

Diplomarbeit

Epidemiologie, Ätiologie und Verlauf des akuten Nierenversagens beim Neugeborenen

eingereicht von

Martina Kaul

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Friedrich Reiterer

und

OA. Dr. Jasmin Pansy

Graz, am 29.07.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 29.07.2015

Martina Kaul eh

Vorwort

Diese Diplomarbeit setzt sich im ersten Part mit dem Krankheitsbild des „Akuten Nierenversagens beim Neugeborenen“ im Allgemeinen auseinander. Hier werden im ersten Abschnitt die Physiologie und die Besonderheiten der neonatalen Niere und im zweiten Abschnitt die verschiedenen Definitionen des akuten Nierenversagens, deren Klassifikation und Krankheitsentstehung sowie klinischen Verlauf ausgeführt.

Der zweite Part, welcher den empirischen Teil dieser Arbeit umfasst, widmet sich im Hinblick auf die retrospektive Studie, der statistischen Datenanalyse, Auswertung und Ergebnisdiskussion. Mit dem dringenden Appell an die medizinische Forschung für die klinische Relevanz von deutlich mehr Studien in diesem Patientenklientel schließt die Arbeit ab.

Angesichts der Tatsache, dass das akute Nierenversagen weltweit eines der häufigsten Komplikationen bei Neugeborenen auf der neonatalen Intensivstation ist und es oft zu spät erkannt wird, war ein Motivationsfaktor für mich, auf dieses Thema näher einzugehen. Zudem wurde an der klinischen Abteilung für Neonatologie im LKH Graz bisher noch nie solch eine retrospektive Studie basierend auf diesem Thema durchgeführt. Es wurden 101 Neugeborene mit akutem Nierenversagen im Zeitraum von 10 Jahren (2004 - 2013) in diese Studie eingeschlossen, welche von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt wurde (27-088 ex 14/15).

* * *

Danksagungen

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit tatkräftig unterstützt und motiviert haben.

Ganz besonders gilt dieser Dank Herrn Ao.Univ. Prof. Dr. Friedrich Reiterer sowie Frau OA. Dr. Jasmin Pansy für die ausgezeichnete Betreuung meiner Diplomarbeit und für die Unterstützung bei Fragen jeglicher Art. Sie standen mir stets mit herausragender Expertise und guten Ratschlägen zur Seite. Danken möchte ich auch Frau Ilse Gober für die zuvorkommende Hilfeleistung bei der Datenbeschaffung.

Nicht zu vergessen, meine Freunde, die während des ganzen Studiums einzigartige Wegbegleiter waren. Danke für eure großartige Hilfe, Motivation und euer stets offenes Ohr.

Zu guter Letzt gebührt ein herzlicher Dank meinen Eltern für die großzügige Unterstützung über die gesamte Studienzeit hinweg. Ohne ihre Hilfe wäre meine Ausbildung in dieser Form definitiv nicht möglich gewesen.

Zusammenfassung

1. Einleitung

Aufgrund höherer Überlebenschancen bei Neu-, insbesondere Frühgeborenen steigt auch die Inzidenz des akuten Nierenversagens in dieser Patientenpopulation. Das akute Nierenversagen zählt zu den häufigsten Komplikationen auf der neonatalen Intensivstation, welches mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Ziel dieser Studie war zu evaluieren, inwiefern die von Neonatologen klinisch gestellte Diagnose mit den seit wenigen Jahren einheitlich existierenden Definitionen des ANV übereinstimmt. Zudem wurde das akute Nierenversagen bei Neugeborenen unter Verwendung der neuen Stadienklassifikation nach AKIN/nRIFLE in Bezug auf Ätiologie, klinischen Verlauf und Outcome untersucht.

2. Methoden

Die Daten von 101 Neugeborenen mit akuten Nierenversagen wurden retrospektiv erhoben und ausgewertet. Die Studie schließt alle Neugeborenen ein, welche in den Jahren 2004 bis einschließlich 2013 auf der neonatologischen Intensivstation im LKH Graz mit akuten Nierenversagen behandelt wurden. Die Datenerfassung erfolgte über „Medocs“, einer internen Datenbank, Arztbriefen sowie Krankenakten. Neugeborenen mit postnatalem Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl und/oder einer Urinausscheidung < 1 ml/kg/h wurden gemäß der nRIFLE/AKIN-Kriterien in die jeweiligen Schweregrade klassifiziert.

3. Ergebnisse

Unter Anwendung der neuen Schweregrad-Klassifikation ist, im Vergleich zur Lehrbuch-Definition, eine bessere Identifikation des neonatalen ANV möglich. Zudem wurde die Hypothese, dass das ANV, abhängig von Ursache und Schweregrad mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate einhergeht, mehrheitlich verifiziert. Zu den wichtigsten Risikofaktoren des ANV zählten hämodynamische Faktoren (arterielle Hypotonie und Hypovolämie), Asphyxie sowie Sepsis. Ebenso korrelierten Asphyxie und kongenitale Fehlbildungen mit zunehmenden Schweregrad. Frühgeborene hatten, verglichen mit Reifgeborenen, ein höheres Risiko zu versterben und wiesen signifikant mehr Komorbiditäten auf.

Oligurie, Multiorganversagen und höhergradige Stadien des akuten Nierenversagens waren ebenfalls signifikante Risikofaktoren für die Mortalität.

4. Konklusion

Diese Studie zeigte, dass die AKIN/nRIFLE -Klassifikation ein vielversprechendes Scoring-System zur Identifikation des ANV bei Neugeborenen darstellt. Zumal schon geringe Beeinträchtigungen der renalen Funktionsleistung anhand dieser Klassifikation detektiert werden können. Zudem ist sie ein gutes klinisches Werkzeug mit hoher prognostischer Aussagekraft, da der Schweregrad des ANV mit erhöhter Mortalität der Neugeborenen korreliert. Renale Krankheitsursachen, wie Asphyxie oder kongenitale Fehlbildungen, sind mit einem höhergradigen Score und somit mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dennoch führt die Tatsache, dass das Serumkreatinin und die Urinausscheidung (bei nicht-oligurischen Neugeborenen) weder ein sensitiver noch ein repräsentativer Indikator einer eingeschränkten Nierenfunktion ist, zu dem Bestreben neue zuverlässigere nicht-invasive Biomarker zu finden. Die Durchführung von mehreren epidemiologischen Studien in der Neugeborenenpopulation unter Verwendung des neuen Klassifikationssystems, ist von höchster klinischer Relevanz, um evidenzbasierte Aussagen über Epidemiologie, klinischen Verlauf sowie Kurz- und Langzeit-Outcome zu treffen.

Abstract

1. Introduction

Nowadays, due to higher chances of survival in newborns, particularly preterm infants, the incidence of acute renal failure is increasing in this population. Acute renal failure is one of the most common complications in the neonatal intensive care unit which is associated with increased morbidity and mortality. The aim of this study was to evaluate the extent to which neonatologist's clinical diagnosis agrees with the last few year's standardized definitions of ANV. In addition, by using the new stadium classification according to AKIN/nRIFLE, acute renal failure in newborns was analyzed in terms of etiology, clinical course and outcome.

2. Methods

Data from 101 newborns with acute renal failure was retrospectively collected and analyzed. This study includes all newborns which were treated due to acute renal failure in the years between 2004 and 2013 at the neonatal intensive care unit at the state hospital Graz. Data was extracted from Medocs, an internal database, clinical records and discharge letters. Newborns with postnatal serum creatinine ≥ 1.5 mg/dl and/or urine output < 1 ml/kg/h were classified according to the nRIFLE/AKIN-criteria.

3. Results

Using the new severity classification, compared with the textbook definition, a better identification of neonatal acute renal failure was possible. Moreover, the hypothesis that acute renal failure is associated with increased morbidity and mortality, depending on the cause and severity, was mainly verified. The main risk factors of acute renal failure included hemodynamic factors (arterial hypotension and hypovolemia), asphyxia as well as sepsis. Also asphyxia and congenital malformations correlated with increasing severity. Preterm infants, compared with term infants, were more likely to die and had significantly more comorbidities. Oligoanuria, multiorgan failure and higher-grade stages of acute renal failure were significant risk factors for mortality.

4. Conclusions

This data demonstrates that the AKIN/nRIFLE classification represents a promising scoring system for the identification of acute renal failure in newborns. Especially as minor impairments in renal function can already be detected on the basis of this classification. In addition, it is a good clinical tool with high prognostic significance, since the severity of acute renal failure correlates with high mortality in newborns. Intrinsic kidney injuries like asphyxia or congenital malformations are associated with a higher grading score and a poor outcome. Nevertheless, due to the fact that both serum creatinine and urinary output (in non-oliguric newborns) is neither a sensitive nor a representative indicator for renal function, the desire is to develop new more reliable non-invasive biomarkers. The implementation of more epidemiological studies in the neonatal population using the new classification system is of paramount clinical relevance to make evidence-based statements about epidemiology, clinical course and short- and longterm outcome.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Vorwort	II
Danksagungen	IV
Zusammenfassung	V
Abstract	VII
Inhaltsverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	XIII
Abbildungsverzeichnis	XV
Tabellenverzeichnis	XVII
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen und Definitionen in der Neonatologie	1
1.1.1 Grundlagen	1
1.1.2 Definitionen	2
1.2 Physiologische Entwicklung der Niere	3
1.2.1 Pränatale Nierenfunktion	4
1.2.2 Neonatale Nierenfunktion	5
1.3 Besonderheiten der Nierenfunktion bei Neugeborenen	5
1.3.1 Renaler Blutfluss (RBF)	5
1.3.2 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR).....	5
1.3.3 Autoregulation der Niere	6
1.3.4 Tubuloglomeruläres Feedback (TGF).....	7
1.3.5 Blutchemische Parameter zur renalen Funktionsdiagnostik	8
1.3.5.1 Serumkreatinin (SCr).....	8
1.3.5.2 Serumcystatin C (sCysC)	11
1.3.6 Urinausscheidung als Parameter zur renalen Funktionsdiagnostik.	12
1.4 Akutes Nierenversagen	14
1.4.1 Einleitung	14
1.4.2 Definitionen des ANV	14
1.4.2.1 Lehrbuch- Definition	15
1.4.2.2 Definition nach RIFLE- Kriterien	15
1.4.2.3 Definition nach AKIN-Kriterien	16

1.4.3	Klassifikation und Stadieneinteilung.....	17
1.4.4	Epidemiologie	18
1.4.5	Ätiologie	18
1.4.5.1	Prärenales Nierenversagen.....	19
1.4.5.2	Renales Nierenversagen	21
1.4.5.3	Postrenales Nierenversagen	21
1.4.6	Pathogenese.....	24
1.4.7	Diagnostik	26
1.4.7.1	Anamneseerhebung	26
1.4.7.2	Laboruntersuchung	27
1.4.7.3	Klinische Untersuchung.....	27
1.4.7.4	Bildgebung	27
1.4.8	Therapiemöglichkeiten.....	29
1.4.8.1	Kausaltherapie	29
1.4.8.2	Medikamentöse Therapie	30
1.4.8.3	Nierenersatztherapie	31
1.4.9	Verlauf und Prognose	34
2	Material und Methoden	36
2.1	Ziele der Studie	36
2.2	Datenerfassung.....	36
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	37
2.3.1	Einschlusskriterien	37
2.3.2	Ausschlusskriterien	37
2.4	Haupt- und Nebenzielgrößen	38
2.4.1	Hauptzielgrößen.....	38
2.4.2	Nebenzielgrößen.....	39
2.5	Patientenkollektiv	40
2.6	Statistische Auswertung.....	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Hauptzielgrößen.....	42
3.1.1	Inzidenz	42
3.1.1.1	Klassifikation nach nRIFLE.....	43
3.1.1.2	Klassifikation nach AKIN/nRIFLE	43
3.1.2	Ätiologie nach Lokalisation und Risikofaktoren	45

3.1.2.1	Hämodynamische Risikofaktoren (RF)	46
3.1.2.2	Asphyxie	47
3.1.2.3	Sepsis	48
3.1.2.4	Hypoxie	49
3.1.2.5	Kongenitale Fehlbildungen und obstruktive Uropathien	50
3.1.2.6	PDA	51
3.1.2.7	Morbidität und Multiorganversagen	52
3.1.2.8	Medikamenteneinfluss	53
3.1.3	Ätiologie und Schweregrad	55
3.1.3.1	Asphyxie	55
3.1.3.2	Kongenitale Fehlbildungen	56
3.1.3.3	Hämodynamische Risikofaktoren und Hypoxie	57
3.1.3.4	Sepsis/ PDA/ Obstruktive Uropathien	59
3.1.3.5	Morbidität und Multiorganversagen	60
3.1.3.6	Medikamenteneinfluss	60
3.1.4	Komorbiditäten	63
3.1.5	Therapeutisches Management	64
3.1.5.1	Medikamentöse Therapie	65
3.1.5.2	Nierenersatztherapie	65
3.1.6	Klinischer Verlauf	66
3.1.6.1	Chronisches Nierenversagen	67
3.1.6.2	Entwicklungsrückstand	68
3.1.6.3	Letzter renale Check-up	69
3.1.7	Mortalität	70
3.1.7.1	Risikofaktoren und Mortalität	71
3.1.7.2	Morbidität und Multiorganversagen	72
3.1.7.3	Medikamenteneinfluss	73
3.1.8	Mortalität nach Schweregrad	74
3.2	Nebenzielgrößen	77
3.2.1	Geschlecht	77
3.2.2	Gestationsalter	78
3.2.3	Geburtsgewicht	80
3.2.4	Zeitpunkt des Auftretens	84
3.2.5	Diagnostische Nierenparameter	84

3.2.5.1	Urinausscheidung.....	84
3.2.5.2	Serumkreatinin	86
3.2.6	Geburtsmodus und Zwillingsgeburten.....	88
4	Diskussion.....	93
4.1	Hauptzielgrößen.....	93
4.1.1	Inzidenz	93
4.1.2	Klassifikation und Stadieneinteilung.....	94
4.1.3	Ätiologie und Risikofaktoren	95
4.1.4	Schweregrad mit NEUHEITSCHARAKTER.....	96
4.1.5	Outcome	97
4.1.6	Mortalität.....	98
4.2	Nebenzielgrößen.....	100
4.2.1	Geschlecht.....	100
4.2.2	Gestationsalter.....	100
4.2.3	Geburtsgewicht.....	101
4.2.4	Urinausscheidung	101
4.2.5	Serumkreatinin und neue Biomarker.....	101
4.3	Limitationen der Studie	103
4.4	Konklusion	103
5	Literaturverzeichnis	105
6	Anhang - Curriculum Vitae	112

Abkürzungsverzeichnis

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ATN	Akute tubuläre Nekrose/ Akute Tubulusnekrose
C	Clearance
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELBW	Extremely low birth weight
ESRD	End-Stage Renal Disease
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GG	Geburtsgewicht
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
ggf.	gegebenenfalls
IRDS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Konfidenzintervall	CI
KM	Kontrastmittel
LBW	Low birth weight
Kong. FB	Kongenitale Fehlbildung
LGA	Large for gestational age
LT	Lebenstag
LW	Lebenswoche
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NGAL	Neutrophilen-Gelatinase-assoziierte Lipocalin
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PD	Peritonealdialyse
OU	Obstruktive Uropathie
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RBL	Renaler Blutfluss
RIFLE	Risk/Injury/Failure/Loss/End-Stage Renal Disease
RF	Risikofaktoren
RR	Blutdruck
SCr	Serumkreatinin
sCysC	Serumcystatin C
SGA	Small for gestational age
TGF	Tubuloglomeruläres Feedback
vs.	versus
VLBW	Very low birth weight

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Österreich: Sterblichkeitsrate der Neugeborenen (4)	2
Abbildung 2: Pränatale Nierenentwicklung (9).....	4
Abbildung 3: Nierengefäßsystem (16).....	7
Abbildung 4: Nierenkörperchen (Glomerulus) (16).....	8
Abbildung 5: SCr bei Frühgeborenen in den ersten 52 Lebensstunden (23).....	9
Abbildung 6: SCr in den ersten Lebenswochen (24)	10
Abbildung 7: Pathophysiologie des ANV (7).....	25
Abbildung 8: Algorithmus des diagnostischen Vorgehens (10)	28
Abbildung 9: Schematische Darstellung einer PD (52).....	33
Abbildung 10: Inzidenz- versus Mortalitätsrate pro Jahr in 2004 - 2013	42
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade nach jeweiliger Definition	44
Abbildung 12: Endgültige Klassifikation nach AKIN/nRIFLE	44
Abbildung 13: Einteilung nach Lokalisation	45
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren im Balkendiagramm	46
Abbildung 15: UO mit bzw. ohne Sepsis	49
Abbildung 16: UO mit bzw. ohne Kong. FB	51
Abbildung 17: ANV nach Risikofaktoren und UO	52
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der applizierten Medikamente	53
Abbildung 19: UO mit bzw. ohne Indometacin.....	54
Abbildung 20: UO mit bzw. ohne Targocid	54
Abbildung 21: Asphyxie nach Schweregrad	56
Abbildung 22: Kong. FB nach Schweregrad.....	57
Abbildung 23: Hämodynamische Risikofaktoren nach Schweregrad	58
Abbildung 24: Hypoxie nach Schweregrad.....	58
Abbildung 25: Risikofaktoren nach Schweregrad	59
Abbildung 26: Zusammenfassung der restlichen RF nach Schweregrad	61
Abbildung 27: MOB/MOV/Medikamente nach Schweregrad	62
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten	63
Abbildung 29: Therapeutisches Management	64
Abbildung 30: Outcome	66
Abbildung 31: Entwicklungsrückstand	68

Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung der Ursachen für Entwicklungsrückstände ..	69
Abbildung 33: Letzter renale Check-up	70
Abbildung 34: Mortalität.....	70
Abbildung 35: Neonatales Outcome nach Risikofaktoren	71
Abbildung 36: Neonatales Outcome mit bzw. ohne MOV.....	72
Abbildung 37: Medikamentöser Einfluss auf das neonatale Outcome.....	73
Abbildung 38: Neonatales Outcome mit bzw. ohne Indometacin	74
Abbildung 39: Outcome nach Schweregrad	75
Abbildung 40: Outcome nach Schweregrad	75
Abbildung 41: Geschlechterverteilung.....	77
Abbildung 42: Früh- und Reifgeborene	78
Abbildung 43: Zusammenhang zwischen GA und UO	79
Abbildung 44: Einteilung in 5 Gestationsklassen.....	79
Abbildung 45: Einteilung in 5 Geburtsgewichtsklassen	80
Abbildung 46: Geburtsgewicht bezogen auf die Perzentilenkurven.....	81
Abbildung 47: UO versus GG-Klassen	82
Abbildung 48: Neonatales Outcome versus GG-Klassen.....	82
Abbildung 49: GG in Abhängigkeit vom GA	83
Abbildung 50: Korrelation des GG mit GA.....	83
Abbildung 51: Zeitpunkt des Auftretens des ANV in Tagen.....	84
Abbildung 52: Urinausscheidung.....	85
Abbildung 53: UO unterteilt in Oligoanurie und normalem UO bzw. Polyurie	85
Abbildung 54: UO versus neonatales Outcome.....	86
Abbildung 55: Darstellung der mittleren SCr - Werte aller Neugeborenen	87
Abbildung 56: SCr in den ersten zwei Lebenswochen	87
Abbildung 57: SCr Früh- und Reifgeborener in den ersten zwei LW	88
Abbildung 58: Geburtsmodus	88
Abbildung 59: Outcome der Zwillinge mit ANV	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition nach dem Geburtsalter (6, 7).....	2
Tabelle 2: Definition nach Geburtsgewicht (1, 4).....	3
Tabelle 3: Normwerte für die Nierenfunktion (25).....	10
Tabelle 4: Konzentration von Serumcystatin C (26, 27)	11
Tabelle 5: Besonderheiten der Nierenfunktion bei Neugeborenen (12).....	12
Tabelle 6: Definitionen für UO (6).....	13
Tabelle 7: Klassifikation des ANV mit RIFLE-Kriterien (22).....	15
Tabelle 8: nRIFLE- und AKIN- Kriterien zur Klassifikation des ANV (22, 34)	17
Tabelle 9: Differenzierung zwischen prärenalem und renalem ANV (43)	20
Tabelle 10: Ätiologie des ANV bei Neugeborenen + Therapie (8, 10, 12).....	23
Tabelle 11: Indikationen für die Dialyse (7, 8, 10, 12)	32
Tabelle 12: Gestationsalter und Geburtsgewicht in fünf Klassen	40
Tabelle 13: Gegenüberstellung der jeweiligen Definitionen/Klassifikationen.....	44
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren in tabellarischer Form	45
Tabelle 15: Hämodynamische Risikofaktoren versus UO	47
Tabelle 16: Asphyxie versus UO	48
Tabelle 17: Sepsis versus UO	48
Tabelle 18: Hypoxie versus UO	50
Tabelle 19: Kong. FB bzw. Obstruktive Uropathien versus UO	50
Tabelle 20: PDA versus UO	51
Tabelle 21: MOB bzw. MOV versus UO	52
Tabelle 22: UO unter Medikamenteneinfluss.....	54
Tabelle 23: Asphyxie nach AKIN/nRIFLE-Klassifikation.....	55
Tabelle 24: Kong. FB nach AKIN/nRIFLE-Klassifikation	56
Tabelle 25: Therapeutisches Management beim ANV	64
Tabelle 26: Therapeutisches Management versus neonatales Outcome	65
Tabelle 27: Risikofaktoren versus neonatales Outcome	71
Tabelle 28: MOB bzw. MOV versus neonatales Outcome	72
Tabelle 29: Neonatales Outcome unter Medikamenteneinfluss	73
Tabelle 30: Neonatales Outcome nach AKIN/nRIFLE-Klassifikation.....	74
Tabelle 31: nRIFLE-Kriterien versus Odds Ratio für die neonatale Mortalität	76

Tabelle 32: ANV bzw. neonatales Outcome in Abhängigkeit des Geschlechts	77
Tabelle 33: ANV bzw. neonatales Outcome in Abhängigkeit des GA.....	78
Tabelle 34: ANV bzw. neonatales Outcome in Abhängigkeit des GG	82
Tabelle 35: Neonatales Outcome in Abhängigkeit des UO	86
Tabelle 36: ANV bzw. neonatales Outcome in Abhängigkeit des Geburtsmodus	89
Tabelle 37: Zusammenfassung ANV versus Patientencharakteristika	90
Tabelle 38: Zusammenfassung Outcome versus Patientencharakteristika	91
Tabelle 39: Zusammenfassung aller signifikanten Resultate	92

1 Einleitung

1.1 Grundlagen und Definitionen in der Neonatologie

1.1.1 Grundlagen

Zahlreiche Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Neonatologie, die Entwicklung neuer medizinischer Behandlungsstrategien in dieser Population sowie deren Umsetzung in den klinischen Alltag ermöglichten eine, im Vergleich zu vergangenen Jahren, beachtliche Zunahme der Überlebenschancen Früh- und Reifgeborener. (1) Dennoch stellt die Mortalität in der Neonatalperiode einen wichtigen Faktor dar, wenn man bedenkt, dass die Letalität innerhalb der ersten vier Lebenswochen am höchsten ist. (1, 2) Als Hauptursachen für die neonatale Sterblichkeit sind die Frühgeburtlichkeit und die daraus resultierende Unreife sämtlicher Organe sowie postnatale Anpassungsstörungen und diverse neonatale Infektionen zu nennen. (1)

Jedoch wird der Niere in der Neugeborenenperiode häufig zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt, so scheint es zumindest. (2) Erst wenn der Säure-Basen- und Wasser-Elektrolythaushalt aus dem Gleichgewicht geraten ist, fällt ein besonderes Augenmerk auf das paarig angelegte Organ. Allerdings kann es vorkommen, dass das Neugeborene in diesem Stadium schon ein akutes Nierenversagen entwickelt hat, welches sich gerade in dieser Population als lebensbedrohlich darstellen kann. Um dem rechtzeitig entgegenzuwirken, ist die engmaschige Überwachung von Vital- und Nierenparametern, Blutgasen sowie des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts bereits in den ersten Lebenstagen von großer Bedeutung. (3)

Statistisch gesehen hat sich die Neugeborenensterblichkeitsrate¹ in den letzten 25 Jahren nahezu halbiert (1), war sie in Österreich 1989 bei etwa 4,5‰, so sank sie 2013 auf etwa 2,3‰. (4) Ähnlich verhielt sich die neonatale Mortalität in Deutschland, welche 2013 bei etwa 3‰ lag. (1)

¹ Anzahl der in den ersten 28 Lebenstagen verstorbenen Neugeborenen/1000 Lebendgeborene

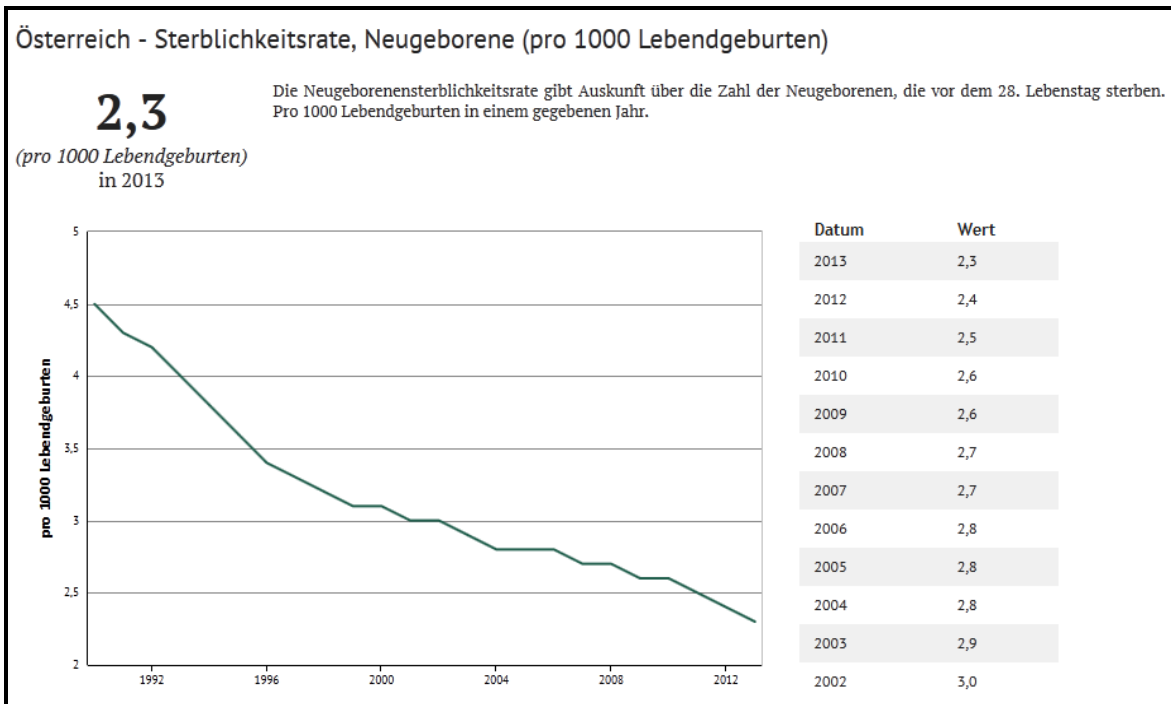


Abbildung 1: Österreich: Sterblichkeitsrate der Neugeborenen (4)

1.1.2 Definitionen

Die Neonatologie, welche auch als Neonatalmedizin bezeichnet wird, umfasst die Lehre der Pathologie und Physiologie sowie die medizinische Versorgung Neugeborener. Sie versteht sich als Teilgebiet der Kinder- und Jugendheilkunde. (5) Die Neugeborenenperiode, auch Neonatalperiode genannt, beschreibt die ersten 28 Tage extrauterinen Lebens. (6) Der Zeitraum, welcher sich von der 29. Schwangerschaftswoche (SSW) bis zum vollendeten siebten Lebenstag (LT) erstreckt, definiert man als Perinatalperiode. (6) Die folgenden Tabellen beinhalten weitere Definitionen zur Neonatologie.

Tabelle 1: Definition nach dem Geburtsalter (6, 7)

Gestationsalter (GA, gestational age)	Schwangerschaftsdauer vom 1. Tag der letzten normalen Menstruation bis zur Geburt, normal: ca. 280 Tage
Frühgeborenes	GA < 260 Tage bzw. < 37. SSW
Reifes Neugeborenes	GA 260 - 293 Tage bzw. 37 - 42 SSW
Übertragenes Neugeborenes	GA > 293 Tage bzw. > 42.SSW

Tabelle 2: Definition nach Geburtsgewicht (1, 4)

Geburtsgewicht (GG)	Erstes Gewicht innerhalb der ersten Lebensstunden nach der Geburt
Hypotrophes Neugeborenes (SGA, small for gestational age)	GG < 10. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve
Eutrophes Neugeborenes (AGA, appropriate for gestational age)	GG 10. - 90. Perzentile
Hypertrophes Neugeborenes (LGA, large for gestational age)	GG > 90. Perzentile
Untergewichtiges Neugeborenes (LBW, low birth weight infant)	GG < 2500 g
Sehr untergewichtiges Neugeborenes (VLBW, very low birth weight infant)	GG < 1500 g
Extrem untergewichtiges Neugeborenes (ELBW, extremely low birth weight infant)	GG < 1000 g

1.2 Physiologische Entwicklung der Niere

Die Entwicklung der Säugetierniere ist ein komplexer und langandauernder Vorgang während der Embryonal- und Fetalperiode (8). Sie erstreckt sich von der 3. SSW bis zur 34.SSW (9) und erfolgt zentrifugal, d. h. die Bildung der Nephrone erfolgt von innen nach außen, folglich vom Nierenmark zur Nierenrinde. (10) Der Reifungsprozess wird über eine komplexe Signalkaskade von einzelnen sich gegenseitig beeinflussenden Transkriptionsfaktoren und Entwicklungsgenen gesteuert. (8, 10) Die Bildung der Niere beginnt aus drei sich überlappenden Nierensystemen. Von kranial nach kaudal entstehen chronologisch die Vorniere (Pronephros), die Urnieren (Mesonephros) und schließlich die Nachnieren (Metanephros). Aus der funktionslosen Vorniere, welche in der frühen Embryogenese nur rudimentär angelegt wird und sich allmählich zurückbildet, entwickelt sich die Urnieren. Diese erfüllt nur für eine kurze Zeit die Aufgabe der Niere, nämlich die der Harnausscheidung bis sie, wie die Vorniere, degeneriert und ihre Funktion aufgibt. Letztlich bildet sich aus der Nachnieren als drittes Ausscheidungsorgan die definitive Niere. (11) Der sogenannte Metanephros setzt sich aus zwei Anlagen zusammen: Zum einen aus der Ureterknospe, welche sich zum Uroepithel des Nierenbeckens, des Ureters und des Blasentrigonums

umformt und zum anderen aus dem metanephrogenen Blastem, welches die Ureterknospe kappenförmig umgibt und sich zum Sammelrohr und zum renalen Mesenchym differenziert. Letzt genanntes bildet wiederum die Nephrone, welche aus Glomeruli, proximale Tubuli und Henle-Schleifen bestehen. (10) Ab der 10. SSW wird der erste Urin produziert und die Nierenfunktion des Embryos setzt ein. (9, 10) Bis zum Ende der Nephrogenese, welche im zweiten Schwangerschaftstrimenon am schnellsten voranschreitet, haben sich in der 34. SSW (9) ca. eine Million Nephrone gebildet. (7)

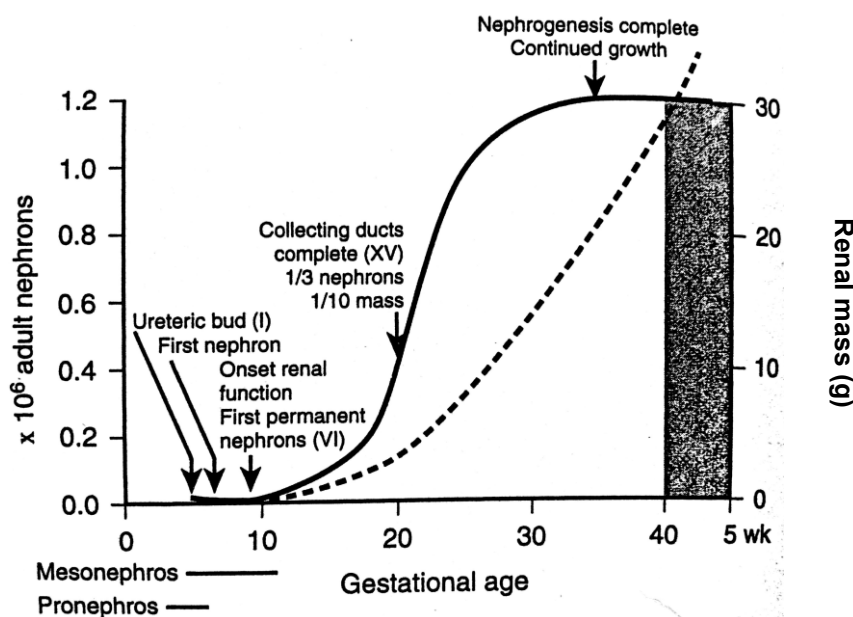


Abbildung 2: Pränatale Nierenentwicklung (9)

Die schnellste Nierenentwicklung findet zwischen 20. und 30. SSW statt. In dieser Zeit nimmt die Masse der Niere (gestrichelte Linie) exponentiell zu.

1.2.1 Pränatale Nierenfunktion

Intrauterin spielt die Niere nur eine untergeordnete Rolle in Bezug auf die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts. Eine wichtige Aufgabe der pränatalen Nieren ist die Harnausscheidung, um die Menge an Amnionflüssigkeit konstant zu halten. (8) Wie ein Kreislauf wird der mit der Amnionflüssigkeit vermengte Urin vom Fetus geschluckt und in weiterer Folge im fetalen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die harnpflichtigen Stoffe erreichen dann über die Plazentaschranke das mütterliche Blut, welches wiederum durch die maternalen

Nieren gereinigt wird. Somit übernimmt die Plazenta die eigentliche Funktion der Nieren. (11)

1.2.2 Neonatale Nierenfunktion

Die neonatale Niere ist hinsichtlich ihrer Funktionsleistung gegenüber jener von Kindern und Erwachsenen eingeschränkt. Vor der Geburt ist der renale Gefäßwiderstand erhöht, welcher einen niedrigen Blutfluss durch das Nierenparenchym und eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach sich zieht. Während dieser Gefäßwiderstand in der Niere postnatal sinkt, nehmen GFR und renaler Blutfluss (RBF) in den ersten Lebensmonaten kontinuierlich zu (12), Eine Erhöhung des zuvor niedrigen systemischen Blutdrucks ist die Folge. (7)

1.3 Besonderheiten der Nierenfunktion bei Neugeborenen

1.3.1 Renaler Blutfluss (RBF)

Der renale Blutfluss bzw. renale Plasmafluss, also das pro Zeiteinheit durch die Niere strömende Blutvolumen (13), steigt mit zunehmendem Gestationsalter, bedingt durch den fortschreitenden renalen Reifungsvorgang, stetig an. (8) Aufgrund des erhöhten Drucks in den renalen Gefäßen, herrscht während der Fetalzeit ein niedriger Blutfluss in der Niere. (12) Beträgt dieser vor Geburt ca. 2 - 4 % des Herzzeitminutenvolumens (7), so erreicht er in der ersten Lebenswoche ca. 8 - 10 % bis er zum zweiten Lebensjahr erwachsene Werte von 20 - 25 % des Herzzeitminutenvolumens annimmt. Der niedrige RBF wird durch die erhöhte Aktivität verschiedenster Regulationsmechanismen, wie beispielsweise dem Renin-Angiotensin-Aldosteron- und dem Sympathischen Nervensystem, beeinflusst. (8)

1.3.2 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die GFR beschreibt den Anteil des Plasmavolumens am gesamten Plasma, welches pro Zeiteinheit von den Glomeruli beider Nieren abfiltriert wird. Sie wird in ml/min/1,73 m² Körperoberfläche angegeben und ist die wichtigste Kenngröße zur

Abschätzung und Evaluierung der Nierenfunktion. (14) Bei Früh- und Neugeborenen variiert die GFR von 14 bis 21 ml/min/1,73m². Sie steigt dann abhängig vom Gestationsalter kontinuierlich an und erreicht im Alter von zwei Jahren adulte Werte. Bei gesunden Erwachsenen liegt die GFR ca. bei 118 ml/min/1,73m². Ihre Zunahme wird primär durch die fortgeschrittene Reifung der Nephrone in der Nierenrinde sowie durch den ansteigenden renalen Blutfluss begründet. (8) Die GFR wird im klinischen Alltag durch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance ermittelt. Kreatinin ist ein Abfallprodukt der Muskulatur (14), welches über die Niere ausgeschieden wird und im Tubulussystem weder resorbiert noch sezerniert wird. (12) Die Berechnung der Kreatinin- Clearance (C_{Kreatinin}) wird in dieser Formel dargestellt: (12)

$$C_{\text{Kreatinin}} \text{ (ml/ min)} = \frac{\text{Harnkonzentration}_{\text{Kreatinin}} \times \text{Harnminutenvolumen}}{\text{Plasmakonzentration}_{\text{Kreatinin}}}$$

Nachfolgend wird auf das Kreatinin als relevanter blutchemischer Parameter und am häufigsten gebrauchter Indikator für die Beurteilung der Nierenfunktion näher eingegangen.

1.3.3 Autoregulation der Niere

Die Autoregulation, auch Bayliss-Effekt genannt (15), ist von großer klinischen Bedeutung, um plötzliche Änderungen des renalen Blutflusses und somit der GFR, bedingt durch Blutdruckschwankungen, kompensieren zu können. (9) Der Filtrvorgang in den Glomeruli ist nur bei einem ausreichenden Druck gewährleistet. (12) Durch Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation der den Nierenkörperchen zu- und abführenden Gefäßen (Vasa afferentia und Vasa efferentia) kann der Filtrationsdruck stabil gehalten werden, sodass sich starke Schwankungen des systemischen Blutdrucks kaum auswirken. (9, 15) Mit anderen Worten ist die Niere durch Weit- bzw. Engstellung renaler Gefäße imstande, die Nierenperfusion innerhalb definierter Grenzen konstant zu halten. (9) Die Schwankungsbreite des Blutdrucks, in der die Autoregulation möglich ist, ist bei Neu- und vor allem bei Frühgeborenen kleiner als bei Erwachsenen. (9) Sobald der Blutdruck unter einen kritischen Wert sinkt, nimmt auch die GFR ab. (12)

1.3.4 Tubuloglomeruläres Feedback (TGF)

Das tubuloglomeruläre Feedback ist – wie der Bayliss-Effekt – für das Konstanthalten des RBF und folglich der GFR verantwortlich. (9) Im TGF sind zwei anatomische Strukturen des Nephrons involviert, die gemeinsam den juxtaglomerulären Apparat bilden: Zum einen die Macula densa, welche eine Zu- und Abnahme der Natriumchlorid (NaCl)-Konzentration im distalen Tubulus registriert (9) und zum anderen extraglomeruläre Mesangiumzellen, welche in der Tubulusflüssigkeit eine Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation der zum Glomerulus hinführenden Arteriole – je nach gemessenem NaCl- Gehalt – auslösen. Zusätzlich wird auch dieser Regulationsmechanismus durch das RAAS beeinflusst. (15) Wird eine erhöhte Menge an NaCl im distalen Tubulus gemessen, was im engeren Sinne ein Verlust von wichtigen Elektrolyten bedeutet, kommt es in der Vas afferens zu einer Gefäßengstellung und somit zu einer Abnahme der GFR. Ebenfalls wird die Ausschüttung von Renin in der Macula densa gehemmt. Auf diese Weise wird eine Hyperfiltration der Nephrene verhindert. (13) Genau umgekehrt verhält sich der Mechanismus, wenn zu wenig NaCl detektiert wird. (15)

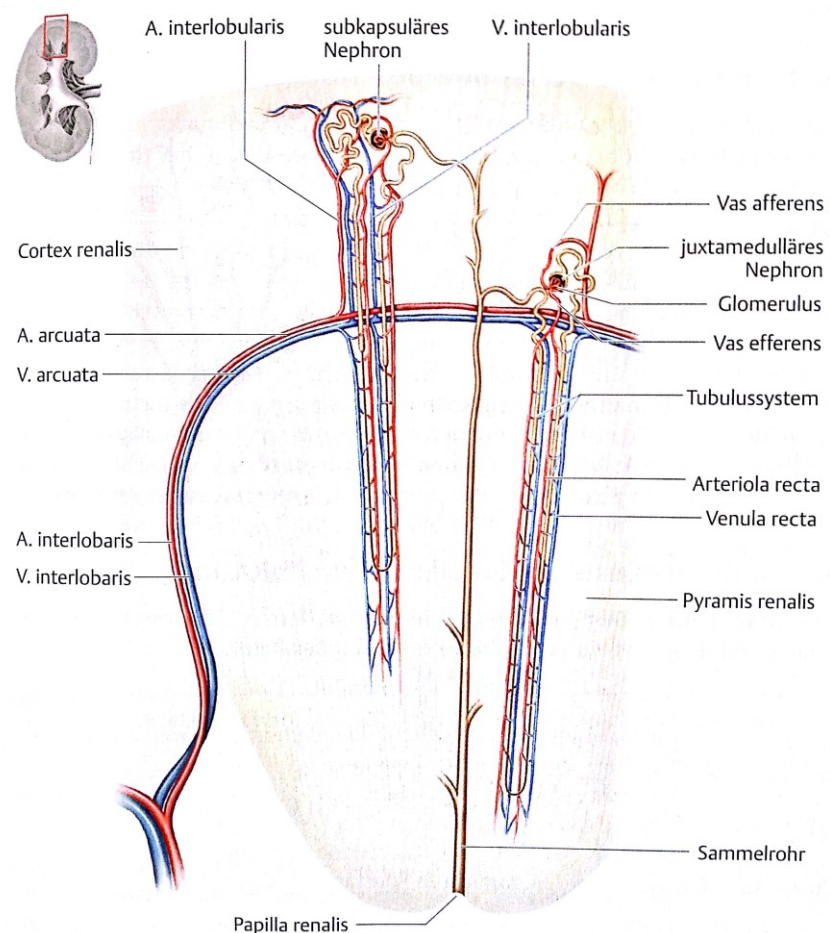


Abbildung 3:
Nierengefäßsystem
(16)

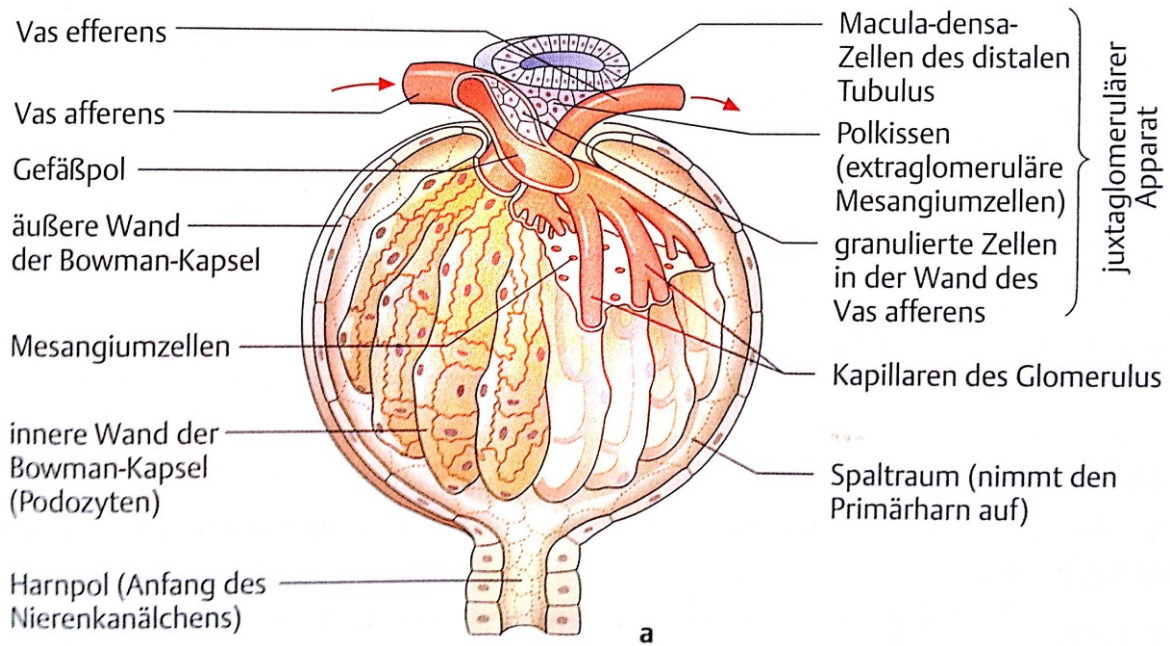


Abbildung 4: Nierenkörperchen (Glomerulus) (16)

1.3.5 Blutchemische Parameter zur renalen Funktionsdiagnostik

1.3.5.1 Serumkreatinin (SCr)

Zur Evaluierung und Detektion der Nierenfunktion werden neben der Bestimmung der GFR weitere wichtige laborchemische Parameter herangezogen. Allen voran das Serumkreatinin (SCr), welches als gängigster Biomarker in der klinischen Praxis zur Einschätzung der renalen Leistung eingesetzt wird. (10) Dieser Blutparameter ist in der Neonatalperiode jedoch nur eingeschränkt verwertbar. (3) Es gibt keine verifizierten Aussagen, weshalb das SCr bei Neugeborenen erhöht ist. In Studien und Lehrbüchern wird beschrieben, dass der initiale Serumkreatininspiegel des gesunden Neugeborenen in den ersten Lebenstagen denjenigen der Mutter reflektiert. (10) Dennoch gibt es Publikationen, in denen hervorgeht, dass das mütterliche SCr im dritten Schwangerschaftstrimenon relativ niedrig ist. Dies bedeutet also, dass man auch beim Neugeborenen einen niedrigen oder zumindest normalen SCr-Spiegel erwarten würde. (17–19)

Jetton et al. publizierten in einer Studie, dass der Spiegel des SCr bei Frühgeborenen höher als jener von Reifgeborenen ist und sogar höher als jener der Mutter sein kann. Zudem könnte das SCr nach der Geburt darüber hinaus noch etwas ansteigen. Dies wird, infolge unzureichender Nierenreifung, in der

vermehrten Resorption des Kreatinins im Tubulussystem des Neugeborenen begründet. (20) Während der ersten Lebenswochen sinkt das SCr, abhängig vom Gestationsalter und dem Reifegrad des Neugeborenen, bis es am Ende des ersten Lebensmonats den Steady State erreicht. Gleichzeitig steigt die glomeruläre Filtrationsrate an. (10) Da das SCr erst pathologische Werte annimmt, wenn schon 50% der Nierenfunktion verloren gegangen bzw. die GFR auf mehr als die Hälfte reduziert ist, stellt es einen späten Indikator für eine Beeinträchtigung der renalen Funktionsleistung dar. (21, 22)

Zusammengefasst gilt das SCr bei kranken Erwachsenen als guter Marker für eine Nierenschädigung. Indes ist dessen Einsatz bei Kindern, insbesondere bei Neugeborenen, mit Vorsicht zu genießen. Angesichts der eben genannten Faktoren gestalten sich Diagnostik und Beurteilung über das Ausmaß des ANV bei Neugeborenen schwierig. Das Ziel medizinischer Forschungsarbeiten ist deshalb neue Biomarker (2), wie z.B. Neutrophilen-Gelatinase-assoziierte Lipocalin, abgekürzt NGAL, Interleukin-18, Osteopontin etc. zu finden. (22)

In den folgenden Abbildungen wird der Verlauf des Serumkreatinins in Bezug auf die ersten Lebensstunden bzw. -wochen veranschaulicht.

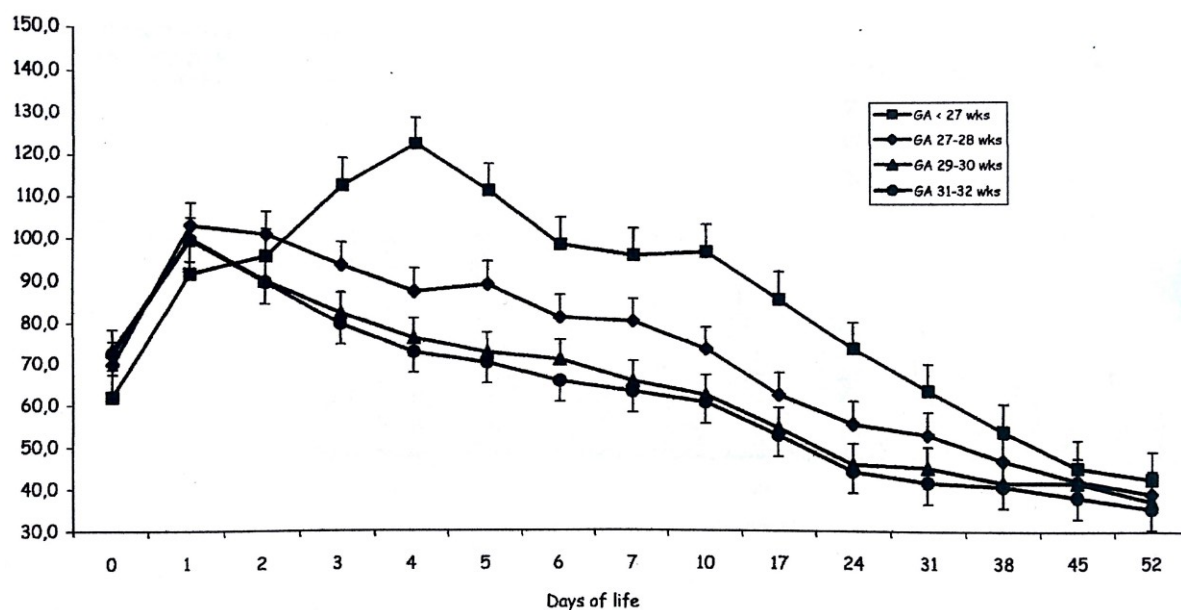


Abbildung 5: SCr bei Frühgeborenen in den ersten 52 Lebensstunden (23)

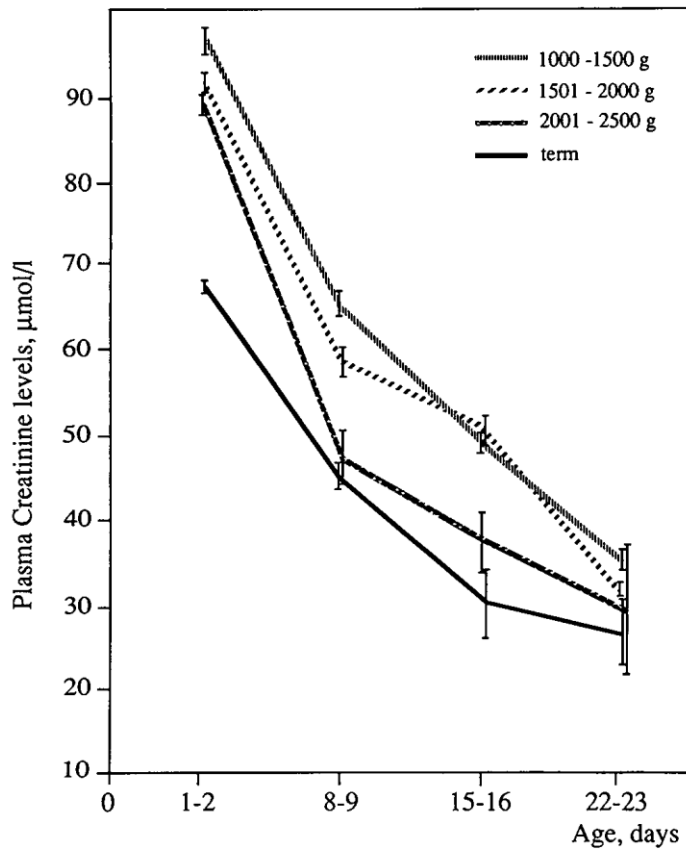


Abbildung 6: SCr in den ersten Lebenswochen (24)

Tabelle 3: Normwerte für die Nierenfunktion (modifiziert von Avner ED et al.) (25)

Alter	GFR (ml/min/1,73m ²)	RBF (ml/min/1,73m ²)	Maximale Osmolalität (mOsm/kg)	SCr (mg/dl)	Fraktionelle Natrium- exkretion (%)
Neugeborenes 32 – 34 SSW	14 ± 3	40 ± 6	480	1,3	2 - 5
Reifgeborenes	21 ± 4	88 ± 4	800	1,1	< 1
1 – 2 LW	50 ± 10	220 ± 40	900	0,4	< 1
6 Monate – 1 Jahr	77 ± 14	352 ± 73	1200	0,2	< 1
1 – 3 Jahre	96 ± 22	540 ± 118	1400	0,4	< 1
Erwachsener	118 ± 18	620 ± 92	1400	0,8 – 1,5	< 1

1.3.5.2 Serumcystatin C (sCysC)

Wie im vorigen Unterkapitel beschrieben, ist das SCr der am häufigsten eingesetzte Parameter um eine Schädigung bzw. Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu detektieren. (10) Dennoch ist er kein verlässlicher (3, 22), da er relativ spät über den Normwert ansteigt. (10, 21) Deshalb ist es ein besonderes Anliegen der heutigen Neonatalmedizin, neue verlässlicherer, besser verwertbare, vorzugsweise früh messbare Biomarker zu finden und im Klinikalltag einzusetzen, um rechtzeitig eine rasche und vor allem den Bedürfnissen der Patienten entsprechende Therapie einleiten zu können. (22)

Ein anderer im Körper konstant gebildeter blutchemische Parameter ist das Serumcystatin C (sCysC). Es ist ein nicht glykosyliertes niedermolekulares Protein (Molekulargewicht = 13 400 D), welches in den Glomeruli frei filtriert wird und nicht die Plazentaschranke passiert. (10, 22) Dies hat den Vorteil, dass die bei den Neugeborenen gemessenen Werte nicht denjenigen der Mutter entsprechen und somit keine falsch positiven Resultate erzielt werden können. (10, 22) Außerdem spiegelt sCysC die neonatale Nierenfunktion, unabhängig von Körpergröße und Gewichtskonstellation, wider. (22) Weil der Biomarker bereits im „kreatininblinden“ Bereich ansteigt (10), ist er ein im Vergleich zum SCr zuverlässigerer Parameter für die Evaluierung der renalen Leistung. Dennoch konnte in Studien nachgewiesen werden, dass auch sCysC – sowie SCr – bei zunehmender Reifung der Nierentubuli sinkt. (22) Aus diesem Grund ist auch dieser Marker kein eindeutiger Indikator für ein Nierenleiden.

Tabelle 4: Konzentration von Serumcystatin C (26, 27)

Altersgruppen	Cystatin C (mg/l)
Reife Neugeborene	(1,11 – 2,15) 1,63
Säuglinge	(0,51 – 1,39) 0,95
Erstes Lebensjahr	0,59 – 1,97

Tabelle 5: Besonderheiten der Nierenfunktion bei Neugeborenen (nach Turner 1999) (12)

Lokalisation	Funktionsminderung	Mögliche Folgen
Glomerulum	Filtrationsrate reduziert	Retention von Wasser, Elektrolyten, Medikamenten
Proximaler Tubulus	Rückresorption von Wasser, Natrium, Bikarbonat, Glukose, Aminosäuren, Phosphat vermindert	Hyponatriämie, metabolische Azidose, Verlust von Nährstoffen
Distaler Tubulus	Sekretion von Kalium und Protonen vermindert, Konzentrationsfähigkeit vermindert	Hyperkaliämie, metabolische Azidose, Dehydratation

1.3.6 Urinausscheidung als Parameter zur renalen Funktionsdiagnostik

Die Urinausscheidung, auf Englisch „Urin Output“, (UO) gehört neben der Bestimmung des Serumkreatinins und der GFR zu den gebräuchlichsten Parametern, um die Leistungsfähigkeit der Niere zu evaluieren. (28) Mit der Ermittlung des UO geht gleichzeitig die Kontrolle einer angemessenen Flüssigkeitstherapie einher. Man wiegt die Windeln vor Gebrauch und unmittelbar nach dem Urinieren, um die ausgeschiedene Harnmenge zu evaluieren. Außerdem sollte man zusätzlich das spezifische Gewicht des Urins zur Feststellung der Nierenfunktion und des Flüssigkeitsstatus bestimmen. (28)

In den ersten 12 Stunden nach der Geburt ist jede Urinmenge akzeptabel. Das Minimum an ausgeschiedenem Urin sollte ab 12 bis 24 Stunden postnatal 0,5 ml/kg/h mit einem spezifischen Gewicht des Harns von 1.008-1.015 betragen. Eine akzeptable Harnausscheidung für den zweiten Lebensstag ist 1 - 2 ml/kg/h. Danach kann diese bis auf 3.0 - 3.5 ml/kg/h ansteigen. Ein UO von 4 - 5 ml/kg/h bedeutet eine Flüssigkeitsüberladung, welche zu einem Verlust von wichtigen Elektrolyten führen kann. (28) Bei extremen Frühgeborenen ist eine Harnausscheidung von 5 - 7 ml/kg/h und mehr möglich. (12) 20 - 25% dieser

scheiden bis zu 20 ml Harn unmittelbar nach der Geburt aus, 92% in den folgenden 24 Stunden und 7% bis zum zweiten Lebenstag (48 Stunden postnatal). (7) Neugeborene, welche mit einer Flüssigkeitstherapie versorgt werden, sollten nicht später als sechs Stunden nach Infusionsbeginn eine Urinausscheidung haben. (7) Wichtige Definitionen im Bezug auf die Urinausscheidung bei Neugeborenen werden in der folgenden Tabelle erläutert:

Tabelle 6: Definitionen für UO (6)

Anurie	Keine Urinausscheidung
Oligurie	Urinausscheidung < 1 ml/kg/h
Polyurie	Urinausscheidung > 4 ml/kg/h

1.4 Akutes Nierenversagen

1.4.1 Einleitung

In dem vorangegangenen Kapitel wurden wichtige Basics zum besseren Verständnis des nun beschriebenen Krankheitsbilds, nämlich des akuten Nierenversagens, erläutert. Das Akute Nierenversagen (ANV), auch akute Niereninsuffizienz genannt, ist eines der häufigsten Komplikationen auf einer neonatalen Intensivstation (29), welches mit einer hohen Morbidität und Mortalität des Neugeborenen einhergeht. (30) Sie ist durch eine plötzlich einsetzende Funktionsminderung der Niere mit Abnahme der GFR und Retention von harnpflichtigen Substanzen (Kreatinin und Harnstoff) (21) und infolgedessen einer Störung des Flüssigkeits-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts gekennzeichnet. (12, 21) Grundsätzlich ist das ANV ein reversibler Vorgang, welcher mit einem obligatorischen Anstieg des Serumkreatinins und einer Reduktion der Urinausscheidung als Leitsymptome einhergeht. (10, 22) Aufgrund der bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen, auftretenden Unreife des Nierenparenchyms- und Tubulussystems, ist sogar eine übermäßige Harnausscheidung denkbar. (12, 22) In den meisten Fällen jedoch resultiert aus einem verminderten UO, sei es im Rahmen einer Oligurie oder Anurie, eine polyurische Phase, welche günstigerweise in die Restitutio ad integrum übergeht. (10)

1.4.2 Definitionen des ANV

Bis dato existierten für das ANV umfassend viele Definitionen. Gemäß einem Review kursieren mindestens 35 verschiedene Definitionen in der Literatur. (31) 1951 wurde erstmals der Begriff „Akutes Nierenversagen“, auf Englisch „acute renal failure“, von Homer W. Smith in seinem Lehrbuch „The kidney- structure and function in health and disease“ genannt. (31) Mangels einer einheitlichen Begriffserklärung des ANV waren bis zuletzt standardisierte Diagnosestellungen und Vergleiche zwischen verschiedenen Studien nicht bzw. nur erschwert möglich. (22) Auch konnte man aufgrund dessen keine präzisen Aussagen über die tatsächliche Epidemiologie des ANV und dessen klinischen Relevanz treffen. (22, 31)

1.4.2.1 Lehrbuch- Definition

Im klinischen Alltag liegt ein ANV traditionsgemäß vor, wenn eines der zwei diagnostischen Kriterien erfüllt wird (12): Serumkreatinin > 1,5 mg/dl oder Urinausscheidung < 1 ml/kg/h über 24 Stunden nach dem ersten Lebenstag. Diese Definition lässt keinerlei Rückschlüsse auf die Ursache und den Schweregrad bzw. der Stadieneinteilung der Erkrankung zu. (20) Zudem sind die verfügbaren Parameter zur Diagnostik eines ANV durch eine geringe Sensitivität und Spezifität gekennzeichnet. (32)

1.4.2.2 Definition nach RIFLE- Kriterien

2004 wurde schließlich die erste einheitliche Definition und Stadieneinteilung für das ANV von der „Acute Dialysis Quality Initiative“ (ADQI) entwickelt. Die Organisation deklarierte diese als RIFLE-Klassifikation oder -Kriterien. (22) Die ersten drei Buchstaben dieses Akronym stehen für die drei Schweregradklassen „Risk“ (Risiko), „Injury“ (Schädigung), „Failure“ (Versagen) und die letzten für die zwei „Outcome“- Klassen „Loss“ (Verlust) und „End-Stage Renal Disease“ (ESRD; auf Deutsch „Dauerhaftes und dialysepflichtiges Nierenversagen“), welche die Dauer des Nierenfunktionsverlustes beschreiben. (31) Die RIFLE-Kriterien basieren auf Veränderungen der routinemäßig eingesetzten diagnostischen Parametern, SCr und UO. Ursprünglich wurden sie nur für Erwachsene etabliert. Im Laufe der Jahre wurden diese Kriterien für Kinder und Neugeborene modifiziert. (20) Allerdings ist diese Einteilung nach Schweregrad des ANV nur bei kranken Erwachsenen gut validiert. (2)

Tabelle 7: Klassifikation des ANV mit RIFLE-Kriterien (22)

	Creatinine criteria		Urine output criteria		
	RIFLE	pRIFLE and nRIFLE	RIFLE	pRIFLE	nRIFLE
Risk	Increased creatinine x1.5 or GFR decreases >25%	Increased creatinine x1.5 or GFR decreases >25%	UO ≤0.5 mL/kg/h × 6 h	UO ≤0.5 mL/kg/h × 8 h	UO <1.5 mL/kg/h for 24 h
Injury	Increased creatinine x2 or GFR decreases >50%	Increased creatinine x2 or GFR decreases >50%	UO ≤0.5 mL/kg/h × 12 h	UO ≤0.5 mL/kg/h × 16 h	UO <1.0 mL/kg/h for 24 h
Failure	Increased creatinine x3 or GFR decreases >75% or creatinine >4 mg/dL (acute rise of >4 mg/dL)	Increased creatinine x3 or GFR decreases >75% or GFR <35 mL/min/1.73 m ²	UO ≤0.3 mL/kg/h × 24 h or anuria × 12 h	UO ≤0.3 mL/kg/h × 24 h or anuria × 12 h	UO <0.7 mL/kg/h for 24 h or anuria for 12 h

Vergleich der Klassifikationen des ANV in den verschiedenen Altersgruppen (Erwachsene, ältere Kinder und Neugeborene)

1.4.2.3 Definition nach AKIN-Kriterien

2007 versammelten sich ADQI sowie andere Foundations, wie die „National Kidney Foundation“ (NKF) oder „American Society of Nephrology“ (ASN) zu einer internationalen Konsensuskonferenz, bei jener der Terminus „akutes Nierenversagen“ durch den Terminus „akute Nierenschädigung“ (Acute Kidney Injury, abgekürzt AKI) ausgetauscht wurde. Dieser Begriff wurde verwendet, um das gesamte Spektrum des Krankheitsbilds zu erfassen, angefangen bei einem minimalen Anstieg des Serumkreatinins bis hin zum vollständigen renalen Funktionsverlust bzw. Einsatz einer Nierenersatztherapie. (33) Im gleichen Jahr gründeten die obengenannten Foundations das „Acute Kidney Injury Network“ (AKIN), ein unabhängiges kollaboratives Netzwerk aus Experten auf diesem Spezialgebiet (33). Dieses Netzwerk novellierte und simplifizierte die RIFLE-Kriterien abermals, woraus die AKIN-Kriterien entstanden. (32, 33) Gemäß der Definition nach AKIN besteht ein ANV, wenn mindestens eines der nachfolgenden Kriterien auftritt (31):

- Anstieg des SCr um mindestens 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) innerhalb von 48 h
- Anstieg des SCr auf mindestens das 1,5-Fache eines bekannten oder angenommenen Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen
- Reduktion der Urinausscheidung auf weniger als 0,5 ml/kg/h für mindestens 6 h

Zur besseren Reproduzierbarkeit der AKIN-Kriterien vernachlässigte man die GFR in der Klassifikation, da man in früheren Studien mehrmals keine Angaben zur Größe der Patienten hatte, welche aber für die Berechnung der GFR notwendig ist. (22)

In 2013 veröffentlichte „Kidney Disease Improving Global Outcomes“ (abgekürzt KDIGO) eine Definition, welche beide Kriterien sowohl RIFLE und als auch AKIN vereinen. (20) KDIGO wurde 2003 gegründet und verfolgt als internationale gemeinnützige Organisation das Ziel, anhand von Reviews und Studienanalysen, einheitliche evidenzbasierte klinische Leitlinien zum ANV zu schaffen. (31)

1.4.3 Klassifikation und Stadieneinteilung

Trotz der Standardisierung der Definitionen und der Stadieneinteilungen gibt es immer noch Limitationen in der Verwirklichung und Umsetzung im Klinikalltag. (20) Zumal mittels RIFLE/AKIN-Kriterien keine genauen Angaben zu Mortalität und weiterem Krankheitsverlauf gemacht werden können und sie keine Auskunft über die ursächlichen Faktoren des akuten Nierenversagens geben. (22) Diese Faktoren führen dazu, dass im Klinikalltag immer noch die Einteilung bzw. die Definition des ANV nach der Lokalisation der Ursache (prärenal, renal und postrenal) überwiegt. (32) Mehr dazu wird im Unterkapitel „Ätiologie“ erläutert.

In der folgenden Tabelle werden die RIFLE-Kriterien für Neugeborene und die AKIN-Kriterien im gegensätzlichen Vergleich demonstriert.

Tabelle 8: nRIFLE- und AKIN- Kriterien zur Klassifikation des ANV (22, 34)

Grad	Serumkreatinin	Urinausscheidung
nRIFLE		
Risk	1,5- facher Kreatininanstieg oder reduzierte GFR um > 25%	< 1,5 ml/kg/h für 24 h
Injury	2- facher Kreatininanstieg oder reduzierte GFR um > 50%	< 1,0 ml/kg/h für 24 h
Failure	3- facher Kreatininanstieg oder reduzierte GFR um > 75% oder GFR < 35 ml/min/1,73m ²	< 0,7 ml/kg/h für 24 h oder Anurie für 12 h
Loss	Kompletter Verlust der Nierenfunktion für > 4 Wochen	
ESRD	Dauerhaftes Nierenversagen für > 3 Monate	
AKIN		
1	Anstieg um ≥ 0,3 mg/dl (26,5 µmol/l) oder Anstieg auf das 1,5- bis 1,9- Fache des Ausgangswerts	< 0,5 ml/kg/h für 6 – 12 h
2	Anstieg auf das 2,0- bis 2,9- Fache des Ausgangswerts	< 0,5 ml/kg/h für ≥ 12 h
3	Anstieg auf das ≥ 3,0- Fache des Ausgangswerts oder Anstieg auf ≥ 4,0 mg/dl (353,6 µmol/l) oder Beginn einer Nierenersatztherapie oder bei Patienten unter 18 Jahren Abnahme der GFR auf < 35 ml/min/1,73m ²	< 0,3 ml/kg/h für ≥ 24 h oder Anurie für ≥ 12 h
Die RIFLE-Stadien „Loss“ und „ESRD“ werden als Spätfolgen des akuten Nierenversagens in der AKIN-Stadieneinteilung nicht mehr berücksichtigt.		

Für die Einteilung des Schweregrads bzw. der Klassifikation des ANV wird der diagnostisch ungünstigere der beiden Parameter (SCr und UO) genommen. (22, 35)

1.4.4 Epidemiologie

Die Einschätzung epidemiologischer Daten bezüglich des ANV, insbesondere in der Neugeborenenpopulation, ist mit Mängeln behaftet. (36) Nicht zuletzt deswegen, weil es in den letzten Jahrzehnten keine Bestrebungen in diese Richtung gegeben hat, sondern weil bis dato keine einheitlichen Definitionen und Klassifizierungen für das ANV in dieser Altersgruppe existierten. (36, 37)

Das prärenale ANV ist die am häufigsten publizierte Form. Die Hauptursachen liegen in der Minderdurchblutung der Niere, in ischämischen Prozessen (38), gefolgt von Sepsis und Hypovolämie bzw. arterieller Hypotonie. (29) Obwohl es nur eine kleine Anzahl an epidemiologischen Studien basierend auf diesem Thema gibt, weist die Inzidenz eine steigende Tendenz auf. Dies ist auf die heutzutage höhere Überlebenschance kritisch instabiler Neugeborener und einer größeren Palette an Behandlungsstrategien zurückzuführen. (2)

Die Inzidenz des ANV in der Neonatologie wird auf 8 - 23% geschätzt. (39, 40) Sehr kranke Neu-, vor allem Frühgeborene, haben allein schon wegen der physiologischen Besonderheit der Niere (7) (hoher renaler Gefäßwiderstand, niedriger RBL, hohe Plasma-Renin-Aktivität) ein höheres Risiko ein ANV zu erleiden (22). Zusätzlich sind sie anfälliger für andere Krankheiten. (7, 12, 22) Im Rahmen einer Behandlung nephrotoxischer Medikamente (z.B. Aminoglykoside, Indometacin (20)), steigt das Risiko für ein ANV und folglich die Wahrscheinlichkeit ein Multiorganversagen zu entwickeln. (20, 41, 42)

1.4.5 Ätiologie

Wie zuvor angedeutet, hat sich aus historischen Hintergründen die klassische pathophysiologische Einteilung in das

- prärenale,
- renale oder intrinsic,
- postrenale

ANV bis heute bewährt, nicht zuletzt deswegen, weil diagnostische und therapeutische Algorithmen und Maßnahmen – je nach Klassifikation – besser an die Bedürfnisse der Neugeborenen angepasst werden können. (2, 10)

1.4.5.1 Prärenales Nierenversagen

Das prärenale Nierenversagen ist die häufigste Form des Nierenversagens bei Neugeborenen und tritt bei ca. 85% aller Fälle auf. Es ist durch eine verminderte Nierendurchblutung charakterisiert. (8) Eine renale Hypoperfusion führt physiologischerweise zu einer vermehrten Natrium- und Wasserreabsorption in den Nierentubuli, bedingt durch die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. (20)

Neu- und vor allem Frühgeborene haben noch unreife Nierentubuli, weswegen sie noch nicht die Fähigkeit besitzen, Natrium und Wasser im gleichen Ausmaß wie Erwachsene oder ältere Kinder zurückzuhalten. Dies ist auch der Grund dafür, wieso sich nicht immer die zu erwartende Oligurie bzw. Anurie bei dieser Patientengruppe einstellt. (20) Durch früh- und rechtzeitige therapeutische Intervention kann ein gutes Resultat durch die Wiederherstellung einer zufriedenstellenden renalen Perfusion und Normalisierung der erhöhten Nierenretentionswerte erzielt werden. (8)

Die häufigsten Ursachen des prärenalen Nierenversagens sind Hypovolämie, Sepsis, arterielle Hypotonie, Hypoxie, Herzinsuffizienz, und angeborene Herzfehler, wie der Persistierende Ductus arteriosus (PDA). (12) Möglich ist auch eine iatrogen, also durch medizinische Maßnahmen verursachte Hypoperfusion der Niere. Beispiele dafür können die exzessive Verabreichung von Diuretika oder eine zu hoch eingestellte Respiratortherapie sein. (20) Des Weiteren kann ein Flüssigkeitsverlust durch Fieber, Phototherapie oder Wärmestrahler, verborgene Blutungsquellen sowie durch jegliche Art von künstlichen Körperausführungsgängen (Intubationstubus, Drains aller Art) zu einer Beeinträchtigung des renalen Blutflusses führen. (20)

Die nachfolgende Formel und die Tabelle dienen als Hilfestellung zur Differenzierung zwischen prärenalem und renalem ANV (21):

$$\text{Fraktionelle Na-Exkretion (\%)} = \frac{(\text{Urinnatrium} \times \text{Serumkreatinin})}{(\text{Serumnatrium} \times \text{Urinkreatinin})} \times 100$$

Die Formel für die fraktionierte Natrium (Na)- Exkretion gibt zu erkennen, dass die GFR bei dem prärenale ANV reduziert ist, obgleich das Tubulussystem ihre Funktion auszuführen vermag. (21) Deshalb ist bei einem prärenalem ANV der Urin eher konzentrierter und es wird weniger Natrium ausgeschieden. Hingegen ist bei einer renalen Schädigung, z.B. bei einer akuten tubulären Nekrose, der Urin eher verdünnt und hat einen höheren Natriumgehalt, da die Rückabsorption von Wasser und Natrium gestört ist. (21) Ist also die fraktionelle Na-Exkretion höher als 1 %, so liegt eine renale Ursache vor, ein Wert unter 1 % hingegen lässt auf ein extrarenales Geschehen schließen. (8)

Tabelle 9: Differenzierung zwischen prärenalem und renalem ANV (43)

	Prärenal	Renal
Urinosmolarität (mosmol/l)	> 400	< 400
Spezifisches Uringewicht	> 1015	> 1010
Urinnatrium (mmol/l)	31 ± 19	63 ± 35
Kreatinin (Urin: Plasma)	29 ± 16	10 ± 4
Osmolarität (Urin: Plasma)	> 1,5	< 1,0
fE _{Na} (%)	< 1	> 1
Urinstatus	Normal	Hämaturie
fE _{Na} = fraktionelle Natriumexkretion		
Die Werte beziehen sich auf Reifgeborene, bei Frühgeborenen schwanken sie deutlich stärker.		

Passagere ANV

Das passagere oder transiente ANV ist durch eine vorübergehende reversible Oligurie und eine Hyperechogenität der Nierenmarkpyramiden im Ultraschall charakterisiert. (8) Diese Form des ANV wurde bei gesunden Neugeborenen mit

einer Trinkschwäche beschrieben und mit einer Ablagerung des Tamm-Horsfall-Proteins in das renale Tubulussystem in Verbindung gebracht. (8) Außerdem tritt es häufig bei Applikation nephrotoxischer Medikamente, insbesondere bei Indometacin, auf. (44)

1.4.5.2 Renales Nierenversagen

Die akute tubuläre Nekrose oder auch die sogenannte akute Tubulusnekrose (ATN) ist bei Neugeborenen die häufigste Ursache für die Entstehung des renalen ANV. (8) Dies ist ein komplexer pathophysiologischer Vorgang, bei dem es durch ischämische Prozesse zu einer direkten Schädigung proximaler Nierentubuluszellen kommt. (8) Physiologischerweise findet in den Tubuluszellen eine über 99%ige Rückresorption des glomerulären Filtrats (Primärharns) statt. Um diese Funktion aufrechtzuerhalten, bedarf es eines hohen Sauerstoffpartialdrucks. Ist dieser jedoch nicht gewährleistet, verliert die Niere aufgrund permanenter Energieeinbußen sowohl ihre strukturelle als auch ihre funktionelle Integrität. Dies äußert sich durch einen Verlust lebenswichtiger Elektrolyte, gefolgt von einer verminderten Urinausscheidung (Oligurie/Anurie). Zuletzt werden geschädigte Tubuluszellen abgeschilfert, welche den Tubulusapparat dermaßen verstopfen, dass in vielen Fällen das Endstadium des ANV, nämlich die ATN, eintritt. Je nach Ausmaß des Tubulusschadens ist die Nierenfunktionsleistung reversibel. (2)

Das Spektrum der Risikofaktoren für die ATN und folglich des ANV ist breitgefächert, sie reicht von perinataler Asphyxie, Sepsis, Persistenz eines prärenale ANV über nephrotoxische Medikamente etc. (8) Weitere Ursachen können kongenitale Fehlbildungen der Niere, beispielsweise renale Dysplasien oder polyzystische Degenerationen, sein. Unter anderem zählen auch vaskuläre Ereignisse, wie die Nierenarterien- und Nierenvenenthrombose oder die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) zu der Ätiologie des renalen ANV. (8, 12)

1.4.5.3 Postrenales Nierenversagen

Die Hauptursache des postrenalen Nierenversagens ist eine Obstruktion der ableitenden Harnwege (obstruktive Uropathien), weshalb dieses Nierenversagen auch als obstruktives Nierenversagen bezeichnet wird. Die Ursache kann in der

Regel sehr gut durch Entfernung der zugrunde liegenden Obstruktion beseitigt werden. (8) Eine obstruktive Ursache kann angeborener Genese sein. Zu dieser gehören alle kongenitalen und anatomischen Fehlbildungen des Harntrakts: Urethralklappen, bilaterale Ureterabgangs- Mündungsstenosen, obstruktive Nephrolithiasis und neurogene Blasenlähmung. (8, 10) Verantwortlich für ein postrenales Nierenversagen können auch verstopfte bzw. schlecht positionierte Harnkatheter oder eine medikamentös-induzierte Harnretention (z.B. durch Morphin) gemacht werden. (20) Zudem können auch Kompressionen auf Harnleiter oder Harnblase im Sinne von angeborenen Tumoren, wie z.B. dem Steißbeinteratom oder einem Aspergillom, eine Schimmelpilzinfektion im Harntrakt, ein postrenales Nierenversagen verursachen. Die Inzidenz dieser Möglichkeiten ist jedoch sehr niedrig. (8)

Tabelle 10: Ätiologie des ANV bei Neugeborenen + Therapie (8, 10, 12)

Typ	Ursache	Therapie
Prärenal	<u>Hypovolämie (Flüssigkeitsverlust)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungen • Dehydratation (Wasser- und Salzverlust) • Fetales Transfusionssyndrom, Fieber 	Volumensubstitution, Volumenverlust stoppen
	<ul style="list-style-type: none"> • Phototherapie, Wärmestrahler 	Beenden der Maßnahme
	<ul style="list-style-type: none"> • Iatrogen: Diuretika, Drains, Respiratortherapie 	Absetzen bzw. Reduktion der Medikamente, Kontrolle der Drains, Adjustierung
	<u>Arterielle Hypotonie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Schock • Kardiogen (PDA, Herzinsuffizienz, Aortenisthmusstenose) 	Schockbekämpfung, bei nicht kardiogenem Schock Volumenersatz, Katecholamine ggf. operative Intervention
	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis 	Antibiose
	<u>Hypoxie</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonal: IRDS 	Behandlung der Hypoxie
Renal	<u>Hypoxisch- ischämisch</u> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Tubulusnekrose • Perinatale Asphyxie 	Kausale Behandlung ggf. Entgiftung
	<u>Vaskulär</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nierenarterien- u. Nierenvenenthrombose 	ggf. Lyse
	<ul style="list-style-type: none"> • DIG 	Blutgerinnungstherapie
	<u>Nephrotoxische Medikamente</u> <ul style="list-style-type: none"> • Indometacin, Aminoglykoside, Diuretika, Amphotericin B, ACE- Hemmer, KM 	Absetzen oder Reduktion der Medikamente, alternative Therapiestrategien
	<u>Kongenitale Fehlbildungen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Renale Dysplasie • Autosomal-rezessive Nierenerkrankung 	ggf. operative Intervention
Postrenal	<u>Angeborene obstruktive Uropathien</u> <ul style="list-style-type: none"> • Urethralklappen, Ureterstenosen, Tumoren, neurogene Blasenlähmung • Nephrolithiasis 	Urinableitung und/oder Entlastung der Obstruktion, ggf. operative Sanierung
	<u>Iatrogen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Medikamentös (Morphin) • Harnkatheter- assoziiert 	Absetzen oder Reduktion des Medikaments, Kontrolle des Harnkatheters

1.4.6 Pathogenese

In diesem Unterkapitel wird ein besonderes Augenmerk auf die Pathophysiologie des prärenal entstandenen ANV gelegt, zumal es die häufigste Ursache des ANV bei Neugeborenen darstellt. (12)

Zu Beginn der Entstehungskaskade des Nierenversagens steht ein auslösender Agens, welcher bei allen Formen des prärenalen ANV – unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung – eine Reduktion des effektiven renalen Blutflusses hervorruft. Infolge der herabgesetzten Nierenperfusion versucht die Niere mit seinem Autoregulationsmechanismus entgegenzuwirken. (7) Jedoch kommt die Autoregulation der Niere (siehe Bayliss-Effekt und TBF) zum Erliegen, sobald sich systemische Blutdrücke unter einen Grenzwert einstellen. (9, 12) Hier kommt das RAAS ins Spiel. Fällt der Blutdruck, aktiviert der Organismus das RAAS, indem Angiotensin und andere Hormone, wie das Vasopressin oder Adenosin aus endokrinen Organen, freigesetzt werden. Zusätzlich wird der Sympathikus eingeschaltet, welcher Katecholamine ausschüttet. (7) Diese Substanzen bewirken eine Vasokonstriktion der Arterien, unter anderem der Vasa afferentia, wodurch der Filtrationsdruck weiter abfällt und somit eine eingeschränkte Diurese (Oligurie) bis hin zum kompletten Ausfall der Urinausscheidung (Anurie) resultiert. (7)

Bei Persistenz der prärenalen Situation kann sich aus dem prärenalen ANV ein renales ANV entwickeln. Als Endprodukt des unbehandelten ANV entsteht die ATN, deren pathogenetischer Ablauf schon im Unterkapitel 1.4.5.2. (Renales Nierenversagen) beschrieben wurde. (2)

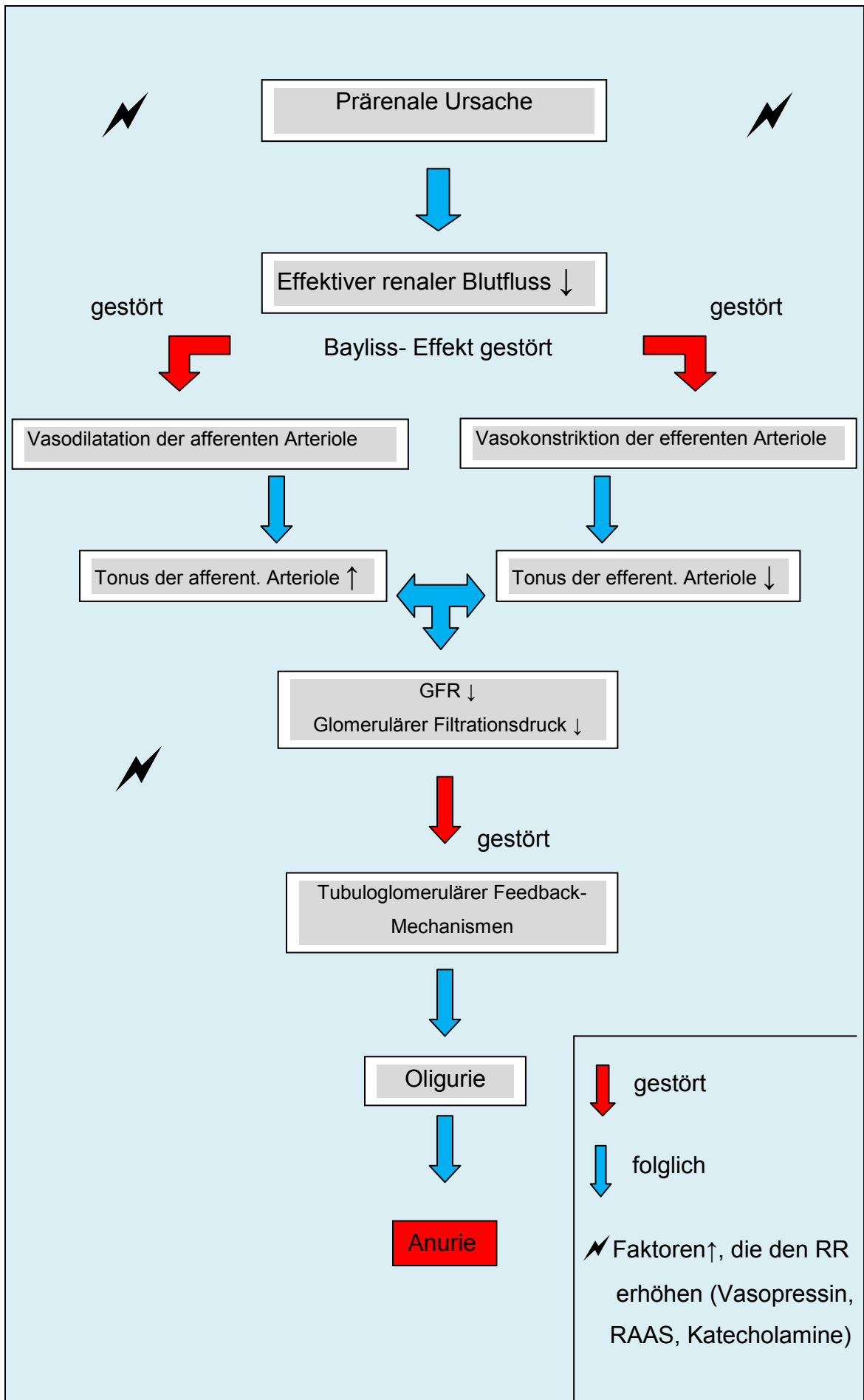


Abbildung 7: Pathophysiologie des ANV (7)

1.4.7 Diagnostik

Ein Hauptproblem bei der Diagnosestellung des ANV bei Neugeborenen stellt zum einen die auf einer neonatalen Intensivstation nicht routinemäßig bzw. nur in geringer Zahl durchgeführte Messung von Nierenparametern, insbesondere des Serumkreatinins, dar, welches eines der zwei relevanten Diagnosekriterien ist. (31) Begründet ist dies in der vermeintlichen Schonung des Neu- vor allem des Frühgeborenen vor unnötigen Eingriffen und Blutverlusten. (35) Zum anderen, wie schon im Kapitel 1.3.5.1. erwähnt wurde, ist die Variabilität des Serumkreatinins in den ersten Lebenstagen für das tatsächliche Erkennen eines akuten Nierenversagens ein limitierender Faktor. Und letztlich wird die Diurese des Neugeborenen nicht regelmäßig kontrolliert bzw. dokumentiert, was wiederum die adäquate Diagnostik einschränkt. (35) Grundsätzlich setzt sich die Diagnostik des ANV aus vier Eckpfeilern zusammen: (8, 10)

- Anamneseerhebung
- Laboruntersuchung
- klinische Untersuchung
- Bildgebung

1.4.7.1 Anamneseerhebung

Bei der Anamneseerhebung ist es wichtig, die Mutter des Kindes mit einzubeziehen und auf den Schwangerschaftsverlauf einzugehen. Folgende Fragen rund um die Geburt des Kindes sind wesentlicher Gegenstand der Anamnesedurchführung: Wurden Abnormitäten während der Schwangerschaft sonographisch diagnostiziert oder gab es Infektionen mütterlicherseits, die einer medikamentösen Behandlung bedurften. Waren diese Medikamente nephrotoxisch und wurden auch postnatal Medikamente verabreicht. (8, 10) Bestand ein Oligohydramnion, welches Ursache einer Plazentainsuffizienz oder einer kongenitalen Nierenerkrankung sein kann. (10) Gab es in der Familie schon einmal eine dysplastische Niere. (8) Verliefe die Geburt ohne Probleme oder entwickelte das Neugeborene eine postnatale Asphyxie. (8, 10).

1.4.7.2 Laboruntersuchung

Auf die Anamnese folgt die Laboruntersuchung, welche zur Beurteilung der Hämodynamik und der Nierenfunktion des Neugeborenen relevant ist. (10) Diese konzentriert sich auf die serielle Bestimmung wichtiger Parameter, welche im Folgenden aufgelistet werden: Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat), Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Osmolarität, Albumin, Gesamtprotein und Hämatokrit. Im Rahmen einer Blutgasanalyse wird die respiratorische und metabolische Situation des Neugeborenen evaluiert. (8, 10) Zu den pathologischen Laborbefunden zählen neben den erhöhten Retentionswerten Elektrolytentgleisungen, wie Hyperkaliämien, Hyperphosphatämien, metabolische Azidosen, Hyponatriämien etc. (2). Eine Urinanalyse ist aus nephrologischer Sicht sinnvoll, um z.B. Salzverlusttubulopathien festzustellen (10) oder das prärenale vom renalen ANV differenzieren zu können. Dafür muss die fraktionelle Natriumexkretion, basierend auf einer Formel (siehe Unterkapitel 1.4.5.1.), bestimmt werden. (8) Befindet sich Blut im Urin, so besteht der Verdacht auf ein vaskuläres Ereignis, wie z.B. eine Nierenvenenthrombose. (10)

1.4.7.3 Klinische Untersuchung

Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der Diagnostik ist die körperliche Untersuchung. Man sollte Symptome einer Überwässerung (hervorstehende Fontanelle, Ödeme, Gewichtszunahme (1)) oder einer Dehydratation (eingesunkene Fontanelle, verminderter Hautturgor, Gewichtsabnahme (1)) ein gewisse Aufmerksamkeit schenken. (8) Des Weiteren sollte das Genital und das Abdomen auf pathologische Auffälligkeiten inspiziert und nach angeborenen Fehlbildungen oder z.B. Hinweisen auf das Potter- Syndrom (8), einer bilateralen Nierenagenesie (45), gesucht werden.

1.4.7.4 Bildgebung

Bei unklarer Genese wird die Diagnosestellung durch ein bildgebendes Verfahren, in erster Linie durch die Ultraschalluntersuchung der Nieren und der ableitenden Harnwege, erleichtert. Die Bildgebung dient dem Ausschluss angeborener Nierenerkrankungen sowie obstruktiver Anomalien (8), welche im Sonographiebild

durch eine poststenotische Harntraktdilatation erkennbar sind. (2, 10) Zudem können Tumore, Steine oder andere Gewebsveränderungen diagnostiziert werden. (2). Die Miktionszystourethrographie oder die Nierensequenzszintigraphie stellen weitere Methoden der bildgebenden Diagnostik dar. (12) Sollte eine Diagnose nach diesem Algorithmus immer noch nicht gestellt sein, so kann eine Nierenbiopsie indiziert sein. (10)

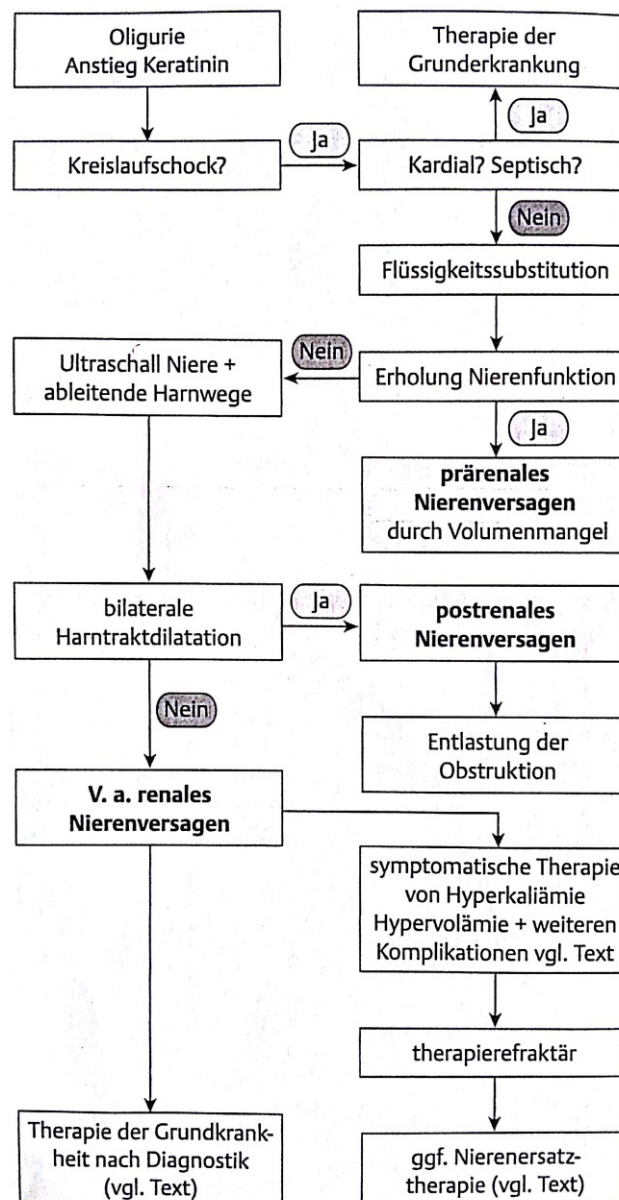


Abbildung 8: Algorithmus des diagnostischen Vorgehens (10)

1.4.8 Therapiemöglichkeiten

Zur Prävention des ANV sind regelmäßige Gewichtskontrollen, Überwachung von Vital- und laborchemischen Parametern sowie akribische Dokumentationen der Flüssigkeitsbilanz erforderlich, um eine adäquate Therapie zielgerichtet einleiten zu können. (8, 10) Das Treat-To-Target-Prinzip beim ANV ist die Behandlung der zugrunde liegenden Ursache. (10) Welche medizinischen Maßnahmen ergriffen werden (konservative Therapie oder Dialyse), hängt von der potenziell lebensbedrohlichen Situation des Neugeborenen ab. (2)

1.4.8.1 Kausaltherapie

Zur Etablierung der entsprechenden Therapie ist das Wissen um die Krankheitsursache von maßgeblicher Bedeutung. (2, 10) Bei Verdacht auf ein prärenales ANV, bedingt durch beispielsweise eine Hypovolämie, steht die Substitution von kristallinen bzw. kolloiden Lösungen oder Blutprodukten an vorderster Stelle, um den Flüssigkeitsverlust zu kompensieren. (10) Wird im Rahmen einer Volumensubstitution von 10 - 20 ml/kg Körpergewicht unter Kontrolle des Zentralvenendruckes keine Besserung der Diurese erzielt, so liegt eine renale oder postrenale Ursache vor. (2) Zum Ausschluss einer Obstruktion der ableitenden Harnwege bei Oligurie bzw. Anurie wird ein Harnkatheter zur Urinableitung in den unteren Harntrakt vorgeschoben. (8) Das Ziel des therapeutischen Managements des renalen ANV ist eine supportive medizinische Versorgung, solange bis die Niere ihre Funktion in vollem Umfang wieder aufnimmt. (8)

Grundsätzlich sollte eine Flüssigkeitszufuhr von ca. 400 ml/m² Körperoberfläche plus Urinausscheidung zur Substitution insensibler Wasserverluste (über Haut und Respirationstrakt) erfolgen. (2, 10) Führen nephrotoxische Medikamente zum ANV, sollten diese – sofern möglich – ganz abgesetzt oder zumindest die Dosis reduziert werden. Auch die restliche Medikation muss je nach Ausmaß der renalen Dysfunktion angepasst werden. (2, 8)

1.4.8.2 Medikamentöse Therapie

In diesem Abschnitt wird näher auf die medikamentöse Therapie von drei möglichen Folgen im Rahmen eines ANV eingegangen.

Hypervolämie

Bei der Hypervolämie kann es im Zuge einer Volumenüberladung zu einem systemischen Bluthochdruck, Ödemen und infolgedessen zu einer Gewichtszunahme etc. kommen (10). Eine unbehandelte Hyperhydratation stellt einen lebensbedrohlichen Zustand dar (kardiale Dekompensation, Lungenödem, etc.). (2) Die Therapie der Wahl ist bei gegebener Restnierenfunktion die Gabe eines Schleifendiuretikums, wie Furosemid, wodurch eine Flüssigkeitsreduktion erreicht werden kann. (10) Dieses Diuretikum hemmt in der Henleschen Schleife, einen Teil des Tubulusapparats, die Rückresorption von Natrium, Chlorid und Kalium. Da Furosemid einen schnellen Wirkeintritt hat, ist es das Mittel der Wahl bei rascher Entwässerung. (12) Eine Dosis von mehr als 5 mg/kg/Tag sollte bei ANV nicht überschritten werden. (10) Bei der Applikation von Furosemid muss auf Nebenwirkungen, wie Ototoxizität, Blutdruckabfall sowie einem lebensbedrohlichen Verlust von Natrium, Kalium und Kalzium geachtet werden. (12) Zudem wurde in einer Studie publiziert, dass Furosemid sich möglicherweise negativ auf den Verschluss des PDA auswirkt. (46) Bei therapierefraktärem ANV wird von einer weiteren Gabe von Furosemid abgeraten. (12) Ebenso besteht eine Kontraindikation bei eingeschränkter Nierenfunktion und gleichzeitiger Behandlung von Indometacin, da Furosemid die GFR beeinträchtigt. (47) Eine Hypervolämie kann in eine hypertensive Krise ausarten, bei der die Senkung des arteriellen Blutdrucks oberstes Gebot ist. (10) Als blutdrucksenkende Medikamente kommen Vasodilatoren wie z.B. Clonidin, ein Alpha-2-Adrenozeptor-Agonist oder Nifedipin, ein Kalziumantagonist, zum Einsatz. (10, 12)

Hyperkaliämie

Diese Elektrolytentgleisung tritt oft in Kombination mit einer metabolischen Azidose auf. Isoliert betrachtet, kann der Überschuss an Kalium mit dem Schleifendiuretikum (Furosemid) wettgemacht werden. (48) Liegt gleichzeitig eine metabolische Azidose vor, so treten Wasserstoffionen im Austausch mit Kaliumionen in die Zelle über. Bei einer Hyperkaliämie versucht man deshalb

primär die Azidose zu beseitigen. Bleibt die physiologische Pufferung der Säure aus, müssen medikamentöse Hilfsmittel herangezogen werden. (48) Eine Stabilisierung des pH-Wertes kann mithilfe der intravenösen Gabe von Natriumbikarbonat oder einer gleichzeitigen Applikation von Glukose und Insulin aufgrund des Kaliumshifts nach intrazellulär bewerkstelligt werden. Ebenso kann ein Versuch mit einer enteralen Verabreichung von Ionenaustauscharzen (Polysulfonsäure) zur Kaliumeliminierung vorgenommen werden. (2, 48) Um Herzrhythmusstörungen zu vermeiden, wird 10%-iges Kalziumglukonat als Membranstabilisator am Herzmuskel eingesetzt. (48)

Hyponatriämie

Eine Hyponatriämie stellt sich beim ANV meistens auf Basis einer Verdünnungsnatriämie ein. Dies bedeutet, dass die Natriumkonzentration im Blut durch einen Überschuss an freier Flüssigkeit verdünnt wird. Aus diesem Grund darf keine unnötig hohe Flüssigkeitszufuhr erfolgen. Ein Ausgleich sollte nur bei einer Natriumkonzentration unter 120 mmol/l in Erwägung gezogen werden (cave: zerebraler Symptome, Krämpfe). (10, 48, 49) Bei zu schnellem Anstieg der Natriumkonzentration im Zuge eines Korrekturversuchs mit Natriumchlorid kann die zentrale pontine Myelinolyse als lebensbedrohliche Komplikation auftreten. Deshalb sollte die Korrektur langsam über mehrere Stunden durchgeführt werden. (48)

1.4.8.3 Nierenersatztherapie

Scheitern alle konservativen Maßnahmen zur Stabilisierung des Neugeborenen, muss eine Nierenersatztherapie in Betracht gezogen werden. Als Dialyseverfahren stehen drei Methoden zur Verfügung: (8, 10)

- Peritonealdialyse
- Hämodialyse
- Hämofiltration

Bei der Entscheidung, ob bzw. welche Nierenersatztherapie zum Einsatz kommt, spielen die Grunderkrankung, das Alter des Neugeborenen, das Nutzen-Risiko-

Verhältnis sowie die Verweildauer eine entscheidende Rolle. (2, 50) Dennoch gibt es nach aktuellem Stand der Studienlage keine dezidierte Aussage, inwiefern Neugeborene bei welchem Dialyseverfahren am meisten profitieren. Besonders bei extremen Frühgeborenen ist die medizinische Dringlichkeit für eine Dialyse schwer zu eruieren und erfordert deutlich mehr Studiendurchführungen, um mehr Kenntnis über die Besonderheiten dieses Patientenklientels zu erlangen. (2)

Tabelle 11: Indikationen für die Dialyse (7, 8, 10, 12)

Überwässerung	mit Lungenödem, Herzinsuffizienz
Hyperkaliämie	K > 7,0 mmol/l
Hyponatriämie	Na < 120 mmol/l
Kreatinin- und Harnstoff ↑	> 6,0 mg/dl und > 200mg/dl
Metabolische Azidose	pH < 7,1 trotz Pufferung
Oligurie / Anurie	> 5 - 7 Tage
Urämische Komplikationen	Krampfanfälle, Koma
Schwere Hypertonie	Enzephalopathie
Schwere Hypokalziämie	bei einer Hyperphosphatämie

Peritonealdialyse

Die Peritonealdialyse (PD), auch Bauchfelldialyse genannt, ist das meist verwendete Dialyseverfahren bei Neugeborenen. Angesichts des im Vergleich zu den anderen Blutreinigungsmethoden geringeren technischen Aufwands und des Verzichts einer Antikoagulation, ist sie in dieser Population die Therapiemethode der Wahl. (8) Sie ist im Gegensatz zur Hämodialyse bzw. der Hämofiltration ein nicht-extrakorporales Verfahren (51), welches einen operativen Eingriff zur Implantation eines Peritonealdialysekatheters in die Bauchhöhle voraussetzt. (8) Des Weiteren ist kein Gefäßzugang, im Sinne einer arteriovenösen Fistel erforderlich, was die medizinische Durchführung beträchtlich erleichtert. (10) Die einfache hämodynamische Steuerbarkeit (10) und das bei Neugeborenen günstige

Verhältnis der Peritonealoberfläche zur Gesamtkörperoberfläche sowie die Schonung der Gefäße werden bei der Peritonealdialyse ausgenutzt. (8, 12) Allerdings ist dieses Verfahren bei Nekrotisierender Enterkolitis, Peritonitis, pleuroperitonealem Leckage, kürzlich stattgefundene Bauchoperationen und ventrikuloperitonealem Shunt kontraindiziert (8, 10) und ist im Vergleich zur Hämodialyse mit einer geringeren Effektivität verbunden. (10) Wie auch bei den anderen Dialyseverfahren, ist während der PD eine engmaschige Kontrolle von Körpergewicht, Blutzucker, Wasser-Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt unabdingbar. (12)

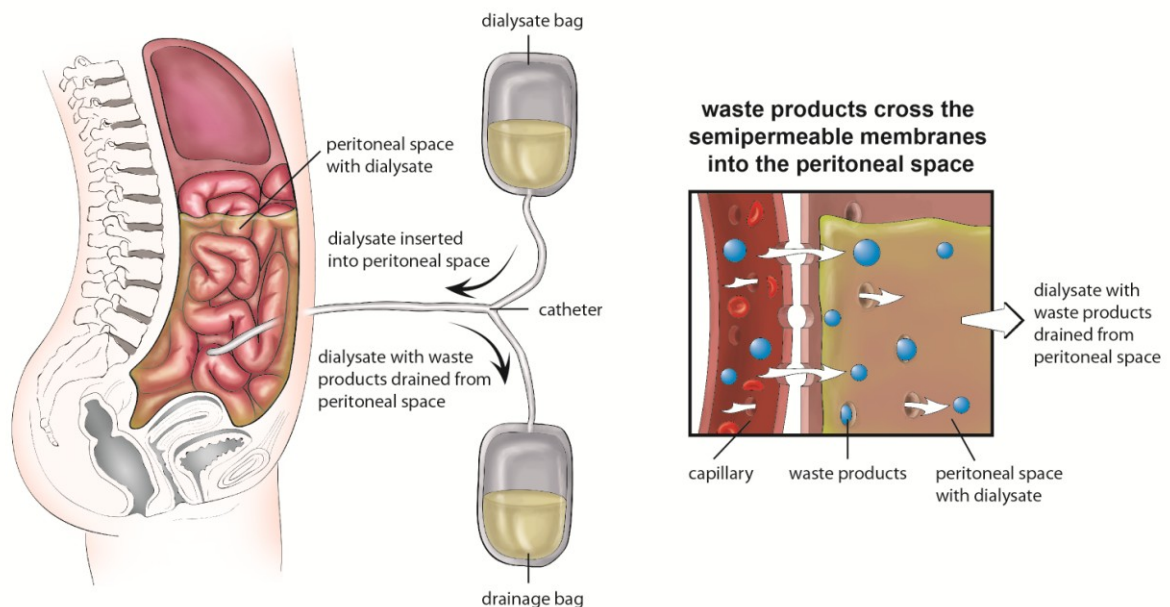


Abbildung 9: Schematische Darstellung einer PD (52)

Es wird über den implantierten PD-Katheter eine sterile Dialyselösung (Dialysat) in den Bauchraum des Patienten instilliert, welche für eine definierte Zeit dort verweilt. In dieser Zeit können über das Bauchfell, welches als semipermeable Filtermembran fungiert, verbrauchte Stoffe in das Dialysat abfiltriert und in ein Drainagebeutel abgelassen werden. Um einen osmotischen Druck zu erzeugen, ist eine Glukoselösung im Dialysat notwendig. (7, 8, 53)

Da die anderen zwei Dialyseverfahren nicht so häufig zum Einsatz kommen, wird nicht ins Detail darauf eingegangen.

Hämodialyse

Bei der Indikation einer raschen Entwässerung bzw. Reinigung des Blutes von Giftstoffen ist die Hämodialyse der Goldstandard. (10) Durch Anlegen eines hohen Druckgradienten im Dialysator kann dem Körper relativ viel Flüssigkeit und eine große Menge an gelösten Stoffen innerhalb kürzester Zeit entzogen werden. (8) Bei Neugeborenen mit instabilem Kreislauf wäre dieses Verfahren eine hohe technische und medizinische Herausforderung, weshalb sie hier nicht zur Anwendung kommt. Weitere Nachteile sind der Bedarf eines Gefäßzugangs und einer Heparinisierung. (8, 10)

Hämofiltration

Hierbei wird im Vergleich zur Hämodialyse keine Spüllösung zur Erzeugung eines Filterdrucks benötigt, sondern lediglich ein hydrostatischer Druck im Dialysator angelegt. (10) Die Hämofiltration wird bevorzugt eingesetzt, wenn das Neugeborene hämodynamisch instabil ist. (8) Mithilfe dieser Methode ist es möglich, dem Körper kontrolliert Wasser, Elektrolyte und Giftstoffe zu entziehen ohne die Kreislaufsituation stark zu beeinflussen. (8, 10) Bei Bedarf ermöglicht sie kurzzeitig auch eine schnelle Volumenänderung. (10) Der Flüssigkeitsverlust wird durch Infusion einer Elektrolytlösung ausgeglichen. (8) Nachteile der Hämofiltration sind – wie bei der Hämodialyse – die Notwendigkeit einer Antikoagulation und eines großlumigen Gefäßzugangs. (8, 10)

1.4.9 Verlauf und Prognose

Man nimmt eine Mortalitätsrate von 14 - 73% an. (8) Grundsätzlich ist die Prognose bei allen Formen des ANV von der zugrunde liegenden Ursache und vom Zeitpunkt der Einleitung entsprechender Therapien abhängig. Werden prärenale Ursachen im Sinne einer raschen Wiederherstellung der Hämodynamik rechtzeitig bekämpft, spiegelt sich dies in einer sehr guten Prognose des Neugeborenen bzw. des Kindes wider. (2, 8) Hingegen ist das Outcome bei Neugeborenen mit postrenalem ANV, wie beispielsweise einer angeborenen obstruktiven Anomalie, variabel und von dessen Schweregrad abhängig. (8)

Mangels Follow-up-Studien bezüglich der Langzeitprognose von Neugeborenen, welche in der Neonatalperiode ein ANV erlitten haben, gibt es noch wenig

evidenzbasierte Aussagen über die spätere Entwicklung eines chronischen Nierenversagens. (22) Dennoch findet man in der Literatur, dass Patienten, welche in der Neonatalperiode ein ANV überlebten, in bis zu 35% eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion als Spätfolge aufwiesen. Dazu zählen chronische Organschädigungen, kompensiertes Nierenversagen sowie vermindertes Nierenwachstum. (7) Weiters wurde bei diesen Überlebenden eine eingeschränkte Kapazität der Harnkonzentration beobachtet. (8) Zudem korreliert die Letalität mit dem gleichzeitigen Auftreten anderer Erkrankungen. Patienten, welche aufgrund einer Multimorbidität eine intensivpflichtige Betreuung benötigen, haben demnach eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem isolierten ANV. (42)

Typisch für die Entwicklung eines chronischen Nierenversagens als klinische Spätmanifestation des ANV ist die arterielle Hypertonie sowie Proteinurie und der erneute Anstieg von Nierenretentionswerten. (41) Bei 65% der überlebenden Kinder tritt eine Restitutio ad integrum auf. (7)

Grundsätzlich ist bei Neugeborenen mit ANV eine regelmäßige und lebenslange Kontrolle der Nierenfunktion, des Blutdrucks und des Urins indiziert und unentbehrlich. Dies nimmt eine maßgebliche Stellung in der Gesundheitsprävention und Nachsorge von den in der Kindheit erkrankten Patienten ein. (2, 41)

2 Material und Methoden

Im zweiten Teil dieser Arbeit werden Patientencharakteristika intensivpflichtiger Neugeborener, welche an einem akuten Nierenversagen erkrankten, aufgezeigt und miteinander verglichen. Diese werden gemeinsam im Rahmen der retrospektiven Datenanalyse mit dem damit verbundenen erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität erörtert.

2.1 Ziele der Studie

Das Ziel der Studie zum einen ist zu evaluieren, ob und inwiefern die durch Neonatologen klinisch gestellte Diagnose des ANV mit den seit wenigen Jahren einheitlich existierenden Definitionen des ANV bei Neugeborenen korrespondiert oder ob diese Diagnose jenseits aller Richtlinienkonformitäten gestellt wurde. Zum anderen werden erhobene Patientencharakteristika mit Ursache, Schweregrad und Krankheitsverlauf des ANV verglichen, um gegebenenfalls Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede aufzudecken. Im Anschluss wird evaluiert, ob das ANV mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Dabei werden Haupt- und Nebenzielgrößen definiert, die als Hauptaugenmerk in die statistische Datenanalyse einfließen.

2.2 Datenerfassung

Die systematische Datenerhebung erfolgte im Rahmen eines retrospektiven Studiendesigns an der klinischen Abteilung für Neonatologie im LKH Graz. Sie erfasst alle Neugeborenen, welche im Zeitraum von 2004 - 2013 ein akutes Nierenversagen erlitten und auf der Intensivstation diagnostiziert und behandelt wurden. Zunächst wurden alle Patienten mit den im Anschluss aufgezählten Diagnosecodierungen nach ICD 10-Klassifikation aus einer internen Datenbank (Medocs) extrahiert: NINS prärenal, NINS renal, NINS postrenal, NINS passager, NINS postasphyktisch, Nierenagenesie, multizystisch- dysplastische Niere. Daraus ergab sich eine Fallzahl von 120 Patienten. 19 Patienten mit der Diagnose „Multizystisch-dysplastischen Niere“ wurden aufgrund fehlender Daten aus der Studie ausgeschlossen, wodurch sich die Fallzahl auf 101 Patienten reduzierte. Zur Vorbeugung eines Bekanntwerdens von Patientendaten im Sinne einer

Datenschutzverletzung, wurden die erfassten Patienten mit einer fortlaufenden Codierungsnummer versehen und somit pseudonymisiert und unkenntlich gemacht. Durch Addition von Informationen aus der internen Datenbank Medocs, Dekursen, Krankenakten, Hauptkrankenblättern und Arztbriefen konnte die Sammlung aller relevanten Patientendaten vervollständigt werden. Anschließend wurden die gesammelten Daten in eine selbst erstellte Excel-Tabelle übertragen und archiviert. Diese Tabelle enthält folgende Patientendaten: Codierungsnummer, Geschlecht, Geburtstagdatum, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Geburtsmodus, Haupt- und Nebendiagnosen, Ursachen, Nierenparameter, Harnausscheidung, Zeitpunkt des Auftretens, Medikamentenapplikation, Schweregrad bzw. Klassifikation der Erkrankung, therapeutisches Management (konservative Maßnahmen oder Peritonealdialyse), Aufenthaltsdauer, Renale Check-up mit Serumkreatininwerten, Outcome und Todesdatum des Neugeborenen.

Die retrospektive Datenanalyse wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz geprüft und genehmigt. (27-088 ex 14/15).

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden all die Neugeborenen mit der Diagnose des ANV (siehe Unterkapitel Datenerfassung) aufgenommen, welche in der Zeitspanne von 2004 - 2013 im LKH Graz auf der neonatologischen Intensivstation Graz behandelt wurden. Bei diesen Neugeborenen wurde im Rahmen des ANV postnatal entweder ein Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl und/oder eine Urinausscheidung < 1 ml/kg/h detektiert. Aufgrund gehäufte Frühgeburtlichkeit und der damit verbundenen Unreife sämtlicher Organe erstreckte sich die Evaluierung über den Zeitraum der Neonatalperiode (> 28 Tage) hinaus und endete mit dem Tag der Entlassung aus der Intensivstation.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden all die Patienten mit der Diagnosecodierung „Multizystisch- dysplastische Niere“, welche fehlende Angaben bezüglich der zwei

Diagnostikkriterien des ANV (SCR oder/und UO) in der internen Datenbank aufwiesen.

2.4 Haupt- und Nebenzielgrößen

Wie eingangs erwähnt wurden für die statistische Auswertung Haupt- und Nebenzielgrößen definiert, um einerseits zwischen den primären und sekundären Zielgrößen zu differenzieren und andererseits um sich einen besseren Überblick verschaffen zu können.

2.4.1 Hauptzielgrößen

Als Hauptzielgrößen wurden die Inzidenz, die Ätiologie, das therapeutische Management sowie der klinische Verlauf bzw. das Outcome des ANV gewählt. Die Fragestellung, ob das ANV, abhängig von Ursache und Schweregrad mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert ist, steht im Mittelpunkt der Arbeit. Diese galt als Haupthypothese im statistischen Teil zu verifizieren. Außerdem wurden die häufigsten Ursachen, die zum ANV führten, analysiert und jeweils als unabhängige Risikofaktoren für Mortalität auf statistische Signifikanz geprüft. Ferner wird das ANV je nach Harnausscheidung in zwei Kategorien eingeteilt: in das „oligurische“ und „nicht oligurische Nierenversagen“. Ebenso wird die Zielgröße Outcome in „lebend“ und „gestorben“ gegliedert. Beide Kategorien werden anschließend mit den anderen Haupt- und Nebenzielgrößen in Beziehung gesetzt.

Methodisch wurde das ANV im LKH Graz mittels der zwei Diagnosekriterien (SCr und/oder UO) festgestellt. Jeweils der diagnostisch schlechtere Parameter wurde für die Diagnosestellung herangezogen. Fallweise fehlten Serumkreatininwerte, dabei wurden weder in Medocs noch in der jeweiligen Patientenakte Angaben zu einer verminderten Harnausscheidung gemacht, dennoch wurde ein ANV diagnostiziert. In diesen Fällen nahm man eine nicht dokumentierte Oligurie oder Anurie an. Wenn das Serumkreatinin den hausinternen Referenzbereich von 0,90 mg/dl überschritt, aber unter dem Cuf-off von 1,5 mg/dl nach Lehrbuch-Definition war, wurde dies ebenfalls als ANV gewertet.

Da die Einteilung des ANV in die Schweregrade (gemäß nRIFLE- oder nRIFLE/AKIN-Kriterien) bei Diagnosestellung nicht eruiert wurde, wird das Krankheitsbild nun im Rahmen der statistischen Datenanalyse den Schweregradklassen „Risk“ (Grad 1) – „Injury“ (2) – „Failure“ (3) und den Outcome- Klassen „Loss“ (4) und „ESRD“ (5) zugeordnet. Für die Klassifizierung des ANV in die jeweiligen Schweregrade sind zwei SCr-Werte notwendig. Waren keine Referenzwerte vorhanden, musste auf dieses Diagnosekriterium verzichtet und das andere (UO) eingesetzt werden.

Wie man aus der Tabelle 8 (Kapitel 1.4.3.) entnehmen kann, ähneln sich die nRIFLE-Kriterien und nRIFLE/AKIN-Kriterien. Dennoch lassen sich zwei Unterschiede feststellen:

1. Grad 1 nach nRIFLE/AKIN detektiert zusätzlich einen SCr-Anstieg von 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden, wohingegen mittels nRIFLE-Kriterien nur ein 1,5- fachen SCr-Anstieg vom Ausgangswert innerhalb von 7 Tagen festhält.
2. Da die nRIFLE-Kriterien im Gegensatz zu den AKIN-Kriterien extra für Neugeborene ausgelegt wurden, gestaltete man das UO-Kriterium aufgrund der vor allem bei Frühgeborenen noch unreifen Nieren und des größeren Körperflüssigkeitsgehalts großzügiger als bei Kindern (Grad 1: UO \leq 1,5 ml/kg/h statt \leq 0,5 ml/kg/h usw.).

Diese Unterschiede führten bei separater Betrachtung der Schweregrad-Scores (nRIFLE versus nRIFLE/AKIN) zu Diskrepanzen, wodurch in der nRIFLE/AKIN-Klassifikation mehr Neugeborene mit ANV detektiert wurden als in der nRIFLE-Klassifikation.

2.4.2 Nebenzielgrößen

Die Nebenzielgrößen stellen hauptsächlich Patienteneigenschaften dar, welche im statistischen Teil vorwiegend einander gegenübergestellt und anhand deskriptiver Methoden miteinander verglichen wurden. Zu den wichtigsten sekundären Zielgrößen zählen: Geschlecht, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Zeitpunkt des Auftretens, diagnostische Nierenparameter (SCr) und Harnausscheidung.

Harnstoff ist zwar eines der Nierenretentionsparameter, wird aber nicht als Diagnosekriterium in Betracht gezogen, weshalb dieser Wert in der Datenerhebung nicht dokumentiert wurde. Hingegen kommt die GFR in den Klassifikationen sehr wohl zum Einsatz, allerdings wird sie aufgrund der erschwerten technischen Durchführbarkeit und des Fehlens von Körpergrößen bei Neugeborenen in der Regel nicht ermittelt.

2.5 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 101 Patienten, davon waren 62 männlich und 39 weiblich. Das mittlere Gestationsalter betrug 31 Schwangerschaftswochen mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 1743 g. Man unterschied bei den Neugeborenen zwischen Früh - (GA < 37) und Reifgeborenen. Diese wurden nach ihrem Gestationsalter und Geburtsgewicht in Klassen eingeteilt. Die Stratifikation der Neugeborenen bezüglich GA und GG erfolgte in fünf Klassen.

Tabelle 12: Gestationsalter und Geburtsgewicht in fünf Klassen

Gestationsalter (SSW)	Geburtsgewicht (g)
< 28	ELBW: < 1000
28 - 33	VLBW: 1000 - 1500
34 - 36	LBW: 1501 - 2000
37 - 42	2001 - 2500
> 42	> 2500

Des Weiteren wurde das GG der Neugeborenen in SGA, AGA und LGA unterteilt.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte einerseits mit dem Microsoft Office Programm „Excel 2007“ und andererseits anhand der Statistik- und Analyse- Software SPSS® Version 22.0 (IBM New York, USA), mittels dieser statistische Signifikanztests durchgeführt wurden. Für die Analyse der Patientencharakteristika wurden primär Methoden der deskriptiven Statistik angewandt. Tabellarische oder graphische Darstellungen wurden unter Verwendung beider Programme realisiert.

Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson und dem Exakten Test nach Fischer wurde die Unabhängigkeit bzw. indirekter Zusammenhang zweier oder mehrerer nominal skalierten Variablen anhand von Kontingenztabellen getestet. Mittels Student's T-Test für normalverteilte bzw. parametrische Merkmale und dem U-Test nach Mann und Whitney für nicht parametrische Merkmale wurde überprüft, ob ein signifikanter Unterschied oder Zusammenhang zweier Gruppen vorliegt. Zur Darstellung der statistischen Signifikanz bei den jeweiligen Testverfahren wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ gewählt und die Ergebnisse mittels Odds Ratio und einem Konfidenzintervall (CI) von 95% beschrieben.

In den statistischen Tabellen werden die Variablen – sofern keine anderen Einheiten angeführt sind – in „Anzahl der Patienten“ und „Prozent“ in Klammer angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Hauptzielgrößen

3.1.1 Inzidenz

Die Inzidenz des ANV bei Neugeborenen auf der neonatalen Intensivstation im LKH Graz betrug im Zeitraum von 2004 - 2013 3%.

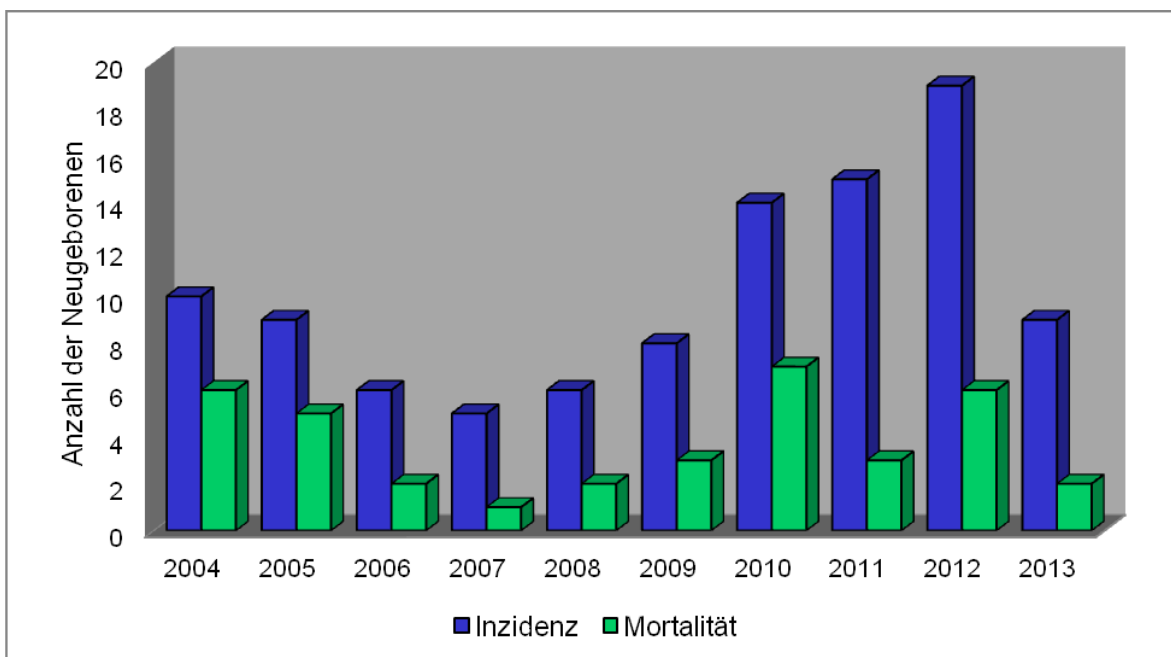


Abbildung 10: Inzidenz- versus Mortalitätsrate pro Jahr in 2004 - 2013

Wie man aus dieser Graphik entnehmen kann, nahm die Inzidenz innerhalb des 10- Jahres- Zeitintervalls von Jahr 2007 - 2012 kontinuierlich zu. Ebenso zeigte die Mortalitätsrate ohne statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Inzidenz eine über vier Jahre (2007 - 2010) steigende Tendenz. Das Jahr 2012 war in diesem untersuchten Zeitraum mit 5,2% das inzidenzstärkste.

Lehrbuch- Definition

Lehrbuchmeinung zufolge wären 74 (73,3%) Neugeborene definitionsgetreu mit ANV erfasst worden. 26,7% (n= 27) hätten jedoch nicht die Diagnosekriterien erfüllt. Wie bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt wurde, liegt diese Unstimmigkeit darin, dass eine beobachtete reduzierte Harnausscheidung bei gleichzeitig fehlenden SCr-Werten nicht immer in der Datenbank dokumentiert

wurde. Diese Diskrepanz kann aber auch auf die vom hausinternen Referenzbereich abweichenden SCr-Werte (hausinterner Cut-Off bei > 0,90 mg/dl) zurückzuführen sein.

3.1.1.1 Klassifikation nach nRIFLE

Entsprechend der nRIFLE-Kriterien wären 70 Neugeborene (69,3%) als krank diagnostiziert worden, wobei 14 (13, 9%) dem Schweregrad 1 „Risk“, 20 (19,8%) dem Grad 2 „Injury“ und 36 (35,6%) dem Grad 3 „Failure“ zugeordnet worden wären. Letztendlich hätte demnach fast ein Drittel, 30,7% (n= 31) aller Neugeborenen, überhaupt kein Risiko für das ANV aufgewiesen.

3.1.1.2 Klassifikation nach AKIN/nRIFLE

Bei gemeinsamer Betrachtung der AKIN- und nRIFLE-Kriterien wären nur 24 Neugeborene (23,8%) aus der Studie ausgeschieden und 77 (76,2%) hätten die entsprechenden Kriterien erfüllt. Von diesen 77 Patienten wären 21 (20,8%) als „gefährdet“ (Risk) eingestuft worden, 20 (19,8%) hätten eine Nierenschädigung (Injury) und 36 (35,6%) ein Nierenversagen (Failure) aufgezeigt.

Da Grad 4 „Loss“ und 5 „ESRD“ Outcome-Klassen darstellen und grundsätzlich beim Diagnosezeitpunkt nicht eruierbar sind, werden diese bei beiden Klassifikationen nicht näher erläutert.

Die endgültige Einteilung in die Schweregrade hätte frühestens erst nach drei Monaten erfolgen können, da das Diagnosekriterium für Stadium 5 (dauerhaftes Nierenversagen) nach nRIFLE eine Mindestdauer des Nierenversagens von drei Monaten vorsieht. Vor diesem Hintergrund wären 78 Neugeborene (77,3%) am ANV erkrankt, wohingegen 23 (22,7%) davon verschont geblieben wären. Dies rührt daher, dass – rückblickend betrachtet – ein Neugeborenes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein minimal erhöhtes Serumkreatinin (1,3 mg/dl) aufwies und eine akzeptable Harnausscheidung (= „No Risk“) hatte, dennoch Monate später ein „Dauerhaftes Nierenversagen“ (ESRD) entwickelte.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der jeweiligen Definitionen/Klassifikationen

ANV	Lehrbuch		nRIFLE		AKIN/nRIFLE		AKIN/nRIFLE nach drei Monaten	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Ja	74	73,3	70	69,3	77	76,2	78	77,3
Nein	27	26,7	31	30,7	24	23,8	23	22,7
Σ	101	100	101	100	101	100	101	100

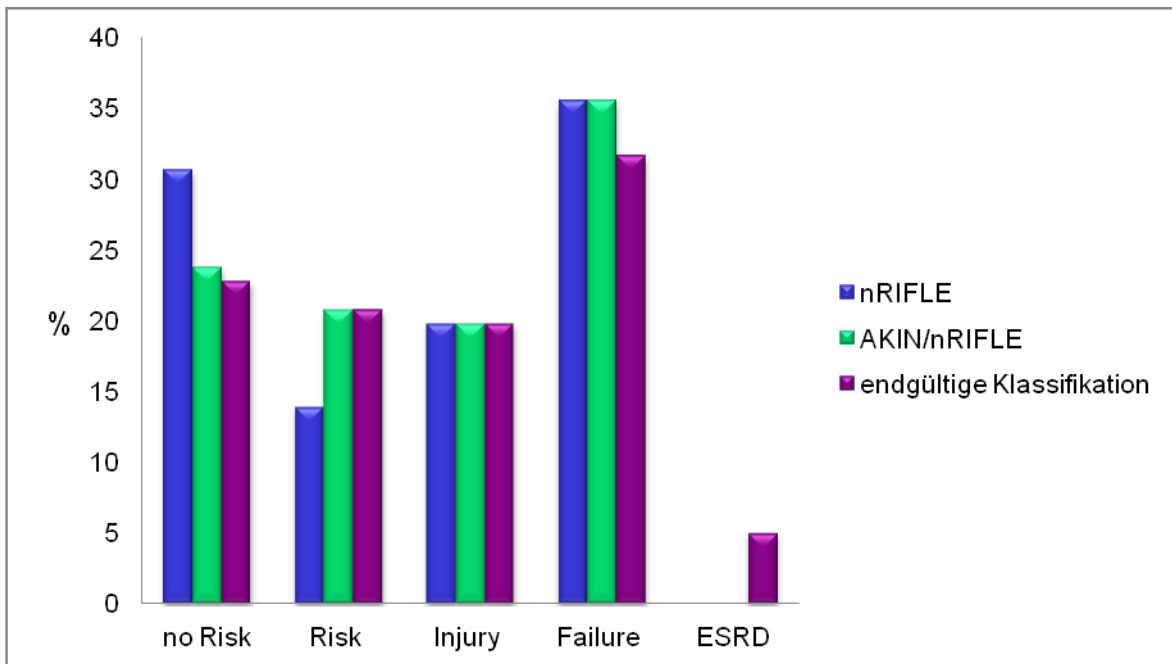


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Schweregrade nach jeweiliger Definition

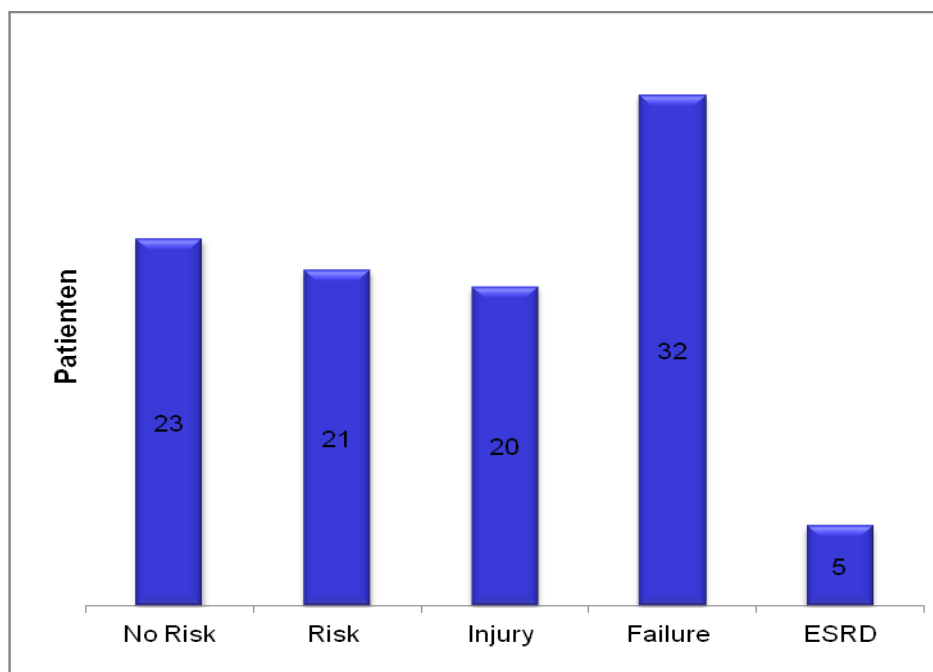


Abbildung 12: Endgültige Klassifikation nach AKIN/nRIFLE

3.1.2 Ätiologie nach Lokalisation und Risikofaktoren

Das ANV wurde nach ihrer Lokalisation in prärenal, renal und postrenal eingeteilt. 61 Neugeborene (60,4%) fielen in die erste, 38 (37,6%) in die zweite und zwei (2%) in die dritte und letzte Gruppe.

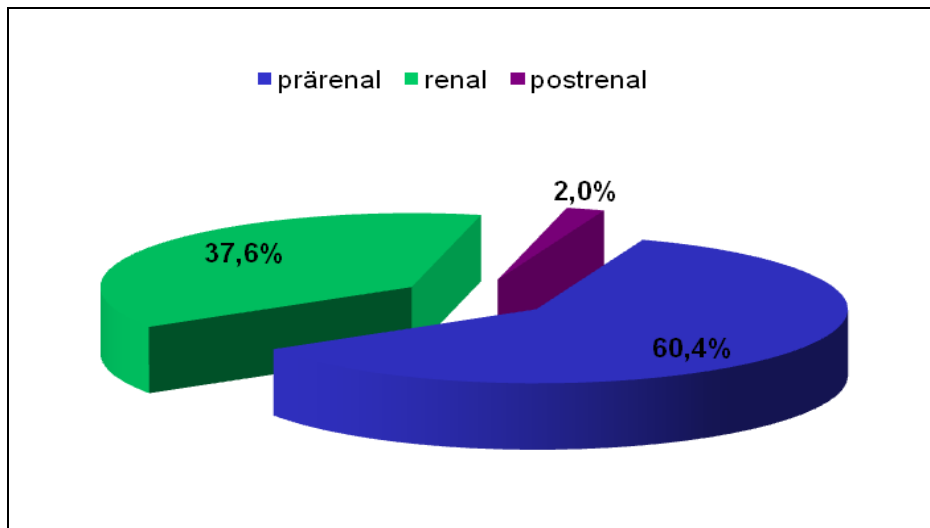


Abbildung 13: Einteilung nach Lokalisation

Risikofaktoren

Hämodynamische Risikofaktoren (Hypovolämie und arterielle Hypotonie) waren mit 23,8% (n= 24) die häufigste Ätiologie, gefolgt von postnataler Asphyxie mit 22,8% (n= 23) und Sepsis mit 17,8% (n= 18). Hypoxie und kongenitale Fehlbildungen (kong. FB) lagen mit 13,9% (n= 14) ex aequo an vierter Stelle. Danach schließen sich PDA mit 5,9% (n= 6) und schließlich die obstruktiven Uropathien (OU) mit 2% (n= 2) an.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren in tabellarischer Form

Risikofaktoren	Anzahl	(%)
Hämodynamische Risikofaktoren	24	23,8
Asphyxie	23	22,8
Sepsis	18	17,8
Hypoxie	14	13,9
Kongenitale Fehlbildungen	14	13,9
PDA	6	5,9
Obstruktive Uropathien	2	2

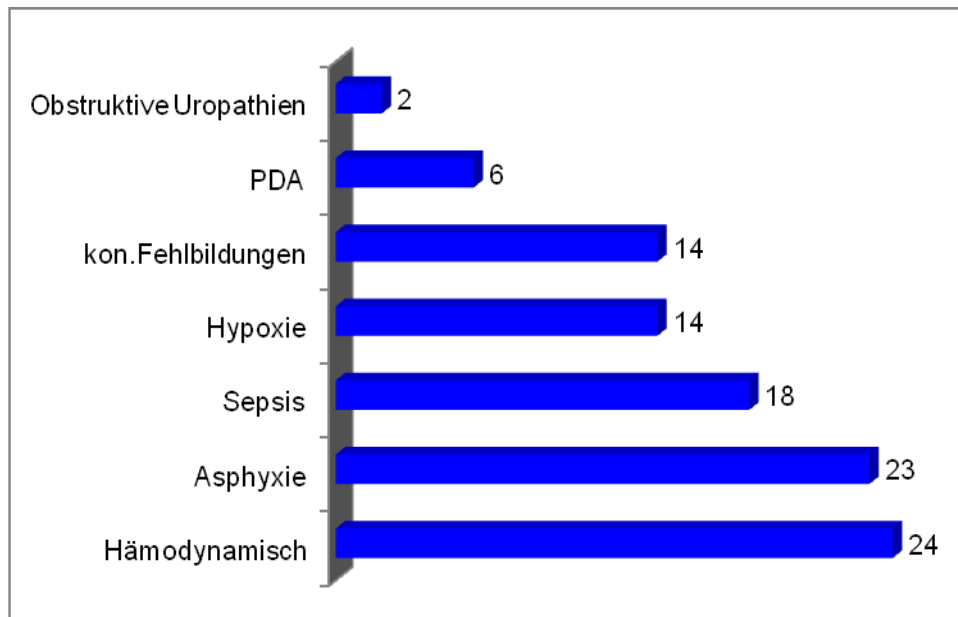


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren im Balkendiagramm

Keines der Risikofaktoren zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang im Bezug auf die Inzidenz des neonatalen ANV.

3.1.2.1 Hämodynamische Risikofaktoren (RF)

Arterielle Hypotonie

19 von den 21 Neugeborenen (90,5%) mit arterieller Hypotonie kamen zu früh auf die Welt. Die Ursache für die arterielle Hypotonie, welche als pränatale Auslöser für das ANV gilt, war vielfältig und konnte in der statistischen Auswertung nicht explizit beschrieben werden. In die Ursachengruppe der arteriellen Hypotonie fallen im Grunde alle Erkrankungen hinein, welche letztlich mit einer nicht adäquaten Sauerstoffversorgung der Organe einhergehen.

Dazu zählten, zum einen, kardiologische Pathologien, wie die Fallotsche Tetralogie, Atrioventrikuläre Septumdefekte oder Rhythmusstörungen, zum anderen gastroenterologische Probleme wie Darmnekrosen, Ileus (z.B. Mekoniumileus) oder Darmwandperforationen. Zudem wurden auch Fälle mit pulmonologischen Krankheitsbildern, wie Lungenhypoplasie (Bronchopulmonale Hypoplasie), Lungenblutung oder pulmonaler Hypertonus erhoben. Weiters wiesen manche Neugeborene eine Frühgeborenenanämie, einen Ikterus gravis neonatorum und eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) auf.

Hypovolämie

Zwei der drei Neugeborenen (66,7%) mit Hypovolämie – beide waren zweiter und dritter Drilling – manifestierten aufgrund des fetofetalen Transfusionssyndroms einen ausgeprägten Volumenmangel. Das dritte Neugeborene (33,3%) entwickelte im Rahmen einer perinatalen Dünndarmnekrose einen hypovolämischen Schock mit Schockniere.

Statistisch gesehen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den hämodynamischen Risikofaktoren und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch).

Tabelle 15: Hämodynamische Risikofaktoren versus UO

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Hämodynamische RF	12 (50,0)	12 (50,0)	0,781

3.1.2.2 Asphyxie

17 von den 23 Neugeborenen (74,0%), welche infolge einer Asphyxie ein ANV postnatal erlitten, wiesen eine Frühgeburtlichkeit auf. Fünf (21,8%) hatten als Ursache für den Sauerstoffmangel ein Mekoniumaspirationssyndrom, sechs (26,1%) eine vorzeitige Plazentalösung, drei (13,0%) eine intrauterine Wachstrumsretardierung (IUGR), nochmals drei (13,0%) eine Schwangerschaftsgestose und zwei (8,7%) einen vorzeitigen Blasensprung. Des Weiteren bestand bei drei (13,0%) Neugeborenen ein Oligohydramnion bzw. bei einem ein Anhydramnion. Jeweils bei einem Neugeborenen (4,3%) dokumentierte man als auslösenden Faktor der Asphyxie eine Plazentainsuffizienz und eine Nabelschnurumschlingung.

Statistisch gesehen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Asphyxie und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch), jedoch liegt die berechnete Wahrscheinlichkeit $p = 0,062$ knapp an dem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$.

Tabelle 16: Asphyxie versus UO

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Asphyxie	16 (69,6)	7 (30,4)	0,062

3.1.2.3 Sepsis

Das Auftreten des ANV war bei allen septischen Neugeborenen (n= 18) an erster Stelle durch die Frühgeburtlichkeit geprägt. Häufigste Ursache der Sepsis war zu 38,9% (n= 7) die Frühsepsis² (early onset sepsis), gefolgt von der Mekoniumtransportstörung zu 16,7% (n= 3), welche bei einem Neugeborenen (5,6%) zum Ileus bzw. bei zwei (11,1%) zur Ileumperforation und bei einem der beiden weiters zur Durchwanderungsperitonitis führte. Zwei Neugeborene entwickelten eine Spätsepsis³ (late onset sepsis), eines eine Aspirationspneumonie und bei weiteren zwei manifestierte sich die Sepsis im Rahmen des Amnioninfektionssyndroms.

Statistisch gesehen gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch) bei septischen Neugeborenen. Der p-Wert betrug 0,021. Die Neugeborenen ohne Sepsis entwickelten mit einer Odds Ratio von 0,280 und dem Konfidenzintervall von 0,092 - 0,859 häufiger eine Oligoanurie als die mit Sepsis.

Tabelle 17: Sepsis versus UO

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Sepsis	5 (27,8)	13 (72,2)	0,021

² Frühsepsis: Neugeborenenensepsis bis einschließlich vierten Lebenstag (1)

³ Spätsepsis: Neugeborenenensepsis ab einschließlich fünften Lebenstag (1)

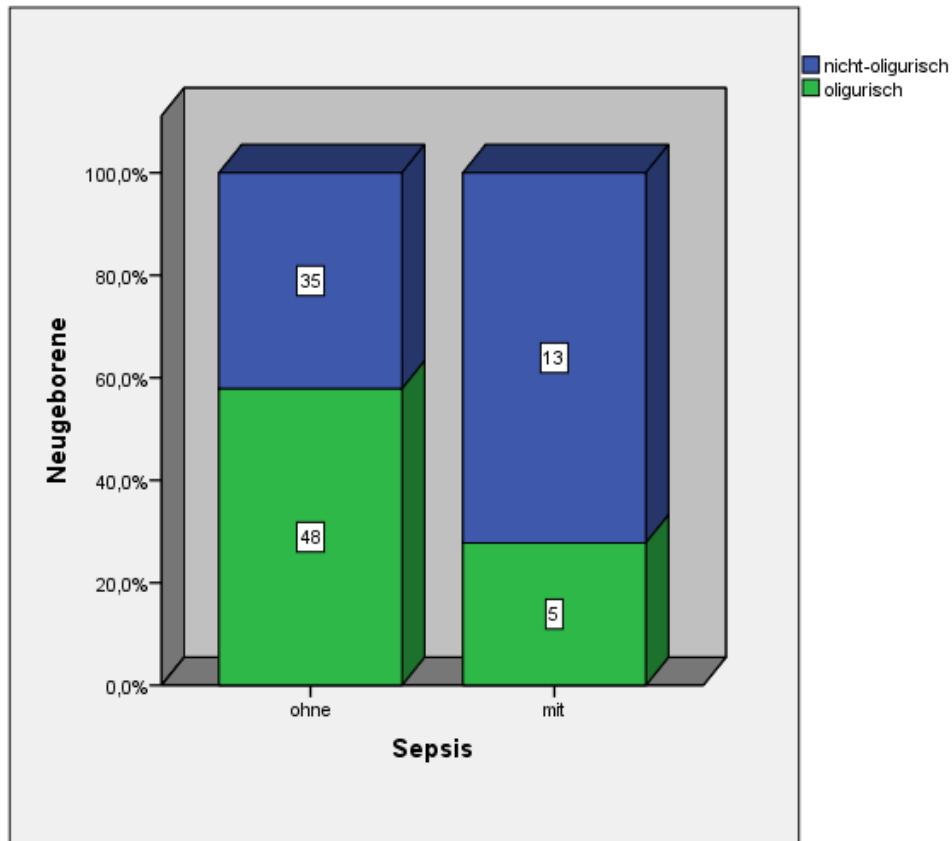


Abbildung 15: UO mit bzw. ohne Sepsis

3.1.2.4 Hypoxie

Alle, bis auf ein Neugeborenes, waren Frühgeborene (92,9%). Bei vier (28,6%) von 14 Neugeborenen, welche im Zuge einer Hypoxie ein ANV entwickelten, wurde die Sauerstoffminderversorgung durch die Persistierende fetale Zirkulation⁴ (PFC-Syndrom) verursacht. Bei vier (28,6%) kam es sekundär durch das Atemnotsyndrom (IRDS) zum ANV. Zwei (14,3%) Neugeborene wiesen einen kongenitalen Chylothorax auf und weitere zwei zeigten eine verzögerte postnatale Adaptation. Jeweils eines (7,1%) hatte eine Rhesusinkompatibilität und eine angeborene Zwerchfellhernie.

Statistisch gesehen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch).

⁴ Das PFC-Syndrom ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, bei der aufgrund Hypoxie und Azidose eine pulmonale Vasokonstriktion und eine Hypertonie mit signifikantem Rechts-Links-Shunt entsteht. (1)

Tabelle 18: Hypoxie versus UO

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Hypoxie	7 (50,0)	7 (50,0)	0,842

3.1.2.5 Kongenitale Fehlbildungen und obstruktive Uropathien

Drei (21,4%) Neugeborene aus der Gruppe der kongenitalen Fehlbildungen wiesen als Grunderkrankung multizystisch-dysplastische Nieren auf. Zwei (14,3%) aus dieser Gruppe hatten eine Nierenagenesie bzw. eine tubulär-renale Nierendysgenese und ein Neugeborenes (7,1%) erkrankte an der autosomal-rezessiven Nierendegeneration. In Summe waren es sechs Frühgeborene (42,9%) und acht Reifgeborene (57,1%). Zwei Neugeborene (2%) mit postrenaler Ursache wiesen beide zusätzlich zur Ureteratresie bzw. Urethralklappe multizystisch-dysplastische Nieren auf. Davon kam eines zu früh auf die Welt.

Statistisch gesehen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den obstruktiven Uropathien und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch). Sehr wohl aber zeigt sich ein signifikantes Ergebnis bezüglich der kongenitalen Fehlbildungen mit der Wahrscheinlichkeit von $p = 0,045$.

Tabelle 19: Kong. FB bzw. Obstruktive Uropathien versus UO

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Kongenitale Fehlbildungen	11 (78,6)	3 (21,4)	0,045
Obstruktive Uropathien	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000

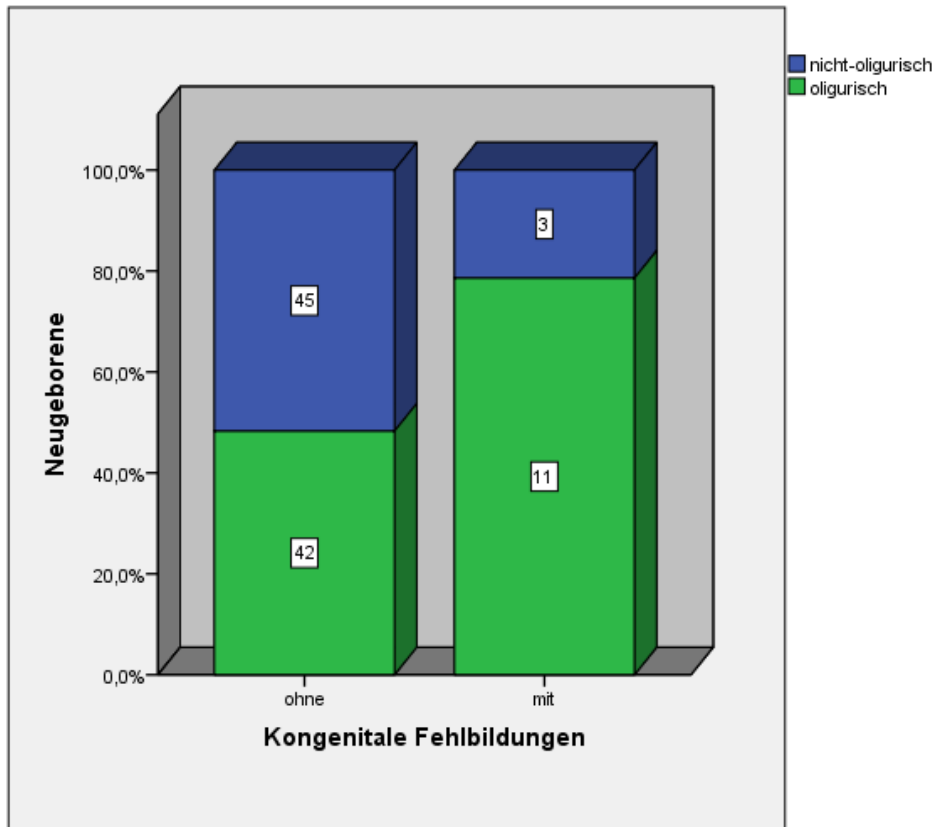


Abbildung 16: UO mit bzw. ohne Kong. FB

3.1.2.6 PDA

In dieser Gruppe gab es eine 100%ige Frühgeburtlichkeit. Ebenso erhielten alle sechs Neugeborenen eine PDA-Prophylaxe mittels NSAR. (Indometacin wird grundsätzlich Neugeborenen unter der 34.SSW verabreicht). Vier (66,7%) bekamen Indometacin zum Verschluss des Ductus arteriosus und zwei (33,3%) Neugeborenen wurde Ibuprofen zur PDA-Therapie appliziert.

Statistisch gesehen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem PDA und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch).

Tabelle 20: PDA versus UO

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
PDA	1 (16,7)	5 (83,3)	0,099

Im folgenden Säulendiagramm werden alle Risikofaktoren des ANV in Zusammenhang mit beiden Kategorien, oligurisch bzw. nicht-oligurisch, veranschaulicht.

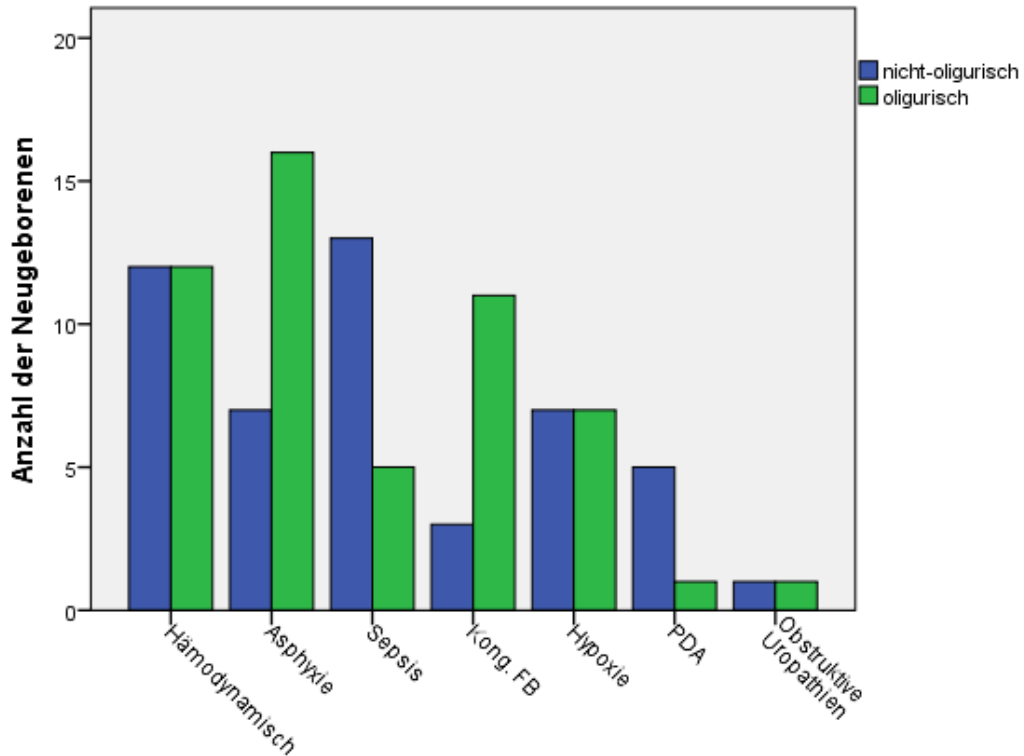


Abbildung 17: ANV nach Risikofaktoren und UO

3.1.2.7 Morbidität und Multiorganversagen

Insgesamt hatten 87 Neugeborene (86,1%) eine Multiorganbeteiligung (MOB) oder Komorbidität und 23 (22,8%) entwickelten ein Multiorganversagen während des stationären Aufenthalts auf der neonatalen Intensivstation.

Statistisch gesehen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der MOB und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch). Ebenso liegt keine statistische Signifikanz im Bezug auf das Multiorganversagen vor.

Tabelle 21: MOB bzw. MOV versus UO

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
MOB	44 (50,6)	43 (49,4)	0,340
MOV	12 (52,2)	11 (47,8)	0,974

3.1.2.8 Medikamenteneinfluss

In der Studie fokussierte man sich auf vier Medikamente, welche im Laufe des Krankenhausaufenthaltes den Neugeborenen appliziert wurden. Einige Neugeborene erhielten häufig mehr als ein Medikament erhielten. Am häufigsten wurde Lasix, ein Schleifendiuretikum, mit einem Prozentsatz von 60,4% (n= 61) verabreicht. 43,6% (n= 44) aller Neugeborenen erhielten Indometacin zur PDA-Prophylaxe und 24 Neugeborenen (23,8%) wurde Targocid im Rahmen einer antibiotischen Abschirmung appliziert. Schließlich war bei 19,8% (n= 20) der Patienten die Gabe von Actrapid, ein kurzwirksames Insulinpräparat, erforderlich.

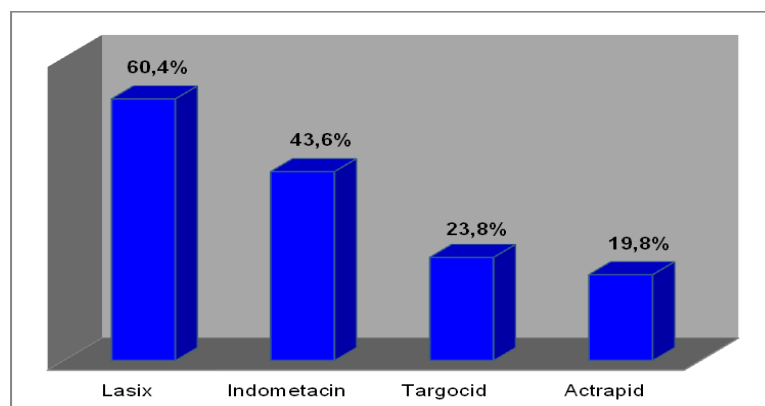


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung der applizierten Medikamente

Bei der Datenerfassung wurde der Zeitpunkt der Applikation dieser Medikamente nicht erhoben, wodurch keine klaren Schlüsse gezogen werden können. So ist es möglich, dass die Gabe von Lasix die Harnausscheidung sogar positiv beeinflusst hat und sich eine normale Urinausscheidung eingestellt hat. Dennoch wurden die Medikamente auf Zusammenhänge in statistischen Verfahren evaluiert.

Statistisch gesehen lässt sich bei Actrapid und Lasix keine signifikante Assoziation nachweisen. Hingegen scheint eine Assoziation bei den Medikamenten Indometacin und Targocid vorzuliegen. Der Test nach Pearson's Chi-Quadrat ergibt einen überzufälligen Zusammenhang. Obwohl die Ergebnisse statistisch signifikant sind, kann man aus den beiden Graphiken entnehmen, dass der Zusammenhang aufgrund der Zweiseitigkeit des Tests ein anderer ist, als man erwartet hat. Demnach besteht der Zusammenhang darin, dass die Neugeborenen mit ANV unter Medikamenteneinfluss wahrscheinlicher eine normale Harnausscheidung aufwiesen, als jene, welche keine Medikamente verabreicht bekamen.

Tabelle 22: UO unter Medikamenteneinfluss

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Indometacin	16 (36,4)	28 (63,6)	0,004
Lasix	29 (47,5)	32 (52,5)	0,220
Targocid	5 (20,8)	19 (79,2)	0,000
Actrapid	10 (50,0)	10 (50,0)	0,805

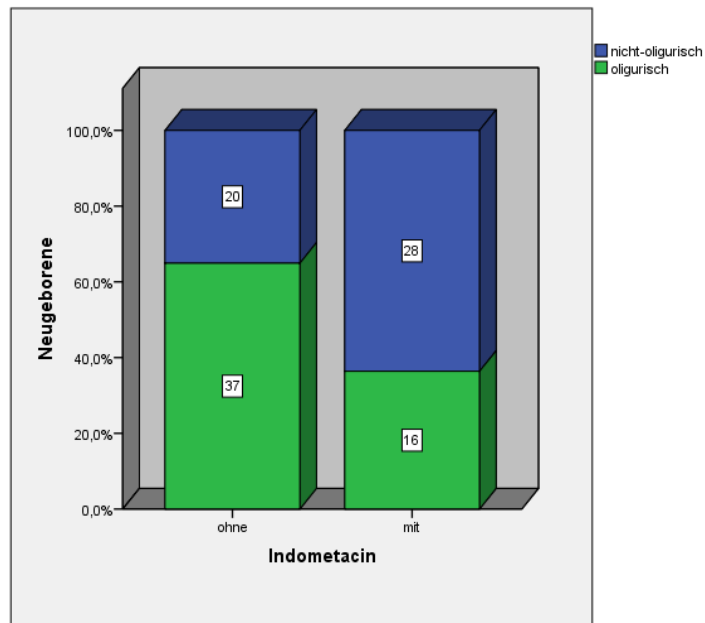


Abbildung 19: UO mit bzw. ohne Indometacin

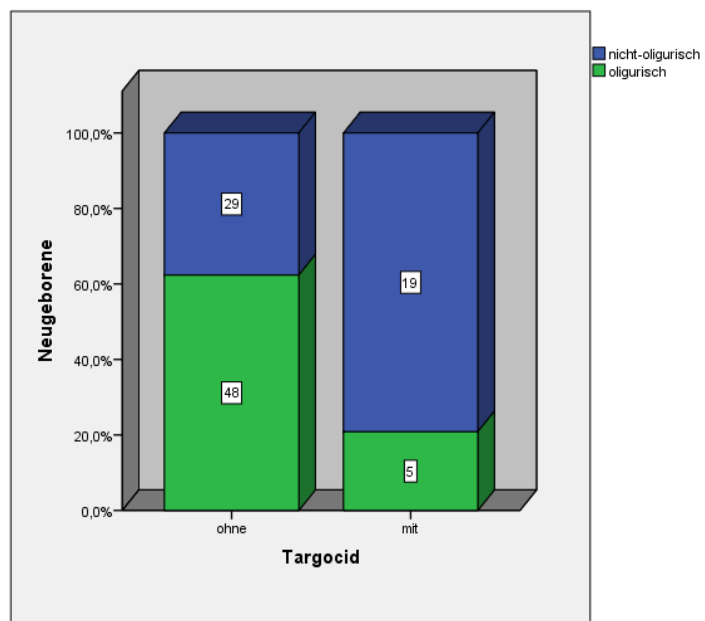


Abbildung 20: UO mit bzw. ohne Targocid

3.1.3 Ätiologie und Schweregrad

3.1.3.1 Asphyxie

Die Asphyxie als Auslöser des ANV korreliert mit zunehmenden Schweregrad des ANV. Es lässt sich demnach eine Assoziation beider Variablen feststellen. Hierbei betrug die berechnete Wahrscheinlichkeit nach Exakter Test nach Fischer $p=0,000$, wodurch sich ein hochsignifikantes Ergebnis ergibt.

Diese Kontingenztabelle zeigt die konkrete Aufteilung der Neugeborenen mit und ohne Risikofaktor in die jeweiligen Stadien.

Tabelle 23: Asphyxie nach AKIN/nRIFLE-Klassifikation

			Klassifikation					Σ
			no Risk	Risk	Injury	Failure	ESRD	
Asphyxie. nein	Anzahl		23	21	17	14	3	78
	in %		29,5%	26,9%	21,8%	17,9%	3,8%	100,0%
ja	Anzahl		0	0	3	18	2	23
	In %		0,0%	0,0%	13,0%	78,3%	8,7%	100,0%
Gesamtsumme	Anzahl		23	21	20	32	5	101
	in %		22,8%	20,8%	19,8%	31,7%	5,0%	100,0%

Anschließend wird im folgenden Säulendiagramm der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen den Schweregraden Injury, Failure, ESRD und der Asphyxie veranschaulicht.

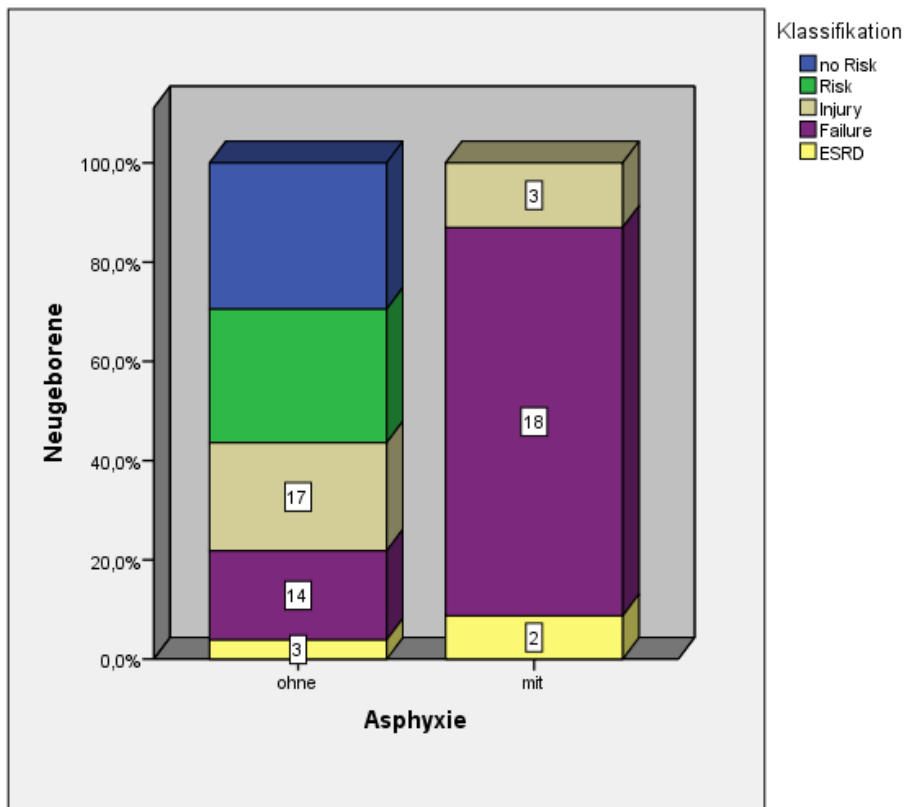


Abbildung 21: Asphyxie nach Schweregrad

3.1.3.2 Kongenitale Fehlbildungen

Bei der Frage nach einer Korrelation zwischen den kongenitalen Fehlbildungen und dem Schweregrad lässt sich eine Assoziation finden. Diese korrelieren ebenfalls mit zunehmenden Schweregrad. Mit der berechneten Wahrscheinlichkeit $p= 0,000$ liefert der Exakte Test nach Fischer somit ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis.

Diese Kontingenztabelle zeigt die konkrete Aufteilung der Neugeborenen mit und ohne Risikofaktor in die jeweiligen Stadien.

Tabelle 24: Kong. FB nach AKIN/nRIFLE-Klassifikation

			Klassifikation					Σ
			no Risk	Risk	Injury	Failure	ESRD	
Kong. FB	nein	Anzahl	23	21	20	19	4	87
		in %	26,4%	24,1%	23,0%	21,8%	4,6%	100,0%
	ja	Anzahl	0	0	0	13	1	14
		in %	0,0%	0,0%	0,0%	92,9%	7,1%	100,0%
Gesamtsumme		Anzahl	23	21	20	32	5	101
		in %	22,8%	20,8%	19,8%	31,7%	5,0%	100,0%

Anschließend wird im folgenden Säulendiagramm der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen den Schweregraden Failure, ESRD und der Kong. FB veranschaulicht.

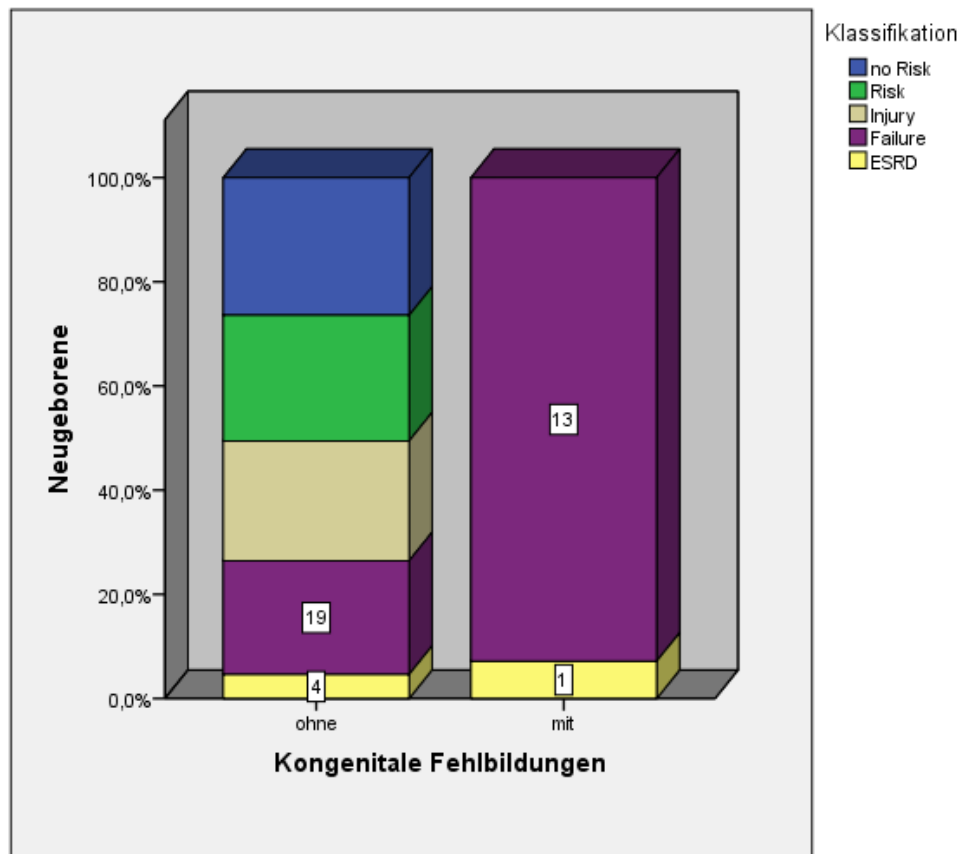


Abbildung 22: Kong. FB nach Schweregrad

3.1.3.3 Hämodynamische Risikofaktoren und Hypoxie

Bei Betrachtung der hämodynamischen Risikofaktoren und der Hypoxie hinsichtlich der Schweregrade des ANV liegt jeweils eine statistisch signifikante Relation vor. Die Wahrscheinlichkeit betrug nach Fishers Exakter Test $p = 0,000$ bzw. $p = 0,007$, wodurch zwei hochsignifikante Ergebnisse errechnet wurden.

Grundsätzlich kann mittels Chi-Quadrat-Test nur ein Zusammenhang zwischen Variablen abgeleitet werden, nicht aber die Richtung der Assoziation (= zweiseitiger Test). Anhand graphischer Darstellungen ist es jedoch möglich eine Aussage bezüglich der Art der Assoziation zu treffen.

In den folgenden zwei Graphiken ist nun ersichtlich, dass die krankheitsauslösenden Faktoren nicht mit zunehmenden Schweregrad korrelieren.

Hämodynamisch instabile bzw. hypoxische Neugeborene weisen demzufolge eher einen niedrigeren Schweregrad auf, verglichen mit den Neugeborenen, welche aufgrund einer anderen Krankheitsursache bzw. Komorbiditäten ein höhergradiges ANV entwickelten. Da diese Assoziation nicht den Erwartungen entspricht, sind die Ergebnisse nicht weiters medizinisch relevant.

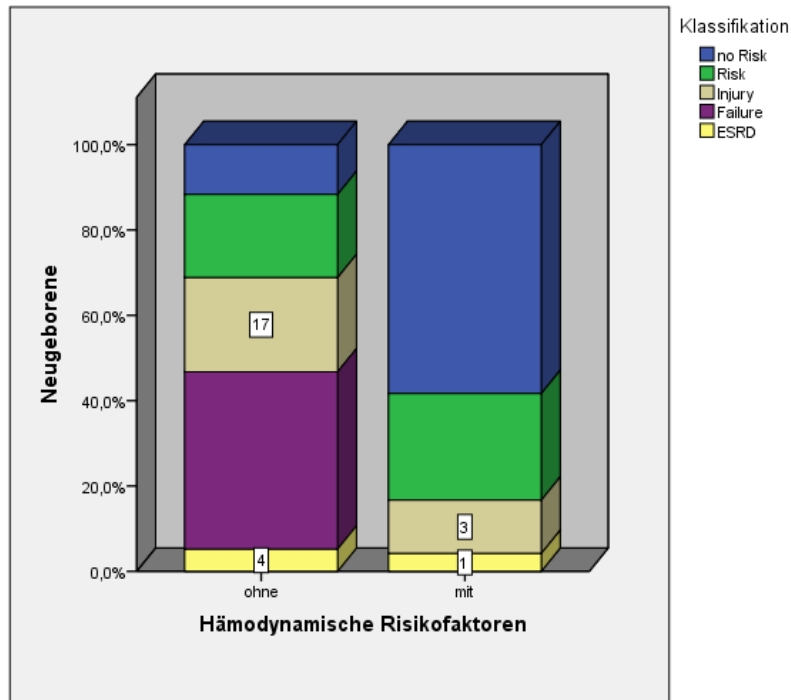


Abbildung 23: Hämodynamische Risikofaktoren nach Schweregrad

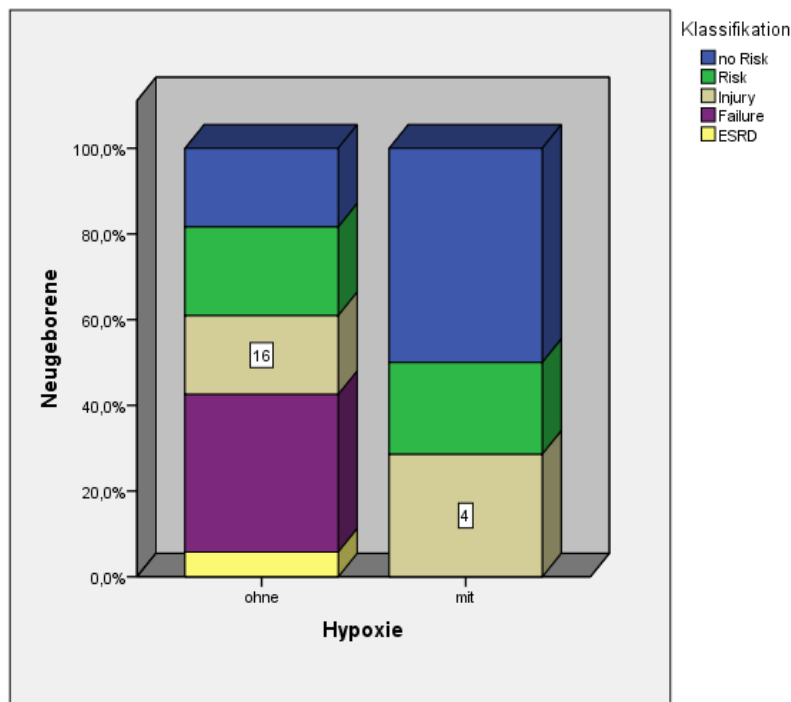


Abbildung 24: Hypoxie nach Schweregrad

3.1.3.4 Sepsis/ PDA/ Obstruktive Uropathien

Im Bezug auf die restlichen Risikofaktoren (Sepsis, PDA und Obstruktive Uropathien) konnten ebenfalls keine relevanten Relationen mit dem Schweregrad des ANV festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit liegt nach Exakter Test nach Fischer bei $p \geq 0,05$ und somit über der Signifikanzgrenze, wodurch sich keine signifikanten Ergebnisse darstellen ließen.

In dieser Abbildung werden alle sieben Risikofaktoren – geordnet nach den jeweiligen Stadien bzw. Schweregraden – zusammengefasst. Die mit einem Stern markierten Risikofaktoren entsprachen den Erwartungen und sind statistisch signifikant.

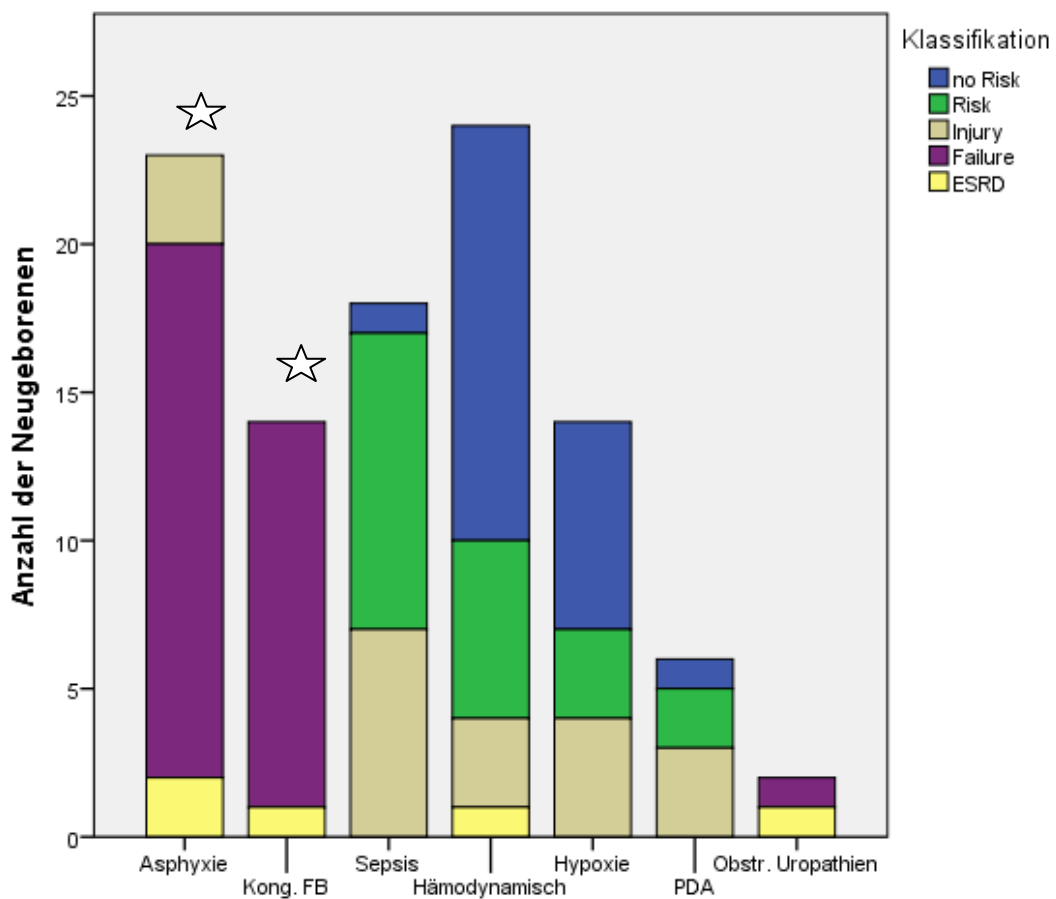


Abbildung 25: Risikofaktoren nach Schweregrad

3.1.3.5 Morbidität und Multiorganversagen

Der Zusammenhang zwischen MOB bzw. MOV und Schweregrad des ANV war gemäß Fischer exakter Test nicht signifikant. Es wurde eine Wahrscheinlichkeit mit einem p – Wert von 0,151 für MOB und 0,442 für MOV berechnet.

3.1.3.6 Medikamenteneinfluss

Bei zwei von vier Medikamenten konnte mittels des Chi-Quadrat-Tests eine statistisch relevante Assoziation hinsichtlich des Schweregrades nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung aller Grade der AKIN/nRIFLE-Klassifikation zeigten Targocid ($p= 0,032$) und Indometacin ($p= 0,004$) einen eindeutigen Zusammenhang mit einzelnen Schweregraden. Obwohl die Ergebnisse statistisch signifikant sind, kann man jedoch aus den beiden Graphiken entnehmen, dass der Zusammenhang ein anderer ist als man erwartet hat. Wie zuvor beschrieben, prüft der Test nach Pearson bzw. nach Fischer Exakter auf Zweiseitigkeit. Welche Assoziation vorliegt, kann nur aus der Graphik herausgelesen werden. Demnach besteht der Zusammenhang darin, dass die Neugeborenen unter Medikamenteneinfluss eher einen niedrigeren Schweregrad aufwiesen, als jene, welche keine Medikamente verabreicht bekamen.

Abschließend werden die jeweiligen Risikofaktoren der Vollständigkeit halber im Bezug auf die Schweregradklassifikation nach AKIN/nRIFLE graphisch illustriert.

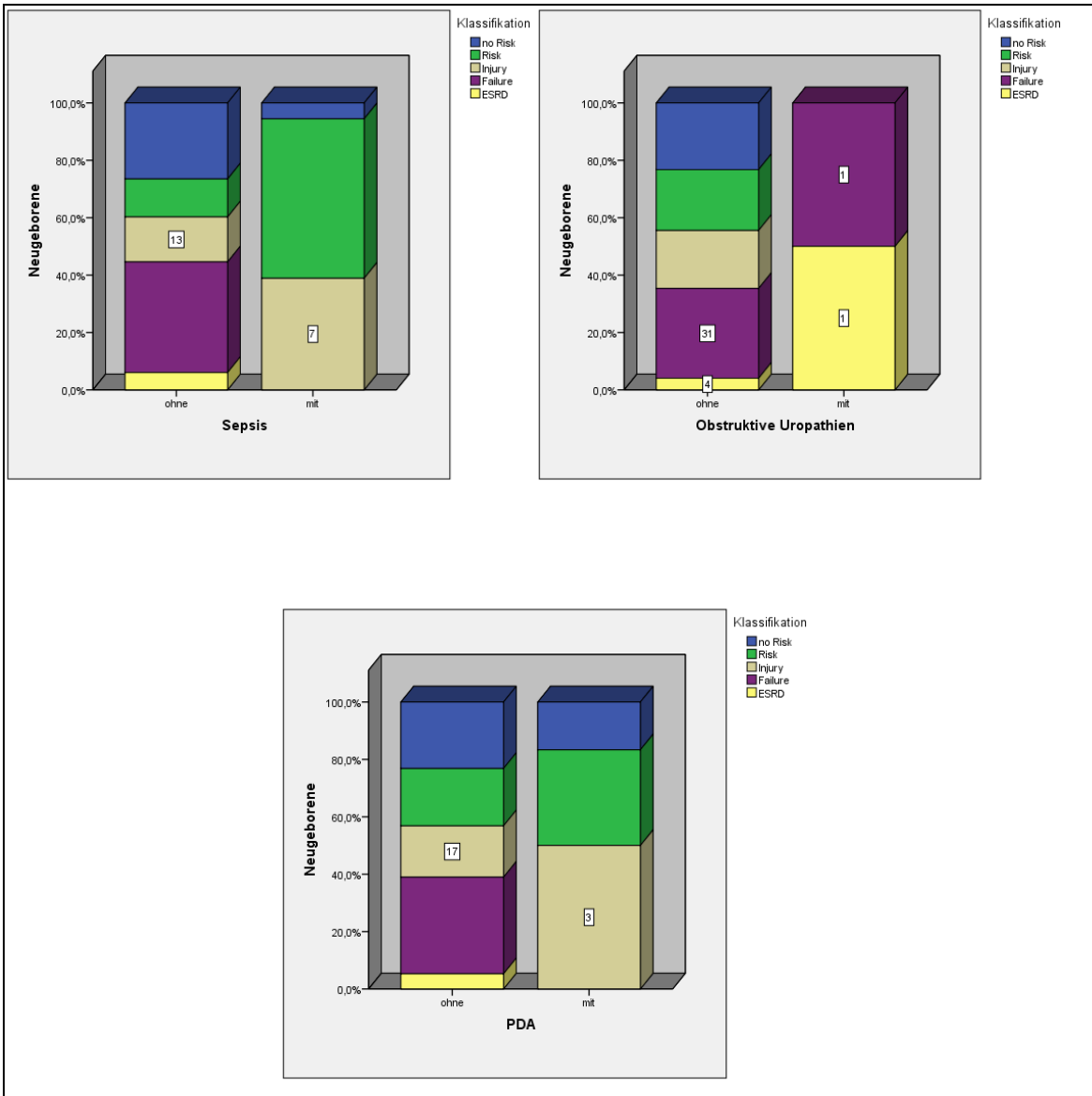


Abbildung 26: Zusammenfassung der restlichen RF nach Schweregrad

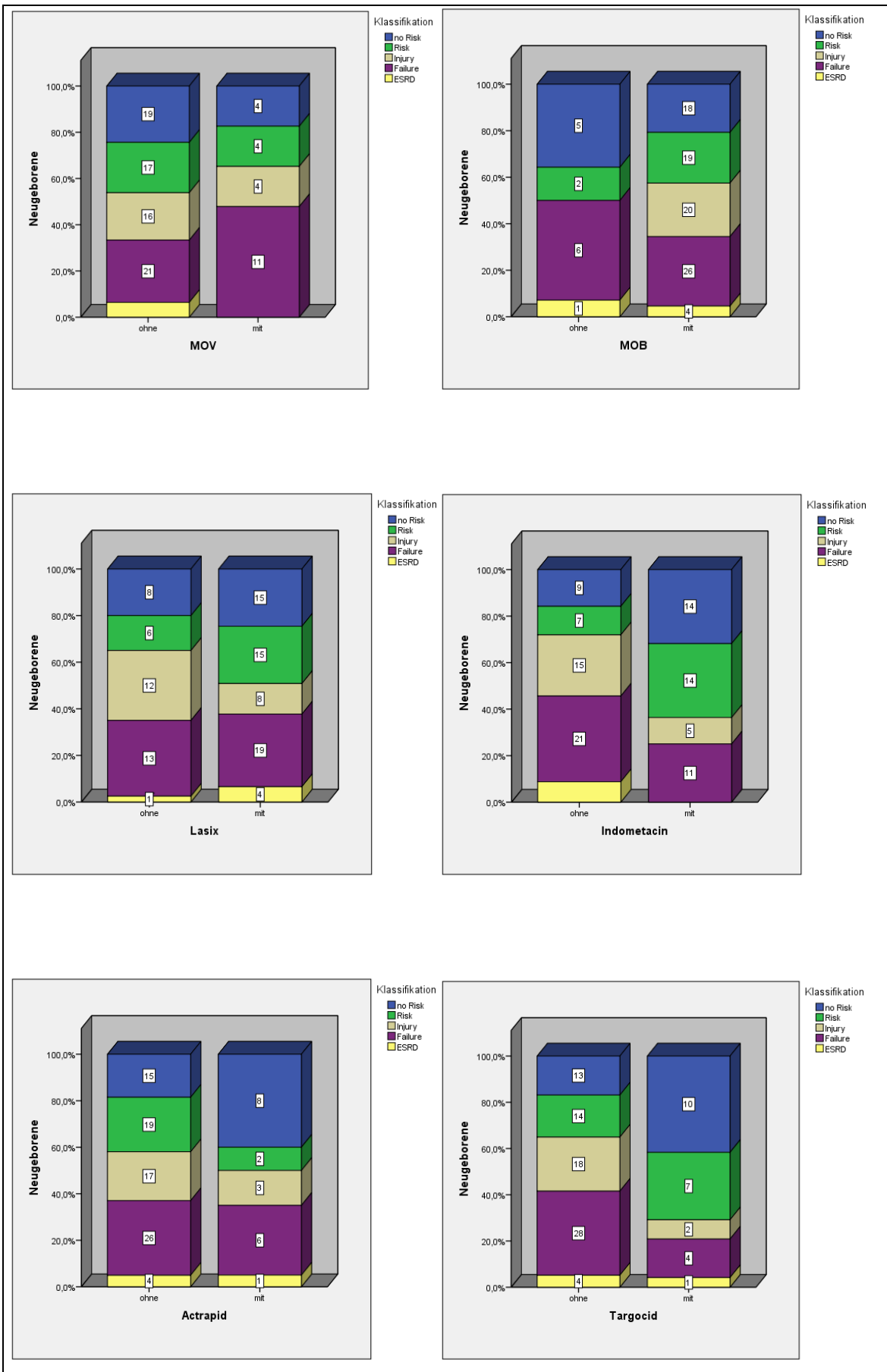


Abbildung 27: MOB/MOV/Medikamente nach Schweregrad

3.1.4 Komorbiditäten

Viele Neugeborene hatten neben dem ANV weitere Diagnosen. Sie wiesen entweder nur eine Krankheit oder sogar zwei oder mehrere gleichzeitig auf. Folglich hatten sechs (5,9%) Neugeborene nebendiagnostisch eine Sepsis, 16 (15,8%) eine bakterielle Infektion und 38 (37,6%) eine arterielle Hypotonie. 52 (51,5%) Neugeborene erkrankten an IRDS und 20 (19,8%) wiesen einen PDA bzw. ein anderes kardiologisches Leiden (angeborene Herzfehler, wie der Atriumseptum- und der Ventrikelseptumdefekt, das PFC-Syndrom oder Herzrhythmusstörungen, etc.) auf.

Insgesamt entwickelten 16 (15,8%) Neugeborene eine Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie⁵ (HIE), davon hatten 15 (93,8%) ein asphyktisches Nierenversagen. Bei 22 (21,8%) Neugeborenen wurde die Diagnose Apnoesyndrom gestellt. 26 (25,7%) wiesen eine Hirnblutung auf, welche ferner in die Periventrikuläre bzw. Intraventrikuläre Hämorrhagie und in die Kleinhirn- und Plexusblutungen unterteilt wurde. Bei 36,6% (n= 37) der Neugeborenen wurden Elektrolytentgleisungen diagnostiziert. Im überwiegenden Maße traten Hyperkaliämien, Hyponatriämien und Hyperglykämien auf. Zu 22,8% (n= 23) fielen die Neugeborenen in das Multiorganversagen, wobei 86,1% (n= 87) aller Neugeborenen eine Morbidität aufwiesen.

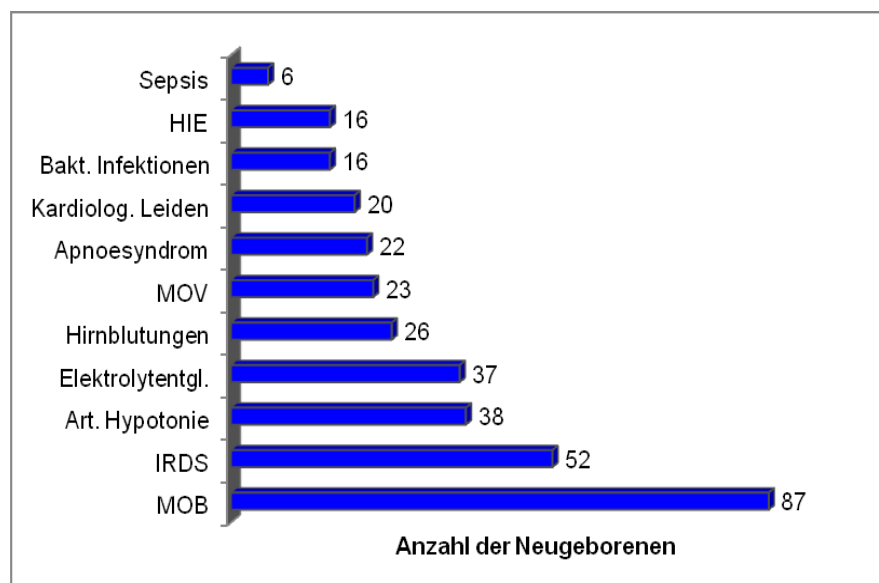


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Komorbiditäten

⁵ HIE ist ein neurologisches Syndrom, welches im Rahmen einer prolongierten Asphyxie als Komplikation auftreten kann. (1)

3.1.5 Therapeutisches Management

Das therapeutische Management bestand im überwiegenden Maße zu 97% (n= 98) aus einer konservativen Symptomtherapie mit dem Ziel, den Kreislauf zu stabilisieren und den Säure-Basen- und Wasser-Elektrolythaushalt ins Gleichgewicht zu bringen. Lediglich drei Neugeborene (3%), davon waren zwei weiblich und eines männlich, erhielten eine Nierenersatztherapie.

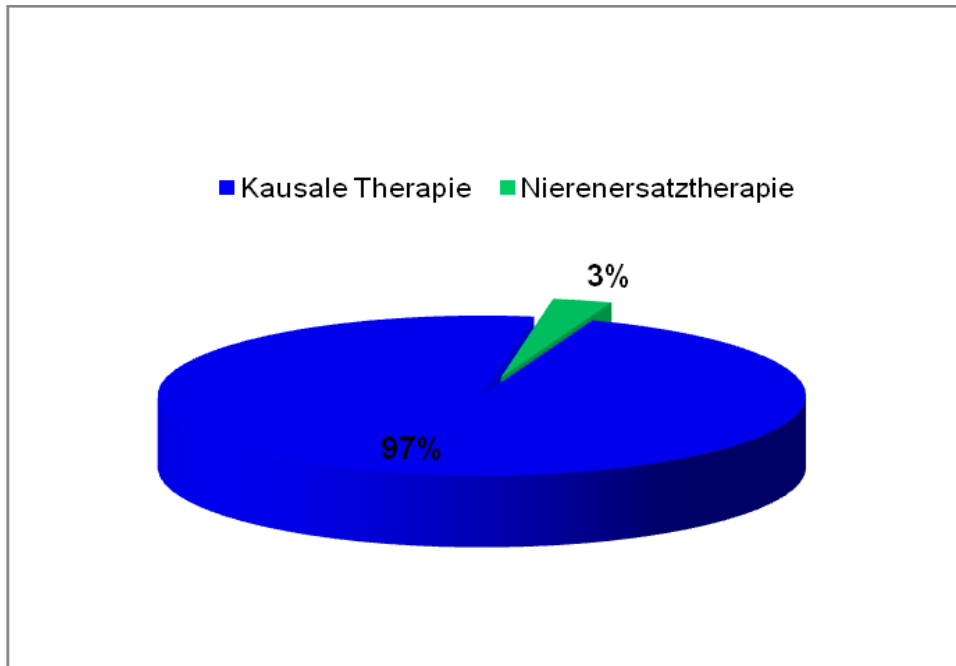


Abbildung 29: Therapeutisches Management

In dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die jeweilige Ausprägung des ANV – ob oligurisch oder nicht-oligurisch – keine entscheidende Rolle für die Therapiewahl spielte. Beim Vierfeldertest nach Pearson erhielt man einen p-Wert von 0,244, demnach liefert der Test kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 25: Therapeutisches Management beim ANV

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Konservativ	50 (51,0)	48 (49,0)	0,244
Nierenersatztherapie	3 (100)	0 (0)	

Ebenso wird in der folgenden Tabelle verdeutlicht, dass die therapeutischen Maßnahmen keinen Einfluss auf die Mortalität nahmen. Im Chi-Quadrat-Test wurde ein p-Wert von 1,000 berechnet. Folglich besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tod der Neugeborenen und der Behandlungsstrategie. Ebenfalls spielte die Frühgeburtlichkeit keine signifikante Rolle in der Therapiewahl.

Tabelle 26: Therapeutisches Management versus neonatales Outcome

Variabel	Outcome		p-Wert
	lebend	tot	
Konservativ	62 (63,3)	36 (36,7)	1,000
Nierenersatztherapie	2 (66,7)	1 (33,3)	

3.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Siehe Abschnitt 3.1.2.9. unter Medikamenteneinfluss

3.1.5.2 Nierenersatztherapie

Wie eingangs erwähnt war bei drei Neugeborenen eine Nierenersatztherapie erforderlich. Zwei erhielten eine Peritonealdialyse und das dritte wurde einer Hämodiafiltration unterzogen. Die Tabelle zeigt, dass alle Neugeborenen eine eingeschränkte Harnausscheidung hatten. Zwei waren oligurisch und eines wies eine Anurie auf. Alle erhielten Lasix, ein diureseförderndes Medikament. Als Grunderkrankung war bei den Neugeborenen eine kongenitale Fehlbildung bekannt. Näher präsentierte sich ein Neugeborenes mit einer autosomal-rezessiven Nierenerkrankung, ein weiteres mit einer renal-tubulären Nierendysgenese und das dritte erkrankte an multizystisch-dysplastische Nieren.

Das Neugeborene mit der angeborenen autosomal-rezessiven Nierenerkrankung wurde in der 32. SSW geboren und wies ein maximales SCr von 1,4 mg/dl auf und verstarb am vierten Lebenstag an den Folgen eines Multiorganversagens.

Das anurische Neugeborene erblickte ebenfalls in der 32. SSW das Licht der Welt. Es erhielt bei einem SCr von 5,17 mg/dl eine Peritonealdialyse und konnte am

Ende der zweiten Lebenswoche von der Intensivstation entlassen werden. Dieses Neugeborene entwickelte eine chronische Niereninsuffizienz Grad 3. Der letzte renale Check-up erfolgte vier Jahre nach der Geburt, bei welchem sich ein normwertiges SCr zeigte.

Beim dritten Neugeborenen mit den multizystischen Nieren, welches in der 39. SSW auf die Welt kam, musste bei einem SCr von 2,48 mg/dl eine Hämodiafiltration nach urämischem Perikarderguss durchgeführt werden. Dieses wurde nach beidseitiger Nephrektomie dialysepflichtig. Nach ca. neun monatigem (280 Tagen) Krankenhausaufenthalt wurde der Säugling mit dem Endstadium einer chronischen Niereninsuffizienz entlassen. Die letzte Nierenuntersuchung des inzwischen sechseinhalb-jährigen Kindes auf der nephrologischen Ambulanz im LKH Graz zeigte ein erhöhtes SCr von 1,81 mg/dl.

3.1.6 Klinischer Verlauf

Wie aus dieser Graphik zu entnehmen ist, kam es bei 59 Neugeborenen (58,4%) zur Restitutio der Nierenfunktion ad integrum und fünf Neugeborene (4,95%) entwickelten ein chronisches Nierenversagen. 36,6% aller Neugeborenen (n= 37) verstarben am bzw. mit Nierenversagen oder an dessen Folgen. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug 40,3 Tage mit einer Standardabweichung von $\pm 43,7$. Der kürzeste Aufenthalt umfasste einen Tag und der längste 280 Tage (ca. neun Monate).

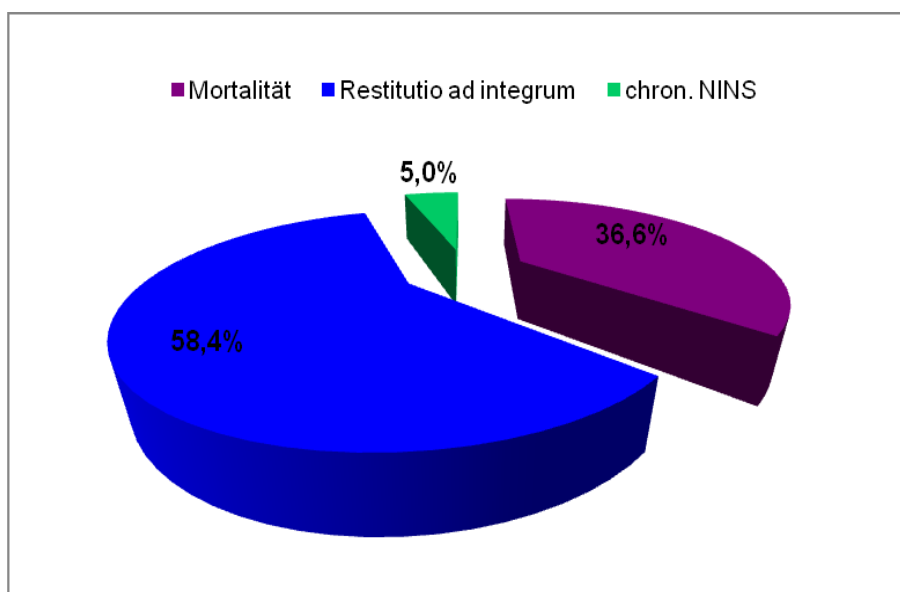


Abbildung 30: Outcome

Aus statistischer Sicht konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität eruiert werden. Im U-Test von Mann und Whitney lag der p-Wert bei 0,000. Demnach ist die Dauer des stationären Aufenthalts bei verstorbenen Neugeborenen signifikant kürzer als bei Neugeborenen, welche ein ANV überlebten.

3.1.6.1 Chronisches Nierenversagen

Von den 101 Neugeborenen entwickelten schlussendlich fünf Patienten (4,8%) ein chronisches Nierenversagen. Insgesamt waren es vier weibliche (80%) und ein männliches Neugeborenes (20%). Hauptursache des initialen Nierenversagen war primär zu 60% (n= 3) kongenitale Fehlbildungen und jeweils zu 20% (n= 1) die Asphyxie und der PDA. Die stationäre Aufenthaltsdauer aller fünf Neugeborenen betrug im Durchschnitt drei Monate. Der klinische Verlauf bei zwei Niereninsuffizienten, die postnatal dialysepflichtig waren, wurde bereits im Abschnitt 3.1.5.2. beschrieben.

Zwei von drei Neugeborenen (mit kong. Fehlbildung) hatten zum Zeitpunkt des ANV ein stark erhöhtes SCr. Das eine wies einen SCr-Wert von 5,5 mg/dl und das andere einen von 5,2 mg/dl und eine Oligoanurie auf. Das dritte hatte ein SCr von 1,3 mg/dl, welches minim über den Referenzbereich war. Die Behandlung war konservativ mit Ausgleich des Säure-Basen- und Wasser-Elektrolythaushalts und kreislaufunterstützenden Maßnahmen sowie Diuretika. Nach einer Woche konnte das Neugeborene mit normalem SCr-Spiegel nach Hause entlassen werden. Dennoch entwickelte es ein chronisches Nierenversagen. Der letzte renale Check-up erfolgte mit neun Jahren. Bei diesem war das SCr bei einer oberen Normgrenze von 0,80 mg/dl bei 0,89 mg/dl, also minim erhöht.

Die anderen zwei Neugeborenen waren durchschnittlich zweieinhalb Monate (drei und zwei Monate) auf der Neonatologie stationär. Das eine (mit Asphyxie) entwickelte zusätzlich eine renale Hypertonie. Es wies bei der letzten Nierenuntersuchung in seinem neunten Lebensjahr ein SCr von 0,84 mg/dl auf.

Und das andere Neugeborene präsentierte sich nach der Geburt zusätzlich zum PDA mit einem Hydrozephalus, welcher mit einem ventrikuloperitonealem Shunt versorgt werden musste. Der letzte renale Check-up erfolgte in seinem sechsten Lebensjahr, bei dem es ein SCR von 3,3 mg/dl aufwies. Zudem bestand im

Rahmen des postnatalen Hydrozephalus eine schwere psychomotorische Retardierung.

3.1.6.2 Entwicklungsrückstand

Bei 21 Neugeborenen (20,8%) hat sich im Laufe des Lebens bei den ambulanten Besuchen auf der Kinderabteilung im Rahmen eines Entwicklungstests ein Entwicklungsrückstand herauskristallisiert. Alle Kinder bis auf eines wurden zu früh geboren. Aufgrund der Frühgeburtlichkeit und der schwerwiegenden Erkrankungen, welche diese Neugeborenen postnatal aufwiesen, waren sie für das Auftreten von neurologischen Entwicklungsdefiziten im späteren Leben prädestiniert.

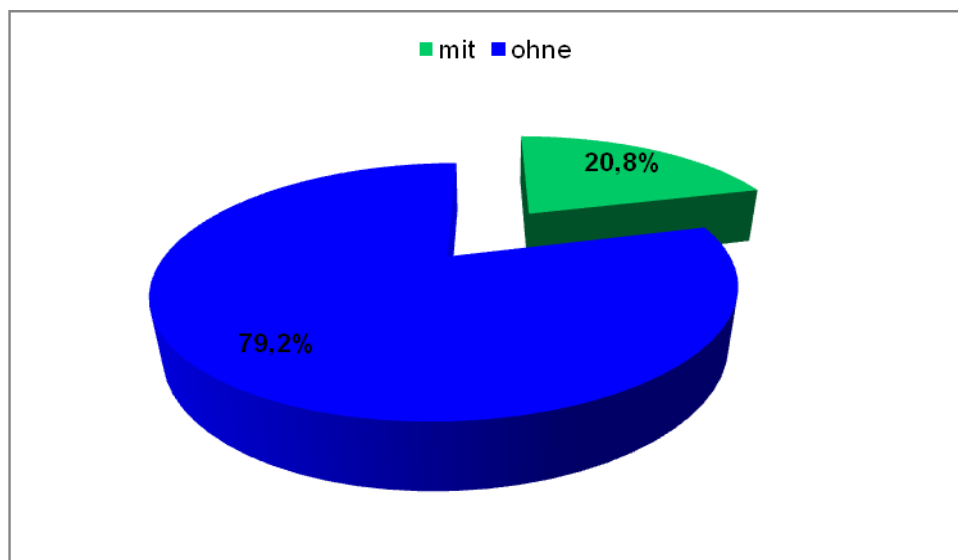


Abbildung 31: Entwicklungsrückstand

Diese Entwicklungsrückstände umfassten verschiedene Beeinträchtigungen des kindlichen Individuums. So betrafen sie zum einen den geistigen, emotionalen und sozialen Bereich, zum anderen auch die Sprache und die Motorik.

Eines (4,7%) von ihnen hatte als Grunderkrankung Trisomie 21. Weitere sieben (33,3%) wiesen aufgrund einer postnatalen Asphyxie und folgedessen eines HIE zu 14,3% (n= 3) eine Sauerstoffunterversorgung des Gehirns auf. Vier Kinder (19,0%) hatten ursächlich eine periventrikuläre Leukomalazie mit oder ohne zystische Ausprägung und weitere vier eine postnatale intraventrikuläre bzw. Hämorrhagie. Bei zwei Neugeborenen (9,5%) musste aufgrund eines

Hydrozephalus ein ventrikuloperitonealer Shunt mit Ommaya-Reservoir angelegt werden. Drei Neugeborene (14,3%) zeigten sonographisch eine Mikrozephalie und eines (4,7%) eine Balkenhypoplasie.

Die Entwicklungsrückstände äußerten sich sowohl in milder Ausprägungsform im Rahmen von leichten Sprachentwicklungsstörungen, psychomotorischen Retardierungen oder statomotorischen Verzögerung oder in schwerer Form im Rahmen von zerebralen Bewegungsstörungen, spastischen Tetraparesen oder Diplegien mit Links- oder Rechtsbetonung der Extremitäten.

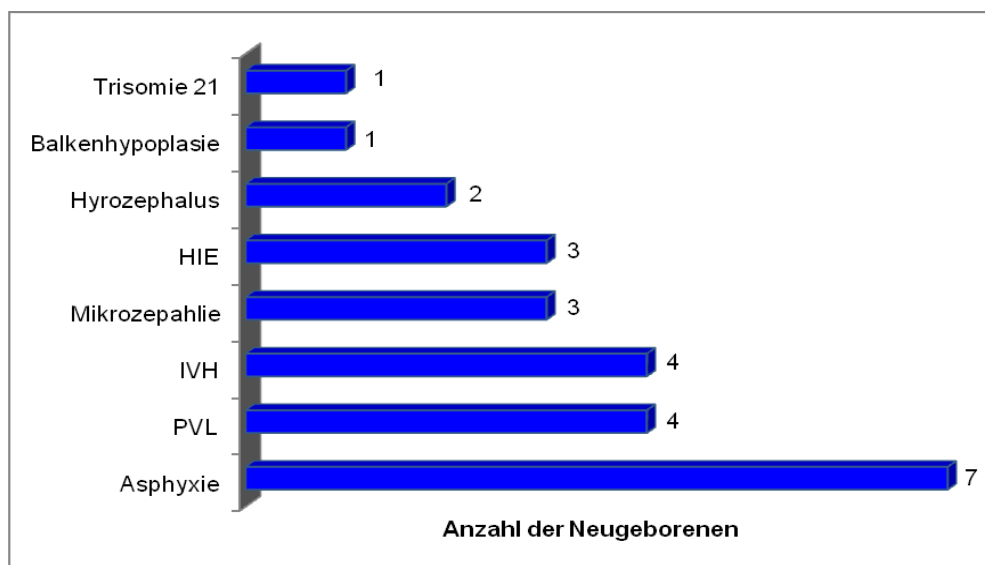


Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung der Ursachen für Entwicklungsrückstände

3.1.6.3 Letzter renale Check-up

Bei 56 (87,5%) von 64 Kindern wurde der letzte renale Check-up in der medizinischen Datenbank Medocs erfasst. Diese blutparametrische Nierenfunktionskontrolle erfolgte im Altersbereich von einem Monat bis neun Jahren. 33 Kinder (58,9%) wiesen einen normalen SCr-Spiegel auf. Bei sechs (10,7%) Kindern war er erhöht und bei 17 (30,4%) sogar erniedrigt. Der höchste pathologische Wert betrug 3,3 mg/dl und der niedrigste 0,17 mg/dl. Durchschnittlich ergab sich ein SCr von 0,37 mg/dl.

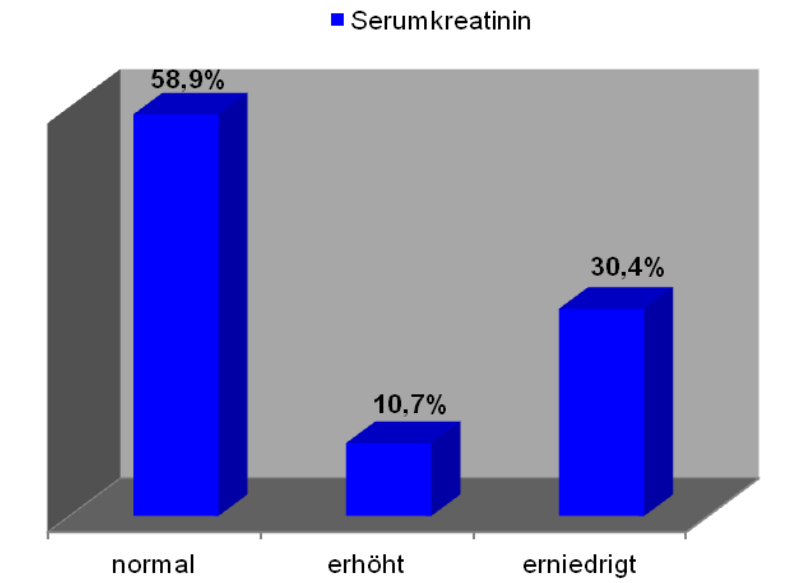


Abbildung 33: Letzter renale Check-up

3.1.7 Mortalität

Die Mortalitätsrate der an ANV erkrankten Neugeborenen betrug 36,6% (n= 37). Davon waren 18 (48,6%) weiblich und 19 (51,4%) männlich. 29 der 81 Frühgeborenen (35,8%) und acht der 20 Reifgeborenen (40,0%) verstarben im Laufe des Krankenaufenthaltes auf der Neonatologie. Von den 37 Verstorbenen waren 78,4% frühgeboren und 21,6% reifgeboren. Das mittlere Sterbealter lag bei 15,5 Monaten, also einem Jahr und dreieinhalb Monaten. 24 Neugeborene (64,9%) waren untergewichtig, drei (8,1%) hatten ein Gewicht zwischen 2001 - 2500 g und zehn (27,0%) hatten ein Gewicht über 2500 g.

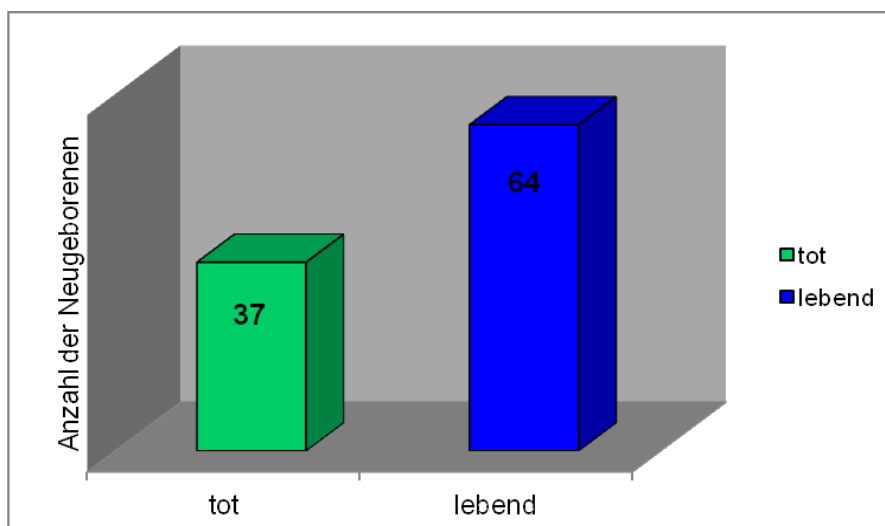


Abbildung 34: Mortalität

3.1.7.1 Risikofaktoren und Mortalität

Statistisch gesehen stellte keiner der Risikofaktoren des ANV eine erhöhte Mortalität dar. Folglich besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tod der Neugeborenen und den jeweiligen Faktoren.

In den nächsten Graphiken werden alle Risikofaktoren in Abhängigkeit von Outcome und jeweiliger p-Werte in tabellarischer Form und anhand eines Säulendiagramms zusammengefasst.

Tabelle 27: Risikofaktoren versus neonatales Outcome

Variabel	Outcome		p-Wert
	lebend	tot	
Hämodynamische RF	17 (70,8)	7 (29,2)	0,385
Asphyxie	16 (69,6)	7 (30,4)	0,483
Sepsis	11 (61,1)	7 (38,9)	0,827
Hypoxie	8 (57,1)	6 (42,9)	0,603
Kongenitale Fehlbildungen	9 (64,3)	5 (35,7)	0,939
Obstruktive Uropathien	0 (0)	2 (100)	0,132
PDA	3 (50,0)	3 (50,0)	0,666

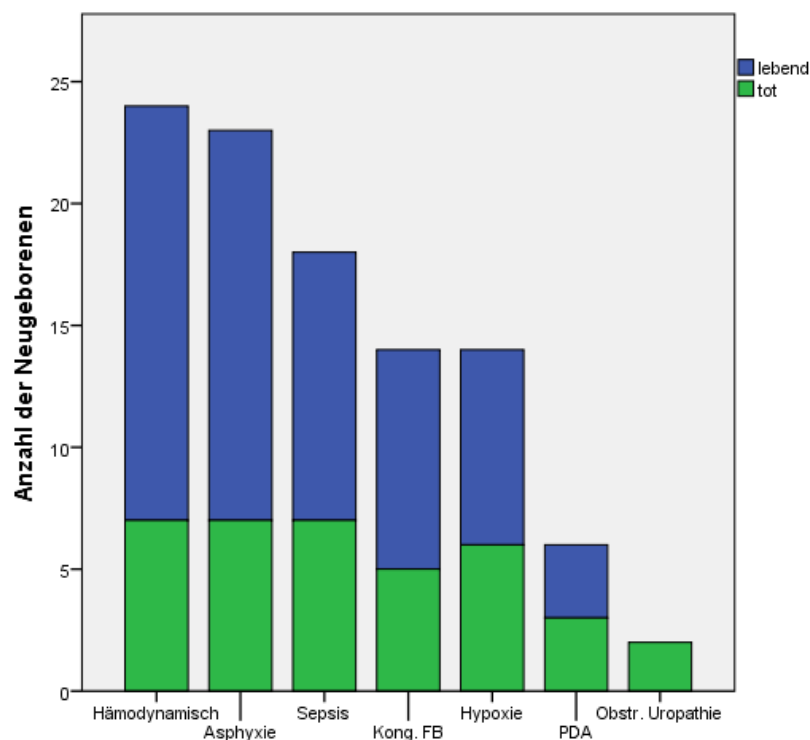


Abbildung 35: Neonatales Outcome nach Risikofaktoren

3.1.7.2 Morbidität und Multiorganversagen

Die Mortalität bei den Neugeborenen mit einer Komorbidität betrug 40,2% (N= 35). Die Neugeborenen mit Multiorganversagen überlebten zu 43,5% (n= 10) und 56,5% (n= 13) verstarben an dessen Folgen.

Statistisch gesehen liefert der Pearson's Chi-Quadrat-Test kein signifikantes Ergebnis im Bezug auf die MOB und der Sterblichkeitsrate. Die Odds zu sterben, sind bei Neugeborenen mit MOB viermal so hoch wie bei denen ohne MOB. Das Konfidenzintervall liegt bei 0,851 - 19,162. Gegensätzlich lässt sich hinsichtlich des MOV und der Mortalität eine statistische Signifikanz mit einem $p= 0,024$ berechnen. Hier tritt ein Ableben bei Neugeborenen mit MOV 2,92- mal häufiger auf als bei denen ohne MOV. Das Konfidenzintervall beträgt 1,126 - 7,596.

Tabelle 28: MOB bzw. MOV versus neonatales Outcome

Variabel	Outcome		p-Wert
	lebend	tot	
MOB	52 (59,8)	35 (40,2)	0,061
MOV	10 (43,5)	13 (56,5)	0,024

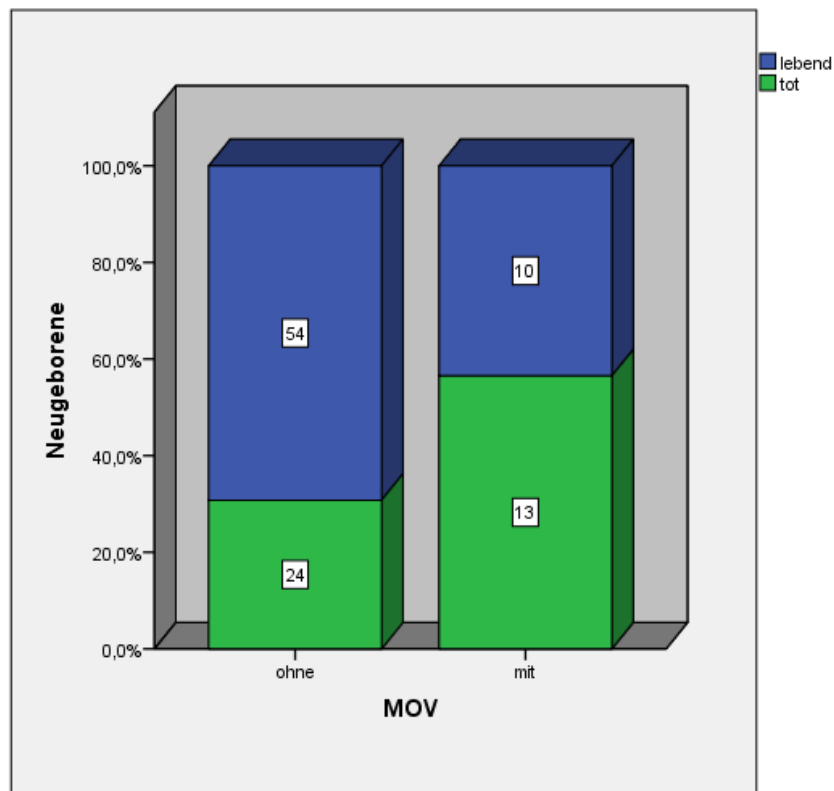


Abbildung 36: Neonatales Outcome mit bzw. ohne MOV

3.1.7.3 Medikamenteneinfluss

Elf von 44 Neugeborenen (25,0%), welche Indometacin verabreicht bekamen, verstarben. Die Mortalität betrug bei Lasix 32,8% (n= 20) und bei Targocid 29,2% (n= 7). Weiters überlebten bei Applikation von Actrapid genauso viele Neugeborene wie auch verstarben. Hier lag die Mortalitätsrate bei 50,0% (n= 10).

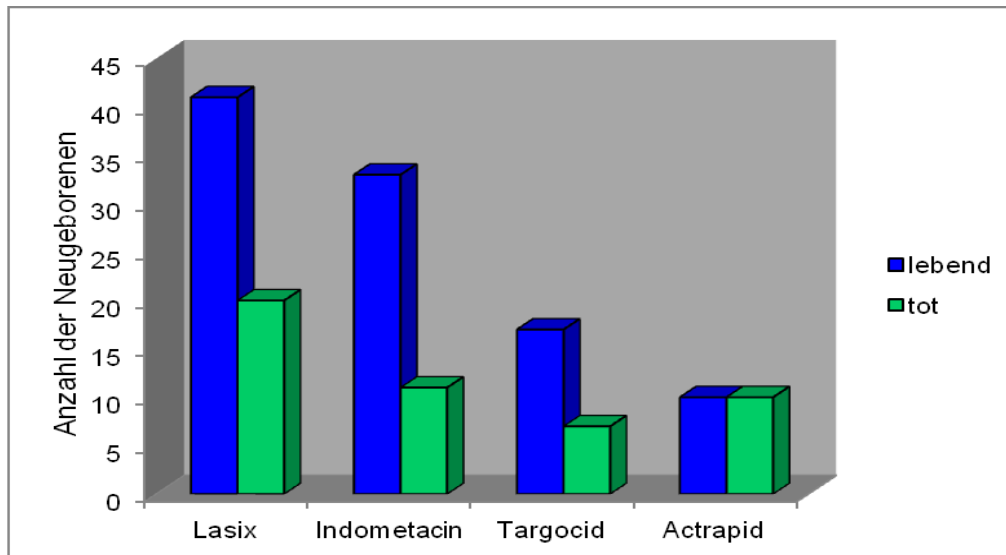


Abbildung 37: Medikamentöser Einfluss auf das neonatale Outcome

Statistisch gesehen lässt sich bei einem der vier Medikamente eine Assoziation nachweisen. Der Signifikanztest nach Pearson`s Chi-Quadrat ergibt bei Indometacin einen überzufälligen Zusammenhang mit der berechneten Wahrscheinlichkeit von $p= 0,033$. Wie das nachfolgende Säulendiagramm verdeutlicht, besteht zu 75,0% eine höhere Überlebenschance bei Applikation von Indometacin.

Tabelle 29: Neonatales Outcome unter Medikamenteneinfluss

Variabel	Outcome		p-Wert
	lebend	tot	
Indometacin	33 (75,0)	11 (25,0)	0,033
Lasix	41 (67,2)	20 (32,8)	0,322
Targocid	17 (70,8)	7 (29,2)	0,385
Actrapid	10 (50,0)	10 (50,0)	0,166

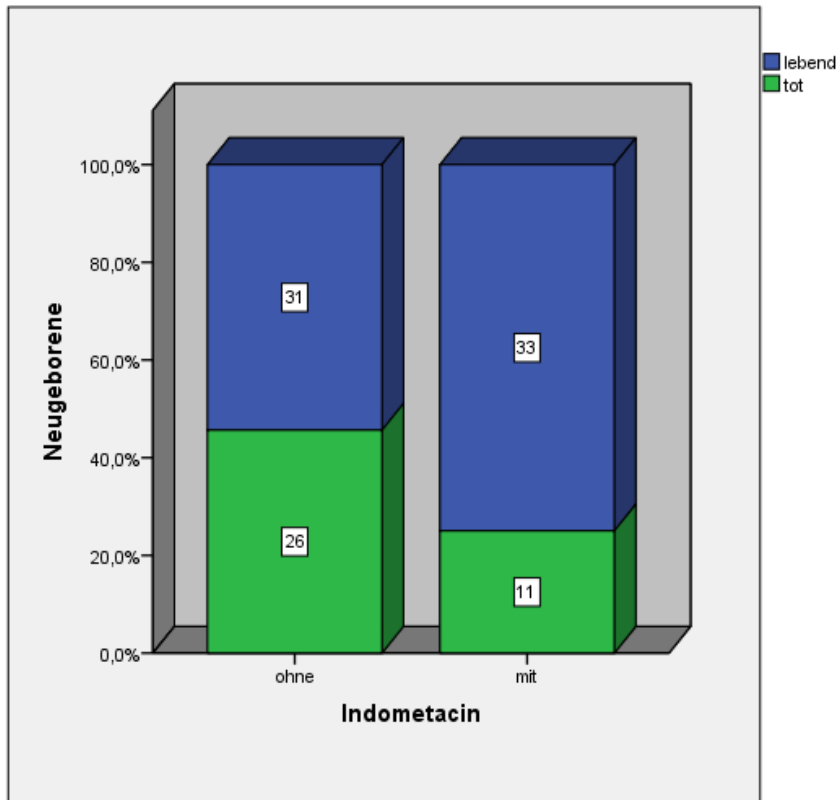


Abbildung 38: Neonatales Outcome mit bzw. ohne Indometacin

3.1.8 Mortalität nach Schweregrad

Die Mortalitätsrate der an ANV erkrankten Neugeborenen korreliert mit zunehmenden Schweregrad des ANV. Es lässt sich demnach eine eindeutige Assoziation beider Variablen feststellen. Hierbei betrug die berechnete Wahrscheinlichkeit nach Fischer's exakten Test $p= 0,000$, wodurch sich ein hochsignifikantes Ergebnis ergibt.

Diese Kontingenztabelle zeigt die konkrete Aufteilung der verstorbenen bzw. lebenden Neugeborenen entsprechend jeweiliger Stadien.

Tabelle 30: Neonatales Outcome nach AKIN/nRIFLE-Klassifikation

		Klassifikation					Σ	
		no Risk	Risk	Injury	Failure	ESRD		
Outcome	lebend	Anzahl	20	17	9	13	5	64
		in %	31,3%	26,6%	14,1%	20,3%	7,8%	100,0%
	tot	Anzahl	3	4	11	19	0	37
		in %	8,1%	10,8%	29,7%	51,4%	0,0%	100,0%
Gesamtsumme	Anzahl		23	21	20	32	5	101
		in %	22,8%	20,8%	19,8%	31,7%	5,0%	100,0%

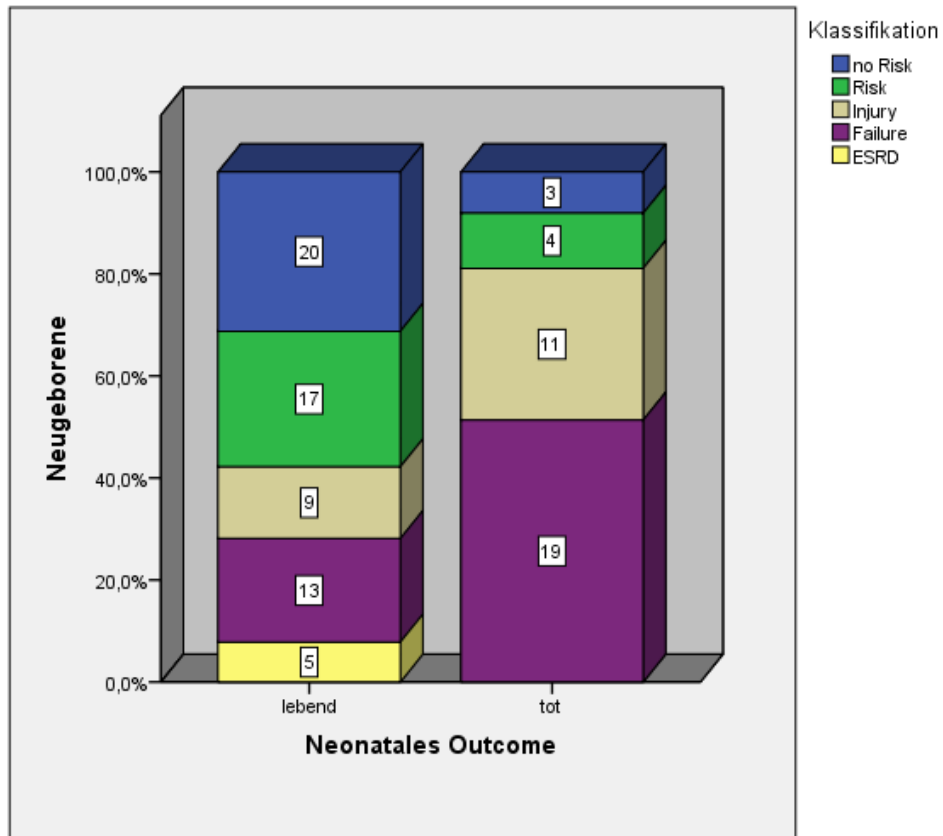


Abbildung 39: Outcome nach Schweregrad

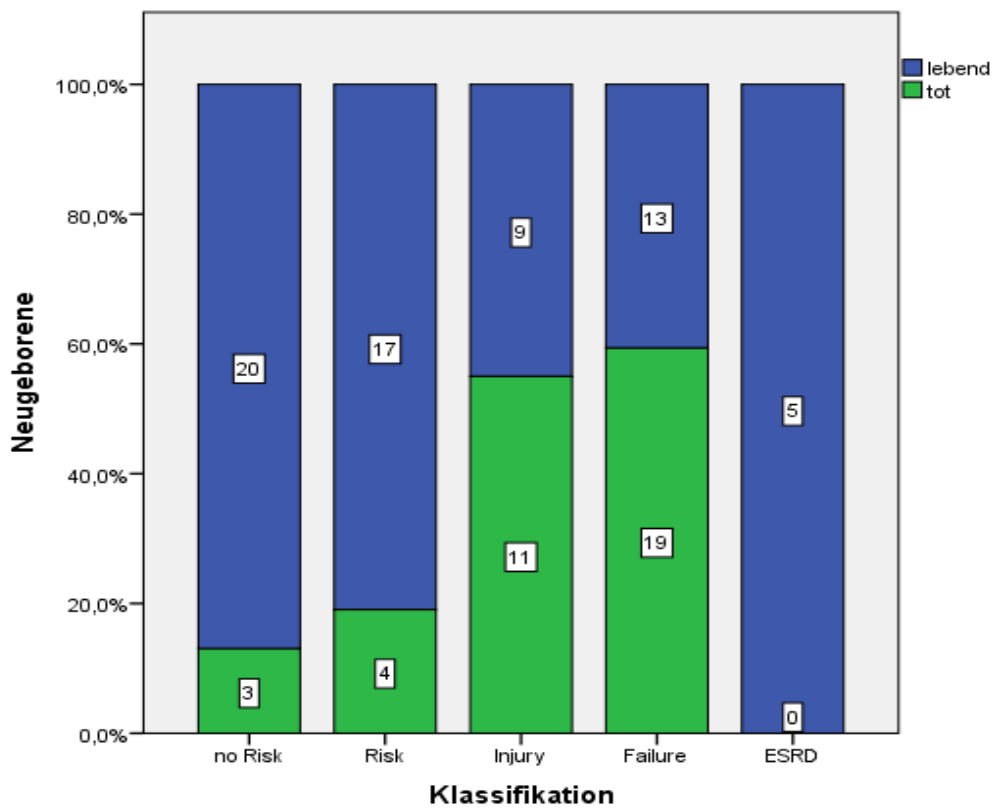


Abbildung 40: Outcome nach Schweregrad

In den vorigen Säulendiagrammen wurden jeweils der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen den Schweregraden No Risk, Risk, Injury, Failure, ESRD und der Mortalität veranschaulicht. Der Unterschied der beiden Graphiken besteht lediglich in einer anderen Anordnung der x- und y-Koordinaten.

Außerdem zeigte der Vergleich der „No Risk“-Neugeborenen mit den jeweiligen Schweregraden („Risk“, „Injury“ und „Failure“) signifikante Ergebnisse. Neugeborene mit dem Schweregrad 1 („Risk“) hatten demnach ein 1,07-mal höheres Risiko zu versterben als Neugeborene ohne ANV. Ebenfalls verstarben Neugeborene mit „Injury“ bzw. „Failure“ 8,56-mal bzw. 7,82-mal häufiger als die nicht an ANV erkrankten Neugeborenen.

Tabelle 31: nRIFLE-Kriterien versus Odds Ratio für die neonatale Mortalität

Schweregrade des ANV	Odds Ratio	95% CI	p-Wert
Risk vs. No Risk	1,07	0,332; 3,475	0,689
Injury vs. No Risk	8,56	1,916; 38,209	0,004
Failure vs. No Risk	7,82	1,977; 30,953	0,002

3.2 Nebenzielgrößen

3.2.1 Geschlecht

Unter den 101 Neugeborenen, welche in die Auswertung einbezogen wurden, waren 62 (61,4%) männlich und 39 (38,6%) weiblich. Das Geschlechtsverhältnis liegt bei den Erkrankten demnach bei 1,6 männlich zu 1,0 weiblich.

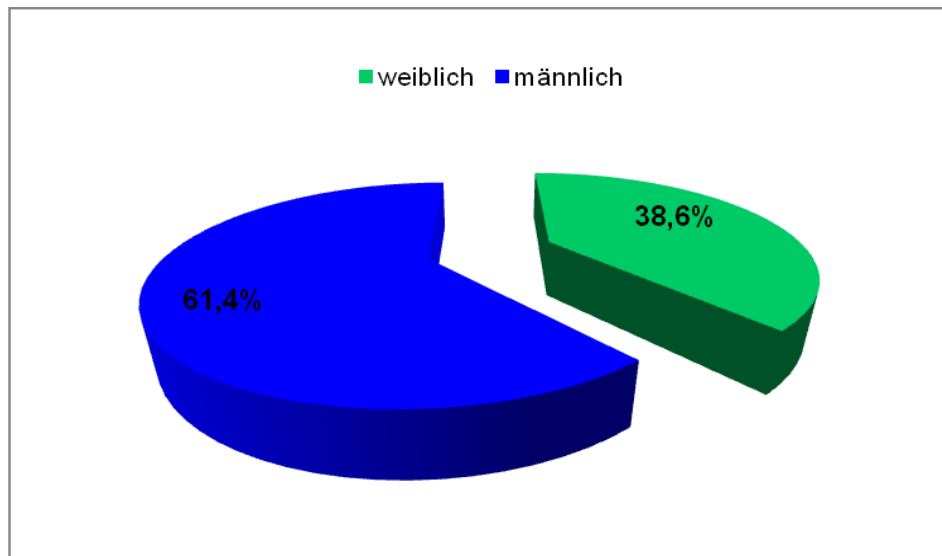


Abbildung 41: Geschlechterverteilung

In der folgenden Tabelle wird ersichtlich, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch) bzw. der Mortalität gibt. Statistisch wurde die Wahrscheinlichkeit $p = 0,549$ bzw. $p = 0,125$ berechnet.

Tabelle 32: ANV bzw. neonatales Outcome in Abhängigkeit des Geschlechts

Variabel	Akutes Nierenversagen			
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	lebend	tot
weiblich	19 (48,7)	20 (53,3)	21 (53,8)	18 (46,2)
männlich	34 (54,8)	28 (45,2)	43 (69,4)	19 (30,6)
p-Wert	0,549		0,125	

3.2.2 Gestationsalter

Unter den 101 Neugeborenen befanden sich 81 Frühgeborene (80,2%) und 20 Reifgeborene (19,8%). Das durchschnittliche Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 31 SSW und die Streubreite bei 26. bis 36. SSW. Das niedrigste Gestationsalter betrug 23 SSW und das höchste 41 SSW.

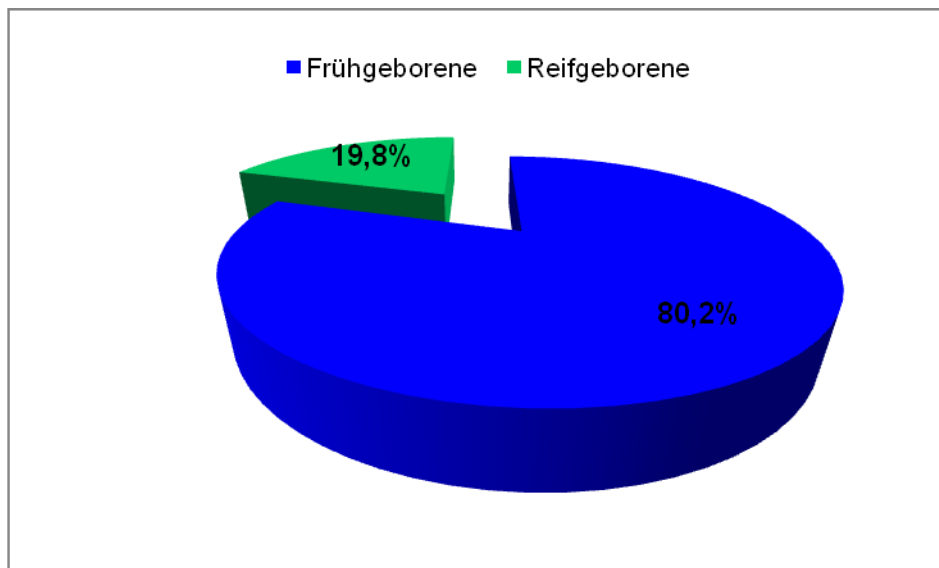


Abbildung 42: Früh- und Reifgeborene

Statistisch gesehen gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch). Im Pearson's Chi-Quadrat-Test wurde die Wahrscheinlichkeit $p=0,006$ berechnet, somit liegt ein sehr signifikantes Ergebnis vor. Es lässt sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem GA und der Mortalität nachweisen.

Tabelle 33: ANV bzw. neonatales Outcome in Abhängigkeit des GA

Variabel	Akutes Nierenversagen			
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	lebend	tot
Frühgeborene	37 (45,7)	44 (54,3)	52 (64,2)	29 (35,8)
Reifgeborene	16 (80,0)	4 (20,0)	12 (60,0)	8 (40,0)
p-Wert	0,006		0,727	

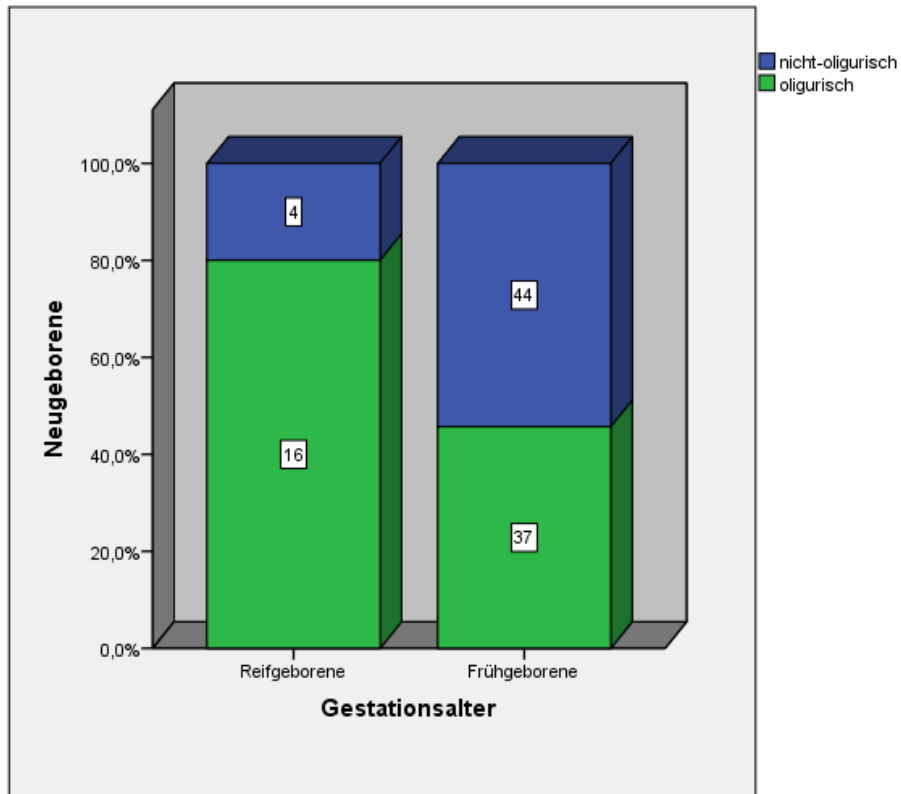


Abbildung 43: Zusammenhang zwischen GA und UO

Man teilte die Neugeborenen in fünf Gestationsklassen ein. 33,3% (n= 34) der Neugeborenen wurden vor der vollendeten 28. SSW geboren. 31,7% (n= 32) kamen zwischen der 28. - 33. SSW zur Welt. 14,9% (n= 15) aller Neugeborenen erblickten zwischen der 34. - 36. SSW das Licht der Welt und 19,8% (n= 20) wurden in der 37. - 42. SSW geboren. Es wurde kein Neugeborenes nach der vollendeten 42. SSW geboren.

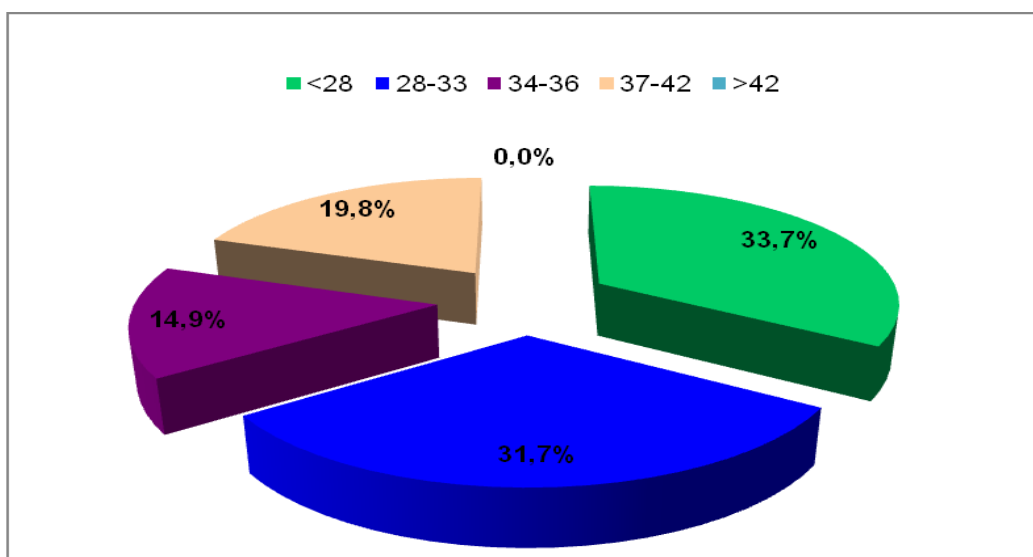


Abbildung 44: Einteilung in 5 Gestationsklassen

Im Bezug auf die Morbidität konnte im Student's T-Test eine statistische Signifikanz mit der Wahrscheinlichkeit p-Wert 0,007 festgestellt werden. Die Bedeutung liegt darin, dass die Morbidität in Frühgeborenen signifikant höher ist als in Reifgeborenen und mit dem Gestationsalter bzw. dem Reifegrad des Neugeborenen abnimmt.

3.2.3 Geburtsgewicht

Das mediane Geburtsgewicht aller 101 Neugeborenen lag bei 1743 g mit der Standardabweichung von $\pm 1079,44$. Das leichteste Neugeborene war 400 g schwer und wurde in der 28. SSW geboren, das schwerste wog 4920 g und erblickte das Licht der Welt in der 40. SSW.

Man teilte die Neugeborenen in fünf Geburtsgewichtsklassen ein. 32,7% (n= 33) der Neugeborenen wogen weniger als 1000 g und gehörten der ELBW-Klasse an. 19,8% (n= 20) hatten ein Geburtsgewicht zwischen 1000 - 1500 g und gliederten sich in der VLBW-Klasse ein. Bei jeweils 12 Neugeborenen (11,9%) lag das Geburtsgewicht bei 1501 - 2000 g (LBW-Klasse) und 2001 - 2500 g und 24 Neugeborene hatten (23,8%) mehr als 2500 g.

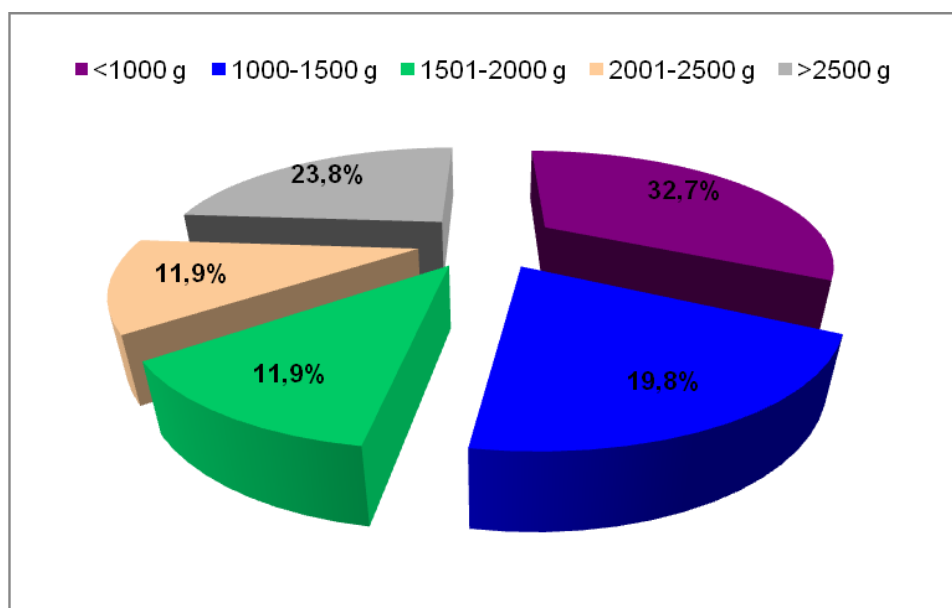


Abbildung 45: Einteilung in 5 Geburtsgewichtsklassen

Insgesamt lagen 14 Neugeborene (13,9%) mit ihrem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile der populationsspezifischen intrauterinen Wachstumskurve (small for gestational age). 80 Neugeborene (79,2%) lagen zwischen der 10. - 90. Perzentile (appropriate for gestational age) und 7 Neugeborene (6,7%) lagen über der 90. Perzentile (large for gestational age).

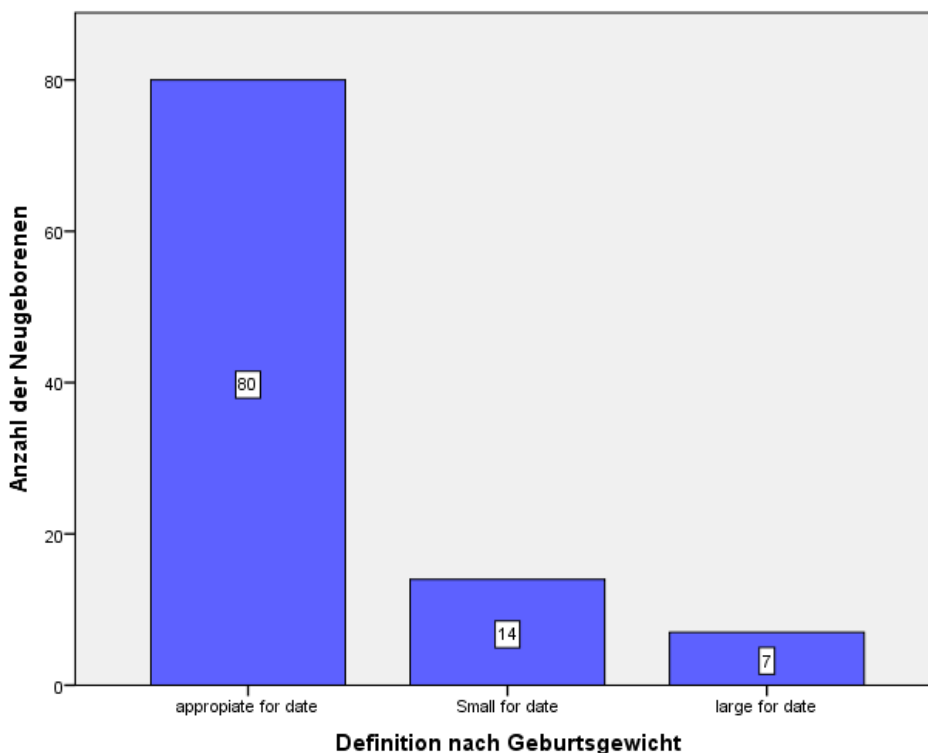


Abbildung 46: Geburtsgewicht bezogen auf die Perzentilenkurven

Statistisch gesehen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch) bzw. der Mortalität. Im Chi-Quadrat-Test wurde nach Fischer Exakter die Wahrscheinlichkeit $p= 0,076$ bzw. $p= 0,081$ berechnet. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Geburtsgewicht keinen Einfluss auf die Art des ANV und die Mortalität hat.

Tabelle 34: ANV bzw. neonatales Outcome in Abhängigkeit des GG

Variabel	Akutes Nierenversagen			
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	lebend	tot
ELBW < 1000 g	11 (33,3)	22 (66,7)	16 (48,5)	17 (51,5)
VLBW 1000 - 1500 g	11 (55,0)	9 (45,0)	17 (85,0)	3 (15,0)
LBW 1501 - 2000 g	7 (58,3)	5 (41,7)	8 (66,7)	4 (33,3)
2001 - 2500 g	7 (58,3)	5 (41,7)	9 (75,0)	3 (25,0)
> 2500 g	17 (70,8)	7 (29,1)	14 (58,3)	10 (41,7)
p-Wert	0,076		0,081	

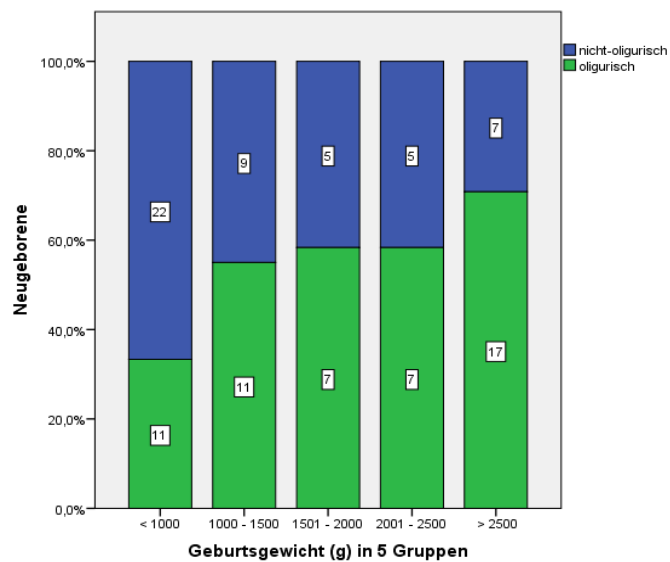


Abbildung 47: UO versus GG-Klassen

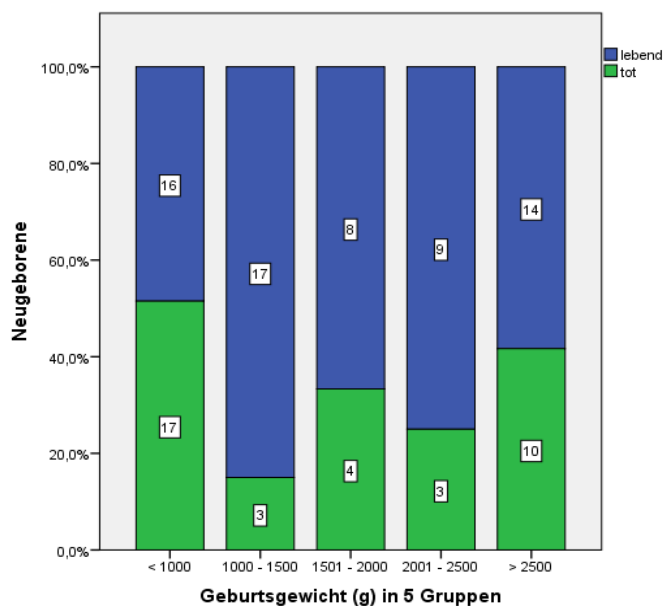


Abbildung 48: Neonatales Outcome versus GG-Klassen

Im Folgenden veranschaulicht dieser Boxplot die Abhängigkeit des Gestationsalters vom Geburtsgewicht. Wie man aus dieser Graphik entnehmen kann, gibt es hier drei Ausreißer, welche mit einem Kreis gekennzeichnet sind.

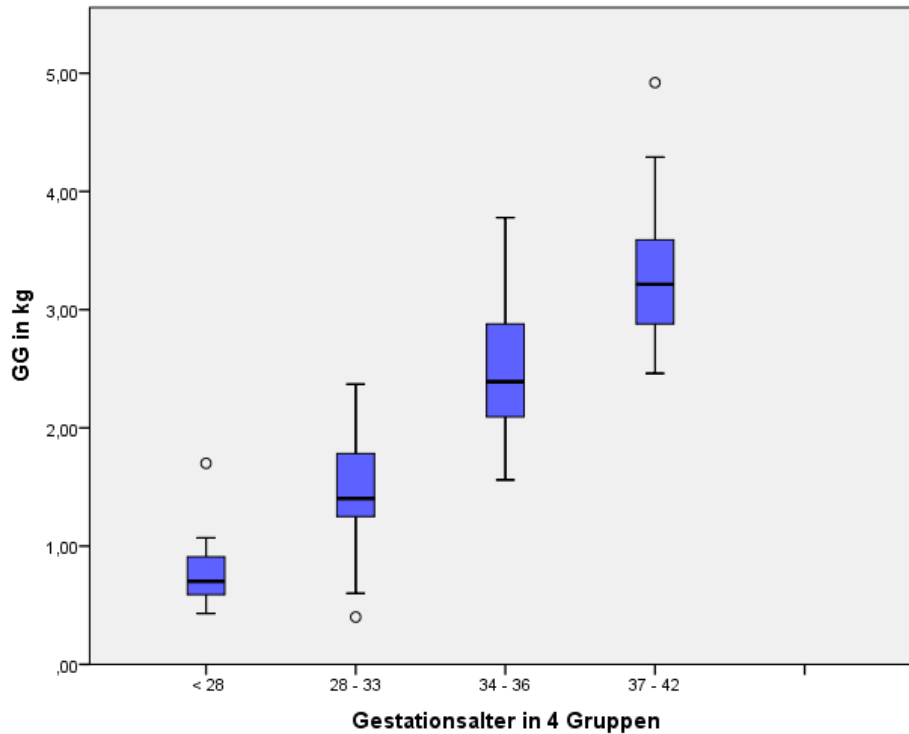


Abbildung 49: GG in Abhängigkeit vom GA

Der Korrelationskoeffizient „R“ nach Pearson beträgt 0,9. Der Betrag von R liegt fast bei 1, somit besteht ein sehr starker Zusammenhang zwischen GG und GA.

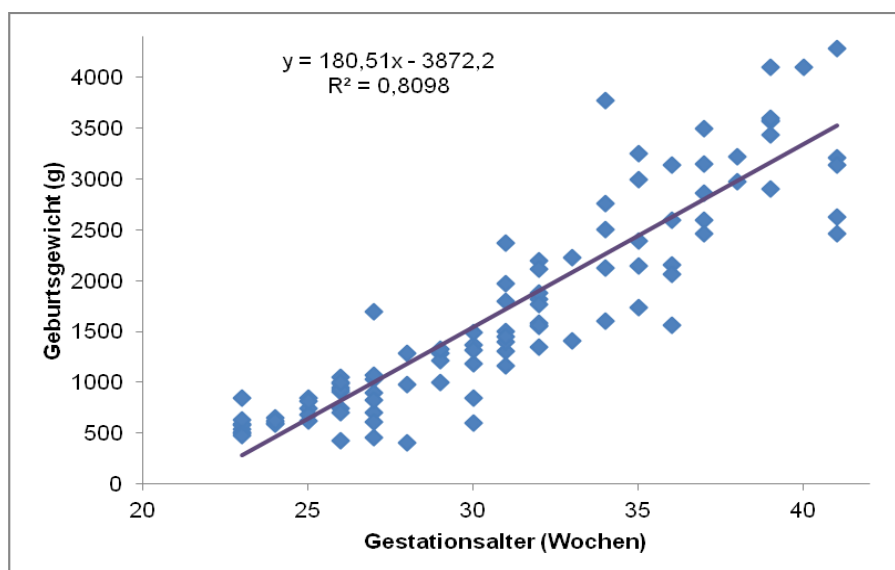


Abbildung 50: Korrelation des GG mit GA

Im Bezug auf die Morbidität konnte im Student's T-Test eine statistische Signifikanz mit der Wahrscheinlichkeit $p= 0,031$ festgestellt werden. Die Bedeutung liegt darin, dass die Morbidität in Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht signifikant höher ist als in normalgewichtigen Neugeborenen.

3.2.4 Zeitpunkt des Auftretens

Der durchschnittliche Zeitpunkt des Auftretens des ANV war bei allen Neugeborenen am zweiten Tag mit einer Streubreite von $\pm 7,02$. Der früheste Zeitpunkt des Auftretens war Tag eins und der späteste Tag 31.

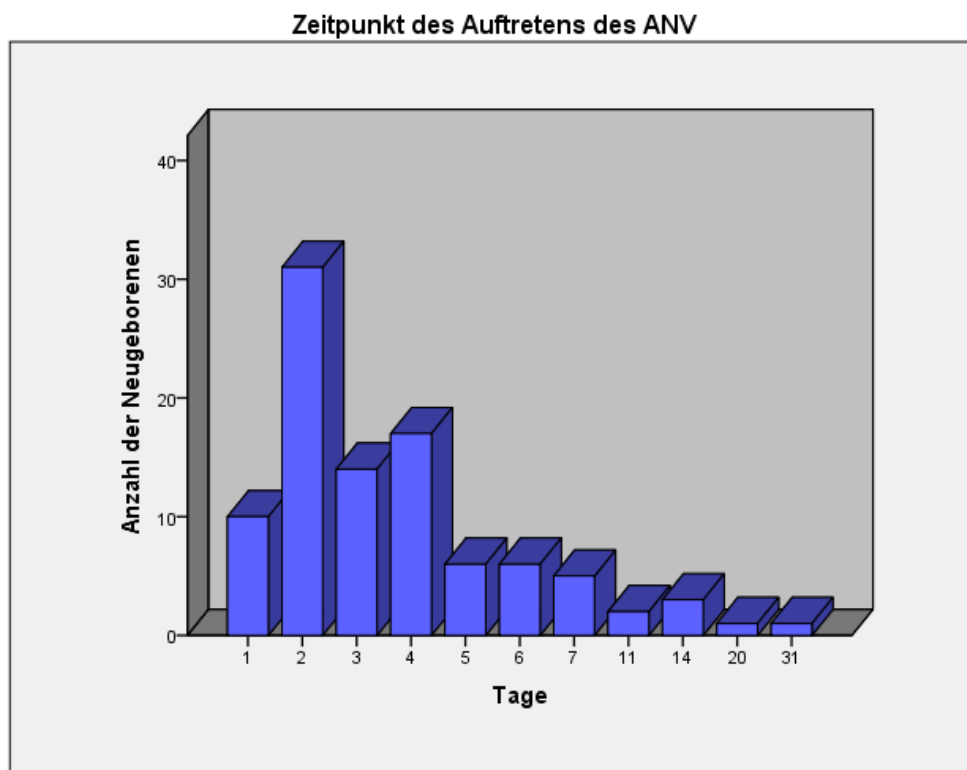


Abbildung 51: Zeitpunkt des Auftretens des ANV in Tagen

3.2.5 Diagnostische Nierenparameter

3.2.5.1 Urinausscheidung

Von den 101 untersuchten Neugeborenen hatten 39,6% ($n= 40$) eine normale Urinausscheidung. 35 Neugeborene (34,7%) wiesen eine Oligurie und 18 (17,8%) eine Anurie auf. Lediglich acht Neugeborene schieden mehr als 4 ml/kg/h (Polyurie) aus. In Summe lag demnach zu 52,5% ($n= 53$) eine verminderte bzw.

gar keine Harnausscheidung (Oligoanurie) vor und zu 47,5% (n= 48) bestand eine normale Ausscheidung bzw. eine Polyurie, welche im Sinne einer Wiederherstellung der renalen Integrität in der Erholungsphase auftrat.

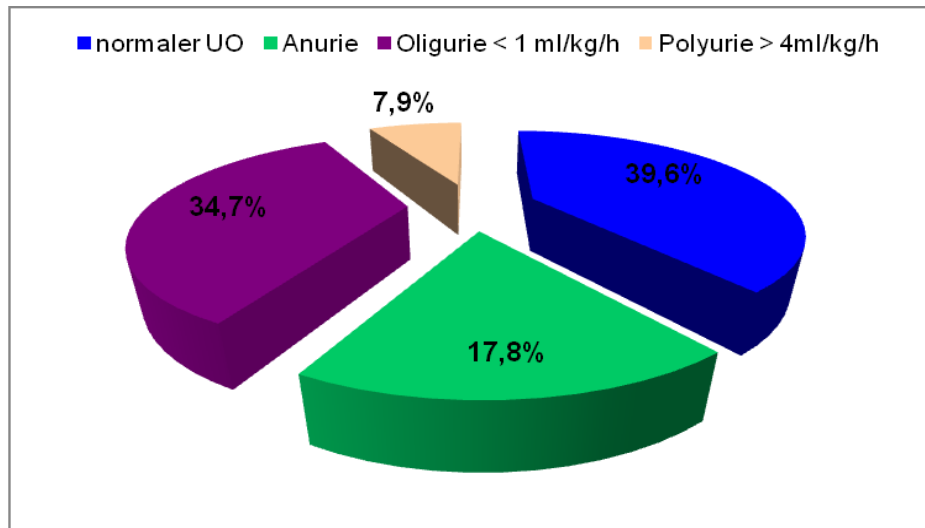


Abbildung 52: Urinausscheidung

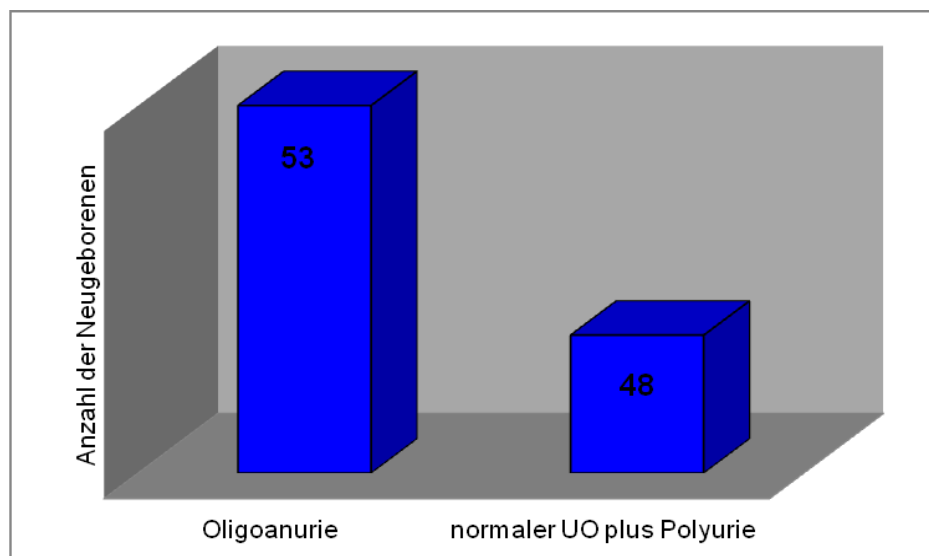


Abbildung 53: UO unterteilt in Oligoanurie und normalem UO bzw. Polyurie

Statistisch gesehen gibt es einen Zusammenhang zwischen der jeweiligen Urinausscheidung und der Sterblichkeit. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde die Wahrscheinlichkeit $p = 0,000$ berechnet. Es liegt somit ein hochsignifikantes Ergebnis vor. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass oligoanurische Neugeborene im Rahmen eines ANV eine höhere Mortalitätsrate aufweisen, als Neugeborene, welche keine verminderte oder fehlende Urinausscheidung haben.

Tabelle 35: Neonatales Outcome in Abhängigkeit des UO

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
tot	28 (75,7)	9 (24,3)	0,000
lebend	25 (39,1)	39 (60,9)	

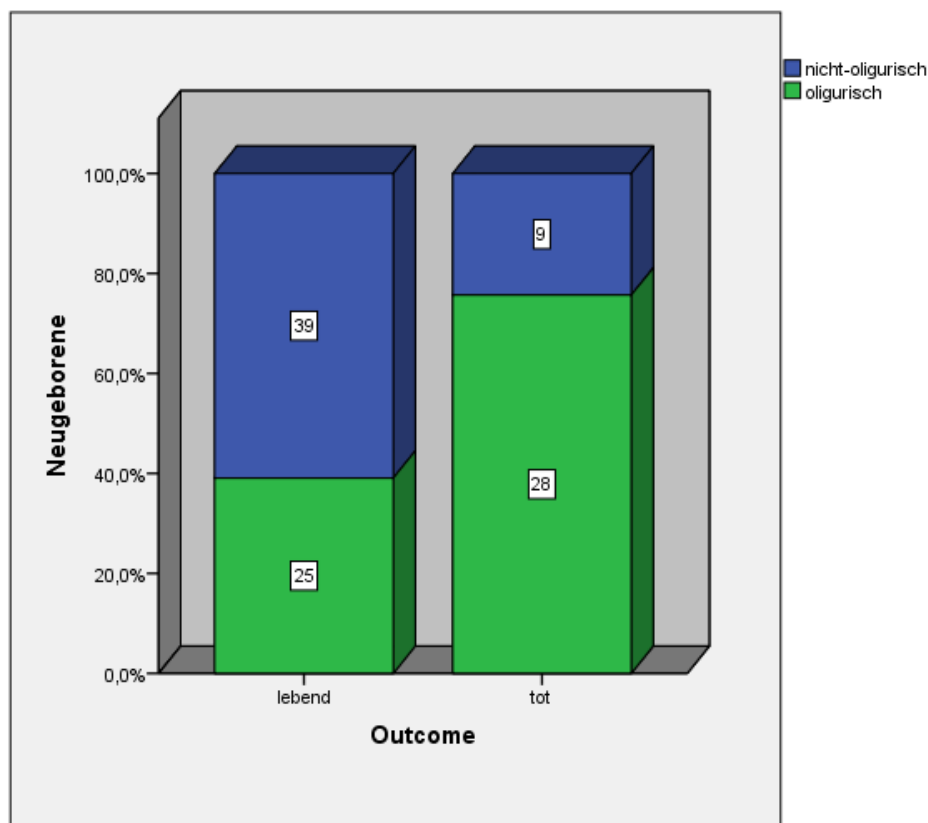


Abbildung 54: UO versus neonatales Outcome

3.2.5.2 Serumkreatinin

Der mittlere Serumkreatininspiegel aller 101 evaluierten Neugeborenen bis zum 28. Lebensstag betrug durchschnittlich 1,30 mg/dl mit einer Standardabweichung von $\pm 0,69$. Das niedrigste Serumkreatinin lag bei 0,40 mg/dl und das höchste bei 4,49 mg/dl. Ebenso wurde der Serumkreatininspiegel aller Neugeborenen im Bezug auf den höchsten Wert erfasst. Hier betrug der Mittelwert 1,60 mg/dl mit einer Standardabweichung von $\pm 0,88$. Der „niedrigste“ höchste Wert lag ebenfalls bei 0,40 mg/dl und der höchste bei 5,50 mg/dl.

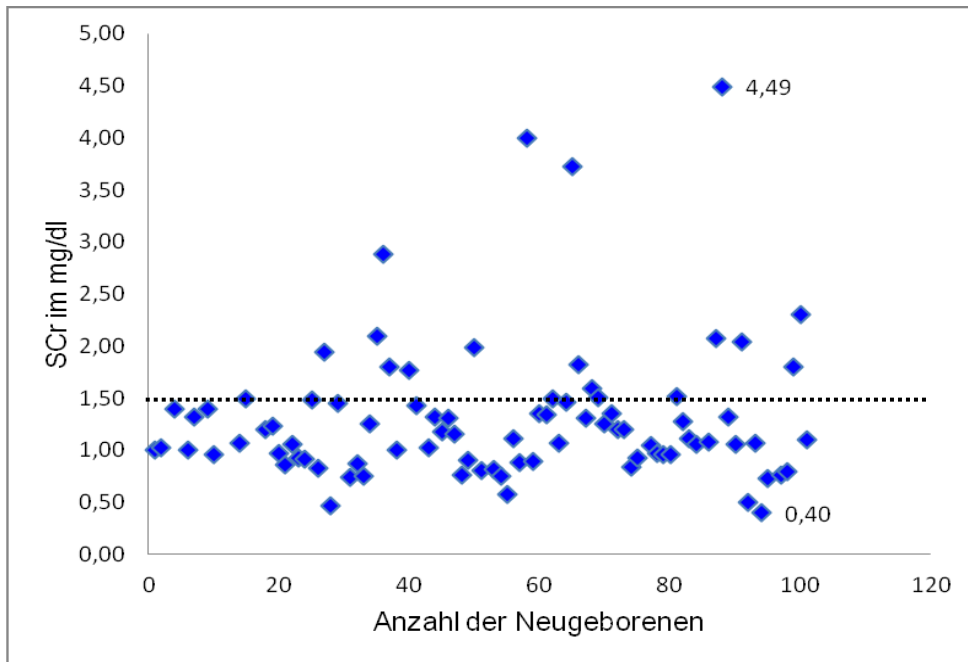


Abbildung 55: Darstellung der mittleren SCr - Werte aller Neugeborenen

Diese Graphik zeigt das pro Lebenstag durchschnittliche Serumkreatinin aller Neugeborenen in den ersten zwei Lebenswochen. Die schwarze gestrichelte Linie markiert den Cuf-Off des Serumkreatinins beim neonatalen ANV.

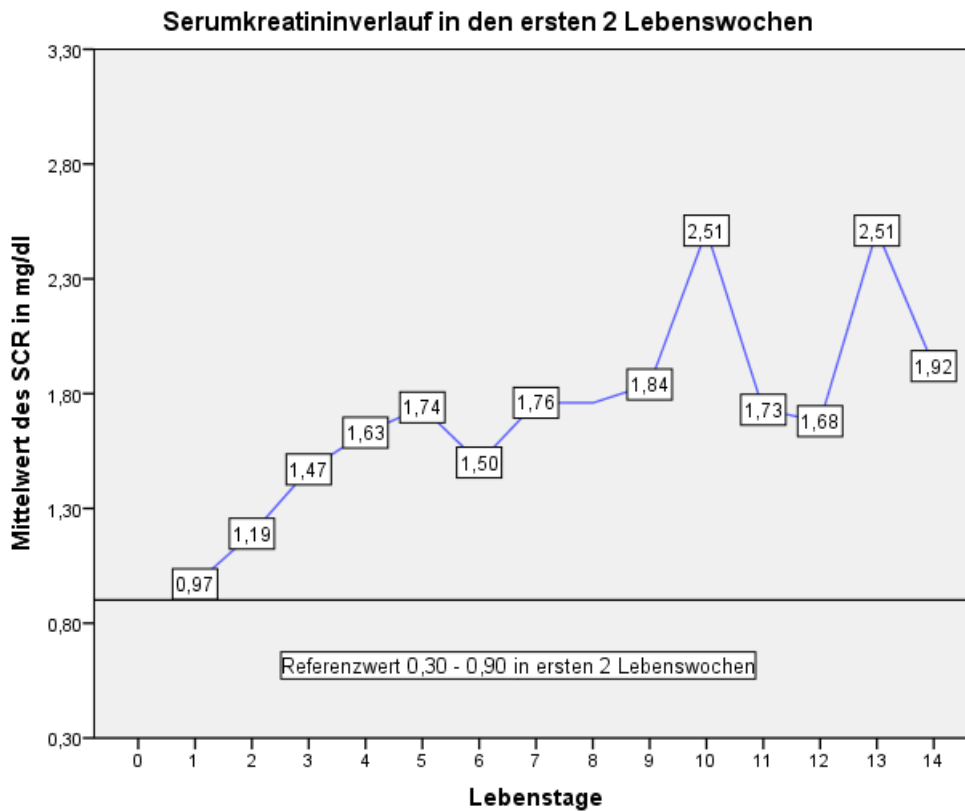


Abbildung 56: SCr in den ersten zwei Lebenswochen

Die Zweigipfeligkeit und der tendenziell schwankende Verlauf des Liniendiagramms entstanden aufgrund fehlender Serumkreatininwerte einiger Neugeborener in der Datenbank.

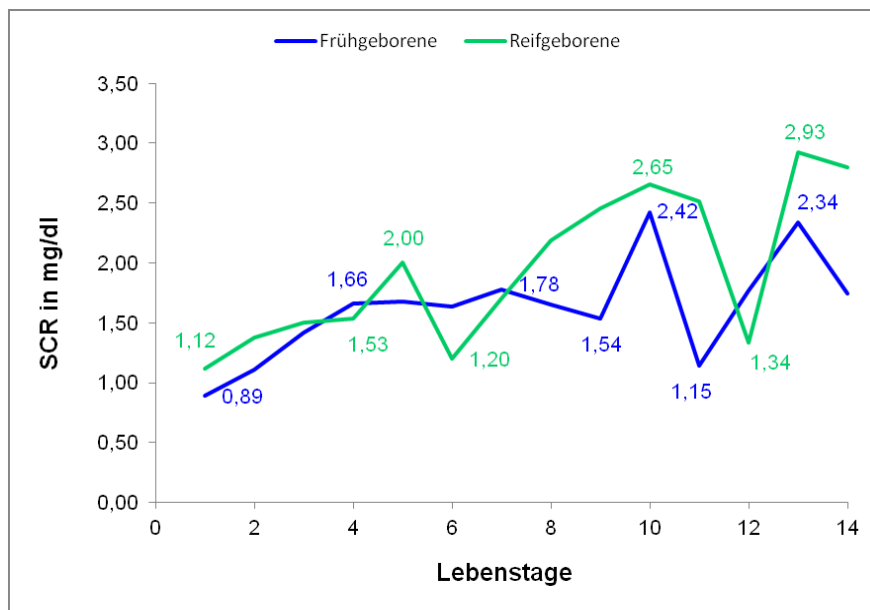


Abbildung 57: SCr Früh- und Reifgeborener in den ersten zwei LW

Weitere statistische Auswertungen würden aufgrund einer nicht allzu großen Anzahl von SCr-Werten zu unerwünschten Verzerrungen der Ergebnisse führen.

3.2.6 Geburtsmodus und Zwillingsgeburten

Von den 101 Neugeborenen kamen 19 (18,8%) spontan auf die Welt, 80 (79,2%) im Rahmen einer Sectio und zwei (2,0%) mittels Vakuumextraktion.

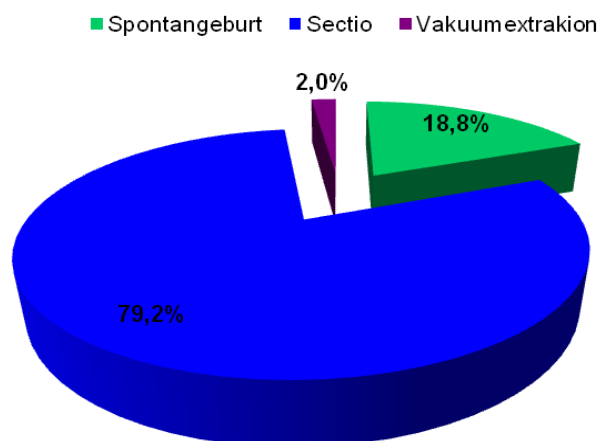


Abbildung 58: Geburtsmodus

Statistisch gesehen gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der jeweiligen Ausprägungsform des ANV (oligurisch vs. nicht-oligurisch) bzw. der Mortalität. Der Chi-Quadrat-Test ergibt beide Male nach Fischer Exakter die Wahrscheinlichkeit $p= 1,000$.

Tabelle 36: ANV bzw. neonatales Outcome in Abhängigkeit des Geburtsmodus

Variabel	Akutes Nierenversagen			
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	lebend	tot
Spontangeburt	10 (52,6)	9 (47,4)	11 (57,9)	8 (42,1)
Sectio	42 (52,5)	38 (47,5)	51 (63,7)	29 (36,3)
Vakuumentraktion	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100)	0 (0)
p-Wert	1,000		1,000	

Weiters gab es im gesamten Patientenkollektiv 21 Zwillinge (20,8%), wovon 14 (13,9%) dichorial-diamniot, vier (4,0%) monochorial-diamniot und drei (3,0%) monochorial-monoamniot waren. Bis auf drei Zwillingspaare entwickelte immer nur eines von ihnen ein ANV. Ein Paar und weitere vier Zwillinge verstarben an den Folgen des ANV. Insgesamt lässt sich innerhalb dieses Patientenkollektiv eine Mortalitätsrate von 29,6% ($n= 6$) errechnen. Eine Assoziation zwischen erhöhter Inzidenz- bzw. Mortalitätsrate und den Zwillingen war statistisch nicht nachweisbar.

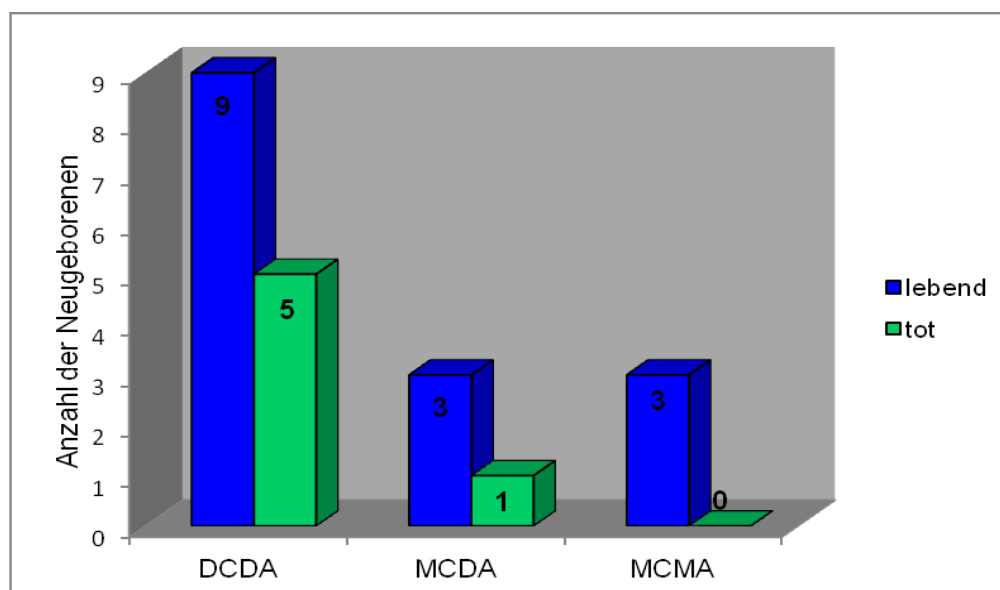


Abbildung 59: Outcome der Zwillinge mit ANV

Tabelle 37: Zusammenfassung ANV versus Patientencharakteristika

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Gestationsalter			
Frühgeborene	37 (45,7)	44 (54,3)	0,006
Reifgeborene	16 (80,0)	4 (20,0)	
Geschlecht			
Weiblich	19 (48,7)	20 (53,3)	0,549
Männlich	34 (54,8)	28 (45,2)	
Geburtsgewicht			
ELBW < 1000 g	16 (48,5)	17 (51,5)	0,076
VLBW 1000 - 1500 g	17 (85,0)	3 (15)	
LBW 1501 - 2000 g	8 (66,7)	4 (33,3)	
2001 - 2500 g	9 (75,0)	3 (25,0)	
> 2500 g	14 (58,3)	10 (41,7)	
Risikofaktoren			
Hämodynamische RF	12 (50,0)	12 (50,0)	0,781
Asphyxie	16 (69,6)	7 (30,4)	0,062
Sepsis	5 (27,8)	13 (72,2)	0,021
Hypoxie	7 (50,0)	7 (50,0)	0,842
Kong. Fehlbildungen	11 (78,6)	3 (21,4)	0,045
PDA	1 (16,7)	5 (83,3)	0,099
Obstruktive Uropathien	1 (50,0)	1 (50,0)	1,000
Therapeut. Management			
Konservativ	50 (51,0)	48 (49,0)	0,244
Nierenersatztherapie	3 (100)	0 (0)	
Neonatales Outcome			
tot	28 (75,7)	9 (24,3)	0,000
lebend	25 (39,1)	39 (60,9)	
Komplikationen			
Morbidität	44 (50,6)	43 (49,4)	0,340
Multiorganversagen	12 (52,2)	11 (47,8)	0,974
Medikamentengabe			
Indometacin	16 (36,4)	28 (63,6)	0,004
Lasix	29 (47,5)	32 (52,5)	0,220
Targocid	5 (20,8)	19 (79,2)	0,000
Actrapid	10 (50,0)	10 (50,0)	0,805

Tabelle 38: Zusammenfassung Outcome versus Patientencharakteristika

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	lebend	tot	
Gestationsalter			
Frühgeborene	52 (64,2)	29 (35,8)	0,727
Reifgeborene	12 (60,0)	8 (40,0)	
Geschlecht			
Weiblich	21 (53,8)	18 (46,2)	0,125
Männlich	43 (69,4)	19 (30,6)	
Geburtsgewicht			
ELBW < 1000 g	16 (48,5)	17 (51,5)	0,081
VLBW 1000 - 1500 g	17 (85,0)	3 (15)	
LBW 1501 - 2000 g	8 (66,7)	4 (33,3)	
2001 - 2500 g	9 (75,0)	3 (25,0)	
> 2500 g	14 (58,3)	10 (41,7)	
Risikofaktoren			
Hämodynamische RF.	17 (70,8)	7 (29,2)	0,385
Asphyxie	16 (69,6)	7 (30,4)	0,483
Sepsis	11 (61,1)	7 (38,9)	0,827
Hypoxie	8 (57,1)	6 (42,9)	0,603
Kong. Fehlbildungen	9 (64,3)	5 (35,7)	0,939
PDA	3 (50,0)	3 (50,0)	0,666
Obstruktive Uropathien	0 (0)	2 (100)	0,132
Therapeut. Management			
Konservativ	62 (63,3)	36 (36,7)	1,000
Nierenersatztherapie	2 (66,7)	1 (33,3)	
Komplikationen			
Morbidität	52 (59,8)	35 (40,2)	0,061
Multiorganversagen	10 (43,5)	13 (56,5)	0,024
Medikamentengabe			
Indometacin	33 (75,0)	11 (25,0)	0,033
Lasix	41 (67,2)	20 (32,8)	0,322
Targocid	17 (70,8)	7 (29,2)	0,385
Actrapid	10 (50,0)	10 (50,0)	0,166

Tabelle 39: Zusammenfassung aller signifikanten Resultate

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	Oligurisch	Nicht-oligurisch	
Gestationsalter			
Frühgeborene	37 (45,7)	44 (54,3)	0,006
Reifgeborene	16 (80,0)	4 (20,0)	
Risikofaktoren			
Sepsis	5 (27,8)	13 (72,2)	0,021
Kong. Fehlbildungen	11 (78,6)	3 (21,4)	0,045
Neonatales Outcome			
tot	28 (75,7)	9 (24,3)	0,000
lebend	25 (39,1)	39 (60,9)	
Medikamentengabe			
Indometacin	16 (36,4)	28 (63,6)	0,004
Targocid	5 (20,8)	19 (79,2)	0,000

Variabel	Akutes Nierenversagen		p-Wert
	lebend	tot	
Komplikationen			
Multiorganversagen	10 (43,5)	13 (56,5)	0,024
Medikamentengabe			
Indometacin	33 (75,0)	11 (25,0)	0,033

Variabel	AKIN/nRIFLE-Klassifikation					p-Wert
	No Risk	Risk	Injury	Failure	ESRD	
RF						
Asphyxie	0 (0)	0 (0)	3 (13,0)	18 (78,3)	2 (8,7)	0,000
Kong. FB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13 (92,9)	1 (7,1)	0,000
Outcome						
tot	3 (8,1)	4 (10,8)	11 (29,7)	19 (51,4)	0 (0)	0,000
lebend	20 (31,3)	17 (26,6)	9 (14,1)	13 (20,3)	5 (7,8)	

4 Diskussion

Diese epidemiologische Studie, basierend auf dem Thema des ANV bei Neugeborenen, wurde an der klinischen Abteilung für Neonatologie im LKH Graz bisher noch nie in dieser Form durchgeführt. Die Neuheit der retrospektiven Datenanalyse liegt darin, die Risikofaktoren der an ANV erkrankten Neugeborenen anhand des neuen Scoring-Systems nach nRIFLE/AKIN mit dem Schweregrad und der Mortalität in Beziehung zu setzen, um daraus eventuell Rückschlüsse im Bezug auf das neonatale Outcome zu ziehen.

Die Resultate zeigen, dass unter Anwendung der neuen Schweregrad-Klassifikation, im Vergleich zur Lehrbuch-Definition, eine bessere Identifikation des neonatalen ANV möglich ist. Zudem konnte die Hypothese, dass das ANV abhängig von Ursache und Schweregrad mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate assoziiert ist, mehrheitlich verifiziert werden.

4.1 Hauptzielgrößen

4.1.1 Inzidenz

Die Inzidenzrate des ANV auf der neonatalen Intensivstation im LKH Graz betrug unter Einbeziehung aller 101 Neugeborenen im Zeitraum von 2004 - 2013 3%. Würde man diese nun nach der Lehrbuch-Definition (74 Neugeborene) bzw. der AKIN/nRIFLE-Klassifikation (77 Neugeborene) berechnen, so ergäbe sich 2,2% bzw. 2,3%. Im Gegensatz dazu verzeichnete Mohkam et al. (55) in ihrer Publikation eine Inzidenzrate von 3,2% und 77,5%. Dieser beträchtliche Unterschied lässt sich in erster Linie durch das prospektives Studiendesign, die höhere Detektionsrate mittels nRIFLE-Kriterien sowie die viel größere Kohorte (904 Neugeborene) erklären.

Des Weiteren kann man eine zunehmende Inzidenz von 2007 bis 2012 beobachten, parallel dazu nahm auch die Mortalität zu. Diese synchrone Entwicklung lässt sich in erster Linie durch die höhere Überlebenschance unreifer Frühgeborener aufgrund der in den letzten Jahren verbesserten und modernisierten medizinischen Behandlungsstrategien erklären. Folglich überleben mehr schwerkranke Neugeborene, wodurch sich die Anzahl der an ANV

erkrankten Neugeborenen erhöht. Außerdem könnten die in diesem Zeitraum veröffentlichten epidemiologischen Studien bezüglich des ANV und die neu modifizierten RIFLE- bzw. AKIN-Kriterien in dieser Patientenpopulation ein neues Licht auf den tatsächlichen Krankheitswert des ANV geworfen haben. Dennoch ist das ANV immer noch mit einer hohen Mortalität assoziiert, welches sich in Abbildung 10 in der Zunahme der Mortalität widerspiegelt. Der plötzliche Abfall beider Beobachtungsgrößen im Jahr 2013 konnte nicht erklärt werden.

Auch Vachvanichsanong et al. (54) erörterten in ihrer Studie eine über Jahre steigende Inzidenz des ANV (6,4%) bei Neugeborenen, welche sich auf die heutzutage moderneren Therapiemöglichkeiten und besseren regionalen und präklinischen Infrastrukturen (Thailand) zurückführen lässt.

Moghal et al. (56) weisen in ihrer Veröffentlichung, verglichen mit anderen Altersgruppen, auf die höchste Inzidenzrate in der Neugeborenenpopulation hin. Ebenso schreiben Askenazi et al. (36), Neugeborene würden am häufigsten am ANV erkranken, gefolgt von Erwachsenen und Kindern.

4.1.2 Klassifikation und Stadieneinteilung

74 von 101 Neugeborenen erfüllten die Diagnosekriterien. Diese Unstimmigkeit liegt darin, dass eine eingeschränkte Harnausscheidung bei gleichzeitig fehlenden SCr-Werten nicht immer in der Datenbank dokumentiert wurde und/oder ein vom hausinternen Referenzbereich abweichendes Serumkreatinin (hausinternes SCr: Cut-off > 0,90 mg/dl vs. Lehrbuch-Definition: Cut-off > 1,5 mg/dl) schon als pathologisch und demnach als ANV gewertet wurde.

Die sensitivste und erfolgversprechendste Klassifikation für die Detektion des ANV war die AKIN/nRIFLE-Klassifikation mit 77 Neugeborenen. Danach folgte die altbewährte Lehrbuch-Definition mit 74 und schließlich die nRIFLE mit 70 Neugeborenen. Der Unterschied der einzelnen Definitionen war überraschender Weise nicht bedeutend. Der Grund für das schlechte Abschneiden der nRIFLE-Kriterien liegt neben dem retrospektiven Studiendesign schlicht und ergreifend darin, dass nicht bei jedem Neugeborenen SCr-Werte vorhanden waren und/oder Baseline- bzw. Referenzwerte zur Berechnung des Schweregrads fehlten. In der kombinierten AKIN/nRIFLE-Klassifikation wurden aufgrund der strengeren

Kriterien im Stadium 1 nach AKIN (SCr-Anstieg um mindestens 0,3 mg/dl) weitere sieben Patienten detektiert.

In die Auswertung wurden alle 101 Neugeborenen aufgenommen und unter Verwendung der kombinierten AKIN/nRIFLE-Klassifikation in die jeweiligen Stadien eingeteilt. So hatten 23,8% der untersuchten Neugeborenen eine normale Nierenfunktion („No Risk“-Patienten) und 76,2% entwickelten ein ANV. 20,8% der Neugeborenen wiesen den Schweregrad 1 „Risk“, 19,8% den Grad 2 „Injury“ und 35,6% den Grad 3 „Failure“ auf.

Bisher wurde nur eine Studie durchgeführt, welche die neonatalen RIFLE-Kriterien bei Neugeborenen untersuchte. In der Studie von Mohkam et al. (55) wurden 77,5% aller Neugeborenen mit ANV diagnostiziert. 43% Patienten erfüllten die „Risk“-, 51% die „Injury“- und 6% die „Failure“-Kriterien. Hingegen lag die Inzidenz gemäß Lehrbuch-Definition nur bei 3,2%. Demzufolge versprachen die nRIFLE-Kriterien sehr guten Erfolg bei der Identifikation des ANV in der Neugeborenenpopulation.

Eine andere Studie von Morgan et al. (57) wendeten die pRIFLE-Kriterien für die Klassifikation des neonatalen ANV an. Bei 64% der Neugeborenen trat ein ANV auf. Die prozentuelle Aufteilung in die Schweregrade betrug 55% für Grad 1, 20% für Grad 2 und 25% für Grad 3.

4.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Das prärenale ANV war zu 60,4% die häufigste Ausprägungsform in dieser Studie. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien, sowohl Youssef et al. (58) als auch Vogt et al. (8) kamen bei ihren Untersuchungen zum selben Schluss. Gegensätzlich hierzu schreiben Mortazavi et al. (38), renale Ursachen würden häufiger zum ANV führen als prärenale (52,3% versus 42,4%).

In der Literatur wird mehrmals die Meinung vertreten, dass das ANV bei kritisch kranken Neugeborenen von multifaktorieller Genese ist. (41, 56, 59). Insofern gestaltete es sich in dieser Studie schwierig, die tatsächliche Krankheitsursache zu determinieren. Neugeborene mit Komorbiditäten wurden auf die schwerwiegendste Erkrankung gescreent, welche eine Beeinträchtigung der

renalen Funktionsleistung zur Folge haben könnte. So waren hämodynamische Faktoren (arterielle Hypotonie und Hypovolämie) mit 23,8% die häufigsten Risikofaktoren, gefolgt von postnataler Asphyxie mit 22,8% und Sepsis mit 17,8%. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine italienische Studie von Ottonelli et al. (60), bei der Hypotonie und Hypovolämie am häufigsten auftrat, gefolgt von Hypoxie. Ebenso stimmten diese Resultate mit jenen von Subramanian et al. (61) überein.

Dagegen stehen unterschiedliche Meinungen anderer Studien. Am häufigsten findet man Sepsis und postnatale Asphyxie in der Literatur. Dann gehen die Meinungen auseinander. Zum Beispiel lässt sich aus den Veröffentlichungen von Momtaz et al. (29) und Vachvanichsanong et al. (54) entnehmen, dass Sepsis mit 77,5% bzw. 30,9% die am häufigste zugrunde liegende Ursache war, gefolgt von Hypovolämie mit 46,9% bzw. 18,7%. Allerdings nahm die Asphyxie in den beiden Studien mit nur 4% bzw. 11,5% den vorletzten Platz ein. Gegensätzlich hierzu fand man diese in der Studie von Mortazavi et al. (38) und Airede et al. (62) mit jeweils 29,8% und 53,4% an erster Stelle, wiederum gefolgt von der Sepsis.

Man kann also schlussfolgern, dass Asphyxie, Sepsis, hämodynamische und ischämische Prozesse die relevantesten und am stärksten gewichteten Faktoren sind, welche die neonatale Nierenfunktion negativ beeinflussen. Das seltene Auftreten des ANV infolge obstruktiver Uropathien, kongenitaler Fehlbildungen und kardialer Ereignisse (z.B. PDA, Herzinsuffizienz etc.) ist allen epidemiologischen Studien gemein. Demnach entsprechen die in diese Analyse aufgenommenen Ätiologien jenen in der Literatur.

4.1.4 Schweregrad mit NEUHEITSSCHARAKTER

Die Hypothese dieser retrospektiven Studie war es, zu evaluieren, ob die Krankheitsursachen mit dem Schweregrad nach nRIFLE/AKIN korrelieren. Bisher wurden die RILFE-Kriterien in keiner Studie in Bezug auf die Ätiologien validiert. Sehr wohl gibt es Studien bei Kindern und Erwachsenen, in welche man versuchte, Zusammenhänge zwischen anderen Einflussparametern und der RIFLE-Klassifikation aufzudecken. In diesem Kontext wurde in einem systemischen Review von Slater et al. (63) eine widersprüchliche Assoziation zwischen pRIFLE und Mortalität, Krankenhausaufenthaltsdauer und der

Nierenfunktionsmessung gefunden. Näher wurde in diesem Review jedoch nicht eingegangen.

In der vorliegenden Studie konnte bei zwei Krankheitsursachen ein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden. Hierbei korrelierten kongenitale Fehlbildungen und Asphyxie mit zunehmenden Schweregrad. Das Ergebnis war beide Male hochsignifikant ($p= 0,000$). Es lässt sich schlussfolgern, dass beide Ursachen mit einer schlechten Prognose assoziiert sind. Knapp ein Drittel der Neugeborenen mit postnataler Asphyxie verstarben. Die Mortalität innerhalb der Neugeborenen mit kongenitalen Fehlbildungen betrug 35,7%. Die restlichen Risikofaktoren waren mit niedrigen Schweregraden assoziiert. Man kann demnach erkennen, dass renale Ursachen insgesamt einen schlechteren klinischen Verlauf prognostizieren als prärenale oder postrenale.

Durkan et al. (64) weisen in ihrer Studie ebenso auf ein prognostisch schlechtes Outcome bei postasphyktischen Neugeborenen mit ANV, insbesondere bei denen mit Oligurie, hin.

Des Weiteren wurden die Schweregrade nach nRIFLE mit der Mortalität in Korrelation gesetzt. Hierbei zeigte der Vergleich „No Risk“ mit den jeweiligen Schweregraden („Risk“, „Injury“ und „Failure“) signifikante Ergebnisse. Neugeborene mit dem Schweregrad 1 („Risk“) hatten demnach ein 1,07-mal höheres Risiko zu versterben als Neugeborene ohne ANV. Ebenfalls verstarben Neugeborene mit „Injury“ bzw. „Failure“ 8,56-mal bzw. 7,82-mal häufiger.

Parallel hierzu gibt es zwei vergleichbare Studien, in welcher die RIFLE- und die pRIFLE-Kriterien angewandt wurden. Ricci et al. (65) berechneten im Rahmen ihres systemischen Reviews hinsichtlich der Mortalität eine Odds Ratio von 2,4, 4,15 und 6,37 für die jeweiligen Schweregrade (Risk, Injury, Failure). 2007 resultierte aus den Ergebnissen von Akcan-Arikan et al. (66) ebenfalls ein stufenweiser Anstieg des Mortalitätsrisikos, ausgehend vom geringsten Schweregrad (2,9 vs. 3 vs. 3).

4.1.5 Outcome

In der vorliegenden Studie wurden 58,4% mit normaler Nierenfunktion entlassen, 4,95% entwickelten ein chronisches Nierenversagen, von denen alle

Neugeborenen eine kongenitale Fehlbildung hatten, und 36,6% verstarben. Ähnlich war die prozentuelle Häufigkeitsverteilung in der Publikation von Mortazavi et al. (38), folglich erholten sich 76,2% Patienten vom ANV, 3,3% wurden mit einer Beeinträchtigung der Niere (polyzystische Niere, bilaterale renale Hypoplasie) entlassen, ein Fünftel (20,5%) verstarb.

Wie man hier erkennen kann, besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen kongenitalen Fehlbildungen und renaler Funktionsbeeinträchtigung. In diesem Kontext lässt sich eine Studie finden, welche publiziert, dass Neugeborene mit kongenitalen Fehlbildungen des Urogenitaltrakts tatsächlich ein höheres Risiko aufweisen eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln. (20)

Eines der drei Neugeborenen, welche alle dialysiert wurden, verstarb an den Folgen des Multiorganversagens. Alle drei wiesen wiederum eine kongenitale Fehlbildung auf (autosomal- rezessiven Nierenerkrankung, renal-tubulären Nierendysgenese, multizystisch dysplastische Nieren).

In der Literatur existieren ähnliche Ergebnisse, so berichtete eine thailändische Studie (30) von einem Todesfall nach Peritonealdialyse. Auch in der Veröffentlichung von Sizun et al. (67) wurde eine 100% Mortalität nach erfolgreicher Peritonealdialyse und Wiedererlangen eines normalen Wasser- und Elektrolythaushalts postuliert. Eine weitere Studie verzeichnete eine Mortalität von 35% unter den dialysierten Neugeborenen. 30% dieser Patienten erhielten ein Jahr später wieder eine Dialyse und 9% entwickelten eine chronische Niereninsuffizienz. (68)

4.1.6 Mortalität

In dieser Studie betrug die Mortalitätsrate basierend auf die nRIFLE/AKIN-Klassifikation 36,6%. Gemäß Lehrbuch-Definition lag sie bei 44,6%. Laut Mohkam et al. (55) habe der Vergleich der beiden Definitionen einen signifikanten Unterschied ergeben. Demnach zeigte sich eine Mortalität von 61,5% nach Lehrbuch-Definition und eine von 21,7% nach nRIFLE-Kriterien ($p = 0,001$).

Daraus lässt sich mittels neuen Scoring-Systems auf eine effizientere Identifikation des neonatalen ANV schließen, welches gleichzeitig das Outcome verbessert. Denn mit den verschärften Kriterien können schon früh geringe

Beeinträchtigungen der Nierenleistung erfasst und rechtzeitig entgegengesteuert werden.

In der vorliegenden Studie war die Sterblichkeitsrate (36,6%) mit einer Oligurie ($p=0,000$) und einem Multiorganversagen ($p=0,024$) signifikant assoziiert. Die meisten Todesfälle waren unter Frühgeborenen (78,4%) und untergewichtigen Neugeborenen (64,9%). Welches Ereignis schließlich zum Tod führte, war in dieser Studie nicht eindeutig eruierbar. Dennoch entwickelten viele Neugeborene ein Multiorganversagen, von welchen 56,5% an dessen Folgen verstarben.

Laut Csaicsich et al. (42) verstarb nur ein Neugeborenes am ANV, die anderen verstarben an einer Sepsis. Allerdings waren das Multiorganversagen, die Frühgeburtlichkeit sowie die Oligoanurie signifikante Risikofaktoren für die Mortalität. Die Sterblichkeitsrate (70%) in der ebengenannten Studie war fast doppelt so hoch wie in dieser Studie. Grund dafür könnte der selektive Einschluss von ausschließlich Frühgeborenen gewesen sein.

Ähnliche Sterbeziffern, wie in dieser Studie, verzeichneten Momatz et al. (29) und Vachvanichsanong et al. (54) (36,7% bzw. 38,8%). In beiden Studien war Sepsis die häufigste Todesursache. In der erstgenannten Studie wiesen 77,7% der Verstorbenen eine Oligurie auf. In der zweiten war nur die Ätiologie ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität.

In anderen Studien stellten neben der Sepsis der Bedarf einer mechanischen Ventilation und das Geburtsgewicht signifikante Risikofaktoren für die Sterblichkeit dar. (55, 58) In der Publikation von Jetton et al. (69) geht hervor, dass sehr untergewichtige Neugeborene, welche einen kardiopulmonalen Bypass oder eine ECMO benötigten, ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko hatten.

86,1% der Neugeborenen hatten mehr als eine Krankheit, dieses Ergebnis deckt sich mit verschiedenen anderen Studien, sowohl Mortazavi et al. (38) als auch Youssef et al. (58) konnten eine hohe Komorbidität in den untersuchten Neugeborenen feststellen (85,4% bzw. 51,9%).

4.2 Nebenzielgrößen

4.2.1 Geschlecht

Das in dieser Studie berechnete Geschlechterverhältnis männlich: weiblich betrug 1,6:1, welches mit dem in der Literatur übereinstimmt. Sowohl Youssef et al. (58), als auch Mortazavi et al. (38) kamen in ihren Untersuchungen auf den selben Schluss, demnach betrug das Geschlechterverhältnis 1,3:1 bzw. 2:1. Airede et al. (62) berichteten sogar von einem dreifachen Verhältnis (3,3:1) und führte diese Geschlechterungleichheit auf die bei männlichen Neugeborenen höhere Anfälligkeit für bestimmte perinatale Krankheiten wie Sepsis oder Atemnotsyndrom zurück.

Entgegen diesen Ergebnissen lieferten die Ergebnisse von Momtaz et al. (29) eine überwiegende Mehrheit der weiblichen Neugeborenen (7:1), welche am ANV erkrankt sind. In der eben genannten Studie war das Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität ebenso in der Studie von Mortazavi et al. (38). In den anderen Studien (30, 42, 55, 58) sowie in dieser hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf die Mortalität.

4.2.2 Gestationsalter

Man konnte einen deutlichen Unterschied im Bezug auf den Anteil der Früh- versus Reifgeborener erkennen. Demnach waren 80,2% „preterm“ und 19,8% „term“. Die Mehrheit der Literatur beschreibt ebenso eine höhere Inzidenz des ANV bei Frühgeborenen als bei Reifgeborenen. (42, 54, 58)

Studien haben gezeigt, dass die Frühgeburtlichkeit als alleiniger Risikofaktor aufgrund der unzureichenden Nierenreifung für das Auftreten des ANV verantwortlich gemacht werden kann. (70–72)

Ein signifikantes Ergebnis konnte beim Vergleich der Harnausscheidung beider Gruppen (preterm vs. term) gemacht werden. Statistischen Tests zufolge hatten mehr Reifgeborene eine Oligurie bzw. Anurie als Frühgeborene. Es besteht in der Literatur diesbezüglich Konsens, dass Frühgeborene eine normale oder sogar eine erhöhte Urinausscheidung aufweisen. Grund dafür sind die noch sehr unterentwickelte Nierentubuli. (22) Zudem haben Neugeborene generell ein nicht-oligurisches Nierenversagen, da der Körperflüssigkeitsgehalt größer als der von Erwachsenen ist. (73)

Cataldi et al. (72) und Koralkar et al. (74) postulierten eine erhöhte Mortalität bei Frühgeborenen mit ANV, welche mit den Ergebnissen dieser Auswertung kongruierte.

4.2.3 Geburtsgewicht

Im Bezug auf das Geburtsgewicht konnte weder in dieser Studie noch in einer anderen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Inzidenz des ANV bei Neugeborenen gezeigt werden. Ebenso war das Geburtsgewicht nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Lediglich eine signifikant lineare Korrelation zwischen Gewicht und Gestationsalter war nachweisbar, welche auch in der Literatur beschrieben wird.

Koralkar et al. (74) hingegen schreiben, dass das Geburtsgewicht, vor allem das sehr niedrige Geburtsgewicht (VLBW), sowie das Gestationsalter einen signifikanten Prädiktor für die Mortalität darstellen, weshalb diesem vulnerablen Patientengut besondere Aufmerksamkeit und Sorgfalt geschenkt werden muss.

4.2.4 Urinausscheidung

Bezüglich der Harnausscheidung herrschen in der Literatur verschiedene Meinungen. Wie in der Studie von Momtaz et al. (30) und Csaicsich et al. (43), überwiegte auch in dieser Analyse der Anteil der oligurischen Neugeborenen mit 52,5%. Auch Mortazavi et al. (39) kamen mit 72,2% für Oligurie zum selben Ergebnis.

Gegensätzlich dazu stehen die Meinung von Youssef et al. (59), die eine Oligurie nur in 29,6% der Fälle detektierten und Karlowicz et al. (60), welche das nicht-oligurische ANV als häufigste Form protokollierten, meist assoziiert mit asphyktischen Reifgeborenen.

4.2.5 Serumkreatinin und neue Biomarker

Mangels Serumkreatininwerte konnten sich keine statistisch relevanten Aussagen im Bezug auf Klinik oder Mortalität treffen lassen. Askenazi et al. (75) untersuchten den Zusammenhang zwischen Serumkreatinin und Mortalität in ihrer Studie. Tatsächlich stellten sie fest, dass ein Anstieg des Serumkreatinins von 1

mg/dl in sehr untergewichtigen Neugeborenen das Mortalitätsrisiko beinahe verdoppelte.

Dennoch ist das Serumkreatinin in vielen Aspekten kein zuverlässiger und vor allem sehr später Indikator für ein renales Geschehen. Eine Diagnose des ANV mittels Biomarkern zu einem früheren Zeitpunkt (Stunden, sogar Tage bevor eine Oligoanurie oder ein erhöhtes SCr detektierbar sind), würde neue Perspektiven in der Prävention, Therapie und Outcome des ANV hervorrufen. (23) Nach aktuellem Stand der medizinischen Wissenschaft ist vor allem NGAL neben Interleukin-18, Serumcystatin C, Osteopontin etc. der vielversprechendste nicht-invasive Biomarker. (76) Plasma- und Serum-NGAL wurde insbesondere bei Neugeborenen, welche eine kardiopulmonale Bypass- Operation bedurften, auf ihre prognostische Aussagekraft evaluiert. In einer Studie von Krawczeski et al. (77) konnte gezeigt werden, dass das Plasma- und Serum-NGAL schon zwei Stunden nach kardiopulmonalem Bypass hochreguliert und messbar war und ein ANV mit 90%iger Sensitivität und Spezifität prognostiziert werden konnte.

Bis diese neuen innovativen Biomarker im Klinikalltag eingesetzt werden können, müssen diese im Rahmen weiterer Studien auch auf prognostische Endpunkte, wie chronisches Nierenversagen oder Mortalität validiert werden, da ansonsten der Einsatz aufgrund des hohen Kostenaufwandes nicht gerechtfertigt ist. (20)

4.3 Limitationen der Studie

1. Ein limitierender Faktor für die Aussagekraft der vorliegenden Studie war das retrospektive Studiendesign, wodurch sich eine gewisse Datenselektivität ergab. Aufgrund fehlender Daten konnten nicht alle Neugeborenen in die Studie aufgenommen werden, weshalb ein relativ kleines Patientenkollektiv entstand. Dies könnte Grund für etwaige statistische Verzerrungen von Ergebnissen sein. Ebenso waren bei den untersuchten Neugeborenen nicht immer beide Diagnosekriterien (SCr und UO) vorhanden, weshalb sich, insbesondere beim SCr, wenig repräsentative Ergebnisse bzw. Diagramme darstellen ließen.

2. Es handelte sich bei diesem untersuchten Kollektiv um eine heterogene Patientengruppe mit Komorbiditäten. Bei homogenem Patientenkollektiv könnte man diese Confounder (= Störgrößen) umgehen und es hätten eventuell mehr statistisch signifikante Zusammenhänge exploriert werden können.

3. Wegen bis zuletzt fehlender standardisierter Definitionen des ANV bei Neugeborenen und unterschiedlichen Cut-off-Werten des Serumkreatinins, war ein zuverlässiger Vergleich im Bezug auf Inzidenz, Schweregrad sowie Outcome mit anderen Studien nur eingeschränkt möglich.

4.4 Konklusion

Diese Studie zeigt, dass die nRIFLE/AKIN-Klassifikation ein vielversprechendes Scoring-System zur Identifikation des ANV bei Neugeborenen darstellt. Zumal schon geringe Beeinträchtigungen der renalen Funktionsleistung anhand dieser Klassifikation detektiert werden können. Zudem ist sie ein gutes klinisches Werkzeug mit hoher prognostischer Aussagekraft, da der Schweregrad des ANV mit erhöhter Mortalität der Neugeborenen korreliert. Renale Krankheitsursachen, wie Asphyxie oder kongenitale Fehlbildungen, sind mit einem höhergradigen Score und somit mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dennoch führt die Tatsache, dass das Serumkreatinin und die Urinausscheidung (bei nicht-oligurischen Neugeborenen) ein nicht sensitiver bzw. repräsentativer Indikator einer eingeschränkten Nierenfunktion ist, zu dem Bestreben zuverlässigere nicht-invasive Biomarker zu finden.

Die Durchführung von mehreren epidemiologischen Studien, insbesondere prospektiver multizentrische Studien mit homogenen Patientenkollektiv unter

Verwendung des neuen Klassifikationssystems, ist von höchster klinischen Relevanz, um evidenzbasierte Aussagen über Epidemiologie, klinischen Verlauf sowie Kurz- und Langzeit-Outcome zu treffen.

5 Literaturverzeichnis

1. Harnack Gv, Koletzko B. Kinder- und Jugendmedizin. 14., vollst. aktualisierte Aufl. Berlin [u.a.]: Springer; 2013. (Springer-Lehrbuch).
2. Hoffmann GF, Lentze MJ, editors. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4., vollst. überarb. Aufl. Berlin: Springer; 2014.
3. Miall LS, Henderson MJ, Turner AJ, Brownlee KG, Brocklebank JT, Newell SJ et al. Plasma Creatinine Rises Dramatically in the First 48 Hours of Life in Preterm Infants. PEDIATRICS 1999; 104(6):e76-e76.
4. Österreich - Neugeborenensterblichkeit; 2015 [cited 2015 May 7]. Available from: URL:<http://knoema.de/atlas/%C3%96sterreich/Neugeborenensterblichkeit>.
5. Neonatologie - Definition - gesundheit.de [cited 2015 May 8]. Available from: URL:<http://www.gesundheit.de/lexika/medizin-lexikon/neonatologie>.
6. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Bartmann P. Pädiatrie. 4. vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).
7. Roos R, Genzel-Boroviczeny O, Proquitté HM. Checkliste Neonatologie. 4., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
8. Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant. 8. ed. Philadelphia, Pa.: Mosby Elsevier; 2006.
9. Polin RA, Fox WW, Abman SH. Fetal and Neonatal Physiology: Expert Consult (2-Volume Set). 4. Aufl. s.l.: Elsevier Health Care - Major Reference Works; 2011. Available from: URL:<http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1430467>.
10. Jorch G, Hübler A. Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. Stuttgart: Thieme; 2010.
11. Sadler TW, Langman J, Drews U. Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003.
12. Obladen M, Maier RF. Neugeborenenintensivmedizin: Evidenz und Erfahrung. 7., vollständig überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2006.

13. Schmidt RF, Lang F, Thews G, Schmidt-Lang-Thews, editors. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie. 29., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin; 2005. (Springer-Lehrbuch).
14. Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
15. Horn F, Moc I. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 5., korrigierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.
16. Behrends JC. Physiologie. 2., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).
17. Moniz CF, Nicolaides KH, Bamforth FJ, Rodeck CH. Normal reference ranges for biochemical substances relating to renal, hepatic, and bone function in fetal and maternal plasma throughout pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* 1985; 38(4):468–72.
18. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Bruneau M, Trivin F. Blood chemistry of normal human fetuses at midtrimester of pregnancy. *Pediatr. Res.* 1987; 21(6):579–83.
19. Davison JM, Dunlop W, Ezimokhai M. 24-HOUR CREATININE CLEARANCE DURING THE THIRD TRIMESTER OF NORMAL PREGNANCY. *BJOG:An international journal of O&G* 1980; 87(2):106–9.
20. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol* 2014; 41(3):487–502.
21. Herold G. Innere Medizin 2012: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.; 2012.
22. Libório AB, Branco, Klébia Magalhães Pereira Castello, Torres de Melo Bezerra, Candice. Acute kidney injury in neonates: from urine output to new biomarkers. *Biomed Res Int* 2014; 2014:601568.
23. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age ≤ 32 weeks. *Pediatric Nephrology* 2000; 15(1-2):119–24.

24. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr. Res.* 1994; 36(5):572–7.
25. Avner ED, editor. Normal neonates and maturation development of homeostatic mechanism [In: Ichakawa I: *Pediatric textbook of fluids and electrolytes*]. Baltimore, London: Williams & Wilkins; 1990, p 109.
26. Bokenkamp A, Domanetzki M et al. Reference values for cystatin C serum concentration in children. *Pediatr Nephrol.*; 1998; 12(2):125–9.
27. Dörner K, Battista H. *Klinische Chemie und Hämatologie*. 6., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006: 445. (Taschenlehrbuch).
28. Gomella TL, Cunningham MD, editors. *Neonatology: Management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs*. 5th ed. New York: Appleton & Lange; 2004. (A Lange clinical manual).
29. Momtaz HE, Sabzehei MK, Rasuli B, Torabian S. The main etiologies of acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. *J Clin Neonatol* 2014; 3(2):99–102.
30. Vachvanichsanong P, McNeil E, Dissaneewate S, Dissaneewate P, Chanvitan P, Janjindamai W. Neonatal acute kidney injury in a tertiary center in a developing country. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(3):973–7.
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter. Suppl.* 2012; (2):1–138.
32. Universitätsklinikum Leipzig. Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie - Sektion Nephrologie [cited 2015 May 14]. Available from: URL:http://nephrologie.uniklinikum-leipzig.de/nephrologie.site,postext,das-nierenversagen,a_id,608.html.
33. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2):R31.
34. KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen - Springer [cited 2015 May 11]. Available from: URL:<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11560-013-0752-1>.

35. Ricci Z, Ronco C. Neonatal RIFLE. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(9):2211–4.
36. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Goldstein SL. Acute kidney injury in critically ill newborns: what do we know? What do we need to learn? *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(2):265–74.
37. Bezerra, Candice Torres de Melo, Vaz Cunha LC, Libório AB. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(4):901–9.
38. Mortazavi F, Hosseinpour Sakha S, Nejati N. Acute kidney failure in neonatal period. *Iran Journal of Kidney Diseases* 2009 Jul; 3(3):136–40.
39. Norman ME, Asadi FK. A prospective study of acute renal failure in the newborn infant. *Pediatrics.* 1979 Mar; 63(3):475–9.
40. Stapleton FB, Jones DP, Green RS. Acute renal failure in neonates: Incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1(3):314–20.
41. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004 Apr; 28(2):112-23.
42. Csaicsich D, Russo-Schlaff N, Messerschmidt A, Weninger M, Pollak A, Aufricht C. Renal failure, comorbidity and mortality in preterm infants. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2008; 120(5-6):153–7.
43. Guignard JP, John EG. Renal function in the tiny, premature infant. *Clin Perinatol.* 1986 Jun; 13(2):377–401.
44. Obladen M, Bein G. *Neugeborenenintensivpflege: Grundlagen und Richtlinien.* 5., völlig überarb. Aufl. Berlin: Springer; 1995.
45. Strauss A, Hasbargen U, Paek B, Fuchshuber S, Hepp H. Vorgeburtliche Diagnostik von Nierenparenchymerkrankungen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2001; 205(2):71–5.
46. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308(13):743–8.

47. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3):CD001817.
48. Andreoli SP, editor. Management of acute renal failure [In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology*]. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
49. Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel L. *Checkliste Pädiatrie*. 4., überarb. Aufl. Heidelberg: Springer; 2011.
50. Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K, editors. *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 9., überarb. und erw. Aufl. Berlin: Springer; 2014.
51. Geiger H, Beecken W, Geiger-Jonas-Lenz-Kramer, editors. *Nierenerkrankungen: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Schattauer; 2003.
52. Peritoneal Dialysis [cited 2015 May 21]. Available from: URL:http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Peritoneal+Dialysis&lang=1.
53. Dittrich P, Gurland HJ, Kessel M, Massini M-A, Wetzels E. *Hämodialyse und Peritonealdialyse*. Zweite, unveränderte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1970.
54. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics* 2006; 118(3):e786-91.
55. Mohkam M, Kompani F, Afjeii A, Golchin F, Abdollah Gorji F. RIFLE Criteria in Critically Ill Neonates with Acute Kidney Injury. *Journal of Pediatric Nephrology* 01/2015; 3(1):16–21.
56. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol*. 1998 Feb; 49(2):91–5.
57. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CMT, Alton GY, Sauve RS, Joffe AR et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J. Pediatr*. 2013; 162(1):120-7.e1.

58. Youssef D, Abd-Elrahman H, Shehab M, Abd-Elrheem M. Incidence of acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26(1):67.
59. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol*. 1995 Dec; 9(6):718–22.
60. Ottonelli G, Dessì A, Neroni Trudu ME, Manus D, Fanos V. Acute kidney injury in neonatal age. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2014; 3(2).
61. Subramanian S, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK, Bagga A. Acute renal failure in neonates. *Indian J Pediatr* 2008; 75(4):385–91.
62. Airede A, Bello M, Weerasinghe HD. Acute renal failure in the newborn: incidence and outcome. *J Paediatr Child Health*. 1997 Jun; 33(3):246–9.
63. Slater MB, Anand V, Uleryk EM, Parshuram CS. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity. *Kidney Int*. 2012; 81(8):791–8.
64. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J. Pediatr*. 2011; 158(2 Suppl):e29-33.
65. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008; 73(5):538–46.
66. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007 May; 71(10):1028–35.
67. Sizun J, Giroux JD, Rubio S, Guillois B, Alix D, De Parscau L. Peritoneal dialysis in the very low-birth-weight neonate (less than 1000 g). *Acta Paediatr*. 1993 May; 82(5):488–9.
68. Blowey DL, McFarland K, Alon U, McGraw-Houchens M, Hellerstein S, Warady BA. Peritoneal dialysis in the neonatal period: outcome data. *J Perinatol*. 1993 Jan-Feb; 13(1):59–64.
69. Jetton JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr. Opin. Pediatr*. 2012; 24(2):191–6.

70. Hentschel R, Lödige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin Nephrol.* 1996 Jul;; 46(1):54–8.
71. Vásárhelyi B, Tóth-Heyn P, Treszl A, Tulassay T. Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20(2):132–5.
72. Cataldi L, Leone R, Moretti U, Mitri B de, Fanos V, Ruggeri L et al. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90(6):F514-9.
73. Hartnoll G. Body water content of extremely preterm infants at birth. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2000; 83(1):56F-59.
74. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr. Res.* 2011; 69(4):354–8.
75. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, Carlo W, Ambalavanan N. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24(5):991–7.
76. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmoder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28(5):436–40.
77. Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass. *J. Pediatr.* 2011; 158(6):1009-1015.e1.

6 Anhang - Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Martina Kaul
Adresse: Stenggstraße 59/1 - 8043 Graz
Staatsbürgerschaft: Österreich
Telefon: +43 660/47 63 660
E-Mail: martina.kaul@stud.meduni.graz
Geburtsdatum: 23.05.1989 in Judenburg
Familienstand: ledig



Schulbildung/Studium

2009 – dato Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
2008 - 2009 Studium der Pharmazie an der Karl-Franzens-Universität in Graz
2004 - 2008 Bundesoberstufenrealgymnasium Murau

Beruflicher Werdegang

KPJ 2014 - 2015 28.09. - 26.10.2014 Allgemeinmedizin, Graz
27.10. - 23.11.2014 Monat Neonatologie, LKH Graz
05.01. - 15.02.2015 Innere Medizin, Lachen (Schweiz)
16.02. - 29.03.2015 Chirurgie, Lachen (Schweiz)

September 2014 Mitarbeit in der Allgemeinpraxis meines Vaters
Februar - Juni 2014 Erasmusaustauschprogramm in Spanien (Málaga)
August 2013 Auslandsfamulatur Innere Medizin, 4 Wochen in Lima

2010 - 2013 **Pflichtfamulaturen:**
2 Wochen Unfallchirurgie, 2 Wochen Allgemeinchirurgie, LKH Graz
3 Wochen Innere Medizin (Gastroenterologie), LKH Graz
2 Wochen Radiologie, LKH Graz
2 Wochen Innere Medizin, 2 Wochen Orthopädie, LKH Stolzalpe

2011- 2014 Teilzeitarbeit in der Privatklinik der Kreuzschwestern, Graz

	(Patientenadministration)
Sommer 2011 – 2014	Ferialpraktikum in der Privatklinik der Kreuzschwestern, Graz (Patientenadministration)
Sommer 2010	Ferialpraktikum als Sanitätsgehilfin im Otto Wagner Spital (Gerontopsychiatrische Abteilung)
November 2009	2 Woche Pflichtpraktikum Kinder- und Jugendheilkunde in Graz

Praktische Erfahrungen im Sommer

2009/08	Zimmermädchen, Lermoos (Tirol)
2007	Au-pair, London
2006	Mitarbeiterin, Gemeinde Murau
2005	Reinigungsbedienstete, Elternhaus Murau

Weiterbildungen

Staatlich geprüfte Schwimmlehrwärtin
 Rettungssanitäterin beim Roten Kreuz, Murau
 First Certificate of English (FCE: Level B2), Basic Medical English
 Auslandserfahrungen (London, Peru, Spanien, Indien)

Besondere Kenntnisse

- 1998 - 2004 Ministrantin, Murau
- EDV – Kenntnisse MS- Office
- Führerschein B
- Sprachen Deutsch als Muttersprache, Matura
 Englisch Kompetenzstufe C1, Matura
 Latein Kompetenzstufe B1
 Spanisch Kompetenzstufe A2

Auszeichnungen

2008	Leistungsabzeichen in Gold, Violine
2005	Österreichische Staatsmeisterin im Rettungsschwimmen
2004	Staatsmeisterin im Mannschaftsschachspiel, Kötschach- Mauthen

Hobbys/Interessen

Sport, v.a. Schwimmen (früher im Verein), Volleyball, Laufen, Wandern, Bouldern

Musik: Mitglied im Sinfonieorchester des Johann-Joseph-Fux-Konservatoriums Graz

Gesundheit, Kultur, Reisen

Graz, 29.07.2015

Karl Martine