

Vergleichende histologische Untersuchungen zur Genese petechialer Thymusblutungen

M. Riße und G. Weiler

Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikum Essen – GHS, Hufelandstrasse 55,
D-4300 Essen 1, Bundesrepublik Deutschland

Comparative histological investigations with regard to the genesis of petechial thymus hemorrhages

Summary. Systematic histological investigations were carried out on the thymus with regard to the incidence and genesis of petechial thymus hemorrhages in 145 cases of death (fetuses from pregnancy terminations and stillbirth, mature and immature neonates, SIDS cases, other baby deaths, deaths during infancy and childhood). Petechial thymus hemorrhages were most frequently found in SIDS cases (87%). Even though distinguishable, a distribution pattern similar to that of thymus hemorrhages in SIDS cases (including hemorrhages mainly in the cortical zone of the lobes) could be detected in the group of fetuses from pregnancy terminations and stillbirth, as well as in mature and immature neonates. Histologically, deaths in babies and infants without extrinsic suffocation showed a different histological bleeding pattern (irregular hemorrhages of varying size in the cortex and medulla of the lobes). In violent extrinsic suffocation of babies and infants, thymus hemorrhages were much rarer and less pronounced in quantitative terms. Acute and subacute or chronic forms of asphyxia, the cause of death and the duration of the death struggle are discussed as pathogenetic factors to explain the different patterns of the findings.

Key words: Sudden infant death syndrome (SIDS) – Thymus hemorrhages – SIDS and death struggle – Asphyxia and thymus hemorrhages

Zusammenfassung. Bei 145 Todesfällen – Leibesfrüchte aus Interruptionen und Totgeburten, reife und unreife Neugeborene, SIDS-Fälle, übrige Todesfälle im Säuglings- und Kleinkindesalter – wurden systematische, histologische Untersuchungen am Thymus, zur Frage der Häufigkeit und Entstehung petechialer Thymusblutungen, durchgeführt. Mit Abstand am häufigsten

fanden sich diese bei SIDS-Fällen (87%). Ein den Thymusblutungen bei SIDS-Fällen ähnliches und hiervon nicht abgrenzbares Verteilungsmuster (mit gleichmäßigen Hämmorrhagien vorwiegend in der Rindenzone der Läppchen) konnte in der Gruppe der Leibesfrüchte aus Interruptionen und Totgeburten sowie der reifen und unreifen Neugeborenen festgestellt werden. Todesfälle bei Säuglingen und Kleinkindern ohne äußere Erstickung zeigten histologisch ein abweichendes Blutungsmuster (ungleichmäßige, unterschiedlich große Blutungen in Rinde und Mark der Läppchen). Bei gewaltsamer äußerer Erstickung von Säuglingen und Kleinkindern waren Thymusblutungen deutlich seltener und quantitativ geringer ausgebildet als beim SIDS. Als pathogenetische Faktoren zur Erklärung der unterschiedlichen Befundmuster werden akute und subakute bzw. chronische Asphyxieformen, Todesursache und Agoniedauer diskutiert.

Schlüsselwörter: Plötzlicher Kindstod (SIDS) – Thymusblutungen – SIDS und Agonie – Asphyxie und Thymusblutungen

Einleitung

Plötzliche Todesfälle im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindesalter bedürfen aus rechtsmedizinischer Sicht stets einer autopsischen Klärung. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Abgrenzung eines natürlichen Todes von unnatürlichen Todesfällen, namentlich solchen durch gewaltsame äußere Erstickung. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können sich bei der Bewertung intrathorakaler, subseröser, petechialer Blutungen ergeben. Derartige Blutungen stellen ein wichtiges diagnostisches Kriterium für die Verdachtsdiagnose „plötzlicher Kindstod“ (SIDS) dar, andererseits finden sich diese Blutungen gelegentlich auch bei anderen Todesfällen, insbesondere solchen durch Erstickung. Um Hinweise auf den Entstehungsmechanismus petechialer Thymusblutungen zu gewinnen und damit auch eine Möglichkeit zu finden, SIDS-Fälle gegenüber anderen Todesfällen besser abgrenzen zu können, haben wir vergleichende Untersuchungen an histologischen Thymuspräparaten durchgeführt.

Untersuchungsgut und Methode

Bei insgesamt 145 Todesfällen, die keine Zeichen von Fäulnis und Autolyse boten, wurden histologische Untersuchungen am Thymus durchgeführt. Diese Fälle unterteilen sich in:

1. Leibesfrüchte aus Interruptionen und Totgeburten (ab 17. SSW) $n = 31$
2. Reife und unreife Neugeborene $n = 20$
3. Plötzlicher Kindstod (SIDS) $n = 63$
4. Übrige Todesfälle im Säuglings- und Kleinkindesalter (non-SIDS) $n = 31$

Nach makroskopischer Inspektion des Organs *in situ* erfolgte seine Präparation und Entnahme *in toto* mit anschließender Formalinfixierung. Zur histologischen Untersuchung wurden Schnittpräparate in modifizierter Form (Riße und Weiler 1988) aus dem cervicalen, medialen und lateralen Bereich angefertigt.

Die Schnittführung erfolgte sagittal, jeweils mit dorsalen und ventralen Kapselanteilen. Nach üblicher Paraplast-Einbettung wurden die Schnittpräparate mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, zusätzlich wurde die Berliner-Blau Reaktion überprüft. Die histologische Beurteilung berücksichtigte systematisch das Verteilungsmuster der Blutungen in Rinde und Mark sowie in subkapsulären und zentralen Organbezirken. Die Sektionsdiagnose wurde jeweils aufgrund der makroskopischen, mikroskopischen, ggf. auch klinischen und toxikologischen Befunde, erstellt.

Ergebnisse

Die Häufigkeit der Thymusblutungen bei den einzelnen Gruppen ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Bei Leibesfrüchten aus Interruptionen und Totgeburten fanden wir histologisch in 55% petechiale Thymusblutungen, bei reifen und unreifen Neugeborenen in 40% und mit 42% in fast gleicher Häufigkeit bei Kontrollfällen zum SIDS im Säuglings- und Kleinkindesalter. Mit Abstand am häufigsten, nämlich in 87%, waren die Thymusblutungen beim plötzlichen Kindstod (SIDS) nachweisbar.

Bei 7 der 13 positiven Kontrollfälle handelte es sich um eine gewaltsame äußere Erstickung, bei denen in einigen Fällen Reanimationsmaßnahmen vorangegangen waren. 5 dieser Fälle zeigten nur vereinzelte und diskrete Blutungen, so daß ein Verteilungsmuster nicht hergeleitet werden konnte. In einem Fall von unfallmäßiger Ertrinken ohne Reanimationsmaßnahmen und einem Fall von Erhängen mit massiver Speisebreiaspiration und vorangegangener Reanimation konnten flächenhafte und unregelmäßig verteilte Ekchymosen festgestellt werden.

In 4 weiteren Fällen mit gewaltsamer Erstickung, davon 2 nachweislich im Rahmen einer Tötung durch weiche Bedeckung und 2 Fällen von unfallmäßiger Selbststrangulation, fehlten petechiale Thymusblutungen.

Bei makroskopischer Überprüfung von 11 zusätzlichen Ertrinkungstodesfällen im Alter von 11 Monaten bis 9 Jahren zeigten 10 Fälle ebenfalls keinerlei Thymusblutungen. Lediglich in einem Ertrinkungstodesfall konnte ein solitärer Blutungsherd gefunden werden.

Bei den übrigen 6 positiven Kontrollfällen handelte es sich 2mal um eine Kohlenmonoxidvergiftung und in 4 Fällen um ein Schockgeschehen im Rahmen eines infektiösen Prozesses bzw. einer viralen Erkrankung. Die 6 positiven Kontrollfälle ohne äußere Erstickung konnten histologisch eindeutig von den

Tabelle 1. Häufigkeit histologisch festgestellter Thymusblutungen bei den einzelnen Gruppen

Interruptionen und Totgeburten	Reife und unreife Neugeborene	Kontrollfälle Säuglinge und Klein-kinder (Non-SIDS)	SIDS
$n = 31$ pos = 17 = 55%	$n = 20$ pos = 8 = 40%	$n = 31$ pos = 13 = 42%	$n = 63$ pos = 55 = 87%

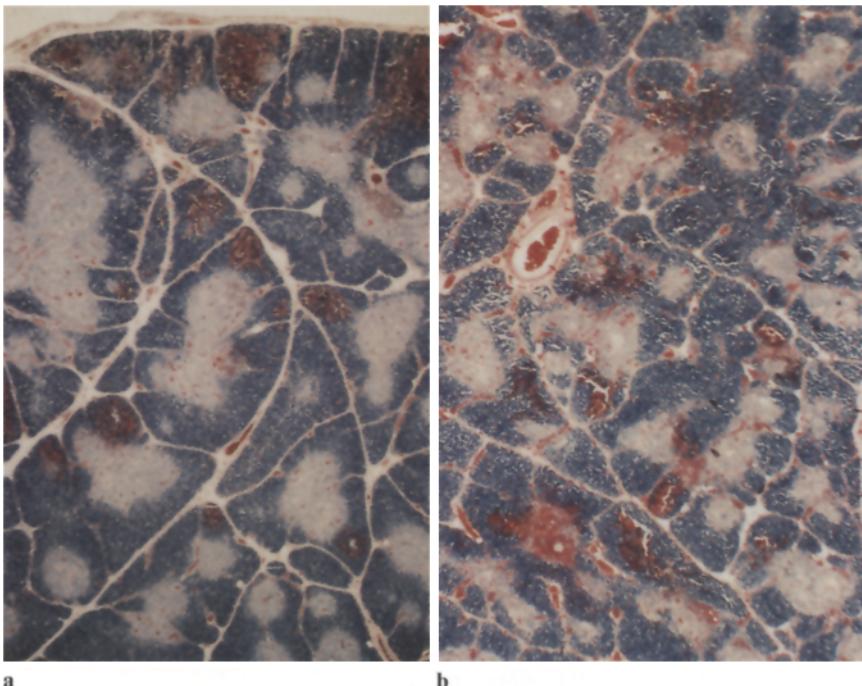


Abb.1. Histologie petechialer Thymusblutungen (HE, 15,6fach). **a)** gleichmäßige Verteilung mit Betonung der Rindenzone bei SIDS; **b)** irreguläre Verteilung mit stärkerer Beteiligung der Läppchenzentren bei CO-Intoxikation

SIDS-Fällen abgegrenzt werden: Im Gegensatz zum typischen Verteilungsmuster von Thymusblutungen beim plötzlichen Kindstod (Riße und Weiler 1988) mit Betonung der Rindenregion, konnte hier eine eher ungleichmäßige Blutungsverteilung mit stärkerer Beteiligung der Markzone und unterschiedlich großen Blutungen beobachtet werden (Abb. 1).

Ein den Thymusblutungen beim plötzlichen Kindstod ähnliches und hiervon nicht abgrenzbares Verteilungsmuster fand sich in der Gruppe der Leibesfrüchte aus Interruptionen und Totgeburten sowie der reifen und unreifen Neugeborenen.

Parenchymale Eisenablagerungen konnten in keinem der Fälle nachgewiesen werden.

Diskussion

Morphologische Unterscheidungskriterien zur Abgrenzung des plötzlichen Kindstodes gegenüber anderen Todesfällen sowie zur Differenzierung von SIDS-Untergruppen wurden von Wilske (1984) erarbeitet. In die statistischen Untersuchungen gingen auch Angaben über petechiale Thymusblutungen, deren Wert für die Diagnose „plötzlicher Säuglingstod“ betont wird, mit ein. Je intensiver sie ausgeprägt seien, umso typischer seien sie für diese Todesart,

auch wenn es noch keine hinreichende pathophysiologische Erklärung für deren Entstehung gebe. Da petechiale Thymusblutungen auch bei anderen Todesfällen, zum Beispiel bei gewaltsamer Erstickung, vorkommen können, kann die alleinige makroskopische Beurteilung oder die bloße Kenntnisnahme aufgrund mikroskopischer Untersuchungen, differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Dies trifft gleichermaßen für die Bewertung petechialer, konjunktivaler Stauungsblutungen in der Neonatalphase zu, wie Untersuchungen von Eidam, Windus und Tröger (1987) ergeben haben. Nach Klös und Weiler (1988) besteht kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Thymus-Blutungen und Lebensalter, ebenso wie keine Abhängigkeit von der postmortalen Liegezeit zu erkennen ist. Offenbar handelt es sich um vital bzw. agonal entstandene Blutungen.

Die Genese subseröser, petechialer Blutungen wurde in der Literatur zum Teil unterschiedlich bewertet und diskutiert (ältere Literatur bei v. Hofmann 1903; Kratter 1921; Garrow und Werne 1953; Werne und Garrow 1953; Gordon und Mansfield 1955; Ludwig et al. 1969; Guntheroth et al. 1973 und 1980; Guntheroth 1983; Campbell und Read 1980; Krous 1984; Krous und Jordan 1984; Stewart et al. 1985). Das von uns in einer früheren Untersuchung (Riße und Weiler 1988) aufgezeigte, charakteristische histologische Verteilungsmuster von Thymus-Blutungen bei Fällen von plötzlichem Kindstod, mit Bevorzugung intrathorakaler Organanteile, spricht in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Beckwith (1970) und Krous (1984) für eine vorausgegangene negative intrathorakale Drucksteigerung. Beim Vergleich subkapsulärer und zentraler Organbezirke ließ sich jedoch der Gesamtbefund nicht allein durch eine derart vorstellbare, agonale Sogwirkung deuten. Daher bestand die Notwendigkeit einer mit anderen Todesursachen vergleichenden histologischen Untersuchung. Diese wurde auch im Hinblick auf die topographische Sonderstellung des Thymus und hierdurch möglicherweise zu gewinnender Hinweise auf den pathogenetischen Mechanismus der Entstehung petechialer, intrathorakaler, Blutungen, durchgeführt.

Nach den nunmehr vorliegenden Untersuchungsergebnissen sind bei gewaltsamer äußerer Erstickung von Säuglingen oder Kleinkindern Thymusblutungen deutlich seltener und quantitativ geringer ausgebildet als bei plötzlichen Kindstodesfällen. Bei 2 Fällen von gewaltsamer Erstickung durch weiche Bedeckung und 2 Fällen von Strangulation konnten keine derartigen Blutungen nachgewiesen werden. Saternus und Dotzauer (1979) berichten kasuistisch über Strangulationstodesfälle von Säuglingen, bei denen ebenfalls petechiale Thymus-Blutungen fehlten. Als Ursache hierfür muß nach unserer Auffassung ein gegenüber den übrigen Todesfällen abweichender agonaler Geschehensablauf angenommen werden. Eine protrahierte Asphyxie oder verlängerte hypoxische Perioden sind beim gewaltsamen Erstickungstod, der in der Regel innerhalb weniger Minuten eintritt, auszuschließen, auch wenn die Kreislauffunktion den Atemstillstand überdauern kann. Möglicherweise kommt diesem schnellen Todseintritt für das Ausbleiben petechialer Thymus-Blutungen, unabhängig von der Ausbildung klassischer Stauungsblutungen, die bei SIDS-Fällen nicht zu finden sind, die entscheidende Bedeutung zu. Inwieweit kardiovaskuläre und respiratorische Mechanismen in der agonalen Phase bei Ersticken auf die

Ausbildung petechialer Blutungen Einfluß nehmen, muß zur Zeit noch offenbleiben.

Bei unseren Kontrollfällen (non-SIDS-Fälle) ohne äußere Erstickung besteht histologisch ein gegenüber plötzlichen Kindstodesfällen abweichendes Blutungsmuster, wie paradigmatisch an einem Fall von Kohlenmonoxid-Vergiftung dargestellt ist (Abb. 1). Diesen Fällen lag in der agonalen Phase ein toxisches bzw. infektiös-toxisches Schockgeschehen zugrunde. Die hierbei in der Regel auftretende Vasopathie bedingt eine erhöhte Kapillarpermeabilität und kann zu Hämorrhagien führen, die als Diapedeseblutungen aufzufassen sind. Das von uns in diesen Fällen beobachtete Blutungsmuster mit z. T. größeren und unregelmäßig verteilten Blutungen, entspräche somit pathogenetisch in erster Linie Blutungen per diapedesem.

Im Gegensatz hierzu zeigen Leibesfrüchte aus Interruptionen und Totgeburten sowie reife und unreife Neugeborene ein den Thymus-Blutungen bei SIDS-Fällen vergleichbares Blutungsmuster. Die hier beobachteten Blutungen bleiben fast ausschließlich auf die Rindenzone beschränkt, wobei die äußeren Rindenanteile besonders betroffen sind. Sie unterscheiden sich lediglich in ihrer quantitativen Ausprägung, jedoch nicht in ihrem Verteilungsmuster. Ob hierbei ein Zusammenhang zu vorausgegangenen Reanimationsmaßnahmen und/oder agonaler Speisebreiaspiration besteht, ist noch unklar und muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Hinsichtlich der Genese der Thymus-Blutungen mit typischem SIDS-Muster scheinen damit funktionelle Gemeinsamkeiten zu bestehen, unabhängig davon, ob sie intrauterin, intra-partum oder postpartal entstanden sind. Zur Todesursache dieser Fälle ist festzustellen, daß überwiegend asphyktische und hypoxische Zustände, die zeitlich deutlich über eine akute Erstickungsphase hinaus angedauert haben, vorgelegen haben müssen. Bei einigen Fruchttodesfällen bestand zusätzlich vermutlich eine Bradykardie, da nicht nur neurale Faktoren (Stimulation des N. vagus bei Kompression des kindlichen Kopfes) und hämodynamische Faktoren (Kompression der Nabelschnurgefäße), sondern auch biochemische Faktoren (wehenabhängiger Sauerstoffmangel) zur Verlangsamung der Herzfrequenz führen (Pschyrembel und Dudenhausen 1986). Neben hämodynamischen Veränderungen kommt es darüber hinaus durch Geburtswehen auch zu Druckeinwirkungen auf den vorangehenden Teil des Feten. Der intramyometrale Druckanstieg soll jedoch hierbei zumindest unter normalen Verhältnissen die fetale O₂-Versorgung nicht beeinträchtigen (Fischer 1976). Nach unseren Vorstellungen haben Uteruskontraktionen gleichermaßen keinen Einfluß auf die Entstehung petechialer Thymus-Blutungen, da der Thymus topographisch hinsichtlich mechanischer Beanspruchung durch Uterus oder Geburtswege ein relativ geschütztes Organ ist. Ob aber nicht dennoch stauungsbedingte subpleurale oder subepikardiale Blutungen unter der Geburt entstehen können, muß dahingestellt bleiben, zumal nach Eidam et al. (1987) selbst bei einem Großteil der Normalgeburten Stauungsblutungen im Bereich des Kopfes als regelmäßiger Befund zu beobachten sind.

Unsere Befunde zeigen, daß von der intrauterinen Lebensphase über die Geburt hinaus bis ins Säuglingsalter der zumindest subakuten Asphyxie eine besondere Bedeutung für das Entstehen intrathorakaler, petechialer Blutungen

zukommt. Dies wird auch durch tierexperimentelle Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Guntheroth (1980) bestätigt, wonach petechiale Blutungen in keinem Fall durch Obstruktion und Infektion, sondern nur bei tiefer Hypoxie und Infektion, persistierendem Kreislauf und gesteigerter Atemtätigkeit erzeugt werden können. Als weitere pathogenetische Faktoren sind u. E. vor allem akute intrathorakale Druckschwankungen und Besonderheiten der Gefäßarchitektur des Thymus, möglicherweise auch finale, hypoxämische Kapillarwandschädigungen zu berücksichtigen. Das charakteristische Blutungsmuster im Thymus bei SIDS-Fällen, Leibesfrüchten aus Interruptionen, Totgeburten und Neugeborenen mit Blutungen fast ausschließlich im Kapillarbereich könnte, im Gegensatz zu den Blutungen bei infektiös-toxischem Schockgeschehen, darauf hinweisen, daß es sich hierbei um Rhesisblutungen handelt, auch wenn dies morphologisch bisher nicht sicher nachgewiesen werden konnte.

Letztlich kann differentialdiagnostisch der morphologische Beweiswert von Thymus-Blutungen bei Säuglingen durch Beachtung des histologischen Verteilungsmusters erhöht werden. Dieses vermag die Diagnose eines SIDS er härten oder auf eine andersartige Todesursache aufmerksam machen.

Literatur

- Beckwith JB (1970) Sudden infant death syndrome. Proceedings of the second international conference on causes of sudden deaths in infants. University of Washington Press, Seattle London
- Campbell CJ, Read DJC (1980) Circulatory and respiratory factors in the experimental production of lung petechiae and their possible significance in the sudden infant death syndrome. Pathology 12:181–188
- Eidam J, Windus G, Tröger HD (1987) Beweiswert konjunktivaler Stauungsblutungen bei Neugeborenen. Beitr Gerichtl Med 46:339–344
- Fischer WM (1976) Wehentätigkeit des Uterus während Schwangerschaft und Geburt und ihre klinische Beurteilung. In: Fischer WM (Hrsg.) Kardiotoigraphie, Georg Thieme Stuttgart, S. 81–93
- Garrow I, Werne J (1953) Sudden apparently unexplained death during infancy III. Pathologic findings in infants dying immediately after violence, contrasted with those after sudden apparently unexplained death. Am J Pathol 29:833–851
- Gordon I, Mansfield RA (1955) Subpleural, subpericardial and subendocardial haemorrhages. A study of their incidence at necropsy and of the spontaneous development, after death, of subpericardial petechiae. J Forens Med 2:31–50
- Guntheroth WG, Breazeale D, McGough GA (1973) The significance of pulmonary petechiae in crib death. Pediatrics 52:601–603
- Guntheroth WG, Kawabori I, Breazeale DG, Garlinghouse LE, Van Hoosier GL (1980) The role of respiratory infection in intrathoracic petechiae. Am J Dis Child 134:364–366
- Guntheroth WG (1983) The pathophysiology of petechiae. In: Tildon JT, Roeder LM, Stein Schneider A (Hrsg.) Sudden infant death syndrome. S. 271–278
- Hofmann von ER (1903) Tod durch Erstickung. In: Kolisko A (Hrsg.) Eduard R v Hofmann's Lehrbuch der Gerichtlichen Medicin. Urban & Schwarzenberg, Berlin Wien, S 510–607
- Klös G, Weiler G (1988) Ausgewählte epidemiologische und morphologische Untersuchungsergebnisse zum plötzlichen Kindstod im Ruhrgebiet. Beitr Gerichtl Med 46:363–368
- Kratter J (1921) Erstickung. In: Kratter J (Hrsg.) Lehrbuch der Gerichtlichen Medizin. Ferdinand von Enke Stuttgart. I. Band S. 533–577

- Krous HF (1984) The microscopic distribution of intrathoracic petechiae in sudden infant death syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108:77–79
- Krous HF, Jordan J (1984) A necropsy study of distribution of petechiae in Non-Sudden infant death syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108:75–76
- Ludwig J, Fitzgibbons JP, Nobrega FT (1969) Sudden unexpected unexplained death in infants. A comparative clinicopathologic study. *Virchows Arch [A]* 346:287–301
- Pschyrembel W, Dudenhausen JW (1986) Pathophysiologie der Herzfrequenzregulation des Feten. In: Pschyrembel W, Dudenhausen JW (Hrsg.) *Praktische Geburtshilfe*. de Gruyter Berlin New York 1986
- Riße M, Weiler G (1988) Histologisches Verteilungsmuster von Thymusblutungen beim plötzlichen Kindstod. *Beitr Gerichtl Med* 46:351–355
- Saternus K-S, Dotzauer G (1979) Strangulationstod von Säuglingen. *Arch Kriminol* 164:17–24
- Stewart S, Fawcett J, Jacobson W (1985) Interstitial haemosiderin in the lungs of sudden infant death syndrome: A histological hallmark of “near-miss” episodes? *J Pathol* 145:53–58
- Werne J, Garrow I (1953) Sudden apparently unexplained death during infancy. I. Pathologic findings in infants found dead. *Amer J Pathol* 29:633–675
- Werne J, Garrow I (1953) Sudden apparently unexplained death during infancy. II. Pathologic findings in infants observed to die suddenly. *Amer J Pathol* 29:817–831
- Wilske J (1984) *Der plötzliche Säuglingstod*. Springer, Berlin Heidelberg New York

Eingegangen am 14. Juni 1988