

Dopplersonographische Normalwerte für Blutflussparameter der Niere bei gesunden Neugeborenen am ersten und dritten Lebenstag

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:
Insa Korten
07.03.1983 (Heidelberg)

angefertigt an der medizinischen Fakultät Leipzig
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Neonatologie

Betreuer:
Prof. Dr. med. Eva Robel-Tillig
Prof. Dr. med. Roland Pfäffle

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 18.11.2014

Inhaltsverzeichnis

I. Bibliographische Beschreibung.....	I
II. Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	1
1.1 Entwicklung, Physiologie und Aufgaben der Niere.....	1
1.1.1 Die embryonale Entwicklung der Niere.....	1
1.1.2 Anatomie und Funktion der Niere	1
1.1.3 Aufgaben der Niere.....	2
1.2. Entwicklung und Funktion der Niere in der Fetalzeit	3
1.3. Der Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben	4
1.3.1 Allgemeine Umstellungen vom intra- zum extrauterinen Leben	4
1.3.2 Physiologische Veränderungen der Niere im Rahmen der Umstellung vom intra- zum extrauterinen Leben.....	5
1.4 Die Nierenfunktion beim Neugeborenen	5
1.4.1 Adaptationsmechanismen	5
1.4.1.1 Wachstum der Niere	5
1.4.1.2 RBF und GFR	6
1.4.1.3 Weitere Besonderheiten.....	7
1.4.2 Die Nierenfunktion beeinflussende Faktoren.....	8
1.4.2.1 Der Einfluss des systemischen Kreislaufs auf die Nierenfunktion	8
1.4.2.2 Transmitter, Hormone, Rezeptoren.....	8
1.5 Häodynamische Zusammenhänge	9
1.5.1 Frühgeburtlichkeit, small for gestational age (SGA) und intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)	10
1.5.2 Duktales Steal Phänomen	11
1.5.3 Hypovolämie und Hypotension	12
1.5.4 Nephrotoxische Medikamente	12
1.6 Sonographische Darstellung der Niere	13
1.6.1 Sonographie	13
1.6.2 Dopplersonographie	13
1.6.3 Sonographie und Dopplersonographie in der pädiatrischen Nephrologie	15
1.6.4 Die sonographische Darstellung der Niere beim Neugeborenen	16
1.6.5 Die dopplersonographische Darstellung der Niere beim Neugeborenen	16
2. Zielsetzung	19
3. Material und Methoden.....	21
3.1 Grundlagen.....	21
3.2 Studienpopulation	21
3.3 Durchführung.....	22
3.4 Methoden	22
3.4.1 Sonographische Untersuchung	22
3.4.2 Dopplersonographische Untersuchung	23
3.4.3 Erfasste Parameter.....	23
3.5 Statistische Analyse.....	25
3.5.1 Prüfung auf Normalverteilung	25
3.5.2 Vergleich der Messungen zwischen unabhängigen Stichproben	25
3.5.3 Vergleich der Messungen zwischen abhängigen Stichproben	25
3.5.4 Korrelationen	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Probanden	26
4.1.1 Geschlecht.....	26

4.1.2 SSW.....	26
4.1.3 Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang, Perzentilen.....	27
4.2 Messungsergebnisse	27
4.2.1 Sonographische Messungsergebnisse.....	27
4.2.1.1 Nierenmessungen:.....	28
4.2.1.2 Graphische Darstellung der Messungsergebnisse.....	29
4.2.1.3 Vergleich der Abmessungen der rechten und linken Niere.....	31
4.2.1.4 Vergleich der sonographischen Messungen am ersten und dritten Lebenstag.....	31
4.2.2 Dopplersonographische Messungen.....	32
4.2.2.1 Ergebnisse der dopplersonographischen Messungen:.....	32
4.2.2.2 Graphische Darstellung der dopplersonographischen Messungsergebnisse.....	33
4.2.2.3 Vergleich der dopplersonographischen Messungen der rechten und linken Niere.....	34
4.2.2.4 Vergleich der dopplersonographischen Messungen am ersten und dritten Lebenstag.....	35
4.2.3 Vergleich der Messungen männliche und weibliche Neugeborene.....	35
4.3 Zusammenhänge zwischen den einzelnen Messgrößen	36
4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	38
5. Diskussion.....	41
5.1. Diskussion der Ergebnisse.....	41
5.1.1 Die arteriellen Flussgeschwindigkeiten der Niere.....	41
5.1.2 Die Bedeutung der Widerstandsindizes RI und PI.....	44
5.1.3 Spannbreite der Messwerte.....	46
5.1.4 Nierendurchblutung und Nierengröße.....	47
5.2 Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse bei den dargestellten Messwerten.....	50
5.2.1 Allgemeine Fehlerquellen in der Sonographie beim Neugeborenen.....	50
5.2.2 Inter- und intraobservative Unterschiede und Messunterschiede zwischen verschiedenen US Geräten.....	51
5.2.3 Lageabhängigkeit des Patienten bei der US Messung.....	52
5.2.4 Ort der Messung.....	53
5.2.5 Demographische Variationen.....	54
5.2.6 Validität der Widerstandsindizes allgemein.....	54
6. Fazit.....	56
7. Zusammenfassung der Arbeit.....	58
8. Literaturverzeichnis.....	62
9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	76
III. Selbstständigkeitserklärung.....	i
IV. Curriculum vitae.....	ii
V. Publikationen.....	iv
VI. Danksagung.....	v

I. Bibliographische Beschreibung

Korten, Insa

Titel: Dopplersonographische Normalwerte für Blutflussparameter der Niere bei gesunden Neugeborenen am ersten und dritten Lebenstag

Universität, Leipzig, Dissertation

77 Seiten, 188 Literaturangaben, 22 Abbildungen, 7 Tabellen

Referat:

Eine Vielzahl von Faktoren können am Lebensanfang eine ausreichende Perfusion der Niere gefährden und ihre Funktion beeinträchtigen. Umgekehrt spiegelt eine suffiziente Nierendurchblutung meist auch eine stabile systemische Hämodynamik des Neugeborenen wieder. Laborwerte sind in diesem Alter wenig aussagefähig bezüglich der Nierenfunktion. Ziel dieser Studie war die Erstellung von dopplersonographischen Normalwerten der Blutflussparameter beim gesunden Neugeborenen am ersten und dritten Lebenstag.

Es wurden Mittelwerte für die systolische, mittlere und diastolische arterielle Flussgeschwindigkeit in der A. renalis am ersten und dritten Lebenstag beim gesunden Neugeborenen durch dopplersonographische Messung bestimmt.

Es konnten dopplersonographische Referenzparameter der Durchblutung der Niere ermittelt werden, die als unkompliziert messbare Parameter in der neonatologischen Praxis zur Einschätzung systemisch hämodynamischer Veränderungen sowie funktioneller Störungen der Niere bis zum akuten Nierenversagen benutzt werden können.

II. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
AGA	Aproprate for gestational age
ANP	Atriales Natiuretisches Peptid
ANV	Akutes Nierenversagen
B	Breite
BWK	Brustwirbelkörper
DA	Ductus Arteriosus
G.A.	Gestationsalter
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HZV	Herzeitvolumen
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
L	Länge
LWK	Lendenwirbelkörper
KÖF	Körperoberfläche
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PG	Prostaglandine
PI	Pulsatilitätsindex
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	Renaler Blutfluss
RBFV	Renale Blutflussgeschwindigkeit
RI	Resistance Index
RIR	Resistance Index Ratio
RVR	Renaler Vaskulärer Widerstand
SBH	Säure-Base-Haushalt
SD	Standard Deviation

SGA	Small for Gestational Age
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Tiefe
US	Ultraschall
V	Volumen
V.	Vena
Vv.	Venae
Vdias	Diastolische Flussgeschwindigkeit
Vmean	Mittlere Flussgeschwindigkeit
Vsys	Systolische Flussgeschwindigkeit

1. Einleitung

1.1 Entwicklung, Physiologie und Aufgaben der Niere

1.1.1 Die embryonale Entwicklung der Niere

Die Entwicklung der Niere beginnt etwa in der 5. Schwangerschaftswoche (SSW). Es bildet sich zunächst das Pronephron, welches sich später wieder zurückbildet, und das Mesonephron, welches ebenfalls degeneriert. Das Metanephron, die Anlage der zukünftigen definitiven Niere, entsteht aus dem Zusammenschluss der Ureterknospe und dem metanephritischen Blastem, welches aus mesodermalen und mesenchymalen Zellen besteht. Beide Teile induzieren die Nephrogenese. Aus der Ureterknospe entwickelt sich das Nierenbecken und das Sammelrohrsystem. Die Zellen des metanephrogenen Blastems bilden die Nephrone, die Bowman-Kapsel, den proximalen und distalen Tubulus und die Henlsche Schleife.

Die Nephrogenese ist beim Menschen in der 36. SSW abgeschlossen. In jeder Niere werden ca. 400.000-1.400.000 Nephrone gebildet, ihre Anzahl bleibt ab der Geburt relativ unverändert. Beim Menschen gibt es keine signifikante postnatale Nephrogenese.

Die Blutversorgung erfolgt anfangs aus der Arteria iliaca interna. Wenn die Niere zwischen der 6.-9. SSW von ihrer ursprünglichen Lage im Becken kranial in den Lumbalbereich wandert, bilden sich die Nierenarterien aus (Drukker 2002; Jensen et al. 2004; Solhaug et al. 2004).

1.1.2 Anatomie und Funktion der Niere

Die Niere gliedert sich in das Nierenbecken und das Nierenparenchym, bestehend

aus Nierenmark und Nierenkortex, und wird von einer bindegewebigen Organkapsel, einer Fettkapsel und einem Faszien­sack umgeben. Sie liegt etwa in Höhe zwischen dem 12. Brustwirbelkörper (BWK) und dem 3. Lendenwirbelkörper (LWK).

Die Gefäßversorgung erfolgt über die Arteriae renales (Aa. renales), die aus der Aorta entspringen. Diese teilen sich weiter in die Aa. interlobares, die Aa. arcuatae und schließlich in die Aa. interlobulares. Aus ihnen entspringen die Vasa afferentia, welche das Kapillarknäuel des Glomerulus bilden. Im weiteren Verlauf vereinigen sie sich dann zu den Vasa efferentia und bilden das peritubuläre Kapillarnetz. Über Venae interlobulares (Vv. interlobulares), Vv. arcuatae, Vv. interlobares und die Vv. renales fließt das Blut in die Vena cava inferior ab.

Die Innervation der Niere erfolgt rein sympathisch über Fasern des Plexus coeliacus, der mit der Arteria renalis (A. renalis) als Plexus renalis zur Niere gelangt.

Die kleinste funktionelle Einheit der Niere ist das Nephron. Es besteht aus dem Glomerulus mit der Bowman-Kapsel und dem proximalen und distalen Tubulus, der in das Sammelrohr mündet, welches von mehreren Nephronen geteilt wird. Aus dem Kapillarnetz des Glomerulus wird der Primärharn gefiltert. Dieses Filtrat ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Beim Erwachsenen beträgt sie ca. 120ml/min/1.73m², beim Neugeborenen ca. 20-50ml/min/1.73m² (Jasso et al. 1977; Schwartz et al. 1984; Rubin et al. 1949). Das Filtrat gelangt in das tubuläre System und nach verschiedenen Prozessen der Resorption und Sekretion wird der Rest als Endharn über die Harnblase ausgeschieden (Hochelek 2003a).

1.1.3 Aufgaben der Niere

Zu den Aufgaben der Niere gehört die homöostatische Regulation, also die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts im Elektrolyt-, Volumen- und Säure-Basen-Haushalt. Dies geschieht durch verschiedene Transportprozesse im Tubulus. Außerdem konserviert die Niere lebenswichtige Stoffe wie Glukose, Aminosäuren oder Elektrolyte und ist verantwortlich für die Ausscheidung schädlicher

Substanzen. Sie greift als endokrines Organ in viele Stoffwechselprozesse ein, hydroxiliert das Vorläufermolekül zu aktivem Vitamin D3 und bildet Erythropoetin. Lokal wirksame Hormone und Mediatoren, die in der Niere gebildet werden, sind Renin, Prostaglandine, Kinine und Adenosin. Sie spielt zudem eine Rolle bei der Regulation des Blutdrucks.

Da die GFR möglichst konstant gehalten werden soll, verfügt die Niere über einen Mechanismus der Autoregulation, der es ermöglicht, die Nierendurchblutung innerhalb eines gewissen Bereichs unabhängig vom arteriellen Mitteldruck annähernd konstant zu halten. Angriffspunkt sind hierbei die afferenten und efferenten Arteriolen, da sie den Strömungswiderstand im Nierengefäßsystem entscheidend beeinflussen. Eine Rolle in der Regulation der Nierendurchblutung spielen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), die tubuloglomeruläre Rückkopplung, Adenosin, Prostaglandine, Katecholamine, atriales natriuretisches Peptid (ANP), Dopamin und Acetylcholin (Oberleithner et al 2005.; Keller 2007; Lang 2005, Hochelek 2003a und b).

1.2. Entwicklung und Funktion der Niere in der Fetalzeit

Während der Fetalzeit verläuft die Oxigenierung des fetalen Blutes über die Plazenta. Auch die homöostatische Regulation und Ausscheidungsfunktion wird von der Plazenta übernommen (Heyman et al. 1981). Die Aufgabe der Niere ist es, Fruchtwasser zu produzieren und zu regulieren, und sie trägt auch zur Regulation des fetalen Blutdrucks bei. Allerdings spielt die Niere des Feten keine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase (Guignard et al. 1999; Solhaug et al. 2004). Eine Beeinträchtigung der fetalen Nierenfunktion birgt also vor allem die Gefahr eines reduzierten Fruchtwasservolumens, was zu Fehlbildungen (Schiefhals, Klumpfuß) aufgrund der verminderten Bewegungsmöglichkeit des Feten oder aufgrund des Mangels an Lungenflüssigkeit zu Lungenhypoplasie führen kann (Solhaug et al. 2004; Blackburn et al. 1994).

Der Anteil der Nierendurchblutung am Herzzeitvolumen (HZV) beträgt in der

Fetalzeit nur 2-5%, verglichen mit 20-25% beim Erwachsenen (Jose et al. 1994; Rudolph et al. 1970).

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zur Entwicklung der glomerulären und tubulären Funktion (Iura et al. 2003; Chiardelli et al. 2001). Das Gefäßnetz der Nieren differenziert sich zunehmend und der Durchmesser der A. renalis steigt (Veille et al. 1998). Dies bringt auch einen Anstieg des renalen Blutflusses (RBF) und der GFR (Nolte et al. 1991) mit sich, der renale vaskuläre Widerstand (RVR) sinkt zunehmend.

Ab der 19.-20. SSW kann beim Feten eine Urinproduktion gemessen und die Nierendurchblutung dargestellt werden. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft kommt es dann zum kontinuierlichen Anstieg von Durchblutung und zunehmender Funktion der Niere (Iura et al. 2005; Chiardelli et al. 2001).

Ein Zusammenhang der systemischen und anatomischen Veränderungen und der Entwicklung der renalen Funktion und Perfusion wird angenommen (Iura et al. 2005; Mari et al. 1993). Des Weiteren wird sowohl die kardiovaskuläre als auch die renale fetale Entwicklung von einer Vielzahl von Genen und Wachstumsfaktoren kontrolliert und reguliert (Pohl et al. 2002; Lumbers et al. 1987). Auch die renale Innervation hat Einfluss auf das korrekte Wachstum der Niere (Robillard et al. 1993; Smith F. et al. 1991).

1.3. Der Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben

1.3.1 Allgemeine Umstellungen vom intra- zum extrauterinen Leben

Der Übergang vom intra- zum extrauterinen Leben bedeutet für das Neugeborene eine drastische Umstellung. Innerhalb kürzester Zeit muss eine Anpassung an die neue Situation geschehen.

Die Aufgaben der Plazenta werden auf die Organe des Neugeborenen übertragen. So übernimmt die Lunge die Oxygenierung des Blutes und die Niere die homöostatische Regulation. Der systemische Kreislauf muss sich an die

Veränderungen des extrauterinen Lebens adaptieren, indem er das HZV und die Perfusion an die neue Situation anpasst (Bauer et al 2009).

1.3.2 Physiologische Veränderungen der Niere im Rahmen der Umstellung vom intra- zum extrauterinen Leben

Bei Geburt wird die homöostatische Regulation des Organismus von der Plazenta auf die Niere übertragen. Sie ist nun verantwortlich für die Aufrechterhaltung des Flüssigkeits-, Elektrolyts- und des Säure-Base-Haushaltes (SBH) und für die Ausscheidung bzw. Resorption wasserlöslicher Stoffwechselprodukte (Heyman et al. 1981). Neben den metabolischen und exkretorischen Aufgaben, die die Niere von der Plazenta übernimmt, muss die Niere auch an ein schnelles Wachstum und eine schnelle Reifung des Neugeborenen adaptiert sein (Zerin et al. 2000).

1.4 Die Nierenfunktion beim Neugeborenen

1.4.1 Adaptationsmechanismen

Um den neuen Anforderungen gerecht zu werden, gibt es bei der Niere direkt nach der Geburt verschiedene anatomische und physiologische Änderungen. Besonders auffällig sind das schnelle Wachstum des Organs und der rasche Anstieg des renalen Blutflusses und, daraus resultierend, der Anstieg der GFR. Dennoch wird die volle Nierenfunktion erst im Alter von 1-2 Jahren erreicht (Soulhaug et al. 2004).

1.4.1.1 Wachstum der Niere

Die Nephrogenese ist bei Geburt strukturell abgeschlossen und postnatal werden beim Menschen kaum weitere Nephrone gebildet (Dunnill et al. 1972; Amann et al. 2011). Die Niere ist bei Geburt aber funktionell noch nicht voll entwickelt (Blackburn 1994) und die Nierenzellen noch nicht voll ausdifferenziert (Awad et al.

2002). Sowohl die glomeruläre als auch die tubuläre Funktion sind noch nicht voll ausgereift, was sich in der reduzierten GFR widerspiegelt und durch Anfälligkeiten gegenüber Elektrolytimbalanzen zeigt.

Jede weitere Entwicklung der Nierenfunktion beruht also auf Wachstum und Reifung der bereits existierenden Nephrone (Gordon et al. 2003).

Das Nierenvolumen, das Volumen der Glomeruli und die totale glomeruläre Filtrationsfläche, sowie das vaskuläre Volumen nehmen postnatal zu (Horster et al. 1971; Rubin et al. 1949; Mesrobian et al. 1998; Zerlin et al. 2000). In den ersten Lebenswochen wächst die Niere am schnellsten. Die Wachstumsrate sinkt dann innerhalb des ersten Jahres ab (Rosenbaum et al. 1984) und stabilisiert sich auf ca. 0.25 mm pro Monat (Mesrobian et al. 1998). Die tubuläre Funktion ist bei Geburt relativ gut entwickelt, die volle tubuläre Reife wird aber erst mit ca. einem Jahr erreicht (Rubin et al. 1949; Gordon et al. 2003; Chevalier 2001).

1.4.1.2 RBF und GFR

Nach der Geburt steigt der Anteil der Nierendurchblutung am HZV von 2-5% fetal auf 6% und innerhalb der ersten Lebenswoche auf 8-10% an (Jose et al. 1994). Visser et al. (1992) nennen eine postnatale Nierenperfusion von 16%, Streitmann et al. (2001) von 15-20%. Die Durchblutung beträgt 12-30 ml/min/kg (Veille et al. 1998; Visser et al. 1992). Im Vergleich dazu beträgt die Durchblutung der Niere beim Erwachsenen ca. 25% des HZV (Oberleithner et al. 2005). Auch die Verteilung des Blutes in der Niere ist am Lebensanfang zugunsten des Nierenmarks und der inneren kortikalen Bezirke verschoben. Mit steigendem Alter wird der äußere Kortex mehr und mehr durchblutet, bedingt unter anderem durch eine Reifung der Glomeruli (Toth-Heyn et al. 2000; Robillard et al. 1981; Drukker A. et al. 1980). So kommt es bei der Umstellung vom intra- zum extrauterinen Leben zu einer Umverteilung der renalen Durchblutung zugunsten des Kortex (Nakamura et al. 1987; Aperia et al. 1977; Olbing et al. 1973). In den ersten Lebensstunden und -tagen kommt es dann sowohl zu einem absoluten als auch am HZV prozentual gesehenen Anstieg des renalen Blutflusses (s. Kapitel 1.4.1.4 oben). Die GFR steigt an (Rubin et al. 1949; Schwartz et al. 1984) und der renale

Widerstand sinkt (Jensen et al. 2004; Awad et al. 2002; Guignard et al. 1975; Heilbron et al. 1991; Gruskin et al. 1970; Iwamoto et al. 1985; Andriani et al. 2001).

Trotz des relativ raschen Anstiegs von RBF und GFR sind beide Parameter beim Neugeborenen in der ersten Lebenszeit sehr niedrig und der RVR verhältnismäßig hoch (Jensen et al. 2004; Aperia et al. 1981; Awad et al. 2002; Deeg et al. 2003). Man geht davon aus, dass das Neugeborene im Vergleich zum Erwachsenen nur ca. 10-20% der GFR und ca. 50% des RBF erreicht (Blackburn 1994; Mesrobian et al. 1998; Oberleithner et al. 2005). Erst im Alter von 1-2 Jahren erreichen die beiden Parameter Werte, die vergleichbar sind mit denen von Erwachsenen (Deeg et al. 2003; Rubin et al. 1949).

1.4.1.3 Weitere Besonderheiten

Als Adaption auf das extrauterine Milieu kommt es beim Neugeborenen durch Flüssigkeitsausscheidung zu einer physiologischen Gewichtsabnahme von 5-10% des Geburtsgewichts (Rodriguez et al. 2000). Die Konzentrationsfähigkeit des Urins ist beim Neugeborenen reduziert (Edelmann et al. 1960). Innerhalb der ersten 24 Stunden kommt es bei 93% der Kinder zur ersten Urinausscheidung, nach 48 Stunden bei 98% (Sherry et al. 1955). Im klinischen Alltag wird die Urinausscheidung als Indikator für eine gute Nierenfunktion genutzt, dies ist beim Neugeborenen nicht möglich.

Die Messung des Serumkreatinin ist beim älteren Kind und beim Erwachsenen ein etablierter Surrogatparameter zur Beurteilung der Nierenfunktion (Pottel et al. 2008). Beim Neugeborenen werden außergewöhnlich hohe Kreatininspiegel im Serum gemessen. Diese hohen Messwerte bei Geburt repräsentieren wahrscheinlich den Kreatininspiegel der Mutter (Guignard et al. 1999; Boer et al. 2010; Pottel et al. 2008). Somit spiegelt beim Neugeborenen das Serumkreatinin nicht die Nierenfunktion wieder.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Niere in den ersten Lebenstagen und -wochen eine rasche Reifung vollzieht. Sie ist während dieser Periode aber

sehr fragil gegenüber Flüssigkeits- und Elektrolytimbalanzen (Awad et al. 2002).

1.4.2 Die Nierenfunktion beeinflussende Faktoren

Verschiedene Mechanismen tragen zur adäquaten Entwicklung der Niere bei. So haben eine Reihe von Transmittern, Rezeptoren und Botenstoffen ebenso wie der systemische Kreislauf einen Einfluss auf die Funktion und Reifung der Niere.

1.4.2.1 Der Einfluss des systemischen Kreislaufs auf die Nierenfunktion

Bei Geburt steigt der systemische Blutdruck (Pejovic et al. 2007). Dieser hämodynamische Faktor wirkt sich auf den Anstieg der Nierendurchblutung aus. Aber auch die Niere des Neugeborenen verfügt bereits über autoregulatorische Mechanismen (s. oben), auch wenn diese noch nicht vollständig ausgereift sind (Jose et al. 1975). So erhöht sich der mittlere arterielle Druck (MAP) bei der Entwicklung des Neugeborenen zum Erwachsenen um das Zweifache, während der RBF um das Vier- bis Sechsfache steigt, was eine Umverteilung des prozentualen Anteils des HZV untermauert (Yao et al. 1995; Pejovic et al. 2007).

1.4.2.2 Transmitter, Hormone, Rezeptoren

Um das fragile Gleichgewicht von RBF und GFR aufrechtzuerhalten existiert ein enges Zusammenspiel zwischen vasokonstriktorisches und vasodilatatorischen Einflussfaktoren (Toth-Heyn et al. 2000). Den verschiedenen Botenstoffen kann man wahrscheinlich die größte Rolle in den Änderungen der Nierenperfusion zuordnen (Yao et al. 1995).

Die vasokonstriktorisches Stimuli sind beim Neugeborenen erhöht. Besonders die postglomeruläre efferente Vasokonstriktion, die mit einer Erhöhung des RVR einhergeht und dazu beiträgt, den RBF und die GFR aufrechtzuerhalten, ist beim Neugeborenen stärker ausgeprägt als beim Erwachsenen (Toth-Heyn et al. 2000; Sigirci et al. 2005). So werden die Derivate und Rezeptoren des RAAS direkt postnatal verstärkt exprimiert. Sie fallen bereits innerhalb der ersten Lebenstage ab, haben aber immer noch eine hohe Konzentration (Hadeed et al. 1984; Krüger

et al. 1998; Fiselier et al. 1984). Dies korreliert mit dem hohen RVR, der mit steigendem Alter ebenfalls sinkt (s. Kapitel 1.4.1.2). Neben der vasokonstriktorischen Wirkung scheint das RAAS zusätzlich einen Einfluss auf die tubuläre und nephrovaskuläre Entwicklung zu haben (Rajakapse et al. 2005; Fogo et al. 1990; Grady et al. 1991; Kakinuma et al. 1999).

Insgesamt weist die Konzentration der vasokonstriktorischen Faktoren am Lebensanfang innerhalb der physiologischen Norm eine große Spannbreite zwischen den einzelnen Individuen auf (Sigirci et al. 2006; Grady et al. 1991; Drukker et al. 1980; Fiselier et al. 1983; Sippel et al. 1980). Somit ist eine physiologische Nierenfunktion bei ganz unterschiedlichen Konzentrationen der Botenstoffe gewährleistet.

Auch die erhöhte Sympathikusaktivität überträgt vasokonstriktorische Stimuli, die die renale Zirkulation der Niere während des Übergangs vom fetalen ins extrauterine Leben direkt oder indirekt beeinflussen können. Sie tragen zur postnatalen Adaptation bei (Smith et al. 1991). Die Konzentration und Wirkung der zirkulierenden Katecholamine ist in den ersten Lebenstagen erhöht (Jose et al. 1994; Guillery et al. 1993).

Als Gegenspieler zu den Vasokonstriktoren tragen Bradykinin, Kortison und besonders Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandine (PG) als vasodilatatorische Stimuli zur Aufrechterhaltung der renalen Hämodynamik bei. Viele der Botenstoffe werden beim Neugeborenen in erhöhter Konzentration ausgeschüttet (Semana et al. 1993; El-Dahr et al. 1997; Rajakapse et al. 2005). Bradykinin ist wahrscheinlich außerdem zur regelgerechten Entwicklung der Niere notwendig (Toth-Heyn et al. 2000b).

1.5 Hämodynamische Zusammenhänge

Im Folgenden werden die wichtigsten pathophysiologischen und hämodynamischen Einflüsse beschrieben, die die Nierenfunktion und die renale Perfusion beim Neugeborenen beeinträchtigen können.

1.5.1 Frühgeburtlichkeit, small for gestational age (SGA) und intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)

Von Frühgeburtlichkeit spricht man bei der Geburt vor der vollendeten 37. SSW bzw. einem Gestationsalter unter 260 Tagen (WHO Definition). Das Frühgeborene hat ein unreifes Organsystem und eine unreife Organfunktion. Dies kann postnatal mit einer Reihe von akuten Krankheiten und chronischen Folgeschäden einhergehen (Serne et al. 2000; Awad et al. 2002; Askenazi et al. 2009).

Da die Nephrogenese erst in der 36. SSW abgeschlossen ist und postnatal beim Menschen nicht fortgeführt wird (s. Kapitel 1.1), hat das Frühgeborene eine geringere Zahl von Nephronen. Einige Autoren beschreiben eine positive Korrelation des Gestationsalters (GA) mit der Nephronenzahl und der GFR, sowie eine inverse Korrelation mit der Kreatininclearance (Manalich et al. 2000; Cuzzolin et al. 2006; Gallini et al. 2000). Die reduzierte Anzahl der Nephronen geht mit einer kompensatorischen Hypertrophie einher, ist aber insgesamt mit einem kleineren glomerulären Volumen assoziiert. Dies führt zu reduzierter Filtrationsfläche, beeinträchtigter tubulärer Funktion und geänderter vaskulärer Permeabilität, sowie zu Abnormalitäten der Mikrovaskularität der Nierenfunktion (Lucas et al. 1997; Awad et al. 2002; Puddu et al. 2009). Der renale Blutfluss ist im Vergleich zum reifen Neugeborenen reduziert (Pezatti et al. 1998; Bömelborg et al. 1988), die GFR erniedrigt (Vieux et al. 2010). Durch die erhöhte Inzidenz von hämodynamisch relevantem persistierendem Ductus arteriosus ist die Durchblutung der unteren Körperhälfte und der viszeralen Organe zusätzlich vermindert (Bömelborg et al. 1989; Johnson et al. 1983; Grooves et al. 2008b). Das Frühgeborene ist stärker gefährdet ein akutes Nierenversagen zu erleiden (Kusuda et al. 1999; Askenazi et al. 2009).

In der Fetalzeit kann eine inadäquate fetale Nierenfunktion und Urinproduktion zu einer Änderung des Fruchtwasservolumens und so zu Oligohydramnion führen (Blackburn 1994). Risikofaktoren hierfür sind z.B. Nierenfehlbildungen (Moore et al. 1989) oder aber ein erhöhter intrarenaler Widerstand (Oz et al. 2002). Ein

Oligohydramnion birgt wiederum ein Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung und verschiedene Fehlbildungen (Blackburn 1994; Moore et al. 1989) und kann zu einem niedrigen Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit führen (Locatelli et al. 2004; Magaan et al. 2010).

Zusätzlich kann IUGR / SGA ursächlich für die Beeinträchtigung der Nierenentwicklung sein (Amann et al. 2010).

SGA (small for gestational age) ist definiert als ein Geburtsgewicht und / oder eine Geburtslänge, die mehr als 2 SD (standard deviation) unter der Norm für das GA liegen, bzw. oberhalb der 97. oder unterhalb der 3. Perzentile. Bei der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) muss zusätzlich eine pathologische Wachstumsrestriktion vorhanden sein. So ist zwar jedes Neugeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung small for gestational age, aber nicht jedes SGA Neugeborene hat eine IUGR, da nicht immer eine pathologische Wachstumsrestriktion vorliegen muss (Wollmann 2004).

So kann SGA mit reduzierter Nephronzahl und reduziertem Nephronvolumen, einer abnormalen Mikrovaskularität und Nierenfunktion sowie reduzierter GFR und reduzierter renaler Blutflussgeschwindigkeit (RBFV) einhergehen (Hotoura et al. 2005; Schmidt et al. 2005, Giapros et al. 2007; Giapros et al. 2006; Drougia et al. 2009).

1.5.2 Duktales Steal Phänomen

Der hämodynamisch signifikante PDA führt beim Neugeborenen zur Bildung eines Links-Rechts-Shunts, mit verstärkter Durchblutung der Lunge und unzureichender Perfusion der peripheren Organe wie Gastrointestinaltrakt, Milz, Leber und auch der Niere, ihr Anteil am HZV ist verringert und das Risiko einer unzureichenden Durchblutung steigt (Robel-Tillig et al. 2002; Clyman et al. 1987; Visser et al. 1992; Groves et al. 2008b).

Bei diesem duktalem Steal Phänomen ist durch das Shuntvolumen insbesondere die diastolische Geschwindigkeit beeinträchtigt und kann sehr gering bis negativ werden. Damit einhergehend ist ein hoher Pulsatilitäts- und Resistance -Index

(Robel-Tillig 2009) zu beobachten.

1.5.3 Hypovolämie und Hypotension

Die Gefahr der Hypovolämie oder Hypotension ist beim Neugeborenen und insbesondere beim Frühgeborenen erhöht. Beides kann zu einer unzureichenden Perfusion der Niere führen, was ihre Funktion beeinträchtigt und zum akuten Nierenversagen führen kann.

Umgekehrt kann eine gute Nierendurchblutung ein Hinweis für eine weitestgehend adäquate Hydrierung und eines normalen Blutdrucks sein, da der Blutfluss in der Niere positiv mit dem systemischen Blutdruck korreliert (Ilves et al. 2008).

Dies spielt gerade deshalb eine große Rolle, weil Blutdruckwerte als Monitor für Blutdruck und Blutfluss schwierig zu messen sind. Die Messwerte sind zum Teil ungenau und Normwerte sind schwierig einzuordnen, da die Messwerte häufig differieren (Fanaroff et al. 2006, Noori et al. 2005) und keine Korrelation mit dem HZV zeigen.

1.5.4 Nephrotoxische Medikamente

Eine Reihe von Antibiotika, insbesondere Aminoglykoside haben eine nephrotoxische Wirkung.

Außerdem erhöhen viele Medikamente durch Vasokonstriktion und dadurch, dass sie die Perfusion der Niere herabsetzen, das Risiko eines prärenalen Nierenversagens.

Dazu gehört beispielsweise die maternale Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sowie die neonatale Gabe von Ibuprofen oder Indomethacin zum medikamentösen Verschluss des Duktus Arteriosus (Cuzollin et al. 2006; Sekar et al. 2008; Boubred et al. 2006).

1.6 Sonographische Darstellung der Niere

1.6.1 Sonographie

Das Prinzip des Ultraschalls (US) beruht auf Impulsen, die an einem Hindernis reflektiert werden (Echo). Ultraschallwellen sind Longitudinalwellen, die sich als mechanische Schwingung im Raum ausbreiten. Sie durchdringen biologisches Gewebe und werden an akustischen Grenzflächen teilweise reflektiert.

Aus dem Intervall zwischen Senden und Empfangen des Impulses kann bei bekannter Schallgeschwindigkeit die Ursprungtiefe des Echos bestimmt werden.

Bei der B-Mode Sonographie wird jedem Amplitudenwert ein Helligkeitswert zugeordnet. So wird eine Helligkeitsverteilung auf dem Monitor dargestellt und ein Schnittbild erzeugt.

US Wellen werden beim Durchtritt durch das Gewebe durch Absorption, Reflexion und Brechung, Streuung und Divergenz geschwächt. Die Schwächung hängt jeweils vom entsprechenden Gewebe ab. Das Ultraschallbild besteht aus Sprechles. Wird der Schall vom Medium nicht reflektiert (echofreies Medium) oder das Medium nicht erreicht (Schallschatten), entstehen schwarze Sprechles. Ein echoarmes Medium verursacht eine geringe Reflexion, es entstehen dunkle Sprechles. Helle Sprechles erhält man bei starker Schallreflexion an einer Grenzfläche oder Reflexion an vielen Grenzflächen, man spricht auch von einem echostarken Reflex.

Je nach Wahl der Frequenz erhält man eine tiefere Eindringtiefe (kleine Frequenz) oder eine geringe Eindringtiefe (große Frequenz). Mit abnehmender Frequenz sinkt das Auflösungsvermögen.

Je nach Position des Schallkopfs entsteht ein Längs-, Quer- oder Schrägschnitt. (Delorme et al. 2005; Goldstein 1993)

1.6.2 Dopplersonographie

Die Grundlage der Dopplersonographie ist der Doppler-Effekt: Die an einem Objekt

reflektierte Schallwelle hat eine andere Frequenz als die auftreffende Schallwelle (Dopplershift / Dopplerverschiebung). Beim Gefäßdoppler werden die Schallwellen in erster Linie von Erythrozyten reflektiert. Es kommt durch ihre Bewegung zu oben beschriebener Doppler- bzw. Frequenzverschiebung. Es besteht direkte Proportionalität zwischen der Frequenzverschiebung und der Blutstromgeschwindigkeit. Ist die Bewegung auf den Schallkopf gerichtet, erhält man einen Anstieg der Frequenz (positiver Dopplershift), andersherum einen Abfall der Frequenz (negativer Dopplershift). So werden sowohl die Strömungsgeschwindigkeit als auch die Richtung des Blutstroms dargestellt.

Die Dopplerfrequenzverschiebung = $(2 * v * \cos \alpha) / c$

(v =Geschwindigkeit; $\cos \alpha$ = der Winkel zwischen Schallkopf und Gefäß; c = die Schallgeschwindigkeit)

Die Dopplerverschiebung hängt also vom Schallwinkel und Änderungen in der Frequenz ab. Ein Schallwinkel von $<30^\circ$ liefert reproduzierbare Messergebnisse der dopplersonographischen Geschwindigkeitsmessung (Winkler et al. 1995; Rust et al. 2005; Taylor et al. 1985).

Farbdopplersonographie

Beim Farbdoppler werden Flussrichtung und Geschwindigkeit als Farbkodierung im B-Bild dargestellt. Die Flussrichtung zum Schallkopf hin wird rot, die Flussrichtung vom Schallkopf weg wird blau dargestellt. Die Flussgeschwindigkeit lässt sich mit Hilfe der Farbabstufungen im Vergleich zum Farbpalettenbalken feststellen. Je höher die Geschwindigkeit, desto stärker ist der Dopplershift. Da es schwierig ist, Schnelligkeit, Richtung und Stärke im Dopplersignal mit Farbe allein auszudrücken, werden nur Schnelligkeit und Richtung dargestellt (Babcock et al. 1995; Fish 1999; Rust 2005). Der Farbdoppler erlaubt einen schnellen Überblick über Anatomie, Flussgeschwindigkeit und Richtung des Gefäßes (Gordon et al. 2003).

Duplexdopplersonographie

Die Duplexsonographie kombiniert die Spektraldopplerkurve mit einem Schnittbild. (B-Mode oder Farbdoppler). Er kombiniert die direkte Visualisierung anatomischer

Strukturen mit der Messung verschiedener hämodynamischer Faktoren und stellt detaillierte Informationen über das Flussprofil dar (Jansson et al. 1999; Fish 1999; Rust 2005).

1.6.3 Sonographie und Dopplersonographie in der pädiatrischen Nephrologie

In der pädiatrischen Nephrologie und Neonatologie gehören die Sonographie und Farbdopplersonographie zu den primär genutzten bildgebenden Verfahren und sind wichtige diagnostische Mittel, den Urogenitaltrakt und die Perfusion der Nieren beim Feten, Neugeborenen und Säugling darzustellen (Riccabona 2002; Gordon et al. 2003; Pruggmayer et al. 1989). Die Ultraschallmessung ist nicht invasiv, hat nur minimale Bioeffekte und bewirkt keine Strahlenbelastung. Sie ist flexibel, kostengünstig und reproduzierbar. Sie liefert in Echtzeit Informationen über Anatomie und Physiologie eines Organs. In der Farbdopplersonographie kann die Perfusion bei einer Vielzahl klinischer Indikationen gut dargestellt werden (Jansson et al. 1999; Cleary et al. 1996; Andriani et al. 2001). Zum Teil sind pathologische Veränderungen sonographisch diagnostizierbar, bevor klinische Symptome auftreten (Weitzel et al. 1984; Yoshida et al. 2003; Luciano et al. 1997).

In der Neonatologie spielt der US eine besondere Rolle, da beim Neugeborenen, durch dessen geringe Größe und damit der anatomischen Lage der Organe und Gefäße sehr nah an der Hautoberfläche, Schallköpfe mit hohen Frequenzen gewählt werden können und so eine gute Bildqualität entsteht (Keller 1989). Um Niere und Harntrakt des Neugeborenen zu schallen, benutzt man hauptsächlich hochauflösende (14-7Mhz) Konvexschallköpfe (Gordon et al. 2003). Zusätzlich wird durch diese Untersuchungsmethode beim Neonaten eine gefährliche Strahlenbelastung vermieden (Brenner et al. 2001). Aufgrund des fragilen Gleichgewichts der Durchblutung und der GFR sind kontrastmittelgestützte Untersuchungen nur mit großer Zurückhaltung anzuwenden (Gordon et al. 2003).

1.6.4 Die sonographische Darstellung der Niere beim Neugeborenen

Bei der US Darstellung der Niere kann man im Längsschnitt die Länge (L) und die Breite (B1) der Niere messen, im Querschnitt die Breite (B2) und die Tiefe (T) ermitteln.

Mit der Annahme, dass die Niere eine annähernd ellipsoide Form hat, kann mit Hilfe dieser 3 Messungen das Volumen abgeschätzt werden. In verschiedenen Studien werden jeweils verschiedene Formeln verwendet. Die etablierteste Formel ist die Ellipsoidformel mit V (Volumen) = L (Länge) * B (Breite) * T (Tiefe) * 0.5 oder die modifizierte Ellipsoidformel mit $V = L * T * ((B1 + B2) / 2) * 0.523$ (Dinkel et al. 1985).

Die Nierengröße gibt wichtige Hinweise auf regelrechtes Wachstum oder Krankheit (Gordon et al. 2003) und liefert wertvolle Informationen über Diagnose, Prognose und Behandlung pädiatrischer Krankheiten (Dinkel et al. 1983; Dinkel et al. 1985).

Bei der Nierenultraschalluntersuchung des Neugeborenen erscheint die Niere echoreich. Die medullären Pyramiden sind relativ groß und echoärmer als beim Erwachsenen (Vade et al. 1987; Haller et al. 1982; Hricak et al. 1983; Han et al. 1985).

Die Echogenität ist vergleichbar mit Leber oder Milz (Chiara et al. 1990; Haller et al. 1982; Hricak et al. 1983; Han et al. 1985). Echogenitätsänderungen können beim Neugeborenen ohne pathologische Veränderungen auftreten (Krensky et al. 1983; Lamont et al. 1995) und zeigen insgesamt eine große Variabilität (Lamont et al. 1995; Han et al. 1985).

1.6.5 Die dopplersonographische Darstellung der Niere beim Neugeborenen

Die Bestimmung der Nierenperfusion und des renalen Blutflusses sowie des renalen vaskulären Widerstands ist beim Neugeborenen von großer Wichtigkeit.

Der absolute renale Blutfluss Q lässt sich messen als $Q = V_{\text{mean}}$ (mittlere Flussgeschwindigkeit) * A (Gefäßquerschnitt) (Grunert et al. 1990). Greene et al. (1981) nennen 4 Parameter, die zur noninvasiven Bestimmung des RBF

notwendig sind. Dazu zählen sie die korrekte Lokalisation der Nierenarterie, V_{mean} , den Gefäßquerschnitt und den Winkel zwischen Dopplerstrahl und dem Gefäß.

Die Bestimmung des Gefäßquerschnitts ist aufgrund des kleinen Durchmessers der Arterien kompliziert und weist eine hohe Anzahl an Fehlmessungen und Ungenauigkeiten auf, die zu falschen Ergebnissen führen und wenig reproduzierbar sind (Taylor et al. 1990; Akinbi et al. 1994; Van Bel et al. 1991). Deshalb nutzt man statt dieser quantitativen Messung qualitative Messungen, um ein reproduzierbares mathematisches Korrelat zu erhalten (Sohn et al. 1999). Die renale Blutflussgeschwindigkeit (RBFV) korreliert gut mit dem renalen Blutfluss (Sampson et al. 1972; Greene et al. 1981). Bei einem Schallwinkel von $< 30^\circ$ zwischen Dopplerstrahl und Gefäß (Winkler et al. 1985; Baumgartner et al. 1998; Weir et al. 1984) kann sie als qualitative Messung des aktuellen renalen Blutflusses und als valide Methode zur Bestimmung des eigentlichen aktuellen Blutflusses (Taylor et al. 1990) verwendet werden.

Die Werte der Blutflussgeschwindigkeit, die in der dopplersonographischen Messung erfasst werden, sind die systolische (V_{sys}), die diastolische (V_{dias}) und die mittlere (V_{mean}) Flussgeschwindigkeit. Die gemessenen Werte stehen jeweils für den Blutstrom distal der Messung (Friedman et al. 1991; Evans et al. 1980).

Neben den direkt gemessenen Parametern der Blutflussgeschwindigkeit (s. oben) können 2 Indizes bestimmt werden. Der Resistance Index (RI), der errechnet wird mit $RI = (V_{\text{sys}} - V_{\text{dias}}) / V_{\text{sys}}$, und der Pulsatilitätsindex (PI), der errechnet wird mit $PI = (V_{\text{sys}} - V_{\text{dias}}) / V_{\text{mean}}$.

Während V_{sys} , V_{dias} und V_{mean} eine absolute Aussage über Stärke und Richtung der Flussgeschwindigkeiten in der Arterie liefern, haben PI und RI Aussagekraft den vaskulären Widerstand betreffend (Norris et al. 1984). Zusätzlich sind die Widerstandsindizes unabhängig vom Schallwinkel (Nelson et al. 1988).

Bei Anstieg des Widerstands sinkt zunächst der diastolische Fluss. RI und PI, die die verschiedenen Geschwindigkeiten im Verhältnis zueinander darstellen, liefern

so wertvolle Informationen über den renalen vaskulären Widerstand. Beide Indizes steigen bei erhöhtem Widerstand an, umgekehrt fallen sie bei sinkendem Gefäßwiderstand ab (Keogan et al. 1996; Platt et al. 1997; Bude et al. 1992; Murat et al. 2005).

Da der PI alle drei Flussgeschwindigkeiten berücksichtigt, liefert er im Gegensatz zum RI auch valide Messungen bei nicht messbarem oder retrogradem diastolischem Fluss. Dies spielt besonders in der Fetalzeit, aber auch in der Neugeborenenperiode eine Rolle (s. Kapitel 5). Des Weiteren berücksichtigt er die Änderungen unterhalb einer Dopplerkurve (Vetter et al. 2003).

Der RIR (Resistance Index Ratio) wird bestimmt mit $RIR = RI \text{ rechts} / RI \text{ links}$ bzw. $RI \text{ links} / RI \text{ rechts}$ oder $RI \text{ (kranke Niere)} / RI \text{ (gesunde Niere)}$. Er vergleicht die beiden Nieren eines Individuums und kann somit Seitendifferenzen der rechten und linken Niere aufdecken (Lim et al. 1999).

Die dopplersonographisch ermittelten Werte (s. oben) sind eine zuverlässige Methode, um die Hämodynamik der Niere und eventuelle Änderungen darzustellen (Van Bel et al. 1991; Akinbi et al. 1994).

2. Zielsetzung

Bei der Umstellung vom intra- zum extrauterinen Leben übernimmt die Niere des Neugeborenen erstmals die Aufgabe, den Flüssigkeits-, Elektrolyt- und SBH Haushalt zu regulieren und trägt die Verantwortung für Resorption und Ausscheidung verschiedener Stoffwechselprodukte.

Unter physiologischen Umständen ist die Niere des Neugeborenen daran angepasst, ihre neuen Aufgaben zu meistern. Dennoch stehen Durchblutung und GFR der Niere in fragilem Gleichgewicht.

Eine Vielzahl von Faktoren (wie Hypovolämie, Hypotension, Frühgeburtlichkeit, Medikamente oder andere iatrogene Maßnahmen) können am Lebensanfang eine ausreichende Perfusion der Niere gefährden, bzw. ihre Funktion beeinträchtigen.

Umgekehrt spiegelt eine suffiziente Nierendurchblutung meist auch eine ausreichende Hydrierung, Durchblutung und stabile Hämodynamik des Neugeborenen wieder.

Somit ist es gerade beim Neugeborenen von großer Wichtigkeit, die Nierenfunktion im klinischen Alltag überprüfen zu können. Die diagnostischen Mittel, die Nierenfunktion zu kontrollieren, sind in den ersten Lebenstagen allerdings stark limitiert.

Beim älteren Kind und beim Erwachsenen sind die Urinausfuhr und das Serumkreatinin die wichtigsten Parameter, um die Nierenfunktion zu untersuchen. Beim Neugeborenen aber kann die Urinausfuhr anfangs physiologischerweise verzögert sein und der gemessene Kreatininwert den der Mutter widerspiegeln. Diese beiden Messwerte können somit zur Überprüfung der Nierenfunktion nicht hinzugezogen werden.

So kommt der sonographischen und besonders der dopplersonographischen Untersuchung als diagnostischem Mittel eine besondere Bedeutung zu, da sich physiologische und pathologische Änderungen des Organs und insbesondere auch seiner Durchblutung in einer Vielzahl der Fälle im Ultraschall diagnostizieren lassen. Die Ultraschalluntersuchung ist beim Neugeborenen problemlos durchführbar und die Niere kann in diesem Alter sonographisch einfach dargestellt werden.

Normwerte für die dopplersonographisch erfassbaren Parameter, die die Perfusion der Niere widerspiegeln, sind in der Literatur allerdings kaum zu finden. Um die erfassten Messwerte einordnen zu können, sind Normalwerte unabdingbar.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, dopplersonographische Normalwerte für die Parameter der Blutflussgeschwindigkeiten der A. renalis beim Neugeborenen festzulegen, die in der Praxis als Orientierung für eine normale Nierendurchblutung dienen können.

Aufgrund der drastischen Änderungen des Organismus, der Niere und insbesondere auch der Hämodynamik des Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenstage ist außerdem wichtig zu wissen, ob sich die Messwerte innerhalb dieser kurzen Zeit verändern.

So wird in dieser Arbeit im Besonderen Wert auf 2 Messungen (am ersten und dritten Lebenstag) gelegt.

Dies ist die erste Studie, die sich auf einer größeren Fallzahl basierend innerhalb einer so homogenen Studienpopulation mit der Nierendurchblutung des gesunden Neugeborenen beschäftigt und dabei auch die Veränderungen in den ersten Lebenstagen berücksichtigt.

3. Material und Methoden

3.1 Grundlagen

Die Messwerte wurden im Zeitraum von Januar 2008 bis August 2008 in der Universitätsfrauenklinik Leipzig erfasst. Eine sonographische und eine dopplersonographische Untersuchung der Niere wurde am 1. (innerhalb der ersten 24 Lebensstunden) und am 3. (zwischen der 48.-72. Lebensstunde) Lebenstag am gesunden, reifen Neugeborenen durchgeführt.

3.2 Studienpopulation

Folgende Kriterien mussten erfüllt sein, damit das Neugeborene in die Studie aufgenommen wurde.

- Komplikationslose SS
- Keine bekannten Krankheiten der Mutter während der SS
- Komplikationslose Geburt mit Apgar 5/10 ≥ 8
- Geburt $> 37.$ SSW und $< 42.$ SSW
- Geburtsgewicht $> 3.$ und $< 97.$ Perzentile
- Körpergröße $> 3.$ und $< 97.$ Perzentile
- Kopfumfang $> 3.$ und $< 97.$ Perzentile
- Keine ausgeprägte Hyperbilirubinämie innerhalb der ersten drei Lebenstage
- pH-Wert und BE im Nabelschnurblut im Normbereich
- keine Fehlbildungen

Insgesamt wurden 50 Neugeborene in die Studie eingeschlossen, darunter 26 männliche und 24 weibliche Kinder.

3.3 Durchführung

Nach Einverständniserklärung mindestens eines Elternteils wurden die Neugeborenen in ruhiger Umgebung im Untersuchungszimmer der Neugeborenen Intensivstation des Universitätsklinikums Leipzig untersucht. Die Untersuchung fand unter einer Wärmelampe statt. Während des Zeitraums der Untersuchung befanden sich alle Kinder in schlafendem oder sehr ruhigem Zustand. Es fand keine Sedierung statt. Auch sonst wurden keine speziellen Vorbereitungen getroffen und keine invasiven Maßnahmen durchgeführt. Eine Untersuchung dauerte im Schnitt ca. 20-25 Min, sie wurde stets von derselben Person durchgeführt. Die Neugeborenen befanden sich in Rückenlage.

Das positive Votum der Ethikkommission lag vor.

3.4 Methoden

3.4.1 Sonographische Untersuchung

Die sonographische Untersuchung wurde mit dem Sony Aloka SSD 5000 Ultraschallgerät durchgeführt. Benutzt wurde ein Linear- oder Sektorschallkopf mit 5 - 10 Mhz.

Zunächst erfolgte eine Graustufenonographie im B-Mode, um Lageanomalien oder Auffälligkeiten der Niere auszuschließen.

Die Niere wurde zunächst im Longitudinalbild dargestellt, so dass der Musculus psoas und die angrenzenden Strukturen Leber bzw. Milz zu sehen waren. Anschließend wurden Länge und Breite der Niere gemessen. Dann wurde die Niere im Querschnitt geschallt, so dass der Hilus gut abgebildet wurde. Die Tiefe der Niere wurde ermittelt und die Breite nochmals in dieser Ebene gemessen.

Die Echogenität der Niere wurde im Vergleich zu Leber und Milz beurteilt. Des Weiteren konnten Lageanomalien und Fehlbildungen, sowie Zysten, Dilatationen und andere Auffälligkeiten ausgeschlossen werden. Es wurde zunächst die rechte

und dann die linke Niere dargestellt.

Bei allen 50 Neugeborenen konnten rechte und linke Niere regelrecht dargestellt und es konnten jeweils 4 Längenmessungen bestimmt werden.

3.4.2 Dopplersonographische Untersuchung

Anschließend wurde die Duplexdopplersonographie durchgeführt. Die Niere wurde in der Querschnittsperspektive dargestellt. Die duplexdopplersonographische Messung erfolgte in der A. renalis und wurde möglichst hilusnah und in der Gefäßmitte durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, einen möglichst kleinen Schallwinkel von $<30^\circ$ zu wählen. Im Farbdoppler musste ein kräftiges Signal und in der Dopplermessung mindestens 5 aufeinanderfolgende, gleichstarke Flussprofile erhalten werden, bevor die Parameter der Durchblutung erfasst wurden. Die Untersuchung wurde ebenfalls erst bei der rechten und dann bei der linken Niere durchgeführt.

3.4.3 Erfasste Parameter

Sonographische Darstellung der Niere:

Gemessen wurde:

Die Länge (mm)

Die Breite (Longitudinalebene) (mm)

Die Tiefe (mm)

Die Breite (Querschnittsebene) (mm)

Die Bestimmung des Nierenvolumens erfolgte mit der modifizierten Ellipsoidformel nach Dinkel et al. (1985):

$$\text{Vol (ml)} = \text{Länge} * \text{Tiefe} * ((\text{Breite 1} + \text{Breite 2}) / 2) * 0.523$$

Dopplersonographische Darstellung der Niere:

Gemessen wurde:

V_{sys}: die maximale systolische Flussgeschwindigkeit in cm/s

V_{dias}: die enddiastolische Flussgeschwindigkeit in cm/s

V_{mean}: die mittlere Flussgeschwindigkeit in cm/s

Weiterhin vom Sonographiegerät errechnet wurde

RI : Resistance oder Pourcelot Index ($V_{sys} - V_{dias} / V_{sys}$)

PI: Pulsatilitätsindex ($(V_{sys} - V_{dias}) / V_{mean}$)

Für die statistische Analyse wurden weitere Parameter ermittelt:

RIR: (RI rechts / RI links) bzw. (RI links / RI rechts)

Alle sonographischen und dopplersonographischen Messungen wurden sowohl bei der rechten und linken Niere und am 1. und 3. Lebenstag durchgeführt. Bei jedem der 50 Neugeborenen wurde zu jeder Zeit ein Ergebnis festgehalten.

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 11.5.

3.5.1 Prüfung auf Normalverteilung

Alle gemessenen, erfassten und errechneten Parameter wurden auf Normalverteilung geprüft. Dies erfolgte anhand erstellter Histogramme mit Normalverteilungskurven, sowie P-P Diagrammen. Desweiteren wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test angewandt. Bei $\alpha = 40\%$ zeigte sich meist keine Normalverteilung. Im Weiteren wurden somit und aufgrund der Größe der Studienpopulation von $n=50$ nichtparametrische Tests angewandt.

3.5.2 Vergleich der Messungen zwischen unabhängigen Stichproben

Hier wurde der U-Test nach Mann-Whitney angewandt mit einem signifikanten Unterschied bei $p \leq 0.05$. Vergleich auf Signifikanz mit Standardtabellen für den U-Wert und Wilcoxon W, sowie Betrachtung der asymptomatischen Signifikanz.

3.5.3 Vergleich der Messungen zwischen abhängigen Stichproben

Hier wurde der Wilcoxon-Test für zwei gepaarte, nicht normalverteilte Merkmale angewendet. Der Z-Wert und die asymptomatische Signifikanz (zweiseitig) wurden ermittelt. Signifikante Unterschiede bei $p \leq 0.05$

3.5.4 Korrelationen

Die Korrelationen wurden mit Spearman rank geprüft. Auf einem Signifikanzniveau von 0.01 und 0.05.

4. Ergebnisse

4.1 Probanden

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 50 reife, gesunde Neugeborene. Die Neugeborenen erfüllten folgende Kriterien:

4.1.1 Geschlecht

Von den 50 Neugeborenen waren 26 (52%) männlich, und 24 (48%) weiblich.

4.1.2 SSW

Es wurden reife Neugeborene zwischen der vollendeten 37. SSW und der vollendeten 41. SSW, mit einem Gestationsalter von 260-293 Tagen untersucht. Im Mittel betrug die SS 278 Tage, Minimal 264 Tage und Maximal 292 Tage.

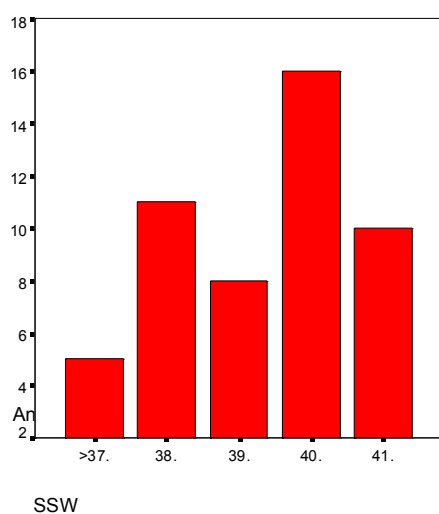


Abb. 1: Gestationsalter der untersuchten Neugeborenen

4.1.3 Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang, Perzentilen

Tab.1: Gewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen, getrennt nach Geschlecht

	Gewicht (g)	Größe (cm)	Kopfumfang (cm)
Weiblich (n=24)	3311 (2540-4040)	49 (44-52)	34 (32-36)
Männlich (n=26)	3374 (2740-4250)	49 (46-53)	34 (32-37)

*bei den angegebenen Werten handelt es sich um den Mittelwert, in Klammern dahinter ist das Minimum-Maximum angegeben

Geburtsgewicht, Größe und Kopfumfang befanden sich bei beiden Geschlechtern zwischen der 3. und 97. Perzentile (nach WHO Child growth standards).

4.1.4 Apgar 5 / 10

Der Apgar nach 5 bzw. 10 min war nach 5 min ≥ 8 (im Mittel 9.5) und nach 10 min ≥ 9 (im Mittel 9.9)

4.2 Messungsergebnisse

4.2.1 Sonographische Messungsergebnisse

Bei den Nierenmessungen wurden die Länge, die Breite im Längsschnitt (Breite 1), die Breite im Querschnitt (Breite 2) und die Tiefe der Niere gemessen, sowie ihr Volumen errechnet.

4.2.1.1 Nierenmessungen:

Tab.2: sonographisch bestimmte Abmessungen der Niere am 1. Lebenstag.
(Mittelwert (SD))

	Rechte Niere (n=50)	Linke Niere (n=50)	Gesamt (n=100)	P - Wert
Länge (mm)	41 (3.5)	42 (3.4)	41.5 (3.5)	n.s.
Breite 1 (mm)	21 (1.7)	21.5 (1.8)	21 (1.8)	0.005
Breite 2 (mm)	22.5 (2.8)	21.5 (2.4)	22 (2.6)	n.s.
Tiefe (mm)	24.5 (2.7)	24 (2.6)	24 (2.7)	n.s.
Volumen (ml)	11 (6.4)	11.5 (6.5)	11.5 (2.5)	n.s.

Tab.3: Sonographisch bestimmte Abmessungen der Niere am 3. Lebenstag.
(Mittelwert (SD))

	Rechte Niere	Linke Niere	Gesamt (n=100)	P - Wert
Länge (mm)	42.5 (3.4)	43.5 (4.6)	43 (4.1)	n.s.
Breite 1 (mm)	21.5 (1.8)	22.5 (1.7)	22 (2)	0.000
Breite 2 (mm)	23 (2.4)	23 (2.2)	23 (2.5)	n.s.
Tiefe (mm)	24.5 (2.6)	25 (2.4)	24.5 (2.6)	n.s.
Volumen (ml)	12.5 (6.5)	13 (5.8)	12.5 (2.9)	0.001

4.2.1.2 Graphische Darstellung der Messungsergebnisse

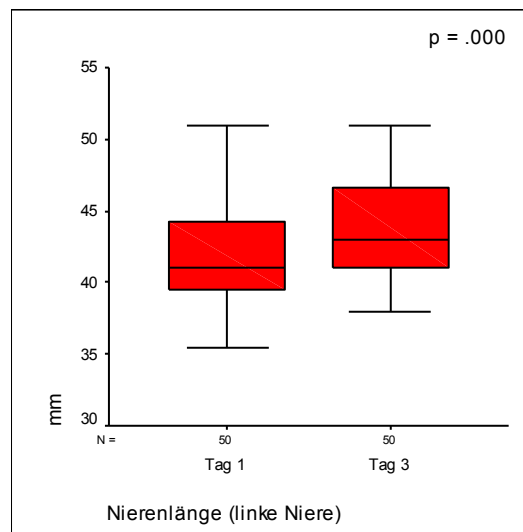
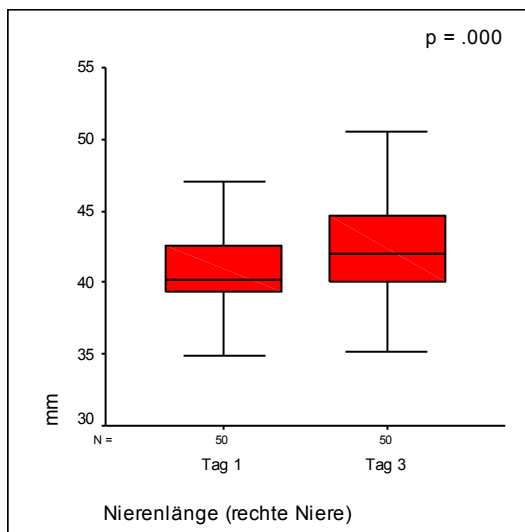


Abb.2 und 3: Darstellung der Nierenlänge der rechten und linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.

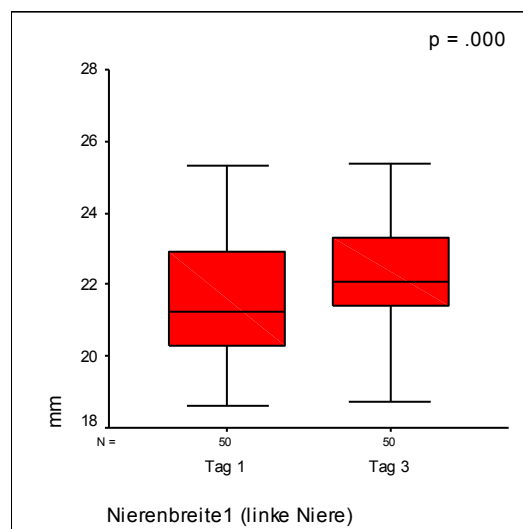
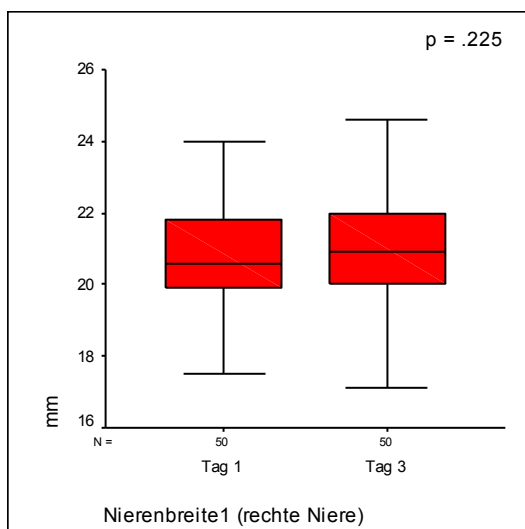


Abb. 4 und 5: Darstellung der Nierenbreite (gemessen im Längsschnitt) der rechten und linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich

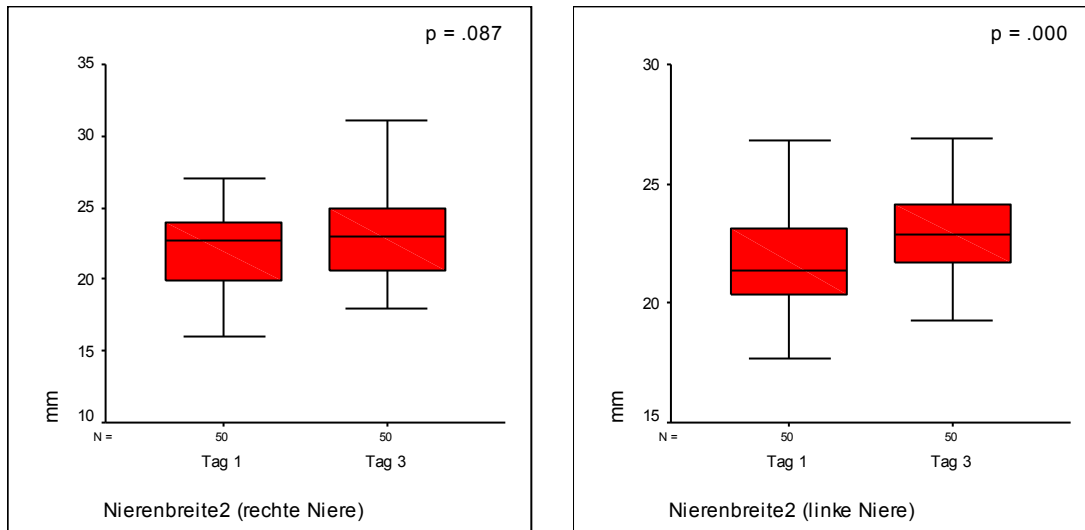


Abb. 6 und 7: Darstellung der Nierenbreite (gemessen im Querschnitt) der rechten und linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.

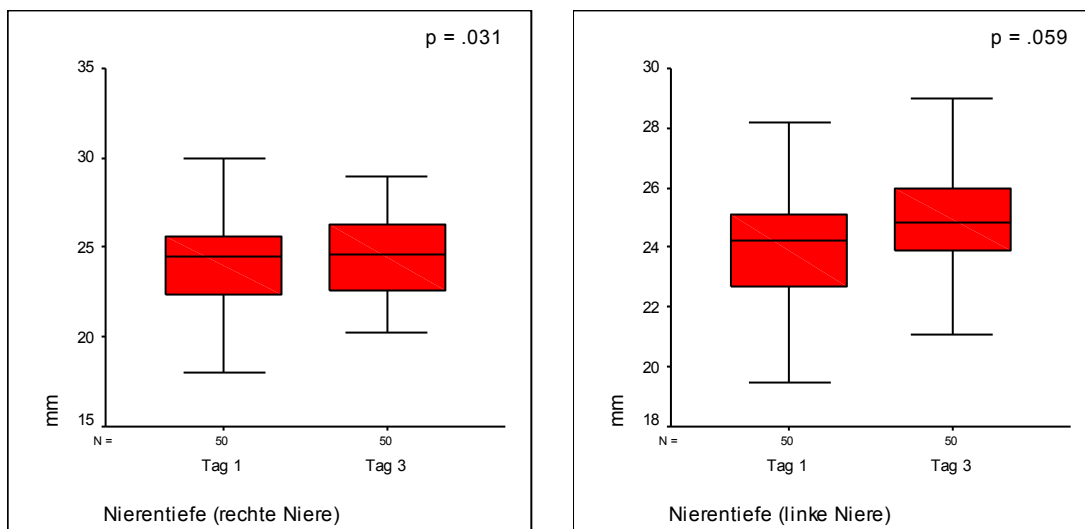


Abb.8 und 9: Darstellung der Nierentiefe der rechten und linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.

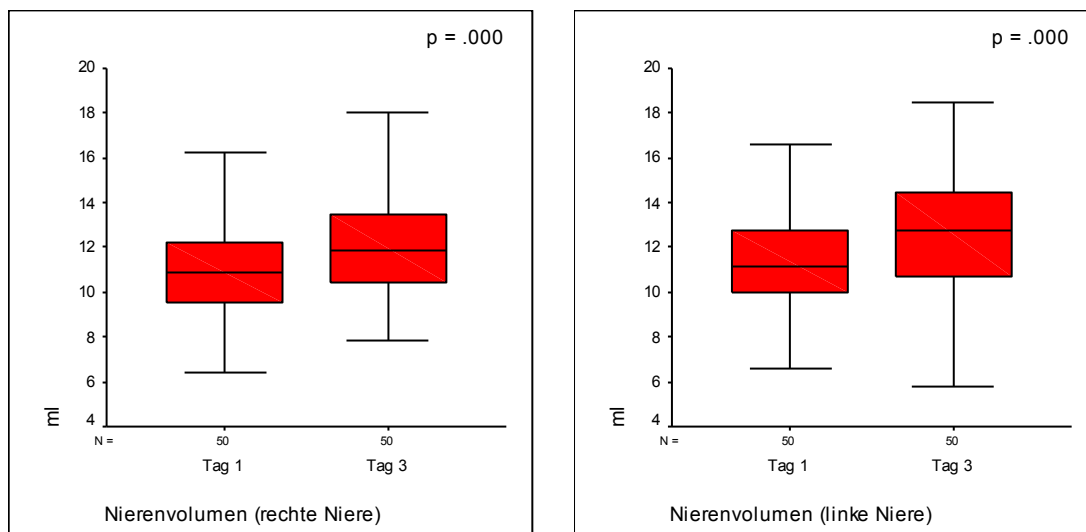


Abb. 10 und 11: Darstellung des Nierenvolumens der rechten und linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.

4.2.1.3 Vergleich der Abmessungen der rechten und linken Niere

Im Vergleich der Abmessungen der rechten und linken Niere ergibt sich ein signifikanter Unterschied für folgende Messungen: Die am ersten und dritten Lebenstag im Längsschnitt gemessene Breite der Niere und die Länge und das Volumen der rechten und linken Niere am dritten Lebenstag zeigen einen signifikanten Unterschied im Seitenvergleich, wobei die linke Niere jeweils das höhere Messergebnis aufweist.

(bei einem signifikanten Unterschied bei $p \leq 0.05$ (siehe p – Werte in Tabelle 2 und 3)).

4.2.1.4 Vergleich der sonographischen Messungen am ersten und dritten Lebenstag

Zwischen dem ersten und dritten Lebenstag gibt es einen signifikanten Anstieg der Nierenlänge der rechten und linken Niere, der Breite der linken und der Tiefe der rechten Niere und dem Nierenvolumen der rechten und linken Niere. Keinen signifikanten Unterschied in den Messungen weisen die Breite der rechten Niere und die Tiefe der linken Niere auf.

Die Längenzunahme beträgt im Mittel 2,5 mm, die Volumenzunahme 1,5 ml.

Veranschaulicht wird dies durch die Abbildungen 2 bis 11 und die aufgeführten p –

Werte (bei einem signifikanten Unterschied bei $p \leq 0.05$).

4.2.2 Dopplersonographische Messungen

Mit Hilfe der dopplersonographischen Messung wurden die systolische (V_{sys}), diastolische (V_{dias}) und mittlere (V_{mean}) Flussgeschwindigkeit gemessen und der Pulsatilitätsindex (PI) ($V_{\text{sys}} - V_{\text{dias}} / V_{\text{mean}}$) und der Resistanceindex (RI) ($V_{\text{sys}} - V_{\text{dias}} / V_{\text{sys}}$) bestimmt. Desweiteren wurde der Resistanceindex Ratio RIR (RI größer / RI kleiner der beiden Nieren) ermittelt.

4.2.2.1 Ergebnisse der dopplersonographischen Messungen:

Tab.4: Dopplersonographisch ermittelte Messungen der Niere am 1. Lebenstag. (Mittelwert (SD))

	Rechte Niere (n=50)	Linke Niere (n=50)	Gesamt (n=100)	P - Wert
V_{sys} (cm/s)	43 (10.5)	43.5 (11.2)	43 (10.5)	n.s.
V_{dias} (cm/s)	9.5 (2)	9.5 (2)	9.5 (2)	n.s.
V_{mean} (cm/s)	20 (4.1)	20 (4)	20 (4)	n.s.
PI	1.7 (0.3)	1.7 (0.4)	1.7 (0.4)	n.s.
RI	0.8 (0.05)	0.8 (0.06)	0.8 (0.06)	n.s.
RIR	1 (0.07)	1 (0.04)		n.s.

Tab.5: Dopplersonographisch ermittelte Messungen der Niere am 3. Lebenstag.
(Mittelwert (SD))

	Rechte Niere (n=50)	Linke Niere (n=50)	Gesamt (n=100)	P - Wert
Vsys (cm/s)	49.5 (10)	49.5 (10.5)	49.5 (10)	n.s.
Vdias (cm/s)	11 (2.5)	11 (2.2)	10.5 (2.3)	n.s.
Vmean (cm/s)	23.5 (4)	24 (5)	23.4 (4.5)	n.s.
PI	1.7 (0.3)	1.7 (0.3)	1.7 (0.3)	n.s.
RI	0.8 (0.05)	0.8 (0.05)	0.8 (0.05)	n.s.
RIR	1 (0.03)	1 (0.04)		n.s.

4.2.2.2 Graphische Darstellung der dopplersonographischen Messungsergebnisse

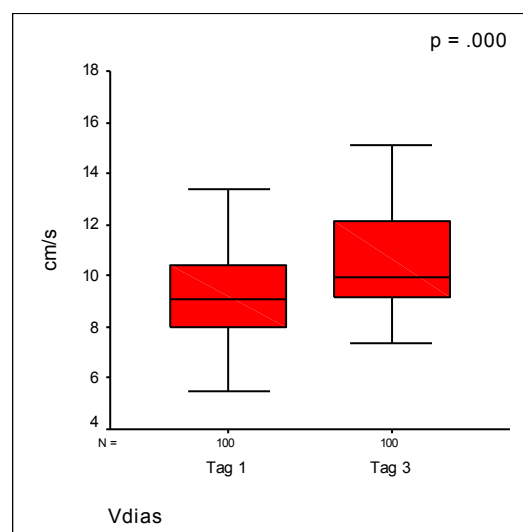
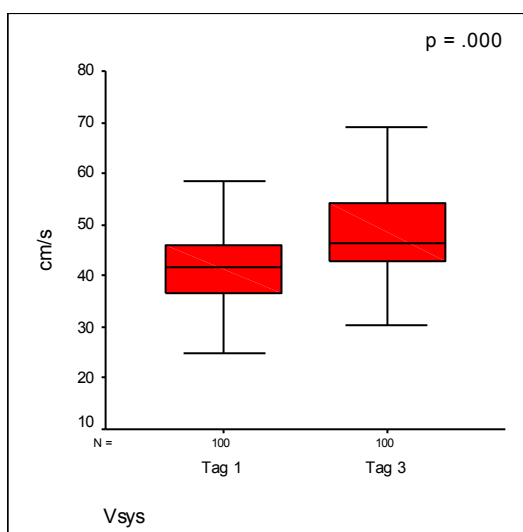


Abb. 12 und 13: Darstellung der systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeiten der Niere am ersten und dritten Lebenstag.

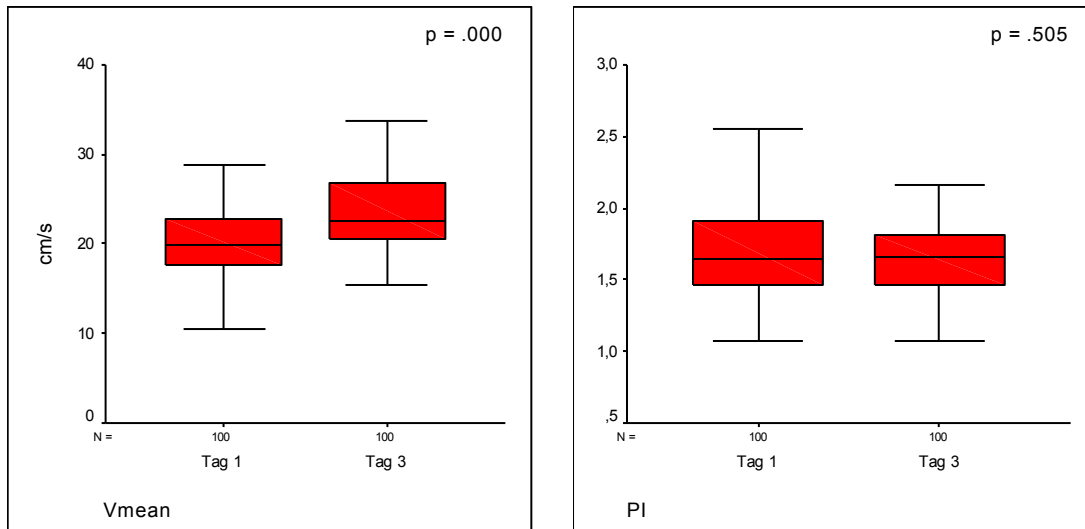


Abb. 14 und 15: Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeit der Niere und des Pulsatilitätsindex am ersten und dritten Lebenstag.

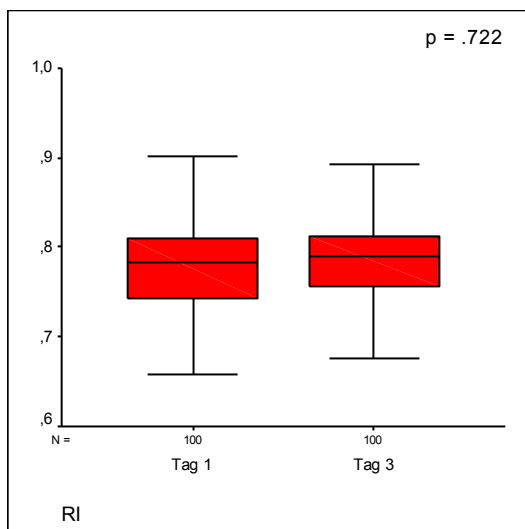


Abb. 16: Darstellung des Resistanceindex der Niere am ersten und dritten Lebenstag.

4.2.2.3 Vergleich der dopplersonographischen Messungen der rechten und linken Niere

Es gibt keinen signifikanten Unterschied der dopplersonographisch ermittelten Parameter zwischen der rechten und linken Niere (bei einem signifikanten Unterschied bei $p \leq 0.05$ (siehe p – Werte in Tabelle 4 und 5)).

4.2.2.4 Vergleich der dopplersonographischen Messungen am ersten und dritten Lebenstag

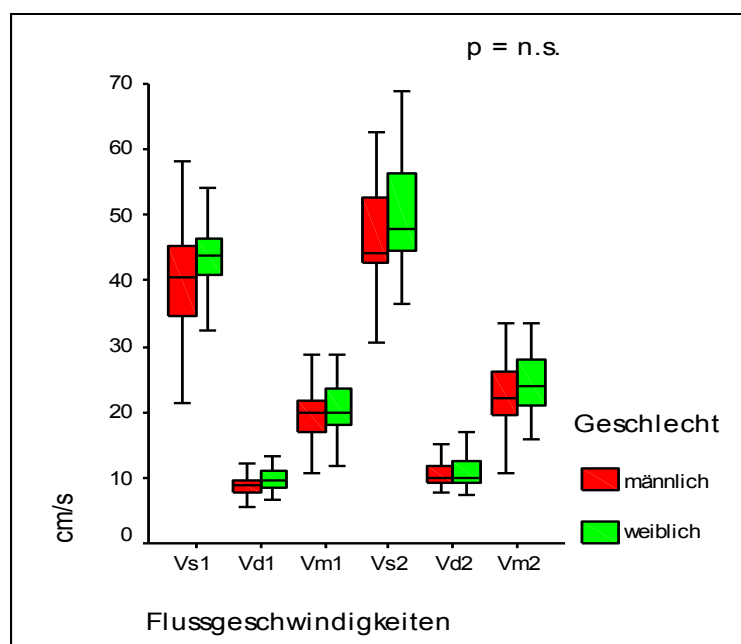
Sämtliche Flussgeschwindigkeiten steigen von Tag 1 zu Tag 3 signifikant an.

Keine signifikanten Unterschiede ergeben sich für den Pulsatilitätsindex, den Resistanceindex und den Resistanceindexratio.

Veranschaulicht wird dies durch die Abbildungen zwölf bis sechzehn und die aufgeführten p – Werte (bei einem signifikanten Unterschied bei $p \leq 0.05$).

4.2.3 Vergleich der Messungen männliche und weibliche Neugeborene

Für die einzelnen Messungen zwischen den 26 männlichen und 24 weiblichen Neugeborenen ergab sich kein signifikanter Unterschied. (bei $p \leq 0.05$)



*Vs (systolische Flussgeschwindigkeit) Vd (diastolische Flussgeschwindigkeit) Vm (mittlere Flussgeschwindigkeit)

Abb. 17: Vergleich der Flussgeschwindigkeiten am ersten und dritten Lebenstag der weiblichen und männlichen Neugeborenen

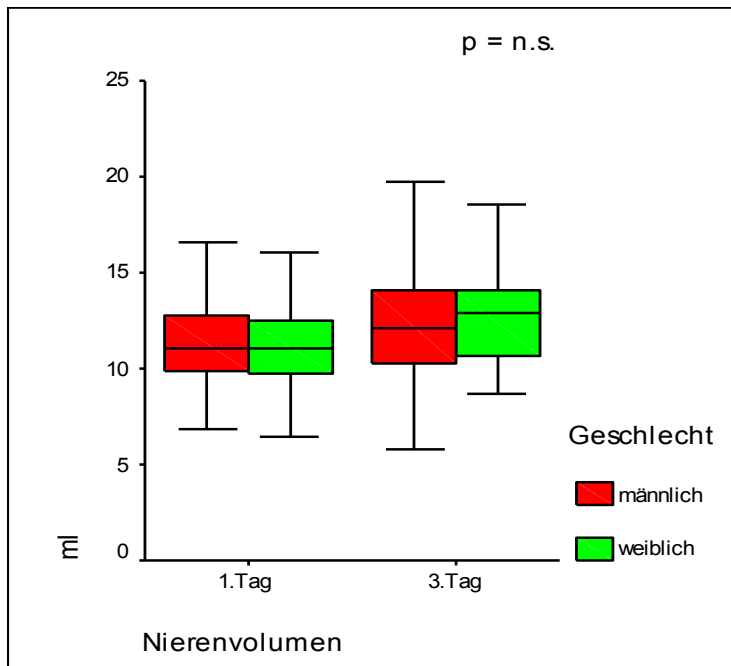


Abb. 18: Vergleich des Nierenvolumens am ersten und dritten Lebenstag der weiblichen und männlichen Neugeborenen

4.3 Zusammenhänge zwischen den einzelnen Messgrößen

Es besteht eine positive Korrelation zwischen den Flussgeschwindigkeiten und sowohl der Nierenlänge als auch dem Nierenvolumen am ersten und am dritten Lebenstag. Dabei ergibt sich für die systolische Flussgeschwindigkeit und das Nierenvolumen die signifikanteste Korrelation. Die anderen Nierenabmessungen zeigen hingegen keine Korrelation.

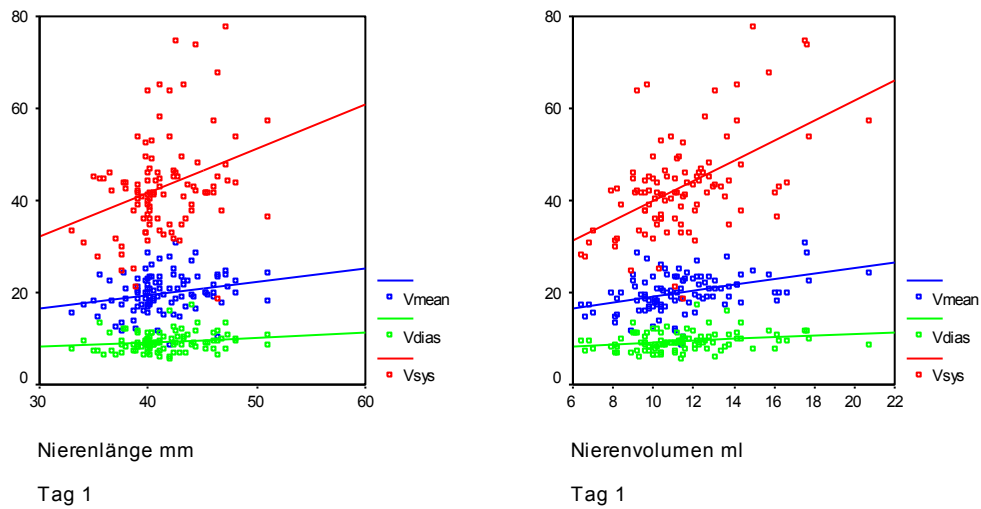


Abb. 19 und 20: Korrelation zwischen V_{sys} , V_{mean} und V_{dias} mit der Nierenlänge und dem Nierenvolumen am ersten Lebenstag.

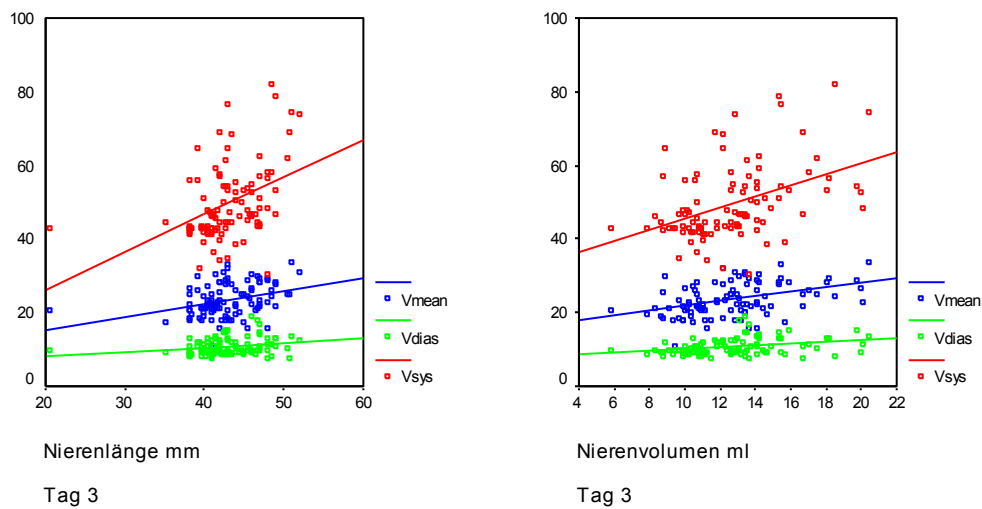


Abb.21 und 22: Korrelation von V_{sys} , V_{mean} und V_{dias} mit Nierenlänge und Nierenvolumen am dritten Lebenstag.

Gestationsalter, Größe und Gewicht der Neugeborenen zeigen innerhalb dieser homogenen Gruppe keine Korrelation mit den Flussgeschwindigkeiten.

Tab.6: Signifikanz nach Spearman rank (Signifikanzniveau von 0,01 und 0,05)

	Gestationsalter	Größe	Gewicht	Signifikanz
Vsys (cm/s)	0,242	0,193	0,175	n.s.
Vdias (cm/s)	0,981	0,243	0,638	n.s.
Vmean (cm/s)	0,498	0,149	0,114	n.s.

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ein Mittelwert für die systolische, diastolische und mittlere Flussgeschwindigkeit sowie für die Widerstandsindizes PI und RI konnte für die Messungen an beiden Tagen festgelegt werden.

Zwischen dem ersten und dritten Lebenstag wurde ein signifikanter Anstieg aller drei Flussgeschwindigkeiten gemessen. Der Pulsatilitätsindex sowie der Resistanceindex änderten sich nicht.

Alle Flussgeschwindigkeiten, besonders aber die systolische, korrelierten sowohl mit der Nierenlänge als auch dem Nierenvolumen.

Gestationsalter, Geburtsgewicht und Größe zeigten in dieser Studie keine Korrelation mit den Flußgeschwindigkeiten.

Zusammenfassend läßt sich Folgendes sagen.

Dopplermessungen am 1. Tag in cm/s:

Vsys: 43 (10.5),

Vdias: 9.5 (2),

Vmean: 20 (4),

RI: 0.8 (0.06),

PI: 1.7 (0.4)

Dopplermessungen am 3. Tag in cm/s:

Vsys: 49.5 (+/-10),

Vdias: 10.5 (+/-2.3),

Vmean: 23.4 (+/-4.5),

RI: 0.8 (+/-0.05),

PI: 1.7 (+/-0.3)

Nierenmessungen am 1. Tag in mm bzw. ml:

Länge: 41.5 (+/-3.5),

Volumen: 11.5 (+/-2.5)

Nierenmessungen am 3. Tag in mm bzw. ml.:

Länge: 43 (+/-4.1),

Volumen: 12.5 (+/-6.5) rechte Niere, 13 (+/-5.8) linke Niere

Angegeben ist immer der Mittelwert (SD)

Es besteht kein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Säuglingen in Bezug auf die gemessenen Parameter. Die dopplersonographisch ermittelten Werte sind für die rechte und linke Niere gleich. Ein Unterschied der sonographischen Messungen von 0.5 ml zwischen der rechten und linken Niere ergibt sich beim Nierenvolumen am dritten Lebenstag.

Zwischen dem 1. und 3. Lebenstag steigen Vsys, Vmean und Vdias signifikant an. PI und RI ändern sich nicht. Nierenlänge und Nierenvolumen nehmen zu.

Es besteht keine Korrelation von G.A., Körpergewicht oder Körperlänge mit den gemessenen Flußgeschwindigkeiten. Eine positive Korrelation zeigt sich zwischen

Nierenvolumen und Nierenlänge und besonders der systolischen Flussgeschwindigkeit.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Die arteriellen Flussgeschwindigkeiten der Niere

Im direkten Vergleich zwischen späten fetalen und frühen postnatalen dopplersonographischen Untersuchungen der Niere ist in einigen Untersuchungen keine signifikante Differenz zu finden (Kempley et al. 1996; Veille et al. 1998; Andriani et al. 2001). So kommt den ersten Lebenstagen eine besondere Bedeutung hinsichtlich der Perfusionssteigerung als Antwort auf die zusätzlichen Aufgaben der Niere zu.

Bei der Umstellung und Anpassung der Niere vom intra- zum extrauterinen Leben und in der frühen Neugeborenenperiode kommt es zu einem Anstieg der Nierendurchblutung absolut wie auch prozentual am Herzzeitvolumen und einem Abfall des renalen Widerstands. Diese Mechanismen können als Antwort auf die neuen Anforderungen des Organs gesehen werden: Die homöostatische Regulation des Organismus wird von der Plazenta auf die Niere übertragen. Sie übernimmt nun die Aufgabe, den Flüssigkeits-, Elektrolyt- und den Säure-Base-Haushalt (SBH) aufrechtzuerhalten, und ist verantwortlich für die Ausscheidung bzw. Resorption wasserlöslicher Stoffwechselprodukte (Heyman et al. 1981).

Neben den in vorliegender Arbeit ermittelten Normalwerten spiegelt der verzeichnete signifikante Anstieg der Flussgeschwindigkeiten die Adaption an die neuen Anforderungen der Niere wider.

Kempley et al. (1996) untersuchten die mittlere Flussgeschwindigkeit bei 9 Neugeborenen am 1. und 5. Lebenstag und konnten ebenfalls einen Anstieg der mittleren Flussgeschwindigkeit messen, wobei der absolute Messwert von V_{mean} geringer ist als in dieser Studie. Hämodynamische Zusammenhänge, die ihre

Ergebnisse untermauern, führen die Autoren nicht auf. Die Fallzahl ist, um ein repräsentatives Ergebnis zu erlangen, möglicherweise zu klein.

Neben der A. renalis untersuchten die Autoren zusätzlich die Flussgeschwindigkeiten in der A. cerebralis, auch hier stieg der Blutfluss an. Der steigende Fluss in beiden Gefäßen könnte insgesamt auf ein höheres HZV beim Neugeborenen hinweisen.

Lamont et al. (1991) haben bei der dopplersonographischen Untersuchung von 89 Neugeborenen am 1. und 3. Lebenstag keine Änderung der systolischen, aber einen Anstieg der diastolischen Flussgeschwindigkeit gemessen. Die Autoren nennen den steigenden systemischen Blutdruck als möglichen Einflussfaktor und beschreiben, dass der Schluss des Ductus arteriosus eine Rolle spielen könnte. Eine echokardiographische Untersuchung zur Darstellung des Ductus wurde allerdings nicht durchgeführt. Durch den Schluss des Ductus arteriosus ist durch den aufgehobenen Links-Rechts Shunt insbesondere ein vermehrtes diastolisches Flussvolumen zu verzeichnen, das duktales steal Phänomen ist aufgehoben.

Da in dieser Arbeit die Neugeborenen nicht an beiden Tagen untersucht wurden, sondern nur am 1. oder am 3. Lebenstag kann kein direkter Vergleich gezogen werden und eine Aussage über hämodynamische Änderungen im einzelnen Individuum ist so nicht zureichend möglich. Zusätzlich fällt auf, dass die ermittelten Werte der systolischen Flussgeschwindigkeit bei Lamont et al. sehr niedrig sind.

Pokharel et al. (1997) untersuchten 23 reife Neugeborene an Tag 1, 3 und 5 und erkannten keine Änderung der Flussgeschwindigkeiten. Die Messung in der A. renalis erfolgte allerdings nahe der Aorta und die Messwerte sind somit weniger repräsentativ, um die renalen hämodynamischen Änderungen darzustellen (Deeg et al. 2003; s. Kapitel 5.3.4).

Ilves P et al. (2008) untersuchten 37 reife Neugeborene in den ersten 12, 24, 36 und 72 Stunden und konnten einen Anstieg der systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit messen, sowie einen Abfall des RI, der PI wurde nicht bestimmt. Sie begründen den Anstieg der Nierendurchblutung mit zunehmendem Blutfluss in der Niere, der sowohl physiologischen als auch anatomischen Reifung des Organs und des zunehmend entwickeltem Renin-Angiotensin-Systems, der GFR

und der tubulären exkretorischen Kapazität.

Zusätzlich messen sie eine positive Korrelation zwischen dem systemischem Blutdruck und dem Anstieg der Nierendurchblutung. Sie messen neben der BFV in der A. renalis auch die BFV in den intrazerebralen Arterien, der Blutfluss steigt ebenfalls an, der RI sinkt, korreliert allerdings nicht mit dem Blutdruck, was die Autoren mit der Autoregulation der intrazerebralen Arterien erklären.

Andere Studien wiederum befassen sich mit den Nierenperfusionsparametern innerhalb der ersten Lebensstage nur zu einem Zeitpunkt. Diese Arbeiten beleuchten somit nicht die hämodynamischen Änderungen am Lebensanfang, sie können dieser Arbeit aber zum Vergleich der absoluten Messwerte dienen.

Stavel et al. (2004) erfassten Nierenwerte von 100 Neugeborenen am 4. Lebenstag. Die Messwerte sind etwas niedriger als in dieser Arbeit, allerdings fassen die Autoren die Flussgeschwindigkeiten der A. renalis und A. segmentalis zusammen, was die Erklärung für den Unterschied sein könnte.

Visser et al. (1992) haben die Flussgeschwindigkeit bei 26 Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenswoche und Pezatti et al. (1998) am 4. Lebenstag gemessen. In den beiden letztgenannten Studien erfolgten die Messungen in der A. renalis allerdings nahe der aortalen Abzweigung, somit können die absoluten Ergebnisse nicht für diese Arbeit zum Vergleich hinzugezogen werden (s. Kapitel 5.4.6).

Anhand der Literaturrecherche wird deutlich, dass die dopplersonographische Untersuchung der Niere beim Neugeborenen bereits Gegenstand verschiedener Studien war. Dabei zeigen die Untersuchungen keine einheitlichen Ergebnisse. Zugrunde liegen können hier unterschiedliche Studiendesigns (Alter des Kindes, Zeitpunkt der Messung, Ort der Messung), was den direkten Vergleich der Messergebnisse nicht immer möglich macht.

Dies ist die erste Untersuchung einer größeren Fallzahl von Individuen einer homogenen Studienpopulation, die den Fluss in der A. renalis im Hilusbereich bestimmt und auch den zeitlichen Verlauf berücksichtigt.

Somit gibt es erstmals Normalwerte, die beispielsweise bei Fragestellungen der systemischen Hämodynamik oder der Nierenfunktion hinzugezogen werden können.

5.1.2 Die Bedeutung der Widerstandsindizes RI und PI

Betrachtet man die hämodynamischen Änderungen der Niere am Lebensanfang, ist neben einem Anstieg der Durchblutung auch ein Abfall des renalen Widerstands zu verzeichnen. RI und PI sind die etabliertesten Indizes um den renalen Widerstand zu erfassen. Ein Abfall des renalen vaskulären Widerstands würde sich in einem Absinken der beiden Parameter widerspiegeln. In dieser Arbeit zeigt sich zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung keine Veränderung von PI und RI. Dies deckt sich mit dem Ergebnis von Pokharel et al. (1998). Dagegen beschreiben Lamont et al. (1991) und Kempley et al. (1996) einen Abfall des RI bzw. PI in den ersten Lebenstagen. Lamont et al. (1991) nennen den Schluss des PDA als mögliche Ursache, da durch den daraufhin hauptsächlich diastolisch erhöhten Fluss (aufgehobenes duktales Steal Phänomen) und den konstant bleibenden systolischen Fluss die Indizes fallen würden.

Cleary et al. (1996) messen beim Frühgeborenen innerhalb der ersten drei Tage sogar einen Anstieg des RI und erklären, dass ein Indexanstieg trotz eines Abfalls des RVR möglich ist, da die verschiedenen vasodilatatorischen und vasokonstriktorisches Effekte möglicherweise primär an den distaler liegenden Gefäßen wirken, so dass sich der Abfall des RVR nicht direkt im Abfall des RI in der A. renalis niederschlägt.

Das könnte auch bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit eine Rolle spielen. Da alle Probanden einen suffizienten diastolischen Fluss bei der ersten Messung zeigten, ist die Wahrscheinlichkeit eines hämodynamisch relevanten PDA relativ gering, was (s.o.) ebenfalls ein Grund für die gleichbleibenden Indexwerte wäre. Da die Transmitter und Hormone, die auf die Nierendurchblutung und die Gefäßwiderstände wirken, insbesondere beim Neugeborenen eine große Spannbreite aufzeigen (Sigirci et al. 2006), kann hier ein weiterer Grund sowohl für die unveränderten Widerstände, wie sie in dieser Arbeit gemessen wurden, als auch für unterschiedliche Ergebnisse zwischen einzelnen Studien gesehen werden.

Weitere Studien haben sich mit dem renalen Widerstand in unterschiedlichen Altersgruppen in der Pädiatrie beschäftigt (Scholbach 1996; Murat et al. 2005; Bude et al. 1992; Kuzmic et al. 2000; Lin et al. 1997; Andriani et al. 2001; Deeg et al.

2003). In den Ergebnissen beschreiben die Autoren einen im Vergleich zum Erwachsenen stark erhöhten RI und PI und einen Fall der Widerstandsindizes, sowie einen Anstieg aller 3 Flussgeschwindigkeiten mit steigendem Alter. Ursächlich wird hier der mit dem zunehmendem Alter sinkende RVR gesehen, welcher auf einer zunehmend niedrigeren Aktivität vasokonstriktorischer Faktoren wie dem RAAS und auf anatomischer und funktioneller Reifung der Niere basiert (Keller 1989; Bude et al. 1992; Kusuda et al. 2000; Lamont et al. 1991; Andriani et al. 2001).

Allerdings untersuchen diese Studien nur die Parameter bei Neugeborenen, Säuglingen und älteren Kindern. Vergleiche in den ersten Lebensstagen fehlen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zeigen auch unsere Messungen höhere PI und RI Werte als beim Erwachsenen (Keogan et al. 1996).

Durch die Bestimmung des RIR, der die Indizes der rechten und linken Niere in Relation setzt, konnte gezeigt werden, dass die Widerstandsindizes beider Seiten übereinstimmen. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien (Murat et al. 2005; Andriani et al. 2001). Seitendifferente Ergebnisse weisen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einen pathologischen Prozess hin (Riccabona et al. 1993; Kara et al. 2003; Svitac et al. 2002). Daher sollte die rechte und linke Niere immer im Vergleich untersucht werden.

Wie auch bei den Flussgeschwindigkeiten ist ein direkter Vergleich der Widerstandsindizes aufgrund von unterschiedlichen Studiendesigns nur eingeschränkt möglich. Betrachtet man die absoluten Messwerte von RI und PI in den einzelnen Studien (s. Tabelle 5.1.4) zum gleichen Alterszeitpunkt, kann aber gezeigt werden, dass diese weitestgehend übereinstimmen, so auch die Ergebnisse unserer Arbeit (mit RI 0,8).

Die durchschnittlichen Werte des RI liegen zwischen 0,71 (Scholbach et al. 1996) und 0,85 (Pokharel et al. 1997), die durchschnittlichen Werte des PI zwischen 1.21 (Scholbach et al. 1996) und 2.14 (Kempley et al. 1996).

5.1.3 Spannbreite der Messwerte

Die untersuchte Studienpopulation zeichnet sich durch eine relativ hohe Homogenität aus (s. Kapitel 4.1). Sowohl GA, Gewicht, Größe und Gesundheitszustand als auch Zeit und Ort der Messung zwischen den einzelnen Individuen, sind so gewählt, dass möglichst gleiche Grundvoraussetzungen geschaffen wurden. Betrachtet man die Messergebnisse der einzelnen Individuen kann man bei allen untersuchten Neugeborenen einen Anstieg der Flussgeschwindigkeiten erkennen. Die Werte der dopplersonographisch erfassten Parameter weisen allerdings eine relativ große Spannbreite auf, die ohne pathologisches Korrelat einhergeht. Diese Variabilität wird auch in anderen dopplersonographischen Studien in der Pädiatrie beschrieben (Murat et al. 2005; Bude et al. 1992; Andriani et al. 2001; Lamont et al. 1991; Kusuda et al. 1999). Besonders im Neugeborenen- und Säuglingsalter ist diese stark ausgeprägt, mit zunehmendem Alter scheint sie etwas geringer zu werden (Bude et al. 1992).

Als Ursache wird aufgeführt (Murat et al. 2005; Andriani et al. 2001), dass die Konzentration der Transmitter und Hormone, die auf die Nierendurchblutung wirken, gerade in den ersten Lebenstagen eine große Spannbreite aufweisen (Sigirci et al. 2006). Sie beeinflussen den Widerstand und somit auch die Perfusion des Organs. Dies führt dazu, dass die hämodynamischen Änderungen am Lebensanfang unterschiedlich schnell oder langsam einsetzen (s. auch Kapitel 1.2).

Als weitere mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Messgrößen nennen Lamont et al. (1991) Umstände während der Untersuchung wie nach oder vor der Mahlzeit oder waches bzw. schlafendes Neugeborenes.

Außerdem spielt der Duktus arteriosus eine Rolle. Er wirkt sich je nach Größe, die von Individuum zu Individuum differiert, auf die Perfusion der Niere aus. Er kann zu einer sehr geringen bis retrograden diastolischen Flussgeschwindigkeit führen. Nach dem Schluss des Ductus arteriosus normalisieren sich die Parameter (Visser et al. 1992, Bömelburg et al. 1989). Dies erfolgt beim reifen Neugeborenen mehrheitlich zwischen dem 1. und 3. oder 4. Lebenstag. (Jan et al. 2004; Lim et al. 1992).

In dieser Studie wurde der DA nicht beurteilt, so dass keine Aussage darüber getroffen werden kann, in welchem Maße dieser die Durchblutung der Niere

beeinflusst. Allerdings wurde bei allen Individuen zu jedem Zeitpunkt ein kräftiger diastolischer Blutfluss gemessen und der Anstieg der Flussgeschwindigkeiten war insbesondere auch beim systolischen Fluss zu verzeichnen. Ein hämodynamisch relevanter DA, der einen deutlichen Einfluss auf die Messergebnisse hat, ist somit unwahrscheinlich.

5.1.4 Nierendurchblutung und Nierengröße

Die sonographische Nierenmessung ist als diagnostisches Mittel in der Neonatologie weit verbreitet. Es gibt eine Vielzahl von Studien, die Standardwerte für sonographische Messgrößen veröffentlicht haben (Soyupak et al. 2001; Schmidt et al. 2004). Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit ihnen überein.

In der vorliegenden Arbeit war bei den Messungen die linke Niere etwas größer als die rechte Niere. Da der Größenunterschied aber nur 1 mm bzw. 1 ml beträgt, ist es fraglich, ob es sich um einen echten Seitenunterschied handelt. Auch die Angaben in der Literatur sind hierzu nicht einheitlich (Dinkel et al. 1985; Shin et al. 2007; Chen et al. 2002; Konus et al. 1998).

In dieser Studie wurde zwischen dem ersten und dritten Lebenstag eine signifikante Größenzunahme von Nierenlänge und Volumen gemessen. Im Mittel beträgt diese 2.5 mm bzw. 1.5 ml. Andere Studien, die die Nierengröße innerhalb dieser kurzen Zeitspanne untersuchen, liegen nicht vor. Somit kann keine eindeutige Aussage gemacht werden, wie repräsentativ das vorliegende Ergebnis ist.

Die positive Korrelation zwischen Nierenlänge und -volumen und den Flussgeschwindigkeiten verdeutlicht den Zusammenhang zwischen anatomischer Größe der Niere und der Durchblutung. Andere Studien, die beide Parameter untersuchen, konnten nicht gefunden werden.

In dieser Arbeit kann nicht eindeutig dargestellt werden, ob der Anteil der Nierendurchblutung prozentual am HZV ansteigt oder nur proportional zum Volumen, da das HZV oder die Durchblutung anderer Organe nicht beurteilt wurde. Aufgrund der oben erörterten physiologischen Umstellungen ist es wahrscheinlich, dass die Durchblutung auch prozentual gesehen stärker ansteigt.

Eine Korrelation mit dem G.A., dem Geburtsgewicht und der Größe konnte nicht gefunden werden. Dies kann durch die homogene Studienpopulation erklärt werden. Andere Studien konnten beim Vergleich von unterschiedlichen Gruppen Neugeborener einen Zusammenhang zwischen den Flussgeschwindigkeiten und G.A., Gewicht und Größe beschreiben, wobei höhere G.A., Gewicht und Größe mit erhöhten Flussgeschwindigkeiten einhergingen (Pezatti et al. 1998; Bömelborg et al. 1988; Glickstein et al. 1994; Friedman et al. 1991).

In folgender Tabelle werden dopplersonographisch bestimmte Perfusionsparameter der Nierenarterie im Neugeborenen- und Säuglingsalter beim gesunden Kind im Überblick dargestellt.

Tab.7: Dopplersonographisch gemessene Parameter beim gesunden Neugeborenen und Säugling

G.A. (SSW)	Zeit d. Messung	Vsys cm/s	Vdias cm/s	Vmean cm/s	PI	RI	Autor
IU (reif)	3-7h pränatal			9.7 +3.8	2.14 +0.5		Kempley et al. 1996
reif	3-7h			9.5 +0.9	2.14 +0.9		
	20-24h			11**	2.1**		
	5.d			15**	1.9**		
reif	0-12 h	44.1	9.6			0.77	Ilves et al. 2008
	12-24 h	46	10.5			0.77	
	24-36 h	44.8	11.3			0.74	
	36-72 h	47	12.4			0.74	
	72-120 h	47.7	13.8			0.7	
reif	1. d	21.2 +7					Lamont et al. 1991
	3. d	21.2 +7					
reif	2. d	35					Veille et al. 1998
	6. w	65**					
	12 m.	70**					
reif AGA	4.d	41.1 +10.3	8.4 +2.4	18.1 +4.1	1.84 +0.46	0.78 +0.06	Stavel et al. 2004

Fortsetzung Tab.7:

G.A. (SSW)	Zeit d. Messung	Vsys cm/s	Vdias cm/s	Vmean cm/s	PI	RI	Autor
39-42	4.d			29 +-1.2			Pezzati et al. 1998
reif	1.d	43.6 +-6.5	7.09 +-2.13	16.7 +-2.6		0.82 +-0.06	Pokharel et al. 1997
	3.d	44 +-6.3	6.96 +-3.08	17.6+-4.4		0.85 +-0.06	
	5.d	44.4 +-6.3	7.72 +-2.81	19.8 +-3.5		0.82 +-0.07	
reif	8h-8d			22.2			Visser et al. 1992
reif	0-1 m				1.21- 1.52 1.24- 1.57	0.71- 0.76 0.68- 0.75	Scholbach et al. 1996*
IU	3.Trim					0.67- 0.88	Andriani et al. 2001
reif	0-1 m					0.57-0.9	
	1-3 m					0.6-0.84	
	3-6 m					0.65- 0.75	
	0-4 m					0.71 (0.58- 0.85)	Bude et al. 1992
39+-1	1-145 d.	59 +-13 58 +-13	8.9+-2.4 9.5+-2.4	29+-5 28+-4		0.85 +-0.06	Bömelburg et al. 1988*
reif	0-1 m	44.1 +-3.6	11.8 +-1	24.9 +-2		0.71	Okada et al. 2001
	1-12 m	39.7 +-2	10.8 +-0.7	22.4 +-1.6		0.74	

Fortsetzung Tab.7:

G.A. (SSW)	Zeit d. Messung	Vsys cm/s	Vdias cm/s	Vmean cm/s	PI	RI	Autor
reif	0-12m	51.5 +-13.4	8.7 +-5	18.7 +-5		0.82 +-0.11	Deeg et al. 2003
	1-6 y.	71.3 +-13.5	20.3 +-6.3	32.2 +-6.6		0.71 +-0.08	
	6-12y.	80 +-18	23 +-7.7	34.2 +-9.2		0.71 +-0.09	
	12-18y	80.7 +-13.7	24.9 +-6.2	35.1 +-7.8		0.69 +-0.06	

Ist ein Wert angegeben, handelt es sich um den Mittelwert +-SD, bei zwei Werten um den minimalen und maximalen Wert. Min –Max

* = hier werden die Werte für rechte und linke Niere getrennt angegeben, wobei der erste Wert der rechten und der zweite Wert der linken Niere entspricht.

**= diese Werte sind in der jeweiligen Studie nur im Diagramm dargestellt, so dass es sich nur um Schätzwerte handelt.

5.2 Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse bei den dargestellten Messwerten

In den vorherigen Kapiteln wurde aufgezeigt, dass es nicht immer einheitliche Ergebnisse und Meinungen bezüglich klinischer Fragestellungen in der Sonographie und Dopplersonographie gibt. Einige Ursachen wurden dazu bereits erörtert.

Im folgenden Kapitel werden nun allgemeine Probleme der Sonographie beleuchtet. Insbesondere sollen dabei Aspekte berücksichtigt werden, die zu unterschiedlichen Messergebnissen innerhalb einer Studie oder zwischen unterschiedlichen Studien führen können. Dies hilft zu verstehen, warum es zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann (Kapitel 5.1.4) und ist zur Interpretation der verschiedenen Studien notwendig. Zusätzlich können so beeinflussbare Faktoren, die zu möglichen Messfehlern beitragen, eliminiert werden.

5.2.1 Allgemeine Fehlerquellen in der Sonographie beim Neugeborenen

Die Sonographie des Neugeborenen wird im Vergleich zum Erwachsenen dadurch

erschwert, dass Säuglinge den Atem nicht anhalten können (Deeg et al. 2003; Christophe et al. 1986; Michel et al. 2004). Bei verstärkter Atemanstrengung kann es zu einer Abweichung der Blutverteilung in den abdominellen Arterien kommen und dadurch zu unterschiedlichen Messwerten in der dopplersonographischen Untersuchung (Weir et al. 1995). Auch Arrhythmien erschweren die Ableitung des Dopplersignals (Rademacher 2003). Die Herzfrequenz und der systemische Druck können die Messwerte beeinflussen (Pozniak et al. 1988; Mostbeck et al. 1990).

Äußere Faktoren wie überlagernde Luft aus dem Gastrointestinaltrakt, Drainagen, Narben oder Verbände können die sonographische Darstellung der Nieren beeinträchtigen. Druck auf die Niere von außen, beispielsweise durch den Schallkopf, kann zu Messfehlern führen. Auch der Hydratationsstatus und der Füllungsgrad des renalen Sammel Systems und der Blase sowie anatomische Anomalitäten der Nierenlage oder Deformitäten der Wirbelsäule können zu unterschiedlichen Messgrößen führen (Michel et al. 2004; De Sanktis et al. 1998; Rademacher 2003). Da in dieser Untersuchung die Neugeborenen schlafend nach der Mahlzeit untersucht wurden, konnten o.g. Fehlerquellen hier weitestgehend vermieden werden.

5.2.2 Inter- und intraobservative Unterschiede und Messunterschiede zwischen verschiedenen US Geräten

Viele Autoren berichten von unterschiedlichen Ergebnissen in der sonographischen und dopplersonographischen Untersuchung beim Vergleich zwischen zwei oder mehr Personen, die die Untersuchung durchführen (interobservativer Unterschied), oder beim Vergleich mehrerer Messungen einer Person am selben Individuum (intraobservativer Unterschied) (Schmidt et al. 2004; Vujic et al. 2007; Haugen et al. 2004). Dabei weisen Autoren Unterschiede in der Längenbestimmung von mehreren Millimetern (Schmidt et al. 2004; Vujic et al. 2007) bzw. in der dopplersonographischen Untersuchung prozentuale Unterschiede von bis zu 6-8% auf (Haugen et al. 2004; Visser et al. 1992).

Bei einem Nierenwachstum von 2-5 mm pro Jahr (Schlesinger et al. 1991) und in

Anbetracht der geringen Größe des Organs beim Neugeborenen (s. Kapitel 1 und Kapitel 4) können die intra- und interobservativ gemessenen Unterschiede beträchtlich sein (Schlesinger et al. 1991).

Imuta et al. (1997) beschreiben eine gute Reproduzierbarkeit der Flussgeschwindigkeiten in der Dopplersonographie und Gottlieb et al. (1997) werten den RI als von intra- und interobservativen Umständen unabhängigen Index. Sacerdoti et al. (1997) zeigen interobservative Unterschiede bei der RI und PI Bestimmung auf.

Diese inter- und intraobservativen Unterschiede müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Dann aber ist die Sonographie ein reproduzierbares Medium und die Ergebnisse sind gut vergleichbar (Sacerdoti et al. 1997; Baumgartner et al. 1999; Deeg et al. 2003; Weir et al. 1995).

Auch bei Benutzung unterschiedlicher Geräte können verschiedene Ergebnisse erhalten werden, so dass eine Reproduzierbarkeit und der Vergleich verschiedener Arbeiten mit unterschiedlichem Equipment erschwert werden (Sacerdoti et al. 1997; Hoskins 1996).

Zusätzlich ist die Sonographie und Farbdopplersonographie wegen der technischen Verbesserung der Geräte ein immer sensitiveres und spezifischeres Mittel um anatomische Strukturen und hämodynamische Umstände darzustellen (Jansson et al. 1999). Dies führt zwar zu immer genaueren Messergebnissen, erschwert aber den Vergleich älterer und neuerer Studien.

5.2.3 Lageabhängigkeit des Patienten bei der US Messung

Die abdominelle US Untersuchung kann in Bauch-, Rücken- oder Seitenlage durchgeführt werden.

Bei dem Vergleich der Nierenlängenmessungen in verschiedenen Positionen, gibt es Differenzen in den Ergebnissen. Verschiedene Studien von 0-16-Jährigen beschreiben die längste Nierenmessung in Rückenlage und die kürzeste in Bauchlage (De Sanctis et al. 1998; Michel et al. 2004; Carrico et al. 1996). Die

Messunterschiede betragen bis zu 3 mm (De Sanctis et al. 1998).

Gerade bei Neugeborenen und Säuglingen bilden bereits Unterschiede von wenigen Millimetern einen signifikanten Unterschied. Optimalerweise werden die Messwerte deshalb in Bauch- und Rückenlage erfasst (Michel et al. 2004). Verlaufskontrollen sollten immer in der gleichen Position durchgeführt werden (De Sanctis et al. 1998). Vergleichbare Studien über dopplersonographische Messergebnisse liegen nicht vor. Aufgrund der nachgewiesenen Korrelation zwischen Nierengröße und Perfusion kann man mutmaßen, dass auch bei diesen Parametern eine Lageabhängigkeit besteht. Diese Hypothese müsste allerdings durch weitere Untersuchungen belegt werden.

5.2.4 Ort der Messung

Die Flussgeschwindigkeiten nehmen von proximal nach distal ab. So weisen die intraparenchymalen Arterien im Vergleich mit der A. renalis geringere Perfusionsgeschwindigkeiten auf (Stavel et al. 2004; Zibolen 1994; Deeg et al. 2003). Auch bei der Messung innerhalb der A. renalis sind die Flussgeschwindigkeiten, die im proximalen Teil gemessen werden (der Sensor wird wenige Millimeter entfernt von der Abzweigung der A. renalis aus der Aorta platziert), deutlich höher als bei Messungen der Parameter in der Nähe des Hilus (Haugan et al. 2004).

Wichtig ist, dass bei der Evaluation von Messergebnissen und beim Vergleich verschiedener Studien der Ort der Messung berücksichtigt wird. Einige Autoren geben den genauen Ort der Messung nicht an, so dass die Ergebnisse nicht interpretiert werden können.

Um die renale Hämodynamik und eventuelle Änderungen erfassen zu können, ist die dopplersonographische Messung hilusnah am repräsentativsten (Haugan et al. 2004). Die Ergebnisse einiger Studien, die die Flussgeschwindigkeiten der A. renalis in der Nähe der Aorta gemessen haben (s.oben), können so möglicherweise die renale Perfusion nicht adäquat repräsentieren.

5.2.5 Demographische Variationen

Einige Autoren beschreiben Größen- und Wachstumsunterschiede der Niere innerhalb verschiedener Populationen. Zerlin et al. (1994) beschreiben, dass normativ erstellte Daten der schwedischen Population nicht auf die britische Population übertragbar sind. Chen et al. (2002) beschreiben größere Nieren bei Neugeborenen und Kindern afroamerikanischem Ursprungs, verglichen mit kaukasischen Neugeborenen. Zerlin et al. (1994) beschreiben u.a. geographische und sozioökonomische Faktoren, die Einfluss auf das Wachstum nehmen können. Loftus et al. (1998) hingegen messen keinen Größenunterschied der Nieren zwischen asiatischen und weißen Patienten.

Direkte Untersuchungen, die belegen, ob sich diese demographischen Unterschiede auch auf die Perfusionsparameter niederschlagen, sind in der Literatur nicht beschrieben. Da die Größe der Niere mit der Durchblutung eng verknüpft ist, kann man annehmen, dass sich auch hier ein Unterschied findet.

5.2.6 Validität der Widerstandsindizes allgemein

In einigen Studien wird von den Autoren in Frage gestellt, ob man die Validität des RI und PI als Parameter um den RVR widerzuspiegeln gelten lassen kann.

Tublin et al. (1999) bemängeln, dass der RI von den meisten Autoren dem renalen vaskulären Widerstand einfach gleichgesetzt wird, ohne dieses Postulat zu überprüfen. Zwar sehen sie eine Korrelation des RI mit dem RVR, sie sehen aber auch, dass eine Vielzahl anderer Parameter, wie beispielsweise die Herzfrequenz, den RI ebenfalls beeinflussen.

Bardelli et al. (1992) finden keine direkte Korrelation zwischen dem PI und dem RVR, sondern nennen zusätzlich den systemischen Blutdruck als abhängigen Parameter.

Auch Scholbach et al. (2001) beschreiben, dass der RI als alleiniger Parameter nicht verlässlich ist, um die Perfusion eines Organs darzustellen.

Bude et al. (1999) beschreiben den RVR abhängig vom RI und zusätzlich von der Compliance des Gefäßes. Dies wird aber nur in den wenigsten Studien

berücksichtigt.

Diese Überlegungen könnten erklären, warum in klinischen Fragestellungen z.T. unterschiedliche Ergebnisse in den dopplersonographischen Messungen genannt werden.

Wie ist die sonographische und dopplersonographische Untersuchung also einzuordnen?

Beim Vergleich verschiedener Studien bzw. bei Bezugnahme auf Referenzparameter ist darauf zu achten, möglichst gleiche Rahmenbedingungen zu wählen. Beim Vergleich mit anderen Individuen ist wegen der hämodynamischen Änderungen ein möglichst gleiches Alter zu wählen. So kann man eine Vielzahl von Fehlerquellen und Ungenauigkeiten stark eingrenzen. In der Vergangenheit sind diese Faktoren leider oft nicht berücksichtigt worden.

Bei auffälligen Messgrößen ohne klinische Anzeichen einer pathologischen Veränderung muss an oben genannte Ursachen für falsche Messungen gedacht werden. Im Zweifel können wiederholte Messungen ein Ergebnis sichern (Keeogan et al. 1996; Zerlin et al. 2000).

Nach Evaluation verschiedener Studien und Arbeitsgruppen kann die Dopplersonographie als adäquates diagnostisches Mittel in einer Vielzahl klinischer Fragestellungen eingesetzt werden.

6. Fazit

In dieser Arbeit konnten Mittelwerte für die systolische, mittlere und diastolische arterielle Flussgeschwindigkeit in der A. renalis am ersten und dritten Lebenstag beim gesunden Neugeborenen in der dopplersonographischen Untersuchung bestimmt werden. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass es innerhalb der ersten Lebensstage hämodynamische Umstellungen der Niere gibt, die sich in der dopplersonographischen Untersuchung widerspiegeln. Diese können als Antwort auf die wachsenden Aufgaben und die funktionelle und anatomische Reifung der Niere gesehen werden. Die Flussgeschwindigkeit steigt an und der renale Widerstand sinkt. Die Anpassung an die postnatalen Anforderungen von Individuum zu Individuum ist variabel, was sich an der Spannbreite der gemessenen Flussgeschwindigkeiten zeigt.

Evaluierung verschiedener Studienergebnisse (s. Kapitel 5.1) im Hinblick auf dopplersonographische Untersuchungen der Nieren beim Kind haben gezeigt, dass die Ergebnisse und Meinungen bezüglich der physiologischen und pathologischen Messwerte nicht immer einheitlich sind. Ursachen und mögliche Lösungen wurden in Kapitel 5.2 erörtert.

Wie sind die dopplersonographisch ermittelten Referenzparameter im klinischen Alltag einzuordnen?

Die ermittelten Messgrößen können als orientierende dopplersonographische Normalwerte der physiologischen Durchblutung der Niere am Lebensanfang dienen. Aufgrund einer relativ hohen physiologischen Spannbreite sind zwei weitere Faktoren wichtig, die in dieser Arbeit nachgewiesen werden konnten: Die Messgrößen der linken und rechten Niere stimmen überein und bei jedem Neugeborenen kann ein Anstieg der Flussgeschwindigkeiten verzeichnet werden. Somit kann eine seitendifferente Perfusion der Nieren auf einen pathologischen Prozess hinweisen (Riccabona et al. 1993; Kara et al. 2003; Svitac et al. 2002). Bei Verlaufskontrollen können fallende Flussgeschwindigkeiten sowie steigende Widerstandsindizes Anzeichen für eine Störung der Nierenperfusion und somit der

systemischen Hämodynamik sein.

Dies ist die erste Studie, die eine größere Anzahl von Individuen einschließt, um dopplersonographisch hämodynamische Eigenschaften und Änderungen der Niere in den ersten Lebenstagen in einer gesunden Population zu erfassen. Um die genaue Validität der ermittelten Normalwerte in den klinischen Alltag einordnen zu können, müssten weitere Studien bei kranken oder frühgeborenen Neugeborenen durchgeführt werden, die möglichst ähnliche Rahmenbedingungen aufweisen und auf einer mindestens genauso großen Fallzahl basieren.

7. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Titel: Dopplersonographische Normalwerte für Blutflussparameter der Niere bei gesunden Neugeborenen am ersten und dritten Lebenstag

Eingereicht von: **Insa Korten**

Angefertigt an/in: **der medizinischen Fakultät Leipzig,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie**

Betreut von: **Prof. Dr. med. Eva Robel-Tillig**
Ko-Betreuung: **Prof. Dr. med. Roland Pfäffle**

Eingereicht:

Nach der Umstellung vom intra- zum extrauterinen Leben kommt es beim Neugeborenen zu einer Vielzahl von physiologischen Änderungen, um eine adäquate Anpassung an die neuen Umstände zu gewährleisten.

Während der Fetalzeit verläuft die Oxigenierung des Blutes über die Plazenta, auch die homöostatische Regulation und Ausscheidungsfunktion wird von der Plazenta übernommen. Diese Aufgaben werden mit der Geburt auf die Niere des Neugeborenen übertragen. Sie ist nun verantwortlich für die Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- Elektrolyts- und des Säure-Base-Haushaltes, sowie für die Ausscheidung bzw. Resorption wasserlöslicher Stoffe.

Damit die Niere ihre neuen Aufgaben bewältigen kann, kommt es am Lebensanfang zu einem raschen Wachstum der Niere. Zusätzlich steigen der renale Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate, auch der am Herzzeitvolumen (HZV) prozentual gemessene Blutfluss nimmt zu. Der Widerstand der Gefäße sinkt zunehmend. Um die regelrechte Entwicklung der Niere und Ihrer Funktionen zu gewährleisten spielen eine Reihe von Transmittern, Hormonen und Rezeptoren, die vasokonstriktisch und dilatatorisch auf die Niere wirken, eine Rolle.

Obwohl der renale Blutfluß (RBF) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bereits in den ersten Lebenstagen und -wochen steigen, sind sie beim Neugeborenen,

verglichen mit dem älteren Kind oder dem Erwachsenen, sehr niedrig und die Niere ist in dieser Lebensperiode sehr fragil gegenüber Flüssigkeits- und Elektrolytimbalanzen.

Beim reifen, gesunden Neugeborenen sind eine adäquate Nierendurchblutung sowie die Nierenfunktion normalerweise gewährleistet.

Insbesondere aber bei Frühgeborenen, SGA/IUGR Neugeborenen hämodynamischer Instabilität oder bei Gabe von Medikamenten, die die Nierenfunktion beeinflussen können, besteht die Gefahr ein akutes Nierenversagen zu entwickeln, und das ist gerade in dieser Periode eine gefürchtete Komplikation. Eine unzureichende Nierendurchblutung kann ebenfalls erstes Anzeichen einer Hypovolämie sein, welche beim Neugeborenen durch andere, nicht invasive Methoden (bsp. Blutdruckmessung) nur ungenau zu erfassen ist.

So ist die Beurteilung der Nierenfunktion und insbesondere ihrer Durchblutung in dieser Zeit in der Klinik von großer Bedeutung.

Erschwerend kommt hinzu, dass die Urinausscheidung gerade am Anfang des Lebens aus physiologischen Gründen verzögert sein kann. Der Kreatininspiegel im Serum, der sonst als laboranalytischer Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion hinzugezogen werden kann, spiegelt beim Neugeborenen oft den Wert der Mutter wider. Die Möglichkeiten, die Nierenfunktion beim Neugeborenen zu überprüfen, sind somit gegenüber dem älteren Kind und dem Erwachsenen deutlich eingeschränkt.

Die Sonographie und Dopplersonographie ist in der Neonatologie eine vielgenutzte diagnostische Möglichkeit. Sie ist nicht invasiv und zeigt keine Strahlenbelastung. Sie ist gut reproduzierbar, kostengünstig und in den meisten Kliniken schnell verfügbar. Die Niere lässt sich beim Neugeborenen meist einfach und gut sichtbar darstellen und mit der dopplersonographischen Untersuchung kann man zusätzlich die Durchblutung untersuchen.

Die dopplersonographische Untersuchung ist somit eine verlässliche Methode, die Durchblutung der Niere beim Neugeborenen zu beurteilen und Rückschlüsse auf die Funktion zu ziehen, da die häufigsten Ursachen prärenalen Ursprungs sind.

Ziel dieser Studie war es, Normalwerte der Flussgeschwindigkeiten der A. renalis

beim reifen, gesunden Neugeborenen zu erstellen.

Untersucht wurden 50 reife und gesunde Neugeborene. Es wurden die systolische, diastolische und mittlere Flussgeschwindigkeit erfasst, sowie der Widerstandsindex und der Pulsatilitätsindex ermittelt, der Resistanceindex Ratio (RIR) errechnet. Die Messungen wurden bei allen Probanden jeweils am ersten und dritten Lebenstag durchgeführt. Neben der Erstellung von Normalwerten wurde so untersucht, ob eine Änderung der Parameter zwischen den beiden Untersuchungen zu verzeichnen war. Auch die sonographischen Längen- und Volumenmaße der Niere wurden bestimmt und die Korrelation zwischen Nierengröße und Nierendurchblutung untersucht.

Die Mittelwerte (SD) der dopplersonographisch erfassten Ergebnisse am ersten Lebenstag betragen: V_{sys} : 43 (10.5), V_{dias} 9.5 (2), V_{mean} : 20 (4), RI 0.8 (0.06), PI 1.7 (0.4).

Die Mittelwerte (SD) der dopplersonographisch erfassten Ergebnisse am dritten Lebenstag betragen: V_{sys} : 49.5 (10), V_{dias} 10.5 (2.3), V_{mean} 23.4 (4.5), RI 0.8 (0.05), PI 1.7 (0.3)

Die sonographische Nierenmessung am ersten Tag betrug (in mm bzw. ml): Länge 41.5 (3.5), Volumen 11.5 (2.5) und am dritten Tag: Länge 43 (4.1), Volumen 12.5 (6.5) rechte Niere, 13 (5.8) linke Niere.

Zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen wurde kein Unterschied gemessen. Auch die dopplersonographischen Untersuchungen der linken und rechten Niere zeigten keinen Unterschied. Alle drei Flussgeschwindigkeiten zeigten einen signifikanten Anstieg zwischen dem 1. und 3. Lebenstag. PI und RI änderten sich nicht, Nierenlänge und Nierenvolumen nahmen zu.

Eine Korrelation von G.A., Körpergewicht oder Körperlänge mit den gemessenen Flussgeschwindigkeiten konnte nicht gefunden werden. Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen Nierenvolumen und Nierenlänge und besonders der systolischen Flussgeschwindigkeit.

Es wurde eine relativ große Spannbreite der Parameter zwischen den einzelnen Individuen gemessen, obwohl das Studienkollektiv eine sehr homogene Gruppe darstellte.

Wie kann man die ermittelten Messergebnisse nun einordnen?

Es konnten Normalwerte für alle gemessenen Parameter erstellt werden. Diese können im klinischen Alltag hinzugezogen werden um Fragestellungen in der Neonatologie zu beantworten, wie beispielsweise der systemischen Hämodynamik, Hypovolämie oder der Funktion der Niere bis zum akuten Nierenversagen.

Da die Nierenfunktion am Lebensanfang sehr fragil ist und es weniger Möglichkeiten gibt Durchblutung und Funktion der Niere beim Neugeborenen zu kontrollieren (s.o.), haben die Messwerte bei dieser Patientengruppe eine besondere Bedeutung.

Die Messergebnisse zeigen auch in dieser homogenen Gruppe eine relativ große Spannbreite. Es gilt somit zusätzlich zu berücksichtigen, dass die Parameter zwischen rechter und linker Niere beim einzelnen Probanden weitestgehend übereinstimmen und bei allen untersuchten Neugeborenen ein Anstieg der Flussgeschwindigkeiten verzeichnet werden konnte.

Der gemessene Anstieg der Nierendurchblutung innerhalb der ersten Lebenstage korreliert gut mit dem steigenden renalen Blutfluss und den zunehmenden Aufgaben der Niere (s.o.).

Ein Abfall der Parameter im zeitlichen Verlauf weist, ebenso wie differierende Messwerte zwischen der linken und rechten Niere, auf einen pathologischen Prozess hin.

Dies ist die erste Studie, die eine so große Anzahl an Neugeborenen mit möglichst homogenen Voraussetzungen untersucht und Normalwerte erstellt und die die dopplersonographische Untersuchung zu zwei verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt und somit den hämodynamischen Verlauf beurteilt.

8. Literaturverzeichnis

Akinbi H, Abbasi S, Hilpert PL, Bhutani VK (1994) Gastrointestinal and renal blood flow velocity profile in neonates with birth asphyxia. *J Pediatr* 125(4):625-7

Amann K, Benz K (2011) Klinische Relevanz der reduzierten Nephronenzahl. *Klin Pädiatr* 223(Suppl 1):18-26

Andreoli SP (2004) Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 28(2):112-23

Andriani G, Persico A, Tursini S, Ballone E, Cirotti D, Lelli Chiesa P (2001) The renal-resistive index from the last 3 months of pregnancy to 6 months old. *BJU Int* 87(6):562-4

Aperia A, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterström R (1981) Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. *Acta Paediatr Scand.* 70(2):183-7

Aperia A, Broberger O, Erin P, Joelsson I (1977) Renal hemodynamics in the perinatal period. A study in lambs. *Acta Physiol Scand* 99(3):261-9

Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, Carlo W, Ambalavanan N (2009) Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 24(5):991-7

Awad H, El-Safty I, El-Barbary M, Imam S (2002) Evaluation of renal glomerular and tubular functional and structural integrity in neonates. *AM J Med Sci.* 324(5):261-6

Babcock DS, Patriquin H, LaFortune M, Dautat M (1996) Power doppler sonography: basic principles and clinical applications in children. *Pediatr Radiol* 26(2):109-1

Bardelli M, Jensen G, Volkmann R, Caidahl K, Aurell M (1992) Experimental variations in renovascular resistance in normal man as detected by means of ultrasound. *Eur J Clin Invest* 22(9):619-24

Bauer K, Speer C (2009) Neonatologie. In: Speer, Gahr Pädiatrie. 3.Auflage Springer 140-42

Baumgartner I, Behrendt P, Rohner P, Baumgartner RW (1999) A validation study on the intraobserver and interobserver reproducibility of renal artery duplex ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 25(2):225-31

Blackburn ST (1994) Renal function in the neonate. *J Perinat Neonatal Nurs* 8(1):37-47

- Bömelburg T, Jorch G (1989) Abnormal blood flow patterns in renal arteries of small preterm infants with patent ductus arteriosus detected by Doppler ultrasonography. *Eur J Pediatr*. 148(7):660-4
- Bömelburg T, Jorch G (1988) Investigations of renal artery blood flow velocity in preterm and term neonates by pulsed Doppler ultrasonography. *Eur J Pediatr* 147(3):283-7
- Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteijn EM (2010) Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol*. 25(10):2107-13
- Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U (2006) Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf*. 29(5):397-41
- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W (2001) Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *Am J Roentgenol*. 176(2):289-96
- Bude RO, Rubin JM (1999) Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. *Radiology*. 211(2):411-7
- Bude RO, DiPietro MA, Platt JF, Rubin JM, Miesowicz S, Lundquist C (1992) Age dependency of the renal resistive index in healthy children. *Radiology* 184(2):469-73
- Carrico CW, Zerlin JM (1996) Sonographic measurement of renal length in children: does the position of the patient matter? *Pediatr Radiol* 26(8):553-5
- Chen JJ, Pugach J, Patel M, Luisiri A, Steinhardt GF (2002) The renal length nomogram: multivariable approach. *J Urol* 168(5):2149-52
- Chiara A, Chirico G, Comelli L, De Vecchi E, Rondini G (1990) Increased renal echogenicity in the neonate. *Early Hum Dev* 22(1):29-37
- Christophe C, Cantraine F, Bogaert C, Coussement C, Hanquinet S, Spehl M, Perlmutter N (1986) Ultrasound: a method for kidney size monitoring in children. *Eur J Pediatr* 145(6):532-8
- Chiardelli V, Rizzo N, Farina A, Vitarelli M, Boni P, Bovicelli L (2001) Prenatal evaluation of fetal renal function based on serum beta(2)-microglobulin assessment. *Prenat Diagn* 21(7):586-8
- Cleary GM, Higgins ST, Merton DA, Cullen JA, Gottlieb RP, Baumgart S (1996) Developmental changes in renal artery blood flow velocity during the first three weeks of life in preterm neonates. *J Pediatr* 129(2):251-7

- Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C (1987) Cardiovascular effects of patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr* 111(4):579-87
- Cuzzolin L, Fanos V, Pinna B, di Marzio M, Perin M, Tramontozzi P, Tonetto P, Cataldi L (2006) Postnatal renal function in preterm newborns: a role of diseases, drugs and therapeutic interventions. *Pediatr Nephrol* 21(7):931-8
- Deeg KH, Wörle K, Wolf A (2003) Dopplersonographische Bestimmung von altersabhängigen Normalwerten der Flussgeschwindigkeiten und des Resistance-Index in Nierenarterien gesunder Kinder. *Ultraschall Med* 24(5):312-22
- Delorme S (2005) Physikalische und technische Grundlagen. In: Delorme, Debus, Klaus-Vitoid *Sonographie*. 2.Auflage, Thieme 2-18
- De Sanctis JT, Connolly SA, Bramson RT (1998) Effect of patient position on sonographically measured renal length in neonates, infants, and children. *Am J Roentgenol* 170(5):1381-3
- Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H (1985) Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol* 15(1):38-43
- Dinkel E, Peters H, Dittrich M (1983) Sonographische Diagnostik bei Harntransportstörungen im Kindesalter. *Ultraschall Med* 4(3):166-73
- Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S (2009) The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant* 24(1):142-8
- Dunnill MS, Halley W (1972) Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J Pathol* 110(2):113-21
- Drukker A, Guignard JP (2002) Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 14(2):175-82
- Drukker A, Goldsmith DI, Spitzer A, Edelmann CM Jr., Blaufox MD (1980) The renin angiotensin system in newborn dogs: developmental patterns and response to acute saline loadings. *Pediatr Res*.14(4 Pt 1):304-7
- Edelmann CM, Barnett HL, Troupkou V (1960) Renal concentrating mechanisms in newborn infants. Effekt of dietary protein and water content, role of urea, and responsiveness to antidiuretic hormone. *J Clin Invest* 39:1062-9
- el-Dahr SS, Dipp S, Yosipiv IV, Baricos WH (1996) Bradykinin stimulates c-fos expression, AP-1-DNA binding activity and proliferation of rat glomerular mesangial cells. *Kidney Int* 50(6):1850-5

Evans DH, Barrie WW, Asher MJ, Bentley S, Bell PR (1980) The relationship between ultrasonic pulsatility index and proximal arterial stenosis in a canine model. *Circ Res* 46(4):470-5

Fanaroff JM, Fanaroff AA (2006) Blood pressure disorders in the neonate: Hypotension and hypertension. *Semin Fetal neonatal med* 11(3):174-81

Fiselier TJ, Lijnen P, Monnens L, van Munster P, Jansen M, Peer P (1983) Levels of renin, angiotensin I and II, angiotensin-converting enzyme and aldosterone in infancy and childhood. *Eur J Pediatr* 141(1):3-7

Fiselier T, Monnens L, van Munster P, Jansen M, Peer P, Lijnen P (1984) The renin-angiotensin-aldosterone system in infancy and childhood in basal conditions and after stimulation. *Eur J Pediatr* 143(1):18-24

Fish PJ (1999) Ultrasonic investigation of blood flow. *Proc Inst Mech Eng H* 213(3):169-80.

Fogo A, Yoshida Y, Yared A, Ichikawa I (1990) Importance of angiogenic action of angiotensin II in the glomerular growth of maturing kidneys. *Kidney Int* 38(6):1068-74

Friedman DM, Schacht RG (1991) Doppler waveforms in the renal arteries of normal children. *J Clin Ultrasound* 19(7):387-92

Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G (2000) Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 15(1-2):119-24

Giapros V, Papadimitriou P, Challa A, Andronikou S (2007) The effect of intrauterine growth retardation on renal function in the first two months of life. *Nephrol Dial Transplant* 22(1):96-103

Giapros V, Drougia A, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S (2006) Kidney growth in small-for-gestational-age infants: Evidence of early accelerated renal growth. *Nephrol Dial Transplant* 21(12):3422-7

Glickstein JS, Rutkowski M, Schacht R, Friedman D (1994) Renal blood flow velocity in neonates with and without umbilical artery catheters. *J Clin Ultrasound* 22(9):543-50

Goldstein A (1993) Overview of the physics of US. *Radiographics* 13(3):701-4.

Gordon I, Riccabona M (2003) Investigating the newborn kidney: update on imaging techniques. *Semin Neonatol* 8(4):269-78

Greene ER, Venters MD, Avasthi PS, Conn RL, Jahnke RW (1981) Noninvasive characterization of renal artery blood flow. *Kidney Int* 20(4):523-9

- Grunert D, Schöning M, Rosendahl W (1990) Renal blood flow and flow velocity in children and adolescents: duplex Doppler evaluation. *Eur J Pediatr* 149(4):287-92
- Gruskin AB, Edelmann CM Jr., Yuan S (1970) Maturational changes in renal blood flow in piglets. *Pediatr Res* 4(1):7-13
- Grady EF, Sechi LA, Griffin CA, Schambelan M, Kalinyak JE (1991) Expression of AT2 receptors in the developing rat fetus. *J Clin Invest* 88(3):921-33
- Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR (2008a) Relationship between blood pressure and blood flow in newborn preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93(1):F29-32
- Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR (2008b) Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res* 63(1):89-94
- Guignard JP, Drukker A (1999) Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics* 103(4):e49
- Guignard JP, Torrado A, Da Cunha O, Gautier E (1975) Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr* 87(2):268-72
- Guillery EN, Porter CC, Page WV, Jose PA, Felder R, Robillard JE (1993) Developmental regulation of the alpha 1B-adrenoceptor in the sheep kidney. *Pediatr Res* 34(2):124-8
- Hadeed A, Siegel SR (1984) Plasma renin activity after birth and in the early newborn period. *Am J Perinatol* 1(4):285-7
- Haller JO, Berdon WE, Friedman AP (1982) Increased renal cortical echogenicity: a normal finding in neonates and infants. *Radiology* 142(1):173-4
- Han BK, Babcock DS (1985) Sonographic measurements and appearance of normal kidneys in children. *Am J Roentgenol* 145(3):611-6
- Haugen G, Godfrey K, Crozier S, Hanson M (2004) Doppler blood flow velocity waveforms in the fetal renal arteries: variability at proximal and distal sites in the right and left arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(6):590-3
- Heilbron DC, Holliday MA, al-Dahwi A, Kogan BA (1991) Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr nephrol* 5(1):5-11
- Heymann MA, Iwamoto HS, Rudolph AM (1981) Factors affecting changes in the neonatal systemic circulation.
- Holechek MJ (2003a) Glomerular filtration: an overview. *Nephrol Nurs J* 30(3): 285-290

- Holechek MJ (2003b) Renal hemodynamics: an overview. *Nephrol Nurs J* 30(4):441-446
- Horster M, Kemler BJ, Valtin H (1971) Intracortical distribution of number and volume of glomeruli during postnatal maturation. *J Clin Invest* 50(4):796-800
- Hoskins PR (1996) Accuracy of maximum velocity estimates made using Doppler ultrasound systems. *Br J Radiol* 69(818):172-7
- Hotoura E, Argyropoulou M, Papadopoulou F, Giapros V, Drougia A, Nikolopoulos P, Andronikou S (2005) Kidney development in the first year of life in small-for gestational-age preterm infants. *Pediatr Radiol* 35(10):991-4
- Hricak H, Slovis TL, Callen CW, Callen PW, Romanski RN (1983) Neonatal kidneys: sonographic anatomic correlation. *Radiology* 147(3):699-702
- Ilves P, Lintrop M, Talvik I, Muug K, Asser K, Maie V, (2008) Developmental changes in cerebral and visceral blood flow velocity in healthy neonates and infants. *J ultrasound Med* 27(2):199-207
- Imuta N, Kinoshita N, Etani H, Yagita Y, Nukada T (1997) The reproducibility of color Doppler duplex sonography in the measurement of renal arterial blood velocity. *Ultrasound Med Biol* 23(6):813-9
- Iura T, Makinoda S, Miyazaki S, Jujita S, Inoue H, Hirosaki N, Imafuku N (2003) Prenatal diagnosis of the hemodynamics of fetal renal disease by color doppler ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 18(3):148-53
- Iura T, Makinoda S, Fujita S, Matsuzawa S, Waseda T, Ohshima K, Tomizawa H (2005) Analysis of renal artery hemodynamics in normal fetuses using the color doppler method. *Fetal Diagn Ther* 20(2):86-90
- Iwamoto HS, Oh W, Rudolph AM (1985) Renal metabolism in fetal and newborn sheep. *Pediatr Res* 19(7):641-4
- Jan SL, Hwang B, Fu YC, Chi CS (2004) Prediction of ductus arteriosus closure by neonatal screening echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 20(5):349-56
- Jansson T, Persson HW, Lindström K (1999) Estimation of blood perfusion using ultrasound. *Proc Inst Mech Eng H* 37(5):343-53
- Jasso Gutiérrez L, Falcón Dias O, Casimiro Pantoja B (1977) Glomerular filtration rate in newborn infants with idiopathic respiratory insufficiency syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 34(2):271-281
- Jensen BL, Stubbe J, Madsen K, Nielsen FT, Skott O (2004) The renin-angiotensin system in kidney development: role of COX-2 adrenal steroids. *Acta Physiol Scand* 181(4):549-559

Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH, Brenner JI, Lang P, Dooley KJ, Ellison RC (1983) Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 72(6):864-71

Jose PA, Fildes RD, Gomez RA, Chevalier RL, Robillard JE (1994) Neonatal renal function and physiology. *Curr Opin Pediatr* 6(2):172-7

Jose PA, Slotkoff LM, Montgomery S, Calcagno PL, Eisner G (1975) Autoregulation of renal blood flow in the puppy. *Am J Physiol* 229(4):983-8

Kakinuma Y, Sugiyama F, Taniguchi K, Horiguchi H, Ogata T, Murakami K, Yagami K, Fukamizu A (1999) Developmental stage-specific involvement of angiotensin in murine nephrogenesis. *Pediatr Nephrol* 13(9):792-9

Kara SA, Noyan V, Karadeniz Y, Yücel A, Altinok D, Bayram M (2003) Resistance index in fetal interlobar renal artery with renal pelvic dilatation up to 10 mm. *J Clin Ultrasound* 31(2):75-9

Keller MS (1989) Renal Doppler sonography in infants and children. *Radiology* 172(3):603-4

Keller C (2007) Die normale Niere. In: Keller Geberth Praxis der Nephrologie. 2.Auflage Springer 2-12

Keogan MT, Kliwer MA, Hertzberg BS, DeLong DM, Tupler RH, Carroll BA (1996) Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 199(1):165-9

Konus OL, Ozdemir A, Akkaya A, Erbas G, Celik H, Isik S (1998) Normal liver, spleen, and kidney dimensions in neonates, infants, and children: evaluation with sonography. *Am J Roentgenol* 171(6):1693-8

Krensky A, Reddish J, Teele R (1983) Causes of increased renal echogenicity in pediatric patients. *Pediatrics* 72(6):840-846

Krüger C, Rauh M, Dörr HG (1998) Immunoreactive renin concentrations in healthy children from birth to adolescence. *Clin Chim Acta* 274(1):15-27

Kusuda S, Kim TJ, Miyagi N, Shishida N, Iitani H, Tanaka Y, Yamairi T (1999) Postnatal change of renal artery blood flow velocity and its relationship with urine volume in very low birth weight infants during the first month of life. *J Perinat Med* 27(2):107-11

Kuzmic AC, Brkljacic B, Ivankovic D, Galesic K (2000) Doppler sonographic renal resistance index in healthy children. *Eur Radiol* 10(10):1644-8

Lamont AC, Hall HS, Thompson JR, Evans DH (1991) Doppler ultrasound studies in renal arteries of normal newborn babies. *Br J Radiol* 64(761):413-6

Lamont AC, Pelmore JM, Thompson JR, Norton-Wayne L (1990) Ultrasound assessment of liver and kidney brightness in infants. Use of the gray-level histogram. *Invest Radiol* 30(4):232-8

Lang F (2005) Niere, Salz-Wasser-Haushalt. In: Silbernagel S, Lang F Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Auflage, Thieme. 92ff.

Lim GY, Jang HS, Lee EJ, Lim YS, Jung SE, Lee JM, Park SH (1999) Utility of the resistance index ratio in differentiating obstructive from nonobstructive hydronephrosis in children. *J Clin Ultrasound* 27(4):187-93

Lim MK, Hanretty K, Houston AB, Lilley S, Murtagh EP (1992) Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping. *Arch Dis Child* 67(10 Spec No):1217-8

Lin GJ, Cher TW (1997) Renal vascular resistance in normal children- a color Doppler study. *Pediatr Nephrol* 11(2):182-5

Locatelli A, Vergani P, Toso L, Verderio M, Pezzullo JC, Ghidini A (2004) Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 269(2):130-3

Loftus WK, Gent RJ, LeQuesne GW, Metreweli C (1998) Renal length in Chinese children: sonographic measurement and comparison with western data. *J Clin Ultrasound* 26(7):349-52

Lucas SR, Costa Silva VL, Miraglia SM, Zaladek Gil F (1997) Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr Nephrol* 11(6):719-23

Luciano R, Gallini F, Romagnoli C, Papacci P, Tortorolo G (1998) Doppler evaluation of renal blood flow velocity as a predictive index of acute renal failure in perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr* 157(8):656-60

Lumbers EJ, Stevens AD (1987) The effects of furosemide, saralasin and hypotension on fetal plasma renin activity and fetal renal function. *J Physiol* 393:479-90

Magann EF, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Chauhan SP, Morrison JC (2010) Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res* 36(2):268-7

Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I (2000) Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 58(2):770-3

- Mari G, Kirshon B, Abuhamad A (1993) Fetal renal artery flow velocity waveforms in normal pregnancies and pregnancies complicated by polyhydramnios and oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 81(4):560-4
- Mesrobian HG, Laud PW, Todd E, Gregg DC (1998) The normal kidney growth rate during year 1 of life is variable and age dependent. *J Urol* 160(3 Pt 2):989-93
- Michel SC, Forster I, Seifert B, Willi UV, Huisman TA (2004) Renal dimensions measured by ultrasonography in children: variations as a function of the imaging plane and patient position. *Eur Radiol* 14(8):1508-12
- Moore TR, Longo J, Leopold GR, Casola G, Gosink BB (1989) The reliability and predictive value of an amniotic fluid scoring system in severe second-trimester oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 73(5 Pt 1):739-42
- Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D (1990) Effect of heart rate on Doppler measurements of resistive index in renal arteries. *Radiology* 175(2):511-3
- Murat A, Akarsu S, Ozdemir H, Yildirim H, Kalender O (2005) Renal resistive index in healthy children. *Eur J Radiol* 53(1):67-71
- Nakamura KT, Matherne GP, McWeeny OJ, Smith BA, Robillard JE (1987) Renal hemodynamics and functional changes during the transition from fetal to newborn life in sheep. *Pediatr Res* 21(3):229-34
- Nelson TR, Pretorius DH (1988) The Doppler signal: where does it come from and what does it mean? *AM J Roentgenol* 151(3):439-47
- Nolte S, Mueller B, Pringsheim W (1991) Serum alpha1-microglobulin and beta2-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol* 5(5):573-7
- Noori S, Seri I (2005) Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period 81(5):399-404
- Norris CS, Barnes RW (1984) Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res* 36(3):230-6
- Oberleithner H, Greger R (2005) Niere. In: Detjen Speckmann Hescheler Physiologie. 4.Auflage Urban und Fischer Elsevier 519-529
- Okada T, Yoshida H, Iwai J, Matsunaga T, Yoshino K, Ohtsuka Y, Kouchi K, Tanabe M, Ohnuma N (2001) Pulsed Doppler sonography of the hilar renal artery: differentiation of obstructive from nonobstructive hydronephrosis in children. *J Pediatr Surg* 36(3):416-20

- Olbing H, Blaufox MD, Aschinberg LC, Silkalns GI, Bernstein J, Spitzer A, Edelmann CM Jr. (1973) Postnatal changes in renal glomerular blood flow distribution in puppies. *J Clin Invest* 52(11):2885-95
- Oz AU, Holub B, Mendilcioglu I, Mari G, Bahado-Singh RO (2002) Renal artery Doppler investigation of the etiology of oligohydramnios in postterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 100(4):715-8
- Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J (2007) Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 22(2):249-57
- Pezzati M, Danesi G, Pozzessere A, Cosenza EB, Rubaltelli FF (1998) Renal blood flow velocity in preterm and term neonates during the fourth day of life: changes in relation to gestational age and birth weight. *Biol Neonate* 73(1):19-23
- Platt JF (1997) Doppler ultrasound of the kidney. *Semin Ultrasound CT MR* 18(1):22-32
- Pohl M, Bhatnagar V, Mendoza SA, Nigam SK (2002) Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract. *Kidney Int* 61(1):10-9
- Pokharel RP, Uetani Y, Tsuneishi S, Nakamura H (1997) Neonatal renal artery blood flow velocities using color Doppler ultrasonography. *Kobe J Med Sci* 43(1):1-12
- Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, Vandewynckele E, Croes K, Martens F (2008) Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta* 396(1-2):49-55
- Pozniak MA, Kelcz F, Stratta RJ, Oberley TD (1988) Extraneous factors affecting resistive index. *Invest Radiol* 23(12):899-904
- Pruggmayer M, Terinde R (1989) Fetales Nieren-Screening: Wachstumskurven und Indizes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 49(8):705-10
- Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M (2009) The kidney from prenatal to adult life: perinatal programming and reduction of number of nephrons during development. *Am J Nephrol* 30(2):162-70
- Radermacher J (2003) Sonographie der Nieren und Nierengefäße. Teil 2: Fokale Ultraschallbefunde, Doppler- und Farbdopplersonographie. *Internist (Berl)* 44(10):1413-1431
- Rajapakse NW, Sampson AK, Eppel GA, Evans RG (2005) Angiotensin II and nitric oxide in neural control of intrarenal blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289(3):R745-54

Riccabona M (2002) Potential of modern sonographic techniques in paediatric uroradiology. *Eur J Radiol* 43(2):110-21

Riccabona M, Ring E, Fueger G, Petritsch P, Villits P (1993) Doppler sonography in congenital ureteropelvic junction obstruction and multicystic dysplastic kidneys. *Pediatr Radiol* 23(7):502-5

Robel-Tillig E, Knüpfer M, Pulzer F, Vogtmann C (2002) Dopplersonographische Befunde in der Diagnostik des hämodynamisch wirksamen Ductus Arteriosus. *Z Geburtshilfe Neonatol* 206(2):51-6

Robel-Tillig E (2009) Dopplersonographische Untersuchungen der neonatalen kardialen Hämodynamik. In: Robel-Tillig Dopplersonographie in der Neonatologie Springer 49

Robillard JE, Weitzman RE, Burmeister L, Smith FG Jr. (1981) Developmental aspects of the renal response to hypoxemia in the lamb fetus. *Circ Res* 48(1):128-38

Robillard JE, Guillery EN, Segar JL, Merrill DC, Jose PA (1993) Influence on renal nerves on renal function during development. *Pediatr Nephrol* 7(5):67-71

Rodriguez G, Ventura P, Samper MP, Moreo L, Sarria A, Pérez-González JM (2000) Changes in body composition during the initial hours of life in breast-fed healthy term newborns. *Biol Neonate* 77(1):12-6

Rosenbaum DM, Korngold E, Teele RL (1984) Sonographic assessment of renal length in normal children. *Am J Roentgenol* 142(3):467-9

Rubin MI, Bruck E, Rapoport M (1949) Maturation of renal function in childhood; clearance studies. *J Clin Invest* 28(5 Pt. 2):1144-62

Rudolph AM, Heymann MA (1970) Circulatory changes during growth in the fetal lamb. *Circ Res* 26(3):289-99

Rust H (2005) Duplexsonographie der Arterien und Venen. *Intensivmed* 42:280-9

Sacerdoti D, Gaiani S, Buonamico P, Merkel C, Zoli M, Bolondi L, Sabbà C (1997) Interobserver and interequipment variability of hepatic, splenic, and renal arterial Doppler resistance indices in normal subjects and patients with cirrhosis. *J Hepatol* 27(6):986-92

Sampson D, Aramczyk J, Murphy GP (1972) Ultrasonic measurement of blood flow changes in canine renal allografts. *J surg res* 12(6):388-393

Schlesinger AE, Hernandez RJ, Zerlin JM, Marks TI, Kelsch RC (1991) Interobserver and intraobserver variations in sonographic renal length measurements in children. *Am J Roentgenol* 156(5):1029-32

Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, Main KM (2005) Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 68(2):731-40

Schmidt IM, Main KM, Damgaard IN, Mau C, Haavisto AM, Chellakooty M, Boisen KA, Petersen JH, Scheike T, Olgaard K (2004) Kidney growth in 717 healthy children aged 0-18 months: a longitudinal cohort study. *Pediatr Nephrol* 19(9):992-1003

Scholbach T (2001) Changes of renal flow volume in the hemolytic-uremic syndrome- color doppler sonographic investigations. *Pediatr Nephrol* 16(8):644-47

Scholbach T (1996) Doppler studies in normal kidneys of healthy children. *Pediatr Nephrol* 10(2):156-9

Schwartz GJ, Feld LG, Langord DJ (1984) A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 104(6):849-54

Sekar KC, Corff KE (2008) Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *J Perinatol* 28Suppl1:S60-2

Semama DS, Thonney M, Guignard JP, Gouyon JB (1993) Effects of endothelin on renal function in newborn rabbits. *Pediatr Res* 34(2):120-3

Serné EH, Stehouwer CD, ter Maaten JC, ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO (2000) Birth weight relates to blood pressure and microvascular function in normal subjects. *J Hypertens* 18(10):1421-7

Sherry SN, Kramer I (1955) The time of passage of the first stool and first urine by the newborn infant. *J Pediatr* 46(2):158-9

Shin JS, Seo YS, Kim JH, Park KH (2007) Nomogram of fetal renal growth expressed in length and parenchymal area derived from ultrasound images. *J Urol* 178(5):2150-2154

Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L (1983) Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 103(6):979-84

Sigirci A, Hallaç T, Akyncy A, Temel I, Gülcan H, Aslan M, Koçer M, Kahraman B, Alkan A, Kutlu R (2006) Renal interlobar artery parameters with duplex Doppler sonography and correlations with age, plasma renin, and aldosterone levels in healthy children. *Am J Roentgenol* 186(3):828-32

Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro LC Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 188(5):1320-5

Sippell WG, Dörr HG, Bidlingmaier F, Knorr D (1980) Plasma levels of aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, and cortisone during infancy and childhood. *Pediatr Res* 14(1):39-46

Smith FG, Smith BA, Guillery EN, Robillard JE (1991) Role of renal sympathetic nerves in lambs during the transition from fetal to newborn life. *J Clin Invest*. 88(6):1988-94

Solhaug MJ, Bolger PM, Jose PA (2004) The developing kidney and environmental toxins. *Pediatrics* 113(4Suppl):1084-1091

Soyupak SK, Narli N, Yapiciolu H, Satar M, Aksungur EH (2002) Sonographic measurements of the liver, spleen and kidney dimensions in the healthy term and preterm newborns. *Eur J Radiol* 43(1):73-8

Stavel M, Zibolen M, Kolarovszka H, Murgas D (2004) Comparison of Doppler parameters of central versus intraparenchymal renal arteries in physiologically normal newborns. *Pediatr Radiol* 34(7):552-5

Svitac J, Zibolen M, Kliment J, Buchanec J (2002) Renal Doppler ultrasonography in infants with hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 33(3):431-3

Taylor KJ, Burns PN, Woodcock JP, Wells PN (1985) Blood flow in deep abdominal and pelvic vessels: ultrasonic pulsed-Doppler analysis. *Radiology* 154(2):487-93

Tóth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP (2000a) The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol* 14(3):227-39

Tóth-Heyn P, Mosig D, Guignard JP (2000b) Chronic bradykinin receptor blockade modulates neonatal renal function. *Biol Neonate* 77(1):45-9

Tublin ME, Tessler FN, Murphy ME (1999) Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 213(1):258-64

Vade A, Lau P, Smick J, Harris V, Ryva J (1987) Sonographic renal parameters as related to age. *Pediatr Radiol* 17(3):212-5

van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J (1991) Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr* 118(4 Pt 1):621-6

Veille JC, McNeil S, Hanson R, Smith N (1998) Renal hemodynamics: longitudinal study from the late fetal life to one year of age. *J Matern Fetal Investig* 8(1):6-10

Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F (2010) Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 125(5):e1186-9

Vetter K, Gonser M, Kilavuz Ö, Gasiorek-Wiens (2003) Dopplersonographie in der Schwangerschaft. In: Sohn C, Tercanli S, Holzgreve W Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe 2. Auflage Thime, 561

Visser MO, Leighton JO, van de Bor M, Walther FJ (1992) Renal blood flow in neonates: quantification with color flow and pulsed Doppler US. *Radiology* 183(2):441-4

Vujic A, Kosutic J, Bogdanovic R, Prijic S, Milicic B, Igrutinovic Z (2007) Sonographic assessment of normal kidney dimensions in the first year of life-a study of 992 healthy infants. *Pediatr Nephrol* 22(8):1143-50

Weitzel D, Peters H, Humburg C (1984) Sonographisches Neugeborenen-Screening. *Ultraschall Med* 5(6):277-80

Weir FJ, Fong K, Ryan ML, Myhr T, Ohlsson A (1995) Superior mesenteric artery and renal artery blood flow velocity measurements in neonates: technique and interobserver reliability. *Pediatr Radiol* 5(2):145-8

Winkler AJ, Wu J (1995) Correction of intrinsic spectral broadening errors in Doppler peak velocity measurements made with phased sector and linear array transducers. *Ultrasound Med Biol* 21(8):1029-35

Wollmann HA (2004) Zu klein bei Geburt (SGA) *Monatsschr Kinderheilkd* 152(5):528-535

Yao LP, Jose PA (1995) Developmental renal hemodynamics. *Pediatr Nephrol* 9(5):632-7

Yoshida J, Tsuchiya M, Tatsuma N, Murakami M (2003) Mass screening for early detection of congenital kidney and urinary tract abnormalities in infancy. *Pediatr Int* 45(2):142-9

Zerin JM, Meyer RD (2000) Sonographic assessment of renal length in the first year of life: the problem of "spurious nephromegaly." *Pediatr Radiol* 30(1):52-7

Zerin JM, Blane CE (1994) Sonographic assessment of renal length in children: a reappraisal. *Pediatr Radiol* 24(2):101-6

Zibolen M (1994) Colour duplex Doppler sonographic comparison of blood flow in renal and intraparenchymal renal arteries in healthy neonates. *Eur J Pediatr* 153(8):614

9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1	Gewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen, getrennt nach Geschlecht.....	27
Tabelle 2	Sonographisch bestimmte Abmessungen der Niere am ersten Lebenstag.....	28
Tabelle 3	Sonographisch bestimmte Abmessungen der Niere am dritten Lebenstag.....	28
Tabelle 4	Dopplersonographisch ermittelte Messungen der Niere am ersten Lebenstag	32
Tabelle 5	Dopplersonographisch ermittelte Messungen der Niere am dritten Lebenstag	33
Tabelle 6	Signifikanz nach Spearman rank.....	38
Tabelle 7	Dopplersonographisch gemessene Parameter beim gesunden Neugeborenen und Säugling (Überblick).....	48
Abbildung 1	Gestationsalter der untersuchten Neugeborenen.....	26
Abbildung 2	Darstellung der Nierenlänge der linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	28
Abbildung 3	Darstellung der Nierenlänge der linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	29
Abbildung 4	Darstellung der Nierenbreite (gemessen im Längsschnitt) der rechten Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	29
Abbildung 5	Darstellung der Nierenbreite (gemessen im Längsschnitt) der linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	29
Abbildung 6	Darstellung der Nierenbreite (gemessen im Querschnitt) der rechten Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	30
Abbildung 7	Darstellung der Nierenbreite (gemessen im Querschnitt) der linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	30
Abbildung 8	Darstellung der Nierentiefe der rechten Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	30
Abbildung 9	Darstellung der Nierentiefe der linken Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	30
Abbildung 10	Darstellung des Nierenvolumens der rechten Niere am	

	ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	31
Abbildung 11	Darstellung des Nierenvolumens der rechten Niere am ersten und dritten Lebenstag im Vergleich.....	31
Abbildung 12	Darstellung der systolischen Flussgeschwindigkeit der Niere am ersten und dritten Lebenstag.....	33
Abbildung 13	Darstellung der diastolischen Flussgeschwindigkeit der Niere am ersten und dritten Lebenstag.....	33
Abbildung 14	Darstellung der mittleren Flussgeschwindigkeit der Niere am ersten und dritten Lebenstag.....	34
Abbildung 15	Darstellung des Pulsatilitäsindex am ersten und dritten Lebenstag.....	34
Abbildung 16	Darstellung des Resistanceindex am ersten und dritten Lebenstag.....	34
Abbildung 17	Vergleich der Flussgeschwindigkeiten am ersten und dritten Lebenstag der weiblichen und männlichen Neugeborenen.....	35
Abbildung 18	Vergleich des Nierenvolumens am ersten und dritten Lebenstag der weiblichen und männlichen Neugeborenen.....	36
Abbildung 19	Korrelation zwischen V_{mean} , V_{dias} und V_{sys} mit der Nierenlänge am ersten Lebenstag.....	37
Abbildung 20	Korrelation zwischen V_{mean} , V_{dias} und V_{sys} mit dem Nierenvolumen am ersten Lebenstag.....	37
Abbildung 21	Korrelation zwischen V_{mean} , V_{dias} und V_{sys} mit der Nierenlänge am dritten Lebenstag.....	37
Abbildung 22	Korrelation zwischen V_{mean} , V_{dias} und V_{sys} mit dem Nierenvolumen am dritten Lebenstag.....	37

III. Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....

Datum

.....

Unterschrift

IV. Curriculum vitae

Persönliche Angaben

Geboren	07. März 1983
Geburtsort	Heidelberg
Wohnhaft	Leipzig
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig

Ausbildung

1989 – 1993	Mönchhofgrundschule, Heidelberg
1993 – 2002	Bunsengymnasium, Heidelberg
1999 – 2000	S.M. Senior High School, South Milwaukee, Wisconsin, USA
2000	High School Diploma (amerikanisches Abschlussexamen)
2002	Abitur (1.6)

Studium

2003 – 2010	Medizinstudium an der Universität Leipzig
09.2005	Erstes Staatsexamen (gut)
12.2010	Zweites Staatsexamen (gut)

Praktika

2002 – 2003	Arbeits- und Reiseaufenthalt in Australien
07.2003	Pflegepraktikum, Geriatrie/Reha, Malteser Krankenhaus
08.2003	Pflegepraktikum, Unfallchirurgie, HELIOS Klinikum, Berlin
09.2003	Pflegepraktikum, Psychiatrie, Uniklinik Heidelberg
2006 – 2007	Studentische Hilfskraft in der Gynäkologie, St. Elisabeth Krankenhaus, Leipzig
09.2006	Famulatur, Pädiatrie, Reha- Klinik, Fehmarn
03.2007	Tropenmedizinischer Lehrgang, Leipzig
08.2007	Famulatur, Notaufnahme, Diakonissenkrankenhaus, Leipzig

10.2007 – 01.08	Grundlagen der Akupunktur, Uniklinikum Leipzig
03.2008	Famulatur, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Uniklinik Leipzig
09.2008	Famulatur, Innere Medizin, Salem Krankenhaus, Heidelberg
11.2008	Hospitation im Hospital Las Mercedes, Chiclayo Peru Hospitation im Hospital A. A. Asenjo, Chiclayo Peru
12.2008	Hospitation bei der medizinischen Arbeit des Kinderprojekts “Creciendo Juntos”, Villa Tunari, Bolivien
02.2009 – 04.09	1. PJ- Tertian, Innere Medizin, St. Elisabeth, Leipzig
04.2009 – 10.09	2. PJ- Tertian, Pädiatrie, Uniklinik Leipzig
10.2009 – 01.10	3. PJ-Tertian, Chirurgie, Klinikum Altenburger Land

beruflicher Werdegang

05.2011-02.2013	Ärztin in Weiterbildung für Pädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Halle (Saale)
02.2013-03.2014	Ärztin in Weiterbildung, Department für Kinderkardiologie und Kinderpneumologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)
ab 04.2014	wissenschaftliche Assistenzärztin Kinderpneumologie, Inselspital Bern, Schweiz

Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Sehr gut
Französisch	Gut
Spanisch	Basiswissen

V. Publikationen

Dopplersonographische Normalwerte für Blutflussparameter der Niere bei gesunden Neugeborenen am ersten und dritten Lebenstag.
Postervortrag, Jahrestagung STGKJM 2014

Dopplersonographische Normalwerte für Blutflussparameter der Niere bei gesunden Neugeborenen am ersten und dritten Lebenstag.
Postervortrag, Jahrestagung GNPI 2014 (eingereicht)

Kapitel 7 Dopplersonographische Untersuchung renaler Gefäße in Dopplersonographie in der Neonatologie, Eva Robel-Tillig, Springer 2009, S. 163

VI. Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Eva Robel-Tillig für die interessante Themenstellung und die sehr nette und stete Betreuung und Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich sehr herzlich bei Herr Prof. Dr. med. Roland Pfäffle für die Kobetreuung bedanken.

Mein Dank gilt allen ärztlichen und nichtärztlichen Mitarbeitern der gynäkologischen Wochenstation, sowie der neonatologischen IMC der Universitätsklinik Leipzig für die sehr nette und gute Kooperation.

Desweiteren möchte ich mich bei allen geduldigen Lektoren für Anregungen und Hilfestellungen bedanken- insbesondere bei Antje, Jule, Jan H. und Jan S.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Mutter für die unermüdliche Korrektur von Rechtschreib- und Kommafehlern bedanken, und bei meinen Eltern für die Unterstützung während meines Studiums und in allen sonstigen Lebenslagen.