

WARUM BACHE NICHT
DIE EINE URSACHE
FÜR SIDS IST



BFB INSTITUT
FÜR BINDUNGSORIENTIERTE
FAMILIENBEGLEITUNG

WARUM BChE NICHT DIE EINE URSACHE FÜR SIDS IST

Eine im Juni 2022 erschienene Studie von Harrington et al. erlangte in der Öffentlichkeit viel Aufmerksamkeit, da verschiedene Medien behaupteten, dass bei dieser Untersuchung die Ursache für den plötzlichen Kindstod (SIDS) gefunden worden wäre. Warum diese Aussage falsch ist und was die Studie wirklich aussagt wird im Folgenden erklärt.



WICHTIG

An den aktuellen Empfehlungen ändert sich durch die Studie nichts! Das Risiko an SIDS zu versterben kann für ein einzelnes Individuum weiterhin NICHT durch einen Test abgeschätzt werden. Es wird derzeit angenommen, dass SIDS nicht auf einen einzigen Faktor zurückzuführen ist, sondern multifaktoriellen Ursprungs ist. Es wurden mehrere Modelle vorgeschlagen, um die multifaktorielle Natur von SIDS zu erklären, wobei das am weitesten verbreitete Modell das „Triple-Risk-Modell“¹ ist. Gemäß diesem Modell tritt der Tod durch SIDS nur dann ein, wenn alle drei Risikofaktoren gleichzeitig vorhanden sind. Durch die Einhaltung der Empfehlungen wird einer der drei Risikofaktoren (exogener Stressor)¹ so gut wie möglich vermieden.

Was wurde in der Studie untersucht:

In der Studie wurde die Aktivität eines bestimmten Enzyms, der Butyrylcholinesterase² (BChE) (alternativer Name: Pseudocholinesterase) bestimmt. Die BChE-Aktivität von Kindern, die später an SIDS verstarben, wurde mit einer passenden (gematchten), noch lebenden Kontrollgruppe verglichen. Das gleiche wurde für eine Gruppe von Kindern gemacht, die aufgrund anderer Ursachen plötzlich verstarb.

Wie wurde die Studie durchgeführt (Studiendesign):

- Es handelt sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie³
- Die Aktivität von BChE wurde in Trockenblutkarten, die im Rahmen eines Neugeborenen-Screening-Programms zwischen dem 2. und 4. Lebenstag angelegt wurden, nach Eintreten eines Todesfalls (1 bis 103 Wochen später) bestimmt⁴
- Probanden:

TODESFALL-GRUPPEN	GEMATCHTE, LEBENDE KONTROLLGRUPPEN
<u>SIDS</u> : 26 Kinder, die an SIDS starben (4 - 35 Wochen alt)	<u>SIDS-Kontrolle</u> : 10 am gleichen Tag geborene Kinder mit gleichem Geschlecht für jeden SIDS-Fall ► aus verschiedenen Gründen nur 254 Kinder (statt 260)
<u>Non-SIDS</u> : 30 Kinder, die an einer anderen, bekannten Ursache plötzlich starben (1 - 103 Wochen alt)	<u>Non-SIDS-Kontrolle</u> : 10 am gleichen Tag geborene Kinder mit gleichem Geschlecht für jeden Non-SIDS-Fall ► aus verschiedenen Gründen nur 291 Kinder (statt 300)

► Die Todesfall-Gruppe wurde jeweils mit ihrer gematchten, lebenden Kontrollgruppe verglichen

Das Ergebnis der Studie:

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der BChE-Aktivität zwischen der SIDS-Gruppe und ihrer entsprechenden Kontrollgruppe festgestellt werden (Mittelwert \pm SD⁵ $5,6 \pm 2,1$ vs $7,7 \pm 3,6$ U/mg)⁶ Im Vergleich zur Kontrollgruppe lag also ein BChE-Mangel vor. Im Gegensatz dazu lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Non-SIDS-Gruppe und der dazugehörigen Kontrollgruppe vor (Mittelwert \pm SD⁵ $8,5 \pm 4,2$ vs $8,5 \pm 3,4$ U/mg).⁶

Bedeutung des Studienergebnisses:

Es handelt sich um einen weiteren Beitrag zur Ursachenforschung beim plötzlichen Kindstod, wir sind aber weit davon entfernt die Zusammenhänge zu verstehen. Möglicherweise stellt eine erblich bedingte, niedrige Aktivität von BChE einen (weiteren) Grund für die Vulnerabilität von Babys dar. Wenn ein BChE-Mangel zu vulnerablen Kindern führen würde, läge einer von drei Risikofaktoren des Triple-Risk-Modells vor. Potenziell könnte man diese Kinder besonders überwachen oder therapieren. Ein großer Vorteil wäre, dass die BChE-Aktivität relativ einfach bestimmt werden könnte.

Ausgewählte Gründe dafür, dass eine niedrige BChE-Aktivität aktuell nicht zur Beurteilung der SIDS-Gefährdung eines Kindes eingesetzt werden kann:

- Problem 1: Obwohl für die Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied vorhanden ist, kann für ein einzelnes Individuum aufgrund des kleinen Abstands der unterschiedlichen Werte, nicht abgeleitet werden, ob es zur gefährdeten Gruppe gehört, oder nicht. Es gibt aktuell keinen Grenzwert, ab dem das SIDS-Risiko erhöht ist. Weniger als 25 % der Kinder aus der SIDS-Kontrollgruppe hatte höhere Werte (Werte lagen zwischen 1,7 und 23,3 U/mg) als die Kinder aus der SIDS-Todesfall-Gruppe (Werte lagen zwischen 2,9 und 10,8 U/mg) (siehe graphische Darstellung bei Fußnote 7).

- Problem 2: Es gibt einen erblichen (dauerhaften) und einen nicht-erblichen (vorübergehenden) BChE-Mangel. Der nicht-erbliche BChE-Mangel kann z. B. bei Mangelernährung, Lebererkrankungen oder chronischen Infekten auftreten. Es ist unklar, ob der wenige Tage nach Geburt vorhandene Unterschied in der BChE-Aktivität Wochen bzw. Monate später beim Todesfall immer noch vorhanden war, da keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob die erbliche Variante vorlag. Zudem betreffen postnatale Veränderungen in den ersten Lebensmonaten wahrscheinlich auch die Cholinesterasen und das autonome Nervensystem. Darüber hinaus ist unklar, ob die veränderte BChE-Aktivität im Blut in anderen Geweben des Körpers (v. a. dem Gehirn) ebenfalls vorhanden ist. Entsprechend kann aktuell keine Aussage darüber getroffen werden, ob überhaupt ein kausaler⁷ Zusammenhang zwischen dem entdeckten BChE-Aktivitätsunterschied und SIDS besteht.
- Problem 3: Selbst wenn durch weitere Forschung erstens ein kausaler Zusammenhang hergestellt werden könnte und zweitens es möglich wäre einen Grenzwert festzulegen (was aktuell nicht so aussieht), könnte man beim Fehlen eines erblich bedingten BChE-Mangels nicht sicher sein, dass keine SIDS-Gefahr besteht, da es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, bei dem viele Risikofaktoren beteiligt sind. Das Kind könnte durch einen anderen Risikofaktor vulnerabel sein oder ein nicht-erblicher BChE-Mangel könnte entstehen.
- Problem 4: Die Aktivität der Acetylcholinesterase wäre zur Einordnung des Studienergebnisses ebenfalls interessant.

► FAZIT

Möglicherweise ist ein erblicher BChE-Mangel ein weiterer Risikofaktor für SIDS (= Grund für vulnerables Kind im Triple-Risk-Modell), es ändert sich dadurch nichts an den bestehenden Empfehlungen.

Verwendete Quellen:

Harrington CT, Hafid NA, Waters KA. Butyrylcholinesterase is a potential biomarker for Sudden Infant Death Syndrome. EBioMedicine. 2022 Jun;80:104041. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104041. Epub 2022 May 6. PMID: 35533499; PMCID: PMC9092508. (frei zugänglich)

¹ Gemäß dem „Triple-Risk-Modell“ tritt der plötzliche Kindstod nur dann auf, wenn alle drei Faktoren gleichzeitig vorhanden sind: das heißt ein vulnerabler Säugling wird während einer kritischen Entwicklungsphase für die homöostatische Kontrolle einem exogenen Stressor (z. B. unsichere Schlafumgebung durch Zigarettenrauchexposition) ausgesetzt. Was einen Säugling vulnerabel macht, ist bisher nicht eindeutig geklärt. Ein Zusammenhang mit autonomen Funktionsstörungen wird vermutet, die dazu führen, dass das Kind es nicht schafft bei Lebensgefahr (z. B. Aussetzen der Atmung) „aufzuwachen“. Das autonome Nervensystem steuert unsere Vitalfunktionen wie Atmung, Herzschlag, Blutdruck oder Verdauung. Es wurden in diesem Bereich neben BChE bereits verschiedene weitere biologische Faktoren identifiziert, die das Risiko für SIDS potenziell erhöhen.

² Unter anderem kennt man Effekte eines Butyrylcholinesterase-Mangels aus der Anästhesie. Nach Anwendung einiger bei der Anästhesie verwendeter Medikamente, kann es bei Menschen, bei denen dieser Defekt unerkannt vorliegt, zu einem verlängerten Atemstillstand kommen. Die Dauer variiert, abhängig vom Ausmaß des Enzymdefekts, erheblich. Der BChE-Mangel hat erbliche und nicht-erbliche Ursachen.

Acetylcholin ist ein wichtiger Neurotransmitter des autonomen Nervensystems und der wichtigste Neurotransmitter des parasympathischen Nervensystems. Acetylcholin wird an cholinergen Synapsen durch die zwei Enzyme Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase hydrolysiert. Es ist bekannt, dass beide Enzyme bei entsprechenden Erkrankungen wichtig sind. Die Aktivität der beiden Enzyme ist unabhängig voneinander in verschiedenen Geweben unterschiedlich. Entsprechend sollte in der Studie neben BChE auch AChE untersucht werden, aber es war nicht möglich die Aktivität von AChE aus den Tockenblutkarten zu bestimmen.

³ Eine Fall-Kontroll-Studie ist eine meist retrospektive (rückblickende) Beobachtungsstudie. Dabei werden die Eigenschaften identifizierter "Fälle" mit einer bestimmten Krankheit oder Eigenschaft retrospektiv mit den Eigenschaften passender Personen ohne diese Erkrankung ("Kontrollen") verglichen. Die Qualität einer Fall-Kontroll-Studie ist abhängig von der Zusammensetzung der Kontrollgruppe und deren Vergleichbarkeit mit der Fallgruppe. (Quelle <https://flexikon.doccheck.com/de/Fall-Kontroll-Studie>).

In dieser Studie wurde die Aktivität von BChE rückblickend bestimmt, nachdem die Kinder verstarben. Dies war möglich, da wenige Tage nach der Geburt Proben entnommen und gelagert wurden .

⁴ Die zwischen Juli 2018 und Juli 2020 verstorbenen und auf der Seite bestimmter Pathologien aufgelisteten Kinder und ihre entsprechenden Kontrollen wurden in die Studie eingeschlossen, sofern ihre Trockenblutkarten angefordert werden konnten. Das war nur möglich, wenn Kind und Mutter den gleichen Nachnamen hatten. Die Trockenblutkarten wurden zwischen dem 2. und 4. Lebensstag angelegt. Fälle, bei denen das Blut am 1. Lebensstag entnommen wurde, wurden ausgeschlossen. Aus den angeforderten Trockenblutkarten wurde ein immer gleich großes Stück heraus gestanzt und analysiert (entsprach ca. 10 µl Blut). Während der Analyse wussten die Wissenschaftler nicht welche Probe zu welcher Gruppe gehört (Verblindung).

⁵ Das arithmetische Mittel (= „normaler“ Mittelwert) ist in der Mathematik derjenige Mittelwert, der als Quotient aus der Summe der betrachteten Zahlen und deren Anzahl berechnet wird. Es beschreibt das Zentrum einer Verteilung durch einen numerischen Wert. Die zusätzlich mit ± angegebene Zahl ist die Standardabweichung (SD). Die Standardabweichung ist ein Maß für die Streubreite der Werte eines Merkmals rund um dessen arithmetischen Mittelwert. Vereinfacht gesagt, ist die Standardabweichung die durchschnittliche Entfernung aller gemessenen Daten vom Durchschnitt.

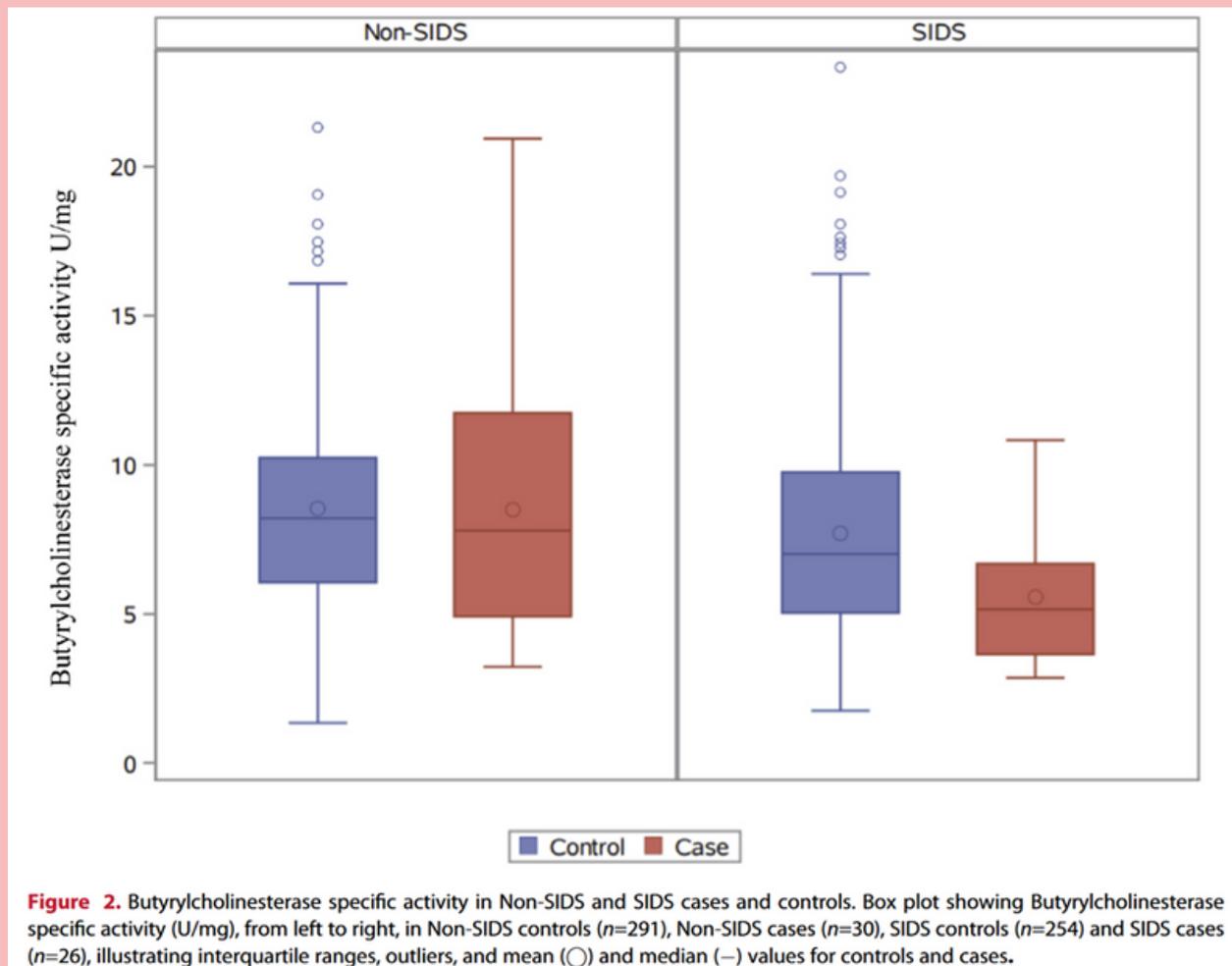
⁶ Alle Werte aus dem Paper sind in folgender Tabelle enthalten:

		Mean (±SD)	Range	Median	OR per U/mg BChEsa	OR 95% CI	P value
Non-SIDS	Control (n=291)	8.5 ± 3.4	1.3-21.3	8.2			
	Cases (n = 30)	8.5 ± 4.2	3.2-20.9	7.8	1.001	0.89-1.13	0.99
SIDS	Control (n=254)	7.7 ± 3.6	1.7-23.3	7.0			
	Cases (n=26)	5.6 ± 2.1	2.9-10.8	5.2	0.73	0.60-0.89	0.0014

Table 1: Butyrylcholinesterase Specific Activity (U/mg) in SIDS and Non-SIDS Cases and their matched controls.

Butyrylcholinesterase Specific Activity (U/mg) in infants classified as Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and Non-SIDS (other causes) cases and their date of birth- and gender-matched controls (SD = standard deviation). Conditional logistic regression was used to calculate Odds Ratio (OR) per U/mg Butyrylcholinesterase specific activity (BChEsa), OR 95% Confidence Intervals (95% CI) and P values.

Graphische Darstellung der Verteilung der Werte (rot = Todesfall-Gruppe, blau = lebende Kontrollgruppe): der horizontale Strich im Kästchen markiert den Median (andere Berechnungsform des Mittelwertes) und der große Punkt den „normalen“ Mittelwert. Im ausgefüllten Kästchen liegen jeweils die 25 % höheren und 25 % niedrigeren Werte als der Median, also 50 % aller Daten. Die restlichen Daten werden durch die nach oben und unten reichenden vertikalen Striche und die darüber liegenden Punkte (Ausreißer) dargestellt.



⁷ Kausalität bedeutet, dass zwischen Variablen ein klarer Ursache-Wirkungs-Zusammenhang besteht, eine Variable beeinflusst direkt eine andere Variable (z. B. je mehr man raucht, umso größer ist das Lungenkrebsrisiko). Im Gegensatz dazu besagt eine Korrelation nur, dass zwei Variablen in einer linearen Beziehung zueinander stehen (wenn Wert A größer/kleiner wird, wird Wert B entsprechend größer/kleiner), es besteht aber keine Beeinflussung der einen Variable durch die andere. So besteht zum Beispiel eine Korrelation zwischen der Menge an verkauftem Speiseeis und der Anzahl an Sonnenbränden. Je mehr Eis verkauft wird, desto mehr Menschen haben einen Sonnenbrand. Das bedeutet allerdings nicht, dass es mehr Sonnenbrände gibt, WEIL mehr Eis verkauft wurde (das wäre eine Kausalität). Korrelationen können lediglich Hinweise auf Kausalitäten geben. (Quelle: <https://studyflix.de/statistik/korrelation-und-kausalitat-2216>)

Stand:

November 2022

Disclaimer:

Dieses Dokument dient der Information und ersetzt in keinem Fall eine medizinische oder therapeutische Behandlung. Die Inhalte dürfen nicht als Grundlage zur eigenständigen Diagnose und Beginn, Änderung oder Beendigung einer Behandlung von Krankheiten verwendet werden. Konsultieren Sie bei gesundheitlichen Fragen oder Beschwerden immer ihre/n behandelnde/n Ärzt/in.

Copyright:

Autorinnen: Dominique Reimer und Stephanie Bur für BFB Institut für bindungsorientierte Familienbegleitung GmbH.

Bei Zitaten Quellenangabe gemäß folgender Vorgabe:

Reimer, Dominique / Bur, Stephanie: Warum BChE nicht die eine Ursache für SIDS ist, Publikation für BFB Institut für bindungsorientierte Familienbegleitung GmbH, November 2022, abrufbar unter (Link einsetzen), letzter Aufruf (Datum einsetzen).

Für Eltern:

Für einfühlsame, professionelle und wissenschaftlich basierte persönliche Beratungen und Begleitungen zu den Fachbereichen Stillen, Schlafen und Beikost finden Sie eine Übersicht über unsere aktuell zertifizierten BFB Familienbegleiterinnen unter <https://www.bfb-institut.de/absolventinnen>.