

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe – Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Klaus Friese  
&  
der Abteilung für Neonatologie der Kinderklinik am  
Perinatalzentrum der LMU München  
Leiter: Prof. Dr. Andreas Schulze



Die Wirkung von Coffein und Minirin auf den Wasser- und Elektrolythaushalt  
Frühgeborener

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Veres Andrea Enikő

aus  
Baia Mare  
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Schulze

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernd Engelmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Andreas W. Flemmer

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2008

**Meinen lieben Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Literaturübersicht .....</b>	<b>6</b>
2.1.  Physiologie des Wasser- und Elektrolythaushalts Früh- und Neugeborener / Niere / Salz-Wasser-Verlust .....	6
2.2.  Physiologische und pharmakologische Wirkungen von Methylxanthinen ...	8
2.2.1.  Die Wirkung von Coffein auf die Niere des Frühgeborenen, Indikation der Coffeintherapie bei FG .....	8
2.2.2.  Die Wirkung des Coffeins auf die Urinausscheidung und Serumelektrolyte bei Frühgeborenen .....	10
2.3.  Physiologische und pharmakologische Wirkung von Vasopressin .....	12
2.3.1.  Desmopressin (DDAVP, Minirin® )-Wirkungsmechanismus .....	12
2.3.2.  Arginin-Vasopressin (AVP) Sekretion und Wirkung bei Frühgeborenen .....	13
2.3.3.  Renale Antwort auf AVP bei Frühgeborenen .....	14
2.4.  Aldosteronwirkung auf die Niere .....	16
<b>3. Fragestellung .....</b>	<b>17</b>
<b>4. Messmethoden.....</b>	<b>18</b>
4.1.  Die Labor-Methoden als Gold- Standard .....	18
4.1.1.  Methodik der ionenselektiver Elektroden (ISE) .....	18
4.1.2.  Atomabsorptionsphotometrie .....	19
4.2.  Gerät ABL700 (Radiometer, Copenhagen).....	20
4.2.1.  Allgemeine Messprinzipien .....	20
<b>5. Patientenuntersuchungen.....</b>	<b>22</b>
5.1.  Validierung der bettseitigen Messmethode .....	22
5.1.1.  Messprotokoll.....	22
5.1.2.  Datenauswertung der Validierungsmessung .....	22
5.1.3.  Ergebnisse .....	23
5.1.4.  Diskussion der Ergebnisse der Validierungsmessung .....	27
5.2.  Anwendung des bettseitigen Messmethode bei Patienten unter Coffein- und Minirin-Therapie.....	27
5.2.1.  Patienten unter Coffeintherapie .....	27
5.2.1.1.  Patientenkollektiv Coffein.....	27
5.2.1.2.  Datenauswertung der Coffeinuntersuchung.....	29
5.2.1.3.  Ergebnisse der Coffeinuntersuchung.....	30
5.2.1.4.  Diskussion der Coffein-Untersuchungsergebnisse .....	30
5.2.2.  Patienten unter DDAVP-Therapie (Minirin® ) .....	33
5.2.2.1.  Patientenkollektiv Minirin®.....	33
5.2.2.2.  Ergebnisse der Minirin®-Untersuchung.....	34
5.2.2.3.  Diskussion der Minirin-Untersuchungsergebnisse .....	40
5.2.3.  Weitere Erkenntnisse der Studie. Na/K Quotient des Urins bei Frühgeborenen .....	47
5.2.3.1.  Diskussion des Na/K-Quotienten des Urins von Frühgeborenen ...	49
<b>6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung: .....</b>	<b>51</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>53</b>
<b>Stichwortverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>61</b>

## 1. Einleitung

Coffein und DDAVP (Minirin®) werden bei Frühgeborenen zur Behandlung von Apnoen bzw. einer Polyurie eingesetzt. Bisher gibt es wenig Daten über den Effekt von Coffein oder Minirin auf den Wasser- und Elektrolythaushalt Frühgeborener. Aufgrund des Wirkmechanismus beider Substanzen ist es jedoch möglich, dass Frühgeborene mit unreifen Nieren, einer verminderten Expression von Aldosteron-Rezeptoren und einem erhöhten insensiblen Wasserverlust besonders gefährdet sind, Nebenwirkungen dieser Medikamente zu entwickeln.

Ziel dieser Untersuchung war es, Änderung der Serum- und Urinelektrolyte sowie der Harnausscheidung Frühgeborener unter Therapie mittels bettseitiger Messung zu bestimmen.

Gegenstand dieser Untersuchung war auch die Validierung der Bestimmung von Natrium, Kalium und Kalzium im Spontanurin von Früh- und Neugeborenen mit Hilfe eines bettseitigen Standard-Blutgasanalysegerätes.

Die Bestimmung von Elektrolytkonzentrationen im Urin ist in den vergangenen Jahren Routine auf Neugeborenen-Intensivstationen geworden. Sie kann zur Überwachung der Kalzium-, Natrium- oder Kaliumhomöostase herangezogen werden. In der Akutphase kann die Überprüfung der Kalium-Exkretion zur Diagnostik eines Adreno-Genitalen-Syndroms mit Salzverlust verwendet werden.

Der Vorteil der Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen im Urin mit Hilfe eines Standard-Blutgasanalysegerätes ist die geringe Urinmenge die für die Messung, verglichen mit der Standard-Labormethoden benötigt wird.

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1. Physiologie des Wasser- und Elektrolythaushalts Früh- und Neugeborener / Niere / Salz-Wasser-Verlust**

In den ersten Lebenswochen gibt es bei Neu- und Frühgeborenen ein charakteristisches Muster der Wasser-Homöostase. In den ersten 12 bis 48 Lebensstunden ist die Urinmenge am geringsten. In dieser Phase haben glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und fraktionelle Natriumexkretion (FENa) die niedrigsten Werte. Nach dieser anfänglichen antidiuretischen Phase folgen eine diuretische und eine natriuretische Phase, in der die Urinmenge ohne eine signifikante Änderung der Flüssigkeitszufuhr dreimal höher ist als vorher. In der diuretischen Phase steigen GFR und FENa signifikant an. Nach der diuretischen Phase sind Wasser- und Elektrolytausscheidung abhängig von der Zufuhr (36).

Da Neu- und Frühgeborene den Urin nicht ausreichend gut konzentrieren können, scheiden sie relativ mehr Wasser als gelöste Substanzen aus. Einer absoluten Zunahme der Wasserausscheidung steht jedoch die noch stark eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate entgegen (4).

Die negative Natriumbilanz bei Frühgeborenen kommt vor allem durch renale Natriumverluste zustande (40). Dabei ist die fraktionelle Natriumexkretion (prozentualer Anteil des glomerulär filtrierte Natriums, welches im Urin ausgeschieden wird) umgekehrt proportional zum Gestationsalter. Die Natriurese nimmt gerade in der Phase ab, in der von manchen Autoren die postnatale Abnahme des extrazellulären Volumens beobachtet wird (45).

Bei der Ratte bessert sich die Natriumreabsorption parallel zur Zunahme der ursprünglich verminderten Expression der Na-K-ATP-ase im proximalen Tubulus (5). Die Unreife des proximalen Tubulus führt zu einer vermehrten Natriumlast des distalen Tubulus (63). Während bei reifen Neugeborenen die resorptive Kapazität des distalen Tubulus ausreicht, um mit der erhöhten Na-Last fertig zu werden, führt die zusätzliche Unreife der distalen Resorptionsmechanismen zu der beobachteten Natriurese (62). Frühgeborene (FG) zeigen unreife Tubuli und weniger Na Transporter im tubulären Epithel, was ebenfalls zu erhöhter Na-Ausscheidung im Urin beitragen kann (5, 62).

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist bei Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern stark stimuliert. Die Reninaktivitäten in Serum Frühgeborener ist deutlich höher als die bei Reifgeborenen (35). Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, dass die Suppression von Renin nach einer Salz- und Volumenbelastung bei Neugeborenen nicht so ausgeprägt ist wie bei älteren Tieren, der Feedbackmechanismus also nicht ausgereift ist (21). Bei Untersuchungen an Frühgeborenen konnte gezeigt werden, dass trotz angemessen steigender Reninaktivitäten bei zunehmender negativer Natriumbilanz die Aldosteronsekretion nur ungenügend stimuliert wird (21). Da beim Frühgeborenen zusätzlich eine reifebedingte, verminderte Ansprechbarkeit des distalen Tubulus gegenüber Aldosteron angenommen wird (72), sind die im Vergleich zu Erwachsenen absolut zwar hohen, für die Bedürfnisse des Neugeborenen jedoch zu niedrigen Aldosteronkonzentrationen möglicherweise verantwortlich für die Natriumverluste der Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen.

Sulyok hat die Faktoren untersucht, die dafür verantwortlich sind, dass die Nieren von Frühgeborenen nur eine geringe Fähigkeit haben, Urin zu konzentrieren (78). Klinische und experimentelle Daten zeigen, dass die Hypophyse Neugeborener mit Arginin-Vasopressin-(AVP)-Ausscheidung auf physiologische und pathologische Stimuli antworten kann, welche in der Neonatalperiode häufig sind.

Um den Mangel der tubulären Na-Resorption der kleinen FG (LBW) zu untersuchen, haben Sulyok und Mitarbeiter 8 gesunde Frühgeborene und 10 reife Neugeborene untersucht, indem sie die fraktionelle Na- Exkretion, die distal-tubuläre Na- Exkretion und die tubuläre Na-Resorption gemessen haben. Der Mittelwert beim Geburtsgewicht war 1701 g (1240 -2120 g) und Gestationswochen 32,6 (28-35) Wochen für Frühgeborene und 3199g (2670-3670g) und 38,9 Wochen (38-41) für reife Neugeborene. Es gab eine signifikant höhere FENa bei Frühgeborenen ( $1,44 \pm 0,33$  vs  $0,36 \pm 0,09$ ,  $p < 0,01$ ), eine signifikant niedrige proximale ( $0,674 \pm 0,105$  vs  $0,36 \pm 0,069$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) und distale  $69,9 \pm 3,33$  vs  $85,8 \pm 3,4\%$ ,  $p < 0,01$ ) tubuläre Resorption des Na (76).

Leslie und Mitarbeiter untersuchten 7 gesunde VLBW mit einem mittleren Geburtsgewicht von 1.195g und Gestationsalter von 29 Wochen von der Geburt bis zum Alter von 6 Wochen. Bei diesen Kindern stieg das filtrierte Na in der Beobachtungszeit um das fünffache an, die Na- Exkretion im Urin sank aber von 3,4

auf 0,1% des filtrierten Na. Die Kapazität der Na- Reabsorption steigerte sich mit 8% in dem proximalen Tubulus verglichen mit 66% in dem distalen Tubulus (42).

## **2.2. Physiologische und pharmakologische Wirkungen von Methylxanthinen**

### **2.2.1. Die Wirkung von Coffein auf die Niere des Frühgeborenen, Indikation der Coffeinthherapie bei FG**

Coffein und Theophyllin sind Methylxanthine. Die Wirkung von Methylxanthinen wird überwiegend durch verschiedene Adenosin-Rezeptoren vermittelt und in drei Kategorien eingeteilt:

- 1) Zentrale Blockierung von Adenosin-Rezeptoren (P1-Rezeptoren).
- 2) Hemmung des intrazellulären cAMP-Abbaus
- 3) indirekte und direkte Wirkung auf die Kalzium-Homöostase.

Es gibt vier Typen von Adenosin-Rezeptoren: A1, A2A, A2B und A3 (63). A1-Rezeptoren koppeln bei der Signaltransduktion an ein Protein der Gi-Familie an und hemmen so die Adenylcyclase oder erhöhen die Offenwahrscheinlichkeit von K-Kanälen. Auf diesem Wege hemmt Adenosin die Tätigkeit mancher Neurone im Gehirn, wirkt sedierend und senkt den Sympathikustonus. Außerdem wirkt Adenosin auf diese Weise am Herzen negativ chronotrop und inotrop (46).

Adenosin scheint ebenfalls eine Rolle beim tubuloglomerulären Feedback zu spielen. Daneben steigert Adenosin die Na-Resorption im proximalen Nephron, wahrscheinlich durch Stimulierung des basolateralen  $\text{NaHCO}_3$ -Cotransportsystems. Durch Hemmung der renalen Adenosinwirkungen steigern Xanthinderivate die GFR und die Elektrolytausscheidung (46).

Bei der Bindung von Methylxanthinen an A2A-Rezeptoren kommt es zu einer an Gs-Protein vermittelten Stimulation der Adenylcyclase und konsekutiver Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration. Dies führt zum Beispiel zu einer zerebralen Vasodilatation.

Methylxanthine blockieren beide Rezeptoren. Darüber hinaus hemmen Methylxanthine Phosphodiesterasen und bremsen so zusätzlich damit den Abbau von cAMP.

Methylxanthine setzen Ca aus intrazellulären Speichern ins Zytoplasma frei und

bringen dadurch Skelettmuskeln zur Kontraktion.

Bei der Anwendung von Coffeinbase bei Frühgeborenen mit zentral bedingten Apnoen und Bradykardien wird eine Initialdosis von 10 mg/kg KG p.o. oder i.v. (Coffeinzitrat 20 mg/kg) und eine Erhaltungsdosis von: 2,5-5 mg/kg KG (5-10 mg/kg KG Coffeinzitrat) p.o. oder i.v. in 1 Einzeldosis 24 Stunden nach der Initialdosis angewandt (47), eine Dosisreduktion bei Herzfrequenzen >190 /min wird empfohlen. In der Neonatologie wird heute bevorzugt Coffein verwendet.

Coffein wird bei FG appliziert, weil in randomisierten Studien eine Reduktion von Apnoen und Bradykardien nach Coffeintherapie gezeigt werden konnte. Darüber hinaus müssen Kinder, die mit Coffein behandelt werden nach Extubation signifikant seltener reintubiert werden. Erste Ergebnisse einer großen multizentrischen Studie an über 2000 Kindern bestätigen diese Ergebnisse. In der CAP-Studie (Caffein for Apnea of Prematurity) wurden 2006 Kinder mit Geburtsgewicht zwischen 500 und 1250g randomisiert und doppelt blind untersucht. Diese FG hatten Coffein oder Placebo in den ersten 10 Lebenstagen bekommen. Von 963 FG mit Coffein-Therapie, die in der 36. postmenstrualen Woche lebten, bekamen 350 (36%) zusätzlich Sauerstoff. In der Placebo-Gruppe brauchten 447 von 954 FG (47%),  $p < 0,001$  zusätzlich Sauerstoff. Eine Atemunterstützung durch positiven Atemwegsdruck konnte in der Verumgruppe eine Woche früher unterbrochen werden (31 vs 32 postmenstruale Woche,  $p < 0,001$ ) (67).

Es gibt weder einen Nachweis von Spätschäden durch Apnoen oder Bradykardien noch Untersuchungen über die Langzeitwirkungen der Methylxanthine, so dass die Langzeit-Ergebnisse der CAP-Studie mit Spannung erwartet werden.

In einer Metaanalyse von Henderson und Mitarbeiter konnte gezeigt werden, dass Methylxanthine vor der Extubation die Atmung stimulieren (29). Die Ergebnisse zeigen, dass nach Methylxanthinengabe die Häufigkeit der Reintubation in der ersten Woche nach Extubation seltener ist RR 0,47 (0,32-0,7). In den 6 untersuchten Studien wurde eine Reintubation mit einer OR von 3,7 (2,7-6,7) durch die Methylxanthinengabe verhindert. Diese Studie zeigt außerdem, dass Methylxanthine vor allem bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g eine Reintubation verhindern können, wenn diese weniger als 1 Woche alt sind. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass Methylxanthine bei Kindern unter 1000g und zwischen 1000 und 1250g Geburtsgewicht nach der ersten Lebenswoche eine Reintubation nicht mehr effektiv verhindern können. (29).

In einer weiteren Metaanalyse von Henderson und Smart wurde der Effekt von Methylxanthinen auf Apnoen und die Verwendung von IPPV (intermittent positive pressure ventilation) bei Frühgeborenen untersucht (30). Die Ergebnisse der 4 Studien an insgesamt 110 Frühgeborenen mit Apnoen zeigten, dass das Methylxanthinen die Häufigkeit von Apnoen und die Notwendigkeit von Beatmung mit IPPV in den ersten 2-7 Tagen nach dem Beginn der Therapie senkt.

Weitere Indikationen für den Einsatz von Coffein bei Frühgeborenen sind neben Apnoen und Bradykardien eine bronchopulmonale Dysplasie (47).

Neben den beschriebenen Effekten stimuliert Coffein das Atemzentrum, verbessert die Zwerchfellkontraktilität, erhöht die pulmonale Compliance, vermindert das Afterload, erhöht die Herzzeitvolumen und Diurese, hat positiv inotrope Wirkung, erhöht die renalen Perfusion und glomerulären Filtration, erhöht den zerebralen Gefäßwiderstand mit Abnahme der Hirndurchblutung, insbesondere bei Bolusgabe von großen Dosen und stimuliert die Glykogenolyse und Lipolyse (47).

Die Kontraindikationen von Coffein sind: Hyperthyreoidismus, Arrhythmie, und eine Tachykardie über 200 / min (47).

### **2.2.2. Die Wirkung des Coffeins auf die Urinausscheidung und Serumelektrolyte bei Frühgeborenen**

Frühere Daten implizieren, dass Coffein keine große Wirkung auf Diurese oder Elektrolythaushalt bei FG hat (56, 64). Daten von Bairam und Mitarbeiter zeigen jedoch, dass längeres Verabreichen von Methylxanthinen einen Na-Verlust verursacht, weil Coffein eine natriuretische Wirkung hat (8). Sie untersuchten 10 FG, die Coffein, und 10 FG, die Theophyllin als Therapie von Apnoen erhielten (alle FG < 34 SSW). Die Initialdosis war 6 bzw. 10 mg/kg, Erhaltungsdosis 2 bzw. 1,25 mg/kg alle 12 Stunden. In beiden Gruppen war die Na-Ausscheidung erhöht, aber bei den FG, die Theophyllin erhielten, war dieser Effekt stärker ausgeprägt. In der Studie von Gillot wiesen die FG nach einer Dosis Coffein (15 mg/kg p.o. bei 13 FG) eine akute Steigerung der Diurese ohne gleichzeitigen Anstieg der Na-Ausscheidung im Urin auf (24).

Vincenzo Zanardo und Mitarbeiter untersuchten bei Frühgeborenen die Wirkung von Methylxanthinen auf die Ca-Ausscheidung im Urin (86). Es wurden 20 FG mit Apnoen untersucht, die Theophyllin (5 mg/kg i.v., dann 2,5 mg/kg/12 h) oder

Coffein (10 mg/kg i.v., dann 2,5 mg/kg/12h) erhielten. Vor und nach dem Verabreichen von Xanthinen war die Serumkonzentration von Na, K, Ca stabil. Nach der Methylxanthinengabe war die Na-Ausscheidung im Urin unverändert. Es gab jedoch eine signifikante Steigerung der Ca-Ausscheidung, Ca/Kreatinin und Ca/Na im Urin im Vergleich zu gesunden FG ohne Medikation. Der Verlust von Ca, verursacht durch kumulativ appliziertes Coffein, kann zur Entwicklung von Osteopenie und Nephrokalzinose bei FG beitragen (7).

Methylxanthine können außerdem einen Anstieg der GFR und eine Natriuresis bei FG verursachen. Die Steigerung der Ca- und Na-Ausscheidung im Urin bei FG, die mit Theophyllin behandelt wurden, war schon von Rowe beschrieben worden (66). In Zanardos Studie war die Kalziumausscheidung bei FG nicht mit signifikanten natriuretischen Wirkung assoziiert (86).

Die Ca-Ausscheidung im Urin nach Verabreichen von Theophyllin kann die Folge einer Chelatbildung des Minerals durch methylurische Säure sein (86). Dieser u-ringängige Metabolit der Methylxanthine wird bei FG zu einem Teil (9%) erst nach Verabreichen von Theophyllin ausgeschieden. Die größere calciurische Wirkung des Theophyllins im Vergleich zu Coffein steht im Zusammenhang mit der kumulativen Wirkung beider Medikamente nach Theophyllingabe. Neugeborene metabolisieren Theophyllin zu Coffein, welches eine längere Halbwertszeit hat. Demnach ist es sehr wichtig, Theophyllin und Coffein vom ersten Lebenstag an zu überwachen, um die dosisabhängigen Nebenwirkungen bei extremen Frühgeborenen zu vermindern.

Mazkereth und Mitarb. untersuchten 19 FG mit GG  $1481 \pm 454$  g am  $4,5 \pm 4$  Lebenstag nach einer Infusion von 6 mg/kg Aminophyllin (Initialdosis) über 20 Minuten, danach 2 mg/kg alle 12 Stunden (Erhaltungsdosis) (44). Sofort nach der Initialdosis begann eine Steigerung der Diurese. Gleichzeitig erhöhten sich die Werte von FENa von  $2,7 \pm 2,6\%$  bis auf  $5,7 \pm 4,4\%$ , und K stieg von  $21 \pm 19\%$  bis auf  $31 \pm 21\%$ . Die Ausscheidung von Ca im Urin stieg ebenfalls: Ca/Kreatinin erhöhte sich von  $0,31 \pm 0,29$  bis auf  $0,60 \pm 0,54$ . Bei der tubularen Reabsorption von Phosphat war keine Änderung zu verzeichnen. Die maximale Wirkung von Coffein auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung lässt sich zwischen 2 und 6 Stunden nach dem Verabreichen der Initialdosis beobachten. Nach 24 Stunden waren diese Wirkungen trotz weiteren Verabreichens von Aminophyllin (Erhaltungsdosis) nicht mehr nachweisbar. Demnach reagieren die Nieren der FG

auf den Initialdosis von Aminophyllin, (nicht aber auf eine Erhaltungsdosis). Das Aminophyllin wirkt direkt auf die tubuläre reabsorptive Funktion.

Shannon und Gotay untersuchten 10 FG nach dem Verabreichen von 10 mg/kg/24h Theophyllin in 8 Dosen, gefolgt von 3-9,5mg/kg/Tag (Erhaltungsdosis) (70). Es war keine Änderung in der Serumkonzentration von Na, K, Ca und ionisiertem Ca festzustellen. Die Wasser- und Natriumausscheidung war fünf Tage nach der Theophyllingabe ähnlich wie vorher.

Nobel und Light hatten eine diuretische Wirkung von Theophyllin beobachtet jedoch bei der doppelten Dosis (4,3mg Theophyllin p.o. alle 6 Stunden). Sie berichten von einem FG in der 28. SSW, bei dem sich nach Theophyllingabe eine Dehydratation entwickelte (53).

Wilkins untersuchte 10 FG, die Aminophyllin erhielten, initial 6 mg/kg i.v. in 20 Minuten, dann 1 mg/kg alle 12 Stunden (87). Der Urin wurde zwei Stunden vor und 4-6 Stunden nach der Initialdosis sowie am nächsten Tag gesammelt. Na und K im Plasma lagen während der Studie im Normbereich. In dieser Studie verursachte die i.v. Theophyllingabe eine schnelle Steigerung der Diurese, der Na- und der K-Ausscheidung, mit einem Peak von 0,5-4 Stunden nach der Initialdosis. Trotz weiterer therapeutischer Spiegel von Theophyllin dauerten diese Änderungen nur einige Stunden und waren am nächsten Tag nicht mehr zu beobachten.

## **2.3. Physiologische und pharmakologische Wirkung von Vasopressin**

### **2.3.1. Desmopressin (DDAVP, Minirin® )-Wirkungsmechanismus**

Das beim Menschen physiologische antidiuretische Hormon ADH ist das 8-Arginin-Vasopressin (AVP). Durch gezielte Modifikationen an bestimmten Positionen des Moleküls können die Partialwirkungen von AVP dissoziiert werden. Von besonderer Bedeutung für die klinische Anwendung ist die Dissoziation von antidiuretischer und vasokonstriktorischer Aktivität (85).

Die Desaminierung in Position 1 verstärkt bei AVP die antidiuretische Wirkung, die Einführung eines D-Arginins in Position 8 führt außerdem zu einem Verlust der vasokonstriktorischen Aktivität. Eine solche Verbindung ist z.B. 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin (DDAVP). Durch diese Modifikationen wird auch eine längere Halbwertszeit als bei den natürlich vorkommenden Verbindungen

erzielt.

Die Regelung der Vasopressin-Sekretion erfolgt über Osmorezeptoren im Bereich des Nucleus supraopticus. Eine Erhöhung des osmotischen Drucks im Plasma um weniger als 2% bewirkt bereits eine Ausschüttung von Vasopressin.

Über einen Anstieg von intrazellulärem zyklischem AMP durch Aktivierung der Adenylzyklase führt Vasopressin zur Fusion cytoplasmatischer Vesikel mit der luminalen Zellmembran. Diese Vesikel enthalten wasserführende Kanäle (Aquaporine), weshalb sich der Einstrom von Wasser in die Zellen erhöht (85).

Aquaporin 1 vermittelt die Wasserresorption im proximalen Tubulus. Aquaporin 2 ist der durch Vasopressin regulierte Wasserkanal der luminalen Membran des Sammelrohrs. Die Wasserpermeabilität der basolateralen Zellmembran des Sammelrohrs wird durch Aquaporin 3 vermittelt. Zusätzlich zum antidiuretischen Effekt, der über V2-Rezeptoren vermittelt wird, verursacht Vasopressin in höheren Konzentrationen über V1-Rezeptoren eine Vasokonstriktion. Dieser Effekt beruht auf einer Stimulierung der Phospholipase C und einer Erhöhung des intrazellulären freien Kalziums. Dies bewirkt eine Konstriktion der Kapillaren und Arteriolen in der Haut, im Bindegewebe und in den inneren Organen einschließlich der Koronargefäße, besonders aber im Splanchnicusbereich. Dort erhöht Vasopressin die Kontraktilität der glatten Muskelzellen. In hohen Dosen setzt es den am Endothel gebundenen Faktor VIII frei, wodurch die Blutgerinnung gesteigert wird. Vasopressin kann außerdem die ACTH-Sekretion stimulieren (85).

### **2.3.2. Arginin-Vasopressin (AVP) Sekretion und Wirkung bei Frühgeborenen**

Parallel zur Steigerung der Aldosteron-Ausscheidung erhöht sich mit zunehmendem Gestationsalter auch die AVP-Ausscheidung, obwohl sich das plasmatische Na und die Osmolalität vermindern. Die Harn-AVP-Sekretion korreliert positiv mit der Osmolalität und negativ mit der Clearance von freiem Wassers.

Sulyok und Mitarbeiter bestimmten wöchentlich Aldosteron im Urin sowie die AVP- Exkretion bei 9 gesunden Frühgeborenen. Von der ersten bis zur vierten Lebenswoche zeigte sich eine signifikante Steigerung des Aldosterons im Urin von  $0,94 \pm 0,16$  auf  $4,3 \pm 0,76$   $\mu\text{g}/\text{Tag}$  sowie der AVP-Exkretion und von  $0,38 \pm 0,08$  auf  $1,19 \pm 0,26$   $\text{ng}/\text{Tag}$  parallel zur Entwicklung einer Hyponatriämie. Die Steigerung des

Aldosterons im Urin und die AVP-Exkretion bei Frühgeborenen mit Salzverlust kann dabei eine Antwort auf den prolongierten Verlust des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens sein (74).

Die chronisch erhöhte Na-Ausscheidung im Urin Frühgeborener führt mit der Zeit zu großen Verlusten an extrazellulärem Flüssigkeitsvolumen. Dies ist ein starker Stimulus für die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und für die Steigerung der AVP-Sekretion. Eine erhöhte AVP-Sekretion verstärkt die renale Wasser-Reabsorption und hilft bei der Restitution des normalen Plasmavolumens, senkt aber auch den Natriumgehalt im Blut (74).

### **2.3.3. Renale Antwort auf AVP bei Frühgeborenen**

Die Osmolalität des Urins bei dehydrierten Neugeborenen steigert sich allmählich nach der Geburt. Die postnatale Entwicklung der Fähigkeit der Niere, Urin zu konzentrieren, haben Svenningsen und Aronson für die ersten Lebenswochen mit Hilfe der DDAVP-Tests beobachtet (79). Dabei war eine höhere maximale AVP-Antwort und eine anhaltende Steigerung der Osmolalität des Urins mit der Zunahme des postnatalen Alters sowohl bei FG als auch bei reifen Neugeborenen festzustellen. Nach einer höheren Eiweißzufuhr steigerte sich auch die maximale Osmolalität des Urins (79).

Prostaglandine (PG) vermindern die AVP-abhängige osmotische Permeabilität durch die Hemmung der ADH-stimulierten cAMP-Produktion (10). Die höhere PG-Produktion bei FG spielt eine große Rolle in der verminderten Fähigkeit der Niere, Urin zu konzentrieren, und trägt zu Salzverlusten bei. Die Störungen im Flüssigkeitsvolumen und Wasserhaushalt der FG beeinflussen die Fähigkeit der Niere, Urin zu konzentrieren. Die hypernatriämische Dehydratation steigert, die spätere Hyponatriämie senkt die renale Aktivität von AVP.

Vanpee und Mitarbeiter haben die postnatale Entwicklung der Nierenfunktion bei Frühgeborenen untersucht. Dabei gibt es sowohl qualitative als auch quantitative Unterschiede zwischen reifen Neugeborenen und Frühgeborenen. In der ersten Lebenswoche war FENa bei FG < 28 SSW signifikant höher als bei den FG > 32 SSW. Die totale FENa vermindert sich mit zunehmendem postnatalem Alter (83).

In der ersten Lebenswoche liegt der Na/K-Quotient im Urin bei FG < 28 SSW trotz hoher Aldosteronausscheidung im Urin bei <1. Der Na/K-Quotient im Urin

erhöht sich mit steigendem postnatalem Alter. Die renale Aldosteronausscheidung entspricht sowohl bei FG < 28 SSW als auch bei FG > 32 SSW den Normwerten für Erwachsene.

Die Na-Ausscheidung im Urin ist bei FG höher als bei Reifgeborenen. Bei FG gibt es außerdem eine niedrige End-Organ-Empfindlichkeit für AVP. Bei FG ist der Urin trotz höherer Arginin-Vasopressin-Werte im Serum hypoton. Die End-Organ-Empfindlichkeit für Aldosteron verbessert sich mit steigendem postnatalem Alter (1, 39).

Frühgeborene entwickeln häufig eine Hyponatriämie. Der Grund hierfür liegt sowohl im hohen Natriumverlust als auch in der Dilution des extrazellulären Raums (63). Möglicherweise bestehen auch Unterschiede bei der Verteilung von Na zwischen intra- und extrazellulärem Raum- (EZV) bei FG. Die Na-K-ATPase, die zum Aufrechterhalten des transmembranalen Ionengradienten in jeder Zelle exprimiert wird, spielt eine große Rolle für den hohen Na-Gradienten zwischen dem extrazellulären und dem intrazellulären Raum. In den meisten Geweben, die studiert wurden, ließ sich eine postnatale Steigerung der Expression und Aktivität der Na-K-ATP-ase feststellen (5, 32).

Aperia zeigte, dass die Fähigkeit von Neugeborenen, Urin zu konzentrieren, niedrig ist und die maximale Osmolalität im Urin nur gering höher ist, verglichen zum Blut. Die Fähigkeit der Niere, Urin zu konzentrieren, steigt in der 4-6 Lebenswoche sowohl bei reifen Neugeborenen als auch bei Frühgeborenen und erreicht die Werte von Erwachsenen im zweiten Lebensjahr (3).

In der Literatur gibt es aber bisher wenige Daten zur Anwendung von DDAVP (Minirin ®) bei extremen Frühgeborenen mit postnataler Polyurie auf dem Boden einer Harnkonzentrationsunreife. Fjellestad und Mitarbeiter haben die antidiuretische Wirkung und die Pharmakokinetik von DDAVP 10-20 µg intranasal und 200-400 µg oral bei 10 Kindern mit Diabetes Insipidus untersucht. Alle Dosen führten zu einer signifikanten Steigerung der Osmolalität des Urins, die ein Maximum 2 Stunden nach DDAVP- Gabe erreicht hat, aber auch nach 8 Stunden noch nachweisbar war. Die maximale Konzentration des DDAVP im Plasma war dosisabhängig. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und die rasche Resorption des per os gegebenen DDAVPs. Die DDAVP-Werte im Plasma erreichten einen Peak in der ersten Stunde nach der Gabe. Die Studie zeigt auch, dass bei Diabetes Insipidus die erforderliche orale Dosis 20 mal höher ist als die intranasale Dosis (22).

## **2.4. Aldosteronwirkung auf die Niere**

Aldosteron ist das für den Menschen wichtigste Mineralkortikoid. Es besitzt von den in der Nebennierenrinde produzierten Mineralkortikoiden die stärkste Wirkung. Aldosteron dient vor allem der Konservierung von Natrium im Körper und der regulierten Ausscheidung von Kalium. Die Biosynthese des Aldosterons findet in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde statt. Die Wirkung des Aldosterons beruht auf der Expression spezifischer Gene. Es werden Gene aktiviert, die Proteine wie die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-ase und apikale Na<sup>+</sup>-Kanäle kodieren. Aldosteron entfaltet seine Wirkung aufgrund der genaktivierenden Prozesse somit erst nach einigen Stunden. Über diese Mechanismen fördert Aldosteron die Reabsorption von Natrium im distalen Nephron sowie die erhöhte simultane Ausscheidung von Kaliumionen und Protonen. Die Aldosteronwirkung erstreckt sich besonders auf kortikale Sammelrohre der Niere und in geringerem Ausmaß auf die Ausführungsgänge der Schweiß- und Speicheldrüsen sowie das Kolonepithel.

Unter der Wirkung von Aldosteron kommt es zu einer Flüssigkeitsretention, durch die vor allem das EZV erhöht und somit eine Blutdrucksteigerung ausgelöst wird. Ebenso bedeutungsvoll ist der regulierende Einfluss des Aldosterons auf den Kaliumhaushalt (38).

### 3. Fragestellung

Coffein und DDAVP (Minirin®) werden bei Frühgeborenen zur Behandlung von Apnoen bzw. einer Polyurie eingesetzt. Dabei wird Coffein routinemäßig bei Apnoen und Bradykardien angewendet, DDAVP hingegen kommt nur sehr sporadisch bei schwerwiegendem postnatalen Wasserverlust extrem unreifer Frühgeborener zum Einsatz.

Beide Medikamente bergen jedoch das Risiko, den Wasser- und Elektrolythaushalt der Kinder zu beeinflussen. Die Fähigkeit der unreifen Niere, Urin zu konzentrieren, ist im Vergleich zur Niere Erwachsener niedrig. Dies könnte bei Frühgeborenen zu Wasser- und Elektrolytstörungen führen. Bei Anwendung dieser Medikamente in der Neonatologie wäre deshalb eine einfache und valide Methode der Urinelektrolyt-Ausscheidung unter Therapie wünschenswert.

Ziel dieser Untersuchung war, zu klären ob Änderung der Serum- und Urinelektrolyte Frühgeborener unter Therapie mit Coffein oder Minirin mittels bettseitiger Messung bestimmt werden können.

Außerdem sollte geklärt werden, ob Veränderung in der Ausscheidung der Blutsalze unter Therapie bettseitig rasch detektiert werden können.

Hierzu wurden Natrium, Kalium und Kalzium im Spontanurin von Früh- und Neugeborenen mit Hilfe eines Standard-Blutgasanalysegerätes gemessen.

Folgende Fragen sollten im Besonderen geklärt werden:

- Ist es möglich, bettseitig die Elektrolytausscheidung bei Frühgeborenen am Blutgas-Analysegerät zu bestimmen?
- Können mittels bettseitiger Urin- und Plasma-Elektrolytbestimmung bekannte Phänomene der postnatalen Wasser- und Elektrolytexkretion nach Applikation von Coffein nachvollzogen werden
- Zu welchen Veränderungen der Urin- und Plasma-Elektrolytbestimmung führt die Applikation von DDAVP (Minirin®, Ferring Arzneimittel GmbH, Deutschland) bei extrem unreifen Frühgeborenen mit unreifebedingter Harnkonzentrationsstörung.

## **4. Messmethoden**

### **4.1. Die Labor-Methoden als Gold- Standard**

Im klinisch chemischen Labor des Klinikums der LMU-München, Grosshadern wird Na und K im Serum und im Urin mittels der Methode ionenselektiver Elektroden (ISE), einem Modul der COBAS INTEGRA Systeme (Roche, Deutschland), unter Verwendung eines Olympus-AU2700 (Olympus, Tokyo, Japan) bestimmt.

Kalzium im Serum wurde mit dem Flammenphotometrie-Farbttest (Arsenazo III) bestimmt, mit dem Gerät Olympus AU 2700 (Olympus, Tokyo, Japan). Ca im Urin wurde mit Atomabsorptionsphotometrie gemessen, mit dem Gerät Perkin-Elmer Waltham, Massachusetts, USA.

Bettseitig wurden Na, K und Ca mit dem Gerät ABL 700 (Radiometer Copenhagen, Dänemark) gemessen.

#### **4.1.1. Methodik der ionenselektiver Elektroden (ISE)**

Das ISE-Modul der Cobra-Integra-Systeme dient zur quantitativen Bestimmung von Natrium und Kalium in verdünntem Serum und Plasma mittels ionenselektiver Elektroden (ISE, indirekt). Gemeinsam ist den dabei zur Anwendung kommenden Verfahren, dass jeweils eine für das betreffende Ion selektiv empfindliche Messelektrode über die zu analysierende Lösung mit einer Referenzelektrode einen Stromkreis bildet. Durch die unterschiedlichen Ionenkonzentrationen in der Messlösung und der Flüssigkeit im Innenraum der Messelektrode entsteht an der Membran ein Spannungsgefälle gegenüber dem konstanten Potential der Bezugselektrode, das mit einem Millivoltmeter gemessen werden kann.

Die Auswertung der Messsignale erfolgt über Standardlösungen.

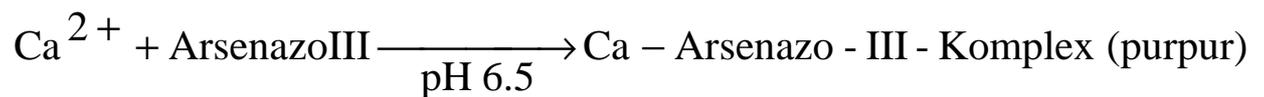
Neben direkten Verfahren, bei denen Vollblut oder verdünntes Serum/Plasma analysiert wird, haben sich auch indirekte Messungen (z.B. Olympus-ISE) auf der Basis von verdünntem Serum oder Plasma bewährt. Dieses indirekte Messverfahren kam bei den Untersuchungen an Frühgeborenen in der vorliegenden Studie zur Anwendung. Die Bestimmung mit Ionen-selektiven

Elektroden (ISE) in unverdünnten Proben ist eine direkte Messung, die Bestimmung mit ISE in verdünnten Proben werden als indirekte Messung bezeichnet.

### Kalzium-Arsenazo

Bei dieser Methode wird Kalzium im Serum mittels Farbttest (Arsenazo) bestimmt. Dieser photometrische Farbttest dient dem quantitativen Nachweis des Gesamtkalziumgehalts in menschlichem Serum, Plasma und Urin in Olympus-Analysegeräten AU 2700. Er basiert darauf, dass Kalziumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ) mit Arsenazo III (2, 2'-[1,8-dihydroxy-3,6-disulphonaphthylene-2,7-bisazo]-bisbenzencarboxylic acid) reagieren und einen intensiv purpurgelbten Komplex bilden (9, 48). Bei dieser Methode wird die Lichtabsorption des Ca-Arsenazo-III-Komplexes bei 660/700 nm bichromatisch gemessen. Die daraus folgende Zunahme der Absorption der Reaktionsmischung ist direkt proportional zur Kalziumkonzentration in der Probe.

Reaktionsprinzip:



#### **4.1.2. Atomabsorptionsphotometrie**

Ca im Urin wurde mittels Atomabsorptionsphotometrie gemessen.

Unter Atomabsorptionsphotometrie versteht man die Messung der spezifischen Absorption von Strahlung durch Atome im Gaszustand. Eine Flamme oder eine andere geeignete Einrichtung zur Erzeugung hoher Temperaturen (z.B. eine elektrisch beheizte Graphitrohrküvette) wird benötigt, damit die Probenlösung verdampft und die in der Probe enthaltenen Moleküle in Atome zerfallen.

Zur Ermittlung der Absorption ist eine Strahlung der Wellenlänge erforderlich, welche das betreffende Element im thermisch angeregten Zustand emittiert. Die Erzeugung derartigen Lichts erfolgt mit Lampen, deren Kathode aus dem zu bestimmenden Element besteht. Das eingestrahlte Messlicht wird von einem konstanten Bruchteil der in der Flamme enthaltenen thermisch nicht angeregten Atome absorbiert. Je mehr Atome in der zu messenden Lösung vorhanden sind, desto höher ist das Ausmaß der Lichtschwächung. Die Absorption ist in einem bestimmten Bereich der Konzentration dem zu analysierenden Elements direkt proportional (88).

## 4.2. Gerät ABL700 (Radiometer, Copenhagen)

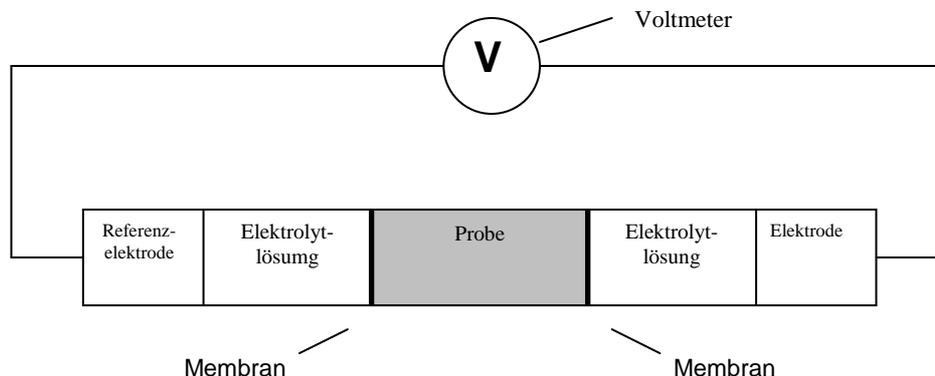
### 4.2.1. Allgemeine Messprinzipien

Es gibt zwei verschiedene Messprinzipien, welche bei den Elektroden in den Analysatoren der ABL700-Serie verwendet werden (57).

1) Potentiometrie: Die elektrische Spannung einer Elektrodenkette wird mittels eines Voltmeters registriert und auf die Konzentration der Probe bezogen (Nernst-Gleichung). Das potentiometrische Messprinzip wird bei pH-, pCO<sub>2</sub>- und Elektrolyt-Elektroden verwendet.

Eine Elektrodenkette wird beschrieben durch eine elektrische Schaltung, die aus einer Probe, Elektrode, Referenzelektrode, einem Voltmeter, Membranen und Elektrolytlösungen besteht.

Die nachfolgende Abbildung (Abbildung 1) ist eine allgemeine Darstellung einer potentiometrischen Elektrodenkette:



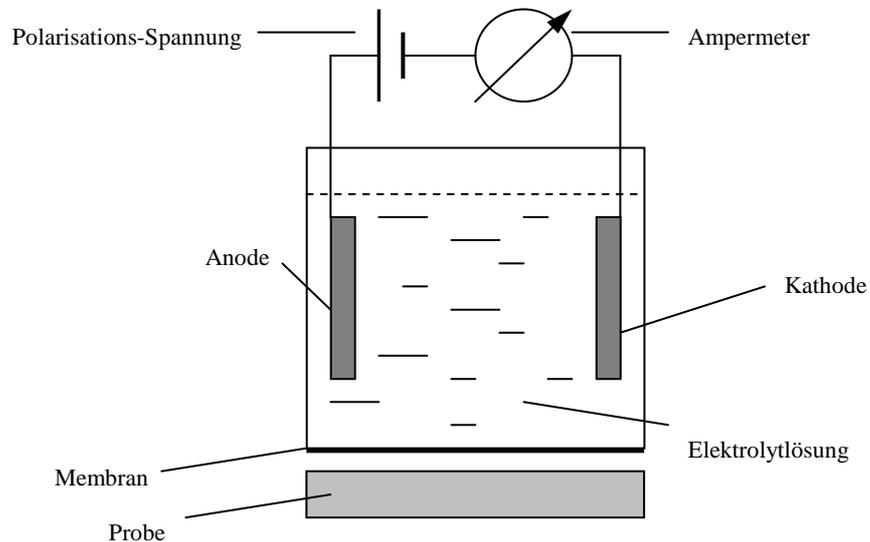
**Abb 1:** Potentiometrische Elektrodenkette.

2) Ampèrometrie: Der durch eine Elektrodenkette fließende elektrische Strom wird mittels eines Ampèremeters registriert. Dieser Strom ist seinerseits proportional zur Konzentration der Substanz, die an einer Elektrode der Kette oxidiert oder reduziert wird. Das ampèrometrische Messprinzip wird bei den pO<sub>2</sub>-, Glucose- und Lactat- Elektroden angewandt.

Die Elektrodenkette wird durch eine elektrische Schaltung beschrieben, die aus der Probe, zwei Elektroden (Anode und Kathode), einem Ampèremeter, einer

Spannungsquelle, den Membranen und Elektrolytlösungen besteht.

Das nachfolgende Abbildung (Abbildung 2) ist eine allgemeine Darstellung einer ampèrometrischen Elektrodenkette:



**Abb 2** : Ampèrometrische Elektrodenkette

Streng genommen bezieht sich die Spannung oder der Strom einer Elektrodenkette auf die Aktivität einer Substanz und nicht auf deren Konzentration.

Aktivität und Konzentration sind durch die folgende Formel miteinander verbunden:

$$a_x = \gamma \cdot c_x$$

wobei:

- $a_x$  = Die Aktivität der Spezies Substanz x
- $\gamma$  = Der Aktivitätskoeffizient der Substanz x unter den Messbedingungen (für ideale Systeme  $\gamma = 1$ )
- $c_x$  = Die Konzentration der Substanz x (mol/l)

Die Analysatoren der ABL700-Serie wandeln automatisch die Werte für Aktivitäten in die für Konzentrationen um.

## **5. Patientenuntersuchungen**

### **5.1. Validierung der bettseitigen Messmethode**

#### **5.1.1. Messprotokoll**

An 100 Urinproben wurden parallel im klinisch-chemischen Labor des Klinikums mittels Standardmethode (ionenselektives Elektroden-Modul (ISE), Cobra Integra) sowie parallel als Doppelbestimmung im Blutgasgerät (ISE, ABL700, Radiometer) deren Natrium- und Kaliumkonzentration bestimmt. Hierzu wurden die Urinproben für die ABL-Messung im Verhältnis 1:2 mit einem Tris-Hepes-Puffer verdünnt (S 2490, Radiometer, Copenhagen, Dänemark). Die Urin-Kalziumkonzentration (Gesamtkalzium) wurde im Labor durch Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt und ebenfalls mit den ABL-Werten (ionisiertes Kalzium) verglichen. Der Spontanurin wurde in zwei Teile getrennt, ein Teil für das Labor (A), der andere für das ABL700 Radiometer Copenhagen (B). Ein Teil des Urins wurde am Labor-Analysator gemessen (A).

Aufgrund der erhöhten Elektrolyt-Konzentrationen im Urin gegenüber Vollblut musste eine Verdünnung des Urins vorgenommen werden, um einer Beschädigung des Elektrodensystem vorzubeugen. Die Urinprobe wurde mit Urinverdünner S2490 (943-956) im Verhältnis 1:2 verdünnt. Der Urinverdünner enthält HEPES-Puffer und TRIS-Puffer. Die Messung der Urinprobe erfolgte im Modus „Urin-Test“ am ABL700-Analysator (B). Nach einer Urinmessung und vor einer Vollblutmessung wurde das System zur Sicherheit zusätzlich einmal gespült werden.

#### **5.1.2. Datenauswertung der Validierungsmessung**

Die Ergebnisse der Validierungsuntersuchung wurden mittels linearer Regression und Bland-Altman-Analyse bewertet und verglichen.

#### **Korellation**

Es wurde die zweiseitige Korrelation nach Pearson berechnet (Excel, Microsoft, Richmond, USA), (58). Der Pearson Korrelationskoeffizient wurde herangezogen, um die Stärke der linearen Beziehung zwischen den Parametern zu beschreiben (0,80-1,00: starker Bezug, 0,60-0,79: starker -moderater Bezug, 0,40-0,59: schwacher -moderater Bezug). Ein p Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikante Korrelation bewertet.

### **Bland-Altman-Analyse**

Die deskriptive Methode nach Bland-Altman ist geeignet, die Übereinstimmung zwischen zwei fehlerbehafteten klinischen Messmethoden zu überprüfen. Dabei handelt es sich um eine Analyse, die als Maß für die Übereinstimmung zweier verschiedener Messmethoden deren Differenz zugrunde legt. Man berechnet zunächst die Differenzen zwischen allen Messpaaren, anschließend den Mittelwert und die Standardabweichung dieser Differenzen. Die mittlere Differenz ergibt den bias zwischen den beiden Beobachtungen, die Standardabweichung ist ein Maß der Streuung zwischen diesen Beobachtungen. Aufgrund der Annahme, dass beide Messwerte gleich gut oder schlecht sind, wird als der beste Schätzwert der Mittelwert der beiden Beobachtungen gewählt. Trägt man nun die mittlere Differenz gegen den Mittelwert ab, ergeben sich Hinweise, ob es systematische Unterschiede zwischen den beiden Messtechniken in Abhängigkeit von der absoluten Größe der zu messenden Variablen gibt (11, 25).

Das arithmetische Mittel und die Standardabweichung (SD) wurden zur deskriptiven Statistik verwendet. Ein p Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant, ein p Wert von  $< 0,01$  als hoch signifikant angesehen.

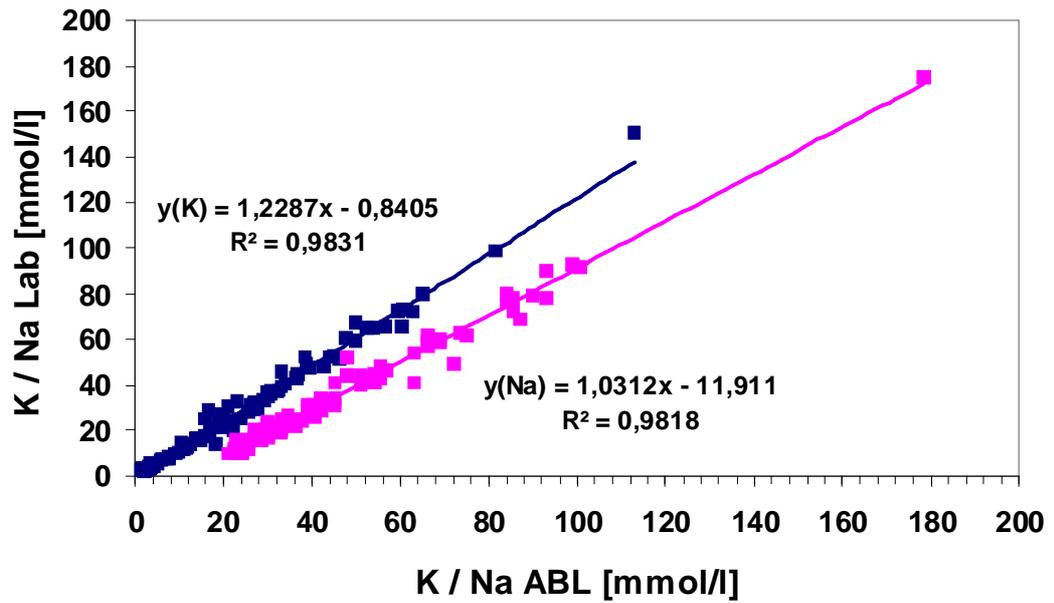
### **5.1.3. Ergebnisse**

Für die getesteten Urin-Elektrolyte (Na, K, Ca) bestand eine signifikante lineare Korrelation zwischen Laborwerten und bettseitig gemessenen Werten (Abb. 3, 4):

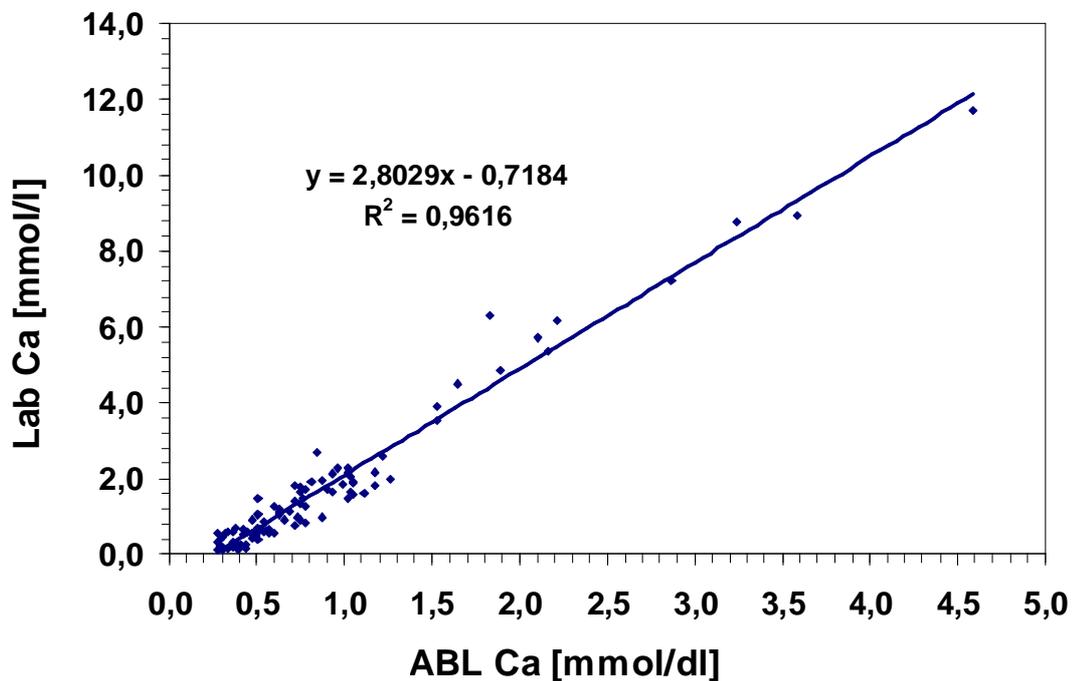
$$y_{\text{Na}} = 1,0312x - 11,911; R^2 = 0,9818; p < 0,001;$$

$$y_{\text{K}} = 1,2287x - 0,8405; R^2 = 0,9831; p < 0,001;$$

$$y_{\text{Ca}} = 2,8029x - 0,7184; R^2 = 0,9616; p < 0,001.$$



**Abb 3:** Korrelation zwischen Laborwerten und ABL-Werten für Urin-Kalium und Natrium, lineare Regression n. Pearson,  $p < 0,005$  für K und Na.

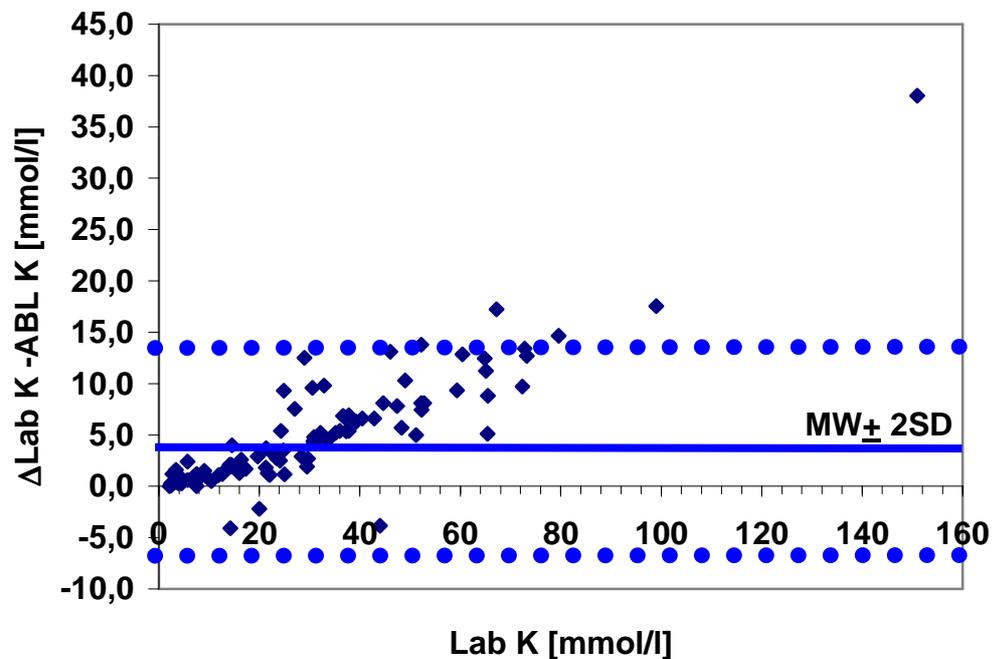


**Abb 4:** Korrelation zwischen Laborwerten und ABL-Werten für Urin-Kalzium, lineare Regression n. Pearson,  $p < 0,001$ .

In der Bland-Altman-Analyse (Abbildung 5-7) ergab sich für Urin-Natrium eine Abweichung von  $-10,5 \pm 3,6$  mmol/dl, für Urin-Kalium von  $4,7 \pm 5,6$  mmol/dl und für Urin-Kalzium von  $0,81 \pm 1,35$  mmol/dl. Dabei zeigte sich vor allem bei der Kalium- und Kalziumbestimmung eine starke Abhängigkeit der Abweichung der bettseitig bestimmten Werte von den Laborwerten: Bei hohen Laborwerten war die Abweichung vom Laborwert wesentlich höher als im Bereich niedriger Laborwerte.

In der Bland-Altman-Analyse wird deutlich, dass der ABL 700 für die genaue Salzkonzentrationsbestimmung im Urin lediglich bei niedrigen Kaliumkonzentrationen geeignet ist.

Für Natrium streuen die Werte um bis zu 75% und für Kalzium zeigt sich eine systematische Abweichung der Werte in Abhängigkeit von der Gesamt-Kalziumkonzentration.



**Abb 5:** Bland-Altman-Analyse von Labor- und ABL-Werten für Kalium im Urin

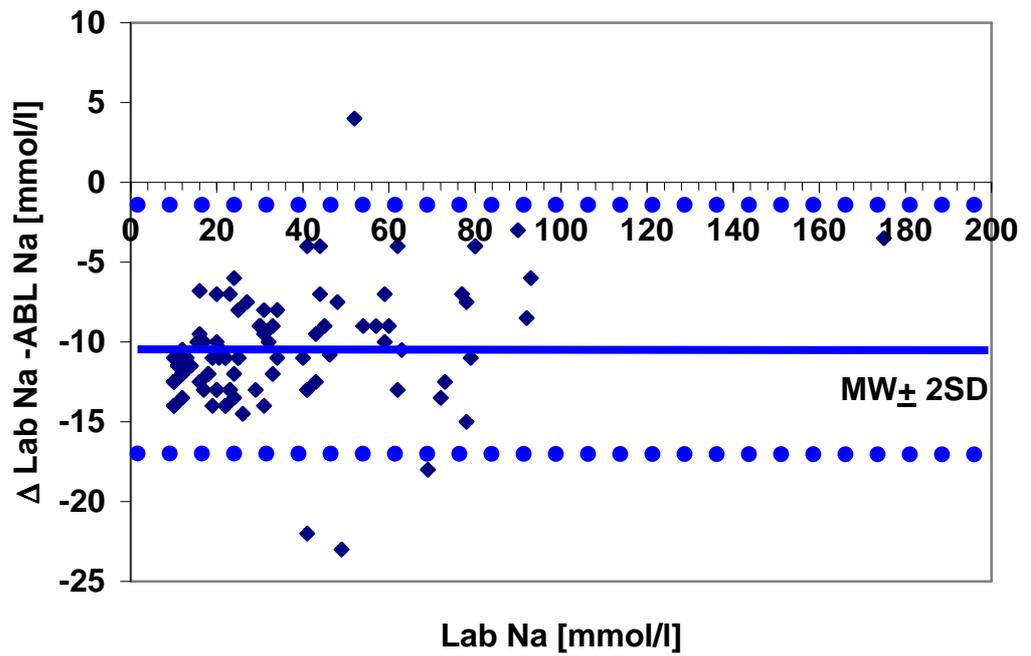


Abb 6: Bland-Altman-Analyse von Labor- und ABL-Werten für Natrium im Urin

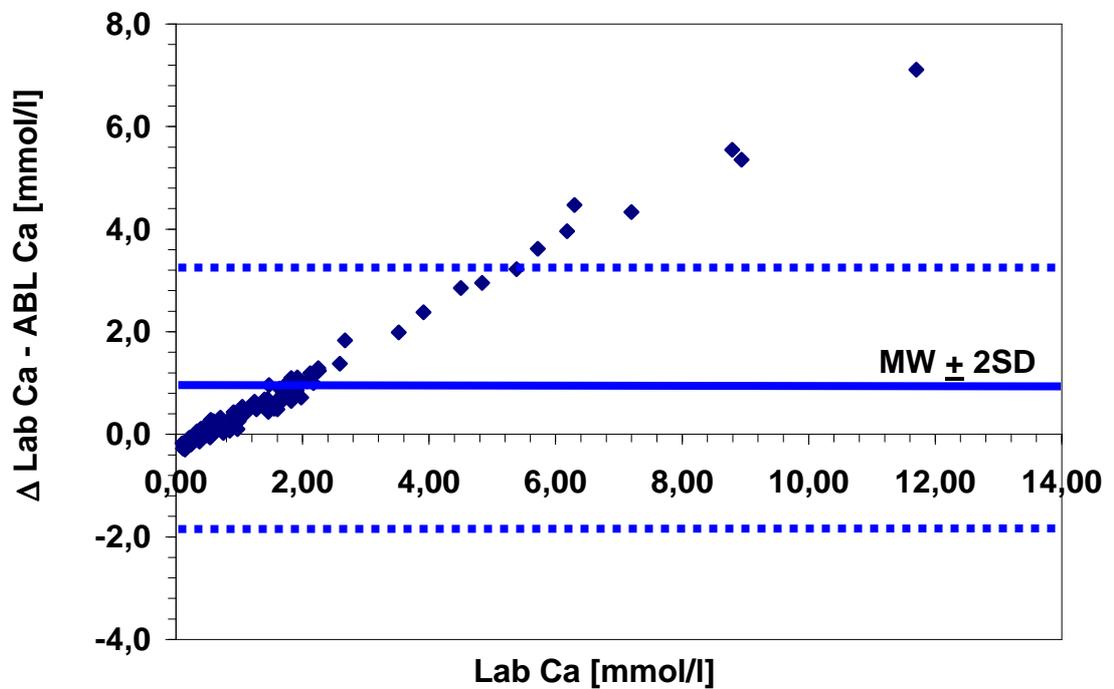


Abb 7: Bland-Altman-Analyse von Labor- und ABL-Werten für Kalzium im Urin

#### **5.1.4. Diskussion der Ergebnisse der Validierungsmessung**

Die Bestimmung von Elektrolytkonzentrationen im Urin ist in den vergangenen Jahren Routine auf Neugeborenen-Intensivstationen geworden. Sie kann zur Überwachung der Kalzium-, Natrium- oder Kaliumhomöostase herangezogen werden. In der Akutphase kann die Überprüfung der Kalium-Exkretion zur Diagnostik eines AGS mit Salzverlust verwendet werden. Gegenstand dieser Untersuchung war die Validierung der Bestimmung von Natrium, Kalium und Kalzium im Spontanurin von Früh- und Neugeborenen mit Hilfe eines Standard-Blutgasanalysegerätes.

Die hier erstmals angewandte bettseitige Bestimmung von Natrium, Kalium und Kalzium im Urin mit Hilfe eines Blutgasanalysegerätes ist nach den gezeigten Ergebnissen eine valide und einfache Methode, um einen Anhalt über die Urinexkretion der genannten Elektrolyte zu erhalten. Bei der Bewertung der Ergebnisse muss aber der systematischen Abweichung der bettseitig bestimmten Werte Rechnung getragen werden. Insbesondere bei der Bestimmung von Kalzium im Urin muss bei hohen Werten mit einer größeren Abweichung gerechnet werden.

Der Vorteil von der Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen im Urin mit Hilfe eines Standard-Blutgasanalysegerätes ist die geringere erforderliche Urinmenge (400 µl), verglichen mit der Standard-Labormethode. Demnach ist die bettseitige Messung besonders geeignet für den Einsatz bei Früh- und Neugeborenen, deren Urinmenge gering ist bzw. deren Urin schwer zu gewinnen ist.

### **5.2. Anwendung der bettseitigen Messmethode bei Patienten unter Coffein- und Minirin-Therapie**

#### **5.2.1. Patienten unter Coffeinthherapie**

##### **5.2.1.1. Patientenkollektiv Coffein**

Probengewinnung: Um den Effekt von Coffein auf den Wasser- und Elektrolythaushalt Frühgeborener bettseitig zu bestimmen, wurden Urinproben von 32 Frühgeborenen untersucht. Es handelte sich um eine prospektive Beobachtung, die im Zeitraum von Oktober 2003 bis Oktober 2004 durchgeführt wurde. Die Untersuchung wurde nach Einwilligung der Eltern durchgeführt.

Einschlusskriterien für die Untersuchung waren: FG > 24 SSW < 36 SSW; stratifiziert in zwei Gruppen: 25–28 SSW und 29–32 SSW. Die Kinder wurden ab der 48. Lebensstunde untersucht. Ausschlusskriterium waren Fehlbildungen an Herz oder Niere. Die FG bekamen Coffein zur Behandlung von rezidivierenden Apnoen und Bradykardien. Die Messungen der Urin- und der Serum-Elektrolyte erfolgten bettseitig am ABL-700 -Gerät.

Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten der Patienten unter Coffeinthherapie. Tabelle 2 zeigt Wasser- und Elektrolytzufuhr der Patienten unter Coffeinthherapie.

**Tabelle 1:** Demographische Daten der Patienten unter Coffeinthherapie.

	MW	±SD
Anzahl der Patienten	32	
Anzahl der Coffeingaben/Tag	1	
Geburtsgewicht (g)	1012,47	367,34
Aktuelles Gewicht bei Untersuchung (g)	1366,27	377,8
Schwangerschaftswochen	27,79	2,32
Lebenstage	27,81	20,26

**Tabelle 2:** Wasser- und Elektrolytzufuhr der Patienten unter Coffeinthherapie.

Wasser- und Elektrolytzufuhr der Patienten unter Coffeinthherapie	MW	±SD
Flüssigkeitszufuhr ml/kg/Tag	146,95	18,08
Kalorienzufuhr kcal/kg/Tag	128,57	26,51
Na-Zufuhr mmol/kg/Tag	3,11	0,93
K- Zufuhr mmol/kg/Tag	2,38	0,68
Cl- Zufuhr mmol/kg/Tag	2,26	0,87
Ca-Zufuhr mmol/kg/Tag	3,2	1,19

Bei den untersuchten Kindern wurde der Urin mit Hilfe eines Klebebeutels gesammelt. Vor Coffeingabe wurde der Urin über drei Stunden gesammelt und als Urin *vor* Coffeingabe mit dem ABL-Gerät und im Labor analysiert. Im Anschluss an die Coffeingabe wurde Urin erneut über drei Stunden gesammelt und als Urin *nach*

Coffeingabe analysiert. Die Urinproben wurden bis zur Analyse im Kühlschrank aufbewahrt. Na und K sind bei 4–8° C mehr als einen Monat stabil. Im weiteren Verlauf wurden die Kinder im 3-Stundenrhythmus gewickelt; die Urinmenge wurde für jeden 3-Stunden-Zeitraum durch Wägung der Windel bestimmt. Die so bestimmte Urinmenge ist nicht immer sehr genau, denn bei gleichzeitigem Absetzen von Stuhl führt das Gewicht des Stuhls zu Ergebnisverzerrungen. Um mit genaueren Daten zu arbeiten, wurde, wenn das Kind in dem Zeitraum 3 Stunden vor bis 3 Stunden nach Coffeingabe Stuhl hatte, die Diurese vor bzw. nach Coffeingabe des Vor- bzw. Folgetages für die weiteren Berechnungen herangezogen. Die Urinproben wurden bei den meisten Kindern vor und nach der Coffeingabe am selben Tag gesammelt, aber in seltenen Fällen stand trotz mehrerer Versuche keine für die Analyse ausreichende Menge Urin zur Verfügung. In diesen wenigen Fällen wurden die Urinproben vor und nach der Coffeingabe an zwei verschiedenen Tagen gesammelt.

Es wurden für die Studie keine zusätzlichen Blutabnahmen durchgeführt. Als Serumwerte wurden Ergebnisse von Routineuntersuchungen der Blutgase und Elektrolyte verwendet, welche im Intervall 3 Stunden vor der Coffeingabe bis zur Coffeingabe erfolgten. In gleicher Weise wurde die Routineblutanalyse „nach Coffeingabe“ in dem Zeitraum von 3 Stunden, ab der Coffeingabe verwendet. An Tagen, an denen es im Intervall 3 Stunden vor bis 3 Stunden nach der Medikation keine Blutanalyse gab, sind die Blutgaswerte vor und nach der Coffeingabe von einem anderen Tag übernommen worden.

Die Ergebnisse von Tagen, an denen die Kinder Diuretika bekamen, sind nicht in die Auswertungen eingeflossen.

#### **5.2.1.2. Datenauswertung der Coffeinuntersuchung**

Das arithmetische Mittel und die Standardfehler des Mittelwertes (SEM) wurden zur deskriptiven Statistik verwendet. Für Analyse der Messwerte nach Coffein wurden die Mittelwerte pro Messzeitpunkt im Verlauf mittels einseitiger Varianzanalyse (ANOVA) und dem Least Significant Difference (LSD) post-hoc-Test verglichen (SPSS 15.0 for Windows, SPSS Inc., Illinois, USA). Ein p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant, ein p Wert von < 0,01 als hoch signifikant angesehen.

### 5.2.1.3. Ergebnisse der Coffeinuntersuchung

Die bettseitig erhobenen Werte zeigten unmittelbar nach Applikation von Coffein einen deutlichen Anstieg der Diurese (von  $3,87 \pm 1,48$  auf  $5,20 \pm 1,97$  ml/kg/h, MW  $\pm$  SD,  $p < 0,05$ ) (Abb.8). Im Verlauf von 5-10 Stunden normalisierte sich diese wieder auf den Ausgangswert.

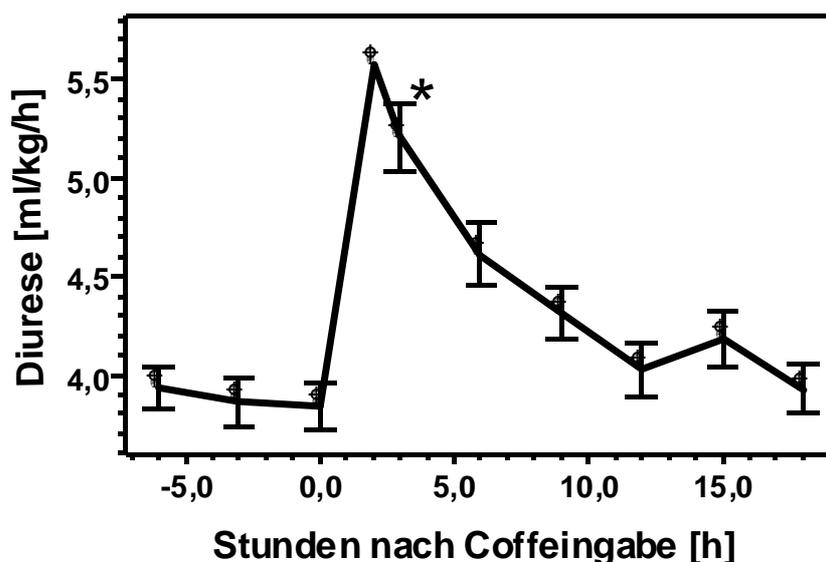


Abb. 8: Zeitlicher Verlauf der Urinausscheidung nach Coffeingabe (MW  $\pm$  SEM,  $p < 0,05$ ).

Die Serum- und Urinelektrolyte der Kinder waren vor und 3 Stunden nach der Coffeingabe ähnlich. Die Na-, K-, Ca- Ausscheidung im Urin nach der Coffeingabe war aufgrund der erhöhten Diurese tendentiell erhöht (n.s.).

### 5.2.1.4. Diskussion der Coffein-Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse der Urinuntersuchung vor und nach Coffeingabe an 32 Frühgeborenen mit einem mittleren Gestationsalter von 28 Schwangerschaftswochen zeigen, dass mittels bettseitiger Analyse Effekte einer Pharmakotherapie mit Coffein rasch und einfach detektiert werden können. Erwartungsgemäß ist 3 Stunden nach der Coffeingabe ein deutlicher Anstieg der Diurese zu verzeichnen. Diesen Anstieg um etwa 30% kann man sowohl bei Frühgeborenen zwischen der 24. und 29. Schwangerschaftswoche als auch bei FG zwischen der 29. und 34.

Schwangerschaftswoche beobachten.

Mazkereth hat gezeigt, dass die maximale Wirkung von Coffein auf die Wasser- und Elektrolytausscheidung zwischen 2 und 6 Stunden nach dem Verabreichen einer loading Dosis zu beobachten ist (44). Bei den Frühgeborenen unserer Untersuchung liegt die maximale Wirkung von Coffein auf Wasser- und Elektrolytausscheidung im selben Zeitraum nach Applikation der Erhaltungsdosis.

Der beobachtete Anstieg der Diurese war unabhängig von der Flüssigkeitszufuhr der Patienten, so dass in unserer Untersuchung der Anstieg der Diurese allein auf die Coffeingabe zurückgeführt werden kann.

Bei unseren Patienten bestand keine Korrelation zwischen der Natriumkonzentration im Urin und der Natriumzufuhr nach Coffeingabe. Die Natriumausscheidung stieg nach der Coffeingabe geringfügig an, was dementsprechend lediglich auf die erhöhte Diurese zurück zu führen ist, die Natrium-Konzentration im Urin blieb unverändert. Die Natriumkonzentration im Blut blieb nach der Coffeingabe ebenfalls unverändert. Über die erhöhte Diurese verloren die Kinder Elektrolyte aus dem Körper, was aber offensichtlich ausgeglichen werden konnte. Diese Beobachtung bestätigt Ergebnissen von Vanpee und Mitarbeitern (83).

Die erhöhte Diurese nach der Coffeingabe resultierte in einer geringgradig höheren Kalium-Ausscheidung. Der Kaliumverlust der Frühgeborenen durch die erhöhte Diurese kann jedoch ebenso wie der Natriumverlust ausgeglichen werden, da bei unseren Patienten keine Veränderungen des Serumkaliums beobachtet wurden. Nach Wilkins ist nach Theophyllingabe die K-Ausscheidung erhöht, mit einem Peak von 0.5-4 Stunden (87). Mazkereth hat eine erhöhte K-Exkretion nach 6 mg Aminophyllin beschrieben, die FE-K stieg von  $21 \pm 19$  bis auf  $31 \pm 21\%$ . (44).

Coffein verursacht keine Veränderungen bei der Kalziumkonzentration im Urin. Obwohl nach der Coffeingabe die Ca-Ausscheidung tendentiell anstieg, blieb Ca im Serum unverändert. Eine Steigerung der Ca- Ausscheidung im Urin nach Xanthingabe wurde auch von anderen Autoren beobachtet (66). Mazkereth hat eine Zunahme des Ca/Kreatinin-Quotienten im Urin von  $0,31 \pm 0,29$  bis auf  $0,6 \pm 0,54$  beschrieben. Die erhöhte Diurese nach der Coffeingabe verursachte in dieser Untersuchung eine höhere Kalziumausscheidung (44).

Wie auch in der vorgelegten Untersuchung haben Shannon et al. Und Vincenzo et al. keine Veränderungen bei der Ca-, K- oder Na-Konzentration im Serum nach der

Coffeingabe beobachtet (70, 86). Demnach unterstreichen unsere Ergebnisse Daten früherer Untersucher, wonach die chronische Applikation von Methylxanthinen zu einer schleichenden, im Serum schwer zu detektierenden Salzverarmung der Patienten führen kann. Eine chronische Salzdepletion kann dann in der Folge zu Wachstumsverzögerung (Natriummangel) oder aber zur Osteopenie mit der Gefahr der Spontanfraktur am Thorax oder Extremitäten (Calcium) führen.

Diuretika sind ein Risikofaktor für Frakturen. Dabiezies hat festgestellt, dass 26 (10,5%) von 247 sehr unreifen Frühgeborenen (VLBW) am 75. Lebenstag Frakturen aufwiesen. Bei diesen 26 Kindern wurden insgesamt 98 Frakturen diagnostiziert. Betreffend der Lokalisation konnten diese folgendermaßen eingeteilt werden: 10 Humerus-, 13 Radius-, 8 Ulna-, 4 Metakarpien-, 3 Schlüsselbein-, 54 Rippen-, 5 Femurfrakturen, bzw. 1 Fibulafraktur (19). Amir weist auch darauf hin, dass die niedrige Kalziumzufuhr Frakturen verursachen kann. Der Autor hat bei 1,2% von 12 Frühgeborenen zwischen dem 24 und dem 160 Lebenstag Frakturen diagnostiziert. Diese waren entweder an den Rippen, oder an Röhrenknochen, beziehungsweise an beiden Stellen gleichzeitig lokalisiert. (2). Jones hat von Radiusfrakturen bei FG berichtet (33). Bower hat gezeigt, dass der Natriummangel zur Wachstumsverzögerung bei Frühgeborenen führt (15). Grantry hat den Zusammenhang zwischen einer diuretischen Therapie mit Furosemid und dem Na-Mangel, Wachstumsverzögerung, Hyperkalziurie und Nephrokalzinose bei Neugeborenen beschrieben. Die Natriumzufuhr beeinflusst die Kalziumausscheidung im Urin. Der Autor konnte verdeutlichen, dass die diuretische Therapie ohne Na- Ergänzung bei Ratten zur Wachstumsverzögerung führte, wogegen die korrekte Na- Substitution eine adäquate Gewichtszunahme als Folge hatte (26). Auf dem Boden dieser Daten kann eine rasche, bettseitige Urin-Elektrolytbestimmung unter Medikamententherapie unter Umständen eine direkte therapeutische Konsequenz für die Patienten haben.

## 5.2.2. Patienten unter DDAVP-Therapie (Minirin®)

### 5.2.2.1. Patientenkollektiv Minirin®

In Tabelle 3 sind die demographischen Daten der Patienten unter Minirin-Therapie dargestellt. Tabelle 4 zeigt den Wasser- und Elektrolytzufuhr der Patienten unter Minirin-Therapie.

**Tabelle 3:** Demographische Daten der Patienten unter Minirin-Therapie.

	MW	±SD
Anzahl der Patienten	5	
Anzahl der Miniringaben aller Patienten	41	
Anzahl der Miniringaben / Patient	4-21	
Minirin Dosis (µg/kg/ Dosis)	0,017	0,098
Anzahl der Miniringaben / 24 Stunden /Patient	2-4	
Geburtsgewicht (g)	677	130
Gewicht bei Miniringabe: (g)	615,512	165,87
Schwangerschaftswochen	25	1
Lebenstage bei Miniringabe	7	3

**Tabelle 4:** Wasser- und Elektrolytzufuhr der Patienten unter Minirintherapie

Wasser- und Elektrolytzufuhr	MW	±SD
Flüssigkeitszufuhr ml/kg/Tag	171,84	28,74
Kalorienzufuhr kcal/kg/Tag	86,5	19,3
Na-Zufuhr mmol/kg/Tag	4,59	2,41
K-Zufuhr mmol/kg/Tag	1,82	1,1
Cl-Zufuhr mmol/kg/Tag	2,65	1,93
Ca-Zufuhr mmol/kg/Tag	1,42	0,53

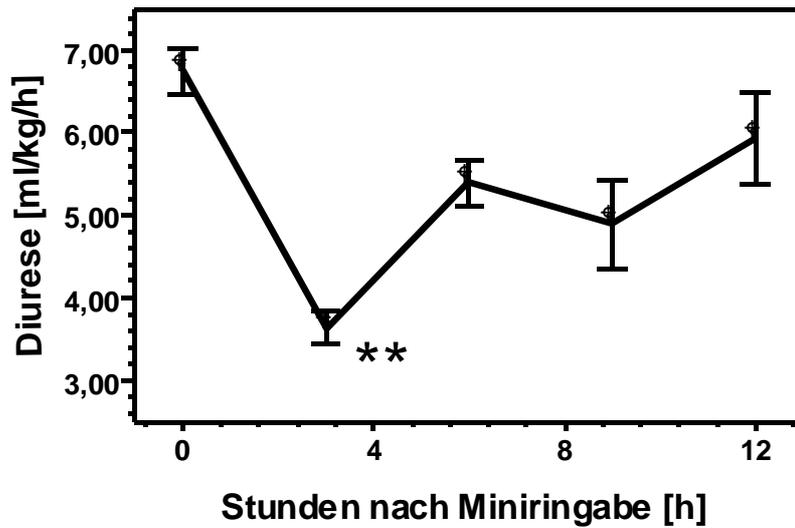
Die Messungen der Elektrolyte in Urin und Blut erfolgten nach Einwilligung der Eltern mit dem ABL-Gerät bzw. im Labor. Diese prospektive Untersuchung an Frühgeborenen mit postnataler Polyurie wurde im Zeitraum von Oktober 2003 bis

Oktober 2004 durchgeführt. Einschlusskriterium in die Studie war das Auftreten einer ausgeprägten Polyurie ( $> 6 \text{ ml/kg/h}$ ) über mehr als 18 Stunden, mit klinischen Zeichen eines Volumenmangels (eingefallene Fontanelle, stehende Hautfalten, Hypotension) trotz adäquater Flüssigkeitszufuhr ( $> 160 \text{ ml/kg/Tag}$ ). Im Untersuchungszeitraum wurden 5 Kinder mit Minirin behandelt, alle VLBW. Bei keinem der Kinder lag eine Missbildung an Herz oder Niere vor. Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist, wurden alle Kinder zwischen der 24. und 26 Schwangerschaftswoche geboren und in den ersten 3-10 Lebenstagen untersucht.

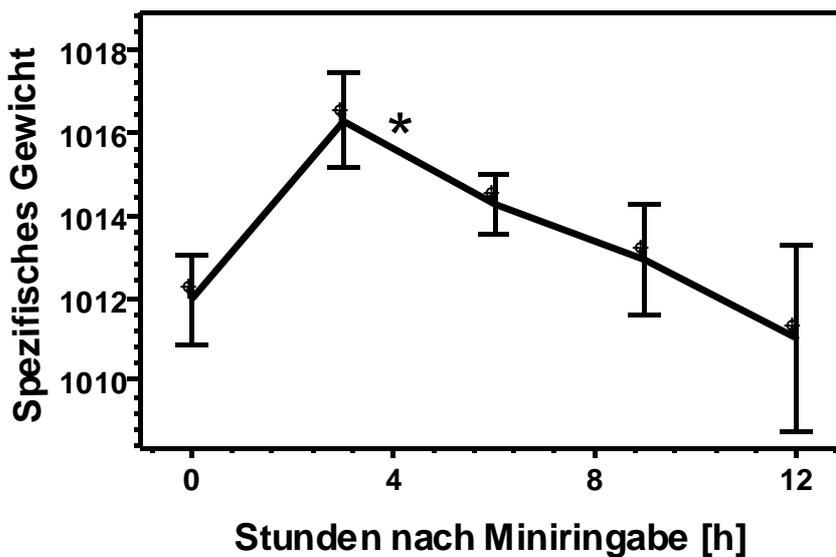
Während der Miniringabe wurden alle 3 Stunden Urinuntersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse der Routineblutuntersuchungen sowie die Vitalparameter wurden parallel dazu aufgezeichnet, wenn es möglich war. Der Urin wurde initial mit Klebebeuteln gesammelt; nachdem die Diurese unter Minirin zurückging, wurden Zellulosetupfer zum Auffangen des Urins verwendet. Im weiteren Verlauf wurden die Kinder im 3-Stundenrhythmus gewickelt, die Urinmenge wurde für jeden 3-Stunden-Zeitraum durch Wägung der Windel + Tupfer bestimmt. Für die Urinanalyse wurde der Urin aus den Tupfern gedrückt. Bis zur Analyse wurden die Urinproben im Kühlschrank aufbewahrt. Wenn die Kinder viel Stuhl hatten, wurde die Urinmenge nicht in die Tabelle aufgenommen. Für die Untersuchungen wurden keine zusätzlichen Blutabnahmen gemacht. Die applizierte Dosierung von Minirin lag bei  $0,05 \mu\text{g/kg/Tag}$  und wurde meist intravenös appliziert. Die Dosis wurde aber vom diensthabenden Neonatologen entsprechend klinischen Gesichtspunkten an die Diurese des Patienten angepasst. Daher sind die Dosen und die Zeitabstände, in welchen die Kinder Minirin bekamen, unterschiedlich.

#### **5.2.2.2. Ergebnisse der Minirin®-Untersuchung**

Minirin verminderte bei den untersuchten Kindern die Diurese innerhalb von 3 Stunden um 45 % von  $6,9 \pm 2,0 \text{ ml/kg/h}$  auf  $3,8 \pm 1,64 \text{ ml/kg/h}$  (MW  $\pm$  SD,  $p < 0,001$ ). Parallel dazu stieg das spezifische Gewicht des Urins signifikant an ( $1012,0 \pm 6,4$  vs.  $1016,3 \pm 7,5$ ,  $p = 0,03$ , Abb.9 und 10).



**Abb 9.** Zeitlicher Verlauf der Diurese nach Miniringabe (MW  $\pm$  SEM, \*\*  $p < 0,001$ )

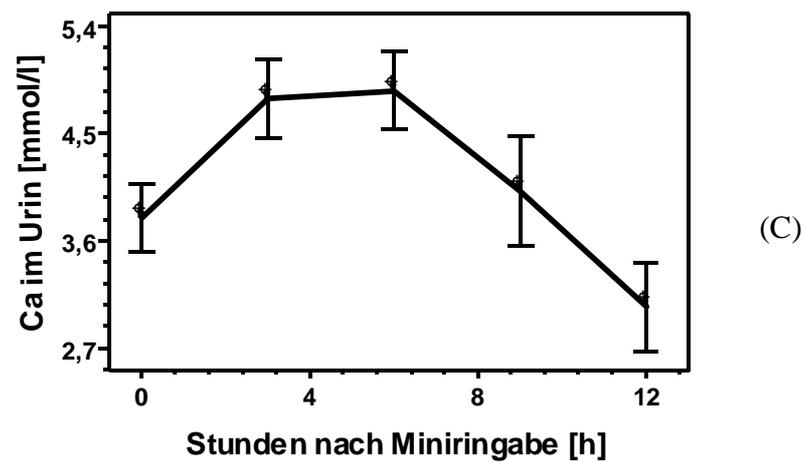
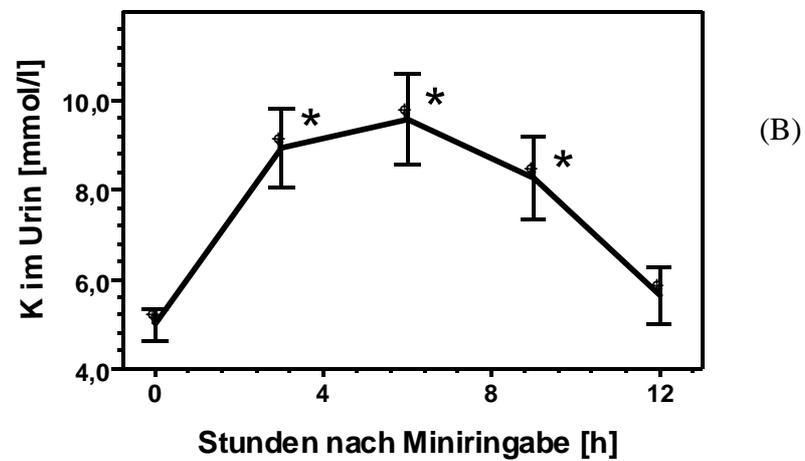
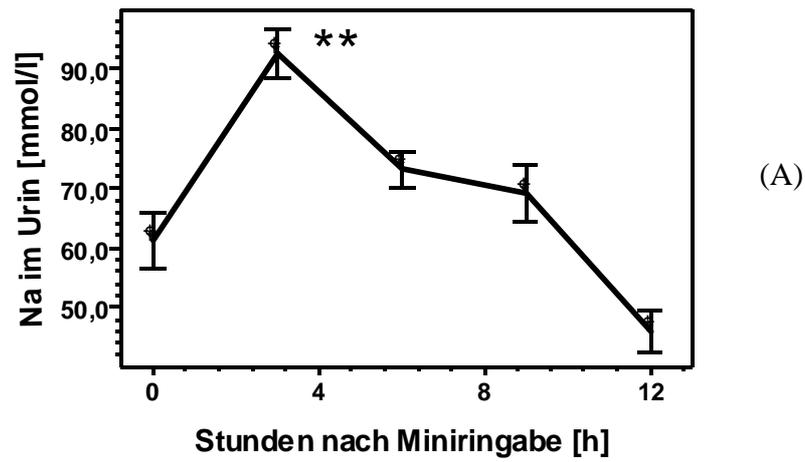


**Abb 10:** Zeitlicher Verlauf des spezifischen Gewichts im Urin nach Miniringabe (MW  $\pm$  SEM, \*  $p = 0,03$ )

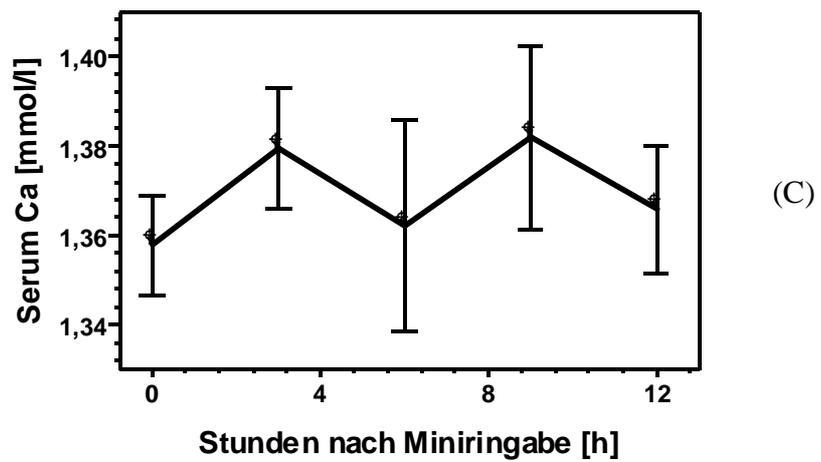
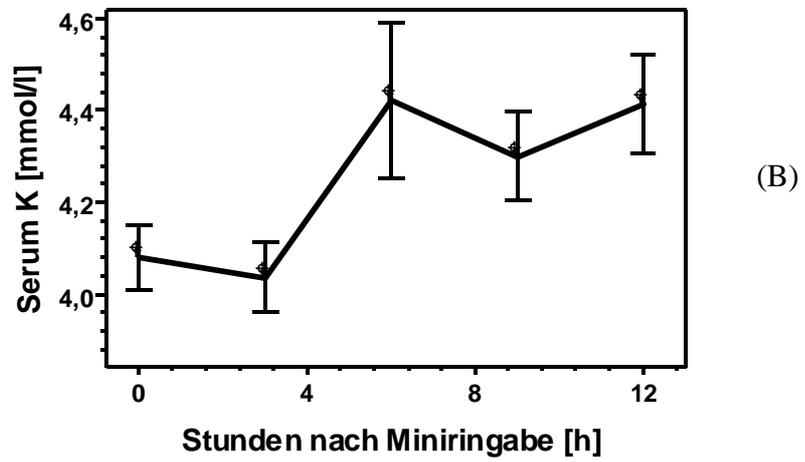
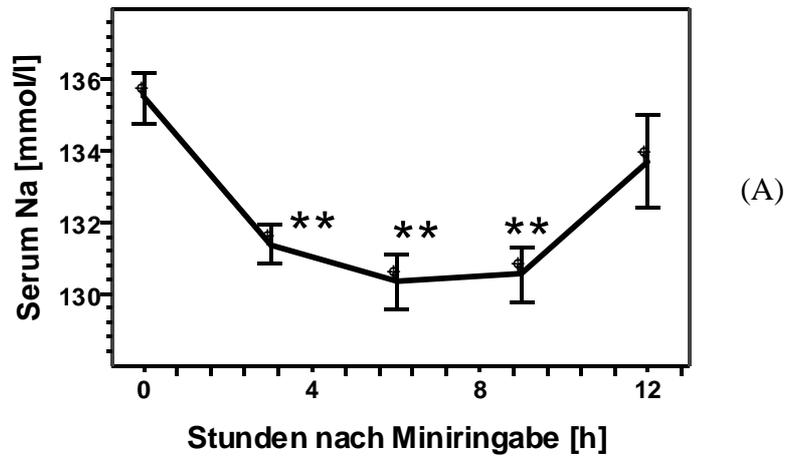
Nach Applikation von Minirin kam es bei den untersuchten Patienten nach 3-6 Stunden zu einem signifikanten Anstieg der Urin-Natriumkonzentration (von  $61,84 \pm 6,28$  mmol/l auf  $93,66 \pm 4,14$  mmol/l  $p < 0,05$ ). Diese fiel parallel zum Wiederanstieg der Diurese, etwa 8-10 Stunden nach Miniringabe, wieder auf den Ausgangswert ab (Abb. 11A). Entsprechen den Veränderungen der Diurese stieg

die Kaliumkonzentration im Urin bis 6 Stunden nach der Miniringabe an, um dann wieder auf den Ausgangswert abzufallen (Abb. 11B). Die Kalziumkonzentration im Urin stieg 3 Stunden nach der Miniringabe an, blieb zwischen 3 und 6 Stunden nach der Miniringabe unverändert, und sank im weiteren Verlauf ohne Minirin wieder auf die Ausgangswerte ab (Abb. 11C).

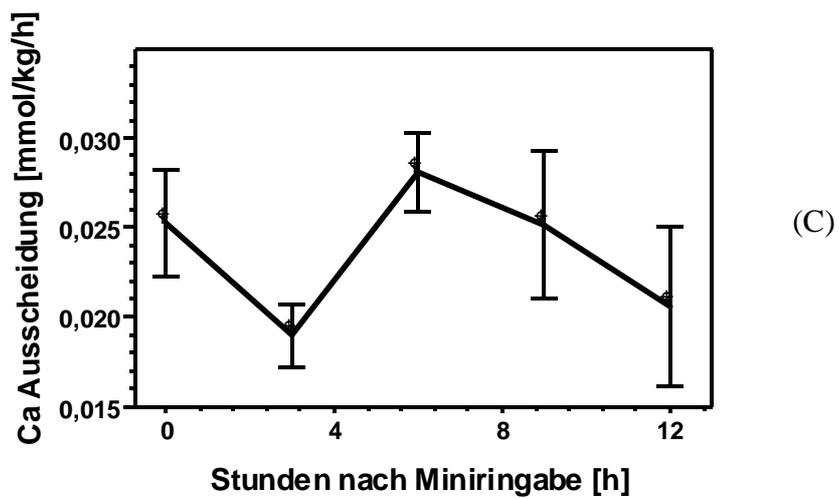
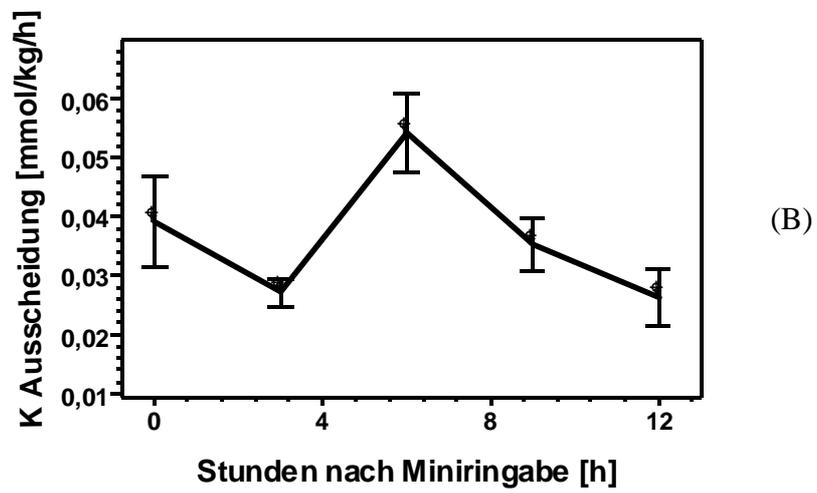
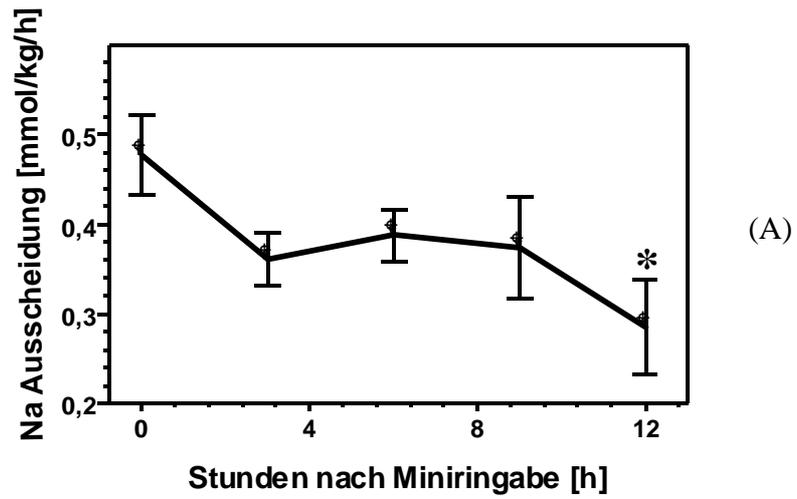
Im Gegensatz zu den beobachteten Effekten der Elektrolytkonzentration im Urin nach Coffein-Gabe, führt Minirin zu einem signifikanten, prothrahierten Abfall der Serum-Natrium-Konzentration um 5 mmol/l innerhalb von 3-9 Stunden nach Medikamentengabe ( $p < 0,05$ ) (Abb. 12A). Die Kalium- und Kalziumkonzentration im Serum stiegen 6 bzw. 8 Stunden nach der Miniringabe tendenziell an (Abb. 12B, C).



**Abb 11 A-C:** Zeitlicher Verlauf Na (A), K- (B) und Ca (C)-Konzentration im Urin nach Miniringabe, MW  $\pm$  SEM,  $p < 0,05$



**Abb 12 A-C:** Serum-Natrium (A), Kalium (B), Kalzium (C) -Konzentration nach der Miniringabe (MW  $\pm$  SD, \* $p < 0,05$ )



**Abb 13 A-C:** Na- (A), K- (B), Ca-Ausscheidung (C) im Urin nach der Minirin®gabe (MW  $\pm$  SEM, \*  $p < 0,05$  Na-Ausscheidung n. 12 h vs. 0 h)

Die Natriumausscheidung im Urin sank 3 Stunden nach Miniringabe gegenüber dem Ausgangswert ab und bleibt im weiteren Verlauf bis 12 Stunden nach Miniringabe auf ähnlichem Niveau (Abb. 13A). Die Kaliumausscheidung im Urin sank ebenso 3 Stunden nach Miniringabe, zum Zeitpunkt der niedrigsten Diurese. Sechs Stunden nach Miniringabe stieg die Kaliumausscheidung jedoch mit der wieder einsetzenden Diurese an (Abb. 13B). Ähnlich der Kaliumausscheidung erreichte die Kalziumausscheidung im Urin die niedrigsten Werte 3 Stunden nach der Miniringabe, um dann wieder auf den Ausgangswert zurückzukommen. (Abb. 13C). Insgesamt waren die Veränderungen der Elektrolytausscheidung lediglich für die 12h Ausscheidung von Natrium nach Miniringabe signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Ausgangswert.

### **5.2.2.3. Diskussion der Minirin-Untersuchungsergebnisse**

#### Ursachen der Exsikose extremer FG in den ersten Lebenstagen.

Frühgeborene mit unreifen Nieren, einer verminderten Expression von Aldosteronrezeptoren, sowie verminderter Aquaporin-2 Expression und einem erhöhten insensiblen Wasserverlust sind besonders gefährdet Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts zu entwickeln.

Die Resistenz gegenüber AVP und die niedrige Osmolarität des medullären Interstitiums sind die wichtigsten Faktoren, welche die Harnkonzentrierung bei Neugeborenen beschränken. Die AVP stimulierte cAMP-Synthese ist im Vergleich zum Erwachsenen vermindert. Die Expression von Aquaporin-2 (AQP2) ist in der unreifen Niere niedrig, trotzdem kann diese nach Wasserdeprivation oder nach Stimulierung mit DDAVP auf das Niveau des Erwachsenen ansteigen. AQP3 und AQP4 sind bei der Geburt bereits normal exprimiert und tragen nicht zur AVP-Resistenz des Frühgeborenen bei. Der niedrige Na-Transport in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife, die unreife medulläre Architektur und die Anpassungen an den Harnstoff-Transport bedingen die relativ niedrigen Osmolarität des medullären Interstitiums (12).

Bei vielen Frühgeborenen gibt es in der ersten Lebenswoche einen charakteristischen Verlauf des Wasser- und Elektrolythaushaltes, welcher aus 3 Phasen besteht: 1. die prädiuretische, 2. die diuretische und 3. die postdiuretische Phase (31). Iacobelli und Mitarbeiter untersuchten die mögliche Rolle von

Aquaporin-2 (AQP2) für die Konzentrationsfähigkeit der Niere Frühgeborener. Sie sammelten täglich Urin und Blutproben am 1. 3. und 7. Lebenstag und bestimmten die Serum- und Urin-Osmolalität, Kreatinin, Elektrolyten und AQP2-Ausscheidung. AQP2 ist sensibel auf AVP und spielt eine große Rolle in der Regulierung der Wasserpermeabilität der Sammelröhrchen. Nach der Stimulation mit AVP wird AQP2 aus dem intrazellulären Kompartiment zur apikalen Membrane der Sammelröhrchen verlagert. Die AQP2-Ausscheidung im Urin kann als Maß für die Konzentrationsfähigkeit der Niere verstanden werden (31). Am 3. Lebenstag zeigten alle FG eine signifikante Gewichtsabnahme (7%) und eine mehr als dreifache Steigerung der Diurese, ohne signifikante Veränderung der Flüssigkeitszufuhr (diuretische Phase). Die Kreatininclearance stieg am 3. Lebenstag an, was einer Steigerung der GFR entsprach. Parallel zur diuretischen Phase konnten die Autoren bei den untersuchten FG am 3. Lebenstag eine signifikant höhere AQP2-Ausscheidung im Vergleich zum 1. und 7. Lebenstag beobachten, welche mit einem tendenziellen Anstieg der Urin-Osmolalität einher ging.

In unserer Studie berichten wir erstmals über die medikamentöse Behandlung der neonatalen Polyurie bei extrem unreifen Kindern (ELBW) mit einem mittleren Geburtsgewicht von 677g. Diese Kinder hatten bereits die polyurische Phase der postnatalen Adaptation durchlaufen, waren aber am Tag der ersten Minirinbehandlung (Tag  $7 \pm 3$ ) nicht in der Lage den Urin zu konzentrieren. Zur Aufrechterhaltung der Homöostase benötigten sie eine Flüssigkeitszufuhr von bis zu 200 ml/kg/Tag. Demnach waren diese ELBW unter den beobachteten Umständen in den ersten Lebenstagen nicht in der Lage, die Harnkonzentration postnatal zu adaptieren. Leider konnten wir in der vorgelegten Studie die AQP-Sekretion der Kinder nicht untersuchen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Aquaporine bereits früh in der embryonalen Entwicklung exprimiert werden (16). Demnach postulieren wir eine ausgeprägte und protrahierte AVP-Endorganresistenz bei unseren Patienten.

Im Gegensatz zu Ratten, werden AQP1 und AQP2 bei menschlichen Feten schon in der 12 Gestationswoche im Urin ausgeschieden, wobei die Werte jedoch niedriger als bei Erwachsenen sind (20). Butkus konnte bei Schaf-Feten zeigen, dass intrauterin die AQP2 Werte sehr niedrig sind (16). Nyul und Mitarbeiter untersuchten die Rolle des AQP2 in der Konzentrationsfähigkeit der Niere. Zu

diesem Zweck haben sie die AQP2-Ausscheidung im Urin und die Osmolalität des Urins bei 9 gesunden Neugeborenen (mittleres Geburtsgewicht 3,218g, mittlere Schwangerschaftswoche 39,2) an den Tagen 1, 3 und 5 nach der Geburt gemessen. Gleichzeitig wurden fünf Frühgeborene mit einem mittleren Geburtsgewicht von 1570 g und der mittleren Schwangerschaftswoche 30,6 SSW am Ende der ersten Lebenswoche und dann wöchentlich bis einschließlich der 6. Lebenswoche untersucht. Bei den reifen Neugeborenen war die AQP2 Ausscheidung im Urin im untersuchten Zeitintervall ähnlich, aber die Osmolalität des Urins sank signifikant mit dem Anstieg des postnatalen Alters. Bei den Frühgeborenen war die AQP2- Ausscheidung im Urin in den ersten 4 Lebenswochen konstant, um dann einen plötzlichen Anstieg, bei jedoch konstant bleibender Osmolalität, zu zeigen. Das spricht dafür, dass in der frühen postnatalen Periode die AQP2 Exkretion nicht im direkten Zusammenhang mit der Konzentrationsfähigkeit der Niere steht (89).

An 32 FG mit Geburtsgewicht kleiner als 1000g konnten Lorenz und Mitarbeiter zeigen, dass 87% dieser Kinder in den ersten 5 Lebenstagen eine dreiphasige Adaptation der postnatalen Nierenfunktion aufweisen (43). Anfang und Ende der diuretischen Phase traten durchschnittlich nach 25 bzw. 96 Stunden auf. Es gab keinen Zusammenhang zwischen dem Beginn der Diurese und der Änderung der Umgebungsbedingungen. In der prädiuretischen Phase lag die Ausscheidung durchschnittlich bei 1,6 ml/kg /Std. 17 von 28 FG hatten mindestens einmal eine Diurese von weniger als 1ml/kg/h. Die Na- Ausscheidung im Urin lag bei 0,1 mEq/kg/h, die GFR bei 0,22 mL/kg/h, FENa war 6,2%; und die Osmolalität des Urins war 221 mOsm/kg. In der diuretischen Phase verdreifachten sich Diurese und Na-Ausscheidung. GFR und FENa verdoppelten sich, ohne dass die Urin-Osmolalität sich änderte. In der postdiuretischen Phase verminderte sich die Diurese und Na-Ausscheidung und erreichten die Werte zwischen prädiuretischer und der diuretischer Phase. FENa hatte ähnliche Werte wie in der Prädiurese. Es gab keine Veränderungen in der GFR und Osmolalität des Urins (43).

Die in diese Studie aufgenommenen 5 Frühgeborenen entsprachen 15% der Kinder, die mit einem Geburtsgewicht unter 1000g im Untersuchungszeitraum auf der Abteilung behandelt wurden (5/34). Aus der Untersuchung von Lorenz et al. wird deutlich, dass nicht alle ELBW einen triphasischen Verlauf der postnatalen Diurese aufweisen. Ein geringer Anteil der dort untersuchten Kinder wies eine

postnatale diuretische Phase von 96 Stunden oder länger auf. Dementsprechend empfehlen die Autoren ein individualisiertes Flüssigkeitsmanagement mit einer maximalen Zufuhr von über 220 ml/kg/Tag (43). Diese exzessive Flüssigkeitszufuhr birgt aber die Gefahr der Flüssigkeitsüberladung und Elektrolytentgleisung der Kinder, insbesondere bei plötzlich einsetzender postdiuretischer Phase.

Aus der Literatur ist außerdem der Zusammenhang zwischen Flüssigkeitszufuhr in den ersten Lebenstagen, der postnatalen Gewichtabnahme und der Entwicklung einer BPD bei EWLW dokumentiert. So konnten Oh und Mitarbeiter in einer retrospektiven Analyse von 1382 ELBW (GG 401-1000g) zeigen, dass die Flüssigkeitszufuhr und die Gewichtszunahme in den ersten 10 Lebenstagen bei den Kindern die eine BPD entwickelten oder starben signifikant höher war (Tag 2-10) und die Gewichtsabnahme geringer war (Tag 6-9) (55). Diese Befunden bestätigten Ergebnisse von Van Marter und Mitarbeiter die zeigten, dass die zu hohe Flüssigkeitszufuhr in den ersten Lebenstagen zur Entwicklung einer BPD bei LBW beitragen kann (82). In der diuretischen Phase besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für den Verlust von Blutsalzen mit der Folge der Elektrolytentgleisung (82).

Auf dem Boden eigener klinischer Beobachtungen bei ELBW ebenso wie Beobachtungen vorangehender Studien wurde in unserer Studie erstmals systematisch und prospektiv der Effekt von Minirin auf Serum- und Urinelektrolyte sowie auf das Urinvolumen bei extremen Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1000g untersucht. Die Anwendung des Medikamentes erfolgte nach klinischer Indikationsstellung bei Zeichen eines Flüssigkeitsmangels (reduzierter Hautturgor, eingefallene Fontanelle) trotz hoher Flüssigkeitszufuhr und manifester Polyurie (> 6-14 ml/kg/h). Bisher wurde Minirin bei diesen Patienten nur in Einzelfällen im Rahmen eines individuellen Heilversuches eingesetzt.

Stapelton und Mitarbeiter hatten erstmals über ein VLBW berichtet, welches kurz nach dem Geburt einen Diabetes Insipidus Centralis entwickelte und mit intranasal appliziertem DDAVP ohne schwerwiegende Nebenwirkungen behandelt wurde (73). Atasay und Mitarbeiter haben einem VLBW DDAVP oral verabreicht, um einen Diabetes Insipidus Centralis nach intrazerebraler Blutung IV zu behandeln (6). Bei älteren Kindern, welche DDAVP zur Therapie einer Enuresis erhielten, wurde eine Hyponatriämie oder Krampfanfälle als Nebenwirkung beschrieben (69).

Die antidiuretische Wirkung von DDAVP ist individuell verschieden, so dass auch in unserer Studie die Dosis von Minirin® individuell angepasst wurde. Uygur hat 65 Kindern mit Enuresis untersucht, mit einem mittleren Alter von 11,3 Jahre (7-17). Bei 11 Kindern hatte DDAVP keine Wirkung. 32 Kindern wurde die Enuresis mit 20 mg und bei 9 Kindern mit 40 mg DDAVP erfolgreich behandelt. Bei einigen Patienten hatte DDAVP keine antidiuretische Wirkung. Diese Non-Responder hatten offensichtlich eine niedrige Sensibilität für Arginin-Vasopressin (81). Norgaard und Mitarbeiter beobachteten in ihrem Patientenkollektiv eine Non-Responderrate von 50% (54). Mehrere Studien zeigen, dass die endogene AVP-Sekretion bei reifen Neugeborenen als Antwort auf verschiedene Stimuli normal ist. Die AVP-Konzentration ist bei der Geburt sogar hoch (12). Die AVP-Werte sind bei Kindern, die vaginal geboren wurden, höher im Vergleich zu Kindern, die durch Kaiserschnitt entbunden wurden (12). Trotzdem gibt es in den ersten 3 Lebenswochen keine Korrelation zwischen der AVP-Konzentration im Serum bzw. Plasma und der Osmolalität des Urins (12). Die endogene AVP-Sekretion ist in der Regel ausreichend um nach der Geburt, die ungenügende Konzentrationsfähigkeit der unreifen Niere zukompensieren.

V2-Rezeptoren sind bereits in frühem Gestationsalter vorhanden. Bei Ratten steigt die Anzahl der V2-Rezeptoren jedoch in den ersten 2 Lebenswochen nicht an, demnach spielen V2-Rezeptoren für die verminderte Antwort der unreifen Niere auf AVP eher eine untergeordnete Rolle. Der AVP vermittelte Anstieg des cAMP in den Zellen des Sammelrohrs ist abhängig vom Reifegrad der Niere (12).

Nach der Stimulation durch AVP wird das gebildete cAMP rasch durch die intrazelluläre Phosphodiesterase abgebaut. Bei Neugeborenen wird diese Phosphodiesterase in den Sammelrohr-Zellen hoch exprimiert. Dadurch lässt sich die verminderte Antwort der Sammelrohrzellen auf AVP in der Neonatalperiode am ehesten erklären (12).

Bei den ELBW unserer Studie steigerte Minirin die Na-Konzentration im Urin. Ein wichtiger Faktor in der Kontrolle des transepithelialen Transports von Na ist die Na-Permeabilität der apikalen Zellmembran, die durch AVP und Aldosteron reguliert wird (52). Diese Permeabilität hängt von der Anzahl der exprimierten Na-Kanäle in der Membran sowie ihrer Offenwahrscheinlichkeit ab. AVP verlängert die Offenwahrscheinlichkeit. Darüber hinaus kann AVP die Expression von Na-Kanälen stimulieren (52). Country und Mitarbeiter konnten zeigen, dass Aldosteron und AVP

in den kortikalen Sammelröhrchen synergistisch wirken (18). Darüber hinaus steigert AVP in vivo die Na-Resorption im ascendierenden Sammelrohr (65).

An den untersuchten Patienten unserer Studie zeigte Minirin die ausgeprägteste Wirkung auf die Natriumkonzentration im Urin nach den ersten Gaben. Dies kann mehrere Gründe haben: i) eine Rezeptor-Sättigung oder ii) eine Toleranzentwicklung. Die schnelle Entwicklung einer Toleranz, die Tachyphylaxie, wurde für DDAVP schon beschrieben. Es wurde beobachtet, dass nach der ersten DDAVP-Gabe der Blutdruck stärker ansteigt, als nach weiteren Gaben, insbesondere, wenn die Zeit zwischen zwei Gaben kurz ist (17).

Bei den untersuchten Patienten nach Miniringabe erreicht die Na-Konzentration im Urin die maximalen Werte 3 Stunden nach Minirin. Die K-Konzentration im Urin steigt bis zu 6 Stunden nach der Miniringabe, dann sinkt sie. Dieser zeitliche Unterschied deutet darauf hin, dass der Salzanstieg im Urin nicht allein durch eine verminderte Wasserausscheidung erklärt werden kann. Kalium wird glomerulär filtriert und ist im Primärharn in einer Konzentration vorhanden, die ihrem Wert im Plasma entspricht (4mEq/l). Im Urin werden jedoch nur 15% des filtrierten Kaliums ausgeschieden. Bei einer höheren K-Zufuhr oder einer gehemmten Sekretion von H-Ionen, kann die Ausscheidung von K-Ionen stark erhöht sein, bis zum Doppelten der filtrierten Werte. Demnach wird Kalium im Verlauf der Harnpassage durch den Tubulusapparat aktiv sezerniert (28). Die K-Ausscheidung in der Niere ist von mehreren Faktoren abhängig:

- die intrazelluläre K<sup>+</sup> Konzentration, vor allem in den Zellen der Tubuli in der Niere. Die K-Ausscheidung wird aber von der Kaliämie nur in sehr geringem Maß beeinflusst;
- die Na-Menge, die reabsorbiert werden muss;
- die Notwendigkeit der Sekretion der H<sup>+</sup> Ionen durch die renalen Tubuli. Die H<sup>+</sup> Sekretion senkt die K-Ausscheidung durch den Gradienten, der durch die Reabsorption der Na<sup>+</sup>-Ionen entsteht.
- die Funktionsfähigkeit der Wechselmechanismen. Die aktive Resorption des Na<sup>+</sup> im distalen Tubulus ist -- von der Wirkung der Mineralokortikoide abhängig.
- die Toleranz für K-Ionen. Obwohl dieser Mechanismus nicht klar ist, wurde beobachtet, dass die K-Ausscheidung höher ist, wenn dieses

Ion öfters vorhanden ist (28).

Bei Ratten steigert Vasopressin direkt die K-Sekretion in die kortikalen Sammelröhrchen (37). Demnach kann vermutet werden, dass auch bei den hier untersuchten Kindern Kalium nach der Miniringabe prolongiert in den Harn sezerniert wird.

Bei den Patienten unserer Studie verursachte Minirin eine nicht signifikante, passagäre Erhöhung der Ca-Konzentration im Urin. Müller hat eine erhöhte Ca-Sekretion nach Vasopressingabe bei Kindern mit Enuresis beobachtet (50). Diese Ergebnisse waren signifikant sowohl im Spontanurin als auch im 24-Stunden-Urin. Dem gegenüber stehen Ergebnisse von Jürgen et al., der den Effekt von AVP auf den transepithelialen Ca-Transport in den primären Kulturen von kortikalen Sammelröhrchen-Zellen bei Kaninchen untersucht hat (34). Die AVP-Gabe erhöhte abhängig von der Dosis die aktive Ca-Resorption. Dies erfolgt parallel zur dosisabhängigen Steigerung des zellulären cAMP-Gehalts. Sowohl AVP als auch DDAVP steigern die zytosolische freie Ca-Konzentration, was sowohl mit der Ca-Aufnahme als auch mit der intestinalen Einlagerung zusammenhängt. AVP stimuliert den transzellulären Ca-Transport in die kortikalen Sammelröhrchen durch die Aktivierung der basolateralen V2-Rezeptoren. AVP führt auch zur Auflösung von eingelagerten Ca-Beständen, welche unabhängig vom cAMP sind. Bouby hat den Effekt von ADH bei Ratten untersucht (13). Er hat beobachtet, dass ADH zu einer starken Verminderung der Ca-Ausscheidung im Urin führt, während keine großen Veränderungen bei den anderen Elektrolyten im Urin festzustellen waren und auch keine Veränderungen der Plasmakonzentration von Na, K und Ca. Rouffignac hat beobachtet, dass bei Ratten ADH in vivo die Reabsorption von Ca in die ascendenden Röhrchen steigert (65). Demnach ist die beobachtete Änderung der Ca-Konzentration im Urin bei unseren Patienten am ehesten auf eine verminderte Wasserausscheidung zurückzuführen. Entsprechend verursachte Minirin bei den untersuchten Patienten keine Änderungen der Ca-Konzentration im Serum. Diese Befunde bestätigen Ergebnisse bei älteren Kindern mit Enuresis sowie experimentelle Ergebnisse in Hinblick auf die Serum-Ca-Konzentration (50).

Erwartungsgemäß führte Minirin mit seiner antidiuretischen Wirkung zur Konzentration des Harns der Studienkinder (13).

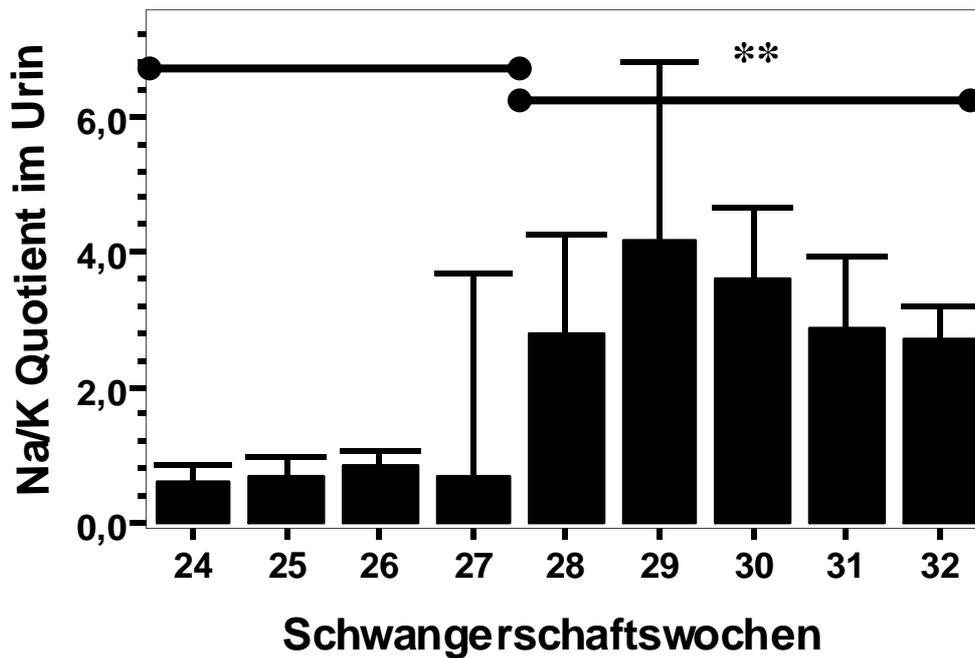
Auf dem Boden unserer Studienergebnisse folgern wir, dass Minirin als Therapeutikum der prolongierten Polyurie bei extremen Frühgeborenen effektiv ist. In der verwendeten Dosis besteht jedoch die Gefahr der Elektrolytentgleisung, insbesondere in Hinblick auf die Serum Na<sup>+</sup>-Konzentration. Bei keinem der untersuchten Kinder dieser Studie wurde jedoch bei insgesamt 41 Dosen Minirin eine schwerwiegende Komplikation, wie zum Beispiel ein Krampfanfall oder eine schwerwiegende Hirnblutung beobachtet. Für die Abschließende Beurteilung dieser Therapie sind jedoch weitere Studien erforderlich.

### **5.2.3. Weitere Erkenntnisse der Studie. Na/K Quotient des Urins bei Frühgeborenen**

Um die Aldosteronwirkung bei Frühgeborenen in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche zu untersuchen, wurde der Na/K-Quotient des Urins bestimmt. Das Patientenkollektiv bestand aus den 32 Frühgeborenen der Coffeinuntersuchung. Coffein hat keine Wirkung auf die Na- und K-Konzentration im Urin, so dass man davon ausgehen kann, dass die Aldosteronwirkung vom Coffein weitgehend unbeeinflusst ist. Die Na- und K-Werte an den Tagen, an welchen die Kinder Diuretika bekamen, sind nicht in diese Ergebnisse eingeflossen.

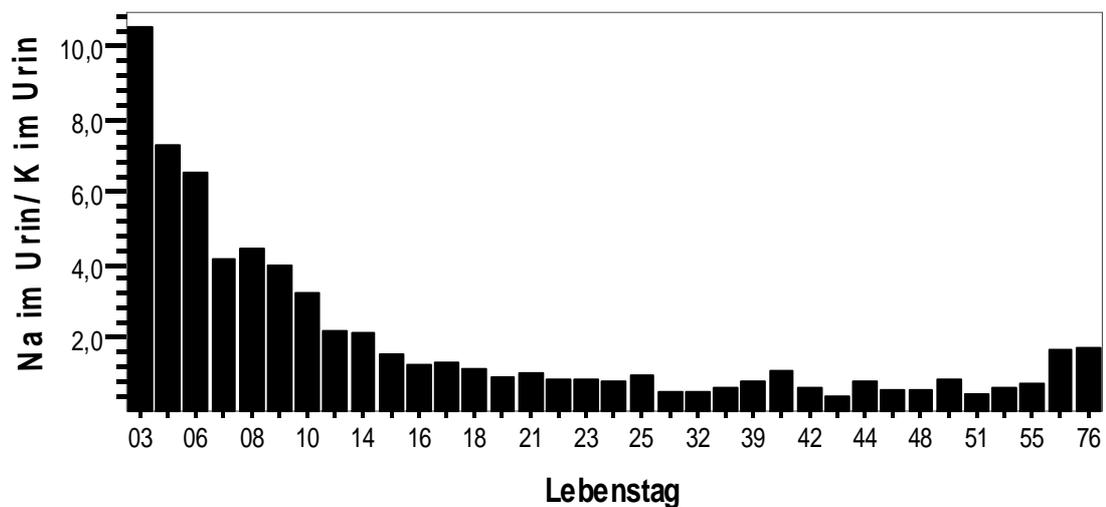
Der Na/K-Quotient im Urin wurde an den verschiedenen Lebenstagen beobachtet. Bei den Patienten wurden insgesamt 64 Bestimmungen des Na/K Quotienten im Urin durchgeführt.

In Abbildung 16 ist der Na/K Quotient in Bezug auf die Schwangerschaftswoche der untersuchten Kinder dargestellt. Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit des Quotienten vom Gestationsalter der Kinder. Gruppiert man die Werte in für Kinder  $\leq 27$  SSW bzw. Kinder  $> 27$  SSW Gestationsalter, so besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Na/K-Quotienten ( $0,8 \pm 0,4$  vs.  $3,1 \pm 3,3$ ;  $\leq 27$  vs  $> 27$  SSW;  $p < 0,001$ ; Abb. 16).



**Abb 16:** Na/K-Quotient des Urins von FG in 24-32 Schwangerschaftswochen. (MW  $\pm$  SD; \*\* $p < 0,001 \leq 27.$  SSW vs.  $> 27.$  SSW)

Abbildung 17 zeigt, dass der Na/K-Quotient am 3. Lebenstag 10x so hoch ist, wie am 27. Lebenstag. Diese Ergebnisse illustrieren die Abhängigkeit der renalen Aldosteronantwort vom Reifealter unserer Patienten. Der Na/K-Quotient im Urin sank mit zunehmendem Lebensalter der untersuchten Kinder. Die höchsten Werte traten am dritten Lebenstag auf, um dann etwa bis zum 16. Lebenstag abzufallen (Abb. 17).



**Abb 17:** Na/K-Quotient des Urins bei FG mit zwischen 24-32 SSW an verschiedenen Lebenstagen

### 5.2.3.1. Diskussion des Na/K-Quotienten des Urins von Frühgeborenen

Unsere Daten lassen vermuten, dass Frühgeborenen zwischen 28 und 32 Schwangerschaftswochen eine Aldosteronresistenz aufweisen. Bei Kindern unter der 27. SSW lag der Na/K-Quotient des Urins nahe 1. Demzufolge verlieren diese Kinder Na und K in gleicher Weise. Diese Ergebnisse zeigen, dass vor allem die extrem unreifen Frühgeborenen eine globale Tubulus-Unreife aufweisen. Im Gegensatz dazu lag bei den Frühgeborenen zwischen 28 und 32 Schwangerschaftswochen die Na/K-Konzentration im Urin im Mittel bei 3,1. Demzufolge verloren diese Patienten über den Urin mehr Na als K. Um die Rolle der Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) in der Entwicklung der späteren Hyponatriemie bei LBW zu untersuchen, haben Sulyok und Mitarbeiter gleichzeitig die Renin-Aktivität im Blut (PRA), die Aldosteron-Konzentration im Blut (PA) und die Aldosteron-Exkretion im Urin (UAE) neben Na und K im Plasma bis zu der 6. Lebenswoche gemessen. Die Ergebnisse zeigen, dass die späte Hyponatriämie bei Frühgeborenen am ehesten auf eine tubuläre Aldosteronresistenz und nicht auf eine mangelhafte Antwort der RAAS zurückzuführen ist (75).

Leslie und Mitarbeiter haben die Na- und K-Exkretion im Urin, die Renin-Aktivität im Blut (PRA) und die Aldosteron-Exkretion im Urin (UAE) bei 7 VLBW in den ersten 6 Lebenswochen untersucht. Sie konnten zeigen, dass der distale Tubulus bei VLBW in den ersten 2-3 Lebenswochen auf Aldosteron reagiert, die Aldosteronschwelle jedoch höher ist, verglichen mit reifen Neugeborenen (42).

Bourchier hat die Aldosteron-Werte im Plasma von 50 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 30 SSW in der ersten Lebenswoche bestimmt. Diese waren signifikant höher, verglichen mit den Werten reifer Neugeborener. Die Aldosteron-Konzentration im Plasma war umgekehrt proportional zur Na-Konzentration im Serum, es gab jedoch keine Korrelation zwischen den Aldosteronwerten im Serum und der K-Konzentration im Serum (14). Demnach scheinen Frühgeborene durchaus in der Lage zu sein, auf eine Hyponatriämie mit einem Anstieg der Aldosteron-Produktion zu reagieren. Unsere Daten weisen jedoch darauf hin, dass vor Frühgeborene zwischen 28 und 32 SSW in ihrer Kapazität, Natrium im distalen Tubulus rück zu resorbieren beeinträchtigt sind.

Um die postnatale Entwicklung der Antwort des distalen Nephrons auf Mineralokortikoide bei Frühgeborenen zu untersuchen, haben Nako und Mitarbeiter den transtubulären K-Gradienten (TTKG) bei 16 Frühgeborenen in den ersten 5 Lebenswochen gemessen (51). Der TTKG steigerte sich signifikant mit der Steigerung des postnatalen Alters. Der TTKG bei den Kindern mit weniger als 30 Schwangerschaftswochen war niedriger im Vergleich zu reiferen Kindern (51).

In den ersten Lebenstagen verlieren die Frühgeborenen unserer Studie deutlich mehr Na als K, die höchsten Werte des Na/K-Quotienten ( $>10$ ) wurden am dritten Lebenstag gemessen. Aufgrund der Einschlusskriterien der Coffeinuntersuchung liegen keine Urinproben der ersten 2 Lebenstage vor. Es ist aber zu vermuten, dass der Quotient in diesen ersten beiden Lebenstagen den Wert des 3. Lebenstages noch übersteigt. Der Na/K-Quotient im Urin sank bei den untersuchten Kindern mit steigendem Lebensalter. Diese Beobachtung spricht dafür, dass die Aldosteronresistenz in dieser Zeit zurück ging, am ehesten durch eine Reifung der Aldosteronrezeptoren. Am Ende des ersten Lebensmonats war der Na/K-Quotient im Urin  $<1$ . Diese Beobachtung bestätigt Untersuchungen von Vanpee et al., die zeigten, dass der Na/K-Quotient im Urin mit zunehmendem postnatalem Alter ansteigt (83).

Unsere Ergebnisse illustrieren die Abhängigkeit der renalen Aldosteronantwort vom Reifealter der Patienten. Dabei scheint die etwa 27. Schwangerschaftswoche eine kritische Grenze der Tubulusreifung darzustellen. Diese Ergebnisse stimmen überein mit Ergebnissen von fetalen Schafen. So konnten Robillard et al. zeigen, dass die Reifung des Renin-Angiotensin-Systems kein kontinuierlicher Prozess ist. Die Reifung erfolgt demnach im Wesentlichen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft (59). Die gleiche Arbeitsgruppe hat die Wirkung einer Aldosteroninfusion auf die Natrium- und Kaliumausscheidung im Urin in Utero untersucht. Nach der Aldosteroninfusion sank die Reninaktivität im Plasma bei allen Feten. Aldosteron verursachte den Abfall der Natriumwerte im Urin, führte jedoch nicht zur Steigerung der Kaliumexkretion. Das spricht dafür, dass bei Schaf-Feten Aldosteron eine antinatriuretische, jedoch keine kaliuretische Wirkung hat (60).

## **6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung:**

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine sinnvolle Urindiagnostik mit Hilfe eines bettseitigen Blutgasgerätes möglich ist. Die bettseitige Bestimmung von Natrium, Kalium und Kalzium im Urin mit Hilfe eines bettseitigen Blutgasanalysegerätes ist eine valide und einfache Methode, um einen Anhalt über die Urinexkretion der genannten Elektrolyte zu erhalten, wobei jedoch Ungenauigkeiten, insbesondere bei höheren Werten berücksichtigt werden müssen. Alle drei Elektrolytmessungen im Urin korrelieren gut mit den im Labor bestimmten Werten. Demnach können Änderungen der Exkretion über die Zeit ausreichend gut erfasst werden.

Unsere Ergebnisse zeigen außerdem, dass eine bettseitige Bestimmung der Elektrolytausscheidung im Urin bei Frühgeborenen am Blutgas-Analysegerät in bestimmten Bereichen valide und praktikabel ist. Mittels bettseitiger Urin- und Plasma-Elektrolytbestimmung konnten wir bekannte Phänomene der postnatalen Wasser- und Elektrolytexkretion nachvollziehen, insbesondere nach Applikation des Methylxanthins Coffein. Die Applikation von Coffein bei Frühgeborenen mit Apnoen führte zwar zu einem Anstieg der Diurese, ohne jedoch die Urin- oder Serumelektrolyte wesentlich zu beeinflussen.

DDAVP (Minirin®) wird bei Frühgeborenen zur Behandlung einer Polyurie eingesetzt. Das Medikament birgt jedoch das Risiko, den Wasser- und

Elektrolythaushalt der Kinder zu beeinflussen. Unsere Daten zeigen, dass Minirin auch bei Frühgeborenen unter 1000 g Geburtsgewicht zu einer signifikanten Abnahme der Diurese führt. Eine Therapie mit Minirin kann bei diesen Kindern, ohne eine Anpassung der Flüssigkeitszufuhr, innerhalb kurzer Zeit zu einem klinisch relevanten Abfall der Serum-Natriumwerte führen. Diese Therapie birgt demnach ein potentielles Risiko von Elektrolytverschiebungen bei Patienten, die ohnehin in den ersten Lebenstagen eine instabile Homöostase haben.

Unsere Daten unterstreichen außerdem die Unreife der renalen Aldosteronantwort. Anhand unserer Daten konnte die 27 Schwangerschaftswoche als kritische Grenze der Tubulusreifung identifiziert werden. Vor dieser Grenze ist die Niere Frühgeborener offensichtlich nicht in der Lage sowohl Natrium, als auch Kalium in ausreichender Menge zurück zu resorbieren. Nach der 27. SSW manifestiert sich zunächst eine Aldosteronresistenz mit erhöhter Natriumausscheidung, die sich dann im Laufe der ersten Lebenswochen normalisiert.

Anhand der hier vorgelegten Beobachtungen kann gefolgert werden, dass die Anpassungsstörungen der Nierenfunktion sehr unreifer Frühgeborener in den ersten Wochen nach der Geburt durch eine bettseitige Bestimmung von Elektrolyten im Urin leichter Rechnung getragen werden kann. Diese einfache und praktikable Messung könnte in das zukünftige Management dieser Kinder einbezogen werden.

## Literaturverzeichnis

1. Al-Dahhan T., Haycock G.B., Chantler C., Stimmler L.: Sodium homeostasis in term and preterm neonates. I. Renal aspects. Arch Dis Child 1983; 58:335-42
2. Amir J, Katz K, Grunebaum M, Yosipovich Z, Wielunsky E, Reisner SH. Fractures in premature infants. J Pediatr Orthop. 1988 Jan-Feb;8(1):41-4
3. Aperia A, Broberger O, Herin P, Thodenius K, Zetterstrom R: Postnatal control of water and electrolyte homeostasis in pre-term and full-term infants. Acta Paediatr Scand Suppl. 1983;305:61-5
4. Aperia A., Broberger O., Thodenius K., Zetterström R. (1972): Renal response to an oral sodium load in newborn fullterm infants. Acta Paediatr Scand 61: 670-676.
5. Aperia A., Larsson L., Zetterström R. (1981): Hormonal induction of Na-K-ATP-ase in developing proximal tubular cells. Am J Physiol 241:F 356-360
6. Atasay B, Berberoglu M, Gunlemez A, Evliyaoglu O, Adiyaman P, Unal S, Arsan S, Ocal G: Management of central diabetes insipidus with oral desmopressin in a premature neonate. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004 Feb;17(2):227-30
7. Atkinson S.A., Shah J.K., McGee C., Steele B.T.: Mineral excretion in premature infants receiving various diuretic therapies. J. Pediatr 1988; 113:540-545
8. Bairam, A., Boutroy, M.J., Badonnel, Y., Vert, P.: The choice between theophylline and coffee in the treatment of apnea in premature infants. Arch Fr Pediatr 1990 Jun-Jul; 47(6): 461-465
9. Bauer P.J.: Affinity and stoichiometry of Calcium binding by arsenazo III. Anal Biochem 1981; 110:61-72
10. Beck T.R., Dunn M.J.: The relationship of antidiuretic hormone and renal prostaglandins. Mineral Electrolyte Metab. 6:46-59 (1981)
11. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. The Lancet, 8:, 307-310
12. Bonilla-Felix M: Development of water transport in the collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol. 2004 Dec;287(6):F1093-101
13. Bouby N., Trinh-Trang-Tan M.M., Bankir L.: Stimulation of tubular reabsorption of magnesium and calcium by antidiuretic hormone in conscious rats. Study in Brattleboro rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus. Pflugers Arch. 1984 Dec, 402 (4): 458-64

14. Bouchier D: Plasma aldosterone levels in the 1st week of life in infants of less than 30 weeks gestation. *Eur J Pediatr*. 2005 Mar;164(3):141-5.
15. Bower TR, Pringle KC, Soper RT. Sodium deficit causing decreased weight gain and metabolic acidosis in infants with ileostomy. *J Pediatr Surg*. 1988 Jun;23(6):567-72
16. Butkus A, Earnest L, Jeyaseelan K, Moritz K, Johnston H, Tennis N, Wintour EM. Ovine aquaporin-2: cDNA cloning, ontogeny and control of renal gene expression. *Pediatr Nephrol*. 1999 Jun;13(5):379-90.
17. Clark W., Brater C., Johnson A.: Drug safety and effectiveness in Goth's Medical Pharmacology, The C.V. Mosby Company, St Louis, Washington, D.C., Toronto, 1988, pp. 39-47
18. Country N., Farman N., Bonvalet J.P., Blot-Chabaud M.: Synergistic action of vasopressin and aldosterone on basolateral Na-K-ATPase in the cortical collecting duct. *J Membr Biol*. 1995 May; 145 (1): 99-106
19. Dabezies EJ, Warren PD. Fractures in very low birth weight infants with rickets. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Feb;(335):233-9.
20. Devuyst O, Burrow CR, Smith BL, Agre P, Knepper MA, Wilson PD. Expression of aquaporins-1 and -2 during nephrogenesis and in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol*. 1996 Jul;271(1 Pt 2):F169-83
21. Drukker A., Goldsmith D.I., Spitzer A., Edelmann C.M., Blaurock M.D. (1980): The renin angiotensin system in newborn dogs: developmental patterns and response to acute saline loading. *Pediatr Res* 14:304-307
22. Fjellestad-Paulsen A, Tubiana-Rufi N, Harris A, Czernichow P: Central diabetes insipidus in children. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of intranasal and peroral 1-deamino-8-D-arginine vasopressin. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987 Jul;115(3):307-12
23. Giapros VI, Papaloukas AL, Andronikou SK. Urinary mineral excretion in preterm neonates during the first month of life. *Neonatology* 2007;91:180-185
24. Gillot I., J.B. Gouyon, J.P. Guignard.: Renal Effects of Caffeine in Preterm Infants. *Biol Neonate* 1990; 58:133-136
25. Glantz SA: Biostatistik, 4. Auflage McGraw-Hill 1998, S. 250-255, *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004 Feb;17(2):227-30
26. Gratny LL, Ringer K, Hall RT, Alon US Salt supplementation, growth, and nephrocalcinosis in the furosemide-treated weanling rat. *Biol Neonate*.

1997;71(1):37-45.

27. Guder W.: Die Qualität diagnostischer Proben, Roche Diagnostics GmbH (2000)
28. Haulica I.: Fiziologia aparatului excretor in Fiziologie umana, Editura Medicala 2000, Bucuresti, Editia a II a, pp. 643-718
29. Henderson-Smart DJ, Davis PG :Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1)
30. Henderson-Smart DJ, Steer P: Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants.Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD000140
31. Iacobelli S. Author Aquaporin-2 Excretion and Renal Function during the 1st Week of Life in Preterm Newborn Infants, Nephron Physiology 2006, Vol. 104, No. 4
32. Igarashi Y., Aperia A., Larsson L., Zetterström R.: Effect of betamethasone on NaKATPase activity and basal and lateral cell membranes in proximal tubular cells during early development. Am J Physiol 1983; 245: F232-F237
33. Jones S, Bell MJ. Distal radius fracture in a premature infant with osteopenia caused by handling during intravenous cannulation. Injury. 2002 Apr;33(3):265-6.
34. Jürgen van Baal, Gertraud Raber, Jaap de Slegte, Reagan Pieters, Rene J.M. Bindels, Peter H.G.M. Willems: Vasopressin-stimulated  $Ca^{2+}$  reabsorption in rabbit cortical collecting system: effects on cAMP and cytosolic  $Ca^{2+}$
35. Kaethner T., Hoffmann M., Ehlenz E., Brandis M. (1986): Aldosterone and renin levels in premature and mature newborns in the first days of life and their importance for sodium homeostasis. Eur J Clin Invest 16:A 11
36. Khurshid S., Bidiwala, John Lorenz, Leonard Kleinman: Renal function correlates of postnatal diuresis in preterm infants. Pediatrics vol. 82 No1,1988
37. Kimio Tomita, John J. Pisano, Mark A. Knepper: Control of Sodium and Potassium Transport in the Cortical Collecting Duct of the Rat. The Journal of Clinical Investigation, Vol. 76, July 1985, 132-136
38. Lach M: Hormone der Nebennieren., [www.medizinstudent.de/upload/feb2004](http://www.medizinstudent.de/upload/feb2004)
39. Leake R., Trygstad C., Oh W.: Inulin clearance in the newborn infant: relationship to gestational and postnatal age. Pediatr Res 1976; 10: 759-62
40. Leitis, R Burghard, N Gordjani, T Kaethner und M. Brandis (1987) Entwicklungsphysiologische Aspekte der Volumen- und Natriumregulation bei Frühgeborenen und reifen Neugeborenen. Monatsschr Kinderheilkd 135:3-9
41. Leslie GI, Barr PA, Gallery ED, Gyory AZ:Role of renin and aldosterone in establishment of electrolyte balance in very low birthweight neonates.Aust Paediatr

J. 1984 Aug;20(3):209-12.

42. Leslie GI, Arnold JD, Gyory AZ: Postnatal changes in proximal and distal tubular sodium reabsorption in healthy very-low-birth-weight infants. *Biol Neonate*. 1991;60(2):108-13

43. Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1995; 96(3): 484-9

44. Mazkereth R., Laufer J., Jordan S., Pomerance J.J., Boichis H., Reichman B.: Effects of theophylline on renal function in premature infants. *Am J Perinatol*. 1997 Jan; 14 (1): 45-9

45. Mc Laury J.C. (1966): Changes in body water distribution during the first two weeks of life. *Arch Dis Child* 41:286-291

46. Methylxanthine in Forth, Herschler, Rummel: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban und Fischer Verlag München, Jena, 2001, pp 191-194

47. Methylxanthine in Reinhard Roos, Orsolya Genzel- Boroviczeny, Hans Proquitte: Checkliste Neonatologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003

48. Michaylova V., Ikova P.: Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta* 1971; 53:194-198

49. Minirin Parenteral, Packungsbeilage, Ferring Arzneimittel

50. Müller, Dominik, Kuehnle, Katrin, Eggert, Paul: Increased urinary calcium excretion in enuretic children treated with desmopressin, *The Journal of Urology*, Volume 171 (6, Part 2 of 2), June 2004 pp. 2618-2620

51. Nako Y, Ohki Y, Harigaya A, Tomomasa T, Morikawa A: Transtubular potassium concentration gradient in preterm neonates. *Pediatr Nephrol*. 1999 Nov;13(9):880-5

52. Natochin Yu.: Mechanism of drugs action on ion and water transport in renal tubular cells. *Prog Drug Res*, 26, 87-143, 1982

53. Nobel P.A., Light G.S.: Theophylline-induced diuresis in the neonate. *J Pediatr* 1977; 90:825-6

54. Norgaard J.P., Jonler M., Rittig S., Djurhuus J.C.: A pharmacodynamic study of desmopressin in patients with nocturnal enuresis. *J Urol*. 1995 Jun; 153 (6): 1984-6

55. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL; Neonatal Research Network. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):786-90

56. Passmore, A.P.; Kondowe, G.B.; Johnston, G.D.: Renal and cardiovascular effects of caffeine: a dose-response study. *Clin.Sci.* 72: 749-756 (1987)
57. Referenzhandbuch der ABL700-Serie, 5-4
58. Renner E Mathematisch-statistische Methoden in der praktischen Anwendung. Verlag Paul Parey, Berlin Hamburg, S. 66 ff(1970)
59. Robillard J.E., Weitzmann R.E.: Developmental aspects of the fetal renal response to exogenous arginin vasopressin. *Am. J. Physiol.* 238: F407-F414 (1980)
60. Robillard JE, Nakamura KT, Lawton WJ. Effects of aldosterone on urinary kallikrein and sodium excretion during fetal life. *Pediatr Res.* 1985 Oct;19(10):1048-52.
61. Robson WL, Norgaard JP, Leung AK: Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr.* 1996 Nov;155(11):959-62
62. Rodriguez- Soriano J., Vallo A., Oliveros R., Castillo G. (1983): Renal handling of sodium in the premature and full-term neonates: a study using clearance methods during water diuresis. *Pediatr Res* 17:1013-1016
63. Ross B., Cowett R.M., Oh W. (1977): Renal functions of low birth weight infants during the first two month of life. *Pediatr Res* 11:62-64
64. Rothberg, A.D.; Marks, K.H.; Ward, R.M.: The metabolic effects of caffeine in the newborn infant. *Pediatr. Pharmacol.* 1: 181-186 (1987)
65. Rouffignac C., Corman B., Roinel N.: Stimulation by antidiuretic hormone of electrolyte tubular reabsorption in rat kidney. *Am J Physiol.* 1983 Feb; 244 (2): F 156-64
66. Rowe J.C., Lazar A.M., Condren T.B., Adams M.C.: What is hypercalciuria in VLBW premature infants and what does it mean? *Pediatr Res* 1991; 27:337A;
67. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group: Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2112-21
68. Schmidt B. Methylxanthine therapy for apnea of prematurity: evaluation of treatment benefits and risks at age 5 years in the international Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) trial. *Biol Neonate.* 2005;88(3):208-13
69. Schwab M, Wenzel D, Ruder H: Hyponatraemia and cerebral convulsion due to short term DDAVP therapy for control of enuresis nocturna. *Eur J Pediatr.* 1996 Jan;155(1):46-8
70. Shannon D.C., Gotay F.: Effects of theophylline on serum and urine electrolytes

in preterm infants with apnea. *J Pediatr* 1977;90:825-6

71. Sophie Bert, Jean- Bernard Gouyon, Denis S. Semama: Calcium, Sodium and Potassium Urinary Excretion during the First Five Days of Life in Very Preterm Infants, *Biology of the Neonate, Fetal and Neonatal Research*, Vol. 85, No 1, 2004

72. Spitzer A. (1982): The role of the kidney in sodium homeostasis during maturation. *Kidney Int* 21: 539-545

73. Stapleton GJ, DiGeronimo R Persistent central diabetes insipidus presenting in a very low birth weight infant successfully managed with intranasal dDAVP. *J Perinatol*. 2000 Mar;20(2):132-4.

74. Sulyok E, Kovacs L, Lichardus B, Michajlovskij N, Lehotska V, Nemethova V, Varga L, Ertl T: Late hyponatremia in premature infants: role of aldosterone and arginine vasopressin. *J Pediatr*. 1985 Jun;106(6):990-4

75. Sulyok E, Nemeth M, Tenyi I, Csaba I, Gyory E, Ertl T, Varga F: Postnatal development of renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr Res*. 1979 Jul;13(7):817-20

76. Sulyok E, Varga F, Gyory E, Jobst K, Csaba IF: On the mechanisms of renal sodium handling in newborn infants. *Biol Neonate*. 1980;37(1-2):75-9.

77. Sulyok E., Varga F., Gyory E., Jobst K., Csaba I.: Postnatal development of renal sodium handling in premature infants. *J. Pediatr* 1979; 95:787-92

78. Sulyok E: Renal response to vasopressin in premature infants. What is new? *Biol Neonate* 53: 212-219 (1988)

79. Svenningsen N.W., Aronson A.S.: Postnatal development of renal concentration capacity as estimated by DDAVP-test in normal and asphyxiated neonates. *Biol. Neonate* 25:230-241 (1974)

80. Thomas L.: Calcium (Ca) in Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results*. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998: 231-241.

81. Uygur MC, Ozgu IH, Ozen H, Toklu C, Ergen A, Tekgul S, Remzi :Long-term treatment of nocturnal enuresis with desmopressin intranasal spray. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997 Aug;36(8):455-9

82. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr*. 1990 Jun;116(6):942-9.

83. Vanpee M., P. Herin, R. Zetterström, A. Aperia. Postnatal Development of renal

- function in very low birthweight infants. *Acta Paediatr Scand* 77: 191-197, 1988
84. Vasileios I. Giapros, Athanasios L. Papaloukas, Styliani K. Andronikou Urinary Mineral Excretion in Preterm Neonates during the First Month of Life *Neonatology*,2007;91:180-185
85. Vasopressin (ADH) in Forth, Herschler, Rummel: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban und Fischer Verlag München, Jena, 2001, pp 686-687
86. Vincenzo Zanardo, Carlo Dani, Daniele Trevisanuto: Methylxanthines increase Renal Calcium Excretion in Preterm Infants. *Biol Neonate* 1995; 68: 169-174
87. Wilkins B.H.: Renal effects of theophylline in very low birthweight neonates. *Contr Nephrol.*,1988 vol 67, pp155-159
88. Wirnt Rick (1990): *Klinische Chemie und Mikroskopie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
89. Z. Nyul, Zs. Vajda, G. Vida, E. Sulyok, J. Frokiae, S. Nielsen .Urinary Aquaporin-2 Excretion in Preterm and Full-Term Neonates, *Neonatology, Fetal and Neonatal Research*, Vol. 82, No. 1, 2002

## Stichwortverzeichnis

DDAVP 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin

GFR glomeruläre Filtrationsrate

FENa fraktionelle Natriumexkretion

RAAS Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

AVP Arginin-Vasopressin

LBW Low Birth Weight (kleine Frühgeborene mit Geburtsgewicht <2500g)

FG Frühgeborene

VLBW Very Low Birth Weight (Frühgeborene mit Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1500g)

ELBW Extremely Low Birth Weight (Frühgeborene mit Geburtsgewicht zwischen 401 und 1000g)

IPPV intermittent positive pressure ventilation

ADH antidiuretische Hormon

AVP Arginin-Vasopressin

PG Prostaglandine

EZV extrazellulärem Raum

ISE ionenselektiver Elektroden

CAP- Caffein for Apnea of Prematurity

Bzw beziehungsweise

Vs versus

p.o. per os

BPD bronchopulmonale Dysplasie

AQP1 Aquaporin-1

AQP2 Aquaporin-2

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herr Dr. med. Andreas W. Flemmer, der sich bereit erklärt hat, diese Arbeit zu betreuen, und mir sehr viel Freiraum für die Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Arbeit gelassen hat und die Fertigstellung der Arbeit sehr engagiert und geduldig unterstützt hat.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Andreas Schulze für die Überlassung des Themas, und bei Professor Dr Valentin Botiu für die Beratung bezüglich des Themas. Weiterhin bedanke ich mich vielmals bei allen Kinderkrankenschwestern der neonatologischen Intensivpflegestation des Klinikums Großhadern, die durch die Betreuung der Studienkinder einen nicht zu unterschätzenden Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Ich bedanke mich besonders bei meinen Eltern ohne die alles nicht möglich gewesen wäre. Vor allem wie sie immer gemeinsam mir geholfen haben, auch wenn das schwer für sie persönlich war.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr Ing Boarna Clara die mich unterstützt hat. Ich bedanke mich besonders bei meinem Ehemann Lorand, er hat während der Fertigstellung der Arbeit viel Zeit investiert, um mich zu unterstützen und zu motivieren.

Ich bedanke mich bei der KAAD für die finanzielle Unterstützung, durch die KAAD-Stipendium wurde es für mich möglich ein Jahr im Deutschland zu sein.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Name: Veres Andrea Enikő, geb. Varga  
Geburtsdatum: 11.12.1974  
Geburtsort: Baia Mare, Rumänien  
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder  
Eltern: Mutter: Varga Maria Eniko, Zahnärztin  
Vater: Varga Bela, Zahnarzt

### **Ausbildung:**

Kinderheilkunde im Kreiskrankenhaus Constantin Opris im Baia Mare	2007
Facharztprüfung Kinderheilkunde	2007
KAAD Stipendium für die LMU München	2004
Residentarzt in Pädiatrie an der Universitätsklinikum Cluj-Napoca	2000 –2007
Arzt im Praktikum im Baia Mare	1999 – 2000
Lizenzdiplom	1999
KAAD Stipendium für die LMU München( von Haunersches Kinderspital), München, 2 Monaten	1998
Sommerpraktikum an dem Universitätsklinikum Budapest, Ungarn	1997
Sommerpraktikum an dem Universitätsklinikum Debrecen, Ungarn	1996
Universität für Medizin und Pharmazie von Temeswar, allgemeine Medizin,	1993 – 1999
“Gheorghe Sincai” Lyceum, Baia Mare, Mathematik-Physik	1989 – 1993

### **Sprachen:**

Deutsch: gut  
Englisch: Mittelstufe  
Rumänisch: sehr gut  
Ungarisch: Muttersprache

### **Publikationen:**

A Veres, A Schulze, AW Flemmer: Serum und Urinelektrolytveränderungen bei kleinen Frühgeborenen unter Coffein- und Minirintherapie,Z Geburtshilfe Neonatol 2006; 210, DOI: 10.1055/s-2006-943332

A Veres, A Schulze, AW Flemmer: Bestimmung von Urin-Elektrolytausscheidung mit Hilfe eines bettseitigen Blutgas-Analysegerätes. Validierung und Praktikabilität, Z Geburtshilfe Neonatol 2005; 209, DOI: 10.1055/s-2005-871475