

# **Untersuchung von Nierenfunktions-Biomarkern und des Blutdrucks bei Neugeborenen mit intrauteriner Wachstumsrestriktion**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Katharina Monika Heuchel**

aus Würselen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Heiko Martin Reutter
2. Gutachterin: Prof. Dr. Sibylle von Vietinghoff

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.07.2024

Aus der Klinik für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Müller

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1. Deutsche Zusammenfassung</b>	6
1.1 Einleitung	6
1.1.1 Definition IUGR	6
1.1.2 Epidemiologie	6
1.1.3 Postnatale Auswirkungen	7
1.1.4 Fragestellung	7
1.2 Material und Methoden	8
1.2.1 Blutdruckmessungen	10
1.2.2 Laboruntersuchungen	10
1.2.3 Statistik	12
1.3 Ergebnisse	13
1.3.1 Patientenkollektiv	13
1.3.2 Blutdruckwerte	15
1.3.3 Nierenfunktionswerte	17
1.4 Diskussion	21
1.5 Zusammenfassung	24
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	25
<b>2. Veröffentlichung</b>	31
Abstract	32
Introduction	32

Methods	33
Results	35
Discussion	39
References	40
<b>3. Danksagung</b>	<b>42</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
BD	Blutdruck
BMI	Body-mass-index
IQR	Interquartilsabstand
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
MAD	mittlerer arterieller Druck
SGA	für das Gestationsalter zu klein
SS	Schwangerschaft

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

### 1.1.1 Definition IUGR

Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR, engl. Intrauterine growth restriction) beschreibt eine Pathologie des fetalen Wachstums. Per Definition der Leitlinie liegt ein IUGR dann vor, wenn das fetale Schätzwicht unterhalb der 10. Perzentile liegt und/oder der Fetus im Verlauf ein nicht Perzentilen gerechtes Wachstum zeigt und zudem eine pathologische Dopplersonographie der Arteria umbilicalis und/oder uterinae oder ein Oligohydamnion vorliegt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2016). Internationale Leitlinien unterscheiden sich teilweise in der Definition, manche Leitlinien definieren auch ein Wachstum unter der 3. Perzentile unabhängig von weiteren Befunden als IUGR (McCowan et al., 2018; Melamed et al., 2021; Lees et al., 2020). Zu unterscheiden sind diese Feten von Feten, die unterhalb der 10. Perzentile, aber Perzentilen konform wachsen und keine weiteren der oben genannten Pathologien zeigen. Sie werden als konstitutionell klein (Small for Gestational Age, SGA) definiert.

### 1.1.2 Epidemiologie

Eine IUGR tritt ungefähr bei 5 bis 10 % aller Schwangerschaften auf (Albu et al., 2014; Parker und Werler, 2014). Die Ätiologie kann grob in mütterliche, plazentare und fetale Ursachen eingeteilt werden (Mayer und Joseph, 2013; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2016). Zu den häufigen Risikofaktoren zählen vor allem mütterliche Ursachen wie Präeklampsie, Gestationshypertonie, Drogen-/Nikotinabusus, maternales Alter > 40 Jahre, vorheriger intrauteriner Fruchttod, vorherige Schwangerschaft mit SGA/IUGR, chronische Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit vaskulärer Erkrankung und Antiphospholipidsyndrom (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2016). Auch fetale Chromosomenstörungen, syndromale Erkrankungen und intrauterine Infektionen werden laut deutscher Leitlinie zu den häufigen Risikofaktoren für die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion gezählt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und

Geburtshilfe e.V., 2016). Trotz der unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen wird oft der gleiche Endpunkt einer suboptimalen uteroplazentaren Perfusion und fetalen Versorgung erreicht. Die IUGR ist somit mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Ungefähr 50% der Totgeburten sind mit einer IUGR assoziiert und 10% der perinatalen Mortalität ist durch eine nicht vorab diagnostizierte IUGR bedingt (Frøen et al., 2004; Richardus et al., 2003).

### 1.1.3 Postnatale Auswirkungen

Neugeborene und vor allem Frühgeborene mit einer IUGR haben ein erhöhtes Risiko für diverse Komplikationen und/oder Erkrankungen wie Hypoglykämien, eine Hyperbilirubinämie, eine Hypothermie, Hirnblutungen, eine periventrikuläre Leukomalazie, eine nekrotisierende Enterokolitis, fokale intestinale Perforationen, Ernährungsstörungen, Krampfanfälle, Septitiden, ein Atemnotsyndrom, eine bronchopulmonale Dysplasie und Veränderungen des Blutbilds (Alkalay et al., 1998; Baschat et al., 2004; McIntire et al., 2008). Aber auch Entwicklungsverzögerungen in der Kindheit und Erkrankungen im Erwachsenenalter (z.B. Adipositas, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen) treten in ehemaligen IUGR-Neugeborenen gehäuft auf (Barker, 2006; Pallotto und Kilbride, 2006). Grundlegend für die vorliegende Studie sind Beobachtungen von Veränderungen der Nierenanatomie bzw. Nephrogenese und der Gefäßsysteme postnatal bei IUGR-Neugeborenen bzw. bei IUGR-induzierten Ratten, insbesondere einer verminderten Anzahl an Nephronen im Vergleich zu nicht IUGR-Kontrollen (Hincliffe et al., 1992; Moritz et al., 2009; Skilton et al., 2005). Weitere Studien konnten zeigen, dass noch im adulten bzw. jungen Erwachsenenalter mögliche Auswirkungen einer IUGR anhand von vermehrtem Auftreten eines arteriellen Bluthochdrucks und Niereneinschränkungen nachweisbar sein könnten (Brenner und Chertow, 1994; Vehaskari et al., 2001; Wlodek et al., 2008; Woods et al., 2001).

### 1.1.4 Fragestellung

Die langfristigen Auswirkungen einer IUGR und damit verbundene mögliche Umstrukturierungen der Nierenanatomie und der Gefäßsysteme bzw. Veränderungen der Nephrogenese sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Die Durchführung randomisierter, kontrollierter Studien ist aufgrund der heterogenen Definition, häufiger

Komorbiditäten sowie ethischer Bedenken insbesondere bezüglich invasiver Diagnostik bei Früh- und Neugeborenen schwierig. Es ist wichtig frühzeitig Abweichungen der Nierenfunktion zu erkennen, um mögliche therapeutische oder präventive Maßnahmen einzuleiten, bevor chronische Einschränkungen eintreten. Die vorliegende Studie sollte als prospektive Kohorten-Studie untersuchen, ob Unterschiede in klinischen Routineparametern wie der Proteinausscheidung im Urin, Blutdruckwerte und der Nierenretentionsparametern im Serum zwischen IUGR- und nicht IUGR-Früh- und Neugeborenen bestehen.

## 1.2 Material und Methoden

Zwischen April 2019 und September 2020 erfolgte die Durchführung der Studie auf den neonatologischen Stationen des Universitätsklinikums Bonn. Dafür wurden alle Früh- und Neugeborene berücksichtigt, die mindestens 72 Stunden stationär blieben und bei denen Pränatalbefunde vorlagen. Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren syndromale Erkrankungen, angeborene Fehlbildungen der Nieren oder des Harntrakts, Zwerchfellhernien, hämodynamisch relevante angeborene Herzfehler, eine ECMO-Therapie, perinatale Asphyxie, instabiler Zustand nach Einschätzung der behandelnden Ärzte oder das Versterben während des stationären Aufenthaltes. Bei Erfüllen der IUGR-Kriterien entsprechend der Leitlinie und vorliegendem schriftlichen Einverständnis der Erziehungsberechtigten erfolgte eine Zuordnung in die Fallgruppe (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., 2016). In die Kontrollgruppe konnten Neugeborene mit schriftlichem Einverständnis der Erziehungsberechtigten eingeschlossen werden, bei denen das Geburtsgewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile lag und sich kein Anhalt für eine IUGR in den Vorbefunden zeigte. Die Studie, welche auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) durchgeführt wurde, wurde von der zuständigen Ethik-Kommission der Universität Bonn genehmigt (Lfd. Nr. 079/19) und war zeitlich gebunden an den stationären Aufenthalt.

Retrospektiv wurden folgende Daten der Studienteilnehmer und ihrer Mütter aus den elektronischen Krankenakten erhoben und zwischen der Fall- und Kontrollgruppe verglichen: Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht und -länge, APGAR Werte, Nabelschnur-pH, aufgetretene Komplikationen während der Geburt, Geburtsmodus, Alter



der Mutter, BMI der Mutter, Gravida, mütterliche Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft, Substanzmissbrauch/Einnahme von Drogen während der Schwangerschaft, Ein- oder Mehrlingsschwangerschaft, Schwangerschaftskomplikationen, gemessene Blutdruckwerte, kalkulierte Proteinzufuhr, Medikamenteneinnahme, gemessene Serumspiegel bei der Einnahme von nephrotoxischen Medikamenten (Vancomycin, Tobramycin), Körpergewicht und -länge bei Entlassung, Dauer des stationären Aufenthaltes.

**Tab. 1:** Erhobene Daten zum prä- und postnatalen Verlauf der Patienten

Diagnosestellung
– Pränatalbefunde mit fetalem Schätzwert, Wachstumsverlauf, Dopplersonographie, Fruchtwasser-Menge
– Fehlbildungen
Schwangerschaft
– Alter und BMI der Mutter, Gravida, Einling/Mehrlinge
– mütterliche Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft
– Substanzmissbrauch
– Komplikationen
Geburt und Erstversorgung
– Geburtsmodus, Komplikationen während der Geburt
– Geburtsgewicht und -länge, Geschlecht, Gestationsalter, APGAR Werte, Nabelarterien-pH,
Blutdruckmessungen
– 36. bis 72. Lebensstunde (BD 1)
– 8. Lebenstag (BD 2)
– Vor Entlassung (BD 3)
Laborchemische Untersuchungen
– Kreatinin und Harnstoff im Serum zwischen 30. und 120. Lebensstunde (Serum 1), sowie im Verlauf zwischen 5. und 53. Lebenstag (Serum 2)
– Kreatinin, Albumin, $\alpha$ -1-Mikroglobulin, Gesamteiweiß, Immunglobulin G und Transferrin im Urin (30. bis 240. Lebensstunde)
Klinischer Verlauf
– Medikamenteneinnahme (insbesondere blutdruckbeeinflussende und nephrotoxische Medikamente)
– Kalkulierte Proteinzufuhr
– Aufenthaltsdauer, Mortalität, Körpergewicht und -länge bei Entlassung

### 1.2.1 Blutdruckmessungen

Routinemäßig werden während des stationären Aufenthaltes regelmäßig Blutdruckmesswerte durch das zuständige Pflegepersonal erhoben. Dies wird abhängig von der klinischen Verfassung als nicht-invasive oder invasive Messung durchgeführt. Die gemessenen Blutdruckwerte werden in der Patientenakte erfasst. Für die Studie wurden keine zusätzlichen Messungen durchgeführt, sondern aus den in der Patientenakte erfassten Messwerten wurde zu festgelegten Zeitpunkten der Mittelwert für den systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Druck (MAD) berechnet. Drei Zeitpunkte wurden definiert: 1. zwischen der 36. und 72. Lebensstunde (BD 1), 2. am 8. Lebenstag (BD 2) und als dritter Zeitpunkt wurden die letzten 5 Messungen vor Entlassung aus dem stationären Aufenthalt festgelegt (BD 3). In den Fällen, wo der stationäre Aufenthalt vor dem 8. Lebenstag beendet wurde, ist kein Messwert für BD 2 vorhanden, die letzten fünf Messungen vor Entlassung wurden regulär als BD 3 erfasst. Dies betrifft insgesamt 10 Fälle. Da der Zeitpunkt der Entlassung beim Studienkollektiv differiert, ist auch die Zeitspanne des dritten Messzeitpunktes sehr weit gefasst zwischen dem 3. und 161. Lebenstag.

### 1.2.2 Laboruntersuchungen

Für die Studie wurden laborchemische Untersuchungen von Serum und Urin durchgeführt. Die Bestimmung von Kreatinin- und Harnstoffspiegeln im Serum erfolgte immer im Zuge von medizinisch notwendigen Blutentnahmen im Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn. Da meist im Alter von 36 bis 72 Stunden nach Geburt routinemäßig die Abnahme des Neugeborenen Screenings stattfindet, wurde in Anlehnung daran der erste Zeitpunkt für die Analyse des Serums zwischen der 30. und 120. Lebensstunde (Serum 1) gewählt. Abhängig vom Gestationsalter bei Geburt wurde eine zweite Messung entweder bei der Wiederholung des Neugeborenen-Screenings vorgenommen, wenn das Neugeborene vor Vollendung der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurde, oder bei anderen medizinisch notwendigen Blutentnahmen, so dass der zweite Zeitraum zwischen dem 5. und 53. Lebenstag sehr weit gefasst ist (Serum 2). Die gewonnenen Serumproben wurden ohne besondere Zwischenlagerung oder Aufbereitung in regulären Transporten an das Zentrallabor geschickt und dort mittels VIS-

Photometrie an einem cobas c702 System mit den Reagenzien CREJ2 für Kreatinin und UREAL für Harnstoff (Roche Diagnostics) untersucht. Die Gewinnung und Analyse von Urinproben erfolgten speziell für die Studie. Dafür wurden nicht invasive Methoden zur Probengewinnung gewählt. Neben dem Einsatz von Urinbeuteln, welche auf die Haut geklebt werden müssen, wurden insbesondere bei Frühgeborenen zum Schutz der unreifen Haut Kompressen in die Windel gelegt, aus denen der Urin anschließend gewonnen wurde. Um sicher zu gehen, dass dies den Proteingehalt im Urin nicht verfälscht, erfolgte zuvor eine Überprüfung des Verfahrens. Hier wurden bei einem Patienten, bei dem aus medizinischen Gründen eine Urinableitung mittels Harnröhrenkatheter erfolgte, mehrere Proben miteinander vergleichen, welche zeitgleich aus dem Kathetersystem abgenommen wurden und entweder direkt zur Analyse ins Zentrallabor verschickt oder zuvor auf entsprechende Kompressen gegeben und wieder daraus gewonnen wurden. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Proteingehalt, sodass bei der Studie hauptsächlich Kompressen zur nicht invasiven Urinsammlung zum Einsatz gekommen sind. Ein ähnliches Verfahren zur nicht invasiven Gewinnung von Spontanurin findet sich auch bei El Hamel et al. (2017) und Ponthier et al. (2021). In Einzelfällen, bei denen ein Blasenkatheter aus medizinischen Gründen etabliert war, erfolgte die Abnahme des Urins aus diesem System. Als Zeitraum wurde die 30. bis 240. Lebensstunde (10. Lebenstag) definiert. Auch die gewonnenen Urinproben wurden ohne besondere Zwischenlagerung oder Aufbereitung in regulären Transporten an das Zentrallabor geschickt und dort wurden folgende Parameter im Spontanurin gemessen: Albumin, Immunglobulin G und Gesamtprotein mittels Turbidimetrie an einem cobas c702 System,  $\alpha$ -1-Mikroglobulin auch mittels immunologischem Trübungstest an einem cobas c502 System, Transferrin mittels Immunnephelometrie an einem BN ProSpec Gerät und Kreatinin ebenso wie im Serum mittels VIS-Photometrie an einem cobas c702 Gerät. Für jeden Parameter gibt es eine spezifische Nachweisgrenze. Liegt eine Messung unter dieser, wurde für die Berechnungen ein konstanter Wert unterhalb der unteren Grenze verwendet. In einem Fall wurde die obere Nachweisgrenze von  $\alpha$ -1-Mikroglobulin ( $> 400$  mg/l) überschritten, hier erfolgte die Berechnung mit einem konstanten Wert oberhalb des nachweisbaren Bereichs. Die jeweiligen Nachweisgrenzen im Urin und die entsprechenden Werte für die weitere Berechnung sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die gemessenen Spiegel von Albumin,

$\alpha$ -1-Mikroglobulin, Transferrin, Immunglobulin G und Gesamtprotein wurden als Verhältnis zu Kreatinin im Urin erfasst.

**Tab. 2:** Übersicht Nachweisgrenzen und verwendete konstante Werte für Berechnungen

	Untere Nachweisgrenze	Verwendeter Wert für Berechnung	Obere Nachweisgrenze	Verwendeter Wert für Berechnung
Kreatinin [mg/dl]	4.2	4.1	-	-
Albumin [mg/l]	3	2.9	-	-
Transferrin [mg/l]	2.3	2.2	-	-
Gesamteiweiß [mg/l]	40	39.9	-	-
$\alpha$ -1-Mikroglobulin [mg/l]	5	4.9	400	401

### 1.2.3 Statistik

Die Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm R-Version 3.6.2 durchgeführt (The R Foundation, 2021). Bei einem p-Wert  $< 0,05$  galt das Ergebnis als statistisch signifikant. Für den Vergleich der Kontroll- und Fallgruppe wurden die nominalen Daten mit dem Chi-Quadrat-Test von Pearson verglichen oder mit dem Fishers Exakt Test, wenn weniger als 5 Datensätze zu erwarten waren. Der Vergleich der metrischen Daten erfolgte für normalverteilte Daten mit dem Students t-Test, der Mann-Whitney-U-Test wurde bei nicht normalverteilten Daten angewendet. Eine Überprüfung der Normalverteilung erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test bei einem Fehlerniveau von  $p = 0,01$ . Bei Mehrfachvergleichen wurde die Bonferroni-Korrektur zum Ausgleich von Alpha-Fehlern, ausgehend von einem Alpha-Fehler von 5 %, angewendet. Aufgrund der sehr weiten Zeitspanne der zweiten Serumanalyse (Serum 2) und der Blutdruckmessung vor Entlassung (BD 3) wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) durchgeführt, um den Zeitpunkt als Störfaktor zu kontrollieren. Perzentilen und Z-Werte wurden basierend auf Voigt et al. (2014) dargestellt. Die Basischarakteristika sind dargestellt als absolute Häufigkeit mit Prozentsatz, Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand. Neben dem Vergleich zwischen der Kontroll- und Fallgruppe wurde zudem für jeden einzelnen Studienteilnehmer der ermittelte Blutdruck, sowie die laborchemisch gemessenen Serum- und Urinparameter mit einem entsprechenden Referenzwert verglichen, um zu untersuchen, ob die Werte in einer Gruppe häufiger außerhalb des

Normbereichs lagen. Da eine einheitliche Definition von Normwerten bei Früh- und Neugeborenen fehlt, wurden Referenzwerte aus publizierten Studien mit einem entsprechenden Studienkollektiv gewählt (El Hamel et al., 2017; Lehrnbecher et al., 1998; Pejovic et al., 2007; Ponthier et al., 2021; Rudd et al., 1983; Victorian Agency for Health Information, 2021). Für Transferrin sind keine Referenzwerte veröffentlicht bislang, daher konnte hier kein Vergleich durchgeführt werden.

### 1.3 Ergebnisse

#### 1.3.1 Patientenkollektiv

Während des Zeitraums der Studie wurden insgesamt 130 Neugeborene mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion in der Neonatologie des Universitätsklinikums Bonn betreut, davon konnten 39 in die Fallgruppe eingeschlossen werden (Heuchel et al., 2022). Bei den restlichen Patienten war mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllt (62/91) oder die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie durch die Erziehungsberechtigten lag nicht vor (29/91). Hinsichtlich Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geschlecht gab es keinen Unterschied zwischen den nicht eingeschlossenen und den eingeschlossenen IUGR-Neugeborenen. 60 Neugeborene konnten in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden mit einem durchschnittlichen Gestationsalter von  $227 \pm 20,4$  Tagen. Das durchschnittliche Gestationsalter bei der IUGR-Fallgruppe lag bei  $223 \pm 24,2$  Tagen. Die Geschlechterverteilung war vergleichbar zwischen beiden Gruppen mit 43,6 % (17/39) männlichen und 56,4 % (22/39) weiblichen Teilnehmern in der IUGR-Fallgruppe, sowie 46,7 % (28/60) männliche und 53,3 % (32/60) weibliche eingeschlossene Neugeborene in der Kontrollgruppe. Entsprechend der Erwartung war das Geburtsgewicht bei den IUGR-Fällen signifikant niedriger mit  $1,38 \pm 0,52$  kg im Vergleich zur Kontrollgruppe mit  $1,96 \pm 0,58$  kg. Gleiches gilt auch für die Geburtslänge mit  $39,2 \pm 5,12$  cm bei den IUGR-Neugeborenen und  $43,8 \pm 4,48$  cm bei den Kontrollen. Die Basischarakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt. Bei allen Patienten der Neonatologie des Universitätsklinikums Bonn wird die antibiotische Behandlung mit Tobramycin oder Vancomycin durch Serumspiegelkontrollen überwacht. Keiner der gemessenen Spiegel beim Studienkollektiv erreichte den nephrotoxischen Bereich (Tobramycin  $> 12 \mu\text{g/ml}$ , Vancomycin  $> 30 \mu\text{g/ml}$ ). In der Anwendung der Antibiotika zeigte

sich ein nicht signifikanter ( $p = 0,039$ ) Trend mit einer häufigeren Anwendung des Zweitlinienantibiotikums Vancomycin in der Gruppe der IUGR-Neugeborenen während der stationären Behandlung in der Neonatologie. Beim Einsatz von Tobramycin als Erstlinienantibiotikum ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Um mögliche Auswirkungen durch eine Medikation auf den Blutdruck zu erfassen, wurde zwischen einer den Blutdruck steigernden Therapie mit Katecholaminen und/oder Glukokortikoiden und einer senkenden Wirkung auf den Blutdruck durch Diuretika,  $\beta$ -Blocker, Amlodipin, Milrinon, Urapidil, Levosimendan, Nitroglycerin, Sildenafil, Iloprost, Opioide, Clonidin und/oder Chloralhydrat unterschieden. Im Vergleich zwischen den Gruppen zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Blutdruck-Messung (BD 1) ein häufigerer Gebrauch von blutdrucksteigernden Medikamenten wie Katecholaminen und Glukokortikoiden bei IUGR-Neugeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur war dieser Unterschied nicht mehr signifikant ( $p = 0,039$ ). Der stationäre Aufenthalt war bei den IUGR-Neugeborenen (Median 31 Tage) länger als bei den Kontrollen (Median 19 Tage). Das Gewicht und die Körperlänge bei Entlassung war weiterhin niedriger in der IUGR-Fallgruppe ( $2,08 \pm 0,28$  kg,  $43,64 \pm 1,97$  cm) im Vergleich mit der Kontrollgruppe ( $2,39 \pm 0,32$  kg,  $46,74 \pm 2,85$  cm).

**Tab. 3:** Vergleich der Basischarakteristika zwischen der IUGR-Fallgruppe und der Kontroll-Gruppe. Die Darstellung erfolgt als absolute Häufigkeit mit Prozent, Mittelwert mit Standardabweichung (markiert mit \*) bzw. Median mit Interquartilbereich (markiert mit \*\*). Modifiziert nach Heuchel et al. (2022).

	IUGR (n = 39)	Kontrollen (n = 60)	p-Werte
Männliches Geschlecht	17 (44%)	28 (47%)	0,925
Geburtsgewicht [kg]	1,38 ± 0,52*	1,96 ± 0,58*	< 0,001
Geburtslänge [cm]	39,23 ± 5,12*	43,83 ± 4,48*	< 0,001
Gestationsalter [Tage]	223 ± 24,2*	227 ± 20,4*	0,416
Nabelarterien-pH	7,34 (7,27; 7,38)**	7,36 (7,28; 7,39)**	0,376
Antibiotische Therapie mit			
Vancomycin	10 (26%)	5 (8%)	0,039
Tobramycin	16 (41%)	21 (35%)	0,694
BD-beeinflussende Medikation			
BD ↑ zum Zeitpunkt BD 1	10 (26%)	5 (8%)	0,039
BD ↓ zum Zeitpunkt BD 1	14 (36%)	16 (27%)	0,452
BD ↑ zum Zeitpunkt BD 2	3 (8%)	2 (3%)	0,380
BD ↓ zum Zeitpunkt BD 2	3 (8%)	7 (12%)	0,736
BD ↓ zum Zeitpunkt BD 3	3 (8%)	2 (3%)	0,380
Gewicht bei Entlassung [kg]	2,08 ± 0,28*	2,39 ± 0,32*	<0,001
Körperlänge bei Entlassung [cm]	43,64 ± 1,97*	46,74 ± 2,85*	<0,001
Stat. Aufenthaltsdauer [Tage]	31 (19,5; 74)**	19 (12,75; 37,25)**	0,0486
Mütterliches Alter [Jahre]	30,9 ± 5,5*	32,9 ± 4,6*	0,069
Mütterlicher BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,4 (20,9; 27,9)**	23,9 (21,5; 27,3)**	0,969
Gravida			0,810
1	17 (44%)	26 (43%)	
2	11 (28%)	14 (23%)	
≥ 3	11 (28%)	20 (33%)	
Mehrlingsschwangerschaft	15 (38%)	31 (52%)	0,280
Vaginale Entbindung	5 (13%)	14 (23%)	0,300
Drogenkonsum in SS	8 (21%)	4 (7%)	0,081
Lungenreifeinduktion	23 (59%)	36 (60,0%)	1,000

### 1.3.2 Blutdruckwerte

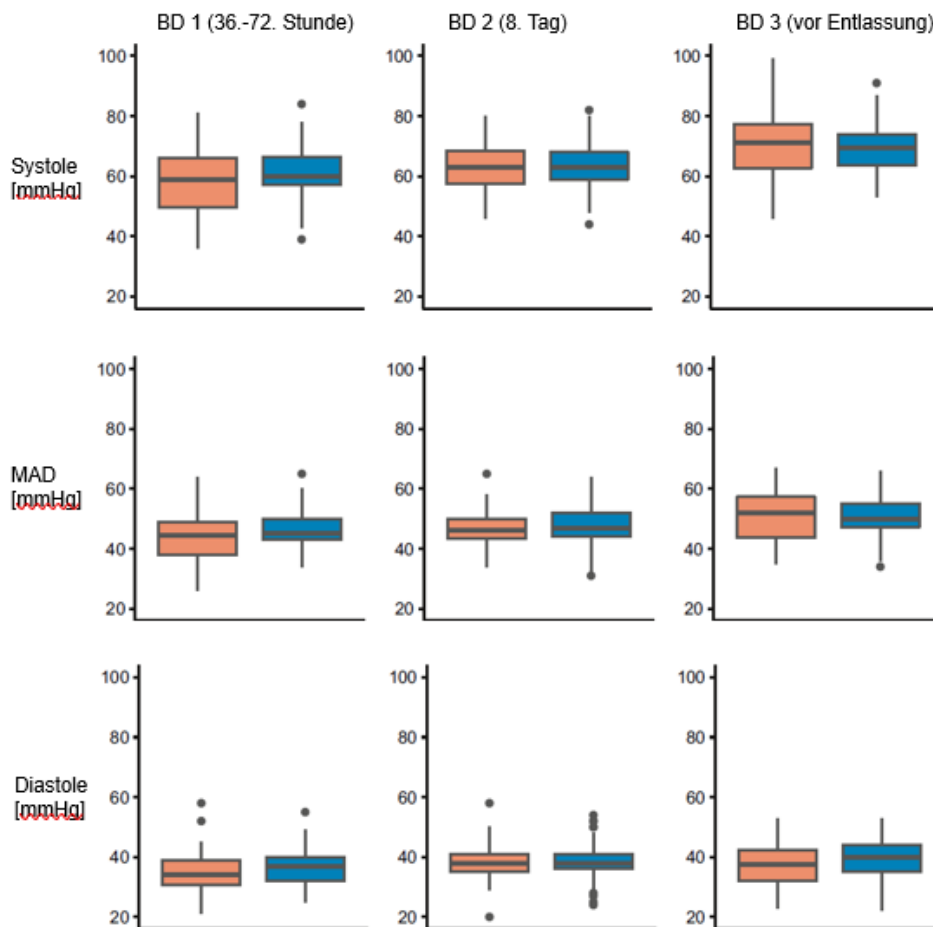
Für den ersten Messzeitpunkt (BD 1) waren Daten von 95/99 Studienteilnehmern (36/39 IUGR, 59/60 Kontrollen) verfügbar. Am 8. Lebenstag (BD 2) wurden Blutdruckmessungen bei 84/99 Teilnehmern (35/39 IUGR, 49/60 Kontrollen) und vor Entlassung (BD 3) bei

94/99 Teilnehmern (36/39 IUGR, 58/60 Kontrollen) durchgeführt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des Blutdrucks bei den beiden Gruppen zeigte sich zu keinem der drei erfassten Zeitpunkte (Tabelle 4). In Abbildung 1 sind die Blutdruckwerte beider Gruppen vergleichend dargestellt. Auch im Vergleich mit den individuellen Referenzwerten nach Pejovic et al. (2007) zeigte sich, dass weder in der IUGR-Gruppe noch in der Kontrollgruppe häufiger die jeweiligen Normbereiche unter- ( $\chi^2 = 0$ ,  $p = 1$ ) oder überschritten wurden ( $\chi^2 = 0,19$ ,  $p = 0,66$ ).

**Tab. 4:** Blutdruckwerte aufgeführt als Mittelwert mit Standardabweichung unter Angabe der mittleren Z-Werte basierend auf Pejovic et al. (2007) zu allen drei Messzeitpunkten. Die p-Werte beziehen sich auf einen zweiseitigen T-Test zum Vergleich zwischen IUGR- und Kontrollpatienten. Modifiziert nach Heuchel et al. (2022).

	IUGR	Kontrollen	p-Werte
BD 1	n = 36	n = 59	
Systole [mmHg]	57.5 ± 10.9	60.9 ± 8.4	0.109
Mittlerer Z-Wert	0.8 ± 1.6	1.1 ± 1.6	
MAD [mmHg]	44.1 ± 8.3	46.2 ± 6.6	0.202
Mittlerer Z-Wert	0.6 ± 1.5	0.7 ± 1.5	
Diastole [mmHg]	35.4 ± 7.8	36.5 ± 6.5	0.479
Mittlerer Z-Wert	0.1 ± 1.4	0.1 ± 1.4	
BD 2	n = 35	n = 49	
Systole [mmHg]	63.0 ± 8.5	64.1 ± 7.9	0.547
Mittlerer Z-Wert	1.0 ± 3.0	0.6 ± 1.4	
MAD [mmHg]	47.6 ± 6.8	47.3 ± 7.4	0.851
Mittlerer Z-Wert	0.3 ± 1.9	0.1 ± 1.7	
Diastole [mmHg]	38.6 ± 7.1	38.4 ± 7.1	0.938
Mittlerer Z-Wert	-0.2 ± 1.9	-0.3 ± 1.6	
BD 3	n = 36	n = 58	
Systole [mmHg]	71.5 ± 12.8	69.6 ± 8.2	0.420
Mittlerer Z-Wert	1.2 ± 4.0	0.3 ± 2.3	
MAD [mmHg]	50.3 ± 8.9	50.7 ± 7.0	0.823
Mittlerer Z-Wert	-1.0 ± 2.1	-0.8 ± 1.7	
Diastole [mmHg]	37.6 ± 7.2	39.7 ± 7.1	0.160
Mittlerer Z-Wert	-2.1 ± 1.5	-1.4 ± 1.7	





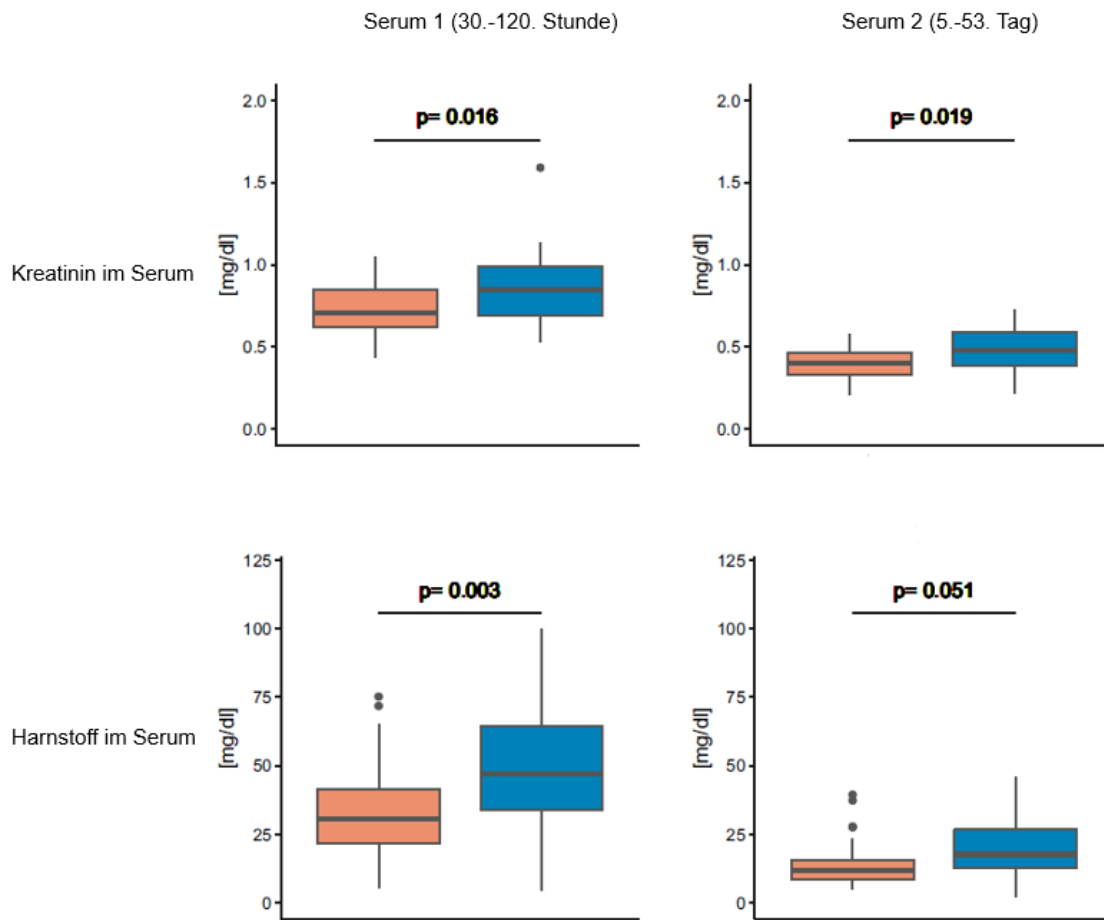
**Abb. 1:** Darstellung der Blutdruckwerte zu den drei Messzeitpunkten als Boxplots mit Median (schwarzer Balken), oberen und unteren Interquartilbereich (Box), sowie dem untersten und obersten Punkt, welcher innerhalb des 1,5-fachen Interquartilbereich liegt (Whisker). Ausreißer sind als schwarze Punkte markiert. Rot dargestellt ist die IUGR-Gruppe, Blau die Kontrollgruppe. Modifiziert nach Heuchel et al. (2022).

### 1.3.3 Nierenfunktionsparameter

Zum ersten Messzeitpunkt (30. bis 120. Lebensstunde, Serum 1) der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum waren Messwerte bei 97/99 Neugeborenen (38/39 IUGR, 59/60 Kontrollen) vorhanden. 81 dieser 97 Proben wurden zwischen der 36. und 72. Lebensstunde abgenommen und analysiert. Die zweite Serummessung (Serum 2) erfolgte bei 28/39 Teilnehmern der IUGR- und 42/60 Teilnehmern der Kontrollgruppe. Dabei lag der Median des Abnahmezeitpunkts bei 16,5 Tagen (Interquartilbereich 11,0 bis 25,75 Tage, min. 5 Tage, max. 53 Tage). Bei insgesamt 34 Studienteilnehmern (14/39

IUGR, 20/60 Kontrollen) erfolgte diese zweite Messung (Serum 2) im Rahmen des wiederholten Neugeborenenenscreenings ab einem korrigierten Gestationsalter von 32 vollendeten Schwangerschaftswochen. Zu beiden Messzeitpunkten war die Kreatinin Konzentration im Serum signifikant geringer (Serum 1  $p = 0,016$ , Serum 2  $p = 0,019$ ) in der IUGR-Gruppe (Serum 1 0,71 [IQR 0,66 - 0,95] mg/dl, Serum 2 0,40 [IQR 0,33 - 0,46] mg/dl) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Serum 1 47,2 [IQR 33,9 - 64,4] mg/dl, Serum 2 19,8 [IQR 12,6 - 26,6] mg/dl). Beim Vergleich der Harnstoffkonzentrationen beider Gruppen zeigte sich bei der ersten Messung (Serum 1) eine signifikant niedrigere ( $p = 0,003$ ) Konzentration in der IUGR-Gruppe (Serum 1 30,6 [IQR 21,6 - 41,6] mg/dl) als bei der Kontrollgruppe (Serum 1 47,2 [IQR 33,9 - 64,4] mg/dl). Auch bei der zweiten Messung lag die Harnstoffkonzentration in der IUGR-Gruppe (Serum 2 11,9 [IQR 8,4 - 15,6] mg/dl) unterhalb derer der Kontrollgruppe (Serum 2 19,8 [IQR 12,6 - 26,6] mg/dl). Nach Anwendung der Bonferroni Korrektur erwies sich der Unterschied der Harnstoffkonzentration zum zweiten Messzeitpunkt (Serum 2) als nicht signifikant ( $p = 0,051$ ). Durch die Kovarianzanalyse zur Überprüfung des sehr weit gefassten Zeitraums der zweiten Messung als möglichen Störfaktor, konnten die Ergebnisse bestätigt werden. In Abbildung 2 ist der Vergleich der Kreatinin- und Harnstoffmesswerte graphisch dargestellt. Bezogen auf die spezifischen Normwerte (Rudd et al., 1983; Victorian Agency for Health Information, 2021) wurden diese nicht häufiger durch eine der Gruppen über- oder unterschritten (siehe Tabelle 5).

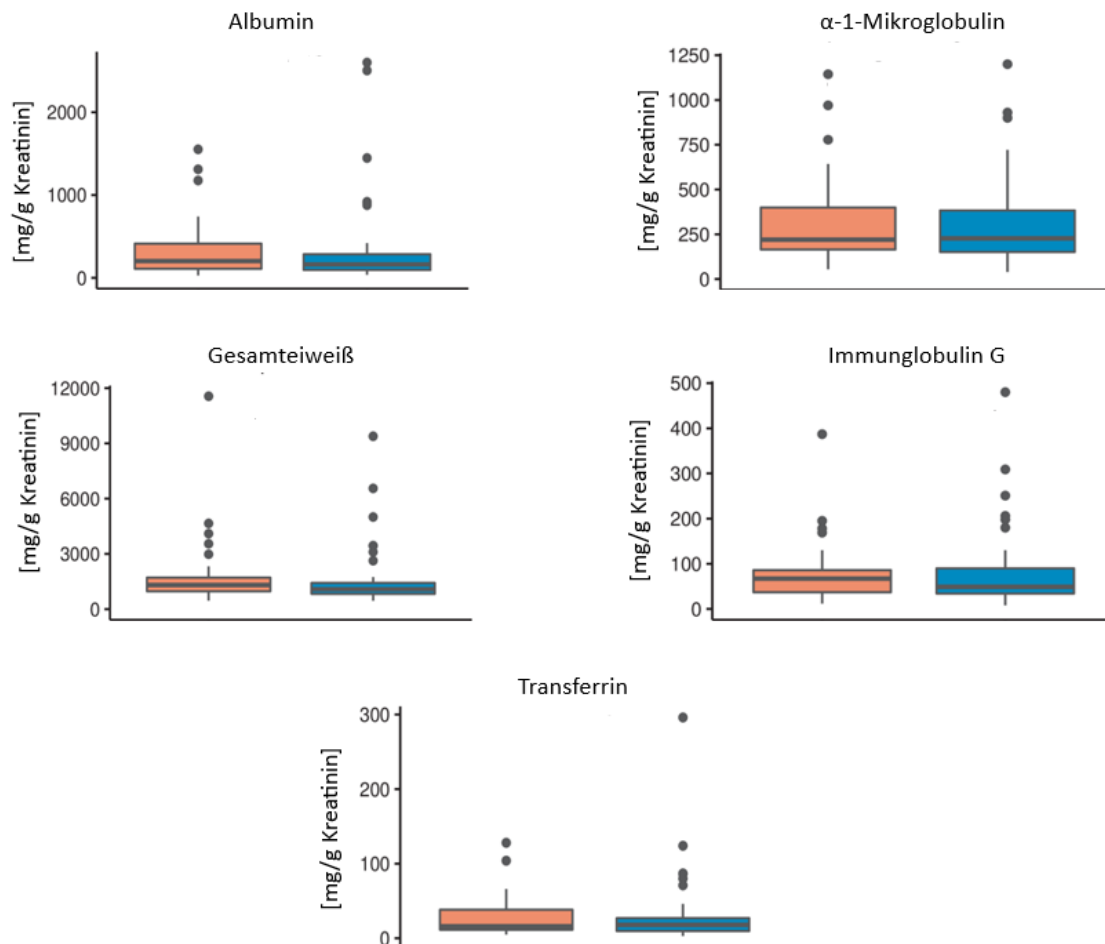
Da die Harnstoffkonzentration im Serum abhängig ist vom Proteingehalt der Ernährung wurde zum jeweiligen Zeitpunkt der Messung der Serumharnstoffkonzentration die kalkulierte Proteinzufuhr, welche in der elektronischen Patientenakte automatisch berechnet wird, erfasst und zwischen beiden Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich zum ersten Zeitpunkt (Serum 1) kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,504$ ) in der Proteinzufuhr (IUGR 1,9 [IQR 1,4 - 2,5] g/kg Körpergewicht, Kontrollen 1,8 [IQR 1,2 - 2,4] g/kg Körpergewicht). Signifikant höher ( $p = 0,01$ ) war die Proteinzufuhr in der IUGR-Gruppe (3,8 [IQR 2,8 - 4,7] g/kg Körpergewicht) zum zweiten Messzeitpunkt (Serum 2) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (3,3 [IQR 2,6 - 3,9] g/kg Körpergewicht).



**Abb. 2:** Kreatinin- und Harnstoffmessungen im Serum beider Gruppen dargestellt als Boxplots mit Median (schwarzer Balken), oberen und unteren Interquartilbereich (Box), sowie dem untersten und obersten Punkt, welcher innerhalb des 1,5-fachen Interquartilbereich liegt (Whisker) unter Angabe der p-Werte. Ausreißer sind als schwarze Punkte markiert. Farbliche Markierung beider Gruppen mit Rot für IUGR und Blau für Kontrollen. Modifiziert nach Heuchel et al. (2022).

Urinproben konnten bei 87/99 Studienteilnehmern gewonnen werden (34/39 IUGR, 53/60 Kontrollen), 32 davon zwischen der 36. und 72. Lebensstunde (8 IUGR, 24 Kontrollen). In Bezug auf die Kreatinin Ausscheidung im Urin zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der IUGR- und Kontrollgruppe für die Albumin- ( $p = 1$ ),  $\alpha$ -1-Mikroglobulin- ( $p = 1$ ), Gesamteiweiß- ( $p = 0,332$ ), Immunglobulin G- ( $p = 1$ ) und Transferrin Konzentration ( $p = 1$ ) im Spontanurin (dargestellt in Abbildung 3). Im Vergleich mit den jeweiligen Referenzwerten für den Gehalt im Urin (El Hamel et al., 2017; Lehrnbecher et al., 1998; Ponthier et al., 2021) war die Proteinausscheidung im Urin bei beiden Studiengruppen

nicht signifikant erhöht (Tabelle 5). Da für die Konzentration von Transferrin im Urin für das Studienkollektiv keine Referenzwerte verfügbar sind, lässt sich für diesen Parameter keine Aussage über die Einhaltung des Normbereichs treffen.



**Abb. 3:** Vergleich Proteinausscheidung im Urin zwischen der IUGR- (rot dargestellt) und Kontrollgruppe (blau dargestellt) als Boxplots mit Median (schwarzer Balken), oberen und unteren Interquartilbereich (Box), sowie dem untersten und obersten Punkt, welcher innerhalb des 1,5-fachen Interquartilbereich liegt (Whisker). Ausreißer sind als schwarze Punkte markiert.

Bei den eingeschlossenen Studienteilnehmern war in keinem Fall während der Studienperiode die AKI KDIGO Klassifikation für ein akutes Nierenversagen erfüllt (Nada et al., 2017).

**Tab. 5:** Abweichungen der Kreatinin-, Harnstoff- und Proteinkonzentrationen von den jeweiligen Referenzwerten (El Hamel et al., 2017; Lehrnbecher et al., 1998; Ponthier et al., 2021; Rudd et al., 1983; Victorian Agency for Health Information, 2021) unter Berücksichtigung des Gestationsalter und Messzeitpunkts verglichen zwischen der IUGR- und Kontrollgruppe. Angabe als absolute Häufigkeit mit Prozentsatz. P-Werte beruhen auf Chi-Quadrat-Test von Pearson oder Fishers Exakt Test. Modifiziert nach Heuchel et al. (2022).

	IUGR	Kontrollen	p-Wert
Kreatininmessung Serum 1			
Über Normbereich	0	1 (2%)	1
Unter Normbereich	13 (34%)	14 (24%)	0,372
Kreatininmessung Serum 2 unter Normbereich	5 (18%)	4 (10%)	0,468
Harnstoffmessung Serum 1			
Über Normbereich	2 (5%)	11 (19%)	0,107
Unter Normbereich	5 (13%)	6 (10%)	0,748
Harnstoffmessung Serum 2 unter Normbereich	21 (75%)	19 (45%)	0,027
Proteinausscheidung im Urin über Normbereich			
Gesamteiweiß	9 (26%)	8 (15%)	0,304
Albumin	5 (15%)	4 (8%)	0,304
$\alpha$ -1-Mikroglobulin	8 (24%)	8 (15%)	0,479
Immunoglobulin G	9 (26%)	13 (25%)	1

#### 1.4 Diskussion

IUGR wird als möglicher Risikofaktor für Nierenfunktionseinschränkungen und Bluthochdruck im Erwachsenenalter untersucht. Der Begriff „Fetal Programming“ umfasst Veränderungen in zahlreichen fetalen Organen, welche mit IUGR assoziiert sind (Ross und Beall, 2008). Dabei werden vor allem Adipositas, Bluthochdruck und Diabetes mellitus als Folgen im Erwachsenenalter beschrieben. Basis für diese Beobachtungen sind viele Tiermodelle, bei denen durch verschiedene Manipulationen die Folge einer IUGR erzeugt wurden (McMillen und Robinson, 2005). Aber auch prospektive Kohortenstudien zeigen eine Assoziation zwischen einer Einschränkung der Nierenfunktion bzw. höheren Blutdruckwerten im Erwachsenenalter und einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (Hallan et al., 2008; Keijzer-Veen et al., 2005). Eine ursächliche Hypothese ist, dass bei Bluthochdruck Veränderungen in der Nieren- und Blutgefäßentwicklung als Mechanismus des „Fetal Programming“ zu Grunde liegen, zudem beschreiben Ross und Beall (2008) die Assoziation zwischen einer verminderten Anzahl an Nephronen und dem Auftreten

von Bluthochdruck, sowie Einschränkungen der Nierenfunktion. Sowohl Tierstudien als auch Autopsie-Studien unterstützen diese Hypothese (Hinchliffe et al., 1992; Moritz et al., 2009; Vehaskari et al., 2001; Wlodek et al., 2008; Woods et al., 2001). Eine aktuelle Studie von Liefke et al. (2022) konnte anhand von MRT-Untersuchungen bei Jugendlichen, welche als Frühgeborene mit einer intrauteriner Wachstumsrestriktion geboren wurden, ein geringeres Nierenvolumen im Vergleich zu eutroph reifgeborenen Jugendlichen aufweisen. Ein geringeres Nierenvolumen zeigte sich auch bei ehemaligen eutrophen Frühgeborenen im Vergleich zu eutrophen Reifgeborenen, dabei verringerte sich das Verhältnis des kortikomedullären Volumens von Frühgeborenen mit IUGR zu eutrophen Frühgeborenen zu eutrophen Reifgeborenen (Liefke et al., 2022). In der Studie von Liefke et al. (2022) wurden auch Biomarker des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System im Urin (Kreatinin, Albumin, Immunglobulin G, Kappa, Lambda, Angiotensinogen) und Plasma (Cystatin C, Kreatinin, Renin) untersucht, hier konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Andere Studien konnten neben einem verminderten Nieren- (Rinden-) Volumen im Ultraschall bei IUGR Reif- und Frühgeborenen auch eine erhöhte Urinausscheidung von Biomarkern wie Cystatin C, Cathepsin B, Albumin, Gesamteiweiß und N-Acetyl-beta-D-Glucosaminidase im zweiten Lebensmonat verglichen mit einer Kontrollgruppe (gesunde, eutrophe Reifgeborene) feststellen (Aisa et al., 2016; Barbati et al., 2016). Zanardo et al. zeigten 2011 in ihrer Studie, dass bei IUGR-Kindern im Alter von 18 Monaten eine höhere Mikroalbuminurie, ein höheres Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Urin, sowie höhere systolische Blutdruckwerte zu messen waren verglichen mit einer Kontrollgruppe.

Obwohl bereits 1992 die Hypothese des „Fetal Programming“ auch bekannt als die „Barker Hypothese“ erstmalig veröffentlicht wurde (Hales und Barker, 1992) und auch Brenner und Chertow 1994 als Erste postulierten, dass IUGR zu einer verminderten Anzahl von Nephronen führen kann, was wiederum zu Bluthochdruck und einer eingeschränkten Nierenfunktion führt, mangelt es 30 Jahre später weiterhin an grundlegenden Studien, die sich mit den möglichen frühen postnatalen Auswirkungen einer IUGR befassen. Insbesondere haben viele Studien mit dem Ziel IUGR mit möglichen gesundheitlichen Folgen in Verbindung zu bringen, hauptsächlich das Geburtsgewicht als Indikator für IUGR verwendet (Evensen et al., 2009; Keijzer-Veen et al., 2005; Lackland

et al., 2000; Yudkin et al., 2001). Dies hat als Folge, dass sowohl konstitutionell kleine Neugeborene (SGA) als auch wirklich wachstumsbeschränkte Neugeborene einbezogen wurden. Dabei ist es von großer Bedeutung ein Risiko für Nierenschäden so früh wie möglich zu erkennen, um präventive Schritte einzuleiten, bevor eine irreversible Schädigung eintritt. Die Untersuchung von Routineparametern als erste Stufe ist wichtig, da aktuelle Empfehlungen für Nachsorgeuntersuchungen von Risikopatienten sich auf diese Parameter stützen (Iacobelli und Guignard, 2022).

In der vorgestellten Studie konnten keine signifikanten Unterschiede bei den Blutdruckmessungen und bei der Proteinausscheidung im Urin zwischen der IUGR-Fall- und der Kontrollgruppe festgestellt werden (Heuchel et al., 2022). Signifikant höher bei der Kontrollgruppe waren die Kreatinin Konzentration im Serum frühzeitig nach Geburt und im Verlauf der stationären Behandlung, sowie die Harnstoffkonzentration in den ersten Tagen nach Geburt im Vergleich zur IUGR-Gruppe. Die Kreatinin Konzentration im Serum ist abhängig von der Nierenausscheidung, der Muskelmasse und dem Proteinstoffwechsel der Leber. Da eine Assoziation zwischen IUGR und einer geringeren Muskel- und Lebermasse besteht (Pendleton et al., 2021), ist dies eine mögliche Erklärung für die in der Studie aufgetretenen niedrigeren Kreatininwerte im Serum bei der IUGR-Gruppe zu beiden Messzeitpunkten. Im Serum zeigte sich auch in den ersten 5 Lebenstagen eine niedrigere Harnstoffkonzentration bei den IUGR-Neugeborenen. Der Harnstoffspiegel wird durch den Eiweißstoffwechsel beeinflusst, hier zeigten sich in der vorliegenden Studie in den ersten Lebenstagen keine Unterschiede im Proteingehalt der Ernährung. Daher ist zu vermuten, dass auch für die unterschiedlichen Harnstoffwerte die geringere Lebermasse ursächlich ist, da Harnstoff hauptsächlich in der Leber gebildet wird. Die beobachtete nicht signifikante Tendenz für den höheren Einsatz von blutdrucksteigernden Medikamenten wie Katecholaminen und Glukokortikoiden bei IUGR-Neugeborenen am 2. und 3. Lebenstag, könnte auf eine instabilere hämodynamische Situation bei höherer Morbidität aufgrund der IUGR hindeuten (Alkalay et al., 1998; Frøen et al., 2004; McIntire et al., 2008; Richardus et al., 2003). Dies ist auch vereinbar mit der Beobachtung, wenn auch nicht signifikant, der häufigeren Therapie von IUGR-Neugeborenen mit Vancomycin in den ersten Lebenstagen. Das häufigere Auftreten von Ko-Morbiditäten im Zusammenhang mit IUGR könnte zu einer Verzerrung

der Vergleichbarkeit der Studiengruppen führen. Weitere Limitationen sind zu beachten wie der Umstand, dass zahlreiche Medikamente, die sowohl bei IUGR- als auch bei Kontrollpatienten eingesetzt wurden, als nephrotoxisch oder potenziell nephrotoxisch eingestuft werden, obwohl die genaue Dosis-Toxizitäts-Beziehung nicht ganz klar ist, insbesondere bei Neugeborenen und Kleinkindern (Lefebvre et al., 2020; Stoops et al., 2019), und, dass die Probenabnahmen in einem sehr großen Zeitraum und zu verschiedenen Tageszeiten durchgeführt wurden. Da die Proteinurie nicht nur einem zirkadianen Rhythmus unterliegt, sondern auch abhängig vom Hydratationsstatus ist, wäre eine invasive 24-Stunden-Sammelurinprobe der Goldstandard, welche aber aufgrund der Invasivität nicht routinemäßig bei gesunden Neugeborenen durchzuführen ist. Durch Angabe der Urinmetaboliten als Verhältnis zur Kreatinin Ausscheidung im Urin wird versucht den Einfluss des Hydratationsstatus auszugleichen. Während den ersten 72 Stunden des Lebens ist die neonatale Kreatinin-Konzentration im Serum hauptsächlich von der mütterlichen Kreatinin-Clearance abhängig. Dies wiederum beeinträchtigt die Vergleichbarkeit beim ersten Messzeitpunkt, da 81/99 Proben (29/39 IUGR, 52/60 Kontrolle) innerhalb der ersten 72 Stunden nach Geburt entnommen wurden. Zudem liegen nicht bei jedem Studienteilnehmer zu jedem Messzeitpunkt für jeden Parameter Daten vor, insbesondere betrifft dies die zweite Serummessung und die Blutdruckwerte. Dies verkleinert die ohnehin kleine Kohorte und erhöht den Einfluss von Ausreißern.

### 1.5 Zusammenfassung

Intrauterine Wachstumsrestriktion ist mit strukturellen Veränderungen der Nieren und des Gefäßsystems assoziiert, welche sekundär zu arteriellem Bluthochdruck und Einschränkungen der Nierenfunktion im Erwachsenenalter führen. Die vorliegende Studie vergleicht klinische und laborchemische Routineparameter wie die Proteinausscheidung im Urin, Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum und Blutdruckmesswerte zwischen IUGR- und nicht IUGR-Probanden in der Neugeborenen- und Säuglingsperiode. Im Vergleich der 39 eingeschlossenen Neugeborenen mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion mit 60 Kontrollprobanden gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Blutdruckmesswerten und der Proteinausscheidung im Urin. Die Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum waren bei der Fallgruppe signifikant niedriger, am ehesten bedingt durch eine geringere Leber- und Muskelmasse bei intrauteriner



Wachstumsrestriktion. Anhand der gegenwärtig in der klinischen Routineversorgung verwendeten Biomarker lässt sich kein Unterschied zwischen IUGR- und nicht IUGR-Neugeborenen feststellen, der hinweisend auf eine mögliche Einschränkung der Nierenfunktion oder Erhöhung des Blutdrucks als Folge der intrauterinen Wachstumsrestriktion ist. Für zukünftige Studien ist es sinnvoll die untersuchten Parameter zu erweitern und auch eine Vergrößerung der Anzahl der Studienteilnehmer, wie auch eine langfristige Fortsetzung des Beobachtungszeitraums sind wünschenswert, um Neugeborene und Säuglinge mit dem Risiko für langfristige Veränderungen der Nierenfunktion frühzeitig zu erkennen. Dabei sollte bei der Untersuchung der intrauterinen Wachstumsrestriktion auf die konsequente Einhaltung der diagnostischen Kriterien der Leitlinie und auf die Abgrenzung zu konstitutionell kleinen Neugeborenen (SGA) geachtet werden.

#### 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, Orlacchio A, Baglioni M, Di Renzo GC. Biochemical parameters of renal impairment/injury and surrogate markers of nephron number in intrauterine growth-restricted and preterm neonates at 30-40 days of postnatal corrected age. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 2277–2287

Albu A, Anca A, Horhoianu V, Horhoianu I. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life* 2014; 7: 165–171

Alkalay AL, Graham JM, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *J Perinatol* 1998; 18: 142–151

Barbati A, Cappuccini B, Aisa MC, Grasselli C, Zamarra M, Bini V, Bellomo G, Orlacchio A, Renzo GCD. Increased urinary cystatin-c levels correlate with reduced renal volumes in neonates with intrauterine growth restriction. *Neonatology* 2016; 109: 154-160

Barker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 270–283

Baschat AA, Harman CR, Gembruch U. Haematological consequences of placental insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F94

Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171–175

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. Intrauterine Wachstumsrestriktion. Leitlinienprogramm (S2k, AWMF-Registernummer: 015/080, Version 1.0, Oktober 2016). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.htm>

El Hamel C, Chianea T, Thon S, Lepichoux A, Yardin C, Guignonis V. Normal values of urine total protein- and albumin-to-creatinine ratios in term newborns. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 113–118

Evensen KAI, Steinshamn S, Tjønnå AE, Stølen T, Høydal MA, Wisløff U, Brubakk A-M, Vik T. Effects of preterm birth and fetal growth retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood. *Early Hum Dev* 2009; 85: 239–245

Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801–807

Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595–601

Hallan S, Euser AM, Irgens LM, Finken MJJ, Holmen J, Dekker FW. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trøndelag Health (HUNT 2) Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 10–20

Heuchel KM, Ebach F, Alsat EA, Reutter H, Mueller A, Hilger AC. Blood pressure and kidney function in neonates and young infants with intrauterine growth restriction. *Pediatr Nephrol* 2022; 38: 1223–1232

Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 296–301

Iacobelli S, Guignard J-P. When the progresses in neonatology lead to severe congenital nephron deficit: is there a pilot in the NICU? *Pediatr Nephrol* 2022; 37: 1277–1284

Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET, Frölich M, van der Heijden BJ, Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2762–2768

Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJP. Low birth weights contribute to the high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1472–1476

Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312

Lefebvre CE, Fillion KB, Reynier P, Platt RW, Zappitelli M. Primary care prescriptions of potentially nephrotoxic medications in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 61–68

Lehrnbecher T, Greissinger S, Navid F, Pfüller H, Jeschke R. Albumin, IgG, retinol-binding protein, and alpha 1-microglobulin excretion in childhood. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 290–292

Liefke J, Heijl C, Steding-Ehrenborg K, Morsing E, Arheden H, Ley D, Hedström E. Fetal growth restriction followed by very preterm birth is associated with smaller kidneys but preserved kidney function in adolescence. *Pediatr Nephrol* 2022; 38: 1855–1866

Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 136–145

McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 855–868

McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340: 1234–1238

McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005; 85: 571–633

Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB, Hadar E, McAuliffe F, Hanson M, Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A, Divakar H, Ayres-de-Campos D, Hirsch L, Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 152: 3–57

Moritz KM, Mazzuca MQ, Siebel AL, Mibus A, Arena D, Tare M, Owens JA, Wlodek ME. Uteroplacental insufficiency causes a nephron deficit, modest renal insufficiency but no hypertension with ageing in female rats. *J Physiol* 2009; 587: 2635–2646

Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 90–97

Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 257–269

Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol* 2014; 38: 133–138

Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 249–257

Pendleton AL, Wesolowski SR, Regnault TRH, Lynch RM, Limesand SW. Dimming the powerhouse: mitochondrial dysfunction in the liver and skeletal muscle of intrauterine growth restricted fetuses. *Front Endocrinol* 2021; 12: 612888

Ponthier L, Trigolet M, Chianea T, Mons F, Yardin C, Guignonis V, El Hamel C. Distribution of proteinuria- and albuminuria-to-creatinine ratios in preterm newborns. *Pediatr Nephrol* 2021; 36: 1515–1524

Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG* 2003; 110: 97–105

Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32: 213–218

Rudd PT, Hughes EA, Placzek MM, Hodes DT. Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 1983; 58: 212–215

Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005; 365: 1484–1486

State of Victoria, 2023: Normal laboratory values for neonates. <https://www.bettersafecare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/normal-laboratory-values-for-neonates> (Zugriffdatum: 23.12.2021)

Stoops C, Stone S, Evans E, Dill L, Henderson T, Griffin R, Goldstein SL, Coghill C, Askenazi DJ. Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): reduction of nephrotoxic medication-associated acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2019; 215: 223–228

The R Project for Statistical Computing, 2023. <https://www.R-project.org> (Zugriffdatum: 28.12.2021)

Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int* 2001; 59: 238–245

Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, Wittwer-Backofen U, Straube S, Olbertz D. Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Einlinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007–2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer [New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007–2011 from all 16 states of Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2014; 218: 210–217

Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int* 2008; 74: 187–195

Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001; 49: 460–467

Yudkin JS, Martyn CN, Phillips DI, Gale CR. Associations of micro-albuminuria with intra-uterine growth retardation. *Nephron* 2001; 89: 309–314

Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, Fanos V, Zaninotto M, Visentin S, Cavallin F, Trevisanuto D, Cosmi E. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int* 2011; 80:119–123

## **2. Veröffentlichung**



# Blood pressure and kidney function in neonates and young infants with intrauterine growth restriction

Katharina Monika Heuchel<sup>1</sup> · Fabian Ebach<sup>2</sup> · Ebru Aileen Alsat<sup>2</sup> · Heiko Reutter<sup>2,3</sup> · Andreas Mueller<sup>2</sup> · Alina Christine Hilger<sup>2,4,5</sup>

Received: 23 February 2022 / Revised: 28 July 2022 / Accepted: 29 July 2022 / Published online: 2 September 2022  
© The Author(s) 2022

## Abstract

**Background** Intrauterine growth restriction (IUGR) has been associated with changes in kidney anatomy, nephrogenesis and the vascular system, resulting in secondary arterial hypertension and kidney damage in adulthood. Here, we compare routine clinical and metabolic parameters between IUGR and non-IUGR study participants in the neonatal and early infant period.

**Methods** A total of 39 IUGR and 60 non-IUGR neonates were included during an 18-month study period. We compared blood pressure, serum creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN), urinary albumin,  $\alpha$ -1-microglobulin, transferrin, immunoglobulin G and total protein excretion in spontaneous urine normalized by urine creatinine level during the hospital stay.

**Results** There were no significant differences in mean values of blood pressure and urinary protein excretion between cases and controls. SCr and BUN levels were lower in the IUGR group compared to the non-IUGR group.

**Conclusions** The lower levels of SCr and BUN may be attributed to lower liver and muscle mass in IUGR neonates and young infants. Biomarkers currently used in routine clinical care do not allow early postnatal prediction of higher blood pressure or worse kidney function due to IUGR, so further studies are needed.

**Keywords** Intrauterine growth restriction · Proteinuria · Kidney function · Blood pressure · Neonates

---

Heuchel Katharina Monika and Ebach Fabian are co-first authors.

✉ Alina Christine Hilger  
Alina.Hilger@uk-erlangen.de

Fabian Ebach  
fabian.ebach@ukbonn.de

Heiko Reutter  
heiko.reutter@uk-erlangen.de

- <sup>1</sup> Faculty of Medicine, University Bonn, Bonn, Germany
- <sup>2</sup> Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, University Hospital Bonn, Bonn, Germany
- <sup>3</sup> Division of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Friedrich-Alexander University Nürnberg-Erlangen, Erlangen, Germany
- <sup>4</sup> Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Friedrich-Alexander University Nürnberg-Erlangen, Erlangen, Germany
- <sup>5</sup> Research Center On Rare Kidney Diseases (RECORD), University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany

## Introduction

Intrauterine or fetal growth restriction (IUGR/FGR) is defined by the inability of a fetus to reach its genetically predetermined growth potential due to an underlying pathology and occurs in approximately 5–10% of all pregnancies [1, 2]. Causes are heterogeneous including maternal, placental and/or fetal factors [3, 4]. IUGR definition may vary between countries or medical organisations. Most guidelines define IUGR as an estimated fetal weight below the 10th percentile and/or a decrease in growth velocity if there is also a pathological finding in Doppler sonography of the umbilical or uterine artery [4–7]. In other definitions, an estimated fetal weight below the third percentile is often considered to be sufficient for the diagnosis of IUGR [5–7]. IUGR has been associated with higher mortality, higher morbidity including, for example, nutritional disorders, septitides and respiratory distress syndrome, as well as with adult-onset diseases such as obesity, diabetes mellitus or cardiovascular disease [8–13]. Moreover, in human and animal studies, IUGR has been associated with changes in kidney anatomy, nephrogenesis and the vascular system [14–16]. In particular, IUGR may be related to an increased frequency of arterial



hypertension and kidney damage in adulthood [14, 17–19]. Human post-mortem as well as murine studies have shown that IUGR is associated with a reduced number of glomeruli compared to non-IUGR controls [16, 18, 20]. Nevertheless, these observations are still subjects of ongoing research. The aim of our prospective cohort study was to identify possible IUGR-related abnormalities in routine clinical parameters such as blood pressure, proteinuria and kidney function in the early postnatal period.

## Methods

### Study design and patients

IUGR neonates admitted to our neonatal intensive care unit (NICU) or to our newborn nursery at the University Hospital Bonn between April 2019 and September 2020 were eligible for study participation if they remained hospitalised in our NICU and/or newborn nursery for at least 72 h after birth and prenatal findings met the German, Austrian and Swiss 2017 consensus guideline for IUGR (“fetal estimated weight < 10th percentile and/or non-percentile growth during the progress and pathological Doppler sonography of the umbilical or uterine artery or oligohydramnion”) [4]. The study period ended with discharge from the hospital. All neonates admitted to our NICU and newborn nursery during the same period, who did not meet the criteria for IUGR with a birth weight between the 10th and the 90th percentile and who remained hospitalised in our NICU and/or newborn nursery for at least 72 h after birth, were eligible to be enrolled as controls. Exclusion criteria for cases and controls were chromosomal anomalies, congenital malformations of the kidneys or urinary tract, haemodynamically relevant congenital heart defects, congenital diaphragmatic hernia (CDH), the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy, unstable condition according to the assessment of the treating physicians, perinatal asphyxia or death during hospitalisation. Informed written consent was obtained from parents or legal representatives before enrolment in the study. This study was approved by the local Ethics Committee of the University of Bonn Medical School (22.05.2020/No. 079/19).

### Clinical evaluation

We retrospectively extracted the following information from the mothers’ and children’s patient records: sex, birth weight, gestational age, length at birth, APGAR scores, pH from the umbilical artery, occurrence of birth complications, birth mode, maternal age, gravida, body mass index, maternal morbidity, medication during pregnancy, drug abuse in pregnancy, single or multiple pregnancy, pregnancy

complications, blood pressure levels, protein intake, medication, drug levels in serum when taking nephrotoxic drugs (vancomycin, tobramycin), body weight and length on discharge and duration of hospitalisation.

### Blood pressure measurements

Both invasive and non-invasive blood pressure measurements were considered. Systolic, diastolic and mean arterial pressures were calculated as means of individual measurements during a predefined period of time (BP1: between 36th and 72nd hour of life, BP2: 8th day of life, BP3: last five measurements before discharge). Since the time of discharge significantly differed between cases, there is a large variability in timing of BP3 (between 3rd and 161st day of life). In cases where children were discharged before the 8th day of life (10/99), no BP2 could be registered and the blood pressure before discharge was registered (BP3). In order to control for patient’s age and gestational age, we compared the blood pressure measurements to the patients’ individual reference values obtained from Pejovic et al. [21].

### Laboratory testing

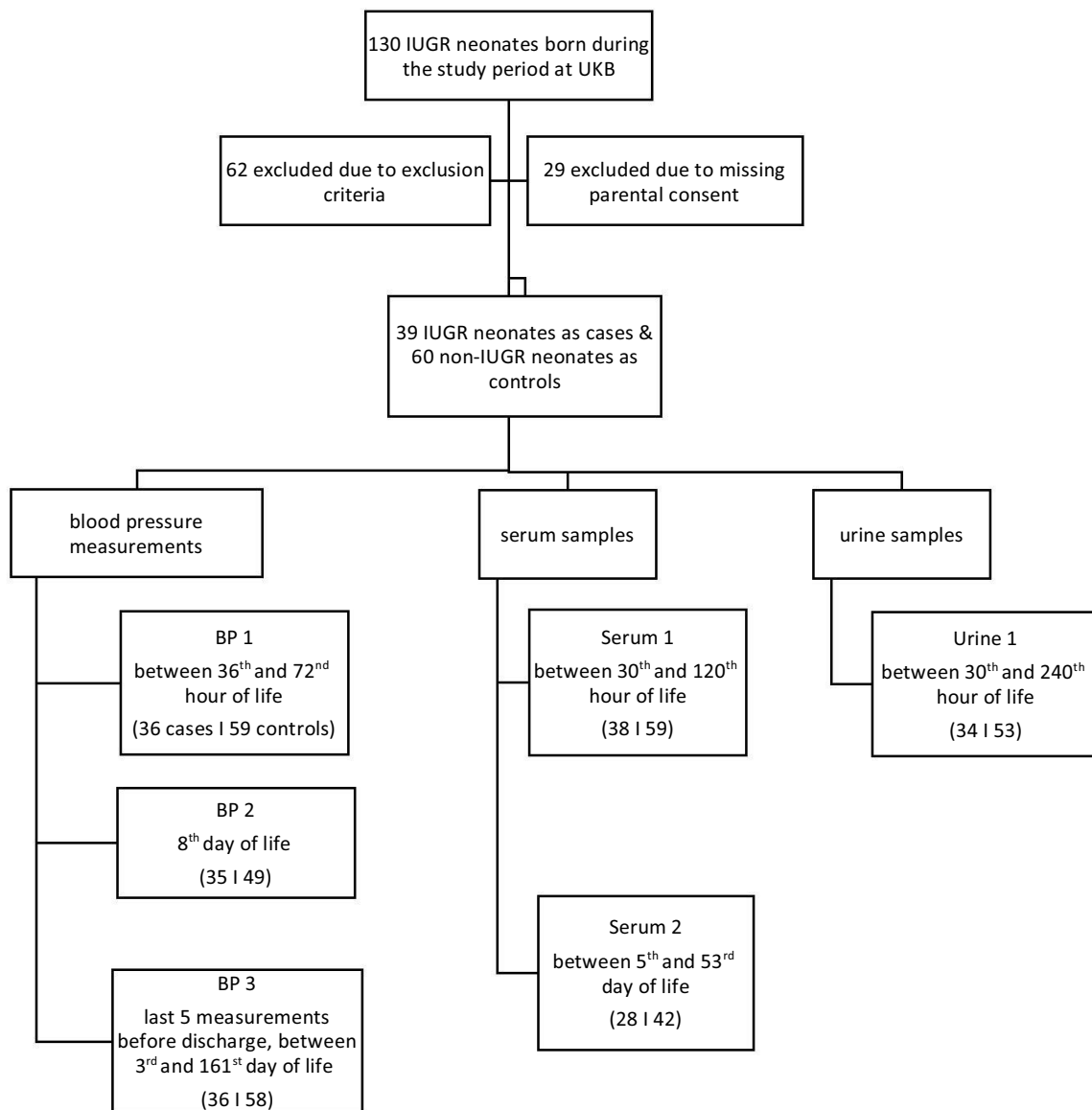
Serum creatinine (SCr) and blood urea (BUN) levels were measured only in the context of medically necessary blood sampling. The first measurement was between the 30th and 120th hour of life (serum 1), mostly at the time of the newborn screening (between 36th and 72nd hour of life). Also, a second blood sample was obtained only when a blood draw was medically indicated (e.g. repeat newborn screening in preterm neonates or infants) and therefore shows a high variability with regard to timing (between 5th and 53rd day of life) (serum 2). We compared the measured SCr and BUN values with corresponding reference values [22, 23] to investigate whether one group (IUGR or controls) exceeded the limits more frequently than the other. Urine was collected regardless of clinical indication with consent of the legal guardians between the 30th and 240th hour of life. Non-invasive measures such as urine bags or insertion of compresses into the diaper were used to obtain spontaneous urine unless a urinary catheter was medically indicated. To detect proteinuria, we measured albumin,  $\alpha$ -1-microglobulin, transferrin, immunoglobulin G and total protein in spontaneous urine and normalized the measured values by urine creatinine level. We compared the measured urine excretion of the listed parameters with respective specific limits [24–26], except for transferrin, for which no neonatal reference values are available, to again investigate whether one group (IUGR or controls) exceeded the limits more frequently than the other. All collected blood and urine samples were processed immediately at the central laboratory facility of the University Hospital Bonn. SCr, urine creatinine and BUN

levels were measured using VIS photometry on a cobas c702 analyser with the reagent CREJ2 for creatinine and UREAL for urea (Roche Diagnostics). Albumin, immunoglobulin G and total protein were measured using turbidimetry with the specific reagent on a cobas c702. Turbidimetry was also used to measure  $\alpha$ -1-microglobulin levels but on a cobas c502. To determine the transferrin content, immunonephelometry was used on a BN ProSpec. If a value was below the respective detection limit, calculations were performed using a constant value below that of the lower limit. The respective limits of detection (LODs) in the urine and values used for further calculation are listed here: creatinine: LOD 4.2 mg/dl, used constant value 4.1 mg/dl; albumin: LOD 3 mg/l, used constant value 2.9 mg/l;  $\alpha$ -1-microglobulin:

LOD 5 mg/l, used constant value 4.9 mg/l; transferrin: LOD 2.3 mg/l, used constant value 2.2 mg/l; and total protein: LOD 40 mg/l, used constant value 39.9 mg/l. In one case, the upper detection limit of  $\alpha$ -1-microglobulin (LOD 400 mg/l) was exceeded; here, we calculated with a constant value (401 mg/l) above the detectable range. An overview of the recorded laboratory values is shown in Fig. 1.

**Protein intake**

During inpatient treatment, the protein intake of all patients in our department is automatically calculated by our medical documentation system. To exclude protein intake as a major confounder influence of BUN concentration, we extracted



**Fig. 1** Flow chart of the included study participants, recorded laboratory values and blood pressure measurements, as well as the defined time intervals. IUGR, intrauterine growth restriction; BP, blood pressure

the respective intakes at both times of serum sampling from the individual patient's medical record and compared it between cases and controls.

## Statistical analysis

Statistical analyses were performed using R version 3.6.2 [27]. Comparisons of the discrete data of both groups, IUGR and non-IUGR neonates, were conducted using Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test in case of expected cell counts below 5 in the respective contingency table. Student's *t* test and Mann–Whitney *U* test for normally distributed and non-normally distributed data, respectively, were applied to the collected metric data. The Shapiro–Wilk test with an error level of  $p=0.01$  was used to check whether there was a normal distribution for the collected data. Starting from an alpha error of 5% for a two-sided test, Bonferroni correction was applied to neutralise the accumulation of alpha errors in multiple comparisons. Due to the variable timing of the second serum analysis (together with a medically indicated blood sampling) and BP3 (prior to discharge), we performed an analysis of covariance (ANCOVA) to control for timing as a confounder. Percentile and *z* scores were adapted from Voigt et al. [28].

## Results

### Study population

During the period of our study, 130 neonates were born with IUGR in the University Hospital Bonn. Of these 130 neonates, 62 were not eligible for inclusion because they met at least one of the exclusion criteria. An additional 29 IUGR neonates could not be included as there was no parental consent for participation in the study (Fig. 1). These neonates did not differ significantly from participants in gestational age, birth weight or sex.

Of the neonates participating in the study, 39 were enrolled in the IUGR case group with an average gestational age of 31.90 weeks (standard deviation (SD) 3.46 weeks). Sixty neonates were enrolled in the control group, with an average gestational age of 32.45 weeks (SD 2.91 weeks). As entailed by the definition of IUGR, birth weight was significantly lower in the IUGR group 1.38 kg (SD 0.52 kg) than in the control group 1.96 kg (SD 0.58 kg) (mean *z* scores: IUGR group  $-1.43$ , SD 0.58; control group  $-0.08$ , SD 0.58). Consecutively, birth length (39.23 cm, SD 5.12 cm; mean *z* score  $-1.33$ , SD 0.74) in the IUGR group was significantly lower than in the control group (43.83 cm, SD 4.48 cm; mean *z* score  $-0.02$ , SD 0.88). The mean weight-for-length *z* scores were  $-3.01$  (SD 1.92) in the IUGR group and 0.23 (SD 2.36) in the control group. Expectedly, body weight

at discharge was still lower in IUGR patients (2.08 kg, SD 0.28 kg; mean *z* score  $-2.53$ , SD 0.66) than in control patients (2.39 kg, SD 0.32 kg; mean *z* score  $-1.40$ , SD 0.60,  $p<0.001$ ). The same was true for body length at discharge (IUGR 43.64 cm, SD 1.97 cm; mean *z* score  $-2.96$ , SD 0.93; controls 46.74 cm, SD 2.85 cm; mean *z* score  $-1.22$ , SD 1.30; corrected  $p<0.001$ ). *Z* scores at discharge are based on the corrected gestational age. Other demographic data did not differ (see Table 1). Neonates in the IUGR group were more likely to be treated with blood pressure-increasing drugs like catecholamines and glucocorticoids at the time of the first measurement (BP1) than neonates in the control group. This difference was not significant after Bonferroni correction for multiple comparisons ( $p=0.039$ ). The application of the first line antibiotic tobramycin was comparable in both groups, whereas the IUGR cases received second-line antibiotic treatment with vancomycin non-significantly ( $p=0.039$ ) more frequently during hospitalisation. In every patient, vancomycin and tobramycin were monitored by serum-level controls, and none of the levels measured reached the nephrotoxic range (tobramycin  $>12$  µg/ml, vancomycin  $>30$  µg/ml). There was no acute kidney injury (AKI, based on neonatal AKI KDIGO classification [29]) observed in the participants of the IUGR or the control group. The length of hospitalisation and hence the study period differed between cases and controls, with a median hospital stay of 31 days for IUGR cases compared to 19 days for controls.

### Blood pressure measurements

Figure 1 displays the data available for each time point of blood pressure measurement. There was no significant difference in blood pressure between cases and controls at any time (Online Resource 1). Compared with their respective normal values, IUGR patients did not exceed ( $\chi^2=0.19$ ,  $p=0.66$ ) or fall below ( $\chi^2=0$ ,  $p=1$ ) their normal range obtained from Pejovic et al. [21] more often than control patients did. To account for the large variability in the timing of BP3 (prior to discharge), we performed an analysis of covariance controlling for measurement timing as a confounder. Again, we found no significant effect of IUGR on systolic ( $p=0.82$ ), mean ( $p=0.24$ ) or diastolic ( $p=0.16$ ) blood pressure values in BP3. Blood pressure measurements for both groups are comparatively visualized in Fig. 2.

### Kidney function

In total, 97/99 (38/39 IUGR, 59/60 control) neonates had measurement data available at the first measuring time (serum 1). In 81 of these 97 neonates (29 IUGR, 52 control), a serum sample could be obtained between the 36th and 72nd hour of life. The second blood sampling (serum 2)

**Table 1** Clinical characteristics of cases and controls. If data were normally distributed, standard deviation is given and *p* refers to a *t* test comparison of means. If data was non-normally distributed, interquartile ranges are provided and *p* refers to a Mann–Whitney *U* test. *Z* scores at discharge refer to the corrected gestational age

	IUGR ( <i>n</i> = 39)	Control ( <i>n</i> = 60)	<i>P</i> overall
Male	17 (44%)	28 (47%)	0.925
Birth weight (kg)	1.38 ± 0.52*	1.96 ± 0.58*	<0.001
Mean <i>z</i> score	− 1.43 ± 0.58*	− 0.08 ± 0.58*	
Birth length (cm)	39.23 ± 5.12*	43.83 ± 4.48*	<0.001
Mean <i>z</i> score	− 1.33 ± 0.74*	− 0.02 ± 0.88*	
Weight-for-length (g/cm)	34.23 ± 9.66*	44.01 ± 9.95*	
Mean <i>z</i> score	− 3.01 ± 1.92*	0.23 ± 2.36*	
Gestational age (weeks)	31.90 ± 3.46*	32.45 ± 2.91*	0.416
Umbilical artery pH	7.34 [7.27; 7.38]**	7.36 [7.28; 7.39]**	0.376
Treatment with nephrotoxic drugs			
Vancomycin	10 (26%)	5 (8%)	0.039
Tobramycin	16 (41%)	21 (35%)	0.694
Treatment with BP-modifying drugs			
BP-increasing 36th–72nd hour of life	10 (26%)	5 (8%)	0.039
BP-decreasing 36th–72nd hour of life	14 (36%)	16 (27%)	0.452
BP-increasing 8th day of life	3 (8%)	2 (3%)	0.380***
BP-decreasing 8th day of life	3 (8%)	7 (12%)	0.736***
BP-decreasing before discharge	3 (8%)	2 (3%)	0.380***
Body weight at discharge (kg)	2.08 ± 0.28*	2.39 ± 0.32*	<0.001
Mean <i>z</i> score	− 2.53 ± 0.66*	− 1.40 ± 0.60*	
Body length at discharge (cm)	43.64 ± 1.97*	46.74 ± 2.85*	<0.001
Mean <i>z</i> score	− 2.96 ± 0.93*	− 1.22 ± 1.30*	
Length of hospitalisation (days)	31 [19.5; 74]**	19 [12.75; 37.25]**	0.0486
Maternal age (years)	30.9 ± 5.5*	32.9 ± 4.6*	0.069
Maternal BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 [20.9; 27.9]**	23.9 [21.5; 27.3]**	0.969
Gravida			0.810
1	17 (44%)	26 (43%)	
2	11 (28%)	14 (23%)	
≥ 3	11 (28%)	20 (33%)	
Multiple pregnancy	15 (38%)	31 (52%)	0.280
Vaginal delivery	5 (13%)	14 (23%)	0.300
Drug abuse in pregnancy	8 (21%)	4 (7%)	0.081***
Induced lung maturation	23 (59%)	36 (60.0%)	1.000

BP-increasing drugs: glucocorticoids and catecholamines. BP-decreasing drugs: diuretics, opioids, β-blocker, glycerol trinitrate, milrinone, urapidil, levosimendan, clonidine, amlodipine, sildenafil, iloprost and chloral hydrate

*IUGR* intrauterine growth restriction, *BP* blood pressure, *BMI* body mass index

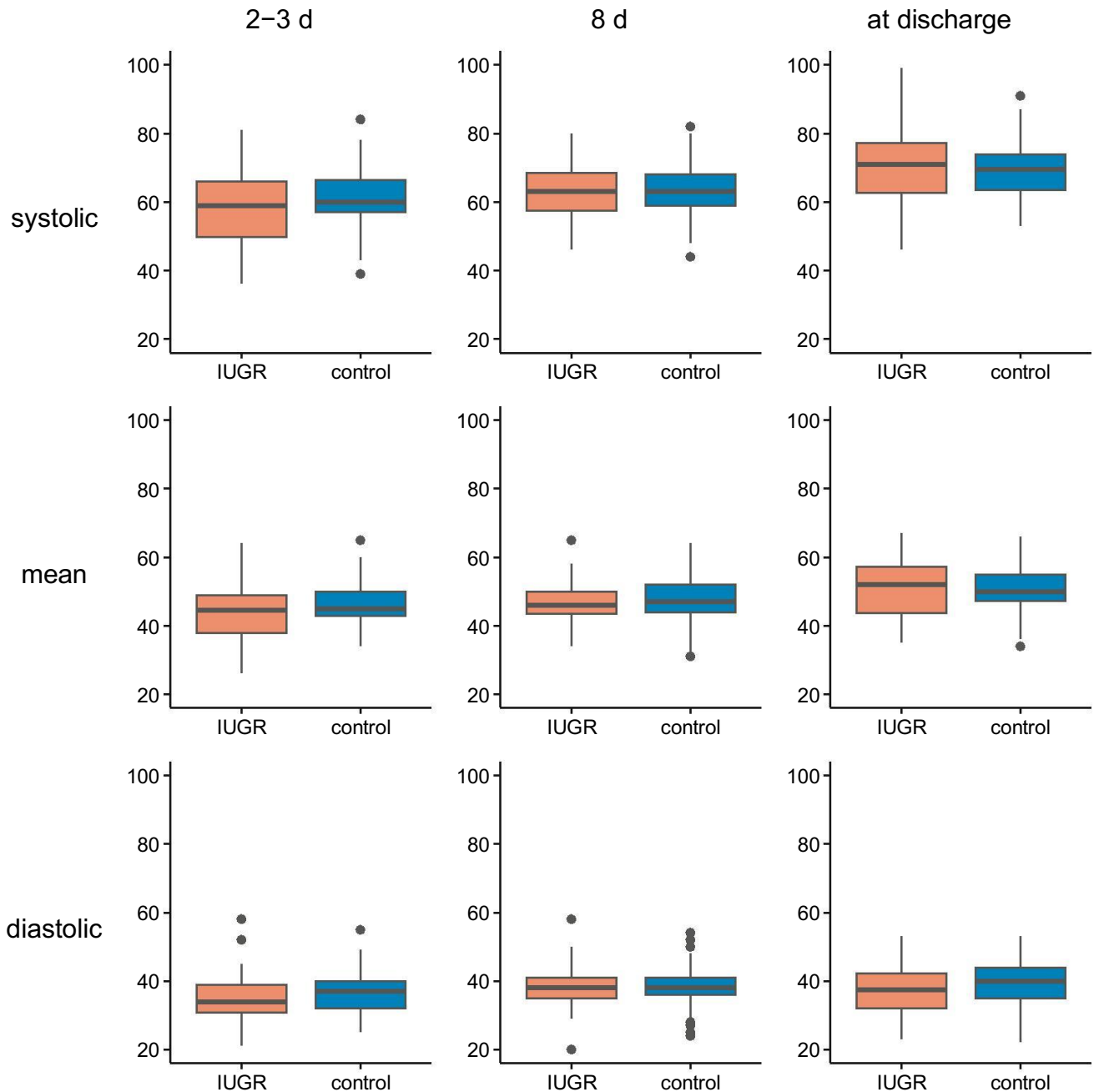
\* Standard deviation

\*\* Interquartile range

\*\*\* In case of expected frequencies, <5 Fisher's exact test was applied

could be obtained at 16.5 days of life (median) (interquartile range (IQR) 11.00 – 25.75 days, min 5 days, max 53 days) in 28/39 IUGR cases and 42/60 controls. In 34 study participants (14/39 IUGR, 20/60 control), the second measurement (serum 2) was taken as part of the repeat newborn screening with a corrected gestational age of 32.0 weeks. At both times of blood sampling, SCr levels were lower in the IUGR group (serum 1 0.71 [IQR 0.66–0.95] mg/dl, serum 2 0.40 [IQR 0.33–0.46] mg/dl) than in the control group (serum 1 0.85

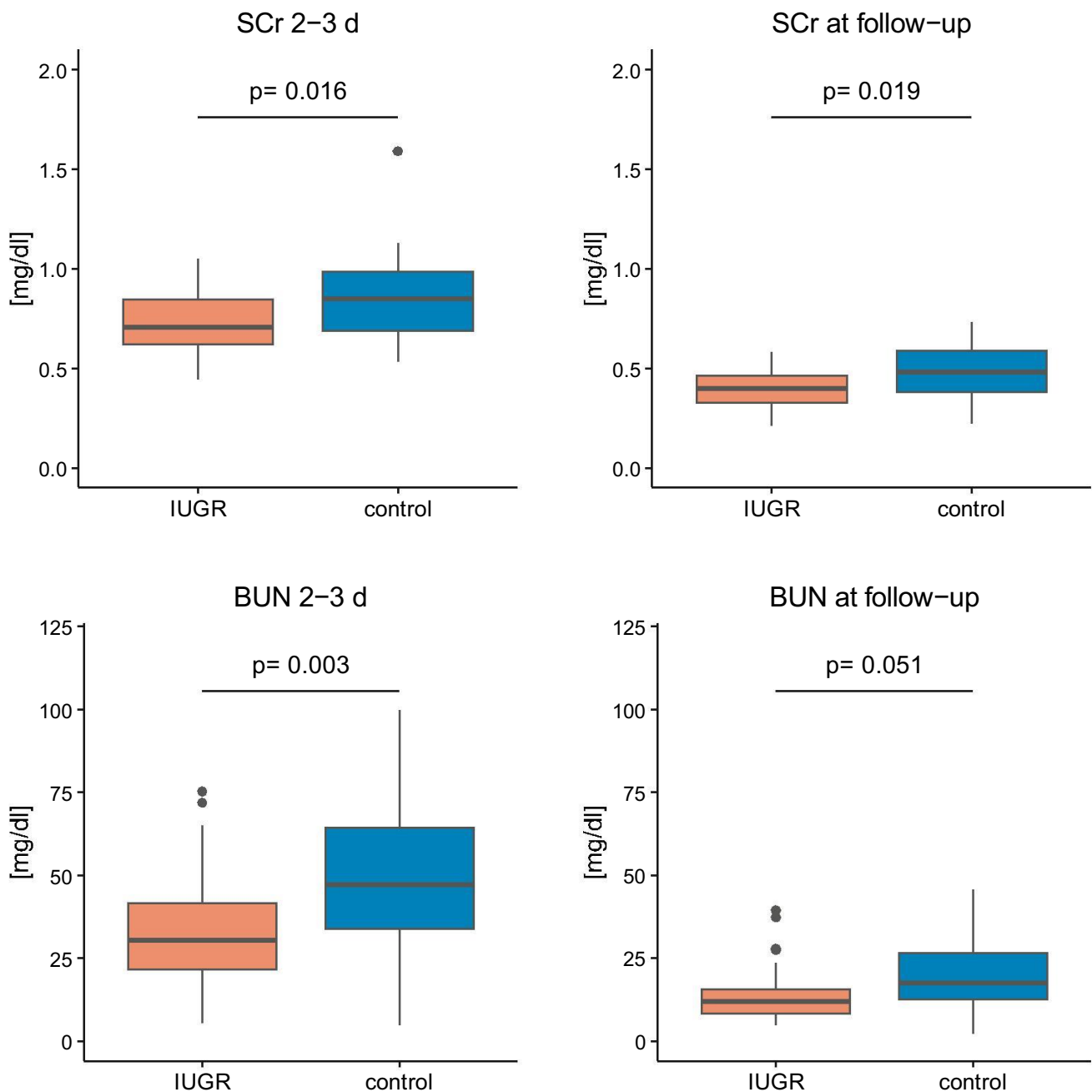
[IQR 0.69 – 0.99] mg/dl, serum 2 0.48 [IQR 0.38 – 0.59] mg/dl) (Fig. 3). The same finding was observed for BUN levels in the IUGR group (serum 1 30.6 [IQR 21.6 – 41.6] mg/dl, serum 2 11.9 [IQR 8.4–15.6] mg/dl) compared to the control group (serum 1 47.2 [IQR 33.9–64.4] mg/dl, serum 2 19.8 [IQR 12.6–26.6] mg/dl) (Fig. 3). After Bonferroni correction, the results remained significant (*p* < 0.0125) for SCr and BUN collected between the 30th and 120th hour of life as well as for SCr collected between the 5th and 53rd



**Fig. 2** Arterial blood pressures at different time points. Box plots indicate median (black bar), upper and lower IQR (hinges) and the upper and lowermost point not exceeding  $1.5 \times \text{IQR}$  (whiskers). Outliers are marked as black points. IUGR, intrauterine growth restriction

day of life. This was confirmed by an analysis of covariance controlling for the highly variable timing of the second blood sampling as a confounder. Compared by  $\chi^2$  testing with Bonferroni correction, participants with IUGR did not exceed normal values for SCr and BUN more often than the control group (Online Resource 2). Urine collection was successful in 87/99 participants (34/39 IUGR, 53/60 control). In 32 of these 87 neonates (8 IUGR, 24 control), a urine sample could be obtained between the 36th and 72nd hour of

life. There was no significant difference in protein/creatinine ratio between cases and controls for albumin ( $p=1$ ), total protein ( $p=0.332$ ),  $\alpha$ -1-microglobulin ( $p=1$ ), immunoglobulin G ( $p=1$ ) and transferrin ( $p=1$ ). Except for transferrin, for which no neonatal reference values are available, the respective specific limits for urinary excretion of the above parameters were not exceeded significantly more often by the IUGR neonates compared with the control group (Online Resource 2).



**Fig. 3** SCr and BUN levels. First measurement (serum 1) at blood collection between 30th and 120th hour of life. Follow-up measurement (serum 2) with routine blood sampling between 5th and 53rd day of life. The  $p$  values displayed are Bonferroni-corrected and refer to a Mann–Whitney  $U$  test comparing IUGR and control patients.

Box plots indicate median (black bar), upper and lower IQR (hinges) and the upper and lowermost point not exceeding  $1.5 \times$  IQR (whiskers). Outliers are marked as black points. IUGR, intrauterine growth restriction; SCr, serum creatinine; BUN, blood urea nitrogen

### Protein intake

There was no significant difference ( $p = 0.504$ ) in protein supply between the groups during the first 30 to 120 h of life (IUGR 1.9 [IQR 1.4–2.5] g/kg body weight; controls

1.8 [IQR 1.2–2.4] g/kg body weight). At the time of the second serum measurement (serum 2), the protein intake was significantly higher ( $p = 0.01$ ) in the IUGR group (3.8 [IQR 2.8–4.7] g/kg body weight) compared to controls (3.3 [IQR 2.6–3.9] g/kg body weight).



## Discussion

In our study, we did not observe any significant differences in blood pressure values and urinary protein/creatinine ratios between both groups. Significant differences existed in SCr levels at both measurement times and BUN at the first measurement (between the 30th and 120th hour of life), with higher concentrations in the control group.

IUGR is under investigation as a possible risk factor for kidney damage and high blood pressure in later life. Our aim was to detect early deviations in standard clinical and laboratory parameters between IUGR and non-IUGR neonates and young infants, which are in line with the observations of associated changes in kidney anatomy, nephrogenesis and the vascular system in other studies [14–16]. To our knowledge, few studies exist that specifically analyse the influence of IUGR in the neonatal and early infant period based on clinical parameters. Other studies have observed increased protein excretion or microalbuminuria and increased systolic blood pressure in IUGR infants [30, 31]. We could not reproduce these observations in our study, in which we examined the parameters even earlier postnatally.

Our recorded lower levels of BUN might be explained by a lower liver mass in IUGR patients [32]. This might also apply for the differences in SCr, as not only muscle mass and kidney function determine SCr levels, but also it is dependent on liver mass and function, as creatine, which is metabolised to creatinine, is produced there. The more frequent use of vancomycin, catecholamines and glucocorticoids in the first days of life is likely to be attributable to the higher morbidity associated with IUGR [8–11]. It seems that blood pressure measurements and examination of proteinuria in the neonatal and early infant period are not suitable to detect possible changes in kidney function, nephrogenesis and the vascular system due to IUGR, or it could suggest the hypothesis that there are no changes due to IUGR.

For further investigation based on our study results, it would be useful to expand the examined parameters, e.g., by adding cystatin C, angiotensin II, endothelin-1, fibroblast growth factor 23 and cathepsin B or even investigating the total proteome. In addition, an increase in the number of study participants, as well as long-term follow-up, would also be reasonable pursuits.

There is still a lack of fundamental studies that look closely at the possible early postnatal effects of IUGR, as often only generally low birth weight (LBW), small for gestational age (SGA) or prematurity has been investigated. It is of great importance to identify a risk for kidney damage as early as possible to initiate preventive steps

before kidney impairment occurs. The investigation of routine parameters as a first step seems especially essential to us, as these parameters are determined during follow-up visits of at-risk children, following current recommendations [33]. Our study demonstrating no difference between IUGR and control children regarding these routine parameters warrants further studies that might lead to a method of early stratification of at-risk infants.

Certainly, our study design has some limitations that cannot be ignored. The more frequent occurrence of morbidities associated with IUGR could lead to a bias in the comparability of our groups. Numerous drugs, which were used both in IUGR and control patients, are classified as nephrotoxic or potentially nephrotoxic, though the exact dose-toxicity relationship is not completely clear, especially regarding neonates and young infants [34, 35]. It should be noted that sampling was performed in a very wide time window and at different times of day. As proteinuria is subject not only to a circadian rhythm but also to hydration status, an invasive 24-h urine sample would have been the gold standard but is too invasive to routinely perform in otherwise healthy neonates. Nevertheless, we tried to control for hydration status by normalising urine metabolites by creatinine excretion. During the first 72 h of life, neonatal SCr concentration is mainly dependent on maternal creatinine clearance. This affects the comparability during our first measurement time point, as 81/99 samples (29/39 IUGR, 52/60 control) were collected within the first 72 h of life. Unfortunately, several data points from study participants are missing, especially for the second serum measurement and the blood pressure values. This reduces the already small cohort and increases the influence of outliers. For laboratory values below the respective level of detection, we have assumed a value just below that limit for further calculations. Except for transferrin, only one value was below or above the LOD, so the bias caused by this procedure is almost negligible [36]. In the special case of transferrin, more than half of all values were below the LOD (42/73), as this corresponds to the physiological concentration of transferrin in urine [37]. Therefore, an interference of the result by the substitution of a constant value cannot be ruled out.

In summary, our study did not identify any differences in the clinical routine parameters investigated that indicate higher blood pressure or worse kidney function due to IUGR. Further studies including more specific parameters are needed to hopefully identify newborns and infants at-risk for future changes in kidney function.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05713-z>.

**Author contribution** All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by K.H, F.E. and A.C.H. The manuscript was drafted by K.H. and F.E. All authors commented on the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. A.C.H. was partially funded by the Else Kröner-Fresenius-Stiftung and the Eva Luise und Horst Köhler Stiftung – Project No. 2019\_KollegSE.04.

#### Declarations

This study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the local Ethics Committee of the University Bonn Medical School (22.05.2020/No. 079/19). Written informed consent was obtained from the parents or guardians. Parents or guardians signed informed consent regarding publishing their children's data.

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

- Albu A, Anca A, Horhoianu V, Horhoianu I (2014) Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life* 7:165–171
- Parker SE, Werler MM (2014) Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol* 38:133–138. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.004>
- Mayer C, Joseph KS (2013) Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 41:136–145. <https://doi.org/10.1002/uog.11204>
- Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF-Registry-No.: 015/080, 2016). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.html>. Accessed 6 Nov 2018
- Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J (2020) ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 56:298–312. <https://doi.org/10.1002/uog.22134>
- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva CF, Kihara AB, Hadar E, McAuliffe F, Hanson M, Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A, Divakar H, Ayres-de-Campos D, Hirsch L, Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M (2021) FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* 152:3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
- McCowan LM, Figueras F, Anderson NH (2018) Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 218:S855–S868. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>
- Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B (2004) Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83:801–807. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x>
- Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP, EuroNatal International Audit Panel; EuroNatal Working Group (2003) Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG* 110:97–105. <https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.02053.x>
- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ (1999) Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 340:1234–1238. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904223401603>
- Alkalay AL, Graham JM, Pomerance JJ (1998) Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *J Perinatol* 18:142–151
- Pallotto EK, Kilbride HW (2006) Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 49:257–269. <https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00008>
- Barker DJP (2006) Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 49:270–283. <https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00009>
- Woods LL, Ingelfinger JR, Nyegaard JR, Rasch R (2001) Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 49:460–467. <https://doi.org/10.1203/00006450-200104000-00005>
- Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS (2005) Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 365:1484–1486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66419-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66419-7)
- Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D (1992) The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 99:296–301. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb13726.x>
- Brenner BM, Chertow GM (1994) Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 23:171–175
- Wlodek ME, Westcott K, Siebel AL, Owens JA, Moritz KM (2008) Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats. *Kidney Int* 74:187–195. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.153>
- Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J (2001) Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int* 59:238–245. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00484.x>
- Moritz KM, Mazzuca MQ, Siebel AL, Mibus A, Arena D, Tare M, Owens JA, Wlodek ME (2009) Uteroplacental insufficiency causes a nephron deficit, modest renal insufficiency but no hypertension with ageing in female rats. *J Physiol* 587:2635–2646. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.170407>
- Pejovic B, Peco-Antic A, Marinkovic-Eric J (2007) Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 22:249–257. <https://doi.org/10.1007/s00467-006-0311-3>
- Rudd PT, Hughes EA, Placzek MM, Hodes DT (1983) Reference ranges for plasma creatinine during the first month of life. *Arch Dis Child* 58:212–215. <https://doi.org/10.1136/adc.58.3.212>
- Safer Care Victoria. Normal laboratory values for neonates. <https://www.bettersafecare.vic.gov.au/clinical-guidance/neonatal/normal-laboratory-values-for-neonates>. Accessed 23 Dec 2021



24. Ponthier L, Trigolet M, Chianea T, Mons F, Yardin C, Guignonis V, El Hamel C (2021) Distribution of proteinuria- and albuminuria-to-creatinine ratios in preterm newborns. *Pediatr Nephrol* 36:1515–1524. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04838-3>
25. El Hamel C, Chianea T, Thon S, Lepichoux A, Yardin C, Guignonis V (2017) Normal values of urine total protein- and albumin-to-creatinine ratios in term newborns. *Pediatr Nephrol* 32:113–118. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3427-0>
26. Lehrnbecher T, Greissing S, Navid F, Pfüller H, Jeschke R (1998) Albumin, IgG, retinol-binding protein, and alpha1-microglobulin excretion in childhood. *Pediatr Nephrol* 12:290–292. <https://doi.org/10.1007/s004670050455>
27. The R Project for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>. Accessed 28 Dec 2021
28. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, Wittwer-Backofen U, Straube S, Olbertz D (2014) Neue Perzentilwerte für die Körpermaße neugeborener Einlinge: Ergebnisse der deutschen Perinatalerhebung der Jahre 2007–2011 unter Beteiligung aller 16 Bundesländer [New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007–2011 from all 16 states of Germany]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 218:210–217. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1385857>
29. Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ (2017) Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 22:90–97. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.12.001>
30. Aisa MC, Cappuccini B, Barbati A, Orlacchio A, Baglioni M, Di Renzo GC (2016) Biochemical parameters of renal impairment/injury and surrogate markers of nephron number in intrauterine growth-restricted and preterm neonates at 30–40 days of postnatal corrected age. *Pediatr Nephrol* 31:2277–2287. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3484-4>
31. Zanardo V, Fanelli T, Weiner G, Fanos V, Zaninotto M, Visentin S, Cavallin F, Trevisanuto D, Cosmi E (2011) Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int* 80:119–123. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.99>
32. Pendleton AL, Wesolowski SR, Regnault TRH, Lynch RM, Lime-sand SW (2021) Dimming the powerhouse: mitochondrial dysfunction in the liver and skeletal muscle of intrauterine growth restricted fetuses. *Front Endocrinol* 12:612888. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.612888>
33. Iacobelli S, Guignard JP (2022) When the progresses in neonatology lead to severe congenital nephron deficit: is there a pilot in the NICU? *Pediatr Nephrol* 37:1277–1284. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05338-8>
34. Stoops C, Stone S, Evans E, Dill L, Henderson T, Griffin R, Goldstein SL, Coghill C, Askenazi DJ (2019) Baby NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-Time Action): reduction of nephrotoxic medication-associated acute kidney injury in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 215:223–228.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.046>
35. Lefebvre CE, Filion KB, Reynier P, Platt RW, Zappitelli M (2020) Primary care prescriptions of potentially nephrotoxic medications in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 15:61–68. <https://doi.org/10.2215/CJN.03550319>
36. Croghan C, Egeghy PP (2003) Methods of dealing with values below the limit of detection using SAS. Presented at Southeastern SAS User Group, St. Petersburg, FL, September 22–24, 2003. [https://cfpub.epa.gov/si/si\\_public\\_record\\_report.cfm?Lab=NERL&dirEntryId=64046](https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=NERL&dirEntryId=64046)
37. Rifai N, Gubar K, Silverman LM (1987) Immunoturbidimetry: an attractive technique for the determination of urinary albumin and transferrin. *Clin Biochem* 20:179–181. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(87\)80117-0](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(87)80117-0)

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### 3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei allen Menschen bedanken, die mich auf verschiedenste Weise bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Heiko Reutter und meiner Betreuerin Dr. Alina Hilger. Ich danke euch für die Bereitstellung des Promotionsthemas, die stetige Betreuung bei der Umsetzung der klinischen Studie und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten.

Zudem möchte ich mich bei Dr. Fabian Ebach für die wertvolle Unterstützung und gemeinschaftliche Arbeit an diesem Projekt bedanken.

Ein großer Dank gebührt der Abteilung für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Müller für die Möglichkeit die klinische Studie unter Nutzung der dortigen Ressourcen umzusetzen. Ich danke insbesondere allen ärztlichen und pflegerischen Kollegen, die mich bei der Probengewinnung unterstützt haben.

Ohne die Teilnahme der zahlreichen Familien an der Studie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich bedanke mich für das Vertrauen und die Unterstützung, die Situation, in welcher sich viele Familien befanden, war sicher belastend, weshalb die Teilnahmebereitschaft umso bemerkenswerter ist.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinem Partner, die während der Studienzeit und der Erstellung dieser Arbeit stets an mich geglaubt und mir dies ermöglicht haben. Vielen Dank für eure liebevolle Unterstützung, aufbauenden Worte und unendliche Geduld.