

5. Diskussion

Diese Arbeit untersuchte den Effekt von funktionellen Varianten im Exon 1 des Kandidatengens *MBL2* (R52C, G54D, G57E) in zwei gut charakterisierten Patientengruppen von insgesamt 522 VLBW Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1500 g) der Charité, Campus Virchow Klinikum (CVK, n = 402) und Campus Mitte (CCM, n = 120) auf einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer nosokomialen Sepsis. Mit Hilfe des Neonatalen-Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems, NEO-KISS, wurden Sepsis-assoziierte Phänotypen bei VLBWs (CVK und CCM) systematisch und standardisiert erfasst. Dies ermöglichte die hier durchgeführte Assoziationsstudie. Deutsche und türkische Patienten wurden im CVK getrennt voneinander betrachtet, um mögliche ethnische Unterschiede zu berücksichtigen. Zusammengefasst konnte weder in der Gesamtpopulation (CVK und CCM) noch in einer der beiden ethnischen Gruppen des CVK eine signifikante Assoziation zwischen *MBL2* Genotypen und dem Auftreten einer Sepsis gefunden werden.

5.1 MBL Plasmakonzentrationen und genetische Studien bei Frühgeborenen

Lau et al.⁷ haben schon 1995 die Entwicklung von MBL Serumspiegeln bei Frühgeborenen (n = 168) untersucht. Nach ihren Analysen kam es zu einem steilen Anstieg der mittleren MBL Spiegel von 500 ng/ml in der 25. Schwangerschaftswoche auf mittlere Werte von 1700 ng/ml 20 Wochen nach Erreichen des errechneten Geburtstermins. Bei 63 Frühgeborenen wurden zusätzlich auch Varianten im Kodon 54 (B Allel) bestimmt und mit den Plasmakonzentrationen korreliert. Die B Variante war dabei hochsignifikant mit niedrigen MBL Spiegel (< 400 ng/ml bei Frühgeborenen) assoziiert, $p < 0,00001$.

Eine kürzlich erschienene dänische Studie von Frakking et al.⁹⁰ hat sich mit der Prävalenz eines MBL Mangels nach der Geburt bei 85 Neugeborenen, davon 69 Frühgeborene, auf NICUs (neonatalen Intensivstationen) beschäftigt und außerdem die Entwicklung von MBL Serumspiegeln mit den *MBL2* Genotypen korreliert. Am ersten Lebenstag sowie an den Tagen 7, 14 und 21 wurden die MBL Plasmakonzentrationen von 26 Frühgeborenen bestimmt. Bei A/A Trägern war ein signifikanter Anstieg der MBL Serumspiegel in den ersten drei Lebenswochen, vor allem in der ersten Woche zu verzeichnen ($p < 0,001$). Die mittleren MBL Konzentrationen lagen am 1. Lebenstag bei 1250 ng/ml, an Tag 7 bei 2830 ng/ml, an Tag 14 bei 3590 ng/ml und an Tag 21 bei

3440 ng/ml. Dementsprechend sind die MBL Serumspiegel auf normal hohe Werte angestiegen. Bei A/0 und 0/0 Trägern war hingegen kein Anstieg zu verzeichnen. Bei 30% der Heterozygoten blieben die MBL Konzentrationen mit Werten < 700 ng/ml, bei 25% der Homozygoten mit Werten < 100 ng/ml im defizienten Bereich. Am ersten Lebenstag wiesen 41% aller Neugeborenen (42% der Früh-, 37,5% der Reifgeborenen) MBL Serumspiegel < 700 ng/ml auf.

Dementsprechend haben vermutlich auch Frühgeborene mit dem *MBL2* Wildtyp postnatal niedrige MBL Plasmakonzentrationen. Ungefähr die Hälfte aller NICU Patienten scheint nach der Geburt MBL defizient zu sein. Frakking et al. schlagen daher vor, einen MBL Mangel anhand niedriger MBL Serumspiegel zu definieren anstatt über den *MBL2* Genotyp. Da in der vorliegenden Studie nur die Genotypen bestimmt wurden, nicht aber die MBL Spiegel, könnten auch in diesem Fall VLBWs mit A/A Allelen niedrige MBL Konzentrationen aufweisen. Das könnte die negativen Ergebnisse dieser Arbeit erklären.

Frakking et al. haben außerdem herausgefunden, dass neben dem *MBL2* Genotyp auch das Gestationsalter mit neonatalen MBL Serumkonzentrationen zusammenhängt. Ein niedriges Gestationsalter ist mit einer insuffizienten MBL Produktion in der Leber assoziiert. Auch andere in der Leber produzierten Proteine und Komplementfaktoren sind in ihrer Konzentration vom Gestationsalter abhängig.

Des Weiteren wurde nach einem Zusammenhang zwischen varianten *MBL2* Genotypen und Early-onset Infektionen gesucht. Ausschlaggebende Kriterien für eine Infektion waren vor allem mütterliches Fieber und ein vorzeitiger Blasensprung. Anhand dieser Kriterien wurde bei 47% der Kinder eine Infektion diagnostiziert. Neugeborene, deren Mütter Fieber hatten, zeigten aufgrund varianter *MBL2* Allele niedrigere mittlere MBL Plasmakonzentrationen als Kinder ohne Infektion.

Hilgendorff et al.⁹¹ haben ebenfalls MBL Serumspiegel bei Frühgeborenen untersucht. In dieser deutschen Studie wurde der Zusammenhang von MBL Konzentrationen und Gestationsalter wie bei Frakking et al. bestätigt. Die Studie umfasste 47 Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 Schwangerschaftswochen und 19 Reifgeborene. Die MBL Serumspiegel waren bei Frühgeborenen < 32 SSW signifikant niedriger verglichen

mit Reifgeborenen (Median 756,7 ng/ml versus 3168,9 ng/ml). Frühgeborene < 28 SSW zeigten die niedrigsten MBL Konzentrationen (Median 734,25 ng/ml; zwischen 28 und 32 SSW 855,1 ng/ml). MBL Spiegel steigen laut dieser Publikation mit dem Reifegrad Frühgeborener an. In Bezug auf die vorliegende Studie ist hervorzuheben, dass VLBWs, die zwischen 25,0 und 28,6 SSW geboren wurden, die höchste Infektionsrate aufwiesen (> 50% der deutschen Gesamtpopulation).

Hilgendorff et al. haben die Patienten ebenfalls hinsichtlich neonataler Infektionen analysiert. Wie auch bei Frakking et al. wurden nur kongenitale Sepsitiden evaluiert. Es konnte weder eine signifikante Korrelation für MBL Spiegel und die klinische Diagnose einer Early-Onset Infektion, noch für das maximale CrP und die maximale I/T-Ratio innerhalb der ersten 72 Lebensstunden gefunden werden.

Die Studien von Lau, Frakking und Hilgendorff et al. liefern wertvolle Informationen über MBL Serumkonzentrationen bei Frühgeborenen, wenn auch zu beachten ist, dass die Fallzahlen jeweils gering waren. Es gibt weitere Studien, die ebenfalls einen postnatalen Anstieg der MBL Spiegel gemessen haben.⁹²⁻⁹⁴ Vor allem die Studien von Hilgendorff und Frakking et al. bestätigen die Ergebnisse dieser Arbeit und helfen, die Physiologie von MBL bei Frühgeborenen zu verstehen und somit die hier dargestellten Ergebnisse zu interpretieren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Frühgeborene < 28 SSW sehr niedrige MBL Konzentrationen aufweisen, die in der Literatur als defizient beschrieben werden. Die Literatur bezieht sich überwiegend auf MBL Serumspiegel bei Erwachsenen und kann natürlich nicht ohne weiteres mit MBL Konzentrationen sehr unreifer Frühgeborener verglichen werden. Im Nabelschnurblut sind MBL Spiegel im Allgemeinen niedriger als bei Erwachsenen.⁹⁴ Bei Individuen mit dem normalen *MBL2* Genotyp gibt es einen Reifungsprozess der MBL Serumspiegel von Früh- zu Reifgeborenen und von Reifgeborenen zu Erwachsenen. Die Grenze zu defizienten MBL Konzentrationen wurde von Lau et al. für Frühgeborene bei < 400 ng/ml, für Reifgeborene bei < 700 ng/ml und für Erwachsene bei < 750 ng/ml festgesetzt.⁷ In den ersten Lebenswochen kommt es zu einem starken Anstieg und in der gesamten Kindheit sind die MBL Spiegel etwas höher als bei Erwachsenen.⁹³ Der postnatale Anstieg trifft laut Frakking et al. zumindest für Neugeborene mit dem A/A Genotyp zu.

Die vielleicht wichtigste Aussage ist demzufolge, dass auch Frühgeborene, die den *MBL2* Wildtyp tragen, nach der Geburt niedrige MBL Serumspiegel aufweisen.

Es wäre sinnvoll, MBL Serumspiegel und *MBL2* Genotypen parallel zueinander zu bestimmen und hinsichtlich Infektionen auszuwerten. Frakking et al. haben zum einen MBL Konzentrationen mit den Genotypen korreliert und eine wahrscheinlich physiologische postnatale MBL Defizienz festgestellt, zum anderen wurde auch auf einen Zusammenhang mit Infektionen hin untersucht. Die Diagnosekriterien einer Infektion waren in dieser Publikation allerdings auf mütterliche Faktoren beschränkt. Hilgendorff et al. haben ebenfalls eine Assoziation zwischen niedrigen MBL Serumspiegeln und kongenitaler Sepsis untersucht, wobei die klinischen Infektionszeichen gut definiert waren, allerdings liefert diese Studie keine Genotypen. Die vorliegende Arbeit untersuchte den *MBL2* Genotyp und korrelierte ihn mit der Prävalenz einer Sepsis, Angaben zu MBL Serumkonzentrationen fehlen jedoch.

Für die hier dargestellten Analysen wurden überwiegend nosokomiale Sepsitiden untersucht. Kongenitale Infektionen sind zwar auch über NEO-KISS erfasst, lagen in der hiesigen Patientenpopulation jedoch bei < 5%. Gemessen an der Gesamtpopulation kamen Early-onset Sepsitiden bei < 1% der Kinder vor. Für den weitaus größten Anteil an Infektionen waren Late-onset Sepsitiden verantwortlich.

5.1.1 *MBL2* Genotypfrequenzen bei Frühgeborenen

In der Studie von Frakking et al.⁹⁰ hatten 51% der 69 Frühgeborenen den *MBL2* Wildtyp, 19% zeigten heterozygote und 12% homozygote/compound heterozygote Varianten. Zum Vergleich untersuchte die Studie auch 16 reifgeborene Kinder, von denen 44% den *MBL2* Wildtyp, 12,5% jeweils hetero- und homozygote/compound heterozygote Exon 1 Varianten trugen. Die fehlenden Prozente erklären sich durch fehlerhafte Genotypisierungen in den beiden Gruppen. Bei der insgesamt geringen Fallzahl dieser Studie (n = 85), ist die Verteilung der *MBL2* Genotypen bei den 16 Reifgeborenen nur in geringem Maße mit der Genotypverteilung der 69 Frühgeborenen zu vergleichen.

Die Prävalenz von A/A und A/O Trägern der Frühgeborenen ist geringer als in der deutschen Studienpopulation dieser Arbeit (siehe 5.1.2.1). Homozygote bzw. compound

heterozygote (0/0) Varianten waren hingegen mehr als doppelt so häufig vorzufinden. Ein direkter Vergleich könnte jedoch problematisch sein, da bei Frakking et al. zum einen die Fallzahl der Frühgeborenen um das Vierfache geringer ($n = 69 : n = 282$) und zum anderen die Ethnizität der Studienpopulation heterogen war.

5.1.2 *MBL2* Allel- und Genotypfrequenzen in der vorliegenden Arbeit

5.1.2.1 Allgemeine Verteilung der *MBL2* Allele und Genotypen

Die Allel- und Genotypverteilung der deutschen VLBW Frühgeborenen entspricht denen anderer kaukasischer Populationen: Die Allelfrequenzen verteilten sich in einer britischen Studie mit (A) 0,78 : (0) 0,22 (unser Ergebnis: (A) 0,8 : (0) 0,2).⁴⁰ Einige Studien beschreiben den Wildtyp Genotyp bei ca. 60% bis 65,5% in kaukasischen Studienpopulationen, heterozygote Träger machen etwa ein Drittel (32% - 35%) der Studienpopulation aus und eine Homozygotie bzw. compound Heterozygotie findet sich in ca. 3% bis 5% der Fälle.^{6,24-26} In der deutschen Patientenpopulation lag der Wildtyp bei 65,3%, Heterozygotie bei 30,1% und Homozygotie/compound Heterozygotie bei 4,6%.

Interessanterweise unterscheiden sich Allel- und Genotypfrequenzen zwischen deutschen und türkischen VLBW Frühgeborenen signifikant. Der Anteil türkischer VLBW Frühgeborener an der Gesamtpopulation des CVK betrug 14,4% ($n = 58$). Weniger als die Hälfte der türkischen VLBWs (41,4%) zeigten den *MBL2* Wildtyp. 51,7% waren dagegen heterozygot und 6,9% homozygot/compound heterozygot für eine *MBL2* Exon 1 Variante. Damit liegt die Allelfrequenz der *MBL2* Exon 1 Varianten in der türkischen Gruppe bei 0,33, in der deutschen Gruppe allerdings nur bei 0,20. Die homozygoten Subgruppen B/B, C/C, B/C und C/D waren in der türkischen Population gar nicht vertreten. Dies entspricht den allgemeinen regionalen Verteilungsunterschieden von *MBL2* Polymorphismen, da die C Variante vor allem in südafrikanischen Bevölkerungsgruppen vorzufinden ist.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei der Untersuchung komplexer genetischer Merkmale die Ethnizität in Fall- und Kontrollpopulationen identisch sein muss, falls keine ethnisch homogenen Studienpopulationen untersucht werden können. Signifikante ethnische Unterschiede in der Frequenz von Varianten in Immunologie-assoziierten Genen sind in der Literatur mehrfach belegt. In dem durch das „National Heart, Lung and Blood

Institute“ (NHLBI) geförderte „Innate Immunity Program for Genomic Applications“ wurden zahlreiche Gene der angeborenen Immunität in drei ethnischen Gruppen auf genetische Varianten und deren Häufigkeit untersucht. Fast ausnahmslos fanden sich hochsignifikante Unterschiede in den Allelfrequenzen zwischen kaukasischen, afro-amerikanischen und hispanischen Individuen.⁹⁵ Bisher sind allerdings kaum Studien über die Frequenzverteilung von *MBL2* Exon 1 Varianten im türkisch-arabischen Raum bekannt.

Die *MBL2* Genotypfrequenzen wurden sehr detailliert in einer britischen Studie von Gordon et al.⁶ beschrieben. Die allgemeine Genotypverteilung erwachsener weißer Individuen lag für Homozygote/compound Heterozygote in dieser Publikation bei 6,1%, für Heterozygote bei 38,5% und für den Wildtyp bei 55,4%. Daraus folgt ein höherer Anteil an varianten *MBL2* Genotypen verglichen mit unserer deutschen VLBW Frühgeborenen Population. Bezüglich der einzelnen Exon 1 Varianten bzw. der entsprechenden Genotypen (A/B, A/C, A/D, B/B, C/C, D/D, B/D, B/C, C/D) zeigten sowohl die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als auch die Ergebnisse von Gordon et al. eine ähnliche Tendenz, wobei die Letzteren in der Regel 1-4 Prozentpunkte höher lagen. Die homozygoten Varianten C/C und D/D waren in der deutschen Population nicht vertreten (bei Gordon et al. kam der Genotyp C/C nicht vor, D/D war mit 0,6% vertreten). Diese Beobachtung stimmt, wie bereits im Zusammenhang mit der türkischen Population beschrieben, mit dem bekannten Verteilungsmuster der drei *MBL2* Exon 1 SNPs überein. Eine C Variante kommt vor allem im Gebiet der Sub-Sahara vor, eine Mutation der D Variante ubiquitär, jedoch mit einer eher geringen Prävalenz.¹⁴

5.1.2.2 *MBL2* Genotypen bei Sepsis

Gordon et al. haben vor allem die Genotypverteilung von *MBL2* bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock (n = 174) mit der Genotypverteilung gesunder Kontrollpersonen (n = 353) verglichen. Dabei wurde deutlich, dass in der Patientengruppe der Anteil varianter *MBL2* Allele signifikant höher war als in der Kontrollgruppe (Heterozygote 46,6% : 34,6%; Homozygote/compound Heterozygote 8% : 5,1%). Varianten im *MBL2* Exon1 wurden zudem mit einer erhöhten Suszeptibilität für Sepsis verbunden. In der hier vorliegenden Studie konnte diese von Gordon et al. beschriebene Assoziation nicht bestätigt werden. Der Anteil varianter *MBL2* Genotypen

lag in der deutschen Patientenpopulation bei an Sepsis erkrankten VLBWs unter dem nicht-erkrankter Kinder (Heterozygote 25,8% : 31,5%; Homozygote/ compound Heterozygote 4,5 : 4,6%). Es konnte außerdem kein Zusammenhang zwischen varianten *MBL2* Allelen und einer erhöhten Mortalität festgestellt werden. In der Studie von Gordon et al. wiesen A/O und O/O Träger niedrigere MBL Serumspiegel auf als A/A Träger und waren mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert.

5.2 Nosokomiale Infektionen bei VLBW Frühgeborenen

Late-onset Sepsitiden stellen ein wichtiges Problem auf neonatalen Intensivstationen dar. VLBW Frühgeborene sind durch diese Infektionen besonders gefährdet. Stoll et al.⁴³ haben in einer Kohorte von nahezu 7000 VLBWs, van der Zwet et al.⁹⁶ in einer Studie mit 742 Neugeborenen eine Sepsisrate von jeweils 21% gefunden. Im gesamten Patientenkollektiv der hier durchgeführten Analysen fand sich mit insgesamt 22,4% (22,4% CVK; 22,5% CCM) eine ähnliche Sepsishäufigkeit. Bei VLBW Frühgeborenen variiert die Inzidenz von LONS mitunter signifikant zwischen einzelnen Kliniken (10,6% bis 31,7%),⁴³ (8,5% bis 42%).⁹⁷ In der vorliegenden Arbeit waren 6% der VLBWs an zwei Sepsisepisoden erkrankt. Dieses Ergebnis liegt deutlich unter dem Ergebnis von Stoll et al. (2 Episoden 20%, 3 Episoden 6%, 4 Episoden 2%).⁴³ In unseren Untersuchungen kamen drei und mehr Sepsisepisoden nicht vor. Zu berücksichtigen ist die hohe Fallzahl in der Studie von Stoll et al. (n = 6956). Die allgemeine Mortalitätsrate war in den hier dargestellten Ergebnissen mit 4% geringer als bei Stoll et al. (10%). An einer Sepsis erkrankte VLBW Frühgeborene verstarben signifikant häufiger als Kinder ohne Sepsis. Nach unseren Analysen lag das Verhältnis bei 7,7% : 3%, nach Stoll et al. bei 18% : 7%. Es ist zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit die Surveillance der Kinder nur bis zur Gewichtsgrenze von 1800 g durchgeführt wurde.

Die Prävalenz einer Pneumonie lag in dieser Arbeit bei 4,2% im CVK bzw. 7,5% im CCM. Damit liegt sie unter der Prävalenz von van der Zwet et al. (9,2%). Die Häufigkeit einer NEC entsprach in den vorliegenden Untersuchungen (5% CVK; 0,8% CCM) den Angaben in der Literatur, wobei die Prävalenzen in der Literatur mitunter stark variieren. Dem Grossteil der Publikationen zufolge sind bis zu 10% aller Neugeborenen auf Intensivstationen betroffen.^{58,98-100} In den hier dargestellten Ergebnissen trat eine NEC in 25% der Fälle zusammen mit einer Sepsis auf. In der Literatur ist eine NEC zwischen 20-30% mit einer Bakteriämie assoziiert.⁵⁶ Auch in Bezug auf die Mortalitätsrate einer

NEC stimmen unsere Ergebnisse (19%) mit der Literatur überein. Die Mortalität liegt je nach Ausmaß der Erkrankung und Reifegrad der Kinder zwischen 10% - 50%.⁵⁷⁻⁵⁹

5.2.1 Risikofaktoren für eine Sepsis bei VLBW Frühgeborenen

Frühgeburtlichkeit stellt ein hohes Risiko für die Entwicklung einer neonatalen Sepsis dar.^{2,101} Durch die Weiterentwicklung der modernen Medizin überlebt eine immer größer werdende Anzahl an Frühgeborenen. Je unreifer ein Neugeborenes ist, desto größer und vielfältiger sind die Probleme, mit denen sich das Kind auseinandersetzen muss. Bakterielle Infektionen stellen dabei ein Hauptproblem dar. Die Inzidenz einer Sepsis bei Termingeborenen liegt bei ca. 0,1%, bei VLBW Frühgeborenen dagegen bei ungefähr 20%.⁴³ Trotz guter Kenntnisse über die Pathophysiologie bei Sepsis, Fortschritte in der Pflege und wirksamer antibiotischer Therapien ist Sepsis noch immer eine signifikante Ursache der Morbidität und Mortalität bei Neonaten.¹⁰² Eine Sepsis ist für ungefähr die Hälfte aller Todesfälle jenseits der zweiten Lebenswoche bei VLBW Frühgeborenen verantwortlich.⁴⁶

Neben Frühgeburtlichkeit gibt es weitere Risikofaktoren, eine schwere Infektion zu entwickeln. Dazu zählen Hypotrophie, Asphyxie, sowie metabolische Stoffwechselentgleisungen.⁶⁴ Zusätzlich gibt es Probleme, die sich aus der intensivmedizinischen Betreuung ergeben. Frühgeborene sind häufig invasiven Maßnahmen ausgesetzt, was eine Kontamination mit pathogenen Keimen erleichtert.^{2,46} Die Haut Frühgeborener ist noch sehr dünn und empfindlich. Um einem Wasserverlust vorzubeugen, werden VLBWs zunächst in Inkubatoren mit einer Luftfeuchte von etwa 80% behandelt. Die feuchte Umgebung fördert das Wachstum von Bakterien und Pilzen. Der Einsatz von peripheren und zentralen venösen Kathetern und häufige Blutentnahmen schwächen die Haut zusätzlich.⁴⁶ In den vorliegenden Untersuchungen fand sich eine starke Assoziation von Sepsis und der Verwendung venöser Katheter. Die Rate Device-assoziiertes Sepsitiden lag im CCM bei 81,4%, im CVK bei 91,1% (van der Zwet et al. 64%). Außerdem bieten der Respirations- und Gastrointestinaltrakt von VLBW Frühgeborenen gute Angriffsflächen für eine mikrobielle Besiedlung und Invasion. Durch Magensonden und Trachealtuben werden die Schleimhäute zum einen mit Keimen besiedelt, zum anderen besteht eine hohe Verletzungsgefahr.⁴⁶ Unsere Ergebnisse zeigten in 82,4% (CVK) bzw. 90% (CCM) der Fälle einen Zusammenhang zwischen einer Pneumonie und der Lage eines endotrachealen Tubus bzw. CPAP-

Beatmung (van der Zwet et al. 76%). Sind die Schleimhäute durchbrochen, kommt es aufgrund des unreifen angeborenen und erworbenen Immunsystems zum raschen Voranschreiten einer Infektion.⁴⁶ Ein weiteres Untersuchungsergebnis der vorliegenden Arbeit war das signifikant häufigere Versterben an Sepsis erkrankter VLBWs gegenüber nicht-erkrankten Kindern.

Ein niedriges Gestationsalter und Geburtsgewicht sowie Geschlecht und Mehrlingsgeburten können Einfluss auf die Entwicklung einer Infektion nehmen. Je niedriger Gestationsalter und Geburtsgewicht sind, desto höher ist das Risiko, eine Sepsis zu entwickeln. Dabei ist die Infektionsrate umgekehrt proportional zu diesen beiden Parametern.^{43,50,51} Der Zusammenhang zwischen niedrigem Gestationsalter und niedrigem Geburtsgewicht in Bezug auf die Entstehung einer Sepsis wurde durch die hier dargestellten Analysen bestätigt. Es wurde ebenfalls deutlich, dass die Häufigkeit einer Sepsis mit steigendem Gestationsalter und Geburtsgewicht abnimmt. Des Weiteren hat das männliche Geschlecht einigen Studien zufolge ein höheres Infektionsrisiko als das weibliche.^{43,46,48,50,51} Auch in der deutschen Patientenpopulation der vorliegenden Arbeit traf dies zu. Das männliche Geschlecht war in allen Subpopulationen von den an Sepsis erkrankten VLBW Frühgeborenen häufiger als das weibliche. Auch in der türkischen Gruppe des Virchow Klinikums erkrankten mehr männliche VLBWs. Signifikant war der Unterschied allerdings nur in der deutschen Population des CVK.

Im Campus Mitte lagen sowohl das Gestationsalter als auch das Geburtsgewicht über denen des Campus Virchow Klinikum. Infolgedessen wäre im CCM eine niedrigere Sepsisrate zu erwarten gewesen. Dies hat sich nicht bestätigt. Die Sepsisrate war in den beiden Kliniken nahezu identisch.

Parenterale Ernährung stellt ebenfalls einen Risikofaktor für nosokomiale Infektionen dar. Eine unreife gastrointestinale Schleimhaut mit noch ungenügender Peristaltik und verringerter Absorptionsfähigkeit prädisponiert zu einer NEC, und ein allgemein noch unreifes Abwehrsystem macht Frühgeborene besonders anfällig für jegliche Art von Infektionen. Dazu zählt der quantitative Mangel an Immunglobulinen, die eingeschränkte Anzahl und Funktion von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten mit entsprechend reduzierter Produktion von Zytokinen und Antikörpern,

sowie eine verminderte Expression von Toll-like Rezeptoren, die von essentieller Bedeutung bei der angeborenen Immunität sind.^{2,46}

Risikofaktoren ergeben sich außerdem durch weitere Komplikationen der Frühgeburtlichkeit, die mit einer zunehmenden Infektionsrate verbunden sind. Dazu zählen z.B. ein persistierender Duktus arteriosus, verlängerte maschinelle Beatmung und eine Bronchopulmonale Dysplasie.⁴³

Auch von Seiten der Mutter können Risikofaktoren bestehen. Sie sind überwiegend für EONS verantwortlich. Dazu zählen ein vorzeitiger Blasensprung, ein Amnioninfektionssyndrom, eine Besiedlung mit B-Streptokokken oder Komplikationen während der Geburt.³⁴

Ein weiterer wichtiger Punkt sind Gen-Umwelt-Interaktionen. Ihre Analyse stellt eine große Herausforderung dar, da umweltbezogene Risikofaktoren sehr komplex sind. Dazu zählen z.B. exogene Noxen wie Tabakrauch oder Drogen, die auf das mütterliche Immunsystem wirken oder der Kontakt zu infektiösen Keimen sowohl bei Mutter als auch beim Kind.

Letztendlich haben genetische Faktoren wie eine Mutation im *MBL2* Gen einen Einfluss darauf, ob ein Neugeborenes eine Infektion entwickelt und in welchem Ausmaß der klinische Verlauf einer Infektion stattfindet.

5.2.2 Bedeutung genetischer Faktoren bei einer Sepsis

Genetische Faktoren können die individuell unterschiedliche Intensität einer Immunantwort auf eine Infektion zum Teil erklären. Die genetisch festgelegte Kapazität der Zytokinproduktion und -freisetzung, genetische Polymorphismen von Gerinnungsfaktoren und andere Gene, die bei einer Entzündungsreaktion involviert sind, tragen zur Vielfältigkeit der klinischen Manifestationsformen einer Sepsis bei.⁶⁴ So sind z.B. weitere Punktmutationen in Genen, die eine Rolle bei der angeborenen Immunität spielen, identifiziert worden. Dazu zählen *TNF- α* , *CD14*, *TLR2*, *TLR4*, *NOD2*, und *IL6*.^{4,64,103-106} Polymorphismen in der *TNF- α* Promoterregion führen z.B. zu signifikant höheren *TNF* Serumspiegeln, die für einen dramatischen Verlauf einer Sepsis verantwortlich sein können.⁶⁴ Ahrens et al.⁴ haben *CD14*, *TLR4*, *IL6*, *NOD2* und *MBL2*

auf eine Assoziation mit neonataler Sepsis in einer Kohorte von 346 VLBW Frühgeborenen untersucht. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne genetische Varianten in diesen Kandidatengenomen. Um ein mögliches Confounding auszuschließen, wurde eine multivariante Regressionsanalyse durchgeführt. Sie beinhaltete Gestationalalter, Geschlecht, Mehrlingsgeburten, antenatale Therapie mit Glukokortikoiden, alle Mutationen als unabhängige Variablen und eine Blutkultur-positive Sepsis als abhängige Variable. Nach Ausschluss der nicht signifikanten unabhängigen Variablen war zu erkennen, dass ein Gestationalalter < 28 SSW und homozygote Mutationen im *IL6* Gen als signifikante Variablen übrig blieben. Homozygote Mutationen im *IL6* Gen sind vor allem mit einem Anstieg von gram-positiven Infektionen assoziiert. Auch Varianten im *NOD2* Gen waren signifikant, wenngleich auch nur in geringem Maße. Bei Varianten im *MBL2*, *CD14* und *TLR4* Gen war die Sepsisrate ebenfalls höher, allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant.⁴ Lorenz et al.¹⁰⁴ haben Varianten im *TLR4* Gen dagegen mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines septischen Schocks in Verbindung gebracht. In einer weiteren Studie über genetische Varianten bei *CD14*, *TLR2* und *MBL* wurde ein Zusammenhang mit einer erhöhten Prävalenz für Sepsis gefunden. Eine Assoziation mit einer veränderten Prävalenz bei septischem Schock oder einer verkürzten Überlebensrate bestand hingegen nicht. Varianten im *CD14* Gen waren vor allem mit gram-negativen Bakterien assoziiert, Varianten im *TLR2* Gen eher mit gram-positiven. *MBL2* Polymorphismen wiesen dagegen keinen Zusammenhang mit einer bestimmten Erregerklasse auf.¹⁰⁶

5.3 Sepsisdiagnostik und NEO-KISS

Die von NEO-KISS erstellten Sepsiskriterien erlauben eine objektive Herangehensweise an die schwer zu stellende Diagnose einer neonatalen Sepsis bei Neu- und Frühgeborenen. Die Datenbank enthält alle VLBW Frühgeborenen der Charité Berlin ab dem Jahr 2000. Die Überwachung der VLBWs endet mit Erreichen der Gewichtsgrenze von 1800 g, mit Entlassung der Kinder oder deren Tod. Da die Surveillance mit 1800 g endet, ist es nicht möglich, die Entwicklung der Kinder jenseits dieses Gewichts weiterzufolgen. Dadurch können Infektionen verpasst werden, die im weiteren Verlauf entstehen und möglicherweise mit defizienten MBL Spiegeln korrelieren. Bei etwa 85% der VLBW Frühgeborenen der hier vorliegenden Untersuchung endete die Surveillance durch das Erreichen der Gewichtsgrenze von 1800 g.

5.4 MBL und seine klinische Bedeutung

In den folgenden Abschnitten soll anhand klinischer Studien näher auf die Bedeutung von MBL im Rahmen der angeborenen Immunität eingegangen werden. Ein Mangel des Proteins führt zu einer erhöhten Anfälligkeit bzw. verminderten Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionskrankheiten.⁸³ Bei sekundär geschwächtem Immunsystem, erworben durch z.B. chemotherapeutische Behandlung bei malignen Erkrankungen, ist ein intaktes angeborenes Immunsystem von besonders großer Bedeutung. Eine britische Studie³⁷ mit an Krebs erkrankten Kindern im Alter von 4 Wochen bis 17 Jahren und eine dänische Studie⁷⁶ mit erwachsenen Tumorpatienten zeigten, dass Patienten, die unter Chemotherapie schwerwiegende Infektionen entwickelten, durch signifikant niedrigere MBL Konzentrationen auffielen. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde nach allogener Stammzelltransplantation gefunden. Bei A/O oder O/O Trägern kam es häufiger zu bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen.^{107,108}

Eine weitere mögliche Assoziation wurde zwischen MBL und dem HI-Virus gefunden. Eine homozygote Mutation im *MBL2* Gen erhöht das Risiko, an einer HIV-Infektion zu erkranken. Normalerweise bindet MBL selektiv an HIV-infizierte Zellen, was zu deren Vernichtung führt. Bei einem MBL Mangel ist dementsprechend die zirkulierende Viruslast im Körper höher. Weiterhin beeinflussen Varianten im *MBL2* Gen das Fortschreiten einer manifesten AIDS Erkrankung. Nachdem das erworbene Immunsystem zusammengebrochen ist, beeinflussen sowohl homozygote/compound heterozygote als auch heterozygote *MBL2* Varianten das Überleben von AIDS Patienten. In einer zehnjährigen Nachbetreuung im Rahmen der beschriebenen dänischen Studie wurde eine um das dreifache verkürzte Überlebensdauer nach der Entwicklung von AIDS bei Patienten mit varianten *MBL2* Allelen gegenüber erkrankten Patienten mit dem *MBL2* Wildtyp gezeigt. Da diese Tatsache unabhängig von der CD4 T-Zellzahl ist, wird das schnellere Versterben wahrscheinlich auf opportunistische Infektionen während der AIDS Erkrankung zurückzuführen sein.¹⁷ Bei afrikanischen HIV-infizierten Patienten waren nicht nachweisbare MBL Serumspiegel bei MBL defizienten Patienten ebenfalls häufiger als bei Kontrollpersonen.¹⁰⁹ Nielsen et al.¹¹⁰ konnten dagegen weder eine Korrelation zwischen MBL Spiegeln und der Zeitdauer von Beginn einer HIV-Infektion bis zur Entwicklung von AIDS, noch von der Diagnose AIDS bis zum Versterben finden. Es gibt keine einheitlichen Ergebnisse in Bezug auf die Progression einer HIV-Infektion.^{16,111} Andere Studien konnten nicht einmal einen

signifikanten MBL Mangel bei HIV-positiven Patienten bestätigen.¹¹² Die Bedeutung von MBL bei der Suszeptibilität für HIV-Infektionen und bei der Krankheitsentstehung und dem -verlauf bleibt umstritten.⁹

Des Weiteren scheint MBL eine wichtige Rolle bei der Entstehung zahlreicher infektiöser Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen zu spielen, zusammengefasst von Tsutsumi et al.¹¹³

Auch eine Meningokokkeninfektion steht in engem Zusammenhang mit varianten *MBL2* Allelen, die mit niedrigen MBL Serumkonzentrationen assoziiert sind. Eine ausreichende Menge spezifischer Antikörper gegen einen neuen Meningokokken-Stamm ist erst nach 1-4 Wochen nachweisbar. Die Krankheitsausbreitung dagegen findet bereits in den ersten Tagen nach der Infektion statt. Das Abtöten von Meningokokken ist, wie das vieler anderer Keime, stark komplementabhängig. Da sowohl das angeborene als auch das erworbene Immunsystem das Komplementsystem aktivieren können, führt ein Mangel in einem der beiden Systeme zu einem erhöhten Risiko, an einer Meningokokkeninfektion zu erkranken.²⁶ MBL stimuliert die Phagozytose von *Neisseria meningitidis* und erhöht die keimabtötende Frequenz bei gleichzeitiger Reduktion proinflammatorischer Zytokine.⁸⁶ Hibbert et al.²⁶ konnten nachweisen, dass Kinder - mittleres Alter 3,5 Jahre - mit einer Meningokokkeninfektion eine signifikant höhere Frequenz von homozygoten/compound heterozygoten und heterozygoten *MBL2* Exon 1 Genotypen aufweisen als gesunde Kinder.

Zwei skandinavische Studien konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen niedrigen MBL Spiegeln und einer Meningokokkeninfektion finden. Dabei war die dänische Studie weitaus kleiner als die von Hibbert et al. durchgeführte Untersuchung (99 versus 266 Patienten).¹¹⁴ In der norwegischen Studie waren die Kinder dagegen wesentlich älter (mittleres Alter: 16 Jahre versus 3,5 Jahre).¹¹⁵ Ausführliche Untersuchungen der biologischen Wechselbeziehungen zwischen MBL und *Neisseria meningitidis* unterstreichen jedoch eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Assoziation.¹⁶

Bei Pneumokokkeninfektionen und MBL Mangel ist die Studienlage ebenfalls nicht einheitlich. Laut Roy et al.¹¹⁶ erhöht ein homozygoter bzw. compound heterozygoter *MBL2* Exon 1 Genotyp das Risiko einer invasiven Pneumokokkeninfektion signifikant.

Kronberg et al.¹¹⁷ konnten dagegen kein erhöhtes Infektionsrisiko finden. In keiner der beiden Studien konnte eine Assoziation zwischen heterozygoten *MBL2* Exon 1 Trägern sowie SNPs in der Promoterregion gezeigt werden. Aufgrund ihres Studiendesigns sind beide Studien gut vergleichbar. Es nahmen nur weiße Probanden mit invasiver Pneumokokkeninfektion teil. Ein wesentlicher Unterschied bestand in der Fallzahl – Roy et al. n = 229 versus Kronberg et al. n = 141.

Obwohl die Studienlage hinsichtlich defizienter MBL Spiegel bei Infektionen nicht immer ganz eindeutig ist, so ist jedoch deutlich erkennbar, dass MBL von großer Bedeutung im Rahmen der angeborenen Immunität ist. In den meisten Fällen schützt MBL vor bakteriellen und viralen Infektionen und limitiert das Krankheitsgeschehen. Eine tierexperimentelle Studie unterstützt diese Aussage. Dafür wurden Mäuse gezüchtet, die keinerlei MBL Aktivität besitzen. Nachdem man die Mäuse mittels intravenöser Injektionen mit *Staphylokokkus aureus* beimpft hat, verstarben sie zu 100% innerhalb von 48 Stunden nach Exposition mit dem Erreger verglichen mit 45% der Mäuse mit Wildtyp MBL.¹¹⁸

Die aufgeführten Beispiele unterstreichen den immunmodulatorischen Einfluss von MBL. Neben der Abwehr invasiver Keime wie Meningokokken spiegelt sich die Bedeutung von MBL bei der Aktivierung des Komplementsystems besonders deutlich bei Patienten mit einem geschwächten Immunsystem wider. Ein MBL Mangel findet sich dabei nicht etwa verstärkt bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen. Vielmehr wird seine Bedeutung bei Krebspatienten, die zusätzlich an schweren Infektionen leiden, erkennbar. Chemotherapie verursacht Immunsuppression, aus der schwerwiegende Infektionen resultieren können. In einer solchen Situation bedarf es einer intakten angeborenen Immunität, die das abgeschwächte erworbene Immunsystem wirkungsvoll vertreten bzw. ersetzen kann. Der Verlauf einer AIDS-Erkrankung wird z.B. durch die MBL Serumkonzentration mit beeinflusst. Trotz widersprüchlicher Studienergebnisse begünstigen defiziente MBL Serumspiegel wahrscheinlich die Progression der Erkrankung, da weder das erworbene noch das angeborene Immunsystem in ausreichendem Maße reagieren können. Ein MBL Mangel führt zu einer eingeschränkten Funktion der angeborenen Immunität und könnte für eine große Anzahl der daraus resultierenden Folgekrankheiten verantwortlich sein.

5.5 Bedeutung des *MBL2* Genotyps bei der Entwicklung einer Sepsis

Für die hier vorliegende Arbeit gibt es vor allem drei wichtige Studien, die einen Zusammenhang zwischen defizienten MBL Spiegeln und Sepsis untersucht haben. Garred et al.³⁹ haben Patienten mit intensivmedizinischer Behandlung auf Entwicklung, Verlauf und Outcome einer Sepsis hinsichtlich ihres *MBL2* Genotyps untersucht. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom) und gesunden Kontrollpersonen gefunden, allerdings zeigten Patienten, die eine Infektion erlitten hatten, eine signifikant höhere Rate an varianten *MBL2* Genotypen. Patienten, die eine *MBL2* Exon 1 Variante aufwiesen, hatten außerdem ein erhöhtes Risiko, eine schwere Sepsis und einen septischen Schock zu entwickeln. Je niedriger die MBL Serumspiegel waren, desto schwerer war der septische Verlauf. Die Serumspiegel korrelierten dabei mit den Genotypen. Während der stationären Behandlung kam es bei Patienten mit varianten *MBL2* Allelen häufiger zu einem tödlichen Ausgang.

Gordon et al.⁶ konnten diese Ergebnisse in einer ähnlichen Studie bestätigen. Beide Studien zeigen, dass Varianten im *MBL2* Gen häufiger bei Erwachsenen mit schwerer Sepsis und septischem Schock als in gesunden Kontrollpersonen vorzufinden sind. Eine pädiatrische Studie bestätigt die Aussage, dass variante *MBL2* Genotypen das Risiko für die Entwicklung eines SIRS und das Fortschreiten einer Infektion zu einer Sepsis bzw. einem septischen Schock stark erhöhen. In dieser Studie wurden Kinder, die an einer Infektion litten, mit Kindern, die an einem nicht infektiösen Insult erkrankt waren, hinsichtlich ihres *MBL2* Genotyps verglichen. Variante *MBL2* Allele waren in einem signifikanten Maße häufiger bei Patienten vertreten, die ein SIRS entwickelt hatten. Dieses Ergebnis konnte weder durch Unterschiede in Alter, Geschlecht oder Ethnizität erklärt werden. Bei Kindern mit einer Infektion waren variante *MBL2* Allele mit einer verstärkten systemischen Immunreaktion verbunden. *MBL2* Varianten traten bei 13% der Kinder mit lokalen Infektionen, bei 53% der Kinder mit Sepsis und bei 75% der Kinder mit septischem Schock auf. Die Studie untersuchte ebenfalls die MBL Plasmakonzentrationen. Diese zeigten eine hohe Übereinstimmung mit dem Genotyp, wobei ein Absinken der mittleren MBL Serumspiegel mit zunehmendem Schweregrad der Infektion beobachtet wurde. MBL Konzentrationen < 1000 ng/ml wurden mit einem erhöhten Risiko für SIRS assoziiert.⁴⁰

5.6 MBL und Immunsuppression

Immunsuppression stellt einen hohen Risikofaktor dar, an klinisch relevanten Infektionen zu erkranken, wobei es sich bei Sepsis um die gefährlichste Form einer Infektion handelt. Im Rahmen eines septischen Geschehens ist die initiale Immunantwort von entscheidender Bedeutung. Voraussetzung dafür ist eine intakte angeborene Immunität. Als Bestandteil dieser nimmt MBL eine wichtige Rolle bei der frühen Abwehrreaktion („First-Line“ Abwehr) ein, indem es eindringende Keime opsonisiert, komplementvermittelte Lyse fördert und zu einer adäquaten proinflammatorischen Zytokinantwort führt.¹⁰

Eine angeborene Immundefizienz begünstigt die Entwicklung einer Sepsis, da im Initialstadium einer Infektion eine sehr schnelle Vermehrung von pathogenen Organismen zugelassen wird. Zahlreiche klinische Studien belegen, dass Varianten im *MBL2* Exon 1 zu systemischen Entzündungsreaktionen und Infektionen prädisponieren. Das Voranschreiten einer Infektion wird durch variante *MBL* Allele erleichtert, was zu einem erhöhten Risiko einer Sepsis führt. Diese Tatsache war ausschlaggebend für die hier vorliegende Arbeit.

Immunsuppression wird zwar überwiegend sekundär durch z.B. chemotherapeutische Behandlung bedingt, sie kann aber auch auf primären Ursachen, wie einem unreifen Immunsystem beruhen. VLBW Frühgeborene spiegeln eine Patientenpopulation wider, auf die der zuletzt genannte Punkt zutrifft. Sie sind in vielerlei Hinsicht immunsupprimiert und in höchstem Maße anfällig für schwere bakterielle Infektionen. MBL ist bei ihnen vermutlich von größter Bedeutung, da die Synthese des Proteins bereits in der 25. Schwangerschaftswoche beginnt.⁷ MBL Serumspiegel steigen mit zunehmendem Reifegrad Neugeborener an. Frühgeborene < 32 SSW haben signifikant niedrigere MBL Serumspiegel als reifgeborene Kinder.⁹¹ Etwa die Hälfte aller intensivpflichtigen Frühgeborenen scheint eine postnatale MBL Defizienz ($\leq 700\text{ng/ml}$) aufzuweisen, darunter auch Frühgeborene mit dem *MBL2* Wildtyp.⁹⁰ Dies könnte eine Erklärung für die negativen Ergebnisse dieser Arbeit sein.

5.7 Sepsis – eine multifaktorielle Genese

Die Entwicklung einer Sepsis bei Neugeborenen ist multifaktoriell und beinhaltet eine unreife humorale und zelluläre Immunität.⁶⁴ Körper eigene Faktoren haben neben mütterlichen Faktoren, Umweltfaktoren und genetischen Faktoren einen Einfluss darauf, ob Neugeborene, die einem potentiell pathogenen Keim ausgesetzt sind, eine Sepsis entwickeln.^{64,119} Warum trotz gut belegter Studienergebnisse über *MBL2* Genotypen und Infektanfälligkeit kein Zusammenhang mit der hier untersuchten Patientenpopulation gefunden wurde, kann verschiedene Gründe haben. Varianten im Kandidatengen *MBL2* sind nicht ausreichend, die Entwicklung einer Sepsis zu erklären. Bei Frühgeborenen ist beispielsweise der Reifungsprozess von MBL Serumspiegeln bei Trägern des *MBL* Wildtyps zu berücksichtigen. In der vorliegenden Studie waren vor allem niedriges Geburtsgewicht und niedriges Gestationsalter von entscheidender Bedeutung.

Individuelle Unterschiede im Schweregrad einer Sepsis können als Summe verschiedener Gene, als Interaktion zwischen diesen Genen, nicht-genetischen Einflussfaktoren und den Interaktionen zwischen Umweltfaktoren und genetischen Faktoren verstanden werden.⁶⁴

5.8 Problematik genetischer Studien

5.8.1 Gen-Umwelt-Interaktionen

Eine Sepsis ist ein komplexes Krankheitsbild, das durch unterschiedliche Faktoren geprägt wird. Gen-Umwelt-Interaktionen spielen dabei vermutlich eine große Rolle. Verschiedene Umwelteinflüsse wirken sich in unterschiedlich starkem Maße auf einzelne Populationen aus. Die Identifizierung umweltbezogener Risikofaktoren ist umfangreich und stellt eine Herausforderung dar. In dieser Studie konnten Umweltfaktoren nicht näher berücksichtigt werden.

5.8.2 Gen-Gen-Interaktionen

Bei der Entwicklung einer neonatalen Sepsis sind vermutlich zahlreiche Gene beteiligt.⁴ Gen-Gen-Interaktionen führen zur gegenseitigen Beeinflussung und können sowohl einen additiven als auch einen hemmenden Effekt haben. Ein Beispiel ist das kombinierte Auftreten funktioneller SNPs im IL-4/ IL-13 Pathway bei kindlichem Asthma, welches zu einem multiplikativen Effekt führt.¹²⁰ Da im Rahmen einer Sepsis mehrere

genetische Varianten beschrieben worden sind, ist auch bei diesem Krankheitsbild ein additiver Effekt denkbar. Dies könnte die Inkonsistenz der Ergebnisse von genetischen Studien erklären, da meist nur einzelne Kandidatengene untersucht werden, ohne die Varianten anderer funktionell eng verknüpfter Gene zu berücksichtigen.

5.8.3 Phänotypdefinition

Es gibt unterschiedliche klinische Manifestationen einer Sepsis bei Frühgeborenen. So kann es z.B. zu einem fulminanten Verlauf kommen, auch wenn der Patient nur milde Symptome gezeigt hat. Dies wäre eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse bei genetischen Untersuchungen. Außerdem gibt es keine standardisierten Kriterien zur Beurteilung klinischer Symptome. Die Ausprägung des Phänotyps ist individuell verschieden, was sowohl die Diagnosestellung als auch die Vergleichbarkeit zwischen Patientenpopulationen erschwert.

5.8.4 Ethnizität

Es ist bekannt, dass die Häufigkeit der drei funktionellen Varianten im *MBL2* Gen in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich ist.^{14,95} Unsere Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede in den Allel- und Genotypfrequenzen zwischen der deutschen und türkischen Population des Virchow Klinikums. Studien, die Gene, die bei der Immunabwehr und bei Entzündungsreaktionen von Bedeutung sind, untersucht haben, unterstützen die Beobachtung, dass SNPs in sehr unterschiedlicher Verteilung in verschiedenen ethnischen Gruppen auftreten können.^{95,121-123}

5.9 Schlußfolgerung

Bei einer Sepsis handelt es sich um ein komplexes, multifaktorielles Krankheitsgeschehen. Genetische Faktoren sind sicherlich an ihrer Entwicklung beteiligt. Sie bilden die Grundlage für die hier vorliegende Arbeit, in der *MBL2* Exon 1 Varianten auf eine Korrelation mit einer Sepsis bei VLBW Frühgeborenen hin untersucht wurden. Eine MBL Defizienz zählt zu dem am weitesten verbreiteten Immundefekt. Niedrige MBL Serumspiegel prädisponieren zu einer Reihe von klinischen Erkrankungen, vor allem infektiöser Genese. Der Grossteil der Träger der *MBL2* Exon1 Varianten ist allerdings gesund. Das Verständnis der physiologischen Eigenschaften und Wechselbeziehungen von MBL wächst dank zahlreicher Untersuchungen zunehmend.

Verschiedene Studien verdeutlichen die Physiologie des Mannose-bindenden Proteins bei Frühgeborenen. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder die vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden, signifikant niedrigere MBL Serumspiegel aufweisen als reifgeborene Kinder. Bei einem Gestationsalter < 28 SSW wurden dabei die niedrigsten Plasmakonzentrationen gemessen.⁹¹ Die Untersuchungen der hier vorgelegten Arbeit haben ergeben, dass VLBW Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 25,0 und 28,6 SSW die höchste Sepsisrate aufweisen. Dies könnte bedeuten, dass defiziente MBL Spiegel bei Frühgeborenen mit einer erhöhten Suszeptibilität für Sepsis einhergehen. Da in der vorliegenden Studie nur die *MBL2* Genotypen, nicht aber die MBL Serumspiegel untersucht wurden, kann dazu keine Aussage getroffen werden. Es scheint wahrscheinlich, dass Frühgeborene einen postnatal physiologischen MBL Mangel aufweisen, da in den ersten Lebenswochen ein Anstieg der MBL Plasmakonzentration gemessen werden kann.⁹⁰ Für zukünftige Studien bei Frühgeborenen wäre es sinnvoll, MBL Serumspiegel parallel zu den *MBL2* Genotypen zu bestimmen, um mögliche Assoziationen mit einer erhöhten Infektanfälligkeit zu ermitteln.

In dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen *MBL2* Genotypen und einer erhöhten Suszeptibilität für Sepsis bei VLBW Frühgeborenen gefunden werden. Es sind weitere klinische Studien notwendig, um die Risikofaktoren zu ermitteln, die bei der Entstehung einer Sepsis von hoher Signifikanz sind.

Für kommende Analysen einzelner SNPs wäre es sinnvoll, relevante Umweltfaktoren zu quantifizieren. Durch das Vorhandensein von Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen müssen genetische Studien stets kritisch betrachtet werden. Auch Ethnizität und Alter der Patienten können Untersuchungsergebnisse in hohem Maße beeinflussen und die Vergleichbarkeit zu anderen Studien erschweren.

Es gibt bereits verschiedene Ansätze einer Ersatztherapie bei Patienten mit klinisch relevantem MBL Mangel. Vor mehr als 30 Jahren wurde zum ersten Mal eine solche Therapie durchgeführt.⁴¹ Die Untersuchungen ergaben, dass gereinigtes MBL sicher für die Behandlung chronisch Kranker eingesetzt werden kann. Damit könnte eine Ersatztherapie eine potentielle Behandlungsmöglichkeit bei Erkrankungen darstellen, bei denen ein MBL Mangel von pathophysiologischer Bedeutung ist.¹²⁴ Die bisher durchgeführten Ersatztherapien mit aus Plasma gewonnenem MBL wurden gut toleriert. Eine Antikörperbildung gegen MBL konnte nicht festgestellt werden.^{16,22}