

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

**Mekoniumileus bei Cystischer Fibrose
und Mekoniumileus anderer Pathogenese im Vergleich**

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Lisa Melanie Barbara Bischof, geb. Fetzer
aus München

2006

Dekan:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Stern

2. Berichterstatter:

Professor Dr. J .Fuchs

Gewidmet

meiner Tochter Romy
und meiner Schwiegermutter Rosemarie Bischof

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	
I.1.	Mekoniumileus	1
I.1.1.	Ätiologie	
I.1.2.	Diagnostik	
I.2.	Mukoviszidose (CF)	3
I.2.1.	Diagnostik	
I.3.	Mekoniumileus bei CF	4
I.3.1.	Pathophysiologie	
I.3.2.	Klassifikation des Mekoniumileus	
I.4.	Ziel der Studie	6
II.	Patienten und Methoden	
II.1.	Patienten	8
II.1.1.	Gruppe CFMI	
II.1.2.	Gruppe MI ohne CF	
II.2.	Methoden	10
II.2.1.	Studiendesign	
II.2.2.	Parameter	
III.	Ergebnisse	
III.1.	Prä-, peri-, postpartale Symptomatik	14
III.1.1.	Pränatale Befunde	
III.1.2.	Peripartale Symptomatik	
III.1.2.1.	Geburtsmodus	
III.1.2.2.	Gestationsalter	
III.1.2.3.	Geburtsgewicht	
III.1.3.	Postpartale Symptomatik	
III.2.	Bildgebende Diagnostik bei Mekoniumileus	23
III.3.	Anatomische morphologische Darmveränderungen und Komplikationen des Mekoniumileus	25

III.4.	Therapie des Mekoniumileus	30
III.4.1.	In der Gruppe CFMI	
III.4.2.	In der Gruppe MI ohne CF	
III.5.	CF- Diagnostik	35
III.5.1.	Zeitpunkt der CF- Diagnosestellung in der Gruppe CFMI	
III.5.2.	CF- Diagnoseverfahren	
III.5.3.	CF- Verdacht in der Gruppe MI ohne CF	
IV.	Diskussion	
IV.1.	Studienlage	39
IV.2.	Prä-, peri- und postpartale Symptomatik	40
IV.2.1.	Pränatale Symptomatik	
IV.2.2.	Peripartale Symptomatik	
IV.2.2.1.	Geburtsmodus	
IV.2.2.2.	Gestationsalter	
IV.2.2.3.	Geburtsgewicht	
IV.2.3.	Postpartale Symptomatik	
IV.3.	Bildgebende Diagnostik bei Mekoniumileus	45
IV.4.	Anatomische morphologische Darmveränderungen und Komplikationen des Mekoniumileus	47
IV.5.	CF- Diagnostik	49
IV.5.1.	Zeitpunkt der CF- Diagnosestellung und Diagnoseverfahren	
IV.5.2.	Genmutationen der CF- Patienten mit Mekoniumileus	
IV.5.3.	CF- Verdacht bei Mekoniumileuspatienten in der Gruppe MI ohne CF	
V.	Zusammenfassung	54
VI.	Schlußfolgerung	56
VII.	Anhang	57
VIII.	Literaturverzeichnis	64

Verzeichnis der gebrauchten Abkürzungen

CF	Cystische Fibrose
CFMI	Gruppe der CF- Patienten mit Mekoniumileus
CKE	Kolonkontrasteinlauf
MI ohne CF	Gruppe der Mekoniumileuspatienten ohne CF
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NID	Neuronale intestinale Dysplasie
SSW	Schwangerschaftswoche
DIOS	Distales intestinales Obstruktionssyndrom

I. Einleitung

I.1. Mekoniumileus

Neugeborene, welche nach der Geburt kein Mekonium absetzen, erbrechen und ein aufgetriebenes Abdomen entwickeln, zeigen die klassische Symptomtrias eines Mekoniumileus (MI). Die Ausprägung eines Mekoniumileus hängt von der Ursache, der Lokalisation und dem Ausmaß der intestinalen Obstruktion ab. Die Ursache ist oft multifaktoriell und wird in vielen Fällen erst während einer gegebenenfalls notwendigen Laparatomie offensichtlich.

I.1.1. Ätiologie

Ursachen für die Entstehung eines Mekoniumileus werden in extraintestinale und intestinale Faktoren unterteilt.

Zu den extraintestinalen Faktoren eines Mekoniumileus zählen angeborene Lageanomalien des Darms wie Non- und Malrotation, der Volvulus, Mesenteriallücken, Darmagenesien, –duplikaturen und ein angeborenes Pankreas anulare (als Ursache der Duodenalatresie).

Zu den intestinalen Faktoren eines Mekoniumileus zählen primäre Atresien und Stenosen des Darms sowie funktionelle Störungen der Darmperistaltik.

Funktionell bedingte Obstruktionen entstehen aufgrund von Innervationsstörungen des Darms oder abnormen Darminhaltes. Zu den angeborenen Innervationsstörungen zählt die totale Aganglionose (Morbus Hirschsprung, Megakolon congenitum) und die neuronale intestinale Dysplasie (NID). Ein abnormer Darminhalt, welcher durch seine veränderte Zusammensetzung die Darmpassage behindert liegt sowohl beim Mekoniumpfropfsyndrom, als auch bei dem, durch die Cystische Fibrose (CF) bedingten Mekoniumileus vor.

Die Entstehung angeborener Darmveränderungen lässt sich durch eine fehlerhafte ontogenetische Entwicklung, durch gestörte funktionelle oder metabolische Prozesse (CF) erklären. Für die Pathogenese des Mekoniumileus ist von Bedeutung, dass die Darmanomalien primär auftreten können, selbst aber auch Ursache für sekundär entstandene Darmanomalien sein können. Ein Volvulus z.B. kann primär isoliert auftreten, kann sekundär als Folge einer Malrotation, einer Mesenteriallücke, einer Atresie oder eines Mekoniumileus durch CF entstehen. Er ist aber auch mögliche Ursache sekundär entstandener Darmfehlbildungen, wie z.B. einer Dünndarmatresie. Alle Darmobstruktionen können schon intrauterin zu einer Perforation mit Peritonitis führen.

I.1.2. Diagnostik

Ein Mekoniumileus kann pränatal in der Ultraschalluntersuchung auffallen. Hinweis auf eine intestinale Obstruktion gibt die Veränderung der Fruchtwassermenge. Ein Polyhydramnion zeigt sich bei hoch sitzenden, gastrointestinalen Obstruktionen wie bei duodenalen und jejunalen Atresien [49]. Ein Oligohydramnion wird bei CF bedingtem Mekoniumileus beschrieben [13]. Dilatierte Darmschlingen und fetaler Aszites sind weitere sonografische Hinweise auf ein Darmpassagehindernis. Nicht jedes Neugeborene mit einem Mekoniumileus wird schon intrauterin auffällig.

Klinisch können postpartal neben Stuhlverhalt, Erbrechen und Abdomendistension auch fehlende Darmgeräusche, Trinkschwäche, Venenzeichnung und Flankenrötung des Abdomens auffallen. Bei der Palpation des Abdomens treten möglicherweise Abwehrspannung, Druckschmerzhaftigkeit, erweiterte Darmschlingen und teigig harte Resistenzen auf. In der Regel findet man bei der rektalen Untersuchung kein Mekonium im Enddarm.

Die postpartal bildgebende Diagnostik beginnt mit einer röntgenologischen Abdomenübersichtsaufnahme im Hängen oder in Seitlage. Das Fehlen von Luft im

Darm oder eine Blockade der Luftpassage lassen häufig schon Aussagen über Lokalisation und Art der Obstruktion zu [5]. Freie Luft im Abdomen weist auf eine Perforation hin. Luft- Flüssigkeitsspiegel sind das typische Zeichen für einen Ileus. Intrapertoneale Verkalkungen treten nach einer abgeheilten intrauterinen Mekoniumperitonitis auf. Ein, nur für den Mekoniumileus bei CF typisches Zeichen, wie einst das „Neuhauser Zeichen (auch gen. Seifenblasen-zeichen)“ beschrieben wurde gibt es nicht [10].

Eine Kolonkontrastmittelaufnahme kann bei intestinalen Obstruktionen im Kolon und distalen Ileum differentialdiagnostische Hinweise auf einen M. Hirschsprung, ein Mekoniumpfropfsyndrom, einen Mekoniumileus bei CF und eine Kolonatriesie geben [1,46]. Das rektal injizierte Kontrastmittel zeigt dabei Kaliberschwankungen des Kolons, wie sie bei einem Megakolon congenitum oder einem Mikrokolon der Fall sind. Hoch sitzende intestinale Obstruktionen im Duodenum, Jejunum und oberen Ileum lassen sich mit Hilfe einer Röntgen- Kontrastmittel- Magen- Darm- Passage genauer lokalisieren.

Die Sonographie ist in der postpartalen Diagnostik des Mekoniumileus von untergeordneter Bedeutung, es sei denn es liegen präpartale Befunde vor.

I.2. Mukoviszidose

Die Mukoviszidose, auch Cystische Fibrose (CF) genannt ist eine syndromale Erkrankung der exokrinen Drüsen. Sie wird autosomal rezessiv vererbt und ist die häufigste angeborene und frühletale Stoffwechselstörung der weißen Rasse. Als Folge des genetischen Defektes wird ein, für die zelluläre Chlorid-permeabilität verantwortliches Protein nicht oder nur funktionsuntüchtig gebildet. Die exokrinen Drüsen sezernieren ein wasserarmes, meist hochvisköses Sekret. Daraus resultieren als Hauptsymptome eine chronisch entzündlich obstruktive Lungenerkrankung und eine exokrine Pankreasinsuffizienz [13] .

Die Pankreasinsuffizienz und eine gestörte gastrointestinale Funktion führen zu einem Malassimilationssyndrom. Dieses ist Ursache für die Entstehung des Mekoniumileus, rezidivierende Subileuszustände (Mekoniumileusäquivalent genannt) und ausgeprägte Wachstumsstörungen der Kinder [20].

I.2.1. Diagnostik

Das zur Zeit weit verbreitete und zugleich sicherste Verfahren zum Nachweis einer Mukoviszidose ist der Schweißtest in Kombination mit der molekulargenetischen Untersuchung. Im Schweißtest zeigen CF- Patienten eine, für die Mukoviszidose pathognomonisch erhöhte Konzentration der Elektrolyte Chlorid und Natrium. Frühestens nach dem ersten Lebensmonat sind zuverlässige Werte zu erwarten. Bei der molekulargenetischen Untersuchung wird eine Polymerasekettenreaktion durchgeführt, die den Nachweis der häufigsten CF- Mutationen ermöglicht. Aktuell werden 17 verschiedene Mutationen getestet. Ein Ergebnis ist innerhalb einer Woche zu erwarten.

I.3. Mekoniumileus bei CF

Der Mekoniumileus zeigt sich bei 10-15% aller CF- Patienten und stellt die klinische Frühmanifestation der Mukoviszidose dar [2,19,49,54]. Dabei kommt es schon intrauterin zu einer Veränderung der Konsistenz des Mekoniums. Das Mekonium ist eingedickt, zähklebrig und von hoher Viskosität. Die dadurch entstandene Obstruktion des Darmlumens ist am stärksten im mittleren und terminalen Ileum ausgeprägt. Proximal der Obstruktion ist die Darmwand hypertrophiert, dilatiert und von zähem, grünlich bis schwarz gefärbten Mekonium angefüllt und mit diesem verklebt. Distal davon findet man ein hypotrophes und

schmales Ileum vor. Dem hypotrophen bis atrophischen Ileum schließt sich ein oft ebenso atrophes Kolon (Microkolon) an [1,4,8].

I.3.1. Pathophysiologie

Die wesentlichen pathophysiologischen Faktoren [19,56], die zu einem Mekoniumileus bei CF führen sind zum Einen, die schon intrauterin fehlende Verdauung der Makromoleküle des Fruchtwassers aufgrund der Pankreas-achylie. Dafür typisch sind die reduzierte bis fehlende Trypsin- und Chymo-trypsinaktivität. Unterstützt wird diese Hypothese durch den hohen Albumin-gehalt des Mekoniums. Zum Anderen führen eine geringe intestinale Wasser- und Elektrolytsekretion zur Entstehung eines zähen Schleims. Die Sekretions-störung ist der entscheidende Faktor für die Eindickung des Mekoniums. Röntgenologische Aufnahmen eines Mekoniumileus zeigen deshalb eine Darmdistension ohne Luft-Flüssigkeitsspiegel. Auch gibt es Hinweise, daß die Eindickung des Mekoniums durch intestinale Wasserabsorption entsteht. Da der Schleim hyperpermeabel gegenüber Wasser ist, könnte dies die kugeligen Mekoniumpfropfen distal der Obstruktion erklären. Die Hypertrophie der Muskelschichten des Darms und ein Microkolon deuten darauf hin, daß die Darmobstruktion zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Schwangerschaft entsteht. Das Microkolon stellt eine mangelhafte Darmentwicklung dar, ausgelöst durch den fehlenden Stimulus der Mekoniumpassage. Die hohe Inzidenz assoziierter intraabdominaler Komplikationen wie z. B. der Volvulus, die Atresie oder die Perforation von 33% ist ebenfalls ein Hinweis auf intrauterin ablaufende Vorgänge [49].

I.3.2. Klassifikation des Mekoniumileus

Bedingt durch das Auftreten von Komplikationen und sekundären Veränderungen unterscheidet man einen unkomplizierten Mekoniumileus von einem komplizierten. Der unkomplizierte Mekoniumileus stellt eine intraluminale Obstruktio-

on des Ileums, ohne wesentliche anatomische Veränderungen dar [33]. Der komplizierte Mekoniumileus ist durch zusätzliche mechanische Komplikationen, wie z.B. einen Volvulus, eine Atresie, eine Nekrose, eine Perforation, eine Mekoniumperitonitis oder eine Mekoniumpseudozyste definiert.

Pathophysiologisch erklärt man sich die Entstehung eines Volvulus z.B. folgendermaßen [33] : ein zunächst unkomplizierter Mekoniumileus mit ein-gedicktem Mekonium, welches sich proximal der Obstruktion aufstaut, bewirkt eine anhaltende Peristaltik, die zu einer Verdrehung des Darmsegments führt. Der Volvulus kann eine ischämische Nekrose zur Folge haben und dann zu einer intestinalen Atresie oder Perforation führen. Durch den Austritt von Mekonium in die Peritonealhöhle ist die Entwicklung einer Pseudozyste oder einer riesigen zystischen Mekoniumperitonitis möglich.

Zwei Drittel aller Mekoniumilei bei CF sind unkompliziert [49].

I.4. Ziel der Studie

Der Mekoniumileus stellt eine multifaktoriell bedingte, intestinale Obstruktion des Neugeborenen dar. Weder die Symptomatik noch die anatomischen Darmveränderungen und Komplikationen lassen Rückschlüsse auf die Ursache des Ileus zu. 15% der Mukoviszidosepatienten haben einen Mekoniumileus [3]. Aus der Erkenntnis, daß bei einem CF bedingten Mekoniumileus die frühzeitige Diagnose und Therapie der Erkrankung die Prognose entscheidend beeinflussen [14,18,57], entstammt die Motivation Kriterien zu suchen, um unter den Kindern mit Mekoniumileus, diejenigen mit CF zu erkennen.

Ziel der Studie ist daher die vergleichende Untersuchung von Patienten mit einem CF bedingten Mekoniumileus und Patienten, deren neonataler Ileus anderer Pathogenese ist.

Inhalt der Studie waren:

I. Untersuchung aller Patienten mit Z.n. Mekoniumileus , die im Jahre 1996 in der CF- Ambulanz der Tübinger Kinderklinik betreut wurden -

II. Untersuchung aller Patienten, die in der kinderchirurgischen Universitätsklinik Tübingen zwischen 1985 und 1996 aufgrund der klinischen Symptomatik eines Mekoniumileus behandelt wurden –

hinsichtlich der Parameter :

1. Prä-, peri- und postpartale Symptomatik
2. Anatomische morphologische Darmveränderungen und Komplikationen
3. Befunde der Diagnostik und spezifische Wahl der Therapie des Mekoniumileus
4. Ergebnisse der CF- Diagnostik

II. Patienten und Methoden

II.1. Patienten

Es wurden zwei Patientengruppen untersucht: Die erste Gruppe „CFMI“, besteht aus CF- Patienten, die einen Mekoniumileus hatten. Somit war eine isolierte Betrachtung des Mekoniumileus bei CF möglich. Die zweite Gruppe „MI ohne CF“, enthält alle Patienten mit Mekoniumileus unterschiedlicher Genese, ausgenommen CF bedingter Mekoniumileus. Ziel war es, den Mekoniumileus bei CF mit dem Mekoniumileus anderer Genese zu vergleichen.

II.1.1. Gruppe Tübinger CF- Patienten mit Mekoniumileus (CFMI)

Diese Gruppe wird von 18 Patienten der Tübinger Ambulanz für Cystische Fibrose gebildet. Alle Patienten wurden bis zum 30.6.1996 dort betreut und hatten einen Mekoniumileus in ihrer Anamnese.

Nicht alle Patienten sind seit Diagnosestellung in der Tübinger Ambulanz in Betreuung. 9/18 Patienten wurden zunächst auswärts behandelt (siehe Anhang S.57). 9/18 Patienten, die seit Diagnosestellung an die Tübinger Ambulanz gebunden sind, wurden postpartal in der Kinderchirurgie Tübingen behandelt. Die Hälfte der Gruppe CFMI ist männlichen, die andere Hälfte weiblichen Geschlechtes. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Juni 1996 lag zwischen drei und 19 Jahren.

II.1.2. Gruppe der Mekoniumileuspatienten ohne CF (MI ohne CF)

Diese Patientengruppe besteht aus Neugeborenen, die das klinische Bild eines Mekoniumileus zeigten und innerhalb der ersten vier Lebenswochen in der Kinderchirurgie der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Aus dem, in der Klinik archivierten Datenerfassungssystem wurden alle Patienten gesucht, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes vom 1.1.1985 bis 30.6.1996 unter einer der folgenden Diagnosen, welche klinisch den Zustand eines Mekoniumileus darstellen könnten gespeichert waren: Atresie und Stenose des Darms, Malrotation, Nonrotation, Mißbildungen des Darms, Darmverschluß, Ileus, Mekoniumileus, Obturationsileus, Subileus, Kotstauung, Mekoniumpfropfsyndrom, Volvulus, kongenitale Anomalien der Darmaufhängebänder, Darmperforation und Mekoniumperitonitis. Die Suche wurde erweitert, indem auch nach chirurgischen Therapieverfahren wie einer Darmresektion oder der Anlage einer Darmfistel selektiert wurde.

Es ergab sich eine Gesamtzahl von 112 Patienten, die in folgender Häufigkeit Verdachtsdiagnosen für einen Mekoniumileus hatten: Dünndarmatresie mit kongenitaler Stenose (n=31), Ileus und Subileus (n=28), Kolonatresie mit kongenitaler Stenose (n=20), Kotstauung (n=9), Mekoniumileus (n=6), Malrotation und Nonrotation (n=6), Darmperforation (n=4), Darmmißbildung (n=3), Volvulus (n=2), Darmfistel (n=2) und kongenitale Anomalien der Darmaufhängebänder (n=1). Hierbei ist zu berücksichtigen, daß pro Patient nur eine Diagnose aufgeführt ist, obwohl viele der Patienten Mehrfachdiagnosen hatten.

Schließlich wurden nach Studie der 112 Patientenakten 29 Patienten ausgewählt, die das Bild eines Mekoniumileus zeigten. Ein Mekoniumileus lag dann vor, wenn postpartal spontan kein oder geringfügig Mekonium abgesetzt wurde. Weitere Symptome wie Erbrechen, Abdomendistension, etc. und bildgebende Diagnostik mit Ileusverdacht dienten der Komplettierung des Gesamtbildes Mekoniumileus. Folglich wurden auch Patienten mit Mekoniumpfropfsyndrom oder einer NEC (nekrotisierenden Enterokolitis) in diese Gruppe aufgenommen. 9/29 Patienten wurde eine CF nachgewiesen. Diese Patienten sind in der Gruppe CFMI eingeteilt und somit nicht Bestandteil der Gruppe MI ohne CF.

Die verbleibenden 20 Mekoniumileuspatienten, denen im Laufe ihres Lebens bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine CF nachgewiesen werden konnte (Ausschlussverfahren siehe Studiendesign II.2.1.) bilden die Gruppe MI ohne CF. 9/20 sind weiblichen, 11/20 männlichen Geschlechtes.

Nicht alle Patienten der Gruppe MI ohne CF wurden postpartal initial von der Tübinger Kinderchirurgie versorgt. Im Anhang S.58 sind alle zunächst extern versorgten Patienten gelistet.

II.2. Methoden

II.2.1. Studiendesign

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv aus Arztbriefen, Pflegekurven, Operationsberichten, Röntgenbildern, Bildern von Kontrastmittelaufnahmen des Kolons und Magendarmtraktes der Universitätsklinik Tübingen, sowie aus anderen Kliniken, in denen die Patienten zunächst postpartal betreut wurden (Überblick über die mitbehandelnden Kliniken im Anhang Seite 57 und 58).

Ferner wurde recherchiert, ob es unter den Patienten der Gruppe MI ohne CF Patienten gab, die möglicherweise doch eine CF haben, welche aber erst nach dem Aufenthalt in der Kinderchirurgie Tübingen von anderer Stelle diagnostiziert wurde. Über die weiterbehandelnden Kinderärzte und die Eltern der Patienten wurde versucht darüber Auskunft zu erlangen. Da bei einigen Patienten nach dieser Untersuchung, eine mögliche CF aufgrund mangelnder Informationen immer noch nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde anonymisiert beim nationalen CF- Register in Hannover angefragt. Hier werden die Daten fast aller CF- Patienten der BRD unter Berücksichtigung des Datenschutzes gesammelt. Anhand des Geburtsdatums und des Geschlechtes unserer Patienten, sowie des Geburtsdatums der Mütter der Patienten konnte festgestellt werden, ob ein Patient dieser Gruppe im CF- Register gemeldet war.

II.2.2. Parameter

Pränatale Parameter

Die Häufigkeit und Art pränatal pathologischer Befunde wurde dokumentiert und beide Gruppen diesbezüglich miteinander verglichen.

Peripartale Parameter

Es wurden der Geburtsmodus, das Geburtsgewicht und das Gestationsalter in beiden Gruppen untersucht und miteinander verglichen. Für die statistische Auswertung wurden zwei Testverfahren eingesetzt. Zum einen der Mann Whitney Test für die Signifikanzberechnung der Geburtsgewichte, zum anderen der Chi-square Test zur Bestimmung der Signifikanz bei Geburtsmodus und Gestationsalter. Das Signifikanzniveau beider Testverfahren wurde bei $p= 0,05$ festgelegt.

Hinsichtlich des Geburtsmodus war die Häufigkeit von Spontangeburt und operativen Geburten von Interesse.

Zur Beurteilung des Geburtsgewichtes wurden der Mittelwert (\pm Standardabweichung) und der Median errechnet. Um die Geburtsgewichte hinsichtlich Über-, Normal- oder Untergewicht möglichst gleichwertig zwischen reif- und frühgeborenen Patienten vergleichen zu können, wurde der Standard Deviation Score (SDS) unter Berücksichtigung des Gestationsalters errechnet (Formel für SDS siehe Anhang Seite 58). Mit Hilfe der Longitudinalstudie von I. Brandt [6] über die Gewichtsentwicklung von Früh- und Reifgeborenen, konnten der Sollwert der Geburtsgewichte und die Standardabweichung entnommen werden, um den SDS für den einzelnen Patienten zu errechnen. Als normalgewichtige Neugeborene werden Patienten mit einer Standardabweichung von -2 SDS bis $+2$ SDS eingestuft.

Das Gestationsalter der Patienten war hinsichtlich der Häufigkeit von Frühgeburten von Bedeutung.

Postpartale Symptomatik

Alle Symptome, die in den ersten fünf Lebenstagen auf einen Mekoniumileus hindeuteten wurden bzgl. Art, Häufigkeit und Assoziation zu den Diagnosen untersucht. Im Vordergrund stand das Hauptsymptom, der Mekoniumabgang. Beide Gruppen wurden diesbezüglich miteinander verglichen.

Bildgebende Diagnostik bei Mekoniumileus in der Gruppe MI ohne CF

Die Häufigkeit sonografischer, röntgenologischer Abdomenuntersuchungen und Kontrastmittelaufnahmen des Kolons sowie des Magen- Darmtraktes in der Gruppe MI ohne CF wurde dokumentiert und deren Befunde hinsichtlich Aussagekraft analysiert.

Anatomische morphologische Darmveränderungen und Komplikationen bei Mekoniumileus

An Hand sonographischer, röntgenologischer Befunde und aus Operationsberichten wurde die Art, Häufigkeit und Lokalisation von Darmveränderungen beschrieben. Der Schwerpunkt lag in der Untersuchung der Darmveränderungen, die Ursache eines komplizierten Mekoniumileus waren. Es wurde die Häufigkeit des komplizierten Mekoniumileus gegenüber dem unkomplizierten Mekoniumileus im Gruppenvergleich bestimmt. Zur Signifikanzberechnung wurde der Fisher's exact Test eingesetzt. Das Signifikanzniveau lag bei $p= 0,05$.

Zudem wurden die beiden Gruppen mit einander dahingehend verglichen, zu erfahren, ob sich CF typische Komplikationen eines Mekoniumileus herausstellen.

Therapie des Mekoniumileus

Die spezifische Wahl der Therapie des Mekoniumileus wurde hinsichtlich Art (konservatives und oder operatives Vorgehen) und Häufigkeit in beiden Gruppen dokumentiert. Komplikationen, die innerhalb des ersten Lebensjahres eine Operation zur Folge hatten wurden bzgl. Indikation und Häufigkeit erfasst.

CF- Diagnostik in der Gruppe CFMI

Das diagnostische Procedere und die Häufigkeit der Untersuchungen, die zur Diagnose Mukoviszidose führten wurden beschrieben. Die Ergebnisse der Genanalyse (siehe Anhang S61) und der Zeitpunkt der Diagnosestellung CF wurden dokumentiert.

CF- Verdacht in der Gruppe MI ohne CF

In dieser Gruppe war es von Bedeutung zu erfahren, bei wie vielen Patienten im Laufe der Therapie des Mekoniumileus an eine CF gedacht und eine Diagnostik eingeleitet wurde. Bei Patienten mit kompliziertem Mekoniumileus wurde das Komplikationsspektrum erfasst, das zu einer CF- Diagnostik führte.

III. Ergebnisse

III.1. Prä-, peri- und postpartale Symptomatik

III.1.1. pränatale Befunde

In der Gruppe CFMI

Ein Drittel aller Patienten der Gruppe CFMI (n=18) zeigte pränatal pathologische Befunde (6/18). Als häufigsten Befund stellte man sonographisch dilatierte Darmschlingen des Feten fest (3/6). Weitere sonographische Befunde waren das Polyhydramnion, fetaler Aszites und intrauterine Perforation (siehe Tab.1). Bei 3/6 Müttern der Patienten wurden Schwangerschaftskomplikationen dokumentiert. Dazu zählen Frühgeburtbestrebungen, Blutungen, sowie Plazenta- und Zervixinsuffizienz.

5/6 Patienten mit pränatal pathologischen Befunden zeigten postpartal die komplizierte Form des Mekoniumileus.

In der Gruppe MI ohne CF

Bei der Hälfte aller Mekoniumileuspatienten ohne CF wurden pränatal pathologische Befunde dokumentiert (10/20). Die häufigsten Befunde waren dilatierete Darmschlingen des Feten (5/10) sowie eine veränderte Fruchtwassermenge von An-, Oligo- bis Polyhydramnion (5/10). Ebenso kam es wie in der Gruppe CFMI zu Schwangerschaftskomplikationen (siehe Tab.1).

9/10 Patienten mit pränatal auffälligen Befunden hatten postpartal einen komplizierten Mekoniumileus.

Die Gruppen CFMI und MI ohne CF im Vergleich

Patienten der Gruppe MI ohne CF zeigten pränatal häufiger auffällige Befunde (50%) als CF- Patienten der Gruppe CFMI (33%). Die Art der Befunde war in beiden Gruppen gleich, die Häufigkeitsverteilung ähnlich (siehe Tab.1).

Tabelle 1 : Pränatal pathologische Befunde in der Gruppe CFMI (n=18)

und in der Gruppe MI ohne CF (n=20), mit Mehrfachnennungen

	CFMI	MI ohne CF
Pränatale Befunde	6/18	10/20
Dilatierte Darmschlingen	3/6	5/10
Poly-, Oligo-, Anhydramnion	2/6	5/10
Schwangerschafts- komplikationen ¹⁾	3/6	4/10
Fetaler Aszites	1/6	2/10
Komplizierter MI	5/6	9/10

¹⁾ Zervixinsuffizienz, Plazentainsuffizienz unklarer Genese, Blutungen in der Schwangerschaft und Frühgeburtbestrebungen

In beiden Gruppen entwickelten bis auf jeweils einen, alle Patienten mit pränatal auffälligen Befunden die komplizierte Form des Mekoniumileus. Umgekehrt zeigten CF- Patienten mit unkompliziertem Mekoniumileus (n=11) in einem einzigen Fall einen pränatal auffälligen Befund. In der Gruppe MI ohne CF ist das Verhältnis anders: 18/20 Patienten hatten einen komplizierten Mekoniumileus, 9/18 dagegen waren pränatal unauffällig. Einen Überblick gibt Tab. 2.

Tabelle 2: pränatal pathologische Befunde bei kompliziertem Mekoniumileus in der Gruppe CFMI (n=18) und MI ohne CF (n=20)

	CFMI	MI ohne CF
Komplizierter Mekoniumileus	7/18	18/20
Pränatal patholog. Befunde	5/7	9/18

III.1.2. Peripartale Symptomatik

III.1.2.1 Geburtsmodus

In der Gruppe CFMI

Daten zum Geburtsmodus konnten bei 15/18 CF- Patienten erhoben werden. 12/15 Patienten wurden spontan geboren: 10/12 Patienten hatten einen unkomplizierten Mekoniumileus. Alle 3 Patienten, die per Sectio entbunden wurden zeigten postpartal einen komplizierten Mekoniumileus.

In der Gruppe MI ohne CF

Die Hälfte der Patienten der Gruppe MI ohne CF wurde spontan geboren (10/20), 9/20 kamen per Sectio zur Welt, 1/20 Patienten wurde mit Hilfe der Vacuumextraktion entbunden. Alle, per Sectio oder mit Vakuumentextraktion entbundenen Kinder hatten postpartal einen komplizierten Mekoniumileus.

Die Gruppen CFMI und MI ohne CF im Vergleich

Der Anteil an Spontangeburt ist in der Gruppe CFMI mit 80% höher als in der Gruppe MI ohne CF (50%). Ein signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor ($p=0,1704$), Tabelle 3 gibt dazu einen Überblick. In beiden Gruppen zeigte sich

bei allen Patienten, die nicht spontan zur Welt kamen ein komplizierter Mekoniumileus.

Tabelle 3 : Geburtsmodus und Gestationsalter in der Gruppe CFMI und MI ohne CF

	CFMI	MI ohne CF
Geburtsmodus		
Spontan	12/15 (80%)	10/20 (50%)
Sectio	3/15 (20%)	9/20 (45%)
Vacuumextraktion		1/20 (5%)
Gestationsalter		
37. SSW- 42. SSW	14/18 (77%)	11/19 (57%)
< 37.SSW	3/18 (16%)	8/19 (42%)
> 42. SSW	1/18 (5%)	

III.1.2.2. Gestationsalter

In der Gruppe CFMI

Das Gestationsalter der Patienten liegt zwischen der 34. und 43. SSW. 3/18 Neugeborenen kamen vor der 37. SSW zur Welt (siehe Tab.3). 2/3 Frühgeborenen hatten einen komplizierten Mekoniumileus. Der Mittelwert des Gestationsalters aller CF- Patienten mit kompliziertem Mekoniumileus (n=7) liegt bei 38 SSW, bei CF- Patienten mit unkompliziertem Mekoniumileus bei 39,4 SSW. Eine Darstellung der Altersverteilung gibt Abbildung 1.

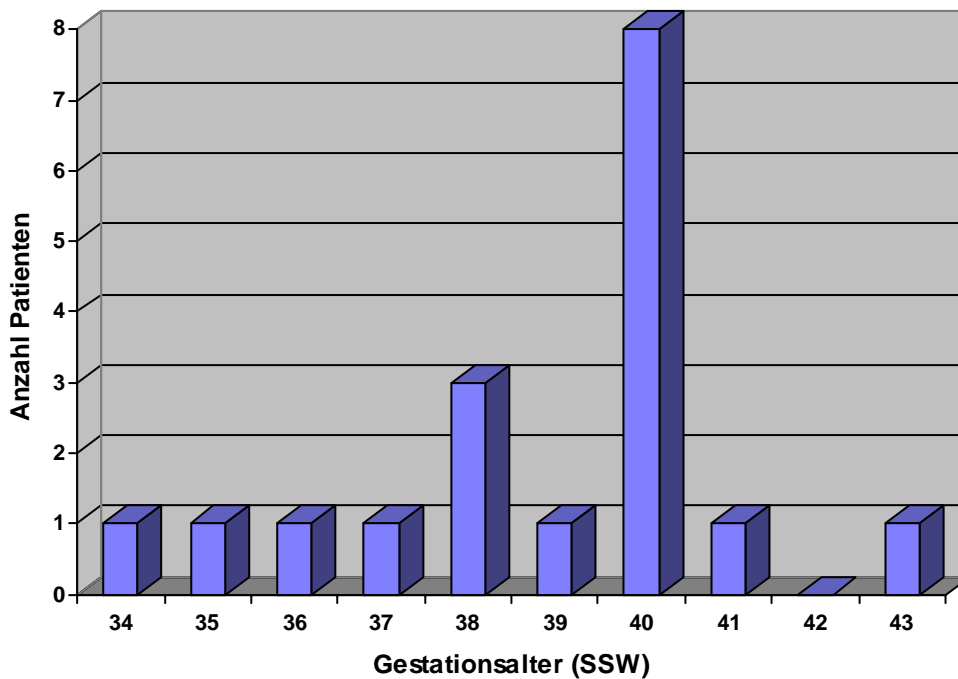


Abbildung 1 : Gestationsalter der CFMI- Patienten (n = 18)

In der Gruppe MI ohne CF

In der Gruppe MI ohne CF wurde bei 19/20 Patienten das Gestationsalter dokumentiert. Das Spektrum des Gestationsalters liegt zwischen der 27. und 41. SSW (siehe Abb.2). 8/19 Patienten kamen vor der 37.SSW zur Welt. All diese Patienten hatten einen komplizierten Mekoniumileus. Der Mittelwert des Gestationsalters aller Patienten mit kompliziertem Mekoniumileus liegt bei 36,2 SSW, bei den Patienten mit unkompliziertem Mekoniumileus (n=2) bei 40SSW.

Die Gruppen CFMI und MI ohne CF im Vergleich

Der Anteil frühgeborener Kinder in der Gruppe MI ohne CF liegt mit 42% deutlich höher als in der Gruppe der CFMI- Patienten (16%), siehe Tab.3. Statistisch lag kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,1646$).

Bis auf einen Patienten entwickelten alle Frühgeborenen beider Gruppen anschließend einen komplizierten Mekoniumileus.

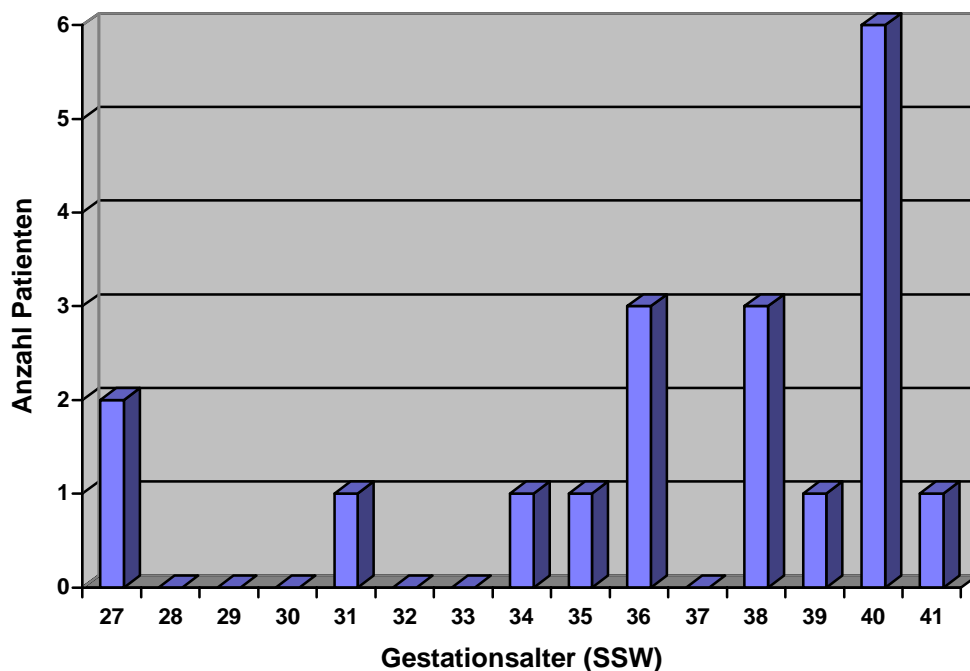


Abbildung 2 : Gestationsalter in der Gruppe MI ohne CF (n=19)

III.1.2.3. Geburtsgewicht

In der Gruppe CFMI

Bei 17/18 CFMI- Patienten war das Geburtsgewicht bekannt. Die Geburtsgewichte liegen zwischen 2200g und 3680g. Der Mittelwert (\pm Standardabweichung) beträgt 3004g (\pm 411g). Der Median liegt bei 3000g. Der Standard Deviation Score (SDS) der Geburtsgewichte zeigt eine Spannweite von $-1,5$ SDS bis $+5,3$ SDS. Der mittlere SDS (\pm Standardabweichung) beträgt 1,7 (\pm 2,1 SDS), der Median 1,3 SDS. Bei 12/17 Neugeborenen (70%) liegt das Geburtsgewicht im Normbereich von -2 bis $+2$ SDS. Die verbleibenden fünf Neugeborenen liegen über dem Normgewicht.

In der Gruppe MI ohne CF

Bei 16/20 Patienten der Gruppe MI ohne CF war das Geburtsgewicht und das für die Errechnung der Normgewichtigkeit davon abhängende Gestationsalter bekannt. Die Geburtsgewichte liegen zwischen 1200g und 3900g. Der Mittelwert (\pm Standardabweichung) der Geburtsgewichte beträgt 2928g (\pm 636g), der Median liegt bei 3025g. Der mittlere Standard Deviation Score der Geburtsgewichte ergibt 1,4 SDS, der Median des Standard Deviation Score 1,7 SDS. 10/16 Patienten (63%) sind als normalgewichtig anzusehen (liegen zwischen -2 SDS und $+2$ SDS). Die verbleibenden 6 Patienten hatten Geburtsgewichte oberhalb der Normgrenze von $+2$ SDS.

Die Gruppe CFMI und MI ohne CF im Vergleich

60% bis 70% der Neugeborenen in beiden Gruppen waren normalgewichtig. Kein Kind war untergewichtig. Somit unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant ($p=0.9282$) Einen graphischen Vergleich geben Abbildung 3 und 4 wider.

In der Gruppe CFMI hatten 4 Patienten eine ausgeprägte Übergewichtigkeit mit einem Standard Deviation Score von $+4$ SDS und höher. Ödeme, als mögliche Ursache des deutlich erhöhten Geburtsgewichtes wurden nicht beschrieben.

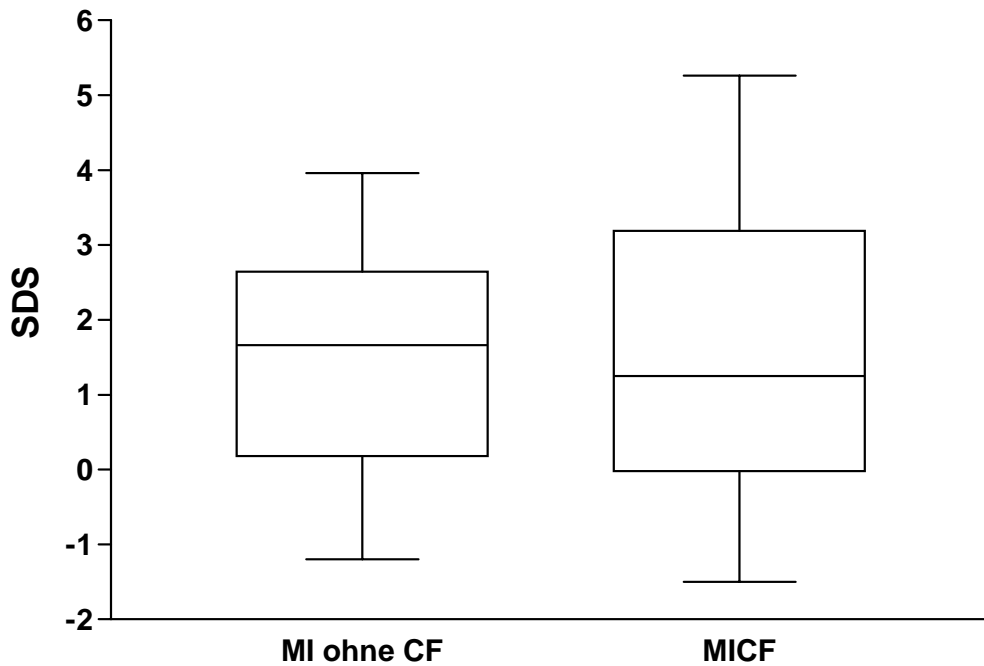


Abbildung 3: Median, 25% und 75% Perzentile, minimales und maximales Geburtsgewicht des Standard Deviation Score von Mekonium-ileuspatienten ohne CF (n=16) und mit CF (n=17) im Vergleich

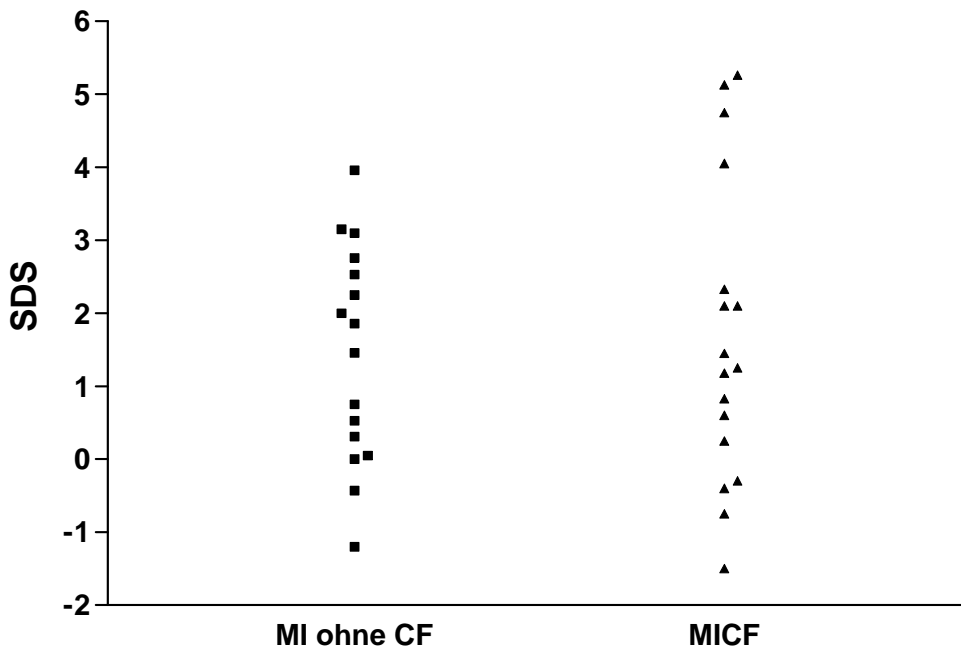


Abbildung 4: Standard Deviation Score der Geburtsgewichte bei Mekonium-ileuspatienten ohne CF (n=16) und mit CF (n=17) im Vergleich

III.1.3. Postpartale Symptomatik

In der Gruppe CFMI

10/13 Patienten der Gruppe CFMI (n=18), in deren Akten der Mekoniumabgang dokumentiert wurde hatten keinen Mekoniumabgang. 2/13 Patienten setzten ihr Mekonium teilweise, 1/13 komplett ab. Bei 2/3 Patienten mit Mekoniumabgang wurde ein unkomplizierter Mekoniumileus, bei dem dritten Patienten ein Mekoniumprofsyndrom nachgewiesen.

In der Gruppe MI ohne CF

Bei 19/20 Patienten der Gruppe MI ohne CF wurde ein fehlender Mekoniumabgang dokumentiert.

Die Gruppe CFMI und MI ohne CF im Vergleich

Fehlendes Absetzen von Mekonium ist das Symptom aller komplizierter Formen des Mekoniumileus in beiden Studiengruppen. Bei unkompliziertem Mekoniumileus in der Gruppe CFMI setzten im Vergleich zur Gruppe MI ohne CF 3/13 Patienten (23%) dennoch Mekonium ab. Als zweithäufigstes Symptom trat die Abdomendistension bei 16/18 CFMI- Patienten (88%) und bei 19/20 Patienten der Gruppe MI ohne CF (95%) auf. Weitere Symptome wie abwehrgespanntes und druckschmerzhaftes Abdomen, fehlende Darmgeräusche, Erbrechen, Venenzeichnung und Flankenrötung des Abdomens traten in beiden Gruppen jeweils bei weniger als 50% der Patienten auf. Die einzelnen Symptome ließen keine Assoziationen zu den Diagnosen zu.

III.2. Bildgebende Diagnostik bei Mekoniumileus

In der Gruppe MI ohne CF

Zu den durchgeführten bildgebenden Verfahren zählt die Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Hängen oder in Seitlage, die Sonographie des Abdomens, die Kolonkontrastmittelaufnahme (CKE) sowie die Kontrastmittelaufnahme des oberen Gastrointestinaltraktes (MDP).

19/20 Patienten der Gruppe MI ohne CF bekamen mindestens zwei verschiedene Untersuchungen (siehe bildgebende Diagnostik in Tabelle ad III.2. im Anhang S59). Ein Patient bekam genau eine Untersuchung, 14/20 Patienten bekamen zwei verschiedene Untersuchungen, 4/20 Patienten drei und 1/20 bekam vier verschiedene Untersuchungen. Die Häufigkeiten der einzelnen bildgebenden Verfahren zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4 : Bildgebende Diagnostik bei Patienten mit Mekoniumileus der Gruppe MI ohne CF (n=20)

Bildgebende Diagnostik	MI ohne CF
Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens	19/20 (95%)
Sonographie des Abdomens	14/20 (70%)
CKE*	9/20 (45%)
MDP**	3/20 (15%)

CKE* = Kolonkontrasteinlauf

MDP**= Magen- Darm- Passage mit Kontrastmittel

Im Vordergrund der Diagnostik stand die Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens. 19/20 Patienten erhielten diese Untersuchung. 1/19 Patienten bekam nur diese Untersuchung (es konnte der Verdacht auf eine Perforation gestellt werden). In einem einzigen Fall zeigte sich ein falsch negativer Befund. Bei 13/19 Patienten wurde die Untersuchung entweder mit einer Sonographie des Abdomens oder mit einem CKE kombiniert um den Verdacht der Darmobstruktion zu konkretisieren. Hinweise darauf waren dilatierte Darmschlingen, luftleeres Abdomen, Spiegelbildung und freie Luft im Abdomen als Zeichen einer Perforation.

Eine Sonographie des Abdomens wurde bei 14/20 Patienten durchgeführt (70%). In 10/14 Fällen wurden Befunde mit Verdacht auf eine Darmobstruktion erhoben. In zwei Fällen lagen falsch negative Befunde vor, bei weiteren zwei Patienten war das Abdomen eingeschränkt bis nicht beurteilbar.

Bei 8/10 Patienten mit sonographischem Verdacht auf eine Darmobstruktion war der Verlauf durch prä- und postpartal durchgeführte Sonographien von entscheidender Bedeutung. Bei 2/10 Patienten konnten Hinweise auf eine Passagestörung des Darms in Kombination mit der Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens bestätigt werden. Befunde mit Verdacht auf eine Darmobstruktion waren dilatierte Darmschlingen, Aszites und Pendelperistaltik.

Knapp die Hälfte der Patienten (9/20) bekam einen CKE. Dieser führte in jedem Fall zur Lokalisierung eines Passagehindernisses im Kolon. 6/9 Patienten wurde durch dieses Verfahren ein Mikrokolon diagnostiziert.

Die MDP wurde bei 3/20 Patienten durchgeführt. Sie diente der Bestätigung einer Pylorushypertrophie und einer Duodenalatresie bei bereits durchgeführtem CKE.

III.4. Therapie des Mekoniumileus

III.4.1. In der Gruppe CFMI

bei unkompliziertem Mekoniumileus

4/11 Patienten mit unkompliziertem Mekoniumileus wurden einer primär konservativen Therapie zugeführt. Davon war bei einem Patienten die konservative Therapie erfolgreich. Dem Patienten wurde anschließend ein Mekoniumpfropfsyndrom diagnostiziert. Die verbleibenden drei Patienten wurden nach erfolgloser konservativer Therapie operiert. Letztendlich wurden 10/11 Patienten mit unkompliziertem Mekoniumileus bei CF operativ versorgt, siehe Abb.5.

Die konservative Therapie beinhaltete mehrmals täglich rektales Anspülen des Darms mit einer Lösung von N- Acetylcystein und Natrium- Chlorid. Zudem wurde bei zwei Patienten ein Kolonkontrasteinlauf mit Gastrografin durchgeführt. Der Gastrografeinlauf konnte bei dem o.g. Patienten das Mekonium mobilisieren.

Bei 9/10 operativ versorgten Patienten mit unkompliziertem Mekoniumileus wurde ein Enterostoma angelegt. 3/10 Patienten wurde Darm reseziert . 1/10 Patienten bekam eine Enterotomie mit Darmspülung.

bei kompliziertem Mekoniumileus

Alle 7 Patienten mit kompliziertem Mekoniumileus in der Gruppe CFMI wurden operativ versorgt. In einem Fall wurde zuvor eine konservative Therapie versucht. Bei jedem Patienten wurde ein Enterostoma angelegt. In 5/7 Fällen wurde Darm reseziert. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die einzelnen operativen Verfahren in der Gruppe CFMI. (Die Patienten wurden in verschiedenen Kliniken erstversorgt, siehe Anhang Seite 57, Tab. ad II. 1.1.)

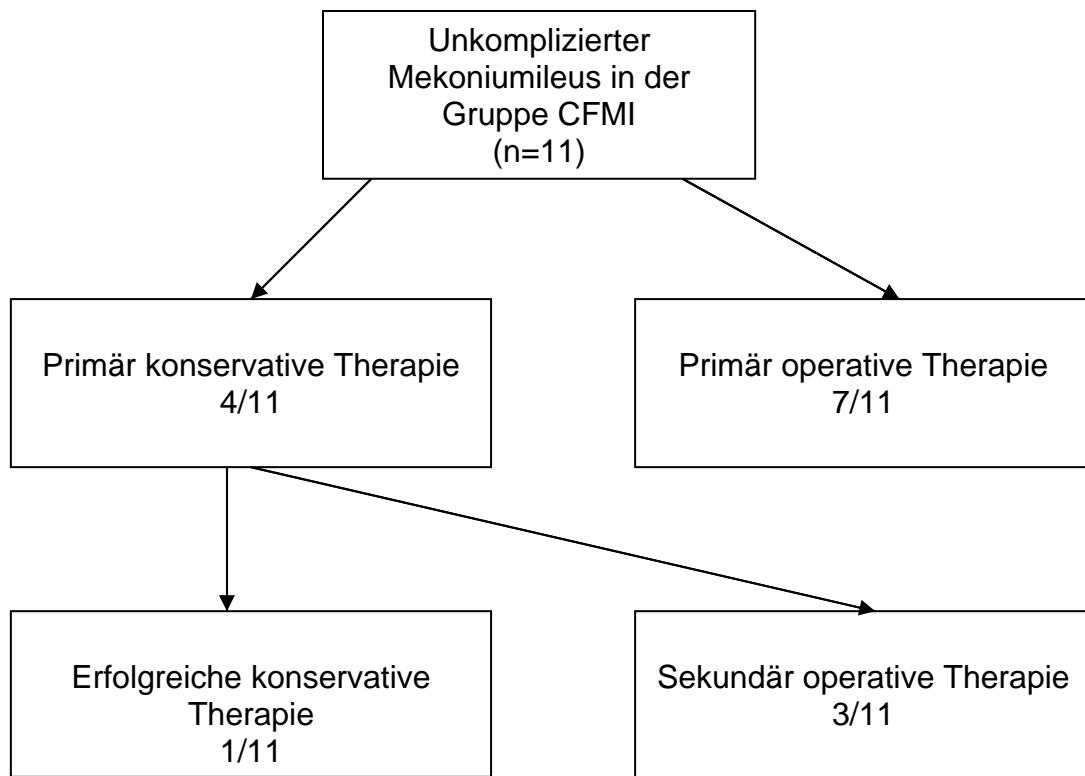


Abbildung 5: Therapie des unkomplizierten Mekoniumileus in der Gruppe CFMI (11/18)

Zusammenfassend wurden 16/18 Patienten der Gruppe CFMI mit einem Enterostoma versorgt. Der Hälfte der Patienten wurde das Enterostoma komplikationslos rückverlagert. 7/8 verbleibenden Patienten hatten zwei Folgeoperationen, 1/8 Patienten hatte insgesamt drei Folgeoperationen. Ursachen für Folgeoperationen, ausgenommen Stomarückverlagerungen waren Enterostomaumwandlungen in 4/8 Fällen und enterale Komplikationen wie Adhäsionen und Stomaprolaps in weiteren 4/8 Fällen.

Tabelle 10: Operative Therapie bei CF- Patienten mit Mekoniumileus (n=17)

Operation	Unkomplizierter Mekoniumileus (n=10)	Komplizierter Mekoniumileus (n=7)
Enterotomie mit Darmspülung	1/10	-
Bishop- Koop- Enterostoma	4/10	1/7
Seit- zu- Seit- Enterostoma*	5/10	5/7
End- zu- End- Anastomose und Bishop- Koop- E.		1/7
Darmresektion	3/10	5/7

*Ein Patient hatte zwei Seit- zu- Seit- Enterostomien

III.4.2. In der Gruppe MI ohne CF

bei unkompliziertem Mekoniumileus

2/20 Patienten hatten einen unkomplizierten Mekoniumileus. Sie wurden in der Kinderchirurgie in Tübingen erfolgreich konservativ behandelt. Rezidivierende Darmspülungen mit Acetylcystein (und das wiederholte Legen eines Darmrohres bei einem Patienten) führten in Kombination mit dem CKE mit Gastrografin zum Absetzen des Mekoniums.

Bei kompliziertem Mekoniumileus

18/20 Patienten der Gruppe MI ohne CF hatten einen komplizierten Mekoniumileus, alle Patienten wurden operiert. Das häufigste angewandte operative Verfahren zur Wiederherstellung der Darmpassage war die Anlage eines Seit- zu- Seit- Enterostomas (9/18). Einen Überblick über die Häufigkeiten weiterer

Therapieverfahren wie Koop'sches Enterostoma und End- zu- End- Anastomose gibt Tabelle 11. 9/18 Patienten wurde Darm reseziert.

2/18 Patienten bildeten eine Ausnahme. Einer dieser zwei Patienten hatte einen Strangulationsileus, so dass die alleinige Adhäsiolyse und das Ausstreichen von Mekonium zur Wiederherstellung der Darmpassage führte. Im zweiten Fall konnte aufgrund massiver Darmmissbildungen, in Folge multipler interauteriner Perforationen mit Bildung eines Darmkonglomerates die Darmkontinuität nicht wiederhergestellt werden. Der betreffende Patient wurde zunächst nur laparotomiert um nach konservativem Therapieversuch in einer „Second- Look“ Operation das weitere Procedere zu bestimmen. Somit ist dieser Patient in Tab. 11 nicht aufgeführt.

Tabelle 11: Operative Therapie des komplizierten Mekoniumileus (n=17)

Operation	Komplizierter Mekoniumileus
Seit- zu- Seit- Enterostoma	9/17
Bishop- Koop- Enterostoma	4/17
End- zu- End- Anastomose	3/17
Adhäsiolyse	1/17

Bei 10/18 in Tübingen operierten Mekoniumileuspatienten ohne CF wurden Folgeoperationen dokumentiert. In 4/10 Fällen wurde nur die Stomarückverlagerung durchgeführt. In weiteren 5/10 Fällen wurde das Seit- zu- Seit- Enterostoma in ein Bishop- Koop'sches Enterostoma umgewandelt und dieses

anschließend rückverlagert. In einem Fall wurde die oben beschriebene Second- Look- Operation, durchgeführt.

In 6/10 Fällen führten Komplikationen zu einer erneuten Operation. Adhäsionen stellten die Hauptursache dar (in 4/6 Fällen). Tabelle Ad III.4. S.60 im Anhang gibt einen Überblick über die einzelnen Fälle komplikationsbedingter Folgeoperationen.

III.5. CF- Diagnostik

III.5.1. Zeitpunkt der Diagnosestellung CF in der Gruppe CFMI

Bis zum Ende des ersten Lebensjahres wurde bei 17/18 Patienten der Gruppe CFMI die Diagnose CF gestellt (siehe Abb.6). Bei der Hälfte der Patienten wurde die CF in den ersten drei Lebensmonaten diagnostiziert. 5/18 Patienten hatten innerhalb von 2 Monaten die Diagnose. Der Median für den Zeitpunkt der CF- Diagnosestellung liegt bei 3,5 Monaten, der Mittelwert bei 5,5 Lebensmonaten. Die Ausnahme stellt der Patient mit Zustand nach Mekoniumpfropfsyndrom dar. Der Verdacht auf Mukoviszidose wurde während des ersten Klinikaufenthaltes im Alter von 1-2 Monaten geäußert. Wegen wiederholt grenzwertigen Schweißtestergebnissen und Stuhlbefunden wurde die Diagnose endgültig im Alter von 2 Jahren und 9 Monaten gesichert.

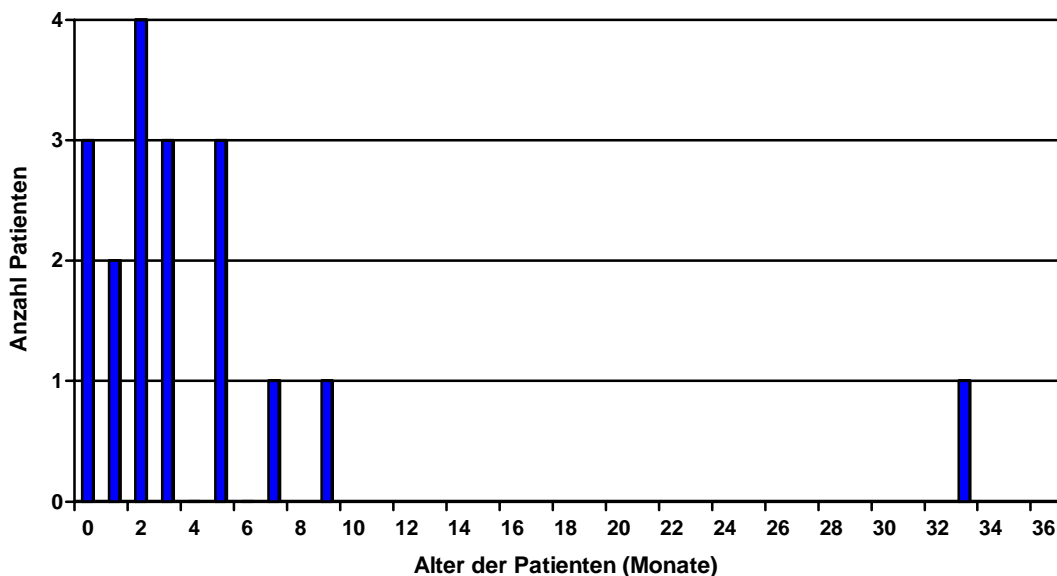


Abbildung 6 : Alter bei Diagnosestellung CF in der Gruppe CFMI (n=18)

III.5.2. CF- Diagnoseverfahren

Der Schweißtest und die Genanalyse stellen die beiden wesentlichen Verfahren zur Erstdiagnosestellung der CF bei Z.n. Mekoniumileus dar. Unterstützend wurde eines der beiden Verfahren mit anderen Methoden wie der Chymotrypsinbestimmung im Stuhl oder selteneren Methoden wie der Trypsinbestimmung im Serum, dem Stuhlfettgehalt, dem PABA- Test oder dem Sekretin- Pankreozymin- Test kombiniert.

Bei jedem Patienten der Gruppe CFMI wurde mindestens ein Mal der Schweißtest durchgeführt (7 Patienten hatten einen 2. Schweißtest, 8 Patienten einen dritten). In 16/18 Fällen führte der Schweißtest solitär oder in Kombination mit den o.g. Verfahren zur Erstdiagnose. Die Genanalyse, als zweithäufigstes Diagnoseverfahren wurde überwiegend im Verlauf der Erkrankung (13/18), in 3/18 Fällen zur Erstdiagnosestellung eingesetzt (in einem Fall wurde sie mit dem Schweißtest kombiniert, s.o.). Tabelle ad III.5.2.1. im Anhang S.61 listet die durchgeführten Verfahren zur Erstdiagnosestellung CF auf.

Die Genanalyse wurde bei 16/18 Patienten der Gruppe CFMI durchgeführt. 12/16 Patienten (75%) zeigten die häufigste Mutation $\Delta F508$. Bei 3/16 untersuchten Patienten waren beide Mutationen nicht zu identifizieren. Tabelle ad III.5.2.2. im Anhang S.62 zeigt die Genotypen aller untersuchten Patienten. Unter Betrachtung des Phänotyps stellte sich heraus, dass 6/7 CF- Patienten, die homozygot für die Mutation $\Delta F508$ sind einen unkomplizierten Mekoniumileus hatten, 4/5 Patienten die heterozygot für diese Mutation sind einen komplizierten Mekoniumileus ausbildeten. Tabelle 12 stellt diesen Zusammenhang dar.

Tabelle 12 : Komplizierter und unkomplizierter Mekoniumileus bei CF- Patienten, die homozygot oder heterozygot für die Mutation dF508 sind (n=12)

Genotyp	Phänotyp	
	Komplizierter MI	Unkomplizierter MI
Homozygot für dF508 (n=7)	1/7	6/7
Heterozygot für dF508 (n=5)	4/5	1/5

III.5.3. CF- Verdacht in der Gruppe MI ohne CF

Bei 8/20 Patienten mit Mekoniumileus wurde ein CF- Verdacht gestellt. Die Diagnostik wurde von der Kinderklinik oder der Kinderchirurgie in Tübingen eingeleitet. Allen 8 Patienten wurde eine CF ausgeschlossen.

12/20 Patienten wurden hinsichtlich einer, dem Mekoniumileus zugrundeliegenden CF nicht untersucht. Die Befragung der weiterbehandelnden Kinderärzte, der Eltern und des CF- Bundesregisters ergab keinen Hinweis auf eine, im Verlauf durchgeführte CF- Diagnostik.

Bei der Untersuchung des Komplikationsspektrums des Mekoniumileus, welches eine CF- Diagnostik indizierte, zeigte sich folgende Beziehung: Lag ein Volvulus vor, so wurde in 4/5 Fällen eine CF- Diagnostik eingeleitet. Bei einer Atresie oder Stenose wurde bei 1/9 Patienten die CF- Diagnostik durchgeführt. Das Mikokolon führte in Anwesenheit eines Volvulus vermehrt zu einer CF- Diagnostik. Unwesentlich dagegen war das Vorliegen einer Perforation oder

Peritonitis (siehe Tab.13). Eine Liste aller Diagnosekombinationen ist im Anhang ad III.5.3. S.63.

Tabelle 13: Darmveränderungen bei Mekoniumileus in der Gruppe MI ohne CF (n=20) und Indikation zur CF- Diagnostik (mit Mehrfachnennungen)

Diagnosen	Indikation zur CF- Diagnostik (8/20)	Keine CF- Diagnostik (12/20)
Volvulus (n=5)	4	1
Microkolon (n=9)	6	3
Perforation (n=9)	4	5
Peritonitis (n=7)	3	4
Atresie (n=7)	1	6
Stenose (n=2)	-	2
Malrotation (n=2)	1	1
Mesenteriallücke (n=2)	1	1
Agenesie (n=1)	-	1
Unkomplizierter MI* (n=2)	1	1

MI= Mekoniumileus

IV. Diskussion

IV.1. Studienlage

Die vorliegende Studie setzte sich zum Ziel, den CF bedingten Mekoniumileus mit dem Mekoniumileus anderer Pathogenese zu vergleichen, um Kriterien zu finden die Cystische Fibrose zu erkennen. Eine mit dieser Zielsetzung und Methodik vergleichbare Studie wurde bis heute nicht durchgeführt.

Die Gruppe der Mekoniumileuspatienten ohne CF (MI ohne CF) stellt in dieser Studie eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Ursachen für einen Mekoniumileus dar. Kein Autor untersuchte wie in dieser Studie, die Patienten hinsichtlich Klinik, Diagnostik und Therapie ausgehend von der Symptomtrias des Mekoniumileus. Die Ursachen selbst, Diagnosen wie Atresie, Stenose, Volvulus, Malrotation, Mekoniumileus bei CF etc. wurden in der Literatur isoliert untersucht [z.B.1, 41,48,53,56]. Folglich lagen keine, mit der Gruppe „MI ohne CF“ vergleichbaren Studiengruppen vor. Aus diesem Grund konnte die Gruppe „MI ohne CF“ nur mit CF- Mekoniumileuspatienten (Gruppe CFMI), nicht aber mit Mekoniumileuspatienten ohne CF aus der Literatur vergleichend diskutiert werden.

Studien in Form von Reviews über CF- Patienten mit Mekoniumileus waren hinsichtlich ihrer Methodik ebenso strukturiert wie die hier vorliegende Studie [9,12,26,32,36,39,41,44]. Dadurch war es möglich die Ergebnisse der CFMI-Patienten in den Punkten prä-, peri- und postpartale Symptomatik, anatomische Darmveränderungen und Komplikationen vergleichend zu diskutieren. Die Zielsetzung der o.g. Studien war jedoch eine andere. Es stand die Untersuchung des Therapieerfolgs mit Betonung auf das chirurgische Vorgehen im Vordergrund. Eine Erfolgsbeurteilung des therapeutischen Vorgehens war in dieser Studie nicht möglich. Denn die Therapieverfahren verschiedener externer Kliniken bei Mekoniumileus in Folge CF (siehe Anhang ad II.1.2. S.58)

konnten nicht gleichwertig mit denen der Tübinger Kinderchirurgie, welche multiple Komplikationen und Darmveränderungen unterschiedlicher Pathogenese behandelte, verglichen werden. Die Daten bzgl. der Therapie des Mekoniumileus wurden aus diesem Grunde erhoben aber nicht diskutiert. Zu erwähnen ist, dass das Patientenkollektiv aller o.g. Reviews mit 33 bis 55 Patienten größer war, als es die Gruppe CFMI mit 18 Patienten in dieser Studie ist.

IV. 2. Prä-, peri- und postpartale Symptomatik

IV.2.1. Pränatale Symptomatik

Die Fortschritte der Pränataldiagnostik erlauben es heute Fehlbildungen des Feten frühzeitig zu erkennen und zu behandeln [34]. Intestinale Obstruktionen können mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung durch dilatierte Darmschlingen, Veränderung der Fruchtwassermenge und Ascites auffallen [45].

Derartige pränatal pathologische Sonographiebefunde lagen in beiden Studien-
gruppen vor. Bei den CF- Patienten mit Mekoniumileus (Gruppe CFMI) hatte ein
Drittel der Kinder pränatal pathologische Befunde, in der Gruppe MI ohne CF
jedes zweite Kind. Sucht man nach der Ursache für diesen Unterschied
zwischen beiden Gruppen, so fällt auf, dass nahezu alle Patienten mit pränatal
pathologischen Befunden eine Gemeinsamkeit hatten: sie hatten die kompli-
zierte Form des Mekoniumileus. Unterstützt wird dies im Umkehrschluß: Bis auf
einen, hatte kein Patient mit unkompliziertem Mekoniumileus der Gruppe CFMI
pränatal pathologische Befunde. Donna A. Caniano et al. [9] und J.G. Docherty
et al. [12] konnten bei ihren CF- Patienten mit Mekoniumileus ebenso vermehrt
pränatal pathologische Befunde bei der komplizierten Form feststellen. R.J.
Andrassy [1] bestätigte das gehäufte Vorkommen eines komplizierten
Mekoniumileus bei Vorliegen eines Polyhydramnions der Mutter.

Betrachtet man die einzelnen sonographischen Befunde, so stellten dilatierte Darmschlingen in beiden Gruppen den häufigsten pränatalen Befund dar (Tab.1). Sie sind Hinweis auf eine tief sitzende intestinale Obstruktion [34]. Für den CF bedingten Mekoniumileus ist dieser Befund passend, da das Passagehindernis aller CFMI- Patienten im Ileum lokalisiert war (siehe Kap. III.3.). Ein Polyhydramnion, in der Literatur als häufigstes pränatales Zeichen einer intestinalen Obstruktion beschrieben trat nur bei 2/6 CF- Patienten mit Mekoniumileus auf [9,26, 44,48, 52,59].

Bei den Patienten der Gruppe MI ohne CF zeigte sich neben dilatierten Darmschlingen, als Zeichen der tiefer sitzenden Passagestörung in gleicher Häufigkeit das Polyhydramnion, eher Zeichen einer hoch sitzenden intestinalen Obstruktion. Dementsprechend erstreckte sich die Lokalisation der Darmveränderungen in der Gruppe MI ohne CF vom Duodenum bis zum Colon descendens.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Patienten mit pränatal pathologischen Befunden, die auf eine intestinale Obstruktion hinweisen vorwiegend die komplizierte Form eines Mekoniumileus ausbilden, unabhängig davon, ob dem Mekoniumileus eine CF zugrunde liegt oder dieser anderer Pathogenese ist. Ein Polyhydramnion weist auf eine höher liegende Obstruktion hin, schließt aber eine CF als Ursache des Mekoniumileus nicht aus.

IV.2.2. Peripartale Symptomatik

Die peripartalen Parameter Geburtsmodus, Gestationsalter und Geburtsgewicht wurden in den Patientenakten regelmäßig und klar dokumentiert.

IV.2.2.1. Geburtsmodus

Bei der Untersuchung des Geburtsmodus fiel ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Studiengruppen auf. Eine Spontangeburtensrate von 80% bei CFMI- Patienten steht einem Anteil von nur 50% Spontangeburtens in der

Gruppe MI ohne CF gegenüber (siehe Tab.3). Beide Gruppen zeigen wieder, wie auch bei den pränatal pathologischen Befunden die Gemeinsamkeit im Zusammenhang mit dem Auftreten des komplizierten Mekoniumileus. Denn alle Kinder beider Gruppen, die nicht spontan zur Welt kamen hatten einen komplizierten Mekoniumileus. Umgekehrt kamen fast alle mit unkompliziertem Mekoniumileus spontan zur Welt. In der Literatur ließ sich bezüglich der Häufigkeit von operativen Entbindungen bei kompliziertem und unkompliziertem Mekoniumileus keine Dokumentation finden. Hier zeigt sich jedoch ein eindeutiger Zusammenhang.

IV.2.2.2 Gestationsalter

Bezüglich des Gestationsalters verhält es sich im Gruppenvergleich ähnlich wie mit dem Geburtsmodus. Während in der Gruppe CFMI nur 16% der Patienten vor der 37.SSW auf die Welt kamen, waren in der Gruppe MI ohne CF mit 42% deutlich mehr Frühgeborene zu verzeichnen.

Schon Kalayoglu et al. [26] dokumentierte bei seinen CF- Patienten mit Mekoniumileus eine 22%ige Frühgeburtenrate. Ein Unterschied zwischen kompliziertem und unkompliziertem Mekoniumileus wurde 1971 von ihm noch nicht beschrieben. D.A. Caniano et al. und J.G. Docherty et al. [9,12] stellten anhand des Mittelwerts des Gestationsalters der Patienten fest, dass CF-Kinder mit kompliziertem Mekoniumileus eine bis eineinhalb SSW früher zur Welt kommen, jedoch nicht unbedingt vor der 37. SSW. Dies konnte in unserer CFMI- Gruppe bestätigt werden. Der Mittelwert des Gestationsalters bei CF-Patienten mit unkompliziertem Mekoniumileus lag bei 39,4 SSW. Bei kompliziertem Mekoniumileus verkürzte sich die Schwangerschaft im Mittelwert auf 38 SSW.

Der hohe Anteil frühgeborener Patienten in der Gruppe MI ohne CF mit einem Mittelwert von 36,2 SSW ist in Beziehung mit dem komplizierten Mekoniumileus und dessen Ursache zu setzen. Denn alle Frühgeborenen hatten einen komplizierten Mekoniumileus unterschiedlicher Pathogenese. Darmveränderungen,

die bekanntlich mit einer erhöhten Frühgeburtenrate verbunden sind, sind z.B. Duodenalatresien [25] wie sie auch in dieser Studiengruppe vorkommen.

IV.2.2.3. Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht aller Patienten beider Gruppen lag im Normbereich oder darüber. Kein Kind war untergewichtig (siehe Abb. 3 und 4).

Vergleichbare Studien mit CF- Mekoniumileuspatienten, wie z.B. die Studie von E. Kerem et al. (mit einem Mittelwert des Geburtsgewichtes von 3026g) [28] und HC. Lai et al. (MW: 3117g) [30] hatten ähnliche Mittelwerte der Geburtsgewichte wie in der Studiengruppe CFMI (MW: 3004g) zu verzeichnen.

In Puncto Geburtsgewicht unterscheiden sich die Patienten der Gruppe CFMI von den Patienten der Gruppe MI ohne CF nicht. Im Gegenteil, sie liegen wie auch gesunde Neugeborene im Normbereich für das Geburtsgewicht.

Zusammenfassend zeigt die Untersuchung der peripartalen Symptomatik bei Mekoniumileuspatienten einen Zusammenhang zwischen erhöhter Kaiserschnittentbindungsrate, Frühgeburtslichkeit und der komplizierten Form des Mekoniumileus. Dieser war im Wesentlichen durch angeborene Darmveränderungen und in selteneren Fällen CF bedingt. Dagegen weisen Neugeborene mit der Klinik eines Mekoniumileus, welche spontan und im normalen Zeitrahmen des Geburtstermins zur Welt kommen eher auf einen unkomplizierten MI bei CF als auf eine angeborene Darmveränderung wie eine Atresie oder Malrotation hin. Ausgenommen das Geburtsgewicht, im Normbereich liegend, ergab weder einen Hinweis auf die Genese, noch auf die Ausprägung des Mekoniumileus mit oder ohne Komplikation.

IV.2.3. Postpartale Symptomatik

Die Dokumentation der gesamten postpartalen Symptomatik ist fraglich vollständig. Allerdings ist das Hauptsymptom des Mekoniumileus, der fehlende

Mekoniumabgang in der Gruppe MI ohne CF nahezu lückenlos dokumentiert. In der Gruppe CFMI war eine retrospektive Erhebung der zu zunächst extern betreuten CF- Patienten deswegen bei nur 13/18 Patienten möglich.

Wird in den ersten 36 Lebensstunden entweder kein oder nur ein weiß muköses Mekonium abgesetzt, so gilt das Vorliegen einer intestinalen Obstruktion als gesichert [31]. Bei den Patienten der Gruppe MI ohne CF war dies der Fall.

Eine intestinale Obstruktion kann jedoch auch dann vorliegen, wenn Mekonium abgesetzt wird. 3/13 Patienten der Gruppe CFMI setzten ihr Mekonium teilweise und einer davon komplett ab (23%). In vergleichbaren Studien wurde in ähnlicher Häufigkeit bei CF- Patienten mit Mekoniumileus das Absetzen von Mekonium beschrieben [6,9,35,40]. Es ist daher anzunehmen, dass bei diesen Patienten der Mekoniumileus nicht vollständig ausgeprägt ist. So hatte der Patient, welcher in der Gruppe CFMI sein Mekonium komplett absetzte ein Mekoniumpfropfsyndrom. In 25 % der Fälle liegt einem Mekoniumpfropfsyndrom eine CF zugrunde [39]. Schon M.M. Olsen stellte die Hypothese auf, dass das Mekoniumpfropfsyndrom und der Mekoniumileus Graduierungen ein und der selben Pathologie darstellen [39]. Folglich ist ein Mekoniumileus bei Absetzen von Mekonium per definitionem ausgeschlossen, eine intestinale Obstruktion jedoch nicht wenn die weitere Klinik dafürspricht. Hier ist die komplexe Symptomatik und eine exakte Diagnostik entscheidend um ein Bild von der zu Grunde liegenden Erkrankung zu bekommen.

Die fehlende Mekoniumpassage ist das wichtigste wegweisende Symptom in der Diagnostik des Mekoniumileus. Das Absetzen von Mekonium schließt eine neonatale intestinale Obstruktion jedoch nicht aus, so dass differentialdiagnostisch in jedem Fall eine CF ausgeschlossen werden muss.

IV.3. Bildgebende Diagnostik bei Mekoniumileus

Das entscheidende bildgebende Verfahren zur Beurteilung des Mekoniumileus ist die Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens im Hängen oder in Seitlage [2,17,40,56]. Die Bedeutung dieses Verfahrens konnte in der Studiengruppe MI ohne CF bestätigt werden. Bis auf einen Patienten hatten alle eine Abdomenübersichtsaufnahme. An Hand dieser Untersuchung wurde entschieden, ob eine weiterführende Diagnostik notwendig war. In einem Fall konnte mit dem Befund einer Perforation ohne weitere Diagnostik die Indikation zur Operation gestellt werden. In 13/19 Fällen wurde die Diagnostik durch die Sonographie oder den Colonkontrasteinlauf (CKE) erweitert.

14/20 Patienten der Gruppe MI ohne CF wurde das Abdomen sonographiert (70%). Den Ergebnissen dieser Studie zu Folge hatte die Sonographie ergänzenden Charakter, der um so genauer und bedeutender war, wenn bereits präpartal sonographische Befunde mit V.a. eine intestinale Obstruktion vorlagen. Dies war bei 8/20 Patienten der Fall. In vielen Berichten über die Diagnostik des Mekoniumileus wurde die Sonographie als Verfahren nicht erwähnt [1,2,9,17,35,40,42,43]. Es ist richtig, dass die Sonographie alleine keine ausreichende Diagnostik darstellt [56], da bekanntlich Störfaktoren wie Meteorismus und ausgeprägte Abdomendistension, sowie die Schmerzhaftigkeit der Untersuchung die Beurteilbarkeit stark einschränken können. Als ergänzende Untersuchung zur Röntgenabdomenübersichtsaufnahme und insbesondere im prä-postpartalen Verlauf hat die Sonographie aus diesen Beobachtungen heraus einen nicht unerheblichen Stellenwert. Nicht zu vergessen, dass dieses Verfahren beliebig oft wiederholbar und nicht invasiv ist.

Besteht aufgrund der Röntgen- Abdomen-Übersichtsaufnahme der Verdacht auf einen Mekoniumileus, so ist laut. J.G Raffensperger ein CKE indiziert [43]. Bei jedem Patienten der Gruppe MI ohne CF, der einen CKE bekam konnte eine klare Aussage hinsichtlich Ausprägung und Lokalisation von Kaliber-

schwankungen und Passagestops im Darm gemacht werden. Falsch negative Befunde traten nicht auf. Die Effizienz der Untersuchung konnte in dieser Studie, wie sie auch K.W. Ashcraft und R.J.Touloukian beschrieben haben bestätigt werden [2,52].

Bei klinischem Verdacht auf einen Mekoniumileus ist als erstes eine Röntgenabdomenübersichtsaufnahme indiziert. Zur Konkretisierung des Befundes macht es Sinn bei vorliegendem präpartal sonographischem V.a. eine intestinale Obstruktion eine Sonographie des Abdomens anzuschließen. Ein CKE sollte, soweit nach der Röntgenabdomenübersichtsaufnahme noch keine Operationsindikation besteht aus zwei Gründen durchgeführt werden. Einerseits um eine Komplikation wie eine Kolonatriesie zu erkennen und die Operationsindikation zu stellen. Andererseits ist mit dieser Untersuchung bei fehlenden Komplikationen (wie z.B. unkomplizierter Mekoniumileus, Mekoniumpfropfsyndrom, M. Hirschsprung) ein therapeutischer Effekt durch die osmotische Wirkung von Gastrografin zu erzielen. Für den unkomplizierten Mekoniumileus stellt der Kolonkontrasteinlauf mit Gastrografin die darmschonendste Therapieform dar [21,37,44] . Eine Operation kann dadurch umgangen werden.

IV.4. Anatomische morphologische Darmveränderungen und Komplikationen des Mekoniumileus

Der Mekoniumileus wird unterteilt in die komplizierte und unkomplizierte Form [44]. In der Gruppe CFMI hatten 61% der Patienten einen unkomplizierten Mekoniumileus (siehe Tab.7). Studien über CF- Patienten mit Mekoniumileus dokumentierten einen 40 bis 80%igen Anteil des unkomplizierten Mekoniumileus [12,15,26,32,41,40,44]. Damit lag die Studiengruppe CFMI im Schnitt der o.g. Studien. Im Gegensatz zur Gruppe CFMI zeigte sich in der Gruppe der Mekoniumileuspatienten ohne CF (MI ohne CF) ein signifikant höherer Anteil an kompliziertem Mekoniumileus (90%). Die Ursachen des nicht CF bedingten Mekoniumileus waren im Wesentlichen Komplikationen, welche angeborene Darmfehlbildungen darstellten. Folglich liegt einem komplizierten Mekoniumileus eher eine Darmfehlbildung zugrunde, einem unkomplizierten Mekoniumileus eher eine CF. Oder anders gesehen: Die Pathogenese der CF verursacht seltener Komplikationen eines Mekoniumileus als es durch primäre Darmfehlbildungen der Fall ist.

Betrachtet man nur die Komplikationen in beiden Gruppen, so hatten die CF-Patienten eine Häufung von Volvuli, Peritonitiden, Perforationen und Atresien. Diese Komplikationen wurden auch in der Literatur als mit dem CF bedingten Mekoniumileus assoziiert beschrieben [12,23,32,40,44,60]. Das Spektrum an Darmveränderungen in der Gruppe MI ohne CF war mit zehn verschiedenen Komplikationen wesentlich größer als bei den CFMI- Patienten. Zudem kam es bei einigen Patienten zu multiplen Ausprägungen einer Komplikation, wie z.B. der Atresien. Nicht nur das mannigfaltige Bild der Komplikationen sondern auch die Lokalisation der Darmveränderungen zeigen in der Gruppe MI ohne CF eine Ausbreitung auf den gesamten Darmtrakt vom Duodenum bis zum Colon. Dagegen waren die Komplikationen der CFMI- Patienten auf den Dünndarm begrenzt, der Mekoniumileus selbst auf das Ileum.

Das MicrokOLON, Zeichen eines unterentwickelten Kolons durch den fehlenden Wachstumsstimulus der Mekoniumpassage wird bei Mekoniumileus durch CF, M. Hirschsprung, Mekoniumpfropfsyndrom, Volvulus und Atresien des Dünndarms und Kolons beschrieben [1,24,56] Das MicrokOLON mit dem kleinsten Kaliber findet man vorwiegend bei Mekoniumileus durch CF [53]. Die Patienten der Gruppe CFMI hatten zu 61% ein MicrokOLON, überwiegend trat es in Verbindung mit dem unkomplizierten Mekoniumileus (71%) auf. Auch J.A. O'Neill et al. [40] und A. Mabogunje et al. [32] berichteten in ihren Reviews von ähnlichen Häufigkeiten des Microkolons bei CF- bedingtem Mekoniumileus. Knapp die Hälfte aller Patienten der Gruppe MI ohne CF hatte ebenfalls ein MicrokOLON. Demzufolge ist das MicrokOLON als sekundäre Darmveränderung weder pathognomonisch für CF wie das früher einmal angenommen wurde, noch auf die o.g. Erkrankungen begrenzt. Vielmehr scheint hier nicht die Art der Komplikation, sondern die Ausprägung und der Zeitpunkt der Entstehung der intestinalen Obstruktion entscheidend zu sein.

Zusammenfassend sind in erster Linie der unkomplizierte Mekoniumileus in Kombination mit einem MicrokOLON und in zweiter Linie der komplizierte Mekoniumileus bei Vorliegen von Volvulus, Peritonitis, Perforation und Atresie ein deutlicher Hinweis auf eine zugrundeliegende CF. Insbesondere dann, wenn die Darmveränderungen auf den Dünndarm begrenzt sind und der Mekoniumileus selbst im Ileum lokalisiert ist.

IV.5. CF- Diagnostik

IV.5.1. Zeitpunkt der CF- Diagnosestellung und Diagnoseverfahren

Der Mekoniumileus ist das Frühsymptom der Cystischen Fibrose und ermöglicht somit eine frühzeitige Diagnosestellung. Dies ist von Bedeutung, da bekannt ist, dass CF- Patienten mit frühzeitiger Diagnosestellung ein signifikant besseres Langzeitergebnis haben [14].

Die CF- Patienten dieser Studiengruppe wurden alle bis auf einen innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert, die Hälfte bereits innerhalb der ersten drei Lebensmonate. Verglichen mit der Gesamtheit aller in den USA und in Deutschland dokumentierten CF- Patienten (1996/97/98), die zu 70% bis 80% innerhalb des ersten Lebensjahres erstdiagnostiziert wurden [46,57,58], ist das Studienergebnis deutlich besser. Wenn auch die Gesamtheit aller CF- Patienten eine nur bedingt gute Vergleichsgruppe ist, da alle CF- Patienten ohne und mit Mekoniumileus darin enthalten sind, so wird der frühere Zeitpunkt der Diagnosestellung durch den Z.n. Mekoniumileus sichtbar.

Da der Mekoniumileus schon in der ersten Lebenswoche diagnostiziert wird, muss man davon ausgehen, dass die Diagnose CF bereits innerhalb der ersten zwei Lebensmonate gestellt werden kann. Denn der Schweißtest zeigt nach dem ersten Lebensmonat zuverlässige Werte. Mit dem Ergebnis einer Genanalyse ist schon innerhalb einer Woche zu rechnen.

In der Gruppe CFMI wurde jedoch nur bei 5/18 Patienten innerhalb der ersten zwei Lebensmonate die Diagnose CF gestellt. Ursache der unerwartet niedrigen Anzahl an Frühdiagnosestellungen ist die Tatsache, dass bei zwei Drittel der Patienten die Genanalyse zum Zeitpunkt ihrer Geburt noch nicht durchgeführt werden konnte (Einführung in Tübingen ab dem Jahr 1991/Geburtsdaten der Patienten im Anhang unter ad III.5.2.1. S.61). Somit wurde bei 15/18 Patienten das Ergebnis des Schweißtests abgewartet. Da

dieser bei einer Vielzahl der Patienten aufgrund grenzwertiger Ergebnisse mehrmals durchgeführt wurde, erklärt sich die entstandene Zeitverschiebung der Erstdiagnosestellung.

Nach aktuellen Studien ist der Schweißtest auch heute noch Methode der Wahl zur Diagnosestellung der Cystischen Fibrose [47]. Allerdings führte diese Methode bei Patienten mit einem bereits postpartalen, auf die CF hinweisenden Symptom zu einer Verspätung des frühestmöglichen Diagnosezeitpunktes. Für diese Patienten ist eine Genanalyse das entscheidend schnellere und somit zu bevorzugende Verfahren. Bei 3 Patienten der Gruppe CFMI, die im ersten Lebensmonat diagnostiziert wurden setzte man dieses Verfahren bereits effektiv ein.

Aus heutiger Sicht ist bei Z. n. Mekoniumileus mit Hilfe der Genanalyse ein CF-Diagnosezeitpunkt innerhalb der ersten beiden Lebensmonate möglich. Ein Schweißtest sollte zur Diagnosesicherung in jedem Fall angeschlossen werden. Insbesondere der CF- Patient mit Mekoniumileus, der bereits eine frühe intestinale Passagestörung hat und durch eine Operation mit möglichen chirurgischen Komplikationen und Folgen einer Störung des Nahrungsaufbaus beeinträchtigt sein kann, sollte so früh als möglich diagnostiziert werden um eine adäquate Ernährung und Therapie zu erhalten. Einer persistierenden Malnutrition und erhöhten Inzidenz eines DIOS, in Verbindung mit verspäteter Diagnosestellung soll durch dieses Procedere entgegengewirkt werden [14,17].

IV.5.2. Genmutationen der CF- Patienten mit Mekoniumileus

Da es bis heute noch nicht gelungen ist, eine eindeutige Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp der Cystischen Fibrose herzustellen, dies aber aus diagnostischer, prognostischer und langfristig gentherapeutischer Sicht von Bedeutung ist, wurden die Genmutationen der CF- Patienten mit Mekoniumileus untersucht.

75% der Patienten der Gruppe CFMI haben die Mutation dF508 (siehe ad III.5.2.2. im Anhang S.62). Diese Mutation ist mit durchschnittlich 70% aller registrierten CF- Patienten vieler Länder die häufigste [12,47,58]. Nach E. Kerem und weiteren Autoren ist bei dieser Genmutaion mit einer erhöhten Inzidenz des Mekoniumileus zu rechnen [29,16,22]. G.R.Cutting berichtete, dass die homozygote Form häufiger mit einem Mekoniumileus einhergeht als die heterozygote Form von dF508 [11]. Entsprechend diesen Erkenntnissen zeigte auch die Studiengruppe eine erhöhte Inzidenz der Mutation dF508 mit dem Überwiegen der homozygoten Merkmalsträger.

Der Zusammenhang zwischen Genotyp und der Ausprägung des Mekoniumileus bei CF, in der Literatur noch nicht erwähnt, sollte untersucht werden. In der Gruppe CFMI zeigte sich ein gehäuftes Auftreten der Kombination homozygoter Merkmalsträger für dF508 und **unkomplizierter** Mekoniumileus. Umgekehrt war der komplizierte Mekoniumileus vermehrt mit dF508 heterozygoten Merkmalsträgern verbunden. Dieses Ergebnis erstaunte, da der Mekoniumileus bekanntlich am häufigsten bei dF508 homozygoten Patienten auftritt, die komplizierte Ausprägung des Mekoniumileus in dieser Studie aber bevorzugt mit Heterozygotie für dF508 verbunden ist. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass für die Ausprägung des Mekoniumileus wohl die zweite Mutation entscheidend war.

Um der Verbindung zwischen Genotyp und Phänotyp weiter näher zu kommen, müssen in Zukunft alle CF- Mutationen erkannt und registriert werden. Erst dann kann eine klare Aussage darüber gemacht werden, ob es für den komplizierten und unkomplizierten Mekoniumileus bestimmte oder typische Genmutationen gibt. In jedem Fall wird auch hier deutlich welchen Stellenwert die Genanalyse in der Diagnostik des CF- Patienten hat.

IV.5.3. CF- Verdacht bei Mekoniumileuspatienten in der Gruppe MI ohne CF

Etwa 6-15% aller neonatalen intestinalen Obstruktionen werden durch den Mekoniumileus bei Cystischer Fibrose verursacht [3,16]. Atresien, Stenosen, Volvuli, einem scheinbaren Morbus Hirschsprung und abnormaler Mekoniumpräsentation (wie bei Mekoniumpfropfsyndrom und gigantischer, zystischer Mekoniumperitonitis) können eine CF zugrunde liegen [41,44,51].

In der Gruppe MI ohne CF wurde bei 8/20 Patienten ein CF- Verdacht geäußert und die Cystische Fibrose ausgeschlossen. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (12/20) wurde keine CF- Diagnostik eingeleitet. Was also war der Anlass eine CF- Diagnostik durchzuführen und welche Diagnosen schlossen den Gedanken an die Differentialdiagnose CF aus?

Es fiel auf, dass hauptsächlich die Diagnosen Volvulus und Mikrokolon mit einer CF- Diagnostik verbunden waren (siehe Tab.13). Bei Atresien und Stenosen wurde in 8/9 Fällen keine CF –Diagnostik eingeleitet. So ist anzunehmen, dass diese Komplikationen als angeborene Darmanomalien betrachtet wurden. Atresien und Stenosen treten jedoch nicht nur isoliert auf sondern ebenso sekundär, als Folge eines CF bedingten Mekoniumileus. So z. B. war bei einem Drittel der CF- Patienten in der Studie von F.J. Rescorla der Mekoniumileus mit einer Atresie assoziiert [44]. Allein in der Gruppe CFMI dieser Studie hatten 2/7 Patienten mit kompliziertem Mekoniumileus eine Atresie. Auch eine Perforation und Peritonitis sind typische Komplikationen des CF bedingten Mekoniumileus [12,23,32,40,44,60]. In der Gruppe MI ohne CF zeigte sich bei diesen Komplikationen keine vermehrte Tendenz zur CF- Diagnostik. Ebenso wurde bei dem „klassischen“ unkomplizierten Mekoniumileus in einem von zwei Fällen keine CF ausgeschlossen.

Bei den 12 Patienten, die während des Klinikaufenthaltes nicht auf CF untersucht wurden liegt den Nachforschungen der Studie zu Folge wohl auch keine CF vor. Ein Ausschluß der Cystischen Fibrose ist das jedoch nicht.

Ein Mekoniumileus bei CF ist häufiger mit weit mehr, als nur einem Mikrokolon und einem Volvulus assoziiert. Das Komplikationsspektrum des CF bedingten Mekoniumileus zeigt zwar eine gewisse Häufung bestimmter Komplikationen, ist aber auf diese nicht sicher begrenzt. Einzelne Darmveränderungen wie z.B. die Atresie treten gehäuft isoliert auf. Die einseitige Schlussfolgerung, dass eine Atresie nur eine Darmanomalie darstellt führt dazu, dass der CF- Patient übersehen wird. Um aber sicher zu gehen, dass kein CF- Patient bei einer neonatalen intestinalen Obstruktion übersehen wird schließen wir uns der Meinung von P. Bagolan an: Bei allen Neugeborenen mit der akuten Manifestation einer intestinalen Obstruktion muss eine Cystische Fibrose ausgeschlossen werden [4,57].

V. Zusammenfassung

Der Mekoniumileus ist eine multifaktoriell bedingte, intestinale Obstruktion des Neugeborenen. Weder die Klinik noch Komplikationen wie Volvulus, Atresie oder Perforation lassen erkennen, ob der Mekoniumileus im Einzelfall Folge einer Cystischen Fibrose ist. Etwa 15 % aller CF- Patienten haben einen Mekoniumileus.

Ziel der Studie war es, den Mekoniumileus bei CF mit dem Mekoniumileus anderer Pathogenese zu vergleichen, um frühzeitige Hinweise auf eine CF zu erkennen. Retrospektiv wurden folgende Parameter untersucht: Prä-, peri- und postpartale Symptomatik des Mekoniumileus, anatomische morphologische Darmveränderungen und Komplikationen, Befunde der bildgebenden Diagnostik, Wahl der Therapie sowie Ergebnisse der CF- Diagnostik. Es wurden zwei Untersuchungsgruppen gebildet: Die Gruppe „CFMI“ umfasste 18 CF- Patienten mit Mekoniumileus, 9 Mädchen und 9 Jungen im Alter von 3 bis 19 Jahren. Die Gruppe „MI ohne CF“ bestand aus 20 Patienten mit Mekoniumileus unterschiedlicher Pathogenese, ohne Nachweis einer CF. 9/20 Patienten waren weiblichen, 11/20 männlichen Geschlechtes.

Pränatale Befunde mit Verdacht auf eine intestinale Obstruktion zeigte ein Drittel der CFMI- Patienten und die Hälfte der Patienten der Gruppe MI ohne CF. Der Geburtsmodus wies eine Spontangeburtensrate von 80% bei CFMI- Patienten auf, gegenüber 50% bei MI- Patienten ohne CF. Es war eine erhöhte Frühgeburtlichkeit (42%) in dieser letzteren Gruppe zu sehen (bei CFMI- Patienten 16%). Das Geburtsgewicht lag (unter Berücksichtigung der Reife) bei allen Patienten beider Gruppen im Normbereich oder darüber. Mekonium wurde überraschenderweise bei CF- Patienten mit Mekoniumileus in 23% der Fälle abgesetzt. Dies kam bei keinem der MI- Patienten ohne CF vor. Pränatale pathologische Befunde, Frühgeburtlichkeit, Sectio und fehlender Mekoniumabgang waren vorwiegend mit der komplizierten Form des Mekoniumileus verbunden, unabhängig von dessen Pathogenese.

Die Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens wurde als Basisdiagnostik bei 19/20 Patienten der Gruppe MI ohne CF durchgeführt. Die Sonographie bot in 8/14 Fällen die Möglichkeit den Verlauf von prä- nach postpartal zu beurteilen. Der Kolonkontrasteinlauf konnte in allen durchgeführten 9 Fällen das Passagehindernis klar lokalisieren und ermöglichte die Diagnose eines Mikrokolons bei 6/9 Patienten.

Der Anteil des komplizierten Mekoniumileus lag bei den Patienten der Gruppe CFMI mit 39% signifikant niedriger als bei den Patienten der Gruppe MI ohne CF mit 90%. Das Komplikationsspektrum der CF- Patienten war kleiner und die Ausprägung der Komplikationen geringer als bei den Patienten der Gruppe MI ohne CF. Mekoniumileus-assoziierte Komplikationen bei CF stellten Perforation, Peritonitis, Volvulus und Atresie dar. Ein Mikrokolon trat bei 61% der Patienten der Gruppe CFMI auf. Die Obstruktion war bei allen 18 CF- Patienten im Ileum lokalisiert. Dagegen waren bei den Patienten der Gruppe MI ohne CF die Komplikationen auf den gesamten Darm verteilt.

Der unkomplizierte Mekoniumileus in der Gruppe MI ohne CF (2/20) wurde konservativ mit rektalen Spülungen und einem CKE behandelt. Alle komplizierten Mekoniumilei (18/20) wurden operativ versorgt (Seit- zu- Seit- Enterostoma, Bishop- Koop- Enterostoma, End- zu- End- Anastomose und Adhäsiolyse).

Die Diagnose CF wurde bei der Hälfte der CFMI- Patienten innerhalb der ersten drei Lebensmonate gestellt. Bis auf einen unklaren Fall erhielten alle Patienten der Gruppe CFMI die Diagnose innerhalb des ersten Lebensjahres. Der Schweißtest wurde bei allen 18 Patienten durchgeführt. Die Genanalyse wurde vorwiegend zur Bestätigung der Diagnose im Verlauf eingesetzt (16/18).

75% der Patienten (12/16) hatten die häufigste Mutation $\Delta F508$. 7/12 Patienten waren homozygot, 5/12 heterozygot für diese Mutation.

Die CF- Diagnostik wurde in der Gruppe MI ohne CF bei 8/20 Patienten durchgeführt.

VI. Schlussfolgerung

Die Untersuchung der prä-, peri- und postpartalen Symptomatik zeigte, dass es keine Hinweise auf die Pathogenese des Mekoniumileus gab. Vielmehr geben präpartal pathologische Sonographiebefunde, Frühgeburtlichkeit und operative Entbindung Hinweise, von einem komplizierten Mekoniumileus auszugehen.

Eine schnelle und effiziente bildgebende Diagnostik beinhaltet die Röntgen-übersichtsaufnahme des Abdomens in Kombination mit einem CKE. Zum einen kann damit eine Komplikation im Kolon und distalen Ileum lokalisiert und charakterisiert werden, zum anderen ist der Einsatz eines CKE mit Gastrografin die Methode der Wahl in der Therapie des unkomplizierten Mekoniumileus. Die Sonographie sollte in jedem Fall bei vorliegendem pränatal pathologischen Befund zur Kontrolle im Verlauf durchgeführt werden.

Hinweis auf eine CF war der unkomplizierte Mekoniumileus. Komplikationen wie Volvulus, Perforation, Peritonitis, Atresie, Microkolon und die Lokalisation der Obstruktion im Ileum waren zwar mit einer CF in Verbindung zu bringen. Es kann jedoch nicht geschlussfolgert werden, dass diese Befunde immer Folge einer CF sind. Da nachgewiesen ist, dass eine frühzeitige CF- Diagnosestellung das Langzeitergebnis der CF- Patienten signifikant verbessert und die verspätete Diagnosestellung mit einer persistierenden Malnutrition einhergehen kann, sollte jede akute neonatale intestinale Obstruktion den diagnostischen Ausschluss oder Beweis einer CF nach sich ziehen (Schweißtest, Mutationsanalyse).

VII. Anhang

Tab. ad II. 1.1. : Postpartal extern betreute CF- Patienten mit Mekoniumileus

Patient	Geschlecht	Krankenhaus
18	m	Olgahospital, Stuttgart
12	m	Olgahospital, Stuttgart
11	m	Olgahospital, Stuttgart
10	w	Olgahospital, Stuttgart
2	w	Olgahospital, Stuttgart
1	m	Olgahospital, Stuttgart
7	w	Kinderklinik Villingen
6	w	Kinderklinik Villingen
8	w	Kinderklinik, Reutlingen

Tab. ad II. 1.2. : Postpartal extern betreute Mekoniumileuspatienten

Patient	Geschlecht	Krankenhaus
B.V.	w	Kreiskrankenhaus Reutlingen
B.F.	m	Kreiskrankenhaus Reutlingen
E.A.	w	Kreiskrankenhaus Reutlingen
S.T.	m	Kreiskrankenhaus Reutlingen
B. J.	w	Kinderkrankenhaus St. Nikolaus, Ravensburg
K.V.	w	Kinderkrankenhaus St. Nikolaus, Ravensburg
M.J.	w	Kinderkrankenhaus St. Nikolaus, Ravensburg
M.K.	w	Kinderkrankenhaus St. Nikolaus, Ravensburg
G.K.	m	Margaritenhospital, Schwäbisch Gmünd
Y.A.	m	Margaritenhospital, Schwäbisch Gmünd
G.G.	w	Kreiskrankenhaus Freudenstadt
K.J.	w	Hegau- Klinikum, Singen

Ad II.2.2. peripartale Parameter

1. Formel zur Errechnung des Standard Deviation Score:

$$\frac{\text{Sollwert des Gewichtes} - \text{Istwert des Gewichtes}}{\text{Standardabweichung (SD)}} = \text{SDS}^*$$

SDS *= Standard Deviation Score

Ad III.2. Bildgebende Diagnostik in der Gruppe MI ohne CF (n=20)

Patient	Röntgen Abdomen	Sono Abdomen	CKE*	MDP**
B.M.		x		x
B.V.	x	x	x	x
B.F.	x	x		
B.J.	x		x	
E.F.	x	x		
E.A.	x	x		
G.K.	x	x		
G.J.	x			
G.G.	x	x		
Y.A.	x	x	x	
K.V.	x	x	x	
K.J.	x	x		
L.L.	x	x		
M.J.	x		x	
M.K.	x		x	x
R.L.	x	x		
S.T.	x	x	x	
S.P.	x		x	
T.G.	x	x		
W.N.	x		x	

CKE*= Colonkontrasteinlauf

MDP**= Magen-Darm-Passage

Ad III.4.: Indikationen und Häufigkeit von Folge- Operationen aufgrund von Komplikationen bei Mekoniumileuspatienten der Gruppe MI ohne CF (n=6)

Patient	Folgeoperation		Befund / Operation
	Anzahl	Folge	
B. M.	1		Malrotation, Volvulus, komplette Dünndarm- und Kolonatresie/ „Second- Look“ ohne operative Therapie
B. F.	3	Erste	Postoperativer Ileus durch Adhäsionen und NID ¹⁾ im terminalen Ileum / Adhäsiolyse
		Zweite	Postoperativer Ileus durch Adhäsionen und NEC ²⁾ / Adhäsiolyse ohne Verschluss der Bauchdecke
		Dritte	Bauchdeckenplastik, Ileostoma, Kolostoma
B. J.	1		Postoperativer Ileus durch Adhäsionen, Malrotation/ Adhäsiolyse, Ileostoma
Y. A.	2	Erste	Gangrän eines Kunstafterschenkels bei NEC ² mit multiplen Perforationen / Darmschienung
		Zweite	Perforationen, Mikrokolon, fibrosierte obliterierte Darmsegmente / Adhäsiolyse, 3 End- zu- End- Anastomosen
L. L.	2	Erste u. Zweite	multiple Dünndarmatresien, Malrotation, Meckel-Divertikel wurden in der 1. Operation postpartal nicht komplett versorgt, sondern auf insgesamt 3 Operationen (davon zwei Folge- OP) verteilt / Darmrekonstruktion, Koopsches Enterostoma
S. P.	2	Erste	Ileus durch Adhäsionen nach Umwandlung eines Seit- zu- Seit- Enterostomas in eine Koopsche Fistel / Adhäsiolyse, Darmspülung
		Zweite	Ileus durch Adhäsionen und Komprimierung des Duodenums durch ein Dünndarmkonglomerat / Adhäsiolyse, Bauchdeckenverschluss durch Silastikfolie

¹⁾ NID = Neuronale Intestinale Dysplasie, ²⁾ NEC = Nekrotisierende Enterokolitis

Ad III.5.2.1.: Diagnoseverfahren zur Erstdiagnosestellung CF bei Z.n.
Mekoniumileus in der Gruppe CFMI (n=18)

Patient/ Geburts- datum	Schweiß- test	Gen- analyse	Chymorypsin imStuhl/ Trypsin im Serum	Stuhlfettbestimmung/ PABA- Test/ Sekretin- Pankreozymin-Test
17.01.1993		X	X	
27.01.1994		X	X	
04.12.1990	X		X	X
02.08.1988	X			X
07.11.1977	X			X
13.11.1993	X		X	
06.03.1978	X			
16.07.1985	X			
24.06.1988	X		X	
28.07.1981	X		X	
30.11.1982	X		X	
31.08.1985	X		X	
29.04.1994	X		X	X
03.03.1989	X		X	
22.01.1994	X			
21.10.1973	X			X
25.11.1995	X	X		
22.02.1988	X		X	

Wiederholte Messungen wurden nicht aufgeführt.

**Ad III.5.2.2.: Genotypen der CF- Patienten mit Mekoniumileus,
der Gruppe CFMI (n=16)**

Pat.	1. Mutation	2. Mutation
1	dF508	dF508
2	dF508	dF508
3	R553	Nicht identifizierbar
4	dF508	dF508
5	Nicht identifizierbar	Nicht identifizierbar
6	dF508	Nicht identifizierbar
7	dF508	Nicht identifizierbar
8	Nicht identifizierbar	Nicht identifizierbar
9	dF508	dF508
11	Nicht identifizierbar	Nicht identifizierbar
12	dF508	dF508
13	dF508	Nicht identifizierbar
14	dF508	dF508
15	dF508	G542x
17	dF508	Nicht identifizierbar
18	dF508	dF508

Ad III.5.3.: Darmveränderungen der Mekoniumileuspatienten der Gruppe
MI ohne CF (n=20) mit und ohne konsekutive CF- Diagnostik

Patient	Darmveränderungen	CF-Ausschluß (8/20)	Kein CF- Ausschluß (12/20)
B.M.	Multiple Perforationen, Peritonitis Konglomerattumor		X
B.V.	Stenose Perforation Peritonitis NEC		X
B.F.	Volvulus Perforation Peritonitis Microkolon	X	
B.J.	Malrotation	X	
E.T.	Volvulus Perforation Peritonitis Microkolon	x	
E.A.	Volvulus Mesenteriallücke	X	
G.K.	Atresie		X
G.J.	Perforation Peritonitis Microkolon		X
G.G.	Stenosen Peritonitis		x
Y.A.	Atresie		X
K.V.	Atresie NID Microkolon		X
K.J.	Perforation Peritonitis "Mekoniumileus"	x	
L.L.	Multiple Atresien Malrotation Microkolon		x
M.J.	Agenesie		x
M.K.	„Mekoniumileus“ Microkolon	X	
R.L.	Atresie		X
S.T.	Subileus		X
S.P.	Perforation Microkolon	X	
T.G.	Volvulus Atresie Perforation Mesenteriallücke		X
W.N.	Volvulus Atresie Mesenteriallücke Microkolon	x	

VIII. Literaturverzeichnis

1. Andrassy, R.G.; Nirgiotis, J.G.; (1993)
Meconium Disease of Infancy: Meconium Ileus, Meconium Plug Syndrome, and Meconium Peritonitis
J Pediatr Surg 27: 331-339
2. Ashcraft, K.W.; Murphy, J.P.; Sharp, R.J.; Sigalet, D.L.; Snyder, C.L.;(2000)
Pediatric Surgery, 3rd Edition: Meconium Disease
W.B. Saunders Company, Philadelphia
3. Bachmann, K.D.; (1987)
Pädiatrie in Praxis und Klinik
Georg Thieme Verlag Stuttgart- New York, Bd1
4. Bagolan, P.; Rosati, P.; Lucidi, V.; Trucchi, A.; Sanguiolo, F.; Bella, S.; Nahom, A.; Castro, M.; (1998)
Frequency of cystic fibrosis in neonates with intestinal obstruction
Abstract- Band der 22. European CF- Conference in Berlin, PS4-63
5. Bishop, H.C.; Koop, C.E.; (1957)
Management of Meconium Ileus: Resection, Roux-en-Y Anastomosis and Ileostomy Irrigation with Pancreatic Enzymes
Ann. Surg. 145: 410-414
6. Blume, C.; Fitze, G.; Schwier, F.; Dinger, J.; Roesner, D.; (2005)
Mekoniumileus: Zystische Fibrose bei 11 beobachteten Fällen nur in 36% Ursache
Abstract der 20. Jahrestagung der Gesellschaft für pädiatrische Gastro-Enterologie und Ernährung, 10.-12.3.2005, Universität Basel
7. Brandt, I.; (1979)
Perzentilkurven für die Gewichtsentwicklung bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten fünf Jahren
Der Kinderarzt 10. Jg. Nr.5: 713-718
8. Braun, O.; Grüttner, R.; Lassrich, M.A.; (1984)
Pädiatrische Gastroenterologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart- New York
9. Caniano, D.A.; Beaver, B.L.; (1987)
Meconium Ileus: A fifteen- year experiance with forty-two neonates
Surgery 102: 699-703

10. Carty, H.; Berenton, R.J.; (1983)
The distended neonate
Clin Radiol 34(4): 367-80
11. Cutting, G.R.; (2000)
Phenotype-genotype relationships; in Hodson, Margret.E.
Cystic Fibrosis 2.Edition: 49-57
Arnold Verlag, London
12. Docherty, J.G.; Zaki, A.; Coutts, J.A.P.; Evans, T.J.; Carachi, R.; (1992)
Meconium ileus: a review 1972-1990
Br. J Surg 79: 571-573
13. Dockter, G.; Lindemann, H.; Wunderlich, P.; Dittrich-Weber, H.; (1994)
Mukoviszidose
Georg Thieme Verlag, Stuttgart- New York
14. Farrell, P.M.; Kosorok, M.R.; Rock, M.J.; Laxova, A.; Zeng, L.; Lai, H.C.;
Hoffman, G.; Laessing, R.H.; Splaingard, M.L.; (2001)
Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents
severe malnutrition and improves long-term growth.
Pediatrics 107(1): 1-13
15. Fasoli, L.; Campagnola, S.; (1999)
Meconium ileus. A clinical contribution
Minerva Chir 54(12): 855-8
16. Feingold, J.; Guilloud-Bataille, M.; (1999)
Genetic comparisons of patients with cystic fibrosis with or without
meconium ileus. Clinical Centers of the French CF Registry
Ann Genet 42(3): 147-50
17. Freeman, N.V.; Burge, D.M.; Griffiths, D.M.; Malone, P.S.J.; (1994)
Surgery of the newborn
Churchill Livingstone, Edinburgh- London- Madrid- Melbourne-
NewYork- Tokyo
18. Fuchs, J.R.; Langer, J.C.; (1998)
Long-term outcome after neonatal meconium obstruction
Pediatrics 101(4): E7
19. Gottschalk, B.; Wunderlich, P.; (1992)
Die Mukoviszidose (CF)
Georg Thieme Verlag Stuttgart

20. Haber, H.P.; Benda, N.; Fitzke, G.; Lang, A.; Langenberg, M.; Riethmüller, J.; Stern, M.; (1997)
Colonic wall thickness measured by ultrasound: striking differences in patients with cystic fibrosis versus healthy controls
Gut 40 Nr.3: 406-411
21. Hiatt, R.B.; Wilson, P.E.; (1948)
Celiac syndrome: Therapy of meconium ileus: report of eight cases with a review of the literature
Surg Gynecol Obstet. 87: 317-327
22. Hodson, M.E.; Geddes, D.M.; (1998)
Cystic Fibrosis
Chapman & Hall Medical; London- Glasgow- Weinheim- NewYork- Tokyo- Melbourne- Madras
23. Holsclaw, D.S.; Eckstein, H.B.; Nixon, H.H.; (1965)
Meconium Ileus. A 20-Year Review of 109 Cases
Amer J Dis Child 109: 101-113
24. Hsu, W.C.; Huang, F.Y.; Lee, H.C.; Shin, S.L.; (1991)
Microcolon in newborns: clinical significance and differential diagnosis
Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi 32(3): 151-7
25. Jolleys, A.; (1981)
An Examination of the Birthweights of Babies With Some Abnormalities of the Alimentary Tract
J Pediatr Surg 16: 160-163
26. Kalayoglu, M.; Sieber, W.K.; Rodnan, J.B.; Kiesewetter, W.B.; (1971)
Meconium Ileus: A critical Review of Treatment and Eventual Prognosis
J Pediatr Surg 6: 290-300
27. Kao, S.C.; Franken, E.A.; (1995)
Nonoperative treatment of simple meconium ileus: a survey of the Society for Pediatric Radiology
Pediatr Radiol 25(2): 97-100
28. Kerem, E.; Corey, M.; Kerem, B.; Durie, P.; Tsui, L.C.; Levison, H.; (1989)
Clinical and genetic comparisons of patients with cystic fibrosis, with or without meconium ileus
J Pediatr 114: 767-773
29. Kerem, E.; Kerem, B.; (1995)
The relationship between genotype and phenotype in cystic fibrosis
Curr Opin Pulm Med 1(6): 450-6

30. Lai, H.C.; Kosorok, M.R.; Laxova, A.; Davis, L.A.; FitzSimmon, S.C.; Farrell, P.M.; (2000)
Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: A comparison with patients without meconium ileus and diagnosed earley through neonatal screening
Pediatrics 105 (1 Pt1): 53-61
31. Loening- Baucke, V.; Kimura, K.; (1999)
Failure to pass meconium: diagnosing neonatal intestinal obstruction
Am Fam Physician 60(7): 2043-50
32. Mabogunje, O.A.; Wang, C.I.; Mahour, G.H.; (1982)
Improved Survival of Neonates With Meconium Ileus
Arch Surg 117: 37-40
33. Marshall, S.G.; Rosenfeld, M.; Ramsey, B.W.; (2000)
Respiratory system
Cystic Fibrosis Second Edition: 204-239
34. Murken, J.; (1987)
Pränatale Diagnostik und Therapie
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
35. Murshed, R.; Spitz, L.; Kiely, E.; Drake, D.; (1997)
Meconium Ileus: A Ten-Year Review of Thirtysix Patients
Eur J Pediatr Surg 7: 275-277
36. Mushtaq, I.; Wright, V.M.; Drake, D.P.; Mearns, M.B.; Wood, C.B.; (1998)
Meconium ileus secondary to cystic fibrosis. The East London Experience
Pediatr Surg Int 13(5-6): 365-369
37. Noblett, H.R.; (1969)
Treatment of uncomplicated Meconium ileus by Gastrografin enema: A preliminary report
J Pediatr Surg 4: 190-197
38. Nguyen, L.T.; Youssef, F.M.; Guttman, F. M.; Lagerge, J.-M.; Albert, D.; Doody, D.; (1986)
Meconium Ileus: Is a Stoma Necessary?
J Pediatr Surg 21: 766-768
39. Olsen, M.M.; Luck, S.R.; Lloyd-Still, J.; Raffensperger, J.G.; (1982)
The Spectrum of Meconium Disease in Infancy
J Pediatr Surg 17: 479-481

40. O'Neill, J.A.; Grosfeld, J.L.; Boles, E.T.; Clatworthy, H.W.; (1970)
Surgical Treatment of Meconium Ileus
Am J Surg 119: 99-105
41. Philippart, A.I.; (1993)
Hirschsprung's Disease
J Pediatr Surg 27: 358-364
42. Prem Puri, M.S.; (1996)
Newborn Surgery
Butterworth Heinemann: Oxford- Boston- Johannesburg- Melbourne-
New Delhi- Singapore
43. Raffensperger, J.G.; (1990)
Swenson's Pediatric Surgery, 5th Edition
Appelton & Lange: Norwalk- Connecticut
44. Rescorla, F.J.; Grosfeld, J.L.; West, K.J.; Vane, D.W.; (1989)
Changing Patterns of Treatment and Survival in Neonates With
Meconium Ileus
Arch Surg 124: 837-840
45. Ries, M.; Deeg, K.H.; Hümmer, H.P.; (1998)
Sonographische Befunde bei Neugeborenen mit Mekoniumperitonitis
Monatsschr Kinderheilkd 146: 925-930
46. Rosenstein, B.J.; Cutting, G.R.; (1998)
The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement
J Pediatr 132: 589-595
47. Rosenstein, B.J.; Zeitlin, P.L.; (1998)
Cystic fibrosis
Lancet 351: 277-282
48. Roy, C.C.; Silverman, A.; Alagille, D.; (1995)
Pediatric Clinical Gastroenterology, 4th Edition
Mosby St. Louis- Baltimore- Boston- Carlsbad- Chicago- Naples
49. Smyth, R.L.; (1996)
Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis
Arch Dis Child 74: 464-468
50. Stern, M.; Döring, G.; Eißing, G.; Friedrichs, F.;
Hartje, M.; Posselt, H.-G.; Schuster, A.; Sens, B.; von der Hardt, H.;
Wagner, T.O.F.; Wiedemann, B.; (1997)
Qualitätssicherung Mukoviszidose- Überblick über den
Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland
Zentrum für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen;
Ärztammer Hannover

51. Stringer, M.D.; Brereton, R.J.; Drake, D.P.; Kiely, E.M.; Agrawal, M.; Mouriquand, P.D.E.; Tam, P.K.H.; (1994)
Meconium Ileus due to extensive intestinal aganglionosis
J Pediatr Surg 29(4): 501-503
52. Touloukian, R.; Hobbins, J.C.; (1980)
Maternal Ultrasonography in the Antenatal Diagnosis of Surgically Correctable Fetal Abnormalities
J Pediatr Surg 15 (4): 373-377
53. Touloukian, R.J.; (1993)
Intestinal Atresia and Stenosis
J Pediatr Surg 25: 305-318
54. van Oost, R.L.; (1992)
Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren
Klin Pädiatr 204: 129-33
55. Venugopal, S.; Shandling, B.; (1979)
Meconium ileus: laparotomy without resection, anastomosis, or enterostomy
J Pediatr Surg 14:715-18
56. Waldschmidt, J.; (1990)
Das akute Abdomen im Kindesalter Diagnose und Differentialdiagnose
Weinheim: Ed. Medizin VCH: 10-29, 154-277
57. Wang, S.S.; Fitz Simmons, S.C.; O'Leary, L.A.; Rock, M.J.; Gwinn, M.L.; Khoury, M.J.; (2001)
Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of Pseudomonas aeruginosa acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study
Pediatrics 107(2): 274-9
58. White, J.J.; Donnellan, W.L.; (1996)
Meconium Ileus and Other Meconium Obstruction Syndroms;
in White, J.J.; Donnellan, W.L.; Burrington, J.D.; Kimura, K.; Schäfer, J.C. : Abdominal surgery of infancy and childhood, Vol. 1;
Luxembourg: Harwood academic publishers: Chap.19:1-15
59. Wroblewski, D.; Wesselhoeft, C.; (1979)
Ultrasonic Diagnosis of Prenatal Intestinal Obstruction
J Pediatr Surg 14(5): 589-60
60. Ziebach, R.; Enders, H.; Seydewitz, H.; Busch, A.; Stern, M.; (2000)
Antenatal Manifestations of Cystic Fibrosis in two Brothers
Abstract des XIII. International Cystic Fibrosis Congress
4.- 8.6.2000 in Stockholm

Lebenslauf

Melanie Bischof,
geb. am 5.11.1967 in München, verheiratet, eine 9 jährige Tochter

Schulbildung:

09/1972- 08/1976	Grundschule an der Dieselstraße in München
09/1976- 08/1977	Volksschule der Armen Schulschwestern in München
09/1977- 08/1985	Oskar- von- Miller- Gymnasium in München
09/1985- 06/1987	Adolf- Weber- Gymnasium in München, Abitur

Ausbildung zur Krankengymnastin und Tätigkeit:

01/1988- 12/1989	Lehranstalten für Krankengymnastik und Massage in Ulm
04/1990- 04/1991	Anerkennungsjahr im städtischen Krankenhaus München Schwabing
05/1991- 09/1991	Tätigkeit als Krankengymnastin im Rahmen der Wartezeit auf den Studienplatz für Medizin

Hochschulbildung:

10/1991- 03/1994	Vorklinisches Studium an der Ludwig-Maximilians- Universität München
04/1994- 09/2000	Klinisches Studium an der Eberhard- Karls- Universität Tübingen
04/1996- 09/1996	Urlaubssemester nach der Geburt der nun neunjährigen Tochter
10/2000- 03/2001	Urlaubssemester für die Bearbeitung der Promotionsarbeit
04/2001-03/2002	Praktisches Jahr im Robert- Bosch- KH in Stuttgart
03.05.2002	3. Staatsexamen, Abschluß des Studiums
09/2002-08/2004	ÄiP im Katharinenhospital in Stuttgart im Fach Innere Medizin

Berufliche Tätigkeit:

01/2005

Beginn als Assistenzärztin im Fach

Innere Medizin im

Justizvollzugskrankenhaus

Hohenasperg