

Der plötzliche Tod im Neugeborenen- und Säuglingsalter

Von Prof. Dr. Karl H. P. Bentele

Der "plötzliche Säuglingstod" gehört nach wie vor zu den häufigsten Todesarten (nicht zu verwechseln mit Ursachen) während des ersten Lebensjahres, obwohl seine Inzidenz nach Aufklärung über Risikofaktoren und deren Vermeidung in den 90-er Jahren um bis zu 50% und mehr zurückging. Damit hat sich gezeigt, dass diese Todesfälle nicht - wie lange angenommen - völlig unvermeidbar (unpreventable) sind. Dieser zuvor ungeahnte Erfolg in der Reduktion der postneonatalen Sterblichkeit verdanken wir fast ausschließlich der epidemiologischen Forschung.

In der BRD sterben jedoch auch nach den Maßnahmen zur Aufklärung über die Risikofaktoren Bauchlage, Überwärmung und Rauchen - v. a. während der Schwangerschaft - immer noch 0,5-1,5 von 1000 Kindern auf diese Art. In Holland hingegen konnte die Inzidenz des "wiegedod" bereits auf 0,19 / 1000 reduziert werden.

Der plötzliche Säuglingstod hat - neben schweren Fehlbildungen, Unfällen und anderen lethalen Erkrankungen als Todesursachen - den zweitgrößten Anteil an der gesamten Säuglingssterblichkeit (total infant mortality), die während der letzten Jahre ebenfalls stetig abnahm.

Nach der revidierten Definition ist der plötzliche unerklärbare Säuglingstod (SIDS im engen Sinne) "der plötzliche Tod eines Säuglings, der nach sorgfältiger Evaluierung des Falles, die eine komplette Obduktion, Untersuchung der Todesumstände (death scene investigation) und Einschätzung aller anamnestischen und klinischen Daten einschließt, unerklärbar bleibt". Die definitive diagnostische Einordnung aller mehr oder weniger plötzlichen Säuglingstodesfälle sollte jeweils im Sinne einer Fallkonferenz aller Beteiligten aus Pädiatrie, Rechtsmedizin, pädiatrischer Pathologie, und ggf. Psychologie erfolgen. Werden nach dieser Definition eindeutige oder wahrscheinliche Ursachen aufgedeckt, ist der Tod hinreichend erklärt. Das sind etwa 10-15% aller Fälle (Gruppe 1: "fully explained"). Ursachen für diese erklärbaren "plötzlichen" Todesfälle sind bis dahin unerkannte Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems und des Gehirnes, insbesondere des Hirnstammes, sowie fulminante Infektionen (Encephalitis, Myokarditis, Bronchiolitis, Pneumonie und Sepsis).

Cave: Auch Säuglinge, deren Diagnosen erst post mortem gestellt werden, sterben vorwiegend während des für die unerklärbaren SID Fälle typischen Lebensalters und oft auch während des Schlafes. Das zeigt, dass für alle Kinder die ersten Lebensmonate eine sehr vulnerable Lebensphase sind.

Etwa 20-30% der unerwartet verstorbenen Säuglinge weisen anamnestisch und autopsisch Befunde auf, die den Tod nicht hinreichend erklären (Gruppe 2: "partly explained"). Die Mehrzahl plötzlicher Todesfälle sind bisher ursächlich nicht zu erklären (Kategorie 3: "unexplained"). Für die Beratung der Eltern darf und sollte die Kategorie 2 (da der Einzelfall auch nicht sicher

erklärbar ist) mit der Kategorie 3 (unerklärbar) als Gruppe mit keinesfalls ausreichend erklärtem Tod zusammengefasst werden.

Der Häufigkeitsgipfel des nicht hinreichend erklärbaren Säuglingstodes liegt zwischen dem 2. und 4. Lebensmonat. Etwa 80% der Fälle ereignen sich vor dem 6. Monat. Nach der Aufklärung über die Risikofaktoren und deren Vermeidung ging die Fallzahl vorwiegend in der Zeitspanne des Gipfels der Inzidenz zurück.

Signifikant häufiger sterben Säuglinge mit folgender prä- und postnatalen Risikofaktoren: Intrauterine Dystrophie, (wenn diese durch Rauchen in der Schwangerschaft bedingt; Risiko dann auf bis zu 1 / 30 (!) erhöht (Daten von Jorch et al.)), Bauchlage (Risiko bis Faktor 14 erhöht!), Überwärmung, Rauchen in der Umgebung des Kindes, Nicht-Stillen.

Diese Risikofaktoren konzentrieren sich vielerorts und nachweislich auch in einigen Stadtteilen Hamburgs auf Kinder und Eltern aus sozioökonomisch benachteiligten Schichten, in denen trotz Aufklärungsangeboten immer noch bis zu mehr als 2 von 1000 Kindern "plötzlich" sterben. Davon nimmt sich die türkische Bevölkerung mit einer geringen Inzidenz des SID aus.

Weitere Faktoren, die das Risiko des plötzlichen Säuglingstodes erhöhen, sind: Frühgeburt (Risiko v. a. aufgrund des niedrigen Geburtsgewichtes, diskrete Dismorphien, Dysplasien oder Anomalien, männliches Geschlecht (m/f = ca. 60/40%), sehr junge Mütter (teenage mothers), drogenabhängige Mütter, allein stehende Mütter.

Plötzliche Todesfälle kommen (seltener) auch schon bei Neugeborenen (sudden neonatal death) vor. Bis zu 50% dieser neonatalen Todesfälle sind auf eine Grunderkrankung zurückzuführen: Neben fulminanten Infektionen findet man angeborene Stoffwechselerkrankungen, v. a. mitochondriale Fettsäureoxidationsdefekte oder Mitochondriopathien mit Defizienzen der Atmungskettenenzyme, angeborene Myopathien und Muskeldystrophien. Viele dieser neu geborenen Kinder haben diskrete klinische Symptome, die oft zu lange fehlgedeutet werden!

Auch im Säuglingsalter können solche Erkrankungen zugrunde liegen. Die Prävalenz metabolischer Erkrankungen als (Mit-)Ursache bei "plötzlichem Säuglingstod" liegt nach Rinaldo jedoch maximal bei 5 % aller Fälle. Bei Frühdiagnose durch anamnestische oder klinische Hinweise lässt sich ein Teil dieser Kinder behandeln und vor fatalen Ereignissen bewahren. Kommt der Verdacht auf eine solche Erkrankung erst post mortem auf, muss die Diagnose aus Gewebeproben gestellt werden, Nur so können Eltern hinsichtlich des Wiederholungsrisikos einer solchen Erkrankung und ihrer möglichen Letalität richtig beraten werden.

Eine weitere seltene Todesursache von Säuglingen ist möglicherweise das Syndrom der langen QT Zeit (long QT syndrome). Dieses ist als potenzielle funktionelle Störung mit Eintritt des Todes und somit auch bei der Obduktion

nicht mehr nachweisbar, denn es gibt kein erkennbares anatomisches Substrat und es hinterlässt keine morphologischen Spuren. Zwar ist das long-QT Syndrom molekulargenetisch auch postmortal noch diagnostizierbar, doch ist die Relation von Genotyp und Phänotyp sehr variabel und nicht eindeutig geklärt. Ein prospektives Screening mittels EKG und Molekulargenetik ist noch Gegenstand der Forschung. Bei den meisten Menschen wird die Diagnose "Long QT Syndrom" erst im späteren Leben aufgrund von Herzrhythmusstörungen gestellt.

Die pathogenetischen Mechanismen des mehr oder weniger plötzlichen Todes anscheinend gesunder Säuglinge sind bisher nur teilweise aufgeklärt. Wir unterscheiden die formale und die kausale Pathogenese. Vor Eintritt des "plötzlichen"(?) Todes kommt es in nur wenig bekannter Reihenfolge zum irreversiblen Versagen aller Vitalfunktionen. Diese unterliegen der zentralen autonomen Kontrolle und umfassen Schlafen und Aufwachen (arousal), Atmen mit Homöostase der Blutgase, Aufrechterhalten der Herz- und Kreislauffunktionen, die Kontrolle von Körpertemperatur, Schweißsekretion und Muskeltonus (insbes. der Muskulatur der oberen Atemwege) sowie der protektiven Reflexe während des Schlafens und Aufwachens.

Alle diese vitalen Funktionen werden abhängig von den altersentsprechend entwickelten Schlafstadien (aktiver und ruhiger Schlaf) zentral gesteuert, wobei deren circadiane Rhythmik selbst zentral reguliert wird. Diese Funktionen unterliegen im ersten Lebensjahr, speziell während der ersten Lebensmonate, fundamentalen Veränderungen durch Reifungsvorgänge.

Das funktionstragende anatomische Korrelat ist die Medulla oblongata des Hirnstammes. Dort liegen jene "Zentren", die in sehr fein abgestimmten konzertierten Aktionen die Vitalfunktionen steuern und in bedrohlichen Situationen während des Schlafes auch die protektiven Reflexe zur Selbstreanimation (auto-resuscitation) in Gang setzen. Dazu gehören ganz entscheidend das Wach(er)werden (arousal) und auch das Aktivieren der Schnappatmung (gasping). Dieses ist die Grundvoraussetzung für die Reaktivierung der Ventilation und somit der Regeneration der funktionellen Residualkapazität und folglich auch der Oxygenierung. Auch suprapontine und supratentorielle Regionen des ZNS haben Einfluss. Nur so erklären sich auch Auswirkungen gestörter Mutter-Kind Beziehungen und psychischer Probleme als potenzielle Risikofaktoren.

Aus prospektiven Untersuchungen mittels Heimmonitoren, die bestimmte Vitalfunktionen vor und während fataler Ereignisse dokumentieren können (documented monitoring, event recording) und auf deren Alarme, falls ausgelöst und nicht überhört, die Eltern nicht mit Erfolg eingreifen konnten, wissen wir, dass die finalen Mechanismen keinesfalls einheitlich sind und der Tod eher selten "plötzlich" eintritt. Dokumentiert sind auf diese Art folgende (prä-)finale Abläufe:

- a) langsames (über Stunden) progressives Abfallen der Herzfrequenz und/oder
- b) langsames Abfallen der Sauerstoffsättigungswerte,

- c) plötzliche schwere Bradykardien (sudden severe bradycardia) oder
- d) langsames Abfallen des Blutdruckes.

Ob die progressiven Bradykardien und das Abfallen der Sauerstoffsättigung bei fortgesetzten Atemexkursionen Folgen funktioneller Obstruktionen der oberen Atemwege waren oder primär auftraten, ist nicht eindeutig geklärt. Von großer Bedeutung bei der Auswertung dieser Monitordokumente war, dass viele der trotz Heimmonitorings verstorbenen Kinder in der präfinalen Phase nicht oder nur insuffizient in der Lage waren, eine Schnappatmung (deficient gasping) zu entwickeln und wach(er) zu werden (deficient arousal). Damit ist erwiesen, dass Säuglinge, die im Schlaf unerwartet sterben, als ganz entscheidende prädisponierende Faktoren Defizite der autonomen Kontrolle ihrer Vitalfunktionen einschließlich für das Überleben wichtiger protektiver Reflexmechanismen (arousal und gasping) haben.

Wie sich die oben genannten Risikofaktoren, die nicht mit Todesursachen gleichzusetzen sind, in kausale Zusammenhänge übersetzen lassen und sich als "contributing risk factors" auf die Pathogenese auswirken, zeigen neue Forschungsergebnisse.

Bauchlage

Etwa 20 - 25 % der Kinder, die in Bauchlage schlafen gelegt werden, geraten mit dem Gesicht nach unten (face down position). Das ist besonders gefährlich, wenn sie mit dem Kopf auf einem weichen Kissen oder Schaffell etc. liegen. In dieser Lage können sie über das Gesicht kaum Schweiß und somit kaum Wärme abführen. Sie müssen daher verstärkt atmen, was vor allem junge Säuglinge altersgemäß nur kurze Zeit können, wonach sie wie der Fötus physiologisch im Sinne eines protektiven Reflexes rasch mit einer Atemdepression reagieren. Sie verbrauchen also vermehrt Sauerstoff und produzieren aufgrund stark vermehrter Atemarbeit mehr CO₂ in einer Situation, in der sie aus der "Kuhle" im Kissen zum einen mehr CO₂ rükatmen und zum anderen aufgrund der obstruierten Mund- und Nasenöffnungen weniger Sauerstoff einatmen können.

Außerdem wachen Säuglinge in Bauchlage signifikant schlechter auf (defizientes arousal). Auch können Säuglinge je nach Alter und Entwicklung in Bauchlage den Kopf nicht heben und zur Seite drehen, Auch das würde ein Wachwerden mit Aktivierung des Muskeltonus voraussetzen.

Überwärmung

Sie kann entstehen infolge zu hoher Raumtemperatur, zu viel und zu warmer Bekleidung sowie durch zu viel Körperbedeckung durch Bettzeug. Bevor die Körpertemperatur ansteigt, versuchen auch gesunde Säuglinge kompensatorisch Wärme abzuführen durch Perspiratio (zunächst ohne sichtbaren Schweiß) sowie durch vermehrtes Atmen. Das aber ist physiologisch bedingt in diesem frühen Alter nur transient möglich ist (siehe Bauchlage). Eine ansteigende Körpertemperatur weist (wenn nicht durch Infektion oder anderweitig erklärt) auf eine Dekompensation der zentralen Kontrolle der Thermoregulation hin. Die Thermoneutralzone, die mit dem

geringst möglichen Sauerstoffverbrauch einhergeht, wird verlassen. Bei Überwärmung ist nach neuen Erkenntnissen die Fähigkeit, wach(er) zu werden (Voraussetzung für die Selbstreanimation) beeinträchtigt. Auch ist bei Überwärmung die neuronale Transmission afferenter und efferenter Signale vermindert. Daraus resultiert ein verzögertes oder unvollkommenes Funktionieren protektiver Reflexmechanismen, z. B. eine ausbleibende oder insuffiziente Schnappatmung als eine Grundvoraussetzung für die Fähigkeit zur Selbstwiederbelebung.

Nikotinexposition

Bei Rauchen während der Schwangerschaft steigt das spätere Risiko für SID mit der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten, die neben dem Nikotin bis zu 80 andere schädliche Substanzen enthalten, an. Die Hauptfolge pränatalen Rauchens ist die fetale Wachstumsretardierung. Subtilere, aber ebenso schwer wiegende Folgen sind potenziell irreversible Veränderungen in der Ausbildung von Rezeptoren für Neurotransmitter im Hirnstamm, vor allem der muscarinergen und nikotinergen Rezeptoren. Kinder mit pränataler Rauchexposition wachen signifikant schlechter auf, haben also ein Arousaldefizit, zeigen eine reduzierte ventilatorische Reaktion auf akute Hypoxämie und haben eine vermehrte bakterielle Besiedelung des Nasenrachenraumes, vor allem in Bauchlage. Treffen die Risikofaktoren Bauchlage, Überwärmung und Nikotinexposition zusammen, potenzieren sich die negativen Auswirkungen gegenseitig. Das Rauchen der Eltern oder Anderer in der Umgebung, v. a. in der Schlafumgebung, verstärkt ebenso die negativen Folgen der genannten Risikofaktoren.

Neuropathologische und neurobiologische Untersuchungen zeigen auch morphologische Korrelate der bei SIDS Fällen beschriebenen funktionellen Defizite: Japanische Forscher fanden bei 40% der sonst unerklärt verstorbenen Säuglinge Malazien (Erweichungen) der periventrikulären und subkortikalen weißen Substanz, bei 70% leptomeningeale glioneurale Heterotopien und bei 65% eine Astrogliose der weißen Substanz, vor allem in der Formatio reticularis der Medulla oblongata des Hirnstammes.

In der Formatio reticularis der Medulla oblongata von SIDS Fällen wurde in den 80er Jahren schon eine verzögerte und abnorme Entwicklung der Dendritenfortsätze (dendritic spines), die später Synapsen und somit neuronale Netzwerke bilden, beschrieben. Des Weiteren fand man verminderte Enzymaktivitäten, die in verschiedenen Gehirnregionen für die Katecholaminsynthese entscheidend sind. Katecholamine spielen in der zentralen Kontrolle der Vitalfunktionen in akuten Stresssituationen ganz wesentliche Rollen.

Viele dieser neuropathologischen Befunde wurden als Folge pränataler Ischämie und Hypoxämie interpretiert. Neuere Untersuchungen zeigen aber, dass sowohl im Hirnstamm als auch in anderen Hirnregionen "unerklärt" verstorbener Säuglinge auch abnorme neurobiologische Prozesse ablaufen: so ließ sich bei SIDS Fällen im Vergleich zu Kontrollen ausnahmslos das "Alzheimer 50 Protein" (ALZ 50) nachweisen. Somit könnte auch der "nicht

erklärbare“ unerwartete Säuglingstod eine sehr frühe Form einer altersgebundene neurodegenerativen Erkrankung sein.

Ob diesen neuropathologischen Prozessen genetische Defekte zugrunde liegen, ist noch Gegenstand der Forschung. Vermutlich gibt es nicht nur neurobiologische und molekulargenetische Gemeinsamkeiten mit dem Syndrom der kongenitalen zentralen Hypoventilation (Congenital Central Hypoventilation Syndrome - CCHS), dem Undine Fluch Syndrom (Ondine´s curse), bei dessen klinischen Varianten verschiedene Veränderungen im RET Proto-Onkogen vorkommen. Aufgrund der segmentalen embryonalen Entwicklung des Körpers und somit auch des Hirnstammes, die durch die Homeobox (HOX) Gene gesteuert wird, kommen auch Veränderungen dieser Gene als Ursache zentraler Kontrollstörungen der Vitalfunktionen in Frage. Dadurch bedingte Entwicklungsstörungen des ZNS nennt man, abgeleitet vom Begriff der Crista des primitiven Neuralrohres (engl.: neural crest) Neurocristopathien.

Da Überwärmung ein wichtiger Risikofaktor für den SID ist, wurden auch Defekte der Gene für die Produktion der Hitzeschockproteine vermutet und bei jungen Tieren mit plötzlichem Tod auch entdeckt. Wie neueste Untersuchungen zeigen, können pränatal wirksame Risikofaktoren wie das Nikotin die in bestimmten Zeitfenstern ablaufende molekulare Genetik der Entwicklungsbiologie, insbesondere der Ausbildung von Rezeptoren für wichtige Neurotransmitter, grundlegend und potenziell irreversibel beeinträchtigen. Erwiesen ist auch, dass chronisch rezidivierende pränatale Hypoxämien postnatal während der Zeit des erhöhten SID Risikos aller Säuglinge persistierend die ventilatorische Reaktion auf akute Hypoxien stark dämpfen können.

Aufgrund der Beobachtung, dass viele unerwartet verstorbene Säuglinge zum Zeitpunkt des “plötzlichen” Todes Zeichen einer “milden” Infektion aufweisen, wird vermutet, dass abnorme immunologische Reaktionen zur Pathogenese beitragen. Tatsächlich weisen diese Kinder signifikant erhöhte Konzentrationen von Interleukin 6 (IL6) im Liquor cerebrospinalis auf, was darauf hindeutet, dass sie mit einer Überstimulation des Immunsystems reagieren. Vermehrtes IL6 im ZNS wirkt sich wiederum dämpfend auf die zentrale Kontrolle der Vitalfunktionen aus.

Prof. Dr. Karl H. P. Bentele, Pädiatrische Neurologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKE Hamburg Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg