

2. Einleitung und Fragestellung

Generalisierte bakterielle Infektionen sind eine häufige Komplikation in den ersten Lebenswochen von Frühgeborenen. Die Inzidenz ist abhängig vom Geburtsgewicht und bei sehr kleinen Frühgeborenen am höchsten. In einer prospektiven Studie betrug die Inzidenz für Kinder < 1000g 40%, während sie für Kinder >2500g nur noch 10% betrug ¹. In den letzten Jahren spielen bei der neonatalen Sepsis neben den typischen grampositiven Erregern (v.a. B-Streptokokken) zunehmend gramnegative Erreger wie E. coli eine Rolle ^{2,3}.

Bei der Abwehr bakterieller Erreger spielen Monozyten und polymorphkernige neutrophile Granulozyten (PNG) eine Schlüsselrolle als Effektorzellen des angeborenen Immunsystems. Die Granulozyten von Frühgeborenen zeigen eine eingeschränkte antibakterielle Aktivität. Dies beinhaltet eine Reihe von Funktionen wie `respiratory burst activity`, Chemotaxis, Phagozytose und Ausreifung ⁴⁻⁷.

Entscheidend für die Aktivierung von Granulozyten sind Lipopolysaccharide (LPS), als Zellwandbestandteile gramnegativer Bakterien, und der Rezeptor CD14 auf der Granulozytenoberfläche. Die Oberflächenrezeptoren, die zur Aktivierung von Granulozyten führen, sind erst kürzlich charakterisiert worden.

LPS bindet an den Membranrezeptor CD14, der über eine transmembranöse Einheit sowie eine Reihe von Proteinkinasen und Transkriptionsfaktoren die Sekretion von Zytokinen stimuliert und die Expression des Rezeptors CD11b auf der Granulozytenoberfläche hochreguliert.

CD11b, ein β 2-Integrin ist ein Adhäsionsmolekül, das die Verlangsamung des zirkulierenden Granulozyten, die Zelladhäsion und Migration durch das Endothel steuert und schließlich die Phagozytose des opsonierten Antigens ermöglicht ⁸. Die beiden Oberflächenrezeptoren CD14 und CD11b bilden also eine funktionelle Einheit bei der Abwehr gramnegativer Bakterien ⁹.

Wie sich das funktionelle Zusammenwirken von CD14 und CD11b auf Granulozyten von Frühgeborenen abspielt, ist bisher nicht untersucht worden. Im Einzelnen wurden in dieser Arbeit folgende Fragen untersucht:

1. Sind die beiden Membranrezeptoren CD14 und CD11b auf Leukozyten von Frühgeborenen weniger exprimiert als bei Reifgeborenen und Erwachsenen?
2. Wenn ja, hängt die niedrige CD11b-Expression direkt mit der reduzierten CD14-Expression zusammen oder
3. liegen noch weitere Defizite der sich anschließenden Signaltransduktion vor?
4. Sollte sich eine verminderte proinflammatorische Aktivität der Zellen Frühgeborener herausstellen, ist dann auch das PNG-spezifische Zytokin PML-Elastase vermindert?
5. Ist IL-8 als gut etablierter Kontrollparameter einer proinflammatorischen Zytokinreaktion bei Frühgeborenen niedriger als bei Erwachsenen?