

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Rechtsmedizin
–Direktorin: Univ.–Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer–

IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM
MORPHOLOGISCHEN NACHWEIS EINES
RECHTSHERZVERSAGENS BEI
ALKOHOL- UND OPIOID-INTOXIKATIONEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hansen, Simon David
aus Warendorf
2012

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Schmeling

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele Köhler

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2012

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Rechtsmedizin

-Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer-

Referent: Prof. Dr. med. Andreas Schmeling

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele Köhler

ZUSAMMENFASSUNG

IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM MORPHOLOGISCHEN NACHWEIS EINES RECHTSHERZVERSAGENS BEI ALKOHOL- UND OPIOID-INTOXIKATIONEN

Hansen, Simon David

Die Intoxikation mit Alkohol und Opioiden ist ein potenziell lebensbedrohendes Ereignis und kann über variable Pathomechanismen zum Tod führen. Das akute Rechtsherzversagen bei Alkohol- und Opioidintoxikationen ist eine denkbare Pathophysiologie, welche aufgrund des bislang fehlenden morphologisch-histologischen Nachweises noch nicht ausreichend untersucht werden konnte.

In der Literatur werden die tödlichen Alkohol- und Opioidintoxikationen wiederholt mit einer Depression des zentralen Nervensystems in Zusammenhang gebracht. Eine pulmonalarterielle Drucksteigerung als Vorstufe des Rechtsherzversagens ist nach Aufnahme von Alkohol bereits beschrieben worden.

Die in dieser Studie verwendete immunhistochemische Untersuchungsmethode des Ventrikelmyokards mittels der Antikörper Anti-Fibronektin und Anti-C_{5b-9} erlaubt die Detektion und seitengetrennte Diskrimination von prävalenten Nekrosen. In Fällen von Lungenthromb- sowie Lungenfettembolien konnte so bereits ein dominierender rechtsventrikulärer Myokardschaden als Ausdruck akuten Rechtsherzversagens aufgezeigt werden.

In zwei getrennten Studiengruppen zur Alkohol- und Opioidintoxikation wurden 19 respektive 15 Fälle (Alkohol: 5 ♀, 14 ♂; Opioid: 4 ♀, 11 ♂) einer akuten Intoxikation auf das Vorhandensein myokardialer Nekrosen untersucht. Dazu wurden Schnitte aus rechtem und linkem Ventrikel immunhistochemisch angefärbt, graduiert und mit dem Ergebnis der jeweiligen Vergleichsgruppen korreliert.

In beiden Studiengruppen überwiegen signifikant die rechtsventrikulären Myokardnekrosen. Diese Beobachtung stellt bei Fällen von letalen Intoxikationen ein morphologisches Korrelat für einen todesursächlichen Pathomechanismus in Form eines Rechtsherzversagens dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2012

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM MORPHOLOGISCHEN
NACHWEIS EINES RECHTSHERZVERSAGENS BEI ALKOHOL- UND OPIOID-
INTOXIKATIONEN

im Institut für Rechtsmedizin Münster

unter Anleitung von:

Prof. Dr. med. Andreas Schmeling

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 20.05.2012

Ort, Datum

Unterschrift

INHALTSVERZEICHNIS

	Titel	Seite
1	EINLEITUNG	1
1.1	Die Intoxikation	1
1.1.1	Die Alkohol-Intoxikation	1
1.1.2	Die Opioid-Intoxikation	4
1.2	Der rechte Ventrikel	9
1.2.1	Anatomie des rechten Ventrikels	9
1.2.2	Physiologie des rechten Ventrikels	10
1.2.3	Pulmonale Hypertension und der rechte Ventrikel	11
1.2.4	Das akute Rechtsherzversagen	13
1.3	Zielsetzung	16
2	MATERIAL UND METHODEN	19
2.1	Studien- und Vergleichsgruppe	19
2.2	Immunhistologische Begutachtung	21
2.3	Das immunhistochemische Färbeverfahren	21
2.3.1	Allgemeines zum immunhistochemischen Färbeverfahren	21
2.3.2	Vorbereitung der Gewebsschnitte	22
2.3.3	Andauen der Gewebsschnitte	23
2.3.4	Färbung der Gewebsschnitte	24
2.4	Ergebnisauswertung	25
2.5	Die statistische Auswertung	27
3	ERGEBNIS	28
3.1	Studiengruppe Alkohol-Intoxikation	28
3.1.1	Die Studiengruppe Alkohol-Intoxikation gefärbt mit Anti-Fibronektin	31

	Titel	Seite
3.1.2	Die Studiengruppe Alkohol-Intoxikation gefärbt mit Anti-C _{5b-9}	33
3.2	Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation	34
3.2.1	Die Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation gefärbt mit Anti-Fibronektin	38
3.2.2	Die Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation gefärbt mit Anti-C _{5b-9}	39
3.3	Statistische Auswertung der Studien- und Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation	40
3.4	Studiengruppe Opioid-Intoxikation	41
3.4.1	Die Studiengruppe Opioid-Intoxikation gefärbt mit Anti-Fibronektin	45
3.4.2	Die Studiengruppe Opioid-Intoxikation gefärbt mit Anti-C _{5b-9}	46
3.5	Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation	48
3.5.1	Die Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation gefärbt mit Anti-Fibronektin	51
3.5.2	Die Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation gefärbt mit Anti-C _{5b-9}	52
3.6	Statistische Auswertung der Studien- und Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation	53
3.7	Exemplarische Darstellung zweier Fälle	54
4	DISKUSSION	55
4.1	Intoxikationen	55
4.1.1	Die Intoxikation als Todesursache bei der rechtsmedizinischen Untersuchung	55
4.1.2	Das Herzversagen bei Intoxikation	55
4.2	Immunhistochemische Untersuchungen bei Rechtsherzversagen	56
4.3	Immunhistochemische Nachweismethode eines Rechtsherzversagens in Fällen von Alkohol- und Opioid-Intoxikationen	58

	Titel	Seite
4.3.1	Der Antikörper-Marker Anti-Fibronektin	60
4.3.2	Der Antikörper-Marker Anti-C _{5b-9}	60
4.4	Eigene Untersuchungsergebnisse	61
4.4.1	Ergebnisse der Studiengruppe Alkohol-Intoxikation	61
4.4.2	Statistische Betrachtung der Ergebnisse zur Untersuchung bei Alkohol-Intoxikation	61
4.4.3	Detaillierte Betrachtung der Ergebnisse zur Untersuchung bei Alkohol-Intoxikation	62
4.4.4	Ergebnisse der Studiengruppe Opioid-Intoxikation	68
4.4.5	Statistische Betrachtung der Ergebnisse zur Untersuchung bei Opioid-Intoxikation	68
4.4.6	Detaillierte Betrachtung der Ergebnisse zur Untersuchung bei Opioid-Intoxikation	69
4.5	Resümee	74
4.6	Ausblick	76
	 LITERATURVERZEICHNIS	 79
	 ANHANG	 I
	 LEBENS LAUF	
	 DANKSAGUNG	

1 EINLEITUNG

1.1 Die Intoxikation

1.1.1 Die Alkohol-Intoxikation

Der Missbrauch von Alkohol in Deutschland ist ein nicht zu unterschätzendes gesellschaftliches wie medizinisches Problem. Die weitgehend freie Verfügbarkeit und die gesellschaftliche Akzeptanz dieser Droge macht sie zu einer der weltweit am meisten genutzten Drogen (Wilson u. Saukkonen 2004).

Im Jahre 2009 war die ICD-10-kodierte Diagnose F 10.- (Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol) die dritthäufigste stationäre Aufnahmediagnose bei männlichen und die 18.-häufigste stationäre Aufnahmediagnose bei den weiblichen Patienten (www.destatis.de). Die Zahl der Fälle einer stationären Aufnahme aufgrund einer behandlungsbedürftigen akuten Alkoholintoxikation ist von 54 041 im Jahre 2000 auf 114 520 im Jahre 2009 angestiegen (www.gbe-online.de).

Art und Ausmaß der Reaktion auf Alkohol können bei der akuten Alkoholvergiftung aufgrund der Toleranzbildung durch gewohnheitsmäßigen Konsum oder zerebrale Vorschädigung unterschiedlich sein (Lutz 2003). Aus diesem Grund ist es nicht möglich, eine eindeutige Grenze, bei welcher die Alkoholintoxikation letal endet, anzugeben. Die häufigste Angabe von Grenzwerten einer letalen Alkoholintoxikation in Studien liegt zwischen 3 und 5 Promille (Widmark 1933; Mallach u. Röseler 1962).

Allein über die postmortale Bestimmung des Blutalkoholgehaltes ist demnach keine Diagnose der letalen Alkoholvergiftung zu stellen, vielmehr ist sie aufgrund fehlender postmortal-morphologischer Korrelate eine Diagnose per exclusionem.

Der postmortale Nachweis des Alkoholkonsums erfolgt durch die Bestimmung des Alkoholgehaltes im Blut und optional auch des Gehaltes von Alkohol im Urin. Während die Blutalkoholkonzentration durch Resorption, Abbau und Ausscheidung beeinflusst wird, tritt eine

Veränderung des Urinalkoholgehaltes nur durch die Füllung und die Entleerung der Harnblase auf (Kisser 1974).

Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften perfundiert Ethanol schnell die Blut-Hirnschranke und gelangt so in das zentrale Nervensystem. Dort kann das Ethanol Effekte von leichten Störungen der normalen Gehirnfunktion bis hin zur Narkose hervorrufen (Lutz 2003). Ein spezifischer Wirkmechanismus des Ethanols auf das Gehirn ist nicht eindeutig geklärt, die Einlagerung von Ethanol an integrale Membranproteine wird als am wahrscheinlichsten angenommen (Hein et al. 2007). Bei höheren Alkoholplasmaspiegeln kann es zu einer Depression der Substantia reticularis und der kardiorespiratischen Zentren mit potentiell letalem Verlauf kommen (Wilson u. Saukkonen 2004).

Anders ausgedrückt führt die Depression des Atemzentrums zu einer globalen Hypoxie, beeinflusst den Kreislauf und endet in einem progressiven Herzversagen (Kringholm 1976; Dmochowski 1978).

Verschiedene Mechanismen des Atemversagens sind im Zusammenhang mit dem Konsum von Alkohol beschrieben worden und greifen variabel ineinander über:

- A) Die Depression des Atemzentrums bei einer akuten Alkoholvergiftung führt zu einem initialen Abfall des Atemzugvolumens und zu einer kompensatorischen Tachypnoe, die der Aufrechterhaltung der Lungenventilation und damit der Oxygenierung des Blutes dient (Wilson u. Saukkonen 2004). Im Verlauf kommt es aber unweigerlich zu einem weiteren Abfall des Atemzugvolumens und über Hyperkapnie, Azidose und Hypoxämie konsekutiv zu einem Atemversagen (Adrogué u. Tobin 1997; Wilson u. Saukkonen 2004).
- B) Zusätzlich kann es durch die kompensatorische Tachypnoe zu einer vermehrten Muskeltätigkeit und damit zu einer metabolischen Azidose kommen (Wilson u. Saukkonen 2004). Die vermehrte Muskeltätigkeit führt aufgrund der dominierenden anaeroben

Stoffwechsellage zu einer erhöhten Laktatkonzentration im Blut (McKenzie u. Bellemare 1995). Die Anhäufung von H⁺-Ionen im Gewebe und Blut beeinflusst ebenfalls die Kontraktionsfähigkeit sowie die Ausdauerleistung der Atemmuskulatur (Vianna et al. 1990; McKenzie u. Bellemare 1995; Wilson u. Saukkonen 2004). Bei gleichzeitiger Hypoxie – bedingt durch die zentral bedingte Hypoventilation – kommt es durch ein vermindertes Sauerstoffangebot zu einer weiteren Verschiebung des Stoffwechsels in den anaeroben Bereich (McKenzie u. Bellemare 1995).

- C) Eine akute Bronchokonstriktion bei Alkoholenuss und Asthma ist beschrieben worden (Rao u. Sloan 1988). Bei etwa einem Drittel der Patienten mit akutem Asthma führt Alkohol über ein erhöhtes Acetaldehyd zur Bronchokonstriktion (Vally et al. 2000; Wilson u. Saukkonen 2004). Es findet eine Degranulation von basophilen Leukozyten oder Mastzellen statt, was zur Histaminausschüttung und damit zur bronchialen Atemwegskonstriktion führt (Wilson u. Saukkonen 2004). In einer anderen Untersuchung konnte belegt werden, dass bei etwa 10% der Asthmatiker durch Rotweingenuss ein Anfall mit akuter Atemnot ausgelöst werden kann (Dahl et al. 1986).

Der Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes bei Alkoholaufnahme ins Blutgefäßsystem ist bereits von Dixon et al. (1907) nach Versuchen am Tiermodell beschrieben worden. Spätere Veröffentlichungen konnten einen linearen Zusammenhang zwischen einer steigenden Ethanolkonzentration im Blut und dem pulmonalarteriellen Druck nachweisen (Doeckel et al. 1978; Kettunen et al. 1983). Eine Forschungsgruppe um Kettunen et al. hat ebenso nach Versuchen am Hundemodell mit niedrigen Ethanolkonzentrationen und manuell eingeschränktem pulmonalem Blutfluss einen erhöhten Afterload mit resultierender Verschlechterung der rechtsventrikulären Pumpfunktion beschreiben können (Kettunen et al. 1992).

Alle Pathomechanismen, ob eine Bronchokonstriktion, eine zentralbedingte Atemdepression oder eine auf der Hypoxie basierende Hyperkapnie mit relevanter Einschränkung der Atemmuskulaturleistung, führen konsekutiv zu einer verminderten Ventilation der Lunge. Das Ethanol wirkt hierbei noch zusätzlich als verstärkender Faktor bei der systemischen Hypoxie, was Studien von Doeckel et al. (1978) aufzeigen. Der Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes unter Ethanoleinfluss konnte hier durch die Zufuhr von hohen Sauerstoffkonzentrationen verhindert werden.

1.1.2 Die Opioid-Intoxikation

Als Opioide bezeichnet man alle Stoffe, die ihre pharmakologische Wirkung durch Bindung an verschiedene Opioidrezeptoren entfalten. Alle klinisch genutzten Opioide sowie halbsynthetische Opioidderivate (z.B. Heroin) bergen ein erhebliches Suchtpotential (Ling u. Wesson 1990; Wilson u. Saukkonen 2004). In den 70er Jahren wurden die Opioidrezeptoren entdeckt und ermöglichten ein Verständnis der Opioidwirkung im menschlichen Körper. Heutzutage versteht man unter Opioiden eine Substanzhauptklasse, welche sich in verschiedene Unterklassen einteilen lässt (Ling u. Wesson 1990).

Das Heroin wirkt als Agonist an den μ -, λ - und κ -Rezeptoren im zentralen Nervensystem (Sporer 1999). Die Wirkung des Heroins, stellvertretend für alle Opioide, an den Rezeptoren lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- Analgesie (μ 1-Rezeptoren)
- Euphorie, körperliche Abhängigkeit (mit entsprechender Symptomatik bei Entzug), Atemdepression, Hyperthermie, Hypotension, Bradykardie und Miosis (Agonismus an μ 2-Rezeptoren) (Ling u. Wesson 1990; Darke u. Zador 1996; Sporer 1999).

Heroin wurde erstmals 1889 vom Bayer-Konzern mit der Zielsetzung, ein weniger abhängig machendes Morphium-Analogen zur Verfügung zu stellen, synthetisiert (Sporer 1999; Jung et al. 2008). Das auch als

Diacetylmorphin bekannte Heroin ist jedoch aufgrund seiner Pharmakologie etwa siebenmal toxischer als Morphin (Sporer 1999).

Nahezu alle auf Drogenkonsum zurückzuführenden Todesfälle durch Intoxikation stehen im Zusammenhang mit Heroin (www.bka.de). Dabei sind alle Fälle einer akuten Heroinüberdosis auf die intravenöse Applikationsform zurückzuführen (Sporer 1999), denn bei intravenöser Applikation flutet die Droge aufgrund ihrer lipophilen Struktur innerhalb von einer Minute im Gehirn an (Ling u. Wesson 1990; Sporer 1999). Die Toxizität des Heroin beruht vor allem auf der ausgeprägten Depression des Atemzentrums in der Medulla oblongata.

Ähnlich wie bei Todesfällen durch eine akute Alkoholintoxikation muss auch bei einer Intoxikation durch Opioide in der Todesursachenermittlung die Toleranzbildung berücksichtigt werden. Somit ist es unmöglich, einen eindeutigen toxischen Grenzwert für eine tödliche Heroinintoxikation anzugeben (Auerbach 1896; Darke u. Zador 1996; Staub et al. 1990; Druid u. Holmgren 1998). Bei der Sektion ist daher der Tod durch eine „Überdosis“ von Opioiden morphologisch nur schwer nachzuvollziehen, insbesondere wenn frische Einstichspuren, welche einen Anfangsverdacht liefern könnten, fehlen (Staub 1990).

Das Verhältnis zwischen dem freien Gehalt an Morphin und dem Gesamtmorphingehalt im Blut kann jedoch einen ungefähren Anhaltspunkt für die Zeit zwischen Injektion der Droge und dem Todeszeitpunkt geben (Sporer 1999). Direkt nach der Injektion wird Heroin zu 6-Acetylmorphin (HWZ: 9 Min.) und folgend zu Morphin hydrolysiert (HWZ: 39 Min.). Das Morphin wird in der Leber glucoronidiert und schließlich über die Niere wieder ausgeschieden. Die Konzentration des freien Morphins sinkt somit, während die Konzentration von konjugiertem Morphin mit zunehmendem zeitlichen Verlauf ansteigt (Staub et al. 1990).

Anders ausgedrückt ist die Blutkonzentration von freiem Morphin von dem Körpergewicht, der Dosis, der zeitlichen Dauer seit der letzten

Dosisapplikation und der individuellen Stoffwechsellage der Person abhängig (Staub et al. 1990; Aderjan et al. 1995; Darke u. Zador 1996).

Die Atemdepression wird durch die Besetzung der μ_2 -Rezeptoren hervorgerufen (Ling et al. 1990; Sporer 1999) und beruht vor allem auf einer verminderten Reaktionsfähigkeit des medullären Atemzentrums auf einen steigenden CO_2 -Spiegel als Atemantrieb (Ling et al. 1990; Raskin et al. 1976; Sporer 1999). Der Tod bei der akuten Heroinintoxikation tritt durch Atemversagen ein (Darke u. Zador 1996; Remskar et al. 1998), häufig jedoch erst nach längerer Persistenz von Hypoxie und Hyperkapnie infolge insuffizienter Atemtätigkeit (Raskin et al. 1976).

Neuropathologisch sind verschiedenste Veränderungen im Gehirn von Heroinabhängigen beschrieben worden. Die Veränderungen beruhen zum einen auf bakteriellen Infektionen und/oder Mykosen, zum anderen auch auf hypoxischen Zellschäden, welche durch die permanent rezidivierende heroininduzierte Atemdepression hervorgerufen werden (Büttner 2000).

Methadon als weitere Substanzgruppe der Opiode wirkt ähnlich dem Heroin und führt über den selben Mechanismus, nämlich die Atemdepression, zum Tod (Raskin et al. 1976; Büttner 2000). Anders als beim Heroin dauert es länger, bis das Methadon seine Wirkung im Gehirn entfaltet. Dieser Umstand kann bei den Substanzabhängigen zu einer akzidentellen kumulativen Überdosis durch vorschnelles Nachdosieren führen (Püschel u. Schmoldt 2003). Methadon wurde erstmals 1941 in Deutschland synthetisiert und wird seit den 60er Jahren z.B. in den USA als Therapiemöglichkeit bei Heroinabhängigkeit genutzt (Norheim 1973; Jung et al. 2008). Häufig werden Todesfälle mit Methadon innerhalb der ersten Wochen der Substitutionstherapie durch eine zu schnelle Dosissteigerung registriert (Jung et al. 2008).

Im klinischen Alltag steht ein potenter Antagonist an den μ -, κ -, λ -Rezeptoren im zentralen Nervensystem in Form von Naloxon® zur

Verfügung (Chamberlain u. Klein 1994; Sporer 1999). Aufgrund seiner lipophilen Struktur flutet es ebenso schnell im zentralen Nervensystem an und entfaltet bereits nach wenigen Minuten seine volle Wirkung (Sporer 1999).

Ähnlich wie bei der akuten Alkoholintoxikation können Opioide über ein Atemversagen oder durch pulmonale Komplikationen zum Tod führen (Wilson u. Saukkonen 2004). Verschiedene Mechanismen des Atemversagens sind im Zusammenhang mit dem Konsum von Opioiden beschrieben worden und greifen variabel ineinander über:

- A) Wie bereits beschrieben können Opioide eine Atemdepression durch die Besetzung der μ_2 -Rezeptoren hervorrufen (Ling et al. 1990; Sporer 1999), welche vor allem auf einem verminderten Ansprechen des medullären Atemzentrums auf eine erhöhte CO_2 -Konzentration im Blut beruhen (Ling et al. 1990; Raskin et al. 1976; Sporer 1999).

- B) Opioide wie Heroin oder Methadon können zu einem nicht kardialbedingten Lungenödem führen (Raskin et al. 1976; Staub et al. 1990; Sporer 1999; Jung et al. 2008). Bereits 1880 beschrieb Osler dieses Phänomen, ohne jedoch die Ätiologie suffizient erklären zu können (Osler 1880; Wilson u. Saukkonen 2004). Seitdem werden verschiedene Theorien diskutiert: hypoxiebedingte Permeabilitätssteigerung der Lungenkapillaren (Raskin et al. 1976), reduzierte myokardiale Kontraktionsfähigkeit, zentrale Atemdepression, primäre toxische Effekte an den Lungenkapillaren oder ein anaphylaktischer Schock (Raskin et al. 1976; Dettmeyer et al. 2000). Etwa 50 % der Patienten mit einer Überdosis an Opioiden in der Notfallmedizin weisen ein pulmonales Ödem auf, etwa 20 % sterben an genau dieser Komplikation der Intoxikation (Bynum u. Pierce 1976). Bei der Sektion kann allerdings nur in weniger als 50 % der rechtsmedizinisch untersuchten Fälle mikroskopisch ein Lungenödem nachgewiesen werden, nahezu alle Untersuchungen zeigen jedoch eine ausgeprägte Hyperämie (Jung et al. 2008).

- C) Infektionen des Respirationstraktes sind ebenfalls häufige Befunde bei den Opioidabhängigen. Diese stehen im Zusammenhang mit co-existenten Erkrankungen wie HIV, COPD, Leberzirrhose, Aspirationspneumonien und opportunistischen Infektionen (O'Donnell u. Pappas 1988; Jung et al. 2008); diese Erkrankungen können alleine oder über das sich häufig konsekutiv entwickelnde ARDS (acute respiratory distress syndrom) zu einem Lungenversagen führen (Wilson u. Saukkonen 2004).
- D) Durch den intravenösen Drogenkonsum bei üblicherweise fehlenden sterilen Bedingungen (Haut- und Instrumentendesinfektion) ist die trikuspidalständige Endokarditis, welche durch Ablösung von septischen Emboli von der Klappe einen Verschluss der Lungenarterien verursachen kann, eine häufig berichtete Komplikation (Douglas et al. 1971; O'Donnell u. Pappas 1988; Wilson u. Saukkonen 2004; Jung et al. 2008).

Die beschriebenen Pathomechanismen der akuten Opioidintoxikation implizieren bei letalem Ausgang eine pulmonale Beteiligung mit konsekutivem Rechtsherzversagen. Eine pulmonale Drucksteigerung, hervorgerufen durch die variablen Pathophysiologien, insbesondere auch durch die Hypoventilation mit folgendem erhöhten pulmonalarteriellen Druck und steigendem Afterload (Cecconi et al. 2006) könnten ein akutes Rechtsherzversagen bei der akuten Opioidintoxikation verursachen.

So wurde bei einem nicht kardial-bedingten Lungenödem im Falle einer akuten Heroinintoxikation ein akutes Rechtsherzversagen als Konsequenz des gesteigerten pulmonalarteriellen Druck beschrieben (Raskin et al. 1976; Staub et al. 1990; Sporer 1999; Jung et al. 2008). Echokardiographisch lassen sich in diesem Falle die Drucksteigerung in den Lungenvenen, die verminderte Ejektionsfraktion des Herzens nachweisen. Es imponiert infolge dessen eine schwere systemische arterielle Hypotension (Remskar et al. 1998).

1.2 Der rechte Ventrikel

1.2.1 Anatomie des rechten Ventrikels

Bereits im Jahre 1628 beschrieb der englische Arzt und Anatom William Harvey die Rolle des rechten Ventrikels, wie wir sie heute verstehen:

„Thus the right ventricle may be said for the sake of transmitting blood through the lungs, not for nourish them“ (Harvey 1628, zitiert nach Haddad et al. 2008).

Die Unterschiede in der Anatomie zwischen rechtem und linkem Ventrikel sind vielfältig (Kinch u. Thomas 1994; Cecconi et al. 2005): der rechte Ventrikel formt die rechte Seite des Herzens und erhält seinen Blutzustrom aus den beiden großen venösen Gefäßen des Körpers, der Vena cava superior und inferior (Zwissler 2000). Die Trikuspidalklappe zwischen dem rechten Atrium und dem rechten Ventrikel verhindert einen Rückstrom des venösen Blutes in das rechte Atrium während der Systole; die Pulmonalklappe zwischen dem rechten Ventrikel und den Lungengefäßen verhindert einen Rückstrom des venösen Blutes während der Diastole, der passiven Füllungsphase des Herzens.

Das Myokard des rechten Ventrikels ist nur etwa ein Drittel so stark wie das des linken Ventrikels (Cecconi et al. 2005; Zwissler 2000). Dieser Zustand ist seiner Zugehörigkeit zum Niederdrucksystem des Körpers geschuldet (Cecconi et al. 2005; Leschke u. Wädlich 2007), somit sind unter physiologischen Bedingungen die rechtsventrikulären Druckverhältnisse signifikant geringer als die korrespondierenden linksventrikulären Druckverhältnisse. Die pulmonalarteriellen Drücke liegen im Mittel nach der Geburt konstant bei unter 30 mmHg. Die dünnwandige Struktur des rechten Ventrikels ist aufgrund ihrer Morphologie nur eingeschränkt befähigt zur Kontraktion, kann jedoch aufgrund des geringen pulmonalarteriellen Druckes unter Ruhebedingungen etwa 6 Liter pro Minute in die Lungenstrombahn auswerfen (Forst 2000).

1.2.2 Physiologie des rechten Ventrikels

Über eine lange Zeit war die Aufmerksamkeit der Physiologen auf den linken Ventrikel gerichtet. Noch in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Auffassung vertreten, dass der rechte Ventrikel kaum eine Rolle spiele. Vielmehr wurde er als überwiegend passive Leitungsbahn zwischen pulmonaler und systemischer Blutzirkulation gesehen (Mebazza et al. 2004).

Hauptfunktion des rechten Ventrikels ist die Aufnahme von venösem Blut, um es dem Lungenkreislauf zuzuführen (Mebazza et al. 2004). Die Physiologie des rechten und des linken Ventrikels ist gemäß ihren Anforderungen höchst unterschiedlich (Kinch u. Thomas 1994; Cecconi et al. 2005): der Druck im rechten Ventrikel ist erheblich geringer als der Druck im linken Ventrikel, da er mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck in Relation steht. Im Normalfall ist die Pumpfunktion beider Ventrikel synchronisiert. Die im Vergleich zum linken Ventrikel kürzere Systolendauer ist Resultat des geringeren Druckes im rechten Ventrikel (Haddad et al. 2008).

Der rechte Ventrikel wird aufgrund seines geringen intraventrikulären Drucks während der Diastole und der Systole durch die Koronarien mit Blut versorgt (Kinch u. Thomas 1994; Zwissler 2000; Mebazza et al. 2004; Cecconi et al. 2006; Leschke u. Wädlich 2007), dies geschieht bei etwa 80% der Menschen von der rechten Koronararterie, welche am lateralen Rand des rechten Ventrikels verläuft. In weitaus geringerem Umfang, verglichen mit dem linken Ventrikel, wird der rechte Ventrikel jedoch auch durch die linke Koronararterie versorgt (Brown 1968; Haddad et al. 2008).

Die beiden Ventrikel des Herzens sind durch das Septum interventriculare voneinander getrennt, während der Herzaktion jedoch physiologisch miteinander verbunden. Während der Systole ragt der starke linke Ventrikel in den rechten Ventrikel hinein, eine Tatsache, welche bedingt, dass die Compliance der einen Kammer durch die der anderen Kammer stetig beeinflusst wird (Mebazza et al. 2004; Cecconi et al. 2005). Die

zeitlich synchronisierte Kontraktion beider Ventrikel gewährleistet einen Schutz vor einem zu starken Hereinragen des passiven Septums während der Herzaktion (Laver 1979).

Das Wissen um die physiologische Verbindung beider Ventrikel während der Systole spielt eine wichtige Rolle beim Verständnis der patho-physiologischen Zusammenhänge beim Rechtsherzversagen.

Die im Verhältnis zum linken Ventrikel geringere Anfälligkeit gegenüber ischämischen Zuständen gründet in folgenden Faktoren: geringerer Sauerstoffverbrauch, besseres Kollateralensystem (Zwissler 2000) und die Fähigkeit, effektiver Sauerstoff zu extrahieren (Haddad et al. 2008).

Die diastolische Compliance des rechten Ventrikels ist hoch, wird nur von Perikard und intrathorakalem Druck begrenzt und ist abhängig vom Afterload. Der Afterload des Ventrikels ist definiert als Spannung der Muskelfasern zu Beginn der Systole. Analog der Gesetzmäßigkeiten nach LaPlace ist die Wandspannung proportional zum Kammerdruck und der Größe der Kammer (Hurford u. Zapol 1988).

1.2.3 Pulmonale Hypertension und der rechte Ventrikel

Es fehlte lange Zeit die diagnostische Möglichkeit, die komplexen Zusammenhänge zwischen dem Herzen und der Lunge zu erforschen. Mit der Option der Rechtsherzkatheteruntersuchung, erstmals 1929 im Eigenversuch durchgeführt von dem deutschen Physiologen Werner Forssmann, wurde die Grundlage für weitere Studien geschaffen (Forssmann 1929; Newmann 2005). Erst die Beobachtungen von rechtsbetonten Infarkten (Cohen et al. 1974), pulmonaler Hypertension und angeborenen Herzfehlern führten zu einem Umdenken und zu einer differenzierteren Betrachtung der Bedeutung des rechten Ventrikels (Haddad et al. 2008).

Der Druck im pulmonalen Gefäßsystem ist, wie bei allen Gefäßen des menschlichen Körpers, abhängig von den Ejektionsfraktionen, der Resistance sowie der Compliance beider Ventrikel. Der pulmonale Gefäßwiderstand ist darüber hinaus noch abhängig von der alveolären Sauerstoffkonzentration: eine verminderte alveoläre Sauerstoffkonzentration hat eine hypoxische Vasokonstriktion der Lungengefäße zur Folge (von Euler u. Liljestrand 1946; Zwissler 2000; Cecconi et al. 2006).

Die hypoxisch getriggerte Vasokonstriktion wurde erstmals 1946 von Euler und Liljestrand beschrieben (Fishman 1976; Newmann 2005) und kann als kompensatorischer Mechanismus zur höheren Durchblutung besser belüfteter Lungenabschnitte verstanden werden (Ward u. Aaronson 1999; Leschke u. Wädlich 2007). Ein Anstieg der pulmonalarteriellen Resistance wird durch die Vasokonstriktion kleiner muskelstarker Arteriolen der Lunge verursacht (Fishman 1976; Ward u. Aaronson 1999).

Eine Hypoventilation führt somit über den vasokonstriktorischen Reflex zu einer pulmonalarteriellen Druckerhöhung (Motley et al. 1946; Newman 2005; Cecconi et al. 2006), in der Folge zu einer Hyperkapnie und somit zu einer respiratorischen Azidose (Zwissler 2000). Dies sind Umstände, welche die Resistance und die myokardiale Kontraktilität im erheblichen Maße negativ beeinflussen (Zwissler 2000; Cecconi et al. 2006).

Die Drucksteigerung in den Gefäßen der Lunge hat einen ansteigenden Afterload zur Folge (Sibbald et al. 1983; Zwissler 2000), welcher über eine korrespondierende Druckerhöhung im rechten Ventrikel während der Systole einen subtotalen Verschluss der rechten Koronararterie verursacht. In dieser Situation kommt es jetzt lediglich noch zu einer Durchblutung des Myokards während der Diastole –eine Konstellation, welche in der Konsequenz zu einer Ischämie des Myokards führen kann (Zwissler 2000; Mebazza et al. 2004; Cecconi et al. 2006). Klinische Studien bei COPD- und ARDS-Patienten haben eine umgekehrte

Proportionalität zwischen der Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels und dem mittleren pulmonalarteriellen Druck bestätigt (Sibbald et al. 1983).

1.2.4 Das akute Rechtsherzversagen

Verschiedene Erkrankungen, welche einen erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand zur Folge haben, wie z.B. eine Lungen(thromb)embolie, führen zu einem erhöhten Afterload des rechten Ventrikels und damit zu einem akuten Rechtsherzversagen (Mebazza et al. 2004; Fracasso et al. 2010, 2011a, b, c).

Ein Circulus vitiosus entsteht: bei steigendem Afterload verkürzt sich die Systole und verkleinert sich die Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels (Haddad et al. 2008). Die verschobene zeitliche Synchronisation zwischen der Systole beider Ventrikel führt zu einem Hereinragen des Septums in den linken Ventrikel während seiner Füllungsphase (Sibbald et al. 1983, 1986; Zwissler 2000; Cecconi et al. 2006). Dieser Umstand führt zu einer verminderten diastolischen Füllung des linken Ventrikels und damit zu einer verminderten Ejektionsfraktion desselbigen (Sibbald et al. 1983, 1986; Mebazza et al. 2004; Cecconi et al. 2006; Leschke u. Wädlich 2007; Meyer et al. 2008).

Im Falle eines akut steigenden Afterloads bei verminderter rechtsventrikulärer Kontraktionsfähigkeit kommt es als Reaktion auf diesen kompromittierenden Zustand des rechten Ventrikels zu pathophysiologischen Kompensationsmechanismen, wie zum Beispiel dem Anrep's Effekt. Hierbei steigen afterload-bedingt enddiastolischer Druck sowie enddiastolisches Volumen durch Erhöhung der myokardialen Kontraktilität (homöometrische Autoregulation) (Anrep 1912).

Besteht die akute Dilatation des rechten Ventrikels fort, führt dies zu einem weiteren kompensatorischen Mechanismus, woraus, den Gesetzmäßigkeiten des Frank-Starling Mechanismus folgend, ein erhöhtes Schlagvolumen resultiert (Sibbald et al. 1986; Zwissler 2000; Mebazza et al. 2004; Leschke u. Wädlich 2007).

Diese kompensatorische Antwort des rechten Ventrikels ist limitiert – einerseits durch das Perikard sowie den intrathorakalen Druck (Laver et al. 1979; Hurford u. Zapol 1988; Kinch u. Thomas 1994), andererseits durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch und die konsekutive dilatationsbedingte Kontraktionseinschränkung des Myokards (Zwissler 2000; Leschke u. Wädlich 2007).

Während ein adaptierter hypertropher rechter Ventrikel durchaus in der Lage ist, systemische Drücke von bis zu ~100 mmHg zu tolerieren, endet die Toleranzgrenze im Falle eines akuten pulmonalen Druckanstiegs bereits bei systolischen Drücken von 45–50 mm Hg (Leschke u. Wädlich 2007). Ab diesem systolischen Druck spricht man von einem kritischen Wert, welcher regelhaft zur Insuffizienz und damit akuten Dysfunktion des Ventrikels führt (McIntyre u. Sasahara 1971). Die Blutversorgung des rechtsventrikulären Myokards während der Diastole und der Systole wird in Folge dessen während der Systole stark eingeschränkt und lediglich in der Diastole aufrechterhalten (Kinch u. Thomas 1994; Mebazza et al. 2004; Fishman 2004; Leschke u. Wädlich 2007; Meyer et al. 2008). In der Konsequenz führt dies zu einem verminderten rechtsventrikulären myokardialen Sauerstoffangebot bei gleichzeitig erhöhter Nachfrage (Vlahakes et al. 1981).

Die korrespondierende Trikuspidalinsuffizienz hat einen venösen Rückstau in das Splanchnikusgebiet mit resultierendem, weiter steigendem Afterload zur Folge (Mebazza et al. 2004).

Eine systemische Hypotension, die Folge der verminderten Ejektionsfraktion des linken Ventrikels ist (desynchronisierte Ventrikelfunktion in Systole und Diastole), verschlechtert gleichermaßen die systemische Organperfusion und die Koronarperfusion des Myokards –ein Kreislauf, welcher durch die entstehende Myokardischämie unterhalten und weiter verschlechtert wird (Mebazaa et al. 2004; Cecconi et al. 2006).

In der klinischen Diskussion rückte der rechte Ventrikel in den letzten Jahrzehnten immer stärker in den Focus, überwiegend in den Bereichen der Intensivmedizin und der Anästhesie.

Klinisch ist ein akutes Rechtsherzversagen mittels des Anstiegs der Biomarker BNP (brain natriuretic peptide) und Troponin T nachzuweisen. Der Schweregrad der pulmonalen Hypertonie und die Prognose der Patienten korrelieren mit der Höhe der Plasmaspiegel (Kinch u. Thomas 1994; Haddad et al. 2008; Meyer et al. 2008).

Echokardiographisch ist eine Rechtsherzüberlastung über die Dilatation des rechten Ventrikels in der Frühphase aufgrund der komplexen geometrischen Form äußerst diffizil zu detektieren. Die exakte Vermessung des rechtsventrikulären Volumens ist aufgrund fehlender einheitlicher Standards für die Schnittebenen schwer (Kinch u. Thomas 1994; Zwissler 2000; Mebazza et al. 2004). Dennoch ist die Echokardiographie eine geeignete Basisdiagnostik, um einen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes nachzuweisen. In diesem Falle imponiert eine rechtsventrikuläre Dilatation (Zwissler 2000), eine septale Verschiebung in Richtung des linken Ventrikels, eine Trikuspidalinsuffizienz sowie eine Vorhof- bzw. Vena Cava-Erweiterung (Meyer et al. 2008).

Vereinfacht gesagt, ist der große akinetische rechte Ventrikel – in Bezug gesetzt zum gut kontrahierenden, kleinen linken Ventrikel – beweisend für ein akutes Rechtsherzversagen (Zwissler 2000).

In der Elektrokardiographie sind die Zeichen der Rechtsherzüberlastung und rechtsventrikulären Ischämie nur bei chronischem Cor pulmonale nachweisbar (Maisch u. Christ 2004). Insgesamt ist die Elektrokardiographie aber wenig sensitiv bei der Detektion des pulmonalen Hochdrucks, lediglich ein plötzlich auftretender Rechtslagetyp und ein P-dextroatriale (P-pulmonale) weisen auf ein akutes Geschehen hin (Zwissler 2000; Meyer et al. 2008).

Im klinischen Alltag kann somit ein akutes Rechtsherzversagen mittels apparativer Diagnostik relativ gut detektiert werden.

Anders verhält es sich mit der postmortalen Diagnostik. Hier wird häufig pathologisch-morphologisch der dilatierte rechte Ventrikel beschrieben (Iwadata et al. 2001; Ro et al. 2008), allerdings mit geringer Aussagekraft für die definitive Diagnose.

Bis heute sind thrombembolische Ereignisse (Fracasso et al. 2011a) oder auch höhergradige Formen der Fettembolie (Fracasso et al. 2010) einige der wenigen bekannten und publizierten Entitäten, welche ein führendes akutes und damit todesursächliches Rechtsherzversagen mit morphologischem Korrelat in der Sektion verursachen können.

1.3 Zielsetzung

In der rechtsmedizinischen Routinebegutachtung ist die Feststellung einer todesursächlichen Intoxikation mit sowohl legalen als auch illegalen Drogen allein auf Basis toxikologischer Analysen schwer möglich. Die hohe Variabilität von Gewöhnung, einhergehend mit unterschiedlicher individueller Toleranzentwicklung, sowie die nicht immer spezifischen respektive fehlenden morphologischen Korrelate bei der Autopsie machen die letale Intoxikation zu einer Diagnose per exclusionem.

In dem Bestreben, ein morphologisches Analogon zu einer letalen Intoxikation bei beschriebener Alkohol- und Opiatintoxikation zu finden, erschien ein Nachweis von Nekrosen des Ventrikelmyokards mittels immunhistochemischer Marker letal intoxikierter Personen als gut geeignet.

Eine seitengetrennte Begutachtung des linken und rechten Ventrikelmyokards erlaubt es, den Ausgangspunkt der zum Tod führenden Pathophysiologie (das mögliche Rechtsherzversagen als Konsequenz auf den pulmonalen Hochdruck variabler Ursache) festzustellen, so wie es im Falle einer pulmonalen Hypertension mit konsekutivem

Rechtsherzversagen als Folge einer Lungenembolie bereits belegt werden konnte (Goldhaber et al. 1999; Torbicki et al. 2000).

Studien aus den Jahren 2010 und 2011 zeigten eine immunhistochemische Methode auf, welche es möglich macht, einen ischämischen Schaden des rechten Ventrikels sowie den Tod durch Rechtsherzversagen in Fällen von Thrombembolien, Fettembolien und anderen Ursachen, welche zum Rechtsherzversagen führen können, nachzuweisen (Fracasso et al. 2010, 2011a, b, c).

Die Immunhistochemie erlaubt eine semiquantitative Bestimmung des Nekrosegrades in den Ventrikeln und deren Differenz-Bestimmung, um ein möglicherweise rechtsbetontes Herzversagen aufzuzeigen. Mittels immunhistochemischer Untersuchungen des Ventrikelmyokards intoxikierter Todesopfer (mit Opioiden und Alkohol) soll geklärt werden, ob:

- A) der eventuelle Nachweis von frischen Nekrosen im Ventrikelmyokard mittels der Antikörper Anti-C_{5b-9} und Anti-Fibronektin geführt werden kann und
- B) die Diskriminierung der Nekroseareale nach links- bzw. rechtsventrikulären und dem Schweregrad des Schadens erfolgen kann.

Diese Methode hat sich bereits in der Vergangenheit als valides und damit geeignetes Instrumentarium für den Nachweis eines führenden Versagen des rechten Ventrikels in der Todesursachenermittlung erwiesen (Fracasso et al. 2010, 2011a, b, c).

Das Rechtsherzversagen als wichtige Pathophysiologie im Todesgeschehen, oder gar als Todesursache bei einem Tod durch eine letale Intoxikation erscheint aufgrund der vielfach beschriebenen pulmonalen Beteiligung ein pathophysiologischer Mechanismus zu sein, welcher in Betracht gezogen werden muss und hier in dieser Arbeit

untersucht werden soll. Damit soll ein Beitrag zur postmortalen Diagnosepräzisierung der akuten, letalen Opioid- und Alkoholintoxikationen geleistet werden.

Grundlage dieser Arbeit bildet die immunhistochemische Untersuchung von Ventrikelmyokard zweier Studienkollektive versus entsprechende Vergleichsgruppe aus dem Obduktionsgut der Rechtsmedizin in Münster/Westfalen. Mithilfe zweier immunhistochemischer Marker, welche einen Nachweis ischämischer Nekrosen des Ventrikelmyokards zulassen, soll die Beobachtung des gehäuften Auftretens von überwiegend rechtsventrikulären Myokardnekrosen überprüft und diskutiert werden.

Wäre es möglich, über die immunhistochemische Anfärbung von Nekrosen im Ventrikelmyokard eine größere Klarheit über die todesursächliche Pathophysiologie zu gewinnen, so könnte die Anwendung bei der täglichen rechtsmedizinischen Sektion eine diagnostische Lücke schließen und einen Beitrag zum Verständnis der Alkohol- und Opioid-Intoxikation als Todesursache leisten.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studien- und Vergleichsgruppe

Für diese Dissertation wurden zwei Gruppen mit spezifisch definierten Intoxikationen (Alkohol und Heroin/Methadon) mit jeweils einer Vergleichsgruppe gegenüberstellend betrachtet.

In der ersten Gruppe wurden 19 Fälle (5 Frauen, 14 Männer, Durchschnittsalter: 46 Jahre) tödlich durch Alkohol intoxikierter Personen (A 1–19) gegen eine Vergleichsgruppe (V 1–19) von 19 Fällen (5 Frauen, 14 Männer, Durchschnittsalter: 42 Jahre) unterschiedlicher Todesursachen beurteilt. Der durchschnittliche Blutalkoholgehalt (BAK) der Studiengruppe betrug 3,5‰, der Blutalkoholgehalt in allen Fällen der Vergleichsgruppe lag bei 0‰. Ebenso waren in keinem der Fälle der Vergleichsgruppe Spuren anderer Rauschmittel nachweisbar.

In der zweiten Gruppe wurden 15 Fälle (4 Frauen, 11 Männer, Durchschnittsalter 29) letal durch Opioide (Heroin/Methadon) intoxikierter Personen (I 1–15) gegen eine Vergleichsgruppe (V 20–34) von 15 Fällen (4 Frauen, 11 Männer, Durchschnittsalter: 36 Jahre) verschiedener Todesursachen beurteilt. Der Blutalkoholgehalt (BAK) lag in allen Fällen der Studiengruppe unterhalb von 0,50‰ (BAK < 0,00‰). In keinem der Fälle der Vergleichsgruppe waren Spuren von Heroin/Methadon nachweisbar, ebenso betrug der Blutalkoholgehalt in allen Fällen der Vergleichsgruppe 0‰.

Für diese Studie standen alle relevanten Sektions-Befunde sowie allgemeine Informationen zu den Todes-/Auffindungsumständen in Form von Leichenöffnungsprotokollen (LÖP) gemäß der aktuellen Leitlinien (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2000) zur Verfügung.

Desweiteren standen die Befunde sowie die archivierten Gewebsschnitte der Routinehistologie (standardisierte rechtsmedizinische histologische Untersuchungen an Herz, Lunge, Leber, Gehirn, Nieren, Pancreas und Milz in Hämatoxylin-Eosinfärbung) zur Verfügung und fanden ebenfalls Berücksichtigung (Brinkmann 1999).

Ebenso verfügbar waren die toxikologische Analyse aus Femoralvenenblut mit der exakten Bestimmung der Blutalkoholkonzentration sowie der Konzentration anderer Rauschmittel und die toxikologische Analyse aus Harnblasenurin mit Bestimmung der Urinalkoholkonzentration.

Im Archiv des rechtsmedizinischen Instituts in Münster waren bei den jeweiligen Sektionen entnommene Gewebeproben sämtlicher Organe vorhanden und für die genutzten Fälle ebenfalls uneingeschränkt zugänglich.

Folgende Daten wurden nach Aktenlage erfasst:

1. Geschlecht
2. Alter zum Todeszeitpunkt
3. Anamnese
4. Auffindesituation
5. Obduktionsergebnisse
6. Todesursache
7. Toxikologie
8. Beurteilung des rechten Ventrikels nach Anfärbung mit Fibronektin
9. Beurteilung des rechten Ventrikels nach Anfärbung mit C_{5b-9}
10. Beurteilung des linken Ventrikels nach Anfärbung mit Fibronektin
11. Beurteilung des linken Ventrikels nach Anfärbung mit C_{5b-9}
12. Anmerkungen

2.2 Immunhistologische Begutachtung

In jedem der verwendeten Fälle wurde auf einem Objektträger jeweils mindestens ein Schnitt aus beiden Ventrikeln (freie Wand des rechten Ventrikels, anteriore und/oder posteriore Wand des linken Ventrikels) platziert und gemäss zweier etablierter immunhistochemischer Methoden zur Detektion von ischämischen Nekrosen (Brinkmann et al. 1993, Ortman et al. 2000) mittels eines immunhistochemischen Färbeverfahrens mit den Antikörpern Anti-Fibronektin (Polyclonal Rabbit Anti-Human, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany) und Anti-C_{5b-9} (Monoclonal Mouse Anti-Human, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany) nach unten stehenden Vorgaben gefärbt.

2.3 Das immunhistochemische Färbeverfahren

2.3.1 Allgemeines zum immunhistochemischen Färbeverfahren

Zur Färbung der Präparate wurde ein immunhistochemisches Färbeverfahren eingesetzt. Diese Methode, welche auch als indirekte Immunfluoreszenz (IIF) bezeichnet wird, beinhaltet folgende Teilschritte:

Im ersten Schritt trägt man einen spezifischen Primärantikörper (hier: Anti-C_{5b-9} und Anti-Fibronektin) auf das zu untersuchende Gewebe auf.

In einem zweiten Schritt wird ein Sekundärantikörper (biotinylierter Anti-Maus-/Anti-Kaninchen-Antikörper) zugegeben, welcher sich gegen den ersten Antikörper richtet.

Im dritten Schritt wird ein Avidin-Biotin-Enzymkonjugat hinzugefügt, was an den Sekundärantikörper bindet.

Im vierten und letzten Schritt erfolgt dann die eigentliche Färbung mittels Zusatz eines Substrates (Chromogens), was letztendlich zur Farbreaktion führt.

Die Teilschritte der Färbetechnik beinhalten die Reagenzien in festgelegter Abfolge:

1. Schritt: unkonjugierter Primärantikörper
2. Schritt: biotinmarkierter (biotinylierter) Sekundärantikörper
3. Schritt: enzymmarkiertes Streptavidin > Substrat-Chromogenlösung

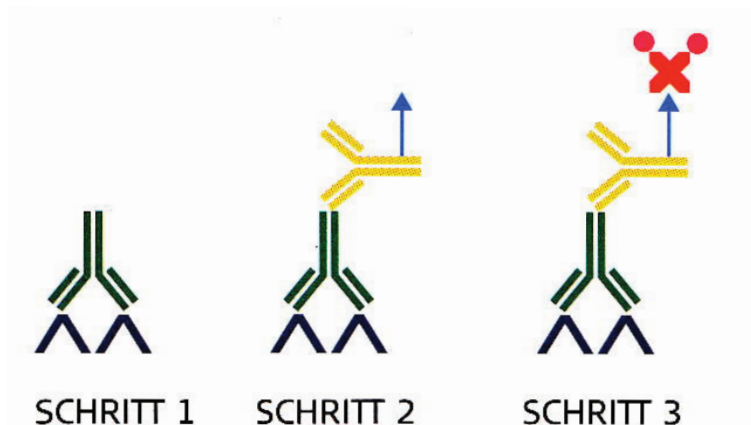


Abb. 1: Färbeschritte (© Handbuch „Immunchemische Färbemethoden“, DakoCytomation GmbH, Hamburg, November 2003)

Jede Gewebeprobe wurde nach diesem standardisierten Verfahren bearbeitet. Das Verfahren folgt den Empfehlungen des Herstellers (Handbuch „Immunchemische Färbemethoden“, DakoCytomation GmbH, Hamburg, November 2003).

2.3.2 Vorbereitung der Gewebsschnitte

Die Gewebeproben wurden zunächst in Paraffinblöcke eingebettet, um dann das zu untersuchende Gewebe in die erforderliche Schnittdicke (4µm) zu schneiden und anschließend auf die geladenen (gecoateten) Objektträger aufzutragen.

Die nachfolgende Inkubation bei 58–60° Celsius in einem Brutschrank für etwa 12 h diente der Verflüssigung vom Paraffin und zum groben Entfernen desselbigen.

Um die nun aufgetragenen Gewebsschnitte für die Färbung vorzubereiten wurden die Objektträger drei Mal für jeweils 25 Minuten in ein Bad mit Roticlear®-Lösung gegeben.

Es folgte ein jeweils 2-minütiges Bad in Alkohol in absteigender Konzentration (100%, zwei mal 96% und schließlich 70%).

Im nächsten Schritt wurden die mit Gewebeschnitten beladenen Objektträger zum Auswaschen der Formalin-Kristalle in eine Ammoniaklösung (NH₃-Lösung) gegeben.

Im Anschluss wurden die Objektträger nochmals in ein 70% Alkohol-Bad gegeben und abschließend zunächst mit Aqua dest. + Eisessig und danach reinem Aqua dest. gespült und getrocknet.

2.3.3 Andauen der Gewebsschnitte

Anti-Fibronektin Antikörper

Für die Färbung mit Fibronektin wurden die Objektträger in TRIS-Puffer gegeben und abtropfen gelassen. Anschließend wurden die Objektträger mit ProteinaseK-Lösung benetzt und 15 Minuten bei 37° C im Brutschrank inkubiert.

Anti-C_{5b-9} Antikörper

Für diese Färbung wurden die Objektträger 25 Minuten mit Citrat-Puffer im Dampfgerar bei ca. 80° C gekocht, um die Disulfid-Brücken zu lösen und das Antigen für die Bindung des Antikörpers freizumachen. Nach der Abkühlung bei Raumluft für ca. 20 Minuten wurden die Objektträger mit Aqua dest. gespült und anschließend mit TRIS-Puffer übergeben. Die Pufferlösung wurde sorgfältig entfernt, danach wurde der Objektträger mit ProteinaseK-Lösung benetzt und 10 Minuten bei 37° C im Brutschrank inkubiert.

2.3.4 Färbung der Gewebsschnitte

Die anschließende immunhistochemische Färbung der Gewebeschnitte erfolgte nach dem Aufbringen der Antikörper automatisch im DAKO Autostainer plus und nach dem standardisierten LSAB (labeled streptavidin biotin) -Verfahren nach Sternberger.

Einzelschritte:

1. 5 Minuten mit H_2O_2 inkubieren (Blockierung der endogenen Peroxidase)
2. Spülen mit Waschpuffer und anschließendes Pufferbad für 5 Minuten
3. (Primär)Antikörperzugabe (Anti- C_{5b-9} oder Anti-Fibronektin); 10 Minuten inkubieren.
4. Spülen mit Waschpuffer und Pufferbad für 5 Minuten
5. Sekundär-Antikörperzugabe (biotinylierter Anti-Maus-/Anti-Kaninchen-Antikörper), 10 Minuten inkubieren
6. Spülen mit Waschpuffer und Pufferbad für 5 Minuten
7. mit Peroxidase gelabeltes biotinyliertes Streptavidin hinzufügen; 10 Minuten inkubieren
8. Spülen mit Waschpuffer und Pufferbad für 5 Minuten
9. AEC (3-Amino-9-Ethylcharbazol) als Chromogen (lichtempfindlich)
10. erneutes Spülen mit Waschpuffer und Pufferbad für 5 Minuten
11. Spülung mit Aqua dest.
12. Gegenfärbung mittels HE (1:4 verdünnt)
13. Feuchthalten mit Waschpuffer
14. Eindecken (wasserlöslichen Objektkleber aufbringen, Plättchen daraufgeben und festdrücken)

2.4 Ergebnisauswertung

Für die lichtmikroskopische Auswertung stand ein Leitz Labor Lux S-Mikroskop mit 10-fach Okular und 20-fach Objektiv zur Verfügung. Die Beurteilung erfolgte demnach unter bis zu 200-facher Vergrößerung der angefärbten Gewebsschnitte.

Die positive Reaktion wurde semiquantitativ in die folgenden Klassen eingeordnet (Abb. 2 und 3):

- Grad 0: negativ
- Grad 1: Einzelzellnekrosen
- Grad 2: Gruppennekrosen
- Grad 3: weitläufige/massive Nekrosen

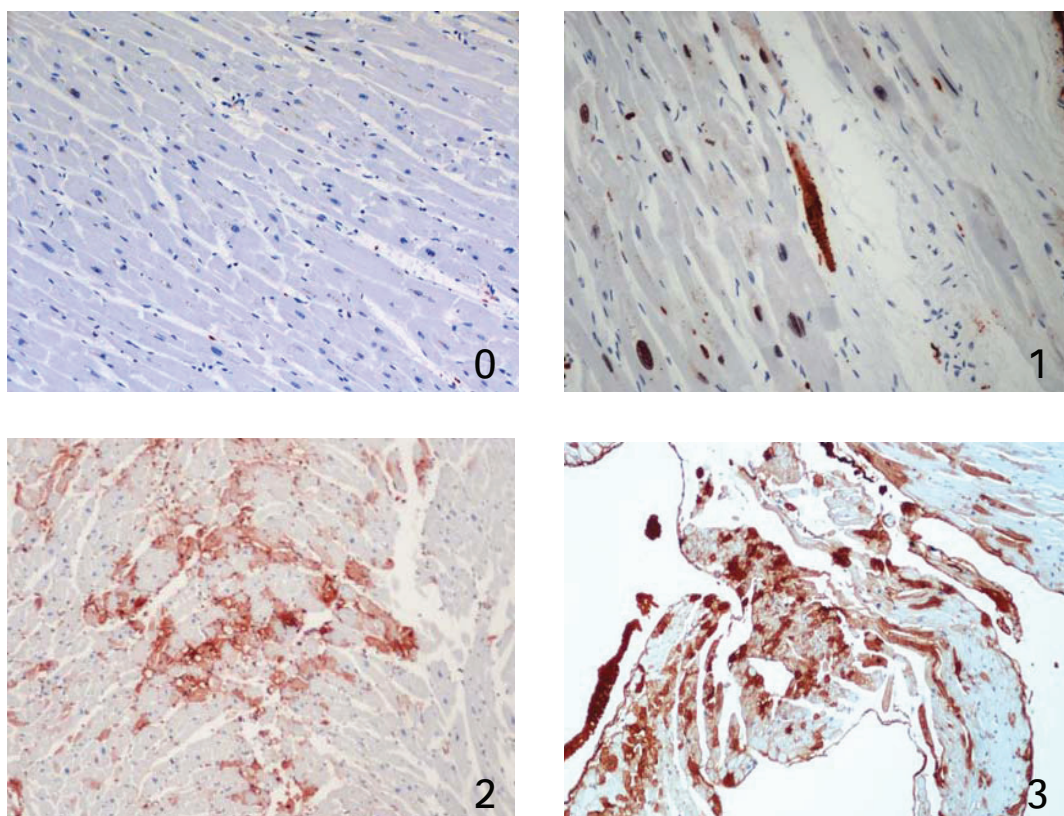


Abb. 2: Graduierung der Nekrosen mit dem Antikörper Fibronektin (bei bis zu 200-facher Vergrößerung)

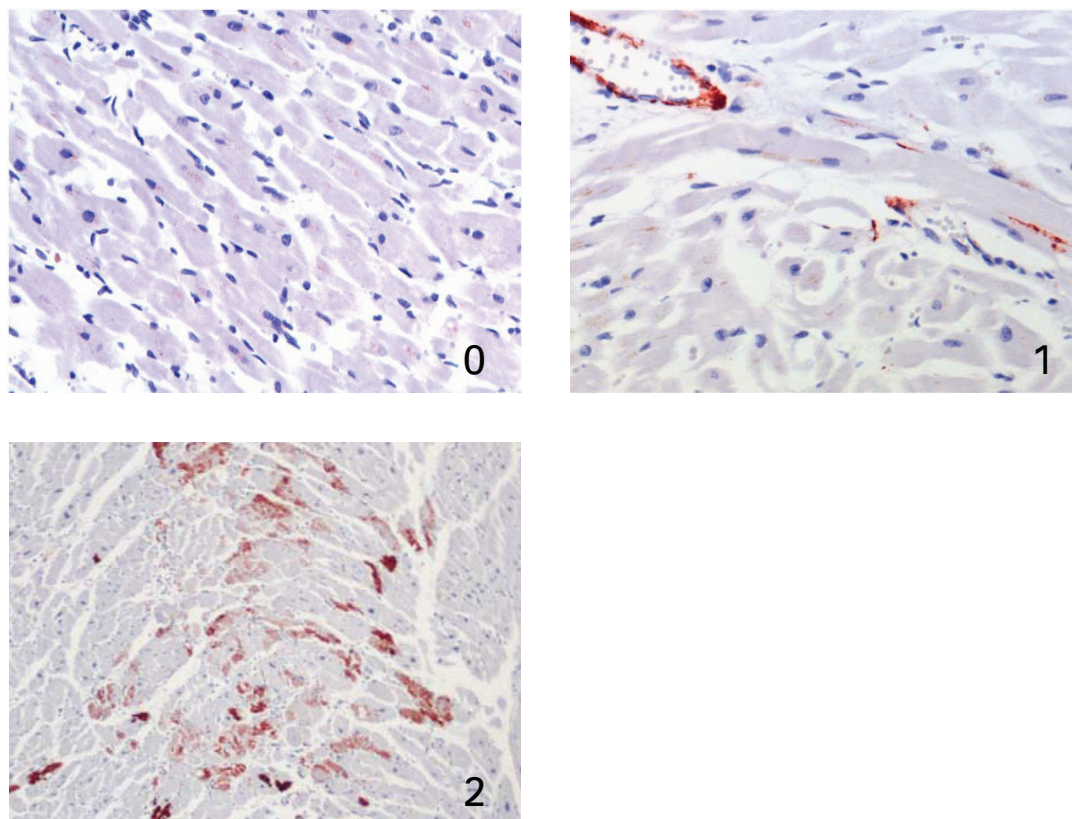


Abb. 3: Graduierung der Nekrosen mit dem Antikörper C_{5b-9} (bei bis zu 200-facher Vergrößerung)

Die gefärbten Gewebeschnitte wurden von mir und mindestens einem unabhängigen Beobachter erst in verdeckter (blinder) Bewertung und schließlich offen mit konsensuellem Ergebnis beurteilt und zur statistischen Analyse vorbereitet.

Der Grad der Nekrosen jeden Ventrikels für jeden Antikörper wurde den entsprechenden Werten der Vergleichsgruppe gegenübergestellt (also: Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel gefärbt mit Anti-Fibronektin in der Studiengruppe versus Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel gefärbt mit Anti-Fibronektin in der Vergleichsgruppe; Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel gefärbt mit Anti-C_{5b-9} in der Studiengruppe versus Grad

der Nekrosen im rechten Ventrikel gefärbt mit Anti-C_{5b-9} in der Vergleichsgruppe; Grad der Nekrosen im linken Ventrikel gefärbt mit Anti-Fibronektin in der Studiengruppe versus Grad der Nekrosen im linken Ventrikel gefärbt mit Anti-Fibronektin in der Vergleichsgruppe; Grad der Nekrosen im linken Ventrikel gefärbt mit Anti-C_{5b-9} in der Studiengruppe versus Grad der Nekrosen im linken Ventrikel gefärbt mit Anti-C_{5b-9} in der Vergleichsgruppe).

Die Differenz des Grades von Nekrosen zwischen rechtem und linken Ventrikel wurden für jeden Fall und beide Antikörper berechnet (Δ = Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel – Grad der Nekrosen im linken Ventrikel).

2.5 Die statistische Auswertung

Die deskriptive Datenanalyse wurde mittels des Tabellenkalkulationsprogramms Numbers (© Apple Inc.) vorgenommen. Es wurden Statistische Analysen auf Basis von SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) zur Evaluation verwendet. Für alle Vergleiche zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe wurde der exakte Fisher-Test angewendet. Dieser Test ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit von Ereignissen in der Kontingenztafel und ist kongredient in Bezug auf das Anwendungsgebiet mit dem Chi-Quadrat-Test (er stellt eine Sonderform des Chi-Quadrat-Testes dar), jedoch hält er auch bei nur wenigen Betrachtungen das geforderte Niveau. Für die Statistik wurde ein 5%-iges Signifikanzniveau festgelegt, was bedeutet, dass das Ergebnis im Falle eines $p < 0,05$ als statistisch signifikant bewertet wurde (Biau 2009).

3 ERGEBNIS

3.1 Studiengruppe Alkohol-Intoxikation

Die Studiengruppe Alkohol-Intoxikation bestand aus 19 Fällen (5 Frauen, 14 Männer) tödlich durch Alkohol intoxikierter Personen im Alter von 26 bis 69 Jahren; das Durchschnittsalter betrug 46 Jahre.

Die Blutalkoholkonzentration (BAK) lag zwischen 2,11 und 5,31‰, durchschnittliche Blutalkoholgehalt der Studiengruppe Alkohol-Intoxikation betrug 3,5‰ (Tab. 1).

Tab. 1: Übersicht der Studiengruppe Alkohol-Intoxikation

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	toxikologischer Befund
A 1	61/00	weiblich	61	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,05‰
A 2	222/08	männlich	46	Alkohol-Intoxikation	BAK 2,67‰
A 3	9/08	männlich	44	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,59‰
A 4	2/08	männlich	42	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,22‰
A 5	248/06	männlich	26	Alkohol-Intoxikation	BAK 2,11‰
A 6	27/02	männlich	69	Alkohol-Intoxikation	BAK 2,79‰
A 7	62/00	männlich	44	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,50‰
A 8	150/08	weiblich	32	Alkohol-Intoxikation	BAK 5,12‰
A 9	98/08	männlich	46	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,84‰
A 10	65/08	männlich	42	Alkohol-Intoxikation	BAK 4,47‰
A 11	96/07	weiblich	46	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,28‰
A 12	137/02	weiblich	53	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,4‰
A 13	30/02	weiblich	50	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,35‰

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	toxikologischer Befund
A 14	317/97	männlich	69	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,40‰
A 15	56/97	männlich	29	Alkohol-Intoxikation	BAK 5,31‰
A 16	189/04	männlich	59	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,19‰
A 17	211/00	männlich	27	Alkohol-Intoxikation	BAK 4,17‰
A 18	339/97	männlich	46	Alkohol-Intoxikation	BAK 3,62‰
A 19	264/96	männlich	42	Alkohol-Intoxikation	BAK 2,7‰

In keinem der Fälle der Vergleichsgruppe waren Spuren anderer Rauschmittel nachweisbar (Tab. 1 und 2).

Tab. 2: detaillierte Befunde der Studiengruppe Alkohol-Intoxikation

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
A 1	Alkohol-Abusus, Leberzirrhose, chronische Bronchitis, Lungenemphysem	leblos in Wohnung aufgefunden	Verdacht auf Alkohol-Intoxikation, Zeichen chronischen Alkohol-Abusus; höhergradiger Ikterus, mäßige Myokardhypertrophie
A 2	Alkohol-Abusus	leblos im Freien aufgefunden	Zeichen chronischen Alkohol-Abusus, beginnende Fäulnisveränderungen
A 3	Alkohol-Abusus, chronischen Gastritis	leblos im Bett aufgefunden	Zeichen einer Alkoholintoxikation, Steatosis hepatis, Gastritis, Koronarsklerose, Anthrakose
A 4	Alkohol-Abusus, Lungenemphysem	leblos in Wohnung aufgefunden	Zeichen einer Intoxikation, geringgradige Schwellung Ober- u. Unterlippe, kariös-ruinöses Gebiss

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
A 5	Alkohol- Abusus, Magenulkus, akute Bronchitis	leblos in Wohnung aufgefunden	Zeichen einer akuten Alkohol- Intoxikation, Koronarsklerose, schleimige Tracheobronchitis, terminale Mageninhaltsaspiration
A 6	Alkohol- Abusus, chronisches Lungen- emphysem	leblos auf dem Küchenfußboden aufgefunden	Zeichen der beginnenden Organinvolution, Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, chronisches Lungenemphysem
A 7	Alkohol- Abusus, Lungen- emphysem, COPD, Hypertonie, Steatosis Hepatis	leblos in Wohnung aufgefunden	Verdacht auf Alkohol- Intoxikation
A 8	Alkohol- Abusus, Hepatitis B und C	leblos im Wohnzimmer aufgefunden	Zeichen einer akuten Intoxikation, Zeichen chronischen Alkohol-Abusus, eitrige Herdpneumonie, chronische Pyelonephritis, Leberzirrhose
A 9	nicht bekannt	leblos im Haus aufgefunden	Verdacht auf Alkohol- Intoxikation, hochgradige Koronarsklerose
A 10	Alkohol-Abusus	leblos auf der Straße aufgefunden	Zeichen einer akuten Alkohol- Intoxikation, Zeichen chronischen Alkohol-Abusus: deutlich reduzierter Pflegezustand, Fettleber
A 11	Alkohol-Abusus	leblos vor der Wohnungstür aufgefunden	Zeichen einer akuten Alkohol- Intoxikation, Pankreasfibrose
A 12	nicht bekannt	leblos in Wohnung aufgefunden	Zeichen einer Intoxikation, mäßiges Hirnödem, Zeichen chronischen Alkohol-Abusus
A 13	Alkohol- Abusus, Korsakow- Syndrom	leblos im Freien aufgefunden	Zeichen chronischen Alkohol- Abusus, Hypothermie, chronisch substantielles Lungenemphysem mit Emphysebronchitis, herdförmige Pneumonie im rechten Unterlappen

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
A 14	Alkohol-Abusus	leblos am Treppenabsatz aufgefunden	Zeichen einer akuten Alkohol-Intoxikation, Zeichen chronischen Alkohol-Abusus, Aneurysma der Arteria carotis communis, Zustand nach Apoplex, bis 70% stenosierende Koronarsklerose
A 15	Alkohol-Abusus	leblos im Hausflur aufgefunden	Zeichen einer akuten Alkohol-Intoxikation, schleimige Tracheobronchitis
A 16	Alkohol-Abusus	leblos in Wohnung aufgefunden	Verdacht auf Alkohol-Intoxikation, Zeichen chronischen Alkohol-Abusus, schwere Herzhypertrophie (538g)
A 17	Alkohol-Abusus	leblos im brennenden Schlafzimmer aufgefunden	Verbrennungen, beginnende Fäulnisveränderungen
A 18	Alkohol-Abusus	verbrannt im Sessel aufgefunden	Zeichen der Hitzeeinwirkung, Arteriosklerose mit subtotalem Verschuß der Arteria iliaca interna links, Leberverfettung, Nierenrindenzysten
A 19	Alkohol-Abusus	leblos auf Parkbank gefunden	Zeichen einer Alkohol-Intoxikation, Zeichen chronischen Alkohol-Abusus, terminale Mageninhaltaspiration, akutes peripheres Lungenemphysem

3.1.1 Die Studiengruppe Alkohol-Intoxikation gefärbt mit Anti-Fibronektin

Mittels der Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin ließen sich in drei Fällen (A 1, 4 und 12; Tab. 3) im rechten Ventrikel Nekrosen Grad 3 erkennen.

Im Fall A 1 waren im linken Ventrikel keine Nekrosen (Grad 0) zu identifizieren, der Differenzgrad der Nekrosen (Δ Fibronektin) betrug somit + 3.

Für den Fall A 4 waren im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1) zu sehen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug daher + 2.

Und im Fall A 12 waren im linken Ventrikel Gruppenzellnekrosen (Grad 2) zu erkennen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug hier + 1.

In zehn Fällen (A 2, 3, 5–10, 13 und 16; Tab. 3) waren im rechten Ventrikel Gruppenzellnekrosen (Grad 2) zu sehen.

In den Fällen A 2, 3 und 5–7 ließen sich im linken Ventrikel keine Nekrosen entdecken, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) war hier + 2.

Bei den Fällen A 8–10 sowie 13 existierten im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug + 1.

Und im Fall A 16 ließen sich im linken Ventrikel ebenfalls Gruppenzellnekrosen darstellen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) war 0.

In drei Fällen (A 11, 14 und 15; Tab. 3) waren im rechten Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1) festzustellen, während im linken Ventrikel keine Nekrosen zu erkennen waren, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug also + 1.

Und in drei Fällen (A 17–19) ließen sich schließlich weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen aufzeigen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) war ebenfalls 0 (Abb. 4).

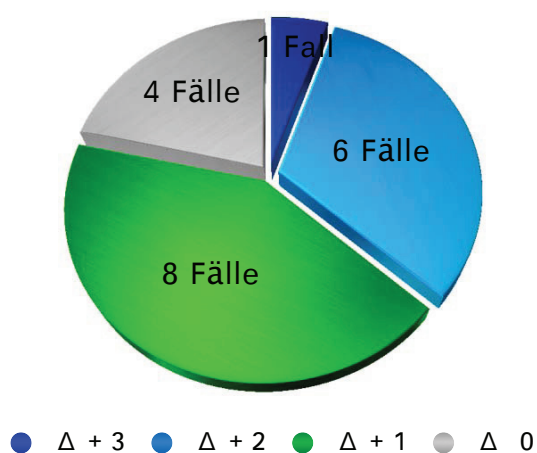


Abb. 4: Ausprägung der Differenzgrade der Nekrosen der Studiengruppe Alkohol-Intoxikation unter Fibronektin (Δ Fibronektin)

3.1.2 Die Studiengruppe Alkohol-Intoxikation gefärbt mit Anti-C_{5b-9}

Bei der Färbung mittels des Antikörpers Anti-C_{5b-9} ließen sich lediglich in einem Fall (A 2; Tab. 3) Einzelzellnekrosen (Grad 1) im rechten Ventrikel ausmachen. Im linken Ventrikel waren keine Nekrosen zu erkennen, der Differenzgrad der Nekrosen (ΔC_{5b-9}) betrug hier + 1.

In allen übrigen Fällen (A 1, 3-19; Tab. 3) waren weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen zu ermitteln, der Differenzgrad der Nekrosen (ΔC_{5b-9}) war somit in diesen Fällen 0.

Tab. 3: Ergebnisse der Studiengruppe Alkohol-Intoxikation

ID	RV Fibronektin	RV C _{5b-9}	LV Fibronektin	LV C _{5b-9}	Δ Fibronektin	Δ C _{5b-9}
A 1	3	0	0	0	3	0
A 2	2	1	0	0	2	1
A 3	2	0	0	0	2	0
A 4	3	0	1	0	2	0
A 5	2	0	0	0	2	0
A 6	2	0	0	0	2	0
A 7	2	0	0	0	2	0
A 8	2	0	1	0	1	0
A 9	2	0	1	0	1	0
A 10	2	0	1	0	1	0
A 11	1	0	0	0	1	0

ID	RV Fibronektin	RV C _{5b-9}	LV Fibronektin	LV C _{5b-9}	Δ Fibronektin	Δ C _{5b-9}
A 12	3	0	2	0	1	0
A 13	2	0	1	0	1	0
A 14	1	0	0	0	1	0
A 15	1	0	0	0	1	0
A 16	2	0	2	0	0	0
A 17	0	0	0	0	0	0
A 18	0	0	0	0	0	0
A 19	0	0	0	0	0	0

3.2 Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation

Die Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation (V 1-19) beinhaltete 19 Fälle (5 Frauen, 14 Männer) im Alter von 2 Monaten bis 66 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 42 Jahre.

Als Todesursache konnten unterschiedliche Diagnosen (Myokardinfarkt, SIDS, Erhängen, plötzlicher Herztod, rupturiertes Aortenaneurysma mit Herzbeutel tamponade, Ertrinken) gestellt werden.

Tab. 4: Übersicht der Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	toxikologischer Befund
V 1	275/09	männlich	42	Erhängen	BAK/TOX negativ
V 2	266/09	weiblich	0,2	SIDS	BAK/TOX negativ
V 3	252/09	männlich	10	plötzlicher Herztod	BAK/TOX negativ

ERGEBNIS

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	toxikologischer Befund
V 4	229/09	männlich	44	Erhängen	BAK/TOX negativ
V 5	228/09	männlich	46	rupturiertes Aortenaneurysma mit Herzbeutel-tamponade	BAK/TOX negativ
V 6	224/09	männlich	57	Ertrinken	BAK/TOX negativ
V 7	221/09	männlich	55	Myokardinfarkt	BAK/TOX negativ
V 8	217/09	männlich	58	Ertrinken	BAK/TOX negativ
V 9	201/09	männlich	54	Myokardinfarkt	BAK/TOX negativ
V 10	173/09	männlich	41	Ertrinken	BAK/TOX negativ
V 11	14/09	weiblich	59	plötzlicher Herztod	BAK/TOX negativ
V 12	11/09	männlich	66	rezidivierter Myokardinfarkt	BAK/TOX negativ
V 13	347/08	männlich	31	plötzlicher Herztod	BAK/TOX negativ
V 14	326/08	weiblich	40	Myokardinfarkt	BAK/TOX negativ
V 15	181/08	weiblich	28	inneres Verbluten	BAK/TOX negativ
V 16	157/08	männlich	54	Erhängen	BAK/TOX negativ
V 17	103/08	weiblich	38	Strangulation/atypisches Erhängen	BAK/TOX negativ
V 18	67/08	männlich	30	Ertrinken	BAK/TOX negativ
V 19	33/08	männlich	43	Myokardinfarkt	BAK/TOX negativ

Der Blutalkoholgehalt (BAK) in allen Fällen der Vergleichsgruppe lag bei 0‰, ebenso waren keine Spuren anderer Rauschmittel nachweisbar (Tab. 4 und 5).

Tab. 5: detaillierte Befunde der Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
V 1	nicht bekannt	stranguliert in JVA-Zelle aufgefunden, Abschiedsbrief	Strangmarke, Stauungsblutungen
V 2	nicht bekannt	leiblos im Bett aufgefunden	einzelne Punktblutungen subpleural und unter der Thymuskapsel
V 3	nicht bekannt	leiblos im Bett aufgefunden	doppeltes Totenflecksystem, Petechien, massives Hirn- und hämorrhagisches Lungenödem
V 4	Hepatitis C	stranguliert in JVA-Zelle aufgefunden	Zeichen des Erhängens: Strangmarke, Petechien
V 5	nicht bekannt	leiblos im Bett aufgefunden	disseziertes thorakales Aortenaneurysma mit Herzbeutelamponade
V 6	nicht bekannt	leiblos im Aasee treibend aufgefunden	Zeichen des Ertrinkens
V 7	nicht bekannt	leiblos in der Küche aufgefunden	frischer Myokardinfarkt
V 8	nicht bekannt	leiblos im Mittellandkanal treibend aufgefunden	Zeichen des Ertrinkens
V 9	nicht bekannt	Tod nach beobachtetem leichten Sturz vom Fahrrad	frischer Myokardinfarkt
V 10	Epilepsie	leiblos im Mittellandkanal treibend aufgefunden	Zeichen des Ertrinkens (hochgradiges Emphysema aquosum, Paltauf'sche Flecken)

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
V 11	Epilepsie, geistige Behinderung	leblos im Haus Enon/Bethel aufgefunden	Herzvorschädigung, Herzhypertrophie (520g), schleimig-eitrige Bronchitis
V 12	Diabetes mellitus, Z.n. MI	leblos auf dem Bürgersteig aufgefunden	massive Herzhypertrophie (585g) und Dilatation, rezidivierter Myokardinfarkt
V 13	nicht bekannt	leblos bei der Arbeit aufgefunden	Zeichen des Schocks; schwere Linksherzhypertrophie (550g)
V 14	nicht bekannt	leblos in Wohnung aufgefunden	frischer Myokardinfarkt im Bereich des Herzwandaneurysmas nach altem Myokardinfarkt
V 15	nicht bekannt	tödlich verletzt mit Küchenmesser, Tod während des Transports zum Krankenhaus	Stichverletzungen des Thorax und der Arteria carotis communis links, Hämatothorax (ca. 3l)
V 16	nicht bekannt	erhängt aufgefunden, Abschiedsbrief	Zeichen des Erhängens: Strangmarke, Petechien
V 17	Depression, Gallensteine	erhängt zu Hause aufgefunden	Zeichen der Strangulation
V 18	Schizophrenie, Hypertonus	leblos in Badewanne aufgefunden	Zeichen des Ertrinkens
V 19	Asthma	leblos auf dem Fußboden im Bad aufgefunden	frischer Myokardinfarkt

3.2.1 Die Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation gefärbt mit Anti-Fibronektin

In elf Fällen (V 1, 9, 10, 12-19; Tab. 6) ließen sich bei der Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin im rechten Ventrikel Gruppennekrosen (Grad 2) erkennen.

In einem Fall davon (V 9) waren im linken Ventrikel massive Nekrosen (Grad 3) ausgeprägt. Der Differenzgrad (Δ Fibronektin) wurde somit negativ, er betrug -1 .

Bei den Fällen V 1, 10, 12-14, 16, 18 und 19 waren im linken Ventrikel ebenfalls Gruppennekrosen (Grad 2) zu sehen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug hier 0.

Für die Fälle V 15 und 17 existierten im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1), der Differenzgrad (Δ Fibronektin) war $+1$.

In einem Fall (V 3) waren im rechten Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1) auszumachen, ebenso im linken Ventrikel. Der Differenzgrad (Δ Fibronektin) ergab also 0.

Und in sieben Fällen (V 2, 4-8 und 11) waren weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen zu ermitteln, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug daher ebenso 0 (Abb. 5).

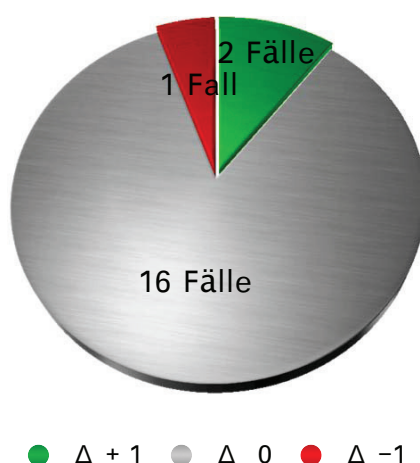


Abb. 5: Ausprägung der Differenzgrade der Nekrosen der Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation unter Fibronektin (Δ Fibronektin)

3.2.2 Die Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation gefärbt mit Anti-C_{5b-9}

Unter der Färbung mit dem Antikörper Anti C_{5b-9} ließen sich in einem Fall (V 9; Tab. 6) im rechten Ventrikel keine Nekrosen darstellen, während im linken Ventrikel Gruppenzellnekrosen (Grad 2) vorhanden waren. Der Differenzgrad (Δ C_{5b-9}) betrug - 2.

In allen übrigen Fällen (V 1-8, 10-19; Tab. 6) existierten weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen. Der Differenzgrad (Δ C_{5b-9}) war somit für diese Fälle 0.

Tab. 6: Ergebnisse der Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation

ID	RV Fibronektin	RV C _{5b-9}	LV Fibronektin	LV C _{5b-9}	Δ Fibronektin	Δ C _{5b-9}
V 1	2	0	2	0	0	0
V 2	0	0	0	0	0	0
V 3	1	0	1	0	0	0
V 4	0	0	0	0	0	0
V 5	0	0	0	0	0	0
V 6	0	0	0	0	0	0
V 7	0	0	0	0	0	0
V 8	0	0	0	0	0	0
V 9	2	0	3	2	-1	-2
V 10	2	0	2	0	0	0
V 11	0	0	0	0	0	0

ID	RV Fibronektin	RV C _{5b-9}	LV Fibronektin	LV C _{5b-9}	Δ Fibronektin	Δ C _{5b-9}
V 12	2	0	2	0	0	0
V 13	2	0	2	0	0	0
V 14	2	0	2	0	0	0
V 15	2	0	1	0	1	0
V 16	2	0	2	0	0	0
V 17	2	0	1	0	1	0
V 18	2	0	2	0	0	0
V 19	2	0	2	0	0	0

3.3 Statistische Auswertung der Studien- und Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation

Der Vergleich des Grades von Nekrosen im rechten Ventrikel zeigte eine vorwiegende ischämische Zerstörung in der Gruppe der Alkohol-Intoxikation, gefärbt mit dem Antikörper Anti-Fibronektin ($p = 0,0048$).

Dagegen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Alkohol-Intoxikation-Studiengruppe und entsprechende Vergleichsgruppe) mit dem Antikörper Anti-C_{5b-9} festgestellt werden ($p = 0,5000$).

Der Vergleich des Grades von Nekrosen im linken Ventrikel zeigte eine vorwiegende Beteiligung dieses Ventrikels in der Vergleichsgruppe unter dem Antikörper Anti-Fibronektin. Hierfür waren die Ergebnisse statistisch signifikant ($p = 0,0036$).

Wie im rechten Ventrikel zeigte sich jedoch auch hier im linken Ventrikel kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Alkohol-Intoxikation-Studiengruppe und entsprechende Vergleichsgruppe) mit dem Antikörper Anti-C_{5b-9} (p = 0,5000).

Der Vergleich der Differenz des Grades von Nekrosen zwischen rechtem und linkem Ventrikel (Δ Fibronektin und Δ C_{5b-9}) in den Gruppen (Alkohol-Intoxikation-Studiengruppe und entsprechende Vergleichsgruppe) ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Studien- und Vergleichsgruppe bei dem Antikörper Anti-Fibronektin (p < 0,0001).

Es konnte hierfür jedoch kein signifikanter Unterschied bei dem Antikörper Anti-C_{5b-9} ermittelt werden (p = 0,2568).

3.4 Studiengruppe Opioid-Intoxikation

Die Studiengruppe der Opioid-Intoxikation bestand aus einer Gruppe von 15 Fällen (4 Frauen, 11 Männer) letal durch Opioide (Heroin/Methadon) intoxikierter Personen im Alter von 1 bis 50 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 29 Jahre (Tab. 7).

Tab. 7: Übersicht der Studiengruppe Opioid-Intoxikation

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	Toxikologie
I 1	396/06	weiblich	44	Heroin-Intoxikation	BAK 0,00‰; Heroin (Gesamtmorphin 258 ng/g, freies Morphin 66 ng/g)
I 2	369/02	männlich	20	Methadon-Intoxikation	BAK 0,00‰; Methadon (3300 ng/ g), Doxepin (22,8µg/ g)

ERGEBNIS

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	Toxikologie
I 3	409/03	männlich	38	Heroin-Intoxikation	BAK 0,00‰; Heroin (Gesamtmorphin: 513 ng/g, freies Morphin: 314 ng/g)
I 4	327/00	männlich	35	Heroin-Intoxikation	BAK 0,33‰; Heroin (Gesamtmorphin: 505 ng/g, freies Morphin: 441 ng/g)
I 5	293/08	weiblich	1	Methadon-Intoxikation	Methadon (65 ng/g)
I 6	378/06	männlich	18	Methadon-Intoxikation	BAK 0,00‰; Methadon (181 ng/ g, L-Polamidon)
I 7	123/02	männlich	50	Methadon-Intoxikation	BAK 0,00‰; Methadon (404 ng/ g)
I 8	281/00	weiblich	32	Heroin-Intoxikation	BAK 0,00‰; Morphin/Heroin (Gesamtmorphin: 235 ng/g, freies Morphin: 86 ng/g), Methadon (360 ng/ g), Diazepam (74 ng/g)
I 9	252/99	männlich	21	Heroin-Intoxikation	BAK 0,00‰; Morphin (63 ng/g), Cocain (31 ng/g)
I 10	66/08	männlich	27	Heroin-Intoxikation	BAK 0,34‰; Heroin (Gesamtmorphin: 729 ng/g, freies Morphin: 116 ng/g, Codein: 18 ng/g)
I 11	282/04	männlich	26	Heroin-Intoxikation	BAK 0,00‰; Heroin (Gesamtmorphin: 597 ng/g, freies Morphin: 143 ng/g)

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	Toxikologie
I 12	262/00	weiblich	28	Heroin-Intoxikation	BAK 0,00‰; Heroin (Gesamtmorphin: 186 ng/g, freies Morphin: 26 ng/g), Cocain (längere Zeit vor der Heroinaufnahme)
I 13	231/00	männlich	33	Methadon-Intoxikation	BAK 0,00‰; Methadon (2051 ng/g)
I 14	52 /00	männlich	38	Methadon-Intoxikation	BAK 0,44‰; Methadon (452 ng/g)
I 15	318/97	männlich	20	Heroin-Intoxikation	BAK 0,00‰; Heroin (Gesamtmorphin 701 ng/g, freies Morphin 334 ng/g)

Die Blutalkoholkonzentration (BAK) lag in allen Fällen der Studiengruppe Opioid-Intoxikation unterhalb von 0,50‰ (BAK < 0,50‰); es waren in allen Fällen höchstens Spuren anderer Rauschmittel nachweisbar (Tab. 7 und 8).

Tab. 8: detaillierte Befunde der Studiengruppe Opioid-Intoxikation

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
I 1	Hypertonie	leiblos auf Couch aufgefunden	Zeichen der Intoxikation und einer Hypertonie
I 2	BTM-Abusus	leiblos in der Wohnung aufgefunden	Zeichen einer Intoxikation, Zeichen chronischen BTM- Missbrauchs

ERGEBNIS

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
I 3	akute Bronchitis	leiblos in Zelle in JVA aufgefunden	Zeichen einer akuten Intoxikation, hämorrhagisches Lungenödem
I 4	BTM-Abusus	leiblos in der Wohnung aufgefunden	Zeichen des i.v.-Drogenkonsums, intraalveoläres Lungenödem
I 5	nicht bekannt	leiblos auf dem Sofa aufgefunden	Lungenödem
I 6	BTM-Abusus, akute eitrige Bronchitis	leiblos in der Wohnung aufgefunden	Verdacht auf Intoxikation, Hämorrhagien ins Cerebellum, trübe Schwellungen von Myokard, Leber und Niere, fibrinöse Pleuritis rechts, eitrige Bronchitis
I 7	BTM-Abusus, Alkohol-Abusus; Myokardinfarkt (vor 6 Jahren), Epilepsie	leiblos im Bett aufgefunden	Zeichen einer akuten Intoxikation, Dilatation der Aorta am Abgang, intraalveoläres, hämorrhagisches Ödem
I 8	BTM-Abusus, Zustand nach Cholezystektomie	leiblos im Bett aufgefunden	Zeichen des protrahierten Kreislaufversagens, Mageninhaltaspiration
I 9	BTM-Abusus, Hepatitis B und C	leiblos im Bad aufgefunden	Zeichen der akuten Intoxikation, herdförmiges, zum Teil hämorrhagisches Lungenödem
I 10	BTM-Abusus	leiblos in der Wohnung aufgefunden	Zeichen einer akuten Intoxikation, hämorrhagisches Lungenödem
I 11	BTM-Abusus, Schizophrenie	leiblos im Bett aufgefunden	Zeichen chronischen Alkohol-Abusus, Verdacht auf Tonsillitis, Pharyngitis, Tracheitis, Bronchitis, Begleitsplenitis, Myokarditis

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
I 12	BTM-Abusus	leblos auf Bordell-Toilette aufgefunden, Tod nach Reanimation und Einlieferung ins Krankenhaus	Hinweise auf i.v.-Drogen-Abusus und akute Intoxikation
I 13	BTM-Abusus	leblos auf Firmengelände aufgefunden	Hinweise auf i.v.-Drogenkonsum, massives hämorrhagisches Lungenödem
I 14	BTM-Abusus	leblos im Hotelzimmer aufgefunden	Zeichen einer akuten Intoxikation, Zeichen chronischen Alkohol-Abusus
I 15	BTM-Abusus, chronische Hepatitis	leblos im Zimmer aufgefunden	Zeichen einer Intoxikation, Brandverletzungen (im Bereich des rechten Thorax) von Zigaretten

3.4.1 Die Studiengruppe Opioid-Intoxikation gefärbt mit Anti-Fibronektin

Für die Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin zeigten sich in drei Fällen (I 1-3; Tab. 9) im rechten Ventrikel massive Nekrosen (Grad 3).

In den Fällen I 1 und 2 waren im linken Ventrikel keine Nekrosen ausgeprägt (Grad 0), der Differenzgrad der Nekrosen (Δ Fibronektin) betrug + 3.

Im Fall I 3 waren im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen zu erkennen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug hier + 2.

In drei Fällen (I 4, 8 und 10; Tab. 9) waren im rechten Ventrikel Gruppenzellnekrosen (Grad 2) vorhanden.

Bei dem Fall I 4 ließen sich im linken Ventrikel keine Nekrosen erkennen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug + 2.

Im Fall I 8 waren im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen zu sehen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) war hier + 1.

Und im Fall I 10 waren im linken Ventrikel ebenfalls Gruppenzellnekrosen auszumachen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug daher 0.

In fünf Fällen (I 5-7, 9 und 13; Tab. 9) existierten im rechten Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1).

Für die Fälle I 5-7 und 9 waren im linken Ventrikel keine Nekrosen zu finden, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug + 1.

Lediglich im Fall I 13 ließen sich auch im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen abbilden, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) war also 0.

In vier Fällen (I 11, 12, 14 und 15; Tab. 9) ließen sich weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen feststellen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) war 0.

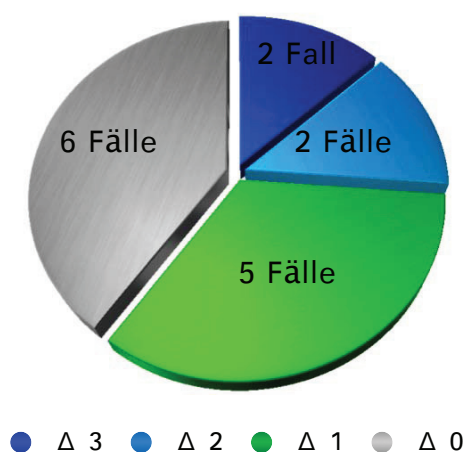


Abb. 6: Ausprägung der Differenzgrade der Nekrosen der Studiengruppe Opioid-Intoxikation unter Fibronektin (Δ Fibronektin)

3.4.2 Die Studiengruppe Opioid-Intoxikation gefärbt mit Anti-C_{5b-9}

In allen Fällen der Studiengruppe Opioid-Intoxikation (I 1-15; Tab. 9) ließen sich bei der Färbung mittels des Antikörpers Anti-C_{5b-9} weder im

rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen erkennen. Der Differenzgrad der Nekrosen (ΔC_{5b-9}) betrug für alle Fälle 0.

Tab. 9 : Ergebnisse der Studiengruppe Opioid-Intoxikation

ID	RV Fibronektin	RV C _{5b-9}	LV Fibronektin	LV C _{5b-9}	Δ Fibronektin	Δ C _{5b-9}
I 1	3	0	0	0	3	0
I 2	3	0	0	0	3	0
I 3	3	0	1	0	2	0
I 4	2	0	0	0	2	0
I 5	1	0	0	0	1	0
I 6	1	0	0	0	1	0
I 7	1	0	0	0	1	0
I 8	2	0	1	0	1	0
I 9	1	0	0	0	1	0
I 10	2	0	2	0	0	0
I 11	0	0	0	0	0	0
I 12	0	0	0	0	0	0
I 13	1	0	1	0	0	0
I 14	0	0	0	0	0	0
I 15	0	0	0	0	0	0

3.5 Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation

Die Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation beinhaltete 15 Fälle (4 Frauen, 11 Männer) im Alter von 2 Monaten bis 55 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 36 Jahre.

Als Todesursache sind unterschiedliche Diagnosen (Myokardinfarkt, SIDS, Erhängen, plötzlicher Herztod, rupturiertes Aortenaneurysma mit Herzbeutel-tamponade, Ertrinken, Verbluten) gestellt worden (Tab. 10).

Tab. 10: Übersicht der Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	Toxikologie
V 20	275/09	männlich	42	Erhängen	BAK/TOX negativ
V 21	266/09	weiblich	0,2	SIDS	BAK/TOX negativ
V 22	252/09	männlich	10	plötzlicher Herztod	BAK/TOX negativ
V 23	229/09	männlich	44	Erhängen	BAK/TOX negativ
V 24	228/09	männlich	46	rupturiertes Aortenaneurysma mit Herzbeutel-tamponade	BAK/TOX negativ
V 25	221/09	männlich	55	Myokardinfarkt	BAK/TOX negativ
V 26	173/09	männlich	41	Ertrinken	BAK/TOX negativ
V 27	347/08	männlich	31	plötzlicher Herztod	BAK/TOX negativ
V 28	326/08	weiblich	40	Myokardinfarkt	BAK/TOX negativ
V 29	239/08	männlich	27	Verbluten nach Stichverletzung der linken Lunge und der Vena cava inferior	BAK/TOX negativ
V 30	235/08	weiblich	47	Erhängen	BAK/TOX negativ

ID	LÖP	Geschlecht	Alter	Todesursache	Toxikologie
V 31	229/08	männlich	31	Verbluten nach Stichverletzung	BAK/TOX negativ
V 32	137/08	männlich	46	epileptischer Anfall	BAK/TOX negativ
V 33	103/08	weiblich	38	Strangulation/ atypisches Erhängen	BAK/TOX negativ
V 34	33/08	männlich	43	Myokardinfarkt	BAK/TOX negativ

Der Blutalkoholgehalt (BAK) lag in allen Fällen der Vergleichsgruppe bei 0‰, ebenso waren keine Spuren anderer Rauschmittel nachweisbar (Tab. 10 und 11).

Tab. 11: detaillierte Befunde der Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
V 20	nicht bekannt	stranguliert in JVA-Zelle aufgefunden, Abschiedsbrief	Strangmarke, Stauungsblutungen, Zwischenkammblutungen
V 21	nicht bekannt	leiblos im Bett aufgefunden	einzelne Punktblutungen subpleural und unter der Thymuskapsel
V 22	nicht bekannt	leiblos im Bett aufgefunden	doppeltes Totenflecksystem, Petechien, massives Hirn- und hämorrhagisches Lungenödem
V 23	Hepatitis C	stranguliert in der Zelle der JVA aufgefunden,	Zeichen des Erhängens: Strangmarke, Petechien
V 24	nicht bekannt	leiblos im Bett aufgefunden	disseziertes thorakales Aortenaneurysma mit Herzbeutelamponade

ERGEBNIS

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
V 25	nicht bekannt	leiblos in der Küche aufgefunden	frischer Myokardinfarkt, schwerste Koronarsklerose mit wandhaftendem Thrombus, Herzhypertrophie, infarktbedingte Wandperforation mit Herzbeutelamponade
V 26	Epilepsie	leiblos im Mittellandkanal treibend aufgefunden	Zeichen des Ertrinkens (hochgradiges Emphysema aquosum, Paltauf'sche Flecken), Treibverletzungen
V 27	nicht bekannt	leiblos bei der Arbeit aufgefunden	Zeichen des Schocks, Herzhypertrophie (550g)
V 28	nicht bekannt	leiblos in Wohnung aufgefunden	frischer Myokardinfarkt im Bereich des Herzwandaneurysmas nach altem Myokardinfarkt
V 29	nicht bekannt	Tod vor Haustür nach Stichverletzung und Reanimation	3 große Stichverletzungen mit Verletzungen der Lunge und Vena cava inferior sowie des Magens
V 30	Depressionen	erhängt im Keller aufgefunden	Zeichen des vitalen Erhängens, deutliches Stauungssyndrom, Zeichen des akuten Todes
V 31	nicht bekannt	Tod auf Straße nach Messerstecherei	11 Stichverletzungen mit vierfacher Eröffnung der Brusthöhle und Verletzungen von Lunge, Herz, Trachea, Ösophagus und nahezu kompletter Durchtrennung der Aorta
V 32	Prostatahyperplasie	leiblos in Wohnung aufgefunden	Zeichen der beginnenden späten Leichenveränderungen, Zungenbiss-Verletzung
V 33	Depression, Gallensteinleiden	erhängt zu Hause aufgefunden	Zeichen der Strangulation

ID	Vorerkrankung	Todesumstände	Sektions-Befund
V 34	Asthma	leblos auf dem Fußboden im Bad aufgefunden	frischer Myokardinfarkt

3.5.1 Die Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation gefärbt mit Anti-Fibronektin

In einem Fall (V 32; Tab. 12) ließen sich bei der Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin im rechten Ventrikel massive Nekrosen (Grad 3) erkennen. Im linken Ventrikel waren ebenso massive Nekrosen vorhanden, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug 0.

In acht Fällen (V 20, 26–28, 30, 31, 33 und 34; Tab. 12) zeigten sich im rechten Ventrikel Gruppennekrosen (Grad 2).

In den Fällen V 20, 26–28, 31 und 34 waren im linken Ventrikel ebenso Gruppennekrosen zu entdecken, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug 0.

Nur bei den Fällen V 30 und 33 ließen sich im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen finden, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) war + 1.

In einem Fall (V 22; Tab. 12) waren im rechten Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1) zu identifizieren, ebenso im linken Ventrikel (Grad 1); der Differenzgrad (Δ Fibronektin) ergab 0.

Und in fünf Fällen (V 21, 23–25 und 29; Tab. 12) waren weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen festzustellen, der Differenzgrad (Δ Fibronektin) betrug auch hier 0.

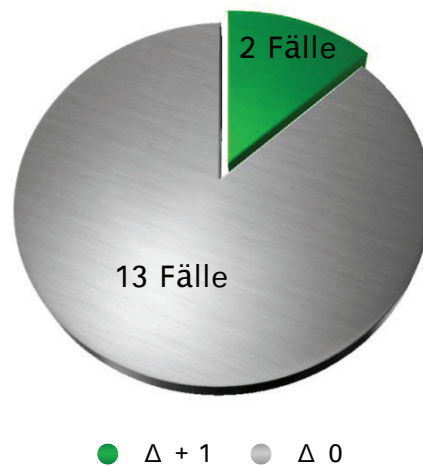


Abb. 7: Ausprägung der Differenzgrade der Nekrosen der Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation unter Fibronektin (Δ Fibronektin)

3.5.2 Die Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation gefärbt mit Anti-C_{5b-9}

Bei der Färbung mit dem Antikörper Anti-C_{5b-9} zeigten sich in der Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation (V 20–34; Tab. 12) weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen, der Differenzgrad der Nekrosen (Δ C_{5b-9}) war somit für alle Fälle 0.

Tab. 12: Ergebnisse der Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation

ID	RV Fibronektin	RV C _{5b-9}	LV Fibronektin	LV C _{5b-9}	Δ Fibronektin	Δ C _{5b-9}
V 20	2	0	2	0	0	0
V 21	0	0	0	0	0	0
V 22	1	0	1	0	0	0
V 23	0	0	0	0	0	0
V 24	0	0	0	0	0	0

ID	RV Fibronektin	RV C _{5b-9}	LV Fibronektin	LV C _{5b-9}	Δ Fibronektin	Δ C _{5b-9}
V 25	0	0	0	0	0	0
V 26	2	0	2	0	0	0
V 27	2	0	2	0	0	0
V 28	2	0	2	0	0	0
V 29	0	0	0	0	0	0
V 30	2	0	1	0	1	0
V 31	2	0	2	0	0	0
V 32	3	0	3	0	0	0
V 33	2	0	1	0	1	0
V 34	2	0	2	0	0	0

3.6 Statistische Auswertung der Studien- und Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation

Der Vergleich des Grades von Nekrosen im rechten Ventrikel zeigte eine signifikante vorwiegende ischämische Zerstörung in der Studiengruppe Opioid-Intoxikation bei der Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin ($p = 0,0032$).

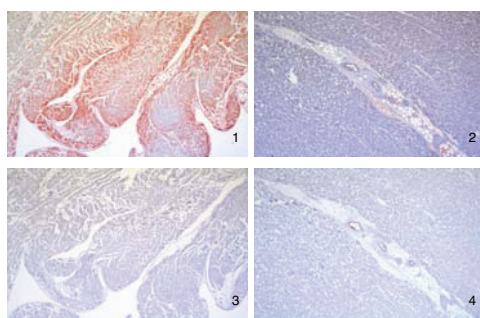
Der Vergleich des Grades von Nekrosen im linken Ventrikel zeigte eine vorwiegende Beteiligung dieses linken Ventrikels in der entsprechenden Vergleichsgruppe unter dem Antikörper Anti-Fibronektin. Auch hierfür waren die Ergebnisse statistisch signifikant ($p = 0,0039$).

Der Vergleich der Differenz des Grades von Nekrosen zwischen rechtem und linkem Ventrikel (Δ Fibronektin) in der Studiengruppe Opioid-Intoxikation sowie in der Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation ergab

einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Studien- und Vergleichsgruppe für den Antikörper Anti-Fibronectin ($p = 0,0037$).

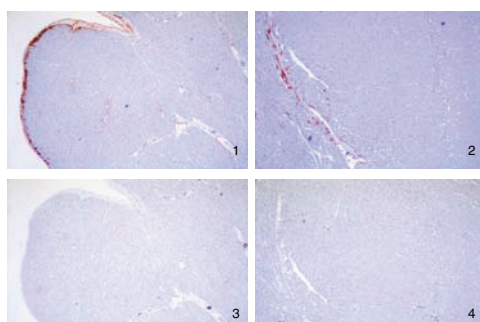
Für den Antikörper Anti-C_{5b-9} konnte in allen Vergleichen (Nekrosen rechter Ventrikel beider Gruppen, Nekrosen linker Ventrikel beider Gruppen, Differenz des Grades an Nekrosen zwischen rechtem und linkem Ventrikel in beiden Gruppen) kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$). Die Färbung mittels des Antikörpers Anti-C_{5b-9} war also nicht aussagekräftig.

3.7 Exemplarische Darstellung zweier Fälle



- 1) RV Fibronectin, Grad 3
- 2) LV Fibronectin, Grad 0
- 3) RV C_{5b-9}, Grad 0
- 4) LV C_{5b-9}, Grad 0

Abb. 4: Expression der Marker bei letaler Alkohol-Intoxikation (Fall A 1, Vergrößerung 40 fach)



- 1) RV Fibronectin, Grad 2
- 2) LV Fibronectin, Grad 2
- 3) RV C_{5b-9}, Grad 0
- 4) LV C_{5b-9}, Grad 0

Abb. 5: Expression der Marker im Fall von Erhängen (Fall V 1, Vergrößerung 40 fach)

4 DISKUSSION

4.1 Intoxikationen

4.1.1 Die Intoxikation als Todesursache bei der rechtsmedizinischen Untersuchung

Der Tod infolge einer akuten Intoxikation ist bei der rechtsmedizinischen Routinesektion aufgrund fehlender sicherer morphologischer Korrelate und nicht existenter verbindlicher Toxizitätswerte von Noxen wie Alkohol und Opioiden äußerst diffizil und mitunter eine Ausschlussdiagnose unter Berücksichtigung der Begleitumstände.

Die bei der Routinesektion im Falle einer Intoxikation erhobenen Befunde können einen Anfangsverdacht ergeben. So werden in der Sektion bei der Alkoholintoxikation unspezifische Befunde wie dunkelrotes, flüssiges Blut, eine Hyperämie des Gehirns, ein akutes Lungenödem, eine prall gefüllte Harnblase und nicht zuletzt eine Rechtsherzdilatation beschrieben (Huckenbeck u. Bonte 2003). Signifikant häufiger findet sich bei intoxikierten Todesopfern geronnenes Blut im Herzen sowie in den zentralen Gefäßen, welches unabhängig von der Liegedauer des Leichnams imponiert (Fracasso et al. 2007). Als sicherster – sofern diese Aussage getroffen werden kann – Anhaltspunkt für eine akute Alkoholintoxikation gilt in diesem Fall aber der starke alkoholisch-aromatische Geruch des Mageninhaltes und des Gehirns (Huckenbeck u. Bonte 2003).

4.1.2 Das Herzversagen bei Intoxikation

Ein akutes Rechtsherzversagen kann klinisch mittels des Anstiegs der Biomarker BNP (brain natriuretic peptide) und Troponin T nachgewiesen werden (Kinch u. Thomas 1994; Haddad et al. 2008; Meyer et al. 2008).

Im Falle eines Rechtsherzversagens imponiert klinisch lediglich echokardiographisch die rechtsventrikuläre Dilatation (Zwissler 2000), eine septale Verschiebung in Richtung des linken Ventrikels, eine

dilatationsbedingte Trikuspidalinsuffizienz sowie eine Vorhof- bzw. Vena cava-Erweiterung (Meyer et al. 2008).

In der postmortalen Diagnostik ist es ungleich schwerer, ein Rechtsherzversagen zu detektieren. Die pathologisch-morphologische Beschreibung des postmortal dilatierten Ventrikels besitzt eine eher geringe Aussagekraft im Hinblick auf eine definitive Diagnose (Iwadata et al. 2001; Ro et al. 2008).

Bislang war der Nachweis eines Rechtsherzversagens bei der Untersuchung eines Todesfalls aufgrund der aktuellen Datenlage allenfalls eine pathologisch-morphologische Beobachtung respektive eine Diagnose per exclusionem.

4.2 Immunhistochemische Untersuchungen bei Rechtsherzversagen

In neueren Publikationen konnte bereits ein isoliertes Rechtsherzversagen mittels immunhistochemischer Marker, Anti-Fibronektin und C_{5b-9}, dargestellt werden, um postmortal einen schweren rechtsventrikulären Schaden in Folge einer pulmonalen Hypertension und einem konsekutiven Rechtsherzversagen zu verifizieren (Fracasso et al. 2010, 2011a, b, c).

Im Jahre 2010/2011 untersuchte dazu eine Forschungsgruppe um Fracasso am rechtsmedizinischen Institut in Münster/Westfalen mittels der beschriebenen immunhistochemischen Marker Anti-Fibronektin und Anti-C_{5b-9} 26 Fälle von massiv ausgeprägten, makroskopisch sowie routinehistologisch gesicherten Lungenarterienthrombembolien. Es erfolgte eine Gegenüberstellung mit einer Vergleichsgruppe von ebenfalls 26 Sektionsfällen an variabler Ursache verstorbenen Obduzierten. Es folgte eine Studie zu Lungenfettembolien, in der 21 Fälle einer Lungenfettembolie (Grad 0-III) ebenfalls mit einer Gruppe von 21 an verschiedener Ursache verstorbenen Personen verglichen wurde. Es erfolgten im Verlauf noch Untersuchungen bei anderen Todesursachen, welche potentiell ein Rechtsherzversagen verursachen können, z.B. Kohlenmonoxidintoxikationen.

Der Vergleich der immunhistochemisch valide gewonnenen Daten zum Nekroseggrad im rechten und linken Ventrikelmyokard zeigte einen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Nekrosen im linken und rechten Myokard zwischen der Studien- und der Vergleichsgruppe. In der Studiengruppe zur Thrombembolie trat signifikant häufiger ein rechtsventrikulärer Myokardschaden auf, als dies in der Vergleichsgruppe der Fall war. Ebenso verhielt es sich in der Studiengruppe zur Lungenfettembolie, auch hier waren die Nekrosen im rechten signifikant stärker als im linken Ventrikel ausgeprägt.

In beiden Vergleichsgruppen kam es zwar ebenso zu rechtsventrikulären Nekrosen, nur waren diese nicht führend, d.h. in der Regel nicht stärker ausgeprägt als der linksventrikuläre Schaden. Eine Erklärung für die Existenz von Nekrosen im rechten Ventrikel bietet das sogenannte Rückwärtsversagen des Herzens.

Zur Verdeutlichung des Rückwärtsversagens sei exemplarisch der Fall V 9 (Tab. 4-6) aus der Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation genannt, hier kam es zu einem abgelaufenen linksventrikulären Infarkt (Anti-Fibronektin RV 2, Anti-Fibronektin LV 3). Es sind jedoch auch im rechten Myokard frische Nekrosen zu detektieren, da es aufgrund des infarktbedingtem Funktionsausfalls des linken Ventrikels zu einem Blutstau vor dem linken Ventrikel und damit über die Lunge zu einer Volumenbelastung des rechten Ventrikels mit konsekutiver Schädigung des rechten Ventrikelmyokards kommt.

Überwiegen also die Nekrosen im rechten Ventrikelmyokard, so ist von einem Rechtsherzversagen, ausgelöst durch eine Thrombembolie, eine Lungenfettembolie oder ähnliches, auszugehen (Fracasso et al. 2010, 2011a, b, c).

Die Untersuchung des rechtsventrikulären Nekroseggrades erfolgte differenziert und nachvollziehbar mittels des Parameters Delta (Δ). Zur Ermittlung des Δ -Wertes wurde in jedem einzelnen Fall der Grad der

Nekrosen (Grad 0 = keine Nekrosen bis Grad 3 = massive Nekrosen) im rechten wie im linken Ventrikelmyokard miteinander verglichen, genauer gesagt wurde der Grad der Nekrosen im linken Ventrikel vom Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel subtrahiert.

Im Falle einer akuten rechtsventrikulären Überlastung, wie zum Beispiel bei einer pulmonalen Hypertension, ist der Schaden des rechtsventrikulären Myokards größer als der des linken Ventrikels und der Parameter Δ wird positiv. Überwiegt der Nekroseggrad im linken Ventrikel, so wird der Parameter Δ negativ.

Es lässt sich also anhand des Δ -Wertes eine Aussage über ein primäres Rechts- oder ein primäres Linksherzversagen treffen. Ein positiver Δ -Wert steht für ein primäres Rechtsherzversagen, im Umkehrschluss wird ein primäres Linksherzversagen über einen negativen Δ -Wert angezeigt.

Um den beispielhaften Fall (V 9 der Vergleichsgruppe Alkohol-Intoxikation; Tab. 4-6) des Rückwärtsversagens des Herzens noch einmal aufzugreifen und den Δ -Wert zu illustrieren, sei darauf hingewiesen, dass der negative Δ -Anti-Fibronektinwert (- 1) hier als Parameter für das kausale Linksherzversagen steht. In diesem Fall waren in beiden Ventrikeln Nekrosen nachzuweisen, aber aufgrund der Pathophysiologie des linksventrikulären Infarktes waren die Schädigungen des linken Ventrikelmyokards sicherlich todesursächlich, die des rechten Myokards erfolgten konsekutiv.

4.3 Immunhistochemische Nachweismethode eines Rechtsherzversagens in Fällen von Alkohol- und Opioid-Intoxikationen

Es wurden für die Detektion von Nekrosen im links- wie rechtsventrikulären Ventrikelmyokard zwei verschiedene immunhisto-

chemische Marker gewählt, welche als sehr verlässlich gelten und in anderen Studien valide Ergebnisse erbrachten. Die eingesetzten immunhistochemischen Marker Anti-Fibronektin und Anti-Komplementfaktor-C_{5b-9} eignen sich gut, um ischämische Areale im Ventrikelmyokard nachzuweisen; desweiteren ist über die Ausprägung der immunhistochemischen Marker im Gewebe eine seitengetrennte vergleichende Bewertung möglich (Fracasso et al. 2010; 2011a, b, c). Es wurden zwei immunhistochemische Marker verwendet, da so die Validität der Ergebnisse erhöht werden kann (Campobasso et al. 2008).

In der rechtsmedizinischen Untersuchung sind diese zwei selektierten Marker aufgrund ihrer Merkmale hilfreich:

Zum einen besitzen die Antikörpermarker, vor allem der Antikörper Anti-Fibronektin, die Fähigkeit, ischämische Zellschäden deutlich eher, bevor sie bei der konventionellen HE-Färbung sichtbar werden, aufzuzeigen (Thomsen u. Held 1994, Campobasso et al. 2008), und zum anderen erweisen sich die Marker als relativ unempfindlich gegen Autolyse; zudem ist der Antikörper Anti-C_{5b-9} recht spezifisch für Zelluntergänge des Myokards (Brinkmann et al. 1993, Thomsen u. Held 1994; Ortmann et al. 2000).

Beide Antikörper, sowohl Anti-Fibronektin als auch Anti-C_{5b-9}, zeigen also eine gute Fähigkeit (Anti-C_{5b-9} eine hohe Spezifität, Anti-Fibronektin eine hohe Sensitivität), myokardiale Nekrosen zu detektieren (Brinkmann et al. 1993; Thomsen u. Held 1994 Ortmann et al. 2000). Die genannten immunhistochemischen Marker erlauben daher über ihre Verteilung und Expression im Myokard eine semiquantitative Auswertung.

Diese Methode ist nach den vorliegenden Daten geeignet, eine frische Myokardischämie nachzuweisen und eine Aussage hinsichtlich des

todesursächlichen respektive todesbegleitenden Pathomechanismus zu treffen und zu verifizieren.

4.3.1 Der Antikörper-Marker Anti-Fibronektin

Fibronektin ist ein relativ großes Glykoprotein, welches vor allem im Plasma und der extrazellulären Matrix vorkommt, so akkumuliert es auch in nekrotischen Myozyten. Während einer Ischämie tritt das überwiegend plasmaständige Fibronektin aus geschädigten Kapillaren aus und bindet intrazellulär in den geschädigten Myozyten an Aktin- und Mikrofilamentbestandteile (Campobasso et al. 2008).

Bereits ca. 10 Minuten nach einem entstandenen Zellschaden ist ein Nachweis dieses Schadens über das eingewanderte, opsonierende Fibronektin möglich (Ortmann et al. 2000). Im Falle eines Todesgeschehens kann Fibronektin aufgrund seiner frühen Detektierbarkeit bei nekrotischem Gewebe also bereits nach recht kurzer Agoniezeit aussagekräftig positiv werden.

Fibronektin dient in vivo als unspezifisches Opsonin, wo es die Bindung von Antigenen an Phagozyten erleichtert, intrazellulär kommt es z.B. in Thrombozyten bei entzündlichen oder wundheilungsbedingten lokalen Gewebsreaktionen vor. Vitalverletzungen, wie z.B. bei der Verletzung der Dermis, zeigen mit diesem Marker eine unmittelbare positive Reaktion (Ortmann et al. 2000).

4.3.2 Der Antikörper-Marker Anti-C_{5b-9}

Der Komplementfaktor C_{5b-9} ist ein Membranangriffskomplex, welcher durch die Ausbildung einer transmembralen Pore die Lyse einer Zelle initiiert (Bohana-Kashtan et al. 2004). Der Komplementfaktor lagert sich spezifisch an die Oberfläche nekrotischer Zellen und öffnet Poren an der Zelloberfläche (Edston u. Kawa 1995). Ein irreversibler Zellschaden kann mit dieser Methode schon nach etwa 30 Minuten, zum Beispiel im Myokard nach einer Okklusion einer Koronararterie, nachgewiesen werden (Kloner et al. 1974), sicher jedoch nach erst etwa einer Stunde

ischämischer Zeit (Ortmann et al. 2000). Eine Akkumulation des Komplementfaktors C_{5b-9} ist also wegweisend für ischämische Areale (Thomsen u. Held 1994; Edston et al. 1995).

Aufgrund seiner Unempfindlichkeit gegenüber Autolyse und der Fähigkeit, zwischen prä- und postmortalen myokardialen Zellschäden zu diskriminieren (Edston 1995), ist der Antikörpernachweis mit dem Biomarker Anti-C_{5b-9} ebenfalls geeignet, um eine ungefähre Einschätzung der Ischämiezeit des betroffenen Gewebes vorzunehmen.

4.4 Eigene Untersuchungsergebnisse

4.4.1 Ergebnisse der Studiengruppe Alkohol-Intoxikation

Anhand der durchgeführten Studie konnten in den 16 von 19 Fällen des Todes bei massiver Alkoholintoxikation und fehlenden Hinweisen auf eine anderweitige Todesursache mittels der Antikörper Anti-C_{5b-9} und Anti-Fibronektin frische rechtsventrikuläre Myokardschäden nachgewiesen werden, in den meisten Fällen waren die rechtsventrikulären Nekroseschäden erheblich stärker ausgeprägt, d.h. der Parameter Δ -Anti-Fibronektin war positiv.

4.4.2 Statistische Betrachtung der Ergebnisse zur Untersuchung bei Alkohol-Intoxikation

In der Studiengruppe Alkohol, gefärbt mit dem Antikörper Anti-Fibronektin, waren die Nekrosen signifikant häufiger im rechten Ventrikel vorhanden als im linken Ventrikel. Das bedeutet, dass hier eine überwiegende Zerstörung des rechtsventrikulären Myokards vorlag, was als Zeichen eines führenden Rechtsherzversagens anzusehen ist.

In der Vergleichsgruppe Alkohol war im Bezug auf die Nekrosen eine signifikant vorwiegende Beteiligung des linken Ventrikels zu erkennen. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass in der Vergleichsgruppe die

linksventrikuläre Schädigung überwog; die Schädigung des rechten Herzens war hier nicht ausschlaggebend im Todesgeschehen.

Dagegen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Studien- und Vergleichsgruppe Alkohol, gefärbt mit dem Antikörper Anti-C_{5b-9}, festgestellt werden. Die Färbung mittels dieses Antikörpers ist somit nicht aussagekräftig.

Die Ergebnisse der Differenzbildung der Nekrosen der Färbung mittels Fibronectin (Δ Fibronectin) zeigten sich statistisch signifikant, was bedeutet, dass ein erheblicher Unterschied zwischen den Ergebnissen der Studien- und Vergleichsgruppe Alkohol bestand, sodass hier nicht ein zufälliger, sondern ein im Hinblick auf die Fragestellung aussagekräftiger Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorliegt.

Die Differenzbewertung der Färbung mit dem Antikörper Anti-C_{5b-9} (Δ C_{5b-9}) ist dagegen nicht aussagekräftig.

Der Wert Δ -Anti-Fibronectin zeigt im Gegensatz zu der Färbung mit dem Antikörper Anti-C_{5b-9} sehr anschaulich in allen Ergebnissen eine statistische Signifikanz, so dass die Auswertung der Ergebnisse sich im folgenden auf die Färbung mittels des Antikörpers Anti-Fibronectin und die gewonnenen Werte Δ -Anti-Fibronectin beschränkt.

4.4.3 Detaillierte Betrachtung der Ergebnisse zur Untersuchung bei Alkohol-Intoxikation

Betrachtet man die 19 Fälle aus der Gruppe der Alkoholintoxikation, so zeigt sich beim Vergleich des Grades der Nekrosen des rechten Ventrikels mit dem Grad der Nekrosen des linken Ventrikels eine überwiegende Affektion des rechten Herzens. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis ergab

die Auswertung der 19 Fälle der Studiengruppe einen Nachweis überwiegender linksventrikulärer Myokardnekrosen.

Gruppe Delta + 3

In einem der Fälle (ID A 1; Tab. 1-3) existierte ein Δ -Fibronektin-Wert von + 3 (Δ = Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel - Grad der Nekrosen im linken Ventrikel), es zeigten sich also ausschließlich Nekrosen im rechten Ventrikel. In diesem Fall darf von einem Herzversagen infolge einer massiven rechtsventrikulären Überlastung als Todesursache ausgegangen werden, da hier der ischämische Schaden im rechten Ventrikel im Gegensatz zu dem im linken Ventrikel isoliert vorhanden war.

Im exemplarisch dargestellten Fall A 1 (Tab. 1-3) kann man anhand der immunhistochemischen Untersuchungen feststellen, dass im rechten Ventrikel ein isolierter myokardialer Nekroseschaden vorherrschte. Ferner ist die Schlussfolgerung, dass der Körper nicht in der Lage war, die auf diese Intoxikation folgende übermäßige Belastung des rechten Ventrikels unter den bestehenden Vorerkrankungen (chronischer Alkoholabusus, Leberzirrhose, chronische Bronchitis, Lungenemphysem) der 61 Jahre alt gewordenen Frau zu tolerieren. In diesem Fall ist, trotz der - bezogen auf die anderen Fälle dieser Studiengruppe - vergleichsweise niedrigen Alkoholkonzentration von 3,05%, das Versagen des rechten Herzens als Folge der Intoxikation sehr wahrscheinlich verantwortlich für den Tod der Frau.

Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Vergleichsgruppe kein positiver Δ - + 3 - Wert (Tab. 6).

Gruppe Delta + 2

In 6 von 19 Fällen ist in der Studiengruppe zur Alkoholintoxikation ein Δ -Fibronektin-Wert von + 2 nachgewiesen worden. In den vorliegenden sechs Fällen konnte man konstatieren, dass die vermehrte Belastung des rechten Ventrikels mit konsekutiver Ausbildung von morphologisch nachweisbaren Nekrosen in der todesursächlichen Pathophysiologie eine

große Rolle gespielt haben dürfte. Nicht unerwähnt und vor allem nicht unberücksichtigt dürfen bei derlei Überlegungen die Co-Morbiditäten der Personen bleiben: aufgrund der multiplen (z.T. alkohol-abusus-bedingten) organischen Veränderungen, ist das Herz offensichtlich nicht in der Lage gewesen, ausreichende Kompensationsmechanismen für eine hier angenommene pulmonale Drucksteigerung anzubieten, so dass man auch in diesen Fällen von einem Δ -Fibronektin-Wert von + 2 von einer signifikanten Schädigung des rechten Ventrikels sprechen darf, welche in der Folge einen kausalen Faktor im todesursächlichen Pathomechanismus darstellt.

Betrachtet man hier zum Beispiel den Fall A 7 (Tab. 1-3), so war die pulmonalarterielle Drucksteigerung bei einer Alkoholkonzentration von 3,5‰ bei den vorbestehenden Co-Morbiditäten (Lungenemphysem, COPD, Hypertonie und eine Steatosis Hepatis Grad II) sicherlich ein wichtiger Bestandteil im Todesgeschehen.

Gruppe Delta + 1

In 8 der 19 untersuchten Fälle betrug der Δ -Anti-Fibronektin Wert + 1 und zeigt damit ein verstärktes Vorkommen von nekrotischen Arealen im rechten Ventrikel. Über die Gründe für einen nicht so stark ausgeprägten Unterschied der Nekroseareale kann, auch vor dem Hintergrund der vorhandenen hohen Alkoholwerte, wie z.B. im Falle A 8 (Tab. 1-3) von 5,12‰, diskutiert werden. Zum einen ist über die Alkoholgewöhnung und individuellen Unterschiede in der Alkoholwirkung schon geschrieben worden, zum anderen waren im rechten Ventrikel durchaus Gruppennekrosen (Grad 2), detektiert mit dem Antikörper Anti-Fibronektin, vorhanden. In diesem Falle wurden aber im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1) mittels desselben Antikörpers detektiert. Dies führte dazu, dass folgerichtig der Δ -Anti-Fibronektin Wert als + 1 ausgewiesen wurde. Ebenso verhält es sich mit dem Fall A 12 (Tab. 1-3), bei dem massive rechtsventrikuläre Nekrosen (Grad 3) nachgewiesen werden konnten. Die linksventrikulär ausgeprägten Gruppennekrosen

(Grad 2) führten bei Ermittlung zu einem Δ -Anti-Fibronektin Wert von + 1, obwohl eine massive, wenn auch nicht isolierte, Schädigung des rechtsventrikulären Myokards vorlag.

In weiteren drei Fällen (A 11; 14; 15 in Tab. 1-3) konnten isolierte rechtsventrikuläre Einzelzellnekrosen des Myokards (Grad 1) nachgewiesen werden. Im linksventrikulären Myokard kam es zu keinem Nachweis einer Nekrose. Somit beträgt der Δ -Anti-Fibronektin Wert + 1.

In den Fällen eines Δ -Anti-Fibronektin Wertes von + 1 könnten neben den schon erwähnten Gründen auch konkurrierende Todesursachen eine Rolle gespielt haben.

Gruppe Delta 0

In 4 der 19 untersuchten Fälle betrug der Δ -Anti-Fibronektin Wert 0 und zeigte damit kein nachweisbares Vorkommen von überwiegenden nekrotischen Arealen in den Ventrikeln.

Dies kann verschiedene Ursachen haben: nimmt man hier den Fall A 16 (Tab. 1-3) mit einem Δ -Anti-Fibronektin Wert von 0 und betrachtet gleichzeitig das Vorhandensein von Gruppenzellnekrosen (Grad 2) in beiden untersuchten Ventrikeln, so kann man zu dem Ergebnis kommen, dass hier entweder das entsprechend stärker geschädigte Areal im rechten Ventrikel nicht angefärbt wurde oder aber der Grund in der schweren Vorschädigung des Herzens in Form einer erheblichen linksbetonten Herzhypertrophie zu suchen ist.

In den übrigen drei Fällen, in denen ein Δ -Anti-Fibronektin Wert von 0 konstatiert wurde, konnten immunhistochemisch keinerlei Nekroseareale nachgewiesen werden. Auch hier können verschiedene Ursachen in Betracht gezogen werden: zum einen ist es denkbar, dass die immunhistochemische Markierung der Präparate fehlgeschlagen ist. Zum anderen, dass ein rapide abgelaufenes Organversagen die Ausprägung von Nekrosen nicht zuließ. Die Tatsache, dass es erst nach ca. 10 Minuten zu einem positiven Anschlag des Antikörpers Anti-Fibronektin kommt (Ortmann et al. 2000), untermauert derlei Überlegungen.

Unterstellt man hier ein Todesgeschehen, welches innerhalb einer Zeitspanne von unter 10 Minuten zum Tod geführt hat, so erklärt dieser Umstand die fehlende Positivität beim Marker Anti-Fibronektin.

Gruppe negatives Delta

Der Fall eines negativen Δ -Anti-Fibronektin Wertes trat in der Studiengruppe nicht auf, ein dominierendes Versagen des linken Ventrikels mit der Ausbildung überwiegender Nekrosen im linksventrikulären Myokard konnte nicht beobachtet werden.

In der Routinehistologie ist ein früher/beginnender Myokardschaden bei alkoholintoxikierten Obduktionsfällen nicht nachweisbar (Kapustin 1982) und bleibt so häufig unentdeckt.

Leider kann die Bestimmung der Alkoholkonzentration, selbst in den Fällen, in welchen eine abnorm erhöhte Alkoholkonzentration im Blut nachgewiesen wurde, keine verlässliche Aussage über die Tödlichkeit der Intoxikation treffen (Widmark 1933; Mallach u. Röseler 1962). Für eine definitive Aussage ist die Variabilität, was Gewöhnung und Toleranz im Hinblick auf Alkohol im menschlichen Körper angeht, viel zu groß (Lutz 2003).

Diese Tatsache spiegelt sich ebenso in dieser Untersuchung wider, wo im Rahmen der vorliegenden Daten kein Zusammenhang zwischen dem Nekrosegrad im rechten Ventrikel und der Alkoholkonzentration im Blut der obduzierten Fälle nachgewiesen werden konnte (Tab. 1 und 3).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zur Alkoholintoxikation deuten aber auf eine signifikante rechtsventrikuläre Myokardschädigung in einigen Fällen einer tödlichen Alkoholvergiftung, ähnlich des rechtsventrikulären Schadens embolischer Ereignissen der Lunge unterschiedlicher Genese, hin (Fracasso et al. 2010, 2011a).

Mit den gewählten antikörperbasierten Nachweisverfahren konnten somit in den meisten Fällen einer letalen Alkoholintoxikation überwiegende/isolierte rechtsventrikuläre Nekrosen detektiert werden.

Die Beobachtung der im Vergleich zu den Ergebnissen der vorgenannten Studien von Fracasso et al. geringeren Anzahl von $\Delta - + 3$ -Fibronektin-Werten und $\Delta - + 2$ -Fibronektin-Werten lässt sich also durch folgenden Umstand erklären: bei einer mechanischen Verlegung von Lungengefäßen kommt es zu einer vollständigen Okklusion des Gefäßes mit konsekutiver Drucksteigerung (Goldhaber et al. 1999; Torbicki et al. 2000). Bei der alkoholinduzierten Drucksteigerung in den Lungengefäßen tritt jedoch nicht eine vollständige Okklusion derselbigen auf, sondern es kommt unter anderem zu einer hypoxiebedingten Vasokonstriktion mit oft deutlich milderer pulmonaler Drucksteigerung (von Euler u. Liljestrand 1946; Zwissler 2000; Cecconi et al. 2006). Ein Zusammenhang zwischen Alkoholaufnahme ins Blutgefäßsystem und einer pulmonalarteriellen ethanolinduzierten Drucksteigerung ist häufig beschrieben worden (Doeckel et al. 1978; Kettunen et al. 1983).

Die bei einer Intoxikation mit Alkohol eintretende Rechtsherzüberlastung scheint somit nicht so stark ausgeprägt zu sein wie beispielsweise bei einem embolischen Ereignis in den Gefäßen der Lunge.

Dennoch imponieren die Ergebnisse dieser Untersuchung statistisch signifikant: eine schwere Intoxikation mit Alkohol kann demzufolge offenbar durchaus zu überwiegenden, respektive isolierten Nekrosen im rechtsventrikulären Myokard führen. Der Tod durch eine Alkoholintoxikation kann über ein schweres Rechtsherzversagen eintreten.

4.4.4 Ergebnisse der Studiengruppe Opioid-Intoxikation

Es wurden 15 Fälle von Opioidintoxikationen hinsichtlich der Ausprägung von ischämischen Zerstörungen in beiden Ventrikeln untersucht.

Anhand der durchgeführten Studie konnten in den 11 von 15 Fällen des Todes bei Opioidintoxikation und fehlenden Hinweisen auf eine anderweitige Todesursache mittels der Antikörper Anti-C_{5b-9} und Anti-Fibronektin frische rechtsventrikuläre Myokardschäden nachgewiesen werden, in den meisten Fällen waren rechtsventrikuläre Nekroseschäden stärker ausgeprägt, d.h. der Parameter Δ -Anti-Fibronektin war positiv.

4.4.5 Statistische Betrachtung der Ergebnisse zur Untersuchung bei Opioid-Intoxikation

Es waren in beiden Ventrikeln, gefärbt mittels des Antikörpers Anti-Fibronektin, frische Myokardnekrosen nachweisbar; hier zeigte sich in 9 von 15 untersuchten Fällen einer letalen Opioidintoxikation bei dem Vergleich des Grades von Nekrosen im rechten und linken Ventrikel eine vorwiegende ischämische Zerstörung des rechten Ventrikelmyokards.

In der Studiengruppe Opioid-Intoxikation, gefärbt mit dem Antikörper Anti-Fibronektin, war der rechte Ventrikel also signifikant stärker von ischämischen Veränderungen betroffen. Hier darf von einem führenden Versagen des rechten Ventrikels gesprochen werden.

In der Vergleichsgruppe Opioid-Intoxikation, gefärbt mit dem Antikörper Anti-Fibronektin, überwogen – ebenfalls signifikant – die ischämischen Zerstörungen im linken Ventrikel. Es lag also ein führendes Linksherzversagen vor.

Auch bei dem Differenzgrad zwischen beiden Ventrikeln war die Ausprägung in Studien- und Vergleichsgruppe, gefärbt mit dem Antikörper Anti-Fibronektin, signifikant unterschiedlich. Die Werte stellten

also keine zufällige Beobachtung dar, sondern waren aussagekräftig unterschiedlich.

Wie bei der Evaluation des Grades der Nekrose im rechten Ventrikel zeigte sich auch bei der Evaluation des Grades der Nekrose im linken Ventrikel kein statistisch signifikanter Unterschied gefärbt mit dem Antikörper Anti-C_{5b-9}.

Diese Tatsache bedingt, dass im folgenden das Augenmerk auf die Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin, insbesondere auf den Wert Δ -Anti-Fibronektin, gelegt wird.

4.4.6 Detaillierte Betrachtung der Ergebnisse zur Untersuchung bei Opioid-Intoxikation

Bei differenzierter Betrachtung der Gruppe mit 15 Fällen einer Opioidintoxikation zeigt ein Vergleich des Grades der Nekrosen des rechten Ventrikels mit dem Grad der Nekrosen des linken Ventrikels eine überwiegende Beteiligung des rechten Herzens an.

Gruppe Delta + 3

In zwei Fällen war ein Δ -Anti-Fibronektin Wert von + 3 (Δ = Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel - Grad der Nekrosen im linken Ventrikel)

zu beobachten, also der ischämische Schaden war isoliert im rechten Ventrikel ausgeprägt.

Im exemplarischen Fall I 2 (20 Jahre/männlich; Tab. 7; 8; 9) lag die Konzentration an Methadon im Blut der Person bei abnorm hohen Werten (3300 ng/g). Zu möglichen Vorerkrankungen war, bis auf einen einige Jahre bestehenden chronischen Betäubungsmittel-Abusus, nichts bekannt. Während der Sektion wurden Spuren des mehrjährigen

Betäubungsmittel-Missbrauches in Form von Narbenstraßen an beiden Unterarmen dokumentiert. Im vorliegenden Fall darf eine massiv gesteigerte Rechtsherzbelastung mit konsekutiver Ausbildung von isolierten rechtsventrikulären Myokardnekrosen infolge der Myokardischämie als führende pathologische Komponente im Todesgeschehen unterstellt werden.

Gruppe Delta + 2

In zwei Fällen betrug der Δ -Anti-Fibronektin Wert + 2; das heißt, es kam in diesen Fällen einer Opioid-Intoxikation zur Ausprägung überwiegend im rechten Ventrikel lokalisierter Gruppenzellnekrosen, welche als relevantes Indiz für eine rechtsventrikuläre Überlastung und deren maßgeblicher Beteiligung bei der todesursächlichen Pathophysiologie gewertet werden dürfen.

Betrachtet man beispielsweise den Fall I 3 (Tab. 7–9) eines 38 Jahre alt gewordenen Mannes (Gesamtmorphingehalt: 513 ng/g), so kann man hier von einer der akuten Intoxikation folgenden, schweren Rechtsherzüberlastung ausgehen. Die dokumentierten Befunde der akuten Intoxikation mit Ausbildung eines hämorrhagischen Lungenödems und der zusätzlich histologisch gesicherten akuten Bronchitis lassen in diesem Fall wenig Zweifel am Rechtsherzversagen aufgrund einer pulmonalarteriellen Drucksteigerung unter der akuten Intoxikation.

Gruppe Delta + 1

In 5 der 15 untersuchten Fälle betrug der Δ -Anti-Fibronektin Wert + 1 und zeigte damit ein mäßig überwiegendes Vorkommen von nekrotischen Arealen im rechten Ventrikel an. Über die Gründe für einen nicht so stark ausgeprägten Unterschied im Vergleich der Nekroseareale kann diskutiert werden. Zum einen lag in drei Fällen eine Methadon-Intoxikation und in zwei Fällen eine Mischintoxikation mit Kokain und Diazepam vor. Diese Fälle haben aufgrund der niedrigen Substanzmengen von Kokain und

Diazepam, die laut toxikologischem Gutachten unterhalb der Wirkspiegel waren, dennoch Eingang in die Studie gefunden. In diesen Fällen konnte jedoch eine Verzerrung der Ergebnisse nicht sicher ausgeschlossen werden. Es könnte zu anderen pathophysiologischen Mechanismen im Todesgeschehen gekommen sein, als man es bei einer reinen Opioid-Intoxikation erwartet hätte. Eventuell führte die Intoxikation mit Methadon und/oder Mischintoxikationen noch über einen anderen Pathomechanismus zum Tod. Vielleicht gab es aber noch andere, nach derzeitigem Kenntnisstand nicht ersichtliche konkurrierende Pathophysiologien, welche zum Tod geführt hatten.

Gruppe Delta 0

In 6 der 15 untersuchten Fälle betrug der Δ -Anti-Fibronektin Wert 0 und zeigte damit kein Auftreten von in einem Ventrikel überwiegenden nekrotischen Arealen. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Betrachtet man hier den Fall I 13 (Tab. 7-9) mit einem Δ -Anti-Fibronektin Wert von 0, so ließen sich in beiden Ventrikeln Einzelzellnekrosen (Grad 1) erkennen. Die immunhistochemische Färbung scheint also gelungen zu sein. Es existierte jedoch kein Befund bei der Sektion, welcher den todesursächlichen Pathomechanismus suffizient erklären könnte. Nachweisbar waren u. a. ein hämorrhagisches Lungenödem und Spuren eines intravenösen Drogenkonsums, wie es bei einer akuten Intoxikation bei einem Methadon-Wert von 2051 ng/g zu erwarten war. Es konnte hier lediglich konstatiert werden, dass in diesem Fall kein vorwiegendes todesursächliches rechtsventrikuläres Pumpversagen vorgelegen hat. Die Aussage über einen zugrunde liegenden todesursächlichen Pathomechanismus bleibt jedoch spekulativ. In Betracht zu ziehen ist ebenfalls, dass die bei der Sektion entnommene Gewebeprobe möglicherweise nicht repräsentativ für das gesamte Myokard war.

In den übrigen fünf Fällen, in denen ein Δ -Anti-Fibronektin Wert von 0 konstatiert werden musste, kam es zu gar keinem immunhistochemischen

Nachweis von Nekrosearealen. Auch hier könnten verschiedene Ursachen vorliegen. Zum einen wäre es denkbar, dass die immunhistochemische Markierung der Präparate fehlgeschlagen ist, zum anderen ist zu bedenken, dass der Antikörper Anti-Fibronektin erst nach ca. 10 Minuten Agoniezeit zuverlässig positiv reagiert (Ortmann et al. 2000). Unterstellt man hier ein Todesgeschehen mit einer Agoniezeit von unterhalb von 10 Minuten, so erklärt dieser Umstand die fehlende Positivität bezüglich des Markers Anti-Fibronektin und schließt ein kausales Herzversagen nicht aus.

Möglich wäre aber auch hier eine fehlende Repräsentativität der entnommenen Gewebeproben aufgrund zu geringer Probenzahl und dem möglicherweise daraus folgenden fehlenden Nachweis doch existenter Nekrosen.

Gruppe negatives Delta

Der Fall eines negativen Wertes für Δ -Anti-Fibronektin trat in der Studienpopulation nicht auf, ein führendes Linksherzversagen mit Ausbildung detektierbarer überwiegender Nekrosen im linksventrikulären Myokard konnte somit nicht beobachtet werden.

Für eine definitive Aussage, ab wann eine Konzentration von Opioiden im menschlichen Körper zum Tode führt, ist die Variabilität im Hinblick die Toleranzentwicklung des Menschen gegenüber diesen Noxen bei gewohnheitsmäßigem Konsum – ähnlich wie bei dem Konsum von Alkohol – zu groß (Auerbach 1896; Darke u. Zador 1996; Staub et al. 1990; Druid u. Holmgren 1998). Bei der Sektion ist daher der Tod durch eine „Überdosis“ von Opioiden morphologisch nur schwer nachzuvollziehen, Verdachtsmomente liefern hier frische Einstichspuren. Deren Fehlen bei der Begutachtung des Leichnams schließt hier die Diagnose allerdings nicht aus (Staub et al. 1990).

Diese vielfach beschriebene Variabilität ist auch in dieser Untersuchung von Opioidintoxikationen präsent gewesen: es konnte kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Nekrosen in den Ventrikeln und der Opioid-Konzentration im Blut der obduzierten Fälle festgestellt werden.

Jedoch war es anhand dieser Untersuchungen möglich, aufzuzeigen, dass eine Intoxikation mit Opioiden überwiegende oder sogar isolierte rechtsventrikuläre Nekrosen nach sich ziehen kann. In den Fällen mit isolierten respektive deutlich überwiegenden Nekrosen im Bereich des rechten Ventrikels darf von einem Rechtsherzversagen als Todesursache bei einer akuten Opioidintoxikation ausgegangen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zum Tod durch Opioidintoxikationen sind jedoch nicht durchgängig anhand rechtsventrikulärer Nekrosen zu erklären: in 4 von 15 Fällen ist gar kein ventrikulärer Myokardschaden zu identifizieren – weder im rechten noch im linken Ventrikel.

Die gesamte Betrachtung der Untersuchung erlaubt jedoch die Feststellung einer eindeutigen Tendenz: in immerhin 9 von 15 Fällen ließen sich vorwiegende Nekrosen im rechten Ventrikel darstellen, was sich angesichts des – bedingt durch einen anderen Pathomechanismus als den der vollständigen Okklusion von Gefäßen der Lunge – nicht so fulminanten Geschehens plausibel und folgerichtig erklären lässt.

Ähnlich einer Intoxikation mit Alkohol kommt es auch bei einer Intoxikation mit Opioiden unter anderem zu einer hypoxiebedingten Vasokonstriktion mit oft milderer pulmonalerterieller Drucksteigerung als es bei einer vollständigen Okklusion von Gefäßen der Lunge der Fall ist. (von Euler u. Liljestrand 1946; Zwissler 2000, Cecconi et al. 2006). Dennoch belegen die Ergebnisse dieser Studie zur Opioid-Intoxikation, dass eine akute Intoxikation mit Opioiden zu einer akuten Rechtsherzüberlastung und in einigen Fällen zu einer konsekutiven

Ischämie des rechtsventrikulären Myokards führen kann, was anhand der Nekroseverteilung in beiden Ventrikeln respektive am positiven Δ -Wert zu erkennen ist.

Die oftmals beschriebene pulmonalarterielle Drucksteigerung variabler Pathogenese unter dem Einfluss von Opioiden könnte somit über eine, der pulmonalarteriellen Drucksteigerung folgende, schwere Rechtsherzbelastung Schäden am rechten Ventrikelmyokard verursachen, welche als todesursächlich angesehen werden können.

4.5 Resümee

In beiden Ventrikeln ließen sich mittels eines Antikörper-Färbeverfahrens frische Myokardnekrosen detektieren, ein überwiegender Schaden im rechten Ventrikel war hier jedoch signifikant häufiger im Falle einer Alkohol- oder Opioidintoxikation festzustellen.

Mit anderen Worten: sowohl bei letalen Alkoholintoxikationen als auch bei letalen Opioidintoxikationen war in vielen Fällen eine überwiegende Beteiligung des rechten Ventrikels nachzuweisen, in einigen Fällen darf sogar eine todesursächliche rechtsventrikuläre Myokardischämie infolge der Intoxikation angenommen werden.

Dieses Ergebnis stimmt damit mit einer großen Anzahl von Publikationen überein, die eine pulmonalarterielle Drucksteigerung im Falle von Intoxikationen beschreiben (Dixon 1907; Doeckel et al. 1978; Kettunen et al. 1983).

Die durchgeführten Untersuchungen mit einer Populationsgröße von $n=19$ bei der letalen Alkoholintoxikation und $n=15$ bei der letalen Opioidintoxikation erlauben aber keine definitive Aussage, inwiefern die Rechtsherzüberlastung bei der Todesursachenfindung in Fällen einer Intoxikation (durch Alkohol oder Opioide) maßgeblich erscheint.

Eine größere Studienpopulation wäre daher wünschenswert, um stärker herauszuarbeiten, wie ausgeprägt eine Intoxikation über eine pulmonale Drucksteigerung oder andere Pathophysiologien zu isolierten respektive deutlich überwiegenden rechtsventrikulären Myokarddefekten und somit eventuell zum Rechtsherzversagen führen kann.

Die vergleichsweise geringe Studienpopulation ist durch die Tatsache zu erklären, dass eine Verzerrung durch eine Mischintoxikation und/oder Erkrankungen, welche erwiesenermaßen ein Rechtsherzversagen (z.B. ein embolischer Verschuß der Lungengefäße) auszulösen vermögen, weitestgehend minimiert werden sollte. Es fanden auch einige Fälle einer Mischintoxikation Eingang in die Studie. Dies ist der einerseits hohen Rate der Mischkonsumenten und andererseits der geringen Zahl der Opioidintoxikationsopfer im Einzugsgebiet der Rechtsmedizin Münster geschuldet. Beachtung fanden Fälle einer Mischintoxikation aber nur, sofern das toxikologische Gutachten eine Konzentration der Stoffe unterhalb der Wirksamkeit ausdrücklich nachwies. Ebenso haben aufgrund von Ausschlusskriterien, wie einer hohen Alkoholkonzentration in der Gruppe Opioid-Intoxikation oder Drogenkonsum in der Gruppe der Alkohol-Intoxikation sowie die Existenz von Erkrankungen, die ebenfalls ein akutes Rechtsherzversagen auszulösen vermögen, diese Fälle keinen Eingang in die Studie gefunden. Dies waren Umstände, welche die Größe der Studiengruppen erheblich verringerten.

Die überwiegend retrospektive Studienausrichtung war unter anderem durch die Tatsache bedingt, dass für eine rein prospektive Studienausrichtung sicherlich ein weitaus längerer Untersuchungszeitraum benötigt worden wäre und daher eine institutsgebundene Studiendurchführung mit der Akquisition von ausreichend Intoxikationsfällen nicht durchführbar schien.

Vor allem die Tatsache, dass von staatsanwaltlicher Seite sehr selten – aufgrund unwahrscheinlichen Fremdverschuldens und/oder bei Intoxikationsfällen mit erkennbarer suizidaler Motivation – eine Sektion offensichtlich intoxikierter Personen in Auftrag gegeben wird, bedingte

eine zu geringe Fallzahl und erlaubte keine systematische Musterung für eine groß angelegte rein prospektive Studie.

Das Phänomen der fehlenden Signifikanz bei der Aufdeckung von Nekrosen bei der Anfärbung mittels des zweiten verwendeten Antikörpers, Anti-C_{5b-9}, ist wahrscheinlich in seiner Reaktionszeit zu suchen. Ein irreversibler Zellschaden kann bei der Verwendung des Antikörpers Anti-C_{5b-9} frühestens etwa 30 Minuten nach Auftreten einer absoluten Ischämie nachgewiesen werden (Kloner et al. 1974), sicher sogar erst nach etwa 45 Minuten bis zu einer Stunde (Ortmann et al. 2000).

Im Umkehrschluss zeugt die Anfärbbarkeit der Nekrosen nur mittels des Antikörpers Anti-Fibronektin, welcher dafür bekannt ist, schon sehr früh (nach etwa 10 Minuten absoluter Ischämiedauer) ein positives Ergebnis zu erbringen (Ortmann et al. 2000), von der Rasanz des Rechtsherzversagens. Diese rasche Entwicklung vom Auftreten erster Symptome bis hin zum Tod ist klinisch hinreichend beschrieben worden (Iwadata et al. 2003) und erfährt hier durch den Nachweis von Nekrosen nur mittels eines schnell anschlagenden Markers (Anti-Fibronektin) ein morphologisches Korrelat.

4.6 Ausblick

Eine größere, prospektiv angelegte Studie wäre sicherlich durch den Zusammenschluss mehrerer rechtsmedizinischen Institute in der BRD wünschenswert. Eine so genannte Multi-Center Studie wäre dazu geeignet, eine Studienpopulationsgröße und auch -qualität, insbesondere im Hinblick auf die Verzerrung durch Mischintoxikation, zu erreichen, wie es einer einzelnen Rechtsmedizin in der BRD in einer angemessenen Zeit nicht gelingen könnte.

Sicherlich wäre es von Vorteil, mehrere Schnitte aus den Ventrikeln (vorderwandig, hinterwandig, apikal, septumnah, basal) zu entnehmen, um eine systematische Musterung und damit höhere Validität zu gewährleisten. Gleichzeitig würde ein derartiges Procedere erlauben, zu diskriminieren, ob bei der Verteilung der Nekrosen Regionalitätsunterschiede existieren, oder ob die Nekrosen im gesamten Ventrikel gleich stark ausgeprägt sind.

Im Falle einer alleinigen Beteiligung eines umschriebenen Areals wäre in der rechtsmedizinischen Untersuchung eine alleinige Begutachtung von Schnitten aus diesem bestimmten Bereich zur Diagnosesicherung einer Rechtsherzüberlastung im Rahmen einer akuten Intoxikation qualifiziert, ansonsten sollte eher eine systematische Musterung des gesamten Ventrikels erfolgen.

Eine Detektion einer dominanten rechtsventrikulären Myokardischämie mittels antikörperbasierter Marker (Anti-Fibronektin und gegebenenfalls auch Anti-C_{5b-9}) könnte als praxisrelevante Bereicherung in der rechtsmedizinischen Untersuchung neue Wege in der Routinesektion ermöglichen, und die Diagnosestellung erleichtern respektive validieren.

Das Konstatieren eines Rechtsherzversagens in der Befundung erfährt hier ein morphologisches Korrelat und erlaubt somit die Feststellung des todeskausalen Pathomechanismus im Falle einer letalen Alkohol- oder Opioidintoxikation.

Die genutzten antikörperbasierten Marker scheinen prinzipiell geeignet, um eine solche Fragestellung befriedigend und valide beantworten zu können. Insbesondere der Antikörper Anti-Fibronektin scheint für ein erweitertes prospektives Studiendesign zu weiteren Intoxikationsarten, wie Kohlenmonoxidintoxikationen bei Brandopfern oder Barbituratvergiftungen etc., geeignet zu sein.

In Übereinstimmung mit den in dieser Dissertation zusammengeführten aktuellen Publikationen zeigt auch meine Arbeit die wichtige Funktion histologischer, insbesondere immunhistochemischer, Untersuchungen in der rechtsmedizinischen Routinesektion auf und erlaubt vielleicht die Bearbeitung von Fragestellungen über die rechtsmedizinische Arbeit hinaus, z.B. über die Pathophysiologie vom Organversagen – wie dem Rechtsherzversagen.

Die durchgeführte Studie weist eine überwiegende ischämische rechtsventrikuläre Myokardschädigung in den meisten Fällen einer Intoxikation mit Opioiden und Alkohol nach und könnte damit die Grundlage für die Betrachtung der Pathophysiologie bei akuten Intoxikationen darstellen. Gleichzeitig könnte die Verwendung der immunhistochemischen Marker in der Routinesektion die Diagnosestellung im Falle von einer akuten Intoxikation erleichtern und präzisieren.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aderjan R, Hoemann S, Schmitt G, Skopp G (1995) Morphine and morphine glucuronides in serum of heroin consumers and in heroin-related deaths. *J Anal Toxicol* 19: 163–168
- 2 Adroge HJ, Tobin MJ (1997) *Respiratory failure*. Cambridge, Mass.: Blackwell Science: 125–136
- 3 Anrep G (1912) On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol* 45: 307–317
- 4 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2000): AWMF-Register Nr. 054/001, Klasse: S3 Leitlinien „Die rechtsmedizinische Leichenöffnung“.
<http://www.awmf.org/leitlinien>
- 5 Auerbach (1896) Tod durch Morphiumvergiftung in gerichtlich-medizinischer Beziehung. *Vierteljahresschrift für ger öffentl Med* 11: 281–285
- 6 Biau DJ, Jolles BM, Porcher R (2009) P and the theory of hypothesis testing: An explanation for new researchers. *Clin Orthop Relat Res* 68: 885–892
- 7 Bohana-Kashtan O, Ziporen L, Donin N, Kraus S, Fishelon Z (2004) Cell signals transduced by complement. *Mol Immunol* 41: 583–597
- 8 Brinkmann B (1999) Harmonisation of medico-legal autopsy rules. Committee of ministers council of europe. *Int J Legal Med* 113: 1–14
- 9 Brinkmann B, Sepulchre M, Fechner G (1993) The application of selected histochemical and immunohistochemical markers and procedures to the diagnosis of early myocardial damage. *Int J Legal Med* 106: 135–141

- 10 Brown GF (1968) Vascular Pattern of myocardium of right ventricle of human heart. *Br Heart J* 30: 679–686
- 11 Büttner A (2000) The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Sci Int* 113: 435–442
- 12 Bynum LJ, Pierce AK (1976) Pulmonary aspiration of gastric contents. *Am Rev Respir Dis* 114: 1129–1136
- 13 Campobasso C, Dell'Erba AS, Addante, A, Zotti F, Marzullo A, Colonna MF (2008) Sudden cardiac death and myocardial ischemia indicators: a comparative study of four immunohistochemical markers. *Am J Forensic Med Pathol* 29: 154–161
- 14 Cecconi M, Johnston E, Rhodes A (2006) What role does the right side of the heart play in circulation? *Crit Care* 10: 5
- 15 Chamberlain JM, Klein BL (1994) A comprehensive review of naloxone for the emergency physician. *Am Emerg Med* 12: 650–660
- 16 Cohen JN, Guiha NH, Broder MJ, Limas CJ (1974) Right ventricular infarction, clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 33: 209–214
- 17 Dahl R, Henriksen JM, Hanning H (1986) Red wine asthma: a controlled challenge study. *J Allergy* 78: 1126–1129
- 18 Darke S, Zador D (1996) Fatal heroine overdose: a review. *Addiction* 91: 1765–1772
- 19 Dettmeyer R, Schmidt P, Musshoff F, Dreisvogt C, Madea B (2000) Pulmonary edema in fatal heroin overdose: immunohistological investigations with IgE, collagen IV and laminin – no increase of defects of alveolar capillary membranes. *Forensic Sci Int* 110: 87–96

- 20 Dixon WE (1907) The action of alcohol on the circulation. *J Physiol* 35: 346–366
- 21 Dmochowski A (1978) Die Äthylalkoholvergiftung. *Krim Forens Wiss* 32: 79–82
- 22 Doeckel RC, Weir EK, Looga R, Grover RF, Reeves JT (1978) Potentiation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by ethyl alcohol in dogs. *J Appl Physiol* 44: 76–80
- 23 Douglas FG, Kafilmout KJ, Patt NL (1971) Foreign particle embolism in drug addicts: respiratory pathophysiology. *Ann Intern Med* 75: 865–872
- 24 Druid H, Holmgren P (1998) Fatal injections of heroin. Interpretations of toxicological findings in multiple specimens. *Int J Legal Med* 112: 62–66
- 25 Edston E, Kawa K (1995) Immunohistochemical detection of early myocardial infarction. An evaluation of antibodies against the terminal complement complex (C5b-9). *Int J Legal Med* 108: 27–30
- 26 Fishman A (1976) Hypoxia on the pulmonary circulation. *Circ Res* 38: 221–231
- 27 Fishman A (2004) Acute hypoxemia and pulmonary vasoconstriction in humans: uncovering the mechanism of the pressor response. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287: 893–894
- 28 Forssmann W (1929) Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 8: 2085–2087
- 29 Forst H (2000) Rechtsherzversagen – Ein Thema für Anästhesisten? *Anaesthesist* 49: 785–787

- 30 Fracasso T, Brinkmann B, Beike J, Pfeiffer H (2007) Clotted blood as sign of alcohol intoxication: a retrospective study. *Int J Legal Med* 122: 157–161
- 31 Fracasso T, Karger B, Pfeiffer H, Sauerland C, Schmeling A (2010) Immunohistochemical identification of prevalent right ventricular ischemia causing right heart failure in cases of pulmonary fat embolism. *Int J Legal Med* 124: 537–542
- 32 Fracasso T, Pfeiffer H, Sauerland C, Schmeling A (2011a) Morphological identification of right ventricular failure in cases of fatal pulmonary thrombembolism. *Int J Legal Med* 125: 45–50
- 33 Fracasso T, Pfeiffer H, Michaud K, Köhler H, Sauerland C, Schmeling A (2011b) Immunohistochemical expression of fibronectin and C_{5b-9} in the myocardium in cases of carbon monoxide poisoning. *Int J Legal Med* 125: 377–384
- 34 Fracasso T, Pfeiffer H, Köhler H, Wieseler S, Hansen SD, Jentgens L, Sauerland C, Schmeling A (2011c) Immunohistochemical expression of fibronectin and C_{5b-9} in the myocardium in cases of fatal ethanol intoxication. *Int J Legal Med* 125: 537–542
- 35 Freitag S, le Trong I, Klumb L, Stayton PS, Stenkamp RE (1997) Structural studies of the streptavidin binding loop. *Protein Sci* 6: 1157–1166
- 36 Gold FL, Bache RJ (1982) Transmural right ventricular blood flow during acute pulmonary artery hypertension in sedated dogs. Evidence for subendocardial ischemia despite residual vasodilator reserve. *Circ Res* 51: 196–204
- 37 Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999) Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 353: 1386–1389

- 38 Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murpy DJ (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part 1. Anatomy, physiology, aging and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 117: 1436–1448
- 39 Handbuch „Immunchemische Färbemethoden“, DakoCytomation GmbH, Hamburg, November 2003
- 40 Harvey W (1628) *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis*, zitiert nach: Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murpy DJ (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part 1. Anatomy, physiology, aging and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 117: 1436–1448
- 41 Hein J, Wrase J, Heinz J (2007) Alkoholbedingte Störungen, Ätiopathogenese und therapeutischer Ausblick. *Fortschr Neurol Psychiatr* 75: 10–17
- 42 Huckenbeck W, Bonte W (2003) Alkoholologie. In: Brinkmann B, Madea B (Hrsg) *Handbuch für gerichtliche Medizin, Band 2*. Springer, Berlin, 1. Auflage, pp 425–427
- 43 Hurford W, Zapol W (1988) The right ventricle and critical illness: a review of anatomy, physiology, and clinical evaluation of its function. *Int Care Med* 14: 448–457
- 44 Iwadate K, Tanno K, Doi M, Takatori T, Ito Y (2001) Two cases of right ventricular ischemic injury due to massive pulmonary embolism. *Forensic Sci Int* 116: 189–195
- 45 Jung H, Dumitru M, Pollak S, Ioan J (2008) Acute pulmonary alveolitis in narcotics-related death. *Rom J Leg Med* 16: 247–252

- 46 Kapustin AV (1982) Diagnostische Bedeutung der Veränderungen der Herzmuskelfasern beim Tod durch ischämische Herzerkrankung und akute Alkoholvergiftung. *Krim Foren Wiss* 45: 45–50
- 47 Kettunen R, Timisjärvi J, Saukko P (1992) The acute dose-related effects of ethanol on right ventricular function in anesthetized dogs. *Alcohol* 9: 149–153
- 48 Kettunen R, Timisjärvi J, Saukko P, Koskela M (1983) Influence of ethanol on systemic and pulmonary hemodynamics in anesthetized dogs. *Acta Physiol Scand* 118: 209–214
- 49 Kinch JW, Thomas R (1994) Current concepts: right ventricular infarction. *N Engl J Med* 330: 1211–1217
- 50 Kisser W (1974) Über 2 tödliche Alkoholvergiftungen. *Z Rechtsmed* 75: 159–162
- 51 Kloner R, Ganote C, Whalen D, Jennings R (1974) Effect of a transient period of ischemia on myocardial cells. *Am J Pathol* 74: 399–422
- 52 Kringsholm B (1976) Akute tödliche Alkoholvergiftung. *Z Rechtsmed* 78: 313–319
- 53 Laver M, Strauss H, Pohost G (1979) Right and left ventricular geometry: adjustments during acute respiratory failure. *Crit Care Med* 7: 509–519
- 54 Leschke M, Wädlich A (2007) Rechtsherzinsuffizienz und Cor pulmonale. *Internist* 48: 948–960
- 55 Ling W, Wesson DR (1990) Drugs of abuse—opiates in addiction medicine. *West J Med* 152: 665–572

- 56 Lowensohn HS, Khouri EM, Gregg DE, Pyle RL, Patterson RE (1976) Phasic right coronary artery blood flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressures. *Circ Res* 39: 760–766
- 57 Maisch B, Christ M (2004) Extrakardiale Ursachen der Rechtsherzinsuffizienz. *Internist* 45: 1136–1146
- 58 Mallach HJ, Röseler P (1962) Über die hochgradige Alkoholwirkung beim Mensch. *Blutalkohol* 1: 161–175
- 59 McIntyre KM, Sasahara AA (1971) The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 28: 288–295
- 60 McKenzie DK, Bellemare F (1995) Respiratory muscle fatigue. *Adv Exp Med Biol* 384: 401–414
- 61 Mebazza A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L (2004) Acute right ventricular failure—from pathophysiology to new treatments. *Intensive care Med* 30: 185–196
- 62 Meyer FJ, Katus HA, Borst MM (2008) Pulmonale Hypertonie und Rechtsherzversagen auf der Intensivstation. *Pneumologie* 3: 163–171
- 63 Motley HL, Cournand A, Werko L, Himmelstein A, Dresdale D (1947) The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary pressure in man. *Am J Physiol* 37: 315–320
- 64 Newman J (2005) Pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1072–1077
- 65 Nichols CG, Hanck DA, Jewell BR (1988) The Anrep effect: an intrinsic myocardial mechanism. *Can J Physiol Pharmacol* 66: 924–929

- 66 Norheim G (1973) Methadone in autopsy cases. *Int J Legal Med* 73: 219–224
- 67 O'Donnell AE, Pappas LS (1988) Pulmonary complications of intravenous drug abuse. Experience at an inner-city hospital. *Chest* 94: 251–253
- 68 Ortman C, Pfeiffer H, Brinkmann B (2000) Demonstration of myocardial necrosis in the presence of advanced putrefaction. *Int J Legal Med* 114: 50–55
- 69 Osler W (1880) Oedema of the lung complicating morphine poisoning. *Montreal Gen Hosp* 1: 291–293
- 70 Püschel K, Schmoldt A (2003) Drogennot- und todesfälle. In: Brinkmann B, Madea B (Hrsg) *Handbuch für gerichtliche Medizin, Band 2*. Springer, Berlin, 1. Auflage: 722–723
- 71 Rao G., Sloan GP (1988) Alcohol induced bronchospasm. *Arch Emerg Med*: 186–188
- 72 Raskin MM (1976) Pulmonary edema of acute overdose reaction and near drowning: some radiographic and physiologic comparisons. *South Med J* 69: 1063–1065
- 73 Remskar M, Noc M, Leskovsek B, Horvat M (1998) Profound circulatory shock following heroin overdose. *Resuscitation* 38: 51–53
- 74 Ro A, Kageyama N, Tanifuji T, Fukunaga T (2008) Pulmonary thromboembolism: overview and update from medicolegal aspects. *Leg Med* 10: 57–71
- 75 Schmidt LG (2003) Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen. *Sucht* 49: 147–167

- 76 Sibbald W, Driedger A, Cunningham D, Cheung H (1986) Right and left ventricular performance in acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care Med* 14: 852-857
- 77 Sibbald W, Driedger A, Myers M, Short A, Wells G (1983) Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 84: 125-134
- 78 Sporer KD (1999) Acute heroin overdose. *Ann Intern Med* 130: 584-590
- 79 Staub C, Jeanmonod R, Fryc O (1990) Morphine in postmortem blood: its importance for the diagnosis of death associated with opiate addiction. *Int J Legal Med* 104: 39-42
- 80 Thomsen H, Held H (1994) Immunohistochemical detection of C5b-9_(m) in myocardium: an aid in distinguishing infarction-induced ischemic heart muscle necrosis from other forms of lethal myocardial injury. *Forensic Sci Int* 71: 87-95
- 81 Thomsen H, Held H (1994) Susceptibility of C5b-9 to postmortem changes. *Int J Legal Med* 106: 291-296
- 82 Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B (2000) Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 21: 1301-1336
- 83 Vally H, de Klerk N, Thompson PJ (2000) Alcoholic drinks: important triggers for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105: 462-467
- 84 Vianna LG, Kolouris N, Lanigan C, Moxham J (1990) Effect of acute hyperkapnia on limb muscle contractility in humans. *J Appl Physiol* 69: 1486-1493
- 85 Vlahakes GJ, Turley K, Hoffmann JIE (1981) The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation* 63: 87-95

- 86 von Euler US, Liljestrand G (1946) Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 12: 301–320
- 87 Ward J, Aaronson P (1999) Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction: can anyone be right? *Respir Physiol* 115: 261–271
- 88 Widmark EMP (1933) Die Maximalgrenzen der Alkoholkonsumption. *Biochem Zeitschr* 259: 285–293
- 89 Wilson KC, Saukkonen JJ (2004) Acute respiratory failure from abused substances. *J Intensive Care Med* 19: 183–193
- 90 Yerebakan C, Klopsch C, Niefeldt S, Zeisig V, Vollmar B, Liebold A, Sandica E, Steinhoff G (2010) Acute and chronic response of the right ventricle to surgically induced pressure and volume overload—an analysis of pressure–volume relations. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10: 519–25
- 91 Zwissler B. (2000) Impaired right ventricular function. *Anaesthesist* 49: 788–808

ANHANG

verwendete Materialien:

- ▶ Antikörper Anti-Fibronektin (polyclonal Rabbit Anti-Human, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany); Verdünnung: 1:2000
- ▶ Antikörper Anti-C_{5b-9} (monoclonal Mouse Anti-Human, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany); Verdünnung: 1:50
- ▶ Sekundär-Antikörper (biotinylierter Anti-Maus/Anti-Kaninchen)
- ▶ Alkohol in den Konzentrationen: 100%, 96% und 70%
- ▶ Roticlear ® / Xylol
- ▶ Aqua dest.
- ▶ Waschpuffer / TRIS-Puffer (Tris(hydroxymethyl)-aminomethan)
- ▶ Proteinkinase K-Lösung (0,01% Proteinkinase K in TRIS 0,05 molarer Standard-Lösung)
- ▶ NH₃
- ▶ H₂O₂
- ▶ Citrat-Puffer
- ▶ mit Meerrettichperoxidase gelabeltes biotinyliertes Streptavidin
- ▶ AEC (3-Amino-9-Ethylcharbazol)
- ▶ Hämatoxylin-Eosin-Färbung

LEBENS LAUF

DANKSAGUNG

Frau Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer danke ich für die überaus angenehme Arbeitsatmosphäre im Institut für Rechtsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und für die Durchsicht der Arbeit, verbunden mit konstruktiven Anregungen.

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Schmeling danke ich für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit, für die kontinuierliche Unterstützung sowie für sein herausragendes persönliches Engagement bei der Niederschrift dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. Tony Fracasso danke ich insbesondere für die engagierte Zusammenarbeit, die konstruktive Kritik, die hilfreichen Ratschläge und die zahlreichen anregenden Diskussionen, mit denen er diese Arbeit ermöglicht hat.

Frau Dipl.-Math. Cristina Sauerland vom Institut für Biometrie und Klinische Forschung der Universität Münster danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Frau Beate Annuß und Frau Hedwig Spalthoff danke ich für die Einarbeitung in die Technik der immunhistochemischen Färbeverfahren sowie ihre unermüdliche Hilfe bei allen aufgetretenen Fragen.

Frau Dunja Mahjoub und Frau Iris Rosin danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Überwindung organisatorischer Schwierigkeiten.

Zum Abschluss ist es mir ein Anliegen, mich auch bei allen nicht namentlich erwähnten Mitarbeitern des Instituts für Rechtsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster für das großartige Arbeitsklima und die interessanten und aufmunternden Gespräche zu bedanken.