

# Kann ein Gewichtssprung in Kombination mit einem Anstieg des Interleukin-8 eine nekrotisierende Enterokolitis bei Neonaten vorhersagen?

## Combination of Excessive Weight Gain and Interleukin-8: A Possible Predictor of Necrotising Enterocolitis in Neonates?

### Autoren

F. Neunhoeffer<sup>1</sup>, H. Jansen<sup>2</sup>, R. Goelz<sup>2</sup>, H. Renk<sup>1</sup>, C. Poets<sup>2</sup>, G. Seitz<sup>3</sup>, A. Wacker<sup>2</sup>, T. Orlikowsky<sup>4</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet

### Schlüsselwörter

- Frühgeborene
- nekrotisierende Enterokolitis
- Interleukin-8
- Gewichtszunahme
- Neonate

### Key words

- preterm infants
- necrotising enterocolitis
- interleukin-8
- weight gain
- neonates

eingereicht 12.08.2014

angenommen 14.10.2014

nach Überarbeitung

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395540>  
Online-Publikation: 13.3.2015  
Z Geburtsh Neonatol 2015; 219: 221–226  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0948-2393

### Korrespondenzadresse

**Felix Neunhoeffer**  
Universitätsklinik  
für Kinder- und Jugendmedizin  
Tübingen  
Abteilung II: Kardiologie  
Intensivmedizin Pulmologie  
Hoppe-Seyler-Straße 1  
72076 Tübingen  
Felix.Neunhoeffer@med.uni-tuebingen.de

### License terms



### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Eine Gewichtszunahme vor der klinischen Diagnose einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) wird als prädiktiver Faktor beschrieben. Hypothese: Eine Gewichtszunahme größer 5% am Tag vor dem klinischen Verdacht in Kombination mit einer Erhöhung des Plasma-IL-8 ist prädiktiv für eine NEC.

**Methodik:** In einer Fall-Kontroll-Studie wurden 48 Neugeborene mit NEC Stadium II und III eingeschlossen. Gesamte orale und parenterale Nahrungszufuhr, Ausscheidung und Kinetik von Gewicht und IL-8 wurden dokumentiert.

**Ergebnisse:** 31 Neugeborenen mit NEC-II und 17 Patienten mit NEC-III wurden eingeschlossen. Eine Gewichtszunahme >5% zeigten 35,3% der Neugeborene mit NEC-III, 0% mit NEC-II und 4,2% in der Kontrollgruppe. Das IL-8 hingegen stieg zum Zeitpunkt des V.a. NEC signifikant an [NEC-III (6561,4 pg/ml) vs. NEC-II (326,7 pg/ml) vs. Kontrollgruppe (38,9 pg/ml)  $p < 0,05$ ]. Die Sensitivität von IL-8 war bei NEC-II 87,10% (70,15–96,25) und bei NEC-III 100,00% (80,33–100,00). Die Sensitivität der Gewichtszunahme betrug bei NEC-II 0,00% (0,00–11,32) und bei NEC-III 35,29% (14,30–61,65).

**Schlussfolgerung:** Eine Gewichtszunahme >5% zeigte sich nur in 35,3% der Fälle mit NEC-III. Eine Kombination von Gewichtszunahme und Anstieg des IL-8 verbesserte die Diagnostik einer nicht-

### Abstract

**Background:** Weight gain before the clinical diagnosis of necrotising enterocolitis (NEC) is described as a predictive factor. Hypothesis: Weight gain of more than 5% one day prior to clinical suspicion plus increase of plasma interleukin-8 (IL-8) are predictive for NEC.

**Methods:** 48 infants with diagnosis of NEC stage II and III were enrolled in a case-control study. Oral and parenteral nutrition, diuresis and kinetics of weight and of IL-8 were documented.

**Results:** 31 infants with NEC-II and 17 infants with NEC-III were enrolled. Weight gain >5% occurred in 35.3% of NEC-III, in 0% of NEC-II and in 4.2% of the control group. IL-8 increased significantly [NEC-III (6561.4 pg/mL) vs. NEC-II: (326.7 pg/mL) vs. control group (38.9 pg/mL);  $p < 0.05$ ]. Sensitivity of IL-8 in NEC-II was 87.10% (70.15–96.25) and in NEC-III 100.00% (80.33–100.00). Sensitivity of weight gain was 0.00% (0.00–11.32) in NEC-II and 35.29% (14.30–61.65) in NEC-III.

**Conclusion:** Weight gain >5% was found in only 35.3% of the cases with NEC-III. Combination of weight gain and IL-8 did not improve the diagnosis of NEC.

### Einleitung

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC), eine progressiv-entzündliche gastrointestinale Erkrankung unklarer Ätiologie, ist ein Hauptgrund für die hohe Mortalität und Morbidität bei Früh- und Neugeborenen [2]. Die Inzidenz der NEC wird auf bis zu 5% beziffert, die Mortalität liegt zwischen 20% und 62% [3–9]. Die NEC manifestiert sich bei reifen Neugeborenen meistens be-

reits in den ersten Lebenstagen, bei Frühgeborenen eher spät (14.–21. Lebenstag) [10, 11]. Die frühzeitige Diagnose einer NEC ist aufgrund des foudroyanten Verlaufs wichtig, aber aufgrund unspezifischer klinischer Symptome im Anfangsstadium schwierig [2, 12].

Morag et al. fand bei 17 Neonaten im NEC-Stadium III einen durchschnittlichen Gewichtssprung von 5,1% vom Tag –1 auf Tag 0 (Diagnosetag), während die Kontrollgruppe eine durchschnittli-

che Gewichtszunahme von 1,2% aufwies [4]. Keines der Neugeborenen mit nachgewiesener NEC verlor in diesem Zeitraum an Gewicht. Die Autoren zeigten sich optimistisch, den Gewichtsprung als „high risk“ Kriterium nutzen zu können und zusammen mit weiteren etablierten klinischen Zeichen früh die Diagnose einer NEC stellen zu können.

Interleukin-8 (IL-8) ist ein proinflammatorisches Zytokin, das hauptsächlich nach Aktivierung durch Lipopolysaccharide oder Tumornekrosefaktor- $\alpha$  von Monozyten sezerniert wird [13–16]. Bei entsprechenden Reizfaktoren wird IL-8 von Endothelzellen und in geringeren Mengen von T-Lymphozyten sezerniert [17]. IL-8 steigt 12–24 Stunden vor dem C-reaktiven Protein (CRP) an und wird mit hoher Sensitivität zur Diagnostik der neonatalen bakteriellen Infektion eingesetzt [18–20]. Zudem spielt IL-8 eine zentrale Rolle in der Früherkennung und Einschätzung der nekrotisierenden Enterokolitis [21, 22].

Ein neues Kriterium zur Früherkennung einer NEC könnte der von Morag et al. [4] beschriebene Gewichtsprung in Kombination mit einem IL-8 Anstieg in Plasma einen Tag vor der klinischen Diagnosestellung einer NEC sein. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob in unserer Studiengruppe ebenfalls ein Gewichtsprung zum Tag der Diagnosestellung der NEC zu beobachten ist und inwiefern eine Kombination von Gewichtsprung und Anstieg des IL-8 Wertes prädiktiv für eine NEC ist.

## Methoden

In diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurden 48 Früh- und Neugeborene eingeschlossen, die zwischen 2002 und 2009 aufgrund einer NEC im Stadium II und III nach den Kriterien von Bell und Walsh in der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen behandelt wurden [23, 24]. Die Diagnose NEC war durch die klinische Symptomatik, Labordiagnostik und Bildgebung gesichert. Als Kontrollgruppe dienten 48 nach Gestationsalter, Lebensalter und Geburtsgewicht gematchte Früh- und Neugeborene, bei welchen zum Ausschluss einer nosokomialen Infektion Blutentnahmen erfolgt waren. Gewichtsverlauf, Flüssigkeitsbilanz und Flüssigkeitszufuhr wurden über einen Beobachtungszeitraum 7 Tage vor und nach Diagnosestellung der NEC dokumentiert (Tag 0 entspricht dem geäußerten Verdacht auf eine NEC). Komorbidität, Alter, klinische, laborchemische und radiologische Auffälligkeiten wurden an Tag 0 erhoben. Die Patienten wurden täglich morgens nach gleichem Standard mit geeichten Waagen gemessen. Die Kinetik von IL-8 und CRP wurde von Tag -3 bis +8 vor und nach Diagnosestellung der NEC ausgewertet. Die Ernäh-

rung erfolgte nach einem standardisierten abteilungsinternen Ernährungsregime. Der gastrale Nahrungsaufbau begann mit 20 ml/kg Muttermilch am 1. Lebenstag und wurde bei guter Nahrungsverträglichkeit um 25 ml/kg/d ab dem 2. Lebenstag bis zur geplanten Zielmenge von 180 ml/kg/d gesteigert. Frühgeborene unter 1 500 g Geburtsgewicht bekamen 12 und Frühgeborene > 1 500 g bekamen 8 Mahlzeiten pro Tag.

Statistische Auswertung: Die Dokumentation und Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2000 sowie SPSS Statistic 21. Wenn nicht anders angegeben werden die Daten als Median mit Range (...) angegeben. Die Daten wurden mittels t-Test, dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test oder dem Chi-Quadrat-Test analysiert. Eine Wahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert. Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte wurden für IL-8, CRP, Gewichtssprung, sowie für die Kombination aus IL-8/CRP und Gewichtssprung berechnet. Alle Schaubilder wurden mithilfe des Programms SigmaPlot scientific software (SPSS, Chicago, IL, USA) erstellt. Die Ergebnisse wurden als Boxplots dargestellt.

## Ergebnisse

48 Früh- und Neugeborene mit NEC, davon 31 im NEC Stadium II und 17 im NEC Stadium III wurden untersucht. Als Kontrollgruppe wurden 48 Früh- und Neugeborene herangezogen (Tab. 1). Alle Patienten mit NEC Stadium III wurden chirurgisch und alle Patienten mit NEC Stadium II wurden konservativ behandelt. Die Mortalität betrug 10,4% ( $n=5$ ). Die häufigsten Komorbiditäten waren ein Atemnotsyndrom (AIS), ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) und ein Ventrikelseptumdefekt (VSD), wobei die Zahl der Kinder mit PDA in der Gruppe NEC Stadium II signifikant höher als in der Kontrollgruppe II war (12 (38,7%) vs. 4 (12,9%);  $p=0,02$ ) (Tab. 1). Klinisch fielen 46 von 48 Patienten durch ein geblähtes Abdomen auf. Weitere klassische Symptome wie Abwehrspannung des Abdomens, Hämatochezie, Pneumatoxis intestinalis, Luft im Pfortadersystem, radiologisch stehende Darmschlingen sowie Pneumoperitoneum konnten in beiden NEC Stadien beobachtet werden (Tab. 2).

Gewichtsentwicklung: Im NEC Stadium II zeigte kein Kind, im Stadium III 35,3% ( $n=6$ ) und in der Kontrollgruppe 4,2% ( $n=2$ ) der Kinder eine Gewichtszunahme von über 5% am Tag vor klinischer Diagnosestellung einer NEC. Die mediane Gewichtsentwicklung von Tag -1 auf Tag 0 betrug im NEC-Stadium II +0,1% (-5,8 bis +4,1%), im NEC-Stadium III +4,2% (-5,2 bis +21,2%) und in der Kontrollgruppe +0,6% (0 bis +8,3%). Die Gewichtsabweichung von Tag -1 auf Tag 0 unterschied sich in keiner der

**Tab. 1** Anthropometrische Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs. Die Daten sind mit Median und Range angegeben.

| Anthropometrische und klinische Daten | Kontrolle II (n=31) | NEC Stadium II (n=31) | p        | Kontrolle III (n=17) | NEC Stadium III (n=17) | p  |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------|----------|----------------------|------------------------|----|
|                                       | Geschlecht m:w (n)  | 16:15                 |          | 16:15                | ns                     |    |
| Gestationsalter (d)                   | 222 (180–258)       | 220 (178–274)         | ns       | 217 (167–258)        | 214 (169–280)          | ns |
| Geburtsgewicht (g)                    | 1 750 (720–3 100)   | 1 878 (670–2 926)     | ns       | 1 240 (450–2 400)    | 1 122 (390–2 230)      | ns |
| Mehrlinge (n)                         | 4 (12,9%)           | 7 (22,6%)             | ns       | 3 (17,6%)            | 3 (17,6%)              | ns |
| Komorbiditäten (n):                   |                     |                       |          |                      |                        |    |
| ANS                                   | 14 (45,2%)          | 14 (45,2%)            | ns       | 9 (52,9%)            | 6 (35,3%)              | ns |
| PDA                                   | 4 (12,9%)           | 12 (38,7%)            | $p=0,02$ | 3 (17,6%)            | 7 (41,2%)              | ns |
| VSD                                   | 2 (6,5%)            | 2 (6,5%)              | ns       | 1 (5,9%)             | 2 (11,8%)              | ns |
| Alter ab Geburt bis Erkrankung (d)    |                     | 20 (4–52)             |          |                      | 17 (2–109)             |    |

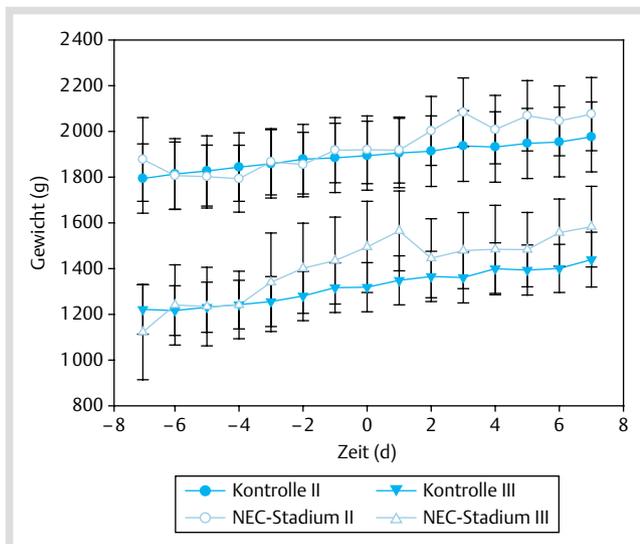
| Klinischen Symptome bei V.a. NEC   | Kontrollen (n=48) | NEC II (n=31)   | NEC III (n=17)     |
|--|-------------------|-----------------|--------------------|
| geblähtes Abdomen (n)  | 2 (4,2%)          | 29 (93,5%)      | 17 (100%)          |
| Abwehrspannung Abdomen (n)   | 0                 | 10 (32,3%)      | 16 (94,1%)         |
| Blutauflagerung Stuhl (n)  | 0                 | 20 (64,5%)      | 9 (52,9%)          |
| Pneumatosis intestinalis (n)   | 0                 | 22 (70,9%)      | 14 (82,4%)         |
| Luft in der Pfortader (n)  | 0                 | 24 (77,4%)      | 9 (52,9%)          |
| Pneumoperitoneum (n)   | 0                 | 11 (35,5%)      | 11 (64,7%)         |
| Gewichtsentwicklung zum Vortag   | +0,6%             | +0,1%           | +4,2%              |
| Gewichtssprung >5% (n)   | 2 (4,2%)          | 0 (0%)          | 6 (35,3%)          |
| Labor 1 Tag vor V.a. NEC   | Kontrollen (n=48) | NEC II (n=31)   | NEC III (n=17)     |
| Interleukin-8 (pg/ml)  | 38,9 (10–74)      | 326,7 (40–1447) | 6561,4 (109–31546) |
| CRP (mg/dl)  | 0,25 (0,0–1,1)    | 1,7 (0,3–25)    | 3,75 (0,7–16)      |
| Laktat   | 0,4 (0,0–1,3)     | 1,8 (0,8–3,6)   | 2,3 (1,1–10,2)     |
| Therapie und Outcome   | Kontrollen (n=48) | NEC II (n=31)   | NEC III (n=17)     |
| parenterale Flüssigkeit (ml/kgKG/d) vor Diagnose unter Flüssigkeitsrestriktion | 137 (89–172)      | 129 (80–153)    | 148 (100–167)      |
| chirurgische Therapie (n)  | 0                 | 0 (0%)          | 17 (100%)          |
| 30-Tage Mortalität (n)   | 0                 | 1 (3,1%)        | 4 (23,5%)          |

**Tab. 2** Klinischen Symptome und Labor bei V.a. NEC sowie Therapie und Outcome des untersuchten Patientenkollektivs. Die Daten sind mit Median und Range angegeben.

**Tab. 3** Gewichtsentwicklung in Gramm (g) nach Gruppen (Median und Range).

| Tag | Kontrollgruppe (n=48) |               |      | NEC-Stadium II (n=31) |               |      | NEC-Stadium III (n=17) |               |      |
|-----|-----------------------|---------------|------|-----------------------|---------------|------|------------------------|---------------|------|
|     | TG in g               | <sup>1)</sup> | p    | TG in g               | <sup>1)</sup> | p    | TG in g                | <sup>1)</sup> | p    |
| -3  | 1 558,4 (540–3 100)   |               |      | 1 867 (600–3 070)     |               |      | 1 340,4 (410–3 150)    |               |      |
| -2  | 1 578,8 (570–3 190)   | 1,3%          | 0,1  | 1 855,3 (585–3 120)   | -0,7%         | 0,5  | 1 401,5 (440–3 100)    | 4,6%          | 0,1  |
| -1  | 1 584,4 (570–3 160)   | 0,3%          | 0,52 | 1 918,1 (565–3 200)   | 3,4%          | 0,1  | 1 435 (410–3 080)      | 2,4%          | 0,09 |
| 0   | 1 594,0 (590–3 100)   | 0,6%          | 0,25 | 1 919,7 (555–3 200)   | 0,1%          | 0,65 | 1 495 (450–3 080)      | 4,2%          | 0,29 |
| 1   | 1 605,6 (550–3 050)   | 0,7%          | 0,18 | 1 918,4 (745–3 230)   | 4,4%          | 0,12 | 1 565 (600–3 080)      | 4,7%          | 0,08 |
| 2   | 1 613,6 (500–3 160)   | 0,5%          | 0,15 | 2 002,5 (740–3 280)   | 4%            | 0,32 | 1 445,4 (395–2 245)    | -7,7%         | 0,28 |
| 3   | 1 636,4 (500–3 130)   | 1,4%          | 0,57 | 2 083,8 (810–3 360)   | 4%            | 0,06 | 1 478,8 (425–2 200)    | 2,3%          | 0,35 |

TG: Tagesgewicht, <sup>1)</sup> prozentuelle Veränderung des Gewichts zum Vortag  
p: statistischer p-Wert, n: Gruppenstärke, Tag 0: Tag bei Verdacht auf NEC

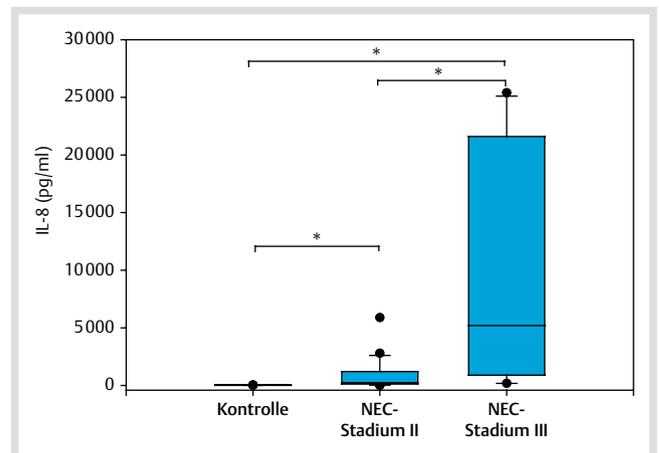


**Abb. 1** Gewichtsentwicklung (Mittelwert und Standardabweichung) in Gramm (g) pro Tag (d).

beiden NEC Gruppen signifikant von der Kontrollgruppe (NEC II  $p=0,65$ ; NEC III  $p=0,29$ ) (○ **Tab. 3**, ○ **Abb. 1**).

Die parenterale und enterale Flüssigkeitszufuhr unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ( $p=0,2$ ).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe (IL-8 Median 26,6 pg/ml (10–60 pg/ml)), stieg das IL-8 bei NEC hochsignifikant an: in der Gruppe NEC II auf 854,6 pg/ml (11 pg/ml–5 890 pg/ml) und in der



**Abb. 2** Vergleich der IL-8-Werte im Blutplasma der einzelnen Gruppen zum Zeitpunkt des Verdachtes auf NEC (Tag 0) bzw. Ausschluss Infektion (\*  $p<0,05$ ).

Gruppe NEC III auf 9 484,3 pg/ml (184 pg/ml–25 400 pg/ml) ( $p<0,0001$ ) (○ **Abb. 2**). Am Tag vor klinischer Diagnosestellung einer NEC betrug das IL-8-Wert im NEC Stadium II 326,7 pg/ml (40–1 447 pg/ml) ( $p=0,03$ ), NEC-Stadium III 6 561,4 pg/ml (109–31 546 pg/ml) ( $p=0,01$ ) (○ **Tab. 2**).

Am Tag vor klinischer Diagnosestellung einer NEC betrug das CRP in der Gruppe NEC II 3,75 mg/dl (0,3 mg/dl–25,0 mg/dl) und in der Gruppe NEC III 5,5 mg/dl (0,7 mg/dl–16,4 mg/dl) (○ **Tab. 2**).

**Tab. 4** Sensitivität, Spezifität und positiv- (PPW) und negativ-prädiktiver Wert (NPW) für die Diagnose einer NEC in Stadium II und Stadium III. Die Daten sind in % mit den 95% Konfidenzintervallen angegeben.

| NEC Stadium II      | Interleukin-8 > 60 pg/ml | C-reaktives Protein > 1 mg/dl | Gewichtssprung > 5 % | IL-8 + Gewichtssprung | CRP + Gewichtssprung |
|---------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>Sensitivität</b> | 87,10 (70,15–96,25)      | 83,87 (66,26–94,49)           | 0,00 (0,00–11,32)    | 87,10 (70,15–96,25)   | 83,87 (66,26–94,49)  |
| <b>Spezifität</b>   | 93,75 (82,78–98,62)      | 95,83 (85,72–99,37)           | 95,83 (85,72–99,37)  | 91,67 (80,00–97,63)   | 93,75 (82,78–98,62)  |
| <b>PPW</b>          | 90,00 (73,44–97,77)      | 92,86 (76,46–98,92)           | 0,00 (0,00–80,71)    | 87,10 (70,15–96,25)   | 89,66 (72,62–97,69)  |
| <b>NPW</b>          | 91,84 (80,38–97,68)      | 90,20 (78,57–96,70)           | 59,74 (47,94–70,76)  | 91,67 (80,00–97,63)   | 90,00 (78,17–96,63)  |
| NEC Stadium III     | Interleukin-8 > 60 pg/ml | C-reaktives Protein > 1 mg/dl | Gewichtssprung > 5 % | IL-8 + Gewichtssprung | CRP + Gewichtssprung |
| <b>Sensitivität</b> | 100,00 (80,33–100,00)    | 88,24 (63,52–98,20)           | 35,29 (14,30–61,65)  | 100,00 (80,33–100,00) | 94,12 (71,24–99,02)  |
| <b>Spezifität</b>   | 93,75 (82,78–98,62)      | 95,82 (85,72–99,37)           | 95,83 (85,72–99,37)  | 97,92 (88,89–99,65)   | 93,75 (82,78–98,62)  |
| <b>PPW</b>          | 85,00 (62,08–96,62)      | 88,24 (63,52–98,20)           | 75,00 (35,05–96,07)  | 94,44 (72,63–99,07)   | 84,21 (60,40–96,43)  |
| <b>NPW</b>          | 100,00 (92,05–100,00)    | 95,83 (85,72–99,37)           | 80,70 (68,08–89,94)  | 100,00 (92,38–100,00) | 97,83 (88,43–99,64)  |

Die CRP-Werte waren bereits 3 Tage vor der Verdachtsäußerung einer NEC in beiden Stadien leicht erhöht.

Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte: Die Sensitivität bei NEC im Stadium III von IL-8 (100,00% (80,33–100,00) und CRP (88,24% (63,52–98,20) war besser als im Stadium II (87,10% (70,15–96,25) bzw. 83,87% (66,26–94,49)). Die Spezifität lag bei 93,75% (82,78–98,62) und 95,83% (85,72–99,37) (◻ Tab. 4). Aufgrund des fehlenden Gewichtssprunges > 5% in der Gruppe NEC II betrug die Sensitivität hier 0,00%. Im NEC Stadium III betrug die Sensitivität 35,29% (14,30–61,65). Die Spezifität war mit 95,83% (85,72–99,37) in beiden Gruppen hoch. Eine Kombination aus Gewichtssprung und IL-8 oder aus Gewichtssprung und CRP erhöhte die Sensitivität nicht (◻ Tab. 4).

## Diskussion

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen ob der von Morag et al. beschriebene Gewichtssprung > 5% bei Neugeborenen mit NEC zum Tag der Diagnosestellung auch in unserem Patientenkollektel beschrieben werden kann und ob die Kombination eines Gewichtssprunges mit einem IL-8 Anstieg im Plasma die Diagnostik einer NEC verbessert [4].

Alle Patienten zeigten die im Rahmen der Erkrankung klassischen klinischen und laborchemischen Zeichen einer NEC [25]. Die Mortalitätsrate von 10,4% lag in dieser Studie deutlich unter den Literaturangaben von 20–62% [3–5].

Morag et al. [4] beschrieben einen signifikanten Gewichtssprung von 5,1% im NEC-Stadium III zwischen Tag –1 und Tag 0. Der Gewichtszuwachs der Kontrollgruppe wird mit 1,2% angegeben. Ein Gewichtssprung von Tag –1 zum Tag 0 wird als möglicher prädiktiver Faktor eine NEC interpretiert. In der Tatsache, dass keiner der von Morag et al. [4] untersuchten Patienten zwischen Tag –1 und Tag 0 an Gewicht verlor, wird als negativ prädiktives Zeichen gesehen.

In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Gewichtssprung zwischen Tag –1 und Tag 0 der Diagnosestellung einer NEC nachweisen. Patienten mit NEC nahmen vom Tag –1 auf Tag 0 nicht signifikant an Gewicht zu, mehrere Patienten verloren sogar Gewicht. Ein fehlender Gewichtssprung kann daher in unserem Kollektiv nicht als negativer prädiktiver Faktor und damit als Ausschlusskriterium für eine NEC gesehen werden.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich nur in 35,3% der Fälle im NEC-Stadium III und in 0% in Stadium II ein Gewichtssprung von über 5%. Somit bleibt zu überlegen, ob der dramatische Ge-

wichtsanstieg einzelner Patienten im NEC-Stadium III mit bis zu 21,2% möglicherweise Aszitesbildung oder einem ausgeprägten Capillary-leak-Syndrom, wie bereits von Sonntag et al. [26] beschrieben wurde, zuzuschreiben ist.

Morag et al. berichten in ihrer Studie vom identischen Flüssigkeitsmanagement in der NEC- und der Kontrollgruppe, allerdings wurde keine Flüssigkeitsbilanzierung erhoben, sodass Wassereinlagerungen nicht ausgeschlossen werden können [4]. In unserem Patientenkollektiv wurde der Nahrungsaufbau standardisiert vorgenommen, bei V.a. NEC wurde eine sofortige Nahrungskarenz verordnet und bei nachlassender Diurese und beginnenden Ödemen die Flüssigkeitszufuhr reduziert. Es kann spekuliert werden ob in unserem Kollektiv die Diagnose NEC gestellt wurde, bevor es zu einem massiven Kapillarleck mit Ödembildung kam.

Unsere Ergebnisse unterstützen weitestgehend die Studie von Edelson et al. [21], in der die IL-8 Plasmakonzentration im NEC-Stadium III durchgehend höher lagen als im Stadium II. IL-8 wird aufgrund der hochsignifikanten Differenz zwischen den NEC-Stadien als geeigneter Parameter angesehen eine Prognose zum Schweregrad der Erkrankung NEC abzugeben [21,27]. Ein Anstieg des CRP wurde insbesondere in den Tagen 2–4 nach Diagnose beobachtet [25,28]. Die jeweiligen CRP-Maximalwerte wurden in der vorliegenden Studie bereits nach 48 Stunden erreicht. Dieser Unterschied erlaubt eine Prognose zum weiteren Verlauf der NEC und eine Abschätzung des Schweregrades der Erkrankung und wurde von Srinivasjois et al. als prognostischer Parameter postuliert um eine konservative bzw. chirurgische Behandlungsstrategie einzuleiten [29].

Ein möglicher weiterer Parameter zur Früherkennung gefährdeter Neonaten für eine NEC könnte das Verhältnis aus Bauchumfang und Körpergewicht sein, welches Heimann et al. derzeit untersuchen [30].

Sowohl das IL-8 als auch das CRP zeichneten sich durch eine sehr gute Sensitivität und Spezifität in der Diagnose der NEC aus. Ein Gewichtssprung > 5% zeigte in unserem Patientenkollektiv eine gute Spezifität aber eine sehr schlechte Sensitivität im NEC-Stadium II und im NEC-Stadium III. Eine Kombination von IL-8 oder CRP mit einem Gewichtssprung konnte die Diagnose einer NEC in diesem Patientenkollektiv nicht verbessern. Im Fall einer unspezifischen CRP-Erhöhung ohne klare klinische Symptome empfiehlt sich in jedem Fall eine Bestimmung von IL-8, da das IL-8 im Vergleich zum CRP, sowohl zur Diagnose als auch zur Verlaufskontrolle und Prognose besser geeignet zu sein scheint [31].

## Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnten wir keinen signifikanten Gewichtssprung am Tag vor Diagnosestellung einer NEC beobachten. Im Stadium NEC II zeigte kein Kind einen Gewichtssprung > 5% und im Stadium NEC III lediglich 35,3%. Im Gegensatz dazu hat IL-8 in Plasma einen zuverlässigen diagnostischen und prognostischen Wert. Eine Kombination von Gewichtssprung und IL-8 oder CRP verbesserte die Diagnostik einer NEC nicht. Wir halten IL-8 daher in Verbindung mit dem klinischen Erscheinungsbild für einen geeigneten Parameter bei der Früherkennung einer NEC.

Ab dem dritten Tag der Erkrankung kann die Höhe des CRP im Plasma als Parameter zur Abschätzung der Schwere einer NEC dienen.

## Institute

- <sup>1</sup> Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung II: Kardiologie, Intensivmedizin, Pulmologie
- <sup>2</sup> Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung IV: Neonatologie
- <sup>3</sup> Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung V: Kinderchirurgie, Kinderurologie
- <sup>4</sup> Uniklinik RWTH Aachen Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Sektion Neonatologie

## Literatur

- 1 Atkinson SD, Tuggle DW, Tunell WP. Hypoalbuminemia may predispose infants to necrotizing enterocolitis. *Journal of pediatric surgery* 1989; 24: 674–676
- 2 Speer J, Gahr M. Die nekrotisierende Enterokolitis. Pädiatrie. 2. Auflage (ed.). Springer, 2001; 233–235
- 3 Crissinger K, Ryckman F, Flake A et al. Necrotizing enterocolitis: epidemiologic, clinical and pathologic features. In: Faranoff A, Martin R (eds.). *Neonatal- Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant* Mosby CV. 1997; 1333–1344
- 4 Morag I, Goldman M, Kuint J et al. Excessive weight gain as a possible predictor of necrotizing enterocolitis in premature infants. *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 2007; 9: 24–27
- 5 Walsh MC, Kliegman RM, Hack M. Severity of necrotizing enterocolitis: influence on outcome at 2 years of age. *Pediatrics* 1989; 84: 808–814
- 6 Obladen M. Necrotizing enterocolitis – 150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology* 2009; 96: 203–210
- 7 Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotizing enterocolitis: the influence of gestational age. *Archives of disease in childhood*. 1992; 67 (4 Spec No): 432–435
- 8 Bosse U, Abel HT, Bannert N et al. Necrotizing enterocolitis in the newborn infant. Pathogenetic risk factors in a 3 year analysis. *Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde* 1993; 141: 602–606
- 9 Kanto WP Jr, Wilson R, Breart GL et al. Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants. *American journal of diseases of children (1960)* 1987; 141: 167–169
- 10 Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta paediatrica (Oslo, Norway)* 1997; 86: 503–511
- 11 Snyder CL, Gittes GK, Murphy JP et al. Survival after necrotizing enterocolitis in infants weighing less than 1000g: 25 years' experience at a single institution. *Journal of pediatric surgery* 1997; 32: 434–437
- 12 Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. Bakterielle Infektion bei Neugeborenen 2006
- 13 Lindley I, Westwick D, Kunkel SL. Nomenclature announcement – the chemokines. *J Immunol today* 1993; 14–24
- 14 Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *The Journal of clinical investigation* 1989; 84: 1045–1049
- 15 Schroder JM, Mrowietz U, Morita E et al. Purification and partial biochemical characterization of a human monocyte-derived, neutrophil-activating peptide that lacks interleukin 1 activity. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 1987; 139: 3474–3483
- 16 Martich GD, Danner RL, Ceska M et al. Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of antiinflammatory agents. *The Journal of experimental medicine* 1991; 173: 1021–1024
- 17 Morgan LJ, Shochat SJ, Hartman GE. Peritoneal drainage as primary management of perforated NEC in the very low birth weight infant. *Journal of pediatric surgery* 1994; 29: 310–314 discussion 314–315
- 18 Franz AR, Kron M, Pohlandt F et al. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *The Pediatric infectious disease journal* 1999; 18: 666–671
- 19 Franz AR, Steinbach G, Kron M et al. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999; 104 (3 Pt 1): 447–453
- 20 Franz AR, Steinbach G, Pohlandt F. Interleukin 8 (IL-8) Is A Sensitive and Specific Marker for Early Onset Neonatal Bacterial Infection (Eobi) and Nosocomial Bacterial Infection (Nbi) in Preterm Infants (Pi). *Pediatr Res* 1997; 42: 401–401
- 21 Edelson MB, Bagwell CE, Rozycki HJ. Circulating pro- and counterinflammatory cytokine levels and severity in necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1999; 103 (4 Pt 1): 766–771
- 22 Harris MC, D'Angio CT, Gallagher PR et al. Cytokine elaboration in critically ill infants with bacterial sepsis, necrotizing enterocolitis, or sepsis syndrome: correlation with clinical parameters of inflammation and mortality. *The Journal of pediatrics* 2005; 147: 462–468
- 23 Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery* 1978; 187: 1–7
- 24 Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric clinics of North America* 1986; 33: 179–201
- 25 Harms K, Ludtke FE, Lepsien G et al. Necrotizing enterocolitis: symptomatology, diagnosis and therapeutic consequences. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1994; 379: 256–263
- 26 Sonntag J, Wagner MH, Waldschmidt J et al. Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants. *Journal of pediatric surgery* 1998; 33: 481–484
- 27 Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM et al. Cytokines in necrotizing enterocolitis. *Shock (Augusta, Ga.)* 2006; 25: 329–337
- 28 Baruti Gafurri Z, Pacarizi H, Zhubi B et al. The importance of determining procalcitonin and C reactive protein in different stages of sepsis. *Bosnian journal of basic medical sciences/Udruzenje basicnih medicinskih znanosti. = Association of Basic Medical Sciences* 2010; 10: 60–64
- 29 Srinivasjois R, Nathan E, Doherty D et al. Prediction of progression of definite necrotizing enterocolitis to need for surgery or death in preterm neonates. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2010; 23: 695–700
- 30 Heimann K, Schoberer M, posielek J et al. C-The Ratio of Abdominal Circumference and Body Weight – an Objective Parameter for the Daily Ward Round in a NICU? *Klein Pediatr* 2014; 226: 72–75
- 31 Verboon-Macielek MA, Thijsen SFT, Hemels MAC et al. Inflammatory Mediators for the Diagnosis and Treatment of Sepsis in Early Infancy. *Pediatr Res* 2006; 59: 457–461