

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

**IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN  
ZUM MORPHOLOGISCHEN NACHWEIS DES  
RECHTSHERZVERSAGENS BEI  
PULMONALEN FETTEMBOLIEN**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Wieseler, Sonja  
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 DES RECHTSHERZVERSAGENS BEI PULMONALEN FETTEMBOLIEN

Wieseler, Sonja

Die Fettembolie der Lunge ist ein lebensbedrohliches Ereignis, welches in einem tödlichen Rechtsherzversagen münden kann. Auch wenn die Pathophysiologie dieses Phänomens weitgehend erforscht wurde, fehlt bis heute ein histologisch-morphologischer Nachweis für den Ablauf dieses Geschehens. Es wurde untersucht, ob ein Rechtsherzversagen infolge einer Fettembolie mittels immunhistochemischer Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden kann.

Dazu wurden 21 Fälle von Polytraumata mit Frakturen großer Röhrenknochen und/oder des Beckens (Studiengruppe: 9 Frauen, 12 Männer, durchschnittliches Alter 64,6, Jahre) mit 21 Fällen unterschiedlicher Todesursache (Vergleichsgruppe: 9 Frauen, 12 Männer, durchschnittliches Alter 68,6 Jahre) gegenüberstellend bewertet. Für jeden Fall wurde jeweils ein Schnitt aus rechtem und linkem Ventrikel (freie Wand des rechten Ventrikel, anteriore oder posteriore Wand des linken Ventrikels) mit dem immunhistochemischen Färbeverfahren behandelt. Die Reaktionen wurden semi-quantitativ graduiert, danach wurden die beiden Gruppen miteinander verglichen.

In der Studiengruppe waren signifikant überwiegende Nekrosen im rechten Ventrikel ausgeprägt, während in der Vergleichsgruppe signifikant überwiegende Nekrosen im linken Ventrikel festzustellen waren.

Dieses Phänomen der überwiegenden rechtsventrikulären Nekrosen bei Fettembolien stellt als morphologisches Korrelat einen Beweis für ein abgelaufenes Rechtsherzversagen 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 des  
Rechtsherzversagens bei pulmonalen Fettembolien

im Institut für Rechtsmedizin  
des Universitätsklinikums 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.

Rheine, den 20.05.2012

Ort, Datum

---

Unterschrift

## INHALTSVERZEICHNIS

	TITEL	SEITE
1	EINLEITUNG	1
1.1	DIE FETTEMBOLIE	1
1.1.1	EINFÜHRENDE BEMERKUNGEN ZUR FETTEMBOLIE	1
1.1.2	KLASSIFIKATION DER FETTEMBOLIE	2
1.1.3	DIE GESCHICHTE DER WISSENSCHAFTLICHEN UNTERSUCHUNG DER FETTEMBOLIE	5
1.1.4	DIE PATHOGENESE DER FETTEMBOLIE	6
1.1.5	DIE FETTEMBOLIE UND IHR KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD	9
1.2	KARDIOPHYSIOLOGISCHE ASPEKTE	10
1.3	PATHOPHYSIOLOGIE DES RECHTSHERZVERSAGENS BEI FETTEMBOLIE	13
1.4	ZIELSETZUNG	17
2	MATERIAL UND METHODEN	20
2.1	STUDIEN- UND VERGLEICHSGRUPPE	20
2.2	FÄRBEVERFAHREN	21
2.3	EVALUATION DER SCHNITTE	24
2.4	STATISTIK	28

	TITEL	SEITE
3	ERGEBNIS	29
3.1	STUDIENGRUPPE	29
3.2	VERGLEICHSGRUPPE	40
3.3	SIGNIFIKANZTESTS	49
4	DISKUSSION	50
4.1	POSTMORTALER MORPHOLOGISCHER NACHWEIS DER FETTEMBOLIE	50
4.1.1	MAKROMORPHOLOGISCHER NACHWEIS DER FETT- MBOLIE	50
4.1.2	HISTOMORPHOLOGISCHER NACHWEIS DER FETTEMBOLIE	50
4.2	IMMUNHISTOCHEMISCHE DETEKTION VON HERZMUSKEL- ZELLNEKROSEN	51
4.3	MORPHOLOGISCHER NACHWEIS DES RECHTSHERZ- VERSAGENS BEI LUNGENARTERIENTHROMBEMBOLIE MITTELS IMMUNHISTOCHEMISCHER UNTERSUCHUNGEN	54
4.4	ERGEBNISSE DER EIGENEN IMMUNHISTOCHEMISCHEN UNTERSUCHUNG BEI LUNGENFETTEMBOLIE	56
4.4.1	ALLGEMEINE BETRACHTUNG DER ERGEBNISSE	56
4.4.2	STATISTISCHE BEWERTUNG DER ERGEBNISSE	60
4.4.3	DETAILLIERTE BETRACHTUNG DER ERGEBNISSE	60
4.4.4	WERTUNG DER ERGEBNISSE	64
4.5	FAZIT	65
4.6	AUSBLICK	68

TITEL	SEITE
LITERATURVERZEICHNIS	70
ANHANG	I
LEBENS LAUF	
DANKSAGUNG	

**1 EINLEITUNG**

1.1 DIE FETTEMBOLIE

1.1.1 EINFÜHRENDE BEMERKUNGEN ZUR FETTEMBOLIE

Als Lungenfettembolie bezeichnet man einen Verschluss kleiner Gefäße der Lunge, insbesondere der kleinen Arteriolen und der Kapillaren, hervorgerufen durch in der Blutbahn auftretende Fetttröpfchen (Aebli et al. 2002). Die Fetttröpfchen können aus ausgefällten Plasmafetten, aber auch aus freigesetzten Gewebsfetten bestehen (Hulman 1995). Führen die Fetttröpfchen nicht direkt in den Gefäßen der Lunge zu einem Verschluss dieser, so können sie die Lunge passieren und über den Weg des linken Ventrikels Fettembolien in allen Organen, die dem großen Kreislauf angeschlossen sind, auslösen. In diesem Fall spricht man von einer arteriellen Fettembolie oder auch peripheren Fettembolie (Forster et al. 2002).

Gleichfalls ist es möglich, dass das Fett gar nicht erst die Lungen passiert, sondern durch ein latentes oder manifestes offenes Foramen ovale in den großen Kreislauf übertritt und hier eine Embolie vorwiegend des Gehirns verursacht, eine sogenannte paradoxe Fettembolie (Koessler u. Pitto 2002). Dabei kann das aufgrund des Druckgradienten vom linken zum rechten Ventrikel sonst funktionell verschlossene latente Foramen ovale durch die ausgeprägte akute Hypertension des rechten Ventrikels/des kleinen Kreislaufs bei der Fettembolie wieder eröffnet werden (Müller et al. 1997).

Das Auftreten einer Fettembolie ist im Falle von Knochenfrakturen mit Beteiligung des Knochenmarks (Frakturen großer Röhrenknochen oder des Beckens), nach großen unfallchirurgischen oder orthopädischen Eingriffen (Implantation [total]endoprothetischen Gelenkersatzes, Marknagelung von Röhrenknochen, Osteosynthesen, Vertebroplastien) (Coventry et al. 1974; Rinecker 1980; Aebli et al. 2002; Chen et al. 2002), höhergradigen Verbrennungen (Wyatt u. Khoo 1950), Verletzungen durch Starkstrom (Strassmann 1933a; Pollak 1980), versehentliche / suizidale intravenöse oder intraarterielle Applikation / Injektion ölhaltiger Präparate (Schneider et al. 1971)

sowie Weichteilquetschungen (D  collement) eine gefährliche und vielbeschriebene Komplikation (K  hne 1957; Pollak et al. 1987).

Die Fettembolie der Lunge stellt somit eine gefürchtete und sehr häufige Komplikation bei Unfällen mit Ausübung stumpfer Gewalt auf den Körper dar, zumal stumpfe Gewalt bei nahezu allen (~90%) gr  eren Verletzungsmustern respektive höhergradigen Traumata vorkommt (Levy 1990; Talbot u. Schemitsch 2006). In den meisten Fällen verläuft die Fettembolie jedoch ohne ausgeprägte klinisch sichtbare Symptome und wird daher selten als eine solche diagnostiziert (Gurd u. Wilson 1974).

#### 1.1.2 KLASSIFIKATION DER FETTEMBOLIE

Die Fettembolie lässt sich sowohl klinisch als auch histologisch graduieren. Die Klassifikation nach *Sevitt* (Sevitt 1962) bildet die Grundlage für die heute gebräuchliche klinische Einteilung:

- fulminante Fettembolie: die Betroffenen sterben alle im Koma innerhalb von 2 Tagen
- klassisches Syndrom: zerebrale und neurologische Erscheinungen mit respiratorischen Veränderungen, Fieber, Tachykardie, charakteristischen Hautblutungen; hohe Letalität
- inkomplette/partielle Syndrome: zerebrale oder respiratorische Symptome oder beide fehlen; niedrige Letalität

Auf dieser Graduierung basierend, wird heute in der Pathologie sowie in der Rechtsmedizin eine modifizierte Klassifikation nach Falzi verwendet:

- Grad 0: keine Fettembolie/ganz vereinzelt embolische Fetttropfen bei systematischer Suche; punktförmig
- Grad I: leichte Fettembolie/einzelne oder mehrere embolische Fetttropfen in jedem Gesichtsfeld; tropfenförmig
- Grad II: deutliche Fettembolie/Verlegung zahlreicher Kapillaren in jedem Gesichtsfeld; see- oder wurstförmig
- Grad III: massive Fettembolie/massenhaft embolische Fetttropfen in jedem Gesichtsfeld; mehr als die Hälfte der Lungenkapillare sind embolisch verschlossen; geweihförmig

(Brinkmann et al. 1976).

Die Klassifikation nach Sevitt, welche sich nach Verlaufsformen und der Letalität richtet, bildet jedoch auch in der klinischen Medizin die Basis für die weiterentwickelte und heutzutage gebräuchliche Einteilung. Hierbei wird die Klassifikation der Fettembolie ebenso zur Klassifikation einer Lungen-thrombembolie verwendet; diese orientiert sich somit lediglich an den klinischen Symptomen und deren Behandlung, und lässt die Pathogenese der Erkrankung völlig außer Acht.

Beispielhaft hierfür stehen auch die folgenden Graduierungen:

Die Einteilung nach Grosser, welche Ätiologie und Symptomatik berücksichtigt:

- Schweregrad I: transiente diskrete Symptomatik (ca. 80% klinisch stumm), keine hämodynamischen Folgen, Bedeutung als Warnhinweis, periphere Äste verschlossen

Schweregrad II: breite klinische Symptomatik, jedoch noch keine ausgeprägten hämodynamischen Folgen, Segmentarterien verschlossen

Schweregrad III: massive Lungenembolie ohne Schock, akute Dekompensation des rechten Ventrikels, klinisch schwerkranke Patienten, PA-Ast oder mehrere Lappenarterien verschlossen

Schweregrad IV: fulminante Lungenembolie mit den Folgen eines Kreislaufstillstands oder kardiogenem Schock, ein Pulmonalarterien-Ast und mehrere Lappenarterien verschlossen

(Grosser 1980).

Ebenfalls häufige Verwendung findet die Beurteilung des Schweregrades einer Lungenfettembolie und seiner daraus potentiell resultierenden Frühsterblichkeit nach den im folgenden Diagramm aufgeführten Parametern zur Therapieentscheidung in der Klinik:

Tab. 1: Leitlinien Schweregradeinteilung nach ESC (Europ. Ges. f. Kardiologie) 2008 (Torbicki et al. 2008)

	Frühsterblichkeit		
	niedrig (<1%)	mittel (3-15%)	hoch (>15%)
Schock / Hypotonie	nein	nein	ja
RV-Dysfunktion	nein	nein / ja *	möglich
Troponin erhöht	nein	nein / ja *	möglich
Therapie	Entlassung	stat. Behandlung	Thrombolyse / Embolektomie

\* mindestens 1 der beiden Kriterien

1.1.3 DIE GESCHICHTE DER WISSENSCHAFTLICHEN UNTERSUCHUNG  
DER FETTEMBOLIE

Bereits im Jahre 1862 wurde der Fall eines jungen Mannes veröffentlicht, welcher zwischen zwei Puffern von Eisenbahnwagons getötet wurde, und bei dessen Obduktion erstmals eine erhebliche Fettmenge in den Lungenvenen beobachtet werden konnte (von Zenker 1862). Im gleichen Jahr noch konnte die Embolie durch eingetretenes Fett nach Knochenfrakturen mit Markbeteiligung als Todesursache erstmals experimentell nachgewiesen werden, und sie erhielt ihren eigentlichen Namen (Wagner 1862).

Im Jahre 1880 publizierte Scriba eine Zusammenstellung einer größeren Anzahl an Fällen unter dem Begriff „Fettembolie“, auch hier folgten Experimente mit Fett-/Ölinjektionen (Scriba 1880). Im folgenden wurden Fettembolien und deren Auswirkungen auf Organe systematisch untersucht und beschrieben (Wintritz 1896; Alexander-Katz 1924).

In den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts rückte die Fettembolie erneut in das Blickfeld, Falzi et al. (1964) stellten eine Abhängigkeit der Fettembolie von der Schwere der Verletzung(en) und der Überlebenszeit fest. Demzufolge sei eine Fettembolie nur dann als Todesursache in Betracht zu ziehen, wenn sie massiv sei, also mindestens etwa die Hälfte der Kapillaren verlege. Hier wurde eine Einteilung der Fettembolie (Grad 0 - Grad III) vorgenommen, welche bis heute in modifizierter Form eine maßgebliche Skala zur Bewertung dieser Erkrankung darstellt. Sevitt unterschied neben der Graduierung auch noch die verschiedenen Verlaufsformen anhand der entsprechenden Konsequenzen respektive klinisch sichtbaren Ausprägungen in: fulminante Fettembolie - klassisches Syndrom - inkomplette / partielle Syndrome (Sevitt 1960).

Wehner fasste 1968 als erster die genauen Ursachen, welche zu einer Fettembolie führen können, zusammen: diverse Traumen, Verbrennungen, Osteosynthese / Operationen, Äthernarkosen, Vergiftungen und Injektionen von Fett in Blutgefäße.

## 1.1.4 DIE PATHOGENESE DER FETTEMBOLIE

Für die Entstehung einer Fettembolie gibt es verschiedene Theorien, und, obwohl die klinischen und pathophysiologischen Aspekte der Fettembolie ausführlich erörtert und beschrieben worden sind, ist die pathophysiologische Genese der Fettembolie bis heute noch nicht vollständig suffizient erklärt worden.

Die *klassische Theorie*, die *Einschwemmungstheorie*, geht davon aus, dass mechanisch zertrümmertes Fett an der Frakturstelle in Venen eingepresst und somit in die Lungenstrombahn eingeschwemmt wird, um von dort möglicherweise in den großen Kreislauf überzutreten; es handelt sich bei echten Knochenmarksembolien demnach um Verschleppung ganzer, primär extravasaler Zellverbände. Voraussetzung für diese Einschwemmung von primär extravasalem Fett ist zum einen eine Fragmentation des Parenchyms sowie ein zugängliches Gefäßbett und zum anderen ein deutliches Druckgefälle, also Sog oder Druck (Holczabek 1966). Als wichtigstes Argument gegen diese Theorie ist jedoch angeführt worden, dass lediglich ein Teil des entemulgierten Fettes dem Knochen entstammen könne. Es konnte bewiesen werden, dass einerseits ein Druckgefälle vom Frakturhämatom in die eröffneten Abflussvenen nicht gegeben sei und somit ein entsprechender Abfluss des tierexperimentell mit radioaktiven Tracern markierten Hämatomfettes nicht stattfindet (Szabó 1970) und dass andererseits eine deutliche Diskrepanz zwischen Fettmenge im Frakturgebiet und der fettembolischen Lunge zu verzeichnen sei (Wehner 1968).

Die *Fermenttheorie* geht von einer traumatischen Störung im Lipasespiegel, also einer Lipaseentgleisung aus, was eine Entemulgierung des Blutes und Mobilisation von Depotfett zur Folge haben könne (Krönke 1956). Dies könne nach Ansicht der Vertreter dieser Theorie als Beweis dafür stehen, dass bereits geringe Frakturen zu einer Fettembolie führen könnten, schwere Fettembolien selten seien und ein symptomfreies Intervall existieren könne. Kritisch ist bei dieser Theorie zu betrachten, dass in Abhängigkeit vom Verteilungsgrad (große

und kleine Fetttropfen) eine differente Aktivierung der Lipase vorliegen müsste, was biochemisch unhaltbar ist (Wehner 1968). In Experimenten zeigte sich außerdem, dass gerade bei Hemmung der Lipaseaktivität die Fettembolie deutlich ungünstigere Verläufe aufwies (Hess u. Viollier 1948).

Ebenso habe die experimentelle Injektion gereinigter Lipase noch nie zur Ausbildung einer Fettembolie geführt (Wehner 1968). Desweiteren müsste eine Fettstoffwechselstörung massivsten und nie beobachteten Ausmaßes einer Lipämie gegeben sein (Bschor u. Haasch 1963). Ebenfalls dagegen spricht die Tatsache, dass sehr wohl bei adipösen Menschen Lipaseentgleisungen beobachtet worden sind, jedoch nicht bei Menschen, die an einer Fettembolie erkrankten (Wehner 1968).

Die *kolloidchemische Theorie* beschreibt die Tatsache, dass Blutfett ein disperses System bildet und bei einer Fettembolie gestört erscheint. Gelangen Fette von außen in die Blutbahn, so können sie dort nicht fein dispergiert und mit Schutzkolloid umgeben werden. Desweiteren kann -unabhängig von der Höhe der Werte- durch Emulsionsbrecher in Form von eingeschwemmten Fetten die Blut-Fett-Emulsion ihre Stabilität verlieren. Zweifellos erklärbar wäre mit dieser Theorie auch die Tatsache, dass Fettembolien ebenso ohne vorangegangenes Trauma entstehen können (Wehner 1968). Darauf basierend beschreibt Pfanner (1942), dass mechanische Veränderungen des Knochenmarks und Zirkulationsstörungen zu Abänderungen der Emulsionsform führen. Ebenso verhält es sich mit der pH-Wertveränderung des Blutes im Frakturhämatom -das Blut wird sauer und kann weniger Wasser als normal aufnehmen, das Dispersionsmittel verändert sich, die Fettemulsion vergrößert sich konsekutiv.

Diese Theorie des gestörten, dispersen Blutfettsystemes beschreibt gut die physikalischen Grundlagen und die Vorgänge in der Pathogenese der Fettembolie, zumal durch diese Theorie zu erklären wäre, weshalb

Fettstoffwechselstörungen oder intravenöse Fettinfusionen nicht zur Ausbildung einer Embolie durch frei im Blutkreislauf zirkulierendes Fett führen.

Experimente konnten desweiteren zeigen, dass zur Ausbildung einer klinisch manifesten Fettembolie eine Schocksituation, also ein traumatischer Schock in Kombination mit psychovegetativem Stress, einen begünstigenden Faktor darstellt und somit die Entstehung einer Fettembolie erheblich unterstützt (Wehner 1968).

Basierend auf den Theorien und Untersuchungen entsteht eine Fettembolie also am wahrscheinlichsten im Falle eines Traumas durch einen traumatischen Zugang zum Gefäßsystem (Verletzung eines Gefäßes) und das darüber mit Druck applizierte Fett aus Fettgewebe oder Markraum, also einer Mikroembolisation aus Knochenmarksbestandteilen (Breed 1974; Orsini et al. 1987; Wheelwright et al. 1993). Im Falle einer nicht-traumatisch ausgelösten Fettembolie ist eine Aggregation von Chylomikronen und Fettsäuren zu Fetttropfen (Triglyzeride) -bedingt durch eine Emulgationsstörung- in Betracht zu ziehen. (Hulman 1995) Eine Aktivierung der Gerinnung, die Ausschüttung vasoaktiver Substanzen, chemische Effekte von Knochenzement sowie eine Allergie gegen Knochenzement kann ebenfalls als verantwortlich für die Genese der nicht-traumatischen Fettembolie in Betracht gezogen werden (Phillips et al. 1971; Berman et al. 1974; Aebli et al. 2005).

Eine Lipolyse nach Katecholaminausschüttung aufgrund eines Schocks führt hingegen eher zur Ausbildung eines Fettemboliesyndroms, also Erscheinungen wie zerebralen Symptomen, Atemnot sowie Petechien der Haut und der Schleimhaut, welches nach einem beschwerdefreien Intervall von 24-72 Stunden auftritt und im wesentlichen deutlich milder verläuft als die Fettembolie (Forster et al. 2002).

1.1.5 DIE FETTEMBOLIE UND IHR KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD

Im Falle der symptomatischen Fettembolie unterscheidet man klinisch zwei verschiedene Formen: die (fulminante) Fettembolie und das Fettembolie-Syndrom (Peltier 1984, 1988; Glover u. Worthley 1999). Der klinische Verlauf ist in erheblichem Maße abhängig von der Dichte (und damit auch Menge) sowie der Strömungsgeschwindigkeit der Fettröpfchen, die sich in den Pulmonalgefäßen befinden. Im Fall der fulminanten Fettembolie führt eine akute erhebliche Verstopfung bis hin zu einer akuten Verlegung der kleineren pulmonalen Gefäße zu einem sehr raschen und meist letal endenden gewaltigen Druckanstieg des Pulmonalkreislaufes, welcher eine massive Beeinträchtigung der Auswurfleistung des rechten Ventrikels darstellt (Hurford u. Zapol 1988; Pitto et al. 2000; Tanus-Santos u. Theodorakis 2002).

In der Echokardiographie zeigt sich hierbei eine deutliche Dilatation der Lungenflügel sowie eine ausgeprägte Dilatation des rechten Herzens (Pitto et al. 2000). Gewöhnlich tritt der Tod bei dieser Schwere innerhalb der ersten 12 Stunden aufgrund akuten Rechtsherzversagens ein (Peltier 1984; Glover u. Worthley 1999; Mellor u. Soni 2001).

Dagegen steht das Fettembolie-Syndrom für ein äußerst komplexes klinisches Erscheinungsbild, welches nach einem beschwerdefreien Intervall von 24-72 Stunden in Erscheinung tritt (Peltier 1984, 1988; Glover u. Worthley 1999; Mellor u. Soni 2001) und sowohl Nervensystem als auch Respirationstrakt und Haut/Schleimhaut mit einer klassischen Trias, bestehend aus zerebralen Symptomen, Atemnot sowie Petechien der Haut und der Schleimhaut, beeinträchtigt (Fabian 1993; Hulman 1995).

Führt die Fettembolie zu einem komplexen Multiorganversagen, so ist ein letaler Ausgang abzusehen. Bei der Leichenschau werden regelhaft petechiale Blutungen der Achselhöhle, am Halsansatz, der Schleimhaut und der Konjunktiven konstatiert (Gurd u. Wilson 1974).

## 1.2 KARDIOPHYSIOLOGISCHE ASPEKTE

Rechter und linker Ventrikel sind in ihrem Aufbau und ihrer Physiologie sehr unterschiedlich (Kinch u. Thomas 1994; Cecconi et al. 2006).

Der rechte Ventrikel besteht physiologischerweise aus einer dünnen, im Vergleich zum linken Ventrikel weit weniger als nur halb so dicken Ventrikelwand (Zwissler 2000), seine Geometrie ist trapezförmig. Aufgrund seiner Struktur und seines Pumpverhaltens wird er häufig mit einem Blasebalg verglichen. Der rechte Ventrikel funktioniert in Serie mit einem Niederdruckkreislaufsystem; dies stellt einen großen Unterschied zu der muskelstarken konzentrischen Kontraktion des linken Ventrikels dar (Barnard u. Alpert 1987; Leschke u. Wädlich 2007).

Seine dünne und muskelschwache Ventrikelwand verschafft dem rechten Ventrikel jedoch einen großen Vorteil: er ist, vergleicht man beide Ventrikel, wesentlich besser auf eine akute Volumenbelastung sowie eine Resistenz gegenüber ischämischen Zuständen ausgelegt (Cecconi et al. 2006; Sarnoff u. Berglund 1954). Die bessere Ischämietoleranz fußt auf einem ausgeprägteren Kollateralensystem der Koronararterien (Zwissler 2000), einem geringeren Sauerstoffverbrauch sowie der Fähigkeit, effektiver Sauerstoff zu extrahieren (Haddad et al. 2008).

Im Normalfall (bei > 75% der Menschen) versorgt die am lateralen Rand des rechten Ventrikels verlaufende Arteria coronaria dextra den rechten Ventrikel, ein geringer Zustrom erfolgt auch durch Äste des Ramus interventricularis anterior der Arteria coronaria sinistra (Brown 1968; Haddad et al. 2008).

Der linke Ventrikel zeichnet sich durch eine größere Toleranz gegenüber akuten Drucksteigerungen aus. Es ist experimentell gezeigt worden, dass bereits eine leichte Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands eine erhebliche Abnahme des rechtsventrikulären Auswurfvolumens zur Folge hat, während bei einer ebenso großen Erhöhung des systemvaskulären Widerstandes das Auswurfvolumen des linken Ventrikels unbeeinträchtigt bleibt (Abel u. Waldhausen 1967).

Der rechte Ventrikel erhält Blut aus Vena cava superior und inferior und pumpt es in den Lungenkreislauf. Die Trikuspidalklappe, welche sich zwischen rechtem Atrium und rechtem Ventrikel aufspannt, verhindert während der Systole einen Rückfluss venösen Blutes vom Ventrikel in das Atrium, die zwischen Ventrikel und Truncus pulmonalis angelegte Pulmonalklappe verhindert in der Diastole einen Rückstrom in den Ventrikel (Zwissler 2000).

Das Septum interatriale trennt beide Atrien, das große Septum interventrikuläre beide Ventrikel voneinander; dennoch bleiben beide Ventrikel im Rahmen der Herzaktion physiologisch miteinander verbunden: in der Systole ragt der linke Ventrikel in den rechten hinein, was bedeutet, dass die Compliance jeder Kammer die der anderen erheblich beeinflusst (Mebazza et al. 2004; Cecconi et al. 2006). Ein zu exzessives Hineinragen des sich passiv verhaltenden Septums während der Herzaktion wird durch eine Synchronisation der Kontraktion der Ventrikel verhindert (Laver et al. 1979).

Der Lungenkreislauf ist physiologischerweise ein Niederdrucksystem, dessen systolischer pulmonalarterieller Normdruck mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck korreliert und 25 mmHg gewöhnlich nicht überschreitet; der pulmonale Gefäßwiderstand beläuft sich sogar auf weniger als ein Zehntel des Gefäßwiderstandes der systemischen Zirkulation (Grossman 1991). Aufgrund dieses Druckunterschiedes dauert die Systole des rechten Ventrikels deutlich kürzer als die des linken Ventrikels (Haddad et al. 2008).

Bedingt durch den geringen Druck des rechten Ventrikels wird dieser sowohl während der Systole als auch während der Diastole kontinuierlich über die Koronararterien mit Blut perfundiert (Kinch u. Thomas 1994; Zwissler 2000; Leschke u. Wädlich 2007). Trotz seiner muskelschwachen Ventrikelwand, und damit deutlichen Einschränkung der Kontraktionsfähigkeit, schafft es der rechte Ventrikel, in Ruhe 6 l/min. in den Lungenkreislauf auszuwerfen (Forst 2000). Die Druckarbeit des rechten Ventrikels nimmt mit steigendem Druck vor allem bei körperlicher Belastung zu, da hier nicht nur der pulmonalvenöse Druck, sondern

auch der linksventrikuläre Füllungsdruck erheblich ansteigen kann (Weber et al. 1983).

Im Gegensatz dazu steigt der pulmonalarterielle Druck nur unwesentlich an, wenn das Lungengefäßbett eine erheblich größere Menge Blut aufnimmt, wie zum Beispiel bei körperlicher Belastung oder auch einem Verschluss einer Pulmonalarterie (Charms et al. 1958; Harris et al. 1968).

Betrachtet man den rechten Ventrikel isoliert in seiner Pumpfunktion, so ist seine Leistung also von drei Faktoren abhängig: dem in den Gefäßen vorherrschenden Druck, gegen den der Ventrikel das Blut auswirft, seiner Kontraktilität sowie dem Füllungsvolumen (Frank-Starling-Mechanismus). Anders ausgedrückt ist die diastolische Compliance des rechten Ventrikels hoch und stellt sich abhängig vom Afterload, also der Muskelspannung zu Beginn der Systole, dar. Die Spannung der Muskelfasern ist gemäß den Gesetzen von La Place proportional zu Ventrikeldruck, Ventrikelvolumen und systolischer Ventrikelwanddehnung (Hurford u. Zapol 1988). Eine entscheidende Komponente für die rechtsventrikuläre Nachlast (rechtsventrikulärer Afterload) und die rechtsventrikuläre Auswurfleistung bildet somit der Lungenkreislauf, welcher zwar eine reine Volumenzunahme des venösen Rückstroms verkraften kann, wo aber bereits ein relativ geringer akuter Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands ein Rechtsherzversagen auszulösen vermag (Mebazaa et al. 2004).

Der rechte Ventrikel fungiert aufgrund seiner Struktur und seiner geringen Druckleistung beinahe als passives Conduit für den Rückfluss des Blutes zum linken Herzen (Mebazza et al. 2004). Durch diese pathophysiologische Anschauung sowie die typischen, mit einer hohen Prävalenz belegten Erkrankungen des linken Ventrikels -wie der koronaren Herzkrankheit oder der arteriellen Hypertonie- hat sich das ganze wissenschaftliche Interesse bis etwa zur zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts nahezu ganz auf den linken Ventrikel fokussiert. Die Tatsache, dass die Funktion des rechten Ventrikels in der Medizin so lange unterschätzt worden ist (Weber et al. 1983), liegt jedoch auch

darin begründet, dass diagnostische Möglichkeiten zur Detektion der komplexen Mechanismen von Lunge und Herz gefehlt haben. Die Bewertung der Funktion des rechten Ventrikels änderte sich erst mit der Etablierung der Rechtsherzkatheteruntersuchung (Forssmann 1929). Der deutsche Physiologe Werner Forssmann zeigte im Selbstversuch eine Untersuchungsmöglichkeit des rechten Ventrikels und legte den Grundstein für umfangreiche Forschungen am rechten Herzen bei Erkrankungen wie rechtsventrikulären Infarkten (Cohen et al. 1974), konnatalen Herzfehlern oder der pulmonalen Hypertonie (Newman 2005). In der Konsequenz wurde dem rechten Ventrikel und der Erforschung seiner Physiologie seit dieser Zeit insbesondere in der klinischen Medizin (Intensivmedizin, Anästhesie) wesentlich mehr Beachtung geschenkt (Haddad et al. 2008).

### 1.3 PATHOPHYSIOLOGIE DES RECHTSHERZVERSAGENS BEI FETTEMBOLIE

Durch die Embolisation kleiner Gefäße kommt es zu einem Ausfall eines Teils des funktionellen Lungengewebes und damit, bedingt durch die anatomischen Gegebenheiten, insbesondere im Bereich der rechten Lunge respektive des / der Unterlappen, zur Ausbildung einer Hypoxämie sowie einer Vasokonstriktion der Lungengefäße. Eine reaktive Ausschüttung vasoaktiver und konstringierender Substanzen (Endothelin, Angiotensin I und II, Serotonin, Thromboxan A<sub>2</sub>, Noradrenalin) triggert die bestehende Vasokonstriktion der Lungengefäße und die damit entstandene pulmonale Hypertonie noch erheblich (Zwissler 2000).

Eine transiente und damit kurzzeitige Drucksteigerung in den Lungengefäßen kann vom Herzen gut toleriert werden, indem es rasch mit einem zweifach ergotropen Kompensationsmechanismus reagiert: es steigen kurzfristig afterload-bedingt das enddiastolische Volumen und der enddiastolische Druck durch Erhöhung der myokardialen Kontraktionsfähigkeit, die sogenannte

homöometrische Autoregulation (Anrep's-Effekt) (Anrep 1912; Hurford et al. 1987; Nichols et al. 1988; Yerebakan et al. 2010).

Persistiert die Drucksteigerung oder nimmt gar zu, so versagt dieser erste Kompensationsmechanismus (Anrep's-Effekt) und es folgt ein weiterer Mechanismus zur Kompensation des bedrohlichen Zustandes: eine rasche Dilatation des rechten Ventrikels in Kombination mit einer Erhöhung des Schlagvolumens (Sibbald et al. 1986; Zwissler 2000; Leschke u. Wädlich 2007) sowie Erhöhung des Drucks, um eine bessere Perfusion der Myozyten durch einen gesteigerten Koronardurchfluss zu gewährleisten (Hurford u. Zapol 1988). Diese Gegenreaktion erfährt allerdings ihre Grenzen durch die anatomische Begrenzung von Perikard und intrathorakalem Druck (Laver et al. 1979; Hurford u. Zapol 1988) sowie durch die rechtsventrikuläre Druckbelastung bestehend aus erheblich gestiegenem O<sub>2</sub>-Verbrauch, erhöhter Wandspannung und damit verminderter Kontraktionsfähigkeit (Zwissler 2000; Leschke u. Wädlich 2007).

Bedingt durch den gestiegenen Afterload des rechten Ventrikels verkleinert sich dessen Ejektionsfraktion, und die Systolendauer verlängert sich. Aufgrund der daraus resultierenden Desynchronisation der Herzaktion ragt das Septum interventriculare während der Diastole übermäßig weit in den linken Ventrikel hinein (Septumshift nach links) (Sibbald et al. 1983, 1986; Zwissler 2000; Cecconi et al. 2006). Die konsekutiv verminderte diastolische Füllung des linken Ventrikels führt zu einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion und damit zu einer Abnahme des Herzminutenvolumens (Sibbald et al. 1983, 1986; Kinch u. Thomas 1994; Cecconi et al. 2006 ; Leschke u. Wädlich 2007; Meyer et al. 2008). Es kommt zu einem Abfall des systemischen Blutdrucks.

Im Rahmen der veränderten physiologischen Bedingungen (verminderter systemischer Blutdruck) wird der rechte Ventrikel während der Systole aufgrund des erhöhten intraventrikulären Druckes kaum noch über die Koronarien mit

Blut versorgt (Fishman 2004; Meyer et al. 2008), es existiert somit eine Minderperfusion der Koronarien bei zusätzlich noch verstärkter O<sub>2</sub>-Nachfrage aufgrund des kompensatorisch bedingten erhöhten Arbeitsaufwands des Myokards.

Der ebenso gesteigerte linksventrikuläre Preload, resultierend aus der dilatationsbedingten Trikuspidalinsuffizienz mit venösem Rückstau im Splanchnikusgebiet, bewirkt eine weitergehende schwere systemische Hypotension und vermindert aufgrund der geringeren linksventrikulären Ejektionsfraktion die systemische Perfusion (insbesondere auch die der Koronarien) weiter. Die bestehende Ischämie des Myokards wird durch diesen Umstand zunehmend verschlechtert -ein Circulus vitiosus ist entstanden (Cecconi et al. 2006; Mebazza et al. 2004).

Zusammenfassend kann folgender Pathomechanismus bei der Fettembolie in den Lungen mit einem konsekutivem Rechtsherzversagen beobachtet werden: ein mechanisches Hindernis (Fetttröpfchen) verlegt die Kapillaren/Arteriolen der Lunge und stört das Ventilations-Perfusions-System -die pulmonale Compliance sinkt und die pulmonale Resistance steigt (von Euler u. Liljestrand 1946; Fishman 1976; Ward u. Aaronson 1999).

In der Konsequenz der akut entwickelten pulmonalen Hypertension steigen im rechten Ventrikel Afterload, Volumen, Wandspannung und O<sub>2</sub>-Verbrauch erheblich an. Dieser Mechanismus führt zusammen mit der Störung des Ventilations-Perfusions-Systems über eine respiratorische Insuffizienz (Hyperkapnie) zur Hypoxämie, was zusammen mit den Reaktionsmechanismen des rechten Ventrikels ein erhebliches Absinken der Koronarperfusion bewirkt und durch die reaktive Vasokonstriktion die akute pulmonale Hypertonie weiter unterhält (Motley et al. 1947).

Die aus diesen Einzelmechanismen/-aspekten

- Steigerung der myokardialen Kontraktionsfähigkeit (Anrep's Effekt)
- Dilatation des Ventrikels
- Steigerung des Koronardurchflusses zur besseren Perfusion der Myozyten durch Erhöhung von Druck und Schlagvolumen
- Durchblutung der Koronarien nur während der Diastole (Minderperfusion)
- Mehrarbeit des rechten Ventrikels (gesteigerter O<sub>2</sub>-Bedarf)

folgende schwere akute pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzüberlastung führt letztendlich über die Gefügedilatation des rechten Ventrikels und gesteigertem linksventrikulären Preload sowie konsekutiver systemischer Hypotension (und damit weiter verminderter Koronarperfusion) zu schwerer rechtsventrikulärer Myokardischämie mit erheblicher Kontraktilitätseinschränkung und somit zu einer raschen Dekompensation des rechten Ventrikels (McIntyre u. Sasahara 1971).

Bei der Fettembolie unterscheidet man die Mechanismen der Mikro- und Makroembolien. Während bei Mikroembolien der Ventrikel Zeit hat, langsam an den Druckanstieg zu adaptieren, führt die Makroembolie (fulminante Fettembolie) häufig zu einem plötzlichen massiven Rechtsherzversagen (Zwissler 2000).

Für das Ausmaß einer pulmonalen Hypertonie ist die Funktion des rechten Ventrikels von Bedeutung: während ein adaptierter hypertropher rechter Ventrikel durchaus systemische Drücke (~100 mmHg) toleriert, ist bei einem akuten pulmonalen Druckanstieg bereits ein systolischer Druck von 45-50 mmHg massiv bedrohlich; ein Druckanstieg über diesen kritischen Wert hinaus führt regelhaft zur Insuffizienz und letztendlich zum Versagen der Pumpfunktion des Ventrikels (McIntyre u. Sasahara 1971).

Ein Rechtsherzversagen tritt bei Verlegung der Lungenstrombahn ein, allgemein gilt ein Verschuß von  $\frac{1}{3}$ - $\frac{3}{4}$  aller Lungenkapillaren als todesursächlich relevant. Im Falle einer Vorschädigung der Lunge, des Herzens oder anderer Organe sowie ausgeprägten Komorbiditäten können jedoch auch geringgradige Fettembolien potentiell todesursächlich sein.

Eine Menge von etwa 20-30g Fett intrakapillär verursacht eine Fettembolie Grad III und gilt damit als sicher todesursächlich (Brinkmann et al. 1976).

Während klinisch ein Rechtsherzversagen mittels Echokardiographie sowie laborchemischer Marker (Troponin T und BNP [brain natriuretic peptide]) festzustellen ist, existierten postmortal bislang keine eindeutigen Beweismöglichkeiten.

#### 1.4 ZIELSETZUNG

Vom rechtsmedizinischen Standpunkt ist von großem Interesse, ob die postmortale Feststellung der ausgeprägten respektive massiven Fettembolie tatsächlich als Todesursache stehen kann (Wintritz 1896; Stuelp 1903; Strassmann 1933b; Falzi et al. 1964; Brinkmann et al. 1976) -eine Frage, die heutzutage immer wieder diskutiert wird (Turillazzi et al. 2008). Das akute Cor pulmonale mit nachfolgendem Rechtsherzversagen ist die am ehesten anerkannte Todesursache in Fällen einer Fettembolie der Lunge (Wehner 1968; Klosterhalfen et al. 2004).

Ziel dieser vorliegenden Untersuchung ist es, das Auftreten des Rechtsherzversagens als Folge einer Fettembolie immunhistochemisch nachzuweisen. Oder anders ausgedrückt soll festgestellt werden, ob eine in den Lungengefäßen nachgewiesene Fettembolie ein tödliches Rechtsherzversagen auslösen konnte und somit als todesursächlich angesehen werden darf. Dazu wird eine Studiengruppe mit einer Vergleichsgruppe anderer definierter Todesursachen verglichen. Vorangegangene Studien haben gezeigt,

dass sich im Falle eines Rechtsherzversagens bei Lungenthrombembolien isolierte respektive stark überwiegende Nekrosen im rechten Ventrikel, insbesondere im Subendokardialbereich, darstellen lassen (Fracasso et al. 2011). Die in der Studie zum Rechtsherzversagen bei Lungenthrombembolien verwendeten immunhistochemischen Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Marker Anti-Fibronektin Antikörper und der Anti-Komplementfaktor-C<sub>5b-9</sub> Antikörper eignen, um Nekrosen aufzudecken (Sepulchre u. Fechner 1993). In Fällen von Lungenthrombembolien war demnach ein isoliertes Rechtsherzversagen nachzuweisen. Da bei Fettembolien der Lunge ebenfalls ein Rechtsherzversagen als todesursächlicher Pathomechanismus klinisch imponiert, erschienen eben diese immunhistochemischen Untersuchungsmethoden für die Begutachtung bei Lungenfettembolien als gleichermaßen geeignet. Diese Methodik ist aufgrund diverser Veröffentlichungen für diese zu untersuchende Fragestellung validiert (Fechner et al. 1991; Edston u. Kawa 1995; Ortmann et al. 2000a; Campobasso 2008).

In der Rechtsmedizin ist es sehr schwierig zu evaluieren, wann genau eine Fettembolie in den Kapillaren der Lunge als todesursächlich anzusehen ist. Anders verhält es sich bei Thrombembolien der Lunge, welche als Todesursache leicht zu ermitteln sind. Man findet regelhaft einen Thrombus in einem Ast einer Pulmonalarterie, was als sicheres Zeichen für den Tod durch eine Thrombembolie der Lunge zu werten ist.

Antemortem ist ein durch eine Fettembolie ausgelöstes beginnendes Rechtsherzversagen klinisch mittels Echokardiographie sowie laborchemischer Befunde, also objektiver Marker, gut zu diagnostizieren.

Hingegen ist postmortal die morphologisch-pathologische Feststellung eines dilatierten Ventrikels oder einer Fettembolie in den Lungengefäßen (insbesondere bei einer Fettembolie niederen Grades) eine recht unspezifische Befunderhebung und erlaubt keinen sicheren Beweis für den todesursächlichen Pathomechanismus (Iwadate et al. 2001). Die Fettembolie und das durch sie

ausgelöste Rechtsherzversagen stellt in Ermangelung sicherer Nachweise häufig somit eine Diagnose per exclusionem dar.

Zielsetzung dieser Dissertation ist es, eine Nachweismethode herauszuarbeiten, um bei rechtsmedizinischen Untersuchungen in Fällen einer Lungenfettembolie die Todesursächlichkeit dieser Erscheinung sicher zu identifizieren und so von anderen Todesursachen abzugrenzen.

Mittels der Untersuchung eines Studien- und eines Vergleichskollektivs sollte eine Methode aufgezeigt werden, anhand derer objektive Kriterien zur Bewertung der Letalität einer Fettembolie herausgearbeitet werden können. Gleichzeitig soll die Eignung der selektierten immunhistochemischen Marker für die zugrundeliegende Fragestellung untersucht und bewertet werden, um so eine für die rechtsmedizinische Untersuchung praxisorientierte Methode der Detektion eines auf die Fettembolie folgenden tödlichen Rechtsherzversagens zu etablieren.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 STUDIEN- UND VERGLEICHSGRUPPE**

Für diese Dissertation wurden 21 Fälle von Polytraumata mit multiplen Frakturen großer Röhrenknochen oder des Beckens (Studiengruppe: 9 weiblich, 12 männlich, durchschnittliches Alter 64,6 Jahre, Alter: 12 - 91 Jahre) gegen eine Vergleichsgruppe von 21 rechtsmedizinischen Fällen verschiedenster Todesursachen (Vergleichsgruppe: 9 weiblich, 12 männlich, durchschnittliches Alter 68,8 Jahre, Alter: 41 - 88 Jahre) beurteilt.

Sämtliche Fälle entstammen dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Münster. Es waren genaue Informationen über jeden einzelnen Casus vorhanden. Zur Verfügung standen hierfür die Leichenöffnungsprotokolle mit allen wichtigen Informationen über die genauen Todes- und Aufindungsumstände, einem detaillierten Sektions-Befund sowie dem Befund der standardisierten histologischen Untersuchungen in der Färbung Hämatoxylin und Eosin. Die Leichenöffnungsprotokolle (LÖP) zu den in der gesamten Studie enthaltenden Fällen sind gemäß der aktuellen Leitlinien verfaßt und werden im Institut für Rechtsmedizin der Universität Münster archiviert (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2000). Diese wurden sorgfältig hinsichtlich der genauen Details der Casus ausgewertet.

Ebenso zugänglich waren das Archiv für Asservate sowie das Archiv für die Histologie/Gewebsschnitte.

In allen hier untersuchten Fällen wurden die standardisierten rechtsmedizinischen histologischen Untersuchungen an Herz, Lunge, Leber, Gehirn, Nieren, Pancreas und Milz mit Hämatoxylin und Eosin durchgeführt (Brinkmann 1999).

In jedem der Fälle der Studien- und Vergleichsgruppe wurde, wie unten beschrieben, nach Vorgabe (Brinkmann et al. 1993; Ortmann et al. 2000b) eine

immunhistochemische Reaktion mit den Antikörpern Anti-Fibronectin (Polyclonal Rabbit Anti-Human, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany) und Anti-C<sub>5b-9</sub> (Monoclonal Mouse Anti-Human, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany) auf einem Objektgewebsträger jeweils mit einem Schnitt aus beiden Ventrikeln (freie Wand des rechten Ventrikels, anteriore und/oder posteriore Wand des linken Ventrikels) durchgeführt.

## 2.2 FÄRBEVERFAHREN

In dieser Studie fand ein immunhistochemisches Färbeverfahren Verwendung; die auch als indirekte Immunfluoreszenz (IIF) bekannte Methode setzt sich aus folgenden vier Teilschritten zusammen:

Im ersten Schritt wird das zu untersuchende Gewebe mit einem spezifischen Primärantikörper (Anti-Fibronectin, Anti-C<sub>5b-9</sub>) übergeben.

Im zweiten Schritt trägt man einen Sekundärantikörper (biotinylierter Anti-Maus-/Anti-Kaninchen-Antikörper), welcher sich gegen den Primärantikörper richtet, auf.

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

Im vierten Schritt findet die eigentliche Färbung statt; es wird ein Substrat/Chromogen zugefügt, was zur Farbreaktion und damit Färbung des Gewebes führt.

Jede Gewebeprobe wurde nach einem standardisierten Verfahren behandelt.

Die Verfahrensanweisung folgt den Empfehlungen des Herstellers (Handbuch „Immunchemische Färbemethoden“, DakoCytomation GmbH, Hamburg, November 2003).

### *Gewebeschnitt*

Die Gewebeproben waren in Paraffin-Blöcke eingebettet; daraus wurden in 4µm Schnittdicke Präparate geschnitten und auf gecoatete (geladene)

Objektträger aufgebracht. Es folgte eine Nacht (12h) Inkubation im Brutschrank bei 58-60°C zum Ablauf des Paraffin-Materials.

#### *Auswaschen*

Die Objektträger wurden drei Male hintereinander für jeweils 25 Minuten in ein Roticlear® - Bad gegeben. Danach wurden sie mit jeweils 2-minütigen Alkoholbädern in absteigender Konzentration behandelt: 100%, 2 x 96% und 70%.

Es folgte ein Bad in Ammoniak (NH<sub>3</sub>)-Lösung zum Auswaschen von Formalin-Kristallen.

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

#### *Andauen*

Für die Färbung mit Anti-Fibronektin Antikörper wurden zum Andauen die Objektträger in TRIS-Puffer gegeben und abtropfen gelassen. Danach wurden die Objektträger mit ProteinaseK-Lösung bedeckt und für 15 Minuten bei 37° C im Brutschrank inkubiert.

Für die Färbung mit Anti-C<sub>5b-9</sub> Antikörper erfolgte das Andauen nach einem anderen Procedere: die Objektträger wurden 25 Minuten mit Citrat-Puffer im Dampfgerar bei ca. 80° C gekocht, um die Disulfid-Brücken aufzubrechen und das Antigen somit für die Bindung des Antikörpers freizumachen.

Die Präparate wurden zunächst 20 Minuten in Raumluft abgekühlt und anschließend mit Aqua dest. gespült. Danach wurden auch diese Objektträger mit TRIS-Puffer benetzt und nach Abtropfen der Pufferlösung mit ProteinaseK-Lösung übergossen und 10 Minuten bei 37°C im Brutschrank inkubiert.

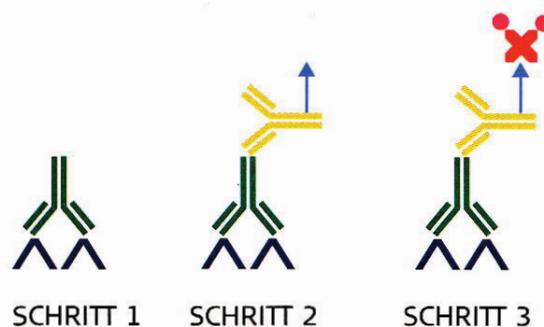
### Färbung

Die Färbung erfolgte automatisch im DAKO Autostainer plus und nach dem standardisierten LSAB (labeled streptavidin biotin) -Verfahren nach Sternberger.

Als Streptavidin-Biotin-Enzymkonjugat wurde mit Meerrettichperoxidase (HRP) gelabeltes biotinyliertes Streptavidin gewählt, da es gegenüber dem mit alkalischer Phosphatase gelabelten biotinylierten Streptavidin in der Färbereaktion tendenziell etwas mehr spezifisch erscheint.

Es erfolgte außerdem bei jedem Färbeverfahren gleichzeitig eine Anfertigung von Negativ-Kontrollen, um Artefakte und Fehlfärbungen ausschließen zu können.

Die Teilschritte der Färbetechnik beinhalten die Reagenzien in festgelegter Abfolge: unkonjugierter Primärantikörper (Schritt 1) -> biotinmarkierter (biotinylierter) Sekundärantikörper (Schritt 2) -> enzymmarkiertes Streptavidin (Schritt 3) (Abb. 1) -> Substrat-Chromogenlösung (Schritt 4, nicht abgebildet).



© Handbuch „Immunchemische Färbemethoden“, DakoCytomation GmbH, Hamburg, November 2003

Abb. 1: Teilschritte der Färbetechnik

Einzelschritte:

1. 5 Minuten mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inkubieren (blockiert die endogene Peroxidase)
2. Spülung mit Waschpuffer und Verweilen im Pufferbad für 5 Minuten
3. (Primär)Antikörperzugabe (Anti-C<sub>5b-9</sub> oder Anti-Fibronektin); 10 Minuten inkubieren
4. Spülung mit Waschpuffer und Verweilen im Pufferbad für 5 Minuten
5. Sekundär-Antikörperzugabe (biotinylierter Anti-Maus-/Anti-Kaninchen-Antikörper), 10 Minuten inkubieren
6. Spülung mit Waschpuffer und Verweilen im Pufferbad für 5 Minuten
7. mit Peroxidase gelabeltes biotinyliertes Streptavidin zugeben; 10 Minuten inkubieren
8. Spülung mit Waschpuffer und Verweilen im Pufferbad für 5 Minuten
9. AEC (3-Amino-9-Ethylcharbazol) als Chromogen (lichtempfindlich)
10. Spülung mit Waschpuffer und Verweilen im Pufferbad für 5 Minuten
11. Spülung mit Aqua dest.
12. Gegenfärbung mit HE (1:4 verdünnt)
13. Feuchthalten mit Waschpuffer
14. Eindecken: wasserlöslichen Objektkleber aufbringen, Plättchen aufgeben und festdrücken

### 2.3 EVALUATION DER SCHNITTE

Für die lichtmikroskopische Befundung wurde ein Leitz Labor Lux S - Mikroskop mit 10-fach Okular und 20-fach Objektiv eingesetzt. Die Beurteilung erfolgte somit 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: ausgedehnte/massive Nekrosen

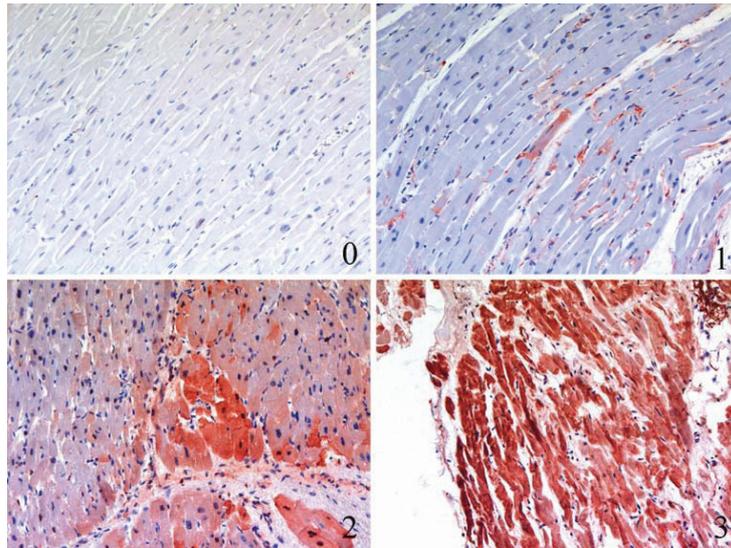


Abb. 2: Graduierung der Nekrosen mit dem Antikörper Anti-Fibronectin (bei 200-facher Vergrößerung)

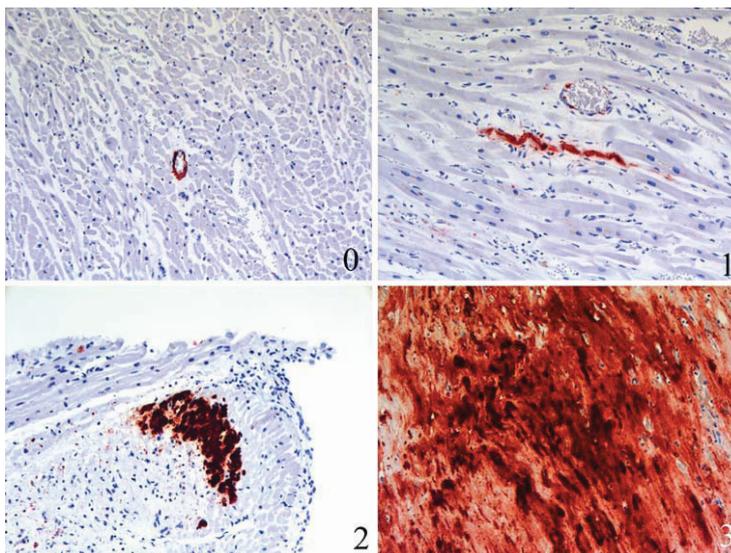


Abb. 3: Graduierung der Nekrosen mit dem Antikörper Anti-C<sub>5b-9</sub> (bei 200-facher Vergrößerung)

Für die separate Graduierung der Fettembolie der Lungen waren gefriergetrocknete und mit Sudan®-III eingefärbte Schnittpräparate der Lungen vorhanden. Der Grad der Fettembolie wurden auf einer Skala von 0 bis III -nach der modifizierten Klassifikation von Falzi (Falzi et al. 1964; Brinkmann et al. 1976)- eingestuft (Abb. 4):

Grad 0:	keine Fettembolie	(keine Fetttropfen oder ganz vereinzelt embolische Fetttropfen bei systematischer Suche auffindbar)
Grad I:	leichte Fettembolie	(einzelne bis mehrere embolische Fetttropfen in jedem Gesichtsfeld)
Grad II:	deutliche Fettembolie	(zahlreiche Emboli in jedem Gesichtsfeld)
Grad III:	massive Fettembolie	(massenhaft Fetttropfen in jedem Gesichtsfeld. Mehr als die Hälfte der Lungenkapillaren enthält Emboli)

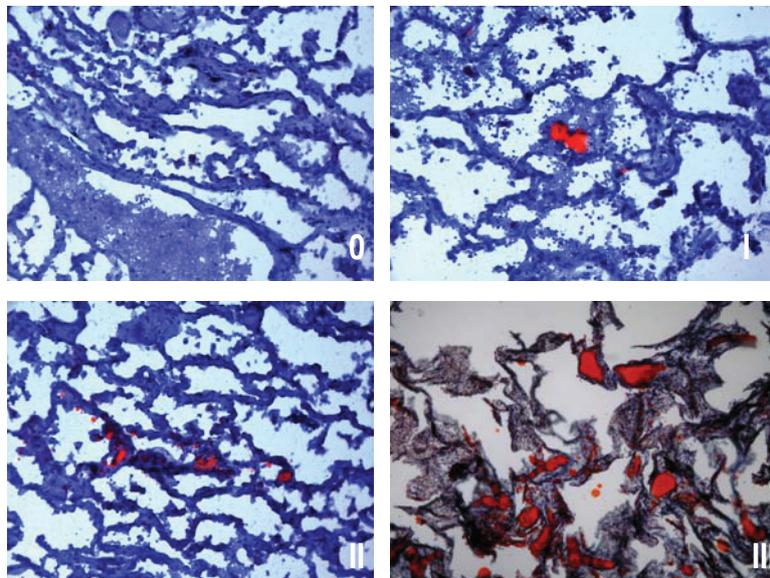


Abb. 4: Graduierung der Fettembolie in der Sudan® -III-Färbung

Eine zunächst verdeckte/blinde Bewertung der Ergebnisse sowohl der mit Antikörpern gefärbten Ventrikelschnitte als auch der mit Sudan®-III gefärbten Lungenschnitte wurde von zwei voneinander unabhängigen Beobachtern mit abschließender konsensualer Beurteilung vorgenommen.

Der Grad der Nekrosen jeden Ventrikels für jeden Antikörper wurde mit dem entsprechenden Wert der Vergleichsgruppe kontrastierend bewertet: Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel gefärbt mit Anti-Fibronektin in der Studiengruppe versus Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel gefärbt mit Anti-Fibronektin Antikörper in der Vergleichsgruppe; Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel gefärbt mit Anti-C<sub>5b-9</sub> Antikörper in der Studiengruppe versus Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel gefärbt mit Anti-C<sub>5b-9</sub> Antikörper in der Vergleichsgruppe.

Grad der Nekrosen im linken Ventrikel gefärbt mit Anti-Fibronektin Antikörper in der Studiengruppe versus Grad der Nekrosen im linken Ventrikel gefärbt mit Anti-Fibronektin Antikörper in der Vergleichsgruppe; Grad der Nekrosen im linken Ventrikel gefärbt mit Anti-C<sub>5b-9</sub> Antikörper in der Studiengruppe versus Grad der Nekrosen im linken Ventrikel gefärbt mit Anti-C<sub>5b-9</sub> Antikörper in der Vergleichsgruppe.

Die Differenz des Grades von Nekrosen zwischen rechtem und linken Ventrikel wurde für jeden Fall und beide Antikörper berechnet:  $\Delta$  = Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel - Grad der Nekrosen im linken Ventrikel.

#### 2.4 STATISTIK

Die deskriptive Datenanalyse erfolgte mittels des Tabellenkalkulationsprogramms Numbers (© Apple Inc.). Für die Evaluation wurden statistische Analysen auf Basis von SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Der exakte Fisher-Test wurde für alle Vergleiche zwischen Studiengruppe und Vergleichsgruppe genutzt. Der Test stellt einen Signifikanztest auf Unabhängigkeit von Ereignissen in der Kontingenztafel dar und entspricht im Bezug auf das Anwendungsgebiet dem Chi-Quadrat-Test (er ist eine Sonderform des Chi-Quadrat-Testes), jedoch hält er das geforderte Niveau auch bei nur wenigen Betrachtungen. Gewählt wurde ein 5%-iges Signifikanzniveau, was bedeutet: das Ergebnis wurde als statistisch signifikant gewertet im Falle eines  $p < 0,05$  (Biau et al. 2009).

### 3 ERGEBNIS

#### 3.1 STUDIENGRUPPE

Die Studiengruppe bestand aus einer Gruppe von 21 Personen (9 Frauen, 12 Männer) im Alter zwischen 12 und 90 Jahren; das durchschnittliche Alter betrug 64,4 Jahre.

Als Todesursachen waren in der rechtsmedizinischen Routine-Sektion elf Mal die Diagnose „Polytrauma“, acht Mal die Diagnose „Fettembolie“ und jeweils ein Mal die Diagnose „Myokarditis“ sowie „Multiorganversagen“ gestellt worden.

In sechs Fällen (ID 1-6) des Studienkollektivs konnte histologisch eine Fettembolie Grad III, in 11 Fällen (ID 7-17) eine Fettembolie Grad II und in vier Fällen (ID 18-21) eine Fettembolie Grad I ermittelt werden, wie in der folgende Tabelle (Tab. 2) ersichtlich.

Tab. 2 : Übersicht der Studiengruppe

ID	LÖP	GESCHLECHT	ALTER	TODESURSACHE	GRAD DER FETTEMBOLE
1	319/08	weiblich	12	Polytrauma	3
2	106/97	männlich	58	Polytrauma	3
3	213/98	männlich	72	Fettembolie	3
4	25/05	weiblich	84	Fettembolie	3
5	319/07	weiblich	86	Fettembolie	3
6	213/06	weiblich	86	Fettembolie	3
7	238/06	männlich	23	Polytrauma	2
8	358/08	männlich	44	Polytrauma	2
9	50/08	weiblich	48	Polytrauma	2
10	291/08	männlich	54	Polytrauma	2
11	318/03	weiblich	66	Fettembolie / Blutung	2

ID	LÖP	GESCHLECHT	ALTER	TODESURSACHE	GRAD DER FETTEMBOLIE
12	234/08	männlich	74	Polytrauma	2
13	187/97	männlich	75	Polytrauma	2
14	217/06	männlich	75	Polytrauma	2
15	279/05	männlich	79	Polytrauma	2
16	98/98	weiblich	84	Fettembolie	2
17	281/04	weiblich	90	Fettembolie	2
18	45/08	männlich	18	Polytrauma	1
19	275/93	männlich	56	Myokarditis	1
20	276/00	weiblich	81	Fettembolie	1
21	253/96	männlich	91	Multiorganversagen	1

In allen Fällen haben Polytraumata bei Z.n. Verkehrsunfällen, schweren Stürzen (zum Teil aus großer Höhe) sowie Explosion mit multiplen Frakturen, insbesondere großer Röhrenknochen und des Beckens, vorgelegen. Histologisch haben sich in mehreren Fällen Hämorrhagien der inneren Organe erkennen lassen (Tab. 3).

Tab. 3: detaillierte Befunde der Studiengruppe

ID	VOR-ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS-BEFUND	HISTOLOGIE-BEFUND
1	nicht bekannt	Verkehrsunfall	schweres Polytrauma, Zeichen des akuten Herzstillstandes	Hämorrhagien der inneren Organe

ID	VOR- ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS- BEFUND	HISTOLOGIE- BEFUND
2	Zustand nach Schrittmacher-implantation	Arbeitsunfall, Sturz aus 6 Meter Höhe	Beckenfraktur, multiple Wirbelkörperfrakturen, Hämato-pneumothorax	Broncho-pneumonie
3	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Tibia- und Fibulafraktur mit Weichteiltaschenbildung, chronische Blutstauung Leber und Milz	eitrige Bronchitis, chronisches Lungenemphysem
4	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Beckenfraktur, schwere Blutung	schwere Herzhypertrophie (593 g), stenosierende Koronarsklerose
5	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Frakturen des rechten und linken Beines, der rechten Clavicula sowie Schädelfraktur	frische Blutung Pancreas und Leber
6	Zustand nach Schrittmacher-implantation bei Arrhythmie	Sturz	Oberschenkelhalsfraktur, Humerusfraktur	Sklerosierung des Myokards
7	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Brustbein- und Rippenfrakturen, ausgedehnte Quetschungen des Subcutangewebes	Hämorrhagien der inneren Organe, Einblutung Subcutangewebe
8	nicht bekannt	Motorradunfall	Zertrümmerung des Becken, Wirbelkörperfraktur, Tibia- und Fibulafraktur	Steatosis hepatis

ID	VOR- ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS- BEFUND	HISTOLOGIE- BEFUND
9	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Rippenserienfraktur, Hämatopneumo- thorax links, schwere Thorax- prellung	Hämorrhagien der inneren Organe
10	nicht bekannt	Verkehrsunfall mit anschließender Überrollung auf der Autobahn	Polytrauma mit multiplen Frakturen und Zerreißen innerer Organe	Hämorrhagien der inneren Organe
11	Alkohol-Abusus	Treppensturz	Humerusfraktur mit schwerer Blutung, Rippenserienfraktur, Skalpierungs- verletzung	erosive Ösophagitis
12	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Beckenfraktur mit schwerer Blutung (3,5 l), Fraktur des Brustbeins, Rippen- serienfraktur	Schocklunge
13	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Rippenserienfraktur, Tibia- und Fibulafraktur, Schädelfraktur	chronisches Lungen- emphysem
14	nicht bekannt	Treppensturz	multiple Wirbelkörper- frakturen, Rippen- serienfraktur	Zustand nach Myokardinfarkt
15	nicht bekannt	Explosion	Beckenfraktur, Femurfraktur, Humerusfraktur	Einblutung Muskulatur

ID	VOR- ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS- BEFUND	HISTOLOGIE- BEFUND
16	Marcumar- Therapie wegen Lungen- thrombembolie ein Jahr vor dem Tod	Sturz bei Handtaschen- diebstahl	Fraktur os pubis, Claviculafraktur links, Rippen- frakturen	Broncho- pneumonie
17	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Beckenfraktur, Femurfraktur, Rippenfrakturen, Skalpierungs- verletzung	Broncho- pneumonie
18	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Wirbelkörper- frakturen, Tibia- und Fibulafraktur, Claviculafraktur rechts, Humerus- fraktur rechts, Rippenfrakturen, Weichteiltaschen- bildung	Blutaspiration
19	Asthma bronchiale	leblos mit multiplen Hämatomen aufgefunden	Humerusfraktur rechts, Schulterfraktur rechts, subdurales Hämatom, schwere Thoraxprellung	Steatosis hepatis, Leberzirrhose, chronische Myokarditis
20	nicht bekannt	Verkehrsunfall	Hüftfraktur links	Myokard- fibrose, Lungen- emphysem
21	Prostata- Karzinom	Verkehrsunfall	Wirbelkörper- frakturen, Brustbeinfraktur	Lungen- sklerose

Unter den sechs Fällen (ID 1-6; Tab. 4) einer histologisch ermittelten Fettembolie Grad III zeigten sich bei der Färbung mittels des Antikörper Anti-Fibronektins in zwei Fällen (ID 2 und 3) schwerste Nekrosen im rechten

Ventrikel (Grad 3, ausgedehnte/massive Nekrosen), während im linken Ventrikel keine nekrotischen Areale (Grad 0) zu erkennen waren. Der Unterschied der Grad der Nekrosen ( $\Delta$  Fibronektin) betrug in diesen beiden Fällen + 3.

Für den Fall ID 5 zeigten sich ebenfalls schwerste rechtsventrikuläre Nekrosen (Grad 3), hier waren im linken Ventrikel jedoch Einzelzellnekrosen auszumachen. Der Differenzgrad der Nekrosen ( $\Delta$  Fibronektin) betrug hier + 2.

Im Fall ID 6 waren rechtsventrikulär Gruppenzellnekrosen (Grad 2) zu erkennen, während sich im linken Ventrikel keine Nekrosen (Grad 0) darstellten. Der Differenzgrad der Nekrosen ( $\Delta$  Fibronektin) betrug auch hier + 2.

Im Fall ID 1 waren im rechten Ventrikel Gruppenzellnekrosen (Grad 2) und im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1) zu sehen. Der Differenzgrad der Nekrosen ( $\Delta$  Fibronektin) war hier + 1.

Keine rechtsventrikulären Nekrosen (Grad 0) waren im Fall ID 4 auszumachen, im linken Ventrikel traten jedoch Einzelzellnekrosen (Grad 1) auf. Der Differenzgrad der Nekrosen beider Ventrikel, also Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel-Grad der Nekrosen im linken Ventrikel, wurde jetzt negativ. Er betrug -1.

Wie in Abbildung 5 dargestellt, überwogen in der Gruppe einer Fettembolie Grad III mit einer Ausnahme die positiven Delta-Werte.

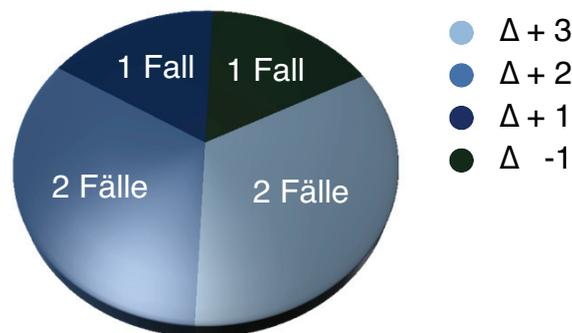


Abb. 5: Unterschied der Nekrosegrade der Ventrikel der Studiengruppe Fibronektin, Fettembolie Grad III

In den Fällen einer Fettembolie Grad II (ID 7-17, Tab. 4) zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse: für die Fälle ID 7 und 13 waren im rechten Ventrikel massenhaft Nekrosen (Grad 3) zu erkennen.

Im linken Ventrikel waren im Fall ID 13 keine Nekrosen (Grad 0) sichtbar, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) betrug hier + 3.

Im Fall ID 7 waren jedoch auch im linken Ventrikel massive Nekrosen vorhanden, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) betrug daher 0.

Bei den Fällen ID 9, 12, 15 und 17 konnte man rechtsventrikuläre Gruppennekrosen (Grad 2) ausmachen.

In den Fällen ID 15 und 17 waren keine Nekrosen (Grad 0) im linken Ventrikel zu sehen, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) betrug + 2.

Für den Fall ID 9 existierten linksventrikuläre Einzelzellnekrosen (Grad 1), der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) war + 1.

Und im Fall ID 12 schließlich waren im linken Ventrikel ebenfalls Gruppennekrosen (Grad 2) zu erkennen, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) betrug hier 0.

Einzelzellnekrosen (Grad 1) im rechten Ventrikel ließen sich in den Fällen ID 8, 10, 11 und 16 feststellen.

Für die Fälle ID 10 und 11 waren keine Nekrosen im linken Ventrikel zu sehen, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) ist + 1.

Im Fall ID 16 existierten gleichwertige Einzelzellnekrosen im linken Ventrikel, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) war 0.

Im Fall ID 8 überwogen die Nekrosen im linken Ventrikel, hier waren linksventrikuläre Gruppennekrosen (Grad 2) zu sehen. Der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) war demzufolge sogar negativ, -1.

Im Fall ID 14 waren sowohl im rechten als auch im linken Ventrikel keine Nekrosen zu erkennen. Der Differenzgrad betrug hier 0.

Bei einer Fettembolie Grad II lagen demzufolge überwiegend positive Delta-Werte vor, negative Delta-Werte waren hier eine Ausnahme (Abb. 6).

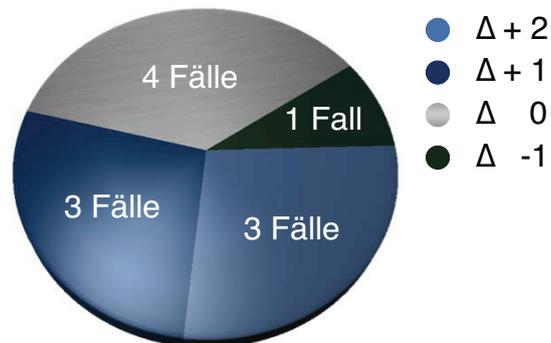


Abb. 6: Unterschied der Nekrosegrade der Ventrikel der Studiengruppe Fibronektin, Fettembolie Grad II

Die vier Fälle der Fettembolie Grad I (ID 18-21, Tab. 4) zeigten geringe Ausprägungen von Nekrosen.

Für die Fälle ID 18, 20 und 21 waren im rechten Ventrikel Einzelzellnekrosen (Grad 1) zu erkennen.

Im Fall ID 21 waren im linken Ventrikel keine Nekrosen zu identifizieren, der Differenzgrad ergab + 1.

Beim Fall ID 18 existierten gleichwertige Einzelzellnekrosen (Grad 1) im linken Ventrikel, der Differenzgrad betrug 0.

Und im Fall ID 20 überwogen gar die Nekrosen (Gruppenzellnekrosen, Grad 2) im linken Ventrikel, der Differenzgrad betrug hier -1.

Ähnlich verhielt es sich im Fall ID 19, wo im rechten Ventrikel keine Nekrosen (Grad 0) zu sehen waren, im linken Ventrikel zeigten sich jedoch Einzelzellnekrosen. Der Differenzgrad betrug ebenfalls -1.

Die Fälle einer Fettembolie Grad I zeigten ein recht ausgewogenes Ergebnis. Es lagen gleichsam gering positive und gering negative Werte vor, ein deutliches Überwiegen in Form eines deutlich positiven Delta-Wertes war in diesen Fällen nicht zu erkennen (Abb. 7).

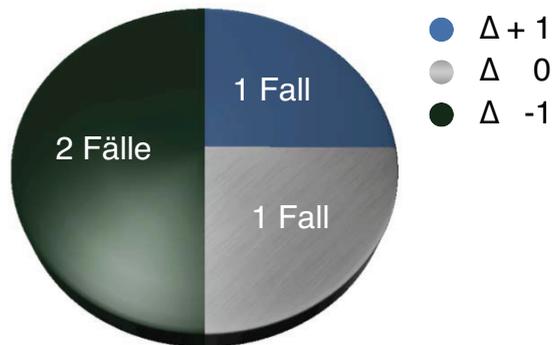


Abb. 7: Unterschied Nekrosegrade der Ventrikel der Studiengruppe Fibronektin, Fettembolie Grad I

Bei der Studiengruppe, gefärbt mit dem Antikörper Anti- $C_{5b-9}$  zeigten sich bei den sechs Fällen einer Fettembolie Grad III (ID 1-6; Tab. 4) in zwei Fällen (ID 5 und 6) Einzelzellnekrosen im rechten Ventrikel. Im linken Ventrikel ließen sich dagegen keine Nekrosen ersehen. In diesen beiden Fällen betrug der Differenzgrad der Nekrosen ( $\Delta C_{5b-9}$ ) + 1.

In den übrigen Fällen (ID 1-4) waren in beiden Ventrikeln keine Nekrosen zu erkennen, der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) war daher 0.

In den Fällen einer Fettembolie Grad II (ID 7-17; Tab. 4) waren in zwei Fällen (ID 7 und 17) Gruppenzellnekrosen sichtbar.

Im Fall ID 17 existierten im rechten Ventrikel keine Nekrosen im linken Ventrikel (Grad 0), der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) betrug + 2.

Für den Fall ID 7 ließen sich im linken Ventrikel ebenfalls Nekrosen ausmachen, jedoch nur Einzelzellnekrosen (Grad 1). Der Differenzgrad betrug hier + 1.

In allen übrigen Fällen (ID 8-16) stellten sich im rechten Ventrikel keine Nekrosen dar.

In den Fällen ID 8 - 15 waren auch im linken Ventrikel keine Nekrosen zu erkennen, der Differenzgrad war somit 0.

Lediglich im Fall ID 16 zeigten sich im linken Ventrikel Gruppenzellnekrosen, hier war der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) -2.

In allen vier Fällen einer Fettembolie Grad I (ID 18-21; Tab. 4) ließen sich weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen darstellen, der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) war daher in allen Fällen gleich 0.

Tab. 4: Auswertung immunhistochemischer Ergebnisse der Studiengruppe

ID	RV FIBRONEKTIN	RV $C_{5b-9}$	LV FIBRONEKTIN	LV $C_{5b-9}$	$\Delta$ FIBRONEKTIN	$\Delta$ $C_{5b-9}$
1	2	0	1	0	1	0
2	3	0	0	0	3	0
3	3	0	0	0	3	0
4	0	0	1	0	-1	0
5	3	1	1	0	2	1
6	2	1	0	0	2	1
7	3	2	3	1	0	1
8	1	0	2	0	-1	0
9	2	0	1	0	1	0
10	1	0	0	0	1	0
11	1	0	0	0	1	0
12	2	0	2	0	0	0
13	3	0	1	0	2	0
14	0	0	0	0	0	0

ID	RV FIBRONEKTIN	RV C <sub>5B-9</sub>	LV FIBRONEKTIN	LV C <sub>5B-9</sub>	Δ FIBRONEKTIN	Δ C <sub>5B-9</sub>
15	2	0	0	0	2	0
16	1	0	1	2	0	-2
17	2	2	0	0	2	2
18	1	0	1	0	0	0
19	0	0	1	0	-1	0
20	1	0	2	0	-1	0
21	1	0	0	0	1	0

Zusammenfassend lässt sich für die Färbung mittels des Antikörpers Anti-Fibronektin sagen, dass in fünf von sechs Fällen einer Fettembolie Grad III, in sechs von elf Fällen einer Fettembolie Grad II und in einem von vier Fällen einer Fettembolie Grad I ein Überwiegen der Nekrosen im rechten Ventrikel, also ein positiver Differenzgrad der Nekrosen ( $\Delta$  Fibronektin), aufgezeigt werden konnte. In jeweils einem der Fälle einer Fettembolie Grad III und Grad II sowie in zwei Fällen einer Fettembolie Grad I liess sich ein Überwiegen der Nekrosen (negativer Wert für  $\Delta$  Fibronektin) ermitteln (Tab. 4).

Für die Färbung mittels des Antikörpers Anti-C<sub>5b-9</sub> ist zu sehen, dass in zwei von sechs Fällen einer Fettembolie Grad III, in zwei von elf Fällen einer Fettembolie Grad II und in keinem von vier Fällen einer Fettembolie Grad I ein Überwiegen der Nekrosen im rechten Ventrikel, also ein positiver Differenzgrad der Nekrosen ( $\Delta$  C<sub>5b-9</sub>), dargestellt werden konnte. Hier war in einem der elf Fälle einer Fettembolie Grad II ein Überwiegen der Nekrosen im linken Ventrikel zu erkennen (Tab. 4).

3.2 VERGLEICHSGRUPPE

Die Vergleichsgruppe bestand aus einer Gruppe von 21 Personen (9 Frauen, 12 Männer) im Alter zwischen 41 und 88 Jahren; das durchschnittliche Alter betrug hier 68,6 Jahre.

Als Todesursachen waren in der rechtsmedizinischen Routine-Sektion zehn Mal die Diagnose „Myokardinfarkt“, drei Mal die Diagnose „Verbluten“, zwei Mal die Diagnose „plötzlicher Herztod“ und jeweils ein Mal die Diagnose „Ersticken nach Inhalationstrauma“, „Schock bei schwerer Hämolyse“, „hyperglykämisches Koma“, „Ileus“, „Leberversagen“ sowie „Ösophagus-Karzinom“ festgestellt worden (Tab. 5).

In allen Fällen des Vergleichskollektivs konnte histologisch keine Fettembolie festgestellt werden (Tab. 5).

Tab. 5: Übersicht der Vergleichsgruppe

ID	LÖP	GESCHLECHT	ALTER	TODESURSACHE	GRAD DER FETTEMBOLIE
22	214/08	männlich	41	rezidivierter Myokardinfarkt	0
23	160/08	männlich	48	Leberversagen	0
24	328/08	männlich	53	Ersticken nach Inhalationstrauma	0
25	346/08	weiblich	55	hyperglykämisches Koma	0
26	275/08	weiblich	56	Verbluten	0
27	14/09	weiblich	59	plötzlicher Herztod	0
28	217/08	männlich	60	rezidivierter Myokardinfarkt	0
29	193/08	männlich	61	Ösophagus-Karzinom	0
30	161/08	männlich	62	rezidivierter Myokardinfarkt	0

ID	LÖP	GESCHLECHT	ALTER	TODESURSACHE	GRAD DER FETTEMBOLIE
31	11/09	männlich	66	rezidivierter Myokardinfarkt	0
32	321/08	männlich	68	Verbluten	0
33	199/08	weiblich	68	Schock bei Hämolyse nach Bluttransfusion	0
34	261/08	männlich	75	Myokardinfarkt	0
35	5/09	männlich	78	plötzlicher Herztod	0
36	75/08	weiblich	80	Myokardinfarkt	0
37	317/08	weiblich	81	Verbluten	0
38	274/08	weiblich	82	Ileus	0
39	73/08	männlich	86	Myokardinfarkt	0
40	53/08	männlich	87	Myokardinfarkt	0
41	51/08	weiblich	87	Myokardinfarkt / Hypothermie	0
42	256/08	weiblich	88	rezidivierter Myokardinfarkt	0

Die Sektionsbefunde der Fälle zeigten ein variables Bild an Erkrankungen und Todesumstände. In der zeitnahen Krankheitsanamnese waren keine Lungenfettembolien vorbeschrieben (Tab. 6).

Tab. 6: detaillierte Befunde der Vergleichsgruppe

ID	VOR-ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS-BEFUND	HISTOLOGIE-BEFUND
22	Alkohol-Abusus	leblos in Wohnung aufgefunden	rezidivierter Myokardinfarkt	frischer Reinfarkt des Myokards

ID	VOR- ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS- BEFUND	HISTOLOGIE- BEFUND
23	Alkohol-Abusus	leolos in Wohnung aufgefunden	schwerste terminale Leberzirrhose	schwere Leberzirrhose
24	nicht bekannt	leolos in Wohnung aufgefunden, Zustand nach Küchenbrand vor 3 Tagen	Zeichen eines Inhalationsstraumas, massive Schwellung der Kehlkopfweichteile, ältere Verbrennungen an den Extremitäten	Schwellung Weichteile Kehlkopf
25	Diabetes mellitus, Depression, Schizophrenie	leolos in Wohnung aufgefunden	positiver Glukose- und Ketontest, Oberhautentrocknungen	Glukose im Liquor: 538 mg/dl, Lactat: 100,5 mmol/l
26	Alkohol-Abusus	leolos in Wohnung aufgefunden	rupturierte Ösophagus- Varizen, Blut im Gastro- intestinaltrakt, Leberzirrhose, Aszites	schwere Leberzirrhose
27	Epilepsie, Depression, mentale Retardierung	leolos in Wohnung aufgefunden	ausgeprägte Linksherz- hypertrophie	Hypertrophie des Myokards
28	Zustand nach Myokardinfarkt	während der Ausübung des Geschlechtsaktes verstorben	rezidivierter Myokardinfarkt, Linksherz- hypertrophie	frischer Reinfarkt des Myokards
29	metastasierendes Ösophagus- Karzinom	leolos auf seinem Bauernhof aufgefunden	schüsselförmig exulzierendes, wanddurch- setzendes Karzinom des Ösophagus, Tumorkachexie	Karzinom des Ösophagus

ID	VOR- ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS- BEFUND	HISTOLOGIE- BEFUND
30	Zustand nach Myokardinfarkt	leblos in Wohnung aufgefunden nach Entlassung aus Krankenhaus	zwei Bypässe mit verschlossenen Stents, alte Myokardnarben	frischer Reinfarkt des Myokards
31	Diabetes mellitus, Zustand nach Myokardinfarkt	leblos auf der Straße aufgefunden	massive Herzhypertrophie, Myokardnarben	frischer Reinfarkt des Myokards
32	schwere Stenose der Arteria carotis	im Krankenhaus verstorben	Zeichen hochgradigen Blutverlustes, blutungsbedingte Kompression der Atemwege	Blutung in das Weichteilgewebe
33	metastasierendes Mamma-Karzinom links, Aortenklappenersatz, Tumoranämie	im Krankenhaus nach Transfusion verstorben	Zustand nach Mamma-Karzinom (Ablatio), Metastasen	Lunge: ARDS mit hyalinen Membranen, herdförmige Bronchitis
34	Diabetes mellitus, chronisches Nierenversagen, Hypertonie	im Drogeriemarkt kollabiert und verstorben	Zeichen eines frischen Myokardinfarkts, schwere Herzhypertrophie, chronische Blutstauung von Leber und Milz	frischer Myokardinfarkt
35	nicht bekannt	im Krankenhaus nach Reanimation verstorben	Abblassung des Myokard der Hinter- und Seitenwand, Linksherzhypertrophie, schwerste Koronarsklerose	frischer Myokardinfarkt

ID	VOR- ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS- BEFUND	HISTOLOGIE- BEFUND
36	rheumatoide Arthritis, Zustand nach MTX-Intoxikation mit schwerer Panzytopenie, Zustand nach Barrett-Karzinom 2002, Zustand nach Schrittmacher-implantation	im Krankenhaus verstorben	Zeichen eines frischen Myokardinfarkts	schwere Herz- und Lungen- vorschädigung, chronische Blutstauung Leber
37	nicht bekannt	leblos in Wohnung aufgefunden mit zerbrochenem Glas auf Fußboden und Handtuch um die Hand	Zeichen scharfer Gewalteinwirkung (Durchtrennung der Arteria radialis links, partielle Durchtrennung der Sehne des Musculus abductor pollicis)	Blutung in das Weichteil- gewebe, scharfe Durchtrennung des Weichteil- gewebes
38	Apoplexia cerebri vor 10 Monaten	Einlieferung in die Notaufnahme mit akutem Abdomen, dort verstorben	intestinale Obstruktion, Herzhypertrophie, Schrittmacher	Zeichen des Ileus
39	nicht bekannt	leblos in Wohnung aufgefunden	schwere Herzvorschädigung mit Hypertrophie und schwerer Koronarsklerose	frischer Myokardinfarkt, nebenbefund- lich Amyloidose des Myokards
40	Hypertonie	leblos in Wohnung aufgefunden	Abblassung des Myokards, Zeichen des Hypertonus, schwere Herzhypertrophie	frischer Myokardinfarkt, Steatosis hepatis

ID	VOR- ERKRANKUNG	TODESUMSTÄNDE	SEKTIONS- BEFUND	HISTOLOGIE- BEFUND
41	nicht bekannt	im Winter leblos auf dem Balkon der Wohnung aufgefunden	Zeichen eines frischen Myokardinfarkts, schwere Herzhypertrophie, Hyperthermie-Zeichen	Koronarsklerose, Zeichen eines frischen Myokardinfarktes
42	COPD, rezidivierende Lungenembolien, Zustand nach Apoplex, Zustand nach Non-Hodgkin-Lymphom des Magens, Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern Zustand nach Myokardinfarkt der Vorderwand	leblos im Bett im Krankenhaus aufgefunden	Myokardinfarkt, hochgradige Koronarsklerose, Herzhypertrophie, Schockzeichen Leber und Niere	frischer Reinfarkt des Myokards, chronisch substantielles Lungenemphysem

In der Vergleichsgruppe, gefärbt mit dem Antikörper Anti-Fibronektin, ließen sich in einem Fall (ID 22; Tab. 7) im rechten Ventrikel massive Nekrosen (Grad 3) darstellen. Im korrespondierenden linken Ventrikel zeigten sich dort ebenfalls massive Nekrosen (Grad 3), der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) betrug also 0.

In dreizehn Fällen (ID 25, 26, 28-32, 34, 36,37, 40-42; Tab. 7) waren im rechten Ventrikel Gruppenzellnekrosen (Grad 2) zu erkennen.

In den Fällen ID 30, 36 und 42 existierten im linken Ventrikel massive Nekrosen (Grad 3), der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) war hier -1.

Für die Fälle ID 25, 26, 28, 29, 31, 32, 34, 37 und 40 waren im linken Ventrikel ebenfalls Gruppenzellnekrosen sichtbar, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) betrug 0.

Bei dem Fall ID 41 waren hingegen im linken Ventrikel keine Nekrosen festzustellen, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) war hier + 2.

Bei den fünf Fällen (ID 23, 24, 33, 38 und 39; Tab. 7) von Einzelzellnekrosen im rechten Ventrikel zeigten sich für die Fälle ID 23, 33, 38 und 39 Gruppenzellnekrosen (Grad 2) im linken Ventrikel, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) betrug -1.

Im Fall ID 24 existierten ebenfalls Einzelzellnekrosen (Grad 1) im linken Ventrikel, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) war somit 0.

In einem Fall (ID 35; Tab. 7) ließen sich weder im rechten noch im linken Ventrikel Nekrosen aufzeigen, der Differenzgrad ( $\Delta$  Fibronektin) betrug 0.

Wie in Abb. 8 ersichtlich, lagen in der Vergleichsgruppe bei der Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin -bis auf eine Ausnahme- ausschließlich negative oder neutrale Delta-Werte vor. Positive Delta-Werte waren nicht vorherrschend.

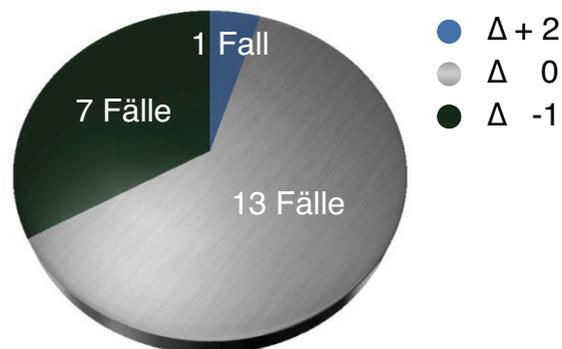


Abb. 8: Unterschied der Nekrosegrade der Ventrikel der Vergleichsgruppe Fibronektin

In der Vergleichsgruppe, gefärbt mit dem Antikörper Anti-C<sub>5b-9</sub>, ließen sich in drei Fällen (ID 34, 39 und 40; Tab. 7) im rechten Ventrikel Gruppenzellnekrosen (Grad 2) darstellen.

Im Fall ID 39 und 40 zeigten sich ebenso im linken Ventrikel Gruppenzellnekrosen, der Differenzgrad ( $\Delta$  C<sub>5b-9</sub>) betrug 0.

Im Fall ID 34 existierten hingegen nur Einzelzellnekrosen, der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) betrug also + 1.

In einem der Fälle (ID 36; Tab. 7) waren im rechten Ventrikel Einzelzellnekrosen vorhanden, im linken Ventrikel ebenfalls. Der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) betrug 0.

Bei siebzehn Fällen (ID 22-33, 35, 37, 38, 41 und 42; Tab. 7) ließen sich im rechten Ventrikel keine Nekrosen erkennen.

Im Fall ID 30 existierten im linken Ventrikel massive Nekrosen (Grad 3), der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) betrug hier sogar - 3.

Für die Fälle ID 22, 33 und 41 ließen sich im linken Ventrikel Gruppzellnekrosen darstellen, der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) war - 2.

Bei den Fällen ID 23 und 42 zeigten sich im linken Ventrikel Einzelzellnekrosen, der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) betrug - 1.

In den übrigen Fällen (ID 24 - 29, 31, 32, 35, 37 und 38) waren im linken Ventrikel auch keine Nekrosen aufzuzeigen, der Differenzgrad ( $\Delta C_{5b-9}$ ) war 0.

Tab. 7: Auswertung immunohistochemischer Ergebnisse der Vergleichsgruppe

ID	RV FIBRONEKTIN	RV C <sub>5B-9</sub>	LV FIBRONEKTIN	LV C <sub>5B-9</sub>	$\Delta$ FIBRONEKTIN	$\Delta$ C <sub>5B-9</sub>
22	3	0	3	2	0	-2
23	1	0	2	1	-1	-1
24	1	0	1	0	0	0
25	2	0	2	0	0	0
26	2	0	2	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0
28	2	0	2	0	0	0
29	2	0	2	0	0	0
30	2	0	3	3	-1	-3

ID	RV FIBRONEKTIN	RV C <sub>5B-9</sub>	LV FIBRONEKTIN	LV C <sub>5B-9</sub>	Δ FIBRONEKTIN	Δ C <sub>5B-9</sub>
31	2	0	2	0	0	0
32	2	0	2	0	0	0
33	1	0	2	2	-1	-2
34	2	2	2	1	0	1
35	0	0	0	0	0	0
36	2	1	3	1	-1	0
37	2	0	2	0	0	0
38	1	0	2	0	-1	0
39	1	2	2	2	-1	0
40	2	2	2	2	0	0
41	2	0	0	2	2	-2
42	2	0	3	1	-1	-1

Bei der Betrachtung der Vergleichsgruppe, gefärbt mit dem Antikörper Anti-Fibronektin, ließen sich in sieben der einundzwanzig Fälle ein Überwiegen von Nekrosen im linken Ventrikel darstellen, in dreizehn Fällen waren Nekrosen in rechtem und linkem Ventrikel gleich stark ausgeprägt und in einem der Fälle ließ sich ein Überwiegen der Nekrosen im rechten Ventrikel ermitteln (Tab. 7).

Bei der Betrachtung der Vergleichsgruppe, gefärbt mit dem Antikörper Anti-C<sub>5b-9</sub>, zeigte sich in einem Fall ein isoliertes massives, in drei Fällen ein erhebliches und in zwei Fällen ein mäßiges Überwiegen von Nekrosen im linken Ventrikel gegenüber dem rechten. In vierzehn Fällen waren die Nekrosen gleichermaßen im rechten und linken Ventrikel ausgeprägt, und in einem Fall

war ein diskretes Überwiegen der Nekrosen im rechten Ventrikel aufzuzeigen (Tab. 7).

### 3.3 SIGNIFIKANZTESTS

Der Vergleich des Grades von Nekrosen im rechten Ventrikel in der Studien- und der Vergleichsgruppe zeigte eine vorwiegende ischämische Zerstörung in der Fettembolie-Gruppe, gefärbt mit dem Antikörper Anti-Fibronektin ( $p = 0,0014$ ). Dagegen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit dem Antikörper Anti-C<sub>5b-9</sub> festgestellt werden. ( $p = 0,1301$ ).

Der Vergleich des Grades von Nekrosen im linken Ventrikel in der Studien- und der Vergleichsgruppe zeigte eine vorwiegende Beteiligung dieses Ventrikels in der Vergleichsgruppe bei Verwendung beider Antikörpern. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant (Anti-Fibronektin:  $p < 0,0001$ ; Anti-C<sub>5b-9</sub>:  $p = 0,0063$ ).

Der Vergleich der Differenz des Grades von Nekrosen zwischen rechtem und linkem Ventrikel ( $\Delta$  Fibronektin und  $\Delta$  C<sub>5b-9</sub>) in beiden Gruppen ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Studien- und Vergleichsgruppe gefärbt mit beiden Antikörpern (Anti-Fibronektin:  $p < 0,0001$ ; Anti-C<sub>5b-9</sub>:  $p < 0,0095$ ).

## 4 DISKUSSION

### 4.1 POSTMORTALER MORPHOLOGISCHER NACHWEIS DER FETTEMBOLIE

#### 4.1.1 MAKROMORPHOLOGISCHER MORPHOLOGISCHER NACHWEIS DER FETTEMBOLIE

Viele Autoren haben intensiv die Morphologie und die Auswirkung einer Fettembolie auf verschiedene Organe -insbesondere der Lunge, des Gehirns des Herzens und der Niere- untersucht (Alexander-Katz 1924; Brandt et al. 1976). Es zeigte sich, dass sich intravasales Fett überwiegend in den Lungenkapillaren, also der Stelle des niedrigsten intravasalen Drucks des gesamten Kreislaufes, sammelte (Alexander-Katz 1924).

Makroskopisch ist bei der Obduktion der Befund gekennzeichnet durch eine isolierte Dilatation des rechten Ventrikels mit deutlicher Ausdünnung der Ventrikelwand sowie petechialen Blutungen im Bereich der Haut respektive der Schleimhaut; die Lungen stellen sich anämisch-feucht dar (Peltier 1984). Die viszerale Pleura der Lungen erscheint meist gesprenkelt, die Bronchien sind mit schaumig-blutiger Flüssigkeit gefüllt und die Lungen sind deutlich ödematös aufgetrieben (Alexander-Katz 1924; Peltier 1984; Wyatt u. Khoo 1950). Eine zerebrale Purpura ist ebenfalls charakteristisch (Sevitt 1960).

#### 4.1.2 HISTOMORPHOLOGISCHER NACHWEIS DER FETTEMBOLIE

Im Falle einer Fettembolie der Lunge lassen sich embolisierte Fettfraktionen in den Kapillargefäßen und Arteriolen der Lunge mittels der standardisierten Färbung mit Sudan®-III-Färbung sicher nachweisen (Brinkmann et al. 1976; Janssen 1977).

Die Routine-Färbung in der histologischen Untersuchung mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) ist jedoch für die Darstellung frischer Myokarduntergänge wenig aussagekräftig, da sie erst bei prä mortal über einen längeren Zeitraum (> 1 Stunde) bestehenden ischämischen Zuständen Nekrosen aufzeigt, in der

Färbung diese Areale schlecht kontrastiert und außerdem durch Autolyse beeinflusst werden kann (Thomsen u. Held 1994b). Für die Abbildung von Herzmuskelzellnekrosen ist sie somit nicht gut geeignet.

Tierexperimentell sind ischämische Veränderungen im rechten Ventrikel in Fällen von Fettembolien bewiesen worden (Walder 1939; Hecht et al. 1960a, b; Harman u. Ragaz 1950). Hier konnte hier aufgezeigt werden, dass es bei intravenöser Injektion von ölhaltigen Substanzen zur Ausbildung von nativ-histologisch darstellbaren Nekrosen im rechten Ventrikel, insbesondere in der Subendokardialregion und im Bereich der Papillarmuskeln, kam, während im linken Ventrikel allenfalls geringe Veränderungen aufzuzeigen waren. Die rechtsventrikulären Veränderungen stellten sich in Form von nekrotischen Strukturverlusten der quergestreiften Muskulatur dar; diese Veränderungen waren isoliert rechtsventrikulär jedoch nur bei rascher Injektion ölhaltiger Präparate großer Menge (bezogen auf das Körpergewicht) zu beobachten (Hecht u. Korb 1960b). Vor allem in den basalen, apikalen sowie septumnahen Schnitten des rechten Ventrikels liess sich dieser als „schollig“ beschrieben Zerfall der Herzmuskelzellen nachweisen (Walder 1939). In allen Fällen zeigten sich im linken Ventrikel allenfalls geringfügig ausgeprägte nekrotische Areale.

Ein sicherer und aussagekräftiger Nachweis von Herzmuskelzellnekrosen in Fällen von Fettembolien der Lunge des Menschen konnte jedoch bislang nicht beschrieben werden.

#### 4.2 IMMUNHISTOCHEMISCHE DETEKTION VON HERZMUSKELZELL-NEKROSEN

Ein Rechtsherzversagen infolge einer Fettembolie als todesursächlichen Pathomechanismus zu benennen, ist (insbesondere bei einer Fettembolie niederen Grades) auf Basis alleiniger makroskopischer Beobachtung eines dilatierten rechten Ventrikels keinesfalls möglich (Iwadata et al. 2001). Ebenso verhält es sich mit dem histologischen Nachweis von massenhaftem Auftreten

von Fett in den Kapillargefäßen und kleinen Arteriolen der Lunge im Sinne einer Fettembolie.

Bislang war keine Möglichkeit zur sicheren Beurteilung der Letalität einer stattgehabten Fettembolie gegeben. Es galt die Aussage, dass im Falle eines Nachweises einer Fettembolie Grad III und nur bei Abwesenheit konkurrierender Befunde die Lungenfettembolie als Todesursache stehen dürfe. Über die Todesursächlichkeit einer Fettembolie Grad II bei entsprechender Co-Morbidität wurde diskutiert (Brinkmann et al. 1976). Bis heute existieren somit keine validen, objektiven Kriterien für die rechtsmedizinische Diagnose: Tod durch Fettembolie.

Die relativ unspezifische Befunderhebung morphologisch-histologischer Zeichen konnte allenfalls als potentiell wegweisend bezeichnet werden und steht für die alleinige Feststellung von Phänomenen, welche als Verdacht auf eine abgelaufene Fettembolie gewertet werden dürfen.

Es fehlte insbesondere eine zuverlässige Nachweismöglichkeit von Myokardnekrosen, um regionale Unterschiede im Herzen, also die Verteilung respektive Ausbreitung der Nekrosen in beiden Ventrikeln, aufzeigen und vergleichen zu können.

Dies änderte sich jedoch mit der Etablierung immunhistochemischer Nachweismethoden. Mittels Antikörper-Marker (vor allem Anti-Fibronektin und Anti-C<sub>5b-9</sub>) war es möglich, sensitiv und spezifisch Herzmuskelzellnekrosen abzubilden.

Für die vorliegende Untersuchung zur Ausprägung und Verteilung einer Myokardischämie in beiden Ventrikeln bei Fettembolien ist daher eine immunhistochemische Nachweismethode gewählt worden. Insbesondere die selektierten immunhistochemischen Marker Anti-Fibronektin Antikörper (polyclonal rabbit anti-human) und Anti-Komplementfaktor C<sub>5b-9</sub> Antikörper (monoclonal mouse anti-human) sind nicht nur bekannt für ihre Fähigkeit,

ischämische Läsionen des Myokards gut zu detektieren, sie erlauben, wie in anderen Studien bereits gezeigt (Fracasso et al. 2011a, b, c), vielmehr eine semiquantitative Beurteilung der Verteilung dieser Nekrosen im rechten und linken Ventrikel.

Es sind zwei Marker parallel zueinander eingesetzt worden, da eine größere Validität bei der Nutzung mehrerer immunhistochemischer Marker nebeneinander beschrieben wurde (Campobasso et al. 2008). Die gewählten beiden Marker, vor allem Anti-Fibronektin Antikörper, reagieren bereits zu einem Zeitpunkt, lange bevor Nekrosen bei konventionellen HE-Färbungen (Hämatoxylin-Eosin) sichtbar werden (Thomsen u. Held 1994a). Desweiteren zeigt der Antikörper Anti-C<sub>5b-9</sub> eine hohe Spezifität für Herzmuskelnekrosen und hat sich als relativ unempfindlich gegen Autolyse erwiesen (Brinkmann et al. 1993; Thomsen u. Held 1994b; Ortmann et al. 2000a, b).

Fibronektin, ein überwiegend extrazelluläres Glykoprotein, ist wichtig für bestimmte physiologische Abläufe wie die Gewebsreparatur (so wandert es beispielsweise nach Myokardinfarkten in die Zelle ein und dient dort der Strukturstärkung der angegriffenen Zelle) oder die Migration und Adhäsion von Zellen (Vaheri 1980). Es dient ebenfalls als unspezifisches Opsonin, wo es die Bindung von Antigenen an Phagozyten erleichtert, kommt aber auch intrazellulär, z.B. in Thrombozyten bei entzündlichen oder wundheilungsbedingten lokalen Gewebsreaktionen, vor. Anti-Fibronektin Antikörper werden in immunhistochemischen Reaktionen am Myokardgewebe bereits nach etwa 10 Minuten positiv, Vitalverletzungen (z.B. der Dermis) zeigen eine unmittelbare positive Reaktion (Ortmann 2000b).

C<sub>5b-9</sub> ist ein terminaler Komplementkomplex, synonym auch Membranangriffskomplex (membran attack complex; MAC), welcher, formt er sich an einer Membran, durch die Ausbildung transmembranaler Poren die Lyse der Zielzelle initiiert (Bohana-Kashtan et al. 2004). Der Komplementkomplex spielt

eine wichtige Rolle bei der Phagozytose respektive der Opsonierung. Der aus verschiedenen Komplement-Plasmaproteinen bestehende Komplex  $C_{5b-9}$  (oder auch  $C_{5b678p019}$ -Komplex) kann zuverlässig nur bei prämortalen Destruktionen wie z.B. Traumata nachgewiesen werden (Fechner et al. 1991; Edston u. Kawa 1995). Frühestens nach 30 Minuten, sicher erst nach einer Stunde ischämischer Zeit reagiert der Anti- $C_{5b-9}$  Antikörper positiv bei nekrotischem Gewebe (Ortmann et al. 2000b).

#### 4.3 MORPHOLOGISCHER NACHWEIS DES RECHTSHERZVERSAGENS BEI LUNGENARTERIENTHROMBEMBOLIE MITTELS IMMUNHISTOCHEMISCHER UNTERSUCHUNGEN

Es wurden 2011 von Fracasso et al. immunhistochemische Untersuchungen mittels der Marker Anti-Fibronektin und Anti- $C_{5b-9}$  in 26 Fällen einer massiven Thrombembolie der Lunge durchgeführt und gegen eine Vergleichsgruppe von 26 Fällen unterschiedlicher, aber pathophysiologisch sowie klinisch nicht rechtsherzlastiger Todesursache bewertet. In jedem der Studienfälle war makroskopisch und histologisch (Routine-Färbung mittels Hämatoxylin-Eosin [HE]) eine massive Verlegung der Lungenstrombahn durch thrombotische Ereignisse sichergestellt.

Es konnten in den beiden Ventrikeln mittels immunhistochemischer Färbeverfahren sicher nekrotische Areale dargestellt werden. Zwischen Studien- und Vergleichsgruppe zeigte sich jedoch ein signifikant ausgeprägter Unterschied: in der Studiengruppe war das Vorkommen von ischämischen Nekrosen im rechten Ventrikel signifikant stärker ausgeprägt als im linken Ventrikel. Das bedeutet, während in der Studiengruppe im linken Ventrikel allenfalls geringgradige ischämische Läsionen zu finden waren, zeigten sich im rechten Ventrikel ausgedehnte schwere ischämische Veränderungen.

Im Gegensatz dazu konnte in der Vergleichsgruppe bei Todesfällen anderer Ursache, also nicht spezifisch einem Rechtsherzversagen, ein deutliches

Überwiegen von Nekrosen im linken Ventrikel aufgezeigt werden. Ischämische Veränderungen im rechten Ventrikel waren hier zwar auch festzustellen, jedoch deutlich geringeren Ausmaßes als im linken Ventrikel. Die ischämischen Veränderungen im rechten Ventrikel korrelierten immer mit den deutlich stärker ausgeprägten ischämischen Läsionen im linken Ventrikel und sprechen daher für ein konsekutives Versagen des rechten Ventrikels als Konsequenz aus einem führenden Versagen des linken Ventrikels, wie es zum Beispiel bei einem linksventrikulären Infarkt gegeben ist. Hier tritt zunächst ein Versagen des linken Ventrikels auf, der rechte Ventrikel wird in Folge des sogenannten Rückwärtsversagens, also des Staus vor dem linken Ventrikel zurück über die Lunge bis zum rechten Ventrikel, geschädigt.

Anders ausgedrückt ergab die Einteilung der Ausprägung der ischämischen Läsionen in Grad 0 (keine Nekrosen) bis Grad 3 (massive Nekrosen) bei der Begutachtung der Färbungen und der anschließenden Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der Vergleichsgruppe ein deutliches Bild: im Falle einer Thrombembolie der Lunge zeigten sich stark überwiegende Nekrosen im rechten Ventrikel als morphologisches Korrelat eines todesursächlichen Rechtsherzversagens. In der Vergleichsgruppe war dieses nicht zu zeigen; hier traten Nekrosen im rechten Ventrikel nur in wesentlich geringerem Ausmaß als im linken Ventrikel auf. Die im linken Ventrikel dominierenden Nekrosen standen hier für die maßgebliche Beteiligung des linken Ventrikels im Todesgeschehen.

Zur differenzierten Begutachtung wurde der Unterschied zwischen den Ausprägungen der Nekrosen in beiden Ventrikeln ermittelt, es wurden also der Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel mit dem Grad der Nekrosen im linken Ventrikel für jeden einzelnen Fall verglichen. Dafür wurde der Grad der Nekrosen im linken Ventrikel vom Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel subtrahiert -sprich, wenn Nekrosen überwiegend im rechten Ventrikel zu finden waren, ergab dies einen positiven Differenzbetrag. Waren die Nekrosen im linken Ventrikel stärker ausgeprägt als im rechten Ventrikel, so hatte dies einen

negativen Differenzbetrag zur Folge. Dieser Differenzbetrag oder auch Differenzgrad wurde als Delta ( $\Delta$ ) bezeichnet.

Ein negatives Delta ( $\Delta$ ) steht für ein primäres Versagen des linken Ventrikels, ein positives Delta ( $\Delta$ ) bezeichnet ein primäres Versagen des rechten Ventrikels. Der Wert Delta ( $\Delta$ ) ist daher das entscheidende Kriterium zur Differenzierung, ob ein todesursächliches Links- oder Rechtsherzversagen vorliegt.

In allen Fällen einer letalen Lungenarterienthrombembolie ließ sich ein positives Delta darstellen, wohingegen fast ausnahmslos ein negatives Delta in der Vergleichsgruppe vorherrschte.

Damit ist eindeutig festgestellt worden, dass im Falle einer Thrombembolie der Tod in Folge eines Rechtsherzversagens eintritt.

Aufbauend auf dieses Studiendesign erfolgten die vorliegenden Untersuchungen zur Letalität einer Fettembolie der Lunge.

Zentrales Element ist hierbei die Evaluation der Unterschiede in der Expression der Antikörper-Marker in beiden Ventrikeln für den Nachweis eines abgelaufenen Rechtsherzversagens als Folge einer massiven Lungenfettembolie.

#### 4.4. ERGEBNISSE DER EIGENEN IMMUNHISTOCHEMISCHEN UNTERSUCHUNG BEI LUNGENFETTEMBOLIE

##### 4.1.1 ALLGEMEINE BETRACHTUNG DER ERGEBNISSE

In den untersuchten Gruppen (Studien- und Vergleichsgruppe) zeigte sich die Expression der immunhistochemischen Marker sehr unterschiedlich; in den Fällen der Fettembolie waren die ischämischen Veränderungen überwiegend im rechten Ventrikel lokalisiert, wie die Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin erkennen lässt. Dies stützt als Ergebnis die Erkenntnis vorangegangener Studien, in denen gezeigt werden konnte, dass eine Drucksteigerung im

pulmonalarteriellen Stromgebiet zu überwiegenden manifesten Nekrosen im rechten Ventrikel führt (Fracasso et al. 2011a).

Die Expression des terminalen Komplementkomplexes C<sub>5b-9</sub> war hingegen in beiden Gruppen ähnlich verteilt.

Dieses Ergebnis konnte bereits in anderen Studien beobachtet worden: Anti-Fibronektin ist bekannt als ein Marker, welcher bereits bei sehr frühen ischämischen Herzmuskelnekrosen positiv reagiert, in der Literatur wird ein Zeitraum von etwa 10 Minuten diskutiert (Ortmann et al. 2000b).

Anti-C<sub>5b-9</sub> weist dagegen die Eigenschaft auf, erst deutlich später -etwa nach 30-45 Minuten- zu reagieren (Thomsen u. Held 1994b; Ortmann et al. 2000b). Der aus verschiedenen Komplementplasmaproteinen bestehende Komplex C<sub>5b-9</sub> zeigt sich zuverlässig darstellbar nur bei prämortalen Destruktionen wie z.B. Traumata (Fechner et al. 1991; Edston u. Kawa 1995).

Die Gegebenheit, Nekrosen nur mit einem sehr früh anschlagenden immunhistochemischen Marker detektieren zu können, stützt als morphologischer Hinweis die klinisch beobachtete Tatsache einer sehr raschen Entwicklung des fatalen Geschehens -vom Auftreten der ersten Symptome, also der ischämischen Veränderungen des Gewebes, bis zum Tod. Bei Fällen von pulmonalen Fettembolien konnte experimentell bereits sehr schnell nach Beginn der pathophysiologischen Kaskade, welche bei einer Fettembolie ausgelöst wird, über inflammatorische Veränderungen der Subendokardialregion berichtet werden (Iwadate et al. 2001; Bogieneman et al. 2008).

Die einfache Feststellung des Auftretens ischämischer Läsionen im rechten Ventrikel bedingt als solches keinen hinreichenden Beweis für eine Hauptaffektion dieses rechten Ventrikels, denn der Hauptgrund für ein Versagen des rechten Ventrikels ist in den meisten Fällen ein vorausgegangenes Versagen des linken Ventrikels, welches zu einer massiven folgenden Rechtsherzüberlastung geführt hat (Barnard u. Alpert 1987).

Diese Tatsache spiegelt sich in dieser Untersuchung wider, wo in der Vergleichsgruppe in 90% der Fälle gefärbt mit Anti-Fibronektin Antikörper und in 19% der Fälle gefärbt mit Anti-C<sub>5b-9</sub> Antikörper auch ischämische Läsionen im rechten Ventrikel festzustellen sind. Diese nekrotischen Areale sind jedoch -mit einer Ausnahme (Fall: ID 41)- geringer ausgeprägt als die nekrotischen Areale im linken Ventrikel. Anders formuliert ist die Tatsache, ischämische Läsionen in einem (rechten) Ventrikel entdeckt zu haben, keinesfalls aussagekräftig.

Diese Ergebnisse sprechen auch dafür, dass -wie in der Vergleichsgruppe ersichtlich- der rechte Ventrikel als Konsequenz aus einem vornehmlichen Versagen des linken Ventrikels eine bedeutende Beeinträchtigung erfährt und dass dieser pathophysiologische Vorgang eine nicht unerhebliche Rolle im menschlichen Organismus im Falle eines Herzversagens spielt (Mebazza et al. 2004).

Das entscheidende Element für die gesicherte postmortale Diagnosestellung des stattgehabten Rechtsherzversagens ist daher bei diesen immun-histochemischen Untersuchungen bei Fettembolie die Evaluation der Unterschiede der ischämischen Läsionen zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Der Parameter Delta ( $\Delta$  = Grad der Nekrosen im rechten Ventrikel - Grad der Nekrosen im linken Ventrikel) erlaubt es, die Lokalisation der überwiegend vorherrschenden ischämischen Läsionen zu identifizieren. Ein positiver Wert für Delta ( $\Delta$ ) spricht für eine Hauptaffektion des rechten Ventrikels, ein negativer Wert für Delta ( $\Delta$ ) dagegen für eine maßgebliche Affektion des linken Ventrikels.

Durch diese aus der Studie zur Fettembolie gewonnenen Daten und insbesondere der Berücksichtigung des Parameters Delta ( $\Delta$ ) ist es möglich, anhand der Differenzierung des Grades an Nekrosen im Myokard von rechtem und linkem Ventrikel ein morphologisches Korrelat für die Feststellung des beim Herzversagen im Fall einer Lungenfettembolie führenden Ventrikels zu konstatieren.

Exemplarisch hierfür seien vorab die Fälle ID 2 und 22 betrachtet: es handelt sich um zwei Männer, beide mittleren Alters. Als Todesursache gilt zum einen (ID 2) das Polytrauma mit Fettembolie der Lunge, zum anderen (ID 22) ein finaler Myokardinfarkt. In beiden Fällen lassen sich im rechten Ventrikel mittels des Antikörper-Markers Anti-Fibronektin schwerste Nekrosen Grad 3 ausmachen. Diese Betrachtung alleine gäbe aber keinerlei Hinweis auf den todesursächlichen Pathomechanismus. Zieht man jedoch die immunhistochemische Untersuchung des linken Ventrikels hinzu, so zeigt sich ein beachtlicher Unterschied: während im Fall des Polytraumas mit Lungenfettembolie (ID 2) im linken Ventrikel überhaupt keine ischämischen Läsionen (Grad 0) zu finden sind, so lassen sich im Falle des an einem Myokardinfarkt Verstorbenen (ID 22) ebenso schwere Nekrosen im linken wie im rechten Ventrikel darstellen: Nekrosen Grad 3.

Aus diesem Grund darf man im ersten Fall (ID 2) mit Sicherheit von einem führenden Versagen des rechten Ventrikels sprechen, da der Wert Delta ( $\Delta$ ) hier stark positiv ist (+ 3). Eine Beteiligung des linken Ventrikels ist nicht nachweisbar.

Im Vergleichsfall (ID 22) jedoch sind ebenso rechter wie linker Ventrikel betroffen, die Nekrosen sind in beiden Ventrikeln gleich stark ausgeprägt (Grad 3). Im Vergleich der Nekrosen beider Ventrikel (der  $\Delta$ -Wert ist hier gleich 0) zeigt sich jedoch kein Unterschied in der Ausprägung, ein isoliertes respektive überwiegendes Rechtsherzversagen wie im anderen Fall liegt somit keinesfalls vor. Beide Ventrikel sind erwiesenermaßen gleich stark in das Todesgeschehen involviert.

Die Ausprägung der Nekrosen in einem Ventrikel allein ist also von keiner Aussagekraft, erst der Vergleich zwischen den Nekrosen des rechten und linken Ventrikels ( $\Delta$ ) erlaubt eine Diskrimination in der Bedeutung des jeweiligen Ventrikels bei der Todesursache.

#### 4.4.2 STATISTISCHE BEWERTUNG DER ERGEBNISSE

Der statistische Vergleich von Studien- und Vergleichsgruppe zeigte eine signifikante Hauptaffektion des rechten Ventrikels im Falle einer Fettembolie bei Färbung mittels des Antikörpers Anti-Fibronektin. In der Studiengruppe sind hier die Nekrosen im rechten Ventrikel erheblich ausgeprägter als in der Vergleichsgruppe, der rechte Ventrikel war in der Studiengruppe also maßgeblich am Todesgeschehen beteiligt.

Im Gegensatz dazu ist eine Hauptaffektion des linken Ventrikels in der Vergleichsgruppe signifikant stärker gegeben. In der Vergleichsgruppe sind die Nekrosen also linksventrikulär stärker ausgeprägt als in der Studiengruppe, was bedeutet, dass das Versagen des linken Ventrikels für das Todesgeschehen ursächlich war.

Ebenfalls statistisch signifikant und damit aussagekräftig ist der Unterschied zwischen Studien- und Vergleichsgruppe in Bezug auf die Hauptaffektion eines Ventrikels. Die Delta-Werte sind also in beiden Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägt und zeigen einen unterschiedlichen todeskausalen Prozess auf.

In Fällen einer Fettembolie war der rechte Ventrikel also führend am Todesgeschehen beteiligt, während bei anderen Todesursachen ein vornehmliches Versagen des linken Ventrikels vorlag.

#### 4.4.3 DETAILLIERTE BETRACHTUNG DER ERGEBNISSE

Für die Betrachtung der Ergebnisse sei im folgenden das Hauptaugenmerk auf die Untersuchungsergebnisse der Färbung mit dem Antikörper Anti-Fibronektin gelegt, da sich dieser aufgrund der deutlichen statistischen Signifikanz in allen Untersuchungsgruppen (Nekrose-Grad rechter Ventrikel, Nekrose-Grad linker Ventrikel, Differenz der Nekrose-Grade beider Ventrikel) für die zu untersuchende Fragestellung als sehr gut geeignet erwiesen hat. Der Antikörper-Marker Anti-C<sub>5b-9</sub> zeigte sich aufgrund seiner Eigenschaften als zu

träge respektive zu spät reagierend für das innerhalb weniger Minuten ablaufende fatale Geschehen einer Fettembolie der Lunge. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz der Ergebnisse, soll die Färbung mittels des Antikörpers Anti-C<sub>5b-9</sub> daher außer Acht gelassen werden.

In der Studiengruppe gewinnt die vorwiegende Beeinträchtigung des rechten Ventrikels bei zunehmendem Grad der Fettembolie an Bedeutung. Eine positive Evaluation des Parameters  $\Delta$  Anti-Fibronektin (d.h. ein positiver  $\Delta$ -Anti-Fibronektinwert) ist in fünf von sechs Fällen mit Fettembolie Grad III, in sechs von elf Fällen mit Grad II und in einem von vier Fällen mit Grad I beobachtet worden. Damit konnte in insgesamt zwölf Fällen nachgewiesen werden, dass die histologisch diagnostizierte Fettembolie der Lunge durch ihr konsekutives Rechtsherzversagen todesursächlich waren.

Betrachtet man die Fälle mit einer Fettembolie Grad III (ID 1-6; Tab. 2-4; Abb. 5) differenziert, so lässt sich für die ID 1-3 und 5-6 feststellen, dass die Nekrosen im rechten Ventrikel deutlich stärker, verglichen mit denen im linken Ventrikel, repräsentiert waren. Hier darf sicher von einem Rechtsherzversagen in Folge einer Fettembolie ausgegangen werden.

In den Fällen ID 2, 3 und 6 ließen sich isolierte schwerstgradige Nekrosen im rechten Ventrikel darstellen. Im linken Ventrikel hingegen waren keine ischämischen Areale zu identifizieren. Dies zeigt, dass hier ein Rechtsherzversagen in Folge einer Fettembolie der Lunge abgelaufen ist.

Bei den Fällen ID 1 und 5 waren überwiegende Nekrosen im rechten Ventrikel zu erkennen. In diesen Fällen darf man davon ausgehen, dass der linke Ventrikel durch das Versagen des rechten Ventrikels und den ausgeprägten Blutverlust ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, zusätzlich in Mitleidenschaft gezogen worden ist. Die führende Rolle im Todesgeschehen spielte jedoch nachgewiesenermaßen auch hier das Rechtsherzversagen.

Lediglich im Fall ID 4 waren überwiegende Nekrosen im linken Ventrikel zu finden. Dieser Befund ist, betrachtet man den Sektionsbericht, erklärbar. In der rechtsmedizinischen Untersuchung fand sich ein ausgeprägter mit hohem Blutverlust. Zudem war die verstorbene Person sehr betagt; demnach ist davon auszugehen, dass der Körper nicht über genügend Kompensationsfähigkeit verfügte, den schweren Blutverlust über einen gewissen Zeitraum, der zur Ausbildung einer Fettembolie und dem nachfolgenden Rechtsherzversagen nötig gewesen wäre, zu überleben. Hinzu kommt die ausgeprägte Herzhypertrophie und die stenosierende Koronarsklerose. Hier darf man in Betracht ziehen, dass die dem Unfall folgende reaktive Ausschüttung von Stresshormonen einen linksventrikulären Infarkt auszulösen vermochte. Die Fettembolie ist hier sehr wahrscheinlich ein Nebenbefund, als todesursächlich dürfte eher der ausgeprägte Blutverlust in Kombination mit einem schwer vorgeschädigten, massiv hypertrophierten Herzen anzusehen sein.

Die elf untersuchten Fälle (ID 7-17; Tab. 2-4, Abb. 6) mit einer Fettembolie Grad II zeigten ein sehr variables Bild auf:

in sechs Fällen, ID 9-11, 13, 15 und 17, wies die Untersuchung der Nekrosen in beiden Ventrikeln eine deutliche Differenz zwischen rechtem und linkem Ventrikel auf. Hier zeigten sich überwiegende respektive in einigen Fällen ausschließliche Nekrosen in den Schnitten des rechten Ventrikels.

Bei den Fällen ID 10, 11, 15 und 17 ließen sich klar ausschließliche Nekrosen im rechten Ventrikel darstellen, was auf eine alleinige kausale Affektion des rechten Ventrikels im Todesgeschehen hinweist.

Die Fälle ID 9 und 13 lassen an eine konsekutive Beeinträchtigung des linken Ventrikels durch schwere Schädigung des rechten Ventrikels denken, jedoch steht auch hier im Vordergrund das Rechtsherzversagen.

In diesen Fällen darf davon ausgegangen werden, dass auch die weniger stark ausgeprägte Fettembolie (Grad II) in letzter Konsequenz zu einem Rechtsherzversagen und damit Tod geführt haben dürfte.

In den übrigen Fällen, ID 7, 8, 12, 14 und 16, scheint hingegen die Fettembolie nur als Komorbidität zu existieren. Im Hinblick auf die Todesursache stehen hier schwerste Verletzungen mit Zerreißungen der Organe und schwerer Blutverlust im Vordergrund, welche sowohl rechten als auch linken Ventrikel in ihrer Funktion schwer geschädigt haben. Ein Rechtsherzversagen in Folge der Fettembolie der Lunge darf in diesen Fällen jedoch nicht als todesursächlich gesehen werden.

Betrachtet man abschließend die Gruppe der vier Fälle mit einer Fettembolie Grad I (ID 18-21; Abb. 2-4, Abb. 7), so zeigte sich mit Ausnahme des Falls ID 21 ein homogenes Bild.

Der Grad der Nekrosen in beiden Ventrikel korrelierte miteinander und zeigte eine gleichermaßen oder gar linksventrikulär betonte Ausprägung der ischämischen Läsionen.

Lediglich im Fall ID 21 war ein mäßiges Überwiegen der Nekrosen im rechten Ventrikel zu beobachten; doch darf man hier nicht die multiorganischen Vorerkrankungen (insbesondere schwere Lungensklerose, Zustand nach Prostatakarzinom/Zustand nach Prostatakarzinom-Therapie etc.) in Verbindung mit dem hohen Alter der Person außer Acht lassen, womit dieser Befund durchaus vereinbar erscheint. Die typischen bei der Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzten Chemotherapeutika, wie beispielsweise das häufig verwendete Docetaxel®, führen häufig zu schweren Nebenwirkungen wie: interstitieller Pneumonie, Strahlenpneumonitis, Lungenfibrose, ARDS (Rote Liste®). In diesem Fall dürften jene Nebenwirkungen respektive Lungenschädigungen zu einer chronischen Belastung des rechten Ventrikels und damit einem wesentlich schnelleren Versagen aufgrund der fehlenden Fähigkeit zur Kompensation einer akut (durch die geringgradige Fettembolie der Lunge) auf chronischen (durch Therapienebenwirkungen/Vorerkrankungen) Rechtsherzbelastung geführt haben. Im Kontext der Krankheitsvorgeschichte betrachtet, darf somit nicht generell auf die Möglichkeit eines todesursächlichen

Rechtsherzversagens bei geringgradiger Fettembolie (Grad I) geschlossen werden.

Die Vergleichsgruppe (Tab. 5-7) weist dagegen ein recht homogenes Bild eines entweder hauptsächlich Auftretens ischämischer Areale im linken Ventrikel oder aber eines gleichwertiges Auftreten von Nekrosearealen in beiden Ventrikeln auf. Ein isoliertes Rechtsherzversagen ließ sich in der Vergleichsgruppe mit einer Ausnahme (ID 41) in keinem der Fälle beobachten.

In den Fällen ID 22-40 und 42 waren linksventrikulär betonte oder gleich stark ausgeprägte ischämische Nekrosen in beiden Ventrikeln zu erkennen. In diesen Fällen lag eine ventrikulär gleichwertige oder linksventrikulär führende Beteiligung beim Versagen des Herzens vor.

Einzig der Fall ID 41 zeigt das Bild eines Rechtsherzversagens. Hier muss in Betracht gezogen werden, dass möglicherweise ein potentiell existentes linksventrikuläres Nekroseareal im untersuchten Schnitt nicht mit erfasst und daher nicht abgebildet wurde. Ebenso darf spekuliert werden, ob eine Komorbidität letztendlich zu einem rechtsventrikulär betonten Herzversagen geführt haben dürften. Dies ist insbesondere zu diskutieren, da bei der Färbung mit dem Antikörper-Marker Anti-C<sub>5b-9</sub> eine reine linksventrikuläre Myokardschädigung dazustellen ist.

#### 4.4.4 WERTUNG DER ERGEBNISSE

Die in der Studiengruppe in Fällen einer Fettembolie Grad III (und teilweise auch bei einer Fettembolie Grad II) im Ausmaß deutlich überwiegend für den rechten Ventrikel positive Antikörper-Färbung zeigt eine schwere Rechtsherzbelastung, also einen überwiegend betroffenen rechten Ventrikel, was pathologisch als morphologisches Korrelat für ein Rechtsherzversagen interpretiert werden darf.

Durch meine Untersuchung mittels der selektierten Antikörper-Marker konnte somit positiv verifiziert werden, dass eine ausgeprägte Fettembolie (Grad III) sowie auch eine mittelgradige Fettembolie (Grad II) über eine schwere Rechtsherzüberlastung zu einem Rechtsherzversagen als todesursächlichen Pathomechanismus führen können, sofern keine anderweitigen gravierenden Begleitumstände/Komorbiditäten existieren.

In der rechtsmedizinischen Untersuchung darf also festgestellt werden, dass ein Tod durch Rechtsherzversagen in Folge einer höhergradigen Fettembolie (Grad II oder Grad III) der Lunge eingetreten ist, sofern eine Fettembolie der Lunge histologisch nachgewiesen werden kann, immunhistochemisch überwiegende Nekrosen im Bereich des rechtsventrikulären Myokards aufzuzeigen sind und andere Ursachen eines Rechtsherzversagens ausgeschlossen werden können.

#### 4.5 FAZIT

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass lediglich in den Fällen der Studiengruppe mit erwiesenermaßen deutlich überwiegenden ischämischen Läsionen im rechten Ventrikel die Fettembolie überhaupt als Haupttodesursache in Betracht gezogen werden darf. In allen übrigen Fällen spielt die festgestellte Fettembolie jedoch eine eher untergeordnete Rolle im Vergleich zu den anderen dominierenden Morbiditäten, wie zum Beispiel großem Blutverlust, multiplen Frakturen, schweren Vorerkrankungen etc..

In der Vergleichsgruppe ist das Vorkommen ischämischer Läsionen im rechten Ventrikel relativ häufig zu beobachten, jedoch sind diese Läsionen immer assoziiert mit einem gleichwertigen oder sogar noch höheren Grad ischämischer Nekrosen im linken Ventrikel. Dies legt den Schluss nahe, dass von einer überwiegenden Beteiligung des rechten Ventrikels beim Herzversagen nur ausgegangen werden darf, sofern die ischämischen Nekrosen vorwiegend im rechten Ventrikel lokalisiert sind. Anders ausgedrückt: nur wenn Delta ( $\Delta$ ) größer Null ist, ist es erlaubt, ein vorrangiges (isoliertes)

Rechtsherzversagen als Todesursache anzunehmen. Eine Fettembolie darf somit postmortal nur sicher als alleinige Todesursache bewertet werden, wenn morphologisch ein führendes respektive isoliertes Rechtsherzversagen ( $\Delta > 0$ ) nachzuweisen ist und gleichzeitig bei Fehlen gravierender Co-Morbiditäten der Grad der Fettembolie II oder III beträgt (Falzi et al. 1964; Brinkmann et al. 1976; Zwissler 2000).

Dennoch lassen sich durch immunhistochemische Untersuchungen der Ventrikel dieser Art Ausnahmen ermitteln und somit die Diagnosestellung der Todesursachen präzisieren.

Dies lässt sich beispielhaft anhand der Fälle ID 4 und 21 (Tab. 2-4) demonstrieren. Im ersten Fall (ID 4) wäre anhand des Grades der Fettembolie (Grad III) die Diagnose „Fettembolie“ als Todesursache gewählt worden, zumal der Blutverlust und die Herzvorschädigung als zwar stark, aber normalerweise nicht unbedingt tödlich eingeschätzt worden wäre. Doch nach Betrachtung der immunhistochemischen Untersuchungen muss klar konstatiert werden, dass die genaue Todesursache in diesem Fall die schwere Herzvorschädigung und der ausgeprägte Blutverlust infolge des Polytraumas gewesen ist und nicht die schwere Fettembolie der Lunge. Aufgrund des vordergründigen histologischen Befundes einer schweren Fettembolie ist man in diesem Fall zu einer nicht korrekten Diagnose gelangt.

Ähnlich verhält es sich mit dem anderen Fall (ID 21), wo lediglich eine geringgradige Fettembolie der Lunge (Grad I) nachzuweisen war. Da man bislang davon ausging, dass eine Fettembolie derart niedrigen Grades keinesfalls bedeutsam sein kann, ist auch hier eine nicht ganz korrekte Ermittlung der Todesursache erfolgt. Mittels der immunhistochemischen Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass bei Vorliegen derart schwerer Komorbiditäten (Lungenvorschädigung) eine fast unbedeutende zusätzliche

kardiopulmonale Belastung, wie beispielsweise eine Fettembolie geringen Grades, ausreicht, ein Rechtsherzversagen auszulösen.

In den bislang -was die Todesursache angeht- unsicheren Fällen einer Fettembolie aller Grade könnte eine Untersuchung auf deutlich überwiegende im rechten Ventrikel auftretende ischämische Nekrosen bei der Feststellung der Todesursache Klarheit verschaffen. So konnte in den beobachteten sechs von elf Fällen einer Fettembolie Grad II aufgrund der mit dem Antikörper Anti-Fibronektin markierten ischämischen Nekrosen im vornehmlich rechten Ventrikel ein häufig zur Diskussion gestellter letaler Ausgang einer Fettembolie auch dieser niedrigen Grade verifiziert werden (Falzi et al. 1964; Brinkmann et al. 1976). Desweiteren darf festgestellt werden, dass eine Fettembolie (selbst niedrigsten Grades) in Fällen schwerer Lungenvorschädigung ein rechtsventrikuläre Versagen maßgeblich zu triggern vermag, womit eine viel diskutierte Theorie bestätigt wird (Brinkmann et al. 1976).

Der Antikörper-Marker Anti-C<sub>5b-9</sub> hat sich allerdings als nicht optimal geeignet dargestellt, um die gegebene Fragestellung hinlänglich und sicher beantworten zu können. Hier sollte man sich eher auf die alleinige Untersuchung mittels des Antikörpers Anti-Fibronektin fokussieren.

In Übereinstimmung mit diversen neueren Publikationen (Hayashi et al. 2009; Matschke et al. 2009; Nosaka et al. 2009; Sinicina et al. 2009; Fracasso et al. 2011) zeigt auch meine Arbeit über immunhistochemische Aspekte der Fettembolie die wichtige Funktion histologischer und immunhistochemischer Untersuchungen in den rechtsmedizinischen Arbeitsabläufen.

Die Detektion einer Myokardischämie mittels des Antikörper-Markers Anti-Fibronektin könnte als praxisrelevante Applikation in der rechtsmedizinischen Untersuchung die Feststellung der Todesursache im Hinblick auf eine potentiell

tödlich verlaufene Fettembolie unterstützen/ergänzen und somit die Sicherheit einer Diagnosestellung in der Routine-Sektion festigen.

#### 4.6 AUSBLICK

Die geringe Anzahl an untersuchten Fällen in dieser Studie erlaubt das Ziehen keinerlei definitiver Schlüsse, zeigt aber eine bedeutende Tendenz.

In zukünftigen Studien sollte ein deutlich größeres Studienkollektiv, insbesondere von Patienten mit Fettembolien Grad III, gewählt werden, um die erhobenen Daten dieser Studie zu festigen.

Ebenfalls interessant könnte sein, eine größer angelegte Studie zu Fettembolien Grad II und/oder Grad I durchzuführen, um das recht inhomogene Teilergebnis dieser Studie weiter zu beleuchten und so eventuell diese immunhistochemischen Untersuchungsmethoden als ein geeignetes Nachweisverfahren zu etablieren, welches die Diskrimination der todesursächlichen Kausalität im Falle einer Fettembolie niederen Grades und darüber hinaus bestehender Komorbiditäten vereinfacht und validiert.

Die Schwierigkeit einer rein prospektiven Ausrichtung der Studie bestand vor allem in der relativ geringen Anzahl an Sektionen in der Rechtsmedizin in Münster. Zur Etablierung einer derartigen immunhistochemischen Untersuchungsmethode zum Nachweis einer Fettembolie der Lunge als Todesursache wäre jedoch eine weiterführende Studie mit wesentlich größeren Fallzahlen unerlässlich. Hilfreich wäre hierbei gegebenenfalls die Beteiligung mehrerer Institute für Rechtsmedizin in Deutschland, um in angemessener Zeit ausreichend Fallzahlen zu akquirieren. Für diesen Fall könnte man ein festes Studienprotokoll, ähnlich klinischer Studienprotokolle, entwickeln, um standardisierte und reproduzierbare Ergebnisse zu generieren.

Ebenso wäre eine festgelegte größere Anzahl an Schnitten aus beiden Ventrikeln (basal, apikal, Vorder-, Hinterwand, septumnah etc.) sowie aus den

einzelnen Lungensegmenten zur dedizierten Bestimmung des Grades der Fettembolie wünschenswert, um die Validität der Untersuchung zu vergrößern und die Diagnosestellung zu präzisieren. Gleichzeitig würde eine derartige Verfahrensweise in der Schnitfführung erlauben zu unterscheiden, ob bei der Verteilung der Nekrosen Regionalitätsunterschiede existieren oder ob die Nekrosen im gesamten Ventrikel gleich stark ausgeprägt sind. Basierend auf vorangegangenen Studien erscheinen regionale Unterschiede durchaus existent (Walder 1939; Hecht et al. 1960b).

Im Falle einer alleinigen Beteiligung eines abgrenzbaren Areals wäre in der rechtsmedizinischen Untersuchung eine alleinige Begutachtung von Schnitten aus diesem bestimmten Bereich zur Diagnosesicherung des Rechts-herzversagens aufgrund einer schweren Fettembolie der Lunge möglich, ansonsten sollte eher eine systematische Musterung des gesamten Ventrikels erfolgen.

Dies würde eine Verzerrung durch falsch positive Abbildung einer Homogenität oder einer Inhomogenität innerhalb einer Gruppe gleichen Grades einer Fettembolie vermeiden.

Denkbar wäre, dass künftig eine routinemäßige Durchführung dieser immunhistochemischen Untersuchungsmethode bei der rechtsmedizinischen Sektion in Fällen einer Fettembolie die Interpretation erlauben würde, welche Rolle die Fettembolie bei der Bestimmung der Todesursache spielt.

## LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abel FL, Waldhausen JA (1967) Effects of alterations in pulmonary vascular resistance on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 54: 886-894
- 2 Aebli N, Krebs J, Davis G, Walton M, Williams MJA, Theis JC (2002) Fat embolism and acute hypotension during vertebroplasty: an experimental study in sheep. *Spine* 27: 460–466
- 3 Aebli N, Pitto RP, Krebs J (2005) Fettembolie – eine potentiell tödliche Komplikation während orthopädischen Eingriffen. *Schweiz Med Forum* 5: 512–518
- 4 Alexander-Katz R (1924) Über die Fettembolie in den Lungen. *Dtsch Z ges Gerichtl Med* 1: 466-480
- 5 Anrep G (1912) On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol* 45: 307-317
- 6 Arai F, Kita T, Nakai T, Hori T, Maki N, Kakiuchi M, Sasaki S (2007) Histopathologic features of fat embolism in fulminant fat embolism syndrome. *Anesthesiol* 107: 509-511
- 7 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2000): AWMF-Register Nr. 054/001, Klasse: S3 Leitlinien „Die rechtsmedizinische Leichenöffnung“.  
<http://www.awmf.org/leitlinien>
- 8 Barnard D, Alpert JS (1987) Right ventricular function in health and disease. *J Clin Invest* 12: 417-449
- 9 Berman AT, Price HL, Hahn JF (1974) The cardiovascular effects of methylmethacrylate in dogs. *Clin Orthop* 100: 265–269

- 10 Biau DJ, Jolles BM, Porcher R (2009) P and the theory of hypothesis testing: an explanation for new researchers. *Clin Orthop Relat Res* 468: 885–892
- 11 Bogieneman MPV, van de Goot FRW, van der Bilt IAC, Vonk Noordegraaf A, Speeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VWM, Visser FC, Niessen HWM (2008) Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 94: 450-456
- 12 Bohana-Kashtan O, Ziporen L, Donin N, Kraus S, Fishelson Z (2004) Cell signals transduced by complement. *Mol Immunol* 41: 583-597
- 13 Brandt G, Sasse P, Gonselmann W (1976) Mineralgehalt und Morphologie bei unterschiedlicher Todesursache. *Virchows Arch A Path Anat Histo* 369: 335-345
- 14 Breed AL (1974) Experimental production of vascular hypotension, and bone marrow and fat embolism with methylmethacrylate cement. Traumatic hypertension of bone. *Clin Orthop* 102: 227–244
- 15 Brinkmann B (1999) Harmonisation of medico-legal autopsy rules. Committee of Ministers. Council of Europe. *Int J Legal Med* 113: 1-14
- 16 Brinkmann B, Borgner M, von Bülow M (1976) Die Fettembolie der Lungen als Todesursache. Ätiologie, Pathogenese, Beweisführung. *Z Rechtsmed* 78: 255-272
- 17 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

- 18 Brown GF (1968) Vascular Pattern of myocardium of right ventricle of human heart. *Br Heart J* 30: 679-686
- 19 Bschor F, Haasch K (1963) Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an Venenblut bei traumatischer Fettembolie. *Langenbecks Arch Chir* 302: 408-422
- 20 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
- 21 Cecconi M, Johnston E, Rhodes A (2006) What role does the right side of the heart play in circulation? *Crit Care* 10: S5
- 22 Charms BL, Brofman BL, Elder JC, Kohn PM (1958) Unilateral pulmonary artery occlusion in man. II. Studies in patients with chronic pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 35: 316-331
- 23 Chen HL, Wong CS, Ho ST, Chang FL, Hsu CH, Wu CT (2002) A lethal pulmonary embolism during percutaneous vertebroplasty. *Anesth Analg* 95: 1060–1062
- 24 Cohen JN, Guiha NH, Broder MJ, Limas CJ (1974) Right ventricular infarction, clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 33: 209-214
- 25 Coventry MB, Beckenbaugh RD, Nolan DR, Ilstrup DM (1974) Total hip arthroplasties. A study of postoperative course and early complications. *J Bone Joint Surg Am* 56: 273–284

- 26 Edston E, Kawa K (1995) Immunohistochemical detection of early myocardial infarction. An evaluation of antibodies against the terminal complement complex (C<sub>5b-9</sub>). *Int J Legal Med* 108: 27-30
- 27 Fabian TC (1993) Unraveling the fat embolism syndrome. *N Eng J Med* 329: 961-963
- 28 Falzi G, Henn R, Spann W (1964) Über pulmonale Fettembolie nach Traumen mit verschieden langer Überlebenszeit. *Munch Med Wochenschr* 106: 978-981
- 29 Fechner G, Bajanowski T, Brinkmann B (1991) Immunohistochemical alterations after muscle trauma. *Int J Legal Med* 105: 203-207
- 30 Fineberg MH, Wiggers CJ (1936) Compensation and failure of the right ventricle. *Am Heart J* 11: 255-263
- 31 Fishman A (1976) Hypoxia on the Pulmonary Circulation. *Circ Res* 38: 221-231
- 32 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
- 33 Forssmann W (1929) Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 8: 2085-2087
- 34 Forst H (2000) Rechtsherzversagen - Ein Thema für Anästhesisten? *Anaesthesist* 49: 785-787
- 35 Forster C, Jöhr M, Gebbers J-O (2002) Fettembolie und Fettembolie-Syndrom. *Schweiz Med Forum* 28: 673-678

- 36 Fracasso T, Pfeiffer H, Sauerland C, Schmeling A (2011a) Morphological identification of right ventricular failure in cases of fatal pulmonary thromboembolism. *Int J Legal Med* 125: 45-50
- 37 Fracasso T, Pfeiffer H, Michaud K, Köhler H, Sauerland C, Schmeling A (2011b) Immunohistochemical expression of fibronectin and C<sub>5b-9</sub> in the myocardium in cases of carbon monoxide poisoning. *Int J Legal Med* 125: 377-384
- 38 Fracasso T, Pfeiffer H, Köhler H, Wieseler S, Hansen SD, Jentgens L, Sauerland C, Schmeling A (2011c) Immunohistochemical expression of fibronectin and C<sub>5b-9</sub> in the myocardium in cases of fatal ethanol intoxication. *Int J Legal Med* 125: 537-542
- 39 Glover P, Worthley LIG (1999) Fat embolism. *Crit Care* 1: 276-284
- 40 Gold FL, Bache RJ (1982) Transmural right ventricular blood flow during acute pulmonary artery hypertension in sedated dog. Evidence for subendocardial ischemia despite residual vasodilator reserve. *Circ Res* 51: 196-204
- 41 Grosser KD (1980) Lung embolism. Diagnosis and differential therapeutic problems. *Internist* 5: 273-282
- 42 Grossman W (1991) Clinical measurement of vascular resistance and assessment of vasodilator drugs. In: Grossman W, Baim DS, eds. *Cardiac catheterization, angiography, and intervention*. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, pp: 141-151
- 43 Gurd AR, Wilson RI (1974) The fat embolism syndrome. *J Bone Joint Surg* 56B: 408-416

- 44 Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murpy DJ (2008) Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part 1. Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assesment of the Right Ventricle. *Circulation* 117: 1436-1448
- 45 Handbuch „Immunchemische Färbemethoden“, DakoCytomation GmbH, Hamburg, November 2003
- 46 Harman JW, Ragaz FJ (1950) The pathogenesis of fat embolism. *Am J Pathol* 26: 551-560
- 47 Harris P, Segel N, Bishop J (1968) The relationship between pressure and flow in the pulmonary circulation in normal subjects and in patients with chronic bronchitis and mitral stenosis. *Cardiovasc Res* 1: 73-82
- 48 Hayashi T, Ishida Y, Mizunuma S, Kimura A, Kondo T (2009) Differential diagnosis between freshwater drowning and saltwater drowning based on intrapulmonary aquaporin-5 expression. *Int J Legal Med* 123: 7-13
- 49 Hecht A, Korb G (1960a) Über die Druckverhältnisse im rechten Ventrikel bei der Fettembolie als ein Beitrag zum akuten Cor pulmonale. *Zschr ges inn Med* 2: 51-56
- 50 Hecht A, Korb G (1960b) Über Beziehungen zwischen rechtsseitigem intracardialem Druck und dem Auftreten von Herzmuskelnekrosen sowie Fettdurchtritt durch die Lungenkapillaren bei der experimentellen Fettembolie. *Beitr path Anat* 123: 383-397
- 51 Hess W, Viollier G (1948) Die Aktivität der Lipase und der Cholinesterase bei fettfreier Diät und bei E-Avitaminose. 5. Mitteilung über das Verhalten der essentiellen Fettsäuren im Tierkörper. *Helv Chim Acta* 31: 381-386

- 52 Holczabek W (1966) Fettembolie. Langenbeck's Arch of Surg 316: 237-243
- 53 Hulman G (1995) The pathogenesis of fat embolism. J Pathol 176: 3-9
- 54 Hurford WE, Barlai-Kovach M, Strauss HW, Zapol WM (1987) Canine biventricular performance during acute progressive pulmonary microembolisation: regional myocardial perfusion and fatty acid uptake. J Crit Care 2: 270-281
- 55 Hurford WE, Zapol WM (1988) The right ventricle and critical illness: a review of anatomy, physiology, and clinical evaluation of its functions. Int Care Med 14: 448-457
- 56 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
- 57 Janssen W (1977) Forensische Histologie. Verlag Max Schmidt-Römhild, Lübeck
- 58 Kinch JW, Thomas R (1994) Current concepts: right ventricular infarction. N Eng J Med 330: 1211-1217
- 59 Klosterhalfen B, Mittermayer C, Bajanowski T (2004) Sekundärfolgen mechanischer Gewalteinwirkung – Fettembolie. In: Brinkmann B, Madea B (Hrsg) Handbuch gerichtliche Medizin, Bd. 1, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S. 276
- 60 Koessler MJ, Pitto RP (2002) Fat embolism and cerebral function in total hip arthroplasty. Int Orthop 26: 259–262

- 61 Krönke E (1956) The importance of lipase in pathogenesis of traumatic fat emboli. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 283: 466-483
- 62 Kühne H (1957) Die klinische Bedeutung der Fettembolie bei Trümmerfrakturen, Décollements und Nagelungen. *Langenbecks Arch Surg* 287: 683-688
- 63 Laver M, Strauss H, Pohost G (1979) Right and left ventricular geometry: adjustments during acute respiratory failure. *Crit Care Med* 7: 509-519
- 64 Leschke M, Wädlich A (2007) Rechtsherzinsuffizienz und Cor Pulmonale. *Internist* 48: 948-960
- 65 Levy DL (1990) The fat embolism syndrome. *Clin Orthop* 261: 281-286
- 66 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
- 67 Matschke J, Püschel K, Glatzel M (2009) Ocular pathology in shaken baby syndrome and other forms of infantile non-accidental head injury. *Int J Legal Med* 123: 189-197
- 68 McIntyre KM, Sasahara AA (1971) The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 28: 288-295
- 69 Mebazza A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L (2004) Acute right ventricular failure-from pathophysiology to new treatments. *Int Care Med* 30: 185-196
- 70 Mellor A, Soni N (2001) Fat embolism. *Anaesthesia* 56: 145-154

- 71 Meyer FJ, Katus HA, Borst MM (2008) Pulmonale Hypertonie und Rechtsherzversagen auf der Intensivstation. *Pneumologie* 3: 163-171
- 72 Motley HL, Cournand A, Werko L, Himmelstein A, Dresdale D (1947) The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary pressures in man. *Am J Physiol* 37: 315-320
- 73 Müller LP, Seidel T, Wenda K, Rommens PM (1997) Paradoxical embolism after femoral fracture. *Unfallchirurg* 100: 908-912
- 74 Newman J (2005) Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1072-1077
- 75 Nichols CG, Hanck DA, Jewell BR (1988) The Anrep effect: an intrinsic myocardial mechanism. *Can J Physiol Pharmacol* 66: 924-929
- 76 Nosaka S, Ishida Y, Kimura A, Kondo K (2009) Time-dependent appearance of intrathrombus neutrophils and macrophages in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age determination. *Int J Legal Med* 123: 235-240
- 77 Orsini EC, Byrick RJ, Mullen JB, Kay JC, Waddell JP (1987) Cardiopulmonary function and pulmonary microemboli during arthroplasty using cemented or non-cemented components. The role of intramedullary pressure. *J Bone Joint Surg Am* 69: 822–832
- 78 Ortmann C, Pfeiffer H, Brinkmann B (2000) A comparative study on the immunohistochemical detection of early myocardial damage. *Int J Legal Med* 113: 215-220

- 79 Ortmann C, Pfeiffer H, Brinkmann B (2000) Demonstration of myocardial necrosis in the presence of advanced putrefaction. *Int J Legal Med* 114: 50-55
- 80 Peltier LF (1984) Fat embolism an appraisal to the problem of. *Clin Orth Rel Res* 187: 3-17
- 81 Peltier LF (1988) Fat embolism a perspective. *Clin Orth Rel Res* 232: 263-270
- 82 Pfanner W (1942) Zur Pathogenese der Fettembolie. *Bruns Beitr klin Chir* 173, 292
- 83 Phillips H, Cole PV, Lettin AW (1971) Cardiovascular effects of implanted acrylic bone cement. *Br Med J* 3: 460–461
- 84 Pitto RP, Blunk J, Köbler M (2000) Transesophageal echocardiography and clinical features of fat embolism during cemented total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 120: 53-58
- 85 Pollak S (1980) Pathomorphological constellation in death resulting from high voltage electricity. *Arch Kriminol* 165: 1-16
- 86 Pollak S, Vycudilik W, Reiter C, Remberg G, Denk W (1987) Großtropfiges Fett im Blut des rechten Ventrikels. *Z Rechtsmed* 99: 109-119
- 87 Rinecker H (1980) New clinico-pathophysiological studies on the bone cement implantation syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 97: 263–274
- 88 Sarnoff SJ, Berglund E (1954) Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 9: 706-718

- 89 Schneider V, Klug E, Helwing HP, Bartsch G (1971) Tödliche Fettembolie nach Selbst-Injektion von Speiseöl. Z Rechtsmed 69: 197-209
- 90 Scriba J (1880) Untersuchungen über die Fettembolie. Dtsch Z Chir 12: 118-220
- 91 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
- 92 Sevitt S (1960) The Significance and classification of fat embolism. Lancet 2: 825-828
- 93 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
- 94 Sibbald W, Driedger A, Myers M, Short A, Wells G (1983) Biventricular function in the adult respiratory distress syndrome. Chest 84:125-134
- 95 Sinicina I, Pankratz H, Bise K, Matevossian E (2009) Forensic aspects of post-mortem histological detection of amniotic fluid embolism. Int J Legal Med 124: 55-62
- 96 Strassmann G (1933) Die Hautveränderungen durch den elektrischen Strom. Dtsch Zschr ges Rechtmed 20: 239-259
- 97 Strassmann G (1933) Über Fettembolie nach Verletzungen durch stumpfe Gewalt und nach Verbrennung. Dtsch Zschr ges Rechtmed 22: 272-298

- 98 Stuelp O (1903) Ueber den Tod durch Embolie und den Nachweis desselben an der Leiche vom gerichtsarztlichen Standpunkt aus. Vierteljahresschrift gerichtl öffentl Med 25: 330-352
- 99 Szabó G (1970) The syndrome of fat embolism and its origin. J Clin Pathol 4: 123-131
- 100 Talbot M, Schemitsch EH (2006) Fat embolism syndrome: history, definition, epidemiology. Injury 37: 3-7
- 101 Tanus-Santos JE, Theodorakis MJ (2002) Is there a place for inhaled nitric oxide in the therapy of acute pulmonary embolism? Am J Resp Med 1: 167-176
- 102 Thomsen H, Held H (1994a) Immunohistochemical detection of C5b-9<sub>(m)</sub> 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
- 103 Thomsen H, Held H (1994b) Susceptibility of C<sub>5b-9</sub> to postmortem changes. Int J Legal Med 106: 291-296
- 104 Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie` N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP et al. (2008) Leitlinien Schweregradeinteilung nach ESC (Europ. Ges. f. Kardiologie). Eur Heart J 29: 2276–2315
- 105 Turillazzi E, Riezzi I, Neri M, Pomara C, Cecchi R, Fineschi V (2008) The diagnosis of fatal pulmonary embolism using quantitative morphometry and confocal laser scanning microscopy. Pathol Res Pract 204: 259-266

- 106 Vaheri A (1980) Fibronectin (cold-insoluble globulin): role in defence. Schweiz Med Wochenschr 110: 1437-1440
- 107 von Euler US, Liljestrand G (1946) Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol Scand 12: 301-320
- 108 von Zenker FA (1862) Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Lungen. Schönfelds Buchhandlung, Dresden
- 109 Wagner EL (1862) Die Capillarembolie mit flüssigem Fett etc. Arch f Heilk 3: 241
- 110 Walder R (1939) Elektrokardiographische und histologische Untersuchungen des Herzens bei experimenteller Luft- und Fettembolie sowie bei Embolie durch Stärkesuspension. Beitr path Anat 102: 485-511
- 111 Ward J, Aaronson P (1999) Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction: can anyone be right? Respir Physiol 115: 261-271
- 112 Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, Likoff MJ, St John Sutton MG (1983) The right ventricle: physiologic and pathophysiologic considerations. Crit Care Med 11: 323-328
- 113 Wehner W (1968) Fettembolisches Geschehen im kleinen Kreislauf. In: Die Fettembolie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, pp 57-70
- 114 Wheelwright EF, Byrick RJ, Wigglesworth DF, Kay JC, Wong PY, Mullen JB, Waddell JP (1993) Hypotension during cemented arthroplasty. Relationship to cardiac output and fat embolism. J Bone Joint Surg Br 75: 715-723

- 115 Wintritz E (1896) Über die gerichtsärztliche Beurteilung von Fettembolien. Vierteljahresschrift ger öffentl Med 11: 47-62
- 116 Wyatt JP, Khoo P (1950) Fat embolism in trauma. Am J Clin Pathol 20: 637-640
- 117 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: 519-525
- 118 Zwissler B (2000) Impaired right ventricular function. Anaesthesist 49: 788-808

## ANHANG

## VERWENDETE MATERIALIEN

- ▶ Roticlear ® / Xylol
- ▶ Alkohol in den Konzentrationen 100%, 96%, 70%
- ▶ NH<sub>3</sub>
- ▶ Aqua dest.
- ▶ Citrat-Puffer
- ▶ TRIS-Puffer (Tris(hydroxymethyl)-aminomethan) oder auch Waschpuffer
- ▶ Proteinkinase K-Lösung (0,01% Proteinkinase K in TRIS 0,05 molarer Standard-Lösung)
- ▶ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
- ▶ Antikörper Anti-Fibronektin (Polyclonal Rabbit Anti-Human, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany); Verdünnung: 1:2000
- ▶ Antikörper Anti-C<sub>5b-9</sub> (Monoclonal Mouse Anti-Human, DAKO Deutschland GmbH, Hamburg, Germany) ; Verdünnung: 1:50
- ▶ Sekundär-Antikörper (biotinylierter Anti-Maus/Anti-Kaninchen)
- ▶ mit Meerrettichperoxidase gelabeltes biotinyliertes Streptavidin
- ▶ AEC (3-Amino-9-Ethylcharbazol)
- ▶ Hämatoxylin-Eosin-Färbung



**DANKSAGUNG**

Frau Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer danke ich für ihren persönlichen Einsatz, der es mir ermöglicht hat, in ihrem Institut zu promovieren. Ich bedanke mich ebenso für die überaus angenehme Arbeitsatmosphäre im Institut für Rechtsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Schmeling danke ich in besonderem Maße für die ausgezeichnete Betreuung und die fortwährende konstruktive Unterstützung bei dieser Arbeit sowie für sein außergewöhnliches persönliches Engagement bei der Niederschrift dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. Tony Fracasso danke ich herzlich für die ambitionierte Einführung in die Thematik dieser Arbeit, wichtige Ratschläge und fundierte Kritik sowie zahlreiche anregende Diskussionen. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

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 sehr für die Einarbeitung in die immunhistochemischen Färbeverfahren sowie ihre wertvollen Tips und ihre Hilfe bei allen aufgetretenen Fragen und Problemen.

Frau Dunja Mahjoub und Frau Iris Rosin danke ich für ihre freundliche Hilfe bei organisatorischen Problemen.

Schließlich möchte ich mich bei allen hier nicht namentlich erwähnten Mitarbeitern des Instituts für Rechtsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster für das tolle Arbeitsklima und die schöne Zeit mit ihnen bedanken.