

Histologische Befunde der Speiseröhre im Säuglingsalter. Ein Beitrag zur Frage des gastro-oesophagealen Refluxes beim plötzlichen Kindstod*

M. Riße und G. Weiler

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

Histology of the esophagus in infancy. Contribution to the question of gastro esophageal reflux in sudden infant death (SIDS)

Summary. In 53 mortalities (1 stillbirth, 2 neonates, 7 cases up to 5 years of age and 43 SIDS cases), systematic histological investigations were carried out on the esophagus. The results comprised a topography of epithelial defects and inflammatory wall changes. In the SIDS cases, focal epithelial defects could be detected in 14% and fresh inflammatory infiltrates in 7% without preferential localization. There were also lymphocytic reactions of varying extent (62%), but mainly in the upper one-third of the esophagus. Similar findings were found in the 10 non-SIDS cases. The results pattern is discussed with regard to its pathological relevance. It appears to be doubtful that the inflammatory changes are the result of reflux, as reflected in morphological terms.

Key words: SIDS, histological findings in the esophagus – gastroesophageal reflux and SIDS

Zusammenfassung. Bei 53 Sterbefällen (1 Totgeburt, 2 Neugeborene, 7 Fälle im Alter bis zu 5 Jahren und 43 SIDS-Fälle) wurden systematische histologische Untersuchungen des Oesophagus durchgeführt. Die Befundung berücksichtigte die Topographie von Epitheldefekten und entzündlichen Wandveränderungen. Bei den SIDS-Fällen konnten herdförmige Epitheldefekte in

* Herrn Professor Dr. med. G. Adebahr zum 65. Geburtstag gewidmet
Sonderdruckanfragen an: M. Riße

14% und, unabhängig hiervon, frische entzündliche Infiltrate in 7% ohne bevorzugte Lokalisation, lymphozytäre Reaktionen unterschiedlichen Ausmaßes (62%) jedoch gehäuft im oberen Drittel der Speiseröhre festgestellt werden. Ähnliche Befunde ergeben sich bei den 10 non-SIDS-Fällen. Das Befundmuster wird hinsichtlich seines Krankheitswertes diskutiert. Daß es sich bei den entzündlichen Veränderungen um eine morphologisch faßbare Refluxfolge handelt, erscheint fraglich.

Schlüsselwörter: SIDS, histologische Oesophagusbefunde – gastrooesophagealer Reflux und SIDS

Einleitung

Der gastro-oesophageale Reflux stellt ein klinisch und radiologisch gesichertes Phänomen im Kindesalter dar, von dem das erste Lebensjahr am stärksten betroffen ist. Der Krankheitswert dieses Erscheinungsbildes wird aufgrund uneinheitlicher Definitionen und verschiedenartiger Manifestationsformen unterschiedlich beurteilt. Ein derartiger Reflux wird seit langem auch als möglicher auslösender Faktor für den plötzlichen Kindstod (SIDS) mitverantwortlich gemacht. Pathogenetisch soll der refluierte Mageninhalt hierbei einen Laryngospasmus auslösen und somit eine obstruktive Apnoe bewirken. Da morphologisch faßbare Reflux-Folgen im Säuglingsalter offenbar nur selten in Erscheinung treten und dieser Thematik aus morphologischer Sicht bisher nur wenig Beachtung zuteil wurde, haben wir systematische histologische Untersuchungen der Speiseröhre bei SIDS- und non-SIDS-Fällen durchgeführt.

Untersuchungsgut und Methode

Die histologischen Untersuchungen erstreckten sich auf insgesamt 53 Sterbefälle, die keine Zeichen von Fäulnis boten. Die Fälle unterteilen sich in: 1 Totgeburt, 2 Neugeborene, 7 Fälle im Alter bis zu 5 Jahren (1,5 Monate bis 5 Jahre; 1 natürlicher Todesfall, 6 nicht-natürliche Todesfälle) und 43 Fälle von plötzlichem Kindstod (4 Wochen bis 11 Monate). Bei den SIDS-Fällen waren 31 männlichen und 13 weiblichen Geschlechts. In der non-SIDS-Gruppe war 7mal das männliche und 3mal das weibliche Geschlecht vertreten.

Der Oesophagus wurde in üblicher Sektionstechnik eröffnet, makroskopisch inspiziert, abpräpariert und zusammen mit dem Kehlkopf in Formalinlösung fixiert. Sodann wurden horizontale Stufenschnitte im Abstand von 1 cm angefertigt, wobei der oberste Schnitt in Höhe des Ringknorpels des Kehlkopfes und der unterste durch die Cardia gelegt wurden. Die histologische Befundung erfolgte an HE-, EVG- und ASDCL-Schnitten. Folgende Parameter wurden in die Beurteilung mit einbezogen: Epitheldefekte, entzündliche Infiltrate, Gehalt an lymphatischem Gewebe, Bindegewebsgehalt, Mastzellvorkommen und Blutgehalt. Die topographische Lage der jeweiligen Veränderungen wurde entsprechend vermerkt.

Ergebnisse

Die histologischen Oesophagus-Befunde der 53 Sterbefälle, unterteilt in SIDS und non-SIDS-Fälle, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

In der Gruppe der 43 SIDS-Fälle konnten Epitheldefekte 6mal (14%) und herdförmige entzündliche Epithelveränderungen ohne vollständige Defektbildung 3mal (7%) beobachtet werden (Abb. 1. und 2.). Die Epitheldefekte fanden sich sowohl in den proximalen als auch in den distalen Anteilen des Oesophagus, hiervon in je einem Fall an 2 bzw. 3 verschiedenen Stellen. Entzündliche Infiltrate ließen sich 2 bis 5 cm unterhalb der Kehlkopfebene nachweisen. Die entzündlichen Reaktionen waren meist unterschiedlich alt. Lediglich in einem Fall handelte es sich um ein akutes submuköses Infiltrat und nur bei einem Fall war eine

Tabelle 1. Histologische Oesophagus-Befunde bei 43 SIDS- und 10 non-SIDS-Fällen

	SIDS-Fälle <i>n</i> = 43	non-SIDS-Fälle <i>n</i> = 10
Epitheldefekte	6 (14%)	2
Leukozytäre Infiltrate	3 (7%)	0
Stärkere lymphozytäre Reaktion	27 (62%)	6
Mastzellhyperplasie	10 (23%)	4
Hyperämie	8 (19%)	4

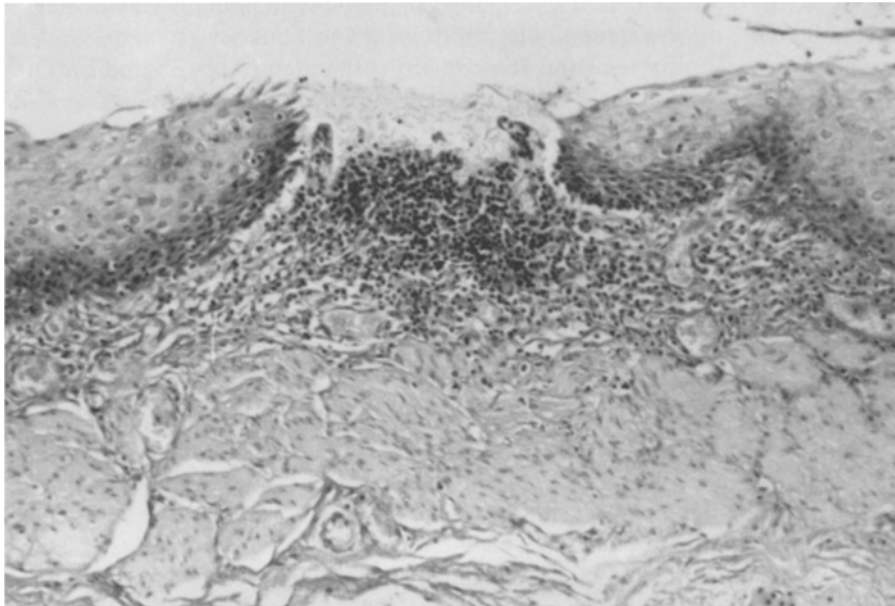


Abb. 1. „Gedeckter“ Epitheldefekt. Lympho-histiozytäre Infiltration mit leichter bindegewebiger Reaktion und Kapillarproliferation (EvG, 126 ×). Selbsterdrosseln, 13 Monate

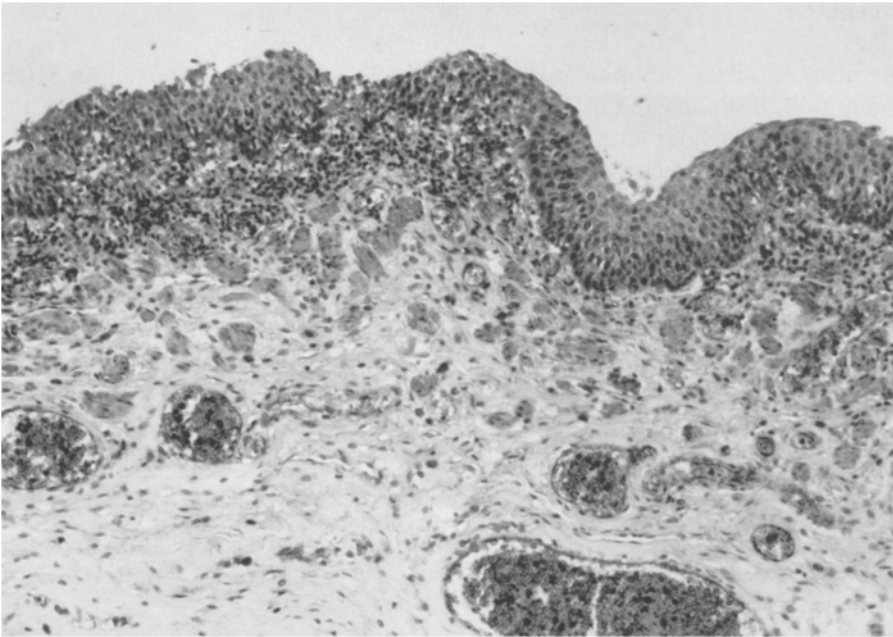


Abb. 2. Intraepitheliale und submuköse Lymphozyteninfiltration, einzelne Granulozyten. (HE, 50 \times). SIDS, 1 Monat

geringe herdförmige Bindegewebsvermehrung, in Kombination mit einem Epitheldefekt, darzustellen. Am Übergang zur Magenschleimhaut war hingegen regelmäßig eine diffuse interstitielle Infiltration von Leukozyten, insbesondere eosinophilen Granulozyten, und Rundzellen vorhanden (Abb. 3a und b). Dieser Befund wurde daher nicht in die zahlenmäßige Auswertung mit einbezogen. Lymphozytäre Reaktionen unterschiedlich starken Ausmaßes konnten in 27 Fällen (62%) beobachtet werden (Abb. 2). In 8 Fällen (19%) waren sie in sämtlichen Schnittebenen vorzufinden, in 10 Fällen (23%) bei gleichzeitiger Vermehrung meist submukös gelegener Mastzellen im Bereich aller Schnittebenen. Am häufigsten ließen sich lymphatische Reaktionen dicht unterhalb der Kehlkopfebene erkennen. Der Blutgehalt submuköser Gefäße war in 8 Fällen (19%) in allen Bereichen des Oesophagus deutlich erhöht. Wurde lediglich die obere Hälfte der Speiseröhre berücksichtigt, so fand sich eine Hyperämie in 6 Fällen, ausschließlich in der unteren Hälfte in 5 Fällen.

Die Gruppe der 10 non-SIDS-Fälle wies ähnliche Befunde auf. Bei einem Fall von Selbsterdrosseln (13 Monate, weiblich) und einem Fall von Ertrinken (2 Jahre, männlich) war 2 bzw. 3 cm unterhalb des Kehlkopfes ein älterer herdförmiger Epitheldefekt darzustellen (Abb. 1). Frische entzündliche Infiltrate waren jedoch in keinem Fall zu beobachten. 6 Fälle gingen mit einer verstärkten lymphozytären Reaktion einher, 4mal zudem mit erhöhtem Mastzellvorkommen. Eine Hyperämie der nutritiven Gefäße zeigte sich 4mal im Bereich des gesamten Oesophagus. In der Untergruppe der Neugeborenen und Totgeburt waren keine entzündlichen Veränderungen vorzufinden.

Diskussion

Die histologische Untersuchung des Verdauungstraktes beim plötzlichen Kindstod berücksichtigt meist gastro-intestinale Abschnitte, wohingegen die feingewebliche Beurteilung des Oesophagus in der Regel wenig oder keine Beachtung findet. Aus morphologischer Sicht wurde der klinischen Thematik des gastro-oesophagealen Reflux-Mechanismusses bisher nur wenig Beachtung geschenkt, obwohl funktionell ein derartiger Reflux durch eine Reizung des Nervus laryngeus superior einen Laryngospasmus bedingen soll und somit als ursächlicher Faktor für eine akute Atemwegobstruktion bei SIDS und „near-miss“-SIDS-Fällen diskutiert wird (Lit. bei Wilske 1984 und Tildon et al. 1983). Eine Abgrenzung von anatomischen Normalbefunden zu pathologischen Oesophagusveränderungen wurde im Rahmen der Refluxproblematik histologisch zunächst bei erwachsenen Personen vorgenommen (Ismail-Beigi et al. 1970, Weinstein et al. 1975). Leape et al. (1981) und Winter et al. (1982) führten Oesophagus-Biopsien bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen zur Diagnostik der Reflux-Oesophagitis durch. Leape et al. (1981) fanden Ulceration bei 8% aller symptomatischen Patienten und in keinem Fall bei Patienten ohne entsprechende Symptomatik. Winter et al. (1982) konnte ebenso wie Weinstein et al. (1975) bei keinem Patienten Erosionen, Ulcerationen oder Nekrosen feststellen. Eosinophile Granulozyten in der Mukosa werteten sie jedoch als hochspezifischen Indikator einer Reflux-Oesophagitis, unabhängig vom klinischen Befund. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Krejs et al. (1976), die bei Erwachsenen in 56% der Reflux-Patienten und nur 8% der Gesunden eosinophile und neutrophile Granulozyten in der Tunica propria, jedoch ebenfalls in keinem Fall Epitheldefekte vorfinden konnten. Als weitere Frühveränderungen bzw. Zeichen einer subakuten Oesophagusläsion gelten Oedem, Basalzellhyperplasie und Papillanelongation. Die Bewertung, ob es sich hierbei um bereits krankhafte Veränderungen handelt, ist umstritten, ebenso wie die Bewertung quantitativ unterschiedlich häufig anzutreffender Lymphozyten in der Oesophaguswand. Ismail-Beigi et al. (1970) fanden bei 48% der Erwachsenen-Kontrollgruppen lymphatische Zellansammlungen in der Tunica propria und stellten dies als Normalbefund dar. Auch in der älteren Literatur wird vielfach ein gehäuftes Vorkommen von lymphatischem Gewebe beschrieben, ohne daß eine Abgrenzung zum Pathologischen vorgenommen wird (Petersen 1931, Sieglbauer 1940, Balinskyj 1947). Merriam und Benirschke (1959) untersuchten bei 190 Fällen der 20. Schwangerschaftswoche bis zur 2. Lebenswoche histologisch den Oesophagus im Bereich der Schilddrüsenregion und fanden in 30% aller Fälle Schleimhauterosionen. Hierbei hat es sich entsprechend dem Untersuchungsgut vornehmlich um solche Patienten gehandelt, die intubiert waren und bei denen eine Magensonde gelegt worden war. In unserem gesamten Untersuchungsgut waren Epitheldefekte in rund 15% nachweisbar. Unabhängig hiervon zeigten sich in 7%, und hierbei lediglich bei SIDS-Fällen, entzündliche Schleimhautinfiltrate.

Unsere Befunde heben sich somit zahlenmäßig deutlich von den in der Literatur mitgeteilten Häufigkeitsangaben heraus. Als Ursache hierfür kommt zum einen ein unterschiedliches Untersuchungsgut in Betracht. Ein anderer, wesentlicher Grund liegt jedoch vermutlich in den von uns systematisch, d. h. in allen

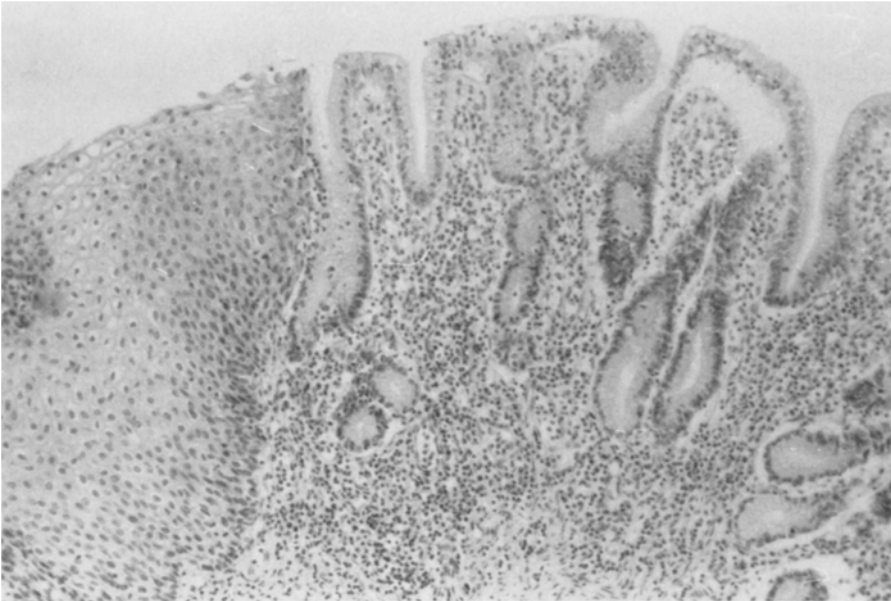


Abb. 3a. Kardia. Diffuse interstitielle Infiltration von Lymphozyten sowie eosinophilen und neutrophilen Granulozyten. (HE, 31 \times). SIDS, 2 Monate

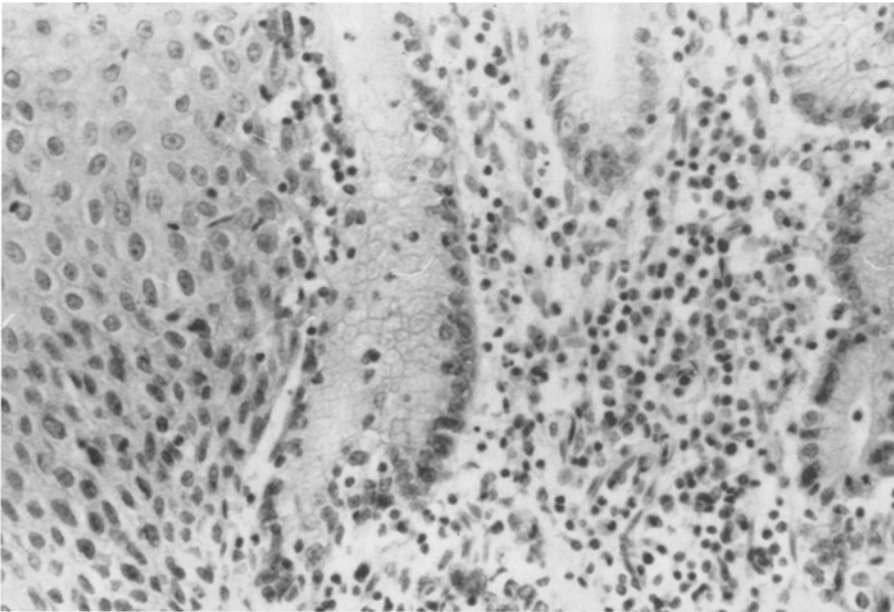


Abb. 3b. Ausschnitt aus Abb. 3a. (HE, 200 \times)

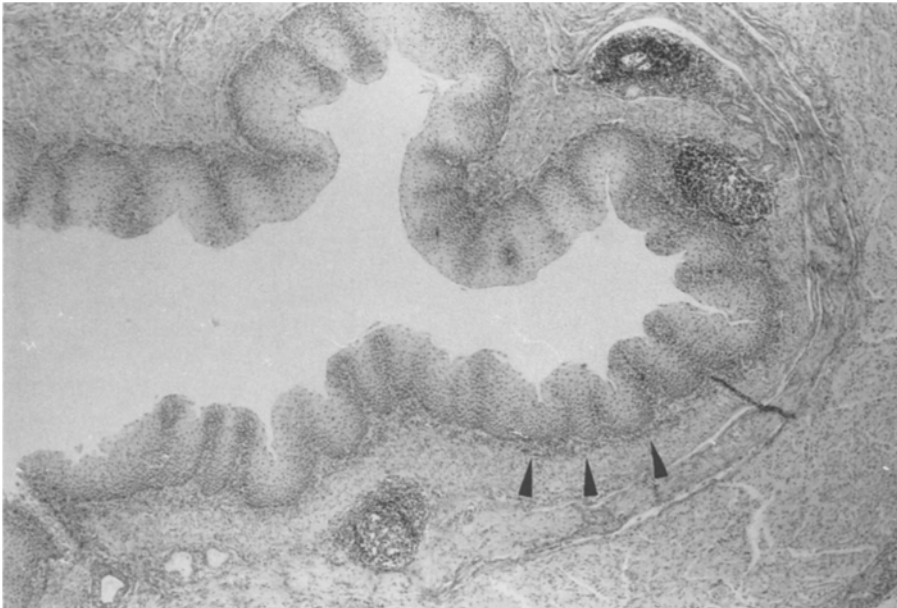


Abb. 4. Aktivierung submuköser Lymphknötchen. Papillenelongation. (HE, 31 x). SIDS, 3,5 Monate. Schütterere, streifige, submuköse Lymphozytenvermehrung (↑↑)

Bereichen des Oesophagus mit Hilfe von Horizontalschnitten, durchgeführten Untersuchungen, wodurch quantitativ genauere Ergebnisse erzielt werden können.

Aus den uns zur Verfügung stehenden anamnestischen Daten ergeben sich keine Hinweise für die Entstehung der vorgenannten Oesophagusveränderungen. In Übereinstimmung mit der Literatur (Angaben hierzu bei Koch, 1986) ist insbesondere Epithelläsionen und leukozytären Infiltraten eher ein Krankheitswert zuzumessen als den Befunden, die eine verstärkte lymphatische Aktivität zeigen. Allenfalls bei einzelnen derartigen Fällen, bei denen wir eine stärkere diffuse, in der Naphtol-AS-D-Chloracetat-Esterase-Reaktion negative, mononukleäre Zellinfiltration (Abb. 2) oder an Anzahl und Größe verstärkte Lymphfollikel beobachteten (Abb. 4), ist ein Krankheitswert zu diskutieren. Unklar ist die Genese dieser Veränderungen, ebenso der Zeitraum ihrer Entstehung. Althoff (1973) weist darauf hin, daß es sich bei mononukleären Zellinfiltraten im Respirationstrakt um Kennzeichen eines akuten pathischen Geschehens handeln kann.

Es erscheint zumindest fraglich, ob es sich bei den akuten, subakuten und chronischen entzündlichen Veränderungen unseres Untersuchungsgutes um eine morphologisch faßbare Refluxfolge handelt. Wird der Eosinophilie des Epithels als sensitiver Marker einer Reflux-Oesophagopathie besonderer Wert beigemessen (Winter et al. 1982), so kommt bei uns lediglich ein Fall in Betracht, bei dem es sich um den Folgezustand eines gastro-oesophagealen Refluxes gehandelt haben könnte: Bei einem Fall von plötzlichem Kindstod im Alter von 3,5 Monaten (Abb. 4) fanden wir neben zahlreichen intraepithelialen eosinophilen

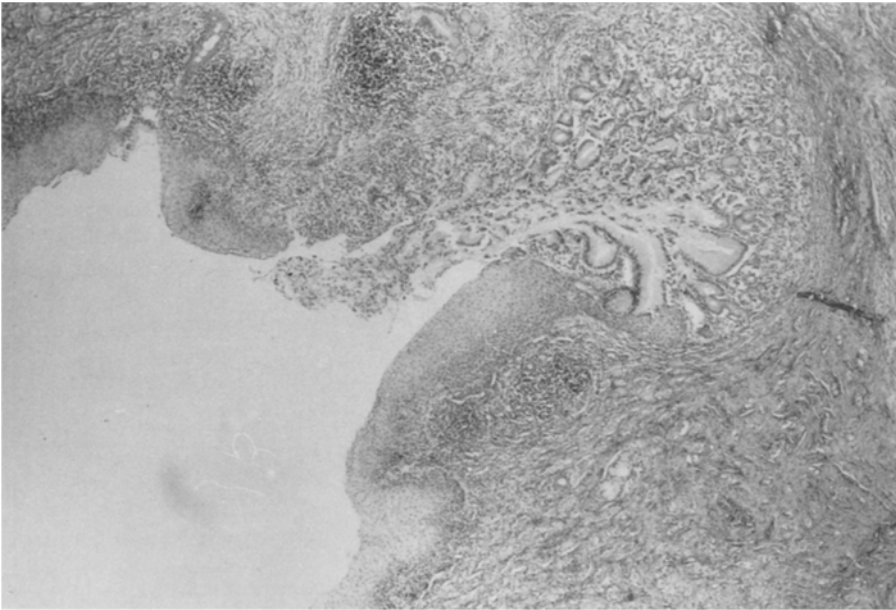


Abb. 5. In Kehlkopfhöhe versprengte Magenschleimhaut. Keine neutrophilen Granulozyten, im Randbereich mäßige lymphozytäre Reaktion. (HE, 31 \times). SIDS, 1 Monat

Granulozyten neben zwei Epitheldefekten zahlreiche große Lymphfollikel und ein gehäuftes Auftreten submukös gelegener Mastzellen. Das Kind (Mutter Raucherin, nie gestillt) wurde in Bauchlage, der Kopf in Seitenlage, neben etwas erbrochenem Mageninhalt aufgefunden. Der Magen war prall gefüllt. Makroskopisch und in geringem Maße auch histologisch fand sich eine mäßige, offenbar agonale Speisebreiaspiration. Frische oder ältere pneumonische Herde fehlten. Petechiale Thymusblutungen und subpleurale petechiale Blutungen waren in mäßiger Zahl vorhanden.

Die fast regelmäßig zu beobachtende diffuse Infiltration von Leukozyten, insbesondere eosinophilen Granulozyten im Kardiabereich, weist ebenfalls darauf hin, daß dies als Folge einer häufigen Stimulation von refluiertem Mageninhalt und somit als „physiologische Refluxoesophagitis“ gewertet werden kann. Bei einem Fall, bei dem wir in Kehlkopfhöhe versprengte, regelrechte Magenschleimhaut nachweisen konnten (Abb. 5), fehlte eine derartige eosinophile Reaktion. Zu diskutieren ist, ob dieser Negativbefund auf hier nicht stattgefundene gastrooesophageale Refluxes zurückgeführt werden kann. Diese Magenschleimhautinseln, auch „obere kardiale Oesophagusdrüsen“ genannt, sollen jedoch, wie auch in unserem Fall, von lymphoidem Gewebe umgeben und histologisch in bis zu 50% bevorzugt im oberen Drittel der Speiseröhre, zu finden sein (Lit. bei Kaufmann 1956). Bekanntermaßen fehlt im frühen Säuglingsalter ohnehin meist eine morphologisch faßbare Refluxfolge. Zudem sollen Refluxfrequenz und -dauer in dieser Lebensphase nur schlecht mit etwaigen entzündlichen Reaktionen korrelieren. Der aktuelle Krankheitswert wird eher vom Ausmaß des

Erbrechens, Regurgitierens und Apirationsfolgen bestimmt (Koch 1986). Unspezifische Symptome stellen Pneumonien und Anämie dar. Nach Literaturangaben von Koch (1986) beträgt eine pulmonale Refluxmanifestation im Erwachsenenalter zwischen 6% und 40%, bei Kindern im 1. Lebensjahr sogar bis über 60%. Letztgenannte hohe Zahlenangabe kann von uns nicht bestätigt werden. Nach Leape (1979, zit. nach Koch 1986), soll eine besondere oesophageale Schleimhautsensibilität bestehen. Anhand eigener Untersuchungen weisen Leape et al. (1982) darauf hin, daß in Einzelfällen ein gastroesophagealer Reflux eine Apnoe aufgrund eines Laryngospasmus bewirken kann. Nach Jeffery et al. (1983) besteht bei „near-miss“-SIDS-Kindern ein unreifer laryngealer Schutzreflex während des Schlafes. Untersuchungen von Koch (1986) und Walsh et al. (1981) haben ergeben, daß während des Schlafes längere Refluxzeiten vorkommen als während des Wachzustandes. Ein gastro-oesophagealer Reflux soll zudem in der „aktiven Schlafphase“ häufiger auftreten (Jeffery et al. 1980).

Faßt man die in der Literatur mitgeteilten Untersuchungsergebnisse und Beobachtungen zusammen, so besteht kein Zweifel darüber, daß dem Phänomen „gastro-oesophagealer Reflux“ im Säuglingsalter in bestimmten Fällen ein erheblicher Krankheitswert zukommt. Auch über Todesfälle, vornehmlich als Aspirationsfolge, wurde berichtet (Lit. bei Leape et al. 1977, Herbst et al. 1978, Shannon 1983). Es wird jedoch allein aufgrund postmortaler morphologischer Untersuchungen kaum zu beweisen sein, daß entsprechende Befunde auf ein gehäuftes Auftreten gastro-oesophagealer Refluxperioden zurückzuführen sind. Akute, subakute und chronische entzündliche Veränderungen der Speiseröhre haben allenfalls hierfür hinweisenden Charakter. Dennoch sollte auf histologische Untersuchungen der Speiseröhre in der forensischen Routinediagnostik nicht gänzlich verzichtet werden. Systematische morphologische Untersuchungen zur Abgrenzung etwaiger Frühveränderungen von normalem, regelrechtem Oesophagusgewebe stehen für die frühen Lebensphasen noch aus und sind weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Literatur

- Althoff H (1973) Der plötzliche und unerwartete Tod von Säuglingen und Kleinkindern. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
- Balinskyj B (1947) Vorlesungen über Histologie. Akademischer Verlag der Ausländischen Wissenschaftler Ihor Beley, München
- Herbst JJ, Book LS, Bray PF (1978) Gastroesophageal reflux in the „near miss“ sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 92: 73–75
- Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE (1970) Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 58: 163–174
- Jeffery HE, Reid I, Rahilly P, Read DJC (1980) Gastro-oesophageal reflux in „near-miss“ sudden infant death infants in active but not quiet sleep. *Sleep* 3: 393–398
- Jeffery HE, Rahilly P, Read DJC (1983) Multiple causes of asphyxia in infants at high risk for sudden infant death. *Arch Dis Childh* 58: 92–100
- Kaufmann E (1956) Lehrbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie, I. Bd, 2. Hälfte. de Gruyter, Berlin, S 931
- Koch A (1986) Der gastro-oesophageale Reflux im Säuglingsalter. Bibliothek für Kinderchirurgie. Hrsg von Daum R, Mildenberger H und Rehbein F, Hippokrates, Stuttgart

- Krejs GJ, Seefeld U, Brändli HH, Bron BA, Caro G, Schmid P, Blum AL (1976) Gastroesophageal reflux disease: Correlation of subjective symptoms with 7 objective oesophageal function tests. *Acta Hepato-Gastroenterol* 23: 130–140
- Leape LL, Holder TM, Franklin JD, Amoury RA, Ashcraft KW (1977) Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 60: 924–928
- Leape LL (1979) Gastroesophageal reflux as a cause of the sudden infant death syndrome. In: Gastroesophageal reflux, Report of the seventy-sixth Ross Conference on pediatric research, hrsg. von Gelliss SS. Columbus, Ohio, ROSS Laboratories, S 30–35
- Leape LL, Bhan I, Ramenofsky ML (1981) Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis. *J Pediatr Surg* 16: 379–384
- Leape LL, Holder TM, Ashcraft KW (1982) Gastroesophageal reflux and apnea. *J Pediatr Surg* 101: 481
- Merriam JC, Benirschke K (1959) Esophageal erosions in the newborn. *Lab Invest* 8: 39–47
- Petersen H (1931) *Histologie und mikroskopische Anatomie*. 4/5, S 481, Verlag von JF Bergmann
- Shannon DC (1983) A quantitative approach to defects in control of the respiratory and cardiovascular systems in SIDS. In: Tildon JT, Roeder LM, Steinschneider A (Hrsg) Sudden Infant Death Syndrome. Academic Press, New York, S 341–356
- Sieglbauer F (1940) *Lehrbuch der Normalen Anatomie des Menschen*. 4. Aufl, Urban und Schwarzenberg, Berlin und Wien
- Tildon J, Roeder LM, Steinschneider A (1983) Sudden Infant Death Syndrome. Proceedings of the 1982 International Research Conference on The Sudden Infant Death Syndrome Held in Baltimore, Maryland, June 28–30, 1982. Academic Press, New York
- Walsh JK, Farrell MK, Keenan WJ, Lucas M, Kramer M (1981) Gastroesophageal reflux in infants: Relation to apnea. *J Pediatr* 99: 197–201
- Weinstein WM, Bogoch ER, Bowes KL (1975) The normal human esophageal mucosa: A histological reappraisal. *Gastroenterology* 68: 40–44
- Wilske J (1984) *Der plötzliche Säuglingstod*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan J-E, Goldman H (1982) Intraepithelial eosinophils: A new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology* 83: 818–823

Eingegangen am 10. Februar 1989