

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

## **Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

Vorgelegt von  
Anna Weber  
aus Essen

promoviert am 23. September 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. Fink  
1. Gutachterin: Professorin Dr. med. S. Habbig  
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. habil. C. P. Neumann-Haefelin

#### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.<sup>1</sup>

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten

Frau Prof. Dr. Sandra Habbig, Oberärztin der Abteilung für Kindernephrologie und Frau Priv.-Doz. Dr. Angela Kribs, Oberärztin der Abteilung für Neonatologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Köln

Frau Prof. Dr. Kathrin Burgmaier, zum Zeitpunkt der Erarbeitung der Dissertation Fachärztin in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Köln, zum Zeitpunkt der Einreichung der Dissertation Professorin an der Technischen Hochschule Deggendorf

Frau Melanie Zeiher, zum Zeitpunkt der Erarbeitung der Dissertation Medizinstudentin an der Universität zu Köln, zum Zeitpunkt der Einreichung Assistenzärztin für Anästhesiologie und Intensivmedizin im St. Elisabeth Krankenhaus Köln-Hohenlind

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung für Kindernephrologie der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Köln durchgeführt. Die Arbeit wurde supervidiert von Frau Prof. Dr. Sandra Habbig als Doktormutter sowie Frau Prof. Dr. Kathrin Burgmaier als Betreuerin. Das Konzept und die Fragestellung dieser Arbeit wurden von mir gemeinsam mit Frau Prof. Dr. Sandra Habbig, Frau Prof. Kathrin Burgmaier und Frau Priv.-Doz. Dr. Angela Kribs entwickelt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Frau Prof. Dr. Kathrin Burgmaier. Die anschließende Interpretation der Daten erfolgte gemeinsam mit Frau Prof. Dr. Sandra Habbig, Frau Prof. Dr. Kathrin Burgmaier sowie Frau Priv.-Doz. Dr. Angela Kribs.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde durch die oben genannte Kollegin Melanie Zeiher und mich in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Köln erstmalig erhoben. Die Daten entstammen Papierakten, digitalisierten Patient:innenakten, dem Krankenhaus-Computersystem *ORBIS* sowie der Neonatalerhebungsdatei *Neodat*. Die anschließende Datenanalyse erfolgte mittels der Statistik-Software SPSS 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 07.05.2025

## **Danksagung**

Mit der Fertigstellung dieser Dissertation möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet und unterstützt haben.

Zunächst gilt mein besonderer Dank meiner Doktormutter Prof. Dr. Sandra Habbig, für ihre Leichtigkeit, Geduld und permanente Ermutigung. Durch ihre wertvolle Unterstützung und stets konstruktiven Rückmeldungen habe ich sowohl wissenschaftlich als auch persönlich viel gelernt und wertvolle Erfahrungen sammeln können.

Anschließend möchte mich gerne bei Kathrin Burgmaier bedanken. Sie hat mich bei dieser Arbeit ebenfalls intensiv betreut, hatte stets ein offenes Ohr und war bei meiner ersten öffentlichen Präsentation dieser Arbeit eine wahre Stütze. Ein weiterer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. Angela Kribs und Priv.-Doz. Dr. Katrin Mehler, die den fachlichen Rat aus Sicht der Neonatologie zu dieser Arbeit beitrugen.

Weiterhin möchte ich Melanie Zeiher danken. Sie hat mich unterstützt, mir Mut gemacht und mich immer wieder motiviert. Ein großer Dank gilt auch meiner Familie, die mich während der gesamten Zeit mit viel Verständnis, Geduld und Liebe unterstützt hat. Neben meiner Familie möchte ich mich gerne bei Tim, Clara, Anna und Marie bedanken. Ich danke Euch von Herzen, dass ihr mich auf diesem Weg begleitet und darauf vertraut habt, dass ich ihn trotz kleinerer Hürden meistern werde.

Zuletzt möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mir in den letzten Jahren auf vielfältige Weise im Rahmen meiner Promotion begegnet sind.

Köln, Mai 2025

Anna Weber

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>11</b>
<b>2.1. Akutes Nierenversagen</b>	<b>11</b>
<b>2.1.1. Definition</b>	11
<b>2.1.2. Bezeichnung des akuten Nierenversagens in dieser Arbeit</b>	13
<b>2.1.3. Übergang des AKIs zu einer chronischen Nierenschädigung</b>	13
<b>2.1.4. Daten aus Studien mit erwachsenen Patient:innen</b>	14
<b>2.1.5. Daten zum AKI auf pädiatrischen Intensivstationen</b>	15
<b>2.1.6. Daten zum AKI auf neonatologischen Intensivstationen</b>	16
<b>2.1.7. Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs bei Frühgeborenen</b>	18
<b>2.2. Frühgeburtlichkeit</b>	<b>21</b>
<b>2.2.1. Definition</b>	21
<b>2.2.2. Mortalität nach Frühgeburt</b>	21
<b>2.2.3. Klinische Prognose von Frühgeborenen</b>	22
<b>2.3. Kreissaalmanagement von Frühgeborenen in der Universitätsklinik Köln</b>	<b>23</b>
<b>2.4. Zielsetzung dieser Arbeit</b>	<b>25</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>27</b>
<b>3.1. Design und Kohorte</b>	<b>27</b>
<b>3.1.1. Studiendesign</b>	27
<b>3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien</b>	27
<b>3.1.3. Studienkohorte</b>	27
<b>3.2. Datenerhebung</b>	<b>28</b>
<b>3.2.1. Datenursprung und erhobene Parameter</b>	28
<b>3.2.2. Zeitliche Strukturierung und Zeitpunkte der Datenerhebungen</b>	32
<b>3.2.3. Statistisch berechnete Parameter</b>	33
<b>3.3. Akutes Nierenversagen (AKI, acute kidney injury)</b>	<b>34</b>
<b>3.3.1. Definition des AKIs</b>	34
<b>3.3.2. Diagnostik des AKIs</b>	34
<b>3.3.3. Erhebung des AKIs</b>	34

<b>3.4. Statistische Analyse</b>	<b>35</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>37</b>
<b>4.1. Beschreibung der Studienkohorte</b>	<b>37</b>
<b>4.2. AKI-Rate der Studienkohorte</b>	<b>37</b>
<b>4.3. Zweigruppenvergleich der Kinder mit <i>versus</i> ohne AKI</b>	<b>37</b>
<b>4.3.1. Maternale Daten</b>	<b>37</b>
<b>4.3.2. Perinatale Faktoren</b>	<b>38</b>
<b>4.3.3. Perinatale Risiko-Scores</b>	<b>40</b>
<b>4.3.4. Versorgung im Kreissaal</b>	<b>41</b>
<b>4.3.5. Komplikationen von Frühgeborenen</b>	<b>42</b>
<b>4.3.6. Mechanische Atemunterstützung im stationären Verlauf</b>	<b>43</b>
<b>4.3.7. Medikamentöse Therapie</b>	<b>44</b>
<b>4.3.8. Monitoring des Serumkreatinins</b>	<b>47</b>
<b>4.3.9. Outcome der Frühgeborenen</b>	<b>47</b>
<b>4.3.10. Zusammenstellung der Risikofaktoren</b>	<b>48</b>
<b>4.4. Multiple binäre logistische Regressionsanalyse</b>	<b>49</b>
<b>4.5. Weitere Gruppenvergleiche</b>	<b>50</b>
<b>4.5.1. Kein AKI und AKI Stadium 1 <i>versus</i> Stadium 2 und 3</b>	<b>50</b>
<b>4.5.2. Early <i>versus</i> late AKI</b>	<b>54</b>
<b>4.5.3. AKI diagnostiziert nach Diurese <i>versus</i> Serumkreatinin</b>	<b>55</b>
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>56</b>
<b>5.1. Besonderheiten der untersuchten Kohorte und Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse</b>	<b>56</b>
<b>5.2. Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit AKI und ohne AKI</b>	<b>56</b>
<b>5.2.1. Gestationsalter und Geburtsgewicht</b>	<b>57</b>
<b>5.2.2. Neonatale Scores</b>	<b>57</b>
<b>5.2.3. Neonatale Komplikationen</b>	<b>58</b>
<b>5.2.4. Medikamentöse Therapien</b>	<b>59</b>
<b>5.3. Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs</b>	<b>59</b>
<b>5.3.1. Beatmungsmanagement</b>	<b>60</b>
<b>5.3.2. Therapie mit NSAR</b>	<b>61</b>

<b>5.4. Unterschiede zwischen Frühge borenen mit schwerem AKI im Vergleich zu denen mit leichtem AKI oder ohne AKI</b>	<b>62</b>
<b>5.5. Unterschiede zwischen Frühge borenen mit <i>frühem</i> AKI im Vergleich zu denen mit <i>spätem</i> AKI</b>	<b>62</b>
<b>5.6. Limitationen und Stärken der Studie</b>	<b>63</b>
<b>5.7. Bedeutung dieser Studie</b>	<b>64</b>
<b>5.8. Ausblick ins Erwachsenenalter</b>	<b>64</b>
<b>5.9. Follow-Up nach neonatalem AKI</b>	<b>65</b>
<b>5.10. Fazit</b>	<b>66</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>67</b>
<b>7. ANHANG</b>	<b>72</b>
<b>7.1. Tabellenverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>7.2. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>8. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>73</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom
ADQI	Acute Disease Quality Initiative
AKI; nAKI	Akutes Nierenversagen; acute kidney injury; neonatal
AKD	Akute Nierenschädigung; acute kidney disease
APGAR	Nach Virginia Apgar: Score zur Ersteinschätzung Neugeborener
ARF	Acute Renal Failure
AWARE	Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology (Studienprotokoll)
AWAKEN	Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (Studienprotokoll)
BGA	Blutgasanalyse
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CI	Konfidenzintervall
CKD	Chronische Nierenschädigung; chronic kidney disease
cm	Centimeter
CPAP; HFO-CPAP	Continuous positive airway pressure; high frequency oscillation continuous positive airway pressure
CRIB	Critical risk index for babies
CV; CV-HFO	Continuous ventilation; Continuous ventilation high frequency oscillation
DGSG NRW	Gesundheitsdatenschutzgesetz Nordrhein-Westfalen
DuoPAP	duo positive airway pressure
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ELBW	Extremely low birth weight; Geburtsgewicht < 1000 g
ELGAN	Extremely low gestational age neonates
ESRD	End stage renal disease
FiO2	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FIP	Fokale intestinale Perforation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GMF	Gross Motor function
g; kg	Gramm; Kilogramm
HF	Herzfrequenz
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion; intrauterine growth restriction
IQR	Interquartilsbereich
IVH	Intraventrikuläre Hämorragie
KDIGO	Kidney disease improving global outcome
LGA	Large for gestational age, Geburtsgewicht > 90. Perzentile
LISA	Less invasive surfactant application

Max	Maximum
Min	Minimum
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PEEP	Positive endexspiratory pressure
PENUT	Preterm Erythropoetin Neuroprotectin Trial (Studienprotokoll)
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss and Endstage
ROP	Retinopathie des Neugeborenen
SGA	Small for gestational age, Geburtsgewicht < 10. Perzentile
SpO2	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	Very low birth weight; Geburtsgewicht < 1500 g
WHO	World Health Organization

## **1. Zusammenfassung**

Diese Arbeit befasst sich mit dem akuten Nierenversagen von Frühgeborenen und betrachtet insbesondere die Risikofaktoren, die dessen Entwicklung begünstigen. Es erfolgte eine retrospektive Analyse einer Kohorte Frühgeborener, die im Jahr 2020 in der Universitätsklinik Köln geboren und auf die dortige neonatologische Intensivstation aufgenommen wurden.

128 Frühgeborene mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (< 1500 g; VLBW) und Gestationsalter von  $\geq 22$  Schwangerschaftswochen wurden in diese Studie eingeschlossen. Die Diagnostik des akuten Nierenversagens erfolgte anhand der neonatalen KDIGO-Kriterien.

Die Inzidenz des akuten Nierenversagens in dieser VLBW-Kohorte lag bei 19,5 % (25/128).

Die Kinder, die innerhalb dieser Studie ein akutes Nierenversagen entwickelten, wiesen ein signifikant geringeres Geburtsgewicht und Gestationsalter auf und besaßen einen höheren neonatalen Risikoscore (CRIB I-Score) als die Vergleichsgruppe ohne akutes Nierenversagen. Frühgeborene mit akutem Nierenversagen erhielten zudem eine deutlich umfangreichere neointensivmedizinische Betreuung.

Als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei VLBW-Frühgeborenen konnten in der durchgeföhrten Regressionsanalyse, erstens der frühe Beginn einer invasiven Beatmung und zweitens die Intensität der notwendigen Therapie bei symptomatischem persistierenden Ductus arteriosus identifiziert werden.

Des Weiteren konnten folgende Parameter als abhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens herausgearbeitet werden: eine maternale bakterielle Infektion, ein niedriger APGAR-Score, die Anlage eines Nabelkatheters, die Notwendigkeit der invasiven Beatmung, die Dauer der nicht-invasiven Atemunterstützung, das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis und deren chirurgische Versorgung, sowie die Notwendigkeit einer antimikrobiellen oder hämodynamisch wirksamen medikamentösen Therapie.

Es ist hervorzuheben, dass die Erstversorgung der Neugeborenen im Kreissaal der Universitätsklinik Köln einem definierten Protokoll folgt, welches invasive Beatmungsformen soweit möglich reduziert. Bei der Erstversorgung aller Neugeborenen dieser Studie wurde dieses Protokoll angewendet.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass das akute Nierenversagen eine relevante Komplikation der postnatalen Periode darstellt. Interessanterweise ist die Inzidenz in der vorgestellten Kohorte jedoch niedriger als in anderen Studien beschrieben. Dies ist möglicherweise auf das spezifische neonatale Versorgungsprotokoll zurückzuföhren.

Die Konsequenz aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist, das Bewusstsein für das akute Nierenversagen bei Frühgeborenen zu schärfen und Strategien zu etablieren, die das langfristige Follow-Up der Nierenfunktion dieser Kinder und daran anknüpfend bis ins Erwachsenenalter verfolgt. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2023 mit mir als Ko-Autorin von Burgmaier et al. bei Pediatric Nephrology publiziert.<sup>1</sup>

## **2. Einleitung**

### **2.1. Akutes Nierenversagen**

#### **2.1.1. Definition**

Das akute Nierenversagen (*acute kidney injury; AKI*) beschreibt die plötzlich auftretende Nierenfunktionsstörung. Bei Funktionseinschränkung der Niere kommt es zum Anstieg harnpflichtiger Substanzen und/oder der Reduktion der Urinmenge.<sup>2</sup> Die aktuelle Definition zur Diagnostik eines akuten Nierenversagens nach Kriterien der KDIGO (*kidney disease improving global outcome*) verwendet hierfür das Serumkreatinin in mg/dl und die Diurese in ml/kg/h. Die Einteilung erfolgt in drei Stadien (1-3). Anhand des Stadiums kann ein AKI folglich in ein leichtes (Stadium 1) und ein schweres (Stadium 2-3) klassifiziert werden. Zur Diagnosestellung ist der Anstieg des Serumkreatinins oder die Abnahme der Urinauscheidung ausreichend.<sup>3</sup>

Das akute Nierenversagen umfasst einen Zeitraum von sieben Tagen, in denen die Ausscheidungsfunktion der Niere deutlich eingeschränkt ist. Hält diese Leistungsminderung mehr als sieben Tage an wird die gesamte Störung als *akute Nierenschädigung (acute kidney disease; AKD)* bezeichnet. Die *akute Nierenschädigung* als Oberbegriff subsumiert somit das bis zum siebten Tag andauernde akute Nierenversagen.<sup>2</sup> (vgl. Abb. 1) Mit dieser Bezeichnung wird die Brücke zwischen einem akuten Nierenversagen und einer sich bei anhaltender Funktionseinschränkung entwickelnden chronischen Nierenschädigung gebaut. Während der akuten Nierenschädigung ist die Nierenfunktion durchgehend eingeschränkt, die Kriterien eines Versagens werden jedoch nicht unbedingt erfüllt. So kann auch eine Abnahme der Nierenfunktion unterhalb der Kriterien eines akuten Nierenversagens in diesen Zusammenhang eingeordnet werden.<sup>4</sup>

Aufgrund der unterschiedlichen Reife der Nierenfunktion gelten für die Gruppe der Erwachsenen und Kinder und die der Neu- und Frühgeborenen andere Richtwerte, um ein akutes Nierenversagen zu diagnostizieren und zu klassifizieren.

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien der KDIGO für das akute Nierenversagen bei Erwachsenen und Kindern (> 1 Monat):

**Tabelle 1: KDIGO-Kriterien für das akute Nierenversagen (AKI) bei Erwachsenen und Kindern > 1 Monat<sup>3</sup>**

Dargestellt sind die Definitionskriterien für alle 3 Stadien des AKIs. Definitionskriterium ist zum einen das Serumkreatinin in mg/dl und zum anderen die Urinausscheidung in ml/kg/h.

<sup>1</sup>Referenz-Wert ist der zuletzt gemessene Wert.

Stadium	Serumkreatinin in mg/dl	Urinausscheidung
1	Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48h ODER Anstieg <sup>1</sup> von $\geq 1,5\text{-}1,9$ -fache innerhalb von 7 Tagen	< 0,5 ml/kg/h für 6 bis 12h
2	Anstieg <sup>1</sup> des Serumkreatinin von $\geq 2,0\text{-}2,9$ -fache	< 0,5 ml/kg/h für $\geq 12$ h
3	Anstieg <sup>1</sup> des Serumkreatinin von $\geq 3,0$ -fache ODER Serumkreatinin $\geq 4,0$ mg/dl ODER Beginn einer Nierenersatztherapie ODER GFR < 35 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> (<18 Jahre)	< 0,3 ml/kg/h für $\geq 24$ h ODER Anurie $\geq 12$ h

Um der besonderen Situation einer sich dynamisch entwickelnden Nierenfunktion in den ersten Lebenswochen besser gerecht zu werden, wurden diese Kriterien für Neugeborene modifiziert und damit der Begriff des neonatalen akuten Nierenversagens (nAKI) eingeführt.<sup>5</sup> Hierzu wurde zum einen das zeitliche Intervall, indem die Urinausscheidung beurteilt wird, auf 24 Stunden erweitert. Zudem wurde der Grenzwert des Serumkreatinins zur Diagnosestellung eines Stadium 3 von 4,0 mg/dl auf 2,5 mg/dl reduziert. Als Ausgangswert für den Anstieg des Serumkreatinins wird der jeweils niedrigste vorab gemessene Wert hinzugezogen, da das Serumkreatinin in der Neonatalperiode zunächst physiologisch sinkt.<sup>6</sup>

Diese Modifizierung und Anpassung der KDIGO-Kriterien an Neugeborene erfolgten im Jahr 2017.<sup>5</sup>

Aktuell werden zur Diagnostik eines akuten Nierenversagens bei Neu- und Frühgeborenen somit folgende Kriterien verwendet:

**Tabelle 2: KDIGO-Kriterien für das neonatale akute Nierenversagen (nAKI) bei Früh- und Neugeborenen<sup>5</sup>**

Dargestellt sind die Definitionskriterien für alle 3 Stadien des AKIs. Definitionskriterium ist zum einen das Serumkreatinin in mg/dl und zum anderen die Urinausscheidung in ml/kg/h. In „fett“ verstärkt befinden sich die Änderungen im Vergleich zu den KDIGO-Kriterien für Erwachsene und Kinder.

<sup>1</sup>Referenz-Wert ist der zuvor niedrigste gemessene Wert (dieser dient als Basiswert).

Stadium	Serumkreatinin in mg/dl	Urinausscheidung
1	Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48h ODER Anstieg <sup>1</sup> von $\geq 1,5\text{-}1,9$ -fache innerhalb von 7 Tagen	<b>&gt; 0,5 und <math>\leq 1,0</math> ml/kg/h für 24h</b>
2	Anstieg <sup>1</sup> des Serumkreatinin von $\geq 2,0\text{-}2,9$ -fache	<b>&gt; 0,3 und <math>\leq 0,5</math> ml/kg/h für 24h</b>
3	Anstieg <sup>1</sup> des Serumkreatinin von $\geq 3,0$ -fache ODER Serumkreatinin <b><math>\geq 2,5</math> mg/dl</b> ODER Beginn einer Nierenersatztherapie	<b><math>\leq 0,3</math> ml/kg/h für 24h</b>

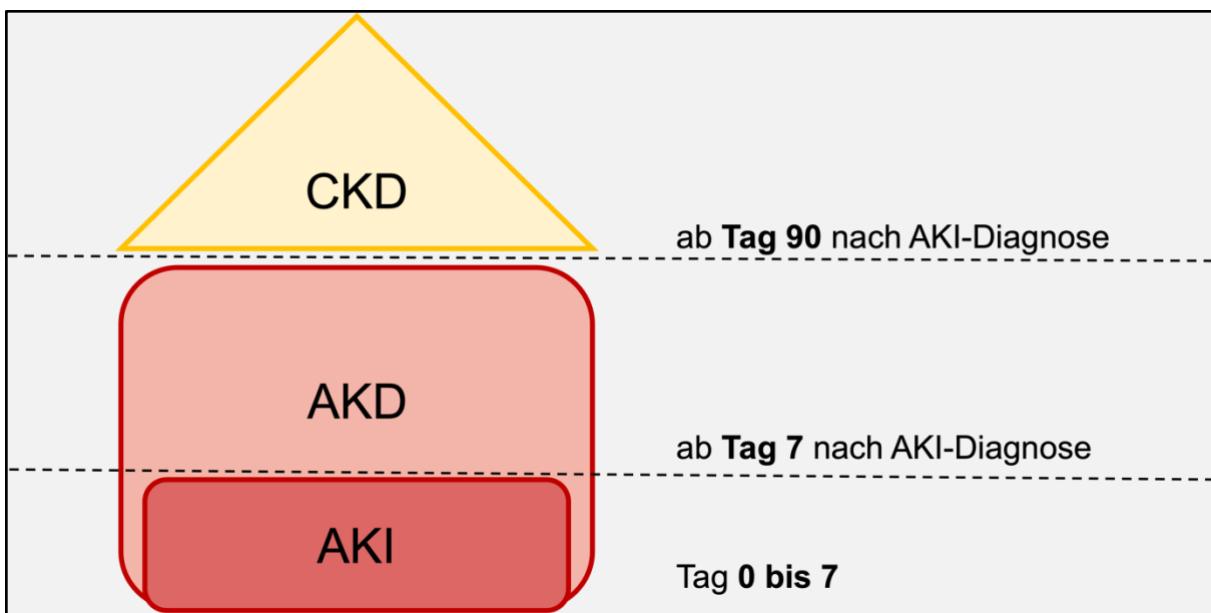
## **2.1.2. Bezeichnung des akuten Nierenversagens in dieser Arbeit**

Der Begriff des *akuten Nierenversagens* (englisch: *acute renal failure; ARF*) ist durch die ehemals gültigen Kriterien zur Definition des akuten Funktionsverlusts der Niere unter dem Akronym RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss and Endstage*) geprägt worden.<sup>7</sup> Mit Anerkennung der KDIGO-Kriterien wurde zunehmend der Begriff der akuten Nierenschädigung (im Englischen: *acute kidney injury; AKI*) präsent und löste die Begrifflichkeit *Versagen* ab. Für diese Arbeit wird im Folgenden die englische Bezeichnung *AKI*, hier bezeichnet als akutes **Nierenversagen**, verwendet.

## **2.1.3. Übergang des AKIs zu einer chronischen Nierenschädigung**

Bei anhaltend eingeschränkter Nierenfunktion, bei Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder abnormalen Nierenstrukturen, liegt eine chronische nicht mehr reversible Schädigung der Niere vor.<sup>4</sup> Neben Ursachen wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie ist ein AKI in der Vorgeschichte ein wichtiger Risikofaktor zur Entwicklung einer chronischen Nierenschädigung (*chronic kidney disease, CKD*).<sup>8</sup> Ab Tag 90 nach Diagnose des AKIs kann, bei anhaltender Nierenschädigung, von einem chronischen irreversiblen Schaden im Sinne einer CKD gesprochen werden.<sup>2</sup>

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen einem AKI und der späteren Entwicklung einer CKD ist unter anderem auf den durch das AKI ausgelösten Verlust an Nephronen und die folgende Hyperfiltration zurückzuführen.<sup>9</sup> Im Verlauf kommt es zu entzündlichen und fibrotischen Veränderungen des renalen Gewebes, im Sinne von Reparaturmechanismen, die langfristig die Nierenfunktion einschränken und somit die Entwicklung einer CKD begünstigen.<sup>10</sup> Da das Vorhandensein einer CKD wiederum das Risiko für die Entstehung eines AKIs begünstigt, ergibt sich ein pathophysiologischer Kreislauf, der hochrelevant für die Morbidität und Mortalität nierenkranker Patient:innen ist.<sup>8</sup> Für die besondere Kohorte der Früh- und Neugeborenen ist das Ausmaß des Risikos der Entwicklung einer CKD infolge eines neonatalen AKIs noch nicht abschließend geklärt, und somit Bestand heutiger Forschung.<sup>11</sup>



**Abbildung 1: Übergang eines akuten Nierenversagens zu einer chronischen Nierenschädigung**

Die Abbildung zeigt ausgehend von einem akuten Nierenschaden in zeitlicher Dimension die Entwicklung hin zu einer dauerhaften irreversiblen Nierenfunktionseinschränkung. ("AKI" acute kidney injury, "AKD" acute kidney disease, "CKD" chronic kidney disease). Die Abbildung wurde adaptiert von Patel et al., 2022<sup>4</sup>

#### 2.1.4. Daten aus Studien mit erwachsenen Patient:innen

Die Daten einer Studie, die im LANCET Journal erschienen ist, beschrieben eine variable Inzidenz für das AKI bei Erwachsenen. Diese reichte von 2,0 % bis hin zu 50,0 % im Bereich der Intensivmedizin.<sup>12</sup> Eine internationale Studie belegte bereits zuvor, dass bei 57,3 % der Erwachsenen bereits am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation ein AKI auftrat. Zudem zeigte sich, dass die Mortalität der Studienpopulation mit der Höhe des AKIs korrelierte. Langfristig zeigte sich bei Patient:innen mit Zustand nach AKI bei Entlassung eine im Vergleich mit der Gruppe ohne AKI signifikant niedrigere GFR.<sup>13</sup> Ebenso ließ sich in einer weiteren Studie die hohe Wahrscheinlichkeit einer rezidivierenden AKI-Episode nach stattgefundenem AKI bei Erwachsenen beobachten. Neben dem bereits sensibilisierten Nierengewebe in Form einer Volumenreduktion kann das Wiederauftreten durch zahlreiche weitere Faktoren begünstigt werden. Hierzu gehören relevante Komorbiditäten, kardialer oder hepatologischer Genese sowie therapeutische Maßnahmen.<sup>14</sup>

Eine weitere Studie zeigte, dass im Falle einer akuten Sepsis bereits am ersten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation gleichzeitig zu den vorhandenen Sepsis-Kriterien oftmals ein AKI des Stadium 1 diagnostiziert wurde. Diese Diagnose wurde zu 65,0 % anhand der Abnahme der Diurese gestellt.<sup>15</sup> Österreichische Daten beschrieben zudem, dass bei Patient:innen mit Sars-CoV-2-Infektion und gleichzeitigem AKI eine höhere Rate an invasiver Atemunterstützung und nephrotoxischen Medikamenten notwendig war.<sup>16</sup> Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2022 zeigte eine Inzidenz für das AKI bei Patient:innen, die älter als 75 Jahre waren von 26,3 %. Neben einer erhöhten Mortalität konnten ein arterieller Hypertonus und

eine bereits diagnostizierte CKD mit dem Auftreten eines AKIs in dieser Altersgruppe in Verbindung gesetzt werden.<sup>17</sup>

Weiterhin ist das Auftreten eines AKIs im Erwachsenenalter unabhängig mit der Entwicklung einer chronischen sowie terminalen Niereninsuffizienz im späteren Erwachsenenalter verbunden. Die Daten einer großen multizentrischen schwedischen Studie zeigten, dass das Risiko einer CKD bei den Patient:innen, die zuvor ein AKI erlitten in den Folgejahren um den Faktor 7,6 (Konfidenzintervall (CI) 95,0 % (5,5 – 10,4) erhöht war.<sup>18</sup> Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 wies zudem darauf hin, dass das Risiko der Entstehung einer CKD sowie einer terminalen Niereninsuffizienz in dem Zusammenhang mit der Schwere des AKI-Stadiums stand. Dabei war das Risiko höher, je höher und damit schwerer das Stadium des AKIs war.<sup>19</sup>

### **2.1.5. Daten zum AKI auf pädiatrischen Intensivstationen**

In den letzten Jahren haben zahlreiche Studien auch das AKI in pädiatrischen Kohorten, insbesondere während der intensivmedizinischen Versorgung, untersucht. So zeigte die multizentrische prospektive pädiatrische AWARE-Studie (*Assesment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology*) mit 4683 Patient:innen zwischen 3 Monaten und 25 Jahren, dass 26,9 % der Patient:innen innerhalb der ersten 7 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation ein AKI entwickelten. Bei 543 Patient:innen (11,6 %) konnte ein schweres AKI, gemäß Stadium 2 oder 3, diagnostiziert werden. Das primäre Outcome der Studie zeigte, dass die Mortalität bei Patient:innen mit der Diagnose eines schweren AKIs an Tag 28 nach Diagnose des AKIs um den Faktor 1,77 signifikant erhöht war ( $p < 0,001$ ). Dies war das Ergebnis einer Analyse, die das Risiko unabhängig von weiteren Komorbiditäten bewertete und eine Beeinflussung dieser ausschloss. Statistische Auswertungen zeigten weiterhin, dass der Todeszeitpunkt von der Schwere des AKI-Stadiums abhängig war. Dabei galt, je höher das Stadium des AKIs, desto früher lag der Zeitpunkt des Versterbens innerhalb des Beobachtungszeitraums von 28 Tagen nach AKI-Diagnose.<sup>20,21</sup> Die Ergebnisse dieser Studie wiesen außerdem darauf hin, dass die Mortalität bei Vorliegen eines AKIs höher war, wenn dieses nach dem Kriterium der reduzierten Diurese und nicht nach Anstieg des Serumkreatinins diagnostiziert wurde. Zudem hätte die Diagnose eines AKIs teilweise allein anhand des Serumkreatinins nicht gestellt werden können.<sup>20</sup> Hierin bestätigt sich die Bedeutung der Betrachtung beider Kriterien zur Diagnosestellung eines AKIs. Eine weitere Studie zeigte, dass bei 2415 pädiatrischen Patient:innen bei denen insgesamt 737 AKI-Episoden auftraten, sowohl die Dauer der Notwendigkeit der invasiven Beatmung als auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und ebenfalls die Mortalität auf der Intensivstation erhöht war. Die Inzidenz des AKIs lag in dieser Studie bei 24,5 %.<sup>22</sup>

Die Ergebnisse einer großen prospektiven Studie zeigten in Bezug auf die Auswirkungen eines AKIs auf die Entwicklung der Nierenfunktion im Kindesalter, dass 10,3 % der Kinder, die zuvor ein AKI erlitten im 1 bis 3-Jahres Follow-Up eine CKD entwickelten. Das Stadium des AKIs

war dabei nicht signifikant ausschlaggebend, dennoch erlitten mehr Kinder der CKD-Gruppe zuvor ein AKI des Stadium 3 (47,0 % versus 26,0 %; p = 0,08).<sup>23</sup> In einer indischen Studie wurden 119 Kinder zwischen 1 Monat und 18 Jahren, die ein AKI erlitten und zuvor keinen Risikofaktor für ein AKI mitbrachten, nach Entlassung aus der Klinik untersucht. Hier zeigte sich, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutdruck und dem Vorhandensein einer milden Proteinurie drei Monate nach Entlassung und dem Risiko für eine CKD im 1-Jahres-Follow-up gab.<sup>24</sup> Bei 3 bis 7 Jahre alten Kindern, bei denen ein AKI vorlag, war das Auftreten einer chronischen Nierenfunktionsstörung verglichen mit denen ohne AKI signifikant erhöht (65,0 % versus 14,0 %; p = 0,01). Das Vorliegen einer chronischen Nierenfunktionsstörung war bei Analyse der jeweiligen AKIs auf ein höheres Stadium des AKIs und ein höheres maximales Serumkreatinin zurückzuführen.<sup>25</sup>

## 2.1.6. Daten zum AKI auf neonatologischen Intensivstationen

Die AWAKEN-Studie (*Assessment of Worldwide Acute Kidney injury Epidemiology in Neonates*), die im Jahr 2014 mit der Datenerhebung begann und aus 24 neonatologischen Zentren Neugeborene (n = 2022) einschloss, ist die erste große multizentrische Studie, die retrospektiv das AKI in der spezifischen Kohorte von Früh- und Neugeborenen ausführlich untersuchte. David Askenazi und sein Team untersuchten zum ersten Mal in einem großen Umfang die Auswirkungen von maternalen, perinatalen und therapeutischen Parametern auf die Entwicklung der Nierenfunktion der Frühgeborenen und identifizierten mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs. Die Studie beschrieb für das Auftreten eines AKIs innerhalb dieser Patient:innengruppe eine Inzidenz von rund 30,0 %.<sup>26</sup> Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von < 29. Schwangerschaftswochen bestand in dieser Kohorte im Vergleich eine deutlich höhere Inzidenz für die Entwicklung eines AKIs. Diese lag bei 48,0 %, während bei Frühgeborenen zwischen der 29. und 36. Schwangerschaftswoche das Risiko für das Auftreten eines AKIs bei nur 18,0 % lag. Bei einem Gestationsalter oberhalb der 36. Schwangerschaftswoche lag die Inzidenz bei 37,0 %.<sup>27</sup> Die Arbeitsgruppe von David Askenazi, die diese Ergebnisse publizierte, untersuchte ebenfalls eine Kohorte extrem Frühgeborener mit Gestationsalter zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche, deren Daten im Rahmen des PENUT-Trials (*Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial, Juul et.al, 2020*)<sup>28</sup> erhoben wurden. In dieser Kohorte lag die Inzidenz für ein AKI bei 38,0 %. Ein schweres AKI, gemäß Stadium 2 oder 3, trat mit einer Inzidenz von 18,2 % der Frühgeborenen auf.<sup>29</sup> Zwischen einzelnen neonatologischen Zentren lässt sich eine hohe Variabilität der Inzidenz der AKI nachweisen. In der Gruppe der Neugeborenen mit einem Gestationsalter < 32. Schwangerschaftswochen schwankte die Inzidenz zwischen 5,0 % und 49,0 %. Bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g variierte die Inzidenz zwischen 12,0 % und 60,0 %.<sup>30</sup>

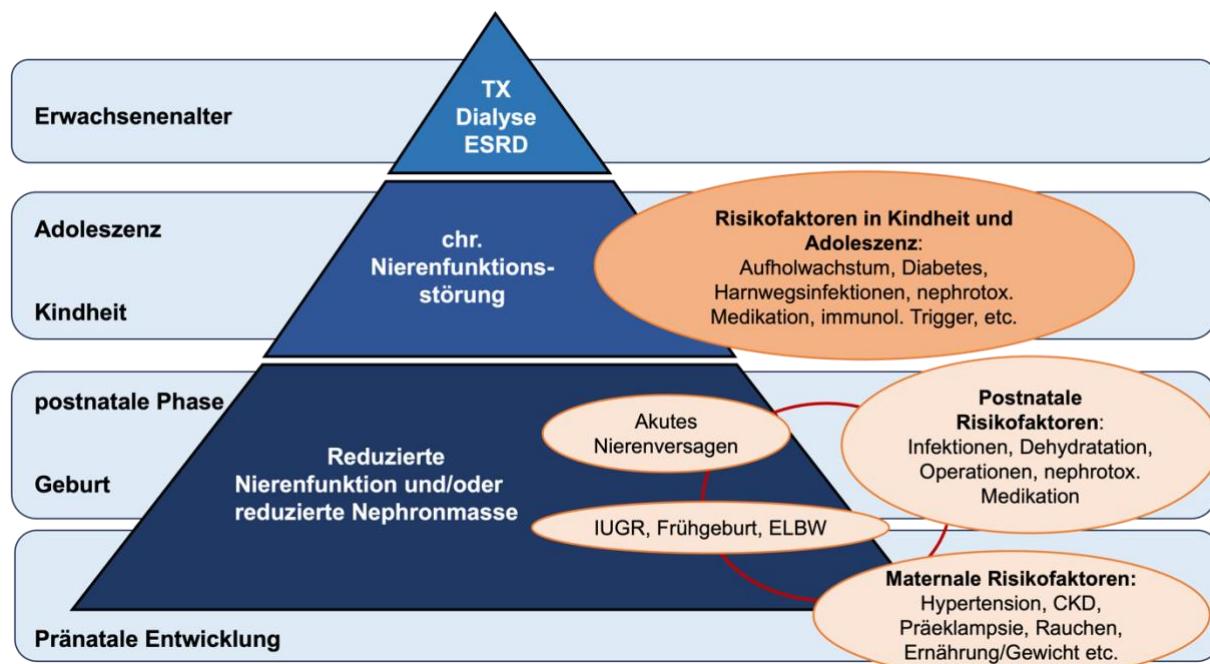
In zahlreichen Studien der letzten Jahre wurde das Auftreten eines AKIs bei Frühgeborenen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität sowie einem schlechteren Gesamt-Outcome der Frühgeborenen verknüpft.<sup>27,31</sup> Besonders gefährdet waren in diesem Zusammenhang zu früh und somit unreif geborene Kinder.<sup>29</sup> Auch die AWAKEN-Studie stellte die Hypothese auf, dass die Mortalität und die Länge des Krankenhausaufenthaltes der Neugeborenen unabhängig mit dem Auftreten eines AKIs assoziiert ist. Diese Hypothese konnte innerhalb der Studie bestätigt werden. Frühgeborene mit AKI wiesen eine um den Faktor 4,6 erhöhte Mortalität im Vergleich zu Kindern ohne AKI auf. Zudem war die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei Vorliegen eines AKIs um 8,8 Tage verlängert. Die Daten zeigten außerdem, dass ein um eine Woche verringertes Gestationsalter die Wahrscheinlichkeit eines AKIs um den Faktor 1,34 bis 1,66 erhöhte.<sup>29</sup> Eine Studie, die das schwere AKI bei extrem Frühgeborenen untersuchte, zeigte deutlich, dass Frühgeborene der 24. Schwangerschaftswoche, verglichen mit Frühgeborenen der 26. und 27. Schwangerschaftswoche, ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko aufwiesen, ein AKI zu entwickeln. Dabei war nicht nur die Gesamtinzidenz, sondern auch die Inzidenz eines schweren AKIs (Stadium 2 und 3) höher. Eine detaillierte Analyse der schweren AKI-Stadien zeigte, dass bei Geburt vor der 28. Schwangerschaftswoche und Entwicklung eines Stadium 3 AKIs 7 Tage vor dem Tod dieses, unabhängig von Komorbiditäten, mit dem Versterben assoziiert war.<sup>32</sup>

Ein geringes Gestationsalter geht in vielen Fällen mit einem geringen Geburtsgewicht einher. Innerhalb der Auswertungen der bereits genannten PENUT-Trial Kohorte (vgl. Juul et al., 2020: 2)<sup>28</sup> konnte bei einer Reduzierung des Geburtsgewichts um lediglich 100 g sowohl das frühe (< 8. Lebenstag), mittlere und späte AKI, als auch leichte und schwere Formen eines AKIs vermehrt dokumentiert werden. Patient:innen auf einer neonatologischen Intensivstation waren somit allein aufgrund ihres geringeren Gestationsalters welches mit einem geringen Geburtsgewicht einhergeht einem höheren Risiko für das Auftreten eines AKIs ausgesetzt als reife Neugeborene.<sup>29</sup>

Neben der akuten Nierenfunktionsstörung kann es auch langfristig zu einer Störung der Nierenfunktion kommen. Eine der ersten Studien in Bezug auf die Entwicklung einer CKD bei ehemals Frühgeborenen beschrieb, dass das Risiko eine Nierenfunktionsstörung zu entwickeln 4,5-fach erhöht ist, wenn bei den ehemals Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g ein AKI vorlag ( $p = 0,01$ ). Zudem konnte innerhalb dieser Studie bei ehemals extrem Frühgeborenen zum Untersuchungszeitpunkt im Alter von 2 Jahren bei 18,0 % eine CKD, bei 36,0 % eine Albuminurie und bei 22,0 % ein erhöhter systolischer Blutdruck festgestellt werden. Ein erhöhter diastolischer Blutdruck konnte hier in Verbindung mit dem Auftreten eines schweren AKIs gesetzt werden.<sup>32</sup> Auch die schwedische Studie von Crump et al. zeigte, dass die Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung bei ehemaligen extrem Frühgeborenen verglichen mit reif geborenen Kindern insgesamt deutlich erhöht war.<sup>33</sup>

Denn es treffen die Unreife der Niere ausgelöst durch die Frühgeburt, das geringe Geburtsgewicht und der durch das AKI bedingte Nephronverlust aufeinander.<sup>9</sup> Langfristig wird die Nierenfunktion bei unreifer Niere durch die Frühgeburt bei Auftreten eines AKIs zusätzlich geschwächt und somit in ihrer Entwicklung beeinflusst. Das AKI kann in diesem Zusammenhang auf dem Weg zur Entwicklung einer CKD als „Second Hit“ verstanden werden.<sup>34</sup>

Zusammenfassend tritt ein AKI bei Früh- und Neugeborenen während der intensivmedizinischen Versorgung mit rund 30,0 %<sup>26</sup> häufig auf und bedarf weiterer Analysen, um langfristige Schäden verhindern zu können.



**Abbildung 2: Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Nierenfunktion von intrapartal bis ins Erwachsenenalter**

Abbildung 2 zeigt mögliche pathophysiologische Faktoren, die im Falle einer Frühgeburt zu einer Nierenfunktionseinschränkung führen können. Dabei prägen diesen Prozess je nach Entwicklungsphase unterschiedliche Risikofaktoren. Die Abbildung wurde adaptiert aus Weber et al, 2022<sup>6</sup> („intrauterine growth restriction“ IUGR; „extremely low birth weight“, ELBW; „chronic kidney disease“, CKD; „end-stage renal disease“, ESRD, „TX“ Transplantation)

### 2.1.7. Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs bei Frühgeborenen

Neben dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht als wichtige Faktoren für das Auftreten eines AKIs bei Frühgeborenen haben zahlreiche Studien zuletzt weitere Risikofaktoren herausgearbeitet, die zur Entwicklung eines AKIs beitragen können.<sup>11,27,35,36</sup> Eine erst im Jahr 2024 erschienene Metaanalyse arbeitete das Vorhandensein eines persistierenden Ductus arteriosus (PDA), hämodynamische Instabilität, das Vorliegen einer Sepsis und die Notwendigkeit einer invasiven mechanischen Beatmungstherapie als häufigste Risikofaktoren heraus.<sup>37</sup> Eine Zusammenstellung relevanter Risikofaktoren befindet sich in Abbildung 3.

In nahezu allen Studien zur Untersuchung der Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs bei Frühgeborenen wurden ein niedriger APGAR-Score, die Asphyxie, invasive Beatmungsformen und die Entwicklung einer Sepsis unter den wichtigsten Faktoren aufgeführt.<sup>11,27,37-39</sup>

Weitere Risikofaktoren sind bereits präpartal von Bedeutung, wodurch es sinnvoll erscheint, die Risikofaktoren zu kategorisieren. Es ergaben sich folgende drei Kategorien: maternale Faktoren, perinatale Faktoren inklusive der Versorgung im Kreissaal und stationäre bzw. therapeutische Faktoren. So wiesen Selewski et al. auf die Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika an die Mutter noch während der Schwangerschaft als relevanten maternalen und somit pränatalen Risikofaktor hin.<sup>38</sup> Die Verabreichung der Lungenreifebeschleunigung mittels Steroiden wiederum senkte das Risiko für ein AKI in einer anderen Studie.<sup>40</sup> Weitere Studien verdeutlichten, dass ein niedrigerer APGAR-Score der 1. und 5. Lebensminute in Kombination mit einem höheren CRIB I-Score bei Neugeborenen, die im Verlauf ein AKI entwickelten einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung eines AKIs darstellte.<sup>39</sup> Faktoren der therapeutischen Kategorie sind die Notwendigkeit invasiver Beatmungsformen (Odds Ratio (OR) 1,32) sowie die Verabreichung nephrotoxischer Medikamente (OR 2,98). Diese erhöhten bei Frühgeborenen die Wahrscheinlichkeit ein AKI zu entwickeln und waren unabhängig mit dem Auftreten eines AKIs assoziiert.<sup>41</sup>

Aufgrund ihrer systemischen Reaktion, häodynamischen Auswirkung und therapeutischen Behandlung sind auch typische Komplikationen, die besonders bei Frühgeborenen auftreten, entscheidende Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKIs.<sup>37</sup>

Als häufigste gastrointestinale Komplikation bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g wurde die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC) beschrieben.<sup>42</sup> Eine Studie belegte, dass Frühgeborene mit einer NEC, Stadium Bell III, häufiger ein AKI entwickeln als Frühgeborene mit einer NEC-Stadium Bell II (OR 6,9; p < 0,001) und die NEC Stadium III zudem unabhängig mit dem Auftreten eines AKIs assoziiert war.<sup>43</sup>

Die intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) stellt eine weitere Komplikation der Frühgeburtlichkeit, die Morbidität und Mortalität negativ beeinflusst, dar. Die Mortalität bei Vorliegen einer IVH und eines AKIs zeigte sich 1,5-fach höher verglichen mit Frühgeborenen die allein unter einer IVH litten. Kinder mit AKI und IVH waren zudem signifikant unreifer, leichter und hatten niedrigere APGAR-Werte der 1. und 5. Minuten.<sup>44</sup> In der AWAKEN Studienpopulation lag die Inzidenz der IVH bei 14,3 %. Dabei war die Wahrscheinlichkeit eine IVH zu entwickeln bei Neugeborenen der 22. bis 28. Schwangerschaftswoche mit AKI um das 1,87-fache signifikant erhöht (p = 0,026). Für die gesamte Kohorte zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit bei Vorhandensein eines AKIs eine IVH zu entwickeln sogar dreifach erhöht war.<sup>45</sup>

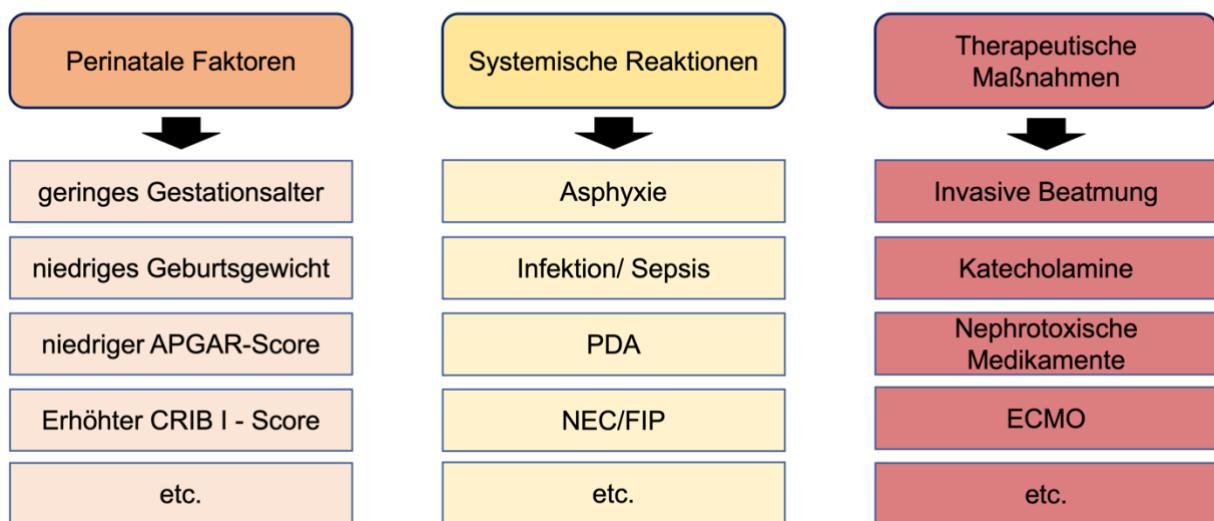
Starr et al. fokussierten sich in ihrer Studie auf die Korrelation zwischen einer Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) und einem AKI und zeigten anhand der AWAKEN-

Studienpopulation, dass das Vorliegen einer schweren Bronchopulmonalen Dysplasie mit einer höheren Rate an AKIs als in der Vergleichsgruppe ohne AKI assoziiert war (OR 5,11).<sup>46</sup> Zuletzt erhöht ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) die Morbidität und Mortalität der Frühgeborenen und ist vor allem durch die Therapie mit Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) ein Risikofaktor für die Entwicklung eines AKIs. Die Nephrotoxizität der NSAR wird durch eine Verminderung der GFR und deutliche Reduktion der Urinmenge symptomatisch. Während sich die Nierenfunktion 48 Stunden nach Beendigung der Therapie wieder normalisierte, konnte eine leichte Oligurie, trotz Beendigung der Therapie mit NSAR länger als eine Woche bestehen bleiben.<sup>47</sup> Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2019 zeigte die unabhängige Erhöhung für jedliches Stadium eines AKIs durch das Vorhandensein eines PDA um das Fünffache (OR 5,31, 95 % CI 3,75 – 7,53). Auch die Gabe von NSAR war in dieser Studie mit dem Auftreten eines AKIs assoziiert (OR 1,67, p = 0,004). Diese Arbeitsgruppe untersuchte weiterhin die Auswirkungen der Therapie mit NSAR und konnte feststellen, dass eine effektive Therapie des PDAs mit entweder Ibuprofen oder Indometacin das Risiko für ein schweres AKI (Stadium 2 und 3) senkte, während das Risiko für ein leichtes AKI (Stadium 1) unbeeinträchtigt von der Effektivität der Therapie blieb. Es wurde allerdings beobachtet, dass bei 30,0 % der Kohorte die Urinproduktion in den ersten 48 Stunden nach Gabe des NSARs sank.<sup>48</sup> Eine andere Studie zeigte wiederum, dass Kinder mit hämodynamisch relevantem PDA zwar früher eine erste echokardiografische Untersuchung erhielten und ihnen häufiger NSAR und Hydrocortison bei refraktärer Hypotension verabreicht wurden, es konnte jedoch nicht bestätigt werden, dass Kinder mit einem hämodynamisch relevanten PDA häufiger ein AKI entwickeln als Kinder ohne PDA oder nicht relevantem PDA (27,3 % versus 26,8 %; p = 1,00).<sup>49</sup>

Neben den NSAR gehören Vancomycin, Gentamycin, Piperacillin/Tazobactam, Amphotericin B und Aciclovir zu den relevanten Medikamenten, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können und dadurch zu einem Risikofaktor für die Entwicklung eines AKIs werden.<sup>50</sup>

In einer Kohorte von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g besaßen die Kinder, die nephrotoxische Medikamente erhielten ein signifikant geringeres Gestationsalter, ein niedrigeres Geburtsgewicht und eine längere stationäre Aufenthaltsdauer (p < 0,001). Ausnahmslos alle Kinder, die ein AKI entwickelten, bekamen mindestens ein nephrotoxisches Medikament.<sup>41,51</sup> Dabei wurden Kindern mit AKI signifikant länger (23,9 versus 9,9 Tage; p < 0,001) und am Tag/ pro 24 Stunden durchschnittlich häufiger (0,24 versus 0,15; p = 0,003) nephrotoxische Medikamente verabreicht.<sup>51</sup> Die medikamentöse Behandlung vieler Komplikationen auf einer neonatalen Intensivstation bedarf jedoch der Gabe nephrotoxischer Medikamente. Die Entwicklung einer Neugeborenensepsis oder nekrotisierenden Enterokolitis sind diesbezüglich von Bedeutung.<sup>50</sup>

## Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKI



**Abbildung 3: Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen bei Frühgeborenen**

Abbildung 3 zeigt eine Auflistung der aus der Literatur bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKI bei Frühgeborenen. („PDA“ Persistierender Ductus arteriosus, „NEC“ Nekrotisierende Enterokolitis, „FIP“ Fokale intestinale Perforation; „ECMO“ Extracorporal Membrane Oxygenation)

## 2.2. Frühgeburtlichkeit

### 2.2.1. Definition

Frühgeburtlichkeit wird definiert als Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche. Eine Geburt vor der vollendeten 28. Schwangerschaftswoche gilt als *extrem frühgeboren* (ELGAN; *extremely low gestational age newborn*).<sup>52</sup> Eine weitere Klassifizierung Frühgeborener erfolgt anhand des Geburtsgewichts. Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g werden als VLBW (*very low birth weight*) eingestuft, während die Gruppe derer mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g als ELBW (*extremely low birth weight*) bezeichnet wird. Die Rate der Frühgeburtlichkeit liegt weltweit bei 15 Millionen pro Jahr. Eines von 10 Neugeborenen kommt dabei zu früh auf die Welt. Die Rate ist sehr länderspezifisch und liegt in Europa bei circa 8,6 %, während in südasiatischen und afrikanischen Ländern unterhalb der Sahara eine Rate von > 15,0 % vorherrscht.<sup>52</sup> Mit knapp über 8,0 % besitzt Deutschland seit einigen Jahren eine relativ konstante Rate an Frühgeburten. 1,28 % dieser Frühgeburten werden bereits vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche geboren.<sup>53</sup>

### 2.2.2. Mortalität nach Frühgeburt

Frühgeburtlichkeit birgt ein erhöhtes Risiko für spezifische postnatale Komplikationen. Zu diesen zählen die NEC, die IVH, die BPA, der PDA, das Atemnotssyndrom und die Frühgeborenen-Retinopathie (ROP; *retinopathy of prematurity*).<sup>54</sup> Jede einzelne dieser Komplikationen erhöht das Maß an postnatal notwendigen Interventionen, gegebenenfalls den

Bedarf einer Operation und erhöht die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung inklusive Medikamentengabe und maschineller Beatmung der Neugeborenen.

Die weitere Entwicklung der Kinder wird somit maßgeblich durch die Frühgeburtlichkeit beeinflusst. Sie verstärkt aufgrund folgenschwerer Komplikationen die Morbidität und erhöht ebenso unmittelbar postnatal die Mortalität.<sup>53</sup>

In der Neugeborenenperiode ist die Frühgeburtlichkeit bzw. sind deren Folgen die häufigsten Todesursache. Insgesamt sterben weltweit mehr als 1 Millionen Kinder jährlich an den Folge ihrer Frühgeburt.<sup>52</sup>

Eine besondere Untergruppe stellt die Gruppe der extrem Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von < 28 Schwangerschaftswochen dar.<sup>55</sup> Die S2k-Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit“ aus dem Jahr 2019 verdeutlicht, dass je früher Kinder geboren werden, desto niedriger ist die jeweilige Überlebenswahrscheinlichkeit. Eine innerhalb der Leitlinie erwähnte schwedische Studie beschrieb, dass von extrem Frühgeborenen, mit einem Gestationsalter von 22. Schwangerschaftswochen, jedes zweite Kind, dass zur Welt kam, überlebte. 80,0 % der Kinder erlitten dabei jedoch eine schwere Komplikation. Auch hier lag die Überlebenswahrscheinlichkeit höher und die Komplikationsrate niedriger je später die Kinder geboren wurden (Überleben der 22. SSW vs. 24. SSW: 50,0 % vs. 76,0 %; Komplikationsrate der 22. SSW vs. 24. SSW: 80,0 % vs. 60,0 %).<sup>56</sup> In Deutschland lag die Mortalitätsrate unter Frühgeborenen, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden im Jahr 2017 bei 33,43 %, während sie bei den reifen Kindern nur bei 0,13 % lag.<sup>53</sup> Über die letzten Jahre ließ sich in einer großen Studie in dem Zeitraum von 2010 bis 2019 der Trend beobachten, dass die Mortalitätsrate nach Frühgeburt vor der 28. Schwangerschaftswoche aufgrund verbesserter neointensivmedizinischer Versorgung sank. Zwischen der 24. und 27. Schwangerschaftswoche war diese Beobachtung statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).<sup>57</sup>

### **2.2.3. Klinische Prognose von Frühgeborenen**

Während eine große Studie belegte, dass die Mortalität nach Frühgeburt sank konnte in eben dieser Studie gleichzeitig eine Zunahme typischer Komplikationen und somit der Morbidität der Frühgeborenen beobachtet werden.<sup>57</sup> Die S2k-Leitlinie zur Prävention und Therapie von Frühgeburt aus dem Jahr 2022 definierte mögliche Konsequenzen einer Frühgeburt und nennt darunter zerebrale Schäden, respiratorische Probleme und die Einschränkung von Sehen und Hören.<sup>58</sup> Auch die World Health Organisation (WHO) zählt Lernschwierigkeiten, chronische Lungenerkrankungen, sowie visuelle und auditive Probleme zu den langfristigen Folgen einer Frühgeburt.<sup>52</sup> Ursächlich für die eingeschränkte kognitive Entwicklung ehemals Frühgeborener kann eine Zerebralparese sein. Eine Zerebralparese beschreibt die Störung der motorischen Funktionen und Bewegungsmöglichkeiten, die durch die Unreife des Gehirns bei Frühgeborenen ausgelöst wird und keine Progressivität aufweist.<sup>59</sup> Eine Studie zeigte, dass als relevante Komorbiditäten der Zerebralparese innerhalb einer Kohorte von Frühgeborenen

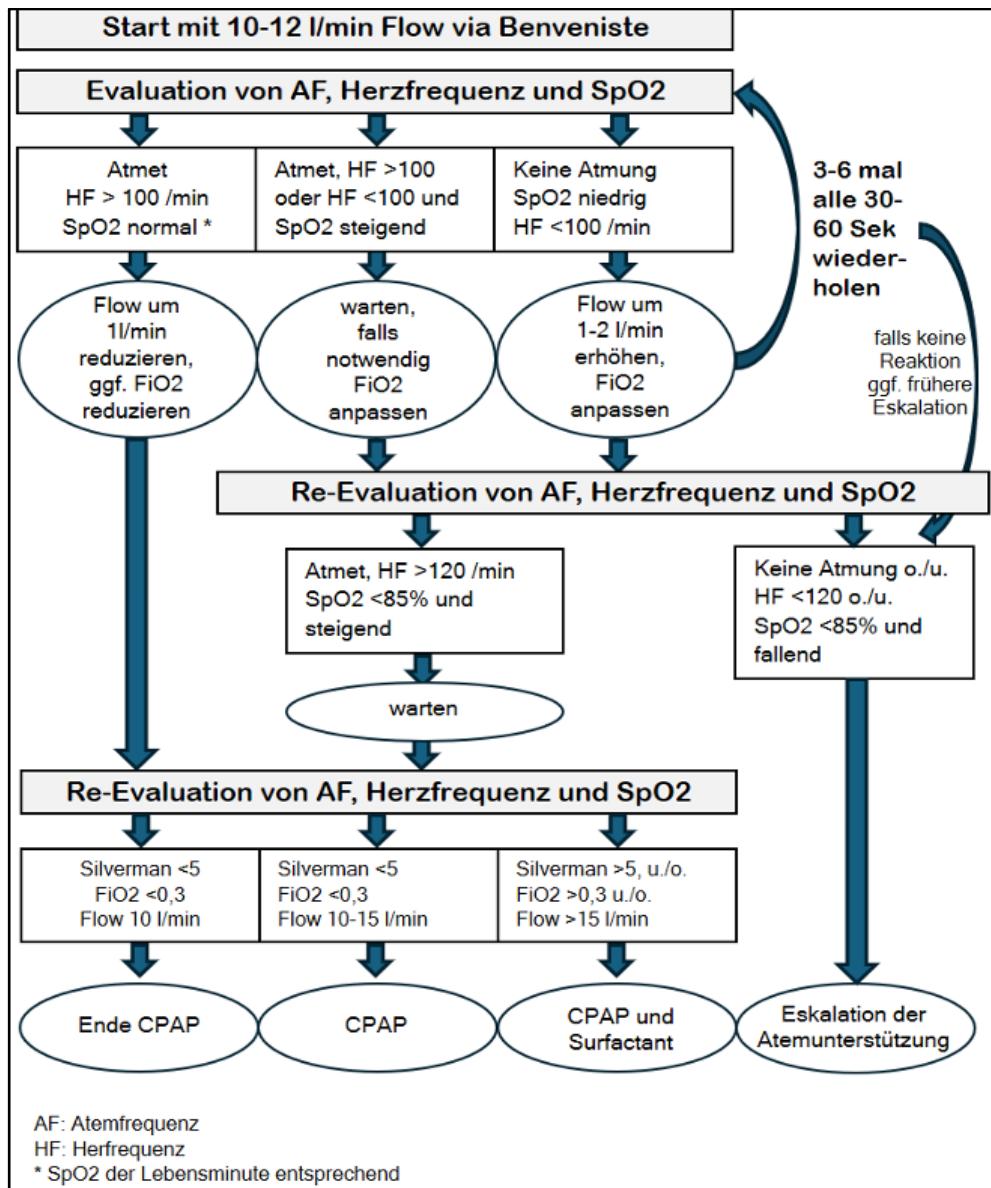
in einem Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren eine Autismus-Spektrum-Störung, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), kindliche Epilepsien, Blindheit, eingeschränkte auditive sowie motorische Fähigkeiten auftraten. Das das Risiko für die Entstehung solcher oder ähnlicher kognitiver Beeinträchtigungen mit sinkendem Gestationsalter ansteigt konnte anhand des GMF (*Gross Motor Function*)-Classification Systems, zur Einschätzung motorischer Fähigkeiten bei Zerebralparese, gezeigt werden ( $p = 0,03$ ).<sup>60</sup> Neben eingeschränkten motorischen Fähigkeiten zeigten extrem Frühgeborene in einer weiteren Studie zudem eine beeinträchtigte soziale Interaktion und Wahrnehmung, sowie die Beeinträchtigung von Erinnerungsvermögen und Kommunikationsfähigkeit. Diese traten mit einer dreimal so hohen Wahrscheinlichkeit auf, wie in der Vergleichsgruppe (OR jeweils  $> 3,0$ ).<sup>61</sup> Zusätzlich zu der neurologischen Beeinträchtigung im Kindes- und Erwachsenenalter gibt es Hinweise darauf, dass Frühgeburtlichkeit als entscheidender Risikofaktor zur Entstehung von Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie beiträgt.<sup>52</sup> Eine Studie zum Follow-Up bis in das Erwachsenenalter hinein konnte zeigen, dass mehr als die Hälfte der ehemals Frühgeborenen das Erwachsenenalter ohne Komplikationen erreichte und beschrieb somit eine durchaus positive klinische Prognose.<sup>62</sup>

In Bezug auf die Nierenfunktion ist das Auftreten eines AKIs verursacht durch die Unreife der Niere bei Frühgeburt ein entscheidender Faktor der die Entwicklung der Nierenfunktion hin zu einer chronischen Nierenschädigung (CKD) stark mitbeeinflusst.<sup>63</sup>

### **2.3. Kreissaalmanagement von Frühgeborenen in der Universitätsklinik Köln**

Seit Jahren stellt die Verbesserung und Standardisierung der neonatologischen Versorgung von Frühgeborenen einen Schwerpunkt der neonatologischen Arbeit an der Universitätsklinik Köln dar. Hierzu wurde unter anderem ein Protokoll zur Primärversorgung der Neugeborenen im Kreissaal etabliert und publiziert.<sup>64</sup> Ziel der Versorgung von Frühgeborenen in der Universitätsklinik Köln ist dabei die Herstellung und Beibehaltung der Spontanatmung der Neugeboren in den ersten 72 Stunden ihres Lebens. Dabei sind die Verwendung einer CPAP-Atemunterstützung (*continuous positive airway pressure*) am Benveniste-Ventil, die Applikation des Surfactants über das LISA-Verfahren (*less invasive surfactant application*)<sup>65</sup> und die Berücksichtigung der Reanimationsleitlinie für Neugeborene wichtige strategische Elemente. Wie in Abbildung 4 dargestellt, wird die Atemunterstützung am Benveniste-Ventil in der Erstversorgung bei den Neugeborenen mit einem Flow von 10-12 l/Minute begonnen. Dieser wird je nach Herzfrequenz, Atemfrequenz und SpO<sub>2</sub> alle 30-60 Sekunden um 1-2 l/Minute und bis maximal 22 l/Minute erhöht. Dabei wird die Anpassung des Flows anhand klinischer Parameter (*anhand des Silverman-Scores*<sup>66</sup>) und des FiO<sub>2</sub> durchgeführt. Richtungsweisend ist eine Sauerstoffsättigung die  $> 85\%$  in der 5. Lebensminute und  $> 92\%$  in der 10. Lebensminute betragen sollte. Falls notwendig erfolgt eine Eskalation bis hin zur Intubation. Bei suffizienter Atmung und entsprechenden Vitalparametern kann sukzessive eine Reduktion

der Atemunterstützung erfolgen. Die Notwendigkeit der Surfactant-Applikation wird ebenfalls an klinischen Parametern bemessen. Bei einem Silverman-Score > 5, einem Flow Bedarf > 15 l/Minute und/oder  $\text{FiO}_2 > 0,3$  ist die Verabreichung des Surfactant-Präparats indiziert. Der angestrebte Zeitraum für die Applikation ist die erste Lebensstunde. Zudem erhalten nahezu alle Neugeborenen zur Unterstützung des Atemantriebs bereits im Kreissaal Coffeincitrat.



**Abbildung 4: Primärversorgung Neugeborener im Kreissaal der Universitätsklinik Köln**

Abbildung 4 zeigt schematisch das Management der Atemunterstützung während der Primärversorgung von Neugeborenen der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Köln. Die Abbildung ist Bestandteil der Klinik-internen Verfahrensanweisung, die nach Mehler et al.<sup>64</sup> modifiziert und erst kürzlich erstellt wurde.<sup>67</sup> Bei dem Silverman-Score handelt es sich um ein Hilfsmittel zur klinischen Einschätzung des Atemnotsyndroms des Neugeborenen.<sup>66</sup>

Nach Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation ist zudem festgelegt, dass das Herz der Frühgeborenen innerhalb von 24 Stunden nach Geburt auf das Vorhandensein eines persistierendem Ductus arteriosus mit kontinuierlichem Links-Rechts-Shunt hin untersucht wird. Falls notwendig wird anschließend bereits frühzeitig der erste Therapiezyklus zum Verschluss des Ductus mit NSAR eingeleitet.

Erste Ergebnisse einer durchgeführten Studie zu diesem Erstversorgungsprotokoll zeigten bereits einen positiven Einfluss bezüglich der Entwicklung einer BPD und schweren IVH, die jeweils signifikant seltener auftraten. Zudem war die Mortalität in der beobachteten Kohorte geringer als in der historischen Kontrolle.<sup>64</sup> Unterstützt wird die Strategie der Universitätsklinik Köln durch die europäische Leitlinie zum Atemnotssyndrom von Neugeborenen aus dem Jahr 2022, welche die Reduktion der invasiven Beatmungsmethoden und nicht-invasive, lungenprotektive Maßnahmen der invasiven Beatmung klar vorzieht.<sup>68</sup>

Eine weitere Besonderheit der Universitätsklinik Köln ist neben dem standardisierten Erstversorgungsprotokoll das Angebot der Versorgung von Frühgeborenen ab der 22. Schwangerschaftswoche. Diese wird nach ausführlicher Aufklärung und Beratung der Eltern, wenn diese Versorgung gewünscht wird, durchgeführt.

Daten der hiesigen Neonatologie einer Kohorte von Frühgeborenen der 22. und 23. Schwangerschaftswoche zeigten diesbezüglich, dass jedes vierte Frühgeborene das Krankenhaus ohne schwere Komplikationen verlässt. Bei den Verbliebenden kam es zu einer oder mehreren Komplikationen. Insgesamt verstarben 28 von 86 Kindern (33,0 %). Somit konnten jedoch jeweils zwei von drei Kindern aus dem Krankenhaus entlassen werden. Im Follow-Up nach 2 Jahren zeigten 16 der 58 (28,0 %) entlassenen Kinder kognitive Einschränkungen.<sup>69</sup>

## **2.4. Zielsetzung dieser Arbeit**

Multizentrische Studien zeigten, dass das akute Nierenversagen bei Frühgeborenen während der postnatalen stationären intensivmedizinischen Betreuung häufig auftrat und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert war. Zuletzt wurden zudem zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKIs identifiziert, die zum Teil nicht oder nur schwer modifizierbar, zum Teil aber auch durchaus reduzierbar sind. Interessanterweise zeigten sich je nach Studie, Studienkohorte, Studienzentrum und somit auch neonatologischem Management unterschiedliche Raten eines AKIs und der damit assoziierten Prognose.

Auch die Neonatologie der Universitätsklinik Köln besitzt ein standardisiertes neonatologisches Erstversorgungsprotokoll. Dieses fokussiert sich auf eine Vielzahl von Maßnahmen zur Reduktion maschineller Beatmung.

Der besondere Fokus dieser Studie lag auf der Identifikation von Risikofaktoren, die zur Entstehung eines AKIs innerhalb einer Kohorte von Frühgeborenen beitrugen. Zudem sollte

die Erfassung der Inzidenz des AKIs in dieser Kohorte, die anhand eines standardisierten neonatologischen Protokolls versorgt wurden erfolgen. Diesbezüglich wurden sämtliche Patient:innencharakteristika, stationäre Parameter sowie das Vorliegen eines AKIs erfasst und anschließend miteinander korreliert. Eine multiple Regressionsanalyse basierend auf den Vordaten sollte im Anschluss die Identifizierung von gänzlich unabhängigen Risikofaktoren ermöglichen.

Ziel dieser Studie sollte primär die Bestätigung oder Widerlegung bekannter Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKIs sein. Die zentrale Hypothese dieser Studie lautete, dass neben der bereits als Risikofaktor bestätigten Notwendigkeit der mechanischen Beatmung besonders der Zeitpunkt des Beatmungsbeginns einen entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung eines AKIs darstellt. Dabei wurde die Vermeidung der unmittelbaren Intubation im Kreissaal als potenziell protektiver Faktor angesehen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Design und Kohorte**

##### **3.1.1. Studiendesign**

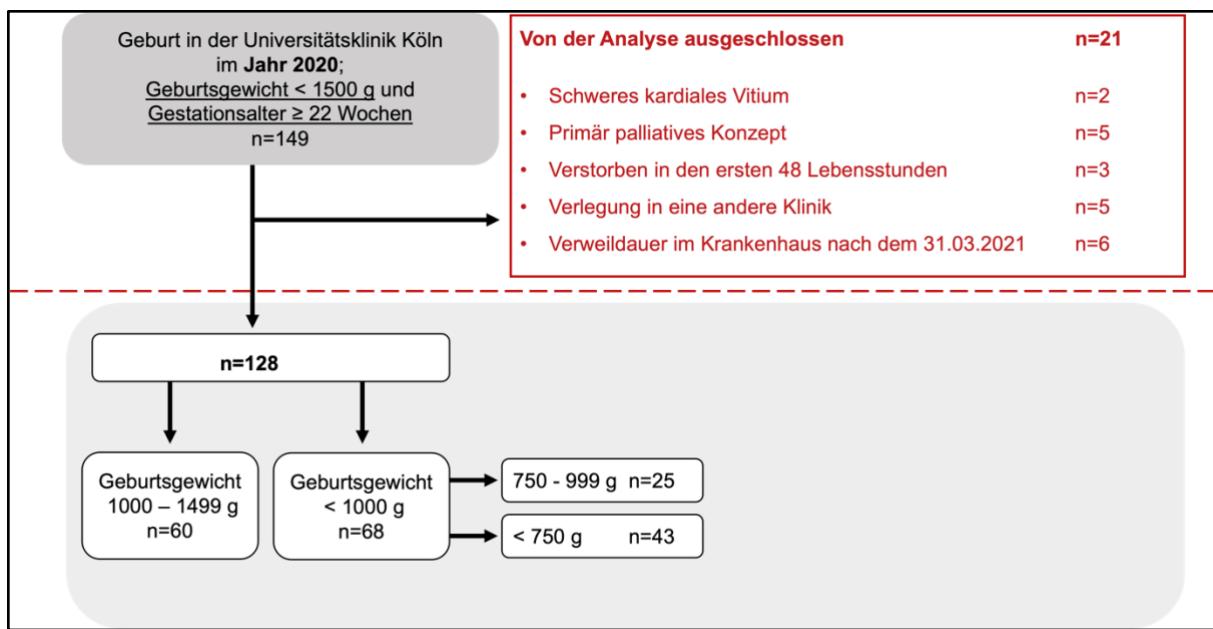
Diese Arbeit ist eine monozentrische retrospektive Datenanalyse (nach §6 Abs 1 Satz 1 GDSG NRW auf Basis eines Gestattungsvertrages in der Einrichtung Universitätsklinik Köln) einer Kohorte pädiatrischer Patient:innen, die in dem Zeitraum vom 01.01.2020 bis zum 31.12.2020 in der Universitätsklinik Köln geboren und auf die dortige neonatologische Level I Intensivstation (NICU) aufgenommen wurden.

##### **3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

In diese Studie wurden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g, die somit der Definition von VLBW (*very low birth weight*) entsprachen und ein Gestationsalter von  $\geq 22$  Schwangerschaftswochen aufwiesen eingeschlossen. Die Datenerfassung dieser retrospektiven Analyse erfolgte bis zum 31.03.2021. Alle Patient:innen, die zu diesem Zeitpunkt noch stationär waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Zudem wurden Patient:innen, die in den ersten 48 Lebensstunden nach Geburt verstorben sind, sowie Patient:innen, die primär ein palliatives Behandlungskonzept erhielten von der Analyse ausgeschlossen. Weiterhin wurden Kinder mit einem schweren kardialen Vitium ebenso wie Neugeborene, die in eine andere Klinik verlegt wurden, nicht in die Analyse einbezogen. Endpunkt der Datenanalyse ist die Entlassung aus stationärer Behandlung.

##### **3.1.3. Studienkohorte**

149 Kinder, die im Jahr 2020 in der Universitätsklinik Köln geboren und auf die neonatologische Intensivstation aufgenommen wurden erfüllten mit ihrem Geburtsgewicht und Gestationsalter zunächst die Einschlusskriterien. 21 Frühgeborene mussten anschließend von der Analyse ausgeschlossen werden. Zwei Kinder litten unter einem schweren kardialen Vitium, drei Kinder sind innerhalb der ersten 48 Lebensstunden verstorben und sechs befanden sich am 31.03.2021 noch in stationärer Behandlung. Bei weiteren fünf Kindern entschied man sich primär für ein palliatives Konzept und fünf Kinder wurden in eine andere Klinik verlegt (Abb. 5). Die Studienkohorte dieser Arbeit umfasste somit 128 Patient:innen. 68 Kinder kamen mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g (ELBW, *extremely low birth weight*) und 60 mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1499 g auf die Welt. Unter den ELBW-Frühgeborenen hatten 43 Kinder ein Geburtsgewicht von < 750 g.



**Abbildung 5: Studienpopulation dieser monozentrischen retrospektiven Datenanalyse**

Abbildung 5 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für diese Studienkohorte von Frühgeborenen, die im Jahr 2020 in der Universitätsklinik Köln geboren wurden. 21 Patient:innen wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die 128 eingeschlossenen Patient:innen wurden nach Geburtsgewicht klassifiziert.

### 3.2. Datenerhebung

#### 3.2.1. Datenursprung und erhobene Parameter

Zur Deskription der Kohorte und als Grundlage für die Datenauswertung wurde ein Statistical Analysis Plan erstellt, der die zu erhebenden Parameter zusammenfasst und strukturgebend war. Die Datenanalyse erfolgte mittels der Statistik-Software SPSS 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Die verfügbaren Quellen der erhobenen Daten umfassten Papierakten, die digitalisierten Papierakten, das Krankenhaus-Computersystem ORBIS sowie die Neonatalerhebungsdatei Neodat. In den Unterlagen nicht dokumentierte Datenpunkte konnten nicht erhoben werden und wurden als fehlende Werte behandelt. Bei Rückfragen erfolgte die Rücksprache mit einer zuständigen Kindernephrologin und/oder Neonatologin. Die Datenerhebung unterteilte sich in maternale, schwangerschafts-bezogene und neonatale Daten sowie den stationären Aufenthalt betreffende Parameter. Die erhobenen Daten wurden kategorisiert und konnten somit in Gruppen zusammengefasst werden. Zu den erhobenen Selektionsparametern gehörten allgemeine Patient:innencharakteristika, maternale Daten, perinatale Daten, kindliche Komplikationen, die Versorgung im Kreißsaal, der stationäre Aufenthalt und das Monitoring relevanter Verlaufsparameter und Medikamente. Zuletzt schließen sich Parameter der Entlassung an. Eine Auflistung der erhobenen Parameter zeigt im Folgenden Tabelle 3.

**Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der erhobenen Parameter**

<b>Patient:innencharakteristika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geschlecht</li> <li>▪ Geburtsgewicht in Gramm (g); Perzentile</li> <li>▪ Geburtslänge in Centimeter (cm); Perzentile</li> <li>▪ <i>small for gestational age</i> (SGA, Geburtsgewicht &lt; 10. Perzentile)</li> <li>▪ <i>large for gestational age</i> (LGA, Geburtsgewicht &gt; 90. Perzentile)</li> <li>▪ Gestationswoche</li> <li>▪ Geburtsmodus (spontan; Sectio)</li> </ul>
<b>Maternale Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Maternales Alter</li> <li>▪ Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Präeklampsie, Eklampsie und HELLP-Syndrom</li> <li>▪ Gestationsdiabetes</li> <li>▪ Maternale bakterielle Infektion und Amnioninfektionssyndrom</li> <li>▪ Maternale virale Infektion</li> <li>▪ Vorzeitiger Blasensprung mit ggf. Oligo-/Anhydramnion</li> <li>▪ Maternale Lungenreifebeschleunigung</li> <li>▪ intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR)</li> <li>▪ Mehrlingsschwangerschaft</li> <li>▪ Fetofetales-Transfusionssyndrom mit Akzeptor/Donator</li> </ul>
<b>Perinatale Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ APGAR-Score von 1, 5 und 10 Minuten</li> <li>▪ CRIB-I Score <sup>70</sup></li> <li>▪ Temperatur</li> <li>▪ Asphyxie</li> <li>▪ Infektion oder Sepsis</li> </ul> <p>intrapartale Komplikationen: Mekoniumaspiration, Schulterdystokie, schwere vaginale Blutung, eitriges Fruchtwasser, Nabelschnurabriß/-umschlingung, terminale kindliche Bradykardie</p>
<b>Kindliche Komplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Persistierender Ductus arteriosus (PDA)</li> <li>▪ Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH); IVH Grad I – IV</li> <li>▪ Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) <sup>71</sup></li> <li>▪ Nekrotisierende Enterokolitis (NEC); Fokale intestinale Perforation (FIP)</li> </ul>
<b>Versorgung im Kreissaal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reanimation</li> <li>▪ Intubation</li> <li>▪ Surfactantapplikation</li> <li>▪ via LISA (<i>less invasive surfactant administration</i>) <sup>65</sup> oder Tubus</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gabe von Coffeincitrat</li> <li>▪ Blutgasanalyse (pH, Base Exzess, Natrium, Blutzucker), BGA</li> </ul>
<b>Monitoring im stationären Verlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gewicht, Gramm (g)</li> <li>▪ Miktion, ml/kg/h</li> <li>▪ Kreatinin, mg/dl</li> <li>▪ Blutdruck (systolisch/diastolisch/Mittelwert), mmHg</li> <li>▪ Temperatur, °C</li> <li>▪ Nierensonografie (mit Volumen, Länge und Perzentile)</li> <li>▪ Gefäßzugang (Nabelvenenkatheter; Nabelarterienkatheter; Peripherer Venenkatheter; Einschwemmkatheter)</li> </ul>
<b>Therapie und stationärer Verlauf</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beatmungsmodus <ul style="list-style-type: none"> <li>○ invasiv: CV, CV-HFO</li> <li>○ nicht-invasiv: CPAP, HFO-CPAP, DuoPAP</li> <li>○ Flow-Brille</li> <li>○ FiO<sub>2</sub>, %</li> </ul> </li> <li>▪ Therapie des PDA: 1 Zyklus, 2 Zyklen oder keine Therapie</li> <li>▪ Auftreten einer bakteriellen Infektion</li> </ul>
<b>Medikamente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Katecholamine: Adrenalin, Noradrenalin, Norepinephrin, Dobutamin</li> <li>▪ Antihypertensive Therapie: Ca<sup>2+</sup>-Antagonisten, Betablocker, Kombination ≥ 2 Medikamente, andere</li> <li>▪ Nephrotoxische Medikamente <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NSAR (Ibuprofen, Indometacin)</li> <li>○ Aminoglykoside</li> <li>○ Vancomycin</li> <li>○ Cephalosporine</li> <li>○ Piperacillin plus Tazobactam</li> <li>○ Aciclovir</li> </ul> </li> <li>▪ Coffeincitrat</li> <li>▪ Diuretika: Furosemid, Aldosteron-Antagonisten, Hydrochlorothiazid</li> </ul>
<b>Daten der Entlassung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geburtsdatum</li> <li>▪ Datum der Entlassung von der neonatalen Intensivstation</li> <li>▪ Datum der Entlassung aus dem Krankenhaus</li> <li>▪ Gewicht in Gramm (g) und Größe in Centimeter (cm) bei Entlassung</li> <li>▪ Kreatinin bei Entlassung, mg/dl</li> <li>▪ Geburtsdatum</li> <li>▪ Tod</li> </ul>

## Erklärungen zu ausgewählten Parametern:

- Das Gestationsalter wurde getrennt in Wochen und Tagen erhoben. Für die Dokumentation der Wochen wurde bei einem Gestationsalter von 24 + 4 der Zeitraum von 24+0 bis 24+6 zusammengefasst und als Schwangerschaftswoche 24 dokumentiert. Für deskriptive metrische Analysen wurden 1/7 Brüche verwendet: 24 + 4 entspricht 24,57 (4/7).
- Das Vorliegen einer bakteriellen Infektion der Mutter wurde definiert, wenn die Mutter entweder Fieber ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ) entwickelte und/oder eine Leukozytose und/oder einen CRP-Anstieg laborchemisch gemessen werden konnte.
- Der CRIB-I ist ein klinischer Score, der das Outcome von Frühgeborenen vorhersagen soll. Er wurde entwickelt, um das Risiko eines Frühgeborenen zu versterben, nicht allein am Geburtsgewicht zu orientieren. Faktoren, die in diesen Score mit einbezogen werden, sind neben dem Geburtsgewicht das Gestationsalter, das Vorhandensein angeborener Fehlbildungen, der Sauerstoffbedarf und der Base Excess. Der Score wird in den ersten 12 Lebensstunden erhoben. Je höher der Score liegt, desto höher ist die Mortalität des Neugeborenen.<sup>70</sup>
- BPD ist definiert als Notwendigkeit der Zugabe von FiO<sub>2</sub> bei Erreichen des Gestationsalters von 36 Schwangerschaftswochen. Die Dokumentation erfolgte nur bei moderaten und schweren Formen.<sup>71</sup>
- NEC und FIP wurden getrennt dokumentiert, für die statistische Auswertung jedoch zusammengefasst.
- Die Surfactantgabe während der Erstversorgung erfolgte entweder über LISA (*less invasive surfactant administration*)<sup>65</sup> oder bei intubierten Kindern über einen Endotrachealtubus. Die weniger invasive Verabreichung des Surfactants mittels LISA-Verfahren erfolgt über einen dünnen Katheter. Dabei wird die Spontanatmung der Neugeborenen durchgehend beibehalten. Nach der Administration wird der Katheter umgehend wieder entfernt. Die Verabreichung erfolgt somit nicht invasiv.
- Als initiale Blutgasanalyse (BGA) wurde die BGA, die im Kreissaal abgenommen wurde dokumentiert. Diese wurde entweder dem in der Akte hinterlegten Laborausdruck oder den Papierakten entnommen. Eine an Lebenstag 1 dokumentierte BGA wurde gleichwertig zu der im Kreissaal abgenommenen gewertet. Erhoben wurden pH-Wert, Serumnatrium, Base Excess und Blutzucker.
- Gewicht: Die Angabe erfolgte aus der Patient:innen eigenen Tageskurve. Bei fehlender Angabe wurde der Mittelwert der Messwerte des vorangehenden und nachfolgenden Tages als Körpermengewicht angenommen.

- Diurese: Die Angabe erfolgte anhand der Summe aller Werte der einzelnen Urinmengen eines Tages (0 bis 24 Uhr) pro Gewicht und pro 24 Stunden. (s. 3.3.2)
- Blutdruck: Es wurde der Wert dokumentiert, der am nächsten an 10 Uhr morgens und nach der Gabe von Blutdruck-wirksamen Medikamenten gemessen wurde. Es wurden nur nicht-invasiv gemessene Werte einbezogen.
- Beatmungsmodus: Bei Wechsel der Beatmungsform innerhalb eines Tages wurde der invasivere Beatmungs-Typ dokumentiert.
- FiO<sub>2</sub>: Für die Dokumentation der FiO<sub>2</sub> (%) wurde der 1. Wert des Tages am nächsten an 0 Uhr dokumentiert. Bei Änderung der Beatmung in eine invasivere Form wird der FiO<sub>2</sub>-Wert (%) der invasiveren Beatmungsform erhoben.
- Unterschieden wird das Vorliegen einer bakteriellen Infektion während des stationären Aufenthaltes von dem „Verdacht“ darauf. Eine bakterielle Infektion wurde dokumentiert, wenn ein bakterieller Nachweis in einem Abstrich bzw. einer mikrobiologischen Kultur vorlag und die Infektion im infektiologischen Teil des Arztbriefes dokumentiert wurde. Den „Verdacht auf eine bakterielle Infektion“ stellten wir, wenn bei fehlenden mikrobiologischen Ergebnissen eine Temperaturerhöhung > 38,5 °C vorlag oder eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde.
- Vancomycin: Eine Single-Shot-Gabe, beispielsweise nach der Entfernung eines Einschwemmkatheters, wird nicht im Rahmen einer Antibiotikatherapie dokumentiert.
- Die Serumkreatinin-Werte werden sowohl als *weekly snapshot* (s. 3.2.2) als auch am jeweiligen Messtag dokumentiert. Als *Serumkreatinin bei Entlassung* wurde der zuletzt gemessene Wert, aber maximal innerhalb von zwei Wochen, vor Entlassdatum dokumentiert.

### **3.2.2. Zeitliche Strukturierung und Zeitpunkte der Datenerhebungen**

Alle Daten, die zu den Charakteristika von Mutter und Kind zählen wurden, einmalig erhoben. Sämtliche Parameter der ersten Lebenswoche, definiert als Tag 1 bis 7, wurden täglich erhoben. Bis zur siebten Lebenswoche (Lebenstag 43) wurden die Grundparameter (Gewicht, Miktion, Beatmungsmodus und FiO<sub>2</sub>) täglich erhoben. Dies war möglich, wenn sich das Kind noch auf der NICU befand. Alle übrigen Parameter wurden ab der zweiten Lebenswoche (beginnend mit Lebenstag 8) als „weekly snapshot“ erhoben und am ersten Tag der jeweiligen Woche dokumentiert (Tag 8, 15, 21 usw.). Erhielt ein Kind an Tag 12 eine kreislaufunterstützende Therapie, wird dies somit an Tag 8 (entspricht dem 1. Tag der 2. Woche) dokumentiert. Ab Woche 7 wurden alle Parameter als „weekly snapshot“ am ersten Tag der jeweiligen Woche in der SPSS-Tabelle dokumentiert. Ein Tag wurde dabei als Zeitraum beginnend mit 0 Uhr und endend mit 24 Uhr definiert. Tag 1 der Dokumentation war der erste Tag des Frühgeborenen auf der neonatologischen Intensivstation (NICU). Der erste

Dokumentationstag wurde „Messtag 1“ benannt. Diese Dokumentationszeile diente als Basiszeile und fasste alle relevanten Parameter, die für die spätere statistische Auswertung zwischen den einzelnen Kindern relevant waren, zusammen.

### **3.2.3. Statistisch berechnete Parameter**

Anhand der erhobenen Primärdaten erfolgte anschließend die Berechnung abhängiger Parameter mit Hilfe der Statistik-Software SPSS. Diese waren unter klinischen Gesichtspunkten für die spätere Auswertung und Verfolgung der Fragestellung dieser Arbeit von Bedeutung. Zum großen Teil handelte es sich hierbei um die Darstellung von zeitlichen Zusammenhängen (beispielsweise „von Woche 1 bis Woche 3“) und der Angabe von Zeiträumen („für 14 Tage“). Eine Auflistung befindet sich in Tabelle 4.

**Tabelle 4: Tabellarische Auflistung der mit Hilfe der Statistik-Software SPSS berechnete Parameter**

<b>Patient:innencharakteristika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gestationsalter nach Woche, klassiert           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &lt; 24 Schwangerschaftswochen</li> <li>○ 24 – 27 Schwangerschaftswochen</li> <li>○ 28 – 35 Schwangerschaftswochen</li> <li>○ &gt; 36 Schwangerschaftswochen</li> </ul> </li> <li>▪ Gestationsalter bei Entlassung</li> </ul>
<b>Stationärer Verlauf und Therapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dauer der invasiven Beatmung, <i>in Tagen</i></li> <li>▪ Beginn der invasiven Beatmung, <i>Lebenstag</i></li> <li>▪ Dauer der nicht-invasiven Beatmung, <i>in Tagen</i></li> <li>▪ Dauer der Gabe von NSAR, Katecholaminen und Coffeincitrat, <i>in Tagen</i></li> <li>▪ Dauer eines Gefäßzugangs über ein Nabelgefäß, <i>in Tagen</i></li> <li>▪ Tag der Gefäßpunktion eines Nabelgefäßes, <i>Lebenstag</i></li> <li>▪ Dauer einer bakteriellen Infektion, <i>in Tagen</i></li> <li>▪ Anzahl der Kreatininmessungen</li> </ul>
<b>Entlassung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aufenthaltsdauer auf der NICU, <i>in Tagen</i></li> <li>▪ Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, <i>in Tagen</i></li> <li>▪ eGFR (<i>estimated glomerular filtration rate</i>) nach der Bedside-Schwartz-Formel: <math>0,41 \times \text{Körpergröße} / \text{Serumkreatinin}</math> <sup>72</sup></li> </ul>
<b>AKI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beginn des AKI, <i>Lebenstag</i></li> <li>▪ Tag des höchsten AKI, <i>Lebenstag</i></li> </ul>

### **3.3. Akutes Nierenversagen (AKI, acute kidney injury)**

#### **3.3.1. Definition des AKIs**

In dieser Arbeit erfolgte die Diagnose des AKIs mittels der für Neugeborenen modifizierten KDIGO-Kriterien (nKDIGO).<sup>5</sup> Anschließend erfolgte die Einteilung in die Stadien 1-3. Ein schweres AKI wurde dabei definiert als Stadium 2 oder 3.<sup>5</sup> Die Diagnose eines frühen AKIs (*early AKI*) beschrieb die Entwicklung eines AKIs innerhalb der ersten 7 Lebenstage.<sup>73</sup> Dementsprechend wurde ein AKI, welches am oder nach dem 8. Lebenstag auftrat als spätes AKI (*late AKI*) gewertet.<sup>74</sup>

#### **3.3.2. Diagnostik des AKIs**

In Bezug auf die Detektion des Vorliegens eines AKIs wurden die Diurese (ml/kg/h) und das Serumkreatinin (mg/dl) als spezifische nephrologische Parameter erhoben.

- Diurese**

Die Diurese wurde in den ersten sechs Lebenswochen beziehungsweise während des gesamten intensivstationären Aufenthaltes täglich erhoben. Die Angabe der ausgeschiedenen Urinmenge erfolgte in ml/Tag und in Relation zum Körpergewicht und pro Stunde (ml/kg/h). Die Windeln wurden hierzu mindestens alle acht Stunden gewechselt und gewogen. Alle dokumentierten Einzelvolumina eines Tages wurden anschließend addiert und durch das Körpergewicht (kg) sowie durch 24 (Stunden) geteilt. Eine Urinausscheidung von < 1ml/kg/h am ersten Lebenstag oder am Tag der Entlassung von der Intensivstation wurde nicht als AKI gewertet, da hier eine unvollständige Dokumentation wahrscheinlich war.

- Serumkreatinin**

Für jedes Kind wurden alle gemessenen Serumkreatinin-Werte erhoben. Bei einem Anstieg des Serumkreatinins entschied sich das Team der neonatalen Intensivstation eigenständig für die Häufigkeit der vorgenommenen laborchemischen Kontrollen. Um die Höhe des Anstiegs des Serumkreatinins zu bestimmen, erfolgte der Bezug auf den niedrigsten jemals zuvor gemessenen Wert. Dieser stellte den Basiswert dar.

#### **3.3.3. Erhebung des AKIs**

Bei Vorliegen eines AKIs wurde dieses zusammen mit dem Stadium und der Art der AKI-Diagnose (Anstieg des Serumkreatinin oder Abnahme der Diurese) an dem entsprechenden Dokumentationstag dokumentiert. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation in der Basiszeile. Bei Vorliegen mehrerer AKI-Episoden wurde das AKI mit dem höheren Stadium in der Basiszeile dokumentiert. Dieses höchste AKI wurde folglich in die weitere Analyse und somit in die Gesamtauswertung miteinbezogen. Kinder mit mehreren AKI-Episoden wurden also bei der

Auswertung in die Subgruppe ihres höchsten Stadiums eingeordnet. Die einzelnen AKI wurden bezüglich ihres Beginns, ihres Stadiums und ihrer Dauer untersucht. Entsprechende Variablen, die eine statistische Auswertung ermöglichen, wurden in die SPSS-Tabelle eingepflegt.

Die Detektion der AKI erfolgte in Zusammenarbeit mit zwei Kinder-Nephrologinnen, die die diagnostizierten AKI im Nachhinein unabhängig voneinander überprüften.

### **3.4. Statistische Analyse**

Zur Deskription der Kohorte wurden Ergebnistabellen angelegt, die für die gesamte Kohorte sowie verschiedene Subgruppen kindliche Charakteristika und Risikofaktoren im direkten Vergleich darstellten. Um die deskriptive Auswertung und spätere Vergleiche zu ermöglichen, wurde die Studienpopulation in folgende Gruppen eingeteilt:

- Patient:innen mit *versus* ohne AKI
- Patient:innen ohne oder mit AKI-Stadium 1 *versus* Patient:innen mit schwerem AKI (Stadium 2 oder 3)
- Patient:innen mit frühem *versus* spätem AKI

Für die statistischen Analysen des Datensatzes wurde SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet. Metrische Daten werden mittels Median und Interquartilsbereich (IQR; Minimum-Maximum) angegeben. Nominale und ordinale Daten wurden in Form von absoluten und relativen Häufigkeiten in Anzahl und Prozent (n, %) angegeben. In die Analyse einbezogen wurden nur informative Daten, fehlende Daten wurden für die jeweiligen Parameter ausgeschlossen.

Zunächst erfolgten einfache Gruppenvergleiche. Unterschiede zwischen zwei Gruppen hinsichtlich kontinuierlicher (metrischer) Parameter wurden mittels des Mann-Whitney-U Tests verglichen. Unterschiede zwischen zwei Gruppen hinsichtlich binärer oder kategorialer Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test beurteilt. Aufgrund der explorativen Art der Datenanalyse adjustierten die statistischen Tests formal nicht für multiples Testen. Ein p-Wert < 0,05 wurde als *signifikant* im Hinblick auf einen Unterschied zwischen den Gruppen angenommen.

Angeschlossen an die deskriptive Auswertung dieser Kohorte mittels statistischer Tests innerhalb der Gruppenvergleiche wurde eine multiple binäre logistische Regressionsanalyse. Die Auswahl der Kriterien orientierte sich an den Ergebnissen des Zweigruppenvergleiches sowie an der klinischen Relevanz infrage kommender Parameter. Die multiple Regressionsanalyse erfolgte nach Heinze und Dunker mit konsekutiver Rückwärtsselektion für Variablen mit einem p-Wert unter 0,157.<sup>75</sup>

Ziel der Durchführung der Regressionsanalyse war die Bestimmung von Risikofaktoren, die unabhängig von anderen Faktoren mit dem Auftreten eines AKIs assoziiert sind.

Tabelle 5 zeigt die in die Regressionsanalyse eingeschlossenen Parameter anhand der Ergebnisse dieser Studie.

**Tabelle 5: Tabellarische Auflistung der Parameter der multiplen binären logistischen Regressionsanalyse**

<b>Maternale Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Maternales Alter</li><li>▪ Vorliegen einer maternalen bakteriellen Infektion</li></ul>
<b>Geburtsparameter</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Geburtsgewicht, Gramm (g)</li><li>▪ Gestationsalter, Tage in 1/7</li></ul>
<b>Perinatale Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ APGAR 10 Minuten</li><li>▪ CRIB I – Score</li></ul>
<b>Therapeutische Parameter</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Anlage eines Nabenkatheters</li><li>▪ Therapie mit Vancomycin</li><li>▪ Therapie mit Katecholaminen</li><li>▪ Beginn der invasiven Beatmung, <i>Lebenstag</i></li><li>▪ Anzahl der Therapie-Zyklen zum PDA-Verschluss</li></ul>

Das Programm der Grafikerstellung war vorrangig Microsoft Excel (Redmond, WA, USA). Für einige Diagramme wurde SPSS (IBM Corp., Armonk, NY, USA) verwendet. Tabellen und Abbildungen wurden mit Microsoft Word und PowerPoint Excel (Redmond, WA, USA) erstellt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Beschreibung der Studienkohorte**

Die untersuchte Kohorte schloss 128 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g und einem Gestationsalter von  $\geq 22$  Schwangerschaftswochen in die Analyse ein. 21 Neugeborene wurden zuvor aus der Analyse ausgeschlossen. Letztlich konnten 68 Frühgeborene (53,1 %) mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g (ELBW) und 60 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000 g und 1500 g eingeschlossen werden. Der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 750 g lag bei 33,6 % (43/128) (Abb. 5). Von der Gesamtkohorte waren 61/128 (47,7 %) weiblich. Der Geburtszeitpunkt lag im Median bei 27 + 6 Schwangerschaftswochen (SSW). Im Median wurden die Kinder mit einem Geburtsgewicht von 962 g geboren. Das Kind mit dem geringsten Geburtsgewicht wog 210 g und das mit dem höchsten 1490 g. Die Geburtslänge lag im Median bei 36,0 cm. Von den eingeschlossenen Frühgeborenen waren 31/128 (24,2 %) *small for gestational age* (SGA, Geburtsgewicht < 10. Perzentile). Eine Intrauterine Wachstumsretardierung wiesen 34/128 (26,6 %). Der Großteil der Kohorte (95,5%) wurde per Sectio entbunden. Spontan geboren wurden 6/128 (4,7 %). Ebenfalls sechs Frühgeborene sind im Studienverlauf verstorben (4,7 %).

### **4.2. AKI-Rate der Studienkohorte**

Bei 25/128 (19,5 %) der VLBW-Frühgeborenen trat mindestens eine Episode eines AKIs auf. Bei der ELBW-Subgruppe trat ein AKI zu 27,9 % (19/68) auf. Ein Stadium 1 trat mit 68 % (17/25) am häufigsten auf, gefolgt von einem AKI des Stadium 2 mit 24 % (8/25) und dem Stadium 3 mit 8 % (2/25). Bei 7/128 (5,5 %) Patient:innen kam es zu zwei oder mehr Episoden eines AKIs. Ein schweres AKI, definiert als Stadium 2 oder 3 trat bei 8/128 (6,3 %) Frühgeborenen auf. Bezogen auf die aufgetretenen AKI dieser Studienkohorte lag ein schweres AKI in 32 % (8/25) der Fälle vor. Ein frühes AKI, innerhalb der ersten sieben Lebenstage, trat bei 12/25 (48,0 %) auf. Das späte AKI, dass ab dem 8. Lebenstag auftritt, kam bei 13/25 (52,0 %) der Frühgeborenen vor. Kein Kind erhielt eine Nierenersatztherapie. Das AKI wurde innerhalb dieser Studie bei 16 Frühgeborenen (64,0 %) anhand der Diurese und in neun Fällen (36,0 %) anhand des Serumkreatinins diagnostiziert.

### **4.3. Zweigruppenvergleich der Kinder mit versus ohne AKI**

#### **4.3.1. Maternale Daten**

Das Alter der Mütter lag im Median bei 34 Jahren. Eine Mehrlingsschwangerschaft trat innerhalb der Kohorte bei 60/128 (46,9 %) Schwangerschaften auf. Dabei trat ein fetofetales Transfusionssyndrom in 12/128 (9,4 %) Fällen auf. Ein Gestationsdiabetes lag bei 11/128 (8,6

%) der Frauen vor. Während der Schwangerschaft entwickelten 14/128 (10,9 %) Frauen eine Präeklampsie, 1/128 (0,8 %) eine Eklampsie und 2/128 (1,6 %) ein HELLP-Syndrom. Einen vorzeitigen Blasensprung erlitten 40/128 (31,3 %) der Schwangeren. In drei Fällen (2,3 %) entwickelte sich ein Anhydramnion und bei zwei Frauen (1,6 %) ein Oligohydramnion. Eine bakterielle Infektion der Mutter entwickelte sich bei knapp 30 % (38/128) der Neugeborenen. Von den Frauen erhielten 109 (85,2 %) eine Lungenreifebehandlung mit einem Glucocorticoid. Von den erhobenen maternalen Faktoren trat bei den Kindern mit AKI lediglich das Vorliegen einer maternalen bakteriellen Infektion verglichen mit den Kindern ohne AKI signifikant häufiger auf (48,0 % *versus* 25,2 %; p = 0,025).

Es zeigten sich somit keine signifikanten Unterschiede in der Vergleichsgruppe der Frühgeborenen mit AKI im maternalen Alter, in der Entwicklung eines Gestationsdiabetes, einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung, im Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft, eines fetofetalen Transfusionssyndrom sowie einem vorzeitigen Blasensprung.

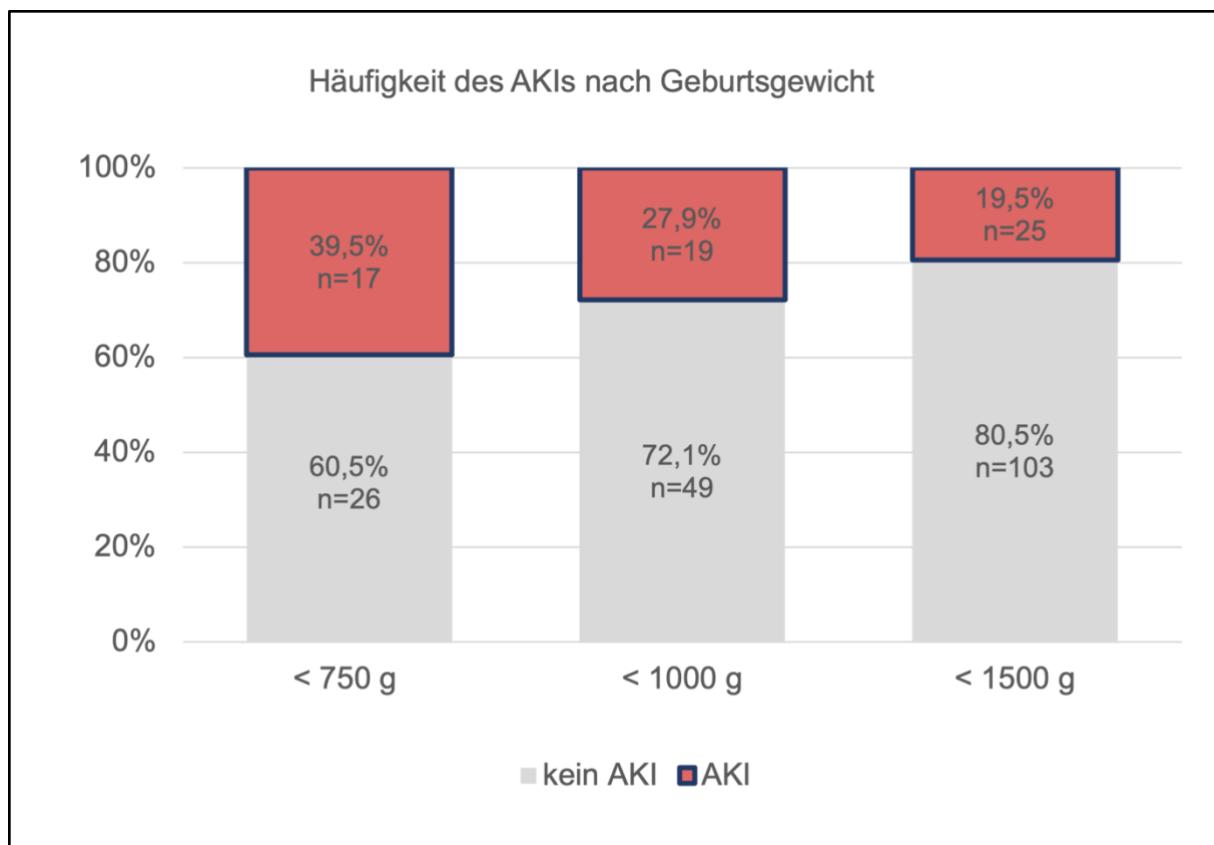
#### 4.3.2. Perinatale Faktoren

Im Vergleich der Frühgeborenen mit AKI mit denen ohne AKI, zeigten Frühgeborene mit AKI ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht (630 g *versus* 1048 g; p < 0,001), ein signifikant niedrigeres Gestationsalter (25 + 2 SSW *versus* 28 + 4 SSW; p < 0,001), sowie eine signifikant geringere Geburtslänge (32,5 cm *versus* 37,0 cm; p < 0,001). Die Ergebnisse dazu sind im Folgenden in Tabelle 6 zusammengefasst.

- Geburtsgewicht

Innerhalb dieser Studienkohorte zeigten Kinder mit AKI signifikant häufiger ein Geburtsgewicht von < 1000 g (76,0 % *versus* 47,6 %; p = 0,011). Weiterhin konnte in der Subgruppe mit AKI signifikant häufiger die Zuordnung zu einem Geburtsgewicht von < 750 g erfolgen (68,0 % *versus* 25,2 %; p < 0,001). In weiteren Auswertungen konnte gezeigt werden, dass knapp 28 % (19/68) der Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g ein AKI entwickelten, während dies bei einem Geburtsgewicht von > 1000 g 10 % (6/60) waren (p = 0,011). Die gleiche Darstellung zeigte sich bei einem Geburtsgewicht von < und > 750 g ebenfalls signifikant (39,5 % *versus* 9,5 %; p < 0,001).

Die Diagnose *small for gestational age* (SGA, Geburtsgewicht < 10. Perzentile) lag nicht signifikant häufiger bei Kindern mit AKI vor (32,0 % *versus* 22,3 %; p = 0,331). Eine intrauterine Wachstumsretardierung wurde ebenfalls nicht signifikant häufiger in der Gruppe mit AKI dokumentiert. Abbildung 6 veranschaulicht, dass die Inzidenz für ein AKI mit zunehmendem Geburtsgewicht schrittweise abnahm und dementsprechend anteilmäßig ein AKI am häufigsten bei den Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 750 g auftrat.

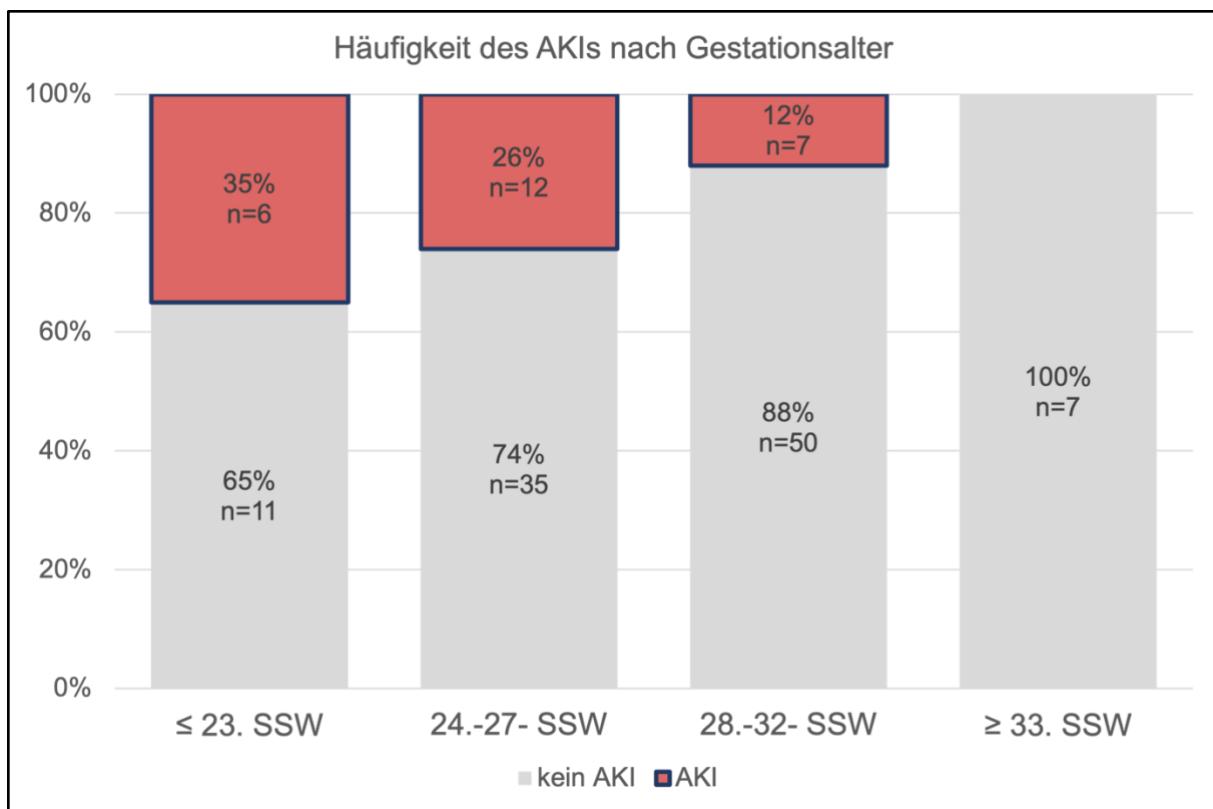


**Abbildung 6: Verteilung der akuten Nierenversagen stratifiziert nach Geburtsgewicht**

Abbildung 6 zeigt die Häufigkeit der AKI innerhalb dieser Studienkohorte in drei Geburtsgewichtskategorien. Patient:innen mit einem Geburtsgewicht von < 750 g entwickelten am häufigsten ein AKI gefolgt von den als ELBW klassifizierten Frühgeborenen.

- Gestationsalter

Neben dem Geburtsgewicht ist das Gestationsalter ein bedeutender perinataler Parameter. Kinder, die innerhalb dieser Studienkohorte ein AKI entwickelten, hatten ein signifikant niedrigeres Gestationsalter bei Geburt im Vergleich zu den Frühgeborenen ohne AKI (Tab. 6). In diese Studie wurden Kinder ab der 22. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. Alle in dieser Studie dokumentierten AKIs traten bei Kindern auf, die vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Sechs AKIs entwickelten sich bei Frühgeborenen, die vor der 24. Schwangerschaftswoche geboren wurden (35 %). Zwölf AKIs wurden bei Kindern zwischen 24. und 27. Schwangerschaftswoche (26 %) und sieben AKIs bei Kindern diagnostiziert, die nach der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden (12 %). Nach statistischer Auswertung zeigte sich somit, dass die Inzidenz des AKIs mit ansteigendem Gestationsalter prozentual abnahm (Abb. 7).



**Abbildung 7: Häufigkeit der akuten Nierenversagen abhängig vom Gestationsalter**

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der AKI innerhalb dieser Kohorte nach unterschiedlicher Schwangerschaftsdauer. Bei Geburt vor der 24. Schwangerschaftswoche ist die Inzidenz des AKIs am höchsten.

#### 4.3.3. Perinatale Risiko-Scores

Die Analyse der einzelnen APGAR-Scores zeigte signifikant niedrigere Werte in der Gruppe mit AKI verglichen mit der Gruppe ohne AKI bei den Scores nach 1 und 10 Minuten. Für den 5 Minuten Score ließ sich diese Signifikanz nicht nachweisen. Der CRIB I -Score lag in Bezug zur Vergleichsgruppe ohne AKI bei Kindern mit AKI signifikant höher (8,0 versus 2,0;  $p < 0,001$ ).

In Tabelle 6 sind die Auswertung der Geburtsparameter (siehe Kapitel 4.3.2), sowie die Ergebnisse der Analyse der hier genannten Risiko-Scores dargestellt.

**Tabelle 6: Statistische Auswertung der perinatalen Faktoren und neonatalen Risiko-Scores dieser Kohorte Frühgeborener mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g die im Jahr 2020 in der Universitätsklinik Köln geboren wurden**

Zur Darstellung: Metrische Variablen werden dokumentiert als median (IQR; min-max). Die statistische Testung erfolgte mittels Mann-Whitney-U Test<sup>a</sup>.

	Gesamt (n=128)	Patient:innen ohne AKI (n=103)	Patient:innen mit AKI (n=25)	p
<b>Geburtsgewicht, g</b>	962 (651-1258; 210-1490)	1048 (690-1260; 210-1490)	630 (530-1016; 380-1400)	< 0,001 <sup>a</sup>
1000-1499 g	60/128 (46,9%)	54/103 (52,4%)	6/25 (24,0%)	0,011 <sup>a</sup>
< 1000 g	68/128 (53,1%)	49/103 (47,6%)	19/25 (76,0%)	
750-1499 g	85/128 (66,4%)	77/103 (74,8%)	8/25 (32,0%)	< 0,001 <sup>a</sup>
< 750 g	43/128 (33,6%)	26/103 (25,2%)	17/25 (68,0%)	
<b>Gestationsalter, Woche + Tag</b>	27+6 (25+2-30+2; 21+6-35+2)	28+4 (26+2-30+4; 22+0-35+2)	25+2 (23+5-28+1; 21+6-31+0)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Small for gestational age</b> (SGA; < 10. Perzentile)	31/128 (24,2%)	23/103 (22,3%)	8/25 (32,0%)	0,311 <sup>a</sup>
Geburtslänge, cm	36,0 (32,0-39,0; 21,5- 44,0)	37,0 (33,0-40,0; 21,5-44,0)	32,5 (30,0-35,5; 25,0-41,5)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>APGAR</b>				
1 Minute	6,0	6,0	6,0	0,047 <sup>a</sup>
5 Minuten	(5,0-8,0; 2,0-9,0)	(5,0-7,0; 2,0-9,0)	(4,0-7,0; 2,0-8,0)	
10 Minuten	7,0 (7,0-8,0; 4,0-9,0)	8,0 (7,0-8,0; 4,0-9,0)	7,0 (6,0-8,0; 4,0-9,0)	0,130 <sup>a</sup>
	8,0 (8,0-9,0; 4,0-10,0)	9,0 (8,0-9,0; 6,0-10,0)	8,0 (8,0-9,0; 4,0-9,0)	0,023 <sup>a</sup>
<b>CRIB I-Score</b>	3,0 (1,0-8,0; 0,0-14,0)	2,0 (1,0-7,0; 0,0-14,0)	8,0 (5,0- 9,5; 0,0-14,0)	< 0,001 <sup>a</sup>

#### 4.3.4. Versorgung im Kreissaal

Während der Erstversorgung im Kreissaal wurden sechs (4,7 %) der Kinder intubiert und somit anschließend mechanisch beatmet. Bis auf ein Kind wurde allen Kindern nach endotrachealer Intubation Surfactant appliziert. Von den bereits im Kreissaal intubierten Kinder entwickelten 50,0 % (3/6) im weiteren Verlauf ein AKI. Die anderen Frühgeborenen erhielten eine nicht-invasive Atemunterstützung mittels CPAP. Von diesen wurde 86,7 % das Surfactant mittels LISA-Verfahren appliziert. Unabhängig von der Form der Atemunterstützung erhielten 90,6 % der Frühgeborenen postnatal Surfactant (116/128). Insgesamt unterschied sich die primäre Atemunterstützung signifikant zwischen der Gruppe der Kinder mit AKI *versus* der Kinder ohne

AKI ( $p = 0,045$ ) (Tab. 7). Während der Erstversorgung im Kreissaal war in keinem Fall eine Reanimation notwendig.

**Tabelle 7: Statistische Auswertung des primären respiratorischen Supports**

Zur Darstellung: Ein Patient wurde intubiert, ihm wurde jedoch kein Surfactant appliziert. Angezeigt wird dies durch die (\*) Markierung.

	Gesamt (n=128)	Patient:innen ohne AKI (n=103)	Patient:innen mit AKI (n=25)	<i>p</i>
Intubation	6/128 (4,7%)			
Surfactant-Applikation	116/128 (90,6%)			
Coffeincitrat	112/128 (87,5%)			
Reanimation	0/128 (0%)			
<b>Primärer respiratorischer Support</b>				<b>0,045</b>
Invasive Beatmung (mit/ohne Surfactant-Applikation)	6*/128 (4,7%)	3/103 (2,9%)	3*/25 (12,0%)	
Nicht-invasive Beatmung mit Surfactant-Applikation	111/128 (86,7%)	89/103 (86,4%)	22/25 (88,0%)	
Nicht-invasive Beatmung ohne Surfactant-Applikation	11/128 (8,6%)	11/103 (10,7%)	0	

Des Weiteren erhielten 112/128 (87,5 %) während der Erstversorgung zur Stimulierung des Atemantriebs Coffeincitrat. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen mit und ohne AKI (88,0 % versus 87,4 %;  $p = 0,933$ ).

Die Gefäßpunktion erfolgte bei 27/128 (21,1 %) Patient:innen mittels arteriellen oder venösen Zugangs über die Nabelarterie bzw. Nabelvene. Frühgeborene mit AKI bekamen signifikant häufiger einen Zugang über eines der Nabelgefäß(e) (44,0 % versus 15,5 %;  $p = 0,002$ ). Die Verweildauer des Zugangs lag bei Kindern ohne AKI bei vier und bei Kindern mit AKI bei fünf Tagen ( $p = 0,055$ ).

#### 4.3.5. Komplikationen von Frühgeborenen

Im Zweigruppenvergleich zeigte sich bei den Kindern mit AKI im stationären Verlauf eine höhere Rate an NEC und/oder FIP (28,0 % versus 8,7 %;  $p = 0,009$ ). Weiterhin wurde in der Gruppe mit AKI die Behandlung der NEC und/oder FIP signifikant häufiger chirurgisch durchgeführt (20,0 % versus 6,8 %;  $p = 0,042$ ). Der Anteil an Kindern mit IVH war in der Kohorte zwischen den Vergleichsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (44,0 % versus

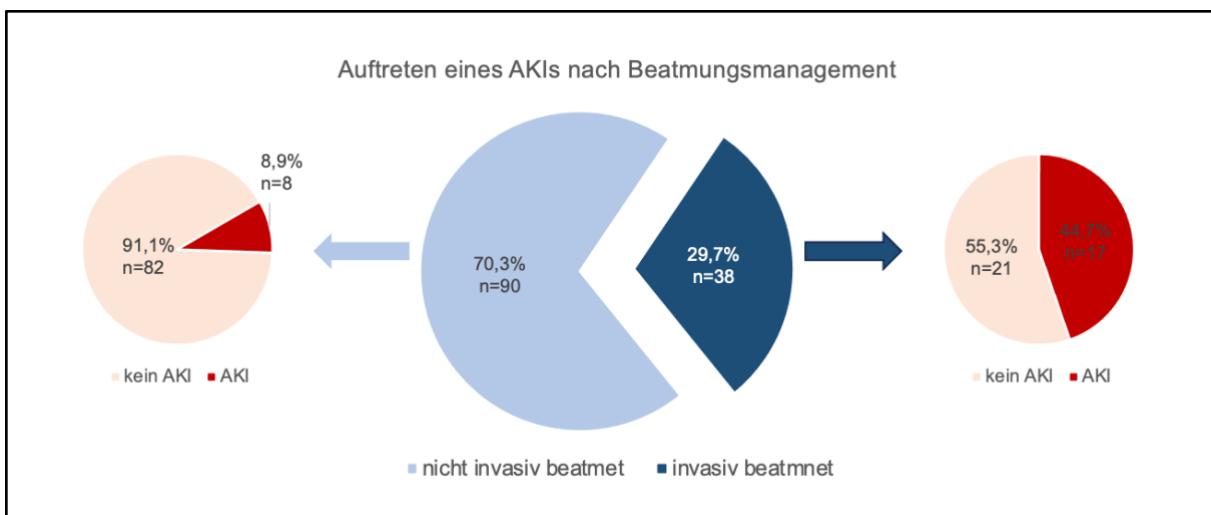
29,1 %,  $p = 0,153$ ). Jeweils 15 Frühgeborene entwickelten eine IVH ersten und zweiten Grades (11,7 %). Bei 9/128 (7,0 %) Frühgeborenen trat eine IVH Grad III und bei zwei Frühgeborenen eine IVH vierten Grades (1,6 %) auf. In einem detaillierten Vergleich des Schweregrads der IVH waren weder der Schweregrad an sich noch der Vergleich zwischen leichten und schweren Formen, signifikant häufiger unter den Kindern mit AKI (Grad I *versus* II-IV  $p = 0,453$ ; III-IV *versus* Rest  $p = 0,141$ ). Ebenfalls entwickelten Kinder mit AKI nicht signifikant häufiger eine BPD (5/25 (20,0 %) *versus* 8/103 (7,8 %);  $p = 0,069$ ).

Während des stationären Aufenthalts entwickelte sich bei 26/128 (20,3 %) der Frühgeborenen eine bakterielle Infektion. Weder das Auftreten der Infektion (32,0 % *versus* 17,5 %;  $p = 0,105$ ) noch die Dauer der Infektion (15 Tage *versus* 14 Tage;  $p = 0,724$ ) waren signifikant verschieden in der Vergleichsgruppe mit AKI.

#### **4.3.6. Mechanische Atemunterstützung im stationären Verlauf**

Neugeborene mit AKI wurden insgesamt signifikant häufiger invasiv beatmet (68,0 % *versus* 20,4 %;  $p < 0,001$ ). Während des stationären Aufenthalts waren es insgesamt 38/128 (29,7 %) Kinder, die invasiv beatmet wurden. Von den invasiv beatmeten Kindern entwickelten 17/38 (44,7 %) ein AKI, während bei 8/90 (8,9 %) der nicht beatmeten Kinder ein AKI diagnostiziert wurde ( $p < 0,001$ , Abb. 8) Der Anteil an invasiv beatmeten Frühgeborenen, die bereits in den ersten drei Lebenstagen eine invasive Atemunterstützung benötigen ist bei Kindern mit AKI signifikant höher als in der Vergleichsgruppe der Kinder ohne AKI ( $p < 0,001$ ). Bei frühem Beginn der invasiven Beatmung an Tag 1 bis 3 entwickelten 11/23 (47,8 %) Frühgeborenen ein AKI.

Eine nicht-invasive Atemunterstützung in Form von CPAP, DuoPAP oder HFOCPAP erhielten 121 von 128 Kindern (94,5 %). Während die alleinige Notwendigkeit der nicht-invasiven Atemunterstützung keine Signifikanz für die Kinder mit AKI zeigte, erhielten Kinder mit AKI im Vergleich zu denen ohne AKI im Median signifikant länger diese Therapie (42,0 Tage *versus* 7,5 Tage;  $p = 0,002$ ). Die Ergebnisse dieser therapeutischen Maßnahmen bezüglich der Atemunterstützung sind in Tabelle 8 dargestellt.



**Abbildung 8: Auftreten eines akuten Nierenversagens nach Beatmungsmanagement**

Unterteilt wurde hier zwischen nicht-invasiver und invasiver Atemunterstützung. Ein deutlich größerer Anteil der invasiv beatmeten Kinder entwickelte im Verlauf ein AKI.

#### 4.3.7. Medikamentöse Therapie

- Katecholamine

In dieser Studienpopulation erhielten die Frühgeborenen Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin als kreislaufunterstützende Therapie. Insgesamt erhielten 16,4% der Frühgeborenen (21/128) Katecholamine.

Katecholamine wurden im Zweigruppenvergleich signifikant häufiger Frühgeborenen mit AKI verabreicht (40,0 % versus 10,7 %; p < 0,001). Auch die Dauer der Verabreichung von Katecholaminen ist bei Frühgeborenen mit AKI signifikant länger als in der Gruppe ohne AKI (8 Tage versus 2 Tage, p = 0,001).

- NSAR und PDA

Kinder, die während des stationären Aufenthalts ein AKI entwickelten, erhielten signifikant häufiger NSAR (88,0 % versus 47,6 %; p < 0,001). Der Beginn der Therapie (im Median am 2. Lebenstag; p = 0,810) mit NSAR sowie die Dauer (im Median für 3 Tage; p = 0,217) der Verabreichung von NSAR zeigte keine Signifikanz für die Gruppe der Frühgeborenen mit AKI. Ein PDA trat in der untersuchten Kohorte insgesamt bei 90/128 (70,3 %) Kindern auf. Insgesamt wurde ein PDA in der Gruppe mit AKI signifikant häufiger dokumentiert (88,0 versus 66,0 %; p = 0,031). Nur bei drei von 25 Kindern mit AKI (12,0 %) wurde kein relevanter PDA diagnostiziert. Die Verabreichung von > 3 Dosen NSAR zum Verschluss des PDAs war signifikant häufiger in der Gruppe der Kinder, die ein AKI erlitten, notwendig (36,0 % versus 7,8 %; p < 0,001). Bei der Verabreichung von lediglich einem Zyklus ( $\leq 3$  Dosen NSAR) konnte dieser Zusammenhang nicht als statistisch signifikant nachgewiesen werden. Indometacin wurde in einem ersten Therapieversuch zum PDA-Verschluss mit 72,1 % am häufigsten verwendet. Drei Kinder (3,5 %) erhielten Ibuprofen und ein Kind Paracetamol (0,8 %). Im

Ersttherapieversuch wurde kein PDA operativ verschlossen. In einem zweiten Therapieversuch musste der PDA bei einem von 86 Kindern (1,2 %) operativ verschlossen werden.

**Tabelle 8: Auswertung der stattgefundenen therapeutischen Maßnahmen innerhalb des stationären Aufenthaltes auf der neonatalen Intensivstation**

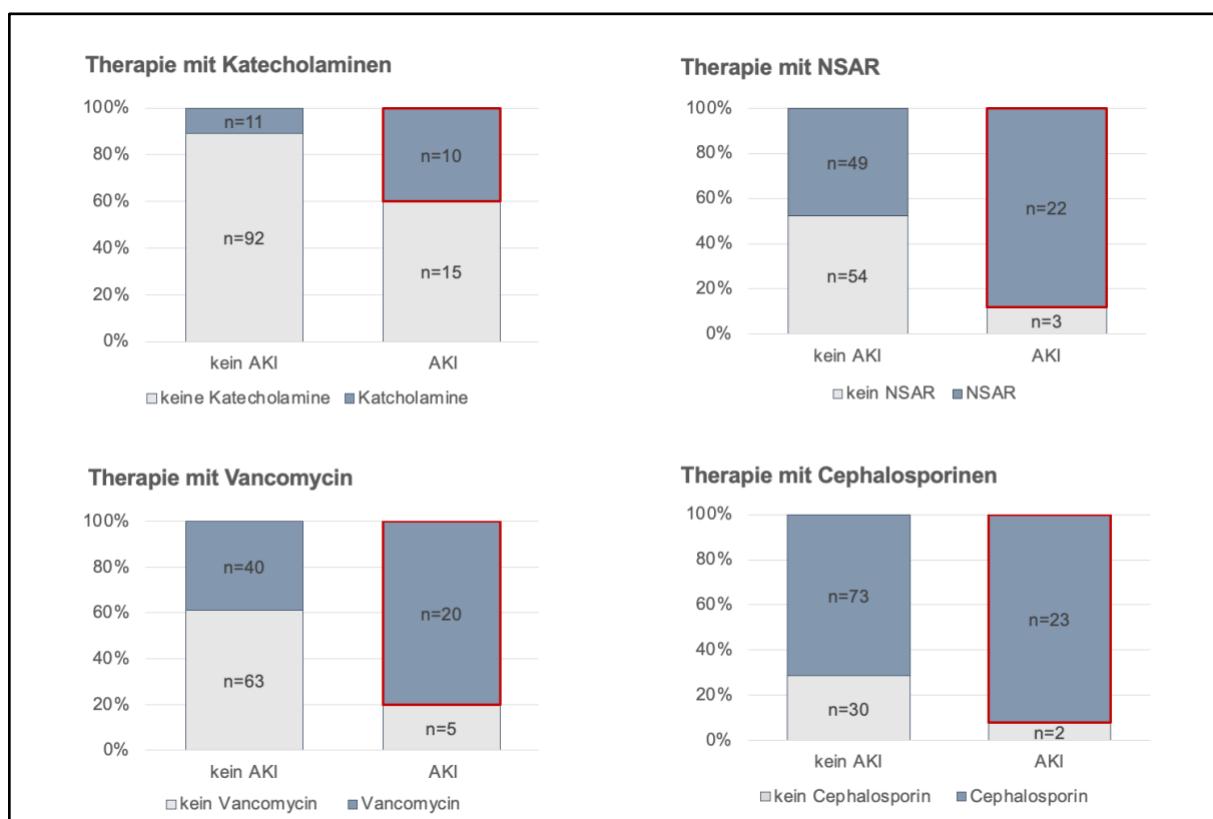
Zur Darstellung: Metrische Variablen werden dokumentiert als median (IQR; min-max). Die statistische Testung erfolgte mittels Mann-Whitney-U Test<sup>a</sup>. Nominale und ordinale Daten werden dokumentiert als n (%). Die statistische Testung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test<sup>b</sup>.

	Gesamt (n=128)	Patient:innen ohne AKI (n=103)	Patient:innen mit AKI (n=25)	p
<b>Invasive Beatmung</b>	38/128 (29,7%)	21/103 (20,4%)	17/25 (68,0%)	< 0,001 <sup>b</sup>
Dauer, Tage	12,5 (7,0-20,3; 1,0-34,0)	13,0 (5,5-17,0; 1,0-34,0)	12,0 (8,5-21,5; 3,0-26,0)	0,791 <sup>a</sup>
Beginn der invasiven Beatmung				< 0,001 <sup>b</sup>
Tag 1	11/128 (8,6%)	5/103 (4,9%)	6/25 (24,0%)	
Tag 2 oder 3	12/128 (9,4%)	7/103 (6,8%)	5/25 (20,0%)	
≥ Tag 4	15/128 (11,7%)	9/103 (8,7%)	6/25 (24,0%)	
Keine invasive Beatmung	90/128 (70,3%)	82/103 (79,6%)	8/25 (32,0%)	
<b>Nicht-invasive Beatmung</b>	121/128 (94,5%)	96/103 (93,2%)	25/25 (100,0%)	0,180 <sup>b</sup>
Dauer, Tage	9,0 (4,0-42,0; 1,0-77,0)	7,5 (3,0-32,8; 1,0-75,0)	42,0 (8,5-57,5; 2,0-77,0)	0,002 <sup>a</sup>
<b>Katecholamintherapie</b>	21/128 (16,4%)	11/103 (10,7%)	10/25 (40,0%)	< 0,001 <sup>b</sup>
Dauer, Tage	7,0 (2,0-9,5; 1,0-20,0)	2,0 (2,0-7,0; 1,0-20,0)	8,0 (3,5-12,0; 2,0-15,0)	0,001 <sup>a</sup>
<b>PDA</b>	90/128 (70,3%)	68/103 (66,0%)	22/25 (88,0%)	0,031 <sup>b</sup>
Notwendigkeit des PDA- Verschluss				< 0,001 <sup>b</sup>
Keine Intervention oder kein PDA	57/128 (44,5%)	54/103 (52,4%)	3/25 (12,0%)	
≤3 Dosen NSAR	54/128 (42,2%)	41/103 (39,8%)	13/25 (52,0%)	
>3 Dosen NSAR	17/128 (13,3%)	8/103 (7,8%)	9/25 (36,0%)	
<b>Coffeincitrattherapie</b>	125/128 (97,7%)	100/103 (97,1%)	25/25 (100%)	0,388 <sup>b</sup>
Dauer, Tage	56,0 (35,0-87,5; 1,0-140,0)	52,5 (35,0-75,5; 1,0-140,0)	91,0 (59,0-98,0; 18,0-119,0)	0,001 <sup>a</sup>

- Antibiotika und weitere Medikamente

Die medikamentöse Therapie der Kohorte umfasste neben der Gabe von NSAR (Indometacin, Ibuprofen, Paracetamol), Coffeincitrat und Katcholaminen (Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin), weiterhin Antibiotika, Diuretika (Thiazide, Schleifendiuretika, Aldosteron-Antagonisten) und Antihypertonika (Betablocker und Calciumantagonisten). Im Vergleich zu den Frühgeborenen ohne AKI bekamen die Kinder mit AKI neben NSAR und Katecholaminen signifikant häufiger Vancomycin (80,0 % *versus* 39,0 %; p < 0,001) und Cephalosporine (92,0 % *versus* 71,0 %; p = 0,029). Für Aminoglykoside wurde diese Signifikanz nicht nachgewiesen (p = 0,471). Zwei Kinder (1,6 %) erhielten außerdem Piperacillin/Tazobactam und einem Kind (0,8 %) wurde Aciclovir verabreicht. Keines dieser drei Kinder zeigte im stationären Verlauf die Episode eines AKIs.

Abbildung 9 veranschaulicht die Verabreichung verschiedener Substanzklassen im Vergleich der Subgruppen mit und ohne AKI.



**Abbildung 9: Therapie mit verschiedenen Substanzklassen**

Abbildung 9 veranschaulicht, dass Patient:innen, die ein AKI entwickelten, jede der dargestellten Substanzklassen häufiger als die Vergleichsgruppe erhielten. Diese Beobachtungen zeigten sich statistisch signifikant.

#### **4.3.8. Monitoring des Serumkreatinins**

Während des stationären Aufenthaltes wurde bei Kindern, die ein AKI entwickelten, signifikant häufiger das Serumkreatinin im Blut kontrolliert ( $p < 0,001$ ) (Tab. 9).

#### **4.3.9. Outcome der Frühgeborenen**

Sowohl die Aufenthaltsdauer in der Klinik insgesamt als auch die Länge des neonatalen Intensivaufenthaltes zeigte sich bei Kindern, die im Verlauf ein AKI entwickelten, signifikant länger als in der Vergleichsgruppe ohne AKI ( $p$ -Wert jeweils  $< 0,001$ ). Verstorben sind innerhalb der Studienkohorte sechs Frühgeborene (4,7 %). Diese Beobachtung war nicht statistisch signifikant für das Auftreten eines AKIs.

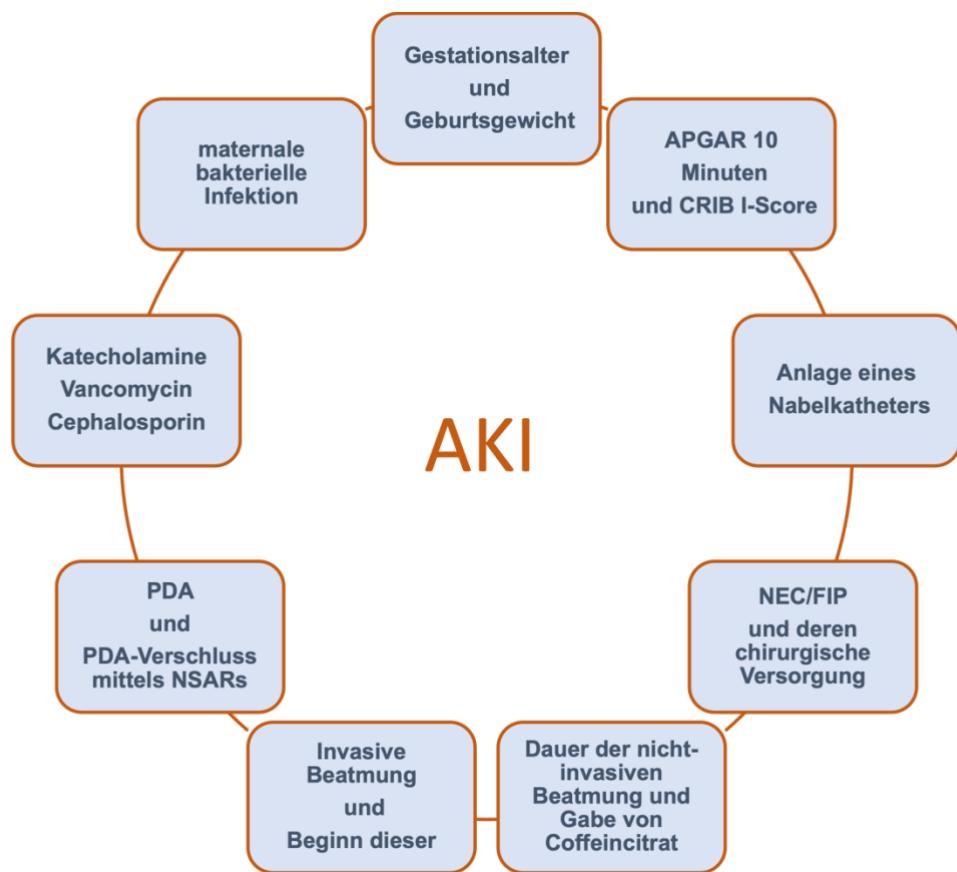
**Tabelle 9: Auswertung des Monitoring der Nierenfunktion und des Outcomes der Frühgeborenen**

Zur Darstellung: Metrische Variablen werden dokumentiert als median (IQR; min-max). Die statistische Testung erfolgte mittels Mann-Whitney-U Test <sup>a</sup>. Nominale und ordinale Daten werden dokumentiert als n (%). Die statistische Testung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test <sup>b</sup>.

	Gesamt (n=128)	Patient:innen ohne AKI (n=103)	Patient:innen mit AKI (n=25)	$p$
<b>Monitoring der Nierenfunktion</b>				
Anzahl der Serumkreatinin-Messungen	4,5 (2,0-8,8; 0,0-21,0)	4,0 (2,0-7,0; 0,0-19,0)	10,0 (5,5-13,0; 0,0-21,0)	<b>&lt; 0,001 <sup>a</sup></b>
<b>Outcome</b>				
Dauer des gesamten Klinikaufenthalts, Tage	67,5 (48,3-100,0; 3,0-165,0)	62,0 (46,0-82,0; 3,0-165,0)	109,0 (81,0-121,0; 18,0-141,0)	<b>&lt; 0,001 <sup>a</sup></b>
Dauer des NICU-Aufenthalts, Tage	12,5 (5,0-46,0; 0,0-95,0)	8,0 (4,0-33,0; 0,0-95,0)	47,0 (19,5-65,0; 3,0-79,0)	<b>&lt; 0,001 <sup>a</sup></b>
Verstorben	6/128 (4,7%)	5/103 (4,9%)	1/25 (4,0%)	0,856 <sup>b</sup>

#### 4.3.10. Zusammenstellung der Risikofaktoren

Mit Hilfe der durchgeföhrten Datenauswertung konnten bestimmte Faktoren, als statistisch signifikante Parameter für das Auftreten eines AKIs in der hier untersuchten Studienkohorte herausgearbeitet werden. Diese können als Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g gewertet werden. Eine Zusammenstellung der in dieser Studie gefundenen Risikofaktoren zeigt Abbildung 10.



**Abbildung 10: Risikofaktoren für die Entwicklung eines neonatalen akuten Nierenversagens der hier präsentierten Studienpopulation**

Nach abgeschlossener Auswertung konnten in dieser Studie, die in der Abbildung herausgearbeiteten und somit statistisch signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1500 g identifiziert werden.

#### **4.4. Multiple binäre logistische Regressionsanalyse**

Um unabhängige Faktoren für die Entwicklung eines AKIs zu identifizieren, führten wir eine multiple binäre Regressionsanalyse unter Einschluss folgender Variablen durch: maternales Alter, maternale bakterielle Infektion, Geburtsgewicht, Gestationsalter, APAGR-Wert 10 Minuten, CRIB I-Score, Anlage eines Nabelkatheters, Therapie mit Vancomycin und Katecholaminen, Beginn der invasiven Beatmung und Anzahl der Therapie-Zyklen mit einem NSAR zum Verschluss eines PDAs.

Wie folglich in Tabelle 10 dargestellt, identifizierte diese Analyse aus den genannten Variablen zwei unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKIs: (i) den Beginn der invasiven Beatmung und (ii) die Intensität der medikamentösen Therapie des PDA-Verschlusses. Alle weiteren untersuchten Faktoren, die in die Regressionsanalyse mit einbezogen wurden, konnten nicht unabhängig mit einem AKI assoziiert werden.

Im Detail zeigte die Analyse, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines AKIs bei Kindern, die bereits ab ihrem ersten Lebenstag invasiv beatmet wurden, um den Faktor 9,4 höher ist als bei der Referenzgruppe der Kinder ohne invasive Atemunterstützung (CI 2,0 – 43,5;  $p = 0,004$ ). Bei Beatmungsbeginn an Lebenstag 2 und 3 ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich im Verlauf ein AKI entwickelt um den Faktor 7,2 erhöht (CI 1,6 – 32,1;  $p = 0,010$ ). Um den Faktor 5,0 ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines AKI mit Beatmungsbeginn  $\geq 4$ . Lebenstag erhöht (CI 1,2 – 20,9;  $p = 0,028$ ).

Zudem ergab die Analyse, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines AKIs bei Kindern, die  $> 3$  Dosen eines NSARs (entsprechend mehr als einen „Behandlungs-Zyklus“) zur medikamentösen Therapie eines PDAs erhielten, um den Faktor 15,3 höher ist als bei der Referenzgruppe von Kindern ohne Interventionsbedarf oder ohne PDA (CI 3,0 – 77,1;  $p < 0,001$ ). Das Risiko ein AKI zu entwickeln ist bei Kindern, die  $\leq 3$  Dosen eines NSAR erhielten, im Vergleich nicht statistisch signifikant erhöht.

**Tabelle 10: Ergebnis der durchgeführten binären Regressionsanalyse**

In dieser Tabelle wird die erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR) für die Entwicklung eines AKIs dargestellt. Dabei wurde der frühe Beginn der invasiven Beatmung sowie die Gabe von > 3 Dosen NSAR als unabhängiger Risikofaktor für ein AKI identifiziert. Das Risiko ist bei fünf der Einzelwerte statistisch signifikant (p).

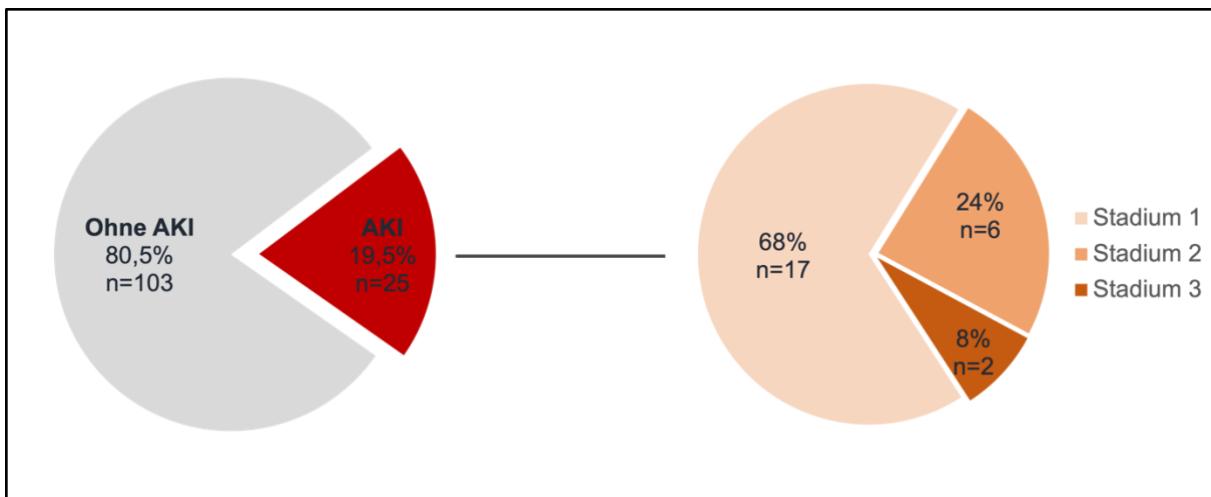
	Patient:innen ohne AKI (n=103)	Patient:innen mit AKI (n=25)	OR (95% CI)	p
<b>Beginn der invasiven Beatmung</b>				
Keine invasive Beatmung				
Tag 1	82/103 (79,6%)	8/25 (32,0%)		
Tag 2-3	5/103 (4,9%)	6/25 (24,0%)	<b>9,4 (2,0-43,5)</b>	<b>0,004</b>
≥ Tag 4	7 /103(6,8%)	5/25 (20,0%)	<b>7,2 (1,6-32,1)</b>	<b>0,010</b>
	9/103 (8,7%)	6/25 (24,0%)	<b>5,0 (1,2- 20,9)</b>	<b>0,028</b>
<b>PDA-Verschluss</b>				
Keine NSAR				
≤ 3 Dosen NSAR	54/103 (52,4%)	3/25 (12,0%)		
>3 Dosen NSAR	41/103(39,8%)	13/25 (52,0%)	<b>3,1 (0,7-13,4)</b>	0,129
	8/103 (7,8%)	9/25 (36,0%)	<b>15,3 (3,0-77,1)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

## 4.5. Weitere Gruppenvergleiche

Weitere Auswertungen beschäftigten sich mit der Fragestellung, ob sich Patient:innen mit „schwerem AKI“ deutlich von den Patient:innen ohne AKI oder „leichtem AKI“ unterscheiden, sowie inwiefern sich die Eigenschaften bei frühen Formen des AKI von späten Formen unterscheiden.

### 4.5.1. Kein AKI und AKI Stadium 1 versus Stadium 2 und 3

Innerhalb dieser Kohorte trat ein AKI des Stadium 1 und damit ein leichtes AKI bei 17/25 (68,0 %) der Patient:innen auf. Ein schweres AKI, definiert als Stadium 2 und 3, trat in dieser Kohorte von insgesamt 25 AKI-Episoden in acht Fällen (32,0 %) auf. Darunter entwickelten 2/25 (8,0 %) Kinder ein AKI im Stadium 3. 120 der Frühgeborenen entwickelten somit kein oder lediglich ein AKI des Stadium 1. Die Abbildung 11 zeigt die Verteilung der einzelnen AKI-Stadien innerhalb dieser Kohorte.



**Abbildung 11: Häufigkeit des jeweiligen Stadiums eines akuten Nierenversagens innerhalb der untersuchten Kohorte**

Mit 68 % trat am häufigsten ein AKI-Stadium 1 auf, gefolgt von Stadium 2 mit 24 %. In 8 % entwickelte sich ein AKI des Stadium 3.

In der Deskription und der anschließenden statistischen Analyse zeigte sich bei den Frühgeborenen mit keinem und leichtem AKI, verglichen mit denen mit schwerem AKI, dass Frühgeborene mit schwerem AKI bei Geburt signifikant unreifer (SSW 25 + 1 versus SSW 28 + 0;  $p = 0,023$ ), kleiner (31,5 cm versus 36,8 cm;  $p = 0,01$ ) und leichter (610 g versus 975 g;  $p = 0,028$ ) waren. Zudem wogen signifikant mehr Kinder mit schwerem AKI bei Geburt weniger als 750 g (75,0 % versus 30,8 %;  $p = 0,01$ ). 6/8 (75,0 %) der Kinder mit schwerem AKI ließen sich der Gruppe ELBW zuordnen. In der Vergleichsgruppe mit keinem oder leichtem AKI waren dies 37/120 (30,8 %) Kinder ( $p = 0,2$ ).

Die ausgewerteten maternalen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede in diesem Gruppenvergleich. Bezuglich der perinatalen Parameter zeigten die APGAR-Werte der Minuten 1, 5 und 10 im Gruppenvergleich keine Signifikanz. Der CRIB-I-Score wiederum lag bei den Frühgeborenen mit schweren AKI signifikant höher als bei Kindern mit keinem oder leichtem AKI (8,5 versus 3,0;  $p = 0,021$ ). Einen PDA entwickelten 7/8 (87,5 %), eine IVH 4/8 (50,0 %) und eine BPD 2/8 (25,0 %) der Kinder mit einem schweren AKI. Allein für die Entwicklung einer NEC und/oder FIP ließ sich der Vergleich der Frühgeborenen-Komplikationen für die Gruppe mit Stadium 2/3 AKI statistisch signifikant nachweisen (37,5 % versus 10,8 %;  $p = 0,027$ ). Jede einzelne Komplikation tritt jedoch insgesamt häufiger in der Vergleichsgruppe mit schwerem AKI auf. Bezogen auf die therapeutischen Maßnahmen während des stationären Aufenthaltes zeigt die Auswertung, dass bei signifikant mehr Kindern mit einem schweren AKI eine invasive Beatmung notwendig war (75,0 % versus 26,7 %;  $p = 0,004$ ). Zudem zeigt sich, dass bei Vorliegen eines schweren AKIs der Beginn der invasiven Beatmung verglichen mit der Vergleichsgruppe signifikant häufiger  $\leq$  Tag 3 lag ( $p < 0,001$ ). Bei Beginn der invasiven Beatmung an oder nach Tag 4 trat in der Folge kein schweres AKI, sondern lediglich ein AKI des Stadium 1 auf. Weiterhin war sowohl die Dauer

der invasiven Beatmung als auch die der nicht-invasiven Atemunterstützung in der Vergleichsgruppe mit schwerem AKI signifikant länger (invasiv: 13,5 Tage *versus* 12,5 Tage;  $p = 0,003$ ; nicht-invasiv: 38,0 Tage *versus* 9,0 Tage;  $p = 0,075$ ). Frühgeborene mit schwerem AKI erhielten zudem signifikant häufiger einen Gefäßzugang über die Nabelarterie oder Nabelvene (50,0 % *versus* 19,2 %;  $p = 0,038$ ). Die medikamentöse Therapie der Vergleichsgruppen zeigt in der statistischen Auswertung, dass in der Gruppe mit schwerem AKI signifikant häufiger Katecholamine (62,5 % *versus* 13,3 %;  $p < 0,001$ ) und Vancomycin (100 % *versus* 43,3 %;  $p = 0,002$ ) verabreicht wurden. Zudem war die Dauer der Verabreichung von Katecholaminen signifikant länger in der Gruppe mit schwerem AKI (8,0 *versus* 5,0 Tage;  $p < 0,001$ ). Cephalosporine und Aminoglykoside zeigten in der Häufigkeit der Verabreichung zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Die medikamentöse Therapie eines symptomatischen PDA war bei signifikant mehr Frühgeborenen mit schwerem AKI notwendig ( $p < 0,001$ ). Die Mehrzahl der Kinder in dieser Gruppe benötigte zum PDA-Verschluss > 3 Dosen NSAR (62,5 %). Die Anzahl der Serumkreatinin-Messungen variierten zwischen den beiden Vergleichsgruppen deutlich, wenn der Unterschied auch nicht statistisch signifikant war. Das Serumkreatinin wurde bei Kindern mit schwerem AKI im Median achtmal und in der Vergleichsgruppe viermal bestimmt ( $p = 0,097$ ).

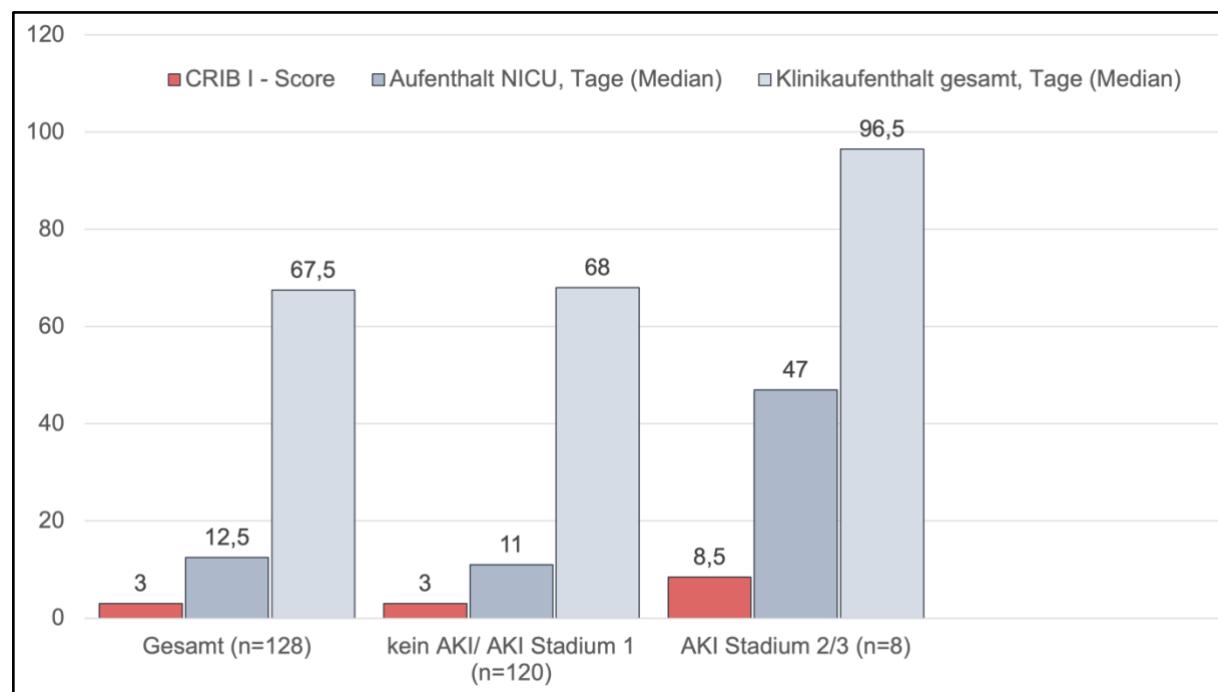
Tabelle 11 fasst im Folgenden relevante Parameter des Vergleichs zwischen Patient:innen mit keinem und leichtem AKI *versus* denen mit schwerem AKI zusammen.

**Tabelle 11: Statistische Auswertung des Subgruppenvergleichs „kein AKI und AKI 1 mit AKI 2 und 3“**  
Zur Darstellung: Metrische Variablen werden dokumentiert als median (IQR; min-max). Die statistische Testung erfolgte mittels Mann-Whitney-U Test <sup>a</sup>. Nomiale und ordinale Daten werden dokumentiert als n (%). Die statistische Testung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test <sup>b</sup>.

	Gesamt (n=128)	Patient:innen ohne und mit leichtem AKI (n=120)	Patient:innen mit schwerem AKI (n=8)	<i>p</i>
<b>Perinatale Daten</b>				
Geburtsgewicht, g	962 (651-1258; 210-1490)	975 (661-1260; 210-1490)	610 (430-980; 380-1290)	<b>0,028 <sup>a</sup></b>
1000-1499 g	60/128 (46.9%)	58/120 (48.3%)	2/8 (25,0)	0,2 <sup>b</sup>
< 1000 g	68/128 (53.1%)	62/120 (51.7%)	6/8 (75,0%)	
750-1499 g	85/128 (66.4%)	83/120 (69.2%)	2/8 (25,0%)	<b>0,01 <sup>b</sup></b>
< 750 g	43/128 (33.6%)	37/120 (30.8%)	6/8 (75,0%)	
Gestationsalter, Woche plus Tag	27+6 (25+2-30+2; 21+6-35+2)	28+0 (25+0-30+0; 22+0-35+0)	25+1 (22+6-27+4; 21+6-30+2)	<b>0,023 <sup>a</sup></b>

Therapeutische Maßnahmen				
Invasive Beatmung	38/128 (29,7%)	5/120 (4,2%)	6/8 (75,0%)	<b>0,004<sup>b</sup></b>
Beginn der invasiven Beatmung				< 0,001 <sup>b</sup>
Tag 1	11/128 (8,6%)	9/120 (7,5%)	2/8 (25,0%)	
Tag 2 oder 3	12/128 (9,4%)	8/120 (6,7%)	4/8 (50,0%)	
≥ Tag 4	15/128 (11,7%)	15/120 (12,5%)	0/8 (0%)	
Keine invasive Beatmung	90/128 (70,3%)	88/120 (73,3%)	2/8 (25,0%)	
Katecholamintherapie	21/128 (16,4%)	16/120 (13,3%)	5/8 (62,5%)	< 0,001 <sup>b</sup>
Dauer in Tagen	7,0 (2,0-9,5; 1,0-20,0)	5,0 (2,0-8,0; 1,0-20,0)	8,0 (3,0-13,0; 2,0-15,0)	< 0,001 <sup>a</sup>
PDA–Verschluss				< 0,001 <sup>b</sup>
Keine Intervention oder kein PDA	57/128 (44,5%)	56/120 (46,7%)	1/8 (12,5%)	
≤ 3 Dosen NSAR	54/128 (42,2%)	52/120 (43,3%)	2/8 (25,0%)	
> 3 Dosen NSAR	17/128 (13,3%)	12/120 (10,0%)	5/8 (62,5%)	

Kinder mit einem AKI des Stadium 2 und 3 hatten weiterhin eine signifikant längeren stationären Aufenthalt ( $p = 0,001$ ) und befanden sich zuvor signifikant länger auf der neonatalen Intensivstation ( $p = 0,008$ ). Zudem zeigte der CRIB I - Score der Kinder mit schwerem AKI signifikant höhere Werte ( $p = 0,021$ ). Abbildung 12 zeigt diese Ergebnisse als Ausgangspunkt zur Einschätzung des klinischen Outcomes der Kinder.

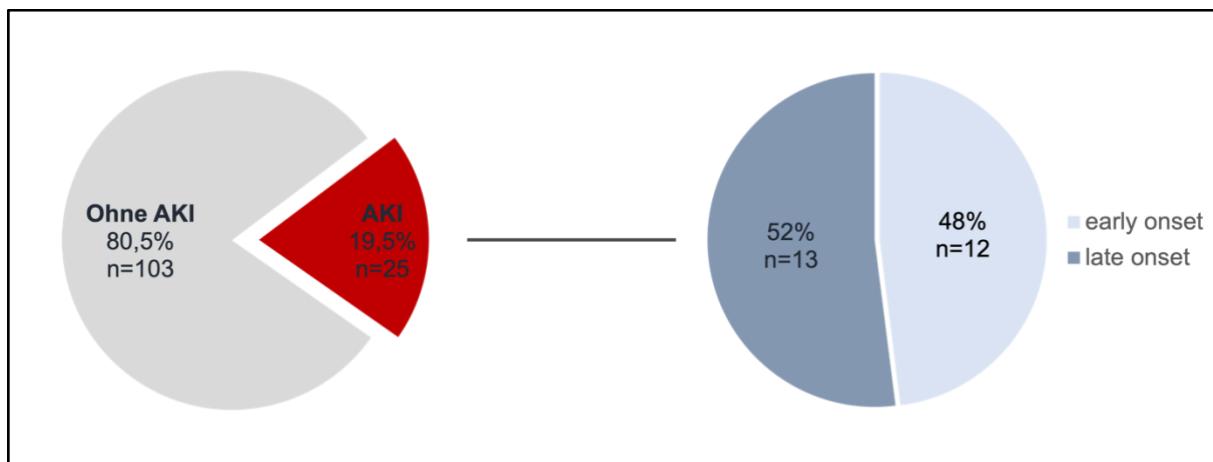


**Abbildung 12: Klinisches Outcome nach Stadium des akuten Nierenversagens**

Abbildung 12 zeigt den Critical risk index for babies (CRIB) sowie die stationäre Aufenthaltsdauer im Vergleich der gesamten Kohorte mit Kindern mit keinem bzw. leichtem AKI und denen mit schwerem AKI. Alle drei Parameter waren im Falle eines schweren AKIs erhöht.

#### 4.5.2. Early versus late AKI

In zeitlicher Dimension kann ein AKI in einen frühen (< 8. Lebenstag) und ein späten ( $\geq 8$ . Lebenstag) Typ eingeteilt werden. In dieser Kohorte trat bei den Kindern mit AKI in 12/25 (48,0 %) Fällen ein frühes AKI und bei 13/25 (52,0 %) Kindern ein spätes AKI auf. Im Median begann das AKI der gesamten Kohorte an Tag 8 (IQR 2,5-25,9; min-max 2,0-88,0). In der *early* AKI-Gruppe lag der Median bei 2,5 und in der *late* AKI-Gruppe bei 24 Tagen.



**Abbildung 13: Häufigkeit des jeweiligen Beginns des akuten Nierenversagens innerhalb der untersuchten Kohorte**

Die Verteilung des Beginns des AKIs innerhalb dieser Studie zeigte sich nahezu ausgeglichen. Ein „early“ AKI tritt < 8. Lebenstag auf, während das „late“ AKI  $\geq 8$ . Lebenstag beginnt.

Die Geburtsparameter Gewicht und Länge zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern mit frühem *versus* spätem AKI (Geburtsgewicht:  $p = 0,060$ ; Körperlänge:  $p = 0,186$ ). Kinder mit spätem AKI wurden jedoch signifikant früher geboren als Kinder mit frühem AKI ( $24 + 0$  SSW *versus*  $27 + 0$  SSW;  $p = 0,01$ ). Die APGAR-Werte der Frühgeborenen beider Gruppen lagen sowohl bei Minute 1 als auch bei den Minuten 5 und 10 nah aneinander und zeigten keine statistische Signifikanz. Bei Frühgeborenen mit spätem AKI war der CRIB I-Score jedoch signifikant höher als bei Auftreten eines AKI  $\leq 8$ . Lebenstag ( $9,0$  *versus*  $7,0$ ;  $p = 0,035$ ). Die Notwendigkeit der Intubation, Gabe von Surfactant sowie Verabreichung von Coffeincitrat im Kreissaal zeigte in der Auswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen. 5/12 (41,7 %) der Kinder mit frühem AKI und 6/13 (46,2 %) der Kinder mit spätem AKI erhielten einen Nabelvenen- oder arterienkatheter. Die Frühgeborenen mit early AKI behielten diesen Zugang signifikant länger als die Frühgeborenen mit late AKI ( $8$  *versus*  $4$  Tage;  $p = 0,009$ ). Von den Kindern mit frühem AKI wurden 6/12 (50,0 %) während des stationären Aufenthaltes invasiv beatmet. Dies war bei 11/13 (84,6 %) der Kinder mit spätem AKI notwendig ( $p = 0,064$ ). Kinder mit einem spätem AKI erhielten jedoch signifikant länger sowohl eine invasive ( $15,0$  *versus*  $1,5$  Tage;  $p = 0,005$ ) als auch eine nicht-invasive Atemunterstützung ( $48,0$  *versus*  $13,0$  Tage;  $p = 0,040$ ). Während

des stationären Aufenthalts erhielten alle Kinder eine nicht-invasive Atemunterstützung und Coffeincitrat. Weiterhin erhielten die Kinder mit late AKI signifikant häufiger Katecholamine (61,5 % *versus* 16,7 %; p = 0,022) und Vancomycin (100 % *versus* 58,3 %; p = 0,009). Für Aminoglykoside und Cephalosporine ließ sich diese Signifikanz nicht feststellen. Keines der Kinder mit frühem AKI entwickelte eine NEC und/oder FIP oder BPD. In der Gruppe mit spätem AKI entwickelten 7/13 (53,8 %; p = 0,003) der Kinder eine NEC und/oder FIP und 5/13 (38,5 %; p = 0,016) eine BPD. Eine IVH trat bei Kindern mit early AKI bei 33,3 % und bei Kindern mit late AKI bei 53,8 % auf (p = 0,302). Beim Auftreten eines PDA konnte kein signifikanter Unterschied dokumentiert werden. 10/12 (83,3 %) der early AKI-Gruppe und 12/13 (92,3 %) der late AKI-Gruppe entwickelten einen PDA. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war bei Kindern mit spätem AKI signifikant länger als bei der Vergleichsgruppe mit frühem AKI (66,0 *versus* 29,0 Tage, p = 0,005). Kinder mit spätem AKI wurden zudem insgesamt signifikant später aus dem Krankenhaus entlassen als Kinder mit frühem AKI (116,0 *versus* 84,0 Tage; p < 0,001).

#### **4.5.3. AKI diagnostiziert nach Diurese *versus* Serumkreatinin**

In dem Gruppenvergleich nach der Diagnosekriterium (Diurese *versus* Serumkreatinin) des AKIs zeigten sich bezogen auf die einzelnen Kategorien keine statistisch signifikanten Unterschiede. Wir konnten feststellen, dass das Serumkreatinin bei Frühgeborenen mit AKI, bei denen die Diagnose mittels Serumkreatinin-Anstieg gestellt wurde, signifikant häufiger kontrolliert wurde, als dies in der „Diurese-Gruppe“ der Fall war (13,0 *versus* 8,0; p = 0,023).

## **5. Diskussion**

### **5.1. Besonderheiten der untersuchten Kohorte und Bedeutung für die Interpretation der Ergebnisse**

Diese retrospektive Single-Center Studie einer Kohorte von VLBW-Frühgeborenen, die im Jahr 2020 in der Universitätsklinik Köln geboren und auf die dortige Intensivstation aufgenommen wurden, untersuchte die Risikofaktoren für das Auftreten eines neonatalen AKI. Eine erst 2024 erschienene Metaanalyse zeigte, dass die Inzidenz des neonatalen akuten Nierenversagens, mit einer Varianz von diagnostizierten AKI zwischen 11,6 % und 55,8 %, durchaus variabel zu sein scheint.<sup>37</sup> In der vorgelegten Studie lag die Inzidenz des AKIs bei 19,5 %. Verglichen mit den größten Multicenter-Studien, welche Inzidenzen von 30,0 % und 38,0 % veröffentlichten, ist diese deutlich geringer.<sup>27,29</sup> Betrachtet man nur die Fälle eines schweren AKIs (Stadium 2 und 3), zeigte sich in dieser Studie in Bezug auf die gesamte Kohorte eine Inzidenz von 6,3 %.

Die untersuchte Kohorte ist im Vergleich zu anderen Studienkohorten aus 3 Gründen besonders:

- 1) Die Erstversorgung aller Kinder dieser Studie erfolgte nach einem standardisierten Protokoll. Die Vereinheitlichung dieses Prozesses ermöglichte uns im Nachhinein bei der Interpretation der Ergebnisse Rückschlüsse auf mögliche Faktoren, die ein AKI auslösten zu ziehen. Ziel dieses Protokolls ist die Reduktion von invasiven Beatmungsformen und die Erhaltung der Spontanatmung der Patient:innen.<sup>64</sup>
- 2) Die Rate der invasiv beatmeten Kinder in dieser Studie ist mit 29,7 % vergleichsweise gering. Ursächlich dafür ist die innerhalb des Erstversorgungsprotokolls beschriebene angestrebte Reduktion der invasiven Atemunterstützung. Eine vergleichbare Studie zeigte eine Rate an notwendiger invasiver Beatmung von 81,0 %.<sup>32</sup>
- 3) In die hier präsentierte Studie wurden auch extrem unreife Frühgeborene der 22. und 23. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. Diese Kinder werden nach ausführlicher Beratung in der Neonatologie der Universitätsklinik Köln versorgt.

### **5.2. Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit AKI und ohne AKI**

In der statistischen Analyse dieser Studie konnten folgende Parameter als Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs herausgearbeitet werden: die maternale bakterielle Infektion, das Geburtsgewicht und Gestationsalter, der APGAR-Score, der CRIB I-Score, die Anlage eines Nabelkatheters, die Notwendigkeit der invasiven Beatmung, die Dauer der nicht-invasiven Atemunterstützung, das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis, deren chirurgische Versorgung, sowie die Notwendigkeit einer antimikrobiellen oder hämodynamisch wirksamen medikamentösen Therapie.

### **5.2.1. Gestationsalter und Geburtsgewicht**

Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von < 1000 g, der ELBW-Subgruppe, konnte eine Gesamtinzidenz für ein AKI von 27,9 % sowie die eines schweren AKIs von 8,8 % nachgewiesen werden. Bei engerer Betrachtung der Kinder mit einem Geburtsgewicht von < 750 g stiegen die Inzidenzen für die Gesamtrate des AKIs und des schweren AKIs erneut an und lagen bei 39,5 % und 14,0 %. Dies weist eindeutig darauf hin, dass die unreifsten Kinder am anfälligsten für ein AKI waren. Ähnliches lässt sich in Bezug auf das Gestationsalter nachvollziehen. In dieser Studie lag die Inzidenz für ein AKI vor der 24. Schwangerschaftswoche bei 35 %, während die Inzidenz zwischen der 24. und 27. Schwangerschaftswoche bereits auf 26 % absank. Zwischen der 28. und 32. Schwangerschaftswoche sank die Inzidenz für ein AKI weiterhin auf 12 % ab. In den Ergebnissen renommierter Studien über das neonatale AKI lassen sich diese Beobachtungen wiederfinden.<sup>27,29</sup> In der hier durchgeführten Studie trat kein AKI bei einem Gestationsalter später als 32 Schwangerschaftswochen auf. Das niedrige Geburtsgewicht als auch das geringe Gestationsalter zeigten somit sowohl in dieser wie in bereits erwähnten Studien<sup>27,29</sup> eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten eines neonatalen AKIs und können daher als wesentliche Risikofaktoren für jenes gewertet werden. Wir konnten somit die Ergebnisse vorheriger Studien bestätigen, da auch in unserer Kohorte das Risiko eines AKIs invers mit dem Geburtsgewicht und Gestationsalter korrelierte. Eine Studie formulierte bezüglich dieses Zusammenhangs die Annahme, dass ursächlich diese Tatsache zu sein scheint, dass die Ausreifung der Nephrene insbesondere im dritten Trimenon stattfindet. In diesem Zeitraum findet außerdem die Ausreifung der letzten Nephrene statt. Anschließend erfolgt eine postnatale Weiterreifung bis zum 40. Lebenstag.<sup>76</sup> Im Falle einer Frühgeburt wird das dritte Trimenon gestört. Im anschließenden postnatalen Verlauf kann die Entwicklungsstörung der intrauterinen Ausreifung der Nephrene nicht mehr aufgeholt werden.<sup>77</sup> Eine weitere Studie konnte verglichen mit reifen Neugeborenen bei Frühgeborenen morphologische Anomalien innerhalb der Ausreifung der Nephrene, sowie an den Glomeruli nachweisen.<sup>78</sup> Tritt in der vulnerablen Phase des eigentlich dritten Trimons ein AKI auf, verringert dies zusätzlich die Nephronmasse.<sup>76</sup> Frühgeborene unterliegen somit durch ihre Unreife einem größeren Risiko für die Entwicklung eines AKI, als reife Neugeborene.

### **5.2.2. Neonatale Scores**

Das Ergebnis des signifikant höheren CRIB I- und niedrigeren APGAR-Scores dieser Studienkohorte deckt sich ebenfalls mit Ergebnissen vergleichbarer bereits publizierter Studien, in denen Frühgeborene, die ein AKI entwickelten zum Geburtszeitpunkt schwächer und kränker waren und dies die Entwicklung eines AKIs begünstigte. Während in der vorgelegten Studie allerdings der APGAR-Wert von 10 Minuten hervorzuheben ist und statistisch eindeutig signifikant war, sind es in der Literatur die Werte der 1. und 5.

Lebensminute.<sup>38,79,80</sup> Die Neugeborenen mit AKI zeigten in dieser Studie somit nicht unmittelbar postnatal jedoch im Verlauf Anpassungsschwierigkeiten, die vermutlich zu der Entwicklung eines AKIs beitrugen. Bei Vorliegen eines schweren AKIs, verglichen mit den Neugeborenen mit leichtem AKI, konnte innerhalb dieser Studie zwischen den Vergleichsgruppen zudem ein signifikant höherer CRIB I-Score nachgewiesen werden. Der CRIB I-Score, als Maß zur Einschätzung des klinischen Outcomes der Neugeborenen, zeigte bei Vorliegen eines AKIs und besonders im Falle eines schweren AKIs, verglichen mit leichteren Stadien, in dieser Studie höhere Werte. Dies unterstreicht, dass je kritischer der klinische Zustand eines Neugeborenen ist, desto höher ist das Risiko für die Entwicklung eines AKIs.

### **5.2.3. Neonatale Komplikationen**

Eine mütterliche bakterielle Infektion zum Geburtszeitpunkt sowie die Anlage eines Nabelkatheters erwiesen sich in dieser Studie als Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs. Als potenzielle Infektionsquelle für das Neugeborene erhöhen beide Faktoren ähnlich wie das Vorhandensein einer Neugeborenensepsis das Risiko für die Entwicklung eines AKIs.<sup>35</sup>

Eine relevante klinische Komplikation von Frühgeborenen, die in dieser Studie mit dem Auftreten eines AKIs signifikant assoziiert war, stellt die NEC und/oder FIP, sowie deren chirurgische Versorgung dar. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen bereits publizierter Studien. In einer Publikation aus dem Jahr 2021, wurden parallel zum Auftreten der NEC das Serumkreatinin und die Urinausscheidung gemessen. Hierbei zeigte sich in der genannten Studie, dass das gemessene Serumkreatinin in der Gruppe mit schweren AKI zu Beginn der NEC und bis 96 Stunden nach Beginn signifikant höher gemessen wurde als in der Vergleichskohorte. Gleichermaßen konnte in den Ergebnissen der genannten Studie auch anhand der Urinausscheidung beobachtet werden. Diese sank bei Kindern mit schwerem AKI mit Beginn der NEC bis zu 24 Stunden nach Beginn signifikant ab.<sup>42</sup> Bezuglich des pathophysiologischen Hintergrunds konnte im Falle einer NEC gezeigt werden, dass eine zugrundeliegende generalisierte Inflammation auch renal nachgewiesen werden kann. Ausgelöst durch diese Entzündungsreaktion entsteht ein Kapillarleck, welches zur Hypotension und schließlich Minderperfusion des Nierengewebes führt. Die nicht ausreichende Durchblutung des Nierengewebes ist verantwortlich für die Entstehung eines AKIs.<sup>81</sup> Das Auftreten einer NEC stellt somit einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung eines AKIs dar.

In der weiteren Auswertung der neonatalen Komplikationen waren das Auftreten einer IVH und BPD, als weitere klinische Komplikationen, welche in der Literatur ebenfalls als Risikofaktoren beschrieben werden<sup>45,46</sup>, interessanterweise in dieser Studie nicht signifikant mit dem Auftreten eines AKIs assoziiert.

#### **5.2.4. Medikamentöse Therapien**

Bezüglich der Verabreichung von Medikamenten konnte diese Studie neben der Gabe von NSAR, Vancomycin, Cephalosporine und Katecholamine als mögliche Risikofaktoren für ein AKI herausarbeiten. Diese als nephrotoxisch geltenden Substanzen werden auf der neonatologischen Intensivstation zahlreich und in Kombination miteinander verabreicht. Auch in dieser Studie erhielten 80,0% der Kinder mit AKI Vancomycin und 92,0% Cephalosporine. In der Literatur konnte zuletzt gezeigt werden, dass eine bewusste Verabreichung und gegebenenfalls Umstellung dieser Medikamente auf weniger nephrotoxische Substanzen zu einer Reduktion der AKI-Rate führen kann. Das Programm *Nephrotoxic injury negated by just in time action* (NINJA) der Arbeitsgruppe von Stoops et al.<sup>36</sup> entwickelte mit dem Ziel der Reduktion der AKI-Rate ein Konzept zur Überwachung der Gabe von nephrotoxischen Medikamenten. Durch Veranlassung der Messung des Serumkreatinins bei Verabreichung von  $\geq 3$  nephrotoxischen Medikamenten über  $\geq 3$  Tage wurde gezielt nach Hinweisen auf eine gestörte Nierenfunktion gesucht. Nach zunächst ansteigender AKI-Rate durch die nun gezielte Suche nach einer Störung der Nierenfunktion, konnte zum Ende des Untersuchungszeitraums, sowohl die Menge der nephrotoxischen Medikamente, durch Umstellung auf andere Medikamente als auch die AKI-Rate deutlich reduziert werden.<sup>36</sup>

Es sollte diskutiert werden, ähnliche Überwachungsprogramme analog zum oder integriert in *antibiotic stewardship* Ansätze flächendeckend auf neonatologischen Intensivstationen zu etablieren und somit zur Risikominimierung für ein AKI im Früh- und Neugeborenenalter beizutragen.

Neben den bereits genannten Medikamenten erhielten die Neugeborenen in dieser Studie während ihres stationären Aufenthalts Coffeincitrat. Dieses wird in der Literatur als protektiv für das Auftreten eines AKIs beschrieben.<sup>50</sup> In der Auswertung der AWAKEN-Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass das Risiko ein AKI zu entwickeln nach der Gabe von Coffeincitrat signifikant geringer war. Die Kinder, die trotz Coffeincitrat-Gabe ein AKI entwickelten, erlitten seltener ein schweres AKI (Stadium 2 und 3).<sup>82</sup> Da nahezu allen Neugeborenen innerhalb dieser Studie diese Substanz für einen gewissen Zeitraum verabreicht wurde, erlauben die Ergebnisse der hier durchgeföhrten Studie, bezüglich des protektiven Faktors von Coffeincitrat keine Aussage.

### **5.3. Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten eines AKIs**

In dieser Studie konnten zwei Risikofaktoren herausgearbeitet werden, die unabhängig mit dem Vorkommen eines AKIs verbunden waren. In der durchgeföhrten Regressionsanalyse waren sowohl der Beginn der invasiven Beatmung als auch die Verabreichung von  $> 3$  Dosen NSAR zum Verschluss eines PDA unabhängig mit dem Auftreten eines AKIs assoziiert.

### **5.3.1. Beatmungsmanagement**

Zunächst soll die Betrachtung der invasiven Beatmung innerhalb dieser Kohorte und deren Einordnung im Kontext der Literatur erfolgen. In der durchgeführten Regressionsanalyse dieser Studie war die Wahrscheinlichkeit ein AKI zu entwickeln um den Faktor 9,4 bzw. 7,2 und 5,0, je nachdem ob die invasive Beatmung bereits am ersten Lebenstag, an Lebenstag 2 und 3 oder erst am vierten Lebenstag und danach gestartet wurde, erhöht. Der frühe Beginn, entsprechend dem ersten Lebenstag, trug somit das mit dem Faktor 9,4 größte erhöhte Risiko für die Entwicklung eines AKIs. Diese Studie ist die erste, die den Zusammenhang zwischen dem Beginn der invasiven Beatmung und dem Auftreten eines AKIs untersuchte. Wie bereits erwähnt erfolgt die Erstversorgung Neugeborener durch die Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Köln nach einem standardisierten Protokoll.<sup>64</sup> Die zu Beginn dieser Studie aufgestellte Hypothese, dass die Reduktion von mechanischer Atemunterstützung unmittelbar nach der Geburt, zu einer geringeren Inzidenz des neonatalen AKIs führt, kann mit den vorgelegten Daten somit gestützt werden. Den pathophysiologischen Hintergrund bildet hier ein sich bedingendes Wechselspiel zwischen Lunge und Niere. Unter der *Headline* „lung kidney crosstalk“ wurden eine im Rahmen eines Atemnotssyndrom von Neugeborenen auftretende Hypoxämie und Hyperkapnie beschrieben, die gemeinsam mit der einhergehenden Therapie zu einer renalen Vasokonstriktion und folglich Verminderung des renalen Blutflusses führten. Die Reduktion der renalen Perfusion wird als Ursache für die Entwicklung eines AKIs gesehen.<sup>83</sup>

Innerhalb der hier untersuchten Kohorte wurden 4,7 % der Neugeborenen im Kreissaal intubiert und im gesamten klinischen Verlauf erhielten 29,7 % eine invasive mechanische Atemunterstützung. Sowohl die primäre Atemunterstützung, bei der Erstversorgung, als auch die Notwendigkeit der endotrachealen Intubation im Verlauf zeigten sich in unserer Auswertung signifikant unterschiedlich für die Neugeborenen mit AKI verglichen mit denen ohne AKI. Es ist somit davon auszugehen, dass es sich bei der mechanischen Beatmung um einen wichtigen Risikofaktor in Bezug auf die Entwicklung eines neonatalen AKIs handelt. In bereits publizierten Studien zeigten sich mit 66,0 % von bereits im Kreissaal intubierten Patient:innen<sup>84</sup> und 81,0 % im Verlauf invasiv beatmeten Patient:innen<sup>32</sup>, im Vergleich zu der hier vorgelegten Studie deutlich höhere Raten an invasiver Atemunterstützung.

In dieser Studie entwickelten im stationären Verlauf 50,0 %, der im Kreissaal intubierten Kinder ein AKI, während nur 18,0 % der Kinder mit nicht-invasiver Atemunterstützung im Verlauf ein AKI entwickelten. Vergleichbare Daten gibt es diesbezüglich nicht, da das Beatmungsmanagement im Detail in anderen Studien wenig Berücksichtigung findet. Die deutlich reduzierte Verwendung invasiver Beatmungsformen unterstützt die Annahme, dass niedrigere Raten invasiver Atemunterstützung, zu einer geringeren Inzidenz des AKIs führen. In dieser Studie entwickelten insgesamt 8,9 % der Kinder mit nicht-invasiver

Atemunterstützung ein AKI, während dies bei 44,7 % der invasiv beatmeten Kinder der Fall war.

Dass Lungenfunktion und Nierenfunktion sich bei Schädigung von jeweils einem gegenseitig bedingen und einschränken ist nun seit einiger Zeit bekannt. In dem Artikel „Two to Tango: (...)“ findet der bereits genannte „lung kidney crosstalk“ seinen Platz.<sup>83</sup> Neben den oben genannten pathophysiologischen Aspekten wird in dem Artikel außerdem erläutert, dass mechanische Beatmungsformen und dabei vor allem solche die wenig Lungen-protectiv sind, proinflammatorische Zytokine, wie beispielsweise IL-6 und TNF-alpha, freisetzen, die dann wiederum die Entstehung eines renalen Schadens verursachen können. Dabei interagieren Niere und Lunge in einem ständigen Wechselspiel.<sup>83</sup> Eine norwegische Studie verdeutlichte diesen Zusammenhang, indem sowohl das Risiko der Entwicklung einer BPD, als auch die Dauer einer notwendigen Sauerstofftherapie bei Kindern, die ein AKI entwickelten signifikant höher war. Lungen- und Nierenfunktion bedingen sich somit eindeutig.<sup>46,79</sup> Ergebnisse bereits publizierter Studien zeigten, dass die Notwendigkeit invasiver mechanischer Beatmungsformen zu den relevantesten Risikofaktoren für die Entwicklung eines AKIs zählt.<sup>37</sup> Bisher nicht publiziert wurden Daten die den Zusammenhang zwischen einem AKI und dem Beginn der invasiven Atemunterstützung beforschen. Die hier vorgelegte Studie ist, wie bereits erwähnt, die erste, die diesen Zusammenhang zum Gegenstand hat und vielversprechende Daten liefert.

### **5.3.2. Therapie mit NSAR**

Der zweite unabhängige Risikofaktor für das Auftreten eines AKIs dieser Studie ist die, um den Faktor 15,3 erhöhte Wahrscheinlichkeit ein AKI zu entwickeln, wenn zum Verschluss eines PDA > 3 Dosen NSAR (entsprechend > 1 Behandlungszyklus) notwendig waren. Verglichen wurde hierbei mit Neugeborenen, die keine NSAR erhielten. Bei diesen Kindern lag kein PDA vor oder es kam zu einem Spontanverschluss. Die Verabreichung von ≤ 3 Dosen NSAR (entsprechend ≤ 1 Behandlungszyklus) war in dieser Studie nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines AKIs assoziiert. Das die Therapie des PDAs maßgeblich zu der Entwicklung eines AKIs beiträgt zeigten bereits einige veröffentlichte Studien.<sup>48,85</sup> Mit der vorliegenden Studie konnte nicht beantwortet werden, ob die höhere Anzahl der nephrotoxischen Medikation oder die renale Minderperfusion infolge des persistierenden Ductus arteriosus verantwortlich für das erhöhte Risiko eines AKIs war. Während die effektive medikamentöse Therapie eines schweren PDAs den Ergebnissen einer Studie zufolge das Risiko für ein AKI reduzierte, sank dieses bei Therapie eines leichten oder mittleren PDA wiederum nicht.<sup>48</sup> Die Durchführung der Therapie mit NSAR *per se* erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein AKI somit nicht. In der zuvor genannten Studie war jedoch sowohl für den PDA als auch die NSAR-Therapie einzeln betrachtet das Risiko der Entwicklung eines AKIs in jedem Stadium (1-3) statistisch signifikant.<sup>48</sup> Letztlich konnten wir mit unserer Studie

zeigen, dass sowohl ein PDA an sich wie auch die intensivierte Therapie eines PDAs, das Risiko für ein AKI erhöhen, während eine Therapie, welche mit einem Zyklus effektiv war, das Risiko für ein AKI nicht erhöhte.

#### **5.4. Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit schwerem AKI im Vergleich zu denen mit leichtem AKI oder ohne AKI**

In den weiteren Gruppenvergleichen dieser Studie zeigte die Auswertung zwischen den Kindern mit schwerem AKI und denen ohne oder lediglich mit leichtem AKI ähnliche Ergebnisse wie der Hauptgruppenvergleich (mit *versus* ohne AKI). Sowohl das Beatmungsmangement als auch die Komplikationsrate der NEC zeigten sich statistisch signifikant für Neugeborene mit schwerem AKI. Diese Kinder waren häufig „unreifer“, hatten ein als eingeschränkter prognostiziertes Outcome, gemessen anhand des CRIB I-Scores und besaßen eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und anschließend einen insgesamt längeren stationären Aufenthalt. Die Entwicklung eines schweren AKIs ist somit maßgeblich von dem Ausmaß der Reduktion des Geburtsgewichts und Gestationsalters abhängig. Inwiefern sich jedoch das Auftreten eines schweren AKIs und beispielsweise einer NEC bedingen und ob nicht das schwere AKI den postnatalen Reifeprozess zusätzlich hemmt und es dadurch erst zu weiteren Komplikationen kommt, kann mit dieser Studie nicht geklärt werden.

#### **5.5. Unterschiede zwischen Frühgeborenen mit *frühem* AKI im Vergleich zu denen mit *spätem* AKI**

Aus den bisher vorgestellten Ergebnissen dieser Studie hätte bis zu diesem Punkt geschlussfolgert werden können, dass der frühe Beginn der invasiven Beatmung mit einem *frühen* AKI assoziiert ist. Dies belegen die weiteren Gruppenvergleiche innerhalb dieser Studie jedoch nicht. Speziell auf den Vergleich zwischen *early* AKI und *late* AKI bezogen fiel auf, dass die Kinder, bei denen das AKI erst am oder nach dem 8. Lebenstag auftrat, „unreifer“ und „kränker“ waren. Die Auswertung der AWAKEN-Studienpopulation bezüglich des *late* AKIs bestätigte diese Beobachtungen. Dort zeigte sich, dass der Anteil des *late* AKI in der Subgruppe zwischen der 22. und 29. Schwangerschaftswoche und damit den unreifsten Neugeborenen, mit 29,0 %, verglichen mit 5,0 % und 8,0 % der reiferen Kinder, am höchsten war.<sup>74</sup> Auch in dieser Studie war das Gestationsalter mit einem Median von 24 Schwangerschaftswochen bei Neugeborenen mit *late* AKI signifikant geringer. Zudem besaßen sie einen höheren CRIB-Score, benötigen über einen längeren Zeitraum invasive sowie nicht-invasive Atemunterstützung, häufiger und länger Katecholamine und wiesen signifikant häufiger Langzeitfolgen der Beatmung, im Sinne einer BPD auf. Weiterhin erlitt keines der Kinder mit *early* AKI, sondern lediglich Neugeborene mit *late* AKI, eine NEC und/oder FIP. Eine weitere Studie belegte zudem, dass ein spätes ( $\geq 8$ . Lebenstag), schweres

AKI mit einem mehr als vierfach erhöhten Risiko zu versterben verbunden werden war.<sup>32</sup> Diesen und unseren Ergebnissen zufolge sollte somit besonders das *late* AKI im klinischen Alltag Beachtung finden.

## 5.6. Limitationen und Stärken der Studie

Als retrospektive, single-center Studie ohne Kontrollgruppe haben die Ergebnisse dieser Studie eine eingeschränkte Aussagekraft. In Bezug auf das Beatmungsmanagement ist bei dem Versuch des Verzichts auf invasive Beatmungsformen zu berücksichtigen, dass die Frühgeborenen, die in dieser Studie dennoch unmittelbar postnatal intubiert werden mussten, vermutlich kräcker bzw. instabiler gewesen sind. Ein Vergleich mit den anderen Frühgeborenen wird so erschwert.

Zudem wäre es sehr aufschlussreich die Nierenfunktion der Kinder mit Zustand nach AKI im Verlauf zu beobachten und die Ergebnisse zu ergänzen. Für ein solches Follow-Up gab es zum Zeitpunkt der Entlassung der Patient:innen dieser Studie jedoch keine passenden Strukturen. Diese sollten im Rahmen eines Follow-Up-Programms nach neonatalem AKI zukünftig etabliert werden.

Eine große Stärke dieser Studie ist, dass zur Diagnostik des AKIs nicht nur das Serumkreatinin, sondern auch die Diurese erfasst wurde. In zahlreichen bereits veröffentlichten Studien, wurde allein das Serumkreatinin als Parameter zur Diagnostik eines AKIs bei Neugeborenen erhoben.<sup>29,32,86,87</sup> Studien belegten jedoch eindeutig, dass die Betrachtung beider Kriterien zielführend ist. In einer großen pädiatrischen Studie wären 67,0 % der AKIs nicht diagnostiziert worden, wenn die Diagnostik allein am Serumkreatinin orientiert gewesen wäre.<sup>20</sup> De Mul et al. schreiben in ihrer Veröffentlichung zudem, dass in einem Viertel der Fälle ein *early* AKI allein anhand der Diurese diagnostiziert wurde.<sup>84</sup> Diese Ergebnisse bestärkten unser Vorgehen. Eine Forschungsgruppe aus Taiwan konnte zudem nachweisen, dass speziell für das oligurische AKI verglichen mit einem nicht-oligurischen AKI (allein anhand des Serumkreatinins diagnostiziert) eine erhöhte Mortalität und im Follow-Up nach 24 Monaten eine höhere Rate an neurologischer Entwicklungsverzögerung vorlag. Im Rahmen des „*brain kidney crosstalks*“ sind gegenseitige Auswirkungen zwar bekannt, bei extrem unreifen Kindern jedoch bisher ungenügend erforscht.<sup>88</sup> Es würde somit schwerwiegende Folgen haben, oligurische AKIs zu übersehen.

Eine weitere Stärke dieser Studie stellt das bereits mehrfach erwähnte Protokoll zur Erstversorgung der Neugeborenen im Kreissaal<sup>64</sup> dar. Dieses hebt sich mit dem klar definierten Ziel der Verminderung der invasiven Beatmung im Vergleich zu anderen Studien hervor. Für diese Studie ermöglichte es den direkten Vergleich zwischen Kindern, die bereits sehr früh eine invasive Atemunterstützung erhielten und Kindern, bei denen eine solche Therapie gar nicht oder erst im Verlauf notwendig war. Die folglich tageweise Aufschlüsselung Beatmungs-spezifischer Parameter ist für die hier vorgelegte Studie positiv hervorzuheben.

Sie verhalf uns zur Identifizierung des Beginns der invasiven Beatmung als wichtigen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines neonatalen AKIs. Zudem bestätigten unsere Ergebnisse die Sinnhaftigkeit der Reduktion invasiver Beatmungsformen mit dem Ziel der Verminderung neonataler AKIs.

## **5.7. Bedeutung dieser Studie**

Im neonatologischen Management sowie in klinischer Forschung hat das AKI in den letzten Jahren enorm an Aufmerksamkeit gewonnen. Dass sich diese Bemühungen unmittelbar in einer Prognoseverbesserung umsetzen lassen, zeigten Daten einer großen Studie über einen Beobachtungszeitraum von 14 Jahren. In den Ergebnissen dieser Studie wurde beschrieben, dass sich die Inzidenz eines AKIs bei Frühgeborenen durch die permanente Anpassung neointensivmedizinischer Maßnahmen von 44,0 % auf 13,0 % senken ließ. Unter extrem Frühgeborenen sank die Rate sogar von 56,0 % auf 17,0 %. Diese Daten waren statistisch signifikant.<sup>86</sup> Wie bereits beschrieben, trägt die Verabreichung von antimikrobiellen Wirkstoffen und NSAR als relevanter Risikofaktor, zur Entstehung eines AKIs bei.<sup>50</sup> Diesbezüglich konnte eine Studie parallel zu der Reduktion der AKI-Rate einen Abfall der Verabreichungshäufigkeit dieser Medikamente beobachten. Zudem kam es innerhalb der Studie seltener zu einer Sepsis und dem Gebrauch von Vasopressoren. Chen et al. führten diesen Zusammenhang auf die Verbesserung der therapeutischen Strategien auf der NICU innerhalb der letzten Jahre und damit auf Verhinderung relevanter Komplikationen zurück.<sup>86</sup> Diesen Ergebnissen zufolge ist es unerlässlich das neonatale AKI in Klinik und Wissenschaft weiter zu erforschen und so Neugeborene vor schwerwiegenden Nierenschäden zu bewahren. Mit der Identifikation von Risikofaktoren trägt diese Studie zur Verbesserung der Versorgungsstrategien bei. Denn durch das Auftreten eines AKIs bei Frühgeborenen wird die weitere Entwicklung der Nierenfunktion im Kindes- und Erwachsenenalter maßgeblich beeinflusst: zum einen sind Morbidität und Mortalität der betroffenen Neugeborenen erhöht<sup>27</sup>, zum anderen besteht bei den Überlebenden im Verlauf die Möglichkeit der Entwicklung einer CKD mit all ihren Folgen.<sup>63</sup>

## **5.8. Ausblick ins Erwachsenenalter**

Manifestiert sich trotz optimaler intensivmedizinischer Betreuung der Frühgeborenen ein AKI, ist zu erwarten, dass durch die Reduktion der Nephronmasse eine eingeschränkte Nierenfunktion besteht, die im Sinne eines Risikoparameters für die Entwicklung einer CKD im Erwachsenenalter gewertet werden kann.<sup>76</sup> Unabhängig von einem AKI können Frühgeborene allein aufgrund der Unreife des Nierengewebes eine CKD entwickeln. Eine bis ins Erwachsenenalter reichende Studie zum Follow-Up der Nierenfunktion bei Frühgeborenen zeigte, dass das Risiko der Entwicklung einer CKD bei ehemaligen extrem Frühgeborenen im Alter von 30 Jahren 2- bis 3-fach erhöht war, wobei das Zentfenster bis zum 6. Lebensjahr das vulnerabelste war. Es erkrankten in dieser Studie insgesamt 0,1 % der Lebendgeborenen an

einer CKD.<sup>33</sup> In einer anderen Studie konnten folgende drei Risikofaktoren für die Entstehung einer CKD herausgearbeitet werden: ein Geburtsgewicht < 10. Perzentile, ein Gestationsalter < 37. Schwangerschaftswochen und die Diagnose *small for gestational age*. Bei Vorliegen aller drei Faktoren zeigte sich das Risiko für ein ESDR deutlich erhöht.<sup>89</sup> Das Risiko für eine CKD erhöht sich folglich, sowohl durch die bei Geburt herrschende Unreife als auch durch die verringerte Nephronmasse, die durch ein AKI ausgelöst wird.<sup>90</sup>

## 5.9. Follow-Up nach neonatalem AKI

Welche Handlungskonsequenzen ergeben sich nun aus den hier vorgestellten Daten und der Prognose dieser Kinder? Der Artikel „Two to Tango“ bewertet das Versagen von Niere und Lunge, als die beiden wichtigsten Organversagen, die auf einer pädiatrischen Intensivstation auftreten.<sup>83</sup> Somit sollte zentraler Bestandteil heutiger und zukünftiger Forschung auch das neonatale AKI sowie dessen lebenslange Konsequenzen sein. Es bedarf großer prospektiver multizentrischer Studien, die sowohl das AKI auf der neonatologischen Intensivstation als auch die Nierenfunktion der Kinder bis ins Erwachsenenalter verfolgen.<sup>35,90</sup> Ansätze zu möglichen Follow-Up-Programmen lieferten vor wenigen Jahren Harer et al. in ihrer Adaption der 22. *Acute Disease Quality Initiative (ADQI)* Konferenz.<sup>91</sup> Die Empfehlungen der Expertengruppe der Konferenz passten Harer et al. auf die Gegebenheiten von Neugeborenen an. Die Motivation dieser Überarbeitung bestand darin, das Verständnis für Konsequenzen eines neonatalen AKIs zu vertiefen und langfristig die durch ein AKI hervorgerufene erhöhte Morbidität und Mortalität von Früh- und Neugeborenen zu reduzieren. Dementsprechend sollten Neugeborene, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines AKIs, wie beispielsweise extrem unreife Kinder oder Kinder mit angeborenem Herzfehler, innerhalb der ersten 48 Lebensstunden präventiv auf eine Nierenfunktionsstörung gescreent werden. In den folgenden Lebenswochen sollte das Screening anschließend in definierten Abständen wiederholt werden. Dabei wird betont, dass vor allem der zeitliche Verlauf der Nierenfunktion aussagekräftig sei und nicht die Messung zu einem einzelnen gewählten Zeitpunkt. So wird in den Empfehlungen auch auf das Follow-Up bis ins Erwachsenenalter erneut hingewiesen. Insbesondere bei fortbestehender Exposition gegenüber Risikofaktoren, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen können. Um der Entwicklung eines AKIs bei Neugeborenen entgegenzuwirken, werden von Harer et al. die präventive Maßnahmen als Kernelement herausgearbeitet. Bei Auftreten von Risikofaktoren für ein AKI auf der neonatalen Intensivstation, wie beispielsweise einer NEC, einem PDA oder Sepsis, sollte somit die Nierenfunktion der Neugeborenen genau beobachtet und aktiv nach einem AKI gesucht werden. Selbst wenn die Entwicklung des AKIs an sich nicht verhindert werden kann, kann die Dauer und Schwere des AKIs minimiert werden. Speziell auf der Intensivstation sollten Serumkreatinin und Diurese am Tag eines risikobehafteten Ereignisses sowie an einigen darauffolgenden Tagen kontrolliert werden. Im Verlauf sollte als geringste Maßnahme

innerhalb von drei Monaten nach Entlassung aus dem Krankenhaus die ambulante Kontrolle der Nierenfunktion erfolgen. Dies gilt insbesondere für Kinder mit schweren AKI, mehreren Episoden eines AKI, einer AKI-Dauer von mehr als sieben Tagen und dauerhafter Risikoexposition für eine anhaltende Nierenfunktionsstörung. Zu den entscheidenden Screening-Parametern gehören den angepassten Empfehlungen der 22. ADQI zufolge: die Dokumentation vergangener AKIs, die Blutdruckmessung, die Kontrolle des Serumkreatinins und die Erhebung der Medikamentenanamnese.<sup>91</sup>

Ziel sollte es somit sein solche Follow-Up-Programme fest in neonatologische Abteilungen zu etablieren. In der Universitätsklinik Köln beschäftigt sich eine pädiatrische Arbeitsgruppe aktuell mit der Evaluation eines solches Programms innerhalb der Frühgeborenen-Nachsorge.

## 5.10. Fazit

Mit dem Ziel neue Erkenntnisse über das neonatale akute Nierenversagen zu gewinnen, bedarf es systematischer Evaluationen der Neugeborenen, um zu verstehen, wie genau es zu der Entwicklung eines AKIs kommt und welche Auswirkungen dieses mit sich bringt.<sup>11</sup> Die hier vorgelegte Arbeit soll diesem Vorhaben näherkommen und den bisherigen Kenntnisstand erweitern. So konnte gezeigt werden, dass während des postnatalen stationären Aufenthaltes auf der Neugeborenen-Intensivstation zahlreiche Risikofaktoren aufeinandertreffen, die ein AKI bedingen können. Wir konnten mit dieser Studie zudem den frühen Beginn der invasiven Beatmung und die therapeutische Notwenigkeit von > 3 Dosen NSAR zum Verschluss eines PDA als unabhängige Risikofaktoren für ein AKI herausarbeiten. Die Ergebnisse bezüglich des zeitlichen Managements der mechanischen Beatmung und besonders der Start einer solchen Therapie stellen dabei einen gänzlich neuen Aspekt dar. Im Vergleich zu anderen Studien zeigte sich innerhalb dieser VLBW-Kohorte außerdem eine deutlich geringere Inzidenz für das AKI. Die Analyse der untersuchten Kohorte lässt vermuten, dass die gezielte Reduktion invasiver mechanischer Beatmung aufgrund restriktiver Beatmungsstrategien der hiesigen neonatologischen Abteilung zu einer geringeren Inzidenz für das AKI beiträgt.

Folglich ist für die Überwachung der Nierenfunktion und die Entwicklung der Kinder eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Neonatolog:innen, Kindernephrolog:innen und später Nephrolog:innen bei dem Vorhaben der optimalen AKI-Versorgung unverzichtbar.<sup>91</sup> Die nephrologische Begleitung und angestrebte Minimierung möglicher Risikofaktoren ist von Lebensbeginn an entscheidend. Letztlich kann die für das weitere Leben relevante Bedeutung des AKIs der ersten Lebenswochen, nur durch fokussierte Betreuung der Neugeborenen und interdisziplinärer Austausch weiter beforscht werden. Ziel dieser Zusammenarbeit sollte die Etablierung eines Follow-Up Programms für Kinder sein, die als Neugeborene ein AKI erlitten und bei denen das Risiko für die Entwicklung einer CKD folglich relevant erhöht ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Burgmaier K, Zeiher M, Weber A, et al. Low incidence of acute kidney injury in VLBW infants with restrictive use of mechanical ventilation. *Pediatr Nephrol* 2024; **39**(4): 1279-88.
2. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. *Nature Reviews Disease Primers* 2021; **7**(1): 52.
3. 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. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>. (zuletzt abgerufen am 16.04.2015)
4. Patel M, Gbadegesin RA. Update on prognosis driven classification of pediatric AKI. *Front Pediatr* 2022; **10**: 1039024.
5. Zappitelli M, Ambalavanan N, Askenazi DJ, et al. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res* 2017; **82**(4): 569-73.
6. Weber A, Zeiher M, Habbig S. Akutes Nierenversagen im Früh- und Neugeborenenalter. *Der Nephrologe* 2022; **17**(3): 148-56.
7. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; **8**(4): R204-12.
8. He L, Wei Q, Liu J, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney Int* 2017; **92**(5): 1071-83.
9. Chaturvedi S, Ng KH, Mammen C. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**(2): 227-41.
10. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014; **371**(1): 58-66.
11. Starr MC, Charlton JR, Guillet R, et al. Advances in Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2021; **148**(5).
12. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet* 2019; **394**(10212): 1949-64.
13. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; **41**(8): 1411-23.
14. Siew ED, Parr SK, Abdel-Kader K, et al. Predictors of Recurrent AKI. *J Am Soc Nephrol* 2016; **27**(4): 1190-200.
15. White KC, Serpa-Neto A, Hurford R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study. *Intensive Care Med* 2023; **49**(9): 1079-89.
16. Mayerhöfer T, Perschinka F, Klein SJ, et al. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients in Tyrol, Austria: a prospective multicenter registry study. *J Nephrol* 2023; **36**(9): 2531-40.
17. Stille K, Kribben A, Herget-Rosenthal S. Incidence, severity, risk factors and outcomes of acute kidney injury in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2022; **35**(9): 2237-50.
18. Rimes-Stigare C, Frumento P, Bottai M, et al. Evolution of chronic renal impairment and long-term mortality after de novo acute kidney injury in the critically ill; a Swedish multi-centre cohort study. *Crit Care* 2015; **19**(1): 221.
19. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; **81**(5): 442-8.
20. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N Engl J Med* 2017; **376**(1): 11-20.

21. Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2015; **16**: 24.
22. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med* 2014; **40**(10): 1481-8.
23. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, et al. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; **59**(4): 523-30.
24. Jan M, Ashraf M, Baba RA, Bhat SA. Risk factors and occurrence of chronic kidney disease following acute kidney injury in Children. *Ann Afr Med* 2022; **21**(4): 366-70.
25. Harer MW, Pope CF, Conaway MR, Charlton JR. Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**(6): 1067-76.
26. Askenazi DJ. AWAKEN-Ing a New Frontier in Neonatal Nephrology. *Front Pediatr* 2020; **8**: 21.
27. Jetton JG, Boohaker LJ, Sethi SK, et al. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2017; **1**(3): 184-94.
28. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, et al. A Randomized Trial of Erythropoietin for Neuroprotection in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020; **382**(3): 233-43.
29. Askenazi DJ, Heagerty PJ, Schmicker RH, et al. Prevalence of acute kidney injury (AKI) in extremely low gestational age neonates (ELGAN). *Pediatr Nephrol* 2020; **35**(9): 1737-48.
30. Wu Y, Wang H, Pei J, Jiang X, Tang J. Acute kidney injury in premature and low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol* 2022; **37**(2): 275-87.
31. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; **9**(12): 2036-43.
32. Hingorani S, Schmicker RH, Brophy PD, et al. Severe Acute Kidney Injury and Mortality in Extremely Low Gestational Age Neonates. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; **16**(6): 862-9.
33. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *Bmj* 2019; **365**: l1346.
34. Starr MC, Hingorani SR. Prematurity and future kidney health: the growing risk of chronic kidney disease. *Curr Opin Pediatr* 2018; **30**(2): 228-35.
35. Perico N, Askenazi D, Cortinovis M, Remuzzi G. Maternal and environmental risk factors for neonatal AKI and its long-term consequences. *Nat Rev Nephrol* 2018; **14**(11): 688-703.
36. Stoops C, Stone S, Evans E, et al. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): Reduction of Nephrotoxic Medication-Associated Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2019; **215**: 223-8.e6.
37. Hirano Arruda Moraes L, Jornada Krebs VL, de Carvalho WB. Risk factors for acute kidney injury in very-low birth weight newborns: a systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pediatrics* 2024; **183**(8): 3243-51.
38. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015; **136**(2): e463-73.
39. Shalaby MA, Sawan ZA, Nawawi E, Alsaedi S, Al-Wassia H, Kari JA. Incidence, risk factors, and outcome of neonatal acute kidney injury: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2018; **33**(9): 1617-24.
40. Üstün N, Arslanoglu S, Ovali F. Antenatal Steroids and Acute Kidney Injury in Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2022; **39**(12): 1334-40.
41. Felipin LCS, Oliveira RR, Merino M, Rodrigues BC, Higarashi IH. Associated factors for acute kidney injury in preterm infants. *Rev Bras Enferm* 2019; **72**(suppl 3): 118-24.
42. Garg PM, Britt AB, Ansari MAY, et al. Severe acute kidney injury in neonates with necrotizing enterocolitis: risk factors and outcomes. *Pediatr Res* 2021; **90**(3): 642-9.
43. Bakhoum CY, Basalely A, Koppel RI, Sethna CB. Acute kidney injury in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; **32**(19): 3185-90.

44. Al-Mouqdad MM, Huseynova R, Khalil TM, Asfour YS, Asfour SS. Relationship between intraventricular hemorrhage and acute kidney injury in premature infants and its effect on neonatal mortality. *Sci Rep* 2021; **11**(1): 13262.
45. Stoops C, Boohaker L, Sims B, Griffin R, Selewski DT, Askenazi D. The Association of Intraventricular Hemorrhage and Acute Kidney Injury in Premature Infants from the Assessment of the Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates (AWAKEN) Study. *Neonatology* 2019; **116**(4): 321-30.
46. Starr MC, Boohaker L, Eldredge LC, et al. Acute Kidney Injury and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Neonates Born Less than 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol* 2020; **37**(3): 341-8.
47. Fanos V, Marcialis MA, Bassareo PP, et al. Renal safety of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the pharmacologic treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; **24 Suppl 1**: 50-2.
48. Majed B, Bateman DA, Uy N, Lin F. Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. *Pediatr Nephrol* 2019; **34**(6): 1129-39.
49. Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; **32**(19): 3209-14.
50. Murphy HJ, Thomas B, Van Wyk B, Tierney SB, Selewski DT, Jetton JG. Nephrotoxic medications and acute kidney injury risk factors in the neonatal intensive care unit: clinical challenges for neonatologists and nephrologists. *Pediatr Nephrol* 2020; **35**(11): 2077-88.
51. Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; **27**(14): 1485-90.
52. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds Cp Howson, Mv Kinney, Je Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.  
[https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1).  
(zuletzt abgerufen am 16.04.1015)
53. Berger R, Abele H, Garnier Y, Kuon R, Rath W, Maul H. Frühgeburt: Epidemiologie, Prädiktion und Prävention. *Der Gynäkologe* 2020; **53**(5): 331-7.
54. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; **52**: 3-12.
55. World Health Organization. Fact Sheet: Preterm Birth. May 2023.  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.  
(zuletzt abgerufen am 16.04.2025)
56. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin: S2k-Leitlinie Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/019. Version 4.0. Aktueller Stand 01.05.2020.  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-019I\\_S2k\\_Frühgeburt\\_Grenze\\_Lebensfähigkeit\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-019I_S2k_Frühgeburt_Grenze_Lebensfähigkeit_2021-01.pdf)  
(zuletzt abgerufen am 16.04.2025)
57. Zhu Z, Yuan L, Wang J, et al. Mortality and Morbidity of Infants Born Extremely Preterm at Tertiary Medical Centers in China From 2010 to 2019. *JAMA Netw Open* 2021; **4**(5): e219382.
58. Deutsche, Österreichische und Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: S2k-Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt. AWMF-Leitlinien-Register-Nr. 015/025. Version 5.0. Aktueller Stand 1.10.2022.  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025I\\_S2k\\_Praevention-Therapie-Fruhgeburt\\_2025-03-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-025I_S2k_Praevention-Therapie-Fruhgeburt_2025-03-verlaengert.pdf)  
(zuletzt abgerufen 16.04.2025)
59. Smithers-Sheedy H, Badawi N, Blair E, et al. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? *Dev Med Child Neurol* 2014; **56**(4): 323-8.
60. Hafström M, Källén K, Serenius F, et al. Cerebral Palsy in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics* 2018; **141**(1).

61. Serenius F, Kaul YF, Källén K, et al. Neurobehavioral symptoms in children born extremely preterm: A Swedish National Study. *Acta Paediatr* 2023.
62. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Prevalence of Survival Without Major Comorbidities Among Adults Born Prematurely. *Jama* 2019; **322**(16): 1580-8.
63. Askenazi DJ, Morgan C, Goldstein SL, et al. Strategies to improve the understanding of long-term renal consequences after neonatal acute kidney injury. *Pediatr Res* 2016; **79**(3): 502-8.
64. Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatr* 2012; **101**(12): 1232-9.
65. Kribs A, Pillekamp F, Hünseler C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age </=27 weeks). *Paediatr Anaesth* 2007; **17**(4): 364-9.
66. Hedstrom AB, Gove NE, Mayock DE, Batra M. Performance of the Silverman Andersen Respiratory Severity Score in predicting PCO(2) and respiratory support in newborns: a prospective cohort study. *J Perinatol* 2018; **38**(5): 505-11.
67. Trieschmann J, Kribs A. Interne Verfahrensanweisung der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik Köln. Primärversorgung mit CPAP-Atemunterstützung im Kreißsaal. Version 1.0. Aktueller Stand 12.03.2025.
68. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology* 2023; **120**(1): 3-23.
69. Mehler K, Oberthuer A, Keller T, et al. Survival Among Infants Born at 22 or 23 Weeks' Gestation Following Active Prenatal and Postnatal Care. *JAMA Pediatr* 2016; **170**(7): 671-7.
70. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet* 1993; **342**(8865): 193-8.
71. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004; **114**(5): 1305-11.
72. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**(3): 629-37.
73. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, et al. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; **14**(2): 184-95.
74. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, et al. Late onset neonatal acute kidney injury: results from the AWAKEN Study. *Pediatr Res* 2019; **85**(3): 339-48.
75. Heinze G, Dunkler D. Five myths about variable selection. *Transpl Int* 2017; **30**(1): 6-10.
76. Dyson A, Kent AL. The Effect of Preterm Birth on Renal Development and Renal Health Outcome. *Neoreviews* 2019; **20**(12): e725-e36.
77. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatr Nephrol* 2016; **31**(12): 2213-22.
78. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol* 2011; **22**(7): 1365-74.
79. Askenazi D, Patil NR, Ambalavanan N, et al. Acute kidney injury is associated with bronchopulmonary dysplasia/mortality in premature infants. *Pediatr Nephrol* 2015; **30**(9): 1511-8.
80. Mazaheri M, Rambod M. Risk factors analysis for acute kidney injury in the newborn infants: predictive strategies. *Iran J Kidney Dis* 2019; **13**(5): 310-5.
81. Garg PP, Shenberger J, South AM, Garg PM. Necrotizing Enterocolitis-Associated Acute Kidney Injury-Transforming the Paradigm. *Am J Perinatol* 2025; **42**(1): 108-12.
82. Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, et al. Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study. *JAMA Pediatr* 2018; **172**(6): e180322.
83. Alge J, Dolan K, Angelo J, Thadani S, Virk M, Akcan Arikan A. Two to Tango: Kidney-Lung Interaction in Acute Kidney Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pediatr* 2021; **9**: 744110.

84. De Mul A, Parvex P, Héneau A, et al. Urine Output Monitoring for the Diagnosis of Early-Onset Acute Kidney Injury in Very Preterm Infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; **17**(7): 949-56.
85. Raknoo T, Janjindamai W, Sitaruno S, Dissaneevate S, Ratanajamit C. Incidence, risk and risk factors for acute kidney injury associated with the use of intravenous indomethacin in neonatal patent ductus arteriosus: A 16-year retrospective cohort study. *Pharm Pract (Granada)* 2021; **19**(4): 2409.
86. Chen CC, Lin YC, Wang ST, Huang CC. Temporal Trends of Acute Kidney Injury and Associated Risk Exposures in Extremely Preterm Infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; **16**(8): 1169-77.
87. AlGadeeb K, Qaraqe M, Algadeeb R, Faqeehi H, Al-Matary A. Prediction of risk factors and outcomes of neonatal acute kidney injury. *J Nephrol* 2021; **34**(5): 1659-68.
88. Chen CC, Chu CH, Lin YC, Huang CC. Neurodevelopment After Neonatal Acute Kidney Injury in Very Preterm-Birth Children. *Kidney Int Rep* 2023; **8**(9): 1784-91.
89. Gjerde A, Reisæter AV, Skrunes R, Marti HP, Vikse BE. Intrauterine Growth Restriction and Risk of Diverse Forms of Kidney Disease during the First 50 Years of Life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; **15**(10): 1413-23.
90. Harer MW, Charlton JR, Tipple TE, Reidy KJ. Preterm birth and neonatal acute kidney injury: implications on adolescent and adult outcomes. *J Perinatol* 2020; **40**(9): 1286-95.
91. Harer MW, Selewski DT, Kashani K, et al. Improving the quality of neonatal acute kidney injury care: neonatal-specific response to the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. *J Perinatol* 2021; **41**(2): 185-95.

## **7. Anhang**

### **7.1. Tabellenverzeichnis**

- 1:** KDIGO-Kriterien für das akute Nierenversagen (AKI) bei Erwachsenen und Kindern > 1 Monat
- 2:** KDIGO-Kriterien für das neonatale akute Nierenversagen (nAKI) bei Früh- und Neugeborenen
- 3:** Tabellarische Auflistung der erhobenen Parameter
- 4:** Tabellarische Auflistung der mit Hilfe der Statistik-Softwear SPSS berechneten Parameter
- 5:** Tabellarische Auflistung der Parameter der multiplen binären logistischen Regressionsanalyse
- 6:** Statistische Auswertung der perinatalen Faktoren und neonatalen Risiko-Scores
- 7:** Statistische Auswertung des primären respiratorischen Supports
- 8:** Statistische Auswertung der stattgefundenen therapeutischen Maßnahmen innerhalb des stationären Aufenthaltes auf der neonatalen Intensivstation
- 9:** Auswertung des Monitoring der Nierenfunktion und des Outcomes der Frühgeborenen
- 10:** Ergebnis der durchgeführten binären Regressionsanalyse Outcomes der Frühgeborenen
- 11:** Ergebnis Statistische Auswertung des Subgruppenvergleichs „kein AKI und AKI 1 mit AKI 2 und 3“

### **7.2. Abbildungsverzeichnis**

- 1:** Übergang eines akuten Nierenversagens zu einer chronischen Nierenschädigung
- 2:** Einflussfaktoren auf die Entwicklung der Nierenfunktion von intrapartal bis ins Erwachsenenalter
- 3:** Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen bei Frühgeborenen
- 4:** Primärversorgung Neugeborener im Kreissaal der Universitätsklinik Köln
- 5:** Studienpopulation dieser monozentrischen retrospektiven Datenanalyse
- 6:** Verteilung der akuten Nierenversagen stratifiziert nach Geburtsgewicht
- 7:** Häufigkeit der akuten Nierenversagen abhängig vom Gestationsalter
- 8:** Auftreten des akuten Nierenversagens nach Beatmungsmanagement
- 9:** Therapie mit verschiedenen Substanzklassen
- 10:** Risikofaktoren für die Entwicklung eines neonatalen akuten Nierenversagens der hier präsentierten Studienpopulation
- 11:** Häufigkeit des jeweiligen Stadiums eines akuten Nierenversagens innerhalb der untersuchten Kohorte
- 12:** Klinisches Outcome nach Stadium des akuten Nierenversagens
- 13:** Häufigkeit nach Beginn des akuten Nierenversagens

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Burgmaier K, Zeiher M, Weber A, Cosgun ZC, Aydin A, Kuehne B, Burgmaier M, Hellmich M, Mehler K, Kribs A, Habbig S. **Low incidence of acute kidney injury in VLBW infants with restrictive use of mechanical ventilation.** Pediatr Nephrol. 2024 Apr;39(4):1279-1288. doi: 10.1007/s00467-023-06182-8. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37955704; PMCID: PMC10899311.

Cosgun ZC, Burgmaier K, Zeiher M, Weber A, Klein R, Aydin A, Kribs A, Mehler K, Habbig S. **Urinary Output of Very Low Birth Weight Infants during the First Weeks of Life.** Neonatology. 2025;122(2):244-250. doi: 10.1159/000542755. Epub 2024 Nov 30. PMID: 39616995.