

Histologische Lungenbefunde beim plötzlichen Kindstod

Maria Entrup und Bernd Brinkmann

Institut für Rechtsmedizin, Westfälische Wilhelms-Universität, Von-Esmarch-Strasse 86,
D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen 28. November 1989

Histological findings in the lungs in cases of sudden infant death

Summary. The lungs of 79 children who had died between the ages of 1 week and 2 years old were histologically examined. 59 of these children could be categorized as cases of Sudden Infant Death because of the history and post-mortem findings. In the remaining 20 cases a definite cause of death could be established. This is the same collective on which the histological investigations of the lymphatic tissue [6] has been carried out. Morphological changes which are typical for a virus pneumonia were found in a substantially higher frequency in the cases of Sudden Infant Death than in the control cases. The validity of these findings and their possible significance for the cause of death are discussed.

Key words: Sudden Infant Death Syndrome – SIDS – Virus pneumonia

Zusammenfassung. Die Lungen von 79 Kindern, die im Alter von einer Woche bis zu 2 Jahren verstorben waren, wurden histologisch untersucht. 59 dieser Kinder waren nach Vorgeschichte und Obduktionsbefund dem plötzlichen Kindstod zuzuordnen, bei 20 Kindern lagen definierte Todesursachen vor. Es handelt sich hierbei um dasselbe Kollektiv, an dem auch die histologischen Untersuchungen des lymphatischen Gewebes [6] durchgeführt wurden. Bei den plötzlichen Kindstodesfällen fanden sich wesentlich häufiger als bei den Kontrollfällen morphologische Veränderungen, wie sie für eine Viruspneumonie typisch sind. Die Validität dieser Befunde sowie deren evtl. todesursächliche Bedeutung werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Plötzlicher Kindstod – SIDS – Viruspneumonie

Einleitung

Vielfach wurde bei der Diskussion über die Ursachen des plötzlichen Kindstodes den Lungen eine zentrale Rolle zugesprochen [2, 5, 18]. Die histologi-

schen Untersuchungen haben sich jedoch bislang weniger auf das Lungenparenchym konzentriert, sondern überwiegend auf die oberen Atemwege und die Bronchien. Daneben konnte in mehreren Arbeiten in unterschiedlicher Häufigkeit virologisch ein Virusnachweis erbracht werden [7, 9, 18]. Die vorliegende Untersuchung hat die systematische Erfassung histologischer Veränderungen der Bronchiolen und des Alveolarapparates zum Gegenstand.

Material und Methode

Histologisch untersucht wurden die Organe von 79 Kindern, die im Alter von einer Woche bis zu 2 Jahren verstorben waren. 59 dieser Kinder waren nach Vorgeschichte und Obduktionsbefund dem plötzlichen Kindstod zuzuordnen. Bei 20 Kindern lagen definierte Todesursachen vor.

1. Zum Kollektiv

Es handelt es sich um dasselbe Kollektiv, an dem auch die histologischen Untersuchungen des lymphatischen Gewebes vorgenommen wurden [6]. Auch die Gruppeneinteilung der Autopsiefälle ist identisch:

Gruppe A ($n = 50$): „gesunde Kinder“,
Gruppe B ($n = 9$): „vorgeschädigte Kinder“,
Gruppe C ($n = 8$): „Infektionstodesfälle“,
Gruppe D ($n = 12$): „unnatürlicher Tod“.

Hinsichtlich der Zuordnungskriterien wird auf die vorausgegangene Publikation verwiesen [6].

2. Zur Lungenhistologie

Für die histologische Beurteilung der Lungen wurden – soweit asserviert – jeweils Gewebeproben aus peripheren und zentralen Anteilen eines jeden Lungenlappens in Paraffin eingebettet, in der Regel also in jedem Falle 10 Gewebeproben. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin sowie mit Alcianblau-PAS gefärbt. Zwei Lungenschnitte (peripher und zentral) wurden außerdem einer Elastica-van-Gieson-Färbung sowie einer Versilberung nach Gomori unterzogen. In vielen Fällen wurden zusätzliche Semidünnschnitte gefertigt.

Die histologische Beurteilung orientierte sich vor allem daran, ob sich Hinweise für ein entzündliches Geschehen finden ließen. Die besondere Problematik in diesem Zusammenhang besteht bekanntlich in der Diagnose von Viruspneumonien. Obwohl Virusinfektionen für einen großen, wenn nicht den überwiegenden Teil entzündlicher Lungenerkrankungen verantwortlich sind, ist die Zuordnung pathologisch-anatomischer Befunde zu einer bestimmten Virüsätiologie schwierig, zumal Lungenbiopsien kaum üblich und selten indiziert sind.

Die wichtigsten Erreger viraler Pneumonien sind Influenzaviren, Adenoviren, RS-(Respiratory Syncytial)-Viren und Parainfluenza-Viren [9].

Im nachfolgenden sollen einige virustypische Veränderungen [13, 14] aufgelistet werden, die in der histologischen Beurteilung besondere Berücksichtigung fanden.

Paramyxoviren (RSV und Parainfluenza) befallen primär die terminalen Bronchien, die von Clarazellen, die keine Cilien mehr tragen ausgekleidet sind. Die Folge ist eine Bronchiolitis mit wechselnd ausgeprägten peribronchiolären interstitiellen Pneumonien. Die Infiltrate bestehen aus Lymphozyten und Monocyten [1]. Sie sind zu unterscheiden von den sich in der kindlichen Lunge in Entwicklung befindlichen lymphoretikulären Gewebssprossungen. Die Monocyten gelangen durch das Bronchialepithel auch in die Bronchiallumina und so auch in die Alveolen. Solche vermehrt eingewanderten Makrophagen finden sich jedoch nicht nur bei entzündlichen Prozessen, sondern z.B. auch in unbelüfteten Lungenbezirken zur Phagocytose einer funktionell frustrieren bleibenden Surfactant-Überproduktion [8]. In der Bronchialschleimhaut kommt es als Reaktion auf das entzündliche Geschehen zu knospenförmigen Epithelproliferationen evtl. mit Riesenzellbildung. Gelegentlich läßt sich ein intracytoplasmatisches

acidophiles Viruseinschlußkörperchen finden. Des Weiteren kommt es zur Proliferation kubischen Epithels in die Alveolargänge [15]. Dieses muß als Übergreifen wuchernder Clarazellen auf die Alveolen aufgefaßt werden.

Orthomyxoviren (Influenza) bewirken zunächst vor allem eine Dilatation und Blutstauung von Alveolarkapillaren mit Entwicklung eines eiweißreichen Ödems. Es bilden sich Kapillaraneurysmen. Außerdem entstehen in mehr oder weniger ausgeprägtem Umfang Epithelnekrosen bzw. Denudationen der Tracheobronchialschleimhaut wie auch Ablösung von Pneumocyten [13]. Infolge großflächiger Epithelverluste kommt es zu Schrankenstörungen. Dies gibt der Ausbildung der alveolären Hämorrhagie Unterstützung. Nach Verlust der Pneumocyten I (lichtmikroskopisch nicht sichtbar) kommt es zur Bildung von lichtmikroskopisch sichtbaren hyalinen Membranen. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine lymphomonocytäre Infiltration der Alveolarwände; später entwickelt sich eine alveolär-interstitielle Fibrose [15].

Die übrigen Virusinfektionen zeigen weniger typische und voneinander unterscheidbare Parenchymveränderungen. Typisch sind hier eher cytopathologische Veränderungen, wie die

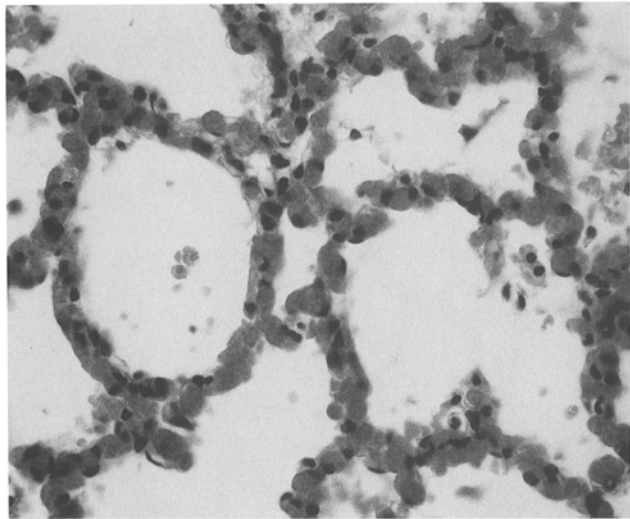


Abb. 1. Hyperämie: nicht entzündungstypische Lungenveränderung. (HE, 240 ×)

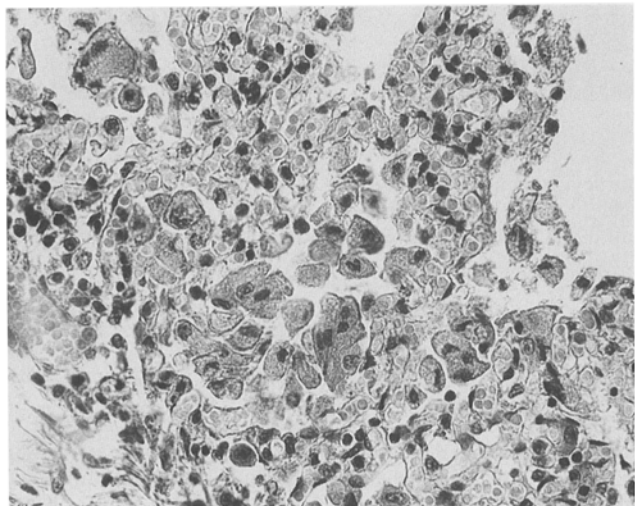


Abb. 2. Makrophagenansammlung in subpleuralen Lungenbezirken: nicht entzündungstypische Lungenveränderung. (HE, 240 ×)

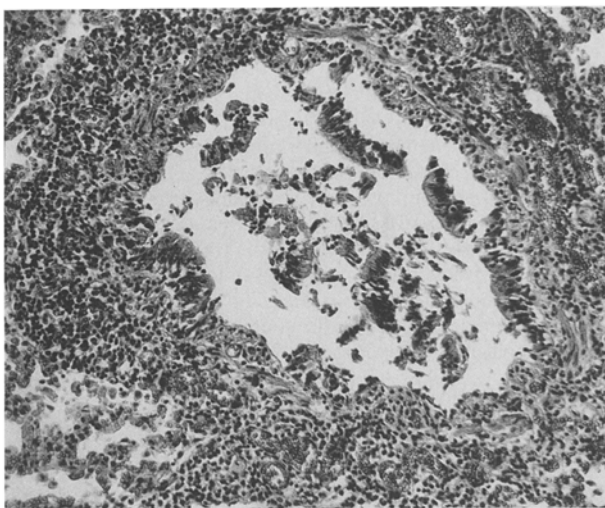


Abb. 3. Bronchiolitis mit peribronchilärem interstitiellem Infiltrat: typisch für Paramyxoviren. (HE, 100 ×)

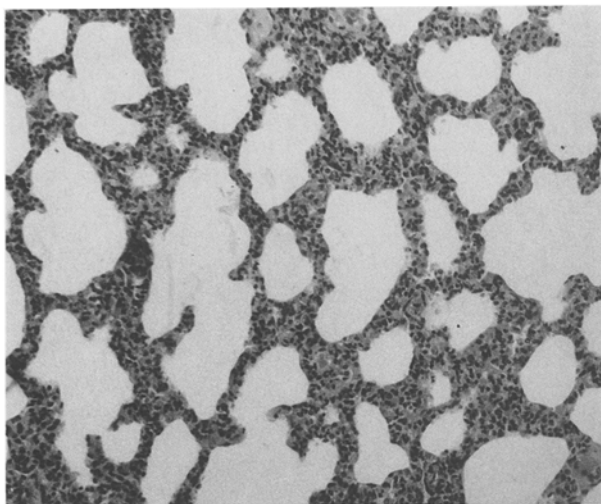


Abb. 4. Lymphomonozytäre Infiltration der Alveolarsepten: typisch für Influenzaviren. (HE, 100 ×)

intracytoplasmatischen Einschußkörperchen bei Cytomegalie oder die intranukleären Einschußkörperchen bei den Adenoviren. Bei den Adenoviren kann es hierbei zu Riesenzellen mit 3- bis 4-fach vergrößertem Kern kommen sowie zu Nekrosezonen um zentrale Bronchien [13].

3. Zur Quantifizierung und Klassifikation der Lungenbefunde

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen histomorphologischen Kriterien erfolgte eine Klassifikation der Lungenbefunde.

Klasse I. Lungenveränderungen, die nicht eindeutig entzündungstypisch sind (Abb. 1 und 2). Hierzu gehören Befunde wie bei der Infektion durch Influenzaviren, bevor es zur zellulären Infiltration der Alveolarsepten gekommen ist, d. h. in diese Klasse wurden Befunde aufgenom-

Abb. 5. Bakterielle Superinfektion. (HE, 240 ×)

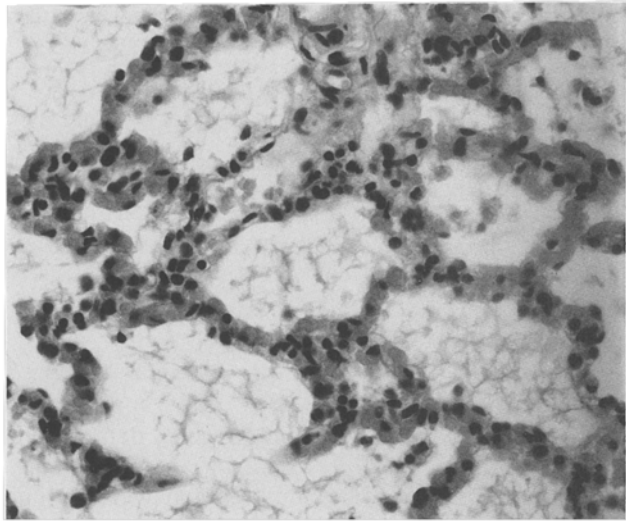
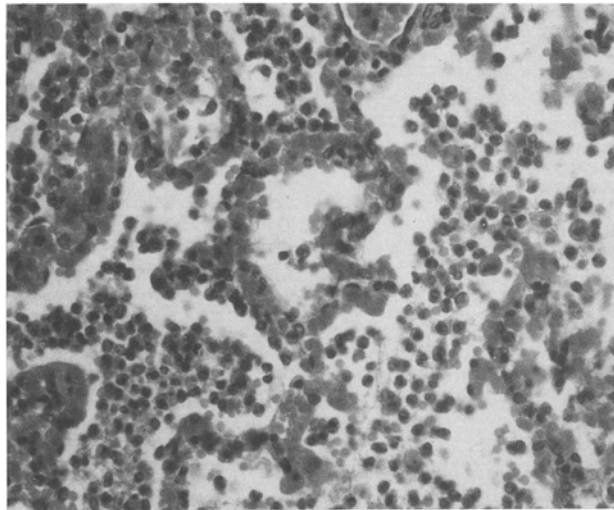


Abb. 6. Bronchopneumonie. (HE, 240 ×)



men mit Hämorrhagie bei allenfalls diskreter peribronchiolärer oder interstitieller Infiltration. Obwohl für das Frühstadium einer Influenza-Virusinfektion typisch, kann in diesen Fällen nicht ausgeschlossen werden, daß die Hämorrhagie durch andere Schäden hervorgerufen wurde. Außerdem wurden in diese Klasse der nicht entzündungsbeweisenden Lungenveränderungen sonstige Befunde aufgenommen wie Ödeme, Makrophagenansammlungen speziell in minderbelüfteten Lungenbezirken, Epitheldesquamation, Dysteletasen, Aspiration etc.

Klasse II. Befunde, wie sie typischerweise durch Paramyxoviren (Abb. 3) oder Influenzaviren (Abb. 4) hervorgerufen werden. Dabei galten die zuvor aufgeführten Kriterien. Bei den für Influenzaviren typischen Veränderungen wurde Wert darauf gelegt, daß es bereits zu einer mäßig- bis stärkergradigen zellulären Infiltration der Alveolarsepten gekommen war (ansonsten Einstufung in Klasse I).

Klasse III. Während in Klasse II Befunde aufgenommen wurden, die entweder dem einen oder anderen Virustypus zugeordnet werden konnten, enthält diese Klasse Befunde, die sowohl für Paramyxoviren als auch für Influenzaviren typisch sind, d. h. es besteht eine mäßig- bis stärkergradige Bronchiolitis mit Übergreifen auf benachbarte Alveolen und gleichzeitig mäßig- bis stärkergradige alveolareptale Infiltration mit allgemeiner Hyperämie und Hämorrhagie.

Klasse IV. Befunde der Klasse II und/oder III mit beginnender bakterieller Superinfektion (beginnende Granulozytenemigration und Fibrinnetze, Abb. 5).

Klasse V. Stärkergradige Lungenschädigung nichtviraler Genese (chronische Beatmungslunge, Vollbild einer Bronchopneumonie, Abb. 6).

Ergebnisse

Die Häufigkeit dieser Lungenbefunde in den einzelnen Kindsgruppen war uneinheitlich (Tabelle 1).

Um festzustellen, ob bestimmte Lungenveränderungen etwa eher für bestimmte Altersklassen, denn für bestimmte Kindsgruppen typisch sind, wurde die Altersverteilung der Lungenveränderungen überprüft.

Diese ließ jedoch keine wesentlichen Unterschiede von der Gesamtaltersverteilung erkennen. Lediglich in der Klasse IV der Lungenbefunde (beginnende bakterielle Superinfektion) konnte eine leichte Bevorzugung der Altersklasse bis zu 2 Monaten festgestellt werden. Da also altersspezifische Lungenveränderungen im wesentlichen ausgeschlossen werden können, lassen sich die gruppenspezifischen Lungenveränderungen interpretieren.

Diskussion

Die Tabelle 1 zeigt, daß die nicht entzündungstypischen Lungenveränderungen in den Kindsgruppen B (Kinder mit chronischem Grundleiden) sowie in der Gruppe D („unnatürlicher Tod“) eindeutig überwiegen. In der Gruppe B wur-

Tabelle 1. Häufigkeiten der histologischen Lungenbefunde in den verschiedenen Kindsgruppen

Histologischer Lungenbefund	Kindsgruppe							
	A		B		C		D	
	abs	rel	abs	rel	abs	rel	abs	rel
Klasse I	7	0.14	5	0.56	0	0	9	0.75
Klasse II	17	0.34	1	0.11	1	0.12	2	0.17
Klasse III	10	0.20	1	0.11	0	0	0	0.00
Klasse IV	12	0.24	1	0.11	3	0.38	1	0.08
Klasse V	1	0.02	1	0.11	4	0.50	0	0.00
Unbekannt (Autolyse bzw. wenig Material)	3	0.06	0	0	0	0	0	0
Insgesamt	50	1.00	9	1.00	8	1.00	12	1.00

den sie bei 56% der Kinder, in der Gruppe D bei 75% der Kinder gefunden. Untergeordnete Bedeutung hatten diese nicht entzündungstypischen Lungenveränderungen in den Gruppen A („gesunde“ Kinder) und C (definierte schwere Entzündung als Todesursache). In Gruppe C wurden in der überwiegenden Zahl der Fälle schwerere entzündliche Veränderungen an den Lungen gefunden, in 28% der Fälle virustypische Veränderungen mit bakterieller Superinfektion und in 50% der Fälle Bronchopneumonie bzw. chronische Beatmungslunge. Entzündliche Lungenveränderungen spielen in der Gruppe D („unnatürlicher Tod“) keine wesentliche Rolle.

Lediglich in zwei Fällen fanden sich die Zeichen einer Virusinfektion, in einem Fall mit beginnender bakterieller Superinfektion. 9 Fälle (75%) in dieser Kindsgruppe D zeigten jedoch einen unspezifischen Lungenbefund. Dieser unspezifische Lungenbefund dominierte auch mit 56% der Fälle in der Gruppe B. Einen wesentlichen Unterschied hierzu bietet die Gruppe A („gesunde“ Kinder, die unter den Symptomen des plötzlichen Kindstodes verstarben). Die unspezifischen Lungenveränderungen (Klasse I) machten hier lediglich einen Anteil von 14% aus, 34% der Fälle zeigten Veränderungen, wie sie bei Paramyxo- oder Orthomyxoviren gefunden werden (Klasse II), 20% zeigten Lungenbefunde, wie sie ebenfalls für Virusentzündungen typisch sind, jedoch nicht dem einen oder anderen Virustyp zugeordnet werden können (Klasse III). In 24% der Fälle fanden sich virale Entzündungen mit bakterieller Superinfektion. In einem Fall (2%) lag eine Bronchopneumonie vor.

Addiert man die Fälle mit den Zeichen einer viralen Lungenentzündung (Klassen II, III und IV), so ergibt sich in Gruppe A ein Anteil von 78%, in Gruppe B ein Anteil von 33%, in Gruppe C ein Anteil von 50%, in Gruppe D ein Anteil von 25%.

Zu den entzündlichen Veränderungen in den Lungen der im Rahmen des sogenannten plötzlichen Kindstodes verstorbenen Kinder finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Teilweise ließen sich morphologisch keine Veränderungen nachweisen, die sich von denen der Kontrollgruppen unterschieden [16, 17]. Die gefundenen Veränderungen wurden dann als normale Komponenten der kindlichen Lunge in diesem Alter angesehen. In anderen Untersuchungen hingegen wurden häufig Bronchiolitiden und interstitielle Pneumonien gefunden [2, 5], bisweilen kombiniert mit virologischen Untersuchungen. Ferris et al. [7] fanden in ca. einem Drittel der plötzlichen Kindstodesfälle histologisch virustypische Veränderungen in Lungen und Bronchien und konnten in 80% dieser Fälle virologisch und/oder mit Immunfluoreszenz den Virusnachweis erbringen. Zink [18] konnte in 55% der autopsisch unklaren Todesfälle bei Säuglingen und Kleinkindern rezente Infektionen mit Influenza-A-Virus nachweisen. Klemann et al. [9] konnte in 37 von 103 plötzlichen Kindstodfällen spezifische IgM-Antikörper gegen Influenza-A-Viren feststellen. Diese virologischen Befunde lassen sich durch das Ergebnis dieser histologischen Lungenuntersuchung tendenziell bestätigen. Die Darstellung der verschiedenen morphologischen Befundmuster im Lungenparenchym zeigte, daß die überwiegende Mehrzahl der „gesunden“ Kinder, die unter den Symptomen des plötzlichen Kindstodes verstorben waren, an einer viralen Lungenentzündung, teilweise mit bakterieller Superinfektion, litten. Diese Befunde spielten in den übrigen Kindsgruppen eine untergeordnete Bedeutung.

Bei der nachfolgenden Erörterung zum pathophysiologischen Stellenwert der nachgewiesenen Befundmuster ist jedoch Zurückhaltung angezeigt. Dies gilt

einerseits wegen der klinischen Erfahrungen, nach denen eine für das Säuglingsalter typische Broncholitits mit einem Häufigkeitsgipfel um den 4. Monat auftritt, wobei deren Letalität klinisch 2 bis 5% beträgt [3]. Bestätigt wird dies auch aus dem eigenen Material, da in den Kontrollgruppen – wenn auch wesentlich seltener – auch entsprechende Fälle vorliegen. Schließlich muß auch der Vorbehalt der relativ geringen Zahlen in den Kontrollgruppen beachtet werden.

Allgemein hängt die lokale Immunität der Schleimhaut gegenüber respiratorischen Virusinfekten vom Vorhandensein spezifischer Antikörper des sekretorischen IgA-Typus ab [11]. Die Fähigkeit des Kindes, Antikörper zu bilden, reift jedoch erst nach der Geburt aus, und zwar am spätesten die Fähigkeit zur IgA-Antikörperbildung. Beim Säugling ist daher mit suffizienten, sekretorisches IgA bildenden Plasmazellen nicht zu rechnen. Der Säugling muß Nebenwege beschreiten. Diaplazentar sind IgG-Antikörper in den Organismus übergegangen, bei denen es sich zum Teil – wegen der hohen Durchseuchungsrate – um Antikörper gegen das RSV handelt. Diese IgG-Antikörper sind jedoch nicht geeignet, das Angehen der Infektion und die Virusreplikation in den Epithelzellen zu verhindern. Sie können lediglich eine weitere Propagierung des Virus im Körper verhindern. Die in der Bronchialschleimhaut replizierten Viren bauen eine örtliche Antigenanreicherung auf, die mit den vorhandenen maternalen AgG-Antikörpern Immunkomplexe mit Komplementaktivierung bilden können [4]. Diese örtlich ablaufende pathologische Immunreaktion vom Typ III entscheidet über das Ausmaß einer Schädigung der Bronchialschleimhaut, sie kann auch ein akutes obstruktives Schleimhautödem verursachen. Im Falle der Infektion mit Influenzaviren scheint diese Immunreaktion weniger bedeutsam zu sein. Die Ursache mag darin liegen, daß wegen des ständig ablaufenden Antigenshiftings in dieser Virusgruppe die Wahrscheinlichkeit geringer ist, daß IgG-Antikörper maternalen Ursprungs mit dem jeweiligen aktuellen Influenzavirus reagieren können.

Es ist allerdings beschrieben worden, daß T-Killerzellen in der Lage sind, mit Zellen, die von verschiedenen Subtypen des Influenza-A-Virus infiziert worden sind, eine Kreuzreaktion einzugehen [10].

Wünschenswert wären hier mehr Kenntnisse über die Immunitätslage der betroffenen Kinder. Um hierzu morphologisch einen Beitrag zu leisten, wurden die regionalen Lymphknoten, die Milz sowie der Thymus der betroffenen Kinder mikromorphologisch untersucht [6]. Mit den klassischen Methoden der Histomorphologie fanden sich keine Zeichen für einen Defekt im lymphatischen Gewebe, wohl allerdings auch hier die Zeichen eines Entzündungsgeschehens im kindlichen Organismus [6].

In der vorliegenden Studie wurden in überraschend großer Zahl Befunde von Krankheitswert im Lungenparenchym gefunden. Todesursächlichen Stellenwert dürfen sie nach allem nur per exclusionem erhalten. Somit bedeuten sie keine entscheidende Einschränkung bisheriger Theorien zur Ätiologie des plötzlichen Kindstodes, also etwa zur pathologischen Atemantriebsstörung.

Literatur

1. Aherne W, Bird T, Court SDM, Garnder PS, McQuillien J (1970) Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 23:7–18
2. Althoff H (1980) Sudden infant death syndrome (SIDS). Fischer, Stuttgart New York

3. Arakelian N, Hohenauer L (1970) Akute Bronchiolitis. Dtsch Med Wochenschr 95:1930–1933
4. Bellanti JA (1971) Biologic significance of the secretory yA immunoglobulins. Pediatrics 48:715–729
5. Berg S, Kijewski S (1978) Histologische Befunde an 224 Fällen von plötzlichem Säuglingstod im norddeutschen Raum. Beitr Gerichtl Med 36:153–160
6. Entrup M, Brinkmann B (1990) Histologische Untersuchungen des lymphatischen Gewebes beim plötzlichen Kindstod. Z Rechtsmed 103:415–424
7. Ferris JAJ, Aherne WA, Locke WS, McQuillan J, Gardner PS (1973) Sudden and unexpected death in infancy: histology and virology. Br Med J 2:439–442
8. Kißler W (1989) Surfactant-Überproduktion – eine Ursache von Makrophagen – Kumulation in unbelüfteten Lungenbezirken. Verh Ges Pathol 64:215–218
9. Klemann WJ, Schuk M, Verhagen W, Burutha U, Tröger HD (1988) Influenza-Todesfälle beim plötzlichen Kindstod? Zentralbl Rechtsmed 31:882–883
10. Klenk HD (1981) Virusinfektionen des Respirationstraktes. Verh Ges Pathol 65:103–116
11. Lin Yun Lu, Askona B (1981) Cross reactivity for different type A influenza viruses of a cloned T-killer-cell line. Nature 288:164–165
12. Mestecky J, Ghee JR Mc, Michalek SM, Arnold KK, Crago SS, Babb SL (1978) Concept of the local and common mucosal immune response. In: Ghee HR Mc, Mestecky J, Babb J (eds) Secretory immunity and infection. Plenum Press, New York, pp 185–192
13. Schäfer HE (1983) Inflammatory diseases of the human lung of definite or presumed viral origin. Cytologic and histologic topics. In: Müller (ed) Pulmonary diseases. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 153–205
14. Seifert G, Löning TH, Hoepfner I (1984) Morphologische Diagnostik bei Virusinfektionen: Pathohistologie, Immunhistologie, Hybridisierungstechnik, Elektronenmikroskopie. Pathologe 5:326–342
15. Spencer H (1985) Pneumonias due to rickettsiae, chlamydiae, viruses and mycoplasma. In: Spencer H (ed) Pathology of the lung, 4th edn. Pergamon Press, Oxford New York, pp 213–259
16. Valdes-Dapena MA (1982) The pathologist and the sudden infant death syndrome. Am J Pathol 106:118–131
17. Valdes-Dapena MA (1986) Sudden infant death syndrome. Morphology update for forensic pathologists – 1985. Forensic Sci Int 30:177–186
18. Zink P (1986) Pathologisch-anatomische Befunde bei plötzlichem, unerwartetem Tod von Kindern und Erwachsenen mit Influenza-A-Infektion. Z Rechtsmed 97:165–184