

## **Cytomegalie der Kopfspeicheldrüsen bei SIDS**

**K. Püschel<sup>1</sup>, Y. Hashimoto<sup>1</sup>, T. Löning<sup>2</sup> und E. Lignitz<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg, Butenfeld 34, D-2000 Hamburg 54, Bundesrepublik Deutschland

<sup>2</sup>Institut für Pathologie des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, D-2000 Hamburg 20, Bundesrepublik Deutschland

<sup>3</sup>Institut für gerichtliche Medizin der Humboldt-Universität zu Berlin, Hannoversche Strasse 6, DDR-1040 Berlin, Deutsche Demokratische Republik

### **Sudden Infant Death Syndrome: Cytomegaly of the Salivary Glands**

**Summary.** The parotid gland and/or the submandibular gland in SIDS cases (180 from Berlin und 75 cases from Hamburg) were examined by means of HE staining, immunohistochemical analysis, in situ hybridization and electron microscopy. The SIDS cases were taken from the last 10 years; the age of the children ranged from 2 weeks to 1 year. Typical cytomegaly inclusion bodies were recognized in 10% (18 cases from Berlin; more girls than boys) and 7% (6 cases from Hamburg; more boys than girls). Our files indicate that the frequency of CMV infection was not age-dependent within the first 12 months of life. Using immunohistochemical analysis and in situ hybridization, virus substances were detected in cytomegal cells as well as in morphologically uninfected cells. The literature on the clinical and epidemiological aspects of cytomegaly indicates that a localized CMV infection of the salivary glands does not sufficiently explain the sudden death of these infants; however, it should be emphasized that cytomegaly can influence the immunological status of the organism.

**Key words:** Cytomegaly, SIDS – SIDS, cytomegaly

**Zusammenfassung.** Es erfolgte eine retrospektive mikromorphologische Analyse der Glandula parotis und/oder der Glandula submandibularis von 180 plötzlichen Kindstodesfällen in Berlin und 75 Fällen in Hamburg. Erfasst wurden Fälle der letzten 10 Jahre mit einem Alter zwischen 2 Wochen und einem Lebensjahr. – Typische CMV-Einschlußkörper wurden im Berliner Material in 18 Fällen (10%; Mädchen mehr als Jungen) und im Hamburger

Material in 6 Fällen (7%; Jungen mehr als Mädchen) diagnostiziert. Während die meisten SIDS-Fälle sich im zweiten und dritten Lebensmonat ereigneten, war bei den CMV-Infektionen kein Altersgipfel festzustellen. Virusmaterial war mit immunhistochemischen Untersuchungen sowie in-situ-Hybridisierung auch in histologisch unauffälligen Zellen nachzuweisen. – Unter Berücksichtigung der bekannten klinischen und epidemiologischen Daten zur Cytomegalie stellt die Diagnose einer lokalisierten Infektion der Kopfspeicheldrüsen keine befriedigende Erklärung für den plötzlichen Tod der Säuglinge dar; diese Befunde sind jedoch besonders beachtenswert als Hinweis auf eine Schwäche des Immunsystems.

**Schlüsselwörter:** Cytomegalie, SIDS – SIDS, Cytomegalie der Kopfspeicheldrüsen

## Einleitung

Die Cytomegalie ist wie die Parotitis epidemica eine typische sialotrope Virusinfektion. Gehäufte Infektionen der Speicheldrüsen im ersten Lebensjahr und insbesondere bei plötzlichen Säuglingstodesfällen (SIDS) wurden von verschiedenen Autoren beschrieben, zuletzt an einem großen Material von Molz et al. (1985) aus Zürich. – Durch eine gemeinsame retrospektive morphologische Studie in Berlin und Hamburg wurde untersucht, wie häufig die Cytomegalievirus (CMV)-Sialadenitis bei plötzlichen Säuglingstodesfällen in den letzten Jahren war. Daran schloß sich die Fragestellung an, ob unter Berücksichtigung der Literatur epidemiologische Aspekte oder pathogenetische Überlegungen für einen kausalen Zusammenhang zwischen SIDS und Cytomegalie sprechen.

## Untersuchungsmaterial und Methoden

Untersucht wurden die plötzlichen Kindstodesfälle (obere Altersgrenze 1 Jahr) des Institutes für Rechtsmedizin der Universität Hamburg sowie des Institutes für Gerichtliche Medizin der Humboldt-Universität zu Berlin.

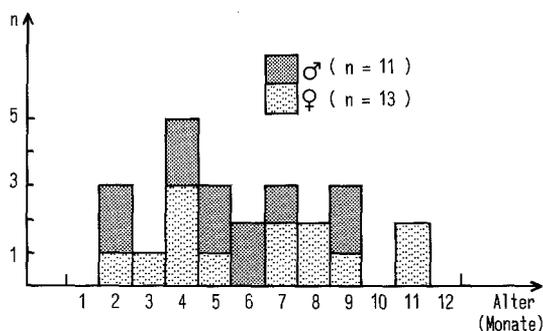
Zur Verfügung standen histologische Schnitte der Glandula parotis und/oder der Glandula submandibularis von 180 Fällen aus Berlin und 75 Fällen aus Hamburg. In Berlin wurden sämtliche SIDS-Fälle im Zeitraum von 1980 bis 1986 erfaßt. In Hamburg haben die Obduzenten nur in einem Teil der Fälle die Speicheldrüsen asserviert (etwa jeder 4. Fall seit 1976); besondere Selektionskriterien bestanden dabei nicht.

Für orientierende Untersuchungen wurden HE-Präparate untersucht; am Formalin-fixierten und Paraffin-eingebetteten Material erfolgten außerdem regelmäßig immunhistochemische Präparationen (Markierung mit alkalischer Phosphatase) sowie in-situ-Hybridisierung (Methodik beschrieben bei Löning et al. 1986); in einzelnen Fällen wurden auch elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Die Studie wurde zunächst bewußt auf die retrospektive Überprüfung der Kopfspeicheldrüsen bezüglich CMV-Infektionen begrenzt, da die histologische Asservierung durch verschiedene Obduzenten an den beiden Instituten nach ganz unterschiedlichen Kriterien erfolgte. Beispielsweise wurden Lymphknoten nur sporadisch untersucht (ohne richtungweisende Befunde).

**Tabelle 1.** Untersuchungsmaterial sowie Anteil der CMV-Infektionen in Berlin und Hamburg

	Hamburg	Berlin (DDR)
<i>n</i> -gesamt	85	180
♀	27 (32%)	79 (44%)
♂	58 (68%)	101 (56%)
CMV pos.	6	18
♀	1 (17%)	12 (67%)
♂	5 (83%)	6 (33%)
CMV relativ bei SIDS	7%	10%

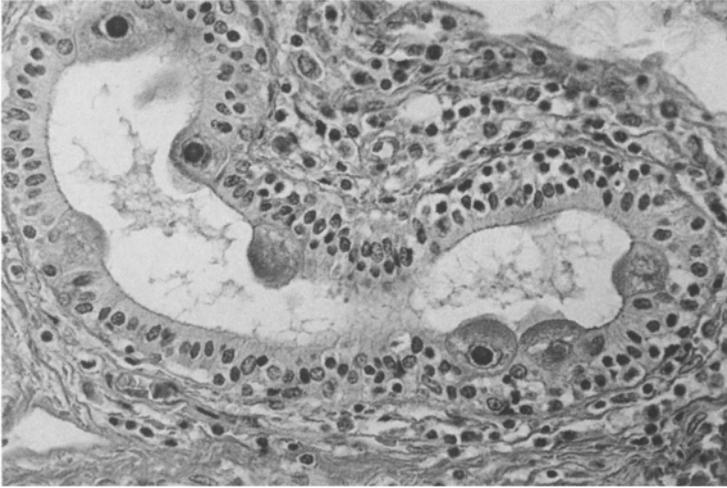
**Abb. 1.** Alters- und Geschlechtsverteilung der SIDS-Fälle mit CMV-Infektionen in Berlin und Hamburg

## Ergebnisse

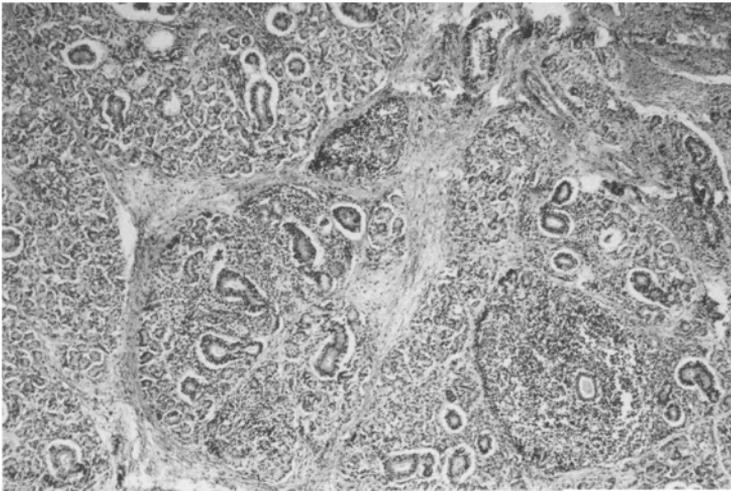
Typische CMV-Einschlußkörper wurden im Berliner Material in 18 Fällen (10%) und im Hamburger Material in 6 Fällen (7%) festgestellt. Unter den infizierten Kindern waren in Hamburg die Jungen und in Berlin die Mädchen überrepräsentiert (siehe Tabelle 1). Insgesamt waren im Hamburger und im Berliner Material die Jungen etwas häufiger betroffen; die meisten SIDS-Fälle ereigneten sich im zweiten und dritten Lebensmonat; mit zunehmendem Alter nahm die Frequenz ab. Ein besonderer Altersgipfel bei den CMV-Infektionen war nicht festzustellen; dafür ist die Zahl der positiven Fälle wohl auch zu klein (siehe Abb. 1).

Zumeist ging die Cytomegalie einher mit einer stärkergradigen lympho-plasmazellulären Sialadenitis. In einzelnen Fällen waren die entzündlichen Veränderungen aber auch nur gering ausgeprägt; es fanden sich vergleichsweise wenig cytomegale Zellen, z. T. waren bei histologisch anscheinend intaktem Epithel auch lediglich deformierte Reste von Einschlußkörpern in der Lichtung der Drüsengänge nachweisbar (siehe Abb. 2 und 3).

Über serologische Untersuchungsbefunde verfügen wir nicht. Die Diagnose der CMV-Infektion konnte in unseren Fällen gesichert werden durch immunhistochemische Untersuchungen sowie in-situ-Hybridisierung. Virusmaterial wurde mit diesen speziellen Untersuchungen auch in histologisch ansonsten unauffälligen Gangepithelien sowie in anderen Zellen, z. B. Makrophagen und



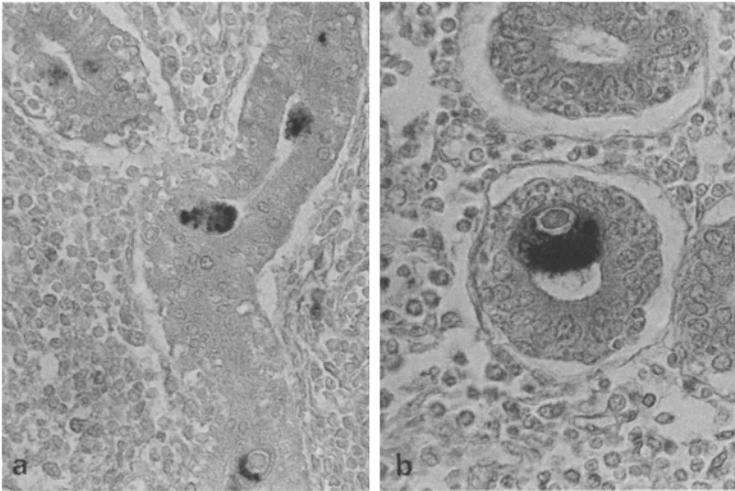
**Abb. 2.** Glandula submandibularis: Zahlreiche cytomegale Riesenzellen im Gang-Epithel mit typischen Einschlußkörpern



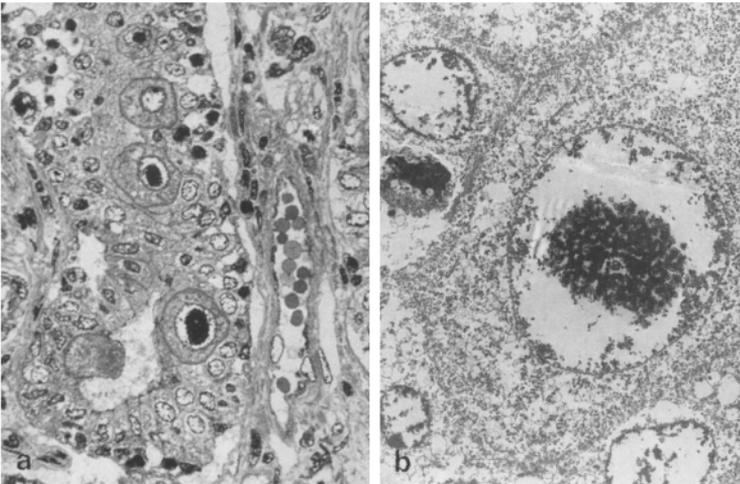
**Abb. 3.** Stärkergradige lympho-plasmazelluläre Sialadenitis bei Cytomegalie

Lymphocyten, nachgewiesen (siehe Abb. 4 und 5). Insofern werden durch die Immunhistochemie und die in-situ-Hybridisierung erweiterte Möglichkeiten zur Diagnostik erschlossen.

Ein Vergleichskollektiv (z.B. Todesfälle im ersten Lebensjahr infolge schwerer Grunderkrankungen oder nicht-natürliche Todesfälle) wurde nicht überprüft, da entsprechende Schnitte der Kopfspeicheldrüsen leider nicht zur Verfügung standen. – Kritisch ist auch anzumerken, daß es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, die zumindest für Hamburg nur einen Teil der



**Abb. 4.** **a** Immunhistochemie: Grobschollige CMV-Einschlüsse im Zellkern und im Cytoplasma der Drüsengangsepithelien (Markierung durch alkalische Phosphatase). **b** In-situ-Hybridisierung: Nachweis von viraler DNS in einer cytomegalen Epithelzelle



**Abb. 5.** **a** Cytomegale Zellen im Semidünnschnitt. **b** Elektronenmikroskopie: Viruspartikel im Zellkern

sezierten SIDS-Fälle betraf; auch in Berlin kamen nicht sämtliche SIDS-Todesfälle zur rechtsmedizinischen Sektion. Insofern ist die Aussagekraft und Repräsentativität der Studie eingeschränkt.

### Diskussion

Das Cytomegalievirus ist weltweit verbreitet und gehört zu den häufigsten Infektionserregern beim Menschen. Virologische Studien haben ergeben, daß in

Mitteleuropa etwa die Hälfte, in afrikanischen Ländern nahezu 100% der Bevölkerung Kontakt mit dem CMV hatten. Das CMV ist ein DNS-Virus der Herpesgruppe. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Infektion lassen sich pränatale, perinatale und postnatale Formen unterscheiden. Hervorstechende Eigenschaften der Herpesviren ist ihre Fähigkeit zur „viruspartikelfreien“ Genomlatenz in den Wirtszellen mit unregelmäßiger Virusneusynthese und fakultativer Krankheitsexazerbation. Das CMV kann auch in Form einer aktiven, subklinisch-chronischen Infektion mit und ohne Virurie persistieren. Von besonderer aktueller Bedeutung ist die Erwachsenenform der Cytomegalie, welche als Folgekrankheit bei malignen Tumoren, immunsuppressiver Therapie, z. B. nach Organtransplantationen, und insbesondere beim erworbenen Immundefektsyndrom AIDS auftreten kann. – Die Diagnose beruht auf der Bestimmung des IGM Antikörpertiters gegen CMV (ELISA), dem Anstieg der Komplementbindungsreaktion, dem positiven Immunfluoreszenztest, dem Virusnachweis im Urin, Speichel oder Blut sowie dem morphologischen Nachweis der pathognomonischen cytopathischen Effekte. Der cytopathogene Effekt des CMV ist durch Riesenzellbildungen gekennzeichnet, welche sowohl Einschlußkörper im Zellkern (bestehend aus DNS-Viruspartikeln) als auch Einschlüsse im Cytoplasma (bestehend aus Viruspartikeln und aus cytoplasmatischen Sekretprodukten) enthalten. Moderne Methoden der Virusidentifikation im Gewebe sind die Immunhistologie und die in-situ-Hybridisierung (neuere Übersichtsarbeiten über CMV-Infektionen z. B. von Borisch et al. 1987; Doerr et al. 1985; Hamilton 1982; Kaden et al. 1981; Löning et al. 1986; Myerson 1984; Seifert 1984; Literaturübersicht bis 1970 bei Krech et al. 1971; Literaturübersicht bis 1956 bei Seifert und Oehme 1957).

Aus der umfangreichen Literatur über CMV-Infektionen geht hervor, daß die Cytomegalie ganz überwiegend subklinisch ohne gravierende Krankheitserscheinungen abläuft. Etwa 1% aller Neugeborenen sind diaplazentar infiziert; 5 bis 10% aller konnatalen Infektionen sind generalisiert und gehen mit einer (irreversiblen) Hirnschädigung einher, weitere 10% sollen später eine mentale Retardierung aufweisen (hierzu z. B. Doerr et al. 1985; Neumann-Häfelin 1986; Oehme 1973; Stoll 1974). Die häufigste Lokalisation der CMV-Infektion beim Kind betrifft die Kopfspeicheldrüsen (insbesondere Glandula parotis und Glandula submandibularis); bei älteren Kindern und Erwachsenen finden sich lokalisierte Formen überwiegend in der Lunge und im Magen-Darmkanal.

Klinische Studien (z. B. Ahlfors et al. 1978; Stoll 1974) zeigen, daß die Durchseuchungsrate in der Kinderklinik sowie auch bei gesunden, zu Hause aufgewachsenen Säuglingen um 10% liegt. – Andererseits wurde in einigen Arbeiten beim Vergleich von SIDS-Fällen mit Todesfällen infolge morphologisch eindeutig faßbarer Grunderkrankungen eine gewisse Häufung der CMV-Infektionen bei den SIDS-Fällen festgestellt (z. B. Müller und Hesse 1960; Molz et al. 1985). Beachtenswert scheinen die Untersuchungsbefunde, die nun seit etwa 30 Jahren von verschiedenen Autoren aus Leipzig mitgeteilt wurden: Demnach sind die CMV-Infektionen der Kopfspeicheldrüsen im Säuglingsalter in der gleichen Region im Laufe der Zeit recht erheblichen Schwankungen unterworfen (zwischen 0 bis 10% bei retrospektiver Untersuchung von Todesfällen im Kindesalter; siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2.** Literaturübersicht über CMV-Infektionen im Kindesalter (insbesondere bei Säuglingen)

Autoren	Region	Untersuchungsmaterial	n	CMV-Infektion <sup>a</sup>	
				abs.	rel.
Seifert und Geiler (1956)	Leipzig	Kinder-Obduktionen	604	61	10,1%
Mahnke (1960)	Leipzig	SIDS	24	6	25%
Zschoch und Mahnke (1968)	Leipzig	Kinder-Obduktionen Säuglings-Obduktionen (1 Monat – 1 Jahr)	11754	86	0,7% 2–3%
Weigel (1986)	Leipzig	SIDS	277	Ø	Ø
Essbach (1961)	Magdeburg	Kinder-Obduktionen	2003	85	4,2%
Wöckel und Raue (1961)	Erfurt	Kinder-Obduktionen (überw. Säuglinge)	167	8	4,8%
Müller und Hesse (1960)	Dresden	SIDS	23	5	21,7%
		Säuglings-Obduktionen	47	3	6,4%
Dittmann (1980)	Lübeck	SIDS	91	1	1,1%
Hildebrand (1966)	Hamburg	SIDS	77	1	1,3%
Püschel et al. (1987)	Hamburg	SIDS	75	6	7%
	Berlin	SIDS	180	18	10%
Stoll (1974)	St. Gallen	gesunde, zu Hause aufgewachsene Säuglinge	183	17	9,3%
Molz et al. (1985)	Zürich	SIDS	125	13	10,4%
		Säuglings-Obduktionen	275	14	5,1%
Ahlfors et al. (1978)	Malmö	Screening Kinder < 1 Jahr	661	61	9,2%
Takayama (1966)	Tokyo	Säuglings-Obduktionen	481	53	11%
Ludwig et al. (1969)	Minnesota	SIDS	32	1	3,1%
Kissane (1975)			–	–	10–32%

<sup>a</sup>Anmerkung: Soweit morphologische Untersuchungen zugrunde liegen, waren regelmäßig (nahezu 100%) die Kopfspeicheldrüsen untersucht und betroffen, weniger häufig z. B. Niere, Lunge, Leber u. a. bzw. es lagen vereinzelte generalisierte CMV-Infektionen vor

Während einige Autoren gerade auch in neueren Übersichten zum plötzlichen Kindstod der Cytomegalie keine relevante Bedeutung für den tödlichen Verlauf bei SIDS-Fällen beimessen (z. B. Althoff 1980; Valdes-Dapena 1983; Wilske 1984; Weigel 1986), vermuten andere Autoren doch einen eventuellen Zusammenhang (Molz et al. 1985; Müller und Hesse 1960; Mahnke 1960; Stoll 1974; Variend und Pearse 1986; siehe auch Tabelle 2).

Für eine eventuelle Syntropie (im Sinne von gleichen ätiologischen Voraussetzungen) von Cytomegalie und SIDS könnte sprechen, daß eine gewisse Häufung der Neuinfektionen mit CMV im 3. und 4. Lebensmonat (wie in mehreren entsprechend zeitlich aufgeschlüsselten Statistiken deutlich wird; z. B. Ahlfors et al. 1978; Seifert und Geiler 1956; Stoll 1974) mit dem Zeitraum zusammenfällt, in dem sich auch gehäuft SIDS-Fälle ereignen. – Folgende Aus-

wirkungen einer CMV-Infektion könnten u. U. im Zusammenhang mit dem SIDS stehen:

1. Der durch die CMV-Infektion hervorgerufene Eingriff ins Immunsystem (z. B. Befall von immunkompetenten Lymphocyten, Makrophagen, Leukocyten; hierzu z. B. Hamilton 1982; Seifert 1984) mit letztlich bisher nicht völlig absehbaren Auswirkungen auf die allgemeine Infektabwehr.
2. Die Beeinflussung der Fertigstellung des sekretorischen Immunglobulin A speziell in den Kopfspeicheldrüsen (hierzu Molz et al. 1985).
3. Die Möglichkeit von ZNS Affektionen auch bei postnataler CMV-Infektion (hierzu z. B. Stöll 1974); in diesem Zusammenhang ist insbesondere auch auf die Untersuchung von Variend und Pearse 1986 hinzuweisen, die bei SIDS-Fällen mit CMV-Infektionen eine nicht unerhebliche Hirnstammglieose feststellten.
4. Weiterhin ist zu bedenken, daß auch bei morphologisch scheinbar lokalisierten Infektionen (z. B. der Kopfspeicheldrüsen) in der Regel eine Virämie vorliegt (nachweisbar z. B. durch die Virusisolierung aus dem Urin).

Bei kritischer Bewertung der eigenen Befunde, der morphologischen Untersuchungen anderer Autoren und der Daten aus der klinischen Literatur ist ein genereller Zusammenhang zwischen subklinischer CMV-Infektion bzw. morphologisch lokalisierter (z. B. Kopfspeicheldrüsen) Infektion und einem plötzlichen Tod im Säuglingsalter zur Zeit unter Berücksichtigung der epidemiologischen Gesichtspunkte nicht nachzuweisen. Abzuklären bleibt, ob genaue Einzelfallanalysen unter Einsatz moderner mikromorphologischer Untersuchungsmethoden (Immunhistochemie, in-situ-Hybridisierung, eventuell spezielle neuropathologische Untersuchungen) zusätzliche Gesichtspunkte erbringen.

## Literatur

- Althoff H (1980) Sudden infant death syndrome (SIDS). Fischer, Stuttgart New York
- Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svensson J (1978) Congenital and acquired cytomegalovirus infections. Virological and clinical studies on a Swedish infant population. *Acta Paediatr Scand* 67:321-328
- Borisch G, Jahn G, Müller-Hermelink HK (1987) Diagnostik von Cytomegalievirusinfektion durch Immunlokalisation und in situ-Hybridisierung. 71. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Vortrag, Salzburg, 9.-13. Juni
- Dittmann V (1980) Der plötzliche Tod im Säuglings- und Kleinkindesalter (Sudden infant death syndrome, SIDS). Med Diss, Lübeck
- Doerr HW, Holtz T, Fraunhofer M, Braun R (1985) Immunologische Diagnostik der Zytomegalievirus (CMV)-Infektion. *Laboratoriumsmedizin* 9:28-35
- Essbach H (1961) *Pädiopathologie*. Thieme, Leipzig
- Hamilton JD (1982) Cytomegalovirus and immunity. In: Melnick JL (Hrsg) *Monographs in virology*, Bd. 12. Karger, Basel München Paris London New York Sydney
- Hildebrand HE (1966) Plötzlicher Tod im Kleinkindesalter. *Med Klinik* 61:169-173
- Kaden J, Adamczyk G, Groth J, Adamczyk B, Scholz D, May G, Topel WZ, Althaus P, Weide B, Strobel V (1981) Bedeutung, Diagnostik und Therapie von Zytomegalovirus-Infektionen bei Patienten nach Nierentransplantation. *Dtsch Gesundheitswesen* 36:432-438
- Löning T, Milde K, Foss HD (1986) In situ hybridization for the detection of cytomegalovirus (CMV) infection. *Virchows Arch [A]* 409:777-790
- Ludwig J, Fitzgibbons JP, Nobrega FT (1969) Sudden unexpected unexplained death in infants. *Virchows Arch [A]* 346:287-301

- Mahnke PE (1960) Cytomegalie und plötzlicher Tod im Kindesalter. *Frankfurter Z Pathol* 70: 621–629
- Molz G, Hartmann HP, Michels L (1985) Plötzlicher Kindstod: Histologische Befunde in den Kopfspeicheldrüsen. *Pathologe* 6: 8–12
- Müller G, Hesse R (1960) Cytomegalie und plötzlicher Kindstod. *Frankfurter Z Pathol* 70: 409–416
- Myerson D, Hackmann RC, Nelson JA, Ward DC, McDougall JK (1984) Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. *Human Pathol* 15: 430–439
- Kissane JM (1975) *Pathology of infancy and childhood*. Mosby, St. Louis
- Krech KH, Jung M, Jung F (1971) *Cytomegalovirus infections of man*. Karger, Basel München Paris London New York Sydney
- Neumann-Haefelin D (1986) Cytomegalovirus-Infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 111: 1251–1257
- Oehme J (1973) Klinik der Cytomegalie. *Klin Wochenschr* 51: 523–528
- Seifert G (1984) Virale Erkrankungen der Speicheldrüsen. *Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir* 8: 187–194
- Seifert G, Geiler G (1956) Zur Pathologie der Kopfspeicheldrüsen. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 116: 1–38
- Seifert G, Oehme J (1957) *Pathologie und Klinik der Cytomegalie*. Thieme, Leipzig
- Stoll HU (1974) Zytomegalievirusausscheidung bei gesunden Kindern im ersten Lebensjahr. *Schweiz Med Wochenschr* 104: 468–472
- Takayama S (1966) Histological studies of the cytomegalic inclusion body disease. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 13: 111–124
- Valdes-Dapena MA (1983) *The morphology of the SIDS*. Academic Press, New York
- Variend S, Pearse RG (1986) Sudden infant death and cytomegalovirus inclusion disease. *J Clin Pathol* 39: 383–386
- Weigel B (1986) *Gerichtsmedizinische Aspekte der Untersuchung plötzlicher Todesfälle im Kindesalter*. Dissertation zur Promotion B, Leipzig
- Wilske J (1984) *Der plötzliche Säuglingstod (SIDS)*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Wöckel W, Raue W (1961) Zum Problem des plötzlichen Todes im Säuglings- und Kindesalter. *Kinderärztl Prax* 29: 291–304
- Zschoch H, Mahnke PF (1968) *Die pathologische Anatomie des Kindesalters in der Sektionsstatistik*. Fischer, Jena

Eingegangen am 29. Juni 1987