

Heinz Wilhelm Martin Stuthe

Dr.med.

Untersuchungen zum Komplementsystem und zu anderen Proteinen der „Akuten Phase“ bei Neugeborenen mit systemischer Infektion oder Asphyxie

Geboren am 15.11.1964 in Hilden/Rheinland

Reifeprüfung am 25.05.1984 in Solingen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1985 bis WS 1992

Physikum am 11.09.1987 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktische Jahr in Heidelberg (Universitätsklinik Heidelberg)

Staatsexamen am 25.11.1992 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr.med. O. Linderkamp

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, bestimmte Akute-Phase-Proteine unter besonderer Berücksichtigung des Komplementsystems in einem prospektiven Screening bei Früh- und Neugeborenen zu untersuchen.

Dabei sollten neue Infektionsparameter ermittelt und mit schon bekannten klinisch etablierten Parametern verglichen werden. In diesem Zusammenhang war auch erforderlich, bekannte Normalbereiche zu überprüfen und bisher nicht bekannte Normalwerte zu bestimmen.

Die Probensammlung erfolgte in einem Zeitraum von 8 aufeinander folgenden Monaten in der Frühgeborenen - Intensiv- Pflegestation (FIPS) der Universität Heidelberg.

762 Proben wurden an unterschiedlichen Lebensstagen, zum Teil auch aus der Nabelschnur, entnommen. Kinder mit einem Geburtsgewicht $\leq 1.500\text{g}$ und/oder einem Gestationsalter von weniger als 27 Schwangerschaftswochen wurden in diesem Screening nicht berücksichtigt.

Nach Abschluß aller Messungen konnten anhand der genannten Basisdaten die Anamnesen von Mutter und Kind retrospektiv ermittelt und in ein Screening-Protokoll übernommen werden.

Eine eindeutige Zuordnung zu einem Entnahmetag konnte bei 604 Proben erfolgen. Von diesen wurden 285 Proben am ersten Lebenstag, 66 Proben am zweiten und 68 Proben am dritten Lebenstag gewonnen. Die den Lebensstagen zugeordneten Proben konnten, abhängig von der Diagnose, in Gruppen zusammengefasst und analysiert werden.

Aus den am ersten Lebenstag gesammelten Proben liess sich eine Kontrollgruppe bilden. Der von Zilow et al. (1989) entwickelte EIA zur Bestimmung von C3a-desArg ermöglichte erstmals eine exakte quantitative Erfassung dieses Parameters bei Neugeborenen.

Durch die Messung des Parameters C3a-desArg und den errechneten C3ades-Arg/C3-Quotienten in der Kontrollgruppe konnten zum ersten Mal Normalwerte dieser Parameter für Neugeborene festgelegt werden. Im Vergleich zur Erwachsenen-Kontrollgruppe früherer Messungen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Es liess sich ausserdem zeigen, dass für diese Parameter keine Geschlechtsabhängigkeit besteht.

Durch Bildung einer Kontrollgruppe aus Neugeborenen, denen Blut aus der Nabelschnur entnommen wurde, liessen sich Normalbereiche für alle Parameter festlegen.

Auch im Nabelschnurblut wurden die Parameter C3a-desArg und C3a-desArg / C3-Quotient erstmals bestimmt. Eine Geschlechtsabhängigkeit liess sich auch hier nicht feststellen.

Für die Komplementparameter C1rsC1Ina, C3bBbP und C3 sowie für die Akute-Phase-Proteine α 2-Makroglobulin und Neopterin sowie für die routinemässig gemessenen Parameter CRP, Leukozytenzahl und -differenzierung (I/T-Quotient) wurden die bereits bekannten Normalwerte bestätigt.

Die Normalbereiche bei Neugeborenen für C1rsC1Ina und C3bBbP unterschieden sich nicht signifikant von Normalbereichen gesunder Erwachsener. Auch eine Geschlechtsabhängigkeit konnte bei keinem der genannten Parameter ermittelt werden.

Normalbereiche aller Parameter wurden analog für den zweiten und dritten Lebensstag bestimmt, auch hier erstmals für C3a-desArg und den C3a-desArg / C3-Quotienten.

Aus dem Vergleich der Kontrollgruppe mit anderen Gruppen des ersten Lebensstages konnten verschiedene Einflüsse auf die Messergebnisse der einzelnen Parameter untersucht werden.

Zunächst liess sich zeigen, dass ein auffälliger Schwangerschaftsverlauf durch Erkrankung an einer EPH-Gestose oder durch einen vorzeitigen Blasensprung ohne Infektionszeichen keinen signifikanten Unterschied verursacht.

Untersucht wurde auch der Einfluss des Geburtsmodus. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei Entbindung durch Sectio caesarea lediglich ein signifikanter Unterschied bei der Bestimmung des C3a-desArg/C3-Quotienten vorliegt. Bei der Entbindung durch vaginale Operation liessen sich für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede ermitteln.

Die Auswirkungen von prä- und postpartalen Infektzeichen von Mutter und Kind konnten nach Bildung entsprechender Gruppen festgestellt und analysiert werden. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe war lediglich für den C3a-desArg / C3 - Quotienten bei Neugeborenen, deren Mütter antibiotisch behandelt wurden, festzustellen.

Das herausragende Ergebnis dieser Arbeit ist, dass bereits kurz nach der Geburt signifikant erhöhte C3a-desArg - Konzentrationen ($p = < 0,0015$) und signifikant erhöhte C3a-desArg/C3-Quotienten ($p = < 0,0012$) bei Kindern mit schwerer neonataler Infektion nachgewiesen werden konnten. Gleichzeitig liess sich eine signifikante Erhöhung des C3bBbP-Wertes ($p = 0,003$) als Indikator der Aktivierung des alternativen Weges sowie eine Erhöhung der CRP-Konzentration ($p = 0,001$) nachweisen. Eine Aktivierung des klassischen Weges durch Nachweis erhöhter C1rsC1Inaktivator-Konzentrationen konnte bei diesen Kindern dagegen nicht festgestellt werden. Auch die übrigen Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die C3-Aktivierung bei Neugeborenen mit schweren Infektionen über den alternativen Weg des Komplementsystems, somit antikörperunabhängig erfolgt.

Ein zweites entscheidendes Ergebnis ist der Nachweis einer signifikant erhöhten C3a-desArg - Konzentration ($p=0,005$), verbunden mit signifikant erhöhten C3a-desArg / C3-Quotienten ($p=0,002$) bei Neugeborenen mit schwerer Asphyxie.

Auch bei diesen Kindern sind signifikant erhöhte C3bBbP-Werte ($p = 0,019$) als Indikator der Aktivierung des alternativen Weges festzustellen. Die C1rsC1Ina-Konzentrationen waren jedoch nicht signifikant erhöht. Die Aktivierung des Komplementsystems erfolgt bei schwerer Asphyxie demnach ebenfalls durch den alternativen Weg.

Die akute-Phase-Proteine $\alpha 2$ -Makroglobulin und Neopterin wurden bisher nicht bei vergleichbaren Kollektiven untersucht. Bei den im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Messungen liessen sich im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede ermitteln.

Auch die etablierten Infektionsparameter CRP, WBC, I/T-Quotient zeigten bei Kindern mit schwerer Asphyxie keine signifikanten Veränderungen zum Normalbereich.

Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit ist somit, dass die Messung der C3a-desArg- und C3bBbP-Konzentration sowie die Bestimmung des C3a-desArg/C3-Quotienten eine schnelle diagnostische Hilfe bei Verdacht auf schwere neonatale Infektionen darstellen könnte.

Die untersuchten Akute-Phase-Proteine $\alpha 2$ -Makroglobulin und Neopterin eignen sich hingegen nicht als Parameter zur Frühdiagnostik schwerer neonataler Infektionen.

Ob sich hingegen Neopterin als Indikator von „late onset“ Infektionen verwenden lässt, wäre durch weitere Untersuchungen nachzuweisen.

Höhere Fallzahlen müssten bestätigen, dass Komplementparameter, insbesondere jedoch das C3a-desArg, eine sinnvolle Ergänzung, möglicherweise auch Alternative zur Bestimmung der etablierten, jedoch in ihrer Aussagekraft unterschiedlich diskutierten Parameter bei Neugeboreneninfektionen darstellen.

Es ist dabei festzuhalten, dass sich das C3a-desArg jedoch nicht als spezifischer Infektionsindikator verwenden lässt, da initial sowohl bei neonataler Infektion als auch bei schwerer neonataler Asphyxie im Vergleich zu gesunden Neugeborenen deutlich erhöhte Konzentrationen auftreten. Als Infektionsindikator lassen sich C3a-desArg und C3bBbP ebenso wie der Quotient aus C3a-desArg/C3 daher nur verwenden, wenn eine schwere Asphyxie ausgeschlossen werden kann.