

Lungengerüstveränderungen beim plötzlichen Kindstod (SIDS)

S. Ogbuihi und P. Zink

Gerichtlich-medizinisches Institut der Universität Bern, Bühlstrasse 20, CH-3012 Bern, Schweiz

The Connective Tissue Framework of the Lung in SIDS

Summary. Light microscopy findings are reported on the interstitial connective tissue framework of 45 lungs from babies who died within the first 2 years of life. Thirty were confirmed cases of SIDS and 15 were controls of similar age who died of known causes. The stains applied were H & E, PAS, Prussian blue, Elastica van Gieson, Trichrom (Masson-Goldner), Gomori's silver methenamine and Picro-Sirius polarization (modified). Particular attention was paid to type I and type III collagen, reticulin fibers and ground substance. All investigated cases showed evidence of chronic recurrent interstitial edema in a highly significant frequency and intensity in contrast to the controls. Areas of recent and persistent lymphedema were observed, some of them with reactive fibroplastic activity, which tended towards gradual fibrosis. These changes were irregularly distributed and frequently involved the mural interstitium. Considering the effects of such changes on expansibility, ventilation and perfusion of the lungs, as well as the impairment of gas diffusion, the findings described could be significant in the forensic evaluation of the signs of asphyxia found in most cases of SIDS.

Key words: SIDS, connective tissue framework of lungs – Connective tissue framework of lungs, SIDS – Type I and III collagen – Early active fibrosis

Zusammenfassung. Es wird über lichtmikroskopische Befunde am Lungeninterstitium von 45 Kindern berichtet, die in den beiden ersten Lebensjahren verstorben sind. Bei 30 Fällen handelt es sich um plötzlichen Kindstod, in 15 Kontrollfällen mit gleicher Altersverteilung war die Todesursache bekannt. Folgende Färbungen wurden verwendet: HE, PAS, Berliner Blau, Elastica van Gieson, Trichrom nach Masson-Goldner, Versilberung nach

Gomori und Picro-Sirius-Polarisation (modifiziert), wobei besonders Augenmerk auf Kollagen Typ I und Typ III, Reticulinfasern und Grundsubstanz gerichtet wurde. Sowohl sämtliche SIDS-Fälle als auch alle Kontrollfälle wiesen frische Alveolarschädigungen verschiedenen Ausprägungsgrades auf. Unterschiede zwischen SIDS-Fällen und Kontrollfällen fanden sich im Interstitium: die Fälle von plötzlichem Kindestod zeigten im Vergleich zu den Kontrollfällen hochsignifikant häufiger und stärker ausgeprägt Zeichen eines chronisch rezidivierenden interstitiellen Lungenödems; es fanden sich frische und ältere Lymphödeme mit reaktiver fibroplastischer Aktivität unterschiedlichen Grades bis hin zu schleichender Fibrose; die Kollagenfasern waren vermehrt, das Verhältnis von Kollagen Typ I und Typ III gestört. Diese Lungengerüstveränderungen bei den SIDS-Fällen waren ungleichmäßig und herdförmig über das Lungengewebe verteilt und reichten bis in das murale Interstitium. Derartige interstitielle Schäden können infolge Störung der Gasdiffusion und durch Veränderung der mechanischen Eigenschaften des Lungengerüstes die Lungenfunktion beeinträchtigen.

Schlüsselwörter: SIDS, Lungengerüstveränderungen – Plötzlicher Kindestod – Lungengerüstveränderungen, SIDS – Kollagen I und III – Fibroplasie

Einleitung

Beim plötzlichen Kindestod lassen sich in den Lungen verschiedene interstitielle Veränderungen beobachten – Oedem, herdförmige Rundzellinfiltrate, Degranulation von Mastzellen (Berg 1978), interstitielle Extravasate bzw. Hämmorrhagien und perivaskuläre Fibrose (Althoff 1973, 1978). Darüber hinaus sind intraalveolare Befunde wie eiweißreiches Oedem, Desquamation von Pneumozyten z.T. mit Denudation der Alveolarinnenflächen sowie eine exzessive Makrophagenakkumulation nahezu regelmäßig anzutreffen. Hier handelt es sich um Veränderungen, die eine patho-physiologische Rückkoppelung mit dem Interstitium nicht verleugnen lassen. Auf den unregelmäßigen und diskontinuierlichen Verteilungscharakter dieser Veränderungen beim SIDS wurde von vielen Autoren hingewiesen (Adebahr et al. 1978; Althoff 1980; Keeling 1981). Wegen der funktionellen Bedeutung des interstitiellen Bindegewebes als Leitschiene u.a. für Blut- und Lymphgefäß sowie seiner Rolle in Zusammenhang mit der Dehnbarkeit, Ventilation und Perfusion der Lunge sollen in vorliegender Untersuchung die Veränderungen des Lungengerüstes in einigen unserer Fälle von plötzlichem Kindestod lichtmikroskopisch ausgewertet und mit Kontrollen verglichen werden.

Material und Methode

Die Lungen von 30 Fällen von plötzlichem Kindestod aus dem gerichtsmedizinischen Sektionsgut der Jahre 1985 und 1986 wurden auf lichtmikroskopische Veränderungen des Interstitiums hin untersucht. Nicht in die Gruppe der 30 Fälle aufgenommen wurden solche mit gemischzelligen oder vorwiegend granulozytären luminalen Infiltraten. 2 der 30 SIDS-Fälle waren kurz vor Vollendung des ersten Lebensmonats gestorben, 18 (60%) waren zwischen 2 und 6

Monate alt geworden, 5 waren älter geworden als 6 Monate, hatten aber das erste Lebensjahr nicht vollendet, und 5 waren im 13. bis 18. Lebensmonat verstorben. Im Kollektiv fanden sich 20 männliche und 10 weibliche Säuglinge.

Zum Vergleich wurden Untersuchungen an den Lungen von 15 Fällen in vergleichbarem Alter (70% im 2.–6. Lebensmonat und 30% ½ bis 2 Lebensjahre) mit klinisch bekanntem Grundleiden und bekannter Todesursache durchgeführt. Vergleichsfälle im Sinne eines „Leerwerts“ (Normalwert) setzen Bedingungen voraus, die in der Praxis in dieser Altersklasse höchst selten vertreten sind – perakuter Tod ohne Agonie. Es wurde versucht, diesen unvermeidlichen Mangel durch die Auswahl der Vergleichsfälle auszugleichen, wobei ein Spektrum zwischen bekannten chronischen Lungenveränderungen und akuten Begleitveränderungen der Lunge abgesteckt wurde. Unreife Neugeborene und Totgeborene wurden als Kontrolle nicht verwendet, da die Lungen sich in solchen Fällen in der canaliculären Phase oder der sog. „Terminal sac“-Phase der Entwicklung befinden und deshalb kaum Alveolen besitzen (Burri 1985).

Die 15 Vergleichsfälle lassen sich einteilen in:

6 Fälle mit eindeutigen chronischen pulmonalen Veränderungen aufgrund des Grundleidens, z.B. bronchopulmonale Dysplasie, verschiedene angeborene Herzmißbildungen (bzw. Fehlbildungen) mit Links-Rechts-Shunt,

5 Fälle, bei denen mit akuten pulmonalen Veränderungen zu rechnen ist – Ertrinken, Verbrennung, Meningokokkensepsis, mechanische Asphyxie,

4 Fälle mit fakultativer pulmonaler Beteiligung – akute Enteritis, Sinusthrombose, Hydrocephalus internus, Hirnblutung.

Von den SIDS-Fällen und den Kontrollfällen wurden die Lungen zum Teil *in toto* in 4%iger gepufferter Formalinlösung immersionsfixiert bei gleichzeitiger druckloser intrabronchialer Formalin-Instillation, zum Teil wurden mehrere Lungenstückchen routinemäßig in Formalin eingelegt. Für die Paraffineinbettung wurden jedem Lappen zwei große Proben – hilusnah und peripher – entnommen, 5 µ dicke Schnitte angefertigt und schwerpunktmäßig für die differenzierende Darstellung von Bindegewebsfasern und Grundsubstanz gefärbt: Picro-Sirius/Elastica für die polarisationsoptische Differenzierung von Kollagen Typ I und Typ III, Versilberung nach Gomori, Trichrom nach Masson-Goldner, Elastica van Gieson, PAS, HE und Berliner Blau. Bei der kombinierten Picro-Sirius und Resorcin-Fuchsin Färbung wurden zusätzlich Celestinblau und Meyer-Hämatoxylin zur Kerndarstellung verwendet. In dieser Färbung zeigen die Typ I Kollagenfasern eine gelbe bis rote Polarisation und die Typ III Kollagenfasern eine gelb-grüne Polarisation. Die elastischen Fasern sind dunkelbraun und nicht polarisierend. Die Kernmembranen und das Chromatingerüst treten deutlich hervor.

Ergebnisse

Die Fälle von plötzlichem Kindstod zeigten histologisch bereits in der Übersicht (Abb. 1) typischerweise eine stark ausgeprägte ödematöse Verbreiterung des interlobulären, perivasculären und peribronchialen interstitiellen Bindegewebes mit auffällig erhöhter Spongiosität und geringer Rarefizierung der fibrillären Elemente. Breite Straßen vom faserreichen und erhöht spongiösen interlobulären Interstitium durchzogen das gesamte Lungenparenchym von hilären bis zu subpleuralen Bereichen. Sie unterteilen das Lungenparenchym in ungleich belüftete und ungleich durchblutete Bezirke. Weiter bestand bei den SIDS-Fällen ein ausgeprägtes Lymphödem mit einer stauungsbedingten Dilatation der Lymphgefäß im Interstitium. Einige orthograd angeschnittenen kleinen Arterien bzw. Arteriolen zeigten Wandeindellungen und Lumenveränderungen wie bei einer Kompression von außen (Abb. 2). Stellenweise, ganz unregelmäßig verteilt innerhalb des ödematös verbreiterten Interstitiums, fanden

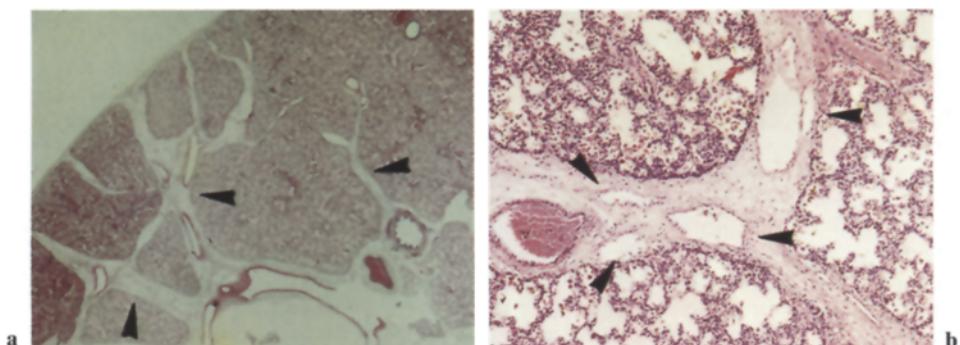


Abb. 1. **a** Starke ödematöse Verbreiterung des interlobulären, perivaskulären und peribronchialen Interstitiums (*Pfeile*) (HE). **b** Dilatation der Lymphgefäße (*Pfeile*) und interstitielles Lymphödem (HE)

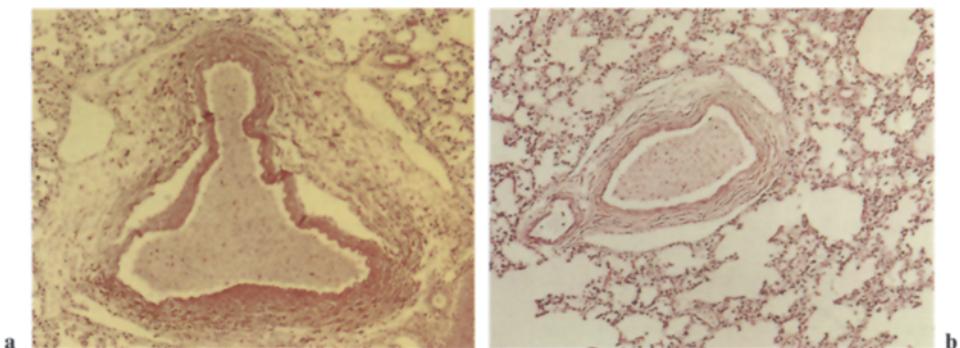


Abb. 2a, b. Lymphödem des perivaskulären Interstitiums. Hochgradige Spongiosität des Interstitiums im Bereich der Eindellungen der Gefäßwand, wie bei Kompression von außen (HE)

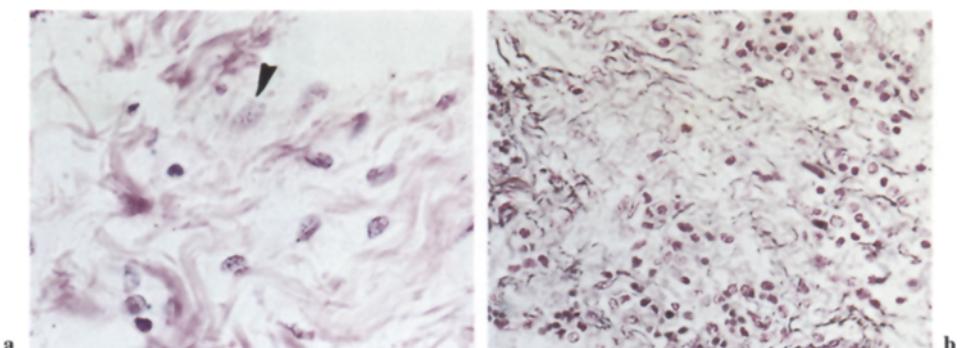


Abb. 3. **a** Aktivierte Fibroblasten (*Pfeil*) in einem Sumpf von angedeutet feinfibrillärer Grundsubstanz (HE). **b** Ungeordnet eingestreutes argyrophiles feines Fasermaterial in Grundsubstanz (Gomori)

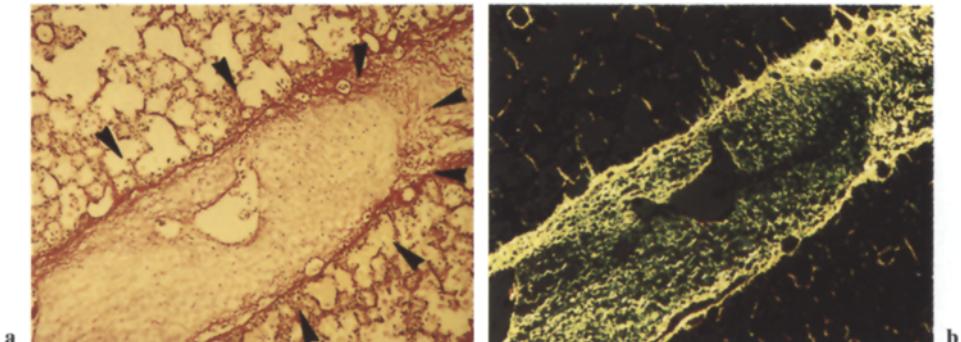


Abb. 4 a, b. Umschriebene reaktive Neubildung von Typ III Collagenfasern um ein Lymphgefäß (links abgegrenzt durch Pfeile, rechts gelb-grün polarisierend) mit Verdrängung der präexistenten Strukturen – sog. early active fibrosis – (a modifizierte Sirius red ohne und b mit Polarisation)

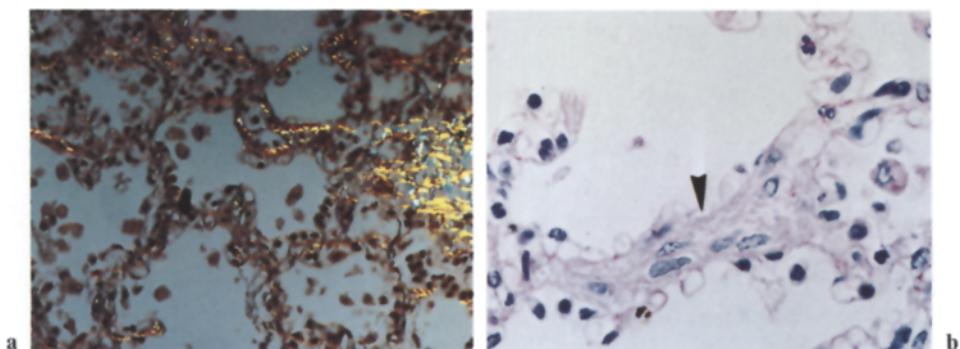


Abb. 5. a Verdickung des Alveolargerüstes und irreguläre Anhäufungen von Collagen Typ I (rot bis gelb polarisierend) (Sirius red mit Polarisation). **b** Fibroplastische Aktivität im muralen Interstitium (Pfeil) (PAS)

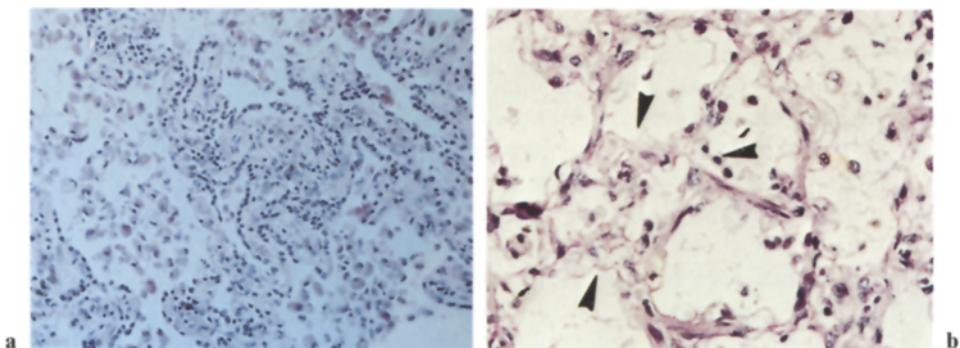


Abb. 6. a Exzessive Pneumozytendesquamation, Makrophagenakkumulation, kuboide Transformation und Metaplasie von granulären Pneumozyten (PAS). **b** Denudation der Alveolarinnenfläche und beginnende Verödung der Alveolen (Pfeile) (HE)

sich in einem Sumpf von Grundsubstanz Gruppen aktiverter Fibroblasten (Abb. 3a) und Zellen, die glatten Muskelzellen ähneln (wahrscheinlich Myofibroblasten). Die Kerne der Bindegewebszellen (Fibroblasten) wiesen ein lockeres Chromatingerüst auf. Mitosen wurden nicht beobachtet.

In der unmittelbaren Umgebung von dilatierten Lymphgefäßen fanden sich sehr zarte fibrilläre Elemente, die keine deutliche Argyrophilie oder Polarisation aufwiesen (Vorstadien der Faserneubildung). In der Grundsubstanz des Interstitiums war spärliches, zartes, locker eingestreutes, ungeordnetes argyrophiles Fasermaterial diffus verteilt (Abb. 3b), das vorwiegend aus Kollagen Typ III bestand (ebenfalls Vorstadien der Faserneubildung). Um einige Lymphgefäße (Abb. 4) fand sich eine ausgeprägte reaktive Neubildung von ungeordneten dünnen Typ III-Kollagenfasern, die in umschriebenen Bezirken konzentriert waren und die präexistenten Strukturen mit I-Kollagenfasern verdrängten (Frühstadium der Faserneubildung, sog. early active fibrosis). Ebenfalls, vor allem im perivaskulären Interstitium fand sich eine Faservermehrung mit sehr wenig Grundsubstanz. Diese Fasern waren dicker, bestanden vorwiegend aus Kollagen Typ I und waren gebündelt (Spätstadium der Faserbildung).

Im distalen Interstitium fiel eine Verstärkung des Alveolargerüstes auf; fokale Verdickungen und Verbreiterungen des muralen Interstitiums mit fibroplastischer Aktivität (Abb. 5b) sowie irreguläre Anhäufungen von Typ I Kollagenfasern traten auf (Abb. 5a).

Die bisher beschriebenen Veränderungen des distalen Interstitiums fanden sich fast ausschließlich in den dystelektatischen Bezirken, wo sich weitere markante Befunde verbargen: exzessive Pneumozytendesquamation, z.T. mit Denudation der Alveolarinnenflächen, Proliferation der granulären Pneumozyten, stellenweise mit kuboider Transformation und gelegentlich beginnende Verwachsung von denudierten Alveolarinnenflächen (Abb. 6).

Im Vergleich dazu fehlten bei den Kontrollfällen die betonten ödematösen Veränderungen des perivaskulären Interstitiums mit Dilatation der Lymphgefäße sowie die Unterteilung des Lungengewebes in unterschiedlich belüftete und ungleich blutgefüllte Bezirke. Auch waren bei den Kontrollfällen aktivierte Fibroblasten selten; eine Vermehrung von fibrillären Elementen und Grundsubstanz fehlte weitgehend. Unregelmäßige Konstellationen mit stärkerem Anteil an Typ I Kollagen waren im Gegensatz zu den Fällen von plötzlichem Säuglingstod nicht zu beobachten.

Der Kontrollfall von bronchopulmonaler Dysplasie hingegen zeigte neben der atelektatischen Induration mit kompensatorischem Emphysem sowie Bezirken mit interstitiellem (und intraalveolärem) Ödem ein verstärktes Auftreten von aktivierte Fibroblasten und glatten Muskelzellen besonders im peribronchiolären Interstitium sowie mehr flächendeckende murale Ödeme und murale Fibrose im distalen Interstitium. Der Anteil an Kollagen Typ I und III war gegenüber den Fällen von plötzlichem Säuglingstod erhöht und gegenüber den anderen Vergleichsfällen noch deutlicher erhöht.

Die Fälle mit Herzvitien zeigten erwartungsgemäß Zeichen einer ausgeprägten chronischen Lungenstauung mit generalisierter Gerüstverstärkung und starkem Anteil an Typ I Kollagen im Gegensatz zu den SIDS-Fällen gleichmäßig über die gesamten Lungen verteilt.

Diskussion

In Zusammenhang mit dem plötzlichen Säuglingstod wird eine Reihe von Faktoren diskutiert, u.a. Verlängerung der apnoischen Phasen im REM-Schlaf mit subletalen, transienten hypoxischen Episoden (Steinschneider 1972; Gould 1977; Guilleminault et al. 1975; Schulte et al. 1982; Avery und Frantz 1983; Durand et al. 1983; Spitzer et al. 1984; Jeffrey et al. 1981; Albani et al. 1985). Überwachungssysteme (home monitoring) sollen bei Risikokindern solch unregelmäßig rezidivierende Near-Miss-Episoden rechtzeitig erkennen helfen. Pathophysiologisch könnten die konkomitanten hypoxämischen Hypoxidosen zu Schädigungen an den alveolären Angriffspunkten und Folgeveränderungen im Interstitium führen und im Interstitium morphologische Substrate unterschiedlicher Stadien liefern – vom Oedem über Fibroblastenaktivierung und zelluläre Reaktion bis hin zur Fibrose, wodurch der rezidivierende Charakter der „Insulte“ dokumentiert würde. Derartige morphologische Substrate (Oedem und zeitlich aufeinanderfolgende Stadien der Bindegewebsneubildung) waren im Interstitium unserer SIDS-Fälle vorhanden. Nicht feststellen konnten wir dagegen eine ausgeprägte Haemosiderose als Zeichen Near-Miss-bedingter älterer rezidivierter Extravasation (Stewart und Fawcett 1985), lediglich eine discrete spodogene Haemosiderinablagerung in einigen Makrophagen. Andere Untersucher konnten ebenfalls eine eindeutige Haemosiderose der Lunge nicht bestätigen (Risse und Weiler 1986).

Auch bei rezidivierenden Atemwegsinfekten, insbesondere viraler Art, treten akute Alveolarschädigungen und interstitielles Oedem auf (Laraya-Cuasay et al. 1974; Lillington 1981; Pinsker et al. 1981; Drescher et al. 1986; Zink 1986; Zink et al. 1987). Aufgrund der postpartalen Umstellung der Atmung müssen sich Säuglinge mit einer neuen Umwelt auseinandersetzen. Sie machen mehrfach Infekte der oberen Atemwege durch. Auch hinter der sog. leeren Anamnese der SIDS-Kinder stecken häufig „vor kurzem durchgemachte, überstandene leichte Erkältungen“. Dies wird auch durch erweiterte Sektionstechniken (Althoff 1977) belegt. Es ist herrschende Meinung, daß die bei SIDS-Fällen zu erhebenden morphologischen Befunde, die zu akuten Atemwegsinfekten passen, nicht für sich allein genügen, um den Tod zu erklären. Die Zeitspanne zwischen der „leichten Erkältung“ und dem Tod würde allerdings ausreichen für die Manifestation von Folgeveränderungen nach akuter und wiederholter Lungenschädigung, wie PII Proliferation, Alveolarverödung sowie interstitielles Oedem, Fibroblastenaktivierung und verschiedene Stadien der Fibrose im Interstitium.

Es war ein Ziel der vorliegenden Arbeit, einen Beitrag zu der Frage zu liefern, in wieweit an den Lungen von Fällen plötzlichen Kindestodes Folgen rezidivierender Noxen zu finden sind. Dabei sollte zusätzlich geprüft werden, ob die erhobenen Befunde ein Licht auf die häufigen Zeichen der akuten respiratorischen Insuffizienz beim SIDS werfen.

Beschädigungen der Lungen schlagen sich morphologisch zunächst an den Alveolen und nachfolgend am Lungengerüst nieder. Aus einer vergleichenden Betrachtung von pathomorphologischen Befunden an Alveolen und Bindegewebsgerüst können sich auch Rückschlüsse auf den zeitlichen Ablauf eventuel-

ler Schädigungen ziehen lassen. Unser besonderes Interesse gilt in dieser Arbeit dem Kollagen, weil bekannt ist, daß am Bindegewebe besonders gut zwischen frühen Stadien nach Schädigung (early active fibrosis) und späteren Stadien unterschieden werden kann.

Betrachten wir zunächst einige allgemeine Daten über das Kollagen in den Lungen: Immunhistochemische und analytische Untersuchungen des Kollagenpolymorphismus in der Lunge haben gezeigt, daß das gesunde Lungeninterstitium vorwiegend aus Kollagen Typ I und Typ III besteht, wobei das Kollagen insgesamt 19% des Lungentrockengewichtes ausmacht (Madri und Furthmayr 1980; D'Ardene et al. 1983). Dabei überwiegt der Anteil von Kollagen Typ III gegenüber Typ I (Bateman et al. 1981). Zwischen normalen Erwachsenen- und Kinderlungen konnten keine Unterschiede in bezug auf den Kollagengehalt festgestellt werden (Hurst et al. 1977).

Kollagen, als das wichtigste Skleroprotein des Bindegewebes, hat einen hohen Elastizitätsmodul, es setzt einer Dehnung erhebliche Kraft entgegen. Die Dreikettenspirale des Prokollagens I und Prokollagen III sind unterschiedlich zusammengesetzt. Typ I-Kollagen ist zugfester als Typ III-Kollagen (Bateman et al. 1981; Sandritter 1981). Aufgrund der unterschiedlichen Verbindung und Vernetzung mit den Proteoglykanen sind die Kollagen-Typ-I-Fibrillen dicker und silber-negativ, während die Typ-III-Fibrillen dünner und argyrophil sind (Fietzek und Kühn 1976; Huang 1977; Montes et al. 1980).

Bei Lungenveränderungen, die mit Fibrosierungen einhergehen, zeigt sich eine Umkehr des Mengenverhältnisses Typ I: Typ III (Bradley et al. 1975; Madri und Furthmayr 1980; Bateman et al. 1981). In der Frühphase der Fibrosierung nimmt das Typ-III-Kollagen zu (Minor 1980). Dies ist besonders auffällig dort, wo unter normalen Bedingungen kaum mit Kollagen-Typ-III zu rechnen ist. Eine Zunahme des Typ-I-Kollagen ist dagegen für reife fibrotische Veränderungen typisch (Gabbiani et al. 1976; Huang 1977; Bateman et al. 1981). Somit erscheint eine Unterscheidung von Typ I und III Kollagen für die Beurteilung der zeitlichen Schädigungsvorgeschichte am Lungengerüst geeignet.

Eine Methode für die histologische Unterscheidung von Typ I und Typ III Kollagen ist die Picro-Sirius-Polarisationsfärbung, die von Junqueira et al. (1979, 1982) vorgestellt und von Montes et al. (1980) sowie von Dziedic-Goclawska et al. (1982) bestätigt wurde. Diese Methode haben wir modifiziert: die Modifikation bestand darin, daß die elastischen Fasern vorab mittels Resorcin-Fuchsin erfaßt wurden um auszuschließen, daß sie an der Polarisation beteiligt sind. Zusätzliche Kerndarstellung mit Celestin-Blau und Meyer-Hämotoxylin wurde vorgenommen, um Informationen über Mitosenhäufigkeit und zelluläre Aktivität zu erhalten.

Interlobuläres und perivaskulo-bronchiales Interstitium

Im Interstitium der SIDS-Fälle konnte mit der Picro-Sirius-Methode regelmäßig eine reaktive Neubildung von Kollagenfasern festgestellt werden, die ungleichmäßig über die Lunge verteilt war. Als jüngste Veränderung fand sich herdförmig auftretende fibroplastische Aktivität sowohl interlobular in der

Umgebung von dilatierten Lymphgefäßen (Abb. 3) als auch im muralen Interstitium (Abb. 5b). Als Zeichen dieser erhöhten Aktivität zeigten die Fibroblasten prominente Organellen und eine deutliche Abrundung. Mitotische Aktivität als mögliche Ursache der Formwandlung konnte durch die Kernfärbung ausgeschlossen werden. Die beobachteten Fibroblasten waren in reichlicher, ange-deutet fein fibrillärer Grundsubstanz eingebettet, durchzogen von spärlichem agyrophilem Fasermaterial. Diese Fasern zeigten zum größten Teil in der Sirius-Red-Färbung die für Typ III-Kollagen typische grüne Polarisation. Ähnliche Konstellationen mit wechselndem Gehalt an Zellen, Fasern und Grundsubstanz waren unregelmäßig im interlobulären Interstitium verteilt. Es handelt sich um Vorstadien der Fibrose und eine Transition in die Frühphase der Neubildung von Fasern – early active fibrosis – mit einer deutlichen umschriebenen expansiven Zunahme des Typ III-Kollagens (Abb. 4). Bei den SIDS-Fällen fanden sich aber gleichzeitig und regelmäßig auch spätere Stadien der Fibrose in Form von dicken Bündeln und irregulären Anhäufungen von Typ I-Kollagen sowohl interlobulär und perivaskulobronchial als auch im distalen Interstitium (Abb. 5a).

Insgesamt konnten somit verschiedene zeitlich aufeinander folgende Stadien einer disseminierten schleichenenden Fibrose dokumentiert werden, und zwar bei allen untersuchten SIDS Fällen. Ähnliche interstitielle Veränderungen ließen sich bei den Kontrollfällen nicht feststellen.

Alveolen und murales Interstitium

Es ist zu erwarten, daß die eben beschriebenen interstitiellen Veränderungen mit entsprechenden Alveolarschädigungen und deren intraalveolären Folgeveränderungen einhergehen. Ganz allgemein treten Alveolarschädigungen bei den verschiedensten akuten Lungenaffektionen auf (Janssen und Bärtschi 1964; Gould et al. 1971; Szidon et al. 1972; Turino et al. 1974; Schlag et al. 1977; Brinkmann und Püschel 1978; Brinkmann 1978; Keller 1981; Rinaldo und Rogers 1982; Riede et al. 1982; Joachim et al. 1983; Vandebogaerde et al. 1984; Schultek und Markwalder 1985). Alveolarschädigungen führen nach herrschender Meinung in der akuten Phase zu einer muralen interstitiellen Flüssigkeitsansammlung, die über die juxtaalveolare Lymphansammlung Anschluß an die Lymphabflußsysteme im interlobulären, perivaskulären und peribronchialen Interstitium findet. Bei einer akuten Überlastung der Abflußsysteme kommt es zu einer Stauung in den Alveolarsepten, die die relativ undurchlässigen Verbindungsstellen (Junctions) der membranösen Pneumozyten auseinanderdrängt. Die Folge ist nicht nur ein luminales, (alveoläres) Oedem, sondern auch eine Teilschädigung der besonders empfindlichen membranösen Pneumozyten, die sich von der Basalmembran lösen. Dazu kommt auch eine Akkumulation von Makrophagen. Später führen die eigengesetzlichen pathophysiologischen Mechanismen zu reparativer Proliferation und eventueller kuboider Transformation und Metaplasie der granulären Pneumozyten sowie zu Verdickung des Gerüstes und gelegentlicher Verödung einiger Alveolen. Mit der Fehlregeneration

der granulären Pneumozyten dürfte eine mangelhafte Surfactantbildung und fokale Atelektasen verbunden sein.

Tatsächlich fanden sich bei unseren SIDS-Fällen stets sowohl akute Alveolarschädigungen, nämlich Pneumozytendesquamation und Makrophagenakkumulation (Abb. 6a) – als auch deren intraalveolären Folgeveränderungen, nämlich PII-Proliferation mit kuboider Transformation (Abb. 6a), Verödung denudierter Alveolen (Abb. 6b), murale Gerüstverdickung (Abb. 5a, 5b und 6b). Vergleichbare Befunde waren bei den Kontrollen nicht zu erheben.

Blutgefäße im Interstitium

An den Gefäßen waren Lichtungseinengungen einiger kleiner Arterien und Venen zu beobachten (Abb. 2).

Der pathogenetische Stellenwert dieser Befunde ist zur Zeit unklar. Voraussetzung für die Beurteilung waren zufällig genau orthograd getroffene Gefäßquerschnitte. Die Lichtungsveränderungen haben eine Gestalt, als ob sie durch Kompression von außen zustande gekommen wären. Die verdächtigten „Enddellungen“ der Gefäßwände stehen nämlich in topographischer Beziehung zu dilatierten perivaskulären Lymphgefäßen und zu hochgradig ödematos aufgelockertem perivaskulärem Bindegewebe. Postmortale, mikroangiographische Untersuchungen posttraumatischer Schocklungen weisen auf die Möglichkeit eines solchen Kompressionsmechanismus durch erhöhten Gewebsdruck hin. Diese könnte zusätzlich Perfusionsstörungen verursachen (Pinet et al. 1982; Wegener et al. 1983), was wiederum auf das interstitielle Oedem zurückgeführt werden könnte.

Schlußfolgerung

In sämtlichen Lungen der von uns untersuchten SIDS-Fälle waren krankhafte Veränderungen zu finden. Diese betrafen sowohl den alveolären Bereich in Form von luminalen exsudativen Vorgängen als auch das Interstitium in Form von Fibrose. Die Veränderungen lagen jeweils in verschiedenen alten Phasen vor, und zwar sowohl in den Alveolen (Pneumozytendesquamation, Makrophagenakkumulation, murales Oedem P-II-Proliferation, Verödung einzelner Alveolen und murale Fibrose) als auch im Interstitium (Lymphangiektasien, Lymphödem, aktivierte Fibroblasten, Fibrose).

Diese Veränderungen sind reaktiver Natur und weisen auf einen progradienten Prozeß hin. Sie lassen sich als Folgen rezidivierender Noxen interpretieren. Gleichartige Befunde konnten an den Lungen der Vergleichsfälle in keinem Fall erhoben werden.

Es ist nun zu prüfen, welche Rückschlüsse aus den morphologischen Befunden auf die Art der Noxe gezogen werden können.

Die akuten Veränderungen an den Alveolen, wie sie an den SIDS-Lungen und auch bei den Kontrollen zu erheben waren, sind ganz allgemein ein stereotypes entzündliches Reaktionsmuster auf Noxen unterschiedlichster Art (Scad-

ding und Hinson 1967; Fishman 1978; Blennerhasset 1985; Spencer 1985), das morphologisch deskriptiv als „diffuse alveolar damage“ bezeichnet wird (Katzenstein et al. 1976). Diese Bezeichnung unterstreicht den ätiologisch unspezifischen Charakter der Läsionen. Sie lassen somit keine Rückschlüsse auf die Noxe zu. Auch die Folgeschäden nach akuten Alveolarschädigungen erlauben, besonders in den Spätstadien, keine differential-diagnostischen Rückschlüsse (Gebbers et al. 1977).

Differentialdiagnostische Überlegungen sind in den frühen Stadien der fibrosierenden Folgeveränderungen möglich aufgrund der Verteilung der Veränderungen im Gewebe (Gebbers et al. 1977) sowie der Veränderungen des Verhältnisses von Typ I und Typ III Kollagenfasern.

Bei allen SIDS-Fällen waren die Alveolarsepten durch irreguläre Anhäufungen von Typ I Kollagenfasern (Abb. 5a) verdickt. Die Verdickung war fleckförmig im Lungengewebe verteilt; es waren jeweils nur Teile von Alveolarwänden betroffen.

Im Gegensatz dazu finden sich beispielsweise bei den Kontrollfällen mit broncho-pulmonaler Dysplasie im muralen Interstitium lockere Typ III Kollagenfasern mit gleichmäßigen Septenverbreiterungen, die ganze Alveolen oder Alveolengruppen erfassen. Weitere Kontrollfälle mit Lungeninduration bei Herzvitien zeigen reichlich Typ I Kollagenfasern im muralen Interstitium mit gleichmäßiger Verdickung von ganzen Alveolen. Bei den anderen Kontrollfällen wie mechanische Asphyxie, Ertrinken, Verbrennung, akute Enteritis ließen sich keine Gerüstverdickungen der Alveolen erkennen. Insbesondere fanden sich im Gegensatz zu den SIDS-Fällen keine Aggregation von Typ I oder Typ III Kollagen im muralen Interstitium. Sie zeigten gelegentlich zarte, gelbe, sowie blaß-grüne und in allen Fällen schwach polarisierende Fasern, welche Bestandteile des orthologen Stützgewebes sein dürften. Auch gegenüber den typischen Befunden bei der fibrosierenden Alveolitis lassen sich die Befunde bei den SIDS-Fällen abgrenzen. Die murale Fibrose bei der fibrosierenden Alveolitis tritt typischerweise flächendeckender auf, ist oft mit follikulär hyperplastischen lymphatischen Aggregaten durchsetzt, beschränkt sich auf die histologische Ebene der Alveolen und zeigt häufig spätere sowie Endstadien der luminalen Fibrose (Scadding und Hinson 1967; Scadding 1974; Coalson 1982). Andererseits zeigt die Histologie der fibrosierenden Alveolitis ein breites Spektrum zwischen desquamativen exsudativen und mural-fibrosierenden Alveolarschädigungen, wobei immer mit Mischformen zu rechnen ist (Scadding 1974).

Versucht man eine Zuordnung der alveolären Befunde bei den SIDS-Fällen zu bekannten Krankheitsbildern, so sind sie in einigen Punkten am ehesten mit den Befunden bei der fibrosierenden Alveolitis zu vergleichen und zwar im Sinne einer Spielart oder Verlaufsform. Dazu passen allerdings die interstitiellen Befunde nicht.

Die bei den SIDS-Fällen regelmäßig zu beobachtenden Veränderungen im interlobulären und perivasculo-bronchialen Interstitium lassen sich besonders wegen ihrer Ausdehnung bis zu hilären Bereichen von den Kontrollfällen unterscheiden. Es sind typische Veränderungen des lockeren Bindegewebes mit reaktiver Neubildung von Kollagen und Veränderung des Verhältnisses der Kollagenfasern Typ I und Typ III, wie sie bei chronisch rezidivierendem Lymph-

ödem vorkommen. Der Aufbau des lockeren Bindegewebes und seine Funktion u.a. als Leitschiene für Blut- und Lymphgefäß ist in allen Geweben gleich. So lassen sich die interstitiellen Veränderungen mit denjenigen des Bindegewebes der Extremitäten z.B. bei Zustand nach Lymphknotenexstirpation und Bestrahlung, Infektion durch Mikrofilarien oder Milroy-Krankheit vergleichen. Diesen Beispielen ist Lymphabflußstörung sowie Fibrosierung gemeinsam. Aus diesem Blickwinkel drängt sich bei der Suche nach einer möglichen Ursache der beobachteten interstitiellen Veränderungen die Frage nach fokalen Lymphabfluß-Störungen auf, die zu einer intermittierenden Retention von Oedemflüssigkeit im Interstitium führen könnten.

Insgesamt wurden Veränderungen in zwei Bereichen des Lungengewebes festgestellt, nämlich im alveolären und im interlobulären Bereich. Akute Alveolarschädigungen und Permeabilitätsstörungen der geschädigten Septumkapillaren durch exogene Noxen (Lungeninfekte) oder Hypoxie können zu kurzfristigen Überlastungen des Lymphsystems führen, das sich bei ausreichendem Lymphabfluß wieder normalisiert. Lymphgefäßweiterungen mit chronischem Lymphödem und reaktiver Bindegewebsneubildung, wie wir sie im interlobulären und perivaskulo-bronchialen Interstitium der SIDS-Fälle beobachten konnten, deuten auf eine mögliche Störung der lymphatischen Clearance in den SIDS-Lungen hin.

Was auch immer die Ursache des beobachteten Lymphödems und der damit verbundenen Kollagenvermehrung ist – ob primär alveolär oder primär interstitiell – auf alle Fälle haben die Veränderungen eine Beeinträchtigung der Dehnbarkeit der Lungen zur Folge (Scadding und Hinson 1967; Madri und Furthmayr 1980; Bateman et al. 1981; Burkhardt und Gebbers 1983).

Bei unregelmäßiger Verteilung der Gerüstveränderungen, wie bei unseren SIDS-Fällen typischerweise zu beobachten, ist zu erwarten, daß sich ein Mißverhältnis zwischen Ventilation, Perfusion und Sauerstoffanreicherung entwickelt, denn maßgeblich hierfür ist der relative Unterschied in den Material-eigenschaften (von Weichert 1977).

Bereits das interstitielle Oedem und insbesondere die Dystelektasen sowie die Fibrose führen zu Blutverteilungsstörungen in den Lungen (Burkhardt und Gebbers 1983). Auf die Bedeutung der gestörten Blutverteilung in den Lungen für den Todesmechanismus beim plötzlichen Säuglingstod hat Adebahr (1978) hingewiesen. Als Folge der Dys- bzw. Atelektasen und der Gerüstveränderungen, möglicherweise mit Gefäßkompression, ist eine Hypoperfusion zu erwarten, die eine Protraktion und sogar Selbsterhaltung der pathogenetischen Vorgänge zur Folge haben kann, und zwar unabhängig von der primären Noxe (Burkhardt und Gebbers 1983), wobei die Veränderungen nicht gleichzeitig, nicht überall und nicht in einer bestimmten topographischen Reihenfolge auftreten (Campbell et al. 1981). Dies kann für den Todesmechanismus beim plötzlichen Säuglingstod von Bedeutung sein. Die Befunde sprechen dafür, daß es sich um einen rezidivierenden und kumulierenden Vorgang handelt. Unter Berücksichtigung der autoptisch beim plötzlichen Säuglingstod in aller Regel bestehenden „Erstickungsbefunde“, die forensische Bedeutung haben, kann die Folge der Gerüstveränderungen im Sinne einer Restriktion der Atmung verstanden werden.

Literatur

- Adebahr G, Weiler G, Ess T (1978) Blutverteilungsmuster in der Lunge beim plötzlichen Säuglingstod. *Z Rechtsmed* 81:67–72
- Albani M, Bentele KHP, Schulte FJ (1985) Syndrom des plötzlichen Kindstodes: Erfahrungen bei der Heimüberwachung. *Notfallmedizin* 11:328–335
- Avery ME, Frantz ID (1983) To breathe or not to breathe. *N Engl J Med* 309:107–108
- Althoff H (1978) Der plötzliche und unerwartete Säuglingstod (SIDS) – derzeitige Standortbestimmung. *Beitr Gerichtl Med* 36:127–146
- Althoff H (1980) Sudden infant death syndrom. Fischer, Stuttgart New York
- Bateman ED, Turner-Warwick M, Adelmann-Grill BC (1981) Immunochemical study of collagen types in human foetal lung and fibrotic lung disease. *Thorax* 36:645–653
- Berg S, Kijewski S (1978) Histologische Befunde an 224 Fällen von plötzlichem Säuglingstod im norddeutschen Raum. *Beitr Gerichtl Med* 36:154–160
- Blennerhasset JB (1985) Shocklung and diffuse alveolar damage. Pathological and pathogenetic considerations. *Pathology* 17:239–247
- Bradley K, McConnel-Breul S, Crystal RG (1975) Collagen in the human lung. *J Clin Invest* 55:543–550
- Brinkmann B (1978) Vitale Reaktionen in der Lungenstrombahn bei Tod durch Strangulation. *Z Rechtsmed* 81:133–146
- Brinkmann B, Püschel K (1978) Heat injuries to the respiratory system. *Virchows Arch [A]* 379:299–311
- Burri PH (1985) Development and growth of the human lung. In: *Handbook of Physiology – Respiratory System I*. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland
- Burkhardt A, Gebbers J-O (1983) Spezielle pathologische Anatomie, Band 16/II Pathologie der Lunge. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Campbell EJ, Harris B, Avioli LV (1981) Idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Intern Med* 141:771–774
- Coalson JJ (1982) The ultrastructure of human fibrosing alveolitis. *Virchows Arch [A]* 395:181–199
- D'Ardenne AJ, Burns J, Sykes BC, Kirkpatrick P (1983) Comparative distribution of fibronectin and type III collagen in normal human tissues. *J Pathol* 141:55–69
- Drescher J, Zink P, Verhagen W, Flik J, Milbradt H (1987) Recent influenza virus A infections in forensic cases of sudden unexplained death. *Arch Virol* 92:63–76
- Durand M, Cabal LA, Conzalez F, Hoppenbrouwers TT, Hodgman JE (1983) Ventilatory response to CO₂ in older preterm infants with apnea. *Pediatr Res* 17:1345
- Dziedzic-Goclawska A, Rozycza M, Czyba JC, Moutier R, Lenczowski S, Ostrowski K (1982) Polarizing microscopy of picrosirius stained bone sections as a method for analysis of spatial distribution of collagen fibers by optical diffractometry. *Basic Appl Histochem* 26:227–239
- Fietzek PP, Kühn K (1976) The primary structure of collagen. *Int Rev Connec Tissue Res* 7:1–60
- Fishmann AP (1978) UIP, DIP, and all that (editorial). *N Eng J Med* 298:843–845
- Gabbiani G, Le Lous M, Bazin S, Delauney A (1976) Collagen and myofibroblasts of granulation tissue: a chemical, ultrastructural and immunologic study. *Virchows Arch [Cell Pathol]* 21:133–145
- Gebbers J-O, Seifert G, Riesner K (1977) Die fibrosierende Alveolitis. Ein Beitrag zur Ultrastruktur und Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen. *Röntgenblätter* 30:539–550
- Gould VE, Gleason TH, Winterscheid LC (1971) Desquamative interstitial pneumonia. *Chest* 59:349–352
- Guilleminault C, Peraita R, Souquet M, Dement WC (1975) Apneas during sleep in infants: Possible relationship with sudden infant death syndrome. *Science* 190:677–679
- Guilleminault C, Ariagno R, Korobkin R, Nagel L, Baldwin R, Coons S, Owen M (1979) Mixed and obstructive sleep apnea and near miss for sudden infant death syndrome: 2. comparison of near miss and normal control infants by age. *Pediatrics* 64:882–891

- Huang TW (1977) Chemical and histochemical studies on human alveolar collagen fibres. *Am J Pathol* 86: 81–93
- Hurst DJ, Kilburn KH, Baker WM (1977) Normal newborn and adult human lung collagen – Analysis of types. *Connect Tissue Res* 5: 117–125
- Janssen W, Bärtschi G (1984) Vitale und supravitale Reaktionen der Alveolarzellen nach protrahiertem Sauerstoffmangel. *Dtsch Z Ges Gerichtl Med* 55: 47–60
- Jeffrey H, Cunningham RA, Cubis A, Read DJC (1981) New methods to separate artifacts from normal and defective breathing patterns in different sleep-states, if infants are monitored at home. *Aust NZ J Med* 11: 406–411
- Joachim H, Bode G, Köhler G (1983) Morphologische und morphometrische Untersuchungen der Lungen beim Schock aus unterschiedlicher Aetiologie. *Beitr Gerichtl Med* 41: 339–347
- Junqueira LCU, Bignolas G, Brentani R (1979 a) Picosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J* 11: 447–455
- Junqueira LCU, Montes GS, Krisztan RM (1979 b) The collagen of the vertebrate peripheral nervous system. *Cell Tissue Res* 202: 453–460
- Junqueira LCU, Montes GS, Sanchez EM (1982) The influence of tissue section thickness on the study of collagen by the picrosirius-polarization method. *Histochemistry* 74: 153–156
- Katzenstein A-LA, Bloor CM, Liebow AA (1976) Diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 85: 210–228
- Keeling JW (1981) Sudden infant death syndrom. In: Berry C (ed) *Paediatric Pathology*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Keller R (1981) Das akute Lungenversagen – akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen. *Prax Klin Pneumol* 35: 161–169
- Laraya-Cuasay LR, Deforest A, Palmer J, Huff DS, Lischner HW, Huang NN (1977) Chronic pulmonary complications of early influenza virus infection. *Am Rev Respir Dis* 116: 617–625
- Lillington GA (1981) Ban the boomerang. *Chest* 80: 122
- Madri JA, Furthmayr H (1980) Collagen polymorphism in the lung. An immunochemical study of pulmonary fibrosis. *Hum Pathol* 11: 353–366
- Minor RR (1980) Collagen metabolism. A comparison of diseases of collagen and diseases affecting collagen. *Am J Pathol* 98: 227–280
- Montes GS, Krisztan RM, Shigihara KM, Tokoro R, Mourao PAS, Junqueira LCU (1980) Histochemical and morphological characterization of reticular fibers. *Histochemistry* 65: 131–141
- Pinet F, Tabib A, Clermont A, Loire R, Motin J, Artru F (1982) Posttraumatic-shock lung: Postmortem microangiographic and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 139: 449–454
- Pinsker KL, Schneyer B, Becker N, Kamholz SL (1981) Usual interstitial pneumonia following Texas A2 influenza infection. *Chest* 80: 123–126
- Rinaldo JE, Rogers RM (1982) Adult respiratory distress syndrom. Changing concepts of lung injury and repair. *N Engl J Med* 306: 900–909
- Riede UN, Mittermeyer C, Rohrbach R, Joh K, Vogel W, Fringes B (1982) Mikrothrombosierung der Endstrombahn als Ursache schockbedingter Organkomplikationen (unter besonderer Berücksichtigung der Schocklunge). *Haemostaseologie* 2: 49–59
- Risse M, Weiler G (1986) Hämosiderinbefunde in Leber, Milz und Lunge bei Neugeborenen und Säuglingen. *Zbl Rechtsmed* 29: 111 und *Z Rechtsmed* 94: 41–49
- Sandritter W (1981) Allgemeine Pathologie. Schattauer, Stuttgart New York
- Scadding JG, Hinson KFW (1967) Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). Correlation of histology at biopsy with prognosis. *Thorax* 22: 291–304
- Scadding JG (1974) Diffuse pulmonary alveolar fibrosis. *Thorax* 29: 271–281
- Schlag G, Redl H, Glatz A (1977) Morphologische Veränderungen der Lunge im hypovolämischaus-tramatischen Schock. *Unfallheilkunde* 80: 481–488
- Schulte FJ, Albani M, Schnizer H, Bentele K (1982) Neuronal control of neonatal respiration – sleep apnea and the sudden infant death syndrom. *Neuropediatrics [Suppl]* 13: 3–14

- Schultek T, Markwalder C (1985) Morphologie der Paraquatvergiftung. *Z Rechtsmed* 94:317–324
- Spencer H (1985) Pathology of the lung. 4th edn. Pergamon, Oxford New York
- Spitzer AR, William WF (1984) Infant apnea. *Clin Pediatr* 23:374–380
- Steinschneider A (1972) Prolonged apnea and the sudden infant death syndrom: Clinical and laboratory observations. *Paediatrics* 50:646–654
- Stewart S, Fawcett J (1985) Interstitial haemosiderin in the lungs of SIDS: a histological hallmark of “Near Miss” episodes? *J Pathol* 145:53–58
- Szidon JP, Pietra GG, Fishman AP (1972) The alveolar-capillary membrane and pulmonary edema. *N Engl J Med* 286:1200–1204
- Turino GM, Rodriguez JR, Greenbaum LM, Mandl I (1974) Mechanisms of pulmonary injury. *Am J Med* 57:493–505
- Vandenbogaerde J, Schelstraete J, Colardyn F, Hendrickx A (1984) Paraquat poisoning. *Forensic Sci Int* 26:103–114
- Wegener T (1983) Serial pulmonary angiography in rats with pulmonary damage due to intravascular coagulation. *Acta Radiol Diagn* 24:449–457
- Weichert P (1977) Klinik der sogenannten interstitiellen Lungenerkrankungen. *Röntgenblätter* 30:551–557
- Zink P (1986) Pathologisch-anatomische Befunde bei plötzlichem, unerwartetem Tod von Kindern und Erwachsenen mit Influenza-A-Infektion. *Z Rechtsmed* 97:165–184
- Zink P, Drescher J, Verhagen W, Flik J, Milbradt H (1987) Serological evidence of recent influenza virus A (H3N2) infections in forensic cases of sudden infant death syndrome (SIDS). *Arch Virol* 93:223–232

Eingegangen am 29. Dezember 1986