

4. Ergebnisse

4.1 Sepsis

4.1.1 Prävalenz einer Sepsis

Im gesamten Patientenkollektiv (n = 522) waren 117 (22,4%) VLBW Frühgeborene an einer Sepsis erkrankt. Im Campus Virchow Klinikum lag die Gesamtsepsisrate ebenfalls bei 22,4%, im Campus Mitte bei 22,5%. Bei den deutschen VLBWs des CVK betrug sie 23,4%, bei den türkischen 25,9%. Der Unterschied zwischen diesen beiden Populationen ist statistisch nicht signifikant. In der Gruppe anderer Ethnizitäten betrug die Sepsisrate nur 14,5%. In der gesamten VLBW Frühgeborenenpopulation erkrankten 6% der Kinder an zwei Sepsisepisoden. Drei und mehr Episoden kamen nicht vor.

4.1.2 Risikofaktoren für eine Sepsis bei VLBW Frühgeborenen

In den folgenden Abschnitten werden zunächst allgemeine Risikofaktoren bei der Entstehung einer Sepsis zusammengefasst. Die Bedeutung von *MBL2* Varianten als genetischer Risikofaktor wird anschließend beurteilt.

4.1.2.1 Sepsis und Geschlecht

In der Gesamtpopulation erkrankten deutlich mehr Kinder männlichen (57,3%) als weiblichen Geschlechts (42,7%) an einer Sepsis. Der Unterschied zu VLBW Frühgeborenen ohne Sepsis (49,6% ♂, 50,4% ♀) ist jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Abb. 20a).

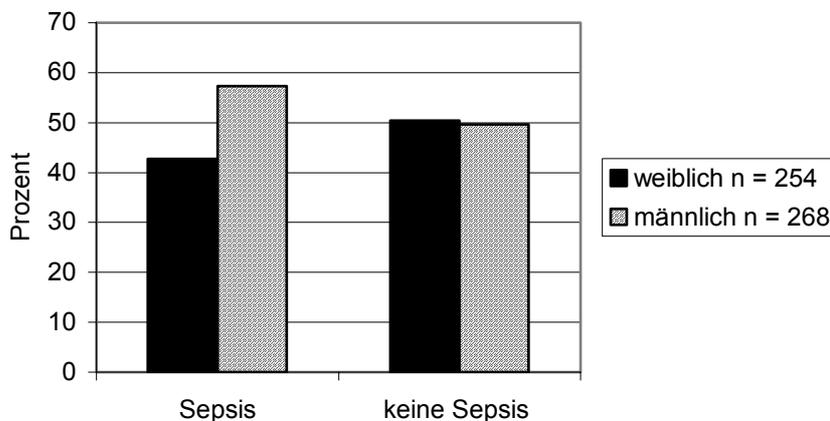


Abb. 20a: Geschlechterverteilung bei VLBW Frühgeborenen mit und ohne Sepsis (gesamtes Patientenkollektiv)

Innerhalb der türkischen Population des Virchow Klinikums waren bei Sepsis, anders als in der allgemeinen Geschlechtsverteilung, häufiger männliche VLBWs (53%) betroffen. In der deutschen Gruppe (siehe Abbildung 20b) waren männliche VLBW Frühgeborene (62%) signifikant häufiger an einer Sepsis erkrankt als weibliche VLBWs ($p=0,04$).

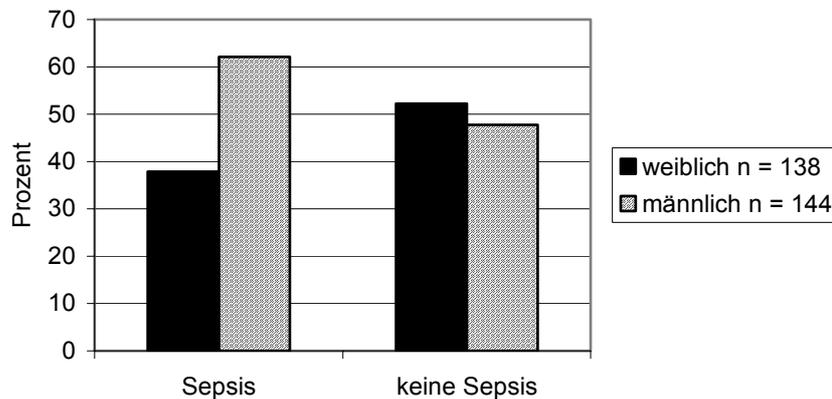


Abb. 20b: Geschlechterverteilung deutscher VLBW Frühgeborener des CVK mit und ohne Sepsis

4.1.2.2 Sepsis und Gestationsalter

In Abbildung 21a wird das Gestationsalter bei VLBW Frühgeborenen mit und ohne Sepsis verglichen (gesamtes Patientenkollektiv). Bei VLBWs mit einer Sepsis war es signifikant niedriger als bei nicht erkrankten Kindern ($p<0,0001$). VLBWs ohne Sepsis hatten im Mittel ein um 1,6 Wochen höheres Gestationsalter (95% Konfidenzintervall 1,1 – 2,0).

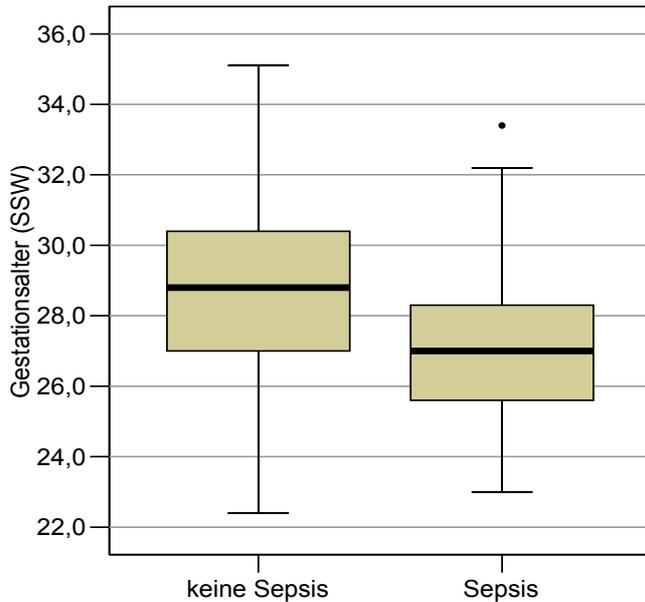


Abb. 21a: Gestationsalter (in SSW) bei VLBW Frühgeborenen ohne Sepsis und mit Sepsis. Von unten nach oben: kleinster Datenwert (22,4 SSW : 23,0 SSW), 25. Perzentile (27,0 SSW : 25,6 SSW), Median (28,8 SSW : 27,0 SSW), 75. Perzentile (30,4 SSW : 28,4 SSW), größter erfasster Datenwert (35,1 SSW : 32,2 SSW), Ausreißer (schwarzer Punkt): 1 Ausreißer in der Sepsisgruppe (33,4 SSW)

Die folgende Abbildung zeigt den Zusammenhang des Gestationsalters mit der Häufigkeit einer Sepsis nach Aufteilung in vier Altersklassen. Die Prävalenz einer Sepsis sinkt mit steigendem Gestationsalter signifikant ($p < 0,0001$). Im Einzelvergleich der Altersgruppen wird deutlich, dass Kinder, geboren zwischen 29,0 und 31,6 SSW, signifikant seltener an einer Sepsis erkranken als Kinder, die zwischen 25,0 und 28,6 SSW und < 25 SSW geboren wurden (jeweils $p < 0,001$).

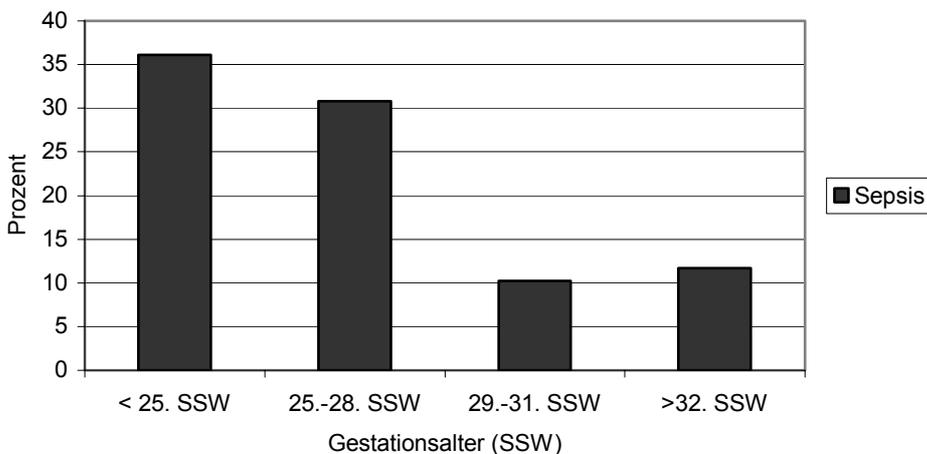


Abb. 21b: Abhängigkeit der Prävalenz einer Sepsis vom Gestationsalter bei VLBW Frühgeborenen nach Aufteilung in Altersgruppen

4.1.2.3 Sepsis und Geburtsgewicht

Abbildung 22a stellt den Vergleich des Geburtsgewichts bei VLBW Frühgeborenen mit und ohne Sepsis dar (gesamtes Patientenkollektiv). Entsprechend dem Gestationsalter war es bei VLBWs mit Sepsis signifikant niedriger als bei Kindern ohne Sepsis ($p < 0,0001$). Nicht erkrankte VLBWs hatten im Mittel ein um 213 g höheres Geburtsgewicht (95% Konfidenzintervall 162 – 264)

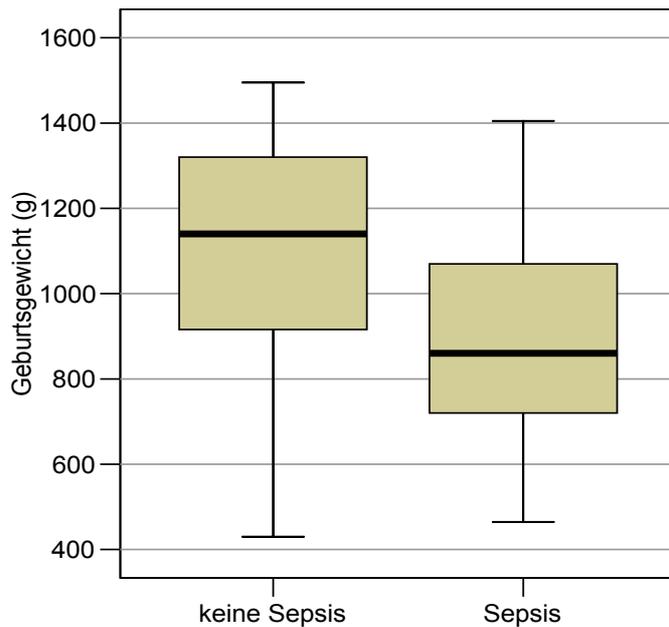


Abb. 22a: Geburtsgewicht (in Gramm) bei VLBW Frühgeborenen ohne Sepsis und mit Sepsis. Von unten nach oben: kleinster Datenwert (430 g : 465 g), 25. Perzentile (913 g : 716 g), Median (1140 g : 860 g), 75. Perzentile (1323 g : 1073 g), größter Datenwert (1495 g : 1405 g)

Der Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten einer Sepsis wird in Abbildung 22b dargestellt. Mit steigendem Geburtsgewicht kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Häufigkeit einer Sepsis ($p < 0,0001$). Im Einzelvergleich der Gewichtsrgruppen erkrankten VLBWs mit einem Geburtsgewicht > 1000 g signifikant weniger häufig an einer Sepsis als Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 500 g und 999 g ($p < 0,0001$).

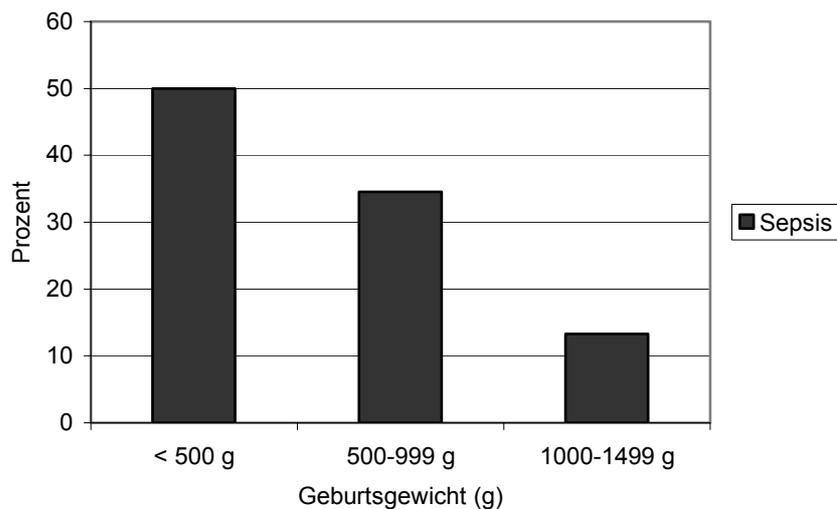


Abb. 22b: Abhängigkeit der Prävalenz einer Sepsis vom Geburtsgewicht bei VLBW Frühgeborenen nach Aufteilung in Gewichtsklassen

In der deutschen und türkischen Population des CVK war die Verteilung auf die Gewichtsklassen ähnlich wie im gesamten Patientenkollektiv. Zwischen beiden Populationen gab es keine signifikanten Unterschiede.

4.1.2.4 Device-assoziierte Sepsitiden

Durch die intensivmedizinische Behandlung VLBW Frühgeborener ergibt sich eine hohe Device-assoziierte Infektionsrate. Im Campus Virchow Klinikum lag sie bei 91,1%, im Campus Mitte bei 81,4%. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

4.1.3 Schwere Formen der Sepsis

4.1.3.1 NEC

In gesamtem Patientenkollektiv waren 21 VLBW Frühgeborene (4%) an einer NEC erkrankt. Der Unterschied zwischen CVK (5,0%) und CCM (0,8%) ist statistisch signifikant ($p=0,043$), wobei im Campus Mitte nur ein Kind an einer NEC erkrankt war. In der deutschen Population des Virchow Klinikums lag die NEC-Rate bei 4,6%, in der türkischen bei 5,2%.

Bei einem Viertel der Kinder des CVK, die eine NEC entwickelt hatten, wurde gleichzeitig eine Sepsis diagnostiziert. Ein Kind erkrankte an zwei NEC-Episoden.

4.1.3.2 Sepsis mit letalem Ausgang

An einer Sepsis erkrankte VLBW Frühgeborene verstarben signifikant häufiger (7,7%) als VLBWs ohne Sepsis (3%), $p=0,03$. Die Mortalitätsrate von Kindern mit einer NEC betrug insgesamt 19%.

Bei vier der verstorbenen Kinder aus dem Virchow Klinikum war folgendes bekannt: Darmperforation (n=2), E. coli-Sepsis (n=1), Sepsis und NEC zeitgleich (n=1).

4.2 Pneumonie

In der Gesamtpopulation waren 26 Kinder (5%) an einer Pneumonie erkrankt. Im Campus Virchow Klinikum waren es 4,2% der VLBW Frühgeborenen, im Campus Mitte 7,5%. Es liegt keine statistische Signifikanz vor. In der deutschen Population des CVK waren 3,2%, in der türkischen 6,9% an einer Pneumonie erkrankt. Auch diese Differenz ist statistisch nicht signifikant.

Im Virchow Klinikum zeigte sich bei 82,4% der Pneumonien eine Assoziation zwischen CPAP Beatmung und Lage eines endotrachealen Tubus, im Campus Mitte waren es 90% (keine Signifikanz).

4.3 MBL2 Exon 1

Die Verteilung der Allel- und Genotypfrequenzen im Campus Virchow Klinikum ist unter Berücksichtigung ethnischer Verschiedenheiten in Tabelle 4 und Abbildung 23 dargestellt. Da im Campus Mitte keine Ethnizitäten erfasst wurden, wird nicht näher auf diese Population eingegangen.

In Anlehnung an die Literatur wird der *MBL2* Wildtyp Genotyp mit A/A bezeichnet, heterozygote Varianten (A/B, A/C, A/D) unter A/0 und homozygote/compound heterozygote Varianten (B/B, C/C, D/D, B/C, B/D, C/D) unter 0/0 zusammengefasst.

Die Allele verteilten sich in der Gesamtpopulation im Verhältnis (A) 0,77 : (0) 0,23, die Genotypen wie folgt: A/A 59,7%; A/0 34,7% und 0/0 5,6%.

Tabelle 4 : *MBL2* Genotyp- und Allelfrequenzen in der Gesamt- sowie in der deutschen und türkischen Population des Virchow Klinikums

<i>MBL2</i> Exon 1	Insgesamt	Deutsch	Türkisch
Genotypverteilung	n = 402	n = 282	n = 58
A/A	60,2%	65,3%	41,4%
A/O	34,3%	30,1%	51,7%
O/O	5,5%	4,6%	6,9%
Allelfrequenzen			
A	0,77	0,80	0,67
O	0,23	0,20	0,33

Zwischen den deutschen und türkischen VLBW Frühgeborenen gab es signifikante Unterschiede in der Verteilung der *MBL2* Genotypen ($p=0,003$) sowie in der Allelfrequenzverteilung ($p=0,002$).

Die folgende graphische Darstellung verdeutlicht die Unterschiede in der allgemeinen *MBL2* Genotypverteilung im Virchow Klinikum.

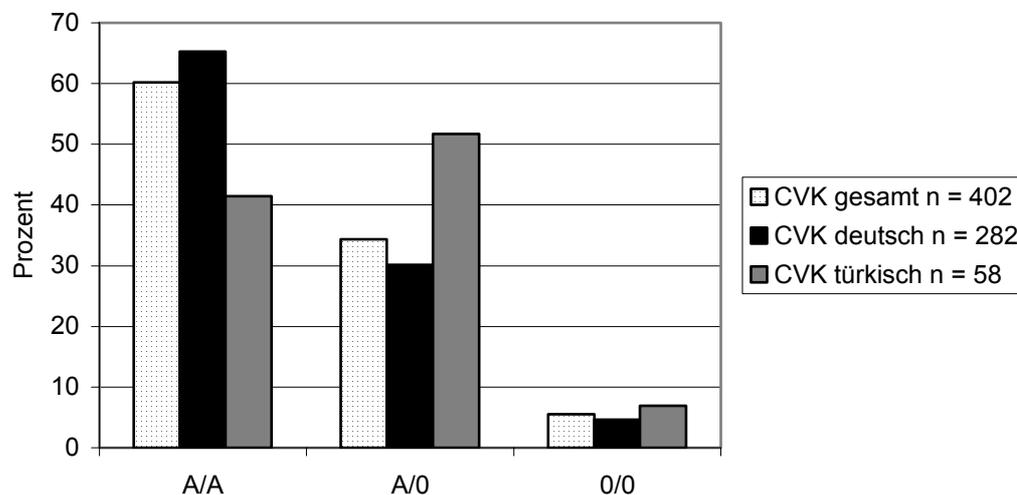


Abb. 23: Verteilung der *MBL2* Genotypen in der Gesamt- sowie der deutschen und türkischen Population des Virchow Klinikums

Abbildung 24 stellt die genaue *MBL2* Genotypverteilung in der deutschen und türkischen Gruppe des CVK dar.

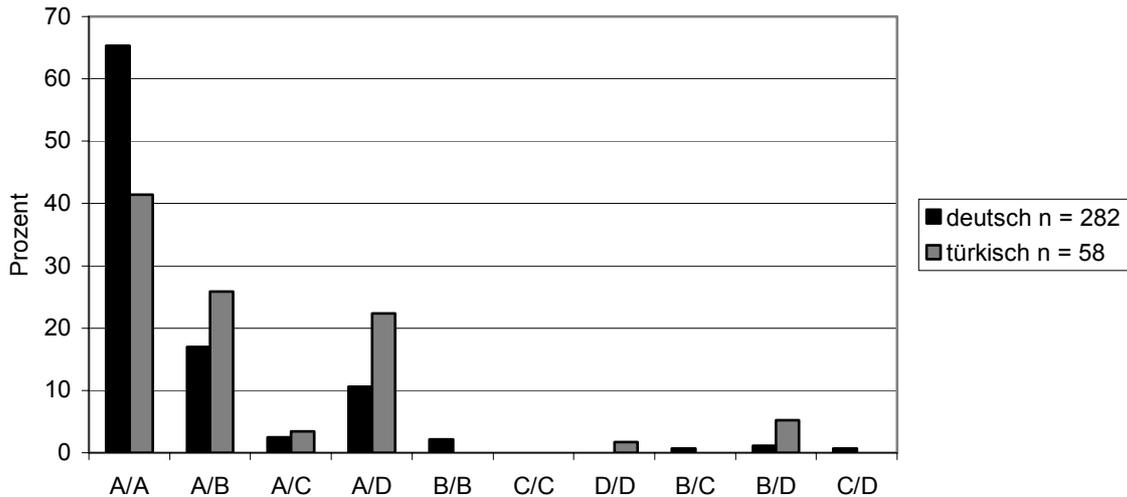


Abb. 24: Vergleich von *MBL2* Genotypfrequenzen zwischen deutschen und türkischen VLBW Frühgeborenen im CVK

4.3.1 *MBL2* Exon 1 Genotypverteilung bei VLBWs mit und ohne Sepsis

Im gesamten Patientenkollektiv gab es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der *MBL2* Genotypen bei VLBW Frühgeborenen mit und ohne Sepsis (siehe Abb. 25a).

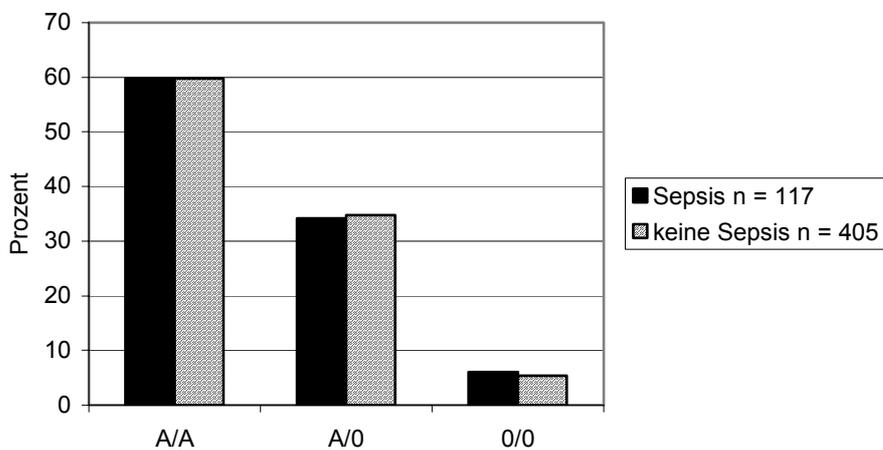


Abb. 25a: Verteilung der *MBL2* Genotypen bei VLBW Frühgeborenen mit und ohne Sepsis: A/A jeweils 59,8%, A/O 34,2% : 34,8%; O/O 6% : 5,4%

Abbildung 25b zeigt die *MBL2* Genotypverteilung bei deutschen und türkischen VLBWs, wobei die Unterschiede ebenfalls statistisch nicht signifikant sind. In der deutschen Gruppe waren variante *MBL2* Allele bei nicht-septischen Kindern häufiger vertreten als

bei Kindern mit Sepsis. Bei türkischen VLBWs waren variante *MBL2* Allele bei Sepsis zwar häufiger vorzufinden, eine Signifikanz liegt aber nicht vor.

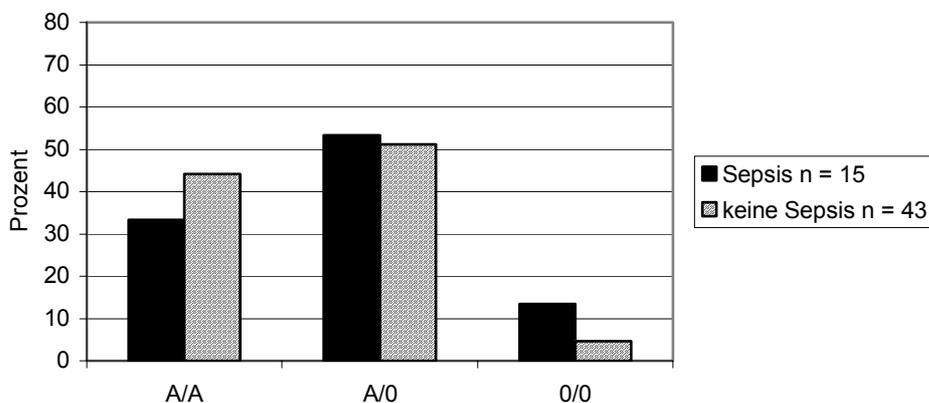
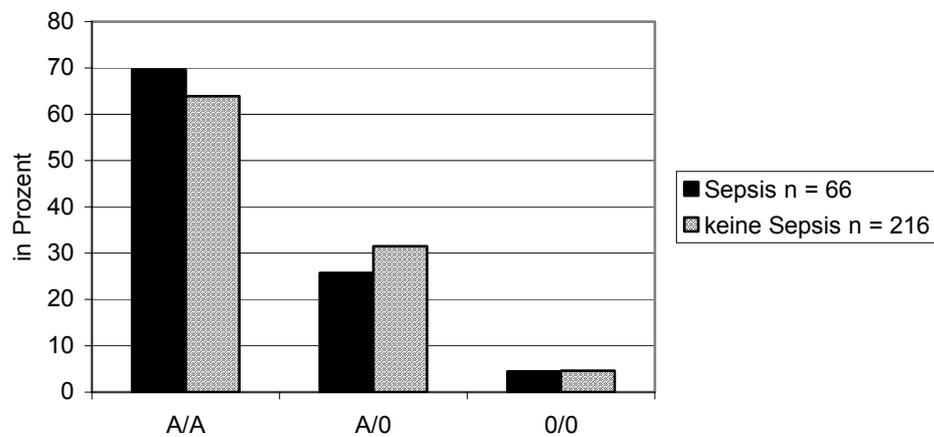


Abb. 25b: Verteilung der *MBL2* Genotypen bei VLBW Frühgeborenen mit und ohne Sepsis im Virchow Klinikum. Oben: deutsche Population A/A 69,7% : 63,9%; A/O 25,8% : 31,5%; O/O 4,5% : 4,6%, unten: türkische Population A/A 33,3% : 44,2%; A/O 53,3% : 51,2%; O/O 13,4% : 4,6%

Insgesamt waren 7 VLBW Frühgeborene (6%) an zwei Sepsisepisoden erkrankt. Von diesen Kindern war keines homozygot/compound heterozygot für eine Variante im *MBL2* Exon 1. Vier Kinder waren heterozygot und drei trugen den *MBL2* Wildtyp.

4.3.2 *MBL2* Exon 1 Genotypverteilung bei verstorbenen VLBWs

In der Gesamtpopulation liegt die Mortalitätsrate bei 4%. 81% der verstorbenen VLBW Frühgeborenen trugen den *MBL2* Wildtyp, 19% waren heterozygot. Homozygote/compound heterozygote Träger kamen nicht vor.