

Genpolymorphismen beim Intensivpatienten

Ist der Krankheitsverlauf vorbestimmt?

Die molekularbiologische Grundlagenforschung hat die Medizin durch eine profunde Zunahme unseres Verständnisses pathophysiologischer Mechanismen von Krankheiten und die Möglichkeit, eine genetische Risikoabschätzung vorzunehmen, revolutioniert.

Die funktionelle Genetik hat es sich zur Aufgabe gemacht, die biologische Funktion einzelner Gene zu untersuchen und Zusammenhänge zwischen Krankheiten und bestimmten Genkonstellationen herzustellen. Lange schon ist bekannt, dass Erbkrankheiten, wie zystische Fibrose, familiäre Hypercholesterinämie oder Sichelzellanämie, das intensivmedizinische und auch das perioperative Risiko eines betroffenen Patienten erhöhen können. Eine zunehmende Fülle an wissenschaftlichen Untersuchungen zeigt jedoch deutlich, dass auch spezifische Genotypen von anderweitig gesunden Individuen mit einer schlechteren intensivmedizinischen und perioperativen Prognose einhergehen (Abb. 1) [118]. Die Identifizierung solcher Genotypen kann in Zukunft nicht nur der Aufklärung der interindividuellen Variabilität der pathophysiologischen Reaktion auf schwere Krankheitszustände dienen, sondern birgt auch das Potenzial einer besseren, auf den jeweiligen Patienten zugeschnittenen Risikoabschätzung und Individualisierung therapeutischer Maßnahmen. Die genetische Diagnostik ist inzwischen so weit fortgeschritten, dass der Vorstand der Bundesärztekammer eine Notwendigkeit für „Richt-

linien zur prädiktiven genetischen Diagnostik“ sah, die im Februar 2003 verabschiedet wurden und Handlungsanleitungen zur humangenetischen Diagnostik und der dazugehörigen Patientenberatung festschreiben [12].

Molekularbiologische Konzepte und Terminologie

Die molekulare Struktur eines jeden Proteins wird durch einen Code auf der Desoxyribonukleinsäure (DNS) festgelegt. Die DNS besteht dabei aus einer Sequenz von 4 verschiedenen Nukleotiden, die sich aus einer Phosphatgruppe, einem Zucker und einer von 4 Purin- (Adenin und Guanin) oder Pyrimidinbasen (Thymin und Cytosin) zusammensetzen. In der Doppelhelixstruktur der DNS korrespondieren auf komplementären Strängen durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken jeweils Adenin und Thymin sowie Guanin und Cytosin. Variationen aus diesen Basenpaarungen ergeben den genetischen Code, der im Zellkern durch die Ribonukleinsäure- (RNS-) Polymerase in messenger- (m-)RNS transkribiert wird. Eine typischerweise aus 25–200 Basenpaaren bestehende Promoterregion bestimmt dabei, welcher der beiden DNS-Stränge kopiert wird. Ein weiterer Regulationsmechanismus der Transkription ist die Anlagerung verschiedenster genregulatorischer Proteine, Enhancer, an spezifische DNS-Sequenzen fern von der Promoterregion. Nach der Transkription wird die

mRNS weiter modifiziert, indem die Introns (Bereiche, die nicht für ein Protein kodieren) herausgeschnitten werden und die verbleibenden Exons (Bereiche, die für ein Protein kodieren) verbunden werden. Diese reife mRNS wird dann an den Ribosomen im Zytoplasma in die verschiedenen Proteine übersetzt (Translation). Hierbei steht jedes Basentriplet, das Codon, der mRNS-Sequenz für eine bestimmte Aminosäure. Polymorphismen in Exons können somit strukturelle Veränderungen des Genproduktes zur Folge haben, während solche in Introns z. B. eine Wirkung auf die produzierte Proteinmenge haben können.

Ein Gen ist eine hereditäre Codierungseinheit, die aus einer spezifischen DNS-Sequenz besteht und sich an einem spezifischen Ort oder Locus auf einem Chromosom befindet. Die Gesamtheit der Gene eines Individuums bezeichnet man als Genotyp. Die Gene eines chromosomalen Locus können dabei interindividuell variieren. Diese Allele entstehen durch verschiedene Variationsmuster. Die häufigste genetische Variation beim Menschen ist die Punktmutation, oder auch „single nucleotide polymorphism“ (SNP), bei der an einer bestimmten Position eine einzelne Base gegen eine andere ausgetauscht wird [105]. Eine große Zahl humaner SNPs ist über öffentliche Datenbasen zugänglich (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_summary.cgi). Allelvariationen treten auch aufgrund anderer Mutationen auf, z. B. der Insertion, Deletion, Translokation

oder Inversion von DNS-Segmenten. Manche Allele sind „stumm“, andere dagegen können die physische Erscheinung eines Organismus, den *Phänotyp*, signifikant verändern und mit ihr die Pathogenese und Expression von Krankheiten (z. B. Sichelzellanämie).

Genassoziationsstudien

Genassoziationsstudien werden eingesetzt, um den Einfluss genetischer Variabilität auf die Pathogenese und Expression von Krankheiten sowie deren Ansprechen auf bestimmte Therapien zu untersuchen. SNPs sind dabei besonders hilfreiche Marker zur Identifikation von bestimmten Genkombinationen, die mit ungünstigen Krankheitsverläufen einhergehen. Als *genetische Verknüpfung* („genetic linkage“) bezeichnet man eine Konstellation, bei der bestimmte Allele auf eng benachbarten Loci eines Chromosoms häufig gemeinsam vererbt werden, ein Phänomen, für das der Terminus *Haplotyp* eingeführt wurde. Entspricht dabei die Häufigkeit eines Haplotyps in einer Population nicht dem Produkt der Einzelhäufigkeiten der zusammen vererbten Allele, spricht man von einem *Verknüpfungsdisequilibrium* („linkage disequilibrium“). Ein Problem von Genassoziationsstudien ist daher immer der *ethnische Bias*, wenn nur eine bestimmte Population untersucht wurde, in der ein spezifischer Haplotyp mit einer höheren oder niedrigeren Frequenz auftritt als in anderen Populationen.

Bei einer Zahl von fast 1,8 Mio. SNPs, die inzwischen vom SNP-Konsortium (<http://snp.cshl.org>), einem internationalen Zusammenschluss akademischer Zentren, pharmazeutischer Unternehmen und privater Gesellschaften, im menschlichen Genom kartiert wurden, stellen Haplotypen eine Möglichkeit dar, mit Hilfe von Marker-SNPs ganze Gruppen von potenziell krankheitsrelevanten genetischen Variationen zu erfassen.

Eine Assoziation zwischen einem Allel und einem klinischen Verlauf oder der Mortalität einer Krankheit impliziert vor diesem Hintergrund nicht notwendigerweise eine Kausalität. Vielmehr kann das untersuchte Allel selbst klinisch stumm sein, jedoch mit einem oder mehreren an-

deren verknüpft sein, die einen krankheitsrelevanten Haplotyp bilden.

Daten von in jüngster Zeit publizierten Studien zeigen, dass spezifische Genotypen ursächlich mit Morbidität und Mortalität in der Intensivmedizin zusammenhängen.

Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik befasst sich mit dem Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Reaktion des einzelnen Patienten auf eine bestimmte medikamentöse Therapie. Es werden verschiedene Faktoren aus dem Bereich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik genetisch beeinflusst. So stehen bei der sog. Medikamentendisposition Mutationen von Transportproteinen, wie P-Glykoprotein [11], die Absorption, Distribution und Exkretion von Pharmaka steuern, im Mittelpunkt des Interesses [26]. Die polymorphen Variationen der Enzyme der P-450-Familie können Unterschiede im Metabolismus verschiedenster Medikamente bedingen [75]. Genetische Varianten der Medikamentenangriffsziele (Rezeptoren wie der β -Adrenozeptor [50] oder Enzyme wie das „angiotensin-converting enzyme“ (ACE) [41] können einen erheblichen Effekt auf die Effizienz eines Pharmakons ausüben. Es gibt weiterhin Polymorphismen, die eine indirekte Veränderung der Ansprache auf eine medikamentöse Therapie bewirken. Hierzu gehören u. a. Mutationen von Gerinnungsfaktoren bei der Therapie mit oralen Ovulationshemmern [62] oder der Cholesterinestertransferase bei Pravastatintherapie [48].

Die Aufgabe der pharmakogenetischen Forschung wird es in Zukunft sein, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapieregime auf Basis seiner genetischen Konstellation zu entwerfen, die eine maximal effiziente Behandlung bei minimalen Nebenwirkungen garantieren.

Hämostaseologie

Im Bereich der verschiedenen Komponenten des Hämostasesystems (Thrombozyten, plasmatische Gerinnung, Fibrinolyse) sind zahlreiche genetische Polymorphismen beschrieben. Die vorliegende Darstellung beschränkt sich auf Be-

fundkonstellationen mit möglicher Bedeutung für die Intensivmedizin (■ Tabelle 1); umfangreichere Darstellungen der Polymorphismen des Hämostasesystems finden sich bei [33, 47].

Molekularbiologische Untersuchungen im Bereich des Gerinnungssystems beschäftigten sich mit der bei Intensivpatienten oft zu beobachtenden Imbalance zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren. In jüngster Vergangenheit wurden mehrere Polymorphismen charakterisiert, die klinisch zu einer Hyperkoagulabilität führen können [47, 104]. Mögliche Auswirkungen einer Hyperkoagulabilität bei Intensivpatienten sind eine erhöhte Inzidenz von thrombotischen Ereignissen im arteriellen und venösen Gefäßsystem, die u. a. die Entwicklung eines „multiple organ dysfunction syndromes“ (MODS) oder eines septischen Schocks begünstigen können. Die wesentliche Aufgabe der Gerinnungskaskade ist die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen mit Hilfe von Thrombin. Patienten mit dem Prothrombin-G20210A-SNP weisen eine erhöhte Plasmakonzentration an Thrombin auf, die mit einem vermehrten Risiko einer venösen Thrombose einhergehen kann [104].

Die Fibrinbildung u. a. als Teil der Akutphasereaktion nach schwerem Trauma unterliegt ebenfalls genetischen Variabilitäten in Form mehrerer Polymorphismen in der Promoterregion der α - und β -Fibrinogen Gene. Bei Intensivpatienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) bzw. Thoraxtrauma wiesen die heterozygoten Träger des G455A-SNPs im β -Gen des Fibrinogenlocus im Vergleich zu den Homozygoten während der Intensivtherapie signifikant höhere plasmatische Fibrinogenkonzentrationen auf [28]; bezüglich der Prognose bestanden bei den untersuchten Patientengruppen keine Unterschiede. Somit bleibt die klinische Bedeutung dieser Laborbefundkonstellation als solche vorerst unklar. Eine mögliche Korrelation einer erhöhten Fibrinogenkonzentration mit thrombotischen Ereignissen beim Vorliegen von Risikofaktoren, wie koronarer Herzkrankheit (KHK) oder arterieller Verschlusskrankheit (AVK), muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Der 1994 erstmals beschriebene Faktor-V-Leiden-Polymorphismus (A1691G) ist der häufigste genetischer Risikofaktor für das Auftreten einer venösen Thrombose [22, 47]. Faktor V Leiden kann durch aktiviertes Protein C (einem der wichtigsten Inhibitorsysteme) nicht inaktiviert werden; somit kann eine überschießende Gerinnung nur unzureichend „herunterreguliert“ werden. Nach neueren Untersuchungsergebnissen bei Intensivpatienten nach herzchirurgischen Eingriffen unter Anwendung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) wiesen genetisch heterozygote Patienten mit Faktor V Leiden im Vergleich zum Normalkollektiv postoperativ signifikant geringere Blutverluste auf; hierbei bestanden keine statistischen Unterschiede in der Anzahl der benötigten Transfusionen [22]. Inwieweit diese Ergebnisse auf andere Patientenkollektive in der operativen Medizin übertragbar sind, bedarf weiterer Untersuchungen.

Ein bedeutender Regulator des Fibrinolysesystems ist der Plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI-1), der den Gewebeplasminogenaktivator hemmt. Hierdurch steht weniger Plasmin als Schlüsselsubstanz der Fibrinolyse zur Verfügung. Ein wichtiger Polymorphismus des PAI-1-Gens ist die Deletions-/Insertions-(4G/5G-) Mutation in der Promoterregion [63, 109]. Bei Patienten mit dem 4G/4G-Genotyp ist die Konzentration von PAI-1 im Plasma erhöht. Dies kann eine verminderte Fibrinolyse zur Folge haben und ist insbesondere dann von klinischer Bedeutung, wenn durch die reaktive Fibrinolyse eine Wiedereröffnung thrombosierter Gefäße erreicht werden soll. Bei polytraumatisierten Patienten wiesen homozygote Patienten mit dem 4G/4G-Genotyp im Vergleich zu den Heterozygoten und 5G/5G-Homozygoten eine erhöhte Letalität und eine erhöhte Inzidenz eines MODS sowie eines septischen Schocks auf [63]. Ebenso war für überlebende Patienten nach einer Meningokokkeninfektion mit dem Genotyp 4G/4G das Risiko eines septischen Schocks 6fach höher als das Auftreten einer Meningitis im Vergleich zu den anderen Genotypen [109]. Offensichtlich begünstigt die teilweise Inhibition der Fibrinolyse durch hohe PAI-1-Konzentrationen das Auftreten von Mikrozirkulationsstörungen und Organver-

Anaesthesist 2004 · 53:213–227
DOI 10.1007/s00101-004-0654-8
© Springer-Verlag 2004

S. Ziegeler · S. Kleinschmidt · C. D. Collard

Genpolymorphismen beim Intensivpatienten. Ist der Krankheitsverlauf vorbestimmt?

Zusammenfassung

Die enormen Fortschritte der molekularbiologischen Grundlagenforschung haben unser Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen von Erkrankungen entscheidend vorangetrieben. Die große interindividuelle Variabilität von Krankheitsverläufen in der Intensivmedizin lässt sich häufig nicht allein durch bekannte Risikofaktoren erklären. Vielmehr scheint auch der Genotyp des einzelnen Patienten Inzidenz, Verlauf und Mortalität schwerster Krankheitsbilder zu verändern. Im Rahmen von Genassoziationsstudien wurde eine Vielzahl genetischer Polymorphismen untersucht, die in der Intensivmedizin eine Rolle spielen könnten. Beeinflusst werden neben Entzündungsreaktionen [z. B. Tumornekrose-Faktor- (TNF- α), Interleukin- (IL-)10] auch spezifische Infektionserkrankungen (Pneu-

monie, Meningitis), Sepsis oder „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) ebenso wie die Letalität schwerst traumatisierter Patienten [Polytrauma, Schädel-Hirn-Trauma (SHT)]. Die weitere Identifizierung solcher Allo- und Haplotypen kann nicht nur erklären, warum intensivmedizinische Patienten unterschiedlich auf vergleichbare Therapien ansprechen, sondern möglicherweise auch mittels verbesserter Risikostratifizierung und an den Genotyp des einzelnen Patienten angepasster Therapie zu einer Verringerung von Morbidität und Mortalität beitragen.

Schlüsselwörter

Intensivmedizin · Molekularbiologie · Polymorphismus · Genetik · Sepsis

Gene polymorphisms in the intensive care patients. Is the disease course predetermined?

Abstract

Molecular biology has revolutionized medicine by increasing our understanding of the pathophysiological mechanisms of disease and the ability to assess genetic risk. Individual differences in disease manifestation and course in intensive care medicine often cannot be explained by known phenotypic risk factors alone. Recent data suggest an association between specific genotypes and the risk of adverse clinical outcomes. This includes inflammatory responses (i.e. TNF- α , IL-10), infectious diseases such as pneumonia or meningitis, sepsis, ARDS, as well as the mortality of critically injured patients

(polytrauma, severe brain trauma). Continued identification of such allotypes and haplotypes may not only provide insight as to why the response to treatment varies amongst individuals in the intensive care unit, but also may potentially decrease morbidity and mortality through improved risk assessment and the administration of prophylactic therapy.

Keywords

Intensive care medicine · Molecular biology · Polymorphism · Genetics · Sepsis

Tabelle 1

Genetische Polymorphismen des Hämostasesystems in der Intensivmedizin

Gen	Gensymbol	Chrom. Locus	Polymorphismus	Klinische Bedeutung
Gerinnungsfaktor V	F5	1q23	G1691A	↑ Venöse Thrombose [22, 47]; ↓ Postoperativer Blutverluste nach herzchirurgischen Eingriffen [22]
Gerinnungsfaktor II (Prothrombin)	F2	11p11-q12	G20210A	↑ Venöse Thrombose [104]
Plasminogenaktivatorinhibitor 1	SERPINE 1	7q21.3-q22	I/D 4G/5G	↑ Septischer Verlauf bei Meningitis [41, 109], ↑ Letalität bei schwerem Trauma [63]
Fibrinogen β	FGB	4q28	G455A	↑ Posttraumatische Fibrinogenkonzentra- tion nach Polytrauma, ↑ Letalität bei Risiko- faktoren [KHK, AVK]? [28]
Thrombozyten-Integrin α ₂ β ₁	ITGA2	5q23-q31	807T/1648G 807C/1648G 807C/1648A	↑ Risiko für arterielle Thrombosen, Schlaganfälle, Myokardinfarkte [33]

Genetische Nomenklatur (■ Tabelle 1, 2, 3): Die Gennamen und -symbole wurden aus dem „Online Mendelian Inheritance in Man“ (OMIM; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>) entnommen. Bei „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs) werden die Nukleotidpositionen jeweils in Relation zur Startposition der Transkription bzw Translation angegeben. G-1082A bedeutet demzufolge eine Guanin-Adenin-Substitution an Position 1082 in Transkriptionsrichtung. Analog steht Arg131His für eine Histidinsubstitution des Arginins an Position 131 der Aminosäuresequenz des betreffenden Proteins, gerechnet vom Translationsstart. Komplexere Polymorphismen werden wie folgt abgekürzt: Insertion/Deletion (I/D); „variable number of tandem repeats“ (VNTR); hierbei wird jeweils die Anzahl der variabel wiederholten Basenpaare (bp) angegeben; „restriction fragment length polymorphism“ (RFLP), bezieht sich auf die molekularbiologische Labormethodik zur Bestimmung. Davor wird jeweils das Restriktionsenzym angegeben (z. B. NcoI).

sagen; eine komplexe Interaktion mit pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, wie Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF)-α, Interleukin- (IL)-1 und IL-10, muss zusätzlich angenommen werden [63, 109].

Thrombozyten spielen durch ihr Adhäsions- und Aggregationsverhalten eine entscheidende Rolle in der primären Hämostase. Kollagen ist ein wichtiger Bestandteil des Subendothels und damit für die Adhäsion von Thrombozyten von großer Bedeutung. Die Bindung von Kollagen an die Thrombozyten wird über verschiedene Rezeptoren, wie Integrin α₂β₁, vermittelt [33, 47]. Die Dichte des Integrins α₂β₁ wird genetisch durch insgesamt 3 Allele vermittelt; hierbei weisen Träger des Allels 1 (807T, 1648G) im Gegensatz zu den beiden anderen Allelen (807C/1648G bzw. 807C/1648A) eine erhöhte Dichte des Integrins auf. Die klinische Bedeutung dieses Polymorphismus könnte in einer erhöhten Inzidenz arterieller Thrombosen und Myokardinfarkten liegen; die Studienergebnisse sind hierzu noch uneinheitlich [33].

Für die Intensivtherapie kann die Kenntnis genetischer Polymorphismen des Hämostasesystems Hinweise auf mögliche Risikofaktoren (z. B. die Entwicklung eines septischen Schocks oder eines

MODS) liefern. Die Konsequenzen für das therapeutische Handeln bei der bekannten Komplexität und Dynamik der Krankheitsbilder und der vorhandenen Komorbidität des individuellen Patienten sind derzeit noch nicht absehbar.

Genetische Polymorphismen bei inflammatorischen Krankheitsbildern

Eines der größten Probleme der Intensivmedizin ist die Behandlung von inflammatorischen Krankheitsbildern, die entweder zur Aufnahme auf die Intensivstation führen oder sich im Rahmen der Intensivtherapie entwickeln. Das Vollbild einer Sepsis ist dabei nicht als eine spezifische Krankheitsentität zu verstehen, sondern als eine diffuse, schlecht kontrollierte inflammatorische Reaktion auf eine bakterielle Entzündung. Das Erregerspektrum besteht zu ca. 60% aus gramnegativen Bakterien, der Rest aus grampositiven [2]. Die dominierende Rolle als Entzündungsreiz spielt bei den gramnegativen Erregern das Lipopolysaccharid (LPS, auch als Endotoxin bezeichnet), ein Bestandteil der äußeren Bakterienwand. Bei den grampositiven Erregern sind es überwiegend Exotoxine, wie das von *Staphylococcus aureus*

produzierte „toxic shock syndrome toxin-1“ (TSST-1) oder das „streptococcal pyrogenic exotoxin A“ (SPEA) [18]. In der Folge kommt es zur Interaktion einer Vielzahl pro- (z. B. TNF-α, IL-1, IL-6) und antiinflammatorischer [z. B. IL-10, IL-1-Rezeptor-Antagonist (ra)] Mediatoren als Ausdruck einer angeborenen Immunreaktion auf einen Antigenreiz. Die Schlüsselvorgänge, die die spezifische Reaktion des einzelnen Organismus auf einen akuten Reiz und schließlich auch eine mögliche Gesundung festlegen, sind nach wie vor Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Untersuchungen. Die Mortalität der Sepsis bleibt unbefriedigend hoch. Sie liegt bei 30%, steigt bei älteren Patienten auf 40–50% oder mehr bei Patienten mit septischem Schock [3].

Ein immer wieder beobachtetes Phänomen ist dabei die Variabilität in der Anfälligkeit für Infektionen und auch der Entwicklung lebensbedrohlicher Komplikationen. Neben Faktoren, wie dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten und der Virulenz eines Erregers, scheint auch die genetische Konstellation des einzelnen Individuums eine Rolle bei der unterschiedlichen Ausprägung von Infektionserkrankungen zu spielen (■ Tabelle 2).

Tabelle 2

Polymorphismen bei inflammatorischen Krankheitsbildern

Gen	Gensymbol	Chrom. Locus	Polymorphismus	Klinische Bedeutung
Angiotensin-converting enzyme	ACE	17q23	I/D Intron 16	↑ Inzidenz und Letalität von Pneumonien [67] und ARDS [60]
CD 14	CD14	5q31.1	C-159T	Sepsis [36]
Fcγ-Rezeptor-IIa	FCGR2A	1q21-q23	Arg131His	↑ Bakteriämie bei Pneumonie [115]
Interferon-γ	IFNG	12q14	VNTR (CA) _n , Intron 1, A874T	Sepsisinzidenz bei Traumatpatienten [95], Verlauf von RSV-Infektionen [35]
Interferon-γ-Rezeptor-1	IFNGR1	6q23-q24	C395A 818del	Gestörte Antigenpräsentation bei Mykobakterien [71], Infektionen mit kaum pathogenen Mykobakterien [42]
Interleukin-1α	IL1A	2q14	VNTR (46 bp) Intron 6	Mortalität bei Sepsis? [27, 55]
Interleukin-1β	IL1B	2q14	Biallelisch 3953 Aval RFLP -511	↑ Inzidenz bei pulmonaler Tuberkulose [110], Mortalität bei Sepsis? [27, 55]
Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist	IL1RN	2q14.2	VNTR (86 bp) Intron 2	↑ Inzidenz bei pulmonaler Tuberkulose [110], Sepsis [6, 27, 55]
Interleukin-6	IL6	7p21	G-174C	↓ Letalität bei ARDS [61], Sepsis [85]
Interleukin-10	IL10	1q31-q32	G-1082A C-592A	Schwererer Verlauf und ↑ Letalität bei Pneumonie [34] Sepsisletalität [54]
Lipopolysaccharide-binding protein	LPB	20q11.23-q12	T292G vs. T291C (40, 7)	Sepsis ? [7, 40]
Surfactant protein A	SFTPA1	10q22.2-q23.1	Allele 1A ⁰ und 1A ¹	RDS bei Kindern [43]
Surfactant protein B	SFTPB	2p12-p11.2	C1580T	↑ Inzidenz bei ARDS [51]
Tumor-Nekrose-Faktor-α	TNF	6p21.3	G-238A; G-308A	↑ Pneumoniemortalität [112] Sepsis? [57, 65, 74, 97, 98]
Tumor-Nekrose-Faktor-β	LTA	6p21.3	G250A NcoI RFLP 1064–1069 Intron 1	↑ Septischer Schock bei Pneumonie [107], Sepsis [27, 56, 57, 80, 96]; Enzephalopathie bei Paracetamol Intoxikation [8]
Toll-like receptor 2	TLR2	4q32	G2251A	Keine T-Zell Aktivierung [52], ↑ grampositive Infektionen [52]
Toll-like receptor 4	TLR4	9q32-q33	A896G	↑ Gramnegative Infektionen ? [1, 29, 53], ↑ Mortalität bei SIRS [17]

ARDS, „acute respiratory distress syndrome“, RDS, „respiratory distress syndrome“, RSV, „respiratory syncytial virus“, SIRS, „septic inflammatory response syndrome“

Antigenpräsentation

Es sind zwei Serumproteine mit hoher Affinität zum LPS bekannt. „Bactericidal/permeability increasing protein“ (BPI) wird von polymorphkernigen Leukozyten produziert, ist zytotoxisch für gramnegative Bakterien und reduziert die LPS-vermittelte Immunantwort [24]. „Lipopolysaccharide binding protein“ (LPB) wird von Hepatozyten sezerniert, bindet an LPS und präsentiert es zellwandständigen Rezeptoren (CD 14), die die zelluläre Inflammationsantwort auslösen [90]. Für beide Proteine sind biallelische Polymorphismen bekannt, die in einer Untersuchung von Hubacek et al. [40] auf ihre Bedeutung für

die Inzidenz und die Mortalität von Sepsis überprüft wurden. Die Frequenz des G-Allels eines T292G-SNPs (→Cys98Gly) des LPB-Gens war bei männlichen Patienten mit Sepsis deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus gehörten alle homozygoten Träger dieses und/oder eines C1306T-SNPs (→Pro436Leu) unabhängig vom Geschlecht zur Gruppe mit letalem Ausgang. Auch wenn aufgrund der geringen Patientenzahl keine Aussagen von statistischer Signifikanz getroffen werden konnten, sind diese Daten doch ein Hinweis auf eine mögliche Assoziation dieser Genotypen mit der Sepsismortalität. Keiner der untersuchten BPI-Polymorphismen [A645G, G545C und PstI (T/C) Poly-

morphismus in Intron 5] hatte einen Einfluss auf Inzidenz oder Mortalität. Barber u. O’Keefe bestritten in einer kürzlich erschienen Studie [7] die Existenz des oben genannten LPB-T292G-SNPs und beschrieben stattdessen einen T291C-SNP, der keinen Einfluss auf die Aminosäuresequenz des Proteins hat. Diese Mutation hatte in der statistischen Analyse keine Bedeutung für eine Sepsisentwicklung oder für den Tod von septischen Patienten in einem traumatologischen Kollektiv.

Signaltransduktion

Eine gewichtige Rolle in der Aktivierung der Immunantwort spielen die „toll-like-

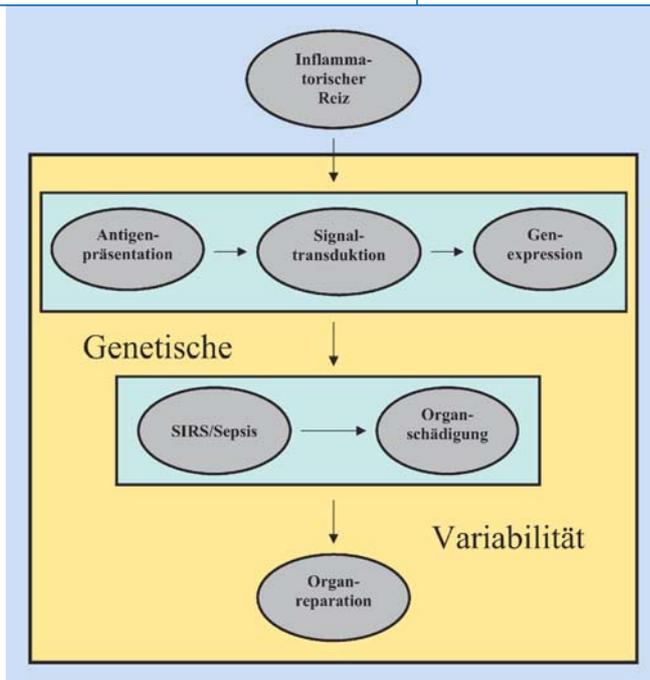


Abb 1 ◀ Einfluss genetischer Variabilität auf die Intensivmedizin

receptors“ (TLR), die im Zusammenspiel mit anderen wandständigen Rezeptorkomponenten wie CD 14 eine Antwort auf bakterielle Reize vermitteln.

TLR 2 reagiert u. a. auf Lipoproteine grampositiver Erreger, wie Borrelien, Treponemen und Staphylokokken. Lorenz et al. [52] konnten bei heterozygoten Trägern eines G2251A-SNP im TLR-2-Gen (\rightarrow Arg753Gly) in vitro keine T-Zell-Aktivierung durch Bakterienpeptide der Spezies *B. burgdorferi* und *T. pallidum* finden. In einer Studie an 91 Patienten mit septischem Schock [52] wurden bei beiden homozygoten Trägern dieses SNPs grampositive Erreger isoliert. Diese Beobachtung kann als Hinweis auf eine mögliche Relevanz dieses SNPs bei der Entwicklung grampositiver Sepsen gewertet werden.

TLR 4 vermittelt eine Immunreaktion auf LPS. 77 chirurgische Intensivpatienten mit einem A896G-SNP des TLR-4-Gens (\rightarrow Asp299Gly, in Verknüpfungsdisequilibrium mit einem weiteren SNP \rightarrow Thr399Ile), die bei Aufnahme auf die Intensivstation mindestens 2 „Systemic-inflammatory-response-syndrome“- (SIRS) Kriterien erfüllt hatten, ein signifikant erhöhtes Risiko (79% vs. 17%) im Verlauf der Behandlung eine gramnegative Infektion zu entwickeln. Für diese Mutationskombination wurde ebenfalls eine Hyporeaktivität auf inhalative Endotoxine nachgewiesen [5]. Es bestand des Weiteren

ein Trend zu einer erhöhten 28-Tage-Mortalität.

Child et al. [17] fanden bei Patienten mit einem SIRS eine erhöhte Mortalität für Träger des 299Gly-Allels sowohl in heterozygoter als auch homozygoter Vererbung.

In einem Kollektiv von 91 Patienten mit septischem Schock trugen 5 Patienten ausschließlich die Asp299Gly-Mutation [53]. Bei allen ließen sich gramnegative Erreger isolieren. Das alleinige Auftreten dieser Mutation könnte also mit einer erhöhten Empfänglichkeit für gramnegativen septischen Schock einhergehen. Diese Ergebnisse konnten in einer Untersuchung an Patienten nach großen viszeralchirurgischen Eingriffen nicht bestätigt werden. Hier war die Asp299Gly-Mutation weder mit der Inzidenz noch mit dem Erreger-typ oder der Mortalität einer Sepsis assoziiert [29]. In dieser Studie wurde jedoch nicht das Vorliegen des Thr399Ile-Polymorphismus überprüft. Möglicherweise liegt hierin ein Grund für die differierenden Ergebnisse.

Eine wesentliche Komponente der TLR-4-vermittelten Immunreaktion auf bakterielle Reize ist der CD-14-Rezeptor. Das T-Allel des C-159T-SNPs im CD-14-Gen geht mit deutlich erhöhten monozytären Syntheseraten für die lösliche Form des Rezeptors, sCD 14, und TNF- α einher [82]. Gibot et al. [36] fanden bei Patienten

im septischen Schock eine signifikant höhere Frequenz des T-Allels im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Mit einer Mortalitätsrate von 71% (26% bei C/C) war der T/T-Genotyp darüber hinaus in der Sepsisgruppe ein unabhängiger Risikofaktor für einen letalen Ausgang.

In einer Untersuchung von Agnese et al. [1] hatte dieser Polymorphismus dagegen weder Einfluss auf die Infektionsinzidenz noch auf die Mortalität bei Patienten mit gramnegativen Infektionen.

Zytokinkaskade

Einer der Schlüsselmediatoren der Sepsis ist TNF- α . Eine Korrelation zwischen Plasma-TNF- α -Konzentrationen und der Mortalität septischer Patienten konnte bereits nachgewiesen werden [21].

Das TNFB2-Allel eines NcoI „restriction fragment length polymorphism“ (RFLP) des TNF- β -Gens an den Positionen 1064–1069 (\rightarrow Asp26Thr) war bei Patienten mit schwerer Sepsis vergesellschaftet mit signifikant erhöhten TNF- α -Konzentrationen und einem größeren Risiko für einen letalen Verlauf [27, 96]. Majetschak et al. fanden für Patienten mit homozygotem Genotyp sowohl für TNFB1 [57] als auch für TNFB2 [56, 57] eine deutlich erhöhte Inzidenz für eine schwere Sepsis nach stumpfem Trauma. Die Konstellation TNFB1/B1 ging zusätzlich mit einer 3fach höheren Mortalität einher. Nach großen abdominalen Eingriffen war der homozygote B2/B2-Genotyp mit einer größeren Inzidenz für septische Komplikationen vergesellschaftet [80].

Das A-Allel des G-308A-SNPs (TNF2) in der Promoterregion des TNF- α -Gens bedingt ebenfalls eine gesteigerte TNF- α -Produktion [111]. Beim möglichen Einfluss dieses Genotyps auf den Verlauf einer Sepsis gibt es jedoch widersprüchliche Daten. Während Stüber et al. [97] keine Assoziation mit dem Überleben bei schwerer Sepsis nachweisen konnten, fanden Mira et al. [65] eine deutlich erhöhte Mortalität bei Trägern des A-Allels mit septischem Schock (71,4% vs. 42,6%). Ähnliche Ergebnisse erzielte eine taiwanische Studie [98] bei Patienten mit schweren chirurgischen Infektionen. Der Genotyp hatte aber keinen Einfluss auf die Entwicklung eines septischen Schocks

oder die Mortalität bei primär nichtseptischen Patienten. Nach stumpfem Trauma korrelierte TNF2 in einer Untersuchung von Majetschak et al. [57] nicht mit der Inzidenz einer schweren Sepsis; dagegen konnten O'Keefe et al. [74] ebenfalls bei Traumapatienten mit diesem Genotyp ein 4fach erhöhtes Sepsisrisiko und einen Trend zu einer höheren Mortalität demonstrieren.

Bei der kombinierten Betrachtung der TNF-Genotypen ergab sich für die Konstellation TNFB2:TNF2 eine negative Korrelation mit der Anfälligkeit für schwere Sepsis nach stumpfem Trauma [57].

Die Zytokine der Il-1-Familie sind weitere wichtige Faktoren der systemischen Inflammationsreaktion. Il-1 α und Il-1 β stehen dabei auf der Seite der proinflammatorischen Mediatoren, während Il-1ra über eine kompetitive Bindung an die Il-1-Rezeptoren I und II die Aktivität dieser Agonisten gegenregulieren kann. Die Gene dieser drei Zytokine befinden sich in unmittelbarer Nachbarschaft auf Chromosom 2 und sind polymorph. So findet sich im Intron 6 des Il-1 α -Gens ein „Variable-number-of-tandem-repeats“- (VNTR-)Polymorphismus von 46 Basenpaaren (bp) [VNTR (46 bp) Intron 6], an Position -511 des Il-1 β -Gens ein AvaI-RFLP und im Gen für Il-1ra ein VNTR (86 bp) Intron 2. In verschiedenen Studien konnte bei septischen Patienten eine erhöhte Frequenz des Il-1ra-RN2-Allels im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden [27, 55]. Fang et al. [27] konnten allerdings keinen Einfluss auf das Überleben in ihrer Patientengruppe nachweisen. In einer Studie von Ma et al. [55] hatten homozygote Träger der Allele Il-1 α A2, Il-1 β B2 und Il-1ra RN2 eine signifikant höhere Mortalitätsrate (70–80%). Individuen mit beliebigen 2 dieser 3 Hochrisikoallele zeigten immer noch eine erhöhte Mortalität zwischen 55% und 65%, die dagegen bei Patienten mit homozygotem Genotyp der Allele A1, B1 oder RN1 nur bei 0–13% lag. Auch eine spanische Untersuchung ergab eine erhöhte Mortalität bei homozygoten Trägern des Merkmals Il-1ra RN2 [6]. Die teilweise konträren Ergebnisse bezüglich der Polymorphismen der Il-1-Familie können z. T. auch durch die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen ethnischen Gruppen der untersuch-

ten Patientenkollektive (deutsch [27] vs. chinesisch [55] vs. spanisch [6]) bedingt sein. Zusammenfassend kommen die beschriebenen Gene aber als mögliche Kandidatengene für die Identifizierung von Hochrisikopatienten in Frage und scheinen in manchen Populationen auch ein Mortalitätsfaktor zu sein.

Il-6 wurde in verschiedenen Untersuchungen als ein prognostischer Marker bei Sepsis identifiziert [15, 45, 76]. Der G-174C-SNP der Promoterregion des Il-6-Gens war in einer Studie von Schlüter et al. [86] bei chirurgischen Intensivpatienten nicht mit erhöhter Sepsisinzidenz assoziiert. In der Subgruppe der Patienten, die im Verlauf eine Sepsis entwickelten, hatten aber homozygote Träger des G-Allels eine deutlich höhere Überlebensrate.

Interferon- (IFN- γ) ist ein multifunktionales Zytokin, das in verschiedene Phasen der Immunantwort modulierend eingreift. So spielt es eine Rolle in der T-Zell-Differenzierung, erhöht die „Human-leukozyte-antigen- (HLA-)DR-Expression“ auf verschiedenen Zelltypen, aktiviert mononukleäre Monozyten und moduliert verschiedene andere Zytokine, wie Il-12 und TNF- α [95]. Ein CA-repeat-Polymorphismus im Intron 1 des IFN- γ -Gens beeinflusst bei Patienten mit schweren Traumata [“injury severity score“ (ISS)>16] die Sepsisinzidenz. Der homozygote Genotyp D/D war mit einer deutlich höheren, der Typ C/C mit einer signifikant niedrigeren Sepsishäufigkeit vergesellschaftet [95].

Auf Seiten der antiinflammatorischen Mediatoren spielt Il-10 eine zentrale Rolle. Lowe et al. [54] bearbeiteten 5 verschiedene Polymorphismen des Il-10-Gens hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Translation von Il-10 und die Mortalität bei Sepsis. Der C-592A-SNP (in Verknüpfungsdisequilibrium mit dem C-819T-SNP) war assoziiert mit einer erhöhten Il-10-Freisetzung nach LPS-Stimulation bei gesunden Probanden (Genotyp C/C) und mit einer verbesserten Überlebensrate bei Intensivpatienten mit oder ohne Sepsis. Der A/A-Genotyp dagegen bedingte eine signifikant erhöhte Mortalität. Alle anderen untersuchten Polymorphismen (G-1082A und 2 (CA)-repeat-Mikrosatelliten an den Positionen -1151 und -3978) beeinflussten weder die Il-10-Freisetzung noch die Mortalität bei septischen Patienten.

Stressproteine

Die „Heat-shock-protein“- (HSP-)70-Familie ist eine der am besten charakterisierten Gruppen von Stressproteinen. Sie bilden einen molekularen Schutzmechanismus der Zellen unter physiologischen und Stressbedingungen, indem sie die Degeneration abnormaler Proteine unterstützen und stressgeschädigte Zellproteine regenerieren. Zwei biallelische Polymorphismen der HSP-70-Gene (HSP 70-HOM NcoI C/T und HSP 70-2 PstI A/G) entfalten über eine reduzierte Gentranskription oder eine veränderte primäre Proteinstruktur möglicherweise einen Einfluss auf die Proteinfunktion. In der bisher einzigen Untersuchung zu diesen Polymorphismen [89] konnten jedoch keine Unterschiede der Allelfrequenzen zwischen schwer septischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen und innerhalb der Sepsisgruppe auch nicht zwischen Überlebenden und Verstorbenen nachgewiesen werden. Es bestand allerdings ein enges Verknüpfungsdisequilibrium zwischen dem Genotyp HSP 70-2 A/A und TNFB2/2 (s. oben), der mit einer erhöhten Sepsisletalität vergesellschaftet ist.

„Acute respiratory distress syndrome“

Kritisch Kranke können eine akute, diffuse Inflammation der Lunge entwickeln, die als „acute lung injury“ (ALI) und im Vollbild als „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) bezeichnet wird. Die Ursachen können dabei vielfältig sein (Pneumonie, Trauma, chirurgische Eingriffe, massive Bluttransfusion, Aspiration, Sepsis).

Experimentelle Daten sprechen für einen Einfluss der Aktivierung des pulmonalen Renin-Angiotensin-Systems (RAS) auf die Pathogenese des ARDS. Als Mechanismen werden dabei eine erhöhte vaskuläre Permeabilität [113, 114], pulmonale Vasokonstriktion [44], Fibroblastenproliferation [16, 59] und erhöhte Apoptoserate von alveolären Epithelzellen [106] diskutiert. Marshall et al. [60] fanden bei 96 ARDS-Patienten eine deutlich höhere Frequenz (46%) des D/D-Genotyps eines Insertions-/Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens im Vergleich

Tabelle 3

Polymorphismen bei spezifischen intensivmedizinischen Erkrankungen

Gen	Gensymbol	Chrom. Locus	Polymorphismus	Klinische Bedeutung
Angiotensin-converting enzyme	ACE	17q23	I/D Intron 16	Meningitisverlauf bei Kindern [38]
Apolipoprotein E	APOE	19q13.2	Allel ε4 Allel ε3	↑ Mortalität bei SAB [72] und SHT [32, 49, 69, 100] besseres neurologisches Ergebnis nach CPR [87]
Fcγ-Rezeptor-IIa	FCGR2A	1q21-q23	Arg131His	Meningitisverlauf [78, 10, 77], kindliche Pneumonie [117]
Fcγ-Rezeptor-IIIa	FCGR3A	1q23	G559A	Meningitisverlauf [78]
Heat shock protein	HSPA1L	6p21.3	C2437T	↑ MODS und Leberversagen bei Polytrauma [89]
Interleukin-6	IL6	7p21	G-174C	Längere Intensiv- und Krankenhausverweildauer nach ACB [13], Nierenversagen bei Kindern mit schweren Infektionen [103]
Interleukin-10	IL10	1q31-q32	G-1082A	↓ Laktatspiegel nach EKZ [84]
Mannose-binding lectin	MBL2	10q11.2-q21	allelische Varianten Codon 52, 54, 57, Exon 1	Kindliche Meningitis [39]
Plasminogenaktivatorinhibitor 1	SERPINE 1	7q21.3-q22	I/D 4G/5G	↑ Septischer Verlauf bei Meningitis [41, 109], ↑ Letalität bei schwerem Trauma [63]
Tumor-Nekrose-Faktor-α	TNF	6p21.3	G-308A	Beatmungsdauer nach ACB [116], Nierenversagen bei septischen Kindern [103], Meningitisverlauf bei Kindern [68]
Tumor-Nekrose-Faktor-β	LTA	6p21.3	NcoI RFLP 1064–1069 Intron 1	↑ Laktatspiegel nach EKZ [84], Beatmungsdauer nach ACB [116]

ACB aortokoronarer Bypass, CPR „cardiopulmonary resuscitation“, EKZ extrakorporale Zirkulation, MODS „multiple organ dysfunction syndrome“, SAB Subarachnoidalblutung, SHT Schädel-Hirn-Trauma

zu 3 Kontrollgruppen mit Patienten mit einer beatmungspflichtigen respiratorischen Insuffizienz, die die ARDS-Kriterien nicht erfüllten, Patienten nach aortokoronaren Bypass- (ACB-)Operationen und gesunden Kontrollpersonen (24–26%). Innerhalb der ARDS-Gruppe war der homozygote Genotyp außerdem mit einer deutlichen höheren Mortalität vergesellschaftet (D/D 54,5%, I/D 27,9%, I/I 11,1%). Aus diesen Daten ergibt sich möglicherweise sogar eine Therapieoption mit ACE-Inhibitoren bei dieser spezifischen Risikogruppe. Studien hierzu liegen derzeit nicht vor.

In derselben Untersuchung erfolgte ebenfalls die Typisierung der Patienten für den G-174C-SNP in der Promoterregion des Il-6-Gens [61]. Das C-Allel hat eine deutlich reduzierte Promoteraktivität des Gens und damit erniedrigte Plasmakonzentrationen von Il-6 zur Folge. In der ARDS-Gruppe und der Grup-

pe mit den beatmungspflichtigen Patienten fand sich eine signifikant geringere Häufigkeit des C-Allels bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden. Es könnte damit ein wichtiger prognostischer Faktor bei kritisch Kranken sein.

Surfactant spielt eine wichtige Rolle in der Herabsetzung der alveolären Oberflächenspannung, aber auch der lokalen Abwehr der Lunge [31]. Es besteht aus verschiedenen Lipiden und Proteinen (Surfactant Proteine SP-A, SP-B, SP-C und SP-D). Lin et al. [51] untersuchten 19 Polymorphismen in den Genen dieser SPs auf einen Zusammenhang mit der Entwicklung eines ARDS. Der homozygote Genotyp eines C1580T-SNPs im SP-B Gen (C/C) zeigte eine signifikant höhere Frequenz bei Patienten mit ARDS infolge einer Pneumonie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, aber auch zu Patienten mit exogen verursachtem ARDS (65,2%

vs. 12,8% vs. 20,7%). Auf Basis dieser Ergebnisse kann das C-Allel dieses SNPs Markerfunktion zur Identifizierung von Risikopatienten einer ARDS-Subgruppe haben.

Bei frühgeborenen Säuglingen kann ein Surfactantmangel zu einem lebensgefährlichen „respiratory distress syndrome“ (RDS) führen. Für SP-A2 sind 6 allelische Varianten bekannt (1A, 1A⁰, 1A¹, 1A², 1A³ und 1A⁴) [31]. Weiße Frühgeborene mit dem Genotyp 1A⁰/1A⁰ waren in einer Untersuchung von Kala et al. [43] mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines RDS behaftet als Kinder mit anderen Genotypen. Diese Assoziation wurde noch verstärkt bei Säuglingen, die zusätzlich einen Dinukleotid-(CA)_n-Insertions-/Deletions-Polymorphismus im Intron 4 [31] des SP-B-Gens aufwiesen. Einen protektiven Effekt gegen eine RDS-Entwicklung schien dagegen der Genotyp 1A¹/1A¹ zu haben.

Organversagen/"multiple organ dysfunction syndrome"

Eine Überdosierung von Paracetamol (>15 g) kann über die Induktion von Lebernekrosen zu einem akuten Leberversagen führen. Die Symptome sind dabei unterschiedlich ausgeprägt von einer isolierten Koagulopathie bis hin zu einem MODS mit schwerer Enzephalopathie, das eine dringliche Lebertransplantation erfordert [58]. Die Entwicklung einer Enzephalopathie wurde dabei mit der Höhe der zirkulierenden TNF- α -Konzentrationen in Verbindung gebracht [83]. Bernal et al. [8] dokumentierten einen protektiven Effekt des homozygoten TNFB₁/B₁-Genotyps (s. oben) hinsichtlich der Schwere der Enzephalopathie bei Patienten mit Paracetamolintoxikation. Sie fanden eine deutliche Überrepräsentation dieses Genotyps bei Patienten, deren schwerste kognitive Einschränkung im Verlauf der Erkrankung Grad 2 nicht überschritt. Da eine drittgradige Enzephalopathie als Intubationstrigger gewertet wurde, hatte diese Beobachtung eine klinische Relevanz.

Gemeinsame Endstrecke bei kritisch Kranken unabhängig von der Ursache der Erkrankung ist ein MODS. Dabei steigt die Mortalität mit der Anzahl der betroffenen Organsysteme. Versagen vier oder mehr Organe, ist die Mortalität 90%, unabhängig von allen therapeutischen Interventionen [18].

Auch bei MODS spielen die Zytokine eine entscheidende Rolle in der Abwehrreaktion des Körpers. Reid et al. [79] untersuchten die Genotypfrequenzen verschiedener Zytokine bei Intensivpatienten mit einem MODS im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Einteilung der verschiedenen Genotypen erfolgte basierend auf In-vitro-Studien in Patienten mit niedriger, intermediärer oder hoher Produktion der betreffenden Mediatoren. Für Il-10 waren die Genotypen mit intermediärer Produktion deutlich häufiger in der MODS-Gruppe, die mit hoher Produktion erheblich seltener. TNF- α -Genotypen, die zu erniedrigter TNF- α -Expression führen, waren in der Patientengruppe seltener, die mit hoher Expression häufiger. Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse bezüglich des TNF- β -Genlocus, der die TNF- α -Produktion ebenfalls steuert. Hier waren es die

Genotypen mit niedriger TNF- α -Produktion, die in der MODS-Population 3-mal häufiger auftraten. Hinsichtlich der Überlebensdauer stellten die Autoren eine verlängerte mediane Überlebenszeit fest bei Patienten mit einer Kombination aus intermediärer Il-10- und TNF- α -Produktion (bedingt durch einen Polymorphismus des TNF- β -Locus). Die Mortalität bei den MODS-Patienten wurde jedoch weder durch einzelne Genotypen noch durch Kombinationen verschiedener Genkonnstellationen beeinflusst.

Genetischer Einfluss auf konkrete Infektionskrankheiten

Mykobakterielle Infektionen

In einer maltesischen Familie, bei der gehäuft letal verlaufende, disseminierte mykobakterielle Infektionen auftraten, ließ sich bei den betroffenen Kindern ein C395A-SNP im IFN- γ -Rezeptor-1- (IFNGR1-)Gen in homozygoter Vererbung nachweisen. Diese Patienten exprimieren keinen zellulären IFNGR1 auf Makrophagen, der essenziell für die IFN- γ -Bindung und Signaltransduktion ist. In der Folge kommt es zu einer stark verminderten TNF- α -Ausschüttung und einer gestörten Antigenpräsentation im Rahmen von mykobakteriellen Infektionen [71].

Ebenfalls eine stark reduzierte zelluläre Reaktion auf IFN- γ zeigen Individuen mit 2 verschiedenen Deletionspolymorphismen im Bereich des IFNGR1-Gens. Patienten mit heterozygotem Genotyp für die Mutationen 818del4 oder 818delT (zusammengefasst bezeichnet als 818del) entwickelten infektiöse Krankheitsbilder nach Kontakt mit normalerweise kaum pathogenen Mykobakterienstämmen, wie z. B. *M. avium*, oder dem als Impfstoff verwendeten, attenuierten Bacille-Calmette-Guerin [42].

In einer britischen Studie [110] an indischen Einwanderern mit einer auffällig hohen Tuberkuloseinzidenz fiel eine höhere Frequenz des Haplotyps Il-1raRN2/Il-1 β (3953)A1 bei Patienten mit pulmonaler im Vergleich zu Patienten mit extrapulmonaler Manifestation auf. Bei diesem Genotyp besteht ein proinflammatorisches Ungleichgewicht dieser Schlüsselzytokine der Abwehrreaktion auf mykobakterielle Reize.

Pneumonie

Ambulant erworbene Pneumonien können bei komplizierten Verläufen mit respiratorischer Insuffizienz oder septischem Schock eine Intensivtherapie erforderlich machen. Auch bei Pneumonien spielt TNF- α als zentrales proinflammatorisches Zytokin eine wichtige Rolle in der Vermittlung der Entzündungsreaktion.

G→A-SNPs an den Positionen 250 des TNF- β -Gens [64] sowie -308 [9] und -238 [112] in der TNF- α -Promoterregion haben Einfluss auf die TNF- α -Sekretion nach inflammatorischen Reizen; hierbei konnten erhöhte Konzentrationen für die jeweiligen A-Allele nachgewiesen werden. In einer Untersuchung von Waterer et al. [107] wurde eine Assoziation zwischen dem homozygoten 250-A/A-Genotyp und der Entwicklung eines septischen Schocks bei ambulant erworbener Pneumonie gefunden. Derselbe Zusammenhang ergab sich für den 250A:-308G-Haplotyp. Das niedrigste Risiko für einen septischen Schock hatten Patienten mit dem niedrigsekretorischen 250G:-308G-Haplotyp. Der heterozygote -238-G/A-Genotyp ist darüber hinaus ein unabhängiger Risikofaktor für Mortalität ambulant erworbener Pneumonien [112].

Im Rahmen der Immunantwort auf entzündliche Reize werden neben pro- auch antiinflammatorische Zytokine, wie Il-10, produziert. Das G-Allel des G-1082A-Il-10-SNPs korreliert mit erhöhten Il-10-Serumkonzentrationen. Bei 93 Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie stieg in einer Studie von Gallagher et al. [34] die Frequenz des G-Allels mit zunehmender Schwere der Erkrankung, definiert anhand des SIRS-Scores [34]. Patienten mit letalem Ausgang der Pneumonie waren ebenfalls signifikant häufiger G-Träger als die Überlebenden.

Die Elimination von Pneumokokken aus dem Blut ist im Wesentlichen abhängig von der Phagozytose IgG-opsonierter Bakterien durch polymorphkernige Leukozyten. Die Bindung erfolgt dabei über den sog. Fc γ -Rezeptor- (Fc γ R-)IIa, der in seiner Aminosäuresequenz funktionell durch einen SNP im Exon 4 verändert wird (Arg131His). Die Argininvariante an Position 131 bindet dabei die Fc-Region des IgG wesentlich schlechter. In einer Untersuchung von Yee et al. [115] war folge-

richtig die Frequenz für den homozygoten 131Arg/Arg-Genotyp bei Patienten mit bakteriämischer Pneumokokkenpneumonie signifikant höher als bei einer gesunden Kontrollpopulation und einer Gruppe nichtbakteriämischer Patienten. Ebenso fand sich in einer Gruppe von 63 Kindern (Alter 1 Monat bis 10 Jahre) mit schwerer, septischer *Streptococcus-pneumoniae*-Infektion der homozygote Arg-Genotyp mit deutlich höherer Frequenz als bei gesunden Blutspendern [117].

Es scheint also eine Korrelation mit der Schwere des Verlaufes einer Pneumonie vorzuliegen.

Mit fortschreitendem Alter steigt die Inzidenz ambulant erworbener Pneumonien. Ein möglicher Mechanismus ist eine altersabhängige Reduktion des Hustenreflexes [70], die zu einer erhöhten Häufigkeit von Aspirationsereignissen führt. „Angiotensin-converting enzyme“ (ACE) hat möglicherweise einen Einfluss auf den Hustenreflex, da es neben der Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II auch die protussiven Peptide Substanz P und Bradykinin metabolisiert [66]. Verschiedene Untersuchungen [4, 73, 91, 101] konnten folgerichtig nachweisen, dass eine Therapie mit ACE-Inhibitoren mit einer reduzierten Inzidenz von Pneumonien, insbesondere bei älteren Patienten, einhergeht. Rigat et al. [81] identifizierten einen Insertions-/Deletions- (I/D-) Polymorphismus im Intron 16 des ACE-Gens, der die Plasma-ACE-Konzentrationen beeinflusst (höhere Konzentration bei D-Trägern). Für das D-Allel fanden sich Assoziationen mit verschiedenen kardiovaskulären und renalen Erkrankungen, wie Myokardinfarkt, Hypertension, IgA-Nephropathie oder diabetischer Nephropathie [14]. Bei 939 Patienten im Alter über 65 Jahren ging das D-Allel mit einem deutlich erhöhten Risiko für nichtnosokomiale Pneumonien einher. D-Homozygote hatten im Vergleich zu Heterozygoten nochmals ein höheres Risiko für einen tödlichen Ausgang der Pneumonie [67].

Atemwegsinfektionen mit dem „respiratory syncytial virus“ (RSV) sind häufig bei Säuglingen und Kleinkindern und verlaufen in der Regel selbstlimitierend [23]. In einer Subgruppe können sich jedoch Komplikationen, wie Otitis media und Pneumonie, entwickeln. Gentile et al. [35]

fanden einen schwereren Befall der tiefen Atemwege (beurteilt nach dem „standardized respiratory scoring system“) sowie eine signifikant längere Intensivbehandlungszeit bei Kindern (Alter 10–191 Tage post partum) mit RSV-Infektionen, die Träger des T-Allels eines A874T-SNPs im IFN- γ -Gen waren.

Zusammenfassend stellen inflammatorische Krankheitsbilder in der Intensivmedizin ein weites Problemfeld dar. Verschiedenste Faktoren in der komplexen Antwort des Immunsystems auf entzündliche Reize (Antigenpräsentation, Signaltransduktion, Zytokinkaskade) haben polymorphe Gene. In zahlreichen Genassoziationsstudien wurden, teils auch widersprüchliche, Ergebnisse bezüglich Inzidenz, Verlauf und Mortalität von Infektionskrankungen erzielt. Bei Patienten mit MODS scheint es Unterschiede in der Allelfrequenz verschiedener Zytokingene im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen zu geben. Untersuchungen, die diese Erkenntnisse in konkrete therapeutische Konsequenzen umsetzen, stehen z. Z. noch aus. Bezüglich einer verbesserten Risikostratifizierung des einzelnen Patienten könnten die vorhandenen Daten aber durchaus wertvolle Hilfestellung leisten.

Genetische Polymorphismen bei spezifischen intensivmedizinischen Erkrankungen (Tabelle 3)

Neurologische/neurochirurgische Intensivmedizin

Meningitis

Erste Hinweise auf einen genetischen Einfluss auf den Verlauf von Meningokokkenmeningitiden lieferten Westendorp et al. [108]. Sie untersuchten Verwandte ersten Grades von Individuen, die an einer Meningitis, hervorgerufen durch *Neisseria meningitidis*, erkrankt waren, und kategorisierten die Familien nach In-vitro-Endotoxin-Stimulation in Patienten mit hoher oder niedriger Produktion für TNF- α und Il-10. Familien mit niedriger TNF- α -Produktion hatten ein ca. 10fach erhöhtes Risiko für einen letalen Krankheitsverlauf, Familien mit hoher Il-10 Produktion ein ca. 20fach erhöhtes, solche mit beiden Merkmalen ein noch höheres.

Analog hatten in einer Untersuchung von Nadel et al. [68] Kinder mit dem hoch sekretorischen TNF- α -308A-Allel ein 2,5fach erhöhtes Risiko für einen letalen Ausgang und deutlich schwerere Krankheitsverläufe bei Infektionen mit *N. meningitidis*.

Ein Hauptkennzeichen eines durch Meningokokken hervorgerufenen septischen Schocks sind intravaskuläre Fibrinablagerungen und die Formation von Mikrothromben in verschiedenen Organen. Die Inhibition der Fibrinolyse durch PAI-1 kann dabei zu einem prokoagulatorischen Status führen. Das 4G-Allel des I/D- (4G/5G-) Polymorphismus des PAI-1-Gens (s. oben) wurde mit erhöhten PAI-1-Plasmakonzentrationen in Verbindung gebracht [25]. In einer Studie, die erneut mit Patienten und erstgradigen Verwandten von Patienten durchgeführt wurde, fand sich ein 5- bis 6fach erhöhtes Risiko, nach Infektion mit Meningokokken einen septischen Schock zu erleiden, bei Patienten, die entweder selbst oder deren Angehörige den Genotyp 4G/4G aufwiesen [109]. Der Polymorphismus hatte dagegen keinen Einfluss auf die Letalität der Krankheit.

Kinder und Jugendliche mit dem homozygoten 4G/4G-Genotyp des PAI-1-Gens entwickelten ebenfalls häufiger einen septischen Verlauf als 5G-Träger. In dieser Patientengruppe bestand auch eine 2fach erhöhte Letalität [41].

Eine erhöhte lokale RAS-Aktivität verstärkt die proinflammatorische Antwort des betroffenen Gewebes [19, 20, 37]. Kinder mit dem hoch sekretorischen D/D-ACE-Genotyp hatten bei einer meningitischen Erkrankung einen signifikant schlechteren „Glasgow meningococcal septicaemia prognostic score“ (GMSPS) [92], einen erhöhten Bedarf an inotroper Kreislaufunterstützung und mechanischer Ventilation sowie eine längere Verweildauer auf der pädiatrischen Intensivstation. Die Letalität der Erkrankung was außerdem deutlich höher als bei Trägern eines I-Allels [38].

Die Antikörper vermittelte, zelluläre Immunität gegen *N. meningitidis* wird über multiple leukozytäre Fc γ R-Subklassen vermittelt. Fc γ RIIa (CD32) wird auf allen Leukozyten der myeloischen Reihe exprimiert und wird in seiner Aminosäu-

resequenz durch einen SNP im Exon 4 verändert (Arg131His; s. oben). FcγRIIIa findet sich auf „Natural-killer-Zellen“ und Monozyten/Makrophagen. In seinem Gen bewirkt ein G559A-SNP eine Val158Phe-Substitution. Nur auf Neutrophilen befindet sich FcγRIIIb (CD16). Der „Neutrophil-antigen- (NA-) Polymorphismus“ hat einen Austausch von 4 Aminosäuren des Rezeptors zur Folge [78]. Die Affinität der verschiedenen Genprodukte zu Immunglobulin- (Ig)-G-opsonierten Bakterien ist unterschiedlich. Van der Pol et al. [78] untersuchten den Einfluss der beschriebenen Polymorphismen auf die Inzidenz und den Krankheitsverlauf bei N.-meningitidis-Infektionen. Patienten, die meningitische Symptome entwickelten, hatten eine höhere Frequenz für das FcγIIa-Arg131-Allel, solche mit Sepsis eine höhere für FcγIIa-His131.

Im Gegensatz dazu dokumentierten Bredius et al. [10] in einer kleinen, retrospektiven Serie von 25 Kindern (Alter 0,8–15 Jahre), die einen meningitischen septischen Schock überlebten, eine erhöhte Frequenz des homozygoten Arg131-Genotyps im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Relevanz dieser Ergebnisse muss allerdings relativiert werden, da die Studie keine Patienten mit letalem Ausgang dieses Krankheitsbildes einschloss, und sich daher bei Berücksichtigung dieser Patientengruppe ein anderes Bild hinsichtlich der Inzidenz und der Mortalität ergeben könnte.

Die Allelhäufigkeit von FcγIIIa-Val158 war bei Angehörigen meningitischer Individuen höher als bei septischen [78]. Die Genotypkombinationen FcγRIIa-Arg/Arg131-FcγRIIIb-NA2/2, FcγRIIa-Arg/Arg131-FcγRIIIa-Phe/Phe158 und FcγRIIa-Arg/Arg131-FcγRIIIa-Phe/Phe158-FcγRIIIb-NA2/2 waren sowohl bei Patienten als auch bei Angehörigen ersten Grades von Patienten überrepräsentiert. Diese Genotypen scheinen einen Risikofaktor für meningitische Infektionen darzustellen. Platonov et al. [77] fanden bei Patienten mit dem homozygoten FcγRIIa-Arg/Arg131-Genotyp signifikant schwerere Meningitisverläufe als bei Trägern des His-Allels.

Als weiterer Kontrollmechanismus der Meningokokkenelimination spielt das Komplementsystem eine kritische Rolle. Individuen mit einem Mangel an termina-

len Komplementkomponenten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, rezidivierende meningitische Infektionen zu erleiden, unabhängig von der Präsenz spezifischer Antikörper [30]. Die angeborene Komplementaktivierung erfolgt über „mannose-binding lectin“ (MBL), ein kalziumabhängiges Plasmalektin, das an Zuckermoleküle der mikrobiellen Oberfläche bindet [102]. Kinder mit einem MBL-Mangel haben ein 2fach erhöhtes Risiko, akute Infektionen des Respirationstraktes zu entwickeln [46]. Es wurden 3 allelische Varianten in den Codons 52, 54 und 57 von Exon 1 des MBL-Gens beschrieben, die strukturell unterschiedliche Proteinprodukte kodieren [39]. Hibberd et al. [39] konnten eine erhöhte Frequenz sowohl homozygoter als auch heterozygoter Genotypen dieser Mutationen bei Kindern mit Meningitis feststellen. Dies deutet auf eine erhöhte Anfälligkeit für diese Erkrankung hin.

Subarachnoidalblutung

Subarachnoidale Blutungen (SAB) aufgrund von Aneurysmarupturen sind eine wichtige Ursache für neurologische Schäden und für den Tod der betroffenen Patienten. Prädiktive Faktoren, wie der klinische Zustand des Patienten bei Aufnahme in der Klinik (klassifiziert nach Hunt u. Hess), der Schweregrad der Blutung basierend auf der CT-Diagnostik (nach Fischer), die Ausprägung einer verzögerten, spastischen Ischämie und das Auftreten möglicher chirurgischer Komplikationen, lassen trotzdem eine große Variationsbreite in der Genesung des einzelnen Patienten erkennen. Apolipoprotein E (APOE) ist als Träger von Cholesterin, Cholesterinestern und anderen Lipiden im Nervensystem eine essentielle Komponente der nervalen Regeneration. Im APOE-Gen treten aufgrund von 2 SNPs 3 Allele beim Menschen regelhaft auf ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$). Das $\epsilon 4$ -Allel wurde mit verschiedenen neurologischen Konditionen, wie z. B. Morbus Alzheimer [85], ischämischen Insulten [93] und neurologischen Defiziten nach EKZ [99], in Verbindung gebracht. Niskakangas et al. [72] fanden für SAB-Patienten mit dem $\epsilon 4$ -Allel ein ca. 7fach erhöhtes Risiko, einen ungünstigen Verlauf (schwere neurologische Defizite, vegetatives Koma, Tod) zu erleiden, als für Patienten mit den übrigen Genotypen.

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

54 x 240 mm)

Schädel-Hirn-Trauma

Auch nach einem SHT hatten Verletzte mit einem $\epsilon 4$ -Allel ein schlechteres neurologisches Ergebnis nach 6 Monaten [49, 100]. Bei dieser Patientengruppe war der neurologische Status (Glasgow coma scale) auch unmittelbar nach dem Trauma schlechter, obwohl es sich um jüngere Individuen handelte und weniger fokale Massenläsionen im initialen CCT vorlagen, was normalerweise einen günstigeren Verlauf erwarten lässt [100]. In einer Arbeit derselben Forschungsgruppe wurde das APOE- $\epsilon 4$ -Allel auch als unabhängiger Risikofaktor für die Größe eines intrakraniellen Hämatoms nach Korrektur verschiedener Variablen, wie Unfallmechanismus und Schwere der Verletzung, identifiziert [49]. Das relative Risiko für eine mehr als 7-tägige Bewusstlosigkeit nach traumatischer Hirnverletzung betrug bei Trägern des $\epsilon 4$ -Allels 5,7, das für ein ungünstiges neurologisches Ergebnis nach 6 Monaten sogar 13,9 [32]. Patienten mit diesem APOE-Merkmal gelangten nach prolongiertem posttraumatischem Koma weniger häufig wieder zu Bewusstsein als Individuen mit den anderen Genotypen [94]. In einer südafrikanischen Studie dagegen konnten Nathoo et al. [69] bei schwarzen Individuen mit SHT keinen statistisch signifikanten Einfluss des $\epsilon 4$ -Allels auf den neurologischen Verlauf feststellen. Ein Trend zu einem schlechteren Ergebnis war jedoch ebenfalls vorhanden. Möglicherweise spielt bei diesen unterschiedlichen Daten die Zugehörigkeit zu verschiedenen ethnischen Gruppen (schwarz vs. kaukasisch) eine entscheidende Rolle.

Der am häufigsten auftretende homozygote Genotyp $\epsilon 3/3$ (ca. 60%) geht offensichtlich mit dem besten neuroregenerativen Potenzial einher [87]. Patienten mit diesem Genotyp hatten nach kardiopulmonaler Wiederbelebung aufgrund kardialer oder pulmonaler Ereignisse eine deutlich höhere Überlebensrate als Träger der beiden anderen Allele $\epsilon 2$ und $\epsilon 4$ (64% vs. 33%). Die Überlebenden mit der protektiven $\epsilon 3/3$ -Konstellation hatten weiterhin deutlich bessere neurologische Ergebnisse als andere Patienten (beurteilt anhand der „cerebral performance categories“) [87].

Im Bereich der neurologischen/neurochirurgischen Intensivmedizin kristallisieren sich 2 wesentliche Teilgebiete heraus, die unter einem genetischen Einfluss stehen. Bei Infektionen durch *N. meningitidis* gibt es verschiedene Polymorphismen, die eine deutliche Assoziation mit dem Verlauf und auch der Mortalität der Erkrankung zeigen.

Das neuroregenerative APOE war in der Vergangenheit schon mit verschiedenen neurologischen Konditionen in Verbindung gebracht worden und zeigte auch im Bereich der traumatischen und nichttraumatischen Hirnschädigung einen beeindruckenden Einfluss auf die Mortalität der betroffenen Patienten.

Kardiochirurgische Intensivmedizin

Kardiochirurgische Eingriffe unter Einsatz der EKZ rufen durch Kontaktaktivierung des Blutes und ein Ischämieperfusionsgeschehen eine systemische Inflamationsreaktion im Sinne eines SIRS aus. Als Ausdruck dieser Reaktion kann sich bei einem Überwiegen der proinflammatorischen Komponenten postoperativ eine Laktacidose entwickeln. Ryan et al. [84] fanden signifikant höhere Laktatspiegel bei Patienten mit dem TNFB1/1-Genotyp (s. oben), niedrigere dagegen bei denen, die homozygot für das Il-10-1082G-Allel waren. Vor dem Hintergrund, dass TNFB1 mit einer erhöhten Produktion des proinflammatorischen TNF- α und Il-10-1082G mit einer erhöhten Produktion des antiinflammatorischen Il-10 verbunden sind, überraschen diese Beobachtungen keineswegs. Die Studie war jedoch nicht ausreichend groß, um Aussagen über einen Einfluss der Polymorphismen auf Morbidität und Mortalität zu machen.

Auch die systemische Il-6-Konzentration steigt im Rahmen des SIRS nach EKZ. Patienten mit homozygotem Genotyp für das Il-6-174G-Allel (s. oben) entwickelten nach elektiven ACB-Operationen perioperativ höhere Il-6-Plasmakonzentrationen als C-Allel-Träger und hatten signifikant längere Intensiv- und Krankenhausverweildauern [13].

Eine Mutation des Gerinnungsfaktors V (Faktor V Leiden) stellt eine prokoagulatorische Kondition mit erhöhtem Thromboserisiko dar (s. oben). Intensiv-

patienten nach herzchirurgischen Eingriffen unter Anwendung der EKZ mit heterozygotem Genotyp für Faktor V Leiden wiesen im Vergleich zum Normalkollektiv postoperativ signifikant geringere Blutverluste auf; hierbei bestanden keine statistischen Unterschiede in der Anzahl der benötigten Transfusionen [22].

Prolongierte Beatmung kann nach kardiochirurgischen Eingriffen ein intensivmedizinisches Problem darstellen. Bei 400 Patienten nach ACB-Eingriffen war bei Trägern des Haplotyps TNFB1/TNF- α -308G das relative Risiko für die Notwendigkeit einer prolongierten Beatmung 5,0. Für die homozygoten Genotypen TNFB2/2 und TNF- α -308A/A dagegen ergaben sich im Durchschnitt kürzere Beatmungszeiten [116].

Auch in der kardiochirurgischen Intensivmedizin gibt es erste Hinweise darauf, dass die Rate der perioperativen Komplikationen nach Eingriffen unter Einsatz der EKZ u. a. unter genetischem Einfluss steht.

Pädiatrische Intensivmedizin

Polymorphismen mit Bedeutung für die pädiatrische Intensivmedizin wurden an entsprechender Stelle bei den jeweiligen Krankheitsbildern erwähnt.

Hier sei noch auf eine Studie von Treszl et al. [103] hingewiesen, die Zytokinpolymorphismen bei Frühgeborenen mit Geburtsgewichten unter 1500 g und ihre Bedeutung für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens untersuchten. Die Haplotypen TNF- α -308 AG/Il-6 -174 GC und AG/CC waren signifikant häufiger bei den Kindern, die ein Nierenversagen entwickelten, und können als unabhängiger Risikofaktor für diese Komplikation bei schweren systemischen Infektionen gewertet werden. Die Genotypen hatten jedoch keinen Einfluss auf den Verlauf oder die Schwere des Nierenversagens.

Traumatologische Intensivmedizin

Unmittelbar nach traumatischen Ereignissen steigt die PAI-1-Konzentration und führt zu einer Imbalance des fibrinolytischen Systems. Für Patienten mit dem 4G-Allel des I/D- (4G/5G-)Polymorphismus des PAI-1-Gens wurden erhöhte Basiskonzentrationen

für PAI-1 nachgewiesen (s. oben). In einer Untersuchung von Menges et al. [63] war der homozygote 4G/4G-Genotyp bei schwersttraumatisierten Patienten mit erhöhten PAI-1-, IL-1- und TNF- α -Konzentrationen assoziiert. Des Weiteren hatten diese Patienten eine signifikant höhere Letalität (58% vs. 28% bei 4G/5G vs. 15% bei 5G/5G).

HSPs sind Koinduktoren der nonspezifischen proinflammatorischen Antwort nach schweren Traumata. Die Subgruppe der 70-kd-Proteine wird von 3 Genen kodiert (HSPA1A, HSPA1B und HSPA1L), von denen 2 polymorph sind. Schröder et al. [88] untersuchten den Einfluss der HSPA1B-G1538A- und HSPA1L-C2437T-SNPs auf die Zytokinantwort und den klinischen Verlauf bei polytraumatisierten Patienten. Der heterozygote A/G-Genotyp des HSPA1B-SNPs war im Vergleich zum G/G-Genotyp mit einer signifikant höheren TNF- α -Antwort in der Spätphase (Tage 2 und 5 nach Trauma) und einer deutlich stärkeren, frühen IL-6-Produktion (30 min nach Aufnahme und während der operativen Akutversorgung) assoziiert. Der HSPA1L-C/T-Genotyp zeigte eine stärkere späte IL-6-Reaktion (6 h postoperativ, Tage 2 und 5) als die Konstellation TT. Des Weiteren war bei diesen Patienten (HSPA1L C/T) das Risiko, ein MODS zu entwickeln, 3fach erhöht, das für ein akutes Leberversagen sogar um den Faktor 4,6.

Die Reaktion des Körpers auf ein schweres Trauma schließt eine Aktivierung des Zytokinsystems ein, für das diverse genetische Polymorphismen bekannt sind (s. oben). Für einige dieser Inflammationsparameter zeigen die vorhandenen Studien eine mögliche Veränderung der Mortalität schwerstverletzter Patienten.

Fazit für die Praxis

Eine zunehmende Fülle an Veröffentlichungen befasst sich mit dem Einfluss genetischer Variabilität auf den perioperativen [118] und intensivmedizinischen Verlauf verschiedenster Krankheitsbilder. Die vorliegende Arbeit bietet einen Überblick über die derzeit verfügbare Literatur mit intensivmedizinischer Relevanz.

Alle beschriebenen Polymorphismen implizieren keine Kausalität, sondern sind lediglich assoziiert mit dem jeweiligen Phänotyp. Die tatsächlich verursachenden Gene werden

möglicherweise im Rahmen von Haplotypkonstellationen gemeinsam mit den Markerpolymorphismen vererbt. Eindeutige Aussagen hierüber sind jedoch in Genassoziationsstudien nicht möglich. Des Weiteren sind die Mutationen jeweils nur eine Komponente in einem multifaktoriellen Geschehen, das letztlich zur Ausprägung und zur Mortalität des Krankheitsbildes beiträgt.

Auch wenn bis dato viele Ergebnisse noch keine direkte Relevanz in unserer täglichen klinischen Praxis haben, so kann man doch für die Zukunft vielfältige Auswirkungen sehen. Mit der kompletten Entschlüsselung des menschlichen Genoms ergeben sich weit reichende Möglichkeiten für eine Risikostratifizierung, die zur Identifikation von Hochrisikopatienten führen wird. In der Folge wird es möglich sein, bei knapper werdenden Ressourcen, aufwändige prophylaktische Maßnahmen selektiv den Patienten zukommen zu lassen, die den höchsten Benefit daraus ziehen. Die Vielzahl möglicher gesellschaftlicher Implikationen ist derzeit kaum zu überblicken. Mit den Erkenntnissen der Pharmakogenetik könnten weiterhin Therapieregime exakt auf die genetischen Erfordernisse des einzelnen Patienten zugeschnitten werden; dies sollte einen effektiveren Einsatz von Pharmaka ermöglichen. Auch die noch in den Anfängen befindliche Gentherapie im Sinne der Elimination von risikobehafteten Genkonstellationen birgt ein großes Potenzial zur Verbesserung unserer intensivmedizinischen Bemühungen.

Korrespondierender Autor

Dr. S. Ziegeler

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes,
66421 Homburg/Saar
E-Mail: aiszie@uniklinik-saarland.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Agnese DM, Calvano JE, Hahm SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, Lowry SF (2002) Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis* 186:1522–1525
2. Alberti C, Bruin-Buisson C, Burchardi H et al. (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108–121

3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
4. Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y (1998) ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet* 352:1937–1938
5. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC et al. (2000) TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 25:187–191
6. Arnalich F, Lopez-Maderuelo D, Codoceo R et al. (2002) Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality with severe sepsis. *Clin Exp Immunol* 127:331–336
7. Barber RC, O'Keefe GE (2003) Characterization of a single nucleotide polymorphism in the lipopolysaccharide binding protein and its association with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1316–1320
8. Bernal W, Donaldson P, Underhill J, Wendon J, Williams R (1998) Tumor necrosis factor genomic polymorphism and outcome of acetaminophen (paracetamol)-induced acute liver failure. *J Hepatol* 29:53–59
9. Bouma G, Crusius JBA, Oudkerk Pool M et al. (1996) Secretion of tumour necrosis factor α and lymphotoxin α in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles: relevance for inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 43:456–463
10. Bredius RGM, Derkx BHF, Fijen CAP et al. (1994) Fc γ receptor IIa (CD 32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children. *J Infect Dis* 170:848–853
11. Brinkmann U, Roots I, Eichelbaum M (2001) Pharmacogenetics of the human drug-transporter gene MDR1: impact of polymorphisms on pharmacotherapy. *Drug Discov Today* 6:835–839
12. Bundesärztekammer (2003) Richtlinien zur prädiagnostischen genetischen Diagnostik. *Dtsch Arztebl* 19:B1085–1093
13. Burzotta F, Iacoviello L, Castelnuovo A di et al. (2001) Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. *Am J Cardiol* 88:1125–1128
14. Butler R (2000) The DD-ACE genotype and cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 1:153–167
15. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP (1991) High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis. Prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 91:23–29
16. Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, Clark JG (1997) Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury: pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 156:840–845
17. Child NJA, Yang IA, Pulletz MCK, Courcy-Golder K de, Andrews AL, Pappachan VJ, Holloway JW (2003) Polymorphisms in toll-like receptor 4 and the systemic inflammatory response syndrome. *Biochem Soc Trans* 31:652–653
18. Cohen J (2002) The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420:885–891
19. Constantinescu CS, Ventura E, Hilliard B, Rostami A (1995) Effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 17:471–491
20. Constantinescu CS, Goodman DB, Ventura ES (1998) Captopril and Lisinopril suppress production of interleukin-12 in human peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Lett* 62:25–31
21. Dofferhoff ASM, Bom VJJ, Devrieshospers HG et al. (1992) Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen-activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 20:185–192

22. Donahue BS, Gailani D, Higgins M, Drinkwater DC, George AL (2003) Factor V Leiden protects against blood loss and transfusion after cardiac surgery. *Circulation* 107:1003–1008
23. Eigen H (1999) The RSV-asthma link: the emerging story. *J Pediatr* 135:1
24. Elsbach P, Weiss J (1998) Role of the bactericidal permeability-increasing protein in host defence. *Curr Opin Immunol* 10:45–49
25. Eriksson P, Kallin B, Hoofst FM van't, Bavenholm P, Hamsten A (1995) Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:1851–1855
26. Evans WE, McLeod HL (2003) Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 348:538–549
27. Fang XM, Schröder S, Hoeft A, Stüber F (1999) Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. *Crit Care Med* 27:1330–1334
28. Ferrer-Antunes C, Maat M de, Palmairo A, Pimentel J, Fernandes V (1998) Association between polymorphisms in the fibrinogen α - and β -genes on the post-trauma fibrinogen increase. *Thromb Res* 92:207–212
29. Feterowski C, Emmanuilidis K, Miethke T et al. (2003) Effects of functional toll-like receptor-4 mutations on the immune response to human and experimental sepsis. *Immunology* 109:426–431
30. Figueroa JE, Densen P (1991) Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4:359–395
31. Floros J, Kala P (1998) Surfactant proteins: molecular genetics of neonatal pulmonary diseases. *Annu Rev Physiol* 60:365–384
32. Friedman G, Fromm P, Szabon L et al. (1999) Apolipoprotein E- ϵ 4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury. *Neurology* 52:244–248
33. Furihata K, Nugent DJ, Kunicick T (2002) Influence of platelet collagen receptor polymorphisms on risk for arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 126:305–309
34. Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, Bella A, Greene CM, McElvaney NG, O'Neill SJ (2003) Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 58:154–156
35. Gentile DA, Doyle WJ, Zeevi A, Howe-Adams J, Kapadia S, Trecki J, Skoner DP (2003) Cytokine gene polymorphisms moderate illness severity in infants with respiratory syncytial virus infection. *Hum Immunol* 64:338–344
36. Gibot S, Cariou A, Drouet L, Rossignol M, Ripoll L (2002) Association between a genomic polymorphism within the CD 14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Crit Care Med* 30:969–973
37. Guba M, Steinbauer M, Buchner M, Frolich D, Farkas S, Jauch KW, Anthuber M (2000) Differential effects of short term ACR- and AT1-receptor inhibition on post-ischaemic injury and leukocyte adherence in vivo and in vitro. *Shock* 13:190–196
38. Harding D, Baines PB, Brull D et al. (2002) Severity of meningococcal disease in children and the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1103–1106
39. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M, Meningococcal Research Group (1999) Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet* 353:1049–1053
40. Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D et al. (2001) Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genomic predisposition to sepsis. *Crit Care Med* 29:557–561
41. Jacobsen P, Rossing K, Rossing P et al. (1998) Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 53:1002–1006
42. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammas D et al. (1999) A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nat Genet* 21:370–378
43. Kala P, Have T ten, Nielsen H, Dunn M, Floros J (1998) Association of pulmonary surfactant protein A (SP-A) gene and respiratory distress syndrome: interaction with SP-B. *Pediatr Res* 43:169–177
44. Kiely DG, Cargill RI, Wheelon NM, Coutie WJ, Lipworth BJ (1997) Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res* 33:201–208
45. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818–829
46. Koch A, Melbye M, Sorensen P et al. (2001) Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 285:1316–1321
47. Kottke-Merchant K (2002) Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 126:295–304
48. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwiderman AH et al. (1998) The role of a common variant of the cholesterol ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 338:86–93
49. Liaquat I, Dunn LT, Nicoll JAR, Teasdale GM, Norrie JD (2002) Effect of apolipoprotein E genotype on hematoma volume after trauma. *J Neurosurg* 96:90–96
50. Liggett SB (2000) Beta(2)-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med* 161:5197–201
51. Lin Z, Pearson C, Chinchilli V, Pietschmann SM, Luo J, Pison U, Floros J (2000) Polymorphisms of human SP-A, SP-B and SP-D genes: association of SP-B Thr131Ile with ARDS. *Clin Genet* 58:181–191
52. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA (2000) A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun* 11:6398–6401
53. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA (2002) Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 162:1028–1032
54. Lowe PR, Galley HF, Abdel-Fattah A, Webster NR (2003) Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med* 31:34–38
55. Ma P, Chen D, Pan J, Du B (2002) Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. *Crit Care Med* 30:1046–1050
56. Majetschak M, Flohe S, Obertacke U et al. (1999) Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann Surg* 230:207–214
57. Majetschak M, Obertacke U, Schade FU, Bardenheuer M, Voggenreiter G, Bloemcke B, Heesen M (2002) Tumor necrosis factor gene polymorphisms, leukocyte function, and sepsis susceptibility in blunt trauma patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 11:1205–1211
58. Makin A, Wendon J, Williams R (1995) A 7 year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology* 109:1907–1916
59. Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ (2000) Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the UK. *Thorax* 55:143–146
60. Marshall RP, Webb S, Bellan GJ et al. (2002) Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 166:646–650
61. Marshall RP, Webb S, Hill MR, Humphries SE, Laurent GJ (2002) Genetic polymorphisms associated with susceptibility and outcome in ARDS. *Chest* 121:685–695
62. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM (1998) High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 338:1793–1797
63. Menges T, Hermans PWM, Little SG et al. (2001) Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet* 357:1096–1097
64. Messer G, Spengler U, Jung MC et al. (1991) Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: an NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF- β gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF- β production. *J Exp Med* 173:209–219
65. Mira JP, Cariou A, Grall F et al. (1999) Association of TNF2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. *JAMA* 282:561–568
66. Morice AH, Brown MJ, Lowry R, Higenbottam T (1987) Angiotensin converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 2:1116–1117
67. Morimoto S, Okaishi K, Onishi M et al. (2002) Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients. *Am J Med* 112:89–94
68. Nadel S, Newport MJ, Booy R, Levin M (1996) Variation in the tumor necrosis factor- α gene promoter region may be associated with death from meningococcal disease. *J Infect Dis* 174:878–880
69. Nathoo N, Chetty R, Dellen JR van, Connolly C, Naidoo R (2003) Apolipoprotein E polymorphism and outcome after closed traumatic brain injury: influence of ethnic and regional differences. *J Neurosurg* 98:302–306
70. Newnham DM, Hamilton SJ (1997) Sensitivity of the cough reflex in young and elderly subjects. *Age Ageing* 26:185–188
71. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawrylowicz CM, Oostra BA, Williamson R, Levin M (1996) A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 335:1941–1949
72. Niskakangas T, Öhman J, Niemelä M, Ilveskoski E, Kunnas TA, Karhunen PJ (2001) Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 32:1181–1184
73. Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, Niinubo T, Hata S, Onishi T, Ogihara T (1999) Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens* 12:778–783
74. O'Keefe GE, Hybki DL, Munford RS (2002) The G \rightarrow A single nucleotide polymorphism at the -308 position in the tumor necrosis factor- α promoter increases the risk for severe sepsis after trauma. *J Trauma* 52:817–826
75. Oscarson M (2003) Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med* 41:573–580
76. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR (1994) Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 81:1306–1308

77. Platonov AE, Shipulin GA, Vershinina IV, Dankert J, Winkel JGJ van de, Kuijper EJ (1998) Association of human FcγRIIIa (CD32) polymorphism with susceptibility to and severity of meningococcal disease. *Clin Infect Dis* 27:746–750
78. Pol WL van der, Huizinga TWJ, Vidarsson G et al. (2001) Relevance of Fcγ receptor and interleukin-10 polymorphisms for meningococcal disease. *J Infect Dis* 184:1548–1555
79. Reid CL, Perrey C, Pravica V, Hutchinson IV, Campbell IT (2002) Genetic variation in proinflammatory and anti-inflammatory cytokine production in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 30:2216–2221
80. Riese J, Woerner K, Zimmermann P, Denzel C, Hohenberger W, Haupt W (2003) Association of a TNFβ gene polymorphism with complications after major abdominal operations. *Shock* 19:1–4
81. Rigat B, Hubert C, Alhenc Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F (1990) An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86:1343–1346
82. Ripoll L, Collet JP, Barateau V (1999) A novel CD 14 gene polymorphism that determines variable monocyte activation is associated with the risk of myocardial infarction in young adults. *Circulation* 18 [Suppl 1]:1821
83. Rolando N, Ellis A, Groote DD, Wendon J, Williams R (1995) Correlation of serial cytokine levels with progression to coma (grade IV) in patients with acute liver failure. *Hepatology* 22:366
84. Ryan T, Balding J, McGovern EM, Hinchion J, Livingstone W, Chughtai Z (2002) Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with polymorphisms in tumor necrosis factor and interleukin 10 genes. *Ann Thorac Surg* 73:1905–1911
85. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D et al. (1993) Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43:1467–1472
86. Schlüter B, Raufhake C, Erren M et al. (2002) Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med* 30:32–37
87. Schiefermeier M, Kolleger H, Madl C, Schwarz C, Holzer M, Kofler J, Sterz F (2000) Apolipoprotein E polymorphism: survival and neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Stroke* 31:2068–2073
88. Schröder O, Schulte KM, Ostermann P, Roher HD, Ekkernkamp A, Laun RA (2003) Heat shock protein 70 genotypes HSPA1B and HSPA1L influence cytokine concentrations and interfere with outcome after major injury. *Crit Care Med* 31:73–79
89. Schroeder S, Reck M, Hoeft A, Stüber F (1999) Analysis of two human leukocyte antigen-linked polymorphic heat shock protein 70 genes in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 27:1265–1270
90. Schumann RR, Leong SR, Flagg GW et al. (1990) Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 249:1429–1431
91. Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, Nakayama K, Sasaki H (1998) ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet* 352:1069
92. Sinclair JF, Skeoch CH, Hallworth D (1987) Prognosis of meningococcal septicaemia. *Lancet* 2:38
93. Slooter AJC, Tang MX, Duijn CM van et al. (1997) Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of dementia with stroke: a population-based investigation. *JAMA* 277:818–821
94. Sorbi S, Nacmias N, Piacentini S, Repice A, Latorraca S, Forleo P, Amaducci L (1995) ApoE as a prognostic factor for post-traumatic coma. *Nat Med* 1:852
95. Stassen NA, Leslie-Norfleet LA, Robertson AM, Eichenberger MR, Polk HC (2002) Interferon-γ gene polymorphisms and the development of sepsis in patients with trauma. *Surgery* 132:289–292
96. Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U (1996) A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-α concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 24:381–384
97. Stüber F, Udalova IA, Book M et al. (1996) –308 tumor necrosis factor (TNF) polymorphism is not associated with survival in severe sepsis and is unrelated to lipopolysaccharide inducibility of the human promoter. *J Inflamm* 46:42–50
98. Tang GJ, Huang SL, Yien HW et al. (2000) Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med* 28:2733–2736
99. Tardiff BE, Newman MF, Saunders AM et al. (1997) Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 64:715–720
100. Teasdale GM, Nicoll JAR (1997) Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet* 350:1069–1071
101. Teramoto S, Ouchi Y (1999) ACE inhibitors and prevention of aspiration pneumonia in elderly hypertensives. *Lancet* 353:843
102. Thiel SS, Vorup-Jensen T, Stover CM et al. (1997) A second serine protease association with mannan binding lectin that activates complement. *Nature* 386:506–510
103. Treszl A, Toth-Heyn J, Kocsis I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T, Vasarhelyi B (2002) Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatr Nephrol* 17:713–717
104. Vicente V, Gonzalez-Conejero R, Rivera J, Corral J (1999) The prothrombin gene variant 20210A in venous and arterial thromboembolism. *Haematologica* 84:356–362
105. Wang DG, Fan JB, Siao CJ et al. (1998) Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280:1077–1082
106. Wang R, Ramos C, Joshi I, Zagariya A, Pardo A, Selman M, Uhal BD (1999) Human lung myofibroblast-derived inducers of alveolar epithelial apoptosis identified as angiotensin peptides. *Am J Physiol* 277:L1158–1164
107. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG (2001) Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1599–1604
108. Westendorp RGJ, Langermans JAM, Huizinga TWJ, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, Vandenbrouke JP (1997) Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 349:170–173
109. Westendorp RGJ, Hottenga JJ, Slagboom PE (1999) Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet* 354:561–563
110. Wilkinson RJ, Patel P, Llewelyn M et al. (1999) Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1β on tuberculosis. *J Exp Med* 189:1863–1873
111. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDewitt HO, Duff GW (1997) Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:3195–3199
112. Wunderink RG, Waterer GW, Cantor RM, Quasney MW (2002) Tumor necrosis factor gene polymorphisms and the variable presentation and outcome of community-acquired pneumonia. *Chest* 121:875
113. Xu ZH, Shimakura K, Yamamoto T, Wang LM, Mineshita S (1998) Pulmonary edema induced by angiotensin I in rats. *Jpn J Pharmacol* 76:51–56
114. Yamamoto T, Wang L, Shimakura K, Sanaka M, Koike Y, Mineshita S (1997) Angiotensin II-induced pulmonary edema in a rabbit model. *Jpn J Pharmacol* 73:33–40
115. Yee AMF, Phan HM, Zuniga R, Salmon JE, Musher DM (2000) Association between FcγRIIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 30:25–28
116. Yende S, Quasney MW, Tolley E, Zhang Q, Wunderink RG (2003) Association of tumor necrosis factor gene polymorphisms and prolonged mechanical ventilation after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 31:133–140
117. Yuan FF, Wong M, Pererva N, Keating J, Davis AR, Bryant JA, Sullivan JS (2003) FcγRIIIa polymorphisms in streptococcus pneumonia infection. *Immunol Cell Biol* 81:192–195
118. Ziegeler S, Tsusaki BE, Collard CD (2003) Influence of genotype on perioperative risk and outcome. *Anesthesiology* 99:212–219