

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Rechtsmedizin  
Direktorin: Frau Univ.-Prof. Dr. med. H. Pfeiffer

**Virusinfekte beim Plötzlichen Kindstod**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Eva Maria Weskamp  
aus Bad Driburg

2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Frau Prof. Dr. med. Mechtild Vennemann
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Köpcke

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2011

## Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

### **Virusinfekte beim Plötzlichen Kindstod**

im Institut für Rechtsmedizin der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

unter Anleitung von:

Frau Prof. Dr. med. M. Vennemann

---

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 14.07.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Rechtsmedizin  
Direktorin: Frau Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer  
Referent: Frau Priv.-Doz. Dr. med. Mechtild Vennemann  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Köpcke

## **Zusammenfassung**

### **Virusinfekte beim Plötzlichen Kindstod**

Weskamp, Eva Maria

Der Plötzliche Säuglingstod (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS) ist noch immer die häufigste Einzeltodesursache im ersten Lebensjahr in Deutschland. Die Identifizierung der Bauchlage als Hauptrisikofaktor führte zwar zu einem deutlichen Rückgang der SIDS-Inzidenz, die genauen Pathomechanismen, die zum Tod des Säuglings führen, bleiben jedoch weiterhin ungeklärt. Ein multifaktorielles Geschehen wird angenommen. Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Virusinfektionen der oberen Atemwege und SIDS besteht.

Im Rahmen der GeSID-Studie (German Study of Sudden Infant Death), einer bundesweiten Fall-Kontroll-Studie, wurde eine erhöhte Prävalenz von Adeno- und Cytomegalie-Viren in den Trachealabstrichen der an SIDS verstorbenen Kinder festgestellt. Daher wurden im Rahmen dieser Teilstudie alters- und geschlechtsspezifische, lebende Kontrollen ausgewählt, die jedem SIDS-Fall gegenübergestellt wurden. Dies erfolgte mittels Rachenabstrich, der durch den zuletzt behandelnden Pädiater des verstorbenen Kindes entnommen wurde. Es konnten insgesamt 79 Trachealabstriche von Fallkindern und 188 Rachenabstriche von Kontrollkindern untersucht werden. Der Nachweis der Viren erfolgte mittels Polymerasekettenreaktion.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Virusnachweises von Cytomegalie- und Adenoviren in beiden Gruppen. Bei acht SIDS-Kindern (11,8%) sowie 21 lebenden Kontrollkindern (13,1%) war der Virusnachweis positiv. Auch bezüglich der anamnestisch angegebenen Krankheitszeichen im Sinne eines Atemwegsinfektes konnte kein Unterschied festgestellt werden. Es bestand keine Korrelation zwischen Symptomatik und Virusnachweis, da nur vereinzelt Viren bei kranken Kindern festgestellt wurden.

In dieser Arbeit konnte kein kausaler Zusammenhang zwischen Virusinfektionen der oberen Atemwege und SIDS nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen sollten jedoch in Zukunft folgen, um die genauen Pathomechanismen des Plötzlichen Säuglingstodes aufzudecken.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>Seite 1</b>
1.1 Definition „Plötzlicher Säuglingstod“	Seite 1
1.2 Die SIDS-Häufigkeit in Deutschland	Seite 2
1.3 Risikofaktoren	Seite 3
1.4 Virologie und Mikrobiologie	Seite 8
1.4.1 Einführung	Seite 8
1.4.2 Infekte im Säuglingsalter	Seite 8
1.4.3 Theorien zu Beteiligung von Infektionen an der Pathogenese	Seite 10
1.4.4 Fragestellung	Seite 15
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>Seite 16</b>
2.1 Studienziele	Seite 16
2.2 Studiendesign	Seite 19
2.2.1 Falldefinition	Seite 20
2.2.2 Obduktion der Fälle	Seite 21
2.2.3 Probengewinnung Virologie	Seite 22
2.3 Durchführung der PCR	Seite 24
2.4 Fallkonferenzen	Seite 27
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>Seite 28</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>Seite 38</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>Seite 47</b>
<b>6. Danksagung</b>	<b>Seite 57</b>
<b>7. Lebenslauf</b>	<b>Seite 59</b>

## **8. Anhang**

8.1 Abkürzungsverzeichnis

8.2 Kinderarzt-Fragebogen

**Seite I**

Seite I

Seite II

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition „Plötzlicher Säuglingstod“

Die bekannteste Definition des Plötzlichen Säuglingstodes (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS, cot death) geht zurück auf Bergmann und Beckwith aus dem Jahr 1969 (7). Laut dieser Definition wird von einem "plötzlichen Säuglingstodesfall" ausgegangen, wenn der Tod eines Säuglings plötzlich und unerwartet eingetreten ist. Eine durchgeführte Obduktion darf keine adäquate Todesursache finden, so dass die Diagnose „Plötzlicher Säuglingstod“ eine Ausschlussdiagnose ist.

1989 wurde das Sterbealter auf den Zeitraum vom 8. bis 365. Lebenstag begrenzt. Außerdem sollte die durchgeführte Untersuchung neben einer umfassenden Obduktion noch eine Beurteilung des Ereignisortes und eine Auswertung der klinischen Anamnese beinhalten (94).

2004 wurde die Definition erneut erweitert. Aufgenommen in die Definition wurde, dass das fatale Ereignis während der kindlichen Schlafphase auftreten muss. Zusätzlich wurde eine Einteilung der Todesfälle in verschiedene Kategorien festgelegt in Abhängigkeit der Todesumstände und der in den verschiedenen, standardisierten Untersuchungen gefundenen Ergebnisse (43).

Der Plötzliche Säuglingstod ist daher keine Todesursache oder definierte Erkrankung mit letalem Ausgang. Er ist vielmehr eine phänomenologische Bezeichnung anhand der Todesumstände.

Bei einem Teil der plötzlich und unerwartet verstorbenen Kinder deckt die Obduktion eine hinreichende Todesursache auf. Dann handelt es sich bei diesen Kindern nicht um Kindstodesfälle (englisch: Sudden Infant Death Syndrome; SIDS), sondern um „unerwartete Säuglingstodesfälle“ (englisch: Sudden Unexpected Death in Infancy; SUDI).

## 1.2 Die SIDS-Häufigkeit in Deutschland

Im Jahr 2007 starben im ersten Lebensjahr 2656 Säuglinge bei 684 862 Lebendgeborenen, darunter 228 mit der Diagnose SIDS.

Damit stellt der Plötzliche Säuglingstod mit einer Inzidenz von 0,37 Fällen/1000 Lebendgeborene noch immer die häufigste Einzeltodesursache im ersten Lebensjahr in der Bundesrepublik Deutschland nach der Neonatalperiode dar. Durch intensive, weltweite Forschung wurden in den letzten Jahren verschiedene Risikofaktoren gefunden und bestätigt, so dass durch gezielte Präventionskampagnen die SIDS-Inzidenz deutlich gesenkt werden konnte.

Dies betrifft vor allem die Vermeidung der Bauchlage als bevorzugte Schlafposition, wodurch die SIDS-Rate seit 1990 von 1,5/1000 Lebendgeborene auf 0,37/1000 im Jahr 2007 gesenkt werden konnte. Waren es 1990 noch 1283 an SIDS verstorbene Kinder im Bundesgebiet, so wurde die Diagnose im Jahr 2000 nur noch bei 482 Todesfällen im ersten Lebensjahr gestellt und im Jahr 2007 bei 228 Fällen.

Zeitgleich sank die postneonatale Sterberate von Säuglingen parallel dazu, so dass eine Diagnoseverschiebung in andere Kategorien nicht in Betracht kommt und der Risikofaktor Bauchlage bestätigt werden kann (88).

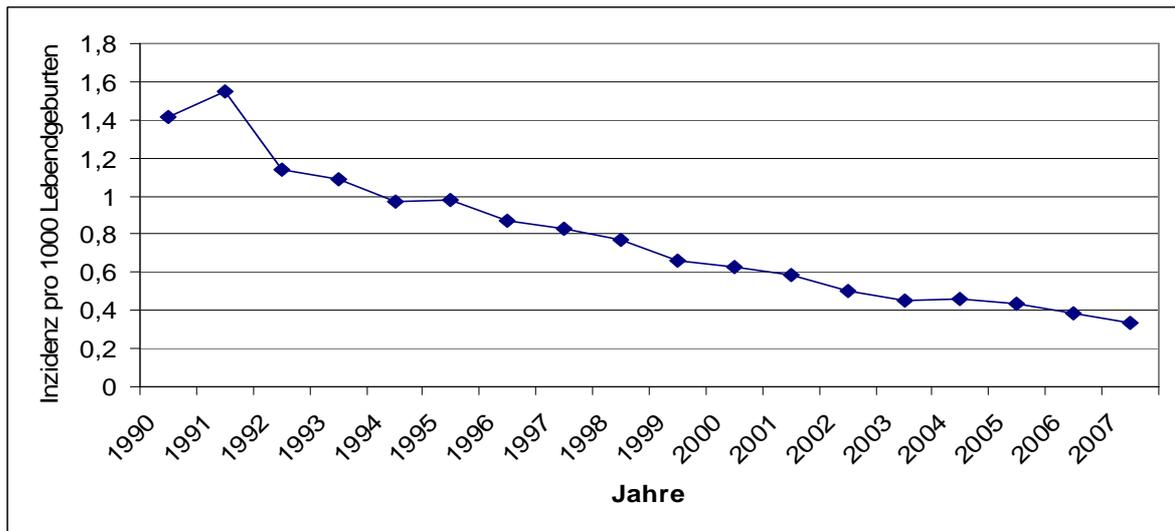


Abb. 1.1: Rate des Plötzlichen Säuglingstodes in Deutschland 1990 - 2007

### 1.3 Risikofaktoren

Trotz ausgedehnter Forschung ist über die genauen pathogenetischen Mechanismen des Plötzlichen Säuglingstodes weiterhin wenig bekannt. Man geht jedoch davon aus, dass nicht ein einzelner Faktor den Tod auslöst, sondern ein multifaktorielles Geschehen wahrscheinlich ist (27). Mittlerweile konnten allerdings eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert werden, die mit dem Plötzlichen Säuglingstod in Zusammenhang stehen.

Als wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor wurde nach zahlreichen Studien die Bauchlage des Säuglings während des Schlafes anerkannt (11, 12, 23, 29, 49, 57, 66). Präventionskampagnen der letzten Jahre, die die Rückenlage als sicherste Schlafposition im ersten Lebensjahr empfohlen, führten zu einem deutlichen Rückgang der SIDS-Inzidenz (53, 83). Auch die Seitenlage als Schlafposition wird nicht mehr empfohlen, da diese als instabil gilt, so dass auch hier von einem erhöhten Risiko für das Auftreten von SIDS ausgegangen wird (57).

Dadurch steht heute das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft als vermeidbares Risiko im Vordergrund (1). Dabei zeigt sich in einigen Studien eine deutliche Dosisabhängigkeit zwischen SIDS-Häufigkeit und Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag (87). Auch das Schlafen des Kindes im elterlichen Bett ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, hier sind vor allem Kinder von Raucherinnen betroffen (52).

Auffällig sind weiterhin der Mortalitätsgipfel zwischen dem 2. und 4. Lebensmonat und männliches Geschlecht (6). Außerdem scheinen niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit eine Rolle zu spielen (57, 83).

Stillen wird in vielen Untersuchungen als protektiver Faktor beschrieben, besonders wenn die Stillzeit mehr als zwei Monate beträgt (84). Ausschließliche Flaschenernährung hingegen gilt als Risikofaktor, obwohl die Bedeutung dieses Faktors in verschiedenen Studien unterschiedlich beurteilt wird. Einige Autoren halten Stillverzicht nur für ein Epiphänomen des Rauchens, aber nicht für einen eigenständigen Risikofaktor (11, 50).

Neben Stillen gilt mittlerweile auch der Gebrauch von Schnullern während aller Schlafphasen als protektiv. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass die SIDS-Inzidenz durch Benutzung eines Schnullers weiter gesenkt werden kann (30, 54). Einige Autoren gehen sogar davon aus, dass durch die Benutzung eines Beruhigungssaugers andere Risikofaktoren günstig beeinflusst werden können, so dass auch dann noch eine Risikoreduktion für SIDS vorliegt, wenn zum Beispiel als Schlafposition die Bauch- oder Seitenlage gewählt wird oder die Mutter des Säuglings raucht (45). Diese Zusammenhänge waren jedoch in der durchgeführten Studie nicht signifikant und bedürfen weiterer Überprüfung.

Kontrovers beurteilt wurde über einen langen Zeitraum ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen SIDS und Impfungen. Zahlreiche Studien konnten zwar belegen, dass Impfungen keinen negativen Effekt bezüglich des Plötzlichen Kindstodes haben. Es wurde dennoch immer wieder besonders von

Impfgegnern ein kausaler Zusammenhang vermutet (16, 70). Dies liegt vor allem daran, dass der Häufigkeitsgipfel der SIDS-Inzidenz und die erste Schutzimpfung zeitlich zusammenfallen. In jüngerer Zeit konnte jedoch gezeigt werden, dass kein erhöhtes Risiko für SIDS nach Impfungen besteht (22, 35, 55, 86). Es konnte sogar eine erhebliche Risikoreduzierung für Kinder festgestellt werden, die nach dem in Deutschland empfohlenen Impfplan für das erste Lebensjahr geimpft wurden (89).

Weitere identifizierte Risikofaktoren für das Auftreten von SIDS sind junges Alter der Mutter, niedriger sozioökonomischer Status, kurze Dauer des Schulbesuchs bzw. kein Schulabschluss der Mutter, Erwerbslosigkeit sowie Kinderreichtum (53, 87). Hierbei sind die Wirkmechanismen weiter ungeklärt.

Auch eine mögliche Überwärmung der SIDS-Opfer wurde wiederholt als Risikofaktor diskutiert (23, 63). Die diesbezüglichen Studienergebnisse decken sich mit der Auffindesituation der Säuglinge, denn häufig sind die an SIDS verstorbenen Säuglinge schweißnass und weisen eine erhöhte Körpertemperatur auf. Dabei wird vermutet, dass gerade in den kalten Wintermonaten oder bei Krankheit des Kindes eine Überkompensierung der Eltern durch zu warmes Bettzeug, warme Kleidung oder starkes Heizen der Wohnräume stattfindet (3).

In der Schlafumgebung des Säuglings wurden auch die Einflüsse der Schlafunterlage auf das Todesgeschehen untersucht. Einige Autoren machen toxische Substanzen in den Matratzen für den Tod der Säuglinge verantwortlich, auch eine mögliche letale CO<sub>2</sub>-Rückatmung bei weichen Matratzen oder bakterielle Verunreinigungen der Schlafunterlage mit der Folge eines anaphylaktischen Schocks wurden diskutiert (29, 36, 41, 61). Während ausführliche Untersuchungen zu möglichen Toxinen in Kindermatratzen keine erhöhte Belastung nachweisen konnten, gibt es keine sichere Datenlage bezüglich einer erhöhten CO<sub>2</sub>-Konzentration bei zu weichen Unterlagen (79).

Die wohl bekannteste „Triple risk“-Theorie wurde von Kinney und Filiano 1994 aufgestellt. Dabei gingen die Autoren davon aus, dass bereits eine pränatale Entwicklungsstörung mit einer Schädigung des Hirnstamms bei den betroffenen Kindern vorliegt, die diese im weiteren Verlauf für SIDS anfällig werden lässt. Die gefundenen Auffälligkeiten bei den verstorbenen Kindern wie Hirnstammveränderungen, Astrogliosis oder Neurotransmitterabweichungen können bislang jedoch noch nicht die Pathogenese des Plötzlichen Kindstodes ausreichend erklären.

Kleine Fall- und Kontrollpopulationen sowie inhomogene Kontrollgruppen erschweren die Einordnung der Befunde. Außerdem gibt es bislang keine ausreichenden Methoden, die Ursachen und den Entstehungszeitpunkt von Veränderungen im kindlichen Gehirn festzustellen und diese in sicheren Zusammenhang zur Todesursache zu bringen (27).

Eine weitere Theorie betrifft die Abklemmung der A. basilaris. 1985 stellte Saternus (69) die Hypothese auf, dass die Kopfdrehung zur Seite in Bauchlage zu einer Kompression der A. vertebralis führt. Diese Kompression könne zu einer Minderdurchblutung des Gehirnstamms führen. Dadurch komme es zu Apnoen mit Todesfolge.

Auch Deeg (17) notiert in einer Arbeit, dass es bei 16 von 23 Säuglingen mit ALTE (Apparent Life Threatening Event) bei Kopfdrehung in Bauchlage zu einer deutlichen Abnahme der Flussgeschwindigkeit über der A. vertebralis kam. Währenddessen kam es bei 30 Kontrollkindern ohne bekanntes ALTE nicht zu solchen Strömungsänderungen. Bei dieser Studie kann jedoch ein „observer bias“ nicht ausgeschlossen werden, da den Untersuchern bekannt war, ob es sich um einen Fall oder eine Kontrolle handelte.

In den letzten Jahren wurde auch verstärkt untersucht, ob genetische Veränderungen bei den verstorbenen Kindern vorliegen, die die Entstehung von SIDS erklären können (60).

Dabei wurden zwei mögliche Hypothesen verfolgt. Zum einen wurde die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass es genetische Mutationen gibt, die als

alleinige Ursache des Plötzlichen Kindstods gelten können, wie zum Beispiel Genveränderungen im Bereich eines Ionenkanals im Myokard, die zum Long-QT-Syndrom führen (2, 15, 50).

Zum anderen könnten auch genetische Polymorphismen vorliegen, die zu einer Prädisposition für SIDS führen, wenn zusätzliche Faktoren bestehen, wie zum Beispiel ein aktiviertes Immunsystem mit erhöhter Vulnerabilität bei Infektionen. In Frage dafür kämen zum Beispiel Veränderungen im IL-10-Gen mit erhöhter Interleukinproduktion (42), andere Studien konnten dies jedoch nicht belegen.

Weitere untersuchte Gene, die in die Immunregulation eingreifen, waren zum Beispiel TNF-alpha, weitere Interleukin-Gene wie IL-6 oder IL-8 sowie VEGF (14, 30, 63, 76). Auch hier wurden in verschiedenen Studien Genpolymorphismen bei plötzlich und unerwartet verstorbenen Säuglingen gefunden. Insgesamt waren die untersuchten Fall- und Kontrollgruppen jedoch immer klein, so dass weitere Untersuchungen in größerem Umfang zur besseren Einordnung der Befunde empfohlen werden.

Auf Grund der unklaren Pathogenese des Plötzlichen Kindstodes mit verschiedenen Risikofaktoren und Hypothesen werden nicht ausschließlich Genveränderungen untersucht, die zu einer gestörten Immunregulation der betroffenen Säuglinge führen können. Auch Veränderungen von Genen, die zum Beispiel die Regulation des autonomen Nervensystems, die Verstoffwechslung von Nikotinmetaboliten oder die Serotoninrezeptorfunktion im Hirnstamm beeinflussen stehen im Zentrum des Interesses (64). Bislang konnten in verschiedenen Untersuchungen durchaus diesbezügliche Veränderungen festgestellt werden, ein einheitliches genetisches Profil für ein erhöhtes SIDS-Risiko konnte aber noch nicht definiert werden.

Auch diese breit gefächerten Untersuchungen bezüglich genetischer Faktoren bei der Entstehung des Plötzlichen Kindstodes weisen auf eine multifaktorielle Pathogenese des Krankheitsbildes hin.

Nach Identifizierung der Bauchlage als Hauptrisikofaktor rücken daher nun andere mögliche pathogenetische Faktoren in den Vordergrund, um die SIDS-Inzidenz weiter zu senken. Dies betrifft auch die mögliche Beteiligung von

akuten viralen oder bakteriellen Infektionen besonders der oberen Atemwege bei der Entstehung von SIDS.

## **1.4 Virologie und Mikrobiologie**

### **1.4.1 Einführung**

Seit vielen Jahren werden auch bakterielle und virale Infektionen als Auslöser für SIDS diskutiert. Dies liegt unter anderem an der Beobachtung, dass viele SIDS-Opfer in den letzten zwei Wochen vor dem Tod Krankheitszeichen aufwiesen (24, 72).

Hierbei handelt es sich meist nicht um schwerwiegende Krankheitssymptome, sondern eher um leichte Infektzeichen im Sinne von Husten, Schnupfen, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Diarrhoe (34).

Diese Erscheinungen scheinen häufiger bei SIDS- Opfern als bei Kontrollkindern im gleichen Zeitraum aufzutreten (26). Virusinfektionen sind bei den an SIDS verstorbenen Kindern ein häufiger Befund, allerdings bleibt unklar, ob diese Tatsache mit dem Tod in Verbindung steht oder nicht.

### **1.4.2 Infekte im Säuglingsalter**

Eine Beteiligung von Virusinfektionen an der Pathogenese des Plötzlichen Säuglingstodes wurde im Laufe der Zeit immer wieder diskutiert, besonders da bei den verstorbenen Kindern häufig ein positiver Virusnachweis vorlag. Dies betrifft vor allem Adeno-, CMV-, Rhino- Influenza-, Parainfluenza- und RS-Viren, aber auch Erreger wie Haemophilus A und B (68). Unklar blieb jedoch bislang, ob der Erregernachweis tatsächlich mit dem Todesgeschehen im Zusammenhang steht oder lediglich ein Zufallsbefund ist.

Kinder erkranken im ersten Lebensjahr durchschnittlich fünf- bis achtmal an akuten unkomplizierten Atemwegsinfektionen. Begünstigt werden diese durch eine Reihe von Faktoren, wie zum Beispiel eine hohe Geschwisterzahl, den

Besuch von Kindergemeinschaftseinrichtungen oder auch das Rauchen in der unmittelbaren Umgebung (75).

In den meisten Fällen kommt es lediglich zu Symptomen einer Rhinitis oder Rhinopharyngitis. Eher selten treten zusätzlich Allgemeinsymptome wie Fieber und Myalgien auf. Die häufigsten Erreger sind dabei Viren, besonders Rhino- und RS-Viren. Infektionen mit anderen Viren, wie zum Beispiel Influenza-, Parainfluenza- und Adenoviren, können auch mit Beteiligung der unteren Atemwege einhergehen und führen daher häufiger zu systemischen Reaktionen. Bakterielle Infektionen spielen im frühen Kindesalter eine eher untergeordnete Rolle.

Auch akute gastrointestinale Infektionen sind im Säuglingsalter nicht selten und werden ebenfalls in der Regel durch Viren hervorgerufen. Schwere Krankheitsverläufe sind bei sonst gesunden Säuglingen nicht zu erwarten, es kann jedoch eine Dehydratation drohen.

Im Zusammenhang mit der Entstehung des Plötzlichen Kindstodes werden verschiedene Erreger genannt, unter anderem Adenoviren und Cytomegalieviren. Die Durchseuchung in der Gesamtbevölkerung ist hoch.

Die CMV-Infektion ist die häufigste prä- und perinatale Virusinfektion. Das DNA-Virus aus der Gruppe der Herpesviren wird über Schleimhautkontakte und parenteral übertragen, die Neuinfektion erfolgt häufig bereits im Säuglingsalter. Erstinfektionen verlaufen bei Immunkompetenten meist asymptomatisch, gelegentlich treten grippeartige Symptome auf. Eine lebenslange Persistenz der Viren im Organismus ist typisch, eine Reaktivierung jederzeit möglich, besonders bei Störungen des Immunsystems.

Daher ist der Virusnachweis im Krankheitsfall nicht unbedingt gleichbedeutend mit einer CMV-Infektion als Erkrankungsursache. Vielmehr ist anzunehmen, dass es sich häufig um eine Reaktivierung einer latenten CMV-Infektion durch eine andere Erkrankung handelt (38).

Bei den Adenoviren (DNA-Viren) unterscheidet man 41 Typen, die verschiedene Krankheitsbilder verursachen können. Häufig sind Infektionen des oberen Atemwegstraktes, die in der Regel unkompliziert verlaufen, selten können jedoch auch Bronchiolitiden oder Pneumonien durch Adenoviren ausgelöst werden. Die Adenovirustypen 40 und 41 rufen Enteritiden hervor. Sie gelten als zweithäufigster Erreger von Diarrhoen im Kindesalter nach dem Rotavirus (38, 75).

Auch hier gilt, dass die Durchseuchung der Bevölkerung bereits im Säuglingsalter beginnt, so dass Infektionen mit Adenoviren besonders im Kindesalter eine Rolle spielen. Die Übertragung erfolgt sowohl über Tröpfchen- als auch über Schmierinfektion.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass Virusinfektionen, besonders mit den oben genannten Typen, bereits im frühen Kindesalter häufig sind und im Normalfall als banale Infekte mit unterschiedlicher Manifestation ablaufen.

Risikofaktoren für eine stärkere Krankheitsausprägung sind niedriger sozialer Status, ungenügender Ernährungszustand, eine hohe Geschwisterzahl und passives Rauchen (75, 90).

### **1.4.3 Theorien zur Beteiligung von Infektionen an der Pathogenese**

Obwohl Infektionen im Säuglingsalter nicht ungewöhnlich sind, wurden in vielen Untersuchungen zum Plötzlichen Säuglingstod Erreger nachgewiesen, deren Bedeutung für die Pathogenese nicht eingeordnet werden konnte.

Vorausgegangene Studien konnten nicht beweisen, dass Virusinfekte in der SIDS-Population häufiger auftreten als in vergleichbaren Gruppen zur selben Zeit (32, 40, 67, 71). Deshalb wird angenommen, dass eine banale Virusinfektion nicht die eigentliche Todesursache darstellen kann, wohl aber als Trigger für Apnoen während der Schlafphasen bei den betroffenen Säuglingen wirken kann (46, 81). Verschiedene Pathomechanismen werden hierbei diskutiert:

Einige Autoren nehmen an, dass eine Infektion der oberen Atemwege über Entzündungsprozesse zu einer signifikanten Veränderung in den Atemkontrollzentren des zentralen Nervensystems führt; andere vermuten hingegen eine reflektorische Atempause durch Obstruktion der Atemwege bei Nasopharyngitis (46, 51, 67). Eine weitere Theorie beschreibt, dass die Atemwegsinfektion nur über einen indirekten Weg eine Rolle spielt. Schlafentzug, veränderte Schlafcharakteristika oder eine insgesamt erhöhte Irritabilität durch die Nasopharyngitis können Einfluss auf die respiratorische Kontrolle nehmen (31).

Eine deutliche Risikosteigerung für den Plötzlichen Kindstod zeigt sich beim kombinierten Auftreten von viralen Infekten mit anderen Risikofaktoren, wie zum Beispiel Schlafen des Kindes auf dem Bauch, mütterliches Rauchen oder Überdeckung des Säuglings mit Bettzeug während der Schlafphase (79, 85, 95).

In einigen Studien wurde außerdem festgestellt, dass Kinder rauchender Mütter häufiger an respiratorischen Infekten erkranken und einen veränderten strukturellen Aufbau der Atemwegsschleimhaut im Sinne einer Wandverdickung aufweisen (4, 19, 95). Der genaue Pathomechanismus bleibt dabei noch ungeklärt.

Das Risiko eines Kindes mit einem leichten viralen Infekt am Plötzlichen Säuglingstod zu sterben steigt signifikant an, wenn das Kind zusätzlich warme Bekleidung trägt oder in warmem Bettzeug schläft. Dabei spielt ein erhöhter Stoffwechselumsatz, hervorgerufen durch die Infektion, eine wesentliche Rolle. Hierdurch kann sich die Körperkerntemperatur erhöhen. Durch zu starke Bedeckung verliert der Säugling dann während des Infektes die Fähigkeit, die überschüssige Hitze an die Umwelt abzugeben. Besonders bei bedecktem Kopf, über den im Normalfall die meiste Wärme bei Säuglingen abgegeben wird, kommt es zu einem Anstieg der Temperatur im Gehirn, der dann zu einer deutlichen Körpertemperaturerhöhung führt. Diese Veränderung im zentralen Nervensystem kann prolongierte Apnoen hervorrufen (71, 79).

Eine Beteiligung von Infektionen an der Pathogenese des Plötzlichen Säuglingstodes wird auch durch die Tatsache unterstützt, dass in früheren Jahren die meisten Todesfälle in den infektblasteten Wintermonaten auftraten (65). Allerdings ist dieser Winterpeak seit der Einführung der Rückenlage nicht mehr zu beobachten.

In einigen Studien konnte eine enge Korrelation zwischen epidemischen Atemwegsinfektionen in der pädiatrischen Gesamtpopulation und der Inzidenz von SIDS festgestellt werden (9). Dabei wurde bei den Kontrollkindern häufig eine Bronchiolitis diagnostiziert, so dass der Verdacht geäußert wurde, RS-Viren könnten bei den verstorbenen Kindern ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Dieser Befund zeigt sich auch in zahlreichen anderen Studien (9,13). Neben dem Respiratory-syncytial-Virus konnten ebenso Parainfluenza-, Influenza-, Adeno- sowie Rhinoviren isoliert werden (9, 93).

Aber nicht nur Viren wird eine Beteiligung an der Entstehung des SIDS zugesprochen. Eine bakterielle Infektion an sich wird als Auslöser von den meisten Autoren zwar nicht angenommen, aber über die Produktion von Toxinen kann eine Beteiligung nicht ausgeschlossen werden.

Dies bezieht sich besonders auf die Erreger *Staphylococcus aureus*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium difficile* und enterotoxische *Escherichia coli*-Stämme (8, 9, 28, 91). Die Toxine lösen unter anderem Fieber aus und beeinflussen das Immunsystem. Einige Autoren nehmen an, dass bei den betroffenen Kindern durch die Infektion eine unkontrollierte Entzündungsreaktion im Körper mit einem starken Anstieg von Zytokinen ausgelöst wird (67).

Außerdem zeigt sich, dass eine Interaktion zwischen viralen und bakteriellen Infekten im Sinne einer Krankheitsverstärkung besteht (9). Ferner wird vermutet, dass veränderte Rezeptoren im Blut und den Körpergeweben der Kinder zu einer verstärkten Bindung der Mikroorganismen und damit auch zu einer stärkeren Wirkung führen kann. Dies gilt zum Beispiel für das Blutgruppenantigen Lewis a, das verstärkt die Toxine von *S. aureus* binden kann (9).

In neuerer Zeit rückte ein weiterer Erreger ins Zentrum der Untersuchungen. Kerr et al. untersuchten 32 SIDS-Fälle und acht Kontrollen, wobei 25 der Fälle positiv für den Nachweis von *Helicobacter pylori* waren. Die Kontrollfälle zeigten dies nicht. Pathogenetisch wurden zwei Mechanismen angenommen: Zum einen soll eine Mikroaspiration von Magensaft, der durch die Infektion reich an Urease ist, eine Veränderung der Lungenstruktur bewirken. Andererseits löst *H. pylori* eine Interleukin-Produktion aus, die zu Fieber, Immunaktivierung und verändertem Schlafverhalten führt. Angesichts dieses Hintergrundes könnten schließlich leichte respiratorische Infekte, Überdeckung oder Bauchlage in einer terminalen Hypoxämie münden (39).

Die Beteiligung von *H. pylori* wird allerdings kontrovers beurteilt und von einigen Autoren abgelehnt, da in anderen Studienpopulationen kein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen an SIDS verstorbenen Kindern und einer Kontrollgruppe hinsichtlich einer *Helicobacter*-Infektion festgestellt werden konnte (33). Es muss ferner festgestellt werden, dass in den Untersuchungen von Kerr nur eine sehr kleine Kontrollgruppe eingesetzt wurde. Diese bestand aus Kindern, die an definierten Todesursachen wie Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Enterokolitis oder Frühgeburtlichkeit verstorben waren. Die Kontrollen waren nicht gematched, das Alter zum Sterbezeitpunkt stark verschieden. Viele der Säuglinge waren über längere Zeit hospitalisiert, eine längere Phase in häuslicher Umgebung mit der Möglichkeit einer *H. pylori*-Übertragung unwahrscheinlich. Auf Grund der todesursächlichen Krankheitsbilder kann ferner auf den Einsatz hochdosierter Antibiotika geschlossen werden, die eine mögliche *H. pylori*-Infektion kaschieren können.

Ein weiterer Kritikpunkt an dieser Studie bezieht sich darauf, dass zwar *H. pylori* nachgewiesen werden konnte, jedoch in vielen Fällen nur im Lungengewebe, wohingegen kein Nachweis im Magengewebe erbracht werden konnte. Außerdem wurden keine histologischen Untersuchungen zum Nachweis von Infektionszeichen des betroffenen Gewebes veranlasst. Dies wäre durchaus sinnvoll gewesen, da das Vorhandensein von Bakterien nicht immer gleichbedeutend mit Infektion ist. Daher bleibt der Stellenwert dieser Untersuchung fraglich.

Mehrere Studien, die in der Folge durchgeführt wurden, konnten keinen erhöhten Nachweis von *H. pylori* bei an SIDS verstorbenen Säuglingen feststellen. (48) Lediglich die Arbeitsgruppe um Stray-Pederson konnte in einer 2008 veröffentlichten Studie eine erhöhte Prävalenz von *Helicobacter pylori*-Antigen im Stuhl feststellen bei Kindern, die plötzlich und unerwartet verstorben waren (74). Gesunde lebende Kontrollen und Säuglinge, die an definierten Todesursachen verstorben waren, waren deutlich seltener betroffen. Allerdings konnten keine ausreichenden histologischen Untersuchungen des Magengewebes durchgeführt werden, da alle Proben bereits Autolysezeichen aufwiesen, so dass eine abschließende Beurteilung kaum möglich war. Gewebe oder Flüssigkeiten des Respirationstraktes wurden zum Nachweis von *H. pylori* in dieser Studie nicht untersucht.

Daher bleibt der Stellenwert der *Helicobacter pylori*-Infektion im Hinblick auf die Pathogenese des SIDS weiterhin unklar.

Eine weitere Hypothese wurde von Dettmeyer aufgestellt, der von einer virusbedingten Myokarditis als Todesursache ausgeht (18). Ein Vergleich von 62 an SIDS verstorbenen Säuglingen mit 11 Kontrollkindern, die vorwiegend durch Unfälle ums Leben kamen, zeigte dabei ein gehäuftes Vorkommen verschiedener Viren wie Enteroviren, Adenoviren und Ebstein-Barr-Viren im myokardialen Gewebe. Gleichzeitig wurden dort auch immunhistochemisch Zeichen einer Infektion nachgewiesen. Ein Virusnachweis gelang dagegen bei keiner der Kontrollen. Aber auch im Rahmen dieser Studie war die Größe der Kontrollgruppe sehr klein, die Kontrollen waren nicht gematched. Ein sicherer kausaler Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Viren im Myokard und den zum Tode führenden Prozessen konnte nicht nachgewiesen werden. Andere Studien konnten diese Hypothese ebenso nicht belegen (44).

Weitere Hinweise auf eine infektiologische Beteiligung an der Pathogenese ergeben sich durch den Altersgipfel der Opfer. Die meisten SIDS-Fälle treten zwischen dem 2. und 4. Lebensmonat auf, also im Zeitraum der höchsten Vulnerabilität des kindlichen Immunsystems gegenüber Infektionen (7, 81).

Außerdem haben viele SIDS-Opfer erhöhte Konzentrationen von Gamma-globulinen in Blut, Atemwegen und Darmmukosa. Dies weist auf eine stärkere Exposition gegenüber Infektionen hin (73, 81).

### **1.4.4 Fragestellung**

Obwohl die Hypothese, dass virale Infekte eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Plötzlichen Säuglingstodes spielen, in zahlreichen Studien untersucht worden ist, konnten bisher keine eindeutigen Ergebnisse gewonnen werden. Als Teilprojekt der Studie „Plötzlicher Säuglingstod“ des Universitätsklinikums Münster wurde versucht, durch verschiedene Untersuchungsansätze genauere Erkenntnisse vor allem über die Beteiligung von Viren an der Entstehung von SIDS zu erlangen.

Die wichtigsten Fragestellungen waren:

1. Gibt es einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit viraler Infektionen bei an SIDS verstorbenen Säuglingen und lebenden Kontrollkindern?
2. Konnten beim Vorliegen viraler Infektionen deutliche Krankheitszeichen bei den betroffenen Säuglingen festgestellt werden? Bestehen diesbezüglich Unterschiede zwischen den an SIDS verstorbenen Kindern und lebenden Kontrollen?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studienziele

Bei der GeSID-Studie (German Study of Sudden Infant Death), die zwischen 1998 und 2001 durchgeführt wurde, handelte es sich um eine interdisziplinäre, multizentrische Fall-Kontroll-Studie, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt wurde.

Während der Hauptphase wurden Fälle aus 18 rechtsmedizinischen Instituten in 11 verschiedenen Bundesländern in die Studie aufgenommen. Damit wurden über 50% der zu erwartenden Lebendgeburten in Deutschland abgedeckt. Die Studienzentrale befand sich in Münster (20). Abbildung 2.1 zeigt das Studiengebiet.

Die Hauptziele der Studie waren die Identifizierung neuer Risikofaktoren, Klärung des Einflusses regionaler Unterschiede in der Prävalenz bekannter und neuer Risikofaktoren auf die SIDS-Inzidenz und die Verknüpfung der Ergebnisse aus Hauptstudie und Teilprojekten zur Beschreibung möglicher Risikofaktorenprofile für das Auftreten des Plötzlichen Säuglingstodes auf der Basis bekannter und neu identifizierter Faktoren und Pathomechanismen.

Einerseits sollten bekannte Risikofaktoren, wie zum Beispiel Bauchlage, sozioökonomischer Status der Eltern, mütterliches Alter und Rauchverhalten der Eltern geprüft und bestätigt werden; andererseits durch eine breite Anamneseerhebung auch neue Risikofaktoren gefunden werden.

Weitere Fragestellungen betrafen die Rolle von Infektionen und Impfungen sowie die Benutzung eines Schnullers.

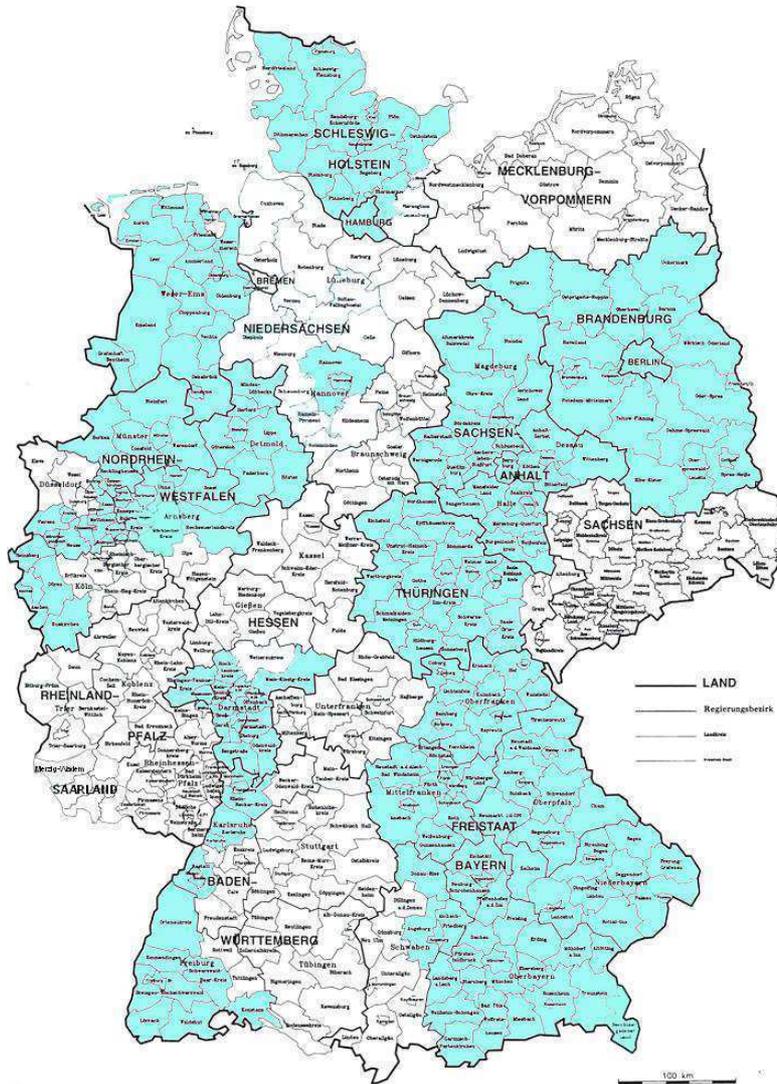


Abbildung 2.1: Studiengebiet GeSID 1998-2001

Die Teilprojekte „Virusinfekt“ und „Toxikologie und Objektivierung des Risikofaktors Rauchen“ dienten der Überprüfung spezieller Hypothesen zum Sterbemechanismus beim Plötzlichen Säuglingstod. Die Untersuchung besonderer pathophysiologischer Mechanismen war die Aufgabe des Projektes „Neuropathologie“.

Die Teilstudie „Virusinfekt“ verfolgte verschiedene Ziele. Zum einen wurde die Prävalenz von RNA- und DNA-Viren im Respirations- und Gastrointestinaltrakt von SIDS-Fällen untersucht. Den hierbei gewonnenen Ergebnissen wurden zum Vergleich altersspezifische Non-SIDS-Fälle und zusätzlich so genannte

pathologische Kontrollen gegenübergestellt. Bei den pathologischen Kontrollen handelte es sich um Säuglinge, die an einer nicht-natürlichen Todesursache verstorben waren.

Andererseits diente das Projekt der Klärung von Pathomechanismen, mit denen Virusinfekte den Sterbeprozess triggern können. Außerdem wurde versucht, die Assoziation zwischen anamnestisch bekannten Infekten und den Ergebnissen eines molekulargenetischen Virusnachweises und histologisch fassbaren Veränderungen herzustellen.

Da im Studienverlauf eine erhöhte Prävalenz von Viren im Atem- und Darmtrakt bei den SIDS-Fällen festgestellt wurde, erfolgte eine Erweiterung des Teilprojektes „Virusinfekt“. Um auszuschließen, dass der Häufigkeitsanstieg durch eine erhöhte Prävalenz von Virusinfekten in der Gesamtpopulation bedingt ist, wurden den SIDS-Fällen alters- und geschlechtsspezifische lebende Kontrollen zugeordnet. Bei diesen Kindern wurde ein Rachenabstrich als Vergleichsmaterial gewonnen und auf Virusmaterial untersucht.

## 2.2 Studiendesign

Die Studie gliederte sich in eine interviewbasierte Fall-Kontroll-Studie (Hauptstudie) sowie mehrere Teilprojekte, die Antworten auf spezielle, wissenschaftliche Fragestellungen liefern sollten. Die Hauptstudie wurde in elf Bundesländern Deutschlands an 18 verschiedenen Zentren durchgeführt und lokal durch Kooperation von Rechtsmedizinern, Pädiatern und Interviewern unter Anleitung der Studienzentrale umgesetzt.

Sie setzte sich aus zwei Bestandteilen zusammen. Zum einem aus der auf Elterninterview und medizinischen Unterlagen basierenden Datenerhebung und zum anderen aus der standardisierten Obduktion.

Jedem erfassten SIDS-Fall wurden drei alters- und geschlechtsspezifische Kontrollkinder gegenübergestellt. Diese wurden über die Einwohnermeldeämter der Region des jeweiligen Falles rekrutiert. Das Alter der gewählten Kontrollen bezog sich dabei auf das Alter des Fallkindes zum Todeszeitpunkt.

Die Datenerhebung beinhaltete das standardisierte Interview mit den Eltern, die Erhebung von Informationen aus dem Mutterpass und die Auswertung medizinischer Unterlagen von Krankenhausbehandlung und Arztkontakten.

Jeder plötzliche Säuglingstodesfall sollte in der Studienzentrale gemeldet werden. Nach Einverständniserklärung der betroffenen Eltern wurde anschließend ein standardisierter Fragebogen bei den Familien zu Hause ausgefüllt.

Jedem SIDS-Fall wurden dann drei alters- und geschlechtsspezifische Kontrollen aus der entsprechenden Studienregion, in der sich der Todesfall ereignet hatte, zugeordnet. Dafür wurden zehn mögliche Kontrollfamilien angeschrieben, deren Adressen vom zuständigen Einwohnermeldeamt zur Verfügung gestellt wurden. Bei mehr als drei Zusagen wurden diejenigen Familien interviewt, deren Kind im gleichen Alter wie das verstorbene Kind war.

### 2.2.1 Falldefinition

In die Studie wurden nur Säuglingstodesfälle aufgenommen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Das Kind war unerwartet und plötzlich verstorben.
- Das Alter zum Zeitpunkt des Todes betrug zwischen 8 und 365 Tagen.
- Der Todesfall ereignete sich im Studiengebiet.
- Der Todesfall ereignete sich innerhalb des Studienzeitraums.
- Die betroffenen Eltern erteilten ihre Zustimmung zur Studienteilnahme.

Ausgeschlossen wurden:

- Todesfälle vor dem 8. oder nach dem 365. Lebenstag.
- Todesfälle von Säuglingen, die niemals das Krankenhaus verließen oder nur zum Sterben nach Hause entlassen wurden.
- Todesfälle, die auf sterberelevante Erkrankungen zurückgingen, die vor dem Tod bekannt waren.
- Kinder, deren Eltern über unzureichende Deutschkenntnisse verfügten, die eine Darlegung der Ziele von Obduktion und Datenerhebung verhinderten.

Kontrollen der Hauptstudie wurden nach folgenden Kriterien gewählt:

- Kinder, die in der gleichen Studienregion lebten wie das Fallkind und keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Ausgeschlossen wurden:

- Kinder vor dem 8. und nach dem 365. Lebenstag.
- Säuglinge, die noch niemals das Krankenhaus verlassen hatten.
- Kinder, die sich zum Zeitpunkt des Interviews in Krankenhausbehandlung befanden.

- Kinder, bei denen krankheitsbedingt mit dem Eintritt des Todes gerechnet werden musste.
- Überlebende Zwillingsgeschwister von SIDS-Opfern.
- Kinder aus Familien, deren Eltern zu wenig Deutsch sprachen, um ihnen die Ziele der Datenerhebung darzulegen.

### 2.2.2 Obduktion der Fälle

Die Obduktion erfolgte bei jedem Fall nach einem Standardautopsieprotokoll, welches an das internationale Standardautopsieprotokoll (ISAP) angelehnt war (5). Zusätzlich wurden Proben für histologische, toxikologische, mikrobiologische und neuropathologische Untersuchungen entnommen. Nach dem gleichen Verfahren wurde auch bei den so genannten pathologischen Kontrollen vorgegangen.

Im Rahmen der Obduktion der Fallkinder wurde auch das Material für das Teilprojekt „Virusinfekt“ gewonnen, welches einen Beitrag zur Aufklärung möglicher pathophysiologischer Hintergründe des Plötzlichen Säuglingstodes leisten sollte. Das Projekt bestand aus sechs verschiedenen Untersuchungsprogrammen.

Zum einen wurden ausgedehnte histologische Untersuchungen des Respirations- und des Gastrointestinaltraktes mit Schwerpunkt auf entzündliche Erkrankungen durchgeführt. Diese dienten einem Grading der entzündlichen Veränderungen.

Darüber hinaus erfolgte ein direkter Nachweis von Influenza-, Parainfluenza-, Adeno-, RS- und Cytomegalieviren mittels Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) in verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten wie Nasopharynx-, Lungen-, Bronchialgewebe und Trachealsekret. Die Proben des Magen-Darm-Traktes zum Nachweis von ECHO-, Rota- und Adenoviren wurden ebenfalls mittels PCR untersucht.

Zusätzlich erfolgte ein mikrobiologischer Keimnachweis in ausgewählten Materialien und Geweben wie Herzblut, Dünndarm, Milz-, Tracheal-, Nasopharynx- und Lungenabstrich.

Die Untersuchungen wurden durch eine immunhistochemische Charakterisierung von Entzündungszellen im Respirations- und Gastrointestinaltrakt durch Bestimmung von ABO- und Lewis-Antigenen auf der Schleimhautoberfläche und durch quantitative Zytokinbestimmung ergänzt.

### **2.2.3 Probengewinnung Virologie**

Das Teilprojekt „Virologie“ wurde im Studienverlauf im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie erweitert, wobei jedem SIDS-Fall zwei alters- und geschlechtsspezifische lebende Kontrollen zugeordnet wurden.

Die in der Hauptstudie gewählten Kontrollkinder konnten hierbei nicht zur Datengewinnung herangezogen werden, da das Zeitfenster für die Bestimmung der Viren zwei Wochen ab dem Todestag des SIDS-Falles nicht überschreiten sollte. Dies konnte durch die aufwendige Rekrutierung über die verschiedenen Einwohnermeldeämter nicht gewährleistet werden. Ferner erfolgte die Befragung der Kontrollgruppe der Hauptstudie durch medizinische Laien, denen die Durchführung eines Rachenabstriches nicht zugemutet werden konnte.

Daher wurde der Weg über den zuletzt behandelnden Kinderarzt des verstorbenen Kindes gewählt. Dieser wurde unmittelbar nach der Meldung des Falls in der Studienzentrale telefonisch kontaktiert und gebeten, bei zwei seiner Patienten jeweils einen Rachenabstrich durchzuführen und einen Fragebogen bezüglich der medizinischen Vorgeschichte der Kinder auszufüllen.

Dafür waren Säuglinge geeignet, die folgende Kriterien erfüllten:

- Patienten im Alter von +/- 1 Monat wie der verstorbene Säugling.
- Gleiches Geschlecht wie das verstorbene Kind.
- Zufällige Auswahl der Kinder unabhängig vom Vorstellungsgrund.
- Zustimmung der Eltern zur Studienteilnahme.

Die für die Durchführung benötigten Materialien (steriles Abstrichröhrchen, Eppendorfpipette mit physiologischer Kochsalzlösung, Fragebögen, Einverständniserklärungen) wurden der Kinderarztpraxis zugesandt.

Die Virusanalysen erfolgten mittels PCR im Institut für Klinische und Molekulare Virologie der Universitätsklinik Erlangen. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte in der Studienzentrale in Münster.

### 2.3 Durchführung der PCR

Der Virusnachweis erfolgte sowohl bei den Fällen als auch bei den Kontrollen mittels Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR). Die Untersuchungen wurden im Virologischen Institut der Universität Erlangen durchgeführt.

Angewendet wurde die so genannte Real-time-PCR, um ausgewählte DNA-Abschnitte zu vervielfältigen. Zum Teil wurde auch die Nested-PCR eingesetzt.

Die Polymerasekettenreaktion findet in einem Thermocycler statt. Diese Maschine erhitzt und kühlt die in ihr befindlichen Reaktionsgefäße präzise auf die Temperatur, die für den jeweiligen Schritt benötigt wird. Um Verdunstung zu verhindern, wird ein beheizbarer Deckel auf den Reaktionsgefäßen oder eine Ölschicht auf dem Reaktionsgemisch benutzt.

Für den gesamten Prozess werden folgende Komponenten benötigt: Die Original-DNA, die den zu vervielfältigenden Abschnitt enthält, zwei Primer, um Anfang und Ende des ausgewählten Abschnittes festzulegen sowie eine geeignete hitzestabile DNA-Polymerase. Mit Hilfe dieser DNA-Polymerase wird die Replikation des DNA-Abschnitts vollzogen. Als Bausteine für den von der DNA-Polymerase synthetisierten DNA-Strang sind außerdem Nukleotide notwendig. Zusätzlich braucht man Pufferlösungen, die eine für die DNA-Polymerase geeignete chemische Umgebung sicherstellen (58).

In Abbildung 2.1 ist der Ablauf einer Polymerasekettenreaktion schematisch dargestellt.

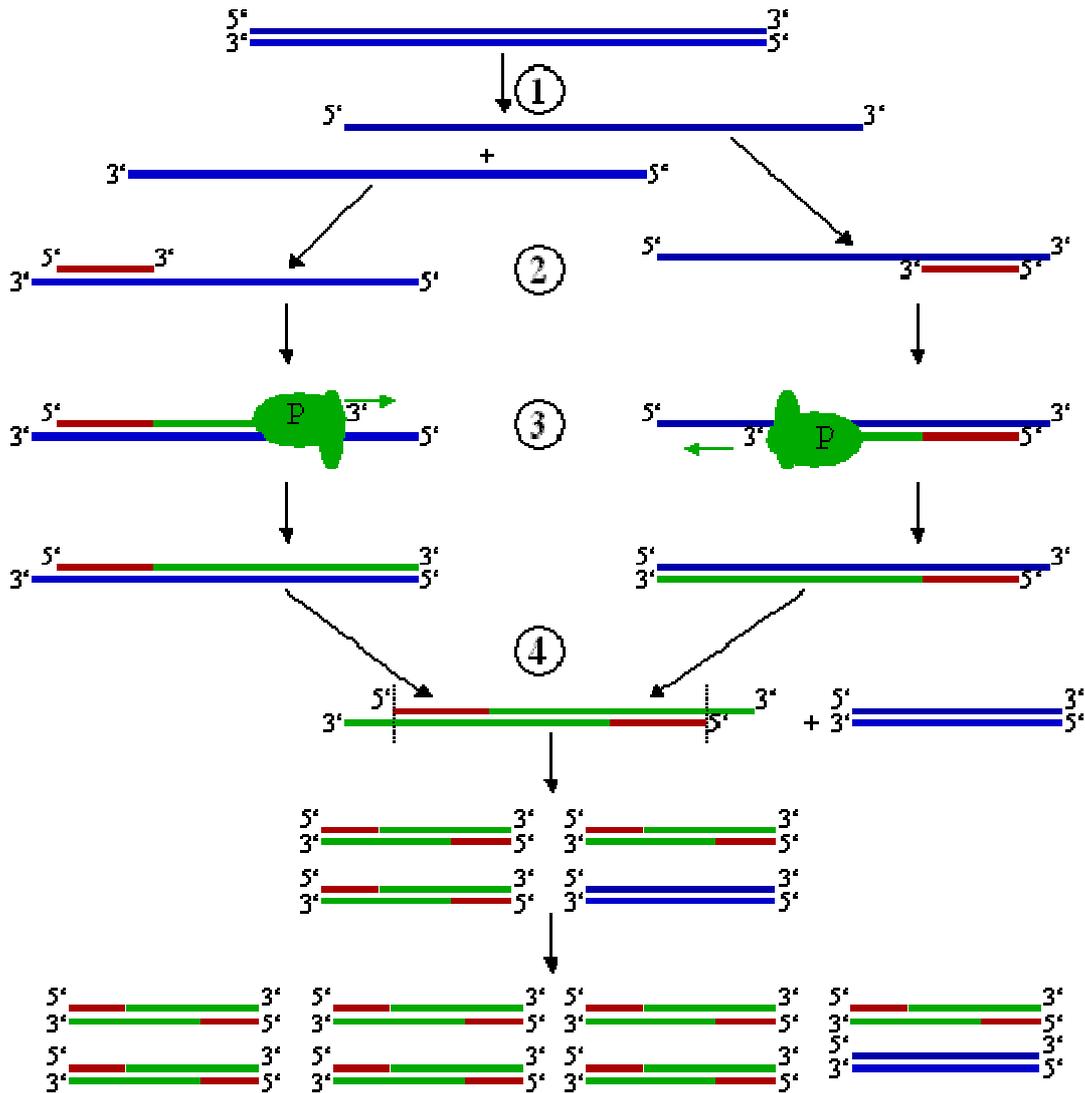


Abb. 2.1: Schematische Darstellung der PCR

1. Schmelzen bei 96 °C.
2. Anlagerung (Annealing) bei 68 °C.
3. Verlängerung bei 72 °C (P=Polymerase).
4. Der erste Zyklus ist beendet.

Da einige der nachzuweisenden Viren in der Teilstudie RNA-Viren waren, erfolgte jedoch zunächst eine so genannte Reverse-Transkriptase-PCR (RT-PCR).

Sie wurde vorgeschaltet beim Nachweis von Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH), Influenza, Parainfluenza, RSV, Picornaviren, Rotaviren. Dieser Vorgang war erforderlich, da sich RNA nicht durch den direkten Einsatz der PCR amplifizieren lässt, so dass diese vorab in DNA umgeschrieben werden muss. Erreicht wurde dies durch den Einsatz Reverser-Transkriptasen.

Neben dem Nachweis von Adenoviren, Cytomegalieviren, Influenza A- und B-Viren, RS-Viren und Picornaviren erfolgte als interne Qualitätskontrolle für jeden Fall und jede Kontrolle auch eine PCR zum Nachweis von  $\beta$ -Globin und GAPDH. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Probe entsprechendes menschliches Untersuchungsmaterial enthält.

Tabelle 2.1 gibt die PCR-Bedingungen in Abhängigkeit von den jeweils nachzuweisenden Viren an.

<b>Virus</b>	<b>Vordenaturierung</b>	<b>Denaturierung</b>	<b>Annealing</b>	<b>Extension</b>	<b>Zyklen</b>
RS- Viren	95°C 2'	94°C 40''	47°C 30''	72 °C 1'	40
Picorna-Viren	95°C 2'	94°C 40''	48°C 30''	72 °C 1'	40
Influenza 1.Zyklus	95°C 2'	94°C 40''	50°C 30''	72 °C 1'	40
Influenza 2.Zyklus	95°C 2'	94°C 40''	55°C 30''	72 °C 1'	40
Parainfluenza- Virus	95°C 2'	94°C 40''	55°C 30''	72 °C 1'	40
Adenovirus 1.Zyklus	95°C 2'	94°C 40''	55°C 30''	72 °C 1'	40
Adenovirus 2.Zyklus	95°C 2'	94°C 40''	60°C 30''	72 °C 1'	40
CMV 1./2. Zyklus	95°C 2'	94°C 40''	57°C 30''	72 °C 1'	40
$\beta$ - Globin	95°C 2'	94°C 40''	55°30''	72 °C 1'	40

Tabelle 2.1: PCR-Bedingungen für den Nachweis der jeweiligen Viren

## 2.4 Fallkonferenzen

Nach Eingang aller erforderlichen Unterlagen und Ergebnisse wurde im Rahmen der Hauptstudie jeder Todesfall im Rahmen einer Fallkonferenz diskutiert. In dieser wurde festgelegt, ob ein Todesfall eine definierte Ursache hatte oder als SIDS-Fall eingestuft werden konnte. Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an die Klassifikation, die erstmals von Taylor und Emery 1990 aufgestellt wurde (77).

An der Fallkonferenz nahmen immer die gleichen Experten teil: ein Rechtsmediziner, eine Pädiaterin, ein Mikrobiologe sowie eine Epidemiologin.

Alle Fälle wurden in vier Kategorien eingeteilt:

- KAT I: keinerlei Krankheitszeichen festgestellt;
- KAT II: leichte Krankheitszeichen (z.B. Tracheitis, Rhinitis);
- KAT III: schwere Krankheitszeichen (z.B. beginnende Pneumonie);
- KAT IV: sichere natürliche Todesursache (z.B. Pneumonie mit Sepsis).

### 3. Ergebnisse

In der Hauptstudie von November 1998 bis Oktober 2001 wurden 455 Fälle von plötzlich und unerwartet gestorbenen Säuglingen registriert. Ein Elterninterview konnte in 377 Fällen durchgeführt werden (Response Rate von 82,4%). Alle 455 Fälle gingen jedoch in die Fallkonferenzen ein. In 51 Fällen konnte nach Abschluss der Untersuchungen eine definierte Todesursache gefunden werden. Die restlichen 404 Fälle konnten als SIDS-Fälle definiert werden.

Von diesen 404 Fällen konnte bei 333 ein Elterninterview durchgeführt werden, zugeordnet wurden nach den oben genannten Kriterien 998 lebende Kontrollen.

In der Hauptstudie konnten außerdem bei 429 Fällen Trachealabstriche gewonnen und untersucht werden, jedoch konnte nur in 417 dieser Proben die PCR-Analyse für CMV und Adenoviren erfolgreich angewendet werden.

Dabei zeigte sich, dass in 3,60 % Adenoviren und in 13,91 % CMV nachgewiesen werden konnten.

Im Zeitraum von August 2000 bis Oktober 2001 wurden 133 SIDS-Fälle gemeldet, die für die Fall-Kontroll-Studie „Virologie“ in Frage kamen.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Teilstudie waren zu späte Fallmeldung an die Studienzentrale (zwischen Todeszeitpunkt und Kontaktaufnahme zum Kinderarzt sollten nicht mehr als zehn Tage liegen), keine Angaben über den behandelnden Kinderarzt und Abwesenheit des Kinderarztes zu diesem Zeitpunkt.

Telefonisch erklärten sich 132 von 133 Kinderärzten bereit, an der Studie teilzunehmen. Diese wurden daraufhin angeschrieben und mit den notwendigen Materialien versorgt. In 94 Fällen beteiligten sich die angeschriebenen Kinderärzte tatsächlich an dem Projekt. Von 188 Kontrollkindern konnten Rachenabstriche registriert werden.

Tabelle 3.1 zeigt die Response Rate von Falleltern der Haupt- und Teilstudie, dabei wurden nur Fälle berücksichtigt, bei denen Trachealabstriche zur weiteren Beurteilung eingegangen sind.

	<b>Fälle Hauptstudie gesamt (n =374)</b>	<b>Fälle Teilstudie gesamt (n = 94)</b>
Keine Teilnahme	47 (12,6%)	15 (16 %)
Teilnahme an Studie	327 (87,4%)	79 (84%)

Tabelle 3.1: Response Rate von Falleltern aus Haupt- und Teilstudie

Als Nachweis verwertbaren Materials wurden die Proben auf  $\beta$ -Globin getestet, dieses konnte bei den Trachealabstrichen der Fallkinder in 71 Proben nachgewiesen werden, acht waren negativ.

Von den 94 Eltern, deren Kinder plötzlich und unerwartet im Studienzeitraum verstarben lehnten 15 die Studienteilnahme ab. Damit lagen in der Studienzentrale die Einverständniserklärungen von 79 Eltern vor.

Von diesen 79 Fällen konnten 71 Trachealabstriche ausgewertet werden. Der Nachweis von Adenoviren konnte in 7 der 71 auswertbaren Trachealabstriche der an SIDS verstorbenen Kinder erbracht werden, CMV konnte nur in einer Probe nachgewiesen werden (Tabelle 3.2).

In den Rachenabstrichen der Kontrollkinder konnte in 160 der 188 eingegangenen Proben der Nachweis von  $\beta$ -Globin erbracht werden. Bei 18 Kontrollen wurden Cytomegalievirus-DNA isoliert, bei 3 Kontrollen Adenoviren (Tabelle 3.2).

	<b>Fälle Teilstudie ( n = 79)</b>	<b>Kontrollen Teilstudie ( n = 188)</b>
β-Globin positiv	71 (75,6%)	160 (85,1%)
β-Globin negativ	8 (8,5%)	28 (14,9%)
Virusnachweis positiv	8 (8,5%)	21 (11,2%)
davon Adenoviren	7 (7,4%)	3 (1,6%)
davon CMV	1 (1,1%)	18 (9,6%)
Virusnachweis negativ	63 (67,0%)	167 (88,9%)
davon auswertbar	60 (63,8%)	167 (88,9%)
davon nicht auswertbar	3 (3,2%)	0

Tabelle 3.2: Befunde von Fallkindern und Kontrollkindern aus der Teilstudie

In der Hauptstudie wurden neben CMV und Adenoviren noch weitere Erreger im Material wie Parainfluenzaviren, Hämophilus influenza A und B sowie RSV untersucht.

Dabei hatte sich jedoch bereits im frühen Stadium des Studienverlaufs gezeigt, dass vor allem CMV und Adenoviren gehäuft nachgewiesen werden konnten, die anderen Erreger im Gegensatz dazu jedoch nur vereinzelt. Daher beziehen sich die Untersuchungen im Rahmen des Teilprojektes lediglich auf den Nachweis der beiden häufiger aufgetretenen Virusarten CMV und Adenoviren.

Auch im Rahmen der Hauptstudie wurden die gewonnenen Proben auf β-Globin getestet zum Nachweis verwertbarer DNA. Sowohl in der Haupt- als auch in der Teilstudie konnten ungefähr 80% der Trachealabstriche auf Virusmaterial untersucht werden (Tabelle 3.3).

	<b>Fälle Hauptstudie ( n = 327)</b>	<b>Fälle Teilstudie ( n = 79)</b>
β-Globin positiv	314 (96,0%)	71 (89,9%)
β-Globin negativ	13 (4,0%)	8 (10,1%)

Tabelle 3.3: β- Globin- Nachweis in Trachealabstrichen der Fallkinder in Haupt- und Teilstudie

Die auswertbaren Proben wurden im Rahmen der Hauptstudie auf verschiedene Virustypen untersucht.

Da jedoch nur in wenigen Trachealabstrichen RSV, Parainfluenza- und Influenzaviren A und B nachgewiesen werden konnten, wurde auf die Isolierung dieser Viren in den Abstrichen, die im Teilprojekt Virologie entnommen wurden, verzichtet (Tabelle 3.4).

Weitere Vergleiche beziehen sich daher nur auf den Nachweis von Cytomegalie- und Adenoviren.

	<b>Fälle Hauptstudie (n= 314)</b>	<b>Fälle Teilstudie (n= 71)</b>
Virusnachweis positiv	65 (20, 7%)	8 (11, 3%)
davon CMV	42 (64,6%)	1 (12,5 %)
davon Adenoviren	11 (16,9 %)	7 (87,5 %)
davon RSV	5 (7,7 %)	nicht getestet
davon PA3	5 (7,7%)	nicht getestet
davon IA	3 (4,6%)	nicht getestet
davon IB	0	nicht getestet

Tabelle 3.4: Teilnahme und Virusnachweis Fälle Haupt- und Teilstudie

Im Vergleich zwischen den Fällen der Haupt- und der Teilstudie ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Nachweis von Adeno- und Cytomegalieviren ( $p=0,25$ ).

Tabelle 3.5 zeigt, dass ein Vergleich zwischen den Fällen der Haupt- und der Teilstudie möglich ist, da diese in wichtigen Merkmalen wie Altersverteilung und Geschlecht übereinstimmen. Außerdem war in beiden Gruppen die Verteilung in die verschiedenen Kategorien bezüglich der pathologischen Befunde, die in den Fallkonferenzen festgelegt wurde, gleich.

Dies zeigt, dass die Fälle der virologischen Teilstudie repräsentativ für die SIDS-Fälle der Gesamtstudie sind.

	<b>Gesamtstudie (n=333)</b>	<b>Teilstudie (n=68)</b>
Alter <=12 Wochen	114 (34,2%)	18 (26,5%)
Alter 13-25 Wochen	129 (38,7%)	30 (44,1%)
Alter 25+ Wochen	90 (24,1%)	20 (29,4%)
% Jungen	201 (60,4%)	40 (58,8%)
KAT 1	30 (8,0%)	3 (4,4%)
KAT 2	225 (60,3%)	39 (57,4%)
KAT3	78 (20,9%)	18 (26,5%)
KAT 4 (Non-SIDS)	40 (10,7%)	8 (11,8%)

Tabelle 3.5: Merkmale der Fälle aus Haupt- und Teilstudie

Die Fälle der Teilstudie wurden bezüglich verschiedener Merkmale verglichen. Tabelle 3.6 zeigt die Verteilung bezüglich Alter und Geschlecht der Kinder.

Männliche und weibliche Säuglinge waren im gleichen Verhältnis von Virusbefall betroffen. Bei fehlendem Virusnachweis konnte ein etwas größerer Anteil von männlichen Säuglingen registriert werden (60%).

Ferner waren die mit Viren infizierten Kinder im Durchschnitt zum Sterbezeitpunkt etwas älter (182 vs. 129 Tage).

	<b>Virusnachweis positiv (n=8)</b>	<b>Virusnachweis negativ (n=60)</b>
Alter in Tagen	182	129
Geschlecht		
männlich	4 (50%)	36 (60%)
weiblich	4 (50%)	24 (40%)

Tabelle 3.6: Alter und Geschlecht der Fallkinder aus der Teilstudie

Im Rahmen der Fallkonferenzen wurden sämtliche Fälle der Teilstudie bezüglich der gefundenen Untersuchungsergebnisse besprochen und in vier verschiedene Kategorien eingeteilt.

Es gab keinen Unterschied in der Verteilung der Kategorien zwischen den viruspositiv oder virusnegativ getesteten Fallkindern. Am häufigsten wurden in beiden Gruppen Veränderungen festgestellt, die der Kategorie 2 entsprachen (Tabelle 3.7).

	<b>Virusnachweis positiv (n = 8)</b>	<b>Virusnachweis negativ (n = 60)</b>
KAT 1	0 (0%)	3 (5 %)
KAT 2	5 (62,5%)	34 (56,7%)
KAT 3	2 (25%)	16 (26,7%)
KAT 4	1 (12,5%)	7 (11,7%)

Tabelle 3.7: Ergebnisse der Fallkonferenz bezüglich der Fallkinder aus der Teilstudie

Außerdem wurden die verstorbenen Säuglinge im Hinblick auf verschiedene bekannte Risikofaktoren für SIDS verglichen (Tabelle 3.8).

Auffällig war, dass nur ein viruspositives Kind in Bauchlage zum Schlafen gelegt wurde, während in der anderen Gruppe 43,3 % in Bauchlage schliefen. Allerdings konnte kein Unterschied mehr festgestellt werden bei der Auffindeposition des Säuglings, da in beiden Gruppen ca. 60 % der Kinder in Bauchlage aufgefunden wurden.

Die auf Viren positiv getesteten Säuglinge waren beim Auffinden deutlich häufiger verschwitzt (50% vs. 15%) und mit Bettzeug bedeckt (50% vs. 15%) als die Kinder in der Vergleichsgruppe.

Kein Unterschied bestand bezüglich des mütterlichen Rauchverhaltens und der Krankheitszeichen einen Tag vor dem Tod.

	<b>Virusnachweis positiv (n=8)</b>	<b>Virusnachweis negativ (n= 60)</b>
Bauchlage als Schlafposition	1 (12,5%)	26 (43,3%)
Seitenlage als Schlafposition	2 (25%)	13 ( 21,7%)
Rückenlage als Schlafposition	5 (62,5%)	21 (35,0%)
Bauchlage als Auffindeposition	5 (62,5%)	35 (58,3%)
Verschwitz aufgefunden	4 (50%)	9 (15%)
Bedeckt aufgefunden	4 (50%)	9 (15 %)
Husten 1 Tag vor Tod	2 (25%)	11 (18,3%)
Rauchen Schwangerschaft	6 (75%)	36 (60%)
> 10 Zigaretten/Tag	2 (25%)	21 (35%)

Tabelle 3.8: Verteilung der bekannten Risikofaktoren auf viruspositive Fälle und virusnegative Fälle der Teilstudie

In der Teilstudie wurden 188 lebende Kontrollkinder durch ihre behandelnden Pädiater untersucht. Im Rahmen eines Fragebogens wurden zusätzlich Informationen über das Alter, den Vorstellungsgrund beim Kinderarzt und über bestehende Krankheitszeichen gesammelt. Im Durchschnitt waren die untersuchten Kinder 141 Tage alt, männliche und weibliche Säuglinge wurden im gleichen Verhältnis untersucht (Tabelle 3.9).

<b>Kontrollen Teilstudie (n = 188)</b>	<b>Anzahl absolut (in %)</b>
Alter in Tagen	141
Geschlecht	
männlich	100 (53,2%)
weiblich	88 (46,8%)

Tabelle 3.9: Alter, Geschlecht der Kontrollkinder

Der überwiegende Anteil der Kinder wurde den Kinderärzten ohne Krankheitsmerkmale vorgestellt. Der häufigste Vorstellungsgrund war eine Vorsorgeuntersuchung. Zusammen mit Vorstellungen wegen anstehender Impfungen und Hüftsonographien lag der Anteil subjektiv gesunder Kinder zum Untersuchungszeitpunkt bei über 65 % (Tabelle 3.10).

Kontrollen Teilstudie (n = 188)	Anzahl absolut (in %)
Vorsorge	99 (52,7%)
Impfung	21 (11,2%)
Hüftsonographie	3 (1,6%)
Krankheitszeichen	65 (34,6%)

Tabelle 3.10: Vorstellungsgrund beim Kinderarzt Kontrollkinder

Krankheitszeichen wurden lediglich bei 34,6 % der Kinder festgestellt. Dabei handelte es sich jedoch meistens um nicht-entzündliche Erkrankungen, wie zum Beispiel Windeldermatitis. Lediglich 31 Säuglinge wurden wegen Verdacht auf Atemwegsinfekt vorgestellt (Tabelle 3.11).

Kontrollen Teilstudie (n = 65)	Anzahl absolut (in %)
Atemwegsinfekt	31 (47,7%)
Magen-Darm-Infekt	3 (4,6%)
Otitis	2 (3,1%)
nicht-entzündliche Erkrankungen	29 (44,6%)

Tabelle 3.11: Krankheitszeichen lebende Kontrollen der Teilstudie

Bei der Auswertung der Rachenabstriche der Kontrollkinder konnte in 160 Fällen  $\beta$ -Globin nachgewiesen werden. Ein positiver Virusnachweis gelang in 21 Fällen, davon in 18 Proben CMV und in drei Abstrichen Adenoviren (Tabelle 3.12).

	<b>Kontrollen Teilstudie (n=188)</b>
β-Globin positiv	160 (85,1%)
β-Globin negativ	28 (14,9)
Virusnachweis positiv	21 (11,2%)
davon Adenoviren	3 (1,6%)
davon CMV	18 (9,6%)

Tabelle 3.12: Rachenabstrichergebnisse Kontrollkinder

Der überwiegende Teil der Kontrollkinder mit positivem Virusnachweis wurde jedoch ohne akute Krankheitszeichen vorgestellt, lediglich bei zwei Säuglingen lagen zum Zeitpunkt der Abstrichentnahme klinische Symptome eines Atemwegsinfektes vor.

Der Vergleich von Fall- und Kontrollkindern der Teilstudie zeigte, dass die verstorbenen Säuglinge im Durchschnitt etwas älter waren als die lebenden Kontrollen. Insgesamt wurden in beiden Gruppen etwas mehr männliche Kinder untersucht (Tabelle 3.13).

	<b>Fälle gesamt (n=68)</b>	<b>Kontrollen gesamt (n=188)</b>
Alter in Tagen	156	141
Geschlecht		
männlich	40 (58,8%)	100 (53,2 %)
weiblich	28 (41,2%)	88 (46,8%)

Tabelle 3.13: Alter und Geschlecht der Fall- und Kontrollkinder aus der Teilstudie

Nur in 160 der 188 eingegangenen Proben der Kontrollkinder konnte β-Globin nachgewiesen werden, so dass nur mit diesen Abstrichen weitere Untersuchungen durchgeführt werden konnten.

Wie in Tabelle 3.14 dargestellt zeigte sich beim Vergleich von Fällen und Kontrollen kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Virusnachweises von CMV und Adenoviren (Mantel-Haenszel-Test:  $p=0,69$ ).

	<b>Abstriche Fälle (n=68)</b>	<b>Abstriche Kontrollen (n=160)</b>
Virusnachweis positiv	8 (11,8%)	21 (13,1%)
CMV positiv	1 (1,5%)	18 (11,3 %)
Adenovirus positiv	7 (10,3%)	3 (1,9%)
Virusnachweis negativ	60 (88,2%)	139 (86,9%)

Tabelle 3.14: Virusnachweis in Abstrichen der Fall- und Kontrollkinder

Auch bezüglich der anamnestisch angegebenen Krankheitszeichen war kein Unterschied zwischen den Fall- und Kontrollkindern feststellbar (Tabelle 3.15).

In beiden Gruppen waren Symptome eines Atemwegsinfektes insgesamt nur selten vorhanden. Es zeigte sich außerdem, dass keine Korrelation zwischen Symptomatik und Virusnachweis herrschte, da nur vereinzelt Viren bei klinisch kranken Kindern nachgewiesen werden konnten (15,4% und 6,5%).

Der überwiegende Anteil der Kinder mit Infektzeichen sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe war ohne Virusnachweis.

	<b>Fallkinder (n=68)</b>	<b>Kontrollkinder (n=188)</b>
Krankheitszeichen gesamt	13 (19,1%)	31 (16,5%)
Krankheitszeichen		
Virus positiv	2 (15,4%)	2 (6,5%)
Virus negativ	11 (84,6%)	29 (93,5%)

Tabelle 3.15: Krankheitszeichen Fälle und Kontrollen der Teilstudie

Durch die räumliche und zeitliche Zuordnung der Kontrollen zu den Fällen sollten mögliche epidemische Verläufe der Virusinfektionen erfasst werden. Es zeigte sich in drei Fällen mit positivem Virusnachweis auch in jeweils einer zugehörigen Kontrolle Virusmaterial. Bei den übrigen Abstrichen gab es keine Übereinstimmung.

## 4. Diskussion

Der Plötzliche Kindstod ist seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung. In den letzten Jahrzehnten konnte eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden. Präventionskampagnen haben bereits zu einer erheblichen Senkung der Inzidenz um 75 % in den meisten Industrieländern geführt (11, 53, 88). Dies betrifft besonders die Vermeidung der Bauchlage als Schlafposition. Auch der Verzicht auf mütterliches Rauchen gehört zu den etablierten, vermeidbaren Risikofaktoren für SIDS (21, 56, 87).

Trotz dieser Fortschritte versterben jedoch weiterhin über 200 Säuglinge jährlich in Deutschland am Plötzlichen Kindstod, so dass weitere Untersuchungen zur Klärung der Todesursache durchgeführt werden müssen.

Seit Jahren wird auch immer wieder eine Beteiligung von Virusinfektionen an der Pathogenese des Plötzlichen Säuglingstodes diskutiert. Ein eindeutiger Beweis konnte jedoch nie erbracht werden, da kein geeignetes Studienkollektiv untersucht werden konnte. Virennachweis ist ein häufiger Befund bei an SIDS verstorbenen Kindern, unklar blieb bislang jedoch die Bedeutung dieses Befundes für das Todesgeschehen.

Säuglinge machen im ersten Lebensjahr eine Vielzahl von Infektionen durch, in der Regel banale Infekte ohne weitere Folgen für das Kind. Um die in den postmortem durchgeführten Untersuchungen festgestellten Befunde besser einordnen zu können, fehlte bislang der Vergleich mit gesunden Kindern der Gesamtpopulation.

Durch diese Fall-Kontroll-Studie wurden nicht nur Daten und Befunde verstorbener Kinder erhoben, sondern zusätzlich auch vergleichbare Werte passender lebender Kontrollkinder, so dass eine Aussage über die Häufigkeit von Virusinfektionen in beiden Populationen getroffen werden konnte.

Ziel der Studie war es festzustellen, ob ein Unterschied in der Häufigkeit von Virusinfekten zwischen von SIDS betroffenen und lebenden Kindern besteht und ob klinische Infektzeichen einen Hinweis auf das Vorhandensein von Viren in den oberen Atemwegen geben können.

In der Hauptstudie zeigte sich bereits früh ein gehäufte Nachweis von Viren in den Trachealabstrichen der Fallkinder, so dass eine weitere Untersuchung sinnvoll erschien. Eine entsprechende Teilstudie wurde daher vorbereitet. Da jedoch nur Adeno- und CMV-Viren vermehrt nachgewiesen werden konnten, wurden auch nur diese beiden Erreger bei den lebenden Kontrollen untersucht. Weitere Erreger, wie zum Beispiel RSV und Hämophilus influenza B, die zwar häufig als mögliche an SIDS beteiligte Erreger diskutiert werden, wurden im Untersuchungsmaterial nur vereinzelt gefunden, so dass auf weitere Untersuchungen mit lebenden Kontrollen verzichtet wurde. Daher ist eine Aussage zur Beteiligung dieser Keime am Plötzlichen Kindstod nach Abschluss dieser Studie nicht möglich.

Einschränkungen:

Da sich erst im Verlauf der Hauptstudie ein gehäuftes Auftreten von Virusinfektionen bei den an SIDS verstorbenen Kindern zeigte, wurde erst dann mit der Planung und Durchführung der Teilstudie begonnen. Daher konnte nur noch eine kleinere Fallzahl für die Untersuchungen herangezogen werden. Ein früherer Beginn hätte zu einer höheren Fallzahl und damit wahrscheinlich auch zu einem häufigeren Nachweis von Viren geführt. Da insgesamt nur wenige Kinder von den untersuchten Virusinfektionen betroffen waren, hätte so eine bessere Einordnung der Befunde vorgenommen werden können.

Auch die Erweiterung des untersuchten Keimspektrums, zum Beispiel um RSV, hätte weitere interessante Ergebnisse liefern können.

Ein weiterer Kritikpunkt am gewählten Untersuchungsansatz ist, dass ein direkter Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich ist, da bei den Fallkindern das entsprechende Untersuchungsmaterial aus Trachealabstrichen gewonnen wurde. Dies war bei lebenden Kontrollen nicht zumutbar, so dass als Alternative lediglich ein Rachenabstrich erfolgen konnte.

Die lebenden Kontrollkinder der Hauptstudie konnten nicht zur virologischen Untersuchung herangezogen werden, da diese erst zu einem deutlich späteren Zeitpunkt rekrutiert und kontaktiert werden konnten, so dass ein erheblicher zeitlicher Abstand zum Todeszeitpunkt des Fallkinds bestanden hätte. Außerdem wurden die Elterninterviews von medizinischen Laien geleitet, denen man die Abnahme eines korrekten Rachenabstriches nicht zumuten konnte. Daher erfolgte die Auswahl der Kontrollen über den zuletzt behandelnden Kinderarzt des verstorbenen Kindes.

Da die Abnahme der Proben der Kontrollkinder durch die behandelnden Pädiater durchgeführt wurde, kann über die Qualität der Abstriche nur wenig gesagt werden. Als einziger Hinweis für die korrekte Abnahme erfolgte der Nachweis von  $\beta$ -Globin in allen Proben, so dass zumindest das Vorliegen menschlicher DNA überprüft werden konnte. Ob es sich jedoch um Rachenabstriche oder nur um leichter zu gewinnende Abstriche aus der Mundhöhle handelte, war nicht sicher festzustellen. Auch eine versehentliche Verunreinigung der Proben bei der Bearbeitung in den kinderärztlichen Praxen kann nicht ausgeschlossen werden.

Die gewonnenen Proben wurden im Institut für Virologie der Universität Erlangen untersucht, die zugehörigen Fragebögen wurden in der Studienzentrale in Münster ausgewertet. Um Fehler beim Versand zu vermeiden, wurden dem Anschreiben eindeutig beschriftete Umschläge beigelegt. In einigen Fällen kam es dennoch zu Verwechslungen, so dass die entsprechenden Proben zunächst in der Studienzentrale in Münster eingingen und ein weiterer Versand erforderlich wurde. Dies führte in diesen Fällen zu einer deutlich längeren Zeitspanne zwischen Abnahme- und Untersuchungszeitpunkt. Allerdings sollte dies bei dem PCR-Nachweis keinen Einfluss haben. Da es sich jedoch nur um Ausnahmen handelte und im Regelfall eine korrekte und zügige Versendung des Materials erfolgte, ist eine wesentliche Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse nicht anzunehmen.

Vorteile:

Der gewählte Untersuchungsansatz stellt eine neue Möglichkeit dar, die seit vielen Jahren unbestätigte Hypothese, dass Viren eine maßgebliche Beteiligung am Plötzlichen Säuglingstod haben, zu überprüfen. Ein Vergleich von an SIDS verstorbenen Kindern mit lebenden Kontrollen bezüglich einer möglicherweise vorliegenden Viruserkrankung wurde bislang noch nicht durchgeführt.

Da bereits in der frühen Phase der Hauptstudie wegen des Nachweises von Adeno- und Cytomegalieviren in den untersuchten Trachealabstrichen mit der Planung der virologischen Teilstudie begonnen wurde, konnte eine noch recht große Fallzahl untersucht und ausgewertet werden.

Außerdem wurden die in die GeSID- Studie aufgenommenen Fälle alle nach einem standardisierten Protokoll untersucht und beurteilt. Alle virologischen Proben, sowohl der Fall- als auch der Kontrollkinder wurden im selben Labor mit ebenfalls standardisierten Methoden untersucht. Dies gewährleistet eine hohe Qualität der Befunde und eine optimale Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen.

Über die Wahl des zuletzt behandelnden Kinderarztes des an SIDS verstorbenen Kindes für die Probenentnahme bei den Kontrollkindern konnte die zeitnahe Erfassung passender Kontrollen gewährleistet werden. Dies spielt eine wichtige Rolle, um eventuell epidemisch auftretende Infektionen erfassen zu können.

Um eine größtmögliche Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu erreichen, wurden die Kontrollen ferner passend bezüglich Alter und Geschlecht ausgewählt.

Zusätzlich wurde durch den behandelnden Pädiater ein geographischer Bezug zwischen Fällen und Kontrollen hergestellt, da man annehmen kann, dass in der Gesamtpopulation zu einem bestimmten Zeitpunkt auftretende Virusinfektionen durchaus räumlich begrenzt sind (47).

Die Ergebnisse der durchgeführten Teilstudie zeigen, dass in dem untersuchten Studienkollektiv von SIDS betroffene Kinder und gesunde Kontrollkinder gleich häufig von Virusinfektionen betroffen waren.

Es konnten insgesamt 267 Abstriche im Rahmen dieses Studienarms ausgewertet werden. Davon waren 79 Trachealabstriche verstorbener Kinder und 188 Rachenabstriche lebender Kontrollen. Der Nachweis von  $\beta$ -Globin als Zeichen verwertbaren Materials in den jeweiligen Abstrichen gelang in 71 der Tracheal- und 162 der Rachenabstriche. Das zeigt eine hohe Abnahmequalität in beiden Gruppen. Virusmaterial konnte in acht Abstrichen (8,5%) der Fallgruppe nachgewiesen werden, davon in sieben Fällen Adenoviren und in einem Fall Cytomegalieviren. In der Kontrollgruppe wurden 21 Abstriche (11,2%) positiv auf Viren getestet. In 18 Proben wurden CMV und in drei Proben Adenoviren gefunden.

Es konnte also kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit viraler Infekte des oberen Respirationstraktes zwischen Fall- und Kontrollkindern festgestellt werden.

Um zu überprüfen, ob die Fälle der Teilstudie den Fällen der Gesamtstudie in ihren Charakteristika entsprechen, wurden diese gegenüber gestellt. Man erkennt, dass sowohl die Response Rate der Eltern gleich ist, als auch die Geschlechterverteilung mit 60 % männlichen Säuglingen in beiden Gruppen. Bezüglich der Altersverteilung konnte ebenfalls kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden.

Alle Fälle wurden in Fallkonferenzen ausführlich besprochen und hinsichtlich der pathologischen Befunde in vier verschiedene Kategorien eingeteilt. Dabei zeigt sich beim Vergleich der Fälle der Haupt- und der Teilstudie eine gleiche Verteilung. In beiden Gruppen wurden am häufigsten Befunde entsprechend der Kategorie 2 gefunden.

Insgesamt kann man feststellen, dass beide Gruppen in wesentlichen Merkmalen übereinstimmen und daher die Ergebnisse der Teilstudie repräsentativ für das gesamte Studienkollektiv sind.

Auch in der Teilstudie zeigte sich eine ähnliche Response Rate der Kontrollen im Vergleich zu den Falletern. Auch bei den Kontrollen der Teilstudie wurden etwas mehr männliche Säuglinge untersucht. Bezüglich des Alters waren die Kontrollkinder etwas jünger als die Fallkinder (141 vs. 156 Tage).

Krankheitszeichen im Sinne eines Infektes der oberen Atemwege wurden in beiden Gruppen gleich häufig mit etwa 20% angegeben. Der überwiegende Anteil der untersuchten Kinder war jedoch zum Untersuchungszeitpunkt klinisch unauffällig.

Auffallend ist, dass klinische Infektzeichen nur in geringem Maße mit positivem Virusnachweis in den durchgeführten Abstrichen korrelierten. In beiden Populationen waren etwa 90% der klinisch erkrankten Kinder ohne positiven Virusnachweis im Rachen- bzw. Trachealabstrich.

Dies zeigt deutlich, dass eine entsprechende Symptomatik keinen Rückschluss auf eine eventuell vorliegende Virusbelastung bei den betroffenen Kindern zulässt.

Andererseits bedeutet dies jedoch auch, dass ein positiver Virusnachweis nicht mit einer manifesten Erkrankung gleichzusetzen ist, sondern in den meisten Fällen mit einem asymptomatischen Verlauf einhergeht.

Man kann davon ausgehen, dass bestimmte Atemwegsinfekte einen epidemischen Verlauf nehmen. Daher wurden die Kontrollkinder zusätzlich zu Alter und Geschlecht auch der Region des Fallkindes zugeordnet und ein enger zeitlicher Zusammenhang zum Todeszeitpunkt wurde durch die zeitnahe Abstrichentnahme eingehalten. Bei drei viruspositiv getesteten Fallkindern konnte in jeweils einem entsprechenden Rachenabstrich der Kontrollen ebenfalls Virusmaterial nachgewiesen werden.

Im überwiegenden Anteil zeigte sich jedoch kein zeitlicher und räumlicher Zusammenhang einer vorliegenden Virusinfektion zwischen den beiden Gruppen.

Eine Virusbeteiligung als wichtiger Auslöser beim SIDS ist mit den Ergebnissen dieser Studie nicht vereinbar. Wie schon die Elternbefragung der großen Fall-Kontrollstudie zeigte, spielt eine Infektion keine wichtige Rolle mehr in einer Population, in der die meisten Kinder nicht mehr auf dem Bauch schlafen (86).

Der Rückgang der Bauchlage als bevorzugte Schlafposition führte zu einer deutlichen Senkung der Inzidenz von SIDS. Trotzdem versterben weiterhin über 200 Säuglinge im ersten Lebensjahr am Plötzlichen Kindstod. Daher sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Eine mögliche Mitbeteiligung von Infektionen am Todesgeschehen wurde immer wieder diskutiert. Interessant ist jedoch, dass die häufig genannten Viren wie RSV, Rhinoviren oder Influenzaviren A oder B in den Untersuchungen im Rahmen der GeSID-Studie nicht gehäuft nachgewiesen werden konnten. Eine kausale Beteiligung dieser, in der Gesamtpopulation häufig vorkommenden Erreger, an der Entstehung von SIDS ist daher sehr unwahrscheinlich.

Ein gehäuftes Vorkommen bei den verstorbenen Kindern wurde zunächst nur für Adenoviren und Cytomegalieviren in den Trachealabstrichen registriert.

Weitere untersuchte Gewebe zeigten keinen vermehrten Keimnachweis, so dass keine weiteren Untersuchungen im Rahmen einer Teilstudie durchgeführt wurden. Dies widerspricht früher durchgeführten Studien. Die Arbeitsgruppe um Dettmeyer zum Beispiel führte eine virusbedingte Myokarditis als entscheidenden Faktor beim Plötzlichen Säuglingstod an (18). Auffällige Befunde, die dies bestätigen, konnten jedoch in Studienkollektiv der GeSID-Studie nicht gefunden werden.

Auf Grund der Untersuchungsbefunde der Hauptstudie konzentrierte sich die Teilstudie daher auf pathologischen Keimnachweis im oberen Respirationstrakt. Wie zuvor beschrieben wurden jedoch auch dort nur zwei virale Erreger

vermehrt nachgewiesen. Sowohl Adeno- als auch Cytomegalievirusinfektionen sind in der Gesamtpopulation häufig, die Durchseuchung beginnt bereits im Säuglingsalter. In der Regel verlaufen die Erkrankungen leicht, gelegentlich sogar asymptomatisch. Es sind jedoch auch selten Verläufe mit Beteiligung der unteren Atemwege im Sinne einer Bronchiolitis oder Pneumonie bekannt.

Ein Ziel der Teilstudie war, die Bedeutung von Krankheitszeichen bei viralen Infekten vor dem Tod der Kinder zu klären. Insgesamt zeigte sich, dass Krankheitszeichen vor dem Tod nur selten von den befragten Eltern angegeben wurden und nicht mit dem tatsächlichen Nachweis von Virusmaterial im Trachealabstrich einhergingen. Das gleiche Ergebnis konnte bei den Kontrollkindern gewonnen werden. Es besteht daher in unserer Studie weder ein Zusammenhang zwischen Krankheitszeichen und dem Auftreten von SIDS, noch zwischen Virusnachweis und tatsächlicher symptomatischer Infektion wie er in mehreren zuvor durchgeführten Studien beschrieben wurde (24, 26, 72). Mittlerweile ist jedoch die Bauchlage als Hauptrisikofaktor für SIDS bekannt. Seitdem konnten diese Beobachtungen nicht mehr gemacht werden.

Die GeSID-Studie ist die einzige Studie, die über eine Infektion als möglichen Mitverursacher für SIDS berichtet hat, seitdem die Bauchlage als Risikofaktor bekannt ist. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Infektion des Säuglings vor dem Tod und dem Plötzlichen Kindstod festgestellt werden.

Virusinfekte führen in der Regel zu Fieber bei den Kindern. Würden diese zusätzlich zum Schlafen auf den Bauch gelegt, könnte dies zu einer Überwärmung des Säuglings führen, da dieser nicht mehr in der Lage ist, die überschüssige Wärme über den Kopf und vor allem über das Gesicht abzugeben.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass in einer Population, in der nur noch wenige Kinder zum Schlafen in Bauchlage gebracht werden, eine Virusinfektion keine Rolle im Hinblick auf SIDS spielt. Ein wesentlicher kausaler Zusammenhang zwischen viralen Infekten der oberen Luftwege und SIDS bestand in dieser Studie nicht.

Zukünftige Studien sollten den Zusammenhang von viralen, aber auch bakteriellen Infektionen und SUDI mit geeigneten Kontrollen weiter erforschen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Alm B, Milerad J, Wennergren G, Skjaerven R, Oyen N, Norvenius G (1998) A case-control study of smoking and sudden infant death syndrome in the Scandinavian countries, 1992 to 1995. The Nordic Epidemiological SIDS study. *Arch Dis Child*; 78 (4): 329-334
2. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, Vege A, Wand DW, Rhodes TE, George AL Jr, Schwartz PJ (2007) Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 115 (3): 361-367
3. Bacon CJ, Bell SA, Clulow EE, Beattie AB (1999) How mothers keep their babies warm. *Arch Dis Child* 66 (5): 627-632
4. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott AD (2008) Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tobacco Induced Diseases* 4: 12
5. Bajanowski T, Vege A, Byard RW, Krous HF, Arnestad M, Bachs L (2007) Sudden infant death syndrome (SIDS)-standardised investigations and classification: recommendations. *Forensic Sci Int* 165 (2-3): 129-143
6. Beal SM, Finch CF (1991) An overview of retrospective case-control studies investigating the relationship between prone sleeping position and SIDS. *J Paediatr Child Health* 27: 334-339
7. Bergmann AB, Beckwith JB, Ray CC (1970) Sudden Infant Death Syndrome: Seattle, WA, University of Washington Press
8. Blackwell CC, MacKenzie DAC, James VS, Elton RA, Zorgani AA, Weir DM, Busuttill A (1999) Toxigenic bacteria and sudden infant death syndrome (SIDS): nasopharyngeal flora during first year of life. *FEMS Immunol Microbiol* 25: 51-58
9. Blackwell CC, Saadi AT, Raza MW, Stewart J, Weir DM (1992) Susceptibility to infection in relation to SIDS. *J Clin Pathol* 45 (Supplement): 20-24
10. Blackwell CC, Weir DM, Busuttill A (1994) The role of infectious agents in sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Microbiol* 9: 91-100

11. Blair PS, Sidebotham P, Berry PJ, Evans M, Fleming PJ (2006) Major epidemiological changes in sudden infant death syndrome: a 20 year population-based study in the UK. *Lancet* 367 (9507): 314-319
12. Brooke H, Gibson A, Tappin D, Brown H (1997) Case-control study of sudden infant death syndrome in Scotland, 1992-5. *BMJ* 314 (7093):1516-1520
13. Csukás Z, Rozgonyi F, Törő K, Sótonyi P, Jankovics I (1998) Potential role of microbiological agents in Sudden Infant Death Syndrome. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica* 45 (3-4):341-348
14. Dashash M, Pravica V, Hutchinson IV, Barson AJ, Drucker DB (2006) Association of sudden infant death syndrome with VEGF and IL-6 gene polymorphisms. *Hum Immunol* 67 (8): 627-633
15. Davies DP (1999) Short QTc interval as an important factor in sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 80 (2): 105-106: 216-217
16. Davies P, Chapman S, Leask J (2002) Antivaccination activists on the world wide web. *Arch Dis Child* 87 (1): 22-25
17. Deeg KH, Alderath W, Bettendorf U (1998) Basilar artery insufficiency – a possible cause of sudden infant death? Results of a Doppler ultrasound study of 39 children with apparent life-threatening events. *Ultraschall Med* 19 (6): 250-258
18. Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, Padosch SA, Haag C, Kandolf R, Madea B (2004) Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: a prospective post-mortem study. *Pediatr Res* 55:947-952
19. Elliot J, Vullermin P, Robinson P (1998) Maternal cigarette smoking is associated with increased inner airway wall thickness in children who dies from sudden infant death syndrome. *J Respir Crit Care Med* 158: 802-806
20. Findeisen M, Vennemann M, Brinkmann B, Ortmann C, Rose I, Köpcke W (2004) German study on sudden infant death (GeSID): design, epidemiological and pathological profile. *Int J Legal Med* 118 (3): 163-169

21. Fleming PJ, Blair PS (2007) Sudden Infant Death Syndrome and parental smoking. *Early Hum Dev* 83 (11): 721-725
22. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J (2001) The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 322 (7290): 822
23. Fleming PJ, Gilbert R, Azaz Y, Berry PJ, Rudd PT, Stewart A (1990) Interaction between bedding and sleeping position in the sudden infant death syndrome: a population based case-control study. *BMJ* 301 (6743): 85-89
24. Ford RPK, Mitchell EA, Stewart AW, Scragg R, Taylor BJ, other members of the New Zealand Cot Death Study Group (1997) SIDS, illness and acute medical care. *Arch Dis Child* 77 (1): 54-55
25. Forsyth KD, Weeks SC, Kob L (1989) Lung immunoglobulins in the SIDS. *BMJ* 298: 23-26
26. Gilbert RE, Fleming PJ, Azaz Y, Rudd PT (1990) Signs of illness preceding sudden unexpected death in infants. *BMJ* 300 (6734): 1237-1239
27. Gunteroth WG, Spiers PS (2002) The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 110 (5): e64
28. Harrison LM, Morris JA, Telford DR, Brown SM, Jones K (1999) The nasopharyngeal bacterial flora in infancy: effects of age, gender, season viral upper respiratory infection and sleeping position. *FEMS* 25: 19-28
29. Hauck FR, Herman SM, Donovan M, Iyasu S, Merrick MC, Donoghue E (2003) Sleep environment and the risk of sudden infant death syndrome in an urban population: the Chicago Infant Mortality Study. *Pediatrics* 111 (5 Part 2): 1207-1214
30. Hauck FR, Omojokun OO, Siadaty MS (2005) Do pacifiers reduce the risk of sudden infant death syndrome? A meta-analysis. *Pediatrics* 116 (5): e716-e723

31. Helweg-Larsen K, Lundemose JB, Oyen N (1999) Interactions of infectious symptoms and modifiable risk factors in sudden infant death syndrome. The Nordic Epidemiological SIDS study. *Acta Paediatr* 88: 521-527
32. Highet AR (2008) An infectious aetiology of sudden infant death syndrome. *J Appl Microbiol* 105: 625-635
33. Ho GY, Windsor HM, Snowball B (2001) *Helicobacter pylori* is not the cause of sudden infant death syndrome (SIDS). *Am J Gastroenterol* 96: 3288-3294
34. Hoffman HJ, Damus K, Hillman L, Krongrad E (1988) Risk factors for SIDS. Results of the National Institute of Child Health and Human Development SIDS Cooperative Epidemiological Study. *Ann N Y Acad Sci* 533: 13-30
35. Hoffman HJ, Hunter JC, Damus K, Pakter J, Peterson DR, van Belle G, Hasselmeyer EG (1987) Diphtheria- tetanus- pertussis immunization and sudden infant death: results of the National Institute of Child Health and Human Development Cooperative Epidemiological Study of Sudden Infant Death Syndrome risk factors. *Pediatrics* 79 (4): 598-611
36. Jenkins RO, Sherburn RE (2007) Used cot mattresses as potential reservoirs of bacterial infection: nutrient availability within polyurethane foam. *J Appl Microbiol* 104 (2): 526-533
37. Jorch G, Schmidt-Troschke S BT, Heinecke A, Findeisen M, Nowack C, Rabe G (1994) Epidemiologische Risikofaktoren des plötzlichen Kindstods. *Monatsschr Kinderheilkd* 142: 137-147
38. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagle RM (1998) *Medizinische Mikrobiologie*, Thieme, Stuttgart New York
39. Kerr JR, Al-Khattaf A, Barson AJ, Burnie JP (2000) An association between sudden infant death syndrome (SIDS) and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Dis Child* 83: 429-434
40. Kleemann WJ, Hiller AS, Tröger HD (1995) Infections of the upper respiratory tract in cases of sudden infant death. *Int J Legal Med* 108 (2): 85-89

41. Klonhoff-Cohen HS, Edelstein SL (1995) A case-control study of routine and death scene sleep position and sudden infant death syndrome in Southern California. *JAMA* 273 (10): 790-794
42. Korachi M, Pravica V, Barson AJ, Hutchinson IV, Drucker DB (2004) Interleukin 10 genotype as a risk factor for sudden infant death syndrome: determination of IL-10 genotype from wax-embedded post-mortem samples. *FEMS Immunol Med Microbiol* 42 (1): 125-129
43. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T (2004) Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 114 (1): 234-238
44. Krous HF, Fernandos C, Masoumi H, Arnold J, Haas EA, Stanley C, Grossfeld PD (2009) Myocardial inflammation, cellular death, and viral detection in sudden infant death caused by SIDS, suffocation, or myocarditis. *Pediatr Res* 66 (1): 17-21
45. Li D-K, Willinger M, Petitti DB, Odouli R, Liu L, Hoffman HJ (2006) Use of a dummy (pacifier) during sleep and risk of sudden infant death syndrome (SIDS): population based case-control study. *BMJ* 332 (7532): 18-22
46. Lindgren C (1999) Respiratory control during upper airway infection mechanism for prolonged reflex apnoea and sudden infant death with special reference to infant sleep position. *FEMS Immunol Med Microbiol* 25 (1-2): 97-102
47. Lindgren C, Milerad J, Lagercrantz H (1997) Sudden infant death and prevalence of whooping cough in the Swedish and Norwegian communities. *Eur J Pediatr* 156 (5): 405-409
48. Loddenkötter B, Becker K, Hohoff C, Brinkmann B, Bajanowski T (2005) Real-time quantitative PCR assay for the detection of *Helicobacter pylori*: no association with sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 119 (4): 202-206

49. Markestad T, Skadberg B, Hordvik E, Morild I, Irgens LM (1995) Sleeping position and sudden infant death syndrome (SIDS): effect of an intervention programme to avoid prone sleeping. *Acta Paediatr* 84 (4): 375-378
50. Millat G, Kugener B, Chevalier P, Chahine M, Huang H, Malicier D, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R (2009) Contribution of long-QT syndromegenetic variants in sudden infant death syndrome. *Pediatr Cardiol* 30 (4): 502-509
51. Millner AD, Ruggins N (1989) Sudden infant death syndrome – recent focus on the respiratory system. *BMJ* 298: 689-690
52. Mitchell EA (1996) Co-sleeping and sudden infant death syndrome. *Lancet* 348 (9040): 1466
53. Mitchell EA (1997) The changing epidemiology of SIDS following the national risk reduction campaigns. *Pediatr Pulmonol Suppl* 16: 117-119
54. Mitchell EA, Blair PS, L'Hoir MP (2005) Should pacifiers be recommended to prevent sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 117 (5): 1755-1758
55. Mitchell EA, Stewart AW, Clements M (1995) Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 73 (6): 498-501
56. Mitchell EA, Taylor BJ, Ford RP, Stewart AW, Becroft DM, Thompson JM (1992) Four modifiable and other major risk factors for cot death: the New Zealand study. *J Paediatr Child Health* 28 Suppl 1: S3-S8
57. Mitchell EA, Tuohy PG, Brunt JM, Thompson JM, Clements MS, Stewart AW (1997) Risk factors for sudden infant death syndrome following the prevention campaign in New Zealand: a prospective study. *Pediatrics* 100 (5): 835-840
58. Müller H-J (2001) PCR – Polymerase-Kettenreaktion. Spektrum Akademischer Verlag Gustav Fischer, Heidelberg Berlin
59. Nelson KE, Greenberg MA, Mufson MA, Moses VK (1975) The sudden infant death syndrome and epidemic viral disease. *Am J Epidemiol* 101: 423-430

60. Opdal SH, Rognum TO (2004) The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics* 114 (4): e506-512
61. Patel AL, Harris K, Thatch BT (2001) Inspired CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> in sleeping infants rebreathing from bedding: relevance for sudden infant death syndrome. *J Appl Physiol* 91 (6): 2537-2545
62. Peterson DR, Sabotta EE, Strickland D (1988) Sudden infant death syndrome in epidemiologic perspective: Etiologic implication of variation with season of the year. *Ann N Y Acad Sci* 533: 6
63. Perkvist N, Skoglund K, Edston E, Bäckström G, Lodestad I, Palm U (2008) TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms versus cardioimmunological responses in sudden infant death. *Fetal Pediatr Pathol* 27 (3): 149-165
64. Poetsch M, Czerwinski M, Wingefeld L, Vennemann M, Bajanowski T (2010) A common FMO3 polymorphism may amplify the effect of nicotine exposure in sudden infant death syndrome (SIDS). *Int J Legal Med* 124 (4): 301-306
65. Ponsonby AL, Dwyer T, Gibbons LE, Cochrane JA, Wang YG (1993) Factors potentiating the risk of sudden infant death syndrome associated with the prone position. *N Engl J Med* 329 (6): 377-382
66. Ponsonby AL, Dwyer T, Kasl SV, Cochrane JA (1995) The Tasmanian SIDS Case-Control Study: univariable and multivariable risk factor analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 9 (3): 256-272
67. Raza MW, Blackwell CC (1998) Sudden infant death syndrome, virus infections and cytokines. *FEMS Immunol Med Microbiol* 25: 85-96
68. Samuels M (2003) Viruses and sudden infant death. *Paediatr Respir Rev* 4 (3): 178-183
69. Saternus KS (1985) Plötzlicher Kindstod – eine Folge der Bauchlage? Festschrift Horst Leithoff. Heidelberg: Kriminalistikverlag
70. Scheibner V (2003) Response to Leask and McIntyre's attack on myself as a public opponent of vaccination. *Vaccine* 22 (1): vi-ix
71. Scott DJ, Gardner PS, McQuillin J, Stanton AN, Downham MAPS (1978) Respiratory viruses and cot death. *BMJ* 2: 12-13

72. Stanton AN, Downham MA, Oakley JR, Emery JL, Knowelden J (1978) Terminal symptoms in children dying suddenly and unexpectedly at home. Preliminary report of the DHSS multicentre study of postneonatal mortality. *Br Med J* 2 (6147): 1249-1251
73. Stoltenberg L, Saugstad OD, Rognum TO (1992) Sudden infant death syndrome victims show local immunoglobulin M response in tracheal wall and immunoglobulin A response in duodenal mucosa. *Pediatr Res* 31 (4 Pt 1): 372-375
74. Stray-Pedersen A, Vege A, Opdal SH, Moberg S, Rognum TO (2009) Surfactant protein A and D gene polymorphisms and protein expression in victims of sudden infant death. *Acta Paediatr* 98 (1): 62-68
75. Suttorp N, Mielke M, Kiehl W, Stück B (2004) *Infektionskrankheiten*. Thieme Stuttgart New York
76. Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA (2006) Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 42 (5): 277-282
77. Taylor EM, Emery JL (1990) Categories of preventable unexpected infant deaths. *Arch Dis Child* 65 (5): 535-539
78. Terletskaia-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M (2005) Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study. *BMC Infect Dis* 5 (1): 20
79. Thach B (2008) Tragic and sudden death. Potential and proven mechanisms causing sudden infant death syndrome. *EMBO Rep* 9 (2): 114-118
80. Uren EC, Williams AL, Jack I (1980) Association of respiratory virus infections with sudden infant death syndrome. *Med J Aust* 1: 417-419
81. Vege A, Rognum TO (1999) Inflammatory responses in sudden infant death syndrome – past and present views. *FEMS Immunol Med Microbiol* 25: 67-78
82. Vege A, Rognum TO, Anestad G (1999) IL-6 cerebrospinal fluid levels are related to laryngeal IgA and epithelial HLA-DR response in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 45 (6): 803-809

83. Vege A, Rognum TO, Opdal SH (1998) SIDS – changes in the epidemiological pattern in Eastern Norway 1984 – 1996. *For Sci Int* 93: 155-166
84. Vennemann M, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, Yucesan K, Sauerland C (2009) Does breastfeeding reduce the risk of sudden infant death syndrome? *Pediatrics* 123 (3): e406-e410
85. Vennemann M, Bajanowski T, Brinkmann B, Jorch G, Sauerland C, Mitchell EA, the GeSID study group (2009) Sleep environment risk factors for sudden infant death syndrome: The German Sudden Infant Death Syndrome Study. *Pediatrics* 123: 1162-1170
86. Vennemann M, Butterfaß-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Findeisen M, Sauerland C, Bajanowski T, Mitchell EA, The GeSID group (2007) Sudden infant death syndrome: no increased risk after immunisation. *Vaccine* 25: 336-340
87. Vennemann M, Findeisen M, Butterfaß-Bahloul T, Jorch G, Brinkmann B, Köpcke W (2005) Modifiable risk factors for SIDS in German: results of GeSID. *Acta Paediatr* 94 (6): 655-660
88. Vennemann M, Fischer D, Jorch G, Bajanowski T (2006) Prevention of sudden infant death syndrome (SIDS) due to an active health monitoring system 20 years prior to the public “Back to Sleep” campaigns. *Arch Dis Child* 91 (4): 324-326
89. Vennemann M, Höffgen M, Bajanowski T, Hense HW, Mitchell EA (2007) Do immunisations reduce the risk for SIDS? A meta-analysis. *Vaccine* 25: 4875-4879
90. Wainwright C (2010) Acute viral bronchiolitis in children – a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 11 (1): 39-45
91. Weber MA, Klein NJ, Hartley JC, Lock PE, Malone M, Sebire NJ (2008) Infection and sudden unexpected death in infancy: a systematic retrospective case review. *Lancet* 371: 1848-1853
92. Weese- Mayer DE, Ackermann MJ, Marazita ML, Berry- Kravis EM (2007) Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet A* 143 (8): 771-788

93. Williams AL, Uren EC, Bretherton L (1984) Respiratory viruses and sudden infant death. *BMJ* 288: 1491-1493
94. Willinger M, James LS, Catz C (1991) Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatr Pathol* 11 (5): 677-684
95. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM, Group Health Medical Associates (1991) Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illness in infancy. *Pediatrics* 118: 207-214

## 6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen Menschen meinen Dank aussprechen, die mich direkt und indirekt bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Mechtild Vennemann für ihre hervorragende Unterstützung bedanken. Von der Bereitstellung des Themas über die Durchführung bis hin zur Auswertung und Fertigstellung hat sie mich immer geduldig beraten und betreut.

Darüber hinaus möchte ich mich bei der Direktorin des Instituts für Rechtsmedizin Frau Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer für das Interesse an dieser Arbeit und ihre Unterstützung bedanken.

Ferner gilt mein Dank allen Mitarbeitern der GeSID-Studie und des Instituts für Rechtsmedizin. Insbesondere bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. Klaus Korn und seinen Mitarbeitern im Virologischen Institut der Universität Erlangen für die Durchführung und Auswertung der PCR-Untersuchungen.

Ohne die Mitarbeit der Kinderärzte und ihrer kleinen Patienten, sowie der Bereitschaft ihrer Eltern, an den Untersuchungen teilzunehmen, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Daher möchte ich mich an dieser Stelle ganz herzlich für die Teilnahme bedanken.

Mein Dank geht auch an die Eltern der verstorbenen Kinder für die Unterstützung der Studie. Ich kann mir vorstellen, dass dies nicht immer leicht gefallen ist.

Auch für die Unterstützung meiner Freunde möchte ich ganz herzlich danken, besonders Dr. med. Vera Glöckner, die mich immer wieder aufgemuntert und ermutigt hat und mir auch fachlich mit Rat und Tat zur Seite stand.

Abschließend möchte ich mich natürlich noch ganz herzlich bei meiner gesamten Familie bedanken, besonders aber bei meiner Mutter, die mir meine Ausbildung und mein Studium ermöglicht und mich immer in allen Lebenslagen unterstützt hat.

Danke Marcel – für alles.

## 7. Lebenslauf



## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
C	Celsius
CMV	Cytomegalie-Virus
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure, DNS
ECHO-Viren	enteric cytopathogenic human orphan Viren
H. pylori	Helicobacter pylori
IA	Influenza A-Virus
IB	Influenza B-Virus
IL	Interleukin
KAT	Kategorie
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
GeSID	German study on Sudden Infant Death
PA3	Parainfluenzavirus 3
Pb.-Nummer	Probanden-Nummer
PCR	polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PKAT	pathomorphologische Kategorie der Fallklassifikation
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure, RNS
RSV	Respiratory syncytial-Virus
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion
S. aureus	Staphylococcus aureus
SIDS	Sudden Infant Death Syndrom
SID	Sudden Infant Death
SUDI	Sudden Unexpected Death in Infancy
TNF	Tumornekrosefaktor
VEGF	vascular endothelial growth factor

## 8.2 Kinderarzt- Fragebogen

Pb.-Nummer: \_\_\_\_\_

FRAGE NR	FRAGE	CODE	ANTWORT
1	<b>Aus welchem Grund wird der Säugling heute vorgestellt?</b>	1 2	Zur Vorsorgeuntersuchung Aus anderem Grund: _____ _____ _____
2	<b>Wurden angeborene Erkrankungen und/oder Fehlbildungen festgestellt?</b>	1 2	Nein Ja, und zwar _____ _____ _____
3	<b>Hatte das Kind bisher eine Kinderkrankheit?</b>  <i>Bitte geben Sie ggf. die Diagnose und das Datum an</i>	1 2	Nein Ja, und zwar _____ _____ _____
4	Haben Sie in den letzten vier Wochen einen Atemwegs-infekt, eine Bronchitis festgestellt?  <i>Bitte geben Sie ggf. auch das Datum an</i>	1 2	Nein Ja, und zwar _____ _____ _____

FRAGE NR	FRAGE	CODE	ANTWORT
5	<p><b>Wurde in den letzten 4 Wochen ein anderer Infekt oder eine andere Infektionskrankheit diagnostiziert?</b></p>	<p>1</p> <p>2</p>	<p>Nein</p> <p>Ja, und zwar _____</p> <p>_____</p> <p>_____ am _____</p> <p>_____</p>
6	<p><b>Wurde in den letzten 7 Tagen die Temperatur des Kindes gemessen?</b></p> <p><i>(1 und 2 möglich)</i></p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>	<p>Ja, Höchsttemperatur in den <b>letzten 7 Tagen</b> _____ , _____ Grad gemesen am / im _____</p> <p>Ja, Höchsttemperatur in den <b>letzten 24 Stunden</b> _____ , _____ Grad gemesen am / im _____</p> <p>Nein</p>
7	<p><b>Haben Sie in dieser Zeit eine andere Erkrankung diagnostiziert?</b></p>	<p>1</p> <p>2</p>	<p>Nein</p> <p>Ja, und zwar _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
8	<p><b>Hat das Kind von Ihnen Impfungen erhalten?</b></p>	<p>1</p> <p>2</p>	<p>Ja, entsprechend der Tabelle auf Seite 4</p> <p>Nein</p>

<b>9</b>	<b>Haben Sie dem Kind in den letzten vier Wochen Medikamente verordnet?</b>	1	Nein
	<b>1. Präparat: Handelsname</b>	1	Datum der ersten Verordnung: ____.____.19_____
		2	_____
		3	wegen _____
		4	Insgesamt ____mal verordnet
	<b>2. Präparat: Handelsname</b>	1	Datum der ersten Verordnung: ____.____.19_____
		2	_____
		3	wegen _____
		4	Insgesamt ____ mal verordnet
	<b>3. Präparat: Handelsname</b>	1	Datum der ersten Verordnung: ____.____.19_____
		2	_____
		3	wegen _____
		4	Insgesamt ____ mal verordnet
	Anmerkung: bei mehr als 3 verordneten Präparaten bitte den Bogen 'Bemerkungen' benutzen.		

**Für Ihre Bemühungen dürfen wir uns sehr herzlich bedanken. Sollten Sie noch Fragen bezüglich  
der**

**Studie 'Plötzlicher Säuglingstod' haben, zögern Sie bitte nicht, uns anzurufen.**

**Sie erreichen uns unter folgender Anschrift:**

**UKM - Universitätsklinikum Münster**

**Studie 'Plötzlicher Säuglingstod'**

**Dr. med. M. Findeisen / Dr. med. M. Vennemann**

**Von-Esmarch-Straße 56, Haus 2**

**48129 Münster**

**Tel./Fax: 0251 / 83 58672**

**Mail: [sids@uni-muenster.de](mailto:sids@uni-muenster.de)**