

**Volvulus ohne Malrotation  
bei extrem kleinen Frühgeborenen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Hammer, Stefanie Inis

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Warmann

## **Inhaltsverzeichnis**

1	Einleitung .....	10
1.1	Die embryonale Entwicklung des Darms .....	10
1.2	Darmunreife bei Frühgeborenen .....	10
1.3	Wichtige gastrointestinale Erkrankungen bei Frühgeborenen .....	11
1.3.1	Nekrotisierende Enterokolitis – NEC .....	12
1.3.2	Fokale intestinale Perforation – FIP .....	12
1.3.3	Mekoniumpfropfsyndrom.....	13
1.4	Volvulus.....	13
1.4.1	Volvulus mit Malrotation – VMM .....	14
1.4.2	Volvulus ohne Malrotation – VOM.....	15
1.5	Zielsetzung.....	16
2	Kollektiv und Methoden.....	17
2.1	Kollektivbeschreibung .....	17
2.2	Studienbeschreibung .....	17
2.2.1	Datenerhebung.....	17
2.2.2	Statistik .....	21
3	Ergebnisse .....	22
3.1	Vergleich der VOM-Indexpatienten mit der Vergleichsgruppe .....	22
3.1.1	Kollektivbeschreibung.....	22
3.1.1.1	Postmenstruelles Alter bei Geburt .....	23
3.1.1.2	Geburtsgewicht .....	23
3.1.1.3	Komplikationen während des gesamten Krankenhausaufenthalts.....	24
3.1.2	Lebenstag der VOM-Manifestation.....	25
3.1.3	Postmenstruelles Alter bei VOM.....	25
3.1.4	Gewichtsentwicklung bis VOM .....	25
3.1.5	Ernährung bis zum VOM-Ereignis.....	26
3.1.5.1	Oraler Nahrungsaufbau.....	26
3.1.5.2	Nahrungszusammensetzung.....	27
3.1.5.3	Flüssigkeitszufuhr .....	27
3.1.6	Stuhlausscheidung bis zum VOM .....	28
3.1.6.1	Dauer der Mekoniumausscheidung .....	28

3.1.6.2	Stuhlgang .....	29
3.1.7	Pflegerische Interventionen .....	29
3.1.7.1	Bauchmassage.....	30
3.1.7.2	Darmspülungen.....	31
3.1.7.3	Darmrohr.....	32
3.1.8	Beatmung.....	33
3.1.8.1	Dauer der endotrachealen Beatmung.....	33
3.1.8.2	Apnoe-Score .....	33
3.1.8.3	PEEP .....	34
3.1.8.4	Beatmungsform am Ereignistag.....	35
3.1.9	Medikamente .....	37
3.1.9.1	Doxapram.....	37
3.1.9.2	Erythromycin .....	38
3.1.9.3	Infloran.....	39
3.1.9.4	Systemische Kortikosteroide .....	39
3.1.9.5	Katecholamine .....	39
3.1.9.6	Morphin .....	40
3.1.9.7	Transfusionen.....	40
3.2	Vergleich der VOM- mit den NEC-Patienten.....	41
3.2.1	Kollektivbeschreibung.....	41
3.2.2	Postmenstruelles Alter bei Geburt.....	41
3.2.3	Geburtsgewicht.....	42
3.2.4	Postnatales Alter bei Manifestation.....	43
3.2.5	Postmenstruelles Alter bei Manifestation.....	43
3.2.6	Gewicht bei Manifestation.....	44
3.2.7	Blutwerte bei Manifestation .....	44
3.2.8	Symptome bei Manifestation.....	47
3.2.9	Bildgebende Befunde bei Manifestation .....	51
3.2.9.1	Darmwanddicke im Röntgenbild bei Manifestation.....	51
3.2.10	Komplikationen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes.....	54
3.3	Intraoperative Befunde, operatives Vorgehen sowie differenzierte Betrachtung der Todesursache bei den VOM-Patienten .....	55

4	Diskussion .....	57
4.1	Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Veröffentlichungen ...	57
4.1.1	Vergleich Volvulus- mit Kontrollpatienten .....	57
4.1.2	Vergleich VOM- mit NEC-Patienten .....	60
4.2	Diskussion der Methodik .....	61
4.2.1	Relevanz der Fragestellung .....	61
4.2.2	Retrospektives Studiendesign und Fehlermöglichkeiten.....	61
4.2.3	Studienkollektiv und Repräsentativität.....	62
4.3	Ausblick und Konsequenz .....	63
5	Zusammenfassung.....	64
6	Literaturverzeichnis.....	66
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	67
8	Danksagung.....	68

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Geburtsgewicht .....	<b>23</b>
<b>Abbildung 2:</b> Kompletter Nahrungsaufbau .....	<b>26</b>
<b>Abbildung 3:</b> Darmrohrinterventionen in den Tagen d-3 bis d-1 .....	<b>32</b>
<b>Abbildung 4:</b> PEEP > 6 cmH <sub>2</sub> O in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis.....	<b>34</b>
<b>Abbildung 5:</b> Beatmungsform am Ereignistag .....	<b>35</b>
<b>Abbildung 6:</b> HFO-CPAP als Beatmungsform am Manifestationstag.....	<b>36</b>
<b>Abbildung 7:</b> Doxapramgabe vor Manifestation .....	<b>37</b>
<b>Abbildung 8:</b> Doxapramgabe am Manifestationstag.....	<b>38</b>
<b>Abbildung 9:</b> Katecholamingabe vor Manifestation .....	<b>39</b>
<b>Abbildung 10:</b> Morphingabe in den 10 Tagen vor dem Ereignis .....	<b>40</b>
<b>Abbildung 11:</b> Transfusionen in den 10 Tagen vor dem Ereignis .....	<b>40</b>
<b>Abbildung 12:</b> Geburtsgewicht .....	<b>42</b>
<b>Abbildung 13:</b> Postnatales Alter bei Manifestation .....	<b>43</b>
<b>Abbildung 14:</b> Röntgen-Abdomen bei VOM-Manifestation .....	<b>52</b>
<b>Abbildung 15:</b> Röntgen-Abdomen bei NEC-Manifestation.....	<b>53</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Gesamtüberblick des Kollektivs.....	22
<b>Tabelle 2:</b> Postmenstruelles Alter bei Geburt.....	23
<b>Tabelle 3:</b> Geburtsgewicht.....	23
<b>Tabelle 4:</b> Neonatale Komplikationen.....	24
<b>Tabelle 5:</b> Neonatale Komplikationen, die erste nach der 32. postmenstruellen Woche diagnostiziert werden konnten .....	24
<b>Tabelle 6:</b> Postnatales Alter bei Volvulus-Manifestation.....	25
<b>Tabelle 7:</b> Postmenstruelles Alter bei Volvulus-Manifestation.....	25
<b>Tabelle 8:</b> Z-Score-Differenzen zwischen Gewichts-Z-Score bei Geburt und bei Volvulus-Manifestation.....	25
<b>Tabelle 9:</b> Kompletter Nahrungsaufbau .....	26
<b>Tabelle 10:</b> Mittlere Flüssigkeitszufuhr in den Tagen d-10 bis d-4.....	27
<b>Tabelle 11:</b> Mittlere Flüssigkeitszufuhr in den Tagen d-3 bis d-1.....	28
<b>Tabelle 12:</b> Letzte Mekoniumausscheidung .....	28
<b>Tabelle 13:</b> Stuhlfrequenz in den Tagen d-10 bis d-4.....	29
<b>Tabelle 14:</b> Stuhlfrequenz in den Tagen d-3 bis d-1 .....	29
<b>Tabelle 15:</b> Bauchmassagen in den Tagen d-10 bis d-4 .....	30
<b>Tabelle 16:</b> Bauchmassagen in den Tagen d-3 bis d-1 .....	30
<b>Tabelle 17:</b> Darmspülungen in den Tagen d-10 bis d-4 .....	31
<b>Tabelle 18:</b> Darmspülungen in den Tagen d-3 bis d-1 .....	31
<b>Tabelle 19:</b> Darmrohrinterventionen in den Tagen d-10 bis d-4 .....	32
<b>Tabelle 20:</b> Darmrohrinterventionen in den Tagen d-3 bis d-1 .....	32
<b>Tabelle 21:</b> Endotracheale Beatmung vor dem Ereignis .....	33
<b>Tabelle 22:</b> Apnoe-Score in den Tagen d-10 bis d-4.....	33
<b>Tabelle 23:</b> Apnoe-Score in den Tagen d-3 bis d-1 .....	34
<b>Tabelle 24:</b> Maximaler PEEP in den 10 Tagen vor dem Ereignis.....	35
<b>Tabelle 25:</b> Enterale Doxapramgabe in den Tagen d-3 bis d-1 .....	38
<b>Tabelle 26:</b> Kollektivvergleich Volvulus/ Nekrotisierende Enterokolitis .....	41
<b>Tabelle 27:</b> Postmenstruelles Alter bei Geburt.....	41
<b>Tabelle 28:</b> Geburtsgewicht.....	42
<b>Tabelle 29:</b> Postnatales Alter bei Manifestation.....	43

<b>Tabelle 30:</b> Postmenstruelles Alter bei Manifestation.....	<b>43</b>
<b>Tabelle 31:</b> Gewicht bei Manifestation.....	<b>44</b>
<b>Tabelle 32:</b> Blutwerte bei Manifestation .....	<b>44</b>
<b>Tabelle 33:</b> Symptome bei Manifestation.....	<b>48</b>
<b>Tabelle 34:</b> Sonographie .....	<b>51</b>
<b>Tabelle 35:</b> Röntgen.....	<b>51</b>
<b>Tabelle 36:</b> Mittlere maximale Darmwanddicke .....	<b>51</b>
<b>Tabelle 37:</b> Neonatale Komplikationen .....	<b>54</b>
<b>Tabelle 38:</b> Neonatale Komplikationen, die erst nach der 32. postmenstruellen Woche diagnostiziert werden konnten .....	<b>54</b>
<b>Tabelle 39:</b> Intraoperative Befunde, operatives Vorgehen und Outcome der Volvulus- Patienten .....	<b>55</b>



## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
BM	Bauchmassagen
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CMV	Zytomegalievirus
CPAP	continuous positive airway pressure
CrP	C-reaktives Protein
d	Tag
d.h.	das heißt
et al.	et alii, et aliae oder et alia
EW	Entwicklungswoche
FiO2	inspiratorischer Sauerstoffanteil
FIP	fokale intestinale Perforation
g	Gramm
ggf.	Gegebenenfalls
HFO	high frequency oszillation
IL6	Interleukin 6
i.v.	Intravenös
IVH	intraventrikuläre Hirnblutung
JMP	statistische Software von SAS Institute
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
LAE	leukozytenarmes Erythrozytenkonzentrat
ml	Milliliter
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
NIPPV	nasal intermittent positive pressure ventilation
p.o.	peroral; enteral
PEEP	positive end-expiratory pressure
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
pm	Postmenstruell
RPM	Retinopathia prematorum
SIRS	systemisch inflammatorisches Response-Syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
v.a.	vor allem
Vgl.	Vergleich
VOM	Volvulus ohne Malrotation
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Die embryonale Entwicklung des Darms

Die intrauterine Entwicklung des Menschen dauert 38 Wochen. Sie wird in 3 Stadien eingeteilt: Frühentwicklung (1.- 3. Entwicklungswoche (EW)), Embryonalperiode (4.- 8. EW) und Fetalperiode (9.- 38. EW). In der 4. Entwicklungswoche beginnt die kraniokaudale Krümmung des Embryos. Eng mit diesem Entwicklungsschritt ist auch die Darmentwicklung verbunden. Es kommt zu kraniokaudalen Ausstülpungen der Entodermtasche sowie lateralen Abfaltungen des Dottersacks. Mit diesen Aussackungen wird der primitive Darmkanal, der sich von der Buccopharyngealmembran bis zur Kloakenmembran erstreckt, in Vorder-, Mittel- und Enddarm unterteilt. Der Darm steht bis nach dem physiologischen Nabelbruch über den Ductus omphaloentericus mit dem Dottersack in Verbindung.[1]

In der 5. Entwicklungswoche kommt es zur Bildung der Nabelschleife in ventrale Richtung. Durch das rasche Wachstum des Mitteldarms verlagern sich die Darmschlingen temporär nach extraembryonal ins Nabelzölom. Bis zur 10. Entwicklungswoche bleibt dieser physiologische Nabelbruch erhalten. Während sich der Darm ins Abdomen zurückzieht, kommt es zu einer Gesamtdrehung des Darms von  $270^\circ$  um die Achse der A. mesenterica superior.[2]

Dabei dreht sich als erstes der gesamte Nabelschleifenkomplex, d.h. das Duodenum gegen das Treiz'sche Ligamentum,  $90^\circ$  gegen den Uhrzeigersinn um die obere Mesenterialwurzel (A. mesenterica superior).[1, 2]

Darauffolgend kommt es v.a. zur Elongation des Dickdarms. Dieser überkreuzt den Dünndarm und es folgt eine weitere Drehung des Dickdarms um  $180^\circ$ . Das Caecum liegt nach der Rotation unter der Leber im rechten Bauchsitus und steigt durch das Längenwachstum während der Entwicklung in die Fossa iliaca dextra ab. [1, 2]

## 1.2 Darmunreife bei Frühgeborenen

Von einem Frühgeborenen spricht man bei der Geburt eines Kindes vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Neugeborene können auch ohne Berücksichtigung des Reifegrades nach ihrem Geburtsgewicht eingeteilt werden:

- < 2500g : untergewichtige Neugeborene („low birth weight infants“)
- < 1500g : sehr untergewichtige Neugeborene („very low birth weight infants“)
- < 1000g : extrem untergewichtige Neugeborene („extremely low birth weight infants“)

[3]

Die Kapazität des Magens bei Frühgeborenen ist sehr gering. Sie beträgt nur 2- 4ml/kg Körpergewicht am 1. Lebenstag und erreicht nach 7 Tagen ca. 20 ml/kg Körpergewicht. [4]

Pankreatische und intestinale Enzyme zeigen eine geringe Aktivität. Die Nährstoffresorption, v.a. von Monosacchariden und Fetten ist durch unterentwickelte Transportmechanismen mangelhaft.

Auch die Nährstoffverwertung im Intermediärstoffwechsel ist aufgrund der geringeren Aktivität vieler Stoffwechsellzyme herabgesetzt. Der Stoffwechselumsatz ist eingeschränkt und die Metabolisierungswege sind unreif. So können Frühgeborene z.B. L-Histidin, L-Cystin und L- Tyrosin nicht bilden. Dies kann zu vorübergehend erhöhten Konzentrationen von Phenylalanin und Thyroxin im Blut führen. [4]

Die Darminnervation und die damit verbundene intestinale Motilität sind bei Frühgeborenen noch nicht vollständig ausgereift. Eine koordinierte antegrade Peristaltik im Magen-Darm-Trakt wird zusammen mit einer effektiven Saug-Schluck-Koordination zwischen der 30.- 32. Entwicklungswoche erreicht. Dies kann vor allem bei extrem Frühgeborenen zu einer verzögerten Passagezeit der Nahrung im Darm führen.[5]

Die Darmmukosa ist noch sehr vulnerabel. Die normale Darmflora muss sich erst noch entwickeln. Dies macht v.a. Frühgeborene sehr anfällig gegenüber Infektionen.

Sehr frühe enterale Ernährung (möglichst ab dem 1.- 2. Lebenstag), bevorzugt mit Muttermilch, hat auch schon bei sehr kleinen Frühgeborenen einen positiven Effekt auf die Darmentwicklung und das Darmwachstum. Die enterale Immunabwehr wird durch Bestandteile der Muttermilch, wie z.B. Lysozym und Lactoferrin verbessert. Die Nahrungsart und der Zeitpunkt der oralen Nahrungszufuhr nach der Geburt bestimmt das bakterielle Keimspektrum im Darm. Desweiteren werden das intestinale und pankreatische Enzymsystem, die Darmmotilität, die Darmperfusion sowie die adäquate Hormonsekretion positiv beeinflusst. Auch eine Atrophie der Darmschleimhaut wird durch frühe enterale Ernährung verhindert. [5]

Aufgrund der Unreife und erhöhten Vulnerabilität des Darms sind Frühgeborene anfälliger gegenüber Infektionen, Entzündungen und, wie im Folgenden beschrieben, anderen intestinalen Krankheitsbildern.

### **1.3 Wichtige gastrointestinale Erkrankungen bei Frühgeborenen**

7- 10% der Neugeborenen kommen heute als Frühgeborene vor der vollendeten 37. Gestationswoche auf die Welt. Mehrlingsschwangerschaften, Chorioamnionitis, Gestose, toxische Einwirkungen durch z.B. Rauchen während der Schwangerschaft jedoch auch künstliche Befruchtungen können ursächlich sein. [4]

### **1.3.1 Nekrotisierende Enterokolitis – NEC**

Die nekrotisierende Enterokolitis ist eine fulminant nekrotisierende Entzündungsreaktion des Darms, die vor allem zu Darmperforationen führen kann. Sie tritt zu 90% bei Frühgeborenen (v.a. < 28. SSW), selten auch bei reifen Neugeborenen auf. Die strukturelle Unreife des Darms und des Immunsystems bei Frühgeborenen begünstigen ihre Entstehung. [3]

Aufgrund einer Schleimhautschädigung des Darms kommt es zu bakteriellen Translokationen im Darm. Die NEC ist auf einzelne Darmabschnitte begrenzt, selten jedoch auch betrifft sie den ganzen Darm. Sie kann durch Eindringen von Bakterien in die Blutbahn zu einer systemischen Entzündungsreaktion des gesamten Organismus (SIRS) führen. [6] Da das systemisch inflammatorische Response-Syndrom (SIRS) bei der NEC durch eine Infektion entsteht, spricht man von einer Sepsis. Die Ätiologie der NEC ist nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich kommt es zu einer unspezifischen Besiedlung des Darms mit pathogenen Hospitalkeimen und Viren. Diese könnten im Zusammenhang mit genetischer Prädisposition und Substraten (Nahrung) eine Entzündung begünstigen und zu Vasokonstriktion führen. Auf diese Weise kann eine mesenteriale Hypoperfusion erzeugt werden. [3]

Eine NEC tritt frühestens 3 - 10 Tage nach der Geburt auf. Klinisch kommt es zu meist unspezifischen Symptomen wie aufgeblähtes druckschmerzhaftes Abdomen, Nahrungsunverträglichkeit, Apnoen und Bradykardien. Im Stuhl kann Schleim und frisches Blut untergemischt sein. [3]

Die Therapie erfolgt konservativ mit parenteraler Ernährung und Gabe von Antibiotika. In manchen Fällen ist eine Laparotomie notwendig, um nekrotische Darmanteile zu resezieren. Mit einem Enterostoma können distale Darmanteile still gelegt werden. [3]

Vor allem der standardisierte Nahrungsaufbau bevorzugt mit Muttermilch spielt heute bei der Prävention eine wesentliche Rolle. Die Gabe von Probiotika und die Anreicherung der Nahrung mit Arginin, sowie enterale Aminoglykoside und Glukokortikosteroide könnten einen präventiven Effekt haben. [5, 6] Auch vor der Geburt kann durch die Gabe von antenatalen Steroiden zur Prävention der NEC beigetragen werden. [5]

Eine schrittweise Zunahme der enteralen Ernährung und ein früher enteraler Ernährungsbeginn post partum bei Frühgeborenen führen nicht zu einem erhöhten Risiko, eine NEC zu entwickeln. [7]

### **1.3.2 Fokale intestinale Perforation – FIP**

Bei der FIP handelt es sich um eine isoliert Perforation („Stanzdefekt“) meist des terminalen Ileums im sonst gesunden Darm. Sie tritt v.a. in der ersten Lebenswoche bei sehr unreifen und untergewichtigen Frühgeborenen auf. Die Ätiologie ist unklar. [3]

Jedoch wird ein Zusammenhang mit verschiedenen Medikamenten wie Glukokortikoiden, Indomethazin und Ibuprofen beschrieben. [5] Die klinischen Symptome sind unspezifisch und ähneln denen der NEC. [3] Ein ausladendes Abdomen, blasses Hautkolorit, Apnoen, Blutdruckabfall sowie Schreien des Kindes können beobachtet werden. Therapeutisch wird eine Laparotomie durchgeführt, bei der der Defekt übernäht oder ein Teil des Darms reseziert wird. Differenzialdiagnostisch sollte an eine NEC gedacht werden, die sich schon präoperativ durch das radiologische Vorhandensein einer Pneumatosis intestinalis von der FIP abgrenzen lassen könnte. [5]

### **1.3.3 Mekoniumpfropfsyndrom**

Das Mekoniumpfropfsyndrom ist eine verzögerte Darmentleerung durch Mekonumeindickung im terminalen Ileum. Das Eindicken kann aufgrund einer pathologischen Zusammensetzung intestinaler und pankreatischer Sekrete (beispielsweise bei einer zystischen Fibrose (75%)) oder auch durch ein intraluminales Flüssigkeitsdefizit entstehen. Bei Frühgeborenen spielen besonders die Unreife des Darms sowie die eingeschränkte Motilität und somit der mangelhafte Mekoniumtransport eine entscheidende Rolle. 15-20% der an diesem Syndrom erkrankten Kinder sind sehr untergewichtige Frühgeborene ohne zystische Fibrose. [5]

Meist kommt es zum Darmverschluss des terminalen Ileums. Man spricht vom sogenannten Mekoniumileus. [3] Beim komplizierten Mekoniumileus kann es zu Komplikationen wie Nekrosen, Torsionen, Peritonitiden, Perforationen und Atresien kommen. [5] Als erstes Symptom ist das verspätete erste Absetzen des Mekoniums nach mehr als 24 Stunden nach der Geburt anzusehen. Das Abdomen kann distendiert sein. Es kann zu galligen Rückstau in die Magensonde sowie zu Erbrechen kommen.[5]. Auch diese Symptome sind schwierig von anderen gastrointestinalen Erkrankungen abzugrenzen und sollten differenzialdiagnostisch an eine NEC, aber auch einen Volvulus denken lassen. Die Therapie ist zunächst konservativ mit Einläufen. Wenn dies ohne Erfolg bleibt, dann muss das Mekonium operativ entfernt werden. [3]

## **1.4 Volvulus**

Beim Volvulus handelt es sich um die Drehung mobiler Dick- oder Dünndarmschlingen um die Achse des Mesenterialstiels. Dies führt zum Ileus mit langstreckiger Nekrose des Darms. Als erstes wird die venöse, nach einiger Zeit jedoch auch die arterielle Durchblutung des Darms unterbrochen. Der Volvulus kann in allen Altersgruppen auftreten, bevorzugt jedoch bei Neu- und v.a. Frühgeborenen.[8] Auch das Auftreten von intrauterinen Volvuli, die eine sofortige postnatale operative Versorgung erfordern, ist bekannt.[9-12] Bei intrauterinen Volvuli, welche bevorzugt in der 32. bis 36. SSW auftreten, werden die pränatalen Symptome Hydrops fetalis, Aszites und Anämie beschrieben. [12]

Typisch für einen Volvulus ist eine Ileussympomatik. Meist entsteht plötzlich ein akutes Abdomen mit Schreiattacken, galligem Erbrechen oder Reflux in die Magensonde, Abwehrspannung und aufgeblähtem Abdomen. Wenn eine hohe Obstruktion vorliegt, ist das Abdomen nicht gebläht. Häufig manifestieren sich zunächst insbesondere bei Frühgeborenen unspezifische Allgemeinsymptome wie z.B. gehäufte Atempausen oder Veränderungen des Hautkolorits. Mekonium kann trotz Volvulus abgehen. Der Volvulus ist ein rasch progredientes Krankheitsbild, welches ohne sofortige Therapie zu Azidose, Sepsis und Organversagen führt. [3, 13] Ein blutiger Stuhlabgang sowie das Cullen- Zeichen (dunkle Verfärbung der Bauchdecke) sind beschrieben worden. [12]

Die Diagnostik erfolgt radiologisch oder mittels Ultraschall. In aufrechter Position können bei größeren Säuglingen unterschiedliche Befunde auftreten. Häufig findet man eine große Magenblase oder ein Double-Bubble-Phänomen und einen weitgehend luftleeren Bauch[10]. Kranke Frühgeborene werden jedoch nur im Liegen geröntgt. Zu erkennen sind dabei eventuell dilatierte Dünndarmschlingen. Wasserlösliches Kontrastmittel kann über die Magensonde gegeben werden. Damit kann ein abnormer Verlauf des Dünndarms sowie ein eventuell vollständiger Verschluss dargestellt werden. Wenn sich bei der Ultraschalluntersuchung das selten auftretende „Whirlpool-Sign“ oder ein atypischer Verlauf der Mesenterialgefäße, das heißt V.mesenterica superior links der A. mesenterica superior, zeigt, kann dies auf eine Malrotation hindeuten. [14] Desweiteren kann freie Flüssigkeit erkannt werden. Das „coffee bean sign“ zeigt eine Darmobstruktion an. [15]

Beim vollständigen Volvulus handelt es sich um einen kinderchirurgischen Notfall, der durch Laparotomie mit Détorquierung, Débridement und Fixation übermobiler Darmanteile behandelt wird. Eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution ist dringend erforderlich, da Flüssigkeit in das Darmvolumen sezerniert wird, wodurch es zur intravasalen Hypovolämie führen kann. [5]

Volvulus, jedoch auch die nekrotisierende Enterokolitis, können durch die therapeutische Resektion des Darms zum Kurzdarmsyndrom führen. [5]

#### **1.4.1 Volvulus mit Malrotation – VMM**

Meistens liegt die Ursache eines Volvulus bei einer Non- oder Malrotation des Darms oder einer unzureichenden Befestigung des Mesenteriums an der hinteren Bauchwand während der embryonalen Entwicklung. [13] Die Ladd'schen Bänder können zu partiellen oder totalen Obstruktionen des Duodenums führen.[8]

Patienten mit Malrotationen können sehr variable Symptome zeigen. Die Symptomatik erstreckt sich von Erbrechen über Dystrophie, rezidivierendem Ikterus, akutem Abdomen aufgrund von Volvulus bis zur vollständigen Symptomlosigkeit. [8] Die

meisten Lageanomalien des Darms bleiben symptomlos, können jedoch jederzeit zum Volvulus oder mesokolischen inneren Hernien führen.[10]

#### **1.4.2 Volvulus ohne Malrotation – VOM**

Ein Volvulus kann ohne ursächliche Malrotation auftreten. Prädisponierende anatomische Faktoren wie Bänder, Verklebungen, Einschnürungen, Mesenterialdefekte oder Fehlen von segmentaler Darmmuskulatur werden nur selten gefunden.[9, 16, 17] Man spricht in diesen seltenen Fällen von einem sekundären Volvulus.

Der primäre VOM, also ohne offensichtlich anatomische Ursache, ist selten und konnte vor allem bei Frühgeborenen beobachtet werden. Beim VOM des Frühgeborenen handelt es sich überwiegend um einen Volvulus des Dünndarms. In der Literatur wurde eine Unterscheidung zwischen early-onset VOM, nach 3 Lebenstagen (Median), und late-onset VOM, nach 45 Lebenstagen (Median), vorgenommen. [16] Das mediane postmenstruelle Alter der Frühgeborenen bei Geburt wurde bei *M. Drewett et al.* mit 27 Gestationswochen für den late-onset VOM und 32 Gestationswochen für den early-onset VOM angegeben. [16] Bei *K. Billiemaz et al.* lag das postmenstruelle Alter bei Geburt im Durchschnitt bei 28 Gestationswochen. Das durchschnittliche Geburtsgewicht bei *K. Billiemaz et al.* wurde mit 850g angegeben [18], bei *M. Drewett et al.* betrug das mediane Geburtsgewicht 668g. [16] Demnach waren vor allem extrem untergewichtige Neugeborene vom VOM betroffen.

Auch beim Volvulus ohne Malrotation kam es zu einem akuten Abdomen mit gespannter, glänzender Bauchhaut, vermehrter Venenzeichnung, galligem Erbrechen und rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes.[16, 18] Vermehrte Apnoen und Bradykardien wurden beobachtet. [19] Im Stuhl war initial kein Blut zu finden.[16] Erst im fortgeschrittenen Stadium kam es zu Blutbeimengungen im Stuhl und zur Schocksymptomatik mit Zentralisation (schneller Puls, niedriger Blutdruck, Rekapillarierungszeit länger als 2 Sekunden, grau-blasses Hautkolorit, Nagelbettzyanose). [5] Häufig fehlten galliges Erbrechen und blutiger Stuhlgang. Dies erschwerte die Diagnosefindung. Wiederholte abdominale Distensionen, ein plötzlich einsetzendes septisches Krankheitsbild sowie Elektrolytentgleisungen mit Laktatazidose konnten als Hinweise auf einen VOM gewertet werden. [19] Das überblähte Abdomen war allen Kindern gemeinsam.[16]

Eine Atemunterstützung mit CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) wurde als Risikofaktor diskutiert. Die CPAP-Atemunterstützung kann zu überblähten Darmschlingen und daraus folgend zum VOM führen.[16] Auch die Bauchmassage, die bei Frühgeborenen zur Förderung der intestinalen Passage eingesetzt wird, wurde mit der Entstehung eines Volvulus in Verbindung gebracht. [18] Ebenso wurden Zusammenhänge zwischen stagnierendem Wachstum, verzögerter vollständiger

enteraler Ernährung und VOM postuliert. [16, 19] Berichtet wurde außerdem über einen ursächlich segmentaler Defekt in der intestinalen Muskulatur. [17]

Bei sofortiger kinderchirurgischer Intervention sind die Überlebenschancen gut. Allerdings kann es aufgrund der operativen Entfernung großer Darmstrecken zum Kurzdarmsyndrom mit lebenslangen, schwerwiegenden Folgen kommen. [5] Die Schwierigkeit liegt im Erkennen des Krankheitsbildes, da radiologisch keine spezifisch diagnostischen Kriterien gefunden wurden. Meist kann man im Röntgenbild nur eine Dilatation des Dünndarms erkennen. Sonographisch könnte eine Kaliberdifferenz des Dünndarm ein Hinweis auf ein mechanisches Hindernis durch z.B. einen VOM sein. [19]

Differentialdiagnostisch ist der VOM von NEC, Invagination und mechanischem Ileus anderer Ursache durch z.B. Mekonium abzugrenzen. Die Abgrenzung gegenüber der NEC ist besonders wichtig, da bei der NEC im Gegensatz zum VOM zumeist eine konservative Therapie zum Einsatz kommt. [3]

## **1.5 Zielsetzung**

Aufgrund der unzureichende Datenlage und dem Auftreten mehrerer, teils dramatisch verlaufender Fälle von VOM in der Universitätskinderklinik Tübingen wurde diese retrospektive Aufarbeitung durchgeführt. Ziel war es, das Kollektiv der an VOM erkrankten Frühgeborenen genau zu beschreiben und auf dieser Basis mögliche Risikofaktoren zu ermitteln und eventuelle Präventionsstrategien zu formulieren. Es sollte untersucht werden, ob mögliche Frühwarnzeichen und spezifische Krankheitssymptome definiert werden können, um idealerweise in Zukunft eine möglichst rasche und exakte Abgrenzung der Symptomatik zur NEC zu ermöglichen. Die rasche Klärung der Differentialdiagnose ist von großer Wichtigkeit, da im Falle eines Volvulus immer sofort chirurgisch behandelt werden muss, während eine NEC häufig zunächst konservativ therapiert werden kann.



## **2 Kollektiv und Methoden**

### **2.1 Kollektivbeschreibung**

In die retrospektive Studie wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen es in den Jahren 2007 bis 2011 zu einem nachgewiesenen VOM kam. Der VOM trat bei 5 Indexpatienten aus den Jahren 2007, 2010 und 2011 auf. Alle VOM-Patienten hatten ein Geburtsgewicht von unter 1000g und zählten damit zu den extrem untergewichtigen Neugeborenen.

Pro Indexpatient wurden die Daten von 5 Vergleichspatienten, die im selben Jahr geboren wurden, erhoben. Die Vergleichspatienten hatten keine dokumentierten Darmpathologien und wurden so ausgewählt, dass sie hinsichtlich des Gestationsalters sowie des Geburtsgewichts Indexpatienten möglichst ähnlich waren.

Zusätzlich wurden aus den Jahren, in denen die VOM-Patienten in der Neonatologie der Universitätsklinik Tübingen versorgt wurden, alle insgesamt 9 Patienten mit einer NEC erfasst, um die Symptomatik beider Erkrankungen vergleichen zu können.

Insgesamt wurden Daten von 39 Patienten erhoben und ausgewertet.

### **2.2 Studienbeschreibung**

Es handelte sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, bei der die Daten aus Neodat, dem digitalen Archiv der Neonatologie (SAP), sowie bei einer Patientin aus der archivierten Papierakte herausgearbeitet wurden. Das Vorgehen bestand aus der Erstellung einer Exceltabelle, sowie der sich daran anschließenden statistischen Auswertung der Daten mittels JMP.

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Tübingen begutachtete die Studie und es bestanden keine Bedenken gegen ihre Durchführung.

#### **2.2.1 Datenerhebung**

Es wurden Daten für die Indexpatienten, für die jeweiligen Vergleichspatienten, sowie für die NEC-Patienten erhoben.

Die Datenerhebung unterteilte sich wie folgt:

- Demographische Variablen
  - Postmenstruelles Alter bei Geburt
  - Geburtsgewicht in g und Perzentile
  - Geburtslänge in cm und Perzentile
  - Geburtskopfumfang in cm und Perzentile

Diese Daten konnten für alle Patienten aus Neodat übernommen werden.

- Neonatale Komplikationen
  - Intraventrikuläre Hirnblutung
  - Periventrikuläre Leukomalazie
  - Bronchopulmonale Dysplasie
  - Retinopathia praematurorum
  - Zytomegalievirus-Infektion
  - Tod

Es wurde das Auftreten der oben aufgeführten Komplikationen während des gesamten stationären Aufenthalts auf der Neonatologie der Universitätsklinik Tübingen aus den in Neodat archivierten Arztbriefen erfasst.

Eine milde **Bronchopulmonale Dysplasie** bei Frühgeborenen, die vor der 32. Gestationswoche geboren wurden, kann diagnostiziert werden, wenn der Sauerstoffbedarf über mindestens 28 Tage bei  $> 21\%$  liegt und das Frühgeborene ein postmenstruelles Alter von *36 Wochen* erreicht hat oder vorher aus der stationären Behandlung entlassen wurde. [3]

Die augenärztliche Untersuchung zur Diagnosestellung der **Retinopathia praematurorum** findet bei Frühgeborenen erstmals im Alter von 4 - 6 Lebenswochen, jedoch frühestens in einem postmenstruellen Alter von 31 - 32 Wochen statt. [3]

- Daten zur VOM/ NEC-Manifestation (aus Patientenakten)
  - Lebenstag bei Manifestation
  - Postmenstruelles Alter
  - Gewicht in g und Perzentile
  - Länge in cm und Perzentile
  - Kopfumfang in cm und Perzentile

Besondere Beachtung erhielten die Ernährung und die Stuhlausscheidung, die pflegerischen Interventionen, die Beatmung sowie die verabreichten Medikamente bis zum Ereignistag. Als Prodromalzeit waren 3 Tage vor dem Ereignis definiert. Als das Ereignis möglicherweise beeinflussender Zeitraum wurden 10 Tage vor dem Ereignis festgelegt. Bei einigen erfaßten Daten erfolgte demnach eine Unterteilung in 2 Zeiträume: 1 bis 3 Tage vor dem Ereignis und 4 bis 10 Tage vor dem Ereignis.

- Ernährung und Ausscheidung (aus Pflegedokumentation):
  - Lebenstag, an dem eine enterale Nahrungszufuhr von mindestens 140 ml Flüssigkeit/kg KG/d erreicht und danach über mindestens 3 Tage beibehalten wurde
  - Mediane der Flüssigkeitszufuhr in ml/kg KG/d in den Tagen d-10 bis d-4 sowie d-3 bis d-1 vor dem Ereignis

- Nahrungszusammensetzung (prozentualer Muttermilchanteil am Gesamtnahrungsvolumen) in den 10 Tagen vor dem Ereignis
  - Lebenstag, an dem das letzte Mal Mekonium ausgeschieden wurde (auch als Übergangsstuhl dokumentierter Stuhlgang wurde als Mekonium gewertet)
  - Mediane der Stuhlfrequenz pro Tag in den Tagen d-10 bis d-4 sowie d-3 bis d-1 vor dem Ereignis
- Pflegerische Interventionen (aus Pflegedokumentation):
- Mediane der Anzahl der Bauchmassagen pro Tag in den Tagen d-10 bis d-4 sowie d-3 bis d-1 vor dem Ereignis
  - Mediane der Anzahl der Darmspülungen pro Tag in den Tagen d-10 bis d-4 sowie d-3 bis d-1 vor dem Ereignis
  - Mediane der Anzahl der Interventionen mit Darmrohr pro Tag in den Tagen d-10 bis d-4 sowie d-3 bis d-1 vor dem Ereignis
- Beatmung (aus Beatmungsprotokoll):
- Anzahl der Beatmungstage mit endotrachealer Beatmung insgesamt bis zum Tag der Manifestation
  - Durchschnittswert des „roten“ Apnoe-Scores pro Schicht in den 10 Tagen vor dem Ereignis
 

Die Ausprägung der Frühgeborenen-Apnoe-Bradykardie-Symptomatik wird in der Tübinger Neonatologie mit Hilfe eines abteilungsinternen Apnoe-Scores erfasst. Laut Leitlinien der Neonatologie des Universitätsklinikums gilt eine Unterscheidung zwischen „roten“ und „blauen“ Ereignissen mit Abfall der Sauerstoffsättigung oder der Herzfrequenz. Ein rotes Ereignis ist definiert durch Hypopnoe oder Apnoe bedingte Entsättigung ( $SpO_2 \leq 80\%$ ) oder Bradykardie (Herzfrequenz  $\leq 80/\text{min}$ ). Ein blaues Ereignis wird bei Entsättigung oder Bradykardie während pflegerischer Interventionen, Unruhe oder Pressen des Kindes dokumentiert. Je nach notwendiger Intervention werden verschiedene Scores vergeben. Diese bedeuten:

1	=	keine Intervention notwendig, spontane Erholung
2	=	Stimulation, manuelle Inspiration notwendig
3	=	FiO <sub>2</sub> wurde erhöht, das Kind wurde umgedreht
8	=	Beutelbeatmung war notwendig

Je nach Apnoe-Score-Summe innerhalb von 8 Stunden und postmenstruellem Alter des Kindes wird die Apnoe-Bradykardie-Symptomatik behandelt. In der Studie wurde nur der „rot“ dokumentierte Apnoe-Score erfasst.
  - maximaler PEEP (positive end-expiratory pressure) über mindestens eine Stunde in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis

- Anzahl der Beatmungstage insgesamt, an denen folgende CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) -Formen verwendet wurden: blander CPAP, NIPPV (*non invasive positive pressure ventilation*), HFO (high frequency oscillation)-CPAP
- CPAP-Form bei Ereignis
- Anzahl der Beatmungstage, an denen in den 10 Tagen vor dem Ereignis HFO-CPAP angewendet wurde

➤ Medikamente vor und während des Ereignisses (aus Patientenakten):

- Doxapram
- Erythromycin
- Infloran
- systemische Steroide
- Katecholamine
- Morphin

Es wurde erfasst, ob die Medikamente vor und während des Ereignisses verabreicht wurden. Zudem wurden die Anzahl der Tage, an denen sie vor Auftreten der Ereignisse eingesetzt wurden, sowie die Darreichungsform bestimmt. Die aufgeführten Medikamente können einen Einfluss auf die Darmmotilität haben. Die Darreichungsform beeinflusst die direkte oder indirekte Wirkung des Medikaments auf den Darm.

Auch die Anzahl der Gaben von Erythrozytentransfusionen vor und während des Ereignisses wurde zusammengestellt.

➤ Blutwerte bei der Manifestation VOM/ NEC (aus Protokoll der Laborwerte)

- pH-Wert
- base-excess
- Laktat
- pCO<sub>2</sub>
- Natrium
- Kalium
- Thrombozyten
- Leukozyten
- IL6
- CrP
- maximales CrP vom Manifestationstag bis 7 Tage nach Manifestation

Alle Daten wurden in eine Tabelle eingetragen und anschließend zur statistischen Auswertung in das Statistik-Programm JMP übernommen.

Zusätzlich wurden weitere Merkmale bei VOM- und NEC-Patienten aus den Patientenakten erfasst und verglichen:

- klinische Symptome bei Manifestation (v.a. galligem Rückstau in den Magen, blutigen Stuhlgang, Erbrechen und Schreien)
- bildgebende Befunde bei Manifestation mit Erhebung der mittleren maximalen Darmwanddicke bei VOM- und NEC-Manifestation. Außerdem wurde, wenn vorhanden, die mittlere maximale Darmwanddicke auf Röntgenbildern der Vergleichspatienten aus dem gesamten Zeitraum der neonatologischen Behandlung erhoben. Hierzu wurde an Stellen, an denen möglichst langstreckig 2 aneinander angrenzende, mit Luft negativ kontrastierte Darmschlingen zur Darstellung kamen, der Abstand der Luft gefüllten Lumina gemessen. Die Hälfte dieses Abstandes wurde als Darmwanddicke notiert.
- intraoperative Befunde und Folgen
- neonatale Komplikationen

### **2.2.2 Statistik**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm JMP. Im Text wurden vor allem Mediane, Maximum, Minimum und 25% sowie 75% Quantile beschrieben oder graphisch dargestellt. Statistische Signifikanz wurde definiert als  $p \leq 0,05$ . Die Darstellung der Werte erfolgte im Box-Whisker-Plot. Mediane sowie obere und untere Quartile wurden markiert. Die Länge des oberen und unteren Whiskers wurde maximal auf das 1,5-fache des Interquartilsabstands festgelegt. Die Whisker endeten bei dem letzten Wert, der noch innerhalb dieses Abstandes lag.

Der Zwischengruppenvergleich stetiger Werte, die nicht normal-verteilt waren, erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. Der t-Test kam bei stetig normalverteilten Werten zur Anwendung.

Der exakte Test nach Fisher wurde bei 4-Felder-Kontingenztafeln zur Auswertung herangezogen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich der VOM-Indexpatienten mit der Vergleichsgruppe

##### 3.1.1 Kollektivbeschreibung

Insgesamt 5 VOM-Patienten aus den Jahren 2007, 2010 und 2011 konnten in die Studie aufgenommen werden. Jeder Indexpatient wurde jeweils mit 5 Patienten, die im selben Jahr auf der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums behandelt wurden, verglichen. Die Vergleichspatienten hatten ein möglichst ähnliches Geburtsgewicht und postmenstruelles Alter bei Geburt, jedoch keine schwerwiegende Darmerkrankungen während der stationären neonatalen Behandlung. Vorübergehende Störungen der intestinalen Passage, wie sie im Kollektiv sehr unreifer Frühgeborener häufig sind, führten nicht zum Ausschluss von der Kontrollgruppe.

Wie in Tabelle 1 zusammengetragen, waren alle 5 VOM-Patienten weiblich. In der Vergleichsgruppe waren 13 Patienten männlich und 12 weiblich.

**Tabelle 1: Gesamtüberblick des Kollektivs**

Kriterium	Volvulus	Vergleich
<b>Gesamtanzahl der Patienten</b>	5	25
<b>weiblich [Anzahl (prozentualer Anteil)]</b>	5 (100%)	12 (48%)
<b>postmenstruelles Alter bei Geburt [Wochen + Tage]*</b>	24+3	24+6
<b>Geburtsgewicht [g]*</b>	480	570
<b>Körperlänge bei Geburt [cm]*</b>	29	30
<b>Kopfumfang bei Geburt [cm]*</b>	20,5	21,5

*\* Angaben als Median  
g: Gramm; cm: Zentimeter*

In Tabelle 1 sind postmenstruelles Alter, Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt als Median dargestellt. Das postmenstruelle Alter bei Geburt sowie das Geburtsgewicht wurden in den Unterpunkten 3.1.1.1 und 3.1.1.2 statistisch und graphisch weiter ausgewertet.

Bei der Körperlänge sowie dem Kopfumfang der Patienten konnten in den beiden Kohorten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

### 3.1.1.1 Postmenstruelles Alter bei Geburt

**Tabelle 2: Postmenstruelles Alter bei Geburt**

Kohorte	Median*	Minimum - Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	24+3	23+4 – 25+3	23+6 – 25+3
<b>Vergleich</b>	24+6	23+1 – 26+3	24+3 – 25+3

\*Angaben in Wochen + Tage

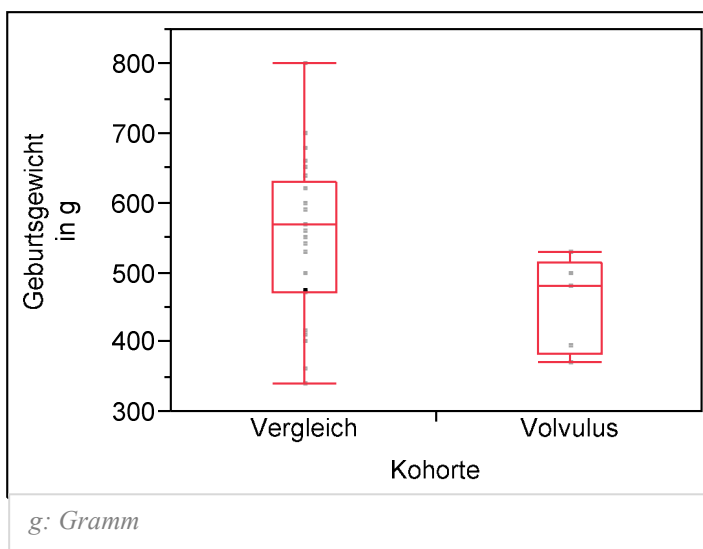
Der p-Wert beim Wilcoxon-Test betrug 0,40. Bei dem postmenstruellen Alter bei Geburt der Patienten lag kein signifikanter Unterschied zwischen den VOM-Patienten und der Vergleichsgruppe vor.

### 3.1.1.2 Geburtsgewicht

**Tabelle 3: Geburtsgewicht**

Kohorte	Median*	Minimum - Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	480	370 – 530	382,5 – 515
<b>Vergleich</b>	570	340 – 800	472,5 – 630

\*Angaben in Gramm



**Abbildung 1: Geburtsgewicht**

Alle Patienten gehörten mit einem Geburtsgewicht von  $\leq 800$ g zu den extrem untergewichtigen Neugeborenen. Die Geburtsgewichte der VOM-Patienten waren mit einem p-Wert von 0,05 beim Wilcoxon-Test signifikant geringer als die Geburtsgewichte der Vergleichspatienten. Die Indexpatienten gehörten zu den

leichtesten extrem untergewichtigen Frühgeborenen, die in der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen in den jeweiligen Jahren versorgt worden waren.

3 der 5 Volvulus-Patienten wurden mit einem Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile als hypotrophe Neugeborene geboren. Die anderen beiden Patientinnen wurden mit einem Geburtsgewicht auf der 15. Perzentile geboren. Auch 60% der Vergleichspatienten wurden mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile geboren und waren demnach hypotroph. Das Verhältnis hypotropher zu eutropher Frühgeborener entsprach in der VOM-Gruppe dem der Vergleichsgruppe.

### 3.1.1.3 Komplikationen während des gesamten Krankenhausaufenthalts

**Tabelle 4: Neonatale Komplikationen**

Komplikation	Volvulus n=5*	Vergleich n=25*
<b>Intraventrikuläre Hirnblutung</b>	0	5 (20%)
<b>Periventrikuläre Leukomalazie</b>	1 (20%)	0
<b>Zytomegalievirusinfektion</b>	2 (40%)	3 (12%)

*\*Angaben als Anzahl (prozentualer Anteil)*

**Tabelle 5: Neonatale Komplikationen, die erste nach der 32. postmenstruellen Woche diagnostiziert werden konnten**

Komplikation	Volvulus n=2* <sup>1</sup> * <sup>2</sup>	Vergleich n=25* <sup>1</sup>
<b>Bronchopulmonale Dysplasie</b>	1 (50%)	11 (44%)
<b>Retinopathia praematurorum</b>	1 (50%)	14 (56%)

*\*<sup>1</sup> Angaben als Anzahl (prozentualer Anteil)*  
*\*<sup>2</sup> 3 Volvulus-Patienten konnten nicht einbezogen werden, da sie in der 32. postmenstruellen Woche verstarben.*

Die Erfassung des Auftretens von intraventrikulärer Hirnblutung (IVH), periventrikulärer Leukomalazie (PVL), (moderater) bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), Retinopathia praematurorum (RPM) und Zytomegalievirus-Infektion (CMV) dient dem Überblick. Bei 2 VOM-Patienten konnte eine CMV-Infektion festgestellt werden. Jedoch waren die CMV-Befunde bei beiden Patienten erst nach dem VOM-Ereignis positiv. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von CMV im Vergleich zu den gematchten Vergleichspatienten (p=0,18). Eine Auswertung zur Häufigkeit des Auftretens von BPD und RPM in Bezug zu VOM konnte nicht erfolgen, da bei 3 Patienten der VOM in der 32. Woche auftrat und sie daraufhin verstarben. Untersuchungen zur Diagnostik von BPD und RPM konnten bei diesen Patienten noch nicht durchgeführt werden. Die Diagnosestellung der (moderaten)



BPD erfolgte frühestens in der 36. Woche. Das RPM-Screening fand in der 31. – 32. postmenstruellen Woche statt. Alle Patienten der Vergleichsgruppe konnten hinsichtlich aller genannten neonatalen Komplikationen ausgewertet werden. Für IVH, PVL und CMV konnte kein Zusammenhang zum VOM festgestellt werden.

### 3.1.2 Lebenstag der VOM-Manifestation

Der VOM ereignete sich bei den Indexpatienten zwischen dem 37. und dem 52. Lebenstag. Der Median lag bei 44. Tagen.

**Tabelle 6: Postnatales Alter bei Volvulus-Manifestation**

	Volvulus 1	Volvulus 2	Volvulus 3	Volvulus 4	Volvulus 5
<b>Lebenstag</b>	37	52	44	44	47

### 3.1.3 Postmenstruelles Alter bei VOM

Beim Auftreten des VOM lag das „korrigierte“ postmenstruelle Alter zwischen 29+1 und 31+4 Wochen. Der Median betrug 31 Wochen.

**Tabelle 7: Postmenstruelles Alter bei Volvulus-Manifestation**

	Volvulus 1	Volvulus 2	Volvulus 3	Volvulus 4	Volvulus 5
<b>Postmenstruelles Alter*</b>	29+1	30+6	31+4	31+3	31
<i>* Angaben in Wochen + Tage</i>					

### 3.1.4 Gewichtsentwicklung bis VOM

**Tabelle 8: Z-Score-Differenzen zwischen Gewichts-Z-Score bei Geburt und bei Volvulus-Manifestation**

Kohorte	Median	Minimum – Maximum	25% - 75% Quantil
<b>Volvulus</b>	-0,15	-2,03 – 0,19	-1,26 – 0,19
<b>Vergleich</b>	-0,43	-1,43 – 0,68	-1,17 – -0,17

Der Z-Score quantifiziert die Abweichung vom Populationsmittelwert in Bezug auf die Standardabweichungen der Referenzpopulation. Je paralleler zur Geburtsperzentile die Entwicklung des Gewichts war, desto mehr nähert sich die Differenz der Gewichts-Z-Score Werte zwischen Geburt und Ereignis dem Wert „0“ an. Somit konnte die

Wachstumsentwicklung in Bezug auf das Gewicht der Indexpatienten und Kontrollpatienten verglichen werden.

In der Indexgruppe sowie in der Vergleichsgruppe kam es nur zu geringen Abweichungen der Z-Score Differenz vom „0“-Wert. Die bedeutet, dass es in beiden Gruppen zu einer annähernd perzentilenparallelen Gewichtszunahme kam. Mit einem p-Wert von 0,50 beim Wilcoxon-Test war kein signifikanter Unterschied der Gewichtsentwicklung zwischen den beiden Kohorten feststellbar.

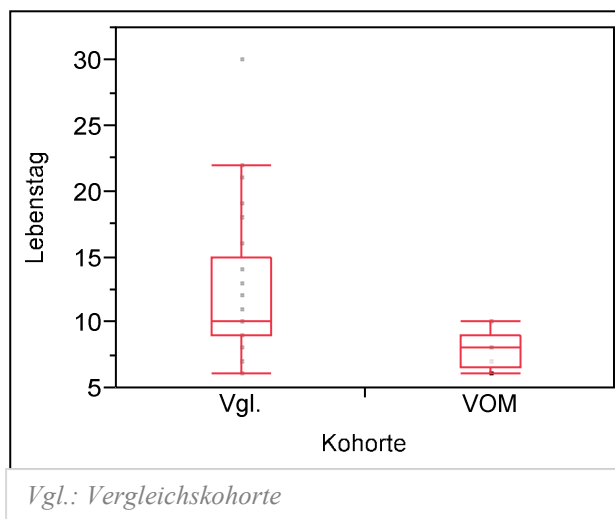
### 3.1.5 Ernährung bis zum VOM-Ereignis

#### 3.1.5.1 Oraler Nahrungsaufbau

**Tabelle 9: Kompletter Nahrungsaufbau**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	8	6 – 10	6,5 – 9
<b>Vergleich</b>	10	6 – 30	9 – 15

\* Angaben als postnatales Alter in Lebenstagen



**Abbildung 2: Kompletter Nahrungsaufbau**

Die Kohorten wurden in Bezug auf den oralen Nahrungsaufbau untersucht. Bestimmt wurde bei jedem Patient der Lebenstag, an dem der Nahrungsaufbau komplett war, das heißt an dem mindestens 140ml/kg KG/d enterale Nahrungszufuhr erreicht waren und dann für mindestens 3 Tage gehalten werden konnten.

Der p-Wert von 0,03 beim Wilcoxon-Test zeigte einen signifikanten Unterschied für die Dauer des Nahrungsaufbaus. Die VOM-Patienten hatten einen signifikant schnelleren Nahrungsaufbau als die Vergleichskohorte.

### 3.1.5.2 Nahrungszusammensetzung

Beim Vergleich der Nahrungszusammensetzung in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis konnte festgestellt werden, dass alle VOM Patienten zu 100% Muttermilch erhalten haben.

Die Vergleichspatienten wurden teilweise ergänzend oder komplett mit Beba FN S1 ernährt. Dennoch lagen die Medianwerte der VOM-Gruppe sowie der Vergleichsgruppe bei 1. Der p-Wert beim Wilcoxon-Test betrug 0,10. Es war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

### 3.1.5.3 Flüssigkeitszufuhr

Es erfolgte der Vergleich der mittleren Flüssigkeitszufuhr in ml/kg KG/d in den Tagen vor dem Ereignis. Unterschieden wurden bei der Erfassung die Tage 10 bis 4 [d-10 – d-4] vor dem Ereignis sowie die Prodromalphase mit den Tagen 3 bis 1 [d-3 – d-1] vor dem Ereignis. Die Grundlage dafür bot die angeordnete Flüssigkeitszufuhr in der Patientenakte.

- In den Tagen -10 bis -4 vor dem Ereignis

**Tabelle 10: Mittlere Flüssigkeitszufuhr in den Tagen d-10 bis d-4**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	163	129 – 170	145,5 – 169
<b>Vergleich</b>	164	130 – 188	155 – 173

\* Angaben in ml/kg KG/d: Milliliter je Kilogramm Körpergewicht pro Tag  
d-10 bis d-4: Zeitraum von 10 bis 4 Tage vor Manifestation

Beim Vergleich der mittleren Flüssigkeitszufuhr in ml/kg KG/d in den Tagen 10 bis 4 vor dem VOM konnte bei beiden Kohorten ein vergleichbarer Median von 163 ml/kg KG/d (VOM-Gruppe) bzw. 164 ml/kg KG/d (Vergleichsgruppe) festgestellt werden. Mit p=0,50 lag kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen vor.

- In den Tagen -3 bis -1 vor dem Ereignis

**Tabelle 11: Mittlere Flüssigkeitszufuhr in den Tagen d-3 bis d-1**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	158	135 – 183	141,5 – 181
<b>Vergleich</b>	169	141 – 183	157,5 – 174,5

\* Angaben in ml/kg KG/d: Milliliter je Kilogramm Körpergewicht pro Tag  
d-3 bis d-1: Zeitraum von 3 Tage bis 1 Tag vor Manifestation

Die mittlere tägliche Flüssigkeitszufuhr in der Prodromalphase zeigte in der VOM-Gruppe einen Median von 158 ml/kg KG/d sowie in der Vergleichsgruppe 169 ml/kg KG/d. Es lag mit einem p-Wert von 0,74 kein signifikanter Unterschied vor.

Beim Vergleich der mittleren täglichen Flüssigkeitszufuhr zwischen den Zeiträumen lag innerhalb der VOM-Gruppe mit einem p-Wert von 0,92 kein signifikanter Unterschied vor.

### 3.1.6 Stuhlausscheidung bis zum VOM

#### 3.1.6.1 Dauer der Mekoniumausscheidung

**Tabelle 12: Letzte Mekoniumausscheidung**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	5	3 – 8	3,5 – 7,5
<b>Vergleich</b>	7	3 – 13	5,5 – 8,5

\* Angaben als postnatales Alter in Lebenstagen

Bei beiden Kohorten wurde der Lebenstag bestimmt, an dem zuletzt Mekonium ausgeschieden wurde. Auch Übergangsstuhl wurde als Mekonium erfasst. Mit einem p-Wert von 0,18 beim Wilcoxon-Test war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

### 3.1.6.2 Stuhlgang

- In den Tagen d-10 bis d-4 vor dem Ereignis

**Tabelle 13: Stuhlfrequenz in den Tagen d-10 bis d-4**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	5	4 - 5	4,5 – 5
<b>Vergleich</b>	5	2 - 6	4 – 5

*\* Angaben als mittlere Stuhlfrequenz pro Tag  
d-10 bis d-4: Zeitraum von 10 bis 4 Tage vor Manifestation*

Der Median der Anzahl der stuhlgefüllten Windeln innerhalb von 24 Stunden lag bei beiden Gruppen im Median bei 5. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $p=0,76$ ).

- In den Tagen d-3 bis d-1 vor dem Ereignis

**Tabelle 14: Stuhlfrequenz in den Tagen d-3 bis d-1**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	4	3 – 6	3 – 6
<b>Vergleich</b>	5	3 – 7	4 – 5,5

*\* Angaben als mittlere Stuhlfrequenz pro Tag  
d-3 bis d-1: Zeitraum von 3 Tage bis 1 Tag vor Manifestation*

Der Median der VOM-Gruppe lag in den Tagen d-3 bis d-1 vor dem VOM bei 4, der Median der Vergleichskohorte bei 5. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten ( $p=0,65$ ).

Zwischen den Zeiträumen lag innerhalb der VOM-Gruppe mit einem p-Wert von 0,66 kein signifikanter Unterschied in der mittleren Stuhlfrequenz vor.

### 3.1.7 Pflegerische Interventionen

Erfasst wurde die Anzahl der dokumentierten Bauchmassagen, Darmspülungen und Darmrohrinterventionen je Patient innerhalb von 24 Stunden. Aus der ermittelten Anzahl von der jeweiligen Intervention pro Tag wurde je Patient die mittlere Anzahl der Interventionen in den Tagen d-10 bis d-4 und d-3 bis d-1 vor dem Ereignis ermittelt.

### 3.1.7.1 Bauchmassage

- In den Tagen d-10 bis d-4 vor dem Ereignis

**Tabelle 15: Bauchmassagen in den Tagen d-10 bis d-4**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	5	4 – 6	4 – 6
<b>Vergleich</b>	4	1 – 6	4 – 5

*\* Angaben als mittlere Anzahl der Bauchmassagen pro Tag d-10 bis d-4: Zeitraum von 10 bis 4 Tage vor Manifestation*

Das Maximum der Mediane der Anzahl der Bauchmassagen je Patient lag bei 6 Bauchmassagen innerhalb von 24 Stunden. Es lag in den Tagen d-10 bis d-4 vor dem VOM-Ereignis kein signifikanter Unterschied im Median der mittleren Anzahl der Bauchmassagen pro Tag zwischen beiden Kohorten vor ( $p=0,24$ ).

- In den Tagen d-3 bis d-1 vor dem Ereignis

**Tabelle 16: Bauchmassagen in den Tagen d-3 bis d-1**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	5	4 – 6	4 – 6
<b>Vergleich</b>	4	0 – 6	3 – 5

*\* Angaben als mittlere Anzahl der Bauchmassagen pro Tag d-3 bis d-1: Zeitraum von 3 Tage bis 1 Tag vor Manifestation*

In der Prodromalphase kam es maximal bei beiden Gruppen im Median zu 6 Bauchmassagen pro Tag. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Bauchmassagen festgestellt werden. Der p-Wert der Mediane betrug 0,29.

Die Mediane der mittleren Anzahl der Bauchmassagen pro Tag in den Tagen d-10 bis d-4 verglichen mit den Medianen der mittleren Anzahl der Bauchmassagen pro Tag in den Tagen d-3 bis d-1 zeigten keine Veränderungen.

### 3.1.7.2 Darmspülungen

- In den Tagen d-10 bis d-4 vor dem Ereignis

**Tabelle 17: Darmspülungen in den Tagen d-10 bis d-4**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	0	0 – 1	0 – 0,5
<b>Vergleich</b>	0	0 – 2	0 – 1

*\* Angaben als mittlere Anzahl der Darmspülungen pro Tag d-10 bis d-4: Zeitraum von 10 bis 4 Tage vor Manifestation*

Der maximale Wert der individuell medianen Anzahl von Darmspülungen innerhalb von 24 Stunden in der VOM-Gruppe betrug 1 Darmspülung pro Tag in den Tagen d-10 bis d-4. Der Median beider Gruppen lag bei 0. Ein signifikanter Unterschied der Mediane der mittleren Anzahl der Darmspülungen pro Tag war mit  $p=0,64$  nicht festzustellen.

- In den Tagen d-3 bis d-1 vor dem Ereignis

**Tabelle 18: Darmspülungen in den Tagen d-3 bis d-1**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	0	0 – 1	0 – 1
<b>Vergleich</b>	0	0 – 2	0 – 0,5

*\* Angaben als mittlere Anzahl der Darmspülungen pro Tag d-3 bis d-1: Zeitraum von 3 Tage bis 1 Tag vor Manifestation*

Mit einem p-Wert von 0,56 lag auch in der Prodromalzeit kein signifikanter Unterschied zwischen der Vergleichsgruppe und der VOM-Gruppe vor.

Ebenso zwischen den Beobachtungszeiträumen, das heißt zwischen den Tage d-10 bis d-4 sowie d-3 bis d-1 vor dem VOM, bestand in der mittleren Häufigkeit von Darmspülungen innerhalb der VOM-Gruppe kein Unterschied.

### 3.1.7.3 Darmrohr

- In den Tagen d-10 bis d-4 vor dem Ereignis

**Tabelle 19: Darmrohrinterventionen in den Tagen d-10 bis d-4**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	0	0 – 3	0 – 2
<b>Vergleich</b>	0	0 – 1	0 – 0

\* Angaben als mittlere Anzahl der Darmrohrinterventionen pro Tag d-10 bis d-4: Zeitraum von 10 bis 4 Tage vor Manifestation

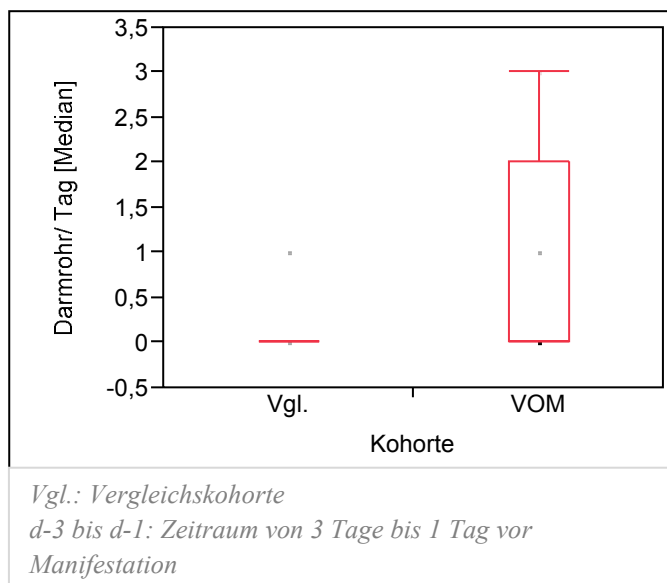
Beim Vergleich zwischen den Indexpatienten und der Vergleichsgruppe fiel kein signifikanter Unterschied in der mittleren Häufigkeit der Interventionen mit Darmrohr pro Tag in den Tagen d-10 bis d-4 vor dem Ereignis auf. Der p-Wert lag bei 0,10.

- In den Tagen d-3 bis d-1 vor dem Ereignis

**Tabelle 20: Darmrohrinterventionen in den Tagen d-3 bis d-1**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	0	0 – 3	0 – 2
<b>Vergleich</b>	0	0 – 1	0 – 0

\* Angaben als mittlere Anzahl der Darmrohrinterventionen pro Tag d-3 bis d-1: Zeitraum von 3 Tage bis 1 Tag vor Manifestation



**Abbildung 3: Darmrohrinterventionen in den Tagen d-3 bis d-1**



Bei den Indexpatienten wurde in den letzten 3 Tagen vor dem VOM signifikant häufiger mit Darmrohr pro Tag interveniert als bei den Vergleichspatienten. Der p-Wert lag bei 0,048.

Die mediane Anzahl der Darmrohrinterventionen pro Tag innerhalb der VOM-Gruppe zeigte keine Veränderungen zwischen den beiden Zeiträumen.

### 3.1.8 Beatmung

#### 3.1.8.1 Dauer der endotrachealen Beatmung

**Tabelle 21: Endotracheale Beatmung vor dem Ereignis**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	7	5 – 17	5,5 – 13,5
<b>Vergleich</b>	7	1 – 22	4,5 – 13

\* Angaben in Tage

Bei der Anzahl der Tage vor dem Ereignistag, an denen die Patienten eine endotracheale Beatmung erhalten haben, ergab sich für beide Kohorten ein Median von 7 Tagen. Bei den VOM-Patienten lag das Minimum bei 5 Tagen und das Maximum bei 17 Tagen. Mit einem p-Wert von 0,8 lag kein signifikanter Unterschied vor.

#### 3.1.8.2 Apnoe-Score

Der Apnoe-Score pro Schicht wurde sowohl im Zeitraum d-10 bis d-4 als auch in der Prodromalphase d-3 bis d-1 als Median je Patient erfasst.

- In den Tagen d-10 bis d-4 vor dem Ereignis

**Tabelle 22: Apnoe-Score in den Tagen d-10 bis d-4**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	8	7 – 12	7 – 10
<b>Vergleich</b>	6	1 – 16	4 – 8

\* Angaben als mittlerer Apnoe-Score pro Schicht  
d-10 bis d-4: Zeitraum von 10 bis 4 Tage vor Manifestation

Mit einem p-Wert von 0,06 lag zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied des medianen Apnoe-Scores pro Schicht für den Zeitraum d-10 bis d-4 vor.

➤ In den Tagen d-3 bis d-1 vor dem Ereignis

**Tabelle 23: Apnoe-Score in den Tagen d-3 bis d-1**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	5	3 – 15	3,5 – 10
<b>Vergleich</b>	6	0 – 16	3,5 – 8,5

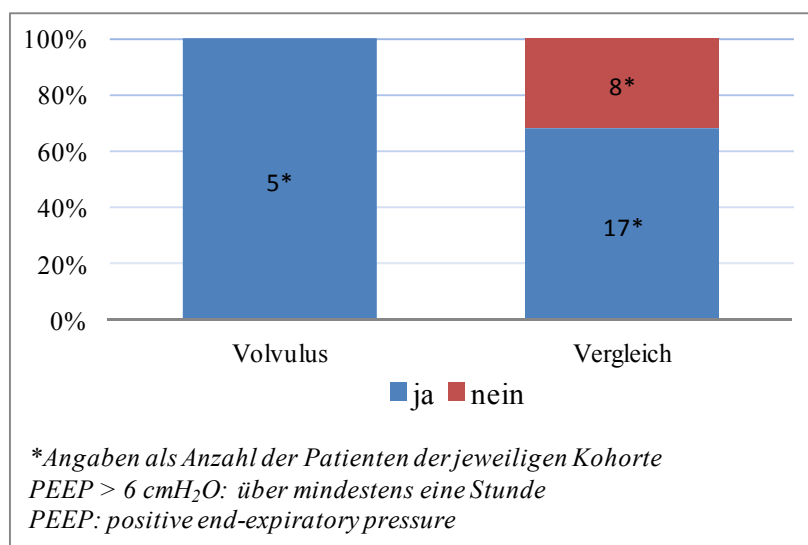
*\* Angaben als mittlerer Apnoe-Score pro Schicht  
d-3 bis d-1: Zeitraum von 3 Tage bis 1 Tag vor Manifestation*

In den Tagen d-3 bis d-1 vor dem Ereignis wurde ein Median der mittleren Apnoe-Scores pro Schicht bei der VOM-Gruppe von 5 und bei der Vergleichsgruppe von 6 berechnet. Ein signifikanter Unterschied der Werte bestand mit  $p=0,56$  nicht.

Auch zwischen den Zeiträumen, d-10 bis d-4 und d-3 bis d-1, bestand innerhalb der VOM-Gruppe mit einem p-Wert von 0,11 kein signifikanter Unterschied.

**3.1.8.3 PEEP**

➤ PEEP > 6 cmH<sub>2</sub>O in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis



**Abbildung 4: PEEP > 6 cmH<sub>2</sub>O in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis**

In Abbildung 4 ist zu erkennen, dass alle VOM Patienten über mindestens eine Stunde innerhalb der 10 Tage vor dem Ereignis einen PEEP größer als 6 mmH<sub>2</sub>O hatten. In der Vergleichsgruppe waren es 17 von insgesamt 25 Patienten. Der 2-seitige p-Wert beim exakten Test nach Fisher betrug 0,29. Demnach lag kein signifikanter Unterschied vor.

- Maximaler PEEP über mindestens eine Stunde innerhalb der letzten 10 Tagen vor dem Ereignis

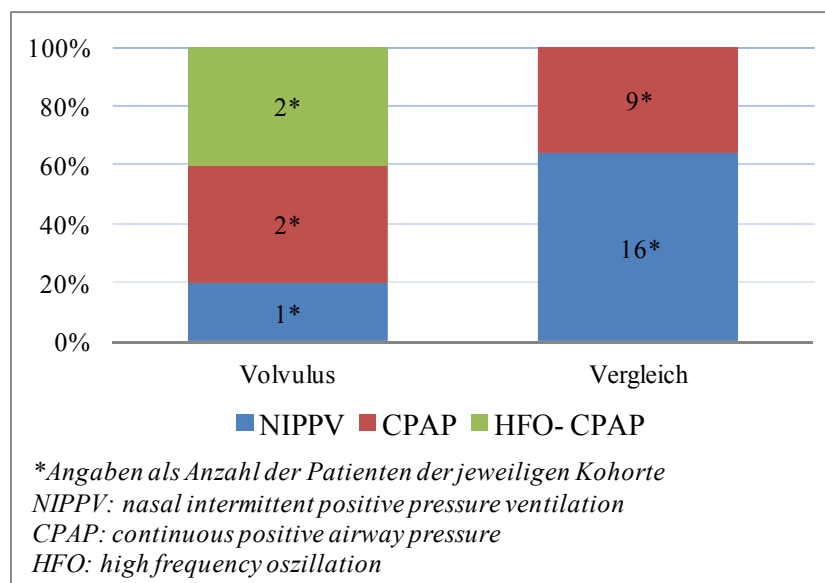
**Tabelle 24: Maximaler PEEP in den 10 Tagen vor dem Ereignis**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	6,5	6,4 – 9	6,4 – 8,25
<b>Vergleich</b>	6,4	5,1 – 8,5	6 – 7,1

\* Angaben in cmH<sub>2</sub>O  
 Maximaler PEEP über mindestens eine Stunde  
 PEEP: positive end-expiratory pressure

Es wurde der maximale PEEP, welcher über mindestens eine Stunde beibehalten wurde, in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis bestimmt. Das Maximum betrug bei der VOM-Gruppe 9 cmH<sub>2</sub>O, bei der Vergleichsgruppe 8,5 cmH<sub>2</sub>O. Ein signifikanter Unterschied konnte bei einem p-Wert von 0,1 nicht festgestellt werden.

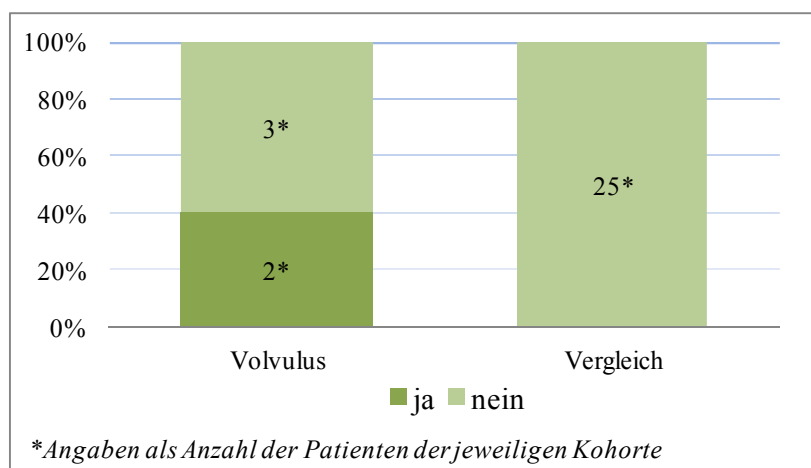
### 3.1.8.4 Beatmungsform am Ereignistag



**Abbildung 5: Beatmungsform am Ereignistag**

Als der VOM auftrat, wurden bei den VOM-Patienten 1 Patient mit NIPPV, 2 Patienten mit CPAP und 2 Patienten mit HFO-CPAP beatmet. In der Vergleichsgruppe wurden 9 Patienten mit CPAP und 16 mit NIPPV beatmet. In dieser Kohorte war am Lebenstag der Manifestation kein HFO-CPAP im Einsatz.

Bei der weiteren Analyse (Abbildung 6) zwischen den beiden Kohorten, ob ein HFO-CPAP am Manifestationstag verwendet wurde oder nicht, war ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Beim 2-seitigen exakten Test nach Fisher wurde der p-Wert mit 0,02 angegeben. Dies bedeutet, dass die VOM-Gruppe am Manifestationstag signifikant mehr HFO-CPAP erhalten hat als die Vergleichsgruppe.



**Abbildung 6: HFO-CPAP als Beatmungsform am Manifestationstag**

Nur die beiden VOM-Patienten, die bei Manifestation des VOM per HFO-CPAP atemunterstützt wurden, erhielten auch in den 10 Tagen vor dem Ereignis eine HFO-CPAP- Atemunterstützung. Der prozentuale Anteil der HFO-CPAP Anwendung in den 10 Tagen vor Manifestation lag bei den beiden VOM-Patienten bei 60% bzw. 90%. Die anderen 3 VOM-Patienten wurden in den 10 Tagen vor dem Ereignis zu 0% per HFO-CPAP atemunterstützt.

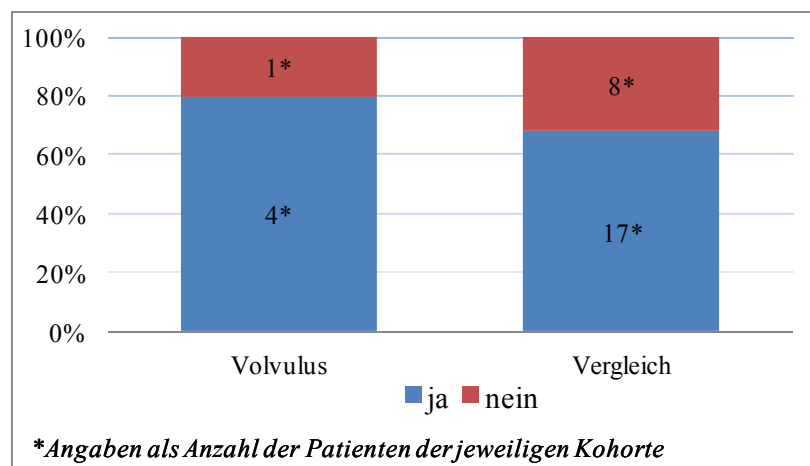
Auch 8 der 25 Vergleichspatienten wurden in den 10 Tagen vor dem Ereignis per HFO-CPAP atemunterstützt. Jedoch lag der prozentuale Anteil der HFO-Anwendung bei allen Vergleichspatienten in diesem Zeitraum bei jeweils maximal 50%.

### 3.1.9 Medikamente

#### 3.1.9.1 Doxapram

##### ➤ Vor VOM

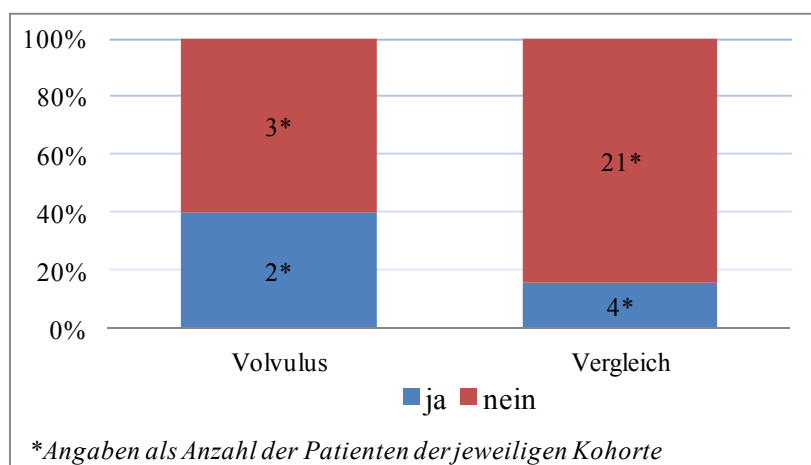
Der Anteil der Kinder, die Doxapram im Zeitraum von der Geburt bis zur Ereignismanifestation erhielten, unterschied sich bei beiden Kohorten nicht signifikant ( $p=1,0$ ). Doxapram wurde an 68% der Patienten der Vergleichsgruppe bzw. an 80% der Patienten der VOM-Gruppe verabreicht.



**Abbildung 7: Doxapramgabe vor Manifestation**

##### ➤ Am Manifestationstag

Wenn man den Anteil der VOM-Patienten, die Doxapram am Manifestationstag erhielten, der Vergleichsgruppe gegenüberstellt, fällt auf, dass 40% der VOM-Patienten jedoch nur 16% der Vergleichs-Patienten Doxapram am Tag des Ereignisses bekamen. Es bestand dennoch kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Doxapramgabe zwischen den beiden Kohorten am Ereignistag ( $p=0,25$ ).



**Abbildung 8: Doxapramgabe am Manifestationstag**

➤ Wurde in den Tagen d-3 bis d-1 Doxapram enteral verabreicht?

**Tabelle 25: Enterale Doxapramgabe in den Tagen d-3 bis d-1**

Doxapram in den Tagen d-3 bis d-1			
	Ja*		Nein*
	intravenös	enteral	
<b>Volvulus</b>	0	2	3
<b>Vergleich</b>	1	8	16

\* Angaben als Anzahl der Patienten der jeweiligen Kohorte  
d-3 bis d-1: Zeitraum von 3 Tage bis 1 Tag vor Manifestation

Ein signifikanter Unterschied, in dem Sinne, dass die VOM-Patienten Doxapram vor allem enteral erhalten hätten, war nicht zu erkennen ( $p=1,0$ ). In der Vergleichsgruppe hatten 9 von 25 Patienten (36%) Doxapram in den 3 Tagen vor dem Ereignis erhalten, jedoch nur einer davon intravenös. In der VOM-Kohorte haben 2 von 5 Patienten (40%) Doxapram erhalten. Beiden VOM-Patienten wurde Doxapram enteral verabreicht.

### 3.1.9.2 Erythromycin

In beiden Kohorten hat keiner der Patienten jemals Erythromycin in der Zeit von Geburt bis zum Ereignis erhalten.

### 3.1.9.3 Infloran

In beiden Gruppen war die Verteilung der Inflorangabe gleich. Alle Patienten, außer die beiden VOM-Patienten aus dem Jahr 2007 und deren 10 zugeteilten Vergleichspatienten, hatten Infloran als Probiotikum erhalten.

### 3.1.9.4 Systemische Kortikosteroide

Keiner der VOM-Patienten hat von Geburt bis zum Ereignis Dexamethason oder ein anderes systemisches Steroid erhalten.

### 3.1.9.5 Katecholamine

2 von 5 Patienten (40%) der VOM-Gruppe haben vor dem Ereignis mindestens einmalig Katecholamine erhalten. Eine der 2 VOM-Patientinnen erhielt Suprarenin 7 Tage vor dem Manifestationsereignis, die andere Patientin 34 Tage vorher. In der Vergleichsgruppe erhielten 6 von 25 Patienten (24%) mindestens einmalig Katecholamine im gesamten Zeitraum vor dem VOM-Manifestationstag. Keiner der Vergleichspatienten bekam Katecholamine in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis. Zwischen der Anzahl der VOM-Patienten und der Anzahl der Vergleichspatienten die Katecholamine erhielten, bestand sowohl im gesamten Zeitraum von Geburt bis zum Ereignis ( $p=0,59$ ) als auch in den 10 Tagen vor der VOM-Manifestation ( $p=0,17$ ), kein signifikanter Unterschied.

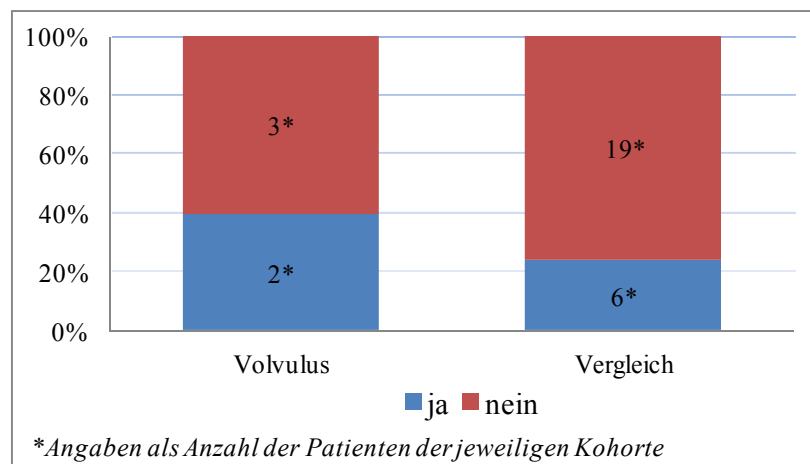


Abbildung 9: Katecholamingabe vor Manifestation

### 3.1.9.6 Morphin

1 von 5 (20%) VOM-Patienten haben in den 10 Tagen vor dem VOM mindestens einmalig Morphin erhalten. Bei der Vergleichsgruppe waren es 3 von 25 (12%). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p=0,54$ ).

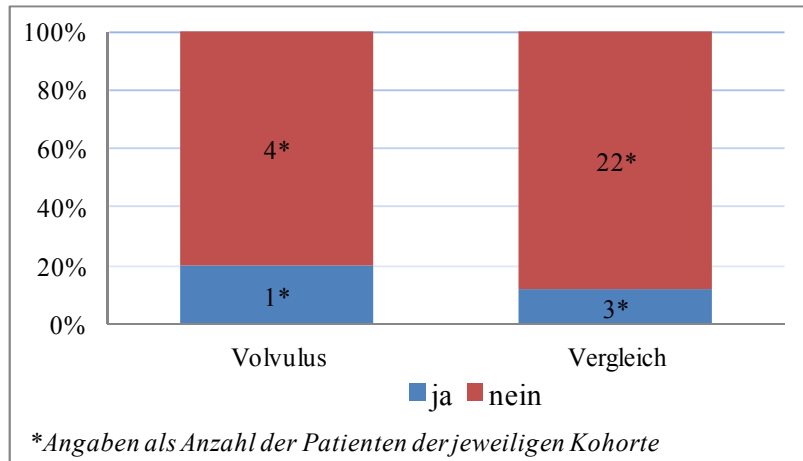


Abbildung 10: Morphingabe in den 10 Tagen vor dem Ereignis

### 3.1.9.7 Transfusionen

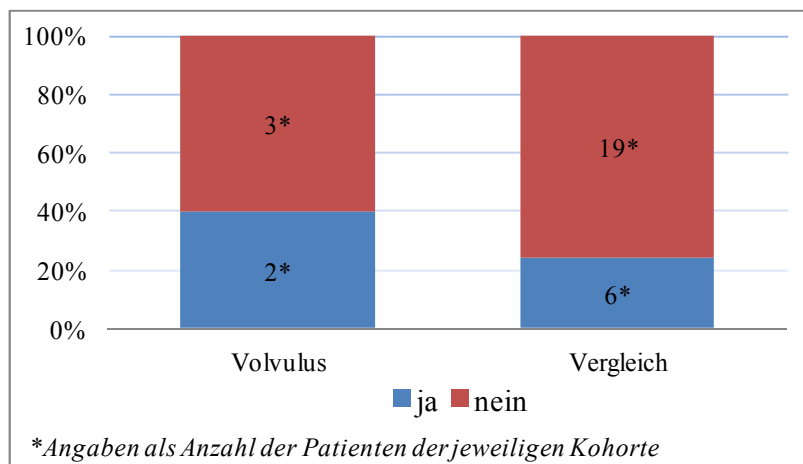


Abbildung 11: Transfusionen in den 10 Tagen vor dem Ereignis

In den letzten 10 Tagen vor dem VOM-Ereignis haben 2 (40%) der Indexpatienten mindestens eine Transfusion erhalten. Die anderen 3 (60%) VOM-Patienten erhielten keine Erythrozytentransfusionen innerhalb der 10 Tage vor dem VOM-Ereignis.



In der Vergleichsgruppe haben 6 (24%) Patienten mindestens eine Transfusion in den 10 Tagen vor dem Ereignis erhalten. 19 (76%) Patienten erhielten keine.

Der Anteil der Patienten, die in den letzten 10 Tagen vor dem VOM-Ereignis eine Transfusion erhielten, war in der Kohorte der Indexpatienten ähnlich. Der p-Wert beim 2-seitigen exakten Test nach Fisher lag bei 0,59.

### 3.2 Vergleich der VOM- mit den NEC-Patienten

#### 3.2.1 Kollektivbeschreibung

**Tabelle 26: Kollektivvergleich Volvulus/ Nekrotisierende Enterokolitis**

Kriterium	Volvulus	NEC
<b>Gesamtanzahl der Patienten</b>	5	9
<b>weiblich [ Anzahl (prozentualer Anteil)]</b>	5 (100%)	7 (78%)
<b>postmenstruelles Alter bei Geburt [ Wochen + Tage ]*</b>	24+3	27
<b>Geburtsgewicht [g]*</b>	480	950
<b>Körperlänge bei Geburt [cm]*</b>	29	33
<b>Kopfumfang bei Geburt [cm]*</b>	20,5	24,5

*\*Angaben als Median  
NEC: Nekrotisierende Enterokolitis; g: Gramm; cm: Zentimeter*

#### 3.2.2 Postmenstruelles Alter bei Geburt

**Tabelle 27: Postmenstruelles Alter bei Geburt**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	24+3	23+4 – 25+3	23+6 – 25+3
<b>NEC</b>	27+0	23+4 – 33+4	24+3 – 32+0

*\* Angaben in Wochen + Tage  
NEC: Nekrotisierende Enterokolitis*

Beim Vergleich des postmenstruellen Alters der VOM- mit den NEC-Patienten bei Geburt ergaben sich die Mediane von 24,4 bzw. 27,0 Schwangerschaftswochen. Das Minimum lag bei beiden Kohorten bei 23,6. Das Maximum lag bei den VOM-Patienten bei 25,4 und bei den NEC-Patienten bei 33,6. Auch wenn VOM-Patienten tendenziell mit geringerem postmenstruellem Alter geboren wurden, bestand kein signifikanter Unterschied im postmenstruellen Alter bei Geburt zwischen den beiden Kohorten (p=0,16).

### 3.2.3 Geburtsgewicht

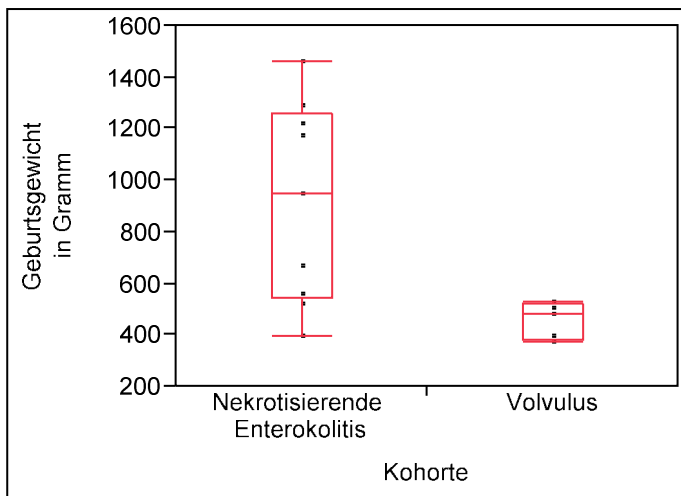


Abbildung 12: Geburtsgewicht

Tabelle 28: Geburtsgewicht

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	480	370 – 530	383 – 515
<b>NEC</b>	950	395 – 1460	540 – 1255

\* Angaben in Gramm  
 NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

Der p-Wert von 0,02 beim Wilcoxon-Test zeigte, dass die VOM-Patienten (480g (370g – 530g)) ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als die NEC-Patienten (950g (395g – 1460g)) hatten.

### 3.2.4 Postnatales Alter bei Manifestation

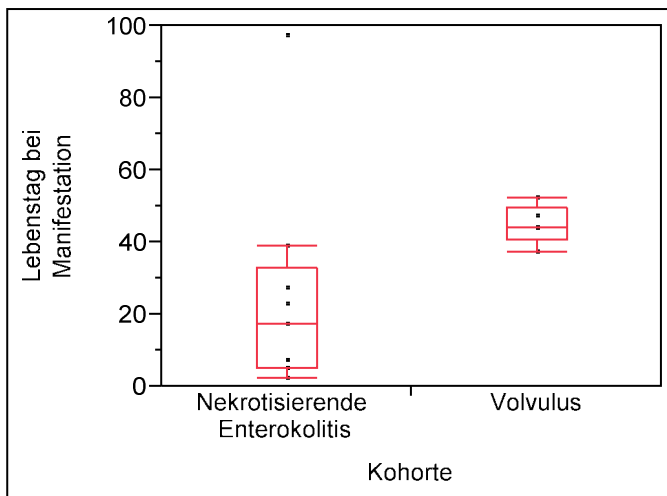


Abbildung 13: Postnatales Alter bei Manifestation

Tabelle 29: Postnatales Alter bei Manifestation

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	44	37 – 52	41 – 50
<b>NEC</b>	17	2 – 97	5 – 33

\* Angaben als postnatales Alter in Lebenstagen  
 NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

Der VOM (44. Lebenstag (37. Lebenstag – 52. Lebenstag)) manifestierte sich signifikant ( $p=0,03$ ) später als die NEC (17. Lebenstag (2. Lebenstag – 97. Lebenstag)).

### 3.2.5 Postmenstruelles Alter bei Manifestation

Tabelle 30: Postmenstruelles Alter bei Manifestation

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	31+0	29+1 – 31+4	30+0 – 31+3
<b>NEC</b>	33+1	24+2 – 38+0	27+4 – 33+6

\* Angaben in Wochen + Tage  
 NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

Das postmenstruelle Alter bei Manifestation von VOM bzw. NEC war ähnlich ( $p=0,74$ ). Die Mediane lagen bei 31 Schwangerschaftswochen für VOM und bei 33+1/7 Schwangerschaftswochen für NEC.

### 3.2.6 Gewicht bei Manifestation

**Tabelle 31: Gewicht bei Manifestation**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
<b>Volvulus</b>	970	790 – 1180	850 – 1085
<b>NEC</b>	1145	670 – 2470	735 – 1948

\* Angaben in Gramm  
 NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

Beim Gewicht zum Zeitpunkt der Manifestation war mit einem p-Wert von 0,64 kein signifikanter Unterschied zu erkennen.

### 3.2.7 Blutwerte bei Manifestation

**Tabelle 32: Blutwerte bei Manifestation**

**pH-Wert (p=0,64)**

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
<b>Volvulus</b>	7,32	6,6 – 7,37	6,88 – 7,36
<b>NEC</b>	7,25	7,0 – 7,34	7,18 – 7,31

**Base excess in mmol/l (p=0,46)**

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
<b>Volvulus</b>	-6,6	-32 – -1,5	-20,35 – -3,1
<b>NEC</b>	-5,6	-21,2 – 5,2	-8,7 – -2,15

**Laktat in mg/dl (p=0,35)**

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
<b>Volvulus</b>	3,3	1,5 – 13,1	1,95 – 10,5
<b>NEC</b>	2,5	0,8 – 6,7	1,75 – 4,95

**pCO2 in mmHg (p=0,29)**

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
<b>Volvulus</b>	46	36,6 – 72,2	37,8 – 63,6
<b>NEC</b>	55	41,2 – 73,7	42,7 – 65,7

#### Natrium in mmol/l (p=0,038)

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
Volvulus	130	130 – 134	130 – 132,5
NEC	135	123 – 149	132,5 – 137,5

#### Kalium in mmol/l (p=0,26)

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
Volvulus	5,2	5 – 6,6	5,05 – 6,05
NEC	4,8	4 – 8	4,15 – 6,35

#### Leukozyten in 1/µl (p=0,84)

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
Volvulus	12090	3080 – 32700	5275 – 23365
NEC	10820	5420 – 15630	5770 – 13635

#### Thrombozyten in 1000/µl (p=0,16)

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
Volvulus	383	305 – 460	333,5 – 450
NEC	176	32 – 864	98 – 484

#### IL6 in ng/l (p=0,16)

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
Volvulus [n/N = 3/5]	393,6	<16 – 401,6	<16 – 401,6
NEC [n/N = 4/9]	663,2	93,6 – 5592	191,8 – 4404

#### CrP in mg/dl (p=0,17)

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
Volvulus [n/N = 4/5]	0,19	0,01 – 7,62	0,01 – 5,81
NEC [n/N = 8/9]	2,11	0,58 – 7,17	0,78 – 4,68

#### Maximales CrP in mg/dl in den 7 Tagen ab Manifestation (p=0,74)

Kohorte	Median	Minimum - Maximum	25% - 75% Quantil
Volvulus	7,62	0,01 – 43,79	2,06 – 34,13
NEC	10,51	2,16 – 28,46	5,91 – 24,72

NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

N: Gesamtanzahl der Patienten der Kohorte; n: in Auswertung einbezogene Anzahl an Patienten aus der Kohorte

Für pH-Wert, base excess, Laktat, Kalium sowie den Entzündungswerten (Thrombozyten, Leukozyten, IL6, CrP) bei Manifestation im Blut ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. Bei der Ermittlung der CrP-Werte konnten nur 4 der 5 Volvulus-Patienten und ebenso nur 8 der 9 NEC-Patienten einbezogen werden, da bei den anderen beiden Patienten am Manifestationstag kein CrP bestimmt worden war. Auch Il6 konnte nicht bei allen Patienten erhoben werden. Der maximale CrP-Wert vom Manifestationstag bis zu 7 Tage nach Manifestation ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Kohorten.

Die Natrium-Werte im Blut der VOM-Patienten waren am Tag der Manifestation signifikant niedriger als die der NEC-Patienten ( $p=0,038$ ).

2 der 5 VOM-Patienten (40%) sowie 2 der 9 NEC-Patienten (22%) hatten bei Manifestation eine Laktatazidose ( $\text{pH} < 7,36$  und Laktat  $> 5\text{mmol/l}$ ). Mit  $p=0,58$  beim 2 seitigen exakten Test nach Fisher zeigte sich kein vermehrtes Auftreten von Laktatazidose bei VOM-Manifestation.

### 3.2.8 Symptome bei Manifestation

Es wurden die in den Patientendokumentationen beschriebenen Symptome erhoben.

Bei VOM-Patientin 1 wurde schon in den 10 Tagen vor VOM-Manifestation ein prall geblähtes Abdomen beschrieben, welches jedoch nach Bauchmassage bzw. Darmrohrintervention weich gewesen sei. Einen Tag vor der Diagnosestellung wurde eine leicht angestrengte Atmung mit erhöhtem Sauerstoffbedarf und Unruhe beim Trinken beschrieben. 12 Stunden vor der Diagnosestellung wurden verminderte Darmgeräusche, sowie ein festes geblähtes Abdomen dokumentiert. Die Patientin wurde mit langem protrahierten Weinen und als schwer zu beruhigend beschrieben. 4 Stunden vor Diagnose waren abdominale Venenzeichnungen und Abwehrspannung dokumentiert wurden. 2 Stunden vor der Diagnose wurde die Patientin als blass und marmoriert beschrieben. Kurz vor Diagnosestellung kam es zu **galligem Rückstau** in die Magensonde. Von den ersten Symptomen bis zur Diagnose dauerte es einen Tag.

Bei VOM-Patientin 2 wurde aufgrund von grünlich-wässrigem Stuhlgang sowie geblähten Abdomen 2 Tage vor der Diagnose eine Sonographie des Abdomens durchgeführt. Es zeigte sich vermehrte intraenterale Flüssigkeit, wenig freie Flüssigkeit sowie keine intramurale Luft. Einen Tag vor der Diagnose wurde die Patientin mit gräulichem Hautkolorit und als „platt“ wirkend mit halbgeöffneten Augen beschrieben. Das Abdomen sei jedoch weich und ohne Resistenzen gewesen. Es kam zu einem **hellgrün-galligen**, dann immer dunkler werdenden **Rückstau** in die Magensonde. Der **Stuhl** sei hart und **blutig** gewesen. Bei Verdacht auf NEC wurde die orale Ernährung eingestellt. Am Tag der Diagnosestellung war die Patientin apathisch. Das Abdomen sei ausladend und kaum eindrückbar jedoch druckempfindlich gewesen. Darmschlingen seien spürbar und keine Darmgeräusche mehr vorhanden gewesen. Es kam zu subcostalen und intercostalen Einziehungen. Peripher war die Patientin kühl. Der Hautturgor war reduziert.

Bei VOM-Patientin 3 kam es innerhalb von 6 Stunden zur Diagnosestellung. Die Patientin wurde mit geblähtem Abdomen und abdominaler Venenzeichnung beschrieben. Sie weinte bei Bauchmassage bis zur Erschöpfung und schrie auch aus dem Schlaf heraus immer wieder kurz auf. Erst postoperativ war ein galliges Erbrechen dokumentiert.

Bei VOM-Patientin 4 wurde 2 Tage vor der Diagnosestellung erstmals Unruhe und Venenzeichnung am Körperstamm beschrieben. Dann wurde das Abdomen als gebläht dokumentiert. Kurz vor Diagnosestellung kam es zu **galligem Rückstau** in die Magensonde.

Bei VOM-Patientin 5 wurde einen Tag vor der Diagnose ein **gelblicher Rückstau** in die Magensonde dokumentiert. Wenige Stunden vor der Diagnose wurde sie als blass mit marmorierten Extremitäten beschrieben. Es zeigten sich abdominale Venenzeichnungen und die Patientin sei unruhig gewesen.

**Tabelle 33: Symptome bei Manifestation**

Patienten	Pflege-dokumentation	Agitation	geblähtes Abdomen	Rückstau/ Erbechen	blutiger Stuhlgang
VOM 1	zunehmender Sauerstoffbedarf blass-marmoriert	++	+ (fest)	galliger Rückstau	-
VOM 2	Augen halb geöffnet; gräuliches Hautkolorit; Hauttugor reduziert; peripher kühl; sub- & intercostale Einziehungen	-	+ (fest)	galliger Rückstau	+
VOM 3	weint bei Bauchmassage bis zur Erschöpfung	++	+ (Venenzeichnung)	-	-
VOM 4	weinerlich bei Pflegemaßnahmen	+	+ (Venenzeichnung)	galliger Rückstau	-
VOM 5	blass; Extremitäten marmoriert	+	+ (Venenzeichnung)	gelblicher Rückstau	-
NEC 1	auffälliges Weinen, dazwischen apathisch; sinkende Sauerstoffsättigung; kolikartige Schmerzen	++	+ (druckschmerzhaft, weich)	Erbechen	-
NEC 2	tachypnoeisch mit subcostalen Einziehungen; Rekapillarisation > 3s	-	+ (erst weich, dann fest & druckschmerzhaft)	galliger Rückstau	+
NEC 3	grau-ikterisches Hautkolorit; dyspnoeisch mit Einziehungen	+++	+ (druckschmerzhaft, weich)	galliger Rückstau	-
NEC 4	zunehmender Sauerstoffbedarf weint bei Bauchmassage;	++	+ (druckschmerzhaft, weich)	galliger Rückstau	-



	nicht belastbar; teils hypo-/ tachypnoeisch				
<b>NEC 5</b>	Resistenz im linken Unterbauch tastbar; septisches Kolorit	+	+(druckschmerz- haft; Venen- zeichnungen)	blutiger Rückstau (später gallig)	-
<b>NEC 6</b>	vermehrtes Pressen; erhöhter Sauerstoffbedarf deutlichen Einziehungen; wirkt leidend	+	+(fest; Venen- zeichnungen)	Erbrechen	+
<b>NEC 7</b>	schreiend aufgewacht; unruhig	++	+(weich; Venen- zeichnung)	-	+
<b>NEC 8</b>	presst vermehrt; wird sehr unruhig; dann erschöpft	+	+(Venen- zeichnung)	Erbrechen	-
<b>NEC 9</b>	kaum Eigenbewegung; blass-gräulich- ikterisch	-	+(druckschmerz- haft; fest)	blutiger Rückstau (später gallig)	-
NEC: Nekrotisierende Enterokolitis VOM: Volvulus ohne Malrotation	apathisch (-) unruhig (+) weinerlich (++) schreiend (+++)	ja (+) nein (-)			

Bei keinem der fünf VOM-Patienten kam es bei der VOM-Manifestation zu Erbrechen. Blutiger Stuhlgang war nur bei 1 von 5 VOM-Patienten dokumentiert. 4 der 5 VOM-Patienten hatten einen galligen Rückstau in der Magensonde.

Bei den NEC-Patienten kam es bei 3 von 9 Patienten zum Erbrechen. Ebenso häufig hatten die NEC-Patienten blutigen Stuhlgang. Galliger Rückstau in die Magensonde wurde bei 5 der 9 NEC-Patienten dokumentiert.

In Bezug auf die klinischen Symptome wie Erbrechen ( $p=0,26$ ), blutiger Stuhlgang ( $p=1,0$ ) und galliger Rückstau ( $p=0,58$ ) gab es beim Vergleich der Anzahl der betroffenen VOM-Patienten zu den betroffenen NEC-Patienten keinen signifikanten Unterschied.

Der Bauch wurde bei allen Patienten beider Kohorten als ausladend mit teils prominenter Venenzeichnung und Druckschmerzhaftigkeit beschrieben. In beiden Gruppen war das Abdomen teils fest eventuell sogar druckschmerzhaft.

Protrahiertes Schreien, Weinerlichkeit oder Unruhe wurde in beiden Kohorten dokumentiert. Ein VOM-Patient war bei Manifestation somnolent und apathisch. Ebenso wurden 2 der NEC-Patienten als passiv und schlapp beschrieben.

Auch bei der Auswertung der weiteren pflegerischen Beschreibung konnte kein signifikanter Unterschied der Symptomatik der beiden Erkrankungen festgestellt werden. Die Patienten wurden in beiden Kohorten als blass, teils marmoriert beschrieben. Der Sauerstoffbedarf nahm zu und es kam zu sub- und intercostalen Einziehungen. Zudem fielen die Patienten häufig dadurch auf, dass sie peripher kühl waren. Bei 3 NEC-Patienten wurden nach vorangegangener Volumengabe ödematöse Einlagerungen an Hand-, Fußrücken bzw. Hinterkopf beschrieben.

### 3.2.9 Bildgebende Befunde bei Manifestation

**Tabelle 34: Sonographie**

Sonographischer Befund	Volvulus*	Nekrotisierende Enterokolitis*
dilatierete Dünndarmschlingen	5 (100%)	2 (22%)
Aszites	1 (20%)	1 (11%)
verminderte Peristaltik	0 (0%)	3 (33%)
Luft in Vena portae	0 (0%)	7 (77%)

\* Angaben als Anzahl (prozentualer Anteil)

**Tabelle 35: Röntgen**

Röntgenologischer Befund	Volvulus*	Nekrotisierende Enterokolitis*
Pneumatis intestinalis	1 (20%)	5 (55%)

\* Angaben als Anzahl (prozentualer Anteil)

Bei allen VOM- Patienten waren in der Sonographie dilatierete Dünndarmschlingen zu erkennen - bei den NEC-Patienten nur bei 2 von 9 Patienten. Aszites konnte nur jeweils bei einem Patienten in beiden Kollektiven sonographisch festgestellt werden. Die verminderte Peristaltik des Darms gab bei 3 von 9 NEC-Patienten einen Hinweis auf die Erkrankung. Außerdem dienten Luft in der Pfortader und Pneumatis intestinalis als Hinweis für eine NEC. Bei VOM-Patienten wurde keine verminderte Peristaltik, keine Luft in der Pfortader und nur einmal eine Pneumatis intestinalis in der bildgebenden Dokumentation vermerkt.

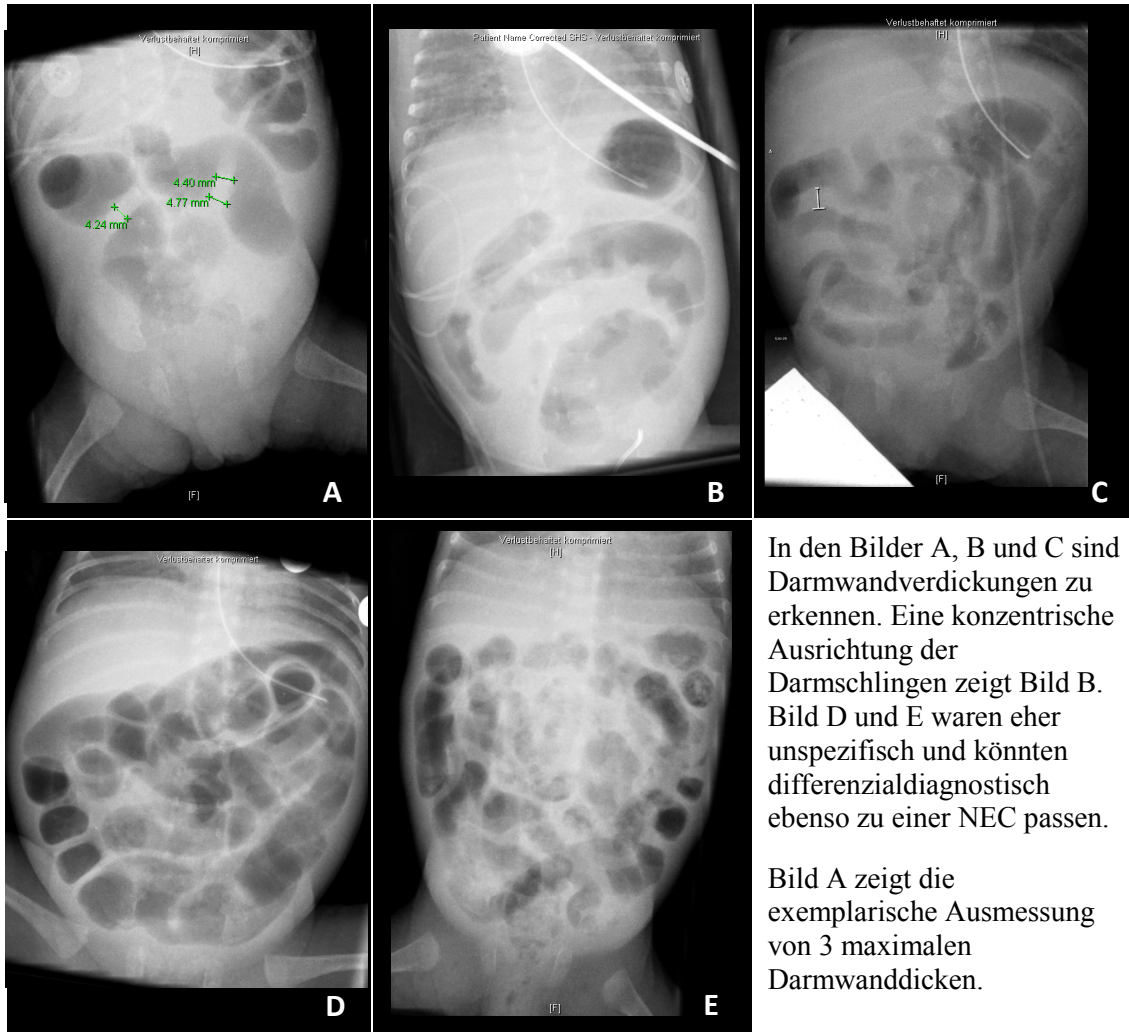
#### 3.2.9.1 Darmwanddicke im Röntgenbild bei Manifestation

**Tabelle 36: Mittlere maximale Darmwanddicke**

Kohorte	Median*	Minimum – Maximum*	25% - 75% Quantil*
Volvulus n=5	1,67	1,23 – 2,23	1,43 – 2,11
NEC n=7 * <sup>1</sup>	0,93	0,55 – 2,10	0,89 – 1,37
Vergleich n=8 * <sup>2</sup>	0,755	0,57 – 0,97	0,585 – 0,8

\* Angaben in Millimeter  
n: Anzahl der ausgewerteten Patienten der Kohorte  
\*<sup>1</sup> Es konnten 7 der 9 NEC-Patienten in die Auswertung einbezogen werden.  
\*<sup>2</sup> 8 der 25 Vergleichspatienten konnten ausgewertet werden. Bei den anderen wurde kein Röntgen-Abdomen gefunden.

Beim Vergleich der Röntgenbilder der VOM-Patienten mit den Röntgenbildern der NEC-Patienten wurde ein signifikant größere mittleren maximalen Darmwanddicke festgestellt ( $p=0,046$ ). Ebenso zeigte sich eine signifikant größere mittleren maximalen Darmwanddicke bei den VOM-Patienten ( $p=0,0032$ ) im Vergleich mit den Vergleichspatienten.

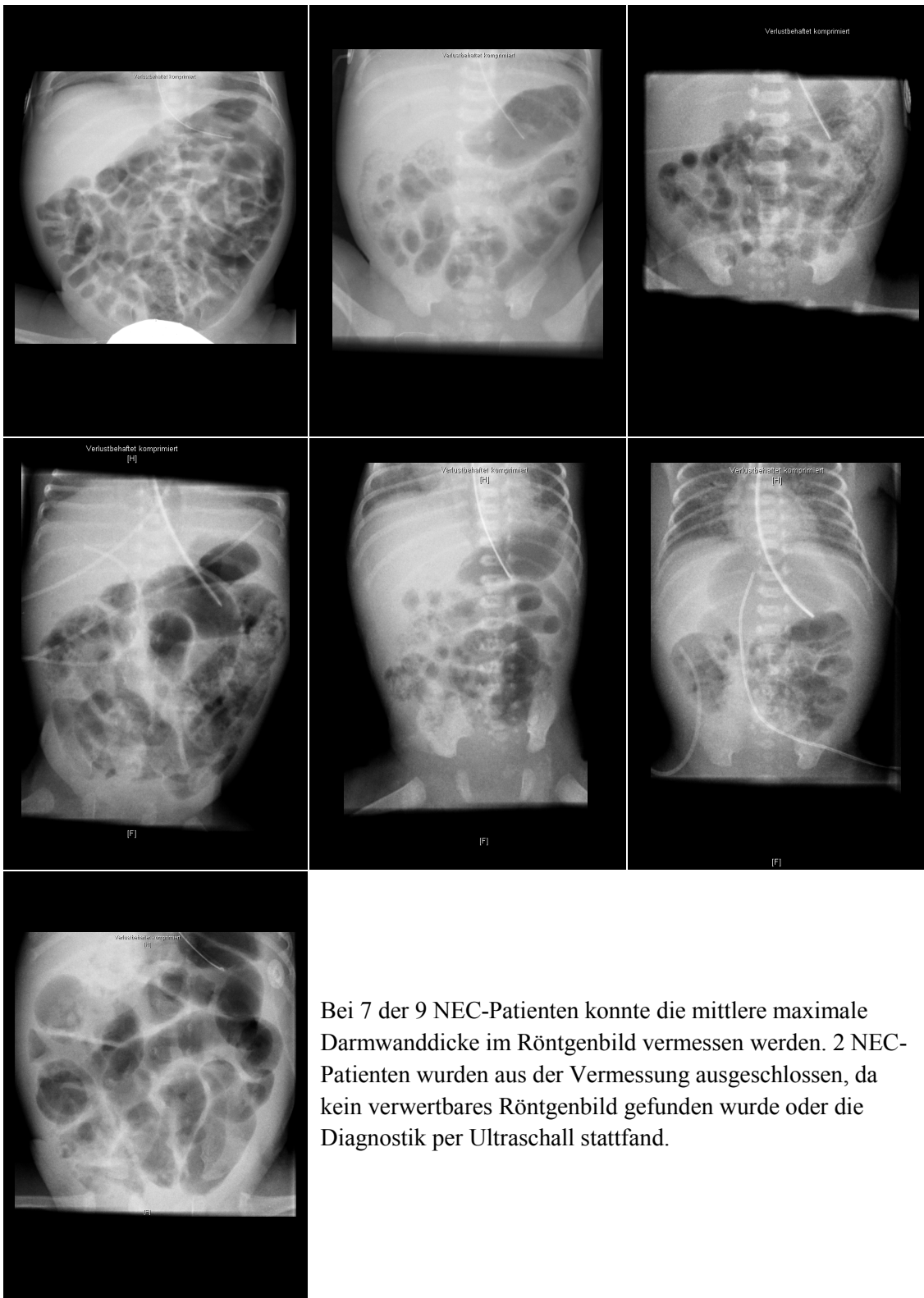


In den Bilder A, B und C sind Darmwandverdickungen zu erkennen. Eine konzentrische Ausrichtung der Darmschlingen zeigt Bild B. Bild D und E waren eher unspezifisch und könnten differenzialdiagnostisch ebenso zu einer NEC passen.

Bild A zeigt die exemplarische Ausmessung von 3 maximalen Darmwanddicken.

Röntgen-Abdomenübersichtsaufnahmen im posterior-anterioren Strahlengang  
 VOM: Volvulus ohne Malrotation; NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

**Abbildung 14: Röntgen-Abdomen bei VOM-Manifestation**



Bei 7 der 9 NEC-Patienten konnte die mittlere maximale Darmwanddicke im Röntgenbild vermessen werden. 2 NEC-Patienten wurden aus der Vermessung ausgeschlossen, da kein verwertbares Röntgenbild gefunden wurde oder die Diagnostik per Ultraschall stattfand.

Röntgen-Abdomenübersichtsaufnahmen im posterior-anterioren Strahlengang  
 NEC: Nekrotisierende Enterokolitis

**Abbildung 15: Röntgen-Abdomen bei NEC-Manifestation**

### 3.2.10 Komplikationen während des gesamten Krankenhausaufenthaltes

**Tabelle 37: Neonatale Komplikationen**

Komplikation	Volvulus n=5*	NEC n=9*
<b>Tod</b>	3 (60%)	2 (22%)
<b>Intraventrikuläre Hirnblutung</b>	0	4 (44%)
<b>Periventrikuläre Leukomalazie</b>	1 (20%)	0
<b>Zytomegalievirusinfektion</b>	2 (40%)	2 (22%)

\* Angaben als Anzahl (prozentualer Anteil)  
 NEC: Nekrotisierende Enterokolitis; n: Anzahl der einbezogenen Patienten

**Tabelle 38: Neonatale Komplikationen, die erst nach der 32. postmenstruellen Woche diagnostiziert werden konnten**

Komplikation	Volvulus n=2*	NEC n=7*
<b>Bronchopulmonale Dysplasie</b>	1 (50%)	3 (43%)
<b>Retinopathia praematurorum</b>	1 (50%)	2 (29%)

\* Angaben als Anzahl (prozentualer Anteil)  
 NEC: Nekrotisierende Enterokolitis; n: Anzahl der einbezogenen Patienten (3 Volvulus-Patienten und 2 Patienten mit einer NEC konnten nicht einbezogen werden, da sie vor oder in der 32. postmenstruellen Woche verstarben)

3 von 5 VOM-Patienten verstarben in Folge des VOM. Bei den NEC- Patienten waren es 2 von 9 Neugeborenen, die an den Folgen verstarben. Eine weitere Differenzierung der Todesursachen der VOM-Patienten erfolgt in Abschnitt 3.3.

Die Tabellen 37. und 38. fassen die Häufigkeiten der folgenden neonatalen Komplikationen zusammen: intraventrikuläre Hirnblutung (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), bronchopulmonale Dysplasie (BPD), Retinopathia praematurorum (RPM) und Zytomegalievirus-Infektion (CMV). Der prozentuale Anteil der CMV-Infektionen bei den VOM-Patienten war zwar größer als bei den NEC-Patienten, dennoch gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,58$ ). Man kann davon ausgehen, dass es keinen Zusammenhang zwischen VOM bzw. NEC und den neonatalen Komplikationen gibt.

Es kam bei keinem der Patienten zu einem Kurzdarmsyndrom (Resektion > 50% des gesamten Dünndarms), da bei den Patienten bei denen ein Anteil von mehr als 50% des Darmes hätte entfernt werden müssen, die Therapie eingestellt wurde.

### 3.3 Intraoperative Befunde, operatives Vorgehen sowie differenzierte Betrachtung der Todesursache bei den VOM-Patienten

**Tabelle 39: Intraoperative Befunde, operatives Vorgehen und Outcome der Volvulus-Patienten**

Patient	intraoperativer Befund	operatives Vorgehen	Outcome
VOM 1	VOM des terminalen Jejunums und fast des gesamten Ileums	Detorquierung und Resektion des betroffenen Darmanteils (ca. 30% des gesamten Dünndarms); Erhalt des Endileums; vorübergehende Anlage eines doppelläufigen Anus praeter	Entlassung nach 115 Tagen
VOM 2	VOM des Endileums unmittelbar vor der Bauhin'schen Klappe	Detorquierung und Resektion des betroffenen Dünndarmanteils (ca. 30% des gesamten Dünndarms) sowie der Ileozäkalklappe; vorübergehende Anlage eines doppelläufigen Ileoscendostomas	Entlassung nach 138 Tagen
VOM 3	<u>1. OP:</u> livide Verfärbung des Dünndarms bis ca. 3 cm vor Bauhin'schen Klappe; Mesenterium commune <u>2. OP:</u> schlechte Perfusion des gesamten Dünndarms <u>3. OP:</u> komplette Dünndarmnekrose	<u>1. OP:</u> Detorquierung des Darms mit unzureichender Reperfusion; Entscheidung zu second-look-Operation <u>2. OP:</u> keine Resektion; Anlage Jejunostoma <u>3. OP:</u> keine Resektion des Darms; Entscheidung zur palliativen Therapie	Tod nach Beendigung der intensivmedizinischen Therapie am 59. Lebenstag
VOM 4	<u>1. OP:</u> VOM im distalen Dünndarm mit livider Verfärbung bis ins Zäkum <u>2. OP:</u> ausgedehnte irreversible Nekrosen im gesamten Dünndarm mit teilweise drohender Perforation; multiple Mesenterialvenenthrombosen	<u>1. OP:</u> Detorquierung; Resektion des betroffenen Dünndarmanteils (ca. 30% des gesamten Dünndarms) sowie Zäkum; Anlage doppelläufiges Ileostoma <u>2. OP:</u> Keine weitere Resektion; Entscheidung zur palliativen Therapie	Tod nach Beendigung der intensivmedizinischen Therapie am 49. Lebenstag

<b>VOM 5</b>	blau-livide Verfärbung des mittleren Dünndarms; kein nekrotischer Anteil	Detorquierung; keine Resektion des lividen Darmanteils	postoperatives Multiorganversagen mit schwerster metabolischer Azidose; Tod nach Beendigung der intensivmedizinischen Therapie am 48. Lebenstag
VOM: Volvulus ohne Malrotation; OP: Operation; ca.: circa; cm: Zentimeter			



## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Veröffentlichungen

#### 4.1.1 Vergleich Volvulus- mit Kontrollpatienten

Bei der Gegenüberstellung des Indexkollektivs mit dem Vergleichskollektiv war trotz vergleichbarem postmenstruellem Alter bei Geburt ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht bei den VOM-Patienten feststellbar. Dies zeigte, dass die VOM-Patienten zumindest in diesem Kollektiv zu den leichtesten der extrem untergewichtigen Frühgeborenen zählten. Die 3 VOM-Patienten, welche als hypotrophe Frühgeborene geboren wurden, verstarben infolge des Volvulus.

Alle VOM-Patienten waren weiblichen Geschlechts.

Der VOM ereignete sich zwischen dem 37. und dem 52. Lebensjahr. Bei den Fällen in der Universitätsklinik Tübingen konnte keine Unterscheidung zwischen einem early-onset (Median 3. Lebensjahr) und late-onset (Median 45. Lebensjahr) VOM wie bei *Drewett et al.* festgestellt werden.

Auffällig ist das ähnliche postmenstruelle Alter bei der Manifestation des VOM bei im Median 31 Wochen (Spannweite 29,1 Wochen – 31,6 Wochen). Vergleichbar war dieses postmenstruelle Alter auch mit dem Zeitpunkt des Auftretens von beschriebenen intrauterinen Volvuli, die von *Ludwiczek et al.* zwischen der 32. und 36. postmenstruellen Woche beobachtet wurden. Aber auch der Volvulus ohne Malrotation bei Frühgeborenen ereignete sich bei *Billiemaz et al.* bei einem postmenstruellen Alter bei Geburt von 27 - 29 Wochen und damit in deren Kollektiv nach durchschnittlich 21 Tagen. Das postmenstruelle Alter der Frühgeborenen mit Volvulus ohne Malrotation bei *Drewett et al.* (Spannweite 30. - 36. postmenstruelle Woche) entsprach in etwa dem postmenstruellen Alter unserer Indexpatienten bei Manifestation des VOM. Es scheint alles darauf hin zu deuten, dass sich der VOM meist erst zwischen der 30. und 35. postmenstruellen Woche ereignet.

Die Gewichtsentwicklung war bei den VOM-Patienten und den gematchten Kontrollpatienten ähnlich. Es konnte kein verzögertes Wachstum der Indexpatienten, wie bei *Drewett et al.* beschrieben [16], festgestellt werden.

Auch wenn man die weiteren neonatalen Komplikationen betrachtet, konnte keine Assoziation mit anderen typischen Komplikationen erkannt werden. Die Inzidenz der postnatalen CMV-Infektion war zwar bei den VOM-Patienten höher als in der Vergleichsgruppe (40% vs. 12%), jedoch bestand kein signifikanter Unterschied. Der CMV-Status wurde erfasst, da sich CMV an verschiedenen Organen manifestieren kann und festgestellt werden sollte, ob ein Zusammenhang zwischen VOM und CMV

bestehen könnte. Immer wieder wird in der Literatur der Zusammenhang zwischen CMV und gastrointestinalen Erkrankungen wie z.B. die NEC diskutiert.[20] Aus diesem Grund war die Beleuchtung des Zusammenhangs zwischen CMV und VOM ein Bestandteil dieser Studie. Das entscheidende Argument, warum die postnatale CMV-Infektion eher keine Rolle bei der Entstehung des VOM gespielt hat, war jedoch, dass die Infektion erst mit Abstand nach dem VOM-Ereignis festgestellt worden war. Zusammenfassend ergibt sich, dass kein Zusammenhang zwischen CMV-Infektion und VOM festgestellt werden konnte. Dennoch bleibt eine Restunsicherheit in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen CMV-Infektion und VOM bestehen, da der Zeitpunkt der Infektionsübertragung nicht sicher festgestellt werden konnte.

Bei den Indexpatienten wurde ein signifikant schnellerer Nahrungsaufbau als in der Vergleichskohorte festgestellt. Dies steht in Kontrast zu der Annahme, dass die VOM-Patienten vermutlich schon beim Nahrungsaufbau Probleme hatten. Bei *Drewett et al.* [16] wurde der verzögerte enterale Nahrungsaufbau mit VOM in Verbindung gebracht. Dies konnte mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Ansonsten zeigten sich zwischen Indexpatienten und Vergleichskohorte in Ernährung und Stuhlfrequenz keine bedeutsamen Unterschiede.

Alle Indexpatienten erhielten in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis zu 100% supplementierte Muttermilch. Nur 15 von 20 Kontrollpatienten erhielten 100% supplementierte Muttermilch. Dennoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bezüglich des Anteils der Kinder mit 100% Muttermilchernährung festgestellt werden.

Auch bei der Flüssigkeitszufuhr in den letzten 10 Tagen vor dem VOM konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Index- und Vergleichsgruppe festgestellt werden. Eine verzögerte Mekoniumausscheidung sowie eine signifikant erniedrigte Stuhlfrequenz vor dem Ereignis, konnte nicht beobachtet werden.

Die Häufigkeit von Bauchmassagen (BM) vor der Manifestation war nicht signifikant höher bei den Indexpatienten (5 BM/d (4 – 6 BM/d)) als bei den Vergleichspatienten (4 BM/d (1 – 6 BM/d)). Dies steht im Gegensatz zu verschiedenen Veröffentlichungen z.B. von *Billiemaz et al.* [18]. Die vorliegende Studie konnte die Annahme, dass Bauchmassagen die Entstehung eines VOM begünstigen könnten, nicht bestätigen. Allerdings konnte mangels Dokumentation die Intensität, mit welcher die Bauchmassage durchgeführt wurde, nicht überprüft werden, so dass die Art der Durchführung einer Bauchmassage eventuell doch einen Einfluss auf die Entstehung eines VOM bei Frühgeborenen haben könnte.

Bei der Analyse der Frequenz der Interventionen mit Darmrohr war eine signifikant vermehrte Anwendung in den letzten 3 Tagen vor dem VOM festzustellen. In bereits veröffentlichter Literatur wurde der VOM nicht mit Darmrohrinterventionen in

Zusammenhang gebracht. Die Anwendung bei so kleinen Frühgeborenen zur symptomatischen Behandlung von Meteorismus könnte jedoch auch eine typische Behandlungsform der Tübinger Abteilung für Neonatologie sein. Der Einfluss dieser Intervention auf das Ereignis ist fraglich, da sich die Intervention auf den Enddarmbereich beschränkt. Jedoch könnte man durch den vermehrten Einsatz dieser Maßnahme, auf einen vermehrten Meteorismus in den Tagen vor dem VOM schließen.

Darmspülungen wurden bei VOM-Patienten in den letzten 10 Tagen vor dem Ereignis nicht vermehrt durchgeführt.

Zur Beurteilung der Atemstabilität vor dem Ereignis konnte der ermittelte Apnoe-Score herangezogen werden. Die VOM-Patienten hatten keinen signifikant erhöhten Apnoe-Score in den Tagen vor dem VOM, jedoch konnte eine Tendenz zu erhöhten Apnoe-Score-Werten vor allem in den Tagen d-10 bis d-4 festgestellt werden ( $p=0,06$ ). Allerdings war diese Tendenz in den Tagen d-3 bis d-1 vor dem Ereignis nicht mehr nachweisbar. In der Prodromalphase war der mittlere Apnoe-Score der VOM-Gruppe sogar geringer als der mittlere Apnoe-Score der Vergleichsgruppe (5 vs. 6).

Zum Zeitpunkt des VOM waren sowohl die VOM-Patienten als auch die Vergleichsgruppe zu 100% nicht mehr endotracheal beatmet worden. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand darin, dass in der Vergleichsgruppe kein Patient mit HFO-CPAP beatmet wurde. In der VOM-Gruppe waren es 2 von 5. Auch der prozentuale Anteil der HFO-CPAP-Atemunterstützung in den 10 Tagen vor dem Ereignis war in der VOM-Gruppe erhöht. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Beatmung über einen HFO-CPAP und dem VOM könnte bestanden haben und sollte zukünftig weiter evaluiert werden.

In der aktuellen Literatur wurde die Atemunterstützung mittels CPAP als möglicher Risikofaktor für einen VOM erwähnt. [16] Eine Unterscheidung in die verschiedenen CPAP-Formen wurde dort nicht vorgenommen. Eventuell wurden die Patienten auch nur mit konventionellem CPAP Atemunterstützt, dies ist in der Arbeit von *Drewett et al.* nicht präzisiert worden. In dem Zeitrahmen des postmenstruellen Alters der VOM-Patienten (Spannweite 29,1 Wochen – 31,6 Wochen) bei Auftreten des VOM werden, zumindest an der Universitätsklinik Tübingen, noch die meisten Frühgeborenen mit CPAP bei der Atmung unterstützt.

Die Hypothese, dass bei der Entstehung eines Volvulus ohne Malrotation vermehrte Darmgasfüllung und damit verbundene Distension von Darmschlingen eine Rolle spielt [16], kann von folgenden Ergebnissen unterstützt werden:

- häufigere Anwendung von HFO-CPAP bei VOM-Patienten (als intensivierete Atemunterstützung)
- vermehrte Manipulation mit Darmrohr bei VOM-Patienten (als potentieller Ausdruck vermehrten Meteorismus)

#### 4.1.2 Vergleich VOM- mit NEC-Patienten

Beim Vergleich der demographischen Variablen der NEC-Patienten mit denen der VOM-Patienten, fiel zunächst ein geringeres postmenstruelles Alter der VOM-Patienten bei Geburt auf. Das Geburtsgewicht war bei den VOM-Patienten ebenfalls signifikant niedriger als bei den Patienten, die im Laufe Ihrer Behandlung in der Neonatologie der Universitätsklinik Tübingen, eine NEC hatten. Da die NEC sich im untersuchten Kollektiv signifikant früher nach Geburt manifestierte als der VOM, waren das postmenstruelle Alter und das Gewicht beim Auftreten der Erkrankungen ähnlich. Es bleibt unklar, ob diese Beobachtung ein Zufallsbefund ist, oder ob spezifische Veränderungen in der Darmentwicklung im postmenstruellen Alter von 31-33 Wochen tatsächlich zu beiden Erkrankungen gleichermaßen prädisponieren.

Als typische Symptomtrias wurden in der Literatur das eingefallene Abdomen, galliger Rückstau in die Magensonde sowie blutiger Stuhlgang bezeichnet. [19] Andere Veröffentlichungen sprachen jedoch von einem distendierten Abdomen als typischem Symptom. [16, 18] Die Patienten unserer Studie mit VOM zeigten vor allem galligen Rückstau in die Magensonde, jedoch kaum Erbrechen, oder blutigen Stuhlgang. Bei allen VOM-Patienten wurde das Abdomen als fest und distendiert beschrieben. Ein eingefallenes Abdomen, wie bei *Mark et al.* erwähnt, war nie dokumentiert worden.

Bei den NEC-Patienten konnten ähnliche Symptome wie bei den VOM-Patienten festgestellt werden. Galliger Rückstau trat etwas seltener auf, während Erbrechen und blutiger Stuhlgang etwas häufiger waren. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Symptomatik zwischen NEC und VOM herausgearbeitet werden.

Auch die Blutwerte bei Manifestation ähnelten sich. Sie waren geprägt durch die systemische Entzündungsreaktion. Nur die Natrium-Werte waren bei den VOM-Patienten signifikant niedriger ( $p=0,038$ ). Dennoch konnte kein signifikant vermehrtes Auftreten von Laktatazidose beim Auftreten des VOM, so wie es bei *Mark et al.* beschrieben wurde, im Vergleich zu NEC beobachtet werden.

In der bildgebenden Diagnostik wiesen alle VOM-Patienten dilatierte Dünndarmschlingen in der Sonographie auf. Jedoch wurde, eventuell wegen Darmgasüberlagerungen, kein wie bei *Pracros et al.* beschriebenes „whirlpool sign“ dokumentiert [14] und schien auch in früheren Berichten bei VOM-Patienten aufgrund vermehrter intraabdominaler Luft schwer nachweisbar zu sein.[18] Freie Flüssigkeit war, im Gegensatz zur Veröffentlichung von *Park et al.*, nur bei einem unserer VOM-Patienten in der Sonographie nachweisbar. Für eine NEC sprach im Rahmen der bildgebenden Verfahren wie auch bei *Neu et al.* vor allem eine geminderte Darmperistaltik, Luft in der Pfortader und eine Pneumatoxis intestinalis.

Ein signifikanter Unterschied wurde bei der Vermessung der Darmwanddicke im Röntgenbild bei Manifestation des VOM bzw. der NEC festgestellt. Sowohl beim Vergleich der mittleren maximalen Darmwanddicke der VOM- mit den NEC-Patienten

bei Manifestation als auch der VOM- mit den Vergleichspatienten war die mittlere maximale Darmwanddicke beim VOM im Röntgenbild signifikant erhöht ( $p=0,046$  bzw.  $p=0,0032$ ). Dieser Unterschied wurde bisher in keiner der veröffentlichten Arbeiten über VOM erwähnt. Vermutlich beruht die verdickte Darmwand beim VOM auf einem venösen Rückstau aufgrund der Torquierung des Darms um den Mesenterialstiel, woraufhin es zur ödematösen Schwellung der Darmwand kommt. Die verdickte Darmwand im Röntgenbild kann bei der Diagnostik einen entscheidenden Hinweis auf einen VOM geben.

3 von 5 VOM-Patienten verstarben an den Folgen des VOM. Bei den NEC-Patienten verstarben 2 von 9 Patienten. Sicherlich spielt zum einen die hochakute Krankheitspathogenese des VOM und zum anderen die extreme Frühgeburtlichkeit der VOM-Patienten eine Rolle. Diese Erfahrungen belegen die hohe Dringlichkeit zu schnellem operativen Handeln bei Verdacht auf einen VOM.

## **4.2 Diskussion der Methodik**

### **4.2.1 Relevanz der Fragestellung**

Dem Erkennen und Identifizieren von Risikofaktoren und spezifischen klinischen Zeichen für einen VOM kommt einer großen Bedeutung zu, weil es sich beim VOM um eine hochakute lebensgefährliche Erkrankung handelt, bei der ein schnelles operatives Vorgehen notwendig ist. Im Gegensatz dazu ist bei der NEC, einer sehr viel häufigeren Komplikation bei unreifen Frühgeborenen, das therapeutische Vorgehen zunächst in der Regel konservativ und besteht aus dem Absetzen der enteralen Nahrungszufuhr sowie der Gabe von Antibiotika, sofern bei Erstdiagnose keine Darmperforation vermutet wird.

Insofern war diese Untersuchung zweifellos wichtig und für zukünftige Frühgeborene mit VOM von Bedeutung. Allerdings konnten keine spezifischen klinischen Zeichen, wie z.B. galliger Rückstau, Erbrechen oder blutiger Stuhlgang, identifiziert werden. Bei der Unterscheidung von VOM zu NEC könnte eine besonders stark verdickte Darmwand im Röntgenbild einen Hinweis auf VOM geben. So waren Darmwanddicken  $> 1,4\text{mm}$  bei den NEC-Patienten in weniger als 25% der Fälle und bei VOM-Patienten in  $>75\%$  der Fälle zu beobachten. Aufgrund der geringen Fallzahlen von VOM- und NEC-Patienten in dieser Studie und der Tatsache, dass die maximale Darmwanddicken bei beiden Krankheitsbildern sehr ähnlich waren ( $2,2\text{mm}$  bei VOM und  $2,1\text{mm}$  bei NEC), bleiben auch nach Abschluss dieser Studie die vorbeschriebenen Schwierigkeiten in der Differenzierung der beiden Krankheitsbilder fortbestehen.

### **4.2.2 Retrospektives Studiendesign und Fehlermöglichkeiten**

Ziel dieser Arbeit war, Risikofaktoren und klinische Zeichen zu präzisieren, weshalb ärztliche Untersuchungsbefunde und Pflegeberichte intensiv untersucht wurden.

Grenzen dieser Arbeit lagen dabei u.a. im retrospektiven Design und der ggf. unvollständigen Dokumentation sowohl von ärztlicher als auch pflegerischer Seite. Dies beschränkte die Aussagekraft einiger Bereiche, da z.B. die Vergabe des Apnoe-Scores im Ermessen und der Genauigkeit der Dokumentation des Pflegepersonals lag. Ebenso beruhte das Erfassen des Lebensstages des letzten Mekoniumabgangs, das heißt, wann ein grünlicher Stuhl noch Mekonium war, auf der subjektiven Einschätzung des Pflegepersonals. Dies war an der teilweise schwankenden Dokumentation zwischen Übergangsstuhl und Mekonium zu erkennen. Eine absolute Objektivierung der Daten war innerhalb dieses Studiendesign mit der vorliegenden Fragestellung nicht möglich.

#### **4.2.3 Studienkollektiv und Repräsentativität**

Alle Patienten wurden aufgrund von Frühgeburtlichkeit mehrere Wochen in der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen behandelt. Dieses monozentrische Studiendesign schränkt die Generalisierbarkeit der Daten ein. Klinikinterne Strukturen und die teilweise Individualität der Dokumentation könnten die Ergebnisse beeinflusst haben.

In die Studie einbezogen wurden alle in der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen behandelten Frühgeborenen, bei denen in den letzten Jahren ein VOM auftrat. 5 Patienten mit VOM wurden in den Jahren 2007, 2010 und 2011 behandelt. Die Patientenanzahl ist als sehr gering einzustufen, wodurch die Wahrscheinlichkeit, Besonderheiten der klinischen Symptomatik herausarbeiten zu können, eingeschränkt war. Ebenso ist die Aussagekraft der Beobachtungen und deren Übertragbarkeit auf andere Patientenkollektive und andere Kliniken eingeschränkt.

Verglichen wurden die 5 VOM-Patienten mit insgesamt 25 möglichst ähnlichen Vergleichspatienten, die in den gleichen Jahren behandelt worden waren, jedoch ohne dass es zu gastrointestinalen Erkrankungen gekommen war. 5 Kontrollpatienten pro Indexpatienten waren ausgewählt worden, um eine repräsentativere Auswahl von Kontrollpatienten zu gewährleisten, als das mit nur 5 Kontrollpatienten der Fall gewesen wäre. Es ist wichtig festzuhalten, dass die Indexpatienten ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als die Vergleichsgruppe hatten. Allein dieser Unterschied könnte die weiteren Vergleiche beeinflusst haben. Insofern sind alle Unterschiede zwischen Index- und Kontrollpatienten mit Vorsicht zu interpretieren.

Auch alle NEC-Patienten aus den Jahren 2007, 2010 und 2011 wurden mit den VOM-Patienten verglichen. Mit insgesamt 9 NEC-Patienten war auch diese Gruppe sehr klein. Wie schon zuvor ist die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächliche Unterschiede zwischen den Gruppen aufgrund der kleinen Stichprobe nicht entdeckt werden konnten, wegen der kleinen Stichprobe erhöht. Außerdem ist auch die Aussagekraft gefundener Unterschiede ggf. nur durch einzelne Patienten bedingt und gar nicht für die jeweilige Patientengesamtheit repräsentativ.

### **4.3 Ausblick und Konsequenz**

Um die hier diskutierten Grenzen des Studiendesigns (monozentrische, retrospektive Untersuchung) der vorliegenden Untersuchung zu überwinden, wurde eine prospektive, deutschlandweite Beobachtungsstudie zum Auftreten von VOM bei kleinen Frühgeborenen für das Jahr 2014 und 2015 gestartet. Es handelt sich dabei um eine prospektive systematische Datenerfassung durch die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). Es sollen populationsbedingte Daten zur Inzidenz des VOM sowie zu frühzeitigen Symptomen und Risikofaktoren ermittelt werden. Es ist zu hoffen, dass bei dieser größeren Erhebung Ergebnisse generiert werden, die die Entwicklung von Präventionsstrategien ermöglichen.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Fall-Kontroll-Studie beschäftigt sich mit der Identifikation von Risikofaktoren und frühen Warnsymptomen bei der Entstehung eines Volvulus ohne Malrotation bei extrem kleinen Frühgeborenen. Eine diagnostische Abgrenzung zur nekrotisierenden Enterokolitis wurde versucht. Dies spielt eine entscheidende Rolle für das weitere therapeutische Vorgehen, da es sich beim VOM sowie bei der NEC um hochakute, fulminant verlaufende Krankheitsbilder handelt, jedoch beim VOM im Gegensatz zur NEC immer eine sofortige operative Intervention notwendig ist.

Für die Ergebnisse der Studie wurden 5 VOM-Patienten mit jeweils 5 Kontrollpatienten und insgesamt 9 NEC-Patienten, aus den Jahren 2007 bis 2011, verglichen.

Die VOM-Patienten gehörten alle zu den extrem untergewichtigen Frühgeborenen. Eine in der Literatur beschriebene Unterscheidung in early-onset und late-onset VOM konnte nicht aufrecht erhalten werden, da der VOM bei allen VOM-Patienten zwischen dem 37. und 52. Lebenstag eintrat. Im Einklang mit früheren Veröffentlichungen lag das mediane postmenstruelle Alter bei Manifestation bei 31. Gestationswochen. Es scheint als würde sich der VOM bei Frühgeborenen v.a. zwischen der 30. und 35. Gestationswoche ereignen. Eine Erklärung, warum der VOM zu diesen Entwicklungswochen in Bezug stehen könnte, wurde bislang nicht gefunden.

Weder ein verspäteter Mekoniumabgang noch eine verminderte Stuhlfrequenz in den Tagen vor dem Volvulus konnten festgestellt werden. Der Nahrungsaufbau war bei den VOM-Patienten sogar schneller abgeschlossen als bei den Vergleichspatienten. Demnach handelte es sich also wahrscheinlich nicht um ein Problem unzureichender Peristaltik.

Im Gegensatz zu früheren Veröffentlichungen konnte die vorliegende Studie die Häufigkeit der Bauchmassagen nicht als Risikofaktor identifizieren.

Die Frequenz der Intervention mit Darmrohr war in den Tagen vor dem VOM signifikant erhöht. Es handelt sich um eine invasive Maßnahme um Meteorismus zu entlasten. Jedoch betrifft diese Maßnahme nur den Enddarmbereich, so dass nicht erklärt werden kann, wie diese Manipulation zu einem Dünndarmvolvulus geführt haben soll. Dennoch kann die erhöhte Frequenz der Darmrohrinterventionen auf vermehrten Meteorismus, welcher einen Risikofaktor für eine Darmtorquierung darstellt, hinweisen.

Bei den VOM-Patienten war der Apnoe-Score in den Tagen vor dem VOM tendenziell, jedoch nicht signifikant, erhöht. Dies könnte als vermehrte Ateminstabilität vor der Manifestation des Volvulus interpretiert werden.



Alle Patienten, sowohl mit einem VOM als auch die Vergleichsgruppe, wurden in den Tagen vor dem Ereignis mit CPAP bei der Atmung unterstützt. Demnach kann allein aus der CPAP-Beatmung, die um die 31. Woche bei Frühgeborenen zur gängigen Beatmungsform zählt, nicht von einem Risikofaktor gesprochen werden. Auffällig ist, dass ein erheblicher Anteil der VOM-Patienten, aber kein Vergleichspatient beim Eintreten des VOM mittels HFO-CPAP atemunterstützt wurde. Ebenso der prozentuale Anteil der mittels HFO-CPAP durchgeführten Atemunterstützung in den 10 Tagen vor dem Ereignis war bei den VOM-Patienten erhöht. Ob HFO-CPAP tatsächlich einen Risikofaktor für einen VOM darstellt, sollte in künftigen Studien untersucht werden.

Die VOM-Patienten wiesen ein geringeres postmenstruelles Alter und Gewicht bei der Geburt als die NEC Patienten auf. Außerdem manifestierte sich die NEC signifikant früher als der VOM.

Als Symptome des VOM konnten bei unseren Patienten vor allem der gallige Rückstau in die Magensonde, jedoch kaum Erbrechen oder blutiger Stuhlgang identifiziert werden. Spezifische klinische Symptome konnten nicht ermittelt werden.

In der Sonographie waren beim VOM dilatierte Dünndarmschlingen zu erkennen. Auf eine NEC hinweisend waren Pneumatosis intestinalis sowie Luft in der Pfortader. In den Röntgenbildern zeigte sich eine signifikant dickere Darmwand bei VOM-Patienten zum Zeitpunkt der Manifestation als bei NEC-Patienten. Auch im Vergleich zu den Kontrollpatienten erschien die mittlere maximale Darmwanddicke bei VOM signifikant vergrößert. Eine stark verdickte Darmwand könnte also zumindest ein Hinweis auf einen VOM sein.

Die Mortalität bei den Patienten mit einem VOM ist mit 3 von 5 Patienten sehr hoch und sollte durch schnelle Diagnostik und therapeutische Intervention verringert werden.

Obwohl die Leitlinien hinsichtlich der Behandlung von Frühgeborenen mittels Bauchmassagen, Darmrohrinterventionen, Darmspülungen, CPAP-Atemunterstützung usw. nicht geändert wurden, gab es in den auf den Untersuchungszeitraum folgenden Jahren bis zum Abschluss dieser Studie Ende 2014 keine weiteren VOM-Fälle bei Frühgeborenen im Universitätsklinikum Tübingen.

Kritisch zu betrachten ist die Subjektivität einiger erhobener Befunde (z.B. die subjektive Einschätzung der betreuenden Schwester, dass eine Manipulation mit einem Darmrohr indiziert ist), die geringe Anzahl an VOM- und NEC-Patienten sowie das signifikant niedrigere Geburtsgewicht der VOM-Patienten im Gegensatz zu ihren Vergleichsgruppen.

Im Anschluss an diese Studie wurde eine prospektive deutschlandweite Beobachtungsstudie zur Erfassung von Inzidenz, klinischer Symptomatik sowie Risikofaktoren des VOM gestartet, um mögliche Präventionsstrategien zu entwickeln und den VOM eindeutiger von anderen gastrointestinalen Erkrankungen abzugrenzen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Bommas-Ebert U., Teubner P. and Voß R., 2006, *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie*, Vol. 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
2. Nürnberger F., *Ontogenese des Menschen*. Available from: <http://elearning.med.uni-frankfurt.de/embryologie/> [letzter Zugriff: Oktober 2014]
3. Maier R.F. and Obladen M., 2011, *Neugeborenenintensivmedizin*, Vol. 8, Springer Verlag, Berlin
4. Menzel K. and Frenzel J., 1988, *Erkrankungen des Neugeborenen*, Vol. 2., VEB Georg Thieme, Leipzig
5. Jorch G. and Hübler A., 2010, *Neonatologie*. Vol. 1., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
6. Neu J. and Walker W.A. (2011), *Necrotizing Enterocolitis*, the new england journal of medicine, p. 364.
7. Leaf A., et al. (2012), *Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial.*, Pediatrics, **129**(5): p. e1260-8.
8. Gortner L., Meyer S. and Sitzmann F.C., 2012, *Duale Reihe - Pädiatrie*, Vol.4, Georg Thieme Verlag., Stuttgart.
9. Usmani S.S. and Kenigsberg K. (1991), *Intrauterine Volvulus Without Malrotation.*, Journal of Pediatric Surgery, **26**(12).
10. Hirner A. and Weise K., 2008, *Chirurgie*. Vol. 2., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
11. Park J.S., et al. (2008), *Intrauterine midgut volvulus without malrotation: diagnosis from the 'coffee bean sign'*, World J Gastroenterol, **14**(9): p. 1456-8.
12. Ludwiczek J., et al. (2013), *Intrauteriner segmentaler Volvulus der „Midgut“-Schleife*. Monatsschr Kinderheilkd, p. 1021 -1026.
13. Roos R., Genzel-Boroviczény O. and Proquitté H., 2008, *Checkliste- Neonatologie*. Vol. 3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
14. Pracros J.P., et al. (1992), *Ultrasound diagnosis of midgut volvulus: the "whirlpool" sign.*, Pediatr Radiol, **22**(1): p. 18-20.
15. Park J.-S., et al. (2008), *Intrauterine midgut volvulus without malrotation: Diagnosis from the 'coffee bean sign'*. World Journal of Gastroenterology, **14**(9): p. 1456.
16. Drewett M. and Burge D.M. (2009), *Late-onset volvulus without malrotation in preterm infants*. J Pediatr Surg, **44**(2): p. 358-61.
17. Morikawa N., et al. (1999), *Intrauterine volvulus without malrotation associated with segmental absence of small intestinal musculature.*, J Pediatr Surg, **34**(10): p. 1549-51.
18. Billiemaz K., et al. (2001), *Volvulus du grêle et grande prématurité*. Archives de pédiatrie
19. Mark S., et al. (2012), *Verfall des Allgemeinzustands eines Frühgeborenen*. Monatsschr Kinderheilkd
20. Tengsupakul S., et al. (2013), *Asymptomatic DNAemia heralds CMV-associated NEC: case report, review, and rationale for preemption*. Pediatrics, **132**(5): p. e1428-34.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Herr Prof. Dr. Franz und Herr Dr. Maas haben die Studie konzipiert und mit mir, Stefanie Hammer, besprochen. Sie haben die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert. Die Ausarbeitung und statistische Auswertung wurde von mir mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. Franz und Herrn Dr. Maas durchgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 05.08.2015

S. Hammer

## **8 Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. Franz bedanken, dass er mir die vorliegende Dissertation unter seiner Leitung ermöglicht und mich während der Erstellung der Arbeit jederzeit unterstützt hat. Vielen Dank für die intensiven Korrekturen und Anregungen sowie die Geduld und das Vertrauen in meine Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Maas, dem Betreuer meiner Dissertation, für die gute und zuverlässige Zusammenarbeit, die anregenden Hilfestellungen und die wertvolle Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation.

Außerdem danke ich meiner Familie, meinen Eltern, meinem Partner Laurent sowie meinem Sohn für ihr Vertrauen, ihre Liebe, ihre Geduld und ihre jahrelange bedingungslose Unterstützung, ohne welche mein Medizinstudium und somit die Erstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.