

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für Rechtsmedizin

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

„Vergleichende Untersuchung der
Myokardschädigung des rechten und
linken Ventrikels bei Sepsis mittels
immunhistochemischer Untersuchungsverfahren“

INAUGURAL- DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Jentgens, Lena
aus Neuenkirchen
2015

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Schmeling
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Manuel Wenk

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2015

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Rechtsmedizin
-Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Heidi Pfeiffer-
Referent: Prof. Dr. med. Andreas Schmeling
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Manuel Wenk

Zusammenfassung

„Vergleichende Untersuchung der Myokardschädigung des rechten und linken Ventrikels bei Sepsis mittels immunhistochemischer Untersuchungsverfahren.“

Jentgens, Lena

Die Sepsis ist eine Erkrankung mit sehr hoher Mortalität, bei der die Pathophysiologie in weiten Teilen noch nicht verstanden ist. Eine Myokarddepression ist in diesem Rahmen häufig beschrieben worden. Ebenso ist ein Rechtsherzversagen im Verlauf einer Sepsis klinisch bekannt. Was jedoch bisher nicht erfolgte, ist der morphologische Nachweis eines führenden Rechtsherzversagens bei tödlichen Verläufen dieser Erkrankung. Die vorliegende retrospektive Studie wurde zur postmortalen morphologischen Untersuchung eines fraglichen Rechtsherzversagens bei einer tödlich verlaufenden Sepsis durchgeführt, insbesondere von Interesse war hier der Vergleich des Schädigungsausmaßes zwischen rechtem und linkem Ventrikel. Wie schon in unterschiedlichen Studien, unter anderem für die Lungenarterienembolie, erfolgte der Nachweis eines Rechtsherzversagens mittels der immunhistochemischen Färbungen Fibronectin und C_{5b-9}. Die hier untersuchte Studiengruppe enthielt zwanzig Fälle (11♀; 9♂) mit einem Durchschnittsalter von 56,4 Jahren. Als Vergleichsgruppen dienten eine Gruppe mit zwanzig Fällen (9♀; 11♂), die an einem Myokardinfarkt verstarben und zwanzig Fällen (4♀; 16♂), deren Tod durch Erhängen eintrat. Der Altersdurchschnitt betrug für die Myokardinfarkt-Gruppe 63,7 und für die Erhängen-Gruppe 44,4 Jahre. In der Studiengruppe zeigte sich eine vermehrte Schädigung des rechten Ventrikels, während die Myokardinfarktgruppe überwiegend linksventrikuläre Schäden aufwies und die Vergleichsgruppe Erhängen überwiegend gleichmäßig ausgeprägte Nekrosen in beiden Ventrikeln zeigte. Die Delta-Werte, die dieses Ergebnis beschreiben, zeigten einen signifikanten Unterschied sowohl zwischen der Sepsis- und der Myokardinfarktgruppe (Delta Fibronectin p=0,0095) als auch zwischen der Sepsis- und der Erhängen-Gruppe (Delta Fibronectin p=0,0385). Dies wurde als führendes Rechtsherzversagen in der Studiengruppe gedeutet. Diese Studie bestätigt durch ein morphologisches Korrelat die in klinischen Untersuchungen erhobenen Befunde zum Rechtsherzversagen bei Sepsis und sollte dazu führen bei morphologisch vorliegendem Rechtsherzversagen die Sepsis differentialdiagnostisch als mögliche Ursache zu beachten. Die Ergebnisse der Studie sollten an einem größeren Fallkollektiv überprüft werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2015

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:
„Vergleichende Untersuchung der Myokardschädigung des rechten und linken
Ventrikels bei Sepsis mittels immunhistochemischer Untersuchungsverfahren.“

im Institut für Rechtsmedizin

unter Anleitung von Prof. Dr. med. Andreas Schmeling

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten
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.

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1.	Einleitung	1
1.1.	Sepsis	1
1.1.1.	Geschichte der Sepsis	1
1.1.2.	Definition der Sepsis	2
1.1.3.	Epidemiologie der Sepsis	4
1.1.4.	Erkrankungsverlauf der Sepsis	6
1.1.5.	Diagnosekriterien der Sepsis	10
1.1.5.1.	Klinische Diagnose der Sepsis	10
1.1.5.2.	Postmortale Diagnose der Sepsis	13
1.2.	Das Myokard bei Sepsis	17
1.2.1.	Anatomische und physiologische Grundlagen	17
1.2.2.	Veränderung der Myokardfunktion bei Sepsis	20
1.3.	Zielsetzung	22
2.	Material und Methoden	24
2.1.	Fallsammlung	24
2.2.	Paraffineinbettung	30
2.3.	Immunhistochemische Färbungen	31
2.3.1.	Immunhistochemische Färbung von Fibronectin	32
2.3.2.	Immunhistochemische Färbung von C _{5b-9}	33
2.4.	Beurteilung der Präparate	34
2.5.	Statistische Analyse	35

3.	Ergebnisse	37
3.1.	Studiengruppe Sepsis	37
3.1.1.	Fibronektin	37
3.1.2.	C _{5b-9}	39
3.2.	Vergleichsgruppe Myokardinfarkt	42
3.2.1.	Fibronektin	42
3.2.2.	C _{5b-9}	44
3.3.	Vergleichsgruppe Erhängen	47
3.3.1.	Fibronektin	47
3.3.2.	C _{5b-9}	49
3.4.	Statistische Auswertung	51
3.4.1.	Sepsis versus Myokardinfarkt	51
3.4.2.	Sepsis versus Erhängen	52
3.4.3.	Myokardinfarkt versus Erhängen	52
4.	Diskussion	53
4.1.	Problematik der Sepsisdiagnostik	53
4.1.1.	Klinische Sepsisdiagnose	53
4.1.2.	Postmortale Sepsisdiagnose	55
4.2.	Immunhistochemischer Ischämienachweis im Myokard	57
4.2.1.	Fibronektin	58
4.2.2.	C _{5b-9}	59
4.2.3.	Fazit	61

4.3.	Rechtsherzversagen bei Sepsis	62
4.3.1.	Das rechte Herz	62
4.3.2.	Das rechte Herz bei Sepsis	63
4.4.	Eigene Untersuchungsergebnisse	68
4.4.1.	Immunhistochemie	68
4.4.2.	Sepsis	69
4.4.3.	Myokardinfarkt	73
4.4.4.	Erhängen	75
4.4.5.	Sepsis versus Myokardinfarkt	76
4.4.6.	Sepsis versus Erhängen	78
4.4.7.	Überblick über alle drei Gruppen	79
4.4.8.	Fazit	80
4.4.9.	Ausblick	82
5.	Literaturverzeichnis	84
	Lebenslauf	97
	Danksagung	98

1. Einleitung

1.1. Sepsis

1.1.1. Geschichte der Sepsis

Der Begriff der Sepsis geht auf Hippokrates zurück und bedeutet übersetzt aus dem Griechischen „faul machen“. Mit diesem Ausdruck beschreibt er 400 v. Chr. eine nach Verletzungen auftretende fieberhafte Erkrankung (Kreymann u. Wolf 1996; Silva et al. 2008).

Im Laufe der Geschichte wurden verschiedene Auslöser diskutiert: Der Arzt Hermann Boerhave (1668-1738) hielt schädliche Substanzen in der Luft für verantwortlich, Justus Liebig vermutete im 19. Jahrhundert Sauerstoff als die Ursache der Erkrankung (Kreymann u. Wolf 1996). Im selben Jahrhundert verdächtigte der Gynäkologe Ignaz Semmelweiß (1818-1865) Leichenteilchen, die auf die Patientinnen übertragen würden. Er führte daraufhin erstmals antiseptische Maßnahmen durch, indem er Chlorkalklösung zur Händereinigung vor der gynäkologischen Untersuchung der Wöchnerinnen benutzte. Dadurch gelang es ihm, die Mortalität der Patientinnen im Wochenbett deutlich zu reduzieren (Kreymann u. Wolf 1996; Ziegler 2007). Ebenfalls im 19. Jahrhundert lag Louis Pasteur (1822-1895) als Erster richtig mit seiner Vermutung, dass Kleinstlebewesen die Erkrankung verursachen könnten (Kreymann u. Wolf 1996). Ebenfalls entdeckte er, dass sich diese durch Kochen abtöten ließen (Deutsche Sepsis Gesellschaft). Weitere Untersuchungen zur Haut- und Geräte-Desinfektion wurden von dem Chirurgen Josef Lister (1827-1912) durchgeführt. Er verwandte Karbolsäure. Diese Technik wurde in der medizinischen Praxis erstmals regelhaft angewandt (Schottmüller 1914; Deutsche Sepsis Gesellschaft). 1887 entwickelte Robert Koch (1843-1910) die Dampfsterilisation, die eine Weiterentwicklung in der Gerätedesinfektion bedeutete (Deutsche Sepsis Gesellschaft; Robert Koch Institut: Robert Koch). Neben der chirurgischen Sanierung der Infektionsquelle

wurde seit 1895 wenig erfolgreich versucht, die Sepsis durch die Injektion von Silberpräparaten systemisch zu bekämpfen (Schottmüller 1914).

Der größte Fortschritt, der die Sterblichkeit an einer bereits eingetretenen Sepsis senken konnte, außer der Entfernung der Infektionsquelle, wurde durch die Entdeckung der Antibiotika durch Alexander Flemming (1881-1955) 1928 eingeleitet. Als Pioniere ihrer Anwendung ab 1940 können Howard Walter Florey (1898-1968) und Ernst Boris Chain (1906-1979) gelten (Schottmüller 1914; Kreyman u. Wolf 1996; Deutsche Sepsis Gesellschaft).

1.1.2. Definition der Sepsis

Die auch heute noch gültige Sepsis-Definition entwickelte Schottmüller 1914: „Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem aus konstant oder periodisch pathogene Bakterien in den Blutkreislauf gelangen, derart, dass durch diese Invasion subjektiv oder objektiv Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ In den folgenden Jahren rückte zunehmend die Reaktion des Körpers auf die Infektion mit Keimen in den Fokus der Wissenschaft. Es folgte die Feststellung, dass die Erkrankung auch durch die Reaktion des Körpers auf einen Auslöser aufrecht erhalten wird, nicht nur durch den Erreger selbst. Dieser geänderte Schwerpunkt findet sich in einem Artikel von Bone et al. aus dem Jahr 1989: „The sepsis syndrome can be defined in terms of the systemic response to infection expressed as tachycardia, fever or hypothermia, tachypnea, and evidence of inadequate organ perfusion or organ dysfunction.“ Ebenfalls wurden dort bereits die Kriterien genannt, die einige Jahre später Eingang in die klinische Diagnose fanden. In weiteren Untersuchungen der Erkrankung wurde deutlich, dass das klinische Erscheinungsbild der Sepsis auch in Abwesenheit von Krankheitserregern, zum Beispiel durch Verbrennungen, Trauma und eine akute nicht-infektiöse Pankreatitis, verursacht werden kann (Bone et al. 1992). In einer Studie von Brun-Boisson et al. aus dem Jahre 1995 trat dies mit einer

Häufigkeit von fünf Prozent der untersuchten Fälle auf. 1991 führte dies zu einer Differenzierung zwischen der Sepsis, deren Auslöser die Invasion pathogener Erreger ist und dem Systemischen Inflammatorischen Response Syndrom (SIRS), das durch verschiedenste nicht-infektiöse Traumen verursacht werden kann und sich klinisch wie eine Sepsis darstellt. Die Kriterien wurde 1991 im Rahmen einer Konferenz erarbeitet, die sich aus Mitgliedern des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) unter dem Vorsitz von Bone zusammensetzte, mit eben diesem Ziel Unterscheidungen unter dem Begriff der Sepsis vorzunehmen. Veröffentlicht wurden die Inhalte im Jahr 1992. In dieser Konferenz wurde ebenfalls eine Unterteilung des Schweregrades der Sepsis vorgenommen, die zusätzlich die schwere Sepsis mit Hinweisen auf Organdysfunktion und den septischen Schock mit Hypotension trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution definierte (Bone et al. 1992). Zehn Jahre später, im Jahre 2001 wurden diese Kriterien in der sogenannten International Sepsis Definition Conference überarbeitet. In dieser zweiten Konferenz zu diesem Thema, an der sich zusätzlich zu den teilnehmenden Gesellschaften aus dem Jahr 1991 die European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), die American Thoracic Society (ATS) und die Surgical Infection Society (SIS) beteiligten, stellte man fest, dass die Definitionen der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks klinisch praktikabel seien, aber kein Staging und keine Prognose des Verlaufes der Erkrankung erlaubten. Die einzelnen Kriterien seien für sich genommen unspezifisch und nur dann zur Diagnose der Sepsis geeignet, wenn sie nicht anders erklärt werden könnten (Levy et al. 2003). Eine Veröffentlichung der Resultate der Konferenz erfolgte im Jahre 2003. Als Modell zur Differenzierung des Stadiums, in dem sich ein Patient befindet, wurde in Anlehnung an TNM-Stadien das PIRO-Modell entwickelt, in das die **P**rädisposition einer Person, die **I**nfektion, die **R**eaktion darauf und eine **O**rgandysfunktion eingehen (Levy et al. 2003).

1.1.3. Epidemiologie der Sepsis

Pro Jahr erkranken in Deutschland zwischen 76 und 110 pro 100 000 Einwohner an einer schweren Sepsis, beziehungsweise an einem septischen Schock (Engel et al. 2007; Moerer u. Quintel 2009). Die Zahlen im internationalen Maßstab sind mit denen in Deutschland vergleichbar. In einer Erhebung der Zahlen für Norwegen aus dem Jahr 1999 wurde eine Inzidenz der Sepsis von 149/100 000 Einwohner ermittelt (Flaaten 2004). Zur Inzidenz der Sepsis auf europäischen Intensivstationen gibt die sogenannte SOAP-Studie (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients) die valideste Auskunft. Sie wurde in 22 europäischen Ländern auf 198 Intensivstationen zwischen dem 1. und dem 15. Mai 2002 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass 37,4% der Patienten auf der Intensivstation an einer Sepsis leiden (Vincent et al. 2006). In einer Studie von Silva et al. aus dem Jahr 2004 für Intensivstationen in Lateinamerika ergaben sich Inzidenzen der Sepsis, schweren Sepsis und des septischen Schocks von 61,4, 35,6 und 30 pro 1000 Patiententage. In den USA ergaben sich für einen untersuchten Zeitraum Inzidenzen von knapp 83 pro 100 000 Einwohner im Jahr 1979, mit einem jährlichen Anstieg von 8,7% bis auf 240 pro 100 000 Einwohner im Jahr 2000 (Martin et al. 2003). Verursacht wird dieser Anstieg durch unterschiedliche Faktoren: Zum einen durch eine vermehrte Dokumentation und Diagnostik, zum anderen auch durch vermehrte patientenbedingte Prädispositionen, durch erhöhte Resistenzentwicklung von Krankheitserregern, die eine Behandlung erschweren können, und eine größere Anzahl invasiver Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die eine Eintrittspforte für diese Keime bilden (Tsalik u. Woods 2009). Als patientenbezogene Risikofaktoren sind eine Immunschwäche jeder Ursache, z.B. Diabetes, Mangelernährung, hohes Alter, maligne Vorerkrankungen und ihre Therapien, zu nennen (Renz-Polster u. Braun 2006).

Die deutschlandweite Prävalenz der Sepsis wird auf 12,4% geschätzt, die der schweren Sepsis und des septischen Schocks liegen mit ca. 11% nur leicht

darunter (Engel et al. 2007). Letztendlich liegen die tatsächlichen Zahlen wahrscheinlich noch deutlicher höher (Bonds et al. 2003).

Die Mortalitätsraten schwanken zwischen 24 bis 70%. Sie sind ansteigend von der Sepsis zur schweren Sepsis und dem septischen Schock mit der höchsten Mortalität (Brun-Buisson et al. 1995; Quartin et al. 1997; Vincent et al. 2006; Silva et al. 2004; Engel et al. 2007). Bei mehr als zwei Organdysfunktionen liegt sie über vierzig Prozent (Guidet et al. 2005). Differenziert zwischen Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock, entsprechend der schon erläuterten Definitionen, dokumentiert die SOAP-Studie bei Intensivpatienten in Europa eine Mortalität aufsteigend bei 27% der Sepsis, um 32% der schweren Sepsis und über 54,1% beim septischen Schock (Vincent et al. 2006). Sie ist damit eine der führenden Todesursachen bei Patienten auf der Intensivstation (Moerer u. Burchardi 2004). Insgesamt nimmt die Sepsis einen Anteil von 9% der Todesursachen ein und ist damit vergleichbar mit dem Myokardinfarkt (Moerer u. Burchardi 2004). Auch nach überlebter Sepsis bleibt die Letalität der Patienten über Jahre erhöht, für das erste Jahr beträgt diese 26% (Quartin et al. 1997; Moerer u. Burchardi 2004).

Zu den häufigsten Erregern der Sepsis zählen *Staphylococcus aureus* mit 30%, *Pseudomonas*-Spezies mit 14% und *Escherichia coli* mit 13% (Vincent et al. 2006). Das Verhältnis zwischen gram-positiven und gram-negativen Erregern hat sich mittlerweile angeglichen (Vincent et al. 2006; Engel et al. 2007). Sie machen jeweils ca. 39% der Erreger einer Sepsis aus (Vincent et al. 2006). Allerdings hat sich die Zahl der Pilzinfektionen in den vergangenen zwei Jahrzehnten auf einen Anteil von 17% verdoppelt (Martin et al. 2003; Vincent et al. 2006; Tsalik u. Woods 2009). Der häufigste primäre Infektionsherd ist der Respirationstrakt, gefolgt vom Abdomen, Blut und Urogenitaltrakt (Silva et al. 2004; Gestel van et al. 2004; Vincent et al. 2006; Engel et al. 2007; Lucas 2012). Lunge, Harnwege und das Abdomen bilden, zusammen genommen, in 80% der Fälle die Quelle der Sepsis (Tsalik u. Woods 2009). Bei nosokomial erworbener Sepsis sind zusätzlich Katheter- und Wundinfektionen Auslöser

(Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010; Lucas 2012).

Auch ökonomisch ist das Auftreten einer Sepsis bedeutsam. Die Krankenhauskosten pro Patient steigen bei Eintritt einer Sepsis auf das Doppelte (Moerer u. Burchardi 2004). Insgesamt betragen die Kosten im Jahr in Deutschland mehrere tausend Millionen Euro (Moerer u. Burchardi 2004).

1.1.4. Erkrankungsverlauf der Sepsis

Der Verlauf einer Sepsis hängt von verschiedensten Faktoren ab: Einerseits von den Erregern, ihrer Anzahl, ihrer Virulenz und der primären Infektionsquelle. Andererseits wird er natürlich auch von dem Patienten mit seiner individuellen genetischen Ausstattung und seinen Vorerkrankungen mitbestimmt. Ein weiterer Haupteinflussfaktor ist die Therapie und der Zeitpunkt ihres Einsetzens (Campisi et al. 2003; Munford 2006; Tsalik u. Woods 2009). Folglich gibt es nicht das eine Sepsismodell, sondern abhängig von der Wirt-Keimkombination kommt es zu unterschiedlichen Verläufen (Munford 2006). Der genaue Ablauf, der zur Ausbildung der inflammatorischen Reaktion auf das Eindringen eines Keims führt, ist nicht vollständig geklärt. Auch die Mechanismen, die die Sepsis unterhalten oder gar die Entwicklung einer schweren Sepsis mit Organdysfunktion oder einen Schock verursachen, sind weitgehend unbekannt (Campisi et al. 2003). Neue Untersuchungen belegen eine komplizierte „Kommunikation“ der Erreger untereinander und mit dem Wirtsorganismus. Zum Beispiel kommt es bei steigender Keimdichte zur Regulation von Genen, wie der Aktivierung der Befähigung zur Invasion (Poll van der u. Opal 2008). Auch konnte für einige Spezies die Fähigkeit nachgewiesen werden, auf Stresssignale mit Ausbildung einer gesteigerten Virulenz zu reagieren, anscheinend zur Nutzung einer Vulnerabilität des Wirtes (Poll van der u. Opal 2008).

Es wurde angenommen, dass die Sepsis durch eine pathologische überschießende Reaktion eines Organismus auf eine Infektion mit verschiedenen Erregern verursacht wird (Hotchkiss u. Karl 2003; Aries et al. 2006). Mittlerweile ist klar, dass es sowohl zu einer überschießenden Immunreaktion als auch einer Immunschwäche kommt (Hotchkiss u. Karl 2003; Poll van der u. Opal 2008). Bei einer lokalen Infektion reagiert der Organismus am Entstehungsort mit einer proinflammatorischen, also entzündlichen Reaktion, während parallel dazu systemisch antiinflammatorische Mechanismen ablaufen (Dugernier et al. 2003; Hotchkiss u. Karl 2003; Rivera-Chavez et al. 2003). Es zeigt sich eine Kompartiment-abhängig variierende Reaktion des Organismus. Diese Erkenntnis konnte durch Bestimmung von pro- und antiinflammatorischen Zytokinspiegeln aus unterschiedlichen Gewebsflüssigkeiten bei akuter Pankreatitis und Appendizitis gewonnen werden (Campisi et al. 2003; Dugernier et al. 2003; Rivera-Chavez et al. 2003; Munford 2006).

Zur septischen Reaktion des Patienten kann es über verschiedene Wege kommen. Zum einen durch die Erreger selbst, die, nachdem sie in die Blutbahn vorgedrungen sind, dort Leukozyten, Thrombozyten und weitere Abwehrzellen aktivieren und so die systemische Reaktion und Inflammation auslösen (Campisi et al. 2003; Munford 2006). Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Wirkung der Erreger und ihrer Toxine auf den Organismus bereits extravaskulär beginnt und auch von dort mittels neuroendokriner Vermittlung und der Freisetzung von Mediatoren unterhalten wird. Der Ursprungsort der schädlichen systemischen Reaktion wären einmal die Keime in der Blutbahn selbst und im letztgenannten Fall das infizierte lokale Gewebe (Campisi et al. 2003; Munford 2006). In jedem Fall entsteht eine Zytokin-vermittelte Entzündungsreaktion auf die Mikroorganismen, deren Toxine oder deren Abbauprodukte. Unter ihnen finden sich TNF alpha und verschiedene Interleukine (Rackow u. Astiz 1993; Damas et al. 1997; Krishnagopalan et al. 2002). Bisher noch nicht geklärt sind weitere Wege der Induktion der septischen Reaktion des Organismus, außer den zirkulierenden Zytokinen. Die Möglichkeiten reichen von einer direkten

Stimulation des Hypothalamus durch aktivierte Monozyten oder bakterielle Produkte über die Reizung von afferenten Nervenbahnen mittels sensorischer Botenstoffe, die durch die lokale Zytokinproduktion entstehen, bis zu einer nervalen Fortleitung, ausgehend von der Leber an die Hypothalamus-Hypophysen-Achse (Netea et al. 2000; Székely et al. 2000; Campisi et al. 2003; Munford 2006).

Außer durch die Erreger selbst, können die Zytokine in Konzentrationen, wie sie bei einer Sepsis vorkommen, sowohl direkt gewebeschädigend wirken als auch die Anzahl der aktivierten Immunzellen weiter erhöhen (Campisi et al. 2003; Hotchkiss u. Karl 2003; Aries et al. 2006). Im Verlauf dieser Immunaktivierung werden eine Vielzahl zytotoxischer Substanzen, wie freie Radikale und Stickstoffmonoxid, freigesetzt. Es kommt zur Gewebeschädigung verschiedenster Organsysteme (Aries et al. 2006; Silva et al. 2008). Laut einer Untersuchung wiesen 11,9% der Patienten bei Vorliegen einer Infektion bereits mindestens eine infektionsbedingte Organdysfunktion auf (Engel et al. 2007). Diese betrafen vor allem den Respirationstrakt, das Herz-Kreislauf-System und die Nieren (Gestel van 2004; Flaaten 2004; Engel et al. 2007). Ein akutes Nierenversagen tritt in circa 20% in Fällen von Sepsis und schwerer Sepsis auf und bei ca. 50% der Patienten im septischen Schock (Aries et al. 2006; Racusen u. Kashgarian 2007).

Eine erhöhte Durchlässigkeit des Gefäßendothels führt zur Extravasation von Flüssigkeit. Einerseits kommt es dadurch zur Bildung von Ödemen, andererseits wird durch das sinkende intravaskuläre Volumen eine Hypotonie begünstigt (Werdan et al. 1991; Rackow u. Astiz 1993). Auch kann die Schädigung des Gefäßendothels zusätzlich zur bei bis zu 90% der Patienten mit schwerer Sepsis laborchemisch nachweisbaren Koagulopathie die Bildung von Mikrothromben mit verursachen, wodurch es zu einer Mikrozirkulationsstörung mit einer Sauerstoffunterversorgung verschiedener Gewebe kommt (Dhainaut et al. 2005; Aries et al. 2006). In der Lunge tragen die Bildung von extrazellulärer Flüssigkeit, Störungen der Durchblutung durch

Mikrothromben und die Zerstörung von Alveolarzellen zur systemischen Hypoxie bei (Chopra et al. 2009; Lucas 2012; Rossi et al. 2008). Ebenfalls entwickeln viele Patienten mit einer schweren Sepsis eine akute Lungenschädigung (ALI), oder sogar ein akutes respiratorisches Versagen (ARDS) (Rackow u. Astiz 1993; Barnes 2005; Muller-Werdan et al. 2006; Chopra et al. 2009).

Tritt durch eine intravasale Hypovolämie und eine periphere Vasodilatation, eine Hypotonie ein, die nicht durch Steigerung des Herzzeitvolumens kompensiert werden kann, treten Makrozirkulationsstörungen auf. Es kommt zur Ausbildung eines septischen Schocks (Werdan et al. 1991; Bloos u. Reinhart 2002; Silva et al. 2008). Gerade in Anbetracht einer Myokarddepression, wie sie häufig bei der Sepsis auftritt, ist die kompensatorische Reserve des Myokards möglicherweise bald erschöpft. Außerdem ist die Folge der Makrozirkulationsstörung ein zunehmender Sauerstoffmangel der Organe, die schon durch eine mangelnde Oxygenierung des Blutes und Mikrozinulationsstörungen bedroht waren (Bloos u. Reinhart 2002; Aries et al. 2006). Zusammengenommen kann es zu hypoxischen, zytotoxischen und endotoxischen Gewebsschäden und letztendlich zur Ausbildung eines Multiorganversagens kommen (Krishnagopalan et al. 2002; Dhainaut et al. 2005; Aries et al. 2006; Muller-Werdan et al. 2006). Werden die Keime jedoch früh genug eliminiert, und können Kreislauf und Sauerstoffversorgung aufrecht erhalten werden, kommt es zur Genesung. Allerdings scheinen Residuen der Erkrankung zu verbleiben, was sich an der anhaltend erhöhten Mortalität ablesen lässt. Wie diese aussehen, ist bisher aber ungeklärt (Quartin et al. 1997; Moerer u. Buchardi 2004).

1.1.5. Diagnosekriterien der Sepsis

1.1.5.1. Klinische Diagnose der Sepsis

Die aktuellste und ausführlichste Darstellung der Diagnosekriterien einer Sepsis findet sich als Ergebnis der International Sepsis Definition Conference aus dem Jahre 2001. Entscheidend für die Diagnose einer Sepsis ist der Nachweis oder Verdacht einer Infektion, das heißt, die Invasion durch pathogene oder fakultativ pathogene Keime von ansonsten sterilem Gewebe. Zusätzlich muss eine systemische Reaktion darauf, die anhand verschiedener Parameter sichtbar wird, vorliegen, um eine Sepsis diagnostizieren zu können (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003). Da der klinisch-mikrobiologische Keimnachweis in mindestens dreißig Prozent der Fälle nicht gelingt, aber eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie von entscheidender Bedeutung sind, gilt in der neueren Version der Sepsis-Definition aus dem Jahr 2001 bereits der Verdacht auf eine Infektion als ausreichend (Levy et al. 2003; Ananue et al. 2005; Engel et al. 2007; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010). Zum Ergebnis der vorigen Definitions-Konferenz aus dem Jahr 1991 ist die Anzahl der verwendbaren Kriterien deutlich angestiegen (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003). Auf Grund der klinischen Anwendbarkeit unterscheidet sich dies in den Leitlinien deutlich. Sie beziehen sich auf die 1991 erstellten vier Diagnoseparameter: Abweichung der Körpertemperatur, der Atmung, der Herzfrequenz und der Anzahl von Leukozyten über oder unter definierte Werte. Liegt eine Infektion vor, und sind mindestens zwei der genannten Kriterien erfüllt, so ist die Diagnose der Sepsis zulässig (Bone et al. 1992; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010).

Im Folgenden werden die im Jahr 2001 erstellten Kriterien aufgeführt, die sich jedoch bisher nicht in der Leitlinie wiederfinden.

Klinische und laborchemische Entzündungszeichen sind diagnoseweisend: Abweichungen der Körpertemperatur unter 36° C oder über 38,3° C, ebenso ein

Anstieg über 12 000 Leukozyten pro μl oder ein Abfall unter 4 000 Leukozyten pro μl , außerdem mehr als zehn Prozent unreifer Zellen bei normaler Zellzahl (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003). Weiterhin gehören das C-reaktive Protein und das Procalcitonin, wenn sie mehr als zwei Standardabweichungen über dem Normalwert im Blutplasma liegen, zu den verwendbaren Kriterien (Levy et al. 2003). Liegt der Procalcitoninwert im Serum unter 0,5 ng/ml, macht dies eine schwere Sepsis unwahrscheinlich. Ab 2,0 ng/ml ist das Vorliegen einer Sepsis hochwahrscheinlich (Moerer u. Quintel 2009). Folgende Veränderungen der Kreislaufsituation können als Hinweis auf eine Sepsis gewertet werden: Zum einen eine Tachykardie über 90 Schlägen pro Minute oder mehr als zwei Standardabweichungen über dem altersentsprechenden Normalwert (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003). Zum anderen ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg, ein mittlerer arterieller Druck unter 70 mmHg, oder ein Abfall über 40 mmHg bei Erwachsenen, oder um mehr als zwei Standardabweichungen unter den Normalwert bei Kindern und Säuglingen. Diese Parameter qualifizieren eine Sepsis als septischen Schock (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003). Weiterhin zählen auch Veränderungen der Atmung wie eine Tachypnoe von mehr als dreißig Atemzügen pro Minuten zu den Diagnosekriterien. Hier findet sich ein Unterschied zu der vorherigen Definition und der Leitlinie, bei denen eine Tachypnoe von mehr als zwanzig Zügen pro Minute bereits als positiv gilt (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010). Ebenfalls kann eine arterielle Hypoxämie mit einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck im Verhältnis zur inspiratorischen Sauerstofffraktion von weniger als 300 zur Diagnose einbezogen werden (Levy et al. 2003). Häufig sind signifikante Ödeme vorzufinden oder eine positive Flüssigkeitsbilanz von mehr als 20 ml/kg Körpergewicht über 24 Stunden, die den Verdacht einer Sepsis unterstützen. Auch eine Hyperglykämie über 110 mg/dl bei nicht vorbestehendem Diabetes mellitus gehört zu den von der Sepsis-Definition-Konferenz festgestellten Parametern und kann daher als Diagnosekriterium verwendet werden (Levy et al. 2003).

Hinweise einer verminderten Gewebepfusion, feststellbar an einer reduzierten kapillaren Füllung, Marmorisierung der Haut oder laborchemisch durch einen Laktatanstieg über 3 mmol/l können im Rahmen einer Sepsis auftreten und sind laut Levy und Kollegen zur Diagnosestellung verwendbar (Levy et al. 2003). Außerdem sind die Anzeichen einer hyperdynamen Kreislaufsituation, wie eine gemischtvenöse Sättigung über 70% oder ein Herzindex über 3.5 l/min/m², wie sie vor allem bei Beginn einer Sepsis auftreten, hinweisend (Levy et al. 2003). Die Zeichen der Organdysfunktion, zum Beispiel der Nieren, der Lunge, der Leber und des Gerinnungssystems, lassen sich ebenfalls als Kriterien zur Diagnose der Sepsis verwenden (Levy et al. 2003; Chopra et al. 2009).

Keine der aufgeführten Parameter ist spezifisch für eine Sepsis und deshalb allein nicht zur Diagnose einer Sepsis geeignet. Genauso ist das Fehlen einzelner Befunde kein Ausschlusskriterium. Die Veränderungen sind nur zur Diagnosestellung verwertbar, wenn sie nicht anderweitig zu erklären sind (Levy et al. 2003).

Die Differenzierung des SIRS, der schweren Sepsis und des septischen Schocks stammen aus dem Jahr 1991 und wurden ohne Änderung übernommen: Das SIRS entspricht dem klinischen Bild der Sepsis ohne Hinweis oder Verdacht auf eine Infektion. Die schwere Sepsis ist dann zu diagnostizieren, wenn eine Organdysfunktion, eine Minderperfusion oder eine Hypotonie auftritt. Diese geht fließend in den septischen Schock über, der sich als eine, trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr nicht zu behebende Hypotension und eine Minderperfusion von Geweben und Organen manifestiert (Bone et al. 1992).

1.1.5.2. Postmortale Diagnose der Sepsis

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass gerade Infektionen mit bis zu 32,4% die häufigsten Erkrankungen sind, die klinisch nicht erkannt und erst im Rahmen einer Obduktion festgestellt werden (Bayer-Garner et al. 2002; Bonds et al. 2003). Dies zeigt, welche Bedeutung die postmortale Diagnose der Sepsis hat, die die todesursächliche Folge einer Infektion sein kann.

Die klinische Diagnose der Sepsis beim lebenden Organismus unterscheidet sich zwangsläufig und grundsätzlich von der postmortalen, da sie sich vorwiegend auf Vitalparameter stützt. Gemeinsam sind beiden einerseits der Nachweis eines Infektionsfokus und die Entnahme von Kulturen zur Keimdiagnostik. Am geeignetsten zum postmortalen Keimnachweis sind die Entnahme von Herzblut und Proben von parenchymatösen Organen wie der Leber und der Milz. Diese konnten am ehesten mit antemortalen Befunden in Einklang gebracht werden und besitzen eine ähnliche Aussagekraft wie eine klinisch entnommene Blutkultur (Roberts 1998). Die Probenentnahme sollte an mindestens zwei unterschiedlichen Stellen erfolgen. Je höher die Anzahl, desto größer ist die Chance, den verursachenden Erreger nachzuweisen (Roberts 1998). Ergibt sich ein positiver Keimnachweis, muss zunächst zwischen einer Infektion, einer postmortalen Kolonisation und einer Kontamination unterschieden werden (Tsokos 2008). Der Nachweis von polymikrobiellem Wachstum lässt an eine Kontamination der genommenen Proben denken (Roberts 1998). Trotz steriler Probenentnahme kann es zu falsch positivem Keimnachweis kommen. Zum Beispiel kommt es zur Translokation von Darmkeimen in umliegende Organe. Dies geschieht sowohl postmortem als auch antemortem, bedingt durch eine im Verlauf einer Sepsis inadäquate Immunabwehr (O'Boyle et al. 1998). Eine weitere Fehlerquelle kann bei der Untersuchung von Lungengewebeproben auftreten, weil es zur Besiedelung durch die oropharyngeale Flora kommt (Norris u. Pappenheim 1905). Dass es sich tatsächlich um eine vor dem Tode entstandene Infektion handelt, lässt sich anhand einer zellulären Abwehrreaktion des Organismus nachweisen (Tsokos

2008). Selbst wenn dieser Nachweis gelungen ist, muss durch die Obduzenten eingeschätzt werden, inwieweit die Sepsis am eigentlich todesursächlichen Geschehen beteiligt war oder dieses verursacht hat (Tsokos 2008). Gelingt es aber, einen Infektionsherd beziehungsweise eine Bakteriämie nachzuweisen, bildet dies eine fundierte Basis zur Diagnose einer Sepsis.

Zwar kann die Anzahl der zu erhebenden Befunden bei der Obduktion sehr groß sein, aber keine dieser Veränderungen muss zwingend vorliegen, noch sind sie mit nur wenigen Ausnahmen einzeln beweiskräftig für eine Sepsis. Gerade im Hinblick darauf hat auch die Einsicht medizinischer Behandlungsunterlagen des Verstorbenen einen wichtigen Anteil. Die Evaluation eines Falles in seiner Gesamtheit führt schließlich zu einer abschließenden Diagnose, die einen forensischen Beweiswert erlangt (Tsokos 2006a).

Die verschiedenen postmortal nachweisbaren Organveränderungen bei einer Sepsis werden im Anschluss ausführlich besprochen.

Es gibt einen beweisenden und einige charakteristische Befunde zur Diagnose der Sepsis, die deshalb hier zuerst benannt werden: Pathognomonisch für eine Sepsis, aber nur in unter 10% aller Fälle nachweisbar, sind septikopyämische Abszesse, also septische Streuherde an anderen Organen (Tsokos 2006a; Tsokos 2008). Charakteristisch aber keineswegs beweisend sind zum Beispiel ein Leukozytensticking in der Lungenstrombahn und hyaline Membranen in den Alveolen sowie bilaterale Hämorrhagien der Nebennieren (Madea 2003; Tsokos 2006a, b; Tsokos 2007; Tsokos 2008; Lucas 2012; Schrag et al. 2012).

Bereits bei der äußeren Besichtigung der Verstorbenen können verschiedenste Auffälligkeiten vorhanden sein: Zum einen eine Leichenfäulnis, die für das postmortale Intervall sehr weit fortgeschritten ist. Zum anderen kann ein ikterisches Hautkolorit bestehen. Ebenfalls sind manchmal bei genauerer Untersuchung des Leichnams generalisierte oder lokale

Lymphknotenschwellungen zu finden. Auch Einblutungen in Haut und Schleimhäute können im Rahmen einer Sepsis vorhanden sein (Madea 2003; Tsokos 2006a). Der Großteil der septischen Patienten zeigt eine Aktivierung des Gerinnungssystems, einige entwickeln auch eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren (Poll van der u. Opal 2008). Die Folgen hierfür sind als Blutungen oder Blutgerinnselbildung in verschiedensten Organen nachweisbar: Zum Beispiel in der Lunge, der Haut, Schleimhaut und der Muskulatur (Madea 2003; Türk u. Tsokos 2003; Tsokos 2006a; Lucas 2012). Im Verlauf der inneren Leichenschau können makroskopisch Speckhautgerinnsel in den Herzhöhlen und großen Gefäßen auffallen (Madea 2003; Tsokos 2006a; Tsokos 2008). Der linke Ventrikel kann dilatiert sein, die Herzspitze ist häufig abgerundet. Auch hier können subendokardiale, subepikardiale und interstitielle Blutungen auftreten (Tsokos 2006a; Tsokos 2008; Lucas 2012). Im Rahmen eines Schockgeschehens finden sich histologisch eventuell Einzel- und Gruppenfasernekrosen des Myokards (Tsokos 2006a; Lucas 2012). Ebenfalls können ein interstitielles Ödem im Myokard und Fibrinablagerungen in der Mikrozirkulation nachweisbar sein (Tsokos 2006a; Tsokos 2008). In knapp einem Drittel der tödlich verlaufenden Sepsis-Fälle findet sich eine Myokarditis (Fernandes et al. 1994; Lucas 2012). Es kann eine septische Koronararteriitis vorliegen, die in einigen Fällen auch einen Myokardinfarkt verursachen kann (Tsokos 2006a). Eine septische Kardiomyopathie ist zwar klinisch klar beschrieben, aber morphologisch bisher nicht nachweisbar (Tsokos 2006a). Die Pathologien der Lunge treten im Rahmen eines ARDS auf (Tsokos 2008; Chopra et al. 2009). Man sieht flüssigkeitsgefüllte Schocklungen mit alveolärem und oder interstitiellem Ödem. Das Parenchym ist düster-blaurot verfärbt. Einige Befunde in der Lunge lassen sich allerdings deutlich häufiger bei Sepsis-assoziierten Schocklungen vorfinden als bei solchen anderer Ursache: In den Lungengefäßen ist mit einer Anhäufung von Leukozyten, dem sogenannten Leukozytensticking zu rechnen. Ebenfalls sind in den Gefäßen Mikrothrombosierungen in Form von Plättchenaggregaten mit Fibrinablagerungen vorzufinden, diese bilden sogenannte hyaline Thromben

(Remmele u. Goebel 1973; Tsokos 2006a; Lucas 2012). Mehrere dieser Befunde machen das Vorliegen einer Schocklunge auf Grund einer Sepsis wahrscheinlich. Durch ein Leberversagen kann es zu einer Hyperbilirubinämie und im Zuge dessen zur Ausbildung eines ikterischen Hautkolorits kommen (Madea 2003, Tsokos 2006a; Tsokos 2008). Häufig liegt eine Vergrößerung der Leber mit Aufweichung der Konsistenz vor (Remmele u. Loeper 1974; Tsokos 2006a; Lucas 2012). Als entscheidender Hinweis auf eine Sepsis gilt, wenn bei histologischer Untersuchung der Leber fast regelhaft eine granulozytäre Infiltration der Portalfelder und zentroazinärer Bereiche festzustellen ist (Tsokos 2006a; Tsokos 2008). Häufig findet sich auch eine entzündliche Milzschwellung mit erweichter Pulpa und straff gespannter Kapsel (Tsokos 2008). Diese Befunde konnten allerdings nicht in allen Studien bestätigt werden (Feig u. Cina 2001). Die Nieren sind zum Teil geschwollen, die Medulla ist blutgestaut, der Kortex ist abgeblasst. Auch diese Befunde sind uncharakteristisch und entsprechen denen einer akuten Tubulusnekrose (Tsokos 2006a, Tsokos 2008). Es lassen sich Mikrothromben und Fibrinpräzipitate oder eine Anhäufung von Blut- und Knochenmarkzellen in den Glomeruluskapillaren bei vielen Sepsis-assoziierten Todesfällen nachweisen (Loew et al. 1971; Tsokos 2006a; Tsokos 2008). Charakteristische Befunde finden sich an den Nebennieren. Es können bilaterale Hämorrhagien auftreten. Ebenfalls kann eine Verschmälerung der Rindenzone sichtbar sein (Kändler et al. 1998; Madea 2003; Tsokos 2006a; Tsokos 2008; Lucas 2012). Teilweise ist eine Peritonitis zu beobachten, die sich auch nur durch vermehrte Gefäßzeichnung und Kontaktstreifen darstellen kann (Tsokos 2006a). Die Darmwand kann ödematös aufgetrieben sein. Schleimhautnekrosen und -blutungen im Sinne einer septischen Enterokolitis können generell im Rahmen eines Schockgeschehens vorkommen, sind aber beim septischen Schock häufiger zu finden (Tsokos 2008). Unregelmäßig treten auch submuköse Fibrinpräzipitate und eine pseudomembranöse Kolitis auf (Tsokos 2006a; Tsokos 2008). Im Gehirn sind die zu erhebenden Befunde weitgehend uncharakteristisch. Es können hämorrhagische Infarzierungen und ein Ödem feststellbar sein. Ebenso finden sich in einigen Fällen Neuronenverluste im Sinne von Mikroinfarkten im Hippocampus und in

autonomen kardiovaskulären Zentren des zentralen Nervensystems (Sharshar et al. 2003; Tsokos 2008; Bozza et al. 2010). Dagegen kommt es zur Proliferation von Astrozyten und Mikroglia im zerebralen Kortex (Tsokos 2006a; Tsokos 2008). Nicht selten sind Mikroabszesse zu finden (Tsokos 2006a; Terborg 2012).

Einer der aktuell zuverlässigsten, biochemischer Parameter auch postmortal ist Procalcitonin (Tsokos 2007; Palmiere u. Mangin 2012; Schrag et al. 2012; Palmiere et al. 2013). So findet sich ein Anstieg des Serumprocalcitonins bis auf Werte über 100 ng/ ml nur bei einer Sepsis. Bis 140 Stunden postmortal ist ein Wert von mehr als 0,5 ng/ ml, gemessen im Femoralvenenblut, ein Beleg für das Bestehen einer Sepsis zum Todeszeitpunkt. (Tsokos 2006b). Weitere Serumparameter oder spezifische immunhistochemische Untersuchungen, z. B. des Lungenparenchyms sind derzeit Gegenstand der Forschung. Untersucht werden verschiedene Adhäsionsmoleküle, Zytokine, Wachstumsfaktoren und antibakterielle Glykoproteine (Tsokos 2006b). Bei Diagnoseunsicherheiten könnten zum Beispiel E-Selectin, VLA-4 und ICAM zukünftig als zusätzliche Marker zur Sepsisdiagnose eingesetzt werden (Tsokos 2003; Tsokos 2006b; Tsokos 2008).

1.2. Das Myokard bei Sepsis

1.2.1. Anatomische und physiologische Grundlagen

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan und bildet die Pumpe des Körperkreislaufs. Es dient dem Aufbau und Erhalt eines Blutstroms, durch den die Organe und Gewebe mit Sauerstoff und anderen lebenswichtigen Substraten versorgt werden können. Ebenso erfolgt auf diesem Weg eine Entsorgung von toxischen Stoffwechselprodukten (Lippert 2003; Berufsverband Deutscher Internisten e.V. 2013). Das Herz besteht aus vier Kammern: Dem rechten und linken Atrium, die durch das Septum interatriale getrennt werden,

und dem rechten und linken Ventrikel, deren Trennwand das Septum interventriculare ist. Der Annulus fibrosus bildet mit den Atrioventrikularklappen die Grenze zwischen Vorhöfen und Kammern (Zwissler 2000; Chan und Klinger 2008; Berufsverband Deutscher Internisten e.V. 2013). Das venöse Blut des Körperkreislaufs gelangt über die obere und untere Hohlvene in das rechte Atrium. Von dort fließt es über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel. Über die Pulmonalklappe strömt es in die Lungengefäße, wo die Oxygenierung und Abgabe von CO₂ erfolgen. Das mit Sauerstoff angereicherte Blut gelangt über die Pulmonalvenen in das linke Atrium, von wo es durch die Mitralklappe in den muskelstarken linken Ventrikel fließt und letztendlich mit dem Blutdruck, der über den systemischen Widerstand und die Pumpkraft des linken Ventrikels aufgebaut wird, über die Aortenklappe in den Körperkreislauf strömt (Lippert 2003; Zwissler 2000; Berufsverband Deutscher Internisten e.V. 2013). Die Blutversorgung des Herzens erfolgt über die Koronargefäße, die aus der Aorta knapp oberhalb der Aortenklappe entspringen. Die Arteria coronaria sinistra, die sich in die zwei Endäste den Ramus interventricularis anterior und den Ramus circumflexus aufteilt, versorgt den linken Ventrikel, Zweidrittel des Septums und einen Teil des rechten Ventrikels. Die Arteria coronaria dextra, deren Endast der R. interventricularis posterior ist, versorgt den größten Teil des rechten Ventrikels und das untere Drittel des Herzseptums. Von diesem Versorgungstyp gibt es allerdings zahlreiche Abweichungen. Der venöse Abfluss erfolgt über den Koronarvenensinus in den rechten Vorhof (Brown 1968; Zwissler 2000; Lippert 2003; Mebazaa et al. 2004; Chan und Klinger 2008; Wetsch et al. 2011).

Das Herzzeitvolumen ergibt sich aus dem Schlagvolumen mal der Anzahl der Schläge pro Minuten, also der Herzfrequenz. Das Schlagvolumen beider Ventrikel wird bestimmt durch die Vorlast, die Nachlast und die Kontraktilität. Jede Änderung eines dieser Parameter kann ein verändertes Schlagvolumen zur Folge haben oder wird durch Anpassung eines anderen Faktors bis zu einem gewissen Grad kompensiert (Chan und Klinger 2008). Zum Einen durch die Vorlast, also dem Volumen, das sich am Ende der Diastole im Ventrikel befindet. Es wird vorwiegend bestimmt von dem venösen Rückfluss zum

Herzen für den rechten Ventrikel und für den linken Ventrikel sowie zusätzlich vom Lungengefäßwiderstand und der Leistung des rechten Ventrikels (Kurowski u. Renz-Polster 2006). Auch kann dieses durch eine veränderte Ventrikelcompliance, also die Dehnbarkeit, sowie durch die Herzfrequenz beeinflusst werden, da sie die Dauer der Diastole und damit die Füllungszeit bestimmt (Kurowski u. Renz-Polster 2006). Die Vorlast bestimmt die Vordehnung des Ventrikels. Eine erhöhte Vordehnung führt zu einer optimierten Kraftübertragung zwischen den Myofibrillen und dadurch zu einer verbesserten Auswurfleistung (Anrep von 1912; Ribaric u. Kordas 2012). Diesem sogenannten Frank-Starling-Mechanismus sind allerdings Grenzen gesetzt. Wird ein bestimmtes Maß überschritten, fällt durch weitere Dehnung die Leistung des Ventrikels ab. Auch bei Erkrankung des Herzmuskels kann diese eingeschränkt sein (Kurowski u. Renz-Polster 2006). Ferner bestimmt die Nachlast das Herzzeitvolumen. Sie entsteht durch den Widerstand, der den Ventrikeln während ihrer Kontraktion entgegen gesetzt wird und bezeichnet den Anteil am Volumen, der bei der Kontraktion nicht ausgeworfen werden kann. Für das rechte Herz ist die Einflussgröße der Lungengefäßwiderstand, der zum einen an die Lunge direkt gekoppelt ist, indirekt aber auch durch die Leistung des linken Herzens beeinflusst wird. Für das linke Herz ist der Gefäßwiderstand des Körperkreislaufes die maßgebende Größe (Kurowski u. Renz-Polster 2006). Ebenfalls für die Auswurfleistung verantwortlich ist die Kontraktilität, die die Muskelarbeit des Ventrikels beschreibt. Sie ist bei einer systolischen Herzinsuffizienz vermindert (Kurowski u. Renz-Polster 2006). Durch das Kammerseptum, die gemeinsame Wand beider Ventrikel, werden sowohl schwankende Drücke als auch Volumina von einem Ventrikel auf den anderen übertragen, sodass die Funktion der Ventrikel eng miteinander verknüpft ist. Über die Pumpleistung des rechten Ventrikels wird die Füllung des linken mitbestimmt. Der linke Ventrikel kann wiederum durch eine abnehmende oder zunehmende Pumpleistung die Nachlast des rechten erhöhen oder verringern und so auf seine Auswurfleistung Einfluss nehmen (Mebazaa et al. 2004; Cecconi et al. 2006). Auch die Durchblutung des rechten Ventrikels hängt an der Pumpleistung des linken (Zwissler 2000; Kevin u. Barnard 2007).

1.2.2. Veränderung der Myokardfunktion bei Sepsis

Echokardiographische Studien deuten daraufhin, dass ca. 25% bis 65% der septischen Patienten eine kardiale Depression entwickeln (Rudiger u. Singer 2007; Vieillard-Baron 2011). Ein Teil zeigte eine Dysfunktion im Sinne einer globalen Hypokontraktilität, in einigen Fällen eine kombinierte systolisch-diastolische Dysfunktion, bei einem anderen Teil fand sich eine isolierte diastolische Dysfunktion (Poelart et al. 1997; Vieillard-Baron 2011). Dies ist von entscheidender Bedeutung, da eine kardiovaskuläre Dysfunktion bei einer Sepsis zu einer signifikant erhöhten Mortalität von 70% bis 90% führt (Merx u. Weber 2007). Einerseits findet sich bei einem Teil der septischen Patienten eine hyperdynamische Kreislauflage mit einem hohen Herzindex, andererseits entwickeln andere schon früh eine Hypodynamie (Jardin et al. 1990; Sharma 2007). Dieses deckt sich wiederum mit echokardiographischen Befunden, die in 30% einen hypodynamischen linken Ventrikel, in 65% einen hyperdynamischen linken Ventrikel und in 32% eine rechtsventrikuläre Dysfunktion aufwiesen (Vieillard-Baron et al. 2003). Grundsätzlich zeigt sich aber, dass die Myokarddepression bei Sepsis gekennzeichnet ist durch eine verminderte Kontraktilität und eine Reversibilität (Court et al. 2002; Krishnagopalan et al. 2002; Rudiger u. Singer 2007). Auch laborchemisch finden sich Hinweise auf eine Myokardschädigung. Der Troponinwert ist bei bis zu 85% der Patienten erhöht (Favory u. Neviere 2006; Rudiger u. Singer 2007).

Die Mechanismen der Myokarddysfunktion sind bisher nicht geklärt, jedoch gibt es bereits eine Vielzahl von Theorien zu diesem Thema:

Wenngleich in einigen Studien ein erhöhter Koronarfluss nachgewiesen werden konnte und es zu keinem Laktatanstieg kam, bleibt die Möglichkeit, dass eine Mikrozirkulationsstörung an der kardialen Dysfunktion beteiligt ist (Gold u. Bache 1982; Cunnion et al. 1986; Dhainaut et al. 1987; Krishnagopalan et al. 2002; Chan u. Klinger 2008; Grandel et al. 2009). In anderen Studien war eine geringere Sauerstoffextraktion des Myokards bei septischen Patienten sichtbar. Auch sie könnte zu einer im Verhältnis zum Bedarf zu geringen O₂-Versorgung

führen (Cunnion et al. 1986; Bloos et al. 1996). Für bakterielle Toxine wurde bereits nachgewiesen, dass sie zu einer Mikrozirkulationsstörung im Myokard führen können (Grandel et al. 2009).

Ein zusätzlicher Faktor, der, unabhängig von weiteren kardialen Belastungen, bei einer Sepsis zu einer verminderten Leistungsfähigkeit führt, ist der sogenannte „myocardial depressant factor“. Bisher konnte dieser nicht eindeutig identifiziert werden. Ein Hinweis scheint ein Molekulargewicht von weniger als 1000D zu sein (Werdan et al. 1991). Allerdings legen die bisherigen Untersuchungen eher nahe, dass die Beeinträchtigung des Myokards durch ein komplexes Zusammenspiel vieler verschiedener Faktoren entsteht. Einige der beteiligten Botenstoffe sind beispielsweise TNF α , Interleukin 1 β , Stickstoffmonoxid, cyclisches Guanosinmonophosphat, Thromboxan und oxidativer Stress wie Superoxide und Peroxynitrit (Redl et al. 1991; Kumar et al. 1999; Khadour et al. 2002; Krishnagopalan et al. 2002; Chan u. Klingler 2008). Zumindest ein Weg, der die Kontraktilität des Myokards einschränkt, verläuft über die Bildung von Stickstoffmonoxid (Kumar et al. 1999; Khadour et al. 2002; Krishnagopalan et al. 2002; Azevedo et al. 2007; Santos dos et al. 2010). Es wurde auch eine vermehrte Apoptose im Myokard ermittelt, die mit einer Kardiodepression korreliert (Ha et al. 2006; Chopra u. Sharma 2007; Sharma 2007). Andere Untersuchungen zielen auf Regulatoren der Herzfunktion, wie den Nachweis einer gestörten Funktion der beta-adrenergen Rezeptoren und einer sowohl sympathischen als auch parasymphathischen autonomen Dysfunktion (Silvermann et al. 1993; Annane et al. 1999; Toweill et al. 2000; Sharshar et al. 2003; Werdan et al. 2009). Weitere Überlegungen weisen auf eine mitochondriale Dysfunktion (Rudiger u. Singer 2007; Santos dos et al. 2010).

Trotz einer großen Zahl an Untersuchungen zu dem Thema und vieler neuer Erkenntnisse ist man noch weit davon entfernt, ein tatsächliches Verständnis für die Pathomechanismen der durch eine Sepsis verursachten Myokarddepression zu entwickeln. Ein Großteil der Studien sind In-vitro-Untersuchungen oder Tierstudien, die offensichtlich nicht einfach auf Menschen

übertragbar sind, gerade im Hinblick auf die große Zahl von Mechanismen und Substanzen, die an der Entstehung den Veränderungen der Myokardfunktion beteiligt sind.

Bisher konnten keine morphologischen Korrelate für die bei Sepsis auftretende Myokardschädigung gefunden werden. Es ließen sich lediglich in einzelnen Fällen histologisch Einzel- und Gruppenfasernekrosen des Myokards nachweisen (Tsokos 2006a; Lucas 2012).

1.3. Zielsetzung

Diese Dissertation untersucht das Vorliegen und die Ausprägung der Myokardschädigung bei tödlich verlaufender Sepsis, vor allem im Hinblick auf eine führende Rechtsherzschädigung. Da für die Sepsis sowohl eine Myokarddepression als auch eine pulmonale Hypertonie bekannt sind, liegt die Frage nach dem Schädigungsmuster des Myokards, und vor allem nach einem möglichen Rechtsherzversagen, nahe. Nur mittels einer postmortalen Untersuchung sind ischämische Myokardschädigungen eindeutig nachweisbar und lokalisierbar. Schon 1988 wurde beschrieben, dass es bei einem septischen Schock zu einer rechtsventrikulären Dysfunktion kommt (Dhainaut et al. 1988; Reuse et al. 1988). In Studien und Übersichtsartikeln zum Rechtsherzversagen wird die Sepsis als eine mögliche Ursache benannt (Zwissler 2000; Kurzyna et al. 2008; Wetsch et al. 2011).

Die vorliegende Untersuchung bedient sich einer, bereits durch Fracasso et al. in verschiedenen Studien erfolgreich eingesetzten Methode zum Nachweis eines Rechtsherzversagens mittels der immunhistochemischen Marker Fibronectin und C_{5b-9} (Fracasso et al. 2010; Fracasso et al. 2011a, b, c; Hansen 2012; Wieseler 2012). Diese Marker erlauben eine seitengetrennte, frühe und zuverlässige Darstellung von Myokardzellnekrosen (Thomsen et al. 1990;

Brinkmann et al. 1993; Ortmann et al. 2000a, b; Fracasso et al. 2010; Fracasso et al. 2011a, b, c).

Ziel dieser Arbeit ist es, zum Verständnis der Pathophysiologie der Myokardbeeinträchtigung bei Sepsis mit tödlichem Verlauf beizutragen, nicht zuletzt um damit ein besseres therapeutisches Eingreifen zu ermöglichen. Außerdem wurde bisher kein morphologisches Korrelat zum Nachweis eines Rechtsherzversagens bei Sepsis vorgelegt, das die klinische Erfahrung stützt. Ebenfalls soll die Frage geklärt werden, ob die Sepsis als eine Differentialdiagnose der Ursache eines Rechtsherzversagens in Zukunft berücksichtigt werden muss. Dies würde zu einer Verbesserung der Todesursachenfeststellung im Rahmen klinischer und gerichtlicher Obduktionen beitragen.

2. Material und Methoden

2.1. Fallsammlung

Zur vergleichenden retrospektiven Untersuchung von Myokardschäden auf Hinweise für ein Rechtsherzversagen bei Patienten, die an einer Sepsis verstarben, wurden in zwanzig Sepsisfällen postmortem Proben des linken und des rechten Ventrikels gesammelt. Als Vergleichsgruppen wurden je zwanzig Fälle mit tödlichen Myokardinfarkten und mit Tod durch Erhängen zusammengestellt. Auch für diese wurden Proben des linken und rechten Ventrikels gesammelt.

Die Studiengruppe der an Sepsis verstorbenen Patienten besteht aus elf weiblichen und neun männlichen Individuen mit einem durchschnittlichen Alter von 56,4 Jahren.

Die Diagnose der Sepsis gründete sich auf verschiedenste von Tsokos M. 2006 formuliert Kriterien, im Folgenden tabellarisch aufgelistet (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2). Die ausführlichen Erläuterungen zu diesen Befunden wurden im Abschnitt „Postmortale Diagnose der Sepsis“ dargestellt. Zusätzlich wurden, soweit vorhanden, die antemortalen, klinischen Befunde mit einbezogen, sodass sich in der Zusammenschau aller Befunde für den Obduzenten die Todesursache der Sepsis ergab.

Tabelle 1: Vorliegen von postmortalen Sepsisdiagnosekriterien ID 1-10

ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
LÖP	102/ 96	140/ 97	226/ 97	202/ 98	68/ 00	112/ 00	450/ 01	353/ 04	79/ 05	126/ 05
Leichen- fäulnis	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Haut- und Schleimhaut	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

Hautkolorit	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-
Speckhautgerinnsel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Herz	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
Lunge	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Leber	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
Milz	-	-	+	+	-	+	-	-	+	+
Nieren	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Peritoneum	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+
Dünn- und Dickdarm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nebennieren	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Gehirn	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Lymphknoten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infektionsherd	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Septikopyämische Abzesse	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
Histologie Lunge	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Histologie Herz	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Histologie Leber	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Histologie Gehirn	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histologie Niere	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-
Histologie Darm	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
Procalcitonin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mikrobiologie	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Punktwert	11	12	14	16	13	13	9	12	6	11

Tabelle 2: Vorliegen von postmortalen Sepsisdiagnosekriterien ID 11-20

ID	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
LÖP	174/ 06	314/ 06	129/ 07	55/ 08	244/ 08	298/ 08	31/ 09	44/ 09	129/ 09	263/ 09
Leichen- fäulnis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Haut- Schleimhaut	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Hautkolorit	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-
Speckhaut- gerinnsel	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-
Herz	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-
Lunge	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Leber	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Milz	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Nieren	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
Peritoneum	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Dünn- Dickdarm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nebennieren	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Gehirn	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+
Lymphknoten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infektions- herd	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Septikopyämi- sche Abzesse	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Histologie Lunge	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-
Histologie Herz	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Histologie Leber	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Histologie Gehirn	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Histologie Niere	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histologie Darm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Procalcitonin	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
Mikrobiologie	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
Punktwert	13	10	9	9	8	11	8	11	8	3

+ : auffällige Befunde im Sinne einer Sepsis sind zu erheben (s. Abschnitt postmortale Sepsisdiagnose)

- : Befunde im Sinne einer Sepsis sind nicht zu erheben/ Untersuchung nicht durchgeführt

Im Anschluss ist eine tabellarische Übersicht der Vorerkrankungen der Fälle in der Studiengruppe dargestellt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Angaben zum Vorliegen einer Koronarsklerose und anderen Vorerkrankungen

ID	Koronarsklerose	Andere Vorerkrankungen
1	Keine Angaben	Keine Angaben
2	Gering	Adipositas
3	Keine Angaben	Massive Adipositas
4	Gering	Adipositas per magna
5	Gering	Adipositas per magna, Kardiakarzinom, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie
6	Hochgradig	Adipositas per magna

7	Gering	Adipositas per magna, Rektumkarzinom
8	Hochgradig	Keine Angaben
9	Gering	Alkohol-Abusus
10	Hochgradig	Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
11	Mäßig	Keine Angaben
12	Keine Angaben	Keine Angaben
13	Keine Angaben	Adipositas per magna, Alkohol-Abusus
14	Mäßig	Verwachsungsbauch
15	Keine Angaben	PEG- Trägerin, Gelenkkontrakturen
16	Hochgradig	Alkohol-Abusus, Leberzirrhose, Ösophaguskarzinom
17	Keine Angaben	Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Zustand nach Gelenkersatz
18	Gering	Zustand nach Uteruskarzinom, Z.n. Aortobifemoralem- Bypass
19	Hochgradig	Keine Angaben
20	Mäßig	Diabetes mellitus, schlechter Pflegezustand, Dekubiti

Die erste Vergleichsgruppe besteht aus zwanzig Personen, die an einem Myokardinfarkt verstarben. Diese setzt sich aus neun weiblichen und elf männlichen Verstorbenen mit einem Durchschnittsalter von 63,7 Jahren zusammen. Die zweite Vergleichsgruppe (Erhängungsfälle) enthält vier weibliche und sechzehn männliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 44,4 Jahren, die durch Erhängen zu Tode kamen. Alle Fälle stammen aus dem Untersuchungsgut des Institutes für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Münster aus den Jahren 1996 bis 2009. Für jeden Fall sind sowohl das Leichenöffnungsprotokoll als auch Asservate und histologische Standardpräparate vorhanden, gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2012). Für die mikrobiologische Diagnostik wurden Proben zweier parenchymatöser Organe (Leber und Milz) und Herzblut gewonnen. Alle übrigen Asservate wurden nach Entnahme zur Konservierung zunächst in Formalin eingelegt. Die verwandten Ventrikelschnitte enthielten sowohl Endo- als auch Epikard, um einen repräsentativen Ausschnitt des Myokards darzustellen (Royal College of Pathologists 2005). Rechtsseitig wurde ein Querschnitt durch die freie Wand, linksseitig ein Querschnitt durch die anteriore- oder posteriore Wand oder ein Ausschnitt beider Ventrikelanteile genutzt.

Ein Versuch der weiteren Parallelisierung hinsichtlich des Alters und Geschlechtes der Studiengruppe und der Vergleichsgruppen verlief auf Grund insgesamt zu geringer Fallzahlen und zu weniger Fällen, für die die benötigten Ventrikelschnitte vorlagen, frustan.

Zur Darstellung frischer Myokardzelluntergänge wurden für alle Präparate immunhistochemische Färbungen mit Fibronektin und C_{5b-9} angefertigt (Thomsen et al. 1990; Brinkmann et al. 1993; Ortmann et al. 2000b). Fälle, die zusätzlich Intoxikationen, Fettembolien, Thrombembolien oder Schädel-Hirn-Traumen aufwiesen, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, da für

diese Befunde bereits Hinweise auf ein Rechtsherzversagen bestehen (Fracasso et al. 2010; Fracasso et al. 2011a, b; Hansen 2012; Wieseler 2012). Im Folgenden werden die Verarbeitungsprozesse im Einzelnen näher erläutert.

2.2. Paraffineinbettung

Um eine weitere Verarbeitung zu ermöglichen, mussten die Präparate im ersten Schritt in Paraffin eingebettet werden. Zunächst wurden die zuvor in vierprozentigem Formalin fixierten Präparate unter fließendem Leitungswasser gespült. Zur anschließenden Entwässerung wurden sie in einer aufsteigenden Alkoholverdünnung jeweils für einige Stunden im Autotechnikon inkubiert. Dieser Vorgang begann mit zwei Bädern in siebzigprozentigem Alkohol. Es folgten wiederum je zwei in achtzigprozentigem, sechsundneunzigprozentigem und anschließend in hundertprozentigem Alkohol. Durch zwei abschließende Dimethylbenzol(Xylol)-Bäder wurde den Präparaten das Wasser vollständig entzogen. Im letzten Arbeitsschritt, der wie die anderen im Autotechnikon stattfand, wurden die Proben zweimal in Paraffin eingestellt, wodurch die enthaltenen Organbestandteile vollständig von Paraffin durchzogen werden konnten. Die Proben wurden entnommen, um sie von Hand in Blöckchen zu gießen. Nach dem Abkühlen der Blöckchen war die Einbettung abgeschlossen.

Um die Präparate später unter dem Mikroskop untersuchen zu können, war es notwendig, mit dem Rotationsmikrotom von den in Paraffin eingebetteten Proben Schnitte in einer Dicke von vier Mikrometern anzufertigen. Die Schnittpräparate wurden dann aus einem Wasserbad bei 37 °C auf Objektträger aufgezogen, um ein faltenfreies Auftragen zu gewährleisten. Abschließend mussten sie noch über Nacht bei 58 °C im Brutschrank getrocknet werden. Dieser letzte Schritt diente der Fixierung der Präparate auf den Objektträgern. Die Proben waren so für verschiedene Färbemethoden und die Untersuchung unter dem Mikroskop vorbereitet.

2.3. Immunhistochemische Färbungen

Wie bereits erwähnt, wurde zum einen eine Fibronectin-, zum anderen eine C_{5b-9}-Markierung durchgeführt. Bei beiden immunhistochemischen Färbungen wurde die Labeled-Strept-Avidin-Biotin-Methode, kurz LSAB-Methode genannt, angewandt.

Bei der LSAB-Methode wird ein Primär-, also ein gegen das eigentliche Antigen gerichteter Antikörper verwendet; in diesem Fall gegen Fibronectin beziehungsweise C_{5b-9}. Dem Sekundärantikörper, beziehungsweise Brückenantikörper, dient als Antigen der Primärantikörper. Der Brückenantikörper ist biotinyliert. Biotin ist ein wasserlösliches Vitamin, das sich erstens gut anlagern lässt, zweitens eine hohe Affinität zu Avidin hat. Avidin wiederum ist ein Glykoprotein mit vier Bindungsstellen für Biotin. Streptavidin ist reineres Avidin, das technisch gewonnen wird, um ungerichtete Reaktionen zu minimieren. Bei der zuvor genannten Methode wird enzymmarkiertes (labeled) Streptavidin verwendet. Das heißt, es ist mit Peroxidase gekoppelt und bindet an den biotinylierten Sekundärantikörper. Findet also der Primärantikörper sein entsprechendes Antigen auf den untersuchten Proben, lagert er sich an dieser Stelle an. Nun wird der Sekundärantikörper hinzugefügt, an dessen Biotin sich das enzymmarkierte Streptavidin lagert. Die Peroxidase des Streptavidins dient als Katalysator bei der Umsetzung des Chromogens Aminoethylcarbazol und führt so zur Bildung des entsprechenden Farbproduktes. Ist das Epitop des Antikörpers nicht im Präparat enthalten, kann sich der Primärantikörper nicht anlagern, und die einzelnen Bestandteile der Reaktionsreihe werden bei den Spülungen mit Waschpufferlösung entfernt. Es entsteht folglich kein Farbprodukt (Noll u. Schaub-Kuhnen 2000a, b; Boenisch 2006). Bei diesem Verfahren handelt es sich um einen sehr spezifischen Nachweis für die zu untersuchenden Marker, da durch kleine Reaktionskomplexe nur wenig sterische Interaktionen stattfinden, die im ungünstigsten Fall zu unspezifischen Bindungen führen könnten.

2.3.1. Immunhistochemische Färbung von Fibronectin

Die Durchführung und die verwendeten Materialien der immunhistochemischen Färbung von Fibronectin entsprechen den Vorgaben der Standardarbeitsanweisungen des Institutes für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Münster, die auf Grundlage der Empfehlungen des Herstellers erstellt wurden (Boenisch 2006; Standardarbeitsanweisungen des Institutes für Rechtsmedizin 2009: Immunhistochemische Färbung Fibronectin).

Zunächst mussten die Präparate entparaffiniert werden. Dazu wurden sie dreimal für fünfundzwanzig Minuten in Roticlear-Lösung gegeben. Es folgten Bäder von zwei bis drei Minuten Dauer, einmal in hundertprozentigem, zwei Mal in sechshundneunzigprozentigem und einmal in siebzigprozentigem Alkohol. Daraufhin wurden noch vorhandene Formalinkristalle durch eine zwanzigminütige Behandlung in NH_3 -Alkohol gelöst. Durch ein anschließendes Bad in siebzigprozentigem Alkohol (für zwei bis fünf Minuten) und einem weiteren in einem Gemisch aus destilliertem Wasser und einigen Tropfen Eisessig (nochmals einige Minuten) wurden diese nun vollständig entfernt. Vor dem nächsten Schritt erfolgte eine weitere Spülung der Präparate mit destilliertem Wasser, dann wurden sie in den Tris-Puffer eingestellt. Danach sind die Objektträger mit in Tris-Puffer gelöster Proteinase K bedeckt und für fünfzehn Minuten in der feuchten Kammer inkubiert worden. Hierdurch konnten die Epitope des Antigens freigelegt werden. Nach diesem Schritt erfolgte eine erneute Spülung mit Tris-Puffer. Der weitere Verarbeitungsprozess ist vom Autostainer plus durchgeführt worden. Durch ihn erfolgte die immunhistochemische Färbung der Präparate. Die Reagenzienverteilung auf die Kammern des Autostainers wurde entsprechend des Färbeprotokolls durchgeführt, welches zuvor vom Computerprogramm des Autostainers erstellt worden war. Die Objektträger wurden in die vorgegebenen Halterungen eingesteckt. Es wurde eine Positivkontrolle mitgeführt, die regelhaft bei ordnungsgemäßem Ablauf des Versuches die Bildung eines Farbproduktes zeigt. Als Negativkontrolle ist ein Präparat verwendet worden, das nicht mit

einem Primärantikörper, sondern nur mit Antikörperverdünnungsmedium behandelt wurde. Das Programm lief für circa zwei bis drei Stunden, je nach Anzahl der zu bearbeitenden Proben. Zunächst trug das Gerät den Peroxidase-Block auf, der dazu dient, im Gewebe vorhandene Peroxidase als Reaktionspartner auszuschließen. An dieser Stelle sei erwähnt, dass zwischen allen aufgeführten Schritten die Präparate einmal mit Waschpuffer gespült und fünf Minuten in Pufferlösung gebadet wurden. Im Anschluss konnten der Primärantikörper, dann der biotinylierte Sekundärantikörper zugegeben werden. Diese wurden jeweils 10 Minuten inkubiert, bevor eine erneute Spülung und ein Pufferbad erfolgten. Der nächste Arbeitsschritt bestand in der Zugabe von Streptavidin-Peroxidase, woraufhin das Chromogen 3-Amino-9-Ethylcarbazol folgte. Auch dazwischen erfolgten wieder Spülung und Pufferbad für fünf Minuten. Als letzten Schritt führte der Autostainer plus die Gegenfärbung mit Hämatoxin durch, hiernach wurde wiederum gespült. Abschließend wurden die Präparate mit der wässrigen Eindecklösung Aquatex eingedeckt, die der Haltbarmachung der immunhistochemisch gefärbten Proben dient. Die Präparate konnten dann mikroskopisch untersucht werden. Ein positives Ergebnis zeigte sich in der Bildung eines rot-braunen Farbproduktes.

2.3.2 Immunhistochemische Färbung von C_{5b-9}

Die Durchführung und die verwendeten Materialien der immunhistochemischen Färbung von C_{5b-9} entsprechen den Vorgaben der Standardarbeitsanweisungen des Institutes für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Münster, die auf Grundlage der Empfehlungen des Herstellers erstellt wurden (Boenisch 2006; Standardarbeitsanweisungen des Institutes für Rechtsmedizin 2009: Immunhistochemische Färbung C_{5b-9}).

Die Arbeitsschritte für diesen Prozess folgten weitgehend dem Vorgehen bei der Färbung von Fibronectin. Zunächst wurde, wie zuvor beschrieben, entparaffiniert. Zusätzlich zum oben beschriebenen Verfahren wurden bei der

immunhistochemischen Färbung von C_{5b-9} die noch feuchten Präparate zur Demaskierung der Antigene zwanzig Minuten im Dampfgarer von Braun mit Target Retrieval Lösung gekocht, um später eine Anlagerung des Antikörpers an seinen Antigenbezirk zu gewährleisten. Danach mussten die Präparate für circa zwanzig Minuten abkühlen. Im Unterschied zur Fibronektinfärbung folgte an dieser Stelle eine nur zehnmündige Inkubation in Tris-Puffer gelöster Proteinase K in einer feuchten Kammer bei 37°C. Nach Einbringen in den Autostainer plus wurde der Peroxidase-Block aufgetragen. Zwischen den Arbeitsschritten wurde mit Waschpuffer gespült. Es folgten der Primär- und Sekundärantikörper, dann das mit Meerrettichperoxidase markierte Streptavidin, das Chromogen und die Gegenfärbung mit Hämatoxylin. Ein positives Ergebnis zeigte sich in der Bildung eines rot-braunen Farbproduktes. Es besteht eine endogene Positivkontrolle, da C_{5b-9} regelhaft in den Wänden von Gefäßanschnitten zu finden ist. Zusätzlich wurde auch hier eine Negativkontrolle mitgeführt.

2.4. Beurteilung der Präparate

Zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurde ein Leitz Labor Lux S Mikroskop mit zehnfach Okular und zwanzigfach Objektiv verwendet. Die Beurteilung der immunhistochemischen Präparate erfolgte durch zwei Beobachter blind, das heißt, ohne das Wissen, ob der vorliegende Fall zur Kontroll- oder Versuchsgruppe gehört. Auch erfolgte die Auswertung der untersuchten Präparate im Vergleich zu jeweils einer Positiv- und einer Negativkontrolle. Im Anschluss fand eine konsensuale Festlegung des Schädigungsmaßes statt.

Der Grad der Schädigung wurde durch Ziffern beschrieben. Es erfolgte also eine semiquantitative Darstellung. Eine „0“ steht für einen Befund in dem sich keine Myokardfasern anfärbten, d.h., es ließen sich keine ischämischen Myokardnekrosen nachweisen. Eine „1“ repräsentiert Einzelfasernekrosen, eine „2“ Gruppenfasernekrosen und eine „3“ massenhafte Zelluntergänge.

Eine vergleichende Untersuchung des Schädigungsausmaßes der beiden Ventrikel wird mittels Delta dargestellt und zeigt für jeden einzelnen Fall an, ob der linke, der rechte, oder beide Ventrikel in gleichem Ausmaße betroffen waren. Delta ergibt sich aus folgender Formel: Die Ziffer für das Ausmaß der Nekrosen des linken Ventrikels nach Fibronektin-Färbung bzw. C_{5b-9}-Färbung wird subtrahiert von der für den rechten Ventrikel. Ein größeres Ausmaß der Schädigung des rechten Ventrikels zeigt sich durch eine positives Delta. Durch eine negative Zahl wird eine vermehrte linksventrikuläre Schädigung angezeigt. Somit zeigt „+3“ eine massive Differenz zwischen linkem und rechtem Ventrikel an, wobei der rechte Ventrikel massenhafte Zelluntergänge aufweist, „+2“ eine deutliche, „+1“ eine geringe und „0“ keine Differenz des Schädigungsausmaßes. Entsprechend gilt dies für „-3“, „-2“ und „-1“.

2.5. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary; NC). Die Analyse der Unabhängigkeit von Ereignissen in der Kontingenztafel im Vergleich der Studien- und Vergleichsgruppe miteinander auf statistische Signifikanz erfolgte mittels des exakten Fischer-Tests, einer Sonderform des Chi-Quadrat Tests, der auch für kleine Fallzahlen geeignet ist.

Die Nullhypothese besagt, dass die Verteilung der Werte rein zufällig erfolgt, ein Zusammenhang zwischen ermitteltem Schädigungsgrad und Gruppenzugehörigkeit nicht besteht. Als Marker für die Wahrscheinlichkeit der Nullhypothese dient der p-Wert. Wird p sehr klein, wird die Wahrscheinlichkeit der Richtigkeit der Nullhypothese sehr klein und die Wahrscheinlichkeit des Zutreffens der Gegenthese, also, dass ein Zusammenhang von Gruppenzugehörigkeit und dem ermittelten Wert besteht, steigt.

Für die durchgeführten Tests sind also drei Aussagen möglich:

Erstens: Es besteht ein zufälliger oder nicht-zufälliger Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Schädigungsausmaß des rechten bzw. linken Ventrikels.

Zweitens: Es besteht ein zufälliger oder nicht-zufälliger Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem numerischen Unterschied im Schädigungsausmaß zwischen linkem und rechtem Ventrikel.

Drittens: Es besteht ein zufälliger oder nicht-zufälliger Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Unterschied im Schädigungsausmaß zwischen linkem und rechtem Ventrikel, unabhängig von der Größe der Differenz.

Als Entscheidungsgrundlage, ab wann die Wahrscheinlichkeit für die Nullhypothese ausreichend klein ist und damit die Wahrscheinlichkeit für die Gegenhypothese ausreichend groß ist, wird $p < 0,05$, folglich kleiner fünf Prozent festgelegt (Biau et al. 2010).

3. Ergebnisse

3.1. Studiengruppe Sepsis

3.1.1. Fibronectin

Durch die Fibronectin-Färbung ließen sich in der Studiengruppe im linken Ventrikel in dreizehn von zwanzig Fällen Gruppenzellnekrosen nachweisen (ID 3-8, 10-12, 15-18), die durch den Zahlenwert „2“ gekennzeichnet wurden. In zwei Fällen (ID 9, 13) gelangten massenhafte Zelluntergänge zur Darstellung. In vier Fällen traten Einzelzellnekrosen auf (ID 1, 2, 19, 20), die durch die Zahl „1“ beschrieben wurden. Ein einziger Fall zeigte keine Schädigung im linken Ventrikel (ID 14). Auch im rechten Ventrikel ließen sich in diesem Fall keine Nekrosen nachweisen.

Der rechte Ventrikel zeigte in der Fibronectin-Färbung ein uneinheitlicheres Bild. Es fanden sich sechs Fälle mit massenhaften Nekrosen (ID 3, 7, 9, 12, 13, 18). Semiquantitativ wurde ihnen der Zahlenwert „3“ zugewiesen. Es lagen in fünf Fällen Einzelzellnekrosen (ID 1, 6, 15, 19, 20) vor, in sieben Fällen Gruppennekrosen (ID 2, 4, 5, 8, 11, 16, 17) und in zwei Fällen keine Nekrosen (ID 10,14). Im Fall ID 14 waren keine Nekrosen im linken oder rechten Ventrikel vorhanden.

Bei zwei Fällen mit massenhaften Nekrosen im rechten Ventrikel waren die Nekrosen im linken Ventrikel gleich stark ausgeprägt (ID 9, 13), in den übrigen waren Gruppennekrosen zu finden (ID 3, 7, 12, 18). Das heißt, in diesen Fällen waren die Schädigungen rechts stärker ausgeprägt als links ($\Delta+1$). In insgesamt zwölf Fällen war kein Unterschied in der Schwere der Schädigung zu finden, was durch eine „0“ im Delta-Wert zum Ausdruck gebracht wird. Einzelzellnekrosen in beiden Ventrikeln waren bei den Fällen ID 1, 19 und 20 zu finden. ID 4, 5, 8, 11, 16 und 17 wiesen gleichmäßig über beide Ventrikel

verteilte Gruppenzellnekrosen auf. Auch hier war Delta gleich „0“. In fünf Fällen war das Delta positiv, d.h., hier war ein größerer Schaden zum Zeitpunkt des Todes im rechten Ventrikel entstanden, der Unterschied hier ist „+1“ (ID 2, 3, 7, 12, 18). Insgesamt gab es in drei Fällen einen stärkeren Schaden des linken Ventrikels. Eine gering ausgeprägte stärkere Schädigung des linken Ventrikels fand sich bei ID 6 und 15 (Δ -1). Deutlicher trat der Unterschied bei ID 10 mit einem Delta von „-2“ zutage. Eine Übersicht dieser Ergebnisse zeigt Tabelle 4. Eine graphische Darstellung der Verteilung der Delta-Werte der Studiengruppe zeigt die Abbildung 1.

Tabelle 4: Ergebnisse der Studiengruppe mittels Fibronektin

ID (LÖP)	Geschlecht	Alter	RV Fibronektin	LV Fibronektin	Δ Fibronektin
1 (102/96)	Männlich	45	1	1	0
2 (140/97)	Weiblich	49	2	1	+1
3 (226/97)	Weiblich	25	3	2	+1
4 (202/98)	Männlich	65	2	2	0
5 (68/00)	Weiblich	61	2	2	0
6 (112/00)	Weiblich	67	1	2	-1
7 (450/01)	Männlich	35	3	2	+1
8 (353/04)	Männlich	70	2	2	0
9 (79/05)	Männlich	44	3	3	0
10(126/05)	Männlich	69	0	2	-2
11(174/06)	Weiblich	54	2	2	0
12(314/06)	Männlich	54	3	2	+1
13(129/07)	Weiblich	63	3	3	0

14 (55/08)	Weiblich	48	0	0	0
15(244/08)	Weiblich	80	1	2	-1
16(298/08)	Weiblich	62	2	2	0
17 (31/09)	Weiblich	72	2	2	0
18 (44/09)	Weiblich	54	3	2	+1
19(129/09)	Männlich	59	1	1	0
20(263/09)	Männlich	52	1	1	0

3.1.2. C_{5b-9}

Während bei der Färbung von Fibronektin ein einziger Fall keine Reaktion zeigte, ließen sich bei C_{5b-9} in der Mehrzahl der Fälle, genau in dreizehn, keine Komplexablagerungen nachweisen (ID 2, 4-9, 14-17, 19, 20). Die Färbung C_{5b-9} zeigte in sieben von zwanzig Fällen eine positive Reaktion. Diese lag im Bereich von Einzel- bis Gruppennekrosen. Es fanden sich keine massenhaften Zelluntergänge mit dieser Färbung. Im linken Ventrikel fanden sich in zwei Fällen Gruppenfasernekrosen (ID 10, 11) und in einem Fall Einzelzellnekrosen (ID 13). Im rechten Ventrikel wies ein Fall Gruppenfasernekrosen auf (ID 3), fünf Fälle zeigten Einzelfasernekrosen (ID 1, 10, 12, 13, 18).

Das Delta C_{5b-9} war in einem Fall mit nachweisbarer Reaktion gleich „0“. Viermal zeigte sich ein Delta-Wert von „+1“, also einen größeren Schaden rechts (ID 1, 3, 12, 18), in zwei Fällen (ID 10, 11) ein Delta von „-1“. In jeweils einem Fall zeigte sich eine deutlichere Differenz von Delta gleich „-2“ bzw. „+2“, einmal eine stärkere Schädigung des linken Ventrikels (ID 11; Δ -2) und einmal des rechten (ID 3; Δ +2) (siehe auch Abbildung 1). Die Übersicht dieser Ergebnisse findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Ergebnisse der Studiengruppe mittels C_{5b-9}

ID (LÖP)	Geschlecht	Alter	RV C_{5b-9}	LV C_{5b-9}	Δ C_{5b-9}
1 (102/96)	Männlich	45	1	0	+1
2 (140/97)	Weiblich	49	0	0	0
3 (226/97)	Weiblich	25	2	0	+2
4 (202/98)	Männlich	65	0	0	0
5 (68/00)	Weiblich	61	0	0	0
6 (112/00)	Weiblich	67	0	0	0
7 (450/01)	Männlich	35	0	0	0
8 (353/04)	Männlich	70	0	0	0
9 (79/05)	Männlich	44	0	0	0
10 (126/05)	Männlich	69	1	2	-1
11 (174/06)	Weiblich	54	0	2	-2
12 (314/06)	Männlich	54	1	0	+1
13 (129/07)	Weiblich	63	1	1	0
14 (55/08)	Weiblich	48	0	0	0
15 (244/08)	Weiblich	80	0	0	0
16 (298/08)	Weiblich	62	0	0	0
17 (31/09)	Weiblich	72	0	0	0
18 (44/09)	Weiblich	54	1	0	+1
19 (129/09)	Männlich	59	0	0	0
20 (263/09)	Männlich	52	0	0	0

In ID 2, 4-9, 16, 17, 19 und 20 waren mittels Fibronectin beidseits Nachweise von bis zu massenhaften Nekrosen aufgetreten, während C_{5b-9} keine Reaktionen zeigte. In einigen Fällen war im rechten Ventrikel mit C_{5b-9} ein Nachweis vorhanden, der auch eine Reaktion auf Fibronectin zeigte, im linken Ventrikel war im Gegensatz dazu mittels C_{5b-9} keine Reaktion bei positiver Reaktion von Fibronectin festzustellen (ID 1, 3, 12, 18). Nur bei ID 10 zeigte sich im rechten Ventrikel eine positive Reaktion, die bei der Fibronectinfärbung nicht nachweisbar war. In keinem Fall fand sich bei negativer Reaktion der Fibronectinfärbung in beiden Ventrikeln ein positiver Befund in der C_{5b-9}-Färbung.

Im Fall ID 11 fand sich beim Delta Fibronectin keine Differenz, während die C_{5b-9}-Färbung eine deutlichere Schädigung des linken Ventrikels zeigte (Δ -2). Im Fall ID 3 war die Differenz mit „+1“ bei Färbung mit Fibronectin geringer ausgeprägt als bei C_{5b-9}. In fünf Fällen verhielt sich dies umgekehrt (ID 2, 7, 10, 15). Bei zwei Fällen war das Delta Fibronectin und C_{5b-9} gleich groß (ID 12, 18). In keinem Fall widersprachen sich die Differenzen des Schädigungsausmaßes zwischen C_{5b-9} und Fibronectin.

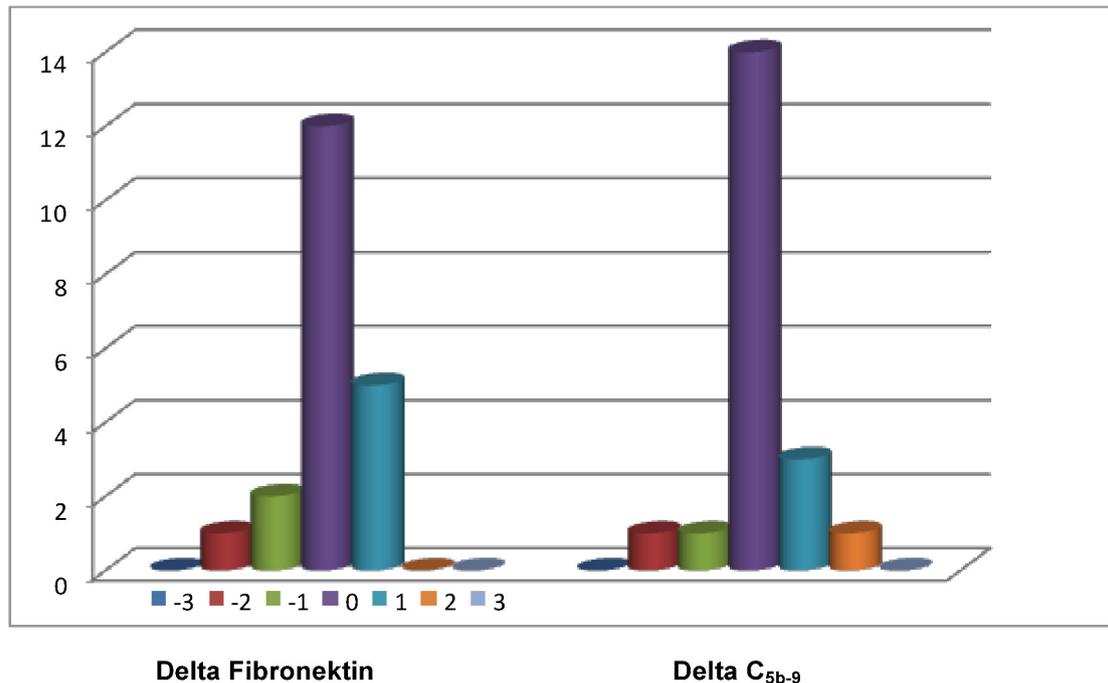


Abbildung 1: Ergebnis der Verteilung der Delta-Werte der Studiengruppe für Fibronectin und C_{5b-9}

3.2. Vergleichsgruppe Myokardinfarkt

3.2.1. Fibronectin

Bei der Myokardinfarkt-Gruppe gab es keinen Fall, bei dem die immunhistochemische Färbung mit Fibronectin negativ ausfiel. Es fanden sich im linken Ventrikel mittels Fibronectin vorwiegend massenhafte Zelluntergänge, in elf von zwanzig Fällen, die mit dem Zahlenwert „3“ gekennzeichnet sind (ID 21, 23-30, 32, 35). In neun Fällen (ID 22, 31-34, 36-40) kamen Gruppenfasernekrosen zur Darstellung. Es fanden sich keine Einzelzellnekrosen. Sechzehn Fälle wiesen Gruppenfasernekrosen (ID 21-23, 25-28, 30-34, 36, 38-40), zwei massenhaft (ID 29, 35) und zwei Einzelfasernekrosen (ID 24, 37) im rechten Ventrikel auf.

In zehn von zwanzig Fällen fand sich ein negatives Delta (ID 21, 23-28, 30, 32, 37), das heißt, eine stärkere Schädigung des linken Ventrikels. Lediglich in einem Fall (ID 24) war dies mit einem Punktwert von „-2“ bewertet, in den übrigen neun Fällen wurde die Abweichung durch ein Delta von „-1“ beschrieben. Eine stärkere Schädigung des rechten Ventrikels ist in keinem Fall vorhanden (siehe auch Abbildung 2). Die Übersicht für die Fibronektinfärbung dieser Gruppe findet sich in Tabelle 6. Eine graphische Darstellung der Verteilung der Delta-Werte der Studiengruppe zeigt die Abbildung 2.

Tabelle 6: Ergebnisse der Vergleichsgruppe Myokardinfarkt mittels Fibronektin

ID (LÖP)	Geschlecht	Alter	RV Fibronektin	LV Fibronektin	Δ Fibronektin
21(161/08)	Männlich	62	2	3	-1
22 (326/08)	Weiblich	40	2	2	0
23 (48/08)	Männlich	63	2	3	-1
24 (191/08)	Männlich	47	1	3	-2
25 (75/08)	Weiblich	80	2	3	-1
26 (188/08)	Männlich	78	2	3	-1
27 (183/08)	Männlich	70	2	3	-1
28 (104/08)	Weiblich	81	2	3	-1
29 (214/08)	Männlich	41	3	3	0
30 (256/08)	Weiblich	88	2	3	-1
31 (33/08)	Männlich	43	2	2	0
32 (126/08)	Männlich	67	2	3	-1
33 (308/08)	Weiblich	82	2	2	0

34 (95/08)	Weiblich	82	2	2	0
35 (18/04)	Männlich	38	3	3	0
36 (11/09)	Männlich	66	2	2	0
37 (123/08)	Weiblich	76	1	2	-1
38 (184/07)	Weiblich	53	2	2	0
39 (217/08)	Männlich	60	2	2	0
40 (297/06)	Weiblich	58	2	2	0

3.2.2. C_{5b-9}

Insgesamt zeigten elf Fälle keine Reaktion im rechten und linken Ventrikel (ID 22, 23, 31, 33-40). Im linken Ventrikel waren ein Fall mit massenhaft Zelluntergängen (ID 21), fünf Fälle mit Gruppenzellnekrosen (ID 24, 26, 28, 29, 32) und dreimal Einzelzellnekrosen (ID 25, 27, 30) zu verzeichnen. Elf Mal war keine Reaktion im linken Ventrikel vorhanden; alle zeigten Schädigungen in der Fibronektinfärbung (ID 22, 23, 31, 33-40). Im rechten Ventrikel waren in sechzehn Fällen bei der Anfärbung von C_{5b-9} keine Nekrosen zur Darstellung gelangt (ID 21-24, 29-40). Durch Fibronektin wurden in allen Proben dieser Gruppe Nekrosen nachgewiesen. Drei Fälle zeigten Einzelzellnekrosen (ID 25, 26, 27) und ein Fall Gruppenzellnekrosen (ID 28).

Das Delta C_{5b-9} im Fall ID 1 wies eine Differenz von „-3“ des Schädigungsmaßes nach. Das heißt, hier waren die Nekrosen im linken Ventrikel wesentlich deutlicher ausgeprägt. Drei Mal wurde ein Delta „-2“ erreicht (ID 24, 29, 32) und zweimal ein Wert von „-1“ (ID 26, 30) (siehe auch Abbildung 2). Es war auch bei der Färbung mit C_{5b-9} kein positives Delta in dieser Untersuchungsgruppe registriert worden, das heißt, in allen Fällen, in denen eine Diskrepanz des Schädigungsmaßes zwischen links und rechts

auftrat, lag die stärkere Schädigung links. Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Ergebnisse der Vergleichsgruppe Myokardinfarkt mittels C_{5b-9}

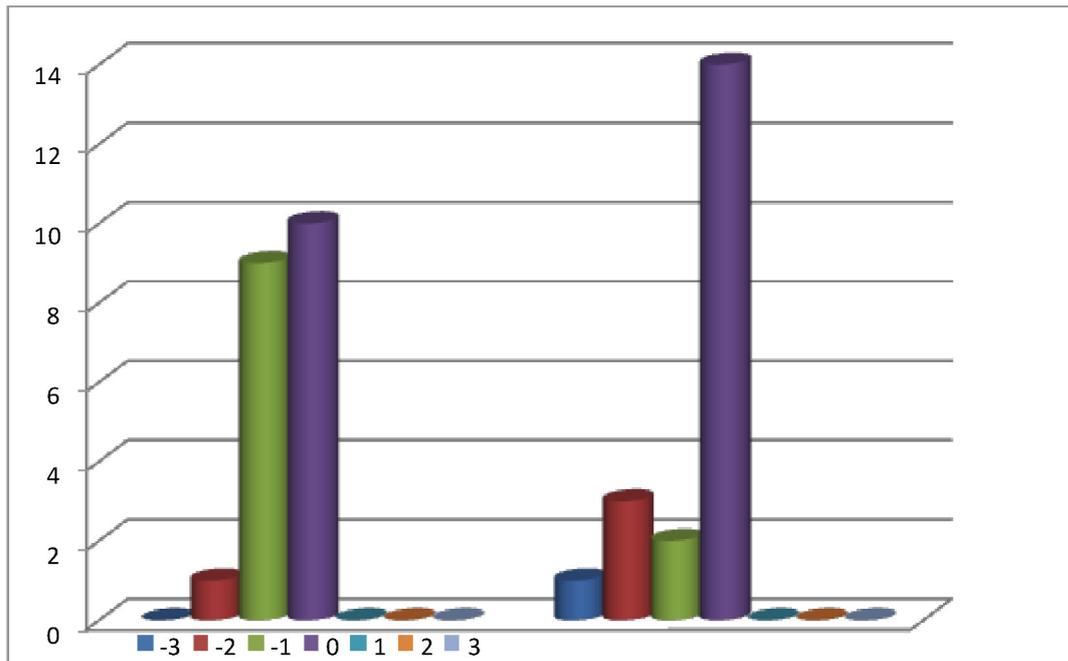
ID (LÖP)	Geschlecht	Alter	RV C_{5b-9}	LV C_{5b-9}	Δ C_{5b-9}
21 (161/08)	Männlich	62	0	3	-3
22(326/08)	Weiblich	40	0	0	0
23(48/08)	Männlich	63	0	0	0
24 (191/08)	Männlich	47	0	2	-2
25(75/08)	Weiblich	80	1	1	0
26(188/08)	Männlich	78	1	2	-1
27(183/08)	Männlich	70	1	1	0
28(104/08)	Weiblich	81	2	2	0
29(214/08)	Männlich	41	0	2	-2
30(256/08)	Weiblich	88	0	1	-1
31 (33/08)	Männlich	43	0	0	0
32(126/08)	Männlich	67	0	2	-2
33 (308/08)	Weiblich	82	0	0	0
34(95/08)	Weiblich	82	0	0	0
35(18/04)	Männlich	38	0	0	0
36(11/09)	Männlich	66	0	0	0
37(123/08)	Weiblich	76	0	0	0
38(184/07)	Weiblich	53	0	0	0

39(217/08)	Männlich	60	0	0	0
40 (297/06)	Weiblich	58	0	0	0

Alle Fälle, die bei der Anfärbung von C_{5b-9} in keinem Ventrikel eine Reaktion zeigten, (ID 22, 23, 31, 33, 34-40) hatten in beiden Ventrikeln Nekrose-Nachweise mit Fibronectin. In keinem Fall dieser Gruppe gab es eine stärkere Reaktion bei C_{5b-9} als bei Fibronectin.

In fünf Fällen war das Delta Fibronectin größer (ID 23, 25, 27, 28, 37), in zwölf Fällen entsprach es sich. Ein größeres Delta mit C_{5b-9} konnte in den Fällen ID 21, 29, 32 ermittelt werden. Ein Fall zeigte ein Delta von „-2“ für C_{5b-9} in dem kein Delta Fibronectin vorhanden war (ID 29). Bei ID 21 war die Abweichung mit „-3“ am größten.

In beiden immunhistochemischen Untersuchungen zeigte sich, dass, wenn eine Differenz des Schädigungsausmaßes vorhanden war, sich die ausgeprägteren Nekrosen im linken Ventrikel fanden. Sie widersprachen sich auch in dieser Gruppe in keinem Fall.



Delta Fibronectin

Delta C_{5b-9}

Abbildung 2: Ergebnis der Verteilung der Delta-Werte der Vergleichsgruppe Myokardinfarkt für Fibronectin und C_{5b-9}

3.3. Vergleichsgruppe Erhängen

3.3.1. Fibronectin

Es ließen sich in zwei Fällen, ID 62 und ID 64, weder im linken, noch im rechten Ventrikel Myokardnekrosen nachweisen. Im linken Ventrikel waren sechzehnmal Gruppennekrosen zur Darstellung gelangt (ID 61, 63, 65-67, 69, 70, 72-80), zweimal Einzelfasernekrosen (ID 68, 71) und keine massenhaften Nekrosen. Im rechten Ventrikel war das Resultat ähnlich. Es zeigten sich fünfzehn Fälle von Gruppenfasernekrosen (ID 61, 65-67, 69, 70, 72-80), zweimal Einzelfasernekrosen (ID 63, 68), und drei Proben enthielten keine Nekrosen (ID 62, 64, 71). Auch hier waren keine massenhaften Zelluntergänge zutage getreten.

Nur in zwei Fällen fand sich überhaupt ein von „0“ abweichendes Delta: ID 63 und ID 71. Beide zeigen eine gering stärkere Schädigung des linken Ventrikels, mit einem Delta-Wert von „-1“ (siehe auch Abbildung 3). Die Übersicht dieser Befunde ist in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse der Vergleichsgruppe Erhängen mittels Fibronektin

ID (LÖP)	Geschlecht	Alter	RV Fibronektin	LV Fibronektin	Δ Fibronektin
61 (275/09)	Männlich	42	2	2	0
62 (229/09)	Männlich	44	0	0	0
63 (259/06)	Männlich	56	1	2	-1
64 (231/09)	Weiblich	46	0	0	0
65 (157/08)	Männlich	54	2	2	0
66 (49/09)	Weiblich	55	2	2	0
67 (94/09)	Weiblich	43	2	2	0
68 (166/09)	Männlich	35	1	1	0
69 (36/10)	Männlich	56	2	2	0
70 (47/10)	Männlich	49	2	2	0
71 (34/05)	Männlich	20	0	1	-1
72 (10/05)	Männlich	35	2	2	0
73 (396/03)	Männlich	40	2	2	0
74 (223/04)	Männlich	41	2	2	0
75 (295/06)	Männlich	38	2	2	0
76 (110/09)	Männlich	31	2	2	0
77 (200/08)	Männlich	34	2	2	0
78 (283/08)	Männlich	56	2	2	0

79 (329/07)	Männlich	63	2	2	0
80 (107/08)	Weiblich	51	2	2	0

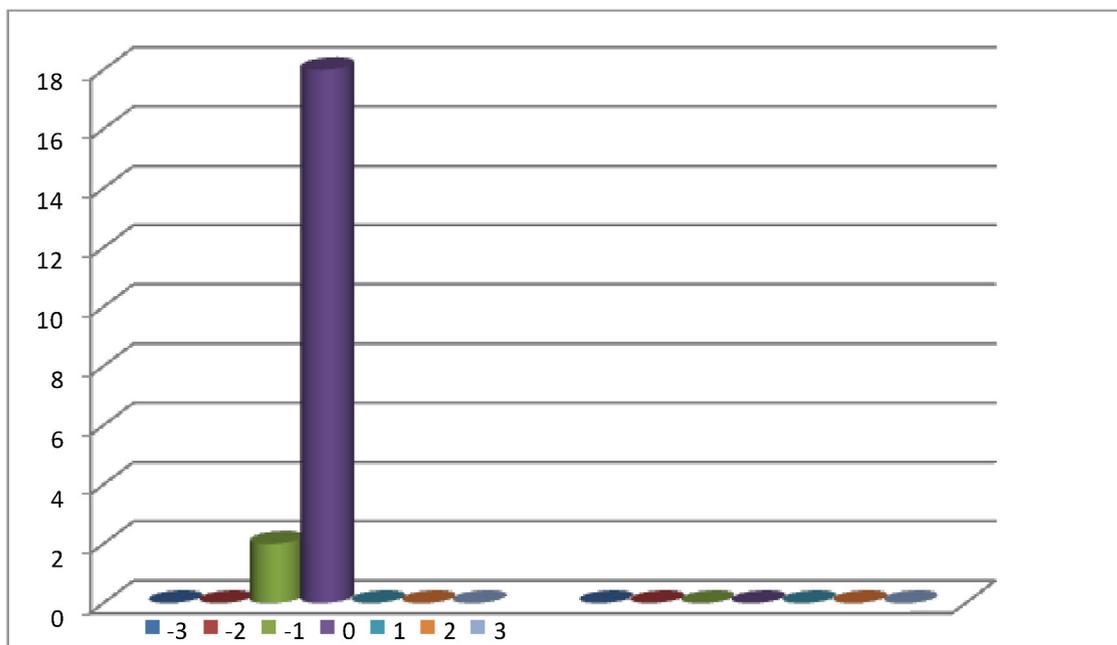
3.3.2. C_{5b-9}

Wie in der Tabelle 9 zu sehen ist, ist keine Reaktion bei der Färbung mit C_{5b-9} aufgetreten.

Tabelle 9: Ergebnisse der Vergleichsgruppe Erhängen mittels C_{5b-9}

ID (LÖP)	Geschlecht	Alter	RV C_{5b-9}	LV C_{5b-9}	Δ C_{5b-9}
61(275/09)	Männlich	42	0	0	0
62(229/09)	Männlich	44	0	0	0
63(259/06)	Männlich	56	0	0	0
64(231/09)	Weiblich	46	0	0	0
65(157/08)	Männlich	54	0	0	0
66 (49/09)	Weiblich	55	0	0	0
67 (94/09)	Weiblich	43	0	0	0
68(166/09)	Männlich	35	0	0	0
69 (36/10)	Männlich	56	0	0	0
70 (47/10)	Männlich	49	0	0	0
71 (34/05)	Männlich	20	0	0	0
72 (10/05)	Männlich	35	0	0	0
73(396/03)	Männlich	40	0	0	0
74(223/04)	Männlich	41	0	0	0

75(295/06)	Männlich	38	0	0	0
76(110/09)	Männlich	31	0	0	0
77(200/08)	Männlich	34	0	0	0
78(283/08)	Männlich	56	0	0	0
79(329/07)	Männlich	63	0	0	0
80(107/08)	Weiblich	51	0	0	0



Delta Fibronectin

Delta C_{5b-9}

Abbildung 3: Ergebnis der Verteilung der Delta-Werte der Vergleichsgruppe Erhängen für Fibronectin und C_{5b-9}

3.4. Statistische Auswertung

Die Anzahl der beobachteten Fälle ist in allen drei untersuchten Gruppen mit zwanzig identisch. In der Sepsis-Gruppe ist der jüngste Patient fünfundzwanzig Jahre, der älteste achtzig Jahre. In der Erhängen-Gruppe ist die jüngste Person zwanzig, die älteste dreiundsechzig Jahre; sie bildet also einen kleineren Altersausschnitt ab. Beim Myokardinfarkt ist das jüngste Gruppenmitglied mit achtunddreißig Jahren verstorben, das älteste mit achtundachtzig, hier fehlt aufgrund der Pathophysiologie des Myokardinfarktes die Gruppe zwischen zwanzig und dreißig Jahren. Mittelwert und Median liegen in allen Gruppen nur wenig auseinander.

Wie zu erwarten, liegen vor allem die Altersgruppen Myokardinfarkt und Erhängen deutlich auseinander, da der Myokardinfarkt eine Erkrankung des älteren Menschen ist. Insgesamt findet sich eine absolute Abweichung von bis zu 21 Jahren.

3.4.1. Sepsis versus Myokardinfarkt

Der Nekrosegrad im linken Ventrikel im statistischen Vergleich der Studiengruppe zur Vergleichsgruppe Myokardinfarkt zeigt mittels der Fibronektinfärbung einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von 0,0028. Mittels C_{5b-9} ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Der p-Wert liegt bei 0,2126. Im Vergleich des Ausmaßes der Nekrosen zeigen die beiden Gruppen bei der Fibronektinfärbung für den rechten Ventrikel eine statistisch signifikante Abweichung mit einem p-Wert von 0,0281. Wiederum ist mittels C_{5b-9} kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0,8425$).

Das Delta Fibronektin zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen mehr Links- bzw. mehr Rechtsherzschädigung aufgeschlüsselt nach der Differenz der Nekrosegrade zwischen der Studiengruppe Sepsis und der Vergleichsgruppe

Myokardinfarkt ($p=0,0095$). Währenddessen erreicht die Abweichung mittels C_{5b-9} keine statistische Signifikanz ($p=0,3418$).

3.4.2. Sepsis versus Erhängen

Die Nekrosegrade im linken Ventrikel zeigen weder bei der Färbung von Fibronektin noch bei der Färbung mit C_{5b-9} signifikante Unterschiede (Fibronektin $p=0,4472$; C_{5b-9} $p=0,2308$). Die Nekrosegrade im rechten Ventrikel unterscheiden sich für beide Färbungen signifikant (Fibronektin $p=0,0110$; C_{5b-9} $p=0,0202$).

Auch zwischen diesen Gruppen ergibt sich eine signifikante Abweichung, aufgeschlüsselt nach der Differenz der Nekrosegrade des rechten zum linken Ventrikel mittels Fibronektin ($p=0,0385$) und C_{5b-9} ($p=0,0202$), dargestellt durch den Delta-Wert.

3.4.3. Myokardinfarkt versus Erhängen

Die Nekrosegrade im linken Ventrikel unterscheiden sich signifikant sowohl für Fibronektin als auch für C_{5b-9} (Fibronektin $p<0,001$; C_{5b-9} $p=0,0012$). Der Unterschied der Nekrosegrade im rechten Ventrikel zwischen den beiden Gruppen zeigt mit beiden Färbungen keine Signifikanz (Fibronektin $p=0,2305$; C_{5b-9} $p=0,1060$).

Sowohl Fibronektin als auch C_{5b-9} weisen zwischen den Vergleichsgruppen Erhängen und Myokardinfarkt, mittels des Delta-Wertes signifikante Unterschiede der Nekrosegrade zwischen rechtem und linkem Ventrikel nach (Fibronektin $p=0,0138$; C_{5b-9} $p=0,0202$).

4. Diskussion

4.1. Problematik der Sepsisdiagnostik

4.1.1. Klinische Sepsisdiagnose

Die klinische Diagnose einer Sepsis erfolgt nach den aktuellen Leitlinien: Zum Einen fordert die klinische Leitlinie den mikrobiologisch, oder zumindest klinischen Infektionsnachweis, zum anderen müssen mindestens zwei Parameter von den folgenden vier vorliegen:

1. Die Körpertemperatur betreffend eine Hyper- ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) oder eine Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$)
2. Eine Tachykardie mit Herzfrequenzen über neunzig Schlägen pro Minute
3. Eine Tachypnoe mit mehr als zwanzig Atemzügen pro Minute oder eine Hyperventilation, nachgewiesen durch eine Hypokapnie ($\text{Pa CO}_2 \leq 33$ mmHg)
4. Eine Leukozytose ($\geq 12\ 000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($\leq 4\ 000/\text{mm}^3$) oder mehr als zehn Prozent unreife Neutrophile im Differenzialblutbild (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010)

Während es für andere Erkrankungen spezifische Ein- und Ausschlusskriterien gibt, sind die Parameter der Sepsis unspezifisch und können durch verschiedenste Ursachen herbeigeführt werden. Deshalb dürfen sie nur zur Diagnose herangezogen werden, wenn sie nicht anders als durch eine vermeintliche Sepsis erklärbar sind. Ein Beispiel wäre eine Unterkühlung und Exsikkose nach Auffindung einer dementen Person im Freien. Im Rahmen der Exsikkose käme es zu einer Hypovolämie mit Tachykardie. Nach den oben genannten Kriterien wäre es bei einer zusätzlichen bestehenden Harnwegsinfektion erst zulässig, eine Sepsisdiagnose zu stellen, wenn die Tachykardie nicht durch mangelnde Zufuhr und die Hypothermie nicht durch die Umgebungstemperatur verursacht worden wären. Dies zeigt, wie schwierig sich

die korrekte Diagnose gestalten kann und wie leicht dieses Krankheitsbild auch überdiagnostiziert werden kann. Da die Sepsis im Grunde die Beschreibung eines Symptomkomplexes ist, und jedes einzelne Symptom eine Vielzahl von Ursachen haben kann, ein schnelles therapeutisches Handeln jedoch lebensrettend sein kann, ist die Durchführung einer ausgiebigen differentialdiagnostischen Betrachtung klinisch häufig nicht praktikabel. Auch fasst dieses Krankheitsbild den Verlauf unterschiedlichster Erkrankungen zusammen und ist somit selbst sehr vielgestaltig. Sowohl eine Infektion einer Zahnwurzel als auch eine Darmperforation können der Ursprung einer Sepsis sein. Sie tritt immer dann ein, wenn es dem Körper nicht gelingt, eine Entzündung lokal zu begrenzen, aber wie zuvor schon erläutert, gibt es andere Schädigungen des Organismus, die das klinische Bild einer Sepsis ohne Infektion hervorrufen: Die Abgrenzung des sogenannten SIRS gestaltet sich klinisch oft schwierig. Deutlich wird dies auch dadurch, dass die International Sepsis Definitions Conference 2001 weder festlegte, dass zur Diagnose ein Infektionsnachweis erfolgen müsse, noch die Anzahl der für die Diagnose mindestens zu erfüllenden Kriterien nannte (Levy et al. 2003). Die in der Einleitung erläuterte Vielzahl an möglichen Diagnoseparametern erhöht die Sensitivität der Sepsisdiagnose, senkt aber auch ihre Spezifität und ihre Anwendbarkeit im klinischen Alltag im Vergleich zur Konsensus Konferenz des Jahres 1991. Die Leitlinie orientiert sich bisher an der Konferenz aus dem Jahr 1991 (Bone et al. 1992; Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010).

Mittlerweile ist einer der wichtigsten Laborparameter zum Sepsisnachweis das Procalcitonin. Während es 1991 noch nicht einmal Erwähnung fand, hat es seitdem Einzug in den klinischen Alltag gehalten. Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass es, wie das C-reaktive Protein, in die Diagnosekriterien der Internationalen Sepsis Definition Konferenz eingegangen ist und ebenso in die Empfehlungen der Leitlinie. In der Leitlinie wird das PCT als Mittel zum Ausschluss und Sicherung der Diagnose einer schweren Sepsis empfohlen.

Es bleibt zu hoffen, dass in Zukunft die Spezifität der Diagnose über Kriterien, wie zum Beispiel das Procalcitonin, weiter gesteigert werden kann.

Aber nicht nur die Ein- und Ausschlusskriterien einer Sepsis gestalten sich schwieriger als bei andern Erkrankungen. Erste Hindernisse treten schon beim mikrobiologischen Nachweis von Krankheitserregern auf: In 20-30% der Fälle gelingt trotz Vorliegens einer Sepsis kein Keimnachweis im Blut (Brun-Buisson et al. 1995).

In der vorliegenden Studie waren nicht in allen Fällen die Krankenunterlagen vorhanden, so dass nicht immer geprüft werden konnte, anhand welcher Kriterien die klinische Sepsisdiagnose gestellt wurde.

4.1.2. Postmortale Sepsisdiagnose

Ebenso wie bei der klinischen Diagnose ist der Nachweis eines Infektionsherdes entscheidend. Die übrigen klinischen Parameter beschreiben Atem- und Kreislaufreaktionen des lebenden Organismus und sind daher postmortal nicht anwendbar. Selbst wenn sich ein positiver Keimnachweis ergibt, sind die bereits in der Einleitung erläuterten Probleme zu beachten. Die wichtigste Fehlerquelle ist die Kontamination (Norris u. Pappenheim 1905; Roberts 1998). Auch muss durch die Obduzenten eingeschätzt werden, inwieweit die Infektion am eigentlich todesursächlichen Geschehen beteiligt war, dieses verursacht hat oder eventuell konkurrierende Todesursachen vorliegen könnten (Tsokos 2008). Die weiteren Parameter sind, wie bei der klinischen Diagnose, in hohem Maße unspezifisch und können lediglich im Zusammenhang als Sicherung der Diagnose dienen. Einzig septikopyämische Streuherde sind der definitive Beweis, doch diese lassen sich nur in ca. 10% nachweisen (Tsokos 2008). Im Falle einer Meningokokken-Infektion kann es auch zur bilateralen Einblutung der Nebennierenrinde kommen. Dies ist bei Vorliegen ebenfalls hoch spezifisch. Auch postmortal ist Procalcitonin geeignet zur laborchemischen Bestätigung einer Sepsis (Palmiere u. Mangin 2012; Schrag et al. 2012; Palmiere et al. 2013). Leider sind in den Sepsisfällen der

eigenen Untersuchung nur in drei Fällen Procalcitonin-Werte vorhanden, da auch die postmortale Bestimmung erst in den letzten Jahren Eingang in die rechtsmedizinische Routine fand.

Eine objektivierbare, postmortale Sepsisdiagnose ist nur schwer darzustellen. Mittels der von Tsokos im Jahr 2006 dargestellten Parameter wurde eine Liste erstellt, die in den Tabellen 1 und 2 zu sehen ist, um die Befunde, die bei der Obduktion hinweisend auf eine Sepsis waren, zu dokumentieren. Wie in Tabelle 10 zu erkennen ist, fiel in den untersuchten Fällen der erreichte Punktwert sehr unterschiedlich aus. ID 20 hat lediglich drei positive Kriterien, ID 4 dagegen sechzehn. Es bleibt also eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der postmortalen pathomorphologischen Diagnosestellung.

Die Unterscheidung von Sepsis-bedingten Veränderungen der Lunge und Schäden, die durch eine invasive Beatmung verursacht wurden, ist nicht immer eindeutig. Viele der postmortalen Diagnoseparameter sind Schock-bedingte Veränderungen, die nicht spezifisch sind für den septischen Schock.

Tabelle 10: Anzahl positiver postmortaler Diagnosekriterien und Delta-Werte

ID	Anzahl positiver Diagnosekriterien	Delta Fibronektin	Delta C _{5b-9}
1	11	0	+1
2	12	+1	0
3	14	1	+2
4	16	0	0
5	13	0	0
6	13	-1	0
7	9	+1	0
8	12	0	0
9	6	0	0
10	11	-2	-1
11	13	0	-2
12	10	+1	+1
13	9	0	0
14	9	0	0

15	8	-1	0
16	11	0	0
17	8	0	0
18	11	+1	+1
19	8	0	0
20	3	0	0

Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der positiven Diagnosekriterien und den Delta-Werten ist augenscheinlich nicht vorhanden (siehe Tabelle 10).

Zusätzlich zu den beschriebenen Schwierigkeiten bei der Einschätzung der pathologischen Befunde klinisch und postmortal besteht das Problem einer retrospektiven Studie: Die Entscheidungsfindung des Obduzenten, sowie des klinisch behandelnden Arztes zur Diagnosestellung der Sepsis kann nicht in allen Fällen vollständig nachvollzogen werden. Auch gibt es in der Rechtsmedizin, anders als in der Klinik, keine Leitlinie zur standardisierten Sepsisdiagnose, sodass das Vorgehen zwischen verschiedenen Obduzenten variiert. Trotz der erläuterten Probleme ist aber in der Zusammenschau aller postmortalen Befunde, unter Einbeziehung der klinischen Vorgeschichte und Vorbefunde, die Diagnose der Sepsis in unserer Untersuchung grundsätzlich als ausreichend verlässlich einzustufen.

4.2. Immunhistochemischer Ischämienachweis im Myokard

Makroskopisch ist eine Myokardischämie frühestens nach vier bis acht Stunden nachweisbar (Brinkmann et al. 1993; Ortmann et al. 2001). Bis zum sicheren Nachweis mit der Standardfärbung Hämatoxylin-Eosin vergehen sechs Stunden (Edston 1997).

Zur Untersuchung von Myokardzelluntergängen, die unmittelbar vor dem Tod eintraten, gibt es mittlerweile immunhistochemische Nachweisverfahren, die bereits ab zehn Minuten nach Schädigungseintritt detektierbar werden können.

Die hier zu nennenden und bereits vielfach erfolgreich eingesetzten Marker sind Anti-Fibronectin und Anti-C_{5b-9} Antikörper, wobei C_{5b-9} erst deutlich später als Fibronectin nach Schädigungseintritt nachweisbar ist. Mittels dieser Antikörper lassen sich die genannten Marker im Myokardgewebe nachweisen. Für diese Gewebemarker wurde der Nachweis erbracht, dass sie sich dort im Myokard anlagern, wo es zu ischämischen Zelluntergängen kommt (Thomsen u. Held 1995; Ortmann et al. 2001; Ribeiro-Silva et al. 2002). Durch die Nutzung von zwei unterschiedlichen immunhistochemischen Markern zum Nachweis der gleichen Befunde kann die Validität der Untersuchung gesteigert werden (Campobasso et al. 2008).

Eine Differenzierung zwischen einem führenden Links- und einem Rechtsherzversagen kann nur in der vergleichenden Betrachtung der Verteilung der Nekrosen in beiden Ventrikeln erfolgen (Fracasso et al. 2010; Fracasso et al. 2011a,b,c; Hansen 2012; Wieseler 2012). Hierzu dient die Ermittlung des Delta-Wertes. Die Formel für seine Berechnung lautet folgendermaßen: RV Nekrosen - LV Nekrosen = Delta. Er spiegelt die Differenz der Zellnekrosen zwischen links und rechts wider. Ein positives Delta steht für eine stärkere Schädigung des rechten Ventrikels, ein negatives Delta für massiveren Schaden im linken Myokard.

4.2.1. Fibronectin

Fibronectin ist ein Adhäsionsglykoprotein. Es dient der Aufrechterhaltung und Bildung von Zell-Matrix-Verbindungen (Mamuya u. Brecher 1992; Höper 2005). Es bildet beispielsweise den Kontakt zwischen der Zelloberfläche und Kollagenfasern (Diez et al. 2005). Zusätzlich bietet es ein Gerüst, an dem sich andere Komponenten der extrazellulären Matrix anlagern können und dient so auch der Wundheilung (Knowiton et al. 1992; Zhang et al. 2006). Unter Einwirkung von Fibronectin lagert sich vernetztes Fibrin mit Thrombozyten und Erythrozyten zusammen und bildet so den roten Thrombus, einen frühen

Bestandteil der Blutgerinnung (Diez et al. 2005). Weiterhin dient Fibronectin der Chemotaxis, das heißt, es wirkt als chemischer Lockstoff für eine Vielzahl von Zellen, die im Wundheilungsprozess eine Rolle spielen, zum Beispiel Fibroblasten, Endothelzellen und Makrophagen. Es wird auch vermutet, dass Fibronectin an der Entstehung von atherosklerotischen Plaques beteiligt sein könnte, weil große Mengen von Fibronectin in diesen Plaques gefunden werden (Zhang et al. 2006).

In einer Studie von Ortmann et al. aus dem Jahr 2000 wird Fibronectin schon nach einem Zeitintervall von zehn Minuten zwischen Schädigung und Eintreten des Todes beobachtet (Ortmann et al. 2000b). Darüber hinaus zeigt es eine hohe Sensitivität für ischämische Myokardzelluntergänge, reagiert aber auch auf eine globale hypoxische Schädigung der Zellen (Brinkmann et al. 1993; Fracasso et al. 2011b).

4.2.2. C_{5b-9}

Der C_{5b-9}-Komplex ist ein Teil des Immunsystems. So dienen seine Bestandteile C_{5b} bis C₇ der Chemotaxis und der Anlagerung von Phagozyten (Renz-Polster u. Braun 2006). Relevanter für die hier durchgeführten Untersuchungen ist jedoch seine andere Funktion: Er bildet den Abschluss der Komplementkaskade, den sogenannten Membranangriffskomplex. Der Komplex hat stark lipophile Eigenschaften und lagert sich in die Zellmembran ein. So entsteht dort eine Pore, die zu einer osmotischen Lyse der Zielzelle führt (Müller-Eberhard 1986; Thomsen et al. 1990). Die Komplement-Komponenten C₁ bis C₅ werden durch enzymatische Vorgänge aktiviert, im Gegensatz dazu erfolgt die Aktivierung der späteren Komponenten C₆ bis C₉ durch Komplexbildung. Dazu wird aktiviertes C₅ (gleich C_{5b}) als Kondensationskern benötigt, an den sich die übrigen Moleküle anlagern (Thomsen et al. 1990). Das heißt, C_{5b-9} besteht aus dem Kondensationskern C_{5b}, der den Ausgangspunkt für die folgende Reaktionsreihe liefert, und den neun weiteren Molekülen, die

sich an der Reaktionsreihe beteiligen. Diese Zusammenlagerung kann aber nur stattfinden, wenn zunächst die enzymatische Umsetzung der Komponenten C₁ bis C₅ erfolgt ist. Aktiviert werden kann die Komplementkaskade, an deren Ende der C_{5b-9}-Komplex steht, sowohl über den klassischen als auch den alternativen Weg der Immunabwehr (Renz-Polster u. Braun 2006). Die Bildung des Membranangriffskomplexes ist eins der Schädigungsprinzipien in ischämischen Myokardzellen (Schaefer et al. 1986). Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass C_{5b-9} circa dreißig bis vierzig Minuten nach Beginn einer ischämischen Myokardschädigung nachweisbar ist (Brinkmann et al. 1993; Thomsen u. Held 1995; Campobasso et al. 2008). In einer anderen Untersuchung war bei komplettem Koronarverschluss die Schädigung mit Hilfe von C_{5b-9} bereits nach zwanzig Minuten sichtbar (Edston u. Kawa 1995).

Große Bedeutung für die rechtsmedizinische Diagnostik hat auch die eindeutige Differenzierung zwischen Narbengewebe und frischen Myokardnekrosen anhand von C_{5b-9}-Immunkomplexablagerungen, wie sie von Thomsen und Held aufgezeigt werden konnte (Thomsen u. Held 1994). Ebenso entscheidend ist, dass die Spezifität der Nachweisbarkeit von C_{5b-9} nicht durch autolytische Zersetzungsprozesse beeinträchtigt wird (Thomsen et al. 1990; Brinkmann et al. 1993; Thomsen u. Held 1995; Ortmann et al. 2000a). Gerade im Hinblick auf den beschleunigten Zersetzungsprozesses im Rahmen einer Sepsis scheint dies von Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass sich C_{5b-9} ausschließlich in ischämisch geschädigtem Myokard darstellen lässt, nicht jedoch in Fällen von globaler Ischämie, wie bei Erhängen, Ertrinken und Ersticken (Thomsen u. Held 1995; Edston 1997; Fracasso et al. 2011 b). Auch bei direkten Traumen des Herzmuskels oder den gesamten Kreislauf beeinträchtigenden Situationen, wie bei Vergiftungen, anaphylaktischem Schock oder endokrinen Entgleisungen, konnten keine Komplexablagerungen von C_{5b-9} im Myokard gefunden werden. So kann hierdurch eine Differenzierung des Schädigungsmechanismus des Herzmuskels erfolgen (Thomsen et al. 1990). C_{5b-9} ist somit spezifisch für den Nachweis ischämischer Herzmuskelnekrosen anwendbar (Edston 1997).

4.2.3. Fazit

Beide Marker sind geeignet, zwischen vitalen und postmortalen Schädigungen des Myokards zu differenzieren (Fechner et al. 1993). Es lässt sich feststellen, dass im Vergleich zu C_{5b-9} mit Fibronektin eine größere Sensitivität erreicht wird. Ebenso ist ein früherer Nachweis von ischämisch geschädigtem Myokard möglich (Brinkmann et al. 1993; Ortmann 2000b). Die größere Spezifität gewährleistet C_{5b-9}. Mittels dieses Markers ist eine Trennung zwischen agonalen und durch globale Hypoxie bedingten Myokardschäden von ischämischen Zelluntergängen möglich (Thomsen et al. 1990; Edston 1997). Somit erscheinen diese Marker im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit geeignet, um ein Rechtsherzversagen bei Sepsis untersuchen zu können, wie dies bereits in Studien von Fracasso et al. belegt wurde (Fracasso et al. 2010; Fracasso et al. 2011a, b, c; Hansen 2012; Wieseler 2012).

In verschiedenen Studien zur Myokarddepression bei Sepsis und septischem Schock gab es eine Vielzahl von Hinweisen auf ein maßgeblich an der Prognose beteiligtes Rechtsherzversagen (Clowes et al. 1969; Hoffman et al. 1983). Bisher wurde jedoch keine vergleichende Untersuchung zum Ausmaß der Schädigung des rechten Ventrikels im Verhältnis zum linken durchgeführt, obwohl sich mehrere Autoren festlegten, dass die Beeinträchtigung des rechten Herzens bei einer Sepsis zum einen deutlicher sei, und zum anderen die Prognose vornehmlich bestimme (Clowes et al. 1969; Hoffman et al. 1983; Reuse et al. 1988).

Allein die Beobachtung von Nekrosen im rechten Ventrikel reicht als Nachweis eines führenden Rechtsherzversagens beim Sterbeprozess nicht aus, da sich ein Rechtsherzversagen auch in Folge eines zuvor stattgefundenen Linksherzversagens entwickeln kann (Wetsch et al. 2011). So wurde hier ein Vergleich der Schädigung zwischen rechtem und linkem Ventrikel vorgenommen, um ein führendes Rechtsherzversagen darstellen zu können. Hierzu wurden die Differenzen des Schädigungsmaßes zwischen linkem

und rechtem Ventrikel ermittelt und mit Delta bezeichnet, sodass eine Differenzierung zwischen führendem Rechts- bzw. Linksherzversagen vorgenommen werden kann (Fracasso et al. 2010; Fracasso et al. 2011a, b, c; Hansen 2012, Wieseler 2012).

Ausgeprägte Nekrosen im rechten Ventrikel, die deutlich stärker ausgedehnt sind als im linken, bilden das morphologische Korrelat eines Rechtsherzversagens. Beispielhaft hierfür ist eine massive Verlegung der Lungenstrombahn bei fulminanter Lungenarterienembolie (Fracasso et al. 2011c). Die vorliegende Untersuchung erfolgte in Anlehnung an dieses Studiendesign.

Ein klassisches Beispiel für ein Linksherzversagen ist der Tod in Folge eines Myokardinfarktes. Daher wurde eine Vergleichsgruppe mit Fällen gebildet, die am Myokardinfarkt verstorben sind. Das zugehörige morphologische Korrelat hierzu bilden ischämische Schäden im linken Ventrikel, die die im rechten deutlich übertreffen. Die Vergleichsgruppe Erhängen dient der Überprüfung, ob sich die Schädigung des Myokards bei einer Sepsis mit einer globalen Hypoxie erklären ließe oder von diesem Muster deutlich abweicht.

4.3. Rechtsherzversagen bei Sepsis

4.3.1. Das rechte Herz

Die Aufgabe des rechten Ventrikels ist die Leitung des aus dem Körperkreislauf rückströmenden Blutes in die Lunge. Dies geschieht in einem relativ konstanten Fluss mit geringen Drücken (Mebazaa et al. 2004; Cecconi et al. 2006). Der rechte Ventrikel ist aus diesem Grund optimal daran angepasst, mittels niedriger Drücke ein großes Volumen zu bewegen. Er hat nur eine dünne Wand, deren Stärke nur ein Drittel der Wanddicke des linken Ventrikels beträgt

(Cecconi et al. 2006; Kevin u. Barnard 2007). Auch weist er nur ein Sechstel der Muskelmasse des linken Ventrikels auf (Kevin u. Barnard 2007). Aus diesem Grund ist er nur sehr begrenzt in der Lage, steigende Drücke zu kompensieren. Volumenschwankungen kann er indes gut tolerieren (Fineberg u. Wiggers 1936; Zwissler 2000; Kevin u. Barnard 2007; Wetsch et al. 2011). Anders als beim linken Ventrikel erfolgt die Durchblutung auf Grund der geringeren Drücke (max. 25 mmHg) auch während der Systole (Zwissler 2000; Mebazaa et al. 2004).

4.3.2. Das rechte Herz bei Sepsis

Bereits beim frühen septischen Schock ist bei ca. 41% der Patienten eine Rechtsherz-Dysfunktion nachweisbar (Kimchi et al. 1984; Redl et al. 1993). Schon 1969 fand eine Forschergruppe um Clowes ein Rechtsherzversagen im Verlauf einer Sepsis. Einerseits hatten sie Untersuchungen von septischen Patienten vorgenommen, andererseits führten sie verschiedene Tierstudien zur Sepsis durch. Während sie die Störung der rechtsventrikulären Funktion zumindest teilweise den Veränderungen der Lunge während der Sepsis geschuldet sahen, fanden sie kaum Hinweise auf ein Linksherzversagen (Clowes et al. 1969). In den achtziger Jahren wurden diese Befunde in verschiedenen Studien bestätigt (Hoffman et al. 1983; Kimchi et al. 1984). Ebenfalls gelang es, den Abfall der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion nachzuweisen (Kimchi et al. 1984; Dhainaut et al. 1988). Laut Kimchi ist die rechtsventrikuläre Dysfunktion bei vielen Patienten die Ursache einer myokardialen Dekompensation im Verlauf einer Sepsis (Kimchi et al. 1984).

Ende der achtziger Jahre vermutete eine Forschergruppe um Reuse, dass die Funktionsstörung des rechten Ventrikels die des linken überträfe (Reuse et al. 1988). Außerdem stellte sich heraus, dass die rechtsventrikuläre Funktion maßgeblich das Outcome der Patienten beeinflusste (Hoffman et al. 1983; Reuse et al. 1988; Krishnagopalan et al. 2002). Die verschiedenen

schädigenden Einflüsse auf das rechte Herz werden im Folgenden näher dargestellt:

Es kommt bei einer Sepsis zu einer Beeinträchtigung aller für das Schlagvolumen entscheidenden Parameter.

Absinken der Vorlast

Die Vorlast ist durch den Abfall des intravasalen Volumens durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und die periphere Vasodilatation deutlich vermindert (Chan und Klinger 2008). Das heißt, das Volumen, das der Oxygenierung in der Lunge zugeführt werden kann, nimmt ab. Dieser Prozess kann allerdings durch kompensatorische Mechanismen, wie den Anstieg der Herzfrequenz, ausgeglichen werden.

Steigerung der Nachlast

Eine erhöhte Nachlast bei einer Sepsis entsteht über den Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks (Reuse et al 1988; Krishnagopalan et al. 2002; Chan und Klinger 2008). Dazu führen verschiedene Prozesse:

Zum einen kommt es zur Bildung von Mikrothromben im Gefäßbett der Lunge (Reuse et al. 1988; Chan und Klinger 2008). Zum anderen konnte bei septischen Patienten eine verminderte Dehnbarkeit der pulmonalen Gefäße beobachtet werden. Sie führt möglicherweise zur Bildung einer Reflektionswelle, die dem Auswurf des rechten Ventrikels entgegenläuft und damit die effektive Auswurfleistung weiter vermindert (D`Orio et al. 1998). Früh im Verlauf einer generalisierten Infektion kommt es zu weiteren Veränderungen der Lunge: Die Lumina der Gefäße werden durch ein interstitielles Ödem, Leukozyteninfiltration, Ansammlung von Erythrozyten und, wie schon erwähnt, die Bildung von Mikrothromben eingeengt (Clowes et al. 1969; Reuse et al. 1988; Chan u. Klinger 2008). Dies alles führt durch einen verminderten Gefäßquerschnitt zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes (Clowes et al. 1969; Rossi et al. 2008; Lakshmanadoss et al. 2011). Es entstehen lokale Bereiche, in denen es zum Kollaps von Alveolen kommt, die

Ausbildung von Atelektasen scheint begünstigt (Clowes et al. 1969). Die Minderbelüftung führt zu einer abnehmenden Oxygenierung des Blutes. Die Veränderung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses mit zunehmender Hypoxie führt ihrerseits zu einer Konstriktion von Gefäßen in nicht-ventilierten Bereichen (Euler u. Liljestrand 1946; Clowes et al. 1969).

Zunächst kann der rechte Ventrikel die gestiegenen Anforderungen über eine Optimierung seiner Effektivität kompensieren: Zum einen heterometrisch durch den Frank-Starling-Mechanismus mittels einer erhöhten Vorlast bzw. enddiastolisches Volumens, das entweder durch eine Steigerung des Rückflusses zum rechten Herzen oder durch kurzfristigen Abfall der Ejektionsfraktion mit Verbleib eines größeren Volumenanteils im rechten Ventrikel erreicht werden kann (Anrep 1912; Reuse et al. 1988; Lambermont et al. 2003). Die Steigerung der Vorlast geschieht auch therapeutisch durch Volumenzufuhr, die im Angesicht einer erhöhten Gefäßpermeabilität und einem geringen Gefäßtonus notwendig erscheint (Chan u. Klinger 2008). Der zweite Mechanismus verläuft homometrisch durch Steigerung der Kontraktilität ohne Anstieg des enddiastolischen Volumens, zum Beispiel durch das Freisetzen endogener Katecholamine und Stimulationsfaktoren durch kardiales Endothel (Reuse et al. 1988; Lambermont et al. 2003).

Kommt es im weiteren Verlauf zu einem Erschöpfen der Kompensationsmechanismen des rechten Herzens, führt dies zu einem verminderten Rückstrom zum linken Herzen und ab einem gewissen Grad zum Abfall der Auswurfleistung des linken Ventrikels (Clowes et al. 1969; Chan und Klinger 2008). Ebenfalls wird diese noch verringert durch die Dilatation des rechten Ventrikels und dem darin ansteigenden Druck (Clowes et al. 1969; Chan u. Klinger 2008). Es kommt zur Verlagerung des Interventrikularseptums nach links, wenn der diastolische Druck im rechten Ventrikel den im linken überschreitet (Shirato et al. 1978). Hierdurch werden die linksventrikuläre Funktion und bei intaktem Perikard durch die rechtsventrikuläre Dilatation auch die rechtsventrikuläre Compliance gestört (Shirato et al. 1978). Bei verminderter

Auswurfleistung des linken Ventrikels und geringem peripheren Gefäßtonus kommt es zum Abfall des systemisch arteriellen Druckes. Das wiederum führt zu einer verminderten Perfusion des rechten Ventrikels (Fineberg u. Wiggers 1936; Salisbury 1955; Reuse et al. 1988; Krishnagopalan et al. 2002). Dabei ist der Sauerstoffbedarf durch die erhöhte Wandspannung und vermehrte Leistung gesteigert (Hoffman et al. 1983, Chan u. Klinger 2008). Die erhöhte Wandspannung kann ebenfalls die Durchblutung der rechten Koronararterie vermindern (Chan und Klinger 2008). Die verminderte Durchblutung bei erhöhtem O₂-Bedarf führt zu einem Fortschreiten der rechtsventrikulären Dysfunktion, die die Funktion des linken Ventrikels wiederum negativ beeinflusst. Letztlich entsteht ein Circulus vitiosus mit einer zunehmenden Dysfunktion beider Ventrikel und verminderter Auswurfleistung (Reuse et al. 1988; Chan und Klinger 2008).

In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass ein Anstieg des pulmonalen Widerstandes allein, wie er bei einer Sepsis vorhanden ist, bei Kontrollgruppen nicht zu einer rechtsventrikulären Dysfunktion führt (Hoffman et al. 1983; Reuse et al 1988; Chan u. Klinger 2008). Auch konnte zwischen der Sepsis und dem septischen Schock kein weiterer Anstieg des pulmonalen arteriellen Widerstandes nachwiesen werden, was diesen Mechanismus allein zur Erklärung eines Rechtsherzversagens unzulänglich erscheinen lässt (Dhainaut et al. 1988; Reuse et al. 1988; Chan und Klinger 2008).

Einschränkung der Kontraktilität

Allerdings gibt es noch einen weiteren Faktor, der die Herzfunktion beeinträchtigt: Dabei handelt es sich um die Kontraktilität, die auch unabhängig von weiteren Schädigungen bei einer Sepsis vermindert ist (Reuse et al 1988; Lambermont et al. 2003; Chan und Klinger 2008). In Tierstudien konnte die verminderte rechtsventrikuläre Effizienz durch Endotoxininfusion reproduziert werden (Lambermont et al. 2003). In einer Studie an Schweinen konnte gezeigt werden, dass es, obwohl es keinen weiteren Anstieg der Nachlast gab, neunzig Minuten nach Endotoxin-Infusion zu einem Versagen des rechten Ventrikels mit

Abnahme der Kontraktilität und Anstieg des Sauerstoffbedarfs kam (Lambermont et al. 2003). Die Ursache hierfür können auch bei erhaltener oder gesteigerter Koronarperfusion Verteilungs- und Mikrozirkulationsstörungen sein, die durch eine mangelnde Sauerstoffversorgung zu einer Dysfunktion von Myozyten und damit zu einer eingeschränkten Kontraktilität führen (Gold u. Bache 1982; Cunnion et al. 1986; Krishnagopalan et al. 2002; Chan u. Klinger 2008; Grandel et al. 2009). Es wurde schon früh nachgewiesen, dass man die rechtsventrikuläre Funktion bei pulmonaler Hypertonie durch eine erhöhte Koronarperfusion wieder verbessern kann, was grundsätzlich für das Vorliegen einer Minderperfusion spricht (Fineberg u. Wiggers 1936; Salisbury 1955). Gold und Bache zeigten, dass es, trotz nicht ausgeschöpfter Koronarreserve, bei erhöhtem rechtsventrikulären Druck und vermindertem Druck in der Aorta zu einer selektiven subendokardialen Minderperfusion kommt (Gold u. Bache 1982). An Schafen konnte nachgewiesen werden, dass es bei einer Sepsis einerseits zu einer verminderten Sauerstoffextraktion im Vergleich zur Kontrollgruppe kam, andererseits aber auch zu einer verminderten Steigerung des koronaren Blutflusses (Bloos et al. 1996). Diese Befunde deuten an, dass ein Missverhältnis zwischen dem deutlich gesteigerten Sauerstoffbedarf und einer dafür nicht ausreichenden Koronarperfusion vorstellbar ist.

Weiteren Einfluss nehmen auch die Faktoren, die schon für die allgemeine Myokarddysfunktion bei einer Sepsis erläutert wurden: Zum Beispiel der „myocardial depressant factor“ und die abnehmende Reagibilität auf Katecholamine (Redl et al. 1991; Silvermann et al. 1993; Kumar et al. 1999; Khadour et al. 2002; Krishnagopalan et al. 2002; Chan u. Klinger 2008).

Klinisch ist die Sepsis eine anerkannte Ursache des Rechtsherzversagens (Kurzynya et al. 2008; Lahm et al. 2010; Wetsch et al. 2011). Ein pathologisch-anatomischer Nachweis ist bisher jedoch nicht geführt worden. Durch die vorliegende Untersuchung soll diese Forschungslücke geschlossen werden.

4.4. Eigene Untersuchungsergebnisse

4.4.1. Immunhistochemie

In den von uns durchgeführten Untersuchungen zeigt sich C_{5b-9} weniger sensibel als Fibronectin. Dieses deckt sich mit anderen Untersuchungen (Brinkmann et al. 1993; Fracasso et al. 2010; Fracasso et al. 2011a; Hansen 2012; Wieseler 2012). Sowohl in der Studiengruppe als auch in den beiden Vergleichsgruppen gab es im Vergleich zur Färbung von Fibronectin bei der Markierung von C_{5b-9} eine größere Anzahl von Fällen, die für beide Ventrikel negativ ausfielen: In der Gruppe „Sepsis“ ist es mittels Fibronectin-Markierung nur ein Fall, während es in dreizehn Fällen bei C_{5b-9} zu keiner Reaktion kam. In der Vergleichsgruppe Myokardinfarkt fand sich mittels Fibronectin kein Fall ohne Reaktion im linken oder rechten Ventrikel. Bei der Färbung mit C_{5b-9} war in acht Fällen keine positive Reaktion vorhanden. Die Befunde decken sich mit denen, wie sie auch von Fracasso et al. in den untersuchten Myokardinfarktgruppen vorgefunden wurden (Fracasso et al. 2010; Fracasso et al. 2011a).

In der Vergleichsgruppe Erhängen waren in nur zwei Fällen mittels Fibronectin keine Nekrosen nachweisbar, während C_{5b-9} überhaupt keine Reaktion zeigte. Auch entspricht das Fehlen von Reaktionen bei der Gruppe mit Erhängen in dieser Untersuchung den Ergebnissen von Edston, Ortmann et al. und Fracasso et al. (Edston 1997; Fracasso et al. 2011c; Ortmann et al. 2000b). Wie bereits nachgewiesen wurde, zeigt C_{5b-9} keine Reaktion bei globaler Hypoxie (Edston 1997; Thomsen u. Held 1995; Fracasso et al. 2011b).

Allerdings scheint sich auch die höhere Spezifität in dieser Untersuchung zu bestätigen, denn in der Myokardinfarktgruppe, dem klassischen Beispiel für eine Myokardischämie, ist die Ansprechrate für C_{5b-9} am höchsten, dicht gefolgt von der Studiengruppe. Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, dass die

Myokardschädigung so kurz vor dem Tod eintrat, dass zwar Fibronektin schon nachgewiesen werden kann, aber C_{5b-9} noch nicht.

In allen Untersuchungsgruppen gibt es nur drei Fälle, bei denen trotz positiver Reaktion von C_{5b-9} das Delta geringer ist, als mit Fibronektin ermittelt. In sechs Fällen, also doppelt so vielen, ist das Delta mittels C_{5b-9} höher ausgefallen als das Delta Fibronektin. Es scheint so, dass, wenn sich C_{5b-9} nachweisen lässt, dieses sich besser eignet, um einen verschiedenen Ausprägungsgrad von Nekrosen zu ermitteln.

4.4.2. Sepsis

Anhand der durchgeführten Untersuchungen konnten bei Sepsis, bis auf einen Fall (ID 14), in den neunzehn anderen Fällen beidseits ischämische Nekrosen des Ventrikelmyokards nachgewiesen werden. Stärkere Schädigungen im rechten Ventrikel zeigten sich häufiger. Mittels Fibronektin zeigten fünf Fälle ein positives Delta, drei ein negatives Delta und zwölf ein Delta von Null.

Insgesamt stellten sich deutliche Nekrosen des rechten und linken Ventrikels beim Tod im Rahmen einer Sepsis dar. In zwei Fällen zeigten sich massenhaft Zelluntergänge im linken und rechten Ventrikel. In vier weiteren finden sich massenhaft Nekrosen im rechten Ventrikel, wobei im linken Herzen dann auch Gruppenfasernekrosen vorliegen. Es existiert kein Fall, bei dem isoliert im linken Ventrikel massenhaft Zelluntergänge vorlagen. Waren Gruppenfasernekrosen im rechten Ventrikel vorzufinden, was in sieben Proben der Fall war, waren im linken Ventrikel, bis auf in einem Fall, auch Gruppennekrosen nachweisbar. Bei ID 2 sind Gruppennekrosen im rechten Myokard, aber nur Einzelzellnekrosen im linken Herzen nachweisbar. Bei jedem Fall, dessen Untersuchungsergebnisse weniger als Gruppenfasernekrosen aufweisen, erscheint ein primär todesursächliches Herzversagen unwahrscheinlich. Bei vier der zwanzig Fälle verhält es sich so, dass weder im

linken noch im rechten Ventrikel mehr als Einzelfasernekrosen auftreten. In drei Fällen sind nur einzelne Nekrosen in beiden Ventrikeln nachweisbar (ID 1, 19, 20). In einem Fall sind gar keine Myokardnekrosen detektierbar gewesen (ID 14). In drei Fällen waren die Nekrosen im linken Ventrikel stärker ausgeprägt als im rechten. Zweimal (ID 6, 15) waren im linken Ventrikel Gruppenfasernekrosen nachweisbar, im rechten Einzelzellnekrosen, was einem Delta von „-1“ entspricht. In einem Fall (ID 10) waren im linken Herzen Gruppenfasernekrosen nachweisbar, im rechten Ventrikel waren keine Nekrosen nachweisbar, was einem Delta von „-2“ entspricht. In diesen Fällen ist von einem führenden Linksherzversagen, mit oder ohne konsekutivem Rechtsherzversagen, auszugehen.

Die Markierung von C_{5b-9} ergibt in einem Fall (ID 3) Gruppenfasernekrosen des rechten Ventrikels ohne Nekrosenachweis im linken Ventrikel. Das heißt, hier bildet das Delta mit „+2“ eine starke Differenz der Schädigung ab. Dieser Fall weist auch in der Färbung von Fibronectin eine stärkere Rechtsherzschädigung auf. In diesem sind massenhaft Nekrosen nachweisbar, im linken Herzen dagegen Gruppennekrosen. Das Delta ist „+1“. Der Unterschied kann durch eine höhere Spezifität von C_{5b-9} erklärt werden. Es wäre möglich, dass die Fibronectinfärbung hier agonale Schädigungen miterfasst. Eine weitere Möglichkeit ist, dass die Linksherzschädigung zeitversetzt zur Rechtsherzschädigung auftrat, sodass sie mittels Fibronectin bereits nachweisbar war, nicht jedoch durch C_{5b-9}. Diese Theorie könnte zu einem, sich dem Rechtsherzversagen anschließenden Linksherzversagen passen.

Bei drei weiteren Fällen (ID 1, 12, 18) ist ein positives Delta mit einem Wert von „+1“ nachweisbar, in zweien davon sind mittels Fibronectinfärbung ein massenhafter Zelluntergang im rechten Ventrikel und Gruppennekrosen im linken nachweisbar, sodass das Delta sich in beiden Färbemethoden entspricht. Bei ID 12 und 18 ist also eine gering stärkere Schädigung des rechten Ventrikels nachweisbar. Ein Fall (ID1) zeigt in der Fibronectin-Färbung einen Delta-Wert von Null, sowohl im linken wie auch im rechten Ventrikel finden sich

Einzelfasernekrosen, während das Delta C_{5b-9} hier mit „+1“ mehr Nekrosen im rechten Herzen nachweist. Auch in diesem Fall könnte entweder die höhere Spezifität von C_{5b-9} zu diesem Ergebnis geführt haben, oder ein zeitlich versetztes Auftreten der Schädigung. Es sind also insgesamt sechs von zwanzig Fällen, die Nekrosen vermehrt im rechten Ventrikel aufweisen.

In zwei Fällen (ID 10, 11) ist durch Anfärbung von C_{5b-9} eine stärkere Linksherzschädigung nachweisbar, in ID 11 deutlich mit einem Delta-Wert von „-2“. Hier ergab sich keine Differenz in der Fibronektinfärbung. Damit kommt hier ein Fall mit einer stärkeren Linksherzschädigung zu den dreien hinzu, die bereits über Fibronektin ermittelt wurden, so dass es insgesamt in vier von zwanzig Fällen zu einem schwereren Schaden des linken Herzens gekommen ist. Der andere Fall, ID 10, der eine stärkere Betroffenheit des linken Ventrikels nachweist (Delta „-1“), hat ein Delta Fibronektin von „-2“. Auffällig hier ist auch, dass dies der einzige Fall ist, bei dem C_{5b-9} in überhaupt einer Probe eine stärkere Reaktion zeigt als Fibronektin. Und zwar war hier im rechten Ventrikel mittels Fibronektin kein Nachweis eines ischämischen Zelluntergangs zu erbringen, mittels C_{5b-9} konnten Einzelzellnekrosen dargestellt werden.

Das Delta Fibronektin erreicht in der Studiengruppe maximal einen Wert von „+1“. Das heißt, es gibt keinen Fall, in dem die Myokardschäden im rechten Ventrikel deutlich stärker ausgeprägt sind als im linken. Es zeigt sich lediglich eine gering stärker ausgeprägte Schädigung des rechten Ventrikels.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass es bei einem Tod im Rahmen einer Sepsis zu einer ausgeprägten ischämischen Schädigung des gesamten Myokards kommt. Damit scheint erwiesen, dass das Herzversagen einen wesentlichen Anteil am Tod bei Sepsis einnimmt. Es lässt sich kein isoliertes Rechtsherzversagen nachweisen, wohl aber ein führendes Rechtsherzversagen bei konsekutiver Schädigung des linken Ventrikels. Allerdings gibt es einige Fälle, bei denen die ischämische Myokardschädigung wohl nicht wesentlich zum Todesgeschehen beigetragen hat, oder aber sie hat so kurz vor dem Tod

eingesetzt, dass dieses auch durch Fibronectin noch nicht nachweisbar ist. Insgesamt zeigen sich in der Sepsis-Gruppe sehr unterschiedliche Befunde. Die Vergleichsgruppen sind homogener, was am ehesten darauf zurückzuführen ist, dass der Schädigungsmechanismus einheitlicher verläuft. Bei der Sepsis sind die Mechanismen der Myokardschädigung vielfältig und ebenso sind die Grunderkrankung und ihr Verlauf wesentlich inhomogener.

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht zum Koronarstatus und dazu die Delta-Werte für die Sepsis-Gruppe. Auffällig ist hier, dass in drei von vier Fällen, bei denen beim Tod unter dem Bild einer Sepsis eine stärkere Schädigung des linken Ventrikels gefunden wurde, eine massive Koronarsklerose vorliegt, bei der man davon ausgehen kann, dass die Koronarreserve für den linken Ventrikel deutlich vermindert ist. Bei einem Fall ist keine Aussage zum Koronarstatus vorhanden.

Ebenso ist von den Kasus, bei denen eindeutig eine stärkere Schädigung des rechten Herzens vorlag, in keinem einzigen Fall eine hochgradige oder massive Koronarsklerose beschrieben.

Tabelle 10: Angaben zum Vorliegen einer Koronarsklerose und Delta-Werte

ID	Koronarsklerose	Delta Fibronectin	Delta C _{5b-9}
1	Keine Angaben	0	+1
2	Gering	+1	0
3	Keine Angaben	+1	+2
4	Gering	0	0
5	Gering	0	0
6	Hochgradig	-1	0
7	Gering	+1	0
8	Hochgradig	0	0
9	Gering	0	0
10	Hochgradig	-2	-1
11	Mäßig	0	-2
12	Keine Angaben	+1	+1
13	Keine Angaben	0	0
14	Mäßig	0	0

15	Keine Angaben	-1	0
16	Hochgradig	0	0
17	Keine Angaben	0	0
18	Gering	+1	+1
19	Hochgradig	0	0
20	Mäßig	0	0

Im Fall ID 14 ließen sich keinerlei Nekrosen nachweisen, was entweder erklärlich ist durch ein Versagen der Färbemethoden in diesem Fall, was unwahrscheinlich erscheint, da die Positivkontrollen keine Auffälligkeiten zeigten, oder aber das Eintreten eines Ereignisses, das sehr schnell zum Tod führte, sodass der Ischämienachweis auch mittels Fibronektin noch nicht erfolgen konnte. Auch besteht die Möglichkeit, dass die Schädigungen in unseren Herzgewebeproben nicht erfasst wurden. Solange Myokardzelluntergänge nicht gleichmäßig über den gesamten Ventrikel verteilt sind, was sicher nicht zu erwarten ist, ist dies die wahrscheinlichste Erklärung.

4.4.3. Myokardinfarkt

In der Vergleichsgruppe Myokardinfarkt sind in jedem Fall Nekrosen sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels nachgewiesen worden. In dieser Gruppe ist, wie zu erwarten, die stärkste Myokardschädigung eingetreten. Im linken Ventrikel sind mittels Fibronektin mindestens Gruppenfaser-, meist (in 11 Fällen) sogar massenhafte Zelluntergänge sichtbar geworden. Im rechten Ventrikel liegen zumeist, in mehr als 75%, Gruppenfasernekrosen vor, vereinzelt finden sich Einzelzellnekrosen und massenhafte Zelluntergänge. Diese generell sehr starke Myokardschädigung lässt keinen Zweifel, dass der Tod beim Myokardinfarkt durch ein Herzversagen bei massiver Schädigung desselben auftritt.

Mittels Delta Fibronektin zeigt sich einerseits, dass in 50% der Fälle der Wert negativ ist, so dass man von einem Linksherzversagen ausgehen kann. Ein

zusätzlicher Fall zeigt sich durch die Anfärbung von C_{5b-9}. Bei ID 49 ist das Delta Fibronektin gleich „0“, während C_{5b-9} eine deutlich stärkere Schädigung des linken Ventrikels nachweist. Dies ist, wie zuvor erläutert, entweder durch die größere Spezifität oder eine zeitversetzte Schädigung der Ventrikel erklärbar.

Obwohl man den Tod an einem Myokardinfarkt, der auf Grund der größeren Muskelmasse häufiger links als rechts auftritt als klassisches Beispiel für Linksherzversagen nutzen kann, zeigen knapp 50% dieser Fälle Schädigungen, die sich im Ausmaß zwischen rechtem und linkem Ventrikel nicht unterscheiden. Dies erklärt sich dadurch, dass es im Falle eines Linksherzversagens zu einem akuten Rückstau von Blut in den Lungenkreislauf kommt, die Nachlast des rechten Ventrikels rapide ansteigt, er aber wegen der ausgefallenen Pumpfunktion des linken Ventrikels nicht mehr durchblutet wird. So folgen ischämische Nekrosen auch im rechten Ventrikel (Wetsch et al. 2011). Auch ist das Delta Fibronektin in neun von zehn Fällen als gering anzusehen. Nur ein Fall, ID 4, zeigt eine stärkere Differenz.

In zehn Fällen sind keine Reaktionen mit C_{5b-9} nachweisbar. In denen, die reagierten, wiesen drei Fälle eine stärkere Differenz, als mit Fibronektin ermittelt wurde, nach. In einem davon war zuvor mittels Fibronektin kein Unterschied erkennbar gewesen. Auch in dieser Gruppe bestätigt sich die bessere Differenzierung des Schädigungsausmaßes mit C_{5b-9}. Mittels C_{5b-9} zeigen sich deutlichere Differenzen des Deltawertes, wie im Fall ID 41 zwischen linkem und rechtem Ventrikel von „-1“ bei Fibronektin und „-3“ bei C_{5b-9}. Die Differenz lässt sich, wie schon zuvor, durch zeitlich versetzte Schädigung des linken und rechten Ventrikels, so dass die Zeit bis zum Versterben ausreichte, die Anfärbung von C_{5b-9} im linken Ventrikel zu ermöglichen, die später einsetzende Schädigung des rechten Ventrikels aber nicht mehr, erklären. Gleiches gilt für den Fall ID 49.

In keinem Fall lässt sich in dieser Gruppe eine überwiegende Rechtsherzschädigung feststellen.

4.4.4. Erhängen

Für die Gruppe, bei denen das Erhängen todesursächlich war, ist ein seltenes, und kleines Delta bezeichnend. Hier kommt es zur ischämischen Schädigung des Myokards über eine globale Hypoxie (Fracasso et al. 2011b). Die Befunde dieser Untersuchung scheinen dies zu bestätigen. In achtzehn von zwanzig Fällen sind die Myokardnekrosen in beiden Ventrikeln gleich stark ausgeprägt. Zum Großteil finden sich Gruppenzellnekrosen, und zwar in fünfzehn von zwanzig Fällen, also 75%, in beiden Kammern.

In zwei Fällen ID 62 und 64 findet sich kein Nachweis von Myokardnekrosen. Wahrscheinlich war in diesen Fällen die Zeit zwischen Ereignis und Tod zu kurz, als dass sich Fibronektin hätte einlagern können. Eine weitere Möglichkeit ist wiederum das Versagen der Färbung trotz erfolgreicher positiver Kontrolle. Ein einziger Fall (ID 68) weist in beiden Ventrikeln lediglich Einzelzellnekrosen auf.

Eine geringgradig stärkere Linksherzschädigung findet sich in den Fällen ID 63 und 71. Das Delta beträgt in beiden Fällen „-1“. Damit weisen zehn Prozent der untersuchten Myokardproben eine etwas schwerere Linksherzschädigung auf. In Studien von Fracasso et al. aus dem Jahr 2011 findet sich ein sehr ähnliches Ergebnis. Differenzen im Ausmaß der Schädigung sind selten, wenn gering, und den linken Ventrikel ein wenig stärker betreffend (Fracasso et al. 2011b, c). Eine mögliche Erklärung ist, dass der linke Ventrikel durch die globale Hypoxie auf Grund seiner größeren Muskelmasse, dem damit höheren Sauerstoffbedarf und der Durchblutung nur in der Systole eher betroffen ist (Lowensohn et al. 1976; Gold u. Bache 1982; Fracasso et al. 2011b).

In keinem Fall kam es beim Erhängen zu einer stärkeren Schädigung des rechten Ventrikels.

Da die Färbung mittels Anti-C_{5b-9} keine Ergebnisse brachte folgt hierzu keine weitere Diskussion. Dieses Resultat bestätigt die Feststellung, dass C_{5b-9} sich bei globaler Hypoxie nicht nachweisen lässt.

4.4.5. Sepsis versus Myokardinfarkt

Das Ausmaß der Schädigung im rechten Ventrikel ist in dieser Untersuchung für die beiden Gruppen ähnlich. Dies wird sichtbar, addiert man die semiquantitativen Punktwerte der einzelnen Proben für die Fibronektin-Färbung. Bei Sepsis ergeben sich insgesamt 37 Punkte, beim Myokardinfarkt 40 Punkte (37:40). Der linke Ventrikel ist im Vergleich zur Sepsis beim Myokardinfarkt wesentlich stärker geschädigt (36: 51).

Das Schädigungsausmaß bei der Sepsis ist vor allem im rechten Ventrikel stärker über alle Schweregrade verteilt. Die Vergleichsgruppe Myokardinfarkt weist sowohl im rechten Ventrikel mit Gruppenfasernekrosen, als auch im linken mit massenhaften Zelluntergängen, jeweils deutliche Schwerpunkte auf. Möglicherweise ist dies durch einen gleichförmigeren Schädigungsprozess des Myokards beim Infarkt erklärbar. Bei der Sepsis kommt es zu vielfachen verschiedenen Organschädigungen. Nachvollziehbar wären hier deutlich unterschiedliche Verläufe bis zum Eintritt des Todes.

Bei einem Myokardinfarkt lässt sich in keinem der untersuchten Fälle eine verstärkte Schädigung des rechten Ventrikels nachweisen. Bei der Sepsis hingegen ist zwar in fünf Fällen das Delta Fibronektin positiv, aber in drei Fällen ist auch der linke Ventrikel stärker betroffen. Was sich hier zu bestätigen scheint, sind konkurrierende Mechanismen der Myokardschädigung bei einer Sepsis, eventuell auch abhängig von patientenbezogenen Vorbedingungen.

Der eindrucklichste Unterschied zwischen der Studien- und der Vergleichsgruppe ist sicherlich die deutlich überwiegende Linksherzschädigung

beim Myokardinfarkt. Hinzu kommt eine leicht stärkere Schädigung des rechten Ventrikels beim Tod im Verlauf einer Sepsis.

Statistische Auswertung

Im Vergleich zeigen die beiden Gruppen bei der Fibronektinfärbung für den rechten Ventrikel signifikante Unterschiede mit einem p-Wert von 0,0281. Auch der linke Ventrikel zeigt ein signifikant differentes Verteilungsmuster der Schädigung ($p=0,0028$). Das heißt, eine rein zufallsverteilte Zuordnung zum Schädigungsausmaß zwischen dem Myokard der Sepsis- und der Infarktgruppe scheint hochgradig unwahrscheinlich. Es ist mit großer Sicherheit davon auszugehen, dass ein bestimmtes Schädigungsausmaß sowohl im rechten Ventrikel als auch im linken in der einen Gruppe mit einer anderen Häufigkeit auftritt als in der anderen. Dies gilt auch für die Zuordnung, ob das Schädigungsausmaß im linken oder im rechten Ventrikel stärker ist. Am wichtigsten in diesem Zusammenhang ist die Differenz der Delta-Fibronektinwerte. Auch hier sind die Abweichungen der beiden Gruppen voneinander hochsignifikant ($p=0,0095$). Es ist also ebenfalls als sehr unwahrscheinlich anzunehmen, dass eine stärkere Schädigung der einen oder anderen Seite zufällig aufgetreten ist. Aus diesen Befunden kann geschlossen werden, dass man bei Sepsis, im Unterschied zum Infarkt, kein führendes Linksherzversagen feststellen kann. Die Häufigkeit des Auftretens verschiedener Nekrose-Schweregrade differieren sowohl im rechten als auch im linken Herzen in den zwei Gruppen sehr stark.

Auf Grund der in dreizehn Fällen negativ ausgefallenen Färbung von C_{5b-9} und der somit verbleibenden sehr kleinen Fallzahlen, ist das Ergebnis des exakten Fischer Tests für C_{5b-9} nicht verwertbar.

4.4.6. Sepsis versus Erhängen

Im linken Ventrikel ist das Schädigungsausmaß in der Fibronektinfärbung in beiden Gruppen sehr ähnlich. Die Studiengruppe erreicht einen Wert von 36 Punkten, die Vergleichsgruppe von 34 Punkten. Der rechte Ventrikel der Sepsis-Gruppe ist leicht stärker geschädigt, mit 37 Punkten, als in der Erhängen-Gruppe mit 32 Punkten.

Auch im Vergleich zu dieser Gruppe, die in beiden Ventrikeln in der deutlichen Mehrheit Gruppenfasernekrosen aufweist, findet sich bei der Sepsis in beiden Ventrikeln ein unruhigeres Bild. Wie zuvor beschrieben, ist davon auszugehen, dass die Myokardschädigung beim Erhängen in den verschiedenen Fällen gleichförmiger ablief als bei der Sepsis.

In der Vergleichsgruppe Erhängen finden sich in keinem Fall stärkere Nekrosen des rechten Ventrikels. Bei der Sepsis stellt sich das, wie zuvor beschrieben, anders dar.

Der deutlichste Unterschied zwischen den Gruppen ist die gleichförmige Verteilung der Nekrosen über das linke und rechte Herz beim Erhängen, der sich in achtzehn von zwanzig Fällen in einem Delta-Wert von „0“ niederschlägt. Davon weicht die Studiengruppe deutlich ab, hier ist in zwölf Fällen der Delta-Wert gleich „0“. In vier Mal so vielen Fällen wie beim Erhängen finden sich von „0“ abweichende Werte.

Statistische Auswertung

Auch hier kann auf Grund der kleinen Zahlen bei der Sepsis und dem Fehlen von einer Reaktion bei Erhängen keine Auswertung der Färbung von C_{5b-9} erfolgen.

Im rechten Ventrikel besteht in der Fibronektin-Färbung ein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Schädigung zwischen Erhängen und Sepsis

($p=0,011$). Dies lässt sich im linken Ventrikel nicht wiederfinden. Der hier ermittelte Wert ist nicht signifikant ($p=0,4472$). Delta Fibronektin weist zwischen den beiden Gruppen eine signifikante Differenz nach ($p=0,0385$).

Zusammengenommen heißt das, davon ausgehend dass das Myokard beim Erhängen durch eine globale Ischämie geschädigt wird, ergibt sich für die Sepsis eine stärkere rechtsventrikuläre Ischämie, die sich von Zellnekrosen bei globaler Ischämie signifikant unterscheidet. Die Differenz des Schädigungsmaßes des linken Ventrikels lässt sich von der einer globalen Ischämie nicht sicher abgrenzen.

Durch die Signifikanz der Differenz der Delta-Fibronektin-Werte der beiden Gruppen wird nachgewiesen, dass die Schädigung bei Sepsis nicht durch eine globale Ischämie hervorgerufen wird ($p=0,0385$). Es zeigt, dass bei einer Sepsis eine signifikant häufigere Rechtsherzschädigung auftritt als dies bei globaler Hypoxie vorkommt, wie dies im Rahmen einer agonalen Schädigung zu vermuten wäre.

4.4.7. Überblick aller drei Gruppen

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Schädigung im rechten Ventrikel bei Sepsis sowohl von der beim Myokardinfarkt als auch von der beim Erhängen festgestellten Myokardschädigung signifikant unterscheidet; beim Myokardinfarkt nicht so sehr in der Intensität insgesamt, wohl aber in der Verteilung der Häufigkeiten des Vorkommens einer Schädigungsintensität.

Die Nekrosen im rechten Ventrikel zwischen der Infarkt- und der Erhängen-Gruppe sind nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,2305$). Der linke Ventrikel zeigt dagegen im Vergleich Infarkt - Erhängen einen signifikanten Unterschied mit einem p-Wert von $<0,001$. Im linken Ventrikel sind die

Schädigungsprozesse deutlich divergent, so dass dieses Resultat nicht verwundert.

Der linke Ventrikel im Erhängen-Kollektiv zeigt zum Sepsis-Kollektiv mittels Fibronektin keinen signifikanten Unterschied, dagegen wohl zum Myokardinfarkt. Also ist die Schädigung des linken Ventrikels bei Sepsis der bei Erhängen ähnlicher als bei einem Myokardinfarkt.

Das Delta unterscheidet sich in beiden Gruppen signifikant von der Studiengruppe. Das heißt, das unterschiedliche Ausmaß der Schädigung zwischen linkem und rechtem Ventrikel ist weder führend Linksherzversagen wie beim Infarkt, noch so ausgeglichen wie beim Erhängen und dem Auftreten einer globalen Hypoxie. In unserer Studiengruppe ist ein Rechtsherzversagen führend, wenn auch nicht so deutlich wie das Linksherzversagen beim Myokardinfarkt.

Bei der Vergleichsgruppe Erhängen bleibt C_{5b-9} durchweg negativ, nicht so bei der Sepsis-Gruppe. Wenn man annimmt, dass C_{5b-9} , wie es in Studien gezeigt wurde, spezifisch auf ischämische Myokardnekrosen reagiert, so kann man in der Sepsis-Gruppe mehr dieser Zellschäden finden als in der Gruppe mit todesursächlichem Erhängen, aber weniger als in der mit Myokardinfarkten, die zum Tod führten. Man kann vermuten, dass die Schädigung des Myokards im Verlauf einer zum Tode führenden Sepsis teilweise auf ischämische Myokardnekrosen zurückzuführen ist, weniger auf globale Hypoxie.

4.4.8. Fazit

Es hat sich in dieser Untersuchung gezeigt, dass es bei einer Sepsis mit tödlichem Ausgang zu gravierenden ischämischen Schädigungen des Myokards kommt. Ebenfalls kommt es, verglichen mit Myokardinfarkten und Erhängen, zu einer signifikant stärkeren Rechtsherzschädigung. Ein isoliertes

Rechtsherzversagen ist nicht aufgetreten, es konnte aber in sechs von zwanzig Fällen ein führendes Rechtsherzversagen mittels Delta C_{5b-9} und Fibronektin nachgewiesen werden. In vier Fällen zeigt sich ein vorwiegendes Linksherzversagen, wobei bei drei Fällen mäßig bis hochgradige Koronarstenosen vorlagen, die die Koronarreserve verringert haben und dadurch einen zusätzlichen nicht direkt auf die Sepsis zurückzuführenden Myokardschaden verursacht haben könnten.

Bei einer Sepsis kommt es laut den Ergebnissen dieser Untersuchung insgesamt nicht zu einer gleichmäßigen Schädigung beider Ventrikel. Der Schwerpunkt der Schädigung liegt im rechten Ventrikel. Diese Arbeit unterstützt den klinischen anerkannten Befund des Rechtsherzversagens bei zumindest einem Teil der Sepsisfälle. Bei einem so komplexen Krankheitsbild wie der Sepsis, die so viele Organsysteme in Mitleidenschaft ziehen kann, wäre es sicherlich nicht zulässig, das Rechtsherzversagen als Hauptmechanismus des Todes aller Patienten bei einer Sepsis anzunehmen. Es ist bei diesem Erkrankungsbild ebenso vorstellbar, dass das Versagen mehrerer Organe parallel verläuft, und nicht immer sicher zu unterscheiden ist, ob ein einzelner Prozess oder das Zusammenwirken vieler zum Versterben des Patienten führte. Auch differieren die einzelnen Fälle bei Sepsis viel stärker als in den Vergleichsgruppen, was ebenfalls zum zuvor dargestellten Sachverhalt passt. Die Myokardbeteiligung ist interindividuell deutlich unterschiedlicher ausgeprägt als bei den Vergleichsgruppen.

Da die in dieser Studie verwendeten Proben selektiert sind, und zwar dadurch, dass sie ausschließlich von Menschen stammen, die an einer Sepsis verstarben, führt dies zwangsläufig dazu, dass die hier gewonnenen Daten nicht eins zu eins auf jeden (auch nicht tödlichen) Verlauf einer Sepsis übertragbar sind.

Die Anzahl der untersuchten Fälle schränkt die Aussagekraft dieser Studie ein, sodass alle hier gefundenen Ergebnisse lediglich als Tendenzen zu sehen sind.

Trotzdem ist es mit dieser Studie gelungen die Befunde des Rechtsherzversagens in klinischen Untersuchungen zur Sepsis mit einem morphologischen Korrelat zu bestätigen. Auch muss zukünftig bei einem morphologisch feststellbarem Rechtsherzversagen differentialdiagnostisch auch an eine Sepsis gedacht werden.

4.4.9. Ausblick

Ein Problem dieser Studie lag in den nicht standardisierten postmortalen Diagnosekriterien einer Sepsis sowie auch in den unzureichenden klinischen Vorbefunden. In diesem Zusammenhang wird das mittlerweile schon viel häufiger zur Diagnose eingesetzte Procalcitonin sowohl klinisch als auch postmortal die Diagnosestellung in Zukunft deutlich festigen können. Auch wäre es bei einer weiteren Studie zu diesem Thema wünschenswert, dass die Sektionen durch einen Obduzenten durchgeführt werden, um Abweichungen in der Art der Diagnosestellung der Sepsis zu vermindern. Ebenfalls könnten über den üblichen Rahmen hinaus klinische Vorbefunde angefordert werden. Diese Vorschläge würden in einem prospektiven Studiendesign umgesetzt werden können.

Zur besseren Auswertbarkeit der unterschiedlichen immunhistochemischen Färbungen wäre eine Dokumentation der Agoniezeiten wünschenswert gewesen.

Auf Grund der in dieser Untersuchung verwandten Fallzahl sind die hier getroffenen Aussagen lediglich Tendenzen, die mittels höherer Fallzahlen überprüft werden müssten, um definitive Aussagen treffen zu können.

Die Sepsis ist keine klassische, rechtsmedizinische Todesursache, daher sind die Fallzahlen gering. Die Fortführung der Untersuchungen über einen längeren

Zeitraum, oder die Ausweitung auf mehrere rechtsmedizinische oder pathologische Institute, könnte dieses Problem lösen.

Ebenfalls wäre in künftigen Studien eine größere Anzahl von Schnitten beider Ventrikel wünschenswert, um mit einer größeren Sicherheit einen repräsentativen Befund des Myokards zu erhalten und Aussagen über die Lokalisation der Zelldefekte treffen zu können.

Ein weiterer Aspekt, der es wert wäre, näher untersucht zu werden, ist der Befund, dass das Linksherzversagen bei Sepsis hier in der Mehrzahl der Fälle mit hochgradigen Veränderungen der Koronargefäße einherging. Eventuell wäre es sinnvoll, Fälle mit mäßiger bis hochgradiger Koronarsklerose von der Untersuchung auszuschließen oder zumindest den Koronarstatus für jeden Fall zu dokumentieren, um einen Fehler durch einen von der Sepsis unabhängigen Myokardschädigungsfaktor zu registrieren. Zusätzlich erscheint eine Differenzierung von Patienten mit einer Sepsis, die vor Ihrem Tod beatmet wurden von denen, bei denen keine Beatmung stattfand sinnvoll, da die mechanische Ventilation den Druck in der Lunge und deren Gefäßen steigert und somit die Belastung des rechten Herzens zusätzlich erhöht.

Literaturverzeichnis

1. Annane D, Bellissant E, Cavillon J-M (2005) Septic shock. *Lancet* 365: 63-78
2. Annane D, Trabold F, Sharshar T, Jarrin I, Blanc AS, Raphael JC, Gajdos P (1999) Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: A spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 458-465
3. Anrep G (1912) On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol* 45: 307-317
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010): AWMF Register Nummer 079/001, S2 Leitlinie: „Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis“. (Stand 01.02.10, gültig bis 01.02.15) <http://www.awmf.org/leitlinien>
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012): AWMF Register Nummer 054/001, S3 Leitlinie: „Die rechtsmedizinische Leichenöffnung“. (Stand: 31.12.2012, gültig bis 31.12.2017) <http://www.awmf.org/leitlinien>
6. Aries P, Kurowski R, Renz-Polster H (2006) Bakteriämie und Sepsis In: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrsg), *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban und Fischer, München Jena, 3. Auflage Nachdruck, S. 1104-1108
7. Azevedo LCP, Janiszewski M, Pontieri V, Pedro M d A, Bassi E, Tucci PJJ, Laurindo FRM (2007) Paletel-derived exosomes from septic shock patients induce myocardial dysfunction. *Crit Care* 11: R120
8. Barnes KC (2005) Genetic determinants and ethnic disparities in sepsis-associated acute lung injury. *Ann Am Thorac Soc* 2:195-201
9. Bayer-Garner IB, Fink LM, Lamps LW (2002) Pathologists in a teaching institution assess the value of the autopsy. *Arch Pathol Lab Med* 126: 442-447
10. Berufsverband Deutscher Internisten e.V.: Aufbau und Funktion des Herzens.http://www.internisten-im-netz.de/de_herz-vorhoefe-herzkammern-aorta_589.html (Stand 07.06.13)
11. Biau DJ, Jolles BM, Porcher R (2010) P-value and the theory of hypothesis. *Clin Orthop Relat Res* 468: 885-892
12. Bloos FM, Morisaki HM, Neal AM, Martin CM, Ellis CG, Sibbald WJ (1996) Sepsis depresses the metabolic oxygen reserve of the coronary circulation in mature sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1577-1584

13. Bloos FM, Reinhart K (2002) Antiinflammatorische Therapie in der Sepsis. *Chirurg* 73:1087-1092
14. Boenisch T (Hrsg) (2006) (Strept)Avidin-Biotin-Methoden, In: Handbuch immunhistochemische Färbemethoden. Dako, MS. Dako North America Inc., Carpinteria CA USA, 3. Auflage, S. 36-37
15. Bonds LA, Gaido L, Woods JE, Cohn DL, Wilson ML (2003) Infectious diseases detected at autopsy at an urban public hospital, 1996-2001. *Am J Clin Pathol* 119: 866-872
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovativ therapies in sepsis. *Chest* 101: 1644-1654
17. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA (1989) Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 17: 389-393
18. Bozza FA, Garteiser P, Oliveira MF, Doblas S, Cranford R, Saunders D, Jones I, Towner RA, Castro-Faria-Neto HC (2010) Sepsis-associated encephalopathy: A magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab* 30: 440-448
19. Brinkmann B, Sepulchre MA, 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
20. Brown GF (1968) Vascular pattern of myocardium of right ventricle of human heart. *Br Heart J* 30: 679-686
21. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier J-C, Offenstadt G, Régnier B (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA* 274: 968-974
22. Campisi J, Hansen MK, O'Connor KA, Biedenkapp JC, Watkins LR, Maier SF, Fleshner M (2003) Circulating cytokines and endotoxin are not necessary for the activation of the sickness or corticosterone response produced by peripheral E. coli challenge. *J Appl Physiol* 95:1873-1882
23. Campobasso CP, Dell' Erba AS, Addante A, Zotti F, Marzullo A, Colonna MF (2008) Sudden cardiac death and myocardial ischemia indicators. *Am J Forensic Med Pathol* 29: 154-161

24. Cecconi M, Johnston E, Rhodes A (2006) What role does the right side of the heart play in circulation? *Crit Care* 10: 5-11
25. Chan CM, Klinger JR (2008) The right ventricle in sepsis. *Clin Chest Med* 29: 661-676
26. Chopra M, Reuben JS, Sharma AC (2009) Acute lung injury: Apoptosis and signaling mechanisms. *Exp Biol Med* 234: 361-371
27. Chopra M, Sharma AC (2007) Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Life Sci* 81: 306-316
28. Clowes GHA, Farrington GH, Zuschneid W, Cossette GR, Saravis C (1969) Circulating factors in the etiology of pulmonary insufficiency and right heart failure accompanying severe sepsis (peritonitis). *Ann Surg* 171: 663-678
29. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A (2002) Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 6: 500-508
30. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE (1986) The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 73: 637-644
31. Damas P, Canivet J-L, Groote de D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, Lamy M (1997) Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 25: 405-412
32. Deutsche Sepsis Gesellschaft. Geschichte der Sepsis; <http://www.sepsis-gesellschaft.de/DSG/Deutsch/Krankheitsbild+Sepsis/Geschichte+der+Sepsis> (Stand 02.06.13)
33. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, Villemant D, Carli A, Raichvarg D (1987) Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 75: 533-541
34. Dhainaut JF, Lanore JJ, Gournay de JM, Huyghebaert MF, Brunet F, Villemant D, Monsallier JF (1988) Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 14: 488-491
35. Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, Nelson DR (2005) Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: Relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med* 33: 341-348

36. Diez C, Hagemann P, Kia T, Ludwig R (2005) Blutstillung, Blutgerinnung, Fibrinolyse. In: Emminger H (Hrsg) *Physikum Exakt*. Thieme, Stuttgart, 4. überarbeitete Auflage, S. 957-962
37. D`Orio V, Labermont B, Detry O, Kolh P, Potty P, Gerard P, Mearcelle R (1998) Pulmonary impedance and right ventricular-vascular coupling in endotoxin shock. *Int J Cardiovas Res* 38: 375-382
38. Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X, Roeseler J, Latinne D, Reynaert MS, Pugin J (2003) Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis. Correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 148-157
39. Edston E (1997) Evaluation of agonal artifacts in the myocardium using a combination of histological stains and immunohistochemistry. *Am J Forensic Med Pathol* 18: 163-167
40. Edston E, Kawa K (1995) Immunohistochemical detection of early myocardial infarction. An evaluation of antibodies against the terminal complement complex (C5b-9). *Int J Legal Med* 108: 27-30
41. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Opper M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 33: 606-618
42. Euler von US, Liljestrand G (1946) Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 12: 301-320
43. Favory R, Nevriere R (2006) Bench-to-bedside review: Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Crit Care* 10: 1-6
44. Fechner G, Bajanowski T, Brinkmann B (1993) Immunohistochemical alterations after muscle trauma. *Int J Leg Med* 105: 203-207
45. Feig JA, Cina SJ (2001) Evaluation of characteristics associated with acute splenitis (septic spleen) as markers of systemic infection. *Arch Pathol Lab Med* 125: 888-891
46. Fernandes CJ Jr., Iervolino M, Neves RA, Sampaio ELM, Knobel E (1994) Interstitial myocarditis in sepsis. *Am J Cardiol* 74: 958
47. Fineberg MH, Wiggers CJ (1936) Compensation and failure of the right ventricle. *Am Heart J* 11: 255-263

48. Flaatten H (2004) Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* 8: R180-R184
49. Fracasso T, Karger B, Pfeiffer H, Sauerland C, Schmeling A (2010) Immunohistochemical identification of prevalent right ventricular ischemia causing right heart failure in cases of pulmonary fat embolism. *Int J Legal Med* 124: 537-542
50. Fracasso T, Pfeiffer H, Köhler H, Wieseler S, Hansen SD, Jentgens L, Sauerland C, Schmeling A (2011a) Immunohistochemical expression of fibronectin and C5b-9 in the myocardium in cases of fatal ethanol intoxication. *Int J Legal Med* 125: 537-542
51. Fracasso T, Pfeiffer H, Michaud K, Köhler H, Sauerland C, Schmeling A (2011b) Immunohistochemical expression of fibronectin and C5b-9 in the myocardium in cases of carbon monoxide poisoning. *Int J Legal Med* 125: 377-384
52. Fracasso T, Pfeiffer H, Sauerland C, Schmeling A (2011c) Morphological identification of right ventricular failure in cases of fatal pulmonary thromboembolism. *Int J Legal Med* 125: 45-50
53. Gestel van A, Bakker J, Veraaet CPWM, Hout van BA (2004) Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 8: R153-R162
54. Gold FL, Bache RJ (1982) Transmural right ventricular blood flow during acute pulmonary artery hypertension in the sedated dog. *Circ Res* 51: 196-204
55. Grandel U, Bennemann U, Buerke M, Hattar K, Seeger W, Grimminger F, Sibelius U (2009) Staphylococcus aureus-toxin and Escherichia coli hemolysin impair cardiac regional perfusion and contractile function by activating myocardial eicosanoid metabolism in isolated rat hearts. *Crit Care Med* 37: 2025-2032
56. Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D, CUB-Réa Study Group (2005) Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 127: 942-951
57. Ha T, Hua F, Grant D, Xia Y, Ma J, Gao X, Kelley J, Williams DL, Kalbfleisch J, Browder W, Kao RL, Li C (2006) Glucan phosphate attenuates cardiac dysfunction and inhibits cardiac MIF expression and apoptosis in septic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H1910-H1918
58. Hansen SD (2012) Immunohistochemische Untersuchungen zum morphologischen Nachweis eines Rechtsherzversagens bei Alkohol- und

Opioid-Intoxikationen. Dissertation. Medizinische Fakultät der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

59. Hoffman MJ, Greenfield LJ, Sugerman HJ, Tatum JL (1983) Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg* 198: 307-318
60. Höper DW (2005) Zellkontakte. In: Emminger H (Hrsg) *Physikum Exakt*. Thieme, Stuttgart, 4. überarbeitete Auflage S 71-72
61. Hotchkiss RS, Karl IE (2003) The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348: 138-150
62. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP (1990) Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 18: 1055-1060
63. Kändler C, Fischer E, Kandler M, Schindler C, Schoerner C, Harms D (1998) Pseudomonas sepsis mit bilateraler Nebennierenblutung bei einem 14 Tage alten Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 146: 766-768
64. Kevin LG, Barnard M (2007) Right ventricular failure. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 7: 89-94
65. Khadour FH, Panas D, Ferdinandy P, Schulze C, Csont T, Lalu MM, Wildhirt SM, Schulz R (2002) Enhanced NO and superoxide generation in dysfunctional hearts from endotoemic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1108-H1115
66. Kimchi A, Ellrodt G, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJC, Murata GH (1984) Right ventricular performance in septic shock: A combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 4: 945-951
67. Knowlton AA, Connelly CM, Romo GM, Mamuya W, Apstein CS, Brecher C (1992) Rapid expression of fibronectin in the rabbit heart after myocardial infarction with and without reperfusion. *J Clin Invest* 89: 1060-1068
68. Kreymann G, Wolf M (1996) Geschichte und Definition der Sepsis - Brauchen wir eine neue Terminologie? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31: 9-14
69. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A (2002) Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 8: 376-388
70. Kumar A, Brar R, Wang P, Dee L, Skorupa G, Khadour F, Schulz R, Parrillo JE (1999) Role of nitric oxide and cGMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 276: R265-R276

71. Kurowsky V, Renz-Polster H (2006) Physiologie. In: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrsg), Basislehrbuch Innere Medizin. Urban und Fischer, München Jena, 3. Auflage Nachdruck, S. 31-41
72. Kurzyna M, Zytowska J, Fijatkowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A, Burakowski J, Szturmowicz M, Wawrzynska L, Torbicki A (2008) Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 66:1033-1039
73. Labermont B, Ghuysen A, Kolh P, Tchana-Sato V, Segers P, Gérard P, Morimont P, Magis D, Dogné J-M, Masereel B, D'Orio V (2003) Effects of endotoxic shock on right ventricular systolic funktion and mechanical efficiency. *Cardiovasc Res* 59: 412-418
74. Lahm T, Mc Caslin CA, Wozniak TC, Ghumman W, Fadl YY, Obeidat OS, Schwab K, Meldrum DR (2010) Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *Am J Cardiol* 56: 1435-1446
75. Lakshmanadoss U, Levitan BM, Hsi DH (2011) Right ventricular failure in sepsis: A case report. *Cardiol Res* 2: 48-49
76. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J-L, Ramsay G (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29: 530-538
77. Lippert H (2003) 3.5/6 Herz (Cor) In: Lehrbuch Anatomie. Urban und Fischer, München, 6. Auflage, S. 226-254
78. Loew D, Wiedemann R, Remmele W (1971) Gerinnungsanalytische und pathologisch-anatomische Untersuchungen beim traumatischen Schock. *Klin Wochenschr* 49: 1101-1108
79. 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
80. Lucas S (2012) The autopsy pathology of sepsis-related death. In: Fernandez R (Hrsg.) Severe sepsis and septic shock-understanding a serious killer. InTech, S. 72-100, <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/27956.pdf> (Stand 04.08.13)
81. Madea B (2003) Infektionskrankheiten und Sepsis. In: Praxis Rechtsmedizin, Springer, Berlin Heidelberg, S. 237-238
82. Mamuya WS, Brecher P (1992) Fibronectin expression in the normal and hypertrophic rat heart. *J Clin Invest* 89: 392-401

83. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348: 1546-1554
84. Mebazaa A, Karpati P, Renaud E, Algotsson L (2004) Acute right ventricular failure-from pathophysiology to new treatment. *Intensive Care Med* 30: 185-196
85. Merx MW, Weber C (2007) Sepsis and the heart. *Circulation* 116: 793-802
86. Moerer O, Burchardi H (2004) Epidemiologie und Kosten der Sepsis. *Klinikerarzt* 33: 177-180
87. Moerer O, Quintel M (2009) Definition, Epidemiologie und ökonomische Aspekte der Sepsis bei Erwachsenen. *Internist*: 1-10
88. Müller-Eberhard HJ (1986) The membrane attack complex of complement. *Annu Rev Immunol* 4: 503-528
89. Müller-Werdan U, Buerke M, Ebel H, Heinroth KM, Herklotz A, Loppnow H, Ruß M, Schlegel F, Schlitt A, Schmidt HB, Söffker G, Werdan K (2006) Septic cardiomyopathy - a not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol* 11: 226-236
90. Munford RS (2006) Severe sepsis and septic shock: The role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol* 1: 467-496
91. Netea MG, Kullberg B-J, Meer Van der JWM (2000) Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 31: 178-184
92. Noll S, Schaub-Kuhnen S (2000a) ABC-Methode. In: Höfker H, Müller K-M (Hrsg) *Praxis der Immunhistochemie*. Urban und Fischer, München, S 17-18
93. Noll S, Schaub-Kuhnen S (2000b) LAB/LSAB-Methode. In: Höfker H, Müller K-M (Hrsg) *Praxis der Immunhistochemie*. Urban und Fischer, München, S 18-19
94. Norris C, Pappenheim AM (1905) A study of pneumococci and allied organisms of human mouths and lungs after death. *J Exp Med* 7: 450-472
95. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedmann PC (1998) Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 42: 29-35

96. Ortmann C, Pfeiffer H, Brinkmann B (2000a) Demonstration of myocardial necrosis in the presence of advanced putrefication. *Int J Leg Med* 114: 50-55
97. Ortmann C, Pfeiffer H, Brinkmann B (2000b) A comparative study on the immunohistochemical detection of early myocardial damage. *Int J Leg Med* 113: 215-220
98. Ortmann C, Pfeiffer H, Brinkmann B (2001) Immunohistochemical alterations after intravital and post-mortem traumatic myocardial damage. *Int J Leg Med* 115: 23-28
99. Palmiere C, Bardy D, Mangin P, Augsburger M (2013) Value of sTREM-1, procalcitonin and CRP as laboratory parameters for postmortem diagnosis of sepsis. *J Infect*: 1-11
100. Palmiere C, Mangin P (2012) Postmortem chemistry update part II. *Int J Legal Med* 126: 199-215
101. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA (1997) Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 23: 553-560
102. Poll van der T, Opal SM (2008) Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 8: 32-43
103. Quartin AA, Schein RMH, Kett DH, Peduzzi PN (1997) Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA* 277: 1058-1063
104. Rackow EC, Astiz ME (1993) Mechanisms and management of septic shock. *Crit Care Clin* 9: 219-230
105. Racusen L, Kashgarian M (2007) Ischemic and toxic acute tubular and other ischemic renal injury. In: *Hepinstall's Pathology of the Kidney 6th Edition*
106. Redl G, Abdi S, Traber D, Nichols RJ, Flynn JT, Herndon DN, Traber DL (1991) Inhibition of thromboxane synthesis reduces endotoxin-induced right ventricular failure in sheep. *Crit Care Med* 19: 1294-1302
107. Redl G, Germann P, Plattner H, Hammerle A (1993) Right ventricular function in early septic shock states. *Intensive Care Med* 19: 3-7
108. Remmele W, Goebel U (1973) Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen, V. Pathomorphologie der Schocklunge. *Klin Wochenschr* 51: 25-36

109. Remmele W, Loeper H (1974) Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen, IV. Pathomorphologie der Schockleber. *Klin Wochenschr* 51: 10-24
110. Renz-Polster H, Braun J (2006) Immunsystem. In: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (Hrsg), *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban und Fischer, München Jena, 3. Auflage Nachdruck, S. 342-409
111. Reuse C, Frank N, Contempré B, Vincent JL (1988) Right ventricular function in septic shock. *Intensive Care Med* 14: 486-487
112. Ribaric S, Kordas M (2012) Simulation of the Frank-Starling law of the heart. *Comput Math Methods Med*: 1-12
113. Ribeiro-Silva A, Martin S, Carmen C, Rossi M (2002) Is immunohistochemistry a useful tool in the postmortem recognition of myocardial hypoxia in human tissues with no morphological evidence of necrosis? *Am J Forensic Med Pathol* 23: 72-77
114. Rivera-Chavez FA, Wheeler H, Lindberg G, Munford RS, O'Keefe GE (2003) Regional and systemic cytokine responses to acute inflammation of the vermiform appendix. *Ann Surg* 237: 408-416
115. Robert Koch Institut: Robert Koch. http://www.rki.de/DE/Content/Institut/Geschichte/robert_koch_node.html (Stand 02.06.13)
116. Roberts FJ (1998) Procurement, interpretation, and value of postmortem cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17: 821-827
117. Rossi P, Persson B, Boels PJM, Arner A, Weitzberg E, Oldner A (2008) Endotoxemic pulmonary hypertension is largely mediated by endothelin-induced venous constriction. *Intensive Care Med* 34: 873-880
118. Royal College of Pathologists (2005) Guidelines on autopsy practice, scenario1: Sudden death with likely cardiac pathology (Stand 09.10.13) <http://www.rcpath.org/Resources/RCPATH/Migrated%20Resources/Documents/A/AutopsyScenario1Jan05.pdf>
119. Rudiger A, Singer M (2007) Mechanism of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35: 1599-1608
120. Salisbury PF (1955) Coronary artery pressure and strenght of right ventricular contraction. *Circ Res* 3: 633-638
121. Santos dos CC, Gattas DJ, Tsoporis JN, Smeding L, Kabir G, Masoom H, Akram A, Plotz F, Slutsky AS, Husain M, Sibbald WJ, Parker TG (2010) Sepsis-induced myocardial depression is associated with transcriptional

changes in energy metabolism and contractile related genes: A physiological and gene expression-based approach. Crit Care Med 38: 894-902

122. Schaefer HJ, Mathey D, Bhakdi S (1986) Deposition of the terminal C5b-9 complement complex in infarcted areas of human myocardium. J Immunol 137: 1945-1949
123. Schottmüller H (1914) Wesen und Behandlung der Sepsis. Zusammenfassender Vortrag: 257-280
124. Schrag B, Roux-Lombard P, Schneiter D, Vaucher P, Mangin P, Palmiere C (2012) Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic parameters in sepsis-related fatalities. Int J Legal Med 126: 505-512
125. Sharma AC (2007) Sepsis-induced myocardial dysfunction. Shock 28: 265-269
126. Sharshar T, Gray F, Gradndmaison de la GL, Hopkinson NS, Ross E, Dorandeu A, Orlikowsky D, Raphael J-C, Gajdos P, Annane D (2003) Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. Lancet 362: 1799-1805
127. Shirato K, Shabetai R, Bhargava V, Franklin D, Ross J (1978) Alteration of the left ventricular diastolic pressure-segment length relation produced by the pericardium. Effects of cardiac distension and afterload reduction in conscious dogs. Circulation 57: 1191-1198
128. Silva E, Almeida de Pedro M, Beltrami Sogayar AC, Mohovic T, Oliviera de Silva CL, Janiszewski M, Cal RGR, Sousa de EF, Abe TP, Andrade de J, Matos de JD, Rezende E, Assuncao M, Avezum A, Rocha PCS, Matos de GFJ, Bento AM, Correa AD, Vieira PCB, Knobel E (2004) Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). Crit Care 8: R251-R260
129. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH (1993) Impaired β -adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: Association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. Crit Care Med 21: 31-39
130. Standardarbeitsanweisungen des Institutes für Rechtsmedizin der Universitätsklinik Münster: Immunhistochemische Färbung Complement C5b-9 (2009)
131. Standardarbeitsanweisungen des Institutes für Rechtsmedizin der Universitätsklinik Münster: Immunhistochemischen Färbung Fibronektin (2009)

132. Székely M, Balaskó M, Kulchitsky VA, Simons CT, Ivanov AI, Romanovsky AA (2000) Multiple neural mechanisms of fever. *Auton Neurosci* 85: 78– 82
133. Terborg C (2012) Septische Enzephalopathie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 107: 629-633
134. Thomsen H, Held H (1994) Susceptibility of C5b-9 (m) to postmortem changes. *Int J Leg Med* 106: 291-293
135. Thomsen H, Held H (1995) Immunohistochemical detection of C5b-9(m) in myocardium: An aid in distinguishing infarction-induced ischemic heart muscle necrosis from other forms of lethal myocardial injury. *Forensic Sci Int* 71: 87-95
136. Thomsen H, Schulz A, Bhakdi S (1990) Immunohistochemische C5b-9-Komplex-Darstellung in Frühstadien der Herzmuskelnekrosen am Paraffinschnitt. *Z Rechtsmed* 103: 199-206
137. Toweill D, Sonnenthal K, Kimberly B, Lai S, Goldstein B (2000) Linear and nonlinear analysis of hemodynamic signals during sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 28: 2051-2057
138. Tsalik EL, Woods CW (2009) Sepsis redefined: The search for surrogate markers. *Int J Antimicrob Agents* 34S: 16-20
139. Tsokos M (2003) Immunohistochemical detection of sepsis-induced lung injury in human autopsy material. *Leg Med* 5: 73-86
140. Tsokos M (2006a) Postmortale Sepsisdiagnostik. Teil 1: Pathomorphologie. *Rechtsmed* 16: 231-246
141. Tsokos M (2006b) Postmortale Sepsisdiagnostik. Teil 2: Immunhistochemische und biochemische Diagnostik. *Rechtsmed* 16: 231-246
142. Tsokos M (2007) Postmortem diagnosis of sepsis. *Forensic Sci Int* 165: 155-164
143. Tsokos M (2008) 3. Pathology of Sepsis. In: Ruddy GN (Hrsg.) *Essentials of Autopsy Practice*. Springer, London, S. 39-84
144. Türk E, Tsokos M (2003) Iliopsoas muscle bleeding as a complication of septic disseminated intravascular coagulation. *Virchows Arch* 443: 106-107

145. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F (2003) Hemodynamic instability in sepsis. Bedside assessment by doppler echokardiographie. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1270-1276
146. Vieillard-Baron A (2011) Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 1: 1-7
147. Vincet J-L, Sakr Y, Sprung C, Ranieri V M, Reinhard K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, LeGall J-R, Payen D (2006) Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34: 344-353
148. Werdan K, Boekstegers P, Muller U, Pfeifer A, Pilz G, Reithmann C, Hallstrom S, Koidl B, Schuster HP, Schlag G (1991) Akute septische Kardiomyopathie: Bestandteil des Multiorganversagens in der Sepsis? *Med Klin* 86: 526-534
149. Werdan K, Schmidt H, Ebel H, Zorn-Pauly K, Koidl B, Hoke RS, Heinroth K, Müller-Werdan U (2009) Impaired regulation of cardiac function in sepsis, SIRS and MODS. *Can J Physiol Pharmacol* 87: 266-274
150. Wetsch WA, Lahm T, Hinkelbein J, Happel CM, Padosch SA (2011) Herzinsuffizienz. Das akute Rechtsherzversagen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 46: 718-725
151. Wieseler S (2012) Immunhistochemische Untersuchungen zum morphologischen Nachweis eines Rechtsherzversagen bei pulmonalen Fettembolien. Dissertation. Medizinische Fakultät der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster
152. Zhang Y, Zhou X, Krepinsky JC, Wang C, Segbo J, Zheng F (2006) Association study between fibronectin and coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med* 44: 37-42
153. Ziegler A (2007) Ignaz Semmelweis. *Pharmazeutische Zeitung online*. <http://pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=2730> (Stand 06.06.13)
154. Zwissler B (2000) Das akute Rechtsherzversagen. *Anaesthesist* 49: 788-808

Lebenslauf

Danksagung

Ich danke allen Menschen, die mich im Verlauf der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Im Besonderen danke ich Prof. Dr. med. Schmeling.