

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Ehem. Vorstand: Prof. Dr. med. W. Eisenmenger

Komm. Vorstand: Prof. Dr. med. M. Graw

Pulmonale Synzytiotrophoblastembolie: ein physiologisches Phänomen?

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt
von
Julia Franzen
aus
Willich
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Eisenmenger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernhard Heindl
Priv. Doz. Dr. Uwe Hasbargen
Prof. Dr. Dr. Andreas Nerlich

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. I. Sinicina

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2010

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| I Einleitung..... | 1 |
| I.1 Müttersterblichkeit: Definition und Statistik..... | 1 |
| I.2 Pulmonale Embolien als Ursache der Müttersterblichkeit..... | 4 |
| I.3 Entwicklung der Plazenta..... | 6 |
| I.3.a Die Frühentwicklung der Zygote..... | 6 |
| I.3.b Die Implantation..... | 6 |
| I.3.c Die Entstehung der Eihäute..... | 9 |
| I.3.d Die Entwicklung und der Aufbau der Plazenta..... | 9 |
| I.4 Plazentopathien..... | 13 |
| I.5 Trophoblastembolie..... | 15 |
| II Problemstellung..... | 18 |
| III Material und Methode..... | 19 |
| III.1 Gruppeneinteilung..... | 19 |
| III.2 Histologische (immunhistochemische) Untersuchung..... | 20 |
| III.3 Auswertung der Krankenblätter und der Ermittlungsakten..... | 22 |
| III.4 Alkoholbestimmung..... | 23 |
| III.5 Chemisch- toxikologische Untersuchung..... | 24 |
| IV Ergebnisse..... | 26 |
| IV.1 Todesursachenspektrum..... | 26 |
| IV.1.a Kontrollgruppe..... | 26 |
| IV.1.b Untersuchungsgruppe..... | 29 |
| IV.2 Alkoholbestimmung und chemisch- toxikologische Untersuchung..... | 32 |
| IV.2.a Kontrollgruppe..... | 32 |
| IV.2.b Untersuchungsgruppe..... | 34 |
| IV.3 Ergebnisse der histologischen Untersuchung..... | 36 |
| IV.3.a Kontrollgruppe..... | 36 |
| IV.3.b Untersuchungsgruppe..... | 43 |
| V Diskussion..... | 46 |
| VI Zusammenfassung..... | 59 |
| VII Literaturverzeichnis..... | 62 |
| VIII Lebenslauf..... | 71 |
| IX Danksagung..... | 72 |

I Einleitung

I.1 Müttersterblichkeit: Definition und Statistik

Unter dem Begriff der Müttersterblichkeit ("pregnancy related death") wird nach WHO-Empfehlungen der Tod jeder Frau während der Schwangerschaft oder innerhalb von 42 Tagen nach Beendigung derselben subsumiert. Dabei bleiben Dauer oder Sitz der Schwangerschaft unberücksichtigt, sodass u. a. auch abortbedingte Sterbefälle inbegriffen sind.

Die Berechnung der Todesfälle wird auf 100.000 Lebendgeborene bezogen.

Müttersterbefälle werden in gestationsbedingte und nicht gestationsbedingte Todesfälle unterteilt. Bei gestationsbedingter Müttersterblichkeit unterscheidet man wiederum direkte und indirekte Müttersterbefälle.

Direkte Müttersterbefälle (ICD 10 O00-O95) sind solche, die auftreten als Folge von Komplikationen der Gestation (Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett), als Folge von Eingriffen, Unterlassungen, unsachgemäßer Behandlung oder als Folge einer Kausalkette, die von einem dieser Zustände ausgeht.

Bei indirekten Müttersterbefällen (ICD 10, O98-O99) handelt es sich um solche, die sich aus einer vorher bestehenden Krankheit ergeben, oder Sterbefälle aufgrund einer Krankheit, die sich während der Gestationsperiode entwickelt hat, nicht auf direkt gestationsbedingte Ursachen zurückgeht, aber durch physiologische Auswirkungen von Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett verschlechtert wurde.

Von nicht gestationsbedingten Todesfällen spricht man bei äußerer Gewalteinwirkung (Unfall, Mord), Suizid, Drogen-/ Alkoholintoxikation, Malignom u.a. als Todesursache.

Im Hinblick auf die Tatsache, dass das 42-Tage-Limit einen eher arbiträren Charakter trägt und dass die moderne Intensivmedizin den Todeseintritt erheblich hinauszögern kann, wurde im ICD-10 die neue Kategorie "late maternal death" eingeführt. So werden direkte oder indirekte gestationsbedingte Todesfälle nach dem 42. Tag bis zum Ablauf eines Jahres nach Geburt als "späte Müttersterbefälle" bezeichnet.

Die Differenzierung zwischen "gestationsbedingt" und "gestationsunabhängig" kann gelegentlich Schwierigkeiten bereiten, wie beispielsweise bei einem Suizid.

Wird ein Suizid im ersten Schwangerschaftstrimester verübt, wird eine Assoziation mit der Schwangerschaft üblicherweise nicht angenommen. Bei einem Suizid in den ersten Wochen nach der Geburt ist man dagegen geneigt, von einer Handlung im Rahmen einer sog. Wochenbettdepression auszugehen, und somit von einem gestationsbedingten Todesfall.

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts bis heute ist in den Industrieländern eine kontinuierliche Reduktion der Müttersterblichkeit von 300–500 Todesfällen/100.000 Lebendgeburten auf ca. 5–10/100.000 zu beobachten (Rühl, 2006; Deneux-Tharaux et al., 2005). Ist 1970 noch eine von 1.930 Müttern bei der Entbindung gestorben, starb bis zum Jahr 2000 bei einer Entbindung auf natürlichem Weg nur noch eine von 58.000 Müttern. Bei einem Kaiserschnitt sank die Müttersterblichkeit in den Jahren 1983 bis 2000 kontinuierlich von 1 von 4350 Müttern auf 1 von 25.000 Müttern. Im Jahre 2005 betrug die Frequenz der Müttersterblichkeit in Deutschland 4,1 Todesfälle, in Bayern 7,7 Todesfälle pro 100.000 Lebendgeborene (Welsch, 2007).

Die Reduktion der Müttersterblichkeit ist besonders auf die Einführung und fortwährende Aktualisierung von Vorsorgeprogrammen und Mutterschutzrichtlinien zurückzuführen.

Als Ursachen für die Müttersterblichkeit stehen in der weltweiten Statistik seit Jahren Infektionen (25%), Spätgestosen (15 bis 20%) und Blutungen (10 bis 20%) im Vordergrund (Cohen, 2006). Als weitere Ursachen maternaler Todesfälle sind

Thrombosen und Embolien (10%), Uterusrupturen (5 bis 10%) und anästhesiebedingte Todesfälle (ca. 15%) zu nennen.

In den Industrieländern stehen ursächlich thrombembolische Ereignisse, Hämorrhagien, hypertensive Erkrankungen und Infektionen im Vordergrund (Chen et al., 1997; Welsch, 1997; Welsch, 2004; WHO, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision).

Unter embolischen Ereignissen werden am häufigsten Lungenthrombembolien und Fruchtwasserembolien genannt (Kaptanoglu et al., 1999).

I.2 Pulmonale Embolien als Ursache der Müttersterblichkeit

Im Rahmen einer Schwangerschaft gelangen fetale Zellen zwangsläufig in die mütterliche Zirkulation. So sind beispielsweise kernhaltige fetale Erythrozyten schon in der 5. Schwangerschaftswoche post gestationem im peripheren mütterlichen Kreislauf nachweisbar und erlauben auf diese Weise eine pränatale genetische Diagnostik (Müller et al., 1990; Gänshirt et al., 1994; Holzgreve et al., 1995).

Erst kürzlich wurde gezeigt, dass einige fetale Zellen mit Stammzellcharakter mehrere Dekaden postpartal in den maternalen Organen festgestellt werden können (Bianchi et al., 1996; O'Donoghue et al., 2004, Khosrotehrani et al., 2004).

Im Vergleich zu Frauen mit einer normal verlaufenden Schwangerschaft wurden in der Blutzirkulation präeklampsischer Frauen jedoch 5-fache Mengen an zellfreier fetaler DNA nachgewiesen (Holzgreve et al., 1998).

Im Hinblick auf den anatomischen Aufbau der Plazenta ist auch der Transfer anderer fetaler Zellen, beispielsweise Trophoblasten, aber auch unter bestimmten Umständen der mütterlichen Plazentabestandteile wie Deziduazellen denkbar (Yamamoto et al., 1989; Cockell et al., 1997; Horn und Vogel, 2004). Richani et al. bestimmten das Verhältnis zwischen dem Synzytiotrophoblast als fetalem Anteil und den Endothelzellen der Basalplatte als mütterlichem Anteil und fanden ein Verhältnis von 37,7% zu 46,5 % (Richani et al. 2006). Atwood und Park führten jedoch aus, dass der Zeitraum, in dem eine Trophoblastembolie möglich ist, sehr kurz ist (Atwood und Park, 1960).

Berücksichtigt man die Größe der trophoblastären Zellen, ist eine ungehinderte Passage der intakten Zellen durch die Lunge nicht anzunehmen. So wurden trophoblastäre Zellen nur im lokalen Blutabflussgebiet vom Uterus, jedoch nicht in der peripheren Blutzirkulation nachgewiesen (Douglas et al. 1959; Wagner et al., 1964; Wagner, 1967). Eine „totale Filterwirkung der Lungen“ wurde ferner im Tierexperiment durch Tedeshi und Toy (Tedeshi und Toy, 1963) bestätigt.

Der Zeitpunkt für das Auftreten einer Deziduazellembolie im Hinblick auf die Geburtsphase ist nicht bekannt. Eine Embolie mit Deziduazellen ist als eine letale Komplikation der Peripartalperiode auch extrem selten.

Sehr selten kann es zum Transport von ganzen Plazentarzotten in die mütterliche Zirkulation kommen (Kingston et al., 2003).

Nur wenige Fälle einer Plazentazellembolie wurden, teilweise inkomplett, veröffentlicht (Lattes et al., 1956; Wright und Heard, 1976; Chen et al., 1997).

Von extrem seltenen Plazentazellembolien wurde, zumindest in Bayern, zwischen 1983 und 2000 nicht berichtet (Welsch, 1997).

Zum besseren Verständnis der Vorgänge bei einer Throphoblastembolie wird zunächst ausführlich auf die normale Plazentaentwicklung und anschließend auf die im Hinblick auf die gegenständliche Studie relevanten Abschnitte der Plazentapathologie eingegangen.

I.3 Entwicklung der Plazenta

I.3.a Die Frühentwicklung der Zygote

Die Zygote proliferiert während ihrer Wanderung durch die Tube zu 2 Blastomeren, die sich wiederum teilen. Nach 3 Tagen erreicht sie das Stadium der Morula, eine Kugel aus ca. 32 Zellen, und sie tritt in das Uteruslumen ein. Am 4. Tag kommt es zu einer Flüssigkeitseinlagerung und es entsteht die Blastozyste. Sie ist eine Höhle, in der man 2 abgrenzbare Zellhaufen erkennen kann: zum einen den Embryoblasten, der zentral gelegen ist und sich später zum Embryonalkörper weiterentwickelt. Zum anderen den Trophoblasten, die äußere Zellmasse, die später die Plazenta und das Chorion bildet. Der Trophoblast liegt ringförmig um die Blastozystenöhle herum.

I.3.b Die Implantation

Am 5. und 6. Tag post conceptionem (p.c.) kommt es zu einer breitflächigen Verklebung zwischen dem Trophoblastenteil der Blastozyste am embryonalen Pol und dem Endometrium. Die bevorzugte Lokalisation dafür ist der obere Anteil der Uterushinterwand.

Der Trophoblast bildet nun 2 Zellschichten: den inneren Zytotrophoblast, der die Blastozyste mit seinen wenigen Zellschichten umgibt, und den äußeren Synzytiotrophoblasten, der Ursprung der späteren Zotten und des Lakunensystems für den maternofetalen Stoffaustausch ist. Der Zytotrophoblast hat Zellmembranen, wohingegen der Synzytiotrophoblast eine vielkernige Protoplasmamasse ist. Die Zellen des Zytotrophoblasten sind teilungsaktiv und die Proliferationsprodukte wandern zum Synzytiotrophoblasten und verschmelzen dort.

Am 7. bis 12. Tag p.c. ermöglichen es enzymatische Prozesse dem Trophoblasten, in das prägravid aufgelockerte Endometrium einzuwachsen. Genauer gesagt in die Dezidua, umgewandeltes sekretorisches Endometrium. Die Dezidua hat die Funktion der Einlagerung und Speicherung von Energieträgern, wie Glykogen und Lipiden.

Sie besteht aus 3 Schichten:

1. Der Dezidua basalis: Sie liegt am Boden der Implantationsstelle zwischen der Keimanlage und Myometrium. Die späteren Zotten dringen hier physiologischerweise nicht ein.
2. Der Dezidua capsularis: Sie überzieht den Keim Richtung Uteruscavum.
3. Der Dezidua parietalis: Sie ist die trophoblastfreie wandständige Auskleidung des Uteruscavum.

Die Blastozyste sinkt nun langsam in eine Grube, die durch Zotteninvasion entstanden ist. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft wölbt sich die Dezidua capsularis immer weiter vor und nähert sich der Dezidua parietalis soweit, bis sie im weiteren Verlauf des 3. Schwangerschaftsmonats verschmelzen und das Uteruscavum verschließen. Durch proteolytischen Abbau zerfallen Deziduazellen in der Nähe des Synzytiotrophoblasten und liefern somit Nährstoffe für die Keimanlage. Man spricht von histiotropher Ernährung.

Am 9. Tag bilden sich Lakunen im Synzytiotrophoblasten. Diese Lakunen sind nicht sofort mit mütterlichem Blut aus arrodieren Kapillaren des Endometriums gefüllt. Bis zur 10. Schwangerschaftswoche durchströmt eine klare Flüssigkeit die Lakunen, den intervillösen Raum. Sie besteht aus filtriertem Plasma und Uterussekrete. Diese hämatotrophe Ernährung gewährleistet den maternoplazentoembryonalen Stoffaustausch.

Innerhalb des Trophoblasten entsteht am 8. Tag die Fruchtwasserhöhle, auch Amnionhöhle genannt. Diese ständig wachsende Höhle ist mit Amnion ausgekleidet, einem einschichtigen Plattenepithel. Die Amnionhöhle liegt zwischen dem Embryoblasten und dem Trophoblasten. Ein Haftstiel aus extraembryonalem Mesoderm (EEM), der später die Nabelschnur bildet, verbindet Amnionhöhle und Trophoblast.

Währenddessen differenziert sich der Embryoblast zu 2 Zellschichten, der zweiblättrigen Keimscheibe. Eine Schicht besteht aus Ektoderm: Die äußere Zellschicht, die Ursprung von Nervensystem, Haut und Sinnesorganen ist. Die 2. innere Zellschicht ist der Blastozystenöhle zugewandt und heißt Entoderm. Sie bildet im weiteren Verlauf die inneren Organe.

Der Zytotrophoblast produziert nun Zellen, die die Innenwand der Blastozystenhöhle auskleiden. Diese Schicht nennt man Heuser- Membran. Daraus entsteht der primitive Dottersack, der der Ernährung dient.

Um die Amnionhöhle, die Keimscheibe und den primitiven Dottersack herum bildet sich EEM.

Am 10. Tag p.c. ist die Implantation abgeschlossen. Der Epitheldefekt in der Dezidua, der durch das Einsinken der Blastozyste entstanden ist, wird durch ein Koagel gedeckt. Am 12. Tag p.c. ist auch dieser Defekt geheilt.

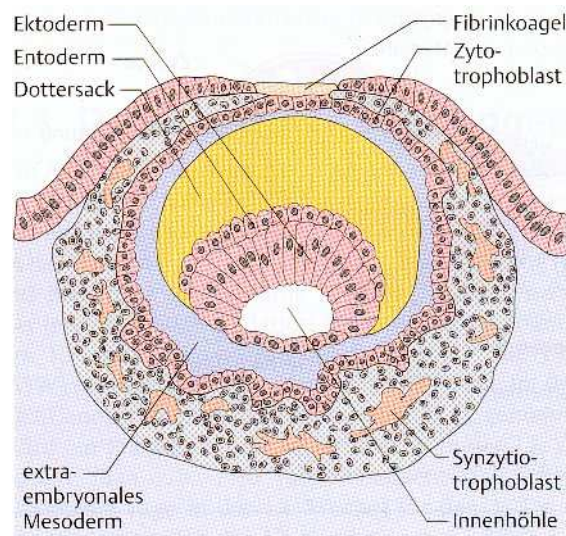


Abb. 1 Amnionhöhle, Keimscheibe und Dottersack (aus: Duale Reihe 2005 „Gynäkologie und Geburtshilfe“ S. 462).

Am 13. Tag p.c. schiebt sich vom embryonalen Mesenchym ausgehend das Mesoderm, als 3. Keimblatt, zwischen Ekto- und Entoderm. Das Mesoderm bildet später Knochen, Muskulatur, Bindegewebe und Gefäßsysteme. Diese nun entstandene plateauförmige Anordnung der Embryonalanlage nennt man deswegen auch Embryonalschild, der über den bereits erwähnten Haftstiel breitbasig mit der Blastozystenwand verbunden ist. Nachdem der Dottersack von Zellen des Entoderms ausgekleidet wurde, spricht man vom sekundären Dottersack. Dieser wird langsam von der ständig wachsenden Amnionhöhle, die nun von Zellen des Ektoderms ausgekleidet ist, verdrängt.

Zu diesem Zeitpunkt wird eine 3. Höhle, die Chorionhöhle, sichtbar. Man spricht auch vom Exozölo. Das Chorion, die Wand der Chorionhöhle, besteht aus Trophoblastzellen und innen anliegendem EEM.

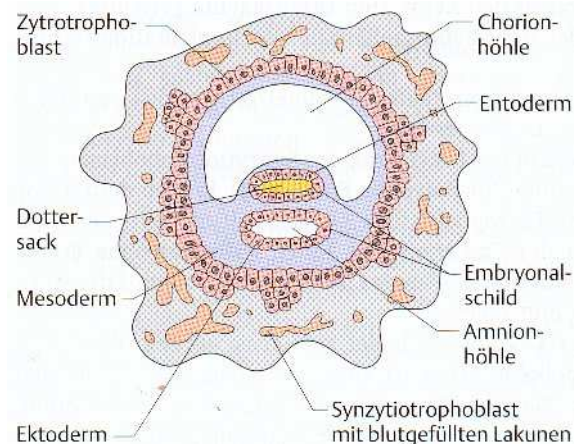


Abb. 2 Entwicklung des Mesoderms (aus: Duale Reihe 2005 „Gynäkologie und Geburtshilfe“ S. 462).

I.3.c Die Entstehung der Eihäute

Nachdem sich das Amnion über den Embryo gelegt hat, nähert es sich durch zunehmende Fruchtwasserbildung dem Chorion. Dies geschieht unter Verdrängung des Exozöloms. Durch die Verklebung der beiden entsteht eine doppelte Eihautschicht, die die mit Fruchtwasser gefüllte Amnionhöhle wandständig umgibt.

I.3.d Die Entwicklung und der Aufbau der Plazenta

Am 9. Tag weist der Synzytiotrophoblast immer mehr Lakunen auf, er ist aufgelockert. Die mütterlichen Kapillargefäße im Bereich der Implantation sind gestaut und erweitert. Sie bilden die sogenannten Sinusoide. Es verbleiben Trabekel im Lakunensystem. Maternales Blut füllt die Trophoblastenlakunen, nachdem der

Synzytiotrophoblast durch weiteres Einwachsen endometriale Kapillaren arrodirt hat.

Am 13. Tag p.c. proliferieren Zellen des Zytotrophoblasten zu Chorionzotten, den Primärzotten. Sie enden frei in den von mütterlichem Blut umströmten Lakunen.

Am 15. Tag p.c. dringt Mesenchym in die Zotten vor. Man spricht von Sekundärzotten.

Ab dem 19. Tag p.c. differenziert sich das Zottenmesoblast zu Bindegewebe und Blutgefäßen. Die Tertiärzotten sind entstanden. Ihre Reifung dauert bis zum Ende der Schwangerschaft. Nun passieren Gase, Nahrungsstoffe und Abfallprodukte 4 Schichten: Das Kapillarendothel der Zotten, lockeres Bindegewebe, den Zytotrophoblasten und den Synzytiotrophoblasten. Diese 4 Schichten stellen die Plazentaschranke dar.

Am 21. Tag p.c. beginnt die embryonale Blutzirkulation. Um den steigenden Bedürfnissen des Feten gerecht zu werden, wird die maternofetale Austauschfläche vergrößert und die Diffusionsstrecke verkürzt.

Das Chorion umhüllt die gesamte Keimanlage und besitzt überall Zotten. Diese mit Zotten besetzte Kugel nennt man Chorion villosum.

Ab der 8. Woche allerdings kommt es zu einer partiellen Zottenreduktion. An der Dezidua capsularis bilden sich die Zotten zurück. Das Chorion laeve ist entstanden. Im Gegensatz dazu kommt es an der Dezidua basalis auf Grund günstigerer Versorgungsbedingungen zu verstärktem Wachstum. Es bildet sich im Bereich der Nidationsstelle das Chorion frondosum, der fetale Anteil der Plazenta. Den maternalen Anteil stellt die Dezidua basalis.

Zwischen Chorion frondosum und der Dezidua basalis liegt der blutgefüllte, intervillöse Raum. Von der Choriondeckplatte, die aus Zytotrophoblast und Synzytiotrophoblast besteht, gehen Stammzotten aus. Diese entwickeln Verästelungen, die Zottenbäume. Es entstehen im weiteren Verlauf immer mehr Zotten mit kleiner werdender Oberfläche der einzelnen Zotten. Das Zottenstroma wird verdrängt zugunsten der steigenden Anzahl und des Lumens der intravillösen Gefäße. Diese rücken damit immer näher an die Zottenwand. So wird die Diffusionsstrecke weiter verkürzt.

Von der Dezidualplatte, gebildet aus Devidua basalis und Synzytiotrophoblast, bilden sich Septen, die die Plazenta in 10 bis 38 Läppchen, sogenannte Kotyledonen, aufteilen. Pro Kotyledon finden sich 2 oder mehr Zottenbume. Die Septen trennen die Läppchen nicht vollständig bis zur Chorionplatte voneinander. Sie stehen alle miteinander in Verbindung.

Zur Stabilisierung des Plazentagerustes dienen neben den Septen auch Haftzottenstamme, die von der Chorionplatte ausgehen und an der Devidua basalis Halt finden.

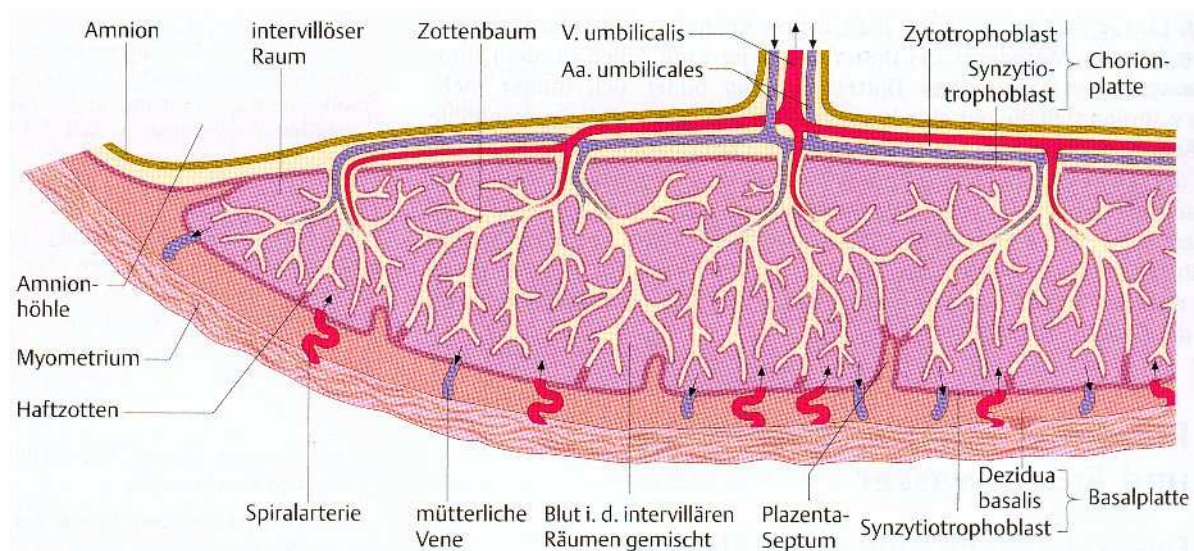


Abb. 3 Aufbau einer reifen Plazenta mit Kotyledonen (aus: Duale Reihe, 2005 „Gynäkologie und Geburtshilfe“ S. 464).

In der 14. Woche ist die strukturelle Entwicklung der Plazenta abgeschlossen. Im 5. Monat erreicht sie eine maximale Dicke von 2- 4 cm. Das Flächenwachstum erreicht bis zur 20. Schwangerschaftswoche 10 cm, am Ende der Geburt sogar 20 cm. Ihr Gewicht liegt bei Geburt bei ca. 500 g und korreliert signifikant mit dem Gewicht des Kindes.

Die fetale Seite der Plazenta ist durch den spiegelnden Amnionuberzug mit sich darunter verzweigenden Nabelschnurgefaen zu erkennen. Die mütterliche Seite der Plazenta ist durch Furchen charakterisiert, die ihren Ursprung in den Septen

zwischen den Kotyledonen haben. Die Plazenta ist nach regelrechter Ablösung von einer dünnen Schicht der Dezidua bedeckt.

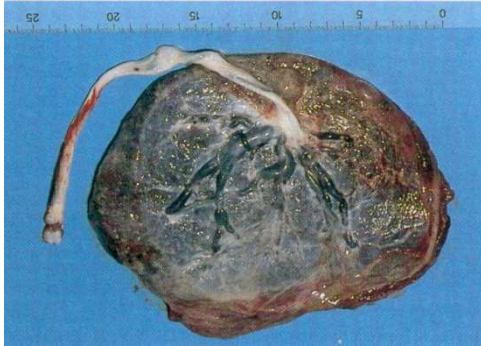


Abb. 4 Fetale Seite der Plazenta.

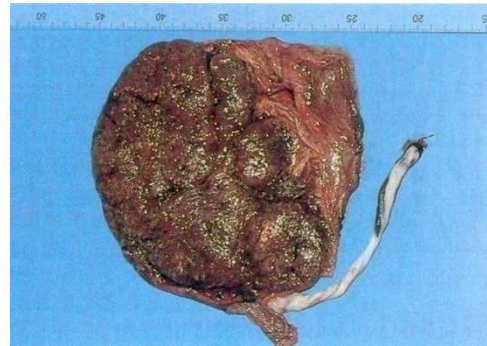


Abb. 5 Maternale Seite der Plazenta.

Die Entstehung des Trophoblasten geht, wie oben ausgeführt, derjenigen der Zotten voraus. Es lässt sich somit ein prävillöser Trophoblast vom (späteren) villösen, bzw. extravillösen Trophoblasten unterscheiden. Neben den seit langem bekannten mononukleären Zellen des Zytotrophoblasten und den terminal differenzierten und somit nicht mehr proliferationsaktiven mehrkernigen Zellen des Synzytiotrophoblasten lassen sich konventionell-histologisch, vor allem aber mittels Immunhistologie, die Zellen des intermediären Trophoblasten nachweisen. Die Leitmarker sind dabei die plazentare alkalische Phosphatase (PIAP) für den Zytotrophoblasten, humanes Chorion- Gonadotropin (HCG) hauptsächlich für den Synzytiotrophoblasten und humanes Plazenta- Laktogen (hPL) vornehmlich für den intermediären Trophoblasten. Die relative Expressionsstärke verändert sich im Verlauf der Schwangerschaft in beiden letztgenannten Zelltypen: liegen im ersten Trimenon im Synzytiotrophoblasten hohe HCG- und hPL-Spiegel vor, so zeigt sich bis zum dritten Trimenon eine kontinuierliche Inversion dieses Expressionsmusters. Der intermediäre Trophoblast verliert gleichfalls seine initial ohnehin nur geringe HCG-Expression über diesen Zeitraum fast vollständig, während die hPL-Expression ansteigt und schon im zweiten Trimenon höchste Spiegel erreicht (Silverberg und Kurman, 1991). Gemeinsam ist allen Trophoblast- Zelltypen die Expression von Zytokeratin.

I.4 Plazentopathien

Krankhafte Veränderungen der Plazenta und ihrer Anhänge können als Plazentopathien bezeichnet werden (Vogel, 1981). Weitaus geläufiger ist jedoch der synonym verwendete Begriff "Plazentapathologie".

Man unterscheidet:

1. Entwicklungsstörungen/ Implantationsstörungen
2. Reifungsstörungen
3. Durchblutungsstörungen
4. Entzündungen
5. Tumore

Im Folgenden wird auf die Plazentaimplantationsstörungen detaillierter eingegangen.

Implantationsstörungen:

1. Plazentasitz am falschen Ort
 - 1.a Tiefsitzende Plazenta: Sitz im unteren Uterinsegment, innerer Muttermund frei.
 - 1.b Placenta praevia: innerer Muttermund partiell oder vollständig verlegt.
2. Plazenta mit überstarker Implantationstiefe (s. Abbildung 6)
 - 2.a Placenta accreta: Zotten liegen dem Myometrium an.
 - 2.b Placenta increta: Zotten liegen im Myometrium.
 - 2.c Placenta percreta: Zotten reichen durch das Myometrium bis zur Serosa, ggf. mit Infiltration umgebender Organe wie z. B. Harnblase.

Als prädisponierende Faktoren der Implantationsstörungen gelten:

- Hohe Parität,
- Curettage,
- Kaiserschnitt mit hohem Sitz,

- Entzündungen und
- Placenta praevia.

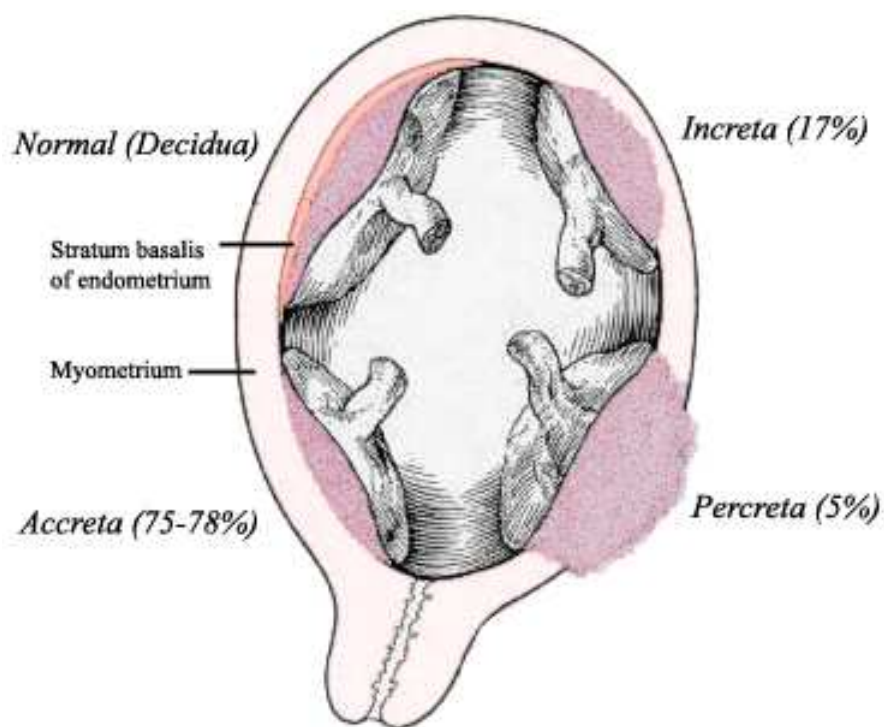


Abb. 6 Die Häufigkeitsverteilung der Placenta accreta, increta und percreta (Sci-Tech. Dictionary).

I.5 Trophoblastembolie

Die pulmonalen Trophoblastembolien (PTE) wurden erstmalig 1893 durch G. Schmorl beschrieben (Schmorl, 1893; Lapaire et al., 2007). Er untersuchte 17 an Eklampsie, d.h. intra partum oder unmittelbar postpartal, verstorbene Frauen, sowie 4 nicht-eklamptische Todesfälle. Dabei stellte er fest, dass bei 14 von 17 eklamptischen Frauen trophoblastäre Zellen in der pulmonalen Zirkulation nachweisbar waren, während Frauen ohne Eklampsie keinerlei Auffälligkeiten in der arteriellen Lungenstrombahn aufwiesen. Er schrieb: "... ich bin in den arteriellen Gefäßen und den Kapillaren der Lungen Eklamptischer ... anderen, höchst eigentümlichen Zellformen begegnet" (Schmorl, 1893). Die von G. Schmorl beschriebenen Zellen lagen teils locker im Kapillarlumen derart, dass ihre Konturen durch einen schmalen, mitunter von roten Blutkörperchen ausgefüllten Spalt sich scharf von der Kapillarwand abgrenzten; teils waren sie aber derart fest in das Kapillarlumen eingeklemt, dass dasselbe, da die Konturen der Zelle nicht mehr deutlich erkannt werden konnten, durch einen Haufen von Kernen verstopft erschien. Die Zellen zeigten verschiedene Formen; teils waren sie rund, teils oval, teils stark in die Länge gezogen, nicht selten über eine Fläche gebogen, so dass sie im optischen Querschnitt konvex-konkav erschienen (Abb. 7). Auch enthielten die Zellen 6-15 Kerne. Als Quelle für die "höchst eigentümlichen Zellen" wurden von G. Schmorl Knochenmark und/ oder Uterus verdächtigt, da nur in diesen Organen ähnliche Zellformen vorkommen. Knochenmark wurde von ihm ausgeschlossen, da dort die für das Gelangen der riesigen Zellen in die Blutbahn erforderlichen „Gefäßrupturen“ fehlten. Demnach blieben nur noch Dezidua- oder Plazentazellen übrig. Deziduazellen wurden von Schmorl nahezu ausgeschlossen, da diese extravaskulär liegen, wenngleich er das Gelangen von Deziduazellen in den Kreislauf unter bestimmten Bedingungen für denkbar hielt. Als Hauptquelle betrachtete er jedoch die von A. Kölliker als Epithelknospen bezeichneten, den Plazentarzotten aufsitzenden, vielkernigen Zellen (Kölliker, 1867). Da er bei 4 nicht-eklamptischen Frauen, die unmittelbar nach Wehen verstorben waren, keine trophoblastären Zellen in der Lunge feststellte, postulierte G. Schmorl, dass- falls es zu einer Aussaat von trophoblastären Zellen in die pulmonale Zirkulation kommt- es sich nicht um

relevante Zellzahlen handeln könne. Aufgrund seiner Untersuchungsergebnisse ging G. Schmorl davon aus, dass die PTE eklampsiespezifisch sei. Megakaryozyten wurden von G. Schmorl nicht als eine mögliche Quelle von, bzw. Erklärung für mehrkernige Riesenzellen in der Blutbahn diskutiert.

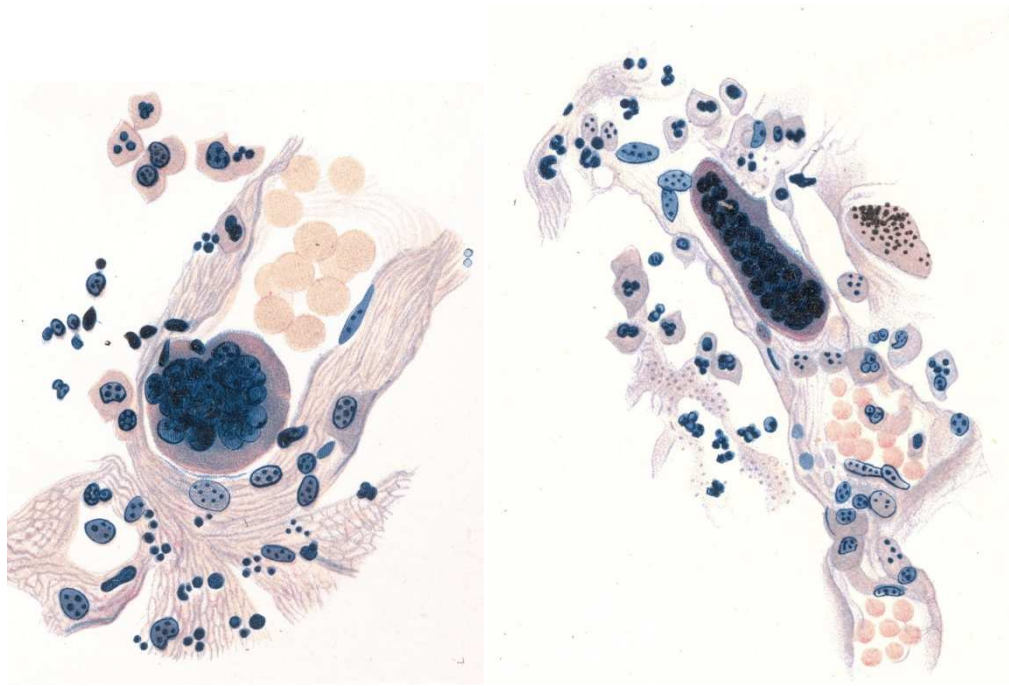


Abb. 7 Schmorl'sche Reproduktion mehrkerniger Zellen in der arteriellen Strombahn der Lunge bei an Eklampsie verstorbenen Frauen (aus "Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Puerperaleklampsie", G. Schmorl, 1893).

Nur wenige Jahre später (1905) musste G. Schmorl jedoch selbst zugeben, dass Synzytiotrophoblastzellen auch in der Lunge nicht-eklamptischer Frauen nachgewiesen werden können. Wenngleich die Synzytiotrophoblastembolie von G. Schmorl zunächst der Eklampsie zugeschrieben wurde, ging er zu einem späteren Zeitpunkt davon aus, dass es sich möglicherweise um ein physiologisches Phänomen handle, wobei die Menge der trophoblastären Zellen in der Zirkulation ausschlaggebend sei.

Die inzwischen 112 Jahre alte Studie von Georg Schmorl über Eklampsie und die Rolle der Plazenta wurde in den letzten Jahren untermauert durch den Nachweis fünffach erhöhter zellfreier DNA-Menge in der Blutzirkulation von Schwangeren mit Präeklampsie im Vergleich zu Frauen mit einem komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf. In der forensischen Literatur existieren nur einzelne Berichte über letale trophoblastäre Lungenembolien (Habek et al., 2005; Delmis et al., 2000; u.a.).

II Problemstellung

Der Nachweis von trophoblastären Zellen in der pulmonalen Zirkulation und vor allem die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Megakaryozyten und den Fragmenten von trophoblastären Zellen scheinen in der konventionellen Histologie nicht unproblematisch zu sein. Die letzte große Studie im Hinblick auf trophoblastäre Zellen in der arteriellen Lungenzirkulation wurde vor 45 Jahren von Atwood und Park durchgeführt, wobei die Autoren der Studie über keine Schwierigkeiten in der Zuordnung von Zellen berichteten. Auch wurde in dieser sehr umfangreichen Studie auf einen möglichen Zusammenhang mit pathologischen Plazentaveränderungen nach unserem Dafürhalten nicht ausreichend eingegangen.

Anhand der im Institut für Rechtsmedizin der Universität München durchgeführten Autopsien untersuchten wir:

1. Das Todesursachenspektrum bei den Todesfällen während der Schwangerschaft und postpartal,
2. Die Häufigkeit der Trophoblastembolien unter Verwendung von immunhistochemischen Methoden,
3. Den Zusammenhang zwischen einer pulmonalen Throphoblastembolie und der Plazentapathologie.

III Material und Methode

III.1 Gruppeneinteilung

Angesichts der niedrigen Müttersterblichkeit und einer sehr niedrigen, weiterhin sinkenden Sektionszahl in der klinischen Prosektur stellen die Sektionen im Institut für Rechtsmedizin der Universität München eine heutzutage den anderen Einrichtungen wohl kaum zur Verfügung stehende Datenquelle dar.

Für die Studie wurden die von 1996 bis 2007 gerichtsmedizinisch untersuchten Todesfälle von Frauen während einer Schwangerschaft, postpartal sowie nach Manipulationen am Uterus, beispielsweise im Rahmen eines Schwangerschaftsabbruchs, herangezogen. Frühere Fälle wurden in die Auswertung nicht miteinbezogen, da für eine zwingend erforderliche histologische Untersuchung weder Schnittpräparate noch Gewebsblöcke zur Verfügung standen.

Die insgesamt 52 Fälle wurden in die Kontrollgruppe (n=20) und in die eigentliche Untersuchungsgruppe (n=32) eingeteilt. In die Kontrollgruppe durften nur Frauen ohne kurz zurück liegende Manipulationen am schwangeren Uterus, vordiagnostizierte Plazentapathologie und Geburt aufgenommen werden. Frauen in der postpartalen Phase, bzw. Frauen, bei denen eine Manipulation am Uterus stattfand (Schwangerschaftsabbruch, operativer Eingriff, kardiopulmonale Reanimation), bildeten die Untersuchungsgruppe. Nur ein potenzieller Fall von "late maternal death" (Tod 2 1/2 Monate nach der Geburt) wurde der Untersuchungsgruppe zugeteilt.

III.2 Histologische (immunhistochemische) Untersuchung

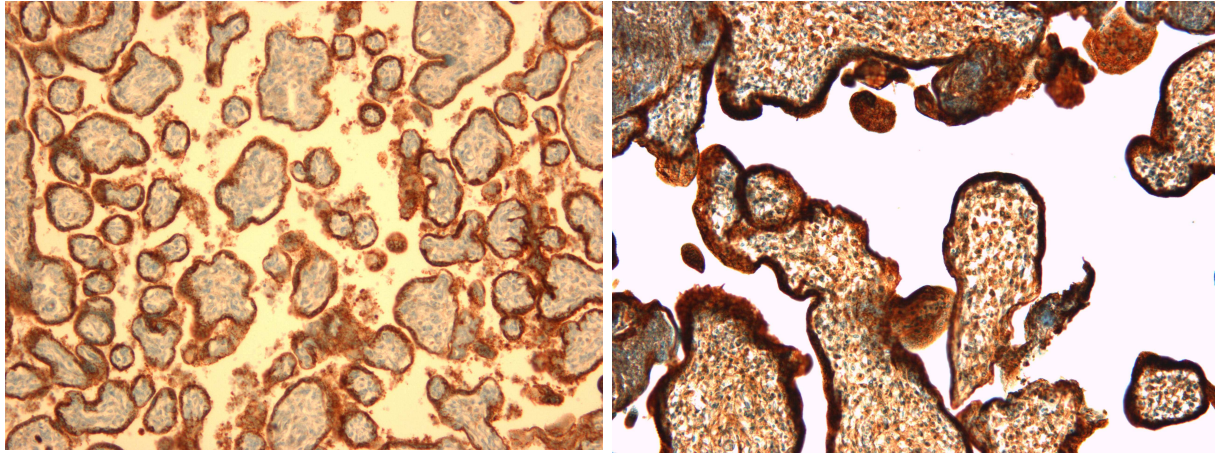
Von dem im Rahmen der Leichenöffnung gewonnenen Gewebematerial wurden nach Härtung in Formalin kleine Gewebstückchen zugeschnitten und nach gründlicher Entwässerung in Paraffin eingebettet, wobei möglichst viele Schnitte von der Lunge angefertigt wurden. Nach Anfertigung von Dünnschnittpräparaten erfolgten die Anfärbung mittels Hämatoxylin-Eosin, Elastica van Gieson, PAS (Periodic acid-Schiff stain) sowie Durchführung einer Eisenreaktion.

Die immunhistochemischen Untersuchungen an Uterus, Plazenta und Lungen erfolgten an den 5 µm dicken entparaffinierten Schnitten nach PAP- Methode, ein indirektes immunhistochemisches Nachweisverfahren (Boenisch, 2003; Hsu et al., 1981; Faulk et al., 1983).

Die Visualisierung erfolgte mittels Diaminobenzidin (DAB), DAB-Chromogen, welches lichtmikroskopisch an den Stellen einer stattgefundenen Antigen-Antikörperbindung als braunes Präzipitat sichtbar wird (Boenisch, 2003).

Zur immunhistochemischen Darstellung von Synzytiotrophoblastzellen wurden hCG (Fa. DAKO) und, zur besseren Eingrenzung der Zelllokalisierung, auch Tenascin angewandt (Silverberg und Kurman, 1991; Mackie et al., 1992). Es wurden Standardverdünnungen verwendet. Als Kontrolle diente eine unauffällige Plazenta (Abb. 8).

Die Anzahl der untersuchten Lungenareale variierte von Fall zu Fall zum Teil erheblich und betrug zwischen 4 und 21. Insgesamt gelangten 150 Lungenschnitte zur Untersuchung. Darüber hinaus wurden in jedem Fall das Hirn (jeweils Groß-, Kleinhirn und Brücke), Leber, Milz, Herz, Nieren und gelegentlich Pankreas untersucht. In Einzelfällen wurden für die Auswertung auswärts erhobene Befunde an Plazenta und Uterus, beispielsweise nach einer dem Tode vorausgegangenen Uterusexstirpation, herangezogen.



a.

b.

Abb. 8 Regelrechte Plazenta, die eine intensive Anfärbung der Syncytiotrophoblasten durch hCG zeigt: **a.** 40x, **b.** 100x.

III.3 Auswertung der Krankenblätter und der Ermittlungsakten

Zusätzlich wurden die vorliegenden Krankenblattunterlagen und polizeilichen Ermittlungsakten ausgewertet, sofern im Rahmen einer vorausgegangenen Begutachtung noch nicht erfolgt. Die penible Auswertung der Akten diente der Ermittlung der Todesursache in den Todesfällen, die nicht im Rahmen einer Autopsie zu klären waren. Meist handelte es sich um Fälle eines postpartalen Blutungsschocks. Nach einer Massivtransfusion von Erythrozytenkonzentraten waren die für einen erheblichen Blutverlust typischen Befunde zum Zeitpunkt der Autopsie nicht mehr nachweisbar.

Auch bei letalen Anästhesiezwischenfällen konnte die Todesursache erst nach einer Auswertung der Krankenblattunterlagen identifiziert werden.

Das Studium der Krankenblattunterlagen war ferner bei Schwangerschaftskomplikationen, die im Rahmen einer Obduktion nicht erkennbar waren, da sie kein morphologisches Korrelat besitzen, unverzichtbar. So konnte bei einer Schwangeren eine während der Schwangerschaft aufgetretene arterielle Hypertonie mit Spitzenwerten von 240 mmHg systolisch als Ursache einer letztendlich letalen intrazerebralen Massenblutung angesehen werden.

III.4 Alkoholbestimmung

Die Alkoholbestimmung erfolgte je nach asserviertem Material mit 2 Methoden unter Einhaltung von forensischen Anforderungen: zum einen mit der Alkoholdehydrogenase (ADH) - Methode, zum anderen gaschromatographisch-massenspektrometrisch. Mit jeder Methode wurden jeweils 2 Werte erhoben und anschließend ein Mittelwert aus 4 Einzelmessungen gebildet. Standen aufgrund der Autolyse keine Körperflüssigkeiten mehr zur Verfügung, erfolgte die Bestimmung im Skelettmuskel.

III.5 Chemisch- toxikologische Untersuchung

Die asservierten Blut- und Urinproben wurden in erster Linie auf das Vorhandensein von zentralwirksamen Substanzen analysiert.

War eine Asservierung von Blut und/ oder Urin nicht möglich, wurden der Lungenpresssaft bzw. der Liquor untersucht.

1. Oberschenkelvenenblut/ Herzblut:

Proben des Blutes wurden nach Aufarbeitung mit einem immunchemischen Verfahren (Liganden-Assay) auf folgende Arznei- und Suchtstoffgruppen untersucht:

- Benzodiazepine,
- Trizyklische Antidepressiva,
- Methadon,
- Cocain,
- Morphin- Derivate,
- Cannabis- Inhaltsstoffe und
- Amphetamine.

Fanden sich Hinweise für das Vorliegen derartiger Substanzen, wurde die Analyse auf weitere Substanzklassen ausgeweitet.

Proben des Blutes wurden sodann nach Zugabe eines internen Standards und Extraktion hochdruckflüssigkeitschromatographisch mittels registrierenden UV-Detektors mit vollständiger Spektrenaufzeichnung auf das Vorliegen von Arzneistoffen untersucht.

2. Urin:

Proben des Urins wurden nach Aufarbeitung mit einem immunchemischen Verfahren (Liganden-Assay) auf folgende Arznei- und Suchtstoffgruppen untersucht:

- Benzodiazepine,
- Methadon,
- Morphin- Derivate,
- Amphetamine,
- Trizyklische Antidepressiva,
- Cannabis- Inhaltsstoffe,
- Cocain,
- LSD (Lysergsäurediethylamid) und
- Barbiturate.

Falls erforderlich, wurden Proben des Urins nach Extraktion hochdruckflüssigkeitschromatographisch mittels registrierenden UV-Detektors mit vollständiger Spektrenaufzeichnung wieder auf das Vorliegen von Arznei- und Suchtstoffen untersucht.

Zusätzlich wurden in einigen Fällen Urinproben nach Extraktion mit Essigsäureanhydrid derivatisiert und gaschromatographisch-massenspektrometrisch untersucht.

Die im Chromatogramm aufgezeigten Substanzen wurden automatisch einzeln mit einer kommerziellen Spektrenbibliothek verglichen (Pfleger, Maurer, Weber, 1992).

Die CO-Bestimmung erfolgte im Sinusblut (Blutleiter der harten Hirnhaut).

IV Ergebnisse

IV.1 Todesursachenspektrum

IV.1.a Kontrollgruppe

In die Kontrollgruppe (n= 20) wurden sämtliche Todesfälle ungeachtet der Todesart, der Todesursache (natürlich bzw. nicht natürlich, gestations- bzw. nicht gestationsbedingt) und der Schwangerschaftsdauer eingeschlossen, die nicht mit Manipulationen am schwangeren Uterus verbunden waren. Dies bedeutet, dass in diesen Fällen dem Tod keine aktuelle Geburt vorausging. Fälle mit einer durchgeführten kardiopulmonalen Reanimation wurden ebenfalls ausgeschlossen. Als Ausschlußkriterium für die Kontrollgruppe galt ferner eine klinisch vordiagnostizierte Plazentapathologie.

Das mittlere Lebensalter der Frauen betrug 31 Jahre, der Median 32 Jahre.

Im Hinblick auf die Schwangerschaftsdauer bestand eine annähernd gleichmäßige Verteilung, wobei angesichts der relativ kleinen Fallzahl von insgesamt 20 Fällen eine Unterteilung in Schwangerschaftstrimester und nicht in Schwangerschaftsmonate vorgenommen wurde (Tabelle 1).

Die Mehrzahl der Frauen befand sich im II. Schwangerschaftstrimester, gefolgt von Todesfällen im III. Schwangerschaftstrimester.

Tabelle 1 Kontrollgruppe (n= 20): Verteilung der Schwangeren im Hinblick auf die Schwangerschaftsdauer.

| Todesfälle | Schwangerschaftsabschnitt | | |
|------------|---------------------------|---------------|----------------|
| | I. Trimester | II. Trimester | III. Trimester |
| (n) | 5 | 8 | 7 |

Die kardiovaskulären Erkrankungen waren mit 35% für die Mehrzahl der Todesfälle verantwortlich (Tabelle 2). Intoxikation, Tötungsdelikte und Selbsttötungen folgten mit jeweils 15%, wobei im I. Schwangerschaftstrimester 2 Selbstmorde und im II. Schwangerschaftstrimester 1 Selbstmord zu verzeichnen waren.

Eine endgültige Todesursache wurde in einigen Todesfällen erst nach Durchführung einer histologischen, einer chemisch- toxikologischen Untersuchung und/ oder einer Blutalkoholbestimmung (BAK) festgestellt (Tabelle 6).

Nur acht Fälle (40%) waren als sicher gestationsbedingte Todesfälle einzuordnen. Dabei handelte es sich um eine letale Synzytiotrophoblastembolie, eine Hirnmassenblutung, kardiovaskuläre Erkrankungen und Sepsis.

Eine Koronardissektion tritt auch bei nicht schwangeren Frauen und auch Männern auf. Das Studium der Literatur durch Kamineni et al. zeigte, dass von 1952 bis 2002 über 100 weibliche und 54 männliche Patienten mit einer Koronardissektion berichtet wurde, wobei die Anzahl der Patientinnen im Peripartum 41% und der nicht schwangeren oder postpartalen Frauen 59 % betrug (Kamineni et al., 2002). Durch die ICD-10 wird jedoch vorgegeben, eine Koronardissektion als eine indirekte gestationsbedingte Todesursache zu behandeln.

Tabelle 2 Todesursachenspektrum/ Kontrollgruppe (n=20).

| Todesursachen | n | n (%) |
|----------------------------------|---|--------|
| Verkehrsunfall | 2 | 10,0 % |
| Suizid* | 3 | 15,0 % |
| Tötung** | 3 | 15,0 % |
| Intoxikation*** | 3 | 15,0 % |
| Brand/ CO | 1 | 5,0 % |
| Kardiale/ Vaskuläre Ursachen**** | 7 | 35,0 % |
| Multiorganversagen bei Sepsis | 1 | 5,0 % |

Suizid*:

Ertrinken: 1, Intoxikation: 1, Schuss: 1.

Tötung**:

Halsschnitte: 1, Strangulation: 2.

Intoxikation***:Morphin: 1,
Benzodiazepine/Distraneurin/Carbamazepin/
Alkohol: 1,
Opipramol/ Alkohol: 1.Kardiale / Vaskuläre Ursachen****:Koronardissektion: 1, Koronarthrombose: 1,
Hirnbasisaneurysmaruptur: 1,
Hirnmassenblutung/ Hypertonie: 1,
Aortenklappenthrombose: 1,
Rupturiertes Aneurysma der A. lienalis: 1,
Synzytiotrophoblastembolie: 1.

IV.1.b Untersuchungsgruppe

Das mittlere Lebensalter der Frauen in der Untersuchungsgruppe (n=32) betrug 33 Jahre, ebenso der Median. Die Schwangerschaftsdauer wich naturgemäß deutlich von der der Kontrollgruppe ab (Tabelle 3). Die Mehrzahl der Frauen (68,7%) befand sich im III. Schwangerschaftstrimester. Im zweiten Schwangerschaftstrimester gab es nur 2 Todesfälle.

Im I. Schwangerschaftstrimester befanden sich 7 Frauen, wobei in einem Fall eine Eileiterschwangerschaft bestand und in 2 Fällen eine "Missed Abortion", ein verhaltener Abort, vorlag. In 3 Fällen handelte es sich um Frauen, bei denen ein legaler Schwangerschaftsabbruch vorgenommen wurde. Ferner lag 1 Todesfall zwischen dem 42. postpartalen Tag und dem 1. postpartalen Jahr. Der Todesfall wurde jedoch nicht als später Müttersterbefall behandelt, da es sich um einen Suizid handelte.

Tabelle 3 Untersuchungsgruppe (n=32): Verteilung der Frauen im Hinblick auf den Schwangerschaftsabschnitt.

| Schwangerschaftsabschnitt | | | |
|-----------------------------|---------------|----------------|-------------------|
| I. Trimester / Todesursache | II. Trimester | III. Trimester | >42.d p.p. <1Jahr |
| 3 / Schwangerschaftsabbruch | 2 | 22 | 1 |
| 2 / Missed Abortion | 0 | 0 | 0 |
| 1 / Eileiterschwangerschaft | 0 | 0 | 0 |
| 1 / Lungenembolie | 0 | 0 | 0 |

In 26 von 32 Fällen (81 %) handelte es sich um gestationsbedingte Todesfälle bzw. Todesfälle unmittelbar vor oder während der Entbindung. Sechs Todesfälle (18 %) wurden als nicht gestationsbedingt eingestuft. Von 32 Frauen begingen 2 Selbstmord; eine 22- jährige Frau durch Ertrinken 2 1/2 Monate („late maternal death“ >42 Tage p. p. <1 Jahr p. p.), und eine 18- jährige Frau durch Erhängen 6 Tage nach der Geburt (III. Trimester).

Eine im I. Trimester schwangere Frau verstarb an einer Lungenembolie, ohne entbunden zu haben.

In einem anderen Fall (Gerichtsmedizinische Obduktion (GS) 529/06) wurde eine Frau leblos in einer gefüllten Badewanne aufgefunden und unter Reanimationsbedingungen in ein Krankenhaus gebracht, wo sie noch am selben Tag verstarb. Als auslösende Ursachen der reanimationspflichtigen Situation wurde Ertrinken nach Stromeinwirkung gemutmaßt. Der Verdacht auf ein Ertrinken konnte jedoch auch nach der Durchführung sämtlicher zur Verfügungen stehender Untersuchungen und nach einer intensiven Ermittlungsarbeit nicht erhärtet werden. Ein Ertrinken war nach intensivmedizinischen Maßnahmen an der Betroffenen nicht mehr belegbar.

Die ertrinkungstypischen Befunde wie ein sog. Schaumpilz vor dem Mund, ein Emphysema aquosum und ggf. Flüssigkeit in den Atemwegen sind durch Beatmung und Herzdruckmassage meist nicht mehr nachweisbar. Vielmehr bildet sich nach einer längeren Reanimationsdauer ein zum Teil erhebliches Lungenödem aus.

Bei 12 Frauen kam die Entbindung auf vaginalem Wege zustande, wobei hierzu auch ein nicht gestationsbedingter Fall (Suizid 2 1/2 Monate nach der Geburt) gerechnet wurde. Ebenfalls bei 12 Frauen wurde ein Kaiserschnitt, entweder nach erfolglosem Versuch einer vaginalen Entbindung oder primär, durchgeführt (Tabelle 4).

Tabelle 4 Untersuchungsgruppe (n=32): Verteilung der Frauen im Hinblick auf die Entbindung.

SSA: Schwangerschaftsabbruch, ESS: Eileiterschwangerschaft

| Anzahl | Vaginal | Sectio | SSA/ Missed Abortion | ESS | Keine Geburt |
|--------|---------|--------|----------------------|-----|--------------|
| (n) | 12 | 12 | 3/ 2 | 1 | 2 |

Auch in der Untersuchungsgruppe stellten die kardialen/ vaskulären Erkrankungen, wie eine Gefäßruptur/ -dissektion oder Thrombosen, mit insgesamt 12 Todesfällen (37,5 %, Kontrollgruppe 35,0 %) die häufigste Todesursache dar (Tabelle 5). Ferner wurden 9 Fälle des Verblutens (28 %) dokumentiert, die in unmittelbarer Verbindung mit der Schwangerschaft (d.h. nach der Entbindung bzw. im Rahmen einer Eileiterschwangerschaft) standen.

Tabelle 5 Todesursachenspektrum/ Untersuchungsgruppe (n=32).

MOV: Multiorganversagen

| Todesursachen | Anzahl der Frauen | Anzahl der Frauen (%) |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Verbluten | 9 | 28,0 % |
| Kardiale/ Vaskuläre Ursachen* | 12 | 37,5% |
| Suizid** | 2 | 6,2 % |
| Intoxikation (Morphin/ Alkohol) | 1 | 3,1 % |
| Ersticken/ Kunstfehler | 1 | 3,1 % |
| Anaphylaktoide Reaktion | 1 | 3,1 % |
| Sepsis/ MOV | 1 | 3,1 % |
| Luftembolie | 1 | 3,1 % |
| Kindsbettfieber | 1 | 3,1 % |
| Hirnhypoxie | 1 | 3,1 % |
| Fraglich | 1 | 3,1 % |
| Fraglich Stromeinwirkung | 1 | 3,1 % |

Kardiale/ vaskuläre Ursachen*: Koronardissektion: 1, Fruchtwasserembolie: 3,
Koronarthrombose: 1, Aortenruptur: 4,
Lungenembolie: 2, Koronarspasmus (Nadolor): 1.

Suizid**: Erhängen: 1, Ertrinken: 1.

IV.2 Alkoholbestimmung und chemisch- toxikologische Untersuchung

IV.2.a Kontrollgruppe

Die chemisch- toxikologische Untersuchung wurde in 12 von 20 Fällen, die Alkoholbestimmung in 16 von 20 Fällen durchgeführt. Dadurch wurde in 5 Fällen die endgültige Todesursache festgestellt.

In einem Fall handelte es sich um eine Heroinintoxikation (Nachweis von Morphin im Lungenpresssaft) bei einer langjährig drogenabhängigen Frau (Tabelle 6, GS 1910/01). Bei einem weiteren Fall (GS 1379/00) wurde als Todesursache eine Mischintoxikation mit Benzodiazepinen, Carbamazepin/ Tegretal®, Clomethiazol/ Distraneurin® und Alkohol (Oberschenkelvenenblut 1,68 ‰, Urin 2,54 ‰) angenommen.

Eine 34-jährige Frau im III. Schwangerschaftstrimester nahm in suizidaler Absicht eine Methadon- Überdosis in Kombination mit Doxepin und Benzodiazepinen ein (GS 1795/00).

Eine höchstwahrscheinlich suizidale Intoxikation mit Opipramol (Insidon®) in Kombination mit Alkohol wurde ebenfalls festgestellt (GS 1847/04).

Durch die CO- Bestimmung im Herz- und Sinusblut (harte Hirnhaut) wurde der Tod einer 18-jährigen Frau an einer CO- Vergiftung im Rahmen eines Brandes bewiesen.

Die Alkoholbestimmung im Oberschenkelvenenblut und/ oder Urin lieferte- mit Ausnahme der oben geschilderten Fälle von Mischintoxikationen- keine forensisch- medizinisch relevanten Befunde.

Tabelle 6 Ergebnisse der chemisch- toxikologischen Untersuchung und der Alkoholbestimmung/ Kontrollgruppe (n=20).

L: Liquor, OS: Oberschenkelvenenblut, HB: Herzblut, SB: Sinusblut, LS: Lungenpresssaft, M: Muskel.

| (n) | GS | Alter (Jahre) | Chemisch- tox. Untersuchung | Alkoholbestimmung |
|-----|---------|---------------|--|------------------------------|
| 1 | 2000/96 | 27 | Negativ | 0,02 ‰ (OS) |
| 2 | 2093/96 | 29 | Nicht durchgeführt | 0,02 ‰ (OS) |
| 3 | 644/98 | 36 | Nicht durchgeführt | 0,02 ‰ (OS) |
| 4 | 704/98 | 26 | Negativ | 0,00 ‰ (OS) |
| 5 | 1116/99 | 37 | Negativ | 1,39 ‰ (OS) |
| 6 | 102/00 | 32 | Lormetazepam 0.0035 mg/l (L) | 0,25 ‰ (OS) |
| 7 | 768/00 | 26 | Negativ | 1,39 ‰ (OS) |
| 8 | 1236/00 | 35 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 9 | 1379/00 | 38 | Carbamazepin 9,1 mg/l (HB) Clomethiazol 29 mg/l (HB) Diazepam 0,18 mg/l (HB) Nordazepam 0,46 mg/l (HB) Phenytoin 1,7 mg/l (HB) | 1,67 ‰ (OS) 2,54 ‰ (Urin) |
| 10 | 1795/00 | 34 | Doxepin 0,47 mg/l (OS) Diazepam 0,061 mg/l (OS) Nordazepam 0,085 mg/l (OS) Methadon 0,33 mg/l (OS) | 0,78 ‰ (OS) |
| 11 | 1910/01 | 25 | Morphin 0,36 mg/l (LS) | 0,39 ‰ (M) |
| 12 | 1994/01 | 29 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 13 | 1473/02 | 36 | Nicht durchgeführt | 0,00 ‰ (OS) |
| 14 | 1951/02 | 32 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 15 | 1808/03 | 18 | CO-37,5% (HB), 48,2 % (SB) | 0,25 ‰ (OS) |
| 16 | 720/04 | 32 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 17 | 1847/04 | 35 | Opi Pramol 10,6 mg/l (HB) | 0,88 ‰ (OS) |
| 18 | 0074/06 | 37 | Negativ | 0,05 ‰ (OS) |
| 19 | 542/06 | 38 | Nicht durchgeführt | 0,00 ‰ (OS) |
| 20 | 8518/07 | 32 | Negativ | 0,00 ‰ (OS) |

IV.2.b Untersuchungsgruppe

In 14 von 32 Fällen (43,7 %) wurde die Blutalkoholkonzentration ermittelt, die jedoch lediglich in einem Fall in Kombination mit einer Morphinintoxikation als mittodesursächlich angesehen wurde (GS 1852/05). Eine chemisch- toxikologische Untersuchung wurde lediglich in 6 Fällen (18,7 %) vorgenommen (Tabelle 7).

Tabelle 7 Untersuchungsgruppe (n=32): Ergebnisse der Alkoholbestimmung und der chemisch- toxikologischen Untersuchung.

OS: Oberschenkelvenenblut, HB: Herzblut, B.o.Z.: Blut ohne Zuordnung, U: Urin

| (n) | GS | Alter (Jahre) | Chemisch-tox. Untersuchung | Alkoholbestimmung |
|-----|---------|---------------|----------------------------|--------------------|
| 1 | 80/96 | 27 | Thiopental 0,08 mg/l (HB) | 0,04 ‰ (OS) |
| 2 | 316/96 | 18 | Nicht durchgeführt | 0,04 ‰ (OS) |
| 3 | 2289/96 | 33 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 4 | 301/97 | 28 | Nicht durchgeführt | 0,02 ‰ (OS) |
| 5 | 543/97 | 25 | Nicht durchgeführt | 0,02 ‰ (OS) |
| 6 | 561/97 | 41 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 7 | 1031/97 | 35 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 8 | 1760/97 | 41 | Nicht durchgeführt | 0,03 ‰ (OS) |
| 9 | 104/98 | 37 | Nicht durchgeführt | 0,06 ‰ (OS) |
| 10 | 1215/99 | 33 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 11 | 1942/99 | 33 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 12 | 796/00 | 34 | Nicht durchgeführt | 0,00 ‰ (OS) |
| 13 | 2030/00 | 29 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 14 | 2247/00 | 29 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 15 | 598/01 | 33 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 16 | 1285/01 | 31 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 17 | 937/02 | 30 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 18 | 1679/02 | 31 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 19 | 2324/02 | 26 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |

| (n) | GS | Alter (Jahre) | Chemisch- tox. Untersuchung | Alkoholbestimmung |
|-----|---------|---------------|---|-------------------------|
| 20 | 2371/02 | 36 | Nicht durchgeführt | 0,00 ‰ (OS) |
| 21 | 247/03 | 42 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 22 | 412/03 | 42 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 23 | 1053/03 | 37 | Midazolam 0,040 mg/l, Propofol 0,012 mg/l (B.o.Z.) | 0,00 ‰ (OS) |
| 24 | 1207/03 | 31 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 25 | 2210/03 | 23 | Negativ | 0,18 ‰ (OS) |
| 26 | 333/04 | 40 | Benzodiazepin- und Morphinderivate in Spuren (B.o.Z.) | Nicht durchgeführt |
| 27 | 358/04 | 39 | Nicht durchgeführt | 0,00 ‰ (OS) |
| 28 | 1934/04 | 36 | Nicht durchgeführt | 0,01 ‰ (OS) |
| 29 | 1211/05 | 32 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 30 | 1852/05 | 41 | Morphin 0,128 mg/l (OS) | 1,78 ‰ (OS), 2,94 ‰ (U) |
| 31 | 390/06 | 29 | Nicht durchgeführt | Nicht durchgeführt |
| 32 | 529/06 | 33 | Negativ | 0,00 ‰ (OS) |

IV.3 Ergebnisse der histologischen Untersuchung

IV.3.a Kontrollgruppe

Das für eine eventuelle histologische Aufarbeitung asservierte Gewebematerial war nur noch in 14 Fällen einer Untersuchung zugänglich. In 5 Fällen ((2 Verkehrsunfälle (1996, 1998), Aortenklappenthrombose (1998), Suizid durch Kopfschuss (1999) und Strangulation (2000)) war eine histologische Untersuchung nicht mehr möglich, da die Asservate durch die jeweilig zuständige Staatsanwaltschaften frei gegeben und vernichtet wurden. In einem weiteren Fall (GS 2000/ 96) standen nur die Lungenproben für eine histologische Untersuchung nicht mehr zur Verfügung.

In keinem der untersuchten Fälle wurden klinisch pathologische Plazentaveränderungen vor dem Todeseintritt diagnostiziert.

Im Rahmen der histologischen Untersuchung waren in 2 von 14 Fällen (14 %) Synzytiotrophoblastzellen in der pulmonalen Zirkulation nachweisbar. In einem Fall handelte es sich dabei um eine letale Intoxikation mit Methadon in der Spätschwangerschaft (Fruchtgewicht: 2152 g). In der pulmonalen Zirkulation wurden insgesamt lediglich 3 trophoblastäre Zellen sowie zahlreiche Megakaryozyten nachgewiesen. Eine immunhistochemische Untersuchung war bei schlechter Materialqualität infolge einer 6– jährigen Formalinfixierung zwar nicht mehr möglich, die Morphologie der Zellen ließ jedoch keine Zweifel an der Diagnose. Angesichts der geringen Zahl der Synzytiotrophoblastzellen war eine letal wirksame Verlegung der arteriellen Lungenstrombahn nicht anzunehmen. Im Polarisationslicht zeigte sich eine deutliche Aspiration von Speisebrei, ein Befund, der mit der makropathologischen Diagnose einer Aspiration im Rahmen einer tödlichen Methadon- Intoxikation in Einklang zu bringen war. Bei der Untersuchung der uteroplazentaren Einheit wurde das Vorliegen einer Plazenta accreta festgestellt. Eine kardiopulmonale Reanimation wurde in diesem Fall nicht mehr unternommen,

so dass eine stumpfe, flächige Gewalteinwirkung auf den Uterus auszuschließen war.

Im zweiten Fall handelte es sich um eine 38-jährige Frau ohne bekannte Vorerkrankungen, die plötzlich und unerwartet zu Hause verstarb. Bei der gerichtsmedizinischen Untersuchung des Leichnams wurde der Verdacht auf eine vorzeitige Plazentaablösung geäußert. Der Befund wurde durch die histologische Untersuchung untermauert. Darüber hinaus fand sich eine Plazenta accreta (Abb. 9). In der arteriellen Strombahn der Lunge fanden sich zahlreiche Synzytiotrophoblastzellen (Abb. 10, 12, 13, 14), die eine vollständige Lumenobstruktion herbeiführten. An den übrigen inneren Organen wurden keine pathologischen Befunde festgestellt. Angesichts der großen Zahl synzytiotrophoblastärer Zellen und fehlender konkurrierender Todesursache wurde eine letale Synzytiotrophoblastembolie diagnostiziert.

Die in konventioneller Färbung als Megakaryozyten identifizierten Zellen waren in der Mehrzahl der Fälle nachweisbar, wobei die Zellzahl und -größe stark variierten. Innerhalb der pulmonalen Blutzirkulation unterschieden sich die Kerne dieser Zellen deutlich von den Kernen der trophoblastären Zellen. Die zum Teil sehr bizarr konfigurierten megakaryozytären Kerne wiesen eine deutlich intensivere basophile Färbung und das Fehlen von Nukleolen auf. Auch ein Zytoplasmasaum war bei den als Megakaryozyten in konventioneller Färbung eingestuften Zellen nicht abgrenzbar (Abb. 11).

Von den eingesetzten Antikörpern lieferte hCG die besten Ergebnisse. Es zeigte sich eine sehr intensive dunkelbraune Zytoplasmafärbung der intrapulmonalen Synzytiotrophoblasten. Zwar wurden die später angefärbten Zellen de facto in der konventionellen Färbung als solche erkannt, die Verwendung des hCGs erleichterte jedoch die Zellsuche sowohl im Hinblick auf den zeitlichen Faktor als auch auf die Anzahl als Synzytiotrophoblasten identifizierter Zellen erheblich. Insbesondere bei einer sehr ausgeprägten akuten passiven Hyperämie der Lungen war hCG hilfreich. Bei einer sehr lange andauernden Formalinfixierung (5 und mehr Jahre) und Fäulnis war keine Reaktion mehr erkennbar, trotz einer eindeutigen Zuordnung der Zellen in der konventionellen Färbung. Tenaszin erwies sich bei der Identifizierung des Gefäßlumens als hilfreich (Abb. 12).

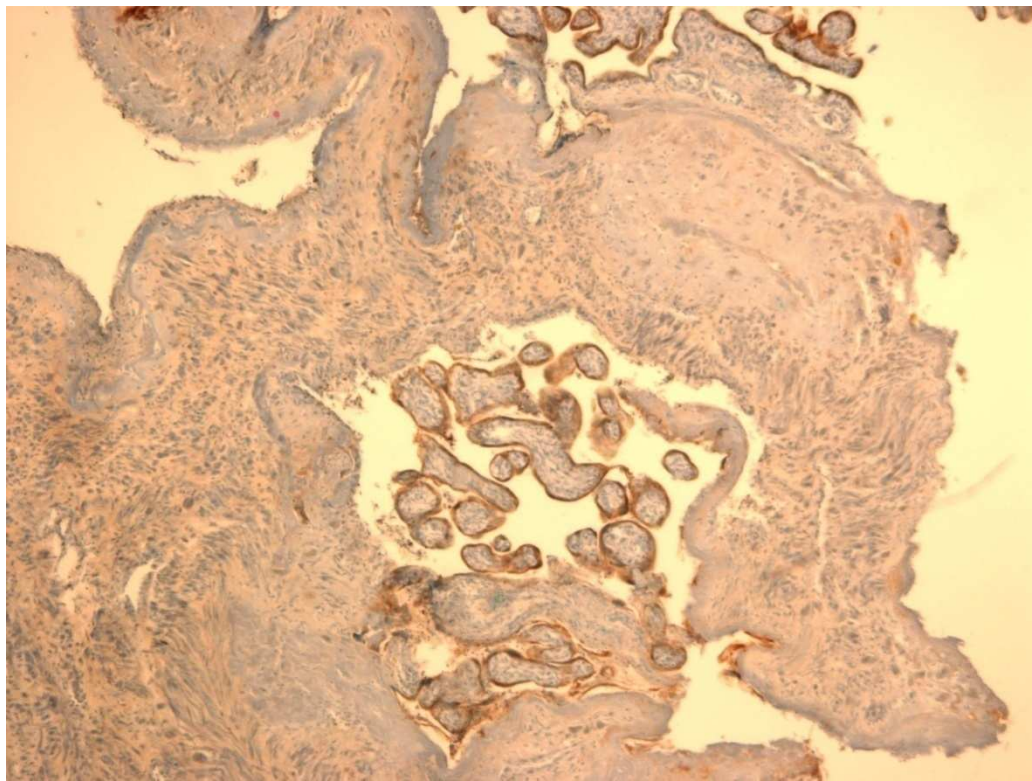


Abb. 9 Placenta accreta, hCG, 100 x.

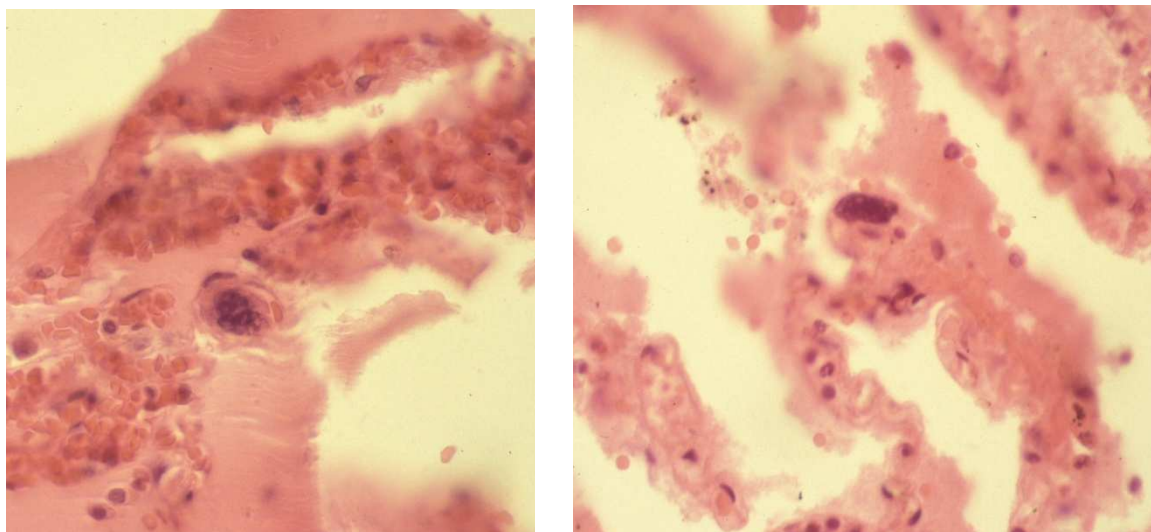


Abb. 10 In der H&E-Färbung gut erkennbare Synzytiotrophoblasten.

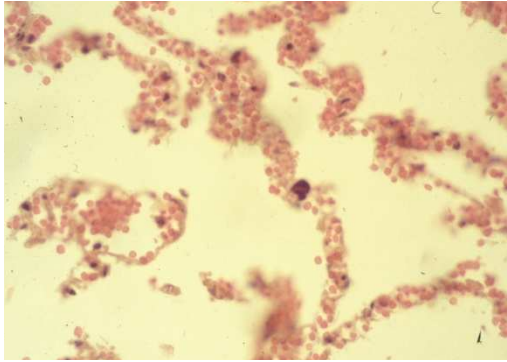
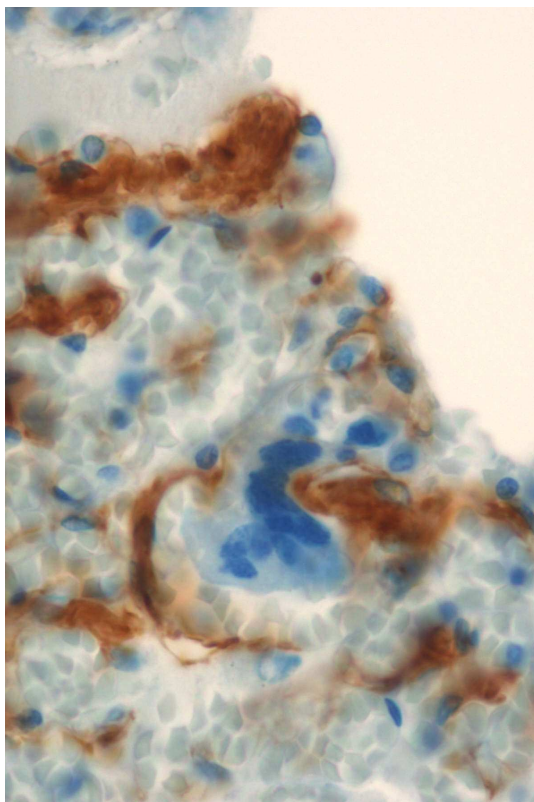
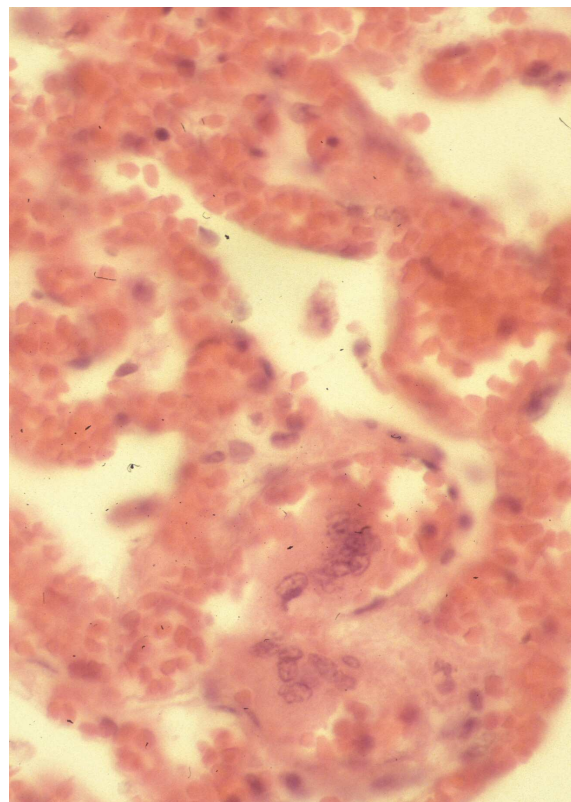


Abb. 11 Ein Megakaryozyt in der pulmonalen Zirkulation, H&E, 100x.



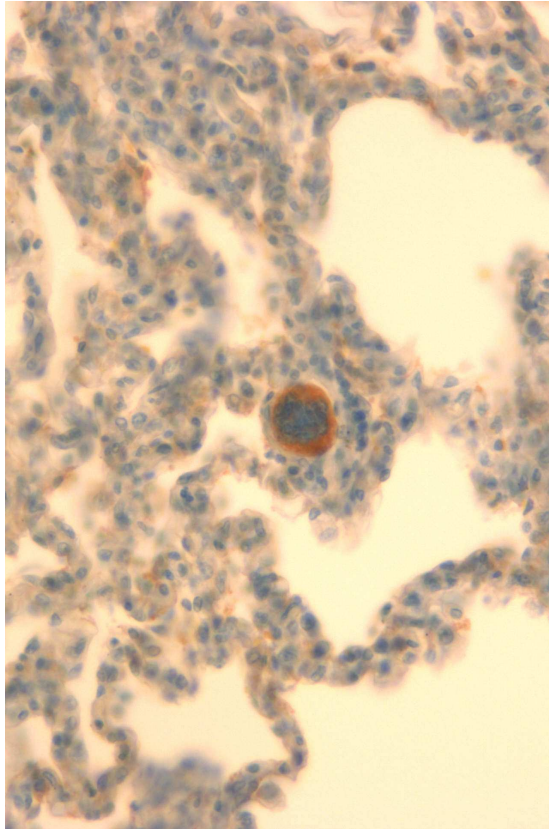
a.



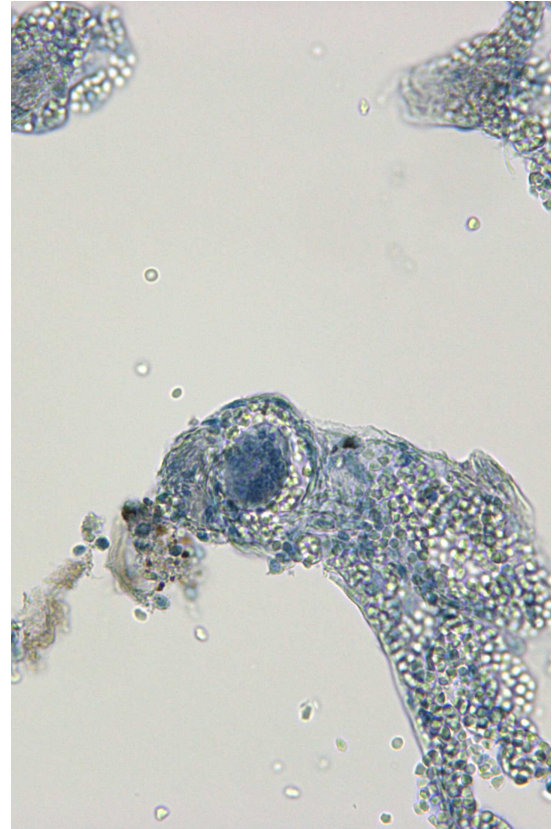
b.

Abb. 12 Eine mehrkernige, d.h. weitgehend intakte Synzytiotrophoblastzelle:

a. Tenaszin-Färbung 400x, **b.** in H&E-Färbung 400 x.



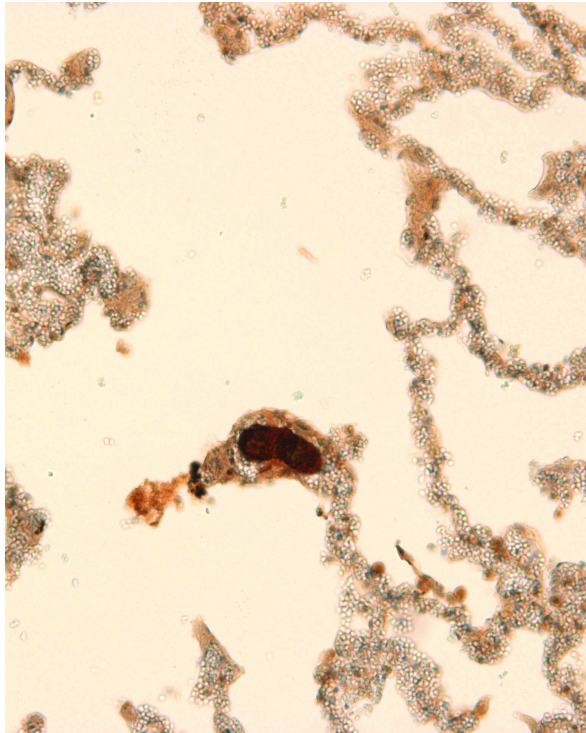
a.



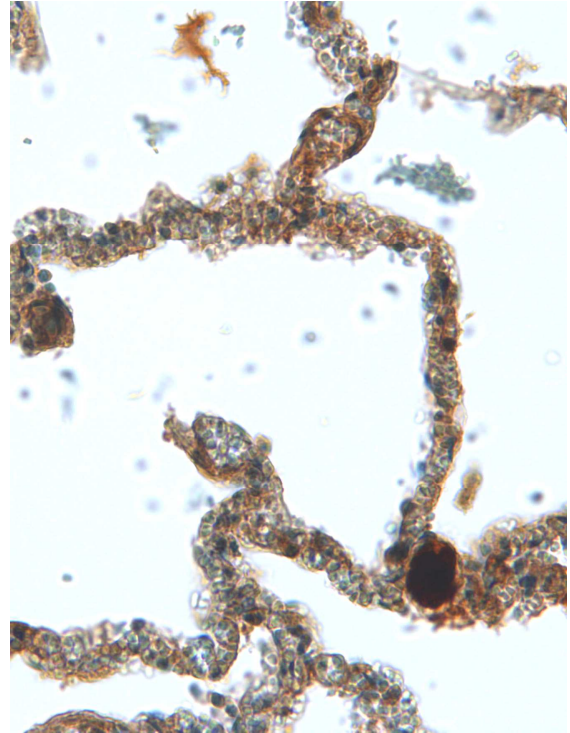
b.

Abb. 13 Synzytiotrophoblast in einem kleinkalibrigen arteriellen Gefäß:

a. hCG, 200 x, b. AFP, 200 x.



a.



b.

Abb.14 Als braunschwarze, clusterartige Strukturen erscheinende Synzytiotrophoblastzellen in den Lungenkapillaren: **a.** hCG, 100 x, **b.** hCG, 200 x.

Tabelle 8 Ausmaß und Ergebnisse der histologischen Untersuchung (n=20).

TR: erreichtes Schwangerschaftstrimester; ø: nicht untersucht; M: Megakaryozyten, o.B.: ohne pathologischen Befund; Syn: Synzytiotrophoblastzellen, n.v.: die asservierten Gewebeproben stehen nicht mehr zur histologischen Untersuchung zur Verfügung, MOV: Multiorganversagen, SHT: Schädel-Hirn- Trauma,

VPA: Vorzeitige Plazentaablösung

| (n) | GS | Alter (Jahre) | TR | Todesursache | Pulmo | Uterus |
|-----|---------|---------------|------|--|---------|------------------|
| 1 | 2000/96 | 27 | I. | Drosseln/ Tötung | n.v. | o.B. |
| 2 | 2093/96 | 29 | II. | Polytrauma | n.v. | n.v. |
| 3 | 644/98 | 36 | III. | Aortenklappenthrombose | n.v. | n.v. |
| 4 | 704/98 | 26 | III. | SHT | n.v. | n.v. |
| 5 | 1116/99 | 37 | II. | Kopfschuss/ Suizid | n.v. | n.v. |
| 6 | 102/00 | 32 | II. | Strangulation | ø | ø |
| 7 | 768/00 | 26 | I. | Ertrinken/ Suizid | n.v. | n.v. |
| 8 | 1236/00 | 35 | II. | Koronarthrombose | M | ø |
| 9 | 1379/00 | 38 | I. | Intoxikation | M | o.B. |
| 10 | 1795/00 | 34 | III. | Btm-Intoxikation/ Suizid | M, Syn | Placenta accreta |
| 11 | 1910/01 | 25 | II. | Intoxikation/ Btm: Morphin | faul | o.B. |
| 12 | 1994/01 | 29 | III. | Hirnmassenblutung Hypertonie | M | ø |
| 13 | 1473/02 | 36 | II. | Koronardissektion | M | ø |
| 14 | 1951/02 | 32 | III. | Verbluten (Milzarterienaneurysma) | Keine M | o.B. |
| 15 | 1808/03 | 18 | III. | Brand (CO) | M | ø |
| 16 | 720/04 | 32 | III. | Hirnbasisaneurysma | M | o.B. |
| 17 | 1847/04 | 35 | I. | Intoxikation/ Opipramol fraglicher Suizid | M | ø |
| 18 | 0074/06 | 37 | I. | MOV | M | o.B. |
| 19 | 542/06 | 38 | II. | VPA | Syn | Placenta accreta |
| 20 | 8518/07 | 32 | II. | Halsschnitte/ Tötung | Keine M | o.B. |

IV.3.b Untersuchungsgruppe

Von 32 Fällen war in 27 Fällen (84,3 %) eine histologische Untersuchung möglich.

Trophoblastäre Riesenzellen waren in 7 Fällen nachweisbar. Nach Abzug des Falles von einem Todesfall zwischen dem 42. Tag und einem Jahr nach der Geburt (n=1) von der Gesamtzahl der histologisch aufgearbeiteten Fälle handelte es sich insgesamt um 26,9 %. Die Mehrzahl der Frauen befand sich im III. Schwangerschaftstrimester (5 von 7 Frauen). Bei 3 der 7 Fälle handelte es sich um eine primär vaginale Entbindung, wobei in 2 Fällen wegen einer jeweils starken atonen Nachblutung eine anschließende Uterusexstirpation erforderlich wurde. In einem Fall fanden sich β -HCG-positive trophoblastäre Riesenzellen in der arteriellen Lungenzirkulation bei einer fehlenden histologischen Plazenta- bzw. Uterusuntersuchung. Klinisch ergaben sich im gegenständlichen Fall jedoch keine Hinweise für das Vorliegen einer Plazenta accreta oder increta. Auch im OP- Bericht wurde keine Plazentapathologie beschrieben.

Bei einer Patientin lag zwar keine Plazentapathologie vor, im Rahmen der Geburt fand jedoch eine äußere Kompression des Uterus statt.

Bei einer anderen Frau wurde histologisch eine Plazenta accreta diagnostiziert.

Nur in 2 Fällen mit einem Kaiserschnitt waren Synzytiotrophoblasten in der pulmonalen Zirkulation nachweisbar, wobei bei einer Patientin klinisch keine Plazentapathologie festgestellt wurde, bei der anderen jedoch eine vorzeitige Plazentaablösung vorlag.

Ebenfalls in 2 Fällen lag eine "Missed Abortion" vor, wobei eine der beiden Patientinnen an einem Chorioncarzinom erkrankt war und im Rahmen eines operativen Eingriffes an einer Luftembolie verstarb.

Tabelle 9 Ausmaß und Ergebnisse der feingeweblichen Untersuchung (n=32).

Syn: Synzytiotrophoblasten, M: Megakaryozyten, HT: Herzbeutelamponade, FW: Fruchtwasser, EKs: Erythrozytenkonzentrate, ESS: Eileiterschwangerschaft; o.B.: ohne pathologischen Befund, n.v.: zum Autopsiezeitpunkt nicht verfügbar, Kaiser: Kaiserschnitt, FWE: Fruchtwasserembolie, PA: Plazentaablösung, TR: erreichtes Schwangerschaftstrimester

| (n) | GS | Alter (Jahre) | TR | Entbindung | Todesursache | Pulmo | Uterus/ Plazenta |
|-----|---------|---------------|------|--------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | 80/96 | 27 | I. | Missed Abortion | Luftembolie | M, Syn | Chorion Ca. |
| 2 | 316/96 | 18 | III. | Vaginal | Erhängen/ Suizid <42 d p.p. | Keine Histo | Keine Histo |
| 3 | 2289/96 | 33 | III. | Kaiser | Verbluten/ Beckenschlagader | M | n.v./ o.B. |
| 4 | 301/97 | 28 | III. | Vaginal | Sepsis/ Ileus | Keine Histo | Keine Histo |
| 5 | 543/97 | 25 | III. | Vaginal | Aortenruptur/ HT | Keine Histo | Keine Histo |
| 6 | 561/97 | 41 | I. | Abbruch | Nadolor/ Koronarspasmus | o.B. | o.B./n.v. |
| 7 | 1031/97 | 35 | III. | Kaiser | Verbluten | M, Syn | Klinisch o.B. |
| 8 | 1760/97 | 41 | III. | Vaginal | Koronardissektion | Keine Histo | Keine Histo |
| 9 | 104/98 | 37 | III. | Vaginal | Kindsbettfieber <42 d p.p. | Keine Histo | Keine Histo |
| 10 | 1215/99 | 33 | III. | Vaginal | Verbluten | o.B. | o.B./n.v. |
| 11 | 1942/99 | 33 | III. | Kaiser | Hirnhypoxie | o.B. | n.v./n.v. |
| 12 | 796/00 | 34 | III. | Kaiser | FWE | Vernix- schuppen | o.B./n.v. |
| 13 | 2030/00 | 29 | III. | Vaginal | Aortenruptur <42 d p.p. | o.B. | o.B./n.v. |
| 14 | 2247/00 | 29 | III. | Kaiser | Verbluten | M | Keine Histo |

| (n) | GS | Alter (Jahre) | TR | Entbindung | Todesursache | Pulmo | Uterus/ Plazenta |
|-----|---------|---------------|------|--------------------|--|--------------------|---------------------|
| 15 | 598/01 | 33 | III. | Kaiser | Lungenembolie | M | Keine Histo |
| 16 | 1285/01 | 31 | III. | Vaginal | FWE | Syn, M | o.B./o.B. |
| 17 | 937/02 | 30 | II. | Vaginal | Verbluten | M | PA |
| 18 | 1679/02 | 31 | III. | Kaiser | Verbluten | Syn, M | PA |
| 19 | 2324/02 | 26 | III. | Kaiser | Anaph. Schock | M | o.B./n.v. |
| 20 | 2371/02 | 36 | III. | Vaginal | Koronarthrombose | o.B. | Keine Histo |
| 21 | 247/03 | 42 | III. | Vaginal/ Kaiser | FWE | M | Keine Histo |
| 22 | 412/03 | 42 | I. | ESS | Verbluten | o.B. | ESS |
| 23 | 1053/03 | 37 | I. | Abbruch | Ersticken/ Kunstfehler | o.B. | o.B./n.v. |
| 24 | 1207/03 | 31 | III. | Kaiser | Aortenruptur | Keine Histo | o.B./n.v. |
| 25 | 2210/03 | 23 | III. | Kaiser | Ertrinken/ Suizid >42d <1 Jahr p.p. | o.B. | Keine Histo |
| 26 | 333/04 | 40 | III. | Kaiser | Fraglich | M | n.v./o.B. |
| 27 | 358/04 | 39 | I. | missed abortion | Aortenruptur | Syn, M | o.B./n.v. |
| 28 | 1934/04 | 36 | I. | Keine Geburt | Lungenembolie | Thromb- embolie | o.B./ o.B. |
| 29 | 1211/05 | 32 | III. | Vaginal | Verbluten/ Verweigern v. EKs | Syn, FW | Keine Histo |
| 30 | 1852/05 | 41 | I. | Abbruch | Btm-Intoxikation | o.B. | o.B./n.v. |
| 31 | 390/06 | 29 | III. | Vaginal | Verbluten/ Verweigern v. EKs | Syn | Placenta accreta |
| 32 | 529/06 | 33 | II. | Keine Geburt | Hirnekrose intravital | M | o.B./ o.B. |

V Diskussion

Die Auswertung des Todesursachenspektrums bei den Frauen, die zwischen 1996 und 2007 im Institut für Rechtsmedizin der Universität München obduziert wurden (n=52), zeigte eine für die Industrieländer typische Verteilung mit thrombembolischen Ereignissen, Hämorrhagien, hypertensiven Erkrankungen und Infektionen im Vordergrund (Chen et al., 1997; Welsch, 1997; Welsch, 2004; WHO, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision).

So sind in der Kontrollgruppe 35%, in der Untersuchungsgruppe 37,5% der Frauen infolge einer kardialen/ vaskulären Erkrankung verstorben. Bei 9 Frauen (28%) der Untersuchungsgruppe kam es peri-, bzw. postpartal zu einer letztendlich letalen Blutung.

Die Suizidrate in der Kontrollgruppe war mit 15% wider Erwarten höher als in der Untersuchungsgruppe, in der 6, 2 % der Frauen infolge eines Suizids verstarben. Nur eine Frau nahm sich innerhalb von 42 Tagen nach der Geburt das Leben (Untersuchungsgruppe). Ebenso eine Frau 2 ½ Monate nach der Geburt (Untersuchungsgruppe, >42 Tage <1 Jahr p. p.). Je eine Frau suizidierte sich im I., II. und III. Schwangerschaftstrimester (Kontrollgruppe).

Unsere Zahlen sind mit der Untersuchung von M. Oates im Hinblick auf die zeitliche Suizidhäufung während und nach einer Schwangerschaft in Einklang zu bringen. Entgegen der allgemein verbreiteten Vorstellung, dass ein Suizid bei Frauen im "Wochenbett" am häufigsten zu beobachten sei, brachten sich lt. der oben zitierten Studie 53 % der Frauen zwischen dem 42. Tag und 1 Jahr nach der Geburt um. In der frühen postpartalen Phase (<42 Tage) waren es 25 % (Oates, 2003).

Embolische Ereignisse wurden in der Untersuchungsgruppe in 5 Fällen (15,6%) diagnostiziert, wobei bei 3 Frauen eine Fruchtwasser-, bei 2 anderen Frauen eine Lungenthrombembolie vorlag.

In der Kontrollgruppe trat in einem einzigen Fall eine letale pulmonale Embolie mit Synzytiotrophoblasten auf.

Eine letale Synzytiotrophoblastembolie stellt, gemessen an der Anzahl der publizierten Fälle, ein sehr seltenes Phänomen dar. In der englischsprachigen Literatur wurden in den letzten 50 Jahren nur Einzelfälle berichtet. Das Studium der in der Tabelle 10 geschilderten Kasuistiken zeigte, dass in Fällen, in denen die uteroplazentare Einheit pathomorphologisch untersucht wurde, eine Plazentopathie festgestellt wurde, eine Manipulation am Uterus (z.B. Schwangerschaftsabbruch) stattfand oder eine gestationsbedingte Erkrankung (Präeklampsie) vorlag. In einer Reihe der publizierten Fälle wurden keine Angaben zur Plazenta gemacht, so dass nicht bekannt ist, ob eine Plazentopathie vorlag, bzw. ob überhaupt eine histomorphologische Untersuchung der uteroplazentaren Einheit erfolgte.

Tabelle 10 Literaturübersicht: Letale trophoblastäre pulmonale/ zerebrale Embolie.

X: Gravida und Para im Artikel nicht angegeben, die Patientin soll jedoch eine "pelvic inflammatory disease" gehabt haben und eine lange Zeit infertil gewesen sein; n.b.: nicht bekannt, SSA: Schwangerschaftsabbruch, ø PB: keine Plazentabeschreibung

| Nr. | Autor | Jahr | Alter (Jahre) | Schwangerschaft | Entbindungsart, Befunde |
|-----|------------------------|------|---------------|--|--|
| 1 | Marcuse | 1954 | 32 | Gravida 3, Para 1 | Plazentainfarkte |
| 2 | Trotter und Tieche | 1956 | 19 | Gravida 2, Para 0 | Hydatiforme Mole |
| 3 | Arnold und Bainborough | 1957 | 27 | Gravida 2, Para 1, regelr. vaginale Geburt im 9. SSM | Tod 3 Jahre nach der Geburt, ø PB |
| 4 | Roffman und Simons | 1969 | 32 | Gravida 5, Para 4, 8. SSM | Vaginal, Placenta accreta, manuelle Plazentaablösung |
| 5 | Ikarashi et al. | 1988 | n.b. | n.b. | n.b. |
| 6 | Rashid et al. | 1994 | 27 | X, 35. SSW | Kaiserschnitt, Placenta increta, |
| 7 | Garner et al. | 1999 | 27 | Mola destruens | Hysterektomie |
| 8 | Baker et al. | 2000 | 25 | Gravida 1, Para 1, 7. SSM | Plazentainfarkte (10%), Präeklampsie |
| 9 | Delmis et al. | 2000 | 24 | Gravida 3, 25. SSW | ø Geburt, ø Uterushistologie, "accelerated placental maturation" |
| 10 | Tews et al. | 2002 | 36 | Gravida 6, 27. SSW | Uterus/ Plazenta nicht untersucht, Kaiserschnitt |
| 11 | Kamoi et al. | 2003 | 26 | Gravida 1, Para 0 | Elektiver SSA |
| 12 | Habek et al. | 2005 | 42 | Gravida 3, Para 2, 10. SSW | SSA |

So berichteten Tews et al. über eine 36-jährige Frau (Gravida Nr. 6) in der 27. Gestationswoche, die während eines Kaiserschnitts verstorben war. Bei der histologischen Untersuchung der Lungen zeigten sich zahlreiche mehrkernige Synzytiotrophoblastzellen in den kleinkalibrigen arteriellen Lungengefäßen, die die Autoren mittels Keratinfärbung immunhistochemisch darstellten. Plattenepithelzellen, Lanugohaare und Mekonium waren nicht nachweisbar, woraus die Autoren schlossen, dass allein die Embolie mit trophoblastären Zellen todesursächlich war (Tews et al., 2002). Auf die Befunde am Uterus und an der Plazenta wurde von den Autoren leider nicht eingegangen.

In ihrer Diskussion wiesen die Autoren darauf hin, dass 30% bis 80% der Schwangeren trophoblastäre Zellen in der peripheren Zirkulation aufweisen, ohne allerdings ihre Bezugsquelle zu nennen. Die genannten Zahlen sind jedoch am ehesten mit den Angaben von Müller et al. in Einklang zu bringen (Müller et al., 1990).

Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, scheint bei einer Synzytiotrophoblastembolie die Anzahl der Schwangerschaften eine nicht unwesentliche Rolle zu spielen. So hatte die Mehrzahl der Frauen in den zusammengestellten Kasuistiken mindestens 2, bzw. mehr als 2 Schwangerschaften in der Anamnese.

Die Annahme, dass eine Synzytiotrophoblastembolie einen physiologischen Charakter trägt, beruht hauptsächlich auf den in den 60er und 70er Jahren durchgeführten Studien.

So untersuchte D. Wagner das Verhalten von trophoblastären Zellen anhand von 209 Blutproben von 47 Schwangeren, wobei 16 Schwangerschaften (zwischen dem 2. und 4. SSM) als unauffällig eingestuft wurden (Wagner, 1967). In 75% der normalen Schwangerschaften wurden trophoblastäre Zellen im Blut nachgewiesen. In den Fällen einer „Missed Abortion“ und einer hydatiformen Mole wurden zum Teil erhebliche Mengen von Trophoblastzellen in der lokalen Blutzirkulation entdeckt. Chirurgische Manipulationen am Uterus sowie eine manuelle Untersuchung (Palpation von außen) führten in dieser Studie zu einer verstärkten Trophoblastausschwemmung, die nach einer entsprechenden Maßnahme (beispielsweise Curettage) schnell sistierte. Interessanterweise wurden nur in 2 von 14 Fällen mit einer „Incomplete Abortion“ zwischen dem 2. und 4. SSM

trophoblastäre Zellen nachgewiesen, obwohl hier im Rahmen einer Curettage reichlich Plazentagewebe entfernt wurde. Der Unterschied wurde von den Autoren durch die Plazentagröße, bzw. -haftfläche erklärt. Die maximale Anzahl von trophoblastären Zellen wurde mit 89 Zellen pro 10 ml Blut bei chirurgischer Behandlung einer hydatiformen Mole gemessen, wobei vor der Ausräumung keine trophoblastären Zellen und bei Beginn der Ausräumung lediglich 3 Zellen nachweisbar waren. Leider wurde in der Publikation von D. Wagner die festgestellte Anzahl von Trophoblasten bei den übrigen Fällen nicht genannt (normale Schwangerschaften, „Missed Abortion“). Die Feststellung einer Korrelation zwischen der Trophoblastmenge im lokalen Abflussgebiet und in der pulmonalen Zirkulation war im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Jedoch wurden offensichtlich keine klinischen Hinweise auf eine relevante Obstruktion der arteriellen Lungenstrombahn durch trophoblastäre Zellen festgestellt, auch nicht im Fall der hydatiformen Mole.

Wenige Jahre zuvor veröffentlichte die Arbeitsgruppe um D. Wagner Teilergebnisse der oben diskutierten Studie (Wagner et al. 1964), in der die Methodik der Trophoblastenisolierung und die Zellmorphologie ausführlich beschrieben wurden. Die histologische Untersuchung der isolierten Zellen zeigte, dass es sich um ganze synzytiale Zellkomplexe handelte. Die Zellen enthielten bis zu 30- 40 Kerne, die in ihrer Größe relativ uniform waren, in ihrer Gestalt jedoch eine erhebliche Polymorphie aufwiesen. Zellgrenzen waren bei diesem Verfahren laut Autoren nicht auszumachen. Wagner et al. wiesen jedoch darauf hin, dass kleinere Zellkomplexe in der Größenordnung großer Megakaryozyten liegen würden, wobei die Megakaryozyten sich durch das Kernbild eindeutig von Trophoblasten unterscheiden würden.

Auch W. Ceelin ging davon aus, dass eine Dezidua- und eine Plazentazellembolie üblicherweise anhand morphologischer Parameter leicht zu erkennen seien (Ceelin, 1931).

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von D. Wagner beschrieb G. Schmorl im Jahre 1893 Zellen in der arteriellen Lungenstrombahn, die lediglich 6 bis 15 Kerne enthielten. Insofern stellt sich die Frage, ob im Rahmen dieser Studie die im venösen Uterusabflußgebiet nachgewiesenen Zellen noch vor dem Eintritt in die pulmonale

Zirkulation Veränderungen unterworfen sind, die zu einer (beispielsweise hämodynamisch bedingten) partiellen Zellfragmentation führen.

Die nächste große pathomorphologische Studie an 220 schwangeren, puerperalen und parturienten Frauen wurde von Attwood und Park im Jahre 1961 publiziert (Attwood und Park, 1961). In vielen Fällen wurde hier nur ein Block des Lungengewebes untersucht, was, wie die Autoren selbstkritisch ausführten, die Nachweischancen einer trophoblastären Lungenembolie reduzierte (Tabelle 11).

Tabelle 11 Nachweis der Synzytiotrophoblastembolie in Abhängigkeit von der Zahl der untersuchten Lungenareale (Attwood und Park, 1961).

| Anzahl der Blöcke des Lungengewebes | Nachweis von Thrombembolien |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1 Block (n=145) | n=57 (39,3%) |
| 5 Blöcke (n=12) | n=8 (66,6%) |

Die Autoren der Studie benutzten einen sog. "trophoblastic index", der als die Anzahl der trophoblastären Zellen pro 1 mm² definiert wurde. Die Autoren führten korrekterweise aus, dass die Validität des "trophoblastic index" von der Identifikation der intravaskulären Partikel als trophoblastäre Zellen abhängt, die nach ihrer Meinung allerdings nur selten Schwierigkeiten bereite. So wurde angegeben, dass die trophoblastären Zellen relativ leicht von abgelösten und partiell verklumpten Endothelzellen, Knochenmarkembolien, dicht gepackten Lymphozyten und Epithelzellen der Amnionflüssigkeit zu unterscheiden seien. Auch die Differenzierung zwischen den malignen trophoblastären Bestandteilen eines Chorioncarzinoms sollte keine Schwierigkeiten bereiten. Darüber hinaus ist nach Meinung der Autoren eine Verwechslung zwischen den trophoblastären Zellen und den üblicherweise irregulär konfigurierten, multilobären, "nackten" pyknotischen Kernen der sog. intrapulmonalen Megakaryozyten nicht möglich. Megakaryozyten wurden im Rahmen der Studie nämlich in jedem der untersuchten Fälle, und zwar nicht nur in der pulmonalen Zirkulation, sondern auch beispielsweise in der Niere festgestellt. Eine trophoblastäre

Embolie wurde in 96 von 220 Fällen entdeckt, eine Fruchtwasserembolie dagegen nur in 2 Fällen. Der höchste "trophoblastic index" wurde bei Frauen angetroffen, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt verstorben sind. In Todesfällen nach dem 15. postpartalen Tag wurden erwartungsgemäß keine trophoblastären Zellen in der pulmonalen Zirkulation entdeckt. Nur 4 der untersuchten Fälle konnten einer letalen Trophoblastembolie zugeschrieben werden. Nach dem Abschluss ihrer Untersuchung kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass eine gewisse Korrelation zwischen dem Ausmaß der trophoblastären Lungenembolie und den Uteruskontraktionen, bzw. der sog. "placental commotion" bestehe.

Die Studie von Atwood und Park hat allerdings mehrere Nachteile.

Zum einen fehlte eine Kontrollgruppe: alle untersuchten Frauen waren im Rahmen einer gestationsbedingten Erkrankung verstorben. Zum anderen war zur damaligen Zeit eine eingehende immunhistochemische Untersuchung der verdächtigen intravaskulären Partikel für eine exakte Differentialdiagnose zwischen trophoblastären Zellen, ggf. im Zerfall begriffenen trophoblastären Zellen und Megakaryozyten nicht möglich. Auch wurde ein Zusammenhang zwischen einer eventuell bestehenden Plazentapathologie per se (z.B. Plazenta accreta u.a.) und dem Nachweis von synzytiotrophoblastären Zellen nicht untersucht, wenngleich von den Autoren postuliert wurde, dass eine Plazentainfarzierung unter gewissen Bedingungen durchaus einen Zugang für trophoblastäre Zellen in die Blutzirkulation darstellen könnte. Zudem wurde die Überlebenszeit nach der Geburt nicht berücksichtigt, oder zumindest nicht angegeben.

Nicht zuletzt aufgrund der oben vorgestellten Studie setzte sich endgültig die Meinung durch, dass eine pulmonale Trophoblastembolie ein physiologisches Phänomen darstellt. Eine Sichtweise, die auch heutzutage vertreten wird, ohne dass vergleichbar große, an die Möglichkeiten der modernen histologischen Diagnostik angepasste Studien durchgeführt wurden. So sollen nach Mueller et al. (wie schon oben ausgeführt) zwischen 30 % und 80 % der schwangeren Frauen trophoblastäre Zellen in der peripheren Blutzirkulation aufweisen (Mueller et al., 1990).

Auch Kamoi et al. (Kamoi et al., 2003) erachteten den physiologischen Charakter der pulmonalen Trophoblastembolie durch den von ihnen beobachteten Fall als

bestätigt. Die Autoren berichteten über eine 26-jährige Frau, bei der ein medizinisch indizierter Schwangerschaftsabbruch in der 7. SSW durchgeführt wurde. Eine anschließend aufgetretene vaginale Blutung sistierte erst nach 3 Wochen. Aufgrund hoher β -HCG-Werte wurde der Verdacht auf eine Retention der Chorionzotten geäußert. Sonographisch wurde eine inhomogene Region in der Gebärmutter dargestellt. Eine Curettage verbesserte die Situation nicht. Die β -HC-Werte blieben hoch, die vaginale Blutung persistierte. Bei der zweiten Curettage wurden im Biopsat endometriale Drüsen sowie Deziduazellen festgestellt. Im Röntgen-Thorax fanden sich multiple, bis 6 mm große Knötchen intrapulmonal, entsprechend der arteriellen Verteilung. Zum Ausschluss einer primären Lungenerkrankung, bzw. von disseminierten Lungenmetastasen wurde im Rahmen einer Thorakoskopie ein Lungenbiopsat gewonnen. Eine mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die Knötchen aus degenerierten Chorionzotten bestanden, die von Granulationsgewebe umgeben waren. Die Lungenparenchymknötchen waren bei einer computertomographischen Untersuchung 6 Monate später nicht mehr nachweisbar.

Delmis et al. sind der Meinung, dass große Mengen von Trophoblastzellen in die mütterliche Zirkulation sowohl während einer normalen als auch während einer pathologischen Schwangerschaft gelangen können. Dieser Zustand sei nicht zwingend letal und üblicherweise auch asymptomatisch (Delmis et al., 2000). So ist laut Delmis et al., eine tödliche Trophoblastenembolie während einer unauffälligen Schwangerschaft sehr selten. Die Autoren berichteten über eine tödliche Trophoblastembolie nach Obliteration von nahezu 80% der Lungenkapillaren. Dabei unterteilten die Autoren die pulmonale Trophoblastembolie (PTE) in 2 Typen: PTE Typ I geht mit kompletten trophoblastischen Zellen einher. Beim PTE Typ II werden lediglich amorphe trophoblastische Fragmente festgestellt.

Auch Ikarashi et al. identifizierten 2 histologische Muster einer PTE: das erste besteht aus intakten, bei der H&E-Färbung erkennbaren trophoblastischen Zellen; das zweite ist durch amorphe, bzw. fragmentierte Trophoblastzellen charakterisiert, die nur schwer in einer Routine-Färbung erkennbar sind (Ikarashi et al., 1988). Dieses Erkenntnis steht zum einen im deutlichen Widerspruch zu der in den 50er und 60er Jahren vertretenen Meinung im Hinblick auf die Zuverlässigkeit einer konventionellen histologischen Untersuchung. Zum anderen bekräftigen die Feststellungen von

Delmis et al. und Ikarashi et al. unseren Ansatz der immunhistochemischen Zelldifferenzierung.

Die Aufgabe der vorgelegten Studie war es zu klären, ob eine PTE physiologisch auftritt oder mit einer Plazentapathologie assoziiert ist.

Zur Beantwortung der Frage wurden 20 Frauen mit unterschiedlicher Schwangerschaftsdauer und ohne dem Todeseintritt vorausgegangene, wie auch immer geartete Manipulationen am Uterus, sowie 32 Frauen, bei denen eine Manipulation am Uterus im nahen zeitlichen Zusammenhang mit dem Todeseintritt vorgenommen wurde (Schwangerschaftsabbruch, Geburt, operativer Eingriff), untersucht.

Im Rahmen unserer Studie wurden trophoblastäre Zellen in der pulmonalen Zirkulation in 9 von insgesamt 52 untersuchten Frauen festgestellt, wobei initial 2 Fälle der Kontroll- und 7 Fälle der Untersuchungsgruppe zugeordnet wurden.

Wie in dem Kapitel "Material und Methode" ausgeführt, dienten fehlende Manipulationen am Uterus als zwingende Voraussetzung für die Zuteilung zu der Kontrollgruppe. Im Gegensatz zu Attwood und Park wurden in der vorliegenden Studie mindestens 4 Lungenareale pro Fall untersucht.

Bei der histologischen Bearbeitung der uteroplazentaren Einheit in 2 Fällen der Kontrollgruppe mit dem Nachweis von intrapulmonalen trophoblastären Zellen, wurden in einem Fall eine vorzeitige Plazentaablösung bei Vorliegen einer Placenta accreta im 2. Schwangerschaftstrimester und in einem anderen Fall eine Placenta accreta im 3. Schwangerschaftstrimester festgestellt.

Auch in unserer Untersuchungsserie waren, wie von G. Schmorl 1983 berichtet, in den trophoblastären Zellen max. 16 Zellkerne nachweisbar.

In den meisten Fällen der PTE handelte es sich nur um wenige Zellen, die zu keiner relevanten Obstruktion der arteriellen Lungestrombahn führten. Nur in einem Fall konnte eine massive trophoblastäre Embolie in Kombination mit einer Plazenta accreta und einer vorzeitigen Plazentaablösung als todesursächlich angesehen werden.

In der Untersuchungsgruppe waren trophoblastäre Riesenzellen in 7 Fällen nachweisbar. Nach Abzug eines Todesfalls zwischen dem 42. Tag und dem 1. Jahr nach der Geburt von der Gesamtzahl der histologisch untersuchten Fälle handelte es sich insgesamt um 26,9 %. Die Mehrzahl der Frauen befand sich im III. Schwangerschaftstrimester (5 von 7 Frauen). In 3 von 7 Fällen lag eine Plazentapathologie in Gestalt einer vorzeitigen Plazentaablösung, einer Plazenta accreta sowie eines Chorioncarzinoms vor. In den übrigen Fällen fanden im Rahmen der Geburt Manipulationen am Uterus statt.

In unserer Studie erwies sich hCG, wie auch von anderen Autoren berichtet, als der wirksamste Antikörper zum Nachweis von synzytiotrophoblastären Zellen, der auch bei sehr lange formalinfixierten Proben effektiv war (Lunetta und Penttila, 1996). Der Antikörper (hCG) wurde sowohl zur Darstellung der intrapulmonalen als auch der placentaren Synzytiotrophoblasten (zur besseren Erkennung einer Plazenta accreta) eingesetzt.

Bei einer Plazenta accreta handelt es sich, wie schon auf Seite 13 beschrieben, um einen umschriebenen Defekt im Bereich der Basalplatte, der sich in einer abnormen Implantationstiefe der Plazenta zeigt. Die Plazenta accreta ist mit einer 7%-igen Mortalitätsrate assoziiert (Clark et al., 1985; Oyelese und Smulian, 2006).

Die Häufigkeit der Placenta accreta soll im Vergleich zu 1950 10-fach angestiegen sein. Es wird vermutet, dass die Ursache hierfür in einer deutlich höheren Rate von vorangegangenen Entbindungen mittels Kaiserschnitt zu suchen ist (Miller et al., 1997, Usta et al., 2005). Auch laut Kamani et al. erhöht die Anzahl der Kaiserschnitte die Häufigkeit einer Plazenta praevia und einer Placenta accreta (Kamani et al., 1987).

Heutzutage sind eine sonographische, eine dopplersonographische und eine MRT-Untersuchung auf das Vorliegen einer Plazenta accreta möglich. Auf diese Weise können Risikopatientinnen präpartal identifiziert werden, da Schwangere mit einer

Placenta accreta eine höhere Komplikationsrate im Hinblick auf eine lebensbedrohliche Blutung haben. So berichteten Gielchinsky et al. dass bei 21% der Frauen mit einer Placenta accreta eine Bluttransfusion und bei 3,5% eine Hysterektomie erforderlich wurden (Gielchinsky et al., 2002). Usta et al. stellten in ihrem Patientenkollektiv eine Hysterektomierate von 9,1 % fest (Usta et al., 2005).

Rashid et al. wiesen auf die differentialdiagnostische Bedeutung einer Placenta accreta und trophoblastischer pulmonaler Embolie bei Vorliegen einer postpartalen disseminierten intravasalen Gerinnung hin (Rashid et al., 1994).

Da die Komplikationsrate einer Placenta accreta hoch ist, wird eine abdominelle Hysterektomie bei vielen Autoren als Ultima Ratio angesehen. Die Plazenta soll dabei in situ belassen werden, da eine Mobilisation der Plazenta zu einem massiven Blutverlust führen kann. Diese Vorgehensweise ist allerdings nur dann anwendbar, wenn das Vorliegen einer Plazenta accreta vor dem Geburtstermin bekannt ist.

In Übereinstimmung zu dem Ergebnis von Wagner (Wagner, 1967), der in 3 Fällen einer Eileiterschwangerschaft keine trophoblastären Zellen in der Blutzirkulation nachweisen konnte, fanden sich auch in unserem Einzelfall einer Eileiterschwangerschaft keine Synzytiotrophoblasten. Wagner stellte jedoch in 2 Fällen einer "Missed Abortion" trophoblastäre Zellen in der Blutzirkulation fest, wobei in der Publikation von Wagner keine Angaben zur Schwangerschaftsdauer gemacht wurden. Die Autoren kamen u.a. zu der Schlussfolgerung, dass „die Aussaat von trophoblastären Zellen in den mütterlichen Kreislauf nur bei intakter plazentarer Haftfläche erfolgen“ könne. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse unserer Studie de facto widerlegt.

Auch waren in unserer Studie in keinem der 2 Fälle einer "Missed Abortion" und in keinem der 3 Fälle eines Schwangerschaftsabbruches trophoblastäre Zellen in der Lunge nachweisbar.

Tabelle 12 Fälle der Trophoblastembolie in der Kontroll- (n=2) und in der Untersuchungsgruppe (n=7).

TR: erreichtes Schwangerschaftstrimester, M: Megakaryozyten, Syn: Synzytiotrophoblasten, o.B.: ohne pathologischen Befund, n.v.: nicht verfügbar, EKs: Erythrozytenkonzentrate, FWE: Fruchtwasserembolie

| (n) | GS | Alter (Jahre) | TR | Geburtsweg | Todesursache | Lunge/ Uterus/ Placenta |
|-----|---------|---------------|------|----------------------|-------------------------------|---|
| 1 | 1795/00 | 34 | III. | Keine Geburt | Intoxikation/Btm (Suizid) | M, Syn (3)/ Placenta accreta |
| 2 | 542/06 | 38 | II. | 4. SSM, Keine Geburt | Trophoblast-embolie | Syn/ Placenta accreta, Plazentaablösung |
| 3 | 80/96 | 27 | I. | Missed Abortion | Luftembolie | M, Syn/ Chorion-Ca. |
| 4 | 1031/97 | 35 | III. | Kaiserschnitt | Verbluten | M, Syn/ Klinisch o.B. |
| 5 | 1285/01 | 31 | III. | Vaginal | FWE | Syn, M/ o.B./ o.B. |
| 6 | 1679/02 | 31 | III. | Kaiserschnitt | Verbluten | Syn, M/ Plazentaablösung |
| 7 | 358/04 | 39 | I. | Missed Abortion | Aortenruptur | Syn, M/ o.B./ n.v. |
| 8 | 1211/05 | 32 | III. | Vaginal | Verbluten/ Verweigern von EKs | Syn, Fruchtwasser/ n.v. |
| 9 | 390/06 | 29 | III. | Vaginal | Verbluten/ Verweigern von EKs | Syn/ Placenta accreta |

Die vor allem von Wagner beschriebenen Zellkomplexe von Synzytiotrophoblasten im venösen Blut waren in der Form von großen Komplexen weder bei unseren Untersuchungen noch im Rahmen der histologischen Aufarbeitung von Lungengewebe in anderen publizierten und hier zitierten Studien feststellbar. Es fanden sich in der arteriellen Lungenbahn zwar noch intakte Synzytiotrophoblastenzellen, die jedoch weitaus weniger Zellkerne aufwiesen. In keiner der Studien wurden trophoblastäre Zellen im venösen Schenkel nachgewiesen, ein

Umstand, der die in frühen Studien postulierte, "totale Filterwirkung" der Lunge belegt.

Die Ergebnisse unserer Studie können die Hypothese, dass es sich bei einer PTE um ein spontanes physiologisches Phänomen handelt, nicht bestätigen. Die PTE war in unserer Studie in 5 von 9 positiven Fällen (55,5%) mit einer Plazentapathologie, davon nur in einem Fall mit einem tödlichen Ausgang, nachweisbar. In den übrigen Fällen fanden Manipulationen am Uterus statt, die jedoch mit einer sehr geringen Synzytiotrophoblastembolie assoziiert waren.

Die von uns durchgeführte Studie hat zwar im Vergleich zu der Studie von Atwood und Park eine deutlich niedrigere Fallzahl. Im Gegensatz zu Atwood und Park lag uns jedoch in den meisten Fällen eine histologische Untersuchung des Uterus und der Plazenta vor, wobei die histologische Untersuchung unter Verwendung von immunhistochemischen Methoden vorgenommen wurde.

VI Zusammenfassung

In den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts setzte sich die Meinung durch, dass eine pulmonale Synzytiotrophoblastembolie ein physiologisches Phänomen darstellt, da in der arteriellen Lungenstrombahn verstorbener Schwangerer gelegentlich Synzytiotrophoblasten nachweisbar waren. Es wurde u.a. postuliert, dass allein eine manuelle Palpation des schwangeren Uterus von außen ("placental commotion") zu einer Ausschwemmung von Synzytiotrophoblasten führen könne, die jedoch trotz der "totalen Filterwirkung" der Lunge keine klinisch fassbaren Symptome zeige. Umfangreiche immunhistochemische Untersuchungen zu einer eindeutigen Identifizierung und Differenzierung trophoblastärer Zellen waren zu der Zeit jedoch noch nicht möglich. Auch wurde in keiner dieser Studien regelmäßig auf die Befunde am Uterus bzw. an der Plazenta eingegangen.

Die vorliegende Studie sollte klären, ob es sich bei einer Synzytiotrophoblastembolie um ein physiologisches Phänomen handelt, bzw. ob eine Synzytiotrophoblastembolie gehäuft mit einer Plazentapathologie assoziiert ist.

Darüber hinaus wurde das Todesursachenspektrum im Hinblick auf gestationsbedingte und gestationsunabhängige Erkrankungen, sowie auf die Häufigkeit einzelner Erkrankungen analysiert.

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 52, zwischen 1996 und 2007 prä-, intra- und postpartal verstorbene Frauen untersucht, ferner Frauen, die im Rahmen eines Schwangerschaftsabbruchs zu Tode kamen, sowie jeweils eine Frau mit einer Eileiterschwangerschaft und einem Chorioncarzinom. Alle Frauen wurden im Institut für Rechtsmedizin der Universität München obduziert.

Die Frauen wurden in 2 Gruppen eingeteilt: 20 Frauen ohne vorausgegangene Manipulation am schwangeren Uterus, sowie 32 schwangere Frauen mit einer dem Tod vorausgegangenen Manipulation am Uterus, beispielsweise in Gestalt eines

Kaiserschnitts, einer prolongierten vaginalen Geburt mit Kompression des Uterus von außen, eines Schwangerschaftsabbruchs, einer cardiopulmonalen Reanimation bzw. eines längere Zeit überlebten stumpfen Bauchtraumas.

Eine absolut sicher als "gestationsbedingt" einzustufende Erkrankung führte bei 10 % der Frauen der Kontrollgruppe zum Tode. In der Untersuchungsgruppe waren es 50%, wobei 28 % auf ein peri-, bzw. postpartales Verbluten zurückzuführen waren.

Sowohl in der Kontrollgruppe (35%) als auch in der Untersuchungsgruppe (37,5%) standen die kardialen/ vaskulären Erkrankungen im Vordergrund.

Wider Erwarten war die Suizidrate in der Kontrollgruppe höher (15%), als in der Untersuchungsgruppe (6,2 %). Nur in einem Fall (aus der Untersuchungsgruppe) handelte es sich um einen Suizid innerhalb von 42 Tagen nach der Geburt.

Im Rahmen der Untersuchung wurden sämtliche Organe einer konventionellen histologischen Untersuchung unterzogen, wobei Lungen-, Uterus- und Plazentaprobe auch unter Einsatz der immunhistochemischen Methoden analysiert wurden. Ferner wurden, falls erforderlich, eine chemisch-toxikologische Untersuchung und/ oder eine Alkoholbestimmung vorgenommen. In einigen Fällen war zu einer lückenlosen Verlaufsrekonstruktion eine sorgfältige Auswertung von Krankenblattunterlagen erforderlich.

Der Nachweis von Synzytiotrophoblasten in der pulmonalen Strombahn konnte in insgesamt 9 Fällen geführt werden, wobei 2 Fälle initial aus der Kontroll- und die übrigen 7 aus der Untersuchungsgruppe stammten.

Bei den 2 Fällen der Kontrollgruppe (14,0 %) lag eine zu Lebzeiten nicht erkannte, bzw. nicht klinisch manifeste Plazentapathologie vor. Bei einer 38- jährigen Frau, die an einer Synzytiotrophoblastembolie verstarb, lag eine Plazenta accreta in Kombination mit einer vorzeitigen Plazentaablösung vor.

In der arteriellen Lungenstrombahn einer 34- jährigen Frau, die an einer suizidalen Btm- Intoxikation verstarb, wurden vereinzelt Synzytiotrophoblasten, ebenfalls bei Vorliegen einer Placenta accreta nachgewiesen.

Von den 7 positiven Fällen der Untersuchungsgruppe (26,9%) handelte es sich um Veränderungen/ Umstände, die nach Literaturangaben geeignet sind, eine Einschwemmung von Synzytiotrophoblasten in die Lunge auszulösen. So wurden jeweils eine Plazenta accreta, eine Plazenta praevia und ein Chorioncarzinom diagnostiziert. In den 4 übrigen Fällen wurde im Rahmen der Geburt eine nicht unerhebliche stumpfe Gewalteinwirkung auf den Uterus von außen ausgeübt.

Eine sehr seltene zerebrale Synzytiotrophoblastembolie wurde in keinem der untersuchten Fälle festgestellt.

Die Ergebnisse unserer Studie können die Hypothese nicht bestätigen, dass es sich bei einer Synzytiotrophoblastembolie um ein rein physiologisches Phänomen im Rahmen einer intakten Schwangerschaft handelt. Vielmehr ist eine pulmonale Synzytiotrophoblastembolie mit einer Plazentapathologie, bzw. mit Manipulationen am Uterus assoziiert, wobei eine klinisch relevante Beeinträchtigung der Kreislaufparameter extrem selten zustande kommt.

VII Literaturverzeichnis

1. Arnold, H.A., Bainborough, A.R.
Subacute cor pulmonale following trophoblastic pulmonary emboli.
Can. Med. Assoc. J. 76 (1957) 478-482
2. Attwood, H.D., Park, W.W.
Embolism to the lungs by trophoblast.
Brit. J. Obst. Gynec. 68 (1960) 611-617
3. Baker, A.M., Morey, M.K., Berg, K.K., Crosson, J.
Trophoblastic Microemboli as a Marker for Preeclampsia-Eclampsia in Sudden
Unexpected Maternal Death: A Case Report and Review of the Literature.
American Journal of Forensic Medicine & Pathology 21 (2000) 354-358
4. Bianchi, D.W., Zickwolf, G.K., Weil, G.J., Sylvester, S., DeMaria, M.A.
Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years
postpartum.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996) 705-708
5. Boenisch T. Handbuch Immunchemische Färbemethoden. DakoCytomation
GmbH, Hamburg, 2003, 3. Auflage, 5-79
6. Ceelin, W., In Henke, F., Lubarsch, O.
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Berlin 1931,
Julius Springer, vol.3, pt. 3 pp 98-103
7. Chen, L.H., Yeong, C.T., Yeo, G.S.
Three cases of fatal pulmonary embolism in obstetrics.
Ann. Acad. Med. Singapore 26 (1997) 356-359

8. Chua, S., Wilkins, Th., Sargent, I., Redman, Ch. (1991)
Trophoblast deportation in preeclamptic pregnancy.
BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol. 98 (1991) 973-979
9. Clark, S.L., Koonings, P.P., Phelan, J.P.
Placenta praevia/ accreta and prior cesarean section.
Obstet. Gynecol. 66 (1985) 89–92
10. Cockell, A.P., Learmont, J.G., Smárason, A.K., Redman, Ch.W.G., Sargent, I. L.,
Poston, L.
Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal
vascular endothelial function.
BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 104 (1997) 235-
240
11. Cohen, W.R.
Hemorrhagic shock in obstetrics.
J. Perinat. Med. 34 (2006) 263-271
12. Delmis, J., Pfeifer, D., Ivanisevic, M., Forko, J.I., Hlupic, L.
Sudden death from trophoblastic embolism in pregnancy.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 92 (2000) 225-227
13. Deneux-Tharoux, C., Berg, C., Bouvier-Colle, M.-H., Gissler, M., Harper, M.,
Nannini, A., Alexander, S., Wildman, K., Breart, G., Buekens, P.
Underreporting of Pregnancy-Related Mortality in the United States and Europe.
Obstetrics & Gynecology 106 (2005) 684-692
14. O'Donoghue, K., Chan, J., de la Fuente, J., Kennea, N., Sandison, A., Anderson,
J.R., Roberts, I.A., Fisk, N.M.
Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal
mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy.
Lancet. 364(2004) 179-182

15. Douglas, G.W., Thomas, L., Carr, M., Cullen, N.M., Morris, R.
Trophoblast in the circulation blood during pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 78 (1959) 960-973
16. Duale Reihe „Gynäkologie und Geburtshilfe“ S. 462, Abb. E-1.5, Thieme Verlag,
MLP, Hrsg. M. Stauber, T. Weyerstahl, 2. aktualisierte Auflage, 2005
17. Faulk, W.P., Mc Intyre, J.A.
Immunological Studies of Human Trophoblast: Markers, Subsets and Functions.
Immunological Reviews 75 (1983) 139-175
18. Garner, E.I., Chang-Lee, W.Y., Lu, K.H., Goldstein, D.P., Berkowitz, R.S.
Trophoblastic pulmonary embolization after hysterectomy for invasive complete
mole.
J. Reprod. Med. 44 (1999) 908-912
19. Gänshirt, D., Garritsen, H., Miny, P., Holzgreve, W.
Fetal cells in maternal circulation throughout gestation.
Lancet 343 (1994) 413-414
20. Gielchinsky, Y., Rojansky, N., Fasouliotis, S.J., Ezra, Y.
Placenta accreta- summary of 10 years: a survey of 310 cases.
Placenta 23 (2002) 210-214
21. Habek, D., Janculjak, D., Cerkez Habek, J., Jalsovec, D.
Sudden death because of massive pulmonary thromboembolism and concomitant
cerebrovascular trophoblastic embolism following artificial abortion.
Fetal. Diagn. Ther. 20 (2005) 390-392
22. Holzgreve, W., Garritson, H., Gänshirt, D.
Isolierung fetaler Zellen aus mütterlichem Blut zur nichtinvasiven pränatalen
Diagnostik – vom Patient zum klinischen Einsatz.
Z. Geburtsh. Neonatol. 199 (1995) 47

23. Holzgreve, W., Ghezzi, F., Di Naro, E., Ganshirt, D., Maymon, E., Hahn, S.
Disturbed feto-maternal cell traffic in preeclampsia.
Obstet. Gynecol. 91 (1998) 669-672
24. Horn, L.C., Vogel, M.
Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen. II. Nicht- villöse
Trophoblasterkrankungen.
Pathologie 25 (2004) 281-292
25. Hsu, S.M., Raine, L., Fanger, H.
Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques:
a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures.
J. Histochem. Cytochem. 29 (1981):577-580.
26. Ikarashi, T., Takeuchi, S., Ohnishi, Y.
Trophoblastic embolism in sudden maternal death.
Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 40 (1988) 793-795
27. Kamani, A.A., Gambling, D.R., Christilaw, J., Flanagan, M.L.
Anaesthetic management of patients with placenta accrete.
Can. J. Anesth. 34 (1987) 613-617
28. Kamineni, R., Sadhu, A., Alpert, J.S.
Spontaneous coronary artery dissection: report of two cases and a 50-year review
of the literature.
Cardiol. Rev. 10 (2002) 279-284.
29. Kamoi, S., Ohaki, Y., Mori, O., Satomi, M., Takahashi, H., Kawamura, T., Araki, T.
Placental villotrophoblastic pulmonary emboli after elective abortion:
immunohistochemical diagnosis and comparison with ten control cases.
Int. J. Gynecol. Pathol. 22 (2003) 303-309

30. Kaptanoglu, M., Dogan, K., Onen, A., Cevit, R., Berkan, O., Aker, H.
Lung mass due to amniotic fluid embolism-an intrathoracic complication of pregnancy.
Scand. Cardiovasc. J. 33 (1999) 117-119
31. Khosrotehrani, K., Johnson, K.L., Cha, D.H., Salomon, R.N., Bianchi, D.W.
Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue.
JAMA. 292 (2004) 75-80
32. Kingston, N.J., Baillie, T., Chan, Y.F., Reddy, D.J., Stables, S.R.
Pulmonary embolization by chorionic villi causing maternal death after a car crash.
Am. J. Forensic. Med. Pathol. 24 (2003):193-197
33. von Koelliker, A.
Handbuch der Gewebelehre.
Leipzig 1867, Engelmann 5. Auflage 1- 749
34. Lapaire, O., Holzgreve, W., Oosterwijk, J.C., Brinkhaus, R., Bianchi, D.W.
Georg Schmorl on Trophoblasts in the Maternal Circulation.
Placenta 28 (2007) 1-5
35. Lattes, R., Shepard, F., Tovell, H., Wylie, R.
A clinical and pathological study of endometriosis of the lung.
Surg. Gynecol. Obstet. 103 (1956) 552-558
36. Lunetta, P., Penttila, A.
Immunohistochemical identification of syncytiotrophoblastic cells and megakaryocytes in pulmonary vessels in a fatal case of amniotic fluid embolism.
Int. J. Legal Med. 108 (1996) 210-214

37. Mackie, E.J., Scott-Burden, T., Hahn, A.W., Kern, F., Bernhardt, J., Regenass, S., Weller, A., Buhler, F.R.
Expression of tenascin by vascular smooth muscle cells. Alterations in hypertensive rats and stimulation by angiotensin II
Am. J. Pathol. 141 (1992) 377-388
38. Marcuse, P.M.
Pulmonary Syncytial Giant Cell Embolism: Report of maternal death
Obstet Gynecol. 3 (1954) 210-213
39. Miller, D.A., Chollet, J.A., Goodwin, T.M.
Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta.
Am. J. Obstet. Gynecol. 177 (1997) 210–214
40. Mueller, U.W., Hawes, C.S., Wright, A.E., Petropoulos, A., DeBoni, E., Firgaira, F.A., Morley, A.A., Turner, D.R., Jones, W.R.
Isolation of fetal trophoblast cells from peripheral blood of pregnant women.
Lancet. 336 (1990) 197-200
41. Oates, M.
Suicide: the leading cause of maternal death.
The British Journal of Psychiatry. 183 (2003) 279 - 281.
42. Oyelese, Y., Smulian, J.C.
Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa.
Obstet. Gynecol. 107 (2006) 927-941
43. Park, W.W.
Experimental trophoblastic embolism of the lungs
J. Pathol. and Bacteriol. 75, (1958) 257 - 265

44. Pflieger, K., Maurer, H.H., Weber, A.
Mass spectral and GC data of drugs, poisons, pesticides, pollutants, and their metabolites.
Wiley-VCH, Weinheim, 1992, second edition
45. Rashid, A.M., Moir, C.L., Butt, J.C.
Sudden death following cesarean section for placenta previa and accreta.
Am. J. Forensic Med. Pathol. 15 (1994) 32–35
46. Richani, K., Romero, R., Soto, E., Nien, J.K., Cushenberry, E., Kim, Y.M., Espinoza, J., Kim, C.J.
Genetic origin and proportion of basal plate surface-lining cells in normal and abnormal pregnancies.
Hum. Pathol. 38 (2007) 269-275
47. Rühl, I.
Müttersterblichkeit. In: „Geburtshilfe Basics“
Strauss, A. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2006: 375-377
48. Roffman, B.Y., Simons, M.
Syncytial trophoblastic embolism associated with placenta increta and pre-eclampsia.
Am. J. Obstet. Gynecol. 104 (1969) 1218-1220
49. Schmorl, G.
Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie.
Verlag FCW Vogel, Leipzig, 1893: 1-107
50. Schmorl, G.
Über das Schicksal embolisch verschleppter Plazentazellen.
Zbl. Gynaek. 29 (1905) 129-137

51. Sci-Tech.Dictionary. Placenta accreta. (<http://www.answers.com/topic/placenta-accreta?cat=health>) Stand: 17.12.2007
52. Silverberg, S.G., Kurman, R.J.
Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease.
AFIP Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 3. American Registry of Pathology, Washington, USA, 1991.
53. Tedeshi, L.G., Toy, B.L.
Experimental transpulmonary Migration of trophoblast.
Obstet. Gynec. N.Y. 21 (1963) 55-61
54. Tews, G., Yaman, C., Ebner, T.
Fatal trophoblastic embolism during cesarean section.
Int. J. Gynaecol. Obstet. 76 (2002) 179-180
55. Trotter, R. F., Tiede, H.L.
Maternal death due to pulmonary embolism of trophoblastic cells.
Am. J. Obstet. Gynecol. 71 (1956) 1114-1118
56. Usta, I.M., Hobeika, E.M., Musa, A.A., Gabriel, G.E., Nassar, A.H.
Placenta previa-accreta: Risk factors and complications.
Am. J. Obstet. Gynecol. 193 (2005) 1045-1049
57. Vogel, M.
Möglichkeiten und Grenzen morphologischer Plazentadiagnostik.
In: "Perinatale Medizin", Schmidt E, Dudenhausen JW, Saling E (Hrsg),
Thieme, Stuttgart New York, 1981, Bd VIII, pp 161-165
58. Wagner, D.
Trophoblastic cells in the blood stream in normal und abnormal pregnancy.
Acta cytologica 12 (1967) 137-139

59. Wagner, D., Schunk, R., Isebarth, H.
Der Nachweis von Trophoblastzellen im strömenden Blut der Frau bei normaler und gestörter Gravidität.
Gynaecologia 158 (1964) 175-192
60. Welsch, H.
Müttersterblichkeit während Geburt und Wochenbett bei vaginaler Entbindung und Sectio caesarea.
Gynäkologe 30 (1997) 742 -746
61. Welsch, H., Krone, H.A., Wisser, J.
Maternal mortality in Bavaria between 1983 and 2000.
Am. J. Obstet. Gynecol. 191 (2004) 304-308
62. Welsch, H.
Müttersterblichkeit in Deutschland – Einzelfalluntersuchungen in Bayern: 1983-2006 (BGGF)
Sitzung der Österreichischen Gesellschaft für Prä- und Perinatale Medizin am 07.06.2007 in München.
63. World Health Organization. (2007) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision : <http://www.who.int/classification>
64. Wright, G.P, Heard, B.E.
The lungs. In: „Symmers WStC (ed) Systemic pathology. Cardio- vascular system. Respiratory system".
Chutchild Livingstone, Edinburgh London New York, 1976, second edition, 280
65. Yamamoto, K., Yamamoto, Y., Watanabe, H., Fujimiya, T., Okae, M., Ukita, K.
A case of sudden death by decidual cell embolism.
Z. Rechtsmed. 102 (1989) 415-419

VIII Lebenslauf

Name, Vorname: Franzen, Julia
Straße: Margaretha- Flesch- Str. 2- 4
PLZ / Wohnort: 56588 Waldbreitbach
Geburtsdatum / -ort: 22.12.1979 in Willich
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

09/1986- 02/1989 Grundschule Aschheim
02/1989- 07/1990 Grundschule Baldham
09/1990- 07/1991 Hauptschule Haar
09/1991- 07/1997 Edith-Stein-Gymnasium der Erzdiözese München und Freising
09/1997- 06/2000 Ignaz- Kögler-Gymnasium Landsberg
07/2000 Abitur

Studium

10/2000 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der LMU München
09/2002 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2002- 10/2007 Studium der Humanmedizin an der TU München
10/2007- 11/2007 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Beruf

Seit 06/2008 Assistenzärztin in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie St. Antonius, Waldbreitbach, Chefarzt Prof. Dr. Degenhardt

IX Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Eisenmenger für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig- Maximilians- Universität München.

Besonders danke ich Frau Dr. med. Sinicina, Institut für Rechtsmedizin, für die Überlassung des Themas, ihre Anregungen, die kritische Korrektur der Arbeit sowie die engagierte und kompetente Betreuung. Darüber hinaus danke ich ihr für die Bereitstellung des Bildmaterials und für die Hilfe bei der histologischen Auswertung.

Des Weiteren danke ich Frau Prof. Dr. med. Mall, Institut für Rechtsmedizin an der Universität Jena, für die Überlassung des Themas und ihre Anregungen.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. med. Bise, für die Hilfe bei den immunhistologischen Verfahren, sowie Herrn Dr. med. Pankratz, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Schließlich bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin und diese Dissertation möglich machten.