

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Ritz-Timme

**Akutes oder chronisches Lungenemphysem?
Oder beides? - Ein Beitrag zur Diagnostik des
gewaltsamen Erstickungstodes bei
vorbestehendem chronischem Emphysem**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Giuseppe Gava
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Stefanie Ritz-Timme

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Irene Esposito

Für mich

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Giuseppe Gava, Simon B. Eickhoff, Timm J. Filler, Felix Mayer, Nina S. Mahlke, Stefanie Ritz-Timme, 2021, *Acute or chronic pulmonary emphysema? Or both? – A contribution to the diagnosis of death due to violent asphyxiation in cases with pre-existing chronic emphysema*. International Journal of Legal Medicine, Volume 136, issue 1, January 2022, p. 133-147 [1]

Zusammenfassung

Die Diagnose des Erstickungstodes durch Gewalt gegen den Hals stellt im rechtsmedizinischen Alltag eine besondere Herausforderung dar, wenn die typischen äußeren Verletzungszeichen, wie bspw. Strangmarken oder ein Stauungssyndrom, fehlen und das typischerweise entstehende akute Lungenemphysem (AE) von einem vorbestehenden chronischen Lungenemphysem (CE) überlagert wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation eines spezifischen Befundes für den gewaltsamen Erstickungstod, der es ermöglicht die Diagnose auch dann zu stellen, wenn bereits ein CE vorbesteht („AE in CE“).

Dazu wurde 84 Obduktionsfälle retrospektiv nach ihrer Emphysemform in vier Gruppen eingeteilt. Diese lauten „AE“- (rein akutes Emphysem), „CE“- (rein chronisches Emphysem), „AE+CE“- (akutes und chronisches Emphysem) und „NE“- (kein Emphysem) Gruppe. Aus den Fällen wurden jeweils Proben aus allen fünf Lungenlappen sowohl mit konventionellen histologischen Methoden als auch mit den immunhistochemischen Markern Aquaporin 5 (AQP-5) und Surfactant Protein A1 (SP-A) untersucht. Neben den bereits in der Literatur beschriebenen typischen Befunden des Erstickungstodes legten wir besonderen Wert auf die Untersuchung der freien Enden der Alveolarwandsepten, welche wir als potenzielles morphologisches Korrelat einer Rissstelle interpretierten. Diese „*Dead-ends*“ wurden zusätzlich im Elektronenmikroskop untersucht, um ihre Ultrastruktur zu vergleichen. Mittels multivariater Analyse der histologischen und makroskopischen Lungenbefunde wurde versucht die Emphysemformen über eine Mustererkennung zu differenzieren.

Alle untersuchten morphologischen Befunde konnten, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung, in allen vier Gruppen nachgewiesen werden. Basierend auf den histologischen und makroskopischen Befunden konnte unsere multivariate Analyse die richtige Diagnose „AE+CE“ mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % und die Diagnosen „AE“ und „CE“ mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 86 % vorhersagen. Außerdem konnten drei „*Dead-end*“-Typen identifiziert und unterschieden werden, wobei der „spitz-fransige“-Typ signifikant häufiger beim AE beobachtet wurde und somit als neuer typischer, aber nicht spezifischer, Befund zu werten ist. Die immunhistochemischen Marker AQP-5 und SP-A zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Obwohl anhand der untersuchten Parameter keine sichere Identifikation vom AE im CE erreicht werden konnte und die Diagnose des gewaltsamen Erstickungstodes bei fraglichen Fällen vorerst weiter eine Ausschlussdiagnose bleibt, legen unsere Ergebnisse nahe, dass die Berücksichtigung vieler verschiedener Befunde/Marker aus der makroskopischen, mikroskopischen und molekularen Ebene in einer multivariaten Analyse einen vielversprechenden Ansatz bieten, dem weiter nachgegangen werden sollte.

Abstract

The diagnosis of death due to violent asphyxiation by strangulation is especially challenging in forensic medicine when the typical external signs of injury, such as strangulation marks or a congestion syndrome, are missing and the typically occurring acute emphysema (AE) is masked by a pre-existing chronic emphysema (CE).

The purpose of this study was the identification of a specific finding for violent asphyxiation death that allows the diagnosis to be made even when CE is pre-existing (“AE in CE”).

For this purpose, 84 autopsy cases were retrospectively classified into four groups according to their emphysema type. These were “AE” (pure acute emphysema), “CE” (pure chronic emphysema), “AE+CE” (acute and chronic emphysema) and “NE” (no emphysema) group. Samples from all lung lobes were examined using conventional histological methods as well as the immunohistochemical markers aquaporin 5 (AQP-5) and surfactant protein A1 (SP-A). In addition to the typical findings of death by asphyxiation that have already been described in the literature, we focused in particular on the examination of the free ends of the alveolar wall septa, which we interpreted as a potential morphologic correlate of a rupture lesion. These “Dead-ends” were additionally examined by electron microscopy to further compare their ultrastructure. The histologic and macroscopic lung findings were statistically evaluated in a multivariate analysis designed to predict the actual emphysema form by pattern recognition.

All investigated morphologic findings could be detected in all four groups, albeit to varying extents. Based on the histological and macroscopic findings, our multivariate analysis was able to predict the correct diagnosis of “AE+CE” with a probability of 50% and the diagnoses of “AE” and “CE” with a probability of 86% each. In addition, three “Dead-end” types could be distinguished, with the “pointed-fringed” type being observed significantly more frequently in AE-group. Therefore, it should be considered as new typical, but not specific, finding. The immunohistochemical markers AQP-5 and SP-A showed no significant differences between the groups.

Although no definite identification of AE in CE could be achieved based on the parameters studied and the diagnosis of violent asphyxia in doubtful cases remains a diagnosis of exclusion so far, our results suggest that the consideration of many different findings/markers from the macroscopic, microscopic, and molecular levels in a multivariate analysis offer a promising approach that should be further investigated.

Abkürzungsverzeichnis

AE *akutes Lungenemphysem/ acute lung emphysema*

AE+CE *akutes und chronisches Emphysem/ acute and chronic lung emphysema*

alv. *alveolär*

AQP-5 *Aquaporin 5*

Art. *artifiziert*

bspw. *beispielsweise*

CE *chronisches Lungenemphysem/ chronic lung emphysema*

cm *Zentimeter*

COPD *chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

EM *Elektronenmikroskop/ Elektronenmikroskopie*

et al. *et alii (= und andere)*

EvG *Elastika-van-Gieson-Färbung*

Fe *Eisen-Färbung*

g *Gramm*

ggf. *gegebenenfalls*

häm. *hämorrhagisch*

HE *Hämatoxylin-Eosin-Färbung/ hematoxylin-eosin-stain*

i.a. *intraalveolär*

i.d.R. *in der Regel*

i.S. *im Sinne*

Int. *interstitiell*

kg *Kilogramm*

LOL *linker Oberlappen*

LUL *linker Unterlappen*

n.b. *nicht befundbar*

NE *kein Emphysem/ no emphysema*

o.g. *oben genannt/genannten*

p.a. *periarteriell*

p.b. *peribronchial*

RML *rechter Mittellappen*

ROL *rechter Oberlappen*

RUL *rechter Unterlappen*

s.u. *siehe unten*

SP-A *Surfactant Protein A1*

u.U. *unter Umständen*

v.a. *vor allem*

z.B. *zum Beispiel*

µm *Mikrometer*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	<i>Fallbeispiel und Problematik</i>	1
1.2	<i>Forensische Relevanz der Diagnose „Akutes Lungenemphysem“</i>	2
1.3	<i>Formen der Erstickung und ihre diagnostischen Probleme</i>	2
1.3.1	Allgemeine Begriffserläuterungen	2
1.3.2	Gewalt gegen den Hals (Strangulation)	3
1.3.3	Ersticken durch Verschluss der Atemöffnungen	6
1.3.4	Mechanische Asphyxie	6
1.3.5	Ertrinken	7
1.4	<i>Nachweis der gewaltsamen Erstickung in der rechtsmedizinischen Praxis</i>	8
1.4.1	Makroskopische Befunde	8
1.4.2	Mikroskopische Befunde	9
1.4.3	Weitere diagnostische Ansätze	9
1.5	<i>Das akute Lungenemphysem (AE)</i>	10
1.5.1	Pathogenese	10
1.5.2	Differenzialdiagnosen	10
1.6	<i>Das chronische Lungenemphysem (CE)</i>	11
1.6.1	Formen des chronischen Lungenemphysems	11
1.7	<i>Ziele der Arbeit</i>	12
2	Publizierte Originalarbeit	14
3	Diskussion	15
3.1	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	15
3.2	<i>Lichtmikroskopische Befunde als bedeutende Hinweise für den gewaltsamen Erstickungstod</i>	15
3.2.1	Bedeutung der <i>Dead-ends</i>	16
3.2.2	Räumliche Ausdehnung der <i>Dead-ends</i>	17
3.3	<i>Potenzielle Diagnosesicherung durch multivariate Analyse in einem „machine learning“-Ansatz</i>	19
3.4	<i>Diagnostische Bedeutung der Alveolarmakrophagen</i>	20
3.5	<i>Bedeutung der Elektronenmikroskopie bei der Diagnosesstellung</i>	21

3.6	<i>Diagnostische Relevanz der Marker AQP-5 und SP-A in Realfällen</i>	23
3.7	<i>Problematiken bei der Befundung von Lungengewebe</i>	25
3.8	<i>Diagnostische Wertigkeit des akuten Lungenemphysems</i>	27
3.9	<i>Eigenkritik</i>	27
3.10	<i>Schlussfolgerungen und Ausblicke</i>	29
3.11	<i>Klinische Relevanz der Ergebnisse</i>	29
4	Literatur- und Quellenverzeichnis	31
5	Anhang	35
5.1	<i>Tabelle 1a-c: Fälle</i>	35
5.2	<i>Tabelle 2a-b: Makroskopische Befunde aus den Obduktionsprotokollen</i>	38
5.2.1	<i>Legende zu den makroskopischen Befunden</i>	40
5.3	<i>Befunderhebungsbogen Lichtmikroskopie zur handschriftlichen Befunderhebung</i>	42
5.4	<i>Tabelle 3a-n: Digitalisierte Befunde der Lichtmikroskopie</i>	44
5.4.1	<i>Legende und Erläuterung zum „Befunderhebungsbogen Lichtmikroskopie“ und den digitalisierten lichtmikroskopischen Befunden</i>	58
5.4.1.1	<i>Befunde in der HE-Färbung</i>	58
5.4.1.2	<i>Befunde in der EvG-Färbung</i>	59
5.4.1.3	<i>Befunde in der Fe-Färbung</i>	60
5.5	<i>Tabelle 4a-b: Befunderhebungsbogen/ Ergebnisse der SP-A Immunhistochemie</i>	61
5.5.1	<i>Erklärung zum „Befunderhebungsbogen SP-A Immunhistochemie“</i>	63
5.6	<i>Tabelle 5: Befunderhebungsbogen/ Ergebnisse der AQP-5 Immunhistochemie</i>	64
5.6.1	<i>Erklärung zum “Befunderhebungsbogen AQP-5 Immunhistochemie”</i>	65
5.7	<i>Weitere Publikationen</i>	66
6	Danksagung	67

1 Einleitung

1.1 Fallbeispiel und Problematik

Vorgeschichte: Die 82-jährige, wohlhabende Frau B. wird leblos von ihrem Sohn, Herrn B., im Bett ihres Eigenheimes, aufgefunden. Herr B. macht widersprüchliche Aussagen zur Auffindesituation. Zeugen berichten, dass er den Zustand seiner Mutter „kaum noch mit ansehen könne“ und „darauf gewartet habe, endlich zu erben“. Bei Frau B. wurde vor zwei Jahren eine schwere chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) diagnostiziert. Vor fünf Monaten wurde daraufhin eine Langzeitsauerstofftherapie mit einem mobilen Sauerstoffkonzentrator angeordnet, wodurch ihre Eigenmobilität und Alltagsbelastbarkeit erhalten blieb. Herr B. habe sich regelmäßig um den Austausch der Sauerstoffflasche gekümmert.

Obduktionsbefunde: Körpergewicht: 86 kg; Körperlänge: 173 cm. Vereinzelt diskrete Petechien in den Konjunktiven, zwei kratzerartige Läsion an der Halshaut im Bereich des Kehlkopfes; ansonsten unauffällige äußere Leichenschau. Keine Einblutungen in die Halsmuskulatur; Kehlkopfskelett und Zungenbein intakt, keine Einblutungen in das angrenzende Weichgewebe. Lungen blutreich, flüssigkeitsreich und besonders in den Randbereichen, deutlich überbläht (Lungengewicht links: 590g, rechts 600g). Rechte Herzkammer leicht dilatiert.

Fragestellung: Liegt hier ein Erstickungstod durch Gewalt gegen den Hals vor oder ist Frau B. eines natürlichen Todes gestorben?

Problematik: Aufgrund der Zeugenaussagen gegen Herrn B. besteht zumindest der Verdacht, dass es hier zu einem Tötungsdelikt gekommen sein könnte. Die schwere Vorerkrankung und das fortgeschrittene Alter von Frau B. machen eine natürliche Todesursache aber ebenso wahrscheinlich. Auch die Obduktionsbefunde sind in diesem Fall nicht wegweisend. Sie können eine Erstickung weder beweisen noch sicher ausschließen. Petechien kommen auch bei natürlichen Todesursachen vor [2, 3]. Die festgestellten, leichten Kratzspuren könnten auch durch die Verstorbene selbst, bspw. im Rahmen eines (unspezifischen) Kratzens, entstanden sein. Der hohe Flüssigkeitsgehalt der Lungen könnte auf eine Herzschwäche zurückzuführen sein und die Lungenüberblähung mit Rechtsherzdilatation wäre mit der angegebenen COPD vereinbar. Andererseits kann auch ein Tod durch Gewalt gegen den Hals nicht ausgeschlossen werden; die Kratzspuren am Hals und die Petechien sind jedenfalls als (unsichere) mögliche Hinweise darauf zu werten.

Die **Klärung der Fragestellung**, ob es hier zu einem gewaltsamen Erstickungstod gekommen ist, ist durch das Vorliegen eines vorbestehenden chronischen Lungenemphysems (CE) aus innerer, krankhafter Ursache (COPD) erheblich erschwert. Das akute Emphysem (AE), welches ein wesentliches diagnostisches Kriterium bei den meisten Erstickungsarten ist, geht im CE „unter“. Bisher ist kein spezifischer Befund bekannt, der die Detektion eines AE bei bereits vorliegendem CE ermöglicht. Gäbe es einen solchen Befund, könnten der geschilderte oder ähnliche Fälle aufgeklärt werden.

1.2 Forensische Relevanz der Diagnose „Akutes Lungenemphysem“

Im Jahre 2017 wurden in Deutschland offiziell 4795 Todesfälle durch Erstickung im rechtsmedizinischen Sinne (s.u.) registriert [4], wobei die Dunkelziffer durch eine mangelhafte (erste äußere) Leichenschau, eine generell niedrige Sektionsrate in Deutschland [5] und durch einen fehlenden spezifischen Befund deutlich höher zu sein scheint.

Bereits bei der äußeren Leichenschau, kann selbst ein erfahrener Arzt die teilweise nur sehr dezenten Befunde, wie im o.g. Fall, übersehen und vorschnell einen natürlichen Tod attestieren. Auch bei der inneren Leichenschau kann bei bestimmten Erstickungsarten nicht selten kein Befund nachgewiesen werden, der mit letzter Sicherheit den Erstickungstod beweisen oder ausschließen kann. Er wird somit zu einer Ausschlussdiagnose.

Wenn man das AE anhand eines morphologischen Befundes oder Markers diagnostizieren könnte, käme es - besonders bei den Fällen mit vorbestehendem CE - zu deutlich weniger Unsicherheiten.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Formen der Erstickung mit ihren typischen Befunden und Besonderheiten erläutert.

1.3 Formen der Erstickung und ihre diagnostischen Probleme

1.3.1 Allgemeine Begriffserläuterungen

Von einem Erstickungstod aufgrund einer **äußeren Erstickung** spricht man, wenn es zu einer Behinderung des Sauerstofftransports von der Außenluft bis in die Lungenalveolen, bspw. durch einen verminderten Sauerstoffgehalt in der Atemluft, verschlossene Atemwege oder eine behinderte Thoraxexkursion, gekommen ist. Demgegenüber wird das sog. innere Ersticken gestellt, bei dem es zu einer Behinderung der Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe kommt, wie es bspw. bei einer Intoxikation mit Atemgiften, wie Kohlenstoffmonoxid oder Zyjanid, der

Fall ist. In der vorliegenden Arbeit liegt das Augenmerk auf den unterschiedlichen Formen der äußeren Erstickung und diese sollen erläutert werden.

Im Rahmen eines äußeren Erstickens kommt es zu einer Erniedrigung der Sauerstoffkonzentration im arteriellen Blut (**Hypoxämie**) sowie im Gewebe (**Hypoxidose**). Gleichzeitig steigt die Kohlenstoffdioxidkonzentration im Blut durch eine behinderte Abatmung (**Hyperkapnie**), was den entscheidenden Atemstimulus darstellt und zur Atemnot (**Dyspnoe**) führt. Liegt gleichzeitig eine Hypoxie und Hyperkapnie vor, spricht man von **Asphyxie** bzw. **primär asphyktischen Erstickungsformen**.

Bei **primär nicht-asphyktischen Formen**, bei denen nur eine Hypoxie vorliegt, kommt es nicht zur Atemnot und somit i.d.R. nicht zu den typischen Lungenbefunden. Beispiele dafür sind Formen der **inneren Erstickung**, wie die Kohlenmonoxid-Intoxikation, auf die in der vorliegenden Arbeit jedoch aus o.g. Gründen nicht eingegangen wird.

Die **Agoniezeit**, also die Zeit, in der das Opfer noch lebt und sich im „Todeskampf“ befindet, beträgt beim Erstickungstod i.d.R. nur wenige Minuten (ca. 5-8), wobei es bspw. beim typischen Erhängen (s.u.) üblicherweise bereits nach wenigen Sekunden zur Bewusstlosigkeit kommt. Je nach Erstickungsform sind deutlich längere Zeiten möglich. In diesem kurzen Intervall entstehen die Lungenveränderungen [2, 6].

1.3.2 Gewalt gegen den Hals (Strangulation)

Der Überbegriff Strangulation fasst die drei Hauptformen der Gewalt gegen den Hals zusammen: **(Er-)Hängen**, **(Er-)Drosseln** und **(Er-)Würgen**. Hierbei bezeichnet man mit Erhängen, Erdrosseln und Erwürgen den Endzustand, bei dem es zum Tod der betreffenden Person gekommen ist. Mit Hängen, Drosseln und Würgen wird der Vorgang beschrieben, der nicht zum Endzustand - dem Tod - geführt hat. Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden jeweils von Erhängen, Erdrosseln und Erwürgen gesprochen.

Vor allem beim Erhängen und Erdrosseln steht pathophysiologisch im Vordergrund, dass die Halsgefäße komprimiert werden und weniger die Atemwege (vgl. Abbildung 1). Je schneller und konstanter dies geschieht, desto schneller tritt die Bewusstlosigkeit ein, da das Gehirn nicht mehr ausreichend mit Blut und somit auch nicht mehr mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden kann. Stauungssyndrome (s.u.) entstehen, wenn der Blutfluss in den venösen Gefäßen unterbunden wird, aber über die Arterien weiterhin Blut nachströmen kann, wie es vor allem beim Erwürgen, aber auch beim Erdrosseln und u.U. auch beim Erhängen (i.d.R. beim sog. atypischen Erhängens, s.u.) der Fall ist.

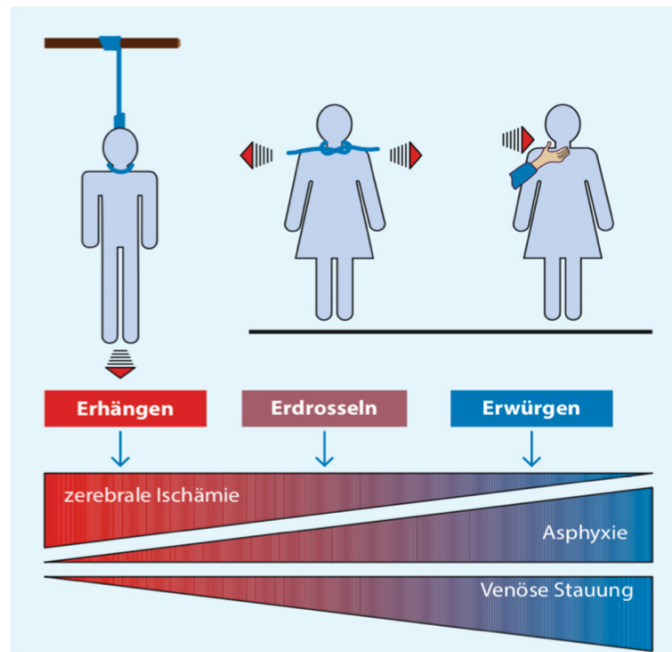


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Strangulationsformen mit Wichtung der zugrundeliegenden Pathomechanismen nach Madea [2] mit Abdruckerlaubnis durch Springer Nature. Der Anteil der zerebralen Ischämie, der Asphyxie und der venösen Stauung unterscheiden sich innerhalb der drei Formen deutlich.

Beim **Erhängen** liegt ein Strangwerkzeug, wie bspw. ein Seil oder ein Kabel, um den Hals, welches über dem Kopfniveau fixiert wird. Der restliche Körper hängt teilweise oder komplett frei über dem Untergrund. Abgegrenzt wird das **typische** vom **atypischen** Erhängen. Bei Ersterem verlaufen die Strangmarken von der unteren Vorderseite des Halses symmetrisch nach hinten-oben zum Nackenhaaransatz, an dem der Knotenpunkt liegt, zusammen. Der Körper hängt dabei frei und alle vier großen Schlagadern im Halsbereich (Halsarterien und Wirbelarterien) sowie die zugehörigen Venen werden gleichzeitig komprimiert, was zum Eintritt der Bewusstlosigkeit binnen wenigen Sekunden führt. Dadurch ist ein Selbstrettungsversuch nahezu ausgeschlossen. Durch die prompte Kompression der arteriellen Blutgefäße (und auch der venösen Blutleiter) kommt es bei dieser Form der Strangulation nicht zu einem Stauungssyndrom, es finden sich somit keine Petechien und keine Zyanose der Gesichts- und Halshaut. Beim **atypischen Erhängen** liegt der Knotenpunkt an einer anderen Stelle, wie bspw. unter dem Kinn oder seitlich am Hals, die Strangmarken verlaufen asymmetrisch und der Körper hat Bodenkontakt. Hierdurch kommt es lediglich zu einer inkompletten Kompression der Halsgefäße, was bedeutet, dass die Venen aufgrund ihrer anatomischen Gegebenheiten (dünnere Gefäßwand) komprimiert werden, wohingegen in allen oder zumindest einigen der Arterien noch ein Blutstrom besteht. Hierdurch treten Bewusstlosigkeit und folglich auch der Tod meist später ein und es kann zu deutlichen Stauungsbefunden kommen, die kopfwärts des Strangwerkzeuges zu finden sind. Die Diagnosestellung kann in solchen Fällen dadurch erschwert werden, dass ein besonders weiches

und breites Strangwerkzeug (z.B. Schal) verwendet wird, welches keine oder keine eindeutige Strangmarke hinterlässt. Wegweisend in solchen Fällen ist das Auftreten von punktförmigen Einblutungen in Lid(binde)häute, Schleimhäute oder die Gesichtshaut.

Unter **Erdrosseln** versteht man ebenfalls eine Kompression des Halses mit einem Strangwerkzeug, allerdings wird dieses (i.d.R. durch eine andere Person) manuell zugeschnürt und ggf. verknotet oder anderweitig in zugezogenem Zustand fixiert. Die Strangmarken verlaufen typischerweise horizontal um den Hals. Ein suizidales Erdrosseln ist selten, wird jedoch immer wieder in Einzelfällen beschrieben [7, 8] und bedarf einer speziellen Vorrichtung, welche die Halskompression, auch nach Eintritt der Bewusstlosigkeit, aufrechterhalten kann.

Beim **Erwürgen** benutzt die würgende Person nur ihre Hände, um den Hals zu komprimieren. Da sich das Opfer i.d.R. stark wehrt und es zu einer körperlichen Auseinandersetzung kommt, gelingt es nur selten, einen konstanten und gleichmäßigen Druck aufrechtzuerhalten, was zu einer langen Agoniezeit führen kann. Im Gegensatz zu den anderen Strangulationsformen steht hier die Atemwegskompression und somit die Asphyxie im Vordergrund, da es kaum möglich ist, die arteriellen Gefäße beidseits zu komprimieren. Die Kompression der Halsvenen ist jedoch auch beim Erwürgen problemlos möglich. Die typischen Befunde am Hals (Würgemale) können sehr vielgestaltig sein, von rund-ovalen, mitunter diskreten, bis streifigen oder bandförmigen Hautein- oder -unterblutungen oder Hautschürfungen. Darin können sichelförmige Hautläsionen und Kratzer durch Fingernägel vorhanden sein, die sowohl durch Hände des Täters/der Täterin oder des Opfers entstanden sein können. Wenn die Hautschürfungen und Hautläsionen oberflächlich sind, können sie mitunter erst postmortal als gelbliche Hautvertrocknungen sichtbar werden. Solche typischen Befunde am Hals des Opfers können aber bei nicht vorhandener Gegenwehr des Opfers, bspw. aufgrund einer körperlichen Unterlegenheit oder einer substanzbedingten Wehrlosigkeit, durchaus fehlen.

Neben den allgemeinen Erstickungsbefunden (s.u.), sind bei allen Formen diverse Einblutungen des Unterhautfettgewebes und der Muskulatur des Halses sowie der Schilddrüse und des Kehlkopfes möglich. Außerdem kann es zu Zungenbein- und Larynxknorpel-Frakturen, sowie zu Luxationen kommen. Beim Erhängen, insbesondere beim typischen Erhängen, kann es zusätzlich zu Unterblutungen unter die Knochenhaut der Schlüsselbeine und Einblutungen in das vordere Längsband der Lendenwirbelsäule kommen (*Simon'sche* Blutungen).

Vor allem in Zusammenhang mit dem Erwürgen wurde in der Vergangenheit immer wieder der **Reflextod bzw. der „Vagustod“** in der Literatur diskutiert. Als Mechanismus wird

hier die Reizung des vegetativen Nervensystems durch Kompression der Halsregion angegeben, die zu einem plötzlichen Herzstillstand mit Todesfolge und somit nicht zu den typischen äußeren und inneren Verletzungszeichen führt. Bislang ist dieser Mechanismus jedoch nicht eindeutig belegt und scheint vor allem bei gesunden Personen keine Rolle zu spielen [2, 6, 9].

1.3.3 Ersticken durch Verschluss der Atemöffnungen

Bei der **oronasalen Okklusion** hält der Täter/die Täterin mit seinen/ihren Händen oder einem Gegenstand die äußeren Atemöffnungen des Opfers zu. Dabei kann es, v.a. bei heftiger Gegenwehr, um den Mund-Nasen-Bereich zu Kratzern, Hautschürfungen oder ähnlichen Spuren, kommen. Kommt es nicht zu diesen Befunden, weil das Opfer sich entweder nicht wehren kann (Säuglinge, Ältere, Bewusstlose) oder ein weicher Gegenstand (z.B. ein Kissen) benutzt wird, ist die Diagnose äußerst schwer zu stellen.

Eine weitere Form ist die **Knebelung**, bei der Fremdmaterial in den Mund eingeführt wird. Dies dient vermutlich in den meisten Fällen primär dazu, das Opfer am Schreien zu hindern, kann aber ab einem bestimmten Volumen bzw. zusätzlichem Verschluss der Nasenöffnung zur Erstickung führen.

Davon abzugrenzen ist der **Bolustod**, bei dem Fremdkörper wie Mundprothesen oder Essensreste über oder im Kehlkopfeingang stecken bleiben und dort zu Erstickung oder zum Reflextod, durch Reizung der autonomen Nervenfasern, führen. Passiert der Fremdkörper den Kehlkopfeingang und landet in der Luftröhre oder den tieferen Atemwegen, spricht man von einer **Aspiration**. Von einer Aspiration spricht man auch bei einer Verlegung der Atemwege durch Flüssigkeiten [2, 6].

1.3.4 Mechanische Asphyxie

Unterschieden wird die positionale von der traumatischen Asphyxie. Bei der **positionalen** Form wird die Atmung bzw. die Thoraxexkursion durch eine ungünstige Körperposition behindert. Dies ist z.B. bei einer in Bauchlage fixierten Personen durch Polizeibeamte der Fall, kann aber auch bei einer in Kopftieflage befindlichen Person der Fall sein, wenn diese sich nicht selbst aus der Situation befreien kann.

Bei der **traumatischen** Asphyxie wird der Thorax von außen eingeklemmt, wie bspw. durch einen Autounfall oder eine Lawine. Besonders wenn das Opfer vorher reflektorisch tief

eingeatmet hat, entsteht ein ausgeprägtes Stauungssyndrom (*Perthes'sche* Druckstauung), hierbei können sich auch Knochenmarkembolien in den Lungengefäßen finden.[2, 6]

Eine spurearme Sonderform ist das **Burking**, benannt nach dem Serienmörder William Burke. Bei dieser Form des Erstickens sitzt der Täter/die Täterin auf dem Brustkorb des Opfers und verschließt gleichzeitig Mund und Nase [10-12].

1.3.5 Ertrinken

Beim **typischen Ertrinken** aspiriert das Opfer Flüssigkeit, was zu einem Erstickungsvorgang und zur Ausbildung der typischen Ertrinkungszeichen führt. Diagnostisch bedeutsam ist vor allem die Schaumbildung in den Atemwegen, die als „Schaumpilz“ vor dem Mund sichtbar werden kann und in Kombination mit einem AE (hier als „Emphysema aquosum“ bezeichnet) als beweisend gilt. Dieser Schaum entsteht durch Vermischung von Ertrinkungsflüssigkeit, (Rest-)Luft in den Atemwegen/den Lungen und Bronchialschleim. Weitere, eher unregelmäßig auftretende Zeichen, sind das *Svechnikov*-Zeichen (Wasser in der Keilbeinhöhle), die *Paltauf*-Flecken (Unterblutungen der Pleura visceralis), das *Wylder*-Zeichen (Dreischichtung des Mageninhaltes) und die *Sehrt*-Schleimhautrisse in der Magenmukosa.

Daneben gibt es den Begriff des „**atypischen Ertrinkens**“, der in der Literatur nicht einheitlich definiert ist. Einige Autoren beschreiben es als Ertrinkungsvorgang ohne die typischen Ertrinkungszeichen, weil Betroffene im Wasser z.B. bewusstseinsgetrübt waren [13]. Andere fassen unter diesem Begriff alle anderen Todesursachen im Wasser (s.u.) zusammen. Auch diese führen nicht zur Ausbildung der typischen Ertrinkungsbefunde.

Neben dem Ertrinken, i.S. eines Erstickungstodes, kann es zu folgenden anderen Todesursachen im Wasser kommen: Beim **Badetod** kommt es beim Eintauchen über Reflexmechanismen, wie z.B. dem *Ebbecke*-Reflex, bei dem die Gesichtshaut die Reflexzone bildet, zur Bradykardie und/oder zum Atemstillstand [14]. Außerdem kann jede denkbare **natürliche Todesursache**, wie bspw. ein Herzinfarkt, oder **nicht-natürliche Todesursache**, wie bspw. ein Schädel-Hirn-Trauma durch Aufprall auf den Beckenboden, zufällig im Wasser auftreten [2, 6].

1.4 Nachweis der gewaltsamen Erstickung in der rechtsmedizinischen Praxis

Die nachfolgend aufgeführten Befunde können bei allen Erstickungsformen vorkommen, jedoch gilt zu beachten, dass sie weder einzeln noch in Kombination spezifisch für den Erstickungstod sind. Daher ist es besonders wichtig, die Vorgeschichte und die polizeilichen Ermittlungen sowie die Gesamtheit aller Obduktionsbefunde und der Ergebnisse weiterführender Untersuchungen (wie histologische und toxikologische Untersuchungen) bei der Diagnosestellung mitzubedenken.

1.4.1 Makroskopische Befunde

Durch die mangelhafte Oxygenierung des Blutes kommt es zu einer allgemeinen **Zyanose**, insbesondere im Kopf- und Halsbereich (je nach Mechanismus der Erstickung). Außerdem findet sich typischerweise **flüssiges Leichenblut** und eine akute **Blutstauung** der inneren Organe; die rechte Herzkammer kann dilatiert sein. Flüssiges Leichenblut und eine akute Blutstauung in die inneren Organe sind jedoch unspezifische Zeichen und weniger als Folge des Erstickens, sondern vielmehr als Hinweis auf einen akuten Tod zu werten.

Wie oben bereits erwähnt, kann es v.a. bei einer Hals- oder Thoraxkompression zu einem ausgeprägten **Stauungssyndrom**, besonders im Gesicht, kommen. Dieses entsteht, wenn die venösen Gefäße komprimiert werden, aber Blut weiterhin über die Arterien nachströmt. Neben einer **Blaufärbung** und **Dunsung** in dem betroffenen Gebiet (kopfwärts der Kompression), kann es durch den steigenden Gefäßdruck zu Zerreißen kleiner Kapillaren und konsekutiv punktförmigen Einblutungen (**Petechien**) in die Schleim- und Bindehäute sowie in die Haut kommen. Es muss jedoch beachtet werden, dass derartige Befunde auch lagerungsbedingt (z.B. bei Kopftieflage) oder krankheitsbedingt (z.B. bei krankheitsbedingter Druckerhöhung im Brustkorb, bspw. bei starken Hustenattacken, oder auch bei Gerinnungsstörungen) entstehen können. Außerdem kann es auch in den serösen Häuten (z.B. Pleura und Perikard) zu Blutungen kommen, welche dann als **Tardieu'sche-Flecken** (bzw. beim Ertrinken als Paltauf-Flecken) bezeichnet werden.

In der Lunge kommt es typischerweise zum **akuten Lungenemphysem**, welches so stark ausgeprägt sein kann, dass sich die Lungengrenzen vor dem Mediastinum, in der Mittellinie, berühren oder gar überlappen. Daneben kann es zur Entstehung eines Lungenödems kommen, was makroskopisch am vermehrten Flüssigkeitsgehalt der Schnittflächen zu sehen ist und sich im erhöhten Lungengewicht zeigt [2].

1.4.2 Mikroskopische Befunde

Auf feingeweblicher Ebene können zahlreiche Veränderungen im Lungengewebe auftreten [15, 16]. Auch hier gilt, dass sie nicht spezifisch sind.

Das ggf. makroskopisch erkannte **Lungenödem** kann mikroskopisch weiter in eine **interstitielle, alveoläre** oder **hämorrhagische** Form unterteilt werden. Auch die Gefäßwände oder der perivaskuläre Bereich können ödematös verändert sein.

Die Blutstauung ist teilweise so stark ausgeprägt, dass sog. **Girlandkapillaren**, also weit dilatierte, kleine Blutgefäßanschnitte, die wie Perlen aufgereiht erscheinen, erkennbar sind. Zudem kann es zu **Hämorrhagien** kommen.

In den Blutgefäßen kann es zu **Inhaltsveränderungen** kommen. Es finden sich disseminierte oder aggregierte Zellembolien von meist unreifen Knochenmarkszellen, Monozyten, Lymphozyten, Granulozyten oder Thrombozyten. Auch Knochenmarksembolien (**Mikroemboliesyndrom**) oder **Fettembolien** sind, wenn auch selten, zu finden.

1.4.3 Weitere diagnostische Ansätze

In der Literatur fanden sich in den letzten Jahren zunehmend Arbeiten, in denen versucht wurde, den gewaltsamen Erstickungstod anhand immunhistochemischer Marker zu diagnostizieren. Bisher konnte jedoch für keinen dieser zahlreichen Marker gezeigt werden, dass er die Diagnose mit ausreichender Sicherheit bestätigen kann.

Die in dieser Arbeit untersuchten Marker sind das Surfactant-Protein-A1 (**SP-A**) und das Aquaporin-5 (**AQP-5**). Das SP-A ist ein Hauptbestandteil des in den Alveolen gebildeten Surfactants, welcher zur Reduktion der Oberflächenspannung der Alveolaroberfläche dient. Es wird von Pneumozyten Typ II und Clara-Zellen (inzwischen als Keulenzellen bekannt) exprimiert [17-19]. Beim AQP-5 handelt es sich um ein Transmembranprotein, welches für den passiven Wassertransport zuständig ist und hauptsächlich auf Pneumozyten vom Typ I exprimiert wird [20-25].

Weitere Ansätze, auf die jedoch nicht weiter eingegangen werden soll, sind molekulare Untersuchungen an anderen Geweben und über andere Methoden, wie beispielsweise die Untersuchung von bestimmten microRNAs im Herzmuskel [26].

1.5 Das akute Lungenemphysem (AE)

Grundsätzlich ist die Diagnosestellung eines „reinen“ AE gut möglich. Wie bereits erwähnt, kann es schon makroskopisch sichtbar sein. Histologisch zeigen sich zudem deutlich dilatierte Alveolen und rupturiert erscheinende Alveolarwände. Letztere werden wie von Brinkmann et al. 1984 [15] zwar immer wieder in der Literatur erwähnt, jedoch nie näher beschrieben. Auch im Interstitium kann es zu Lufteinschlüssen kommen, was dann als interstitielles Emphysem bezeichnet wird [27-29].

Diagnostisch problematisch wird es erst dann, wenn zusätzlich ein CE vorhanden ist, welches histologisch zunächst gleich imponiert und in dem die typischen Befunde des AEs „untergehen“ können.

1.5.1 Pathogenese

Das AE entsteht innerhalb weniger Minuten. Zunächst kommt es durch eine Verlegung der Atemwege zur Erhöhung des extrathorakalen Strömungswiderstandes (Resistance). Die Luft kann weder suffizient ein- noch ausgeatmet werden, wodurch es zur Asphyxie und folglich zur Dyspnoe kommt. Bei dem Versuch gegen den erhöhten Druckgradienten zu atmen, wird die Lunge durch die Atemmuskulatur und die in ihr „gefangene“ Luft zunehmend mechanisch beansprucht. Es kommt zur Überblähung des Gewebes und somit zum AE [2, 27].

1.5.2 Differenzialdiagnosen

Da es auch bei anderen Erkrankungen zu einer akuten Überblähung des Lungengewebes kommen kann, darf das AE nicht als spezifisch für den Erstickungstod bezeichnet werden. Die im Folgenden genannten Differenzialdiagnosen lassen sich aber meist gut durch die Vorgeschichte oder bekannte Vorerkrankungen erklären.

So kann es bspw. durch einen **Tumor**, eine **Entzündung** oder narbige Umbauprozesse (**Narbenemphysem**) in den Bronchien zu einer Überblähung des nachgeschalteten Lungengewebes kommen (Ventilmechanismus). Ebenso kann es bei Neugeborenen (**kongenitales lobäres Emphysem**) und beim **Status asthmaticus** zu einem AE kommen [30, 31].

Bei der Diagnosestellung sollte außerdem beachtet werden, dass eine **maschinelle Beatmung**, z.B. im Rahmen einer Reanimation, ebenfalls zu einer Lungenüberblähung mit einem interstitiellen Emphysem und anderen Veränderungen führen kann [30, 32].

1.6 Das chronische Lungenemphysem (CE)

Das CE ist gekennzeichnet durch irreversible Umbauprozesse des Lungenparenchyms, distal der Bronchioli terminales. Die betroffenen nachgeschalteten Abschnitte, die zusammen als Lungenazinus bzw. primärer Lobulus bezeichnet werden, enthalten die für den Gasaustausch wichtigen Strukturen (Bronchiolus respiratorius, Ductus alveolaris, Sacculi alveolaris und Alveoli) [33]. Im Verlauf kommt zur zunehmenden Dilatation der Azini und somit zu einem permanent erhöhten Luftgehalt der Lunge [34].

Die Prävalenz beträgt laut unselektiven Obduktionsstatistiken bei Erwachsenen bis zu 70%, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen und auch klinisch asymptomatische Formen mit in die Zahlen einfließen [35]. Die Angaben variieren jedoch stark in der Literatur [34, 36, 37].

1.6.1 Formen des chronischen Lungenemphysems

Das CE wird hauptsächlich nach dem Muster eingeteilt, nach dem es die Lungenazini befällt. Für die Entstehung braucht es i.d.R. mehrere Jahre.

Bei Rauchern und Menschen mit chronischer Staubbelastung kommt es v.a. zum **zentroazinären (zentrolobulären) Emphysem**, welches hauptsächlich in den Oberlappen lokalisiert ist. Es entsteht sowohl durch Toxinablagerungen in den terminalen Bronchiolen, die zu einer Epithelzellschädigung und Makrophagenaktivierung führt und dadurch eine chronische Entzündungsreaktion mit Proteasefreisetzung triggert, als auch durch einen Ventilmechanismus am Azinuseingang, der zu einer Luftretention in den nachgeschalteten Alveolen und somit zur Überblähung führt. Die Bronchial- und Alveolarwände können von zentral nach peripher so stark befallen sein, dass der gesamte Azinus zu einer einzigen Emphysemlase konfluiert und dilatiert [30, 34]. Vorgeschichtlich wegweisend ist hier vor allem die Rauschmittelanamnese, die Berufsanamnese und bereits diagnostizierte Vorerkrankungen wie eine chronische Bronchitis oder eine COPD.

Beim **panazinären (panlobulären) Emphysem** hingegen kommt es zu einer gleichmäßigen Beteiligung aller Azinusstrukturen, v.a. in den Unterlappen. Die häufigste Ursache ist der α_1 -Antitrypsin-Mangel, was bedeutet, dass v.a. jüngere Menschen betroffen sind. Zudem wird die Enzymaktivität durch Zigarettenrauch negativ beeinflusst. Auch bei weiteren genetischen Erkrankungen wie dem Marfan-Syndrom oder der primären Kyphoskoliose kann diese Form vorkommen [30, 34, 38]. Sollte der α_1 -Antitrypsin-Mangel, welcher häufig unterdiagnostiziert wird [39], zum Zeitpunkt der Obduktion noch nicht bekannt

sein, sollte bei gleichzeitigem Vorliegen von Lungenemphysem und Leberzirrhose, v.a. bei jüngeren Menschen, daran gedacht werden [40].

Das **juvenile (paraseptale/ periazinäre) Emphysem** stellt eine lokalisierte Form des CE dar. Die betroffenen Strukturen sind das septale oder interlobäre Bindegewebe, welches den Azinus umgibt. Es ist meist in den Oberlappen lokalisiert und kann sich durch einen Spontanpneumothorax bei jungen Menschen manifestieren. Da das restliche Lungengewebe unauffällig ist, sollte es gut von einem AE beim Erstickungstod abgrenzbar sein.

Eine weitere wichtige Form ist das **senile (Alters-) Emphysem**. Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zum Abbau der bindegewebigen und elastischen Fasern im Parenchym. Dies bewirkt eine verminderte Rückstellkraft der Lunge, was wiederum zu einem erhöhten Restluftgehalt und zu emphysematischen Umbauprozessen führt [30, 34, 41]. Diese Form ist in unserer Fragestellung besonders problematisch, da sie i.d.R. nicht zu Lebzeiten diagnostiziert wurde.

1.7 Ziele der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation eines Befundes, der spezifisch für das AE ist und dessen Identifikation auch bei Vorliegen eines CE's erlaubt. Ein solcher Befund würde es ermöglichen den Erstickungstod in fraglichen Fällen, wie im o.g. Fallbeispiel, zu beweisen.

Unsere Grundüberlegung und Fragestellung lautete, dass sich das AE aufgrund des deutlich unterschiedlichen Pathomechanismus (akute mechanische Zerreißung) auf morphologischer und/oder molekularer Ebene vom CE (chronische Entzündungsreaktion bzw. Bindegewebsverlust/-umbau) unterscheiden lassen müsste.

Mithilfe von lichtmikroskopischen, elektronenmikroskopischen und immunhistochemischen Untersuchungen an humanem Lungengewebe aus dem Obduktionsgut des Instituts für Rechtsmedizin Düsseldorf wurde dieser Fragestellung nachgegangen. Dazu wurden die untersuchten Fälle zunächst nach ihrer Emphysemform in vier Gruppen („AE“ = akutes Emphysem; „CE“ = chronisches Emphysem; „AE+CE“ = akutes und chronisches Emphysem und „NE“ = nicht emphysematöse Lunge) eingeteilt.

Lichtmikroskopisch wurden die Fälle mit Hilfe eines standardisierten Befunderhebungsbogens, welcher anhand der in der Literatur vorbeschriebenen erstickungstypischen Befunden erstellt wurde, untersucht. Einen besonderen Fokus setzten wir zusätzlich auf die freien Enden der Alveolarwandsepten, welche wir - aufgrund der Überlegung,

dass es sich um morphologische Korrelate einer stattgehabten Zerreißung handeln könnte - als „*Dead-ends*“ bezeichneten. Die lichtmikroskopischen Befunde wurden zusammen mit den makroskopischen Befunden aus den Obduktionsprotokollen in einer multivariaten Analyse, basierend auf einem maschinellen Lernprozess (*machine learning*), ausgewertet. Ziel dieses Ansatzes war es, aus einer großen Menge von unterschiedlichsten Befunden, ein Muster zu erkennen, welches spezifisch für den Erstickungstod ist.

Elektronenmikroskopisch wurden die *Dead-ends* weiter auf ultrastruktureller Ebene verglichen.

Für die **immunhistochemischen** Untersuchungen setzten wir Antikörper gegen Aquaporin-5 (AQP-5) und Surfactant-Protein-A1 (SP-A) ein. Dessen verändertes Expressionsmuster wurde in der Literatur ebenfalls als typisch für den Erstickungstod beschrieben [42-52]. Ein Vergleich zu Fällen mit einem CE fehlte allerdings in den bisherigen Studien.

Für die durchgeführten Untersuchungen liegt ein positives Ethikvotum vor (Studennummer: 2018-154-KFogU).

2 Publierte Originalarbeit

Acute or chronic pulmonary emphysema? Or both? - A contribution to the diagnosis of death due to violent asphyxiation in cases with pre-existing chronic emphysema

Giuseppe Gava¹ · Simon B. Eickhoff^{2,3} · Timm J. Filler⁴ · Felix Mayer¹ · Nina S. Mahlke^{1*} · Stefanie Ritz-Timme¹

Received: 28 December 2020 / Accepted: 30 April 2021 / Published online: 28 June 2021

© The Author(s) 2021

International Journal of Legal Medicine: <https://doi.org/10.1007/s00414-021-02619-7>

Nina S. Mahlke and Stefanie Ritz-Timme have shared senior authorship

* Nina S. Mahlke ninasophia.mahlke@med.uni-duesseldorf.de

¹ Institute of Legal Medicine, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

² Institute of Systems Neuroscience, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

³ Institute of Neuroscience and Medicine, Brain & Behaviour (INM-7), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

⁴ Institute for Anatomy I, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Abstract

The diagnosis of death due to violent asphyxiation may be challenging if external injuries are missing, and a typical acute emphysema (AE) “disappears” in pre-existing chronic emphysema (CE). Eighty-four autopsy cases were systematically investigated to identify a (histo-) morphological or immunohistochemical marker combination that enables the diagnosis of violent asphyxiation in cases with a pre-existing CE (“AE in CE”). The cases comprised four diagnostic groups, namely “AE”, “CE”, “acute and chronic emphysema (AE + CE)”, and “no emphysema (NE)”. Samples from all pulmonary lobes were investigated by conventional histological methods as well as with the immunohistochemical markers Aquaporin 5 (AQP-5) and Surfactant protein A1 (SP-A). Particular attention was paid to alveolar septum ends (“dead-ends”) suspected as rupture spots, which were additionally analyzed by transmission electron microscopy. The findings in the four diagnostic groups were compared using multivariate analysis and 1-way ANOVA analysis. All morphological findings were found in all four groups. Based on histological and macroscopic findings, a multivariate analysis was able to predict the correct diagnosis “AE + CE” with a probability of 50%, and the diagnoses “AE” and “CE” with a probability of 86% each. Three types of “dead-ends” could be differentiated. One type (“fringed ends”) was observed significantly more frequently in AE. The immunohistochemical markers AQP-5 and SP-A did not show significant differences among the examined groups. Though a reliable identification of AE in CE could not be achieved using the examined parameters, our findings suggest that considering many different findings from the macroscopical, histomorphological, and molecular level by multivariate analysis is an approach that should be followed.

Keywords: Acute versus chronic pulmonary emphysema · Violent asphyxiation · Aquaporin 5 · Surfactant protein A1 · Transmission electron microscopy

Introduction

Death by violent asphyxia can be caused by various mechanisms (e.g., strangulation, covering of the external airways), which may cause typical findings. Such findings may include external and internal signs of violence, the so-called congestion syndrome (with petechial hemorrhages) as well as acute emphysema (AE); in addition, there may be further external injuries, such as holding, defense, and/or counter-pressure injuries [1–7].

However, the pattern of findings may also be very discrete. This might be especially the case if the victim was unable to defend him- or herself (e.g., in cases of physical superiority of the offender, intoxication of the victim, or physically frail victims like children or elderly [7–11]). Other reasons for missing skin or tissue findings, like hematoma or hemorrhages, may be very smooth, soft strangulation tools, or wearing gloves. Other problematic examples are cases of burking (a combination of covered airways and thorax compression [5, 12, 13]) or deaths due to physical restraint [14]. In such cases, the suspicion of violent death can only be substantiated by internal postmortem findings and histological examination [15–22]; otherwise, it becomes a diagnosis by exclusion [7, 17, 23]. Generally, it has to be noted that the many common findings are only typical, but not specific for violent asphyxiation [3, 4, 24, 25] and may also occur with other causes of death.

Much research has focused on the pulmonary findings. Brinkmann et al. described a specific combination of emphysema, microembolism syndrome, alveolar septal edema, and hemorrhagic-dysoric syndrome as “pathognomonic of obstructive asphyxia” [17]. However, this conclusion was refuted by other authors, since this constellation of findings was also found in control groups, e.g., in cases of shock or resuscitation [26, 27]. Several studies on human lung tissue described a significant increase in alveolar macrophages and giant cells, especially in protracted asphyxia [10, 28–31]. Betz et al. [32, 33] and Grellner et al. [34], conversely, described in their studies that there is no significant giant cell formation or alveolar macrophage proliferation in deaths by asphyxia, which could also be substantiated in 2019 by Gutjahr et al. [27, 35] (“pre-existence hypothesis”). The agony times in these studies correspond to the “realistic” times in the cases of asphyxiation in everyday forensic medicine.

A very relevant pulmonary finding is the acute pulmonary emphysema or acute alveolar dilation, respectively [3, 5]. In some cases, an interstitial emphysema is described [6, 36]. There are only a few differential diagnoses to be considered (e.g., resuscitation or mechanical ventilation [37], severe asthma [38]), which in most cases can be easily excluded by the patient’s history. In young, primarily healthy people, it can usually be clearly diagnosed by macroscopical and histological examination. However, diagnostic problems regularly arise in patients with pre-existing chronic emphysema (CE) [39, 40]. In these cases, the AE may be “overlaid” and cannot be distinguished anymore, especially in collapsed lungs after regular autopsy [41]. There is currently no diagnostic marker or morphological finding that enables the diagnosis of “AE in CE”. Many studies on the diagnosis of violent asphyxiation did not include or explicitly exclude cases of CE or AE + CE [42–51].

Regarding the significantly different pathomechanisms of the development of AE and CE, the identification of “AE in CE” should be possible. While AE develops within minutes due to sudden mechanical stress [1, 52], chronic emphysema develops over several years due to a variety of causes (e.g., senile emphysema [53–55], chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [56], alpha-1-antitrypsin deficiency [57], or other secondary forms [58]). Whereas asphyxiation leads to acute hyperinflation and acute ruptures in the alveolar septums, remodeling processes in the elastin and collagen structure have already occurred in chronic emphysema [59–61].

Against this background, 84 autopsy cases in four diagnostic groups (“AE”, “CE”, “AE + CE”, “NE” (no emphysema)) were systematically investigated to identify a specific histomorphological or macroscopical constellation of findings or an immunohistochemical pattern that enables the diagnosis “AE in CE”. Samples from all pulmonary lobes were investigated by conventional histological methods (hematoxylin–eosin, Elastica-van-Gieson, and iron staining) as well as with immunohistochemical markers Aquaporin 5 (AQP-5) and Surfactant protein A1 (SP-A) that have been described as being significantly differentially expressed in the lungs of asphyxiation victims than in other causes of death [42–51, 62]. Particular attention was paid to alveolar septum ends (“dead-ends”) suspected as rupture spots. These were additionally analyzed by transmission electron microscopy (TEM). The histomorphological and macroscopical findings in the four diagnostic groups were compared and evaluated by a multivariate approach, based on machine learning. Importantly, evaluation of the models was performed by out-of-sample prediction, that is, we assessed, how accurately the model could predict the different diagnoses in new, previously unseen cases, i.e., in subjects that have not been part of the training set. The AQP-5 and SP-A results were assessed separately.

Material and methods

Case selection, autopsy specimens, and macroscopical findings

All cases were retrospectively selected by checking the autopsy reports of the Institute of Legal Medicine in Duesseldorf (Germany). A total of 84 cases (51 male and 33 female individuals with ages between 1 day and 90 years) were selected based on previous history, police investigations, and reported macroscopic findings, and divided into four groups according to the diagnosis of pulmonary emphysema. The groups were “acute emphysema = AE” (n = 22), “chronic emphysema = CE” (n = 43), “acute + chronic emphysema = AE + CE” (n = 12), and “no emphysema = NE” (n = 7). We categorized our cases primarily according to the form of emphysema and did not further subdivide the groups according to the forms of asphyxia since we wanted to address the situation “suspected asphyxiation/suffocation, discrete external findings, unclear course of events”. Individuals with evidence of violent asphyxiation or resuscitation and a clear emphysema without any indication of pre-existing emphysema were assigned to the “AE” group. Individuals with evidence of pre-existing emphysema (e.g., known COPD) or macroscopically visible pulmonary hyper-inflation (e.g., due to senile emphysema, which is often an incidental finding), but without clues for violent asphyxiation or resuscitation, were assigned to the “CE” group. The group “AE + CE” comprised individuals with described pre-existing CE and assumed AE due to the cause of death (asphyxiation) that was based on other findings (e.g., external injuries) and case history. Individuals without pathological lung changes were assigned to the “NE” group. Exclusion criteria were signs of advanced putrefaction or severe lung diseases (other than chronic emphysema) such as pneumonia or tumors. Since acute emphysema can also occur during resuscitation with artificial ventilation [37], we included these cases in the “AE” group. A performed resuscitation was also not an exclusion criterion in the “AE + CE” group; however, this did not occur in our cases. The delay between the time of death and performing autopsy varied between 0 and 17 days. In 21 cases, the exact interval was unknown.

For each case, the macroscopical findings documented in the autopsy protocols were assessed and coded in numbers for statistical analysis, as shown in Table 1.

Lung tissue samples

A peripheral sample from each upper and lower lung lobe and a central sample from the right middle lobe was taken. They were stored in 4% phosphate-buffered formaldehyde solution at room temperature. For light microscopic and immunohistochemical staining, they were further embedded in paraffin and sliced into 2 μm thick sections and then stored at room temperature until staining (see below). For electron microscopic preparation, see below.

Conventional histology

The specimens from all lung lobes were stained according to standard protocols for hematoxylin–eosin (H&E) and Elastica-van-Gieson (EvG) [63]. The right lower lobe was additionally stained in Berlin blue iron staining (Fe) to distinguish hemosiderin-containing macrophages (siderophages), which are an indirect sign of chronic heart failure [64], from regular alveolar macrophages. Histological findings that were described as typical for violent asphyxia [20, 21, 26] were recorded in a standardized form. In addition, we evaluated and classified the blind-ending alveolar septal ends, which we have called “dead-ends”. When examining the lung specimens, we deliberately decided against screening them according to strictly defined, side-by-side visual fields in the specimen, since it can occur that a large part of the observed area consists only of an atelectasis, an emphysema bubble (bullae), a large (central) vessel, or some other large- scale change. To get an initial overview of the specimen, we first viewed it at a low magnification ($\times 40$). Then, at a higher magnification ($\times 200$ – 400), we examined the “representative” areas of the specimen, i.e., those without the above-mentioned changes. We documented the findings as shown in Table 2. The specimens were assessed separately by two examiners.

Table 1: Macroscopic findings documented from the autopsy protocols for multivariate analysis

Numbers used for coding the findings for statistical analysis	0	1	2	3	4	5	6	7	In gram [g]
External findings	Not performed	Performed							
Resuscitation	Not performed	Performed							
Putrefaction	Not present	Mild, not affecting the lungs							
Lung findings									x
Right lung weight									
Left lung weight									
Condition of the left pleura	Intact	Lacerated	Stucked on chest wall	Fused with chest wall					
Condition of the right pleura									
Consistency of lung tissue	Normal	Increased pressure resistance	Over-inflated	Massively over-inflated					
Color of the cut surface	Red-livid	Pale red	Dark red	Multiple bloody areas					
Fluid content	Normal	Mild discharge of liquid	Strong discharge of liquid						
Blood congestion	None	Mild	Severe						
Hemorrhages	Not present	Present							
Signs of inflammation	None	Slight signs of inflammation	Markedly inflamed/pus	Abscess					
Rupture strength	Normal	Slightly reduced							
Focal findings	Not present	Present							
Pulmonary artery sclerosis	Not present	Present							
Content of pulmonary arteries	Normal blood	Thrombus							
Bronchial contents	Normal air	Bloody mucus	Brown mucus	Foamy content	Clear secretion	Turbid/milky mucus	Aspirates	Yellowish, purulent mucus	
Heart findings									
Dilatation of the right ventricle	Not dilated	Slightly dilated	Strongly dilated						

		semi-quantitative				quali- tatively assessed
		-	+	++	+++	
Atelectasis		none	mild	severe		
Alveolar dilatation		none	mild	severe		
Edema	interstitial	none	mild	severe		
	alveolar	none	mild	severe		
	alveolar	none	mild	severe		
Hemorrhages	interstitial	none	mild	severe		
	periarterial	none	mild	severe		
	peribronchial	none	mild	severe		
Hyperemia		none	mild	severe		
Alveolar macrophages		none	few	many	many in clusters	
Siderophages		none	few	many	many in clusters	
Dead-ends	smooth	none	few	many		
	fringed	none	few	many		
	drumstick-like	none	few	many		
Pulmonary artery sclerosis		not present	present			
Pathological vessel content		not present	present			
Particularities						

Table 2 Histological findings. In hematoxylin-eosin stained sections, all shown findings except the siderophages were assessed semi-quantitatively in the entire specimen. Particularities were documented qualitatively. In Elastica-van-Gieson stained sections only the "dead-ends" and particularities were documented, and in the Berlin blue stained sections only the siderophages and particularities

Immunohistochemistry

We used the following polyclonal primary antibodies for immunohistochemistry (IHC):

- Aquaporin 5 (AQP-5), rabbit (ABIN731260, obtained via www.antibodies-online.com)
- Surfactant Protein A1 (SP-A), rabbit (ABIN3187728, obtained via www.antibodies-online.com)

For AQP-5 staining, we selected specimens from the right upper or lower lobe that showed a preserved bronchial epithelium in H&E staining for internal positive control, resulting in a total of 43 cases (18 "AE", 11 "CE", 8 "AE + CE", and 6 "NE"). For SP-A, we used the right upper and lower lobe from 78 cases (18 "AE", 42 "CE", 11 "AE + CE", and 7 "NE"). Cases in which the AE was probably only caused by resuscitation procedures were excluded because the changes described in the literature were only described for death by asphyxia and not for acute emphysema alone.

The sections were dewaxed with xylene and a descending alcohol series before rehydrating them in distilled water. Afterwards, we demasked the epitopes by incubating them in citrate buffer (pH 6.0) for 45 min in a steam cooker. For staining, they were first incubated in peroxidase block solution (Cell Marque™) for 10 min. Then, 300-fold diluted primary antibody solution was added (200µL on every section), and the samples were incubated at 4 °C in the humidity chamber overnight. Then, the secondary antibody (Histofine® Simple Stain MAX PO) was added, followed by incubation of 30 min. The AQP-5 sections were incubated in DAB (3,3'-diaminobenzidine) chromogen for 10 min and the SP-A sections in AEC (3-

amino-9-ethylcarbazole) chromogen for 15 min, respectively. After every incubation, the samples were washed three times in TBST (Tris-buffered saline with Tween®) buffer. Finally, they were counter-stained with hematoxylin for about 20 s before covering them with Aquatex®. As positive controls, we used human kidney specimens from one of our autopsy cases for both primary antibodies. Negative controls for each slide were processed according to the described staining protocol without adding the primary antibodies.

The AQP-5 immunoreactivity in the bronchial epithelium was assessed as follows: negative (-), weakly positive (+), and strongly positive (+ +). The findings in pneumocytes type I cells were negative (-), some single cells positive (+), and positive with a linear pattern (+ +).

For the evaluation of SP-A immunostaining, we used the same classification according to Zhu et al. [44, 65]. Pneumocytes type II cells and alveolar surface (membranous or linear pattern): negative (-), weakly positive (+), diffusely, and clearly positive (+ +), and strongly positive (+ + +). Intra-alveolar SP-A aggregates (granular pattern): negative (-), a few aggregates in some alveoli (+), some bigger aggregates in some alveoli (+ +), and many massive aggregates in almost all alveoli (+ + +). We always documented the findings for those areas that showed the strongest pattern. The specimens were also assessed separately by two examiners.

Transmission electron microscopy

The formalin-fixed tissue from six “AE” and five “CE” cases was refixed overnight in 4% glutaraldehyde (GA) in phosphate-buffered saline (PBS) buffer at 4 °C. One lung tissue sample taken prospectively during another autopsy was directly fixed in conventional EM-fixans (2.5% GA, 4% para-formaldehyde in 0.1 M cacodylate buffer, pH 7.4) to compare the image quality between the two methods. 3 × 3 mm cube-shaped specimens were cut out manually for further processing. They were incubated in a 1% osmium tetroxide solution in PBS or 0.1 M cacodylate buffer respectively for 2 h and rinsed in aqua dest before dehydrating them in acetone (30%, 50%, 70%, 90%, and 100%). While dehydration in 70% acetone, block contrast was applied (1% phosphotungstic acid/0.5% uranyl acetate in 70% acetone). Further SPURR embedding medium (Serva, Heidelberg, Germany) was used to embed samples which were then polymerized overnight at 70 °C. We produced 1 µm semi-thin sections and stained them in toluidine blue to search the alveolar septal segments of our interest for further ultrastructural investigation. After this, the samples were cut into 70 nm thin slices by using an Ultracut EM UC7 (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany) and stained with lead-citrate (according to Reynolds [66]) for 8 min and 1.5% uranyl acetate for 25 min. Images were captured using an H-7100 TEM (Hitachi, Tokyo, Japan) at 100 kV and a Morada SIS Camera system; they were subsequently processed by the Olympus ITEM 5.0 Software.

Statistical analysis and establishment of a multivariate analysis

The macroscopic autopsy findings and the histological findings recorded in the standardized form were analyzed using multivariate pattern recognition. This approach builds a model predicting individual diagnosis on the training sample that is then applied to the previously unseen test data. In more detail, we considered the information from macro- and microscopy as the features on which a classification algorithm is trained to predict the diagnosis, i.e., the results of the autopsy, serving as the target variable. As learning the relationships between features and targets obviously requires known diagnoses, the ability of the thus trained algorithms to correctly diagnose new subjects needs to be tested on new cases for which the model is provided with only the features and the ensuing diagnosis is then evaluated against the

known (to us but not the algorithm) true diagnosis. Here we performed such evaluation by a standard leave-one-out approach, i.e., each individual case was subsequently removed from the data before the model was trained on the remaining cases. The trained model is then applied to the features of the held-out subject and the decision recorded. For the actual prediction model, we employed boosted decision trees, as a widely used ensemble model incrementally aggregating binary decision trees by focusing each new iteration on those instances (within the training sample) that were previously miss-classified. Here, we used the implementation within Matlab R2020a with the following settings: total boost algorithm, maximum of 6 splits per tree, margin precision 0.005.

The mean occurrence of the dead-ends in EvG sections and alveolar macrophages and the mean expression of the SP-A patterns were separately evaluated in a 1-way ANOVA analysis and presented as boxplots. p-values < 0.05, corrected for multiple comparisons using the false discovery rate (FDR), were considered significant.

Results

Multivariate analysis from macroscopic and conventional histological pulmonary findings

All conventional histological findings (described as typical pulmonary findings for violent asphyxia in the literature, see Table 2) could be observed in our cases, although to varying extents.

Our multivariate model derived from all conventional histological and macroscopic findings was able to correctly predict the correct clinical diagnoses in new cases, i.e., those that have not been seen during training with an accuracy of 0.79 (balanced accuracy 0.7, F1-Score 0.82).

In detail, the different diagnoses could be predicted with the following probabilities (Fig. 1):

- 86% probability for a correct classification of “AE” cases as “AE” cases
- 86% probability for a correct classification of “CE” cases as “CE” cases
- 57% probability for a correct classification of “NE” cases as “NE” cases
- 50% probability for a correct classification of “AE + CE” cases as “AE + CE” cases
- 50% probability for a false classification of “AE + CE” cases as “CE” cases
- 43% probability for a false classification of “NE” cases as “AE” cases
- 14% probability for a false classification of “AE” cases as “CE” cases
- 9% probability for a false classification of “CE” cases as “AE + CE” cases
- 5% probability for a false classification of “CE” cases as “AE” cases
- Each 0% probability for a false classification of “AE” cases as “AE + CE” cases, “AE” cases as “NE” cases, “AE + CE” cases as “AE” cases, “AE + CE” cases as “NE” cases, “CE” cases as “NE” cases, “NE” cases as “AE + CE” cases, and “NE” cases as “CE” cases, respectively.

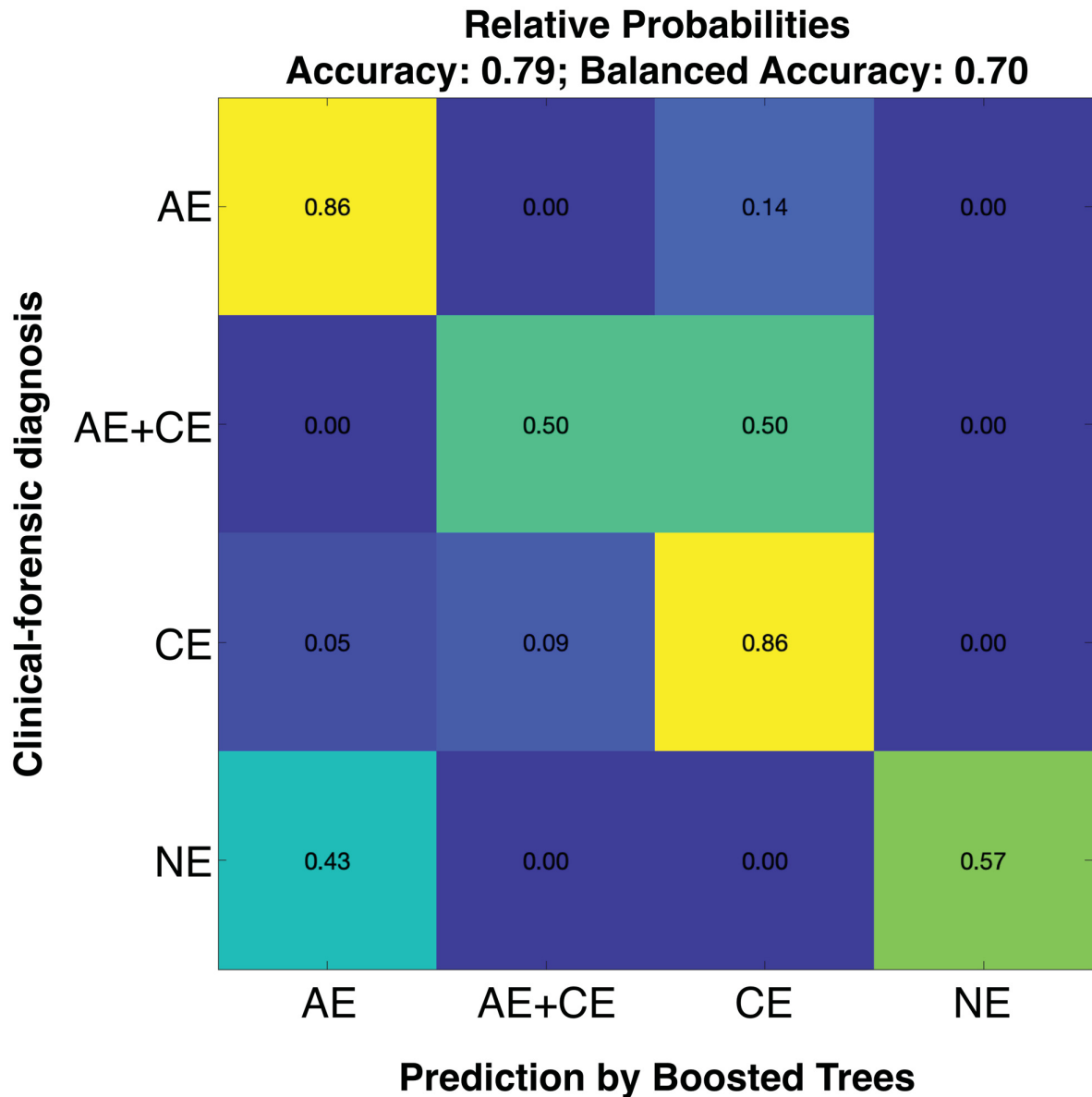


Figure 1: Results of the multivariate analysis including all light microscopic and macroscopic findings. Prediction probabilities (numbers in the boxes) denoting how likely a given clinical-forensic diagnosis was assigned correctly to a particular label in the algorithm evaluation (Accuracy=number of correctly classified cases / all cases, Balanced Accuracy: mean accuracy for each individual diagnostic group, AE=acute emphysema, CE=chronic emphysema, AE+CE=acute and chronic emphysema, NE = no emphysema)

Special histological findings

Three types of dead-ends (Fig. 2) could be identified:

- “Drumstick-like” dead-ends with a pronounced rounded thickening at the tip
- “Fringed” dead-ends with an irregularly shaped tip, appearing destroyed
- “Smooth” dead-ends with a smooth and continuously membrane-covered tip

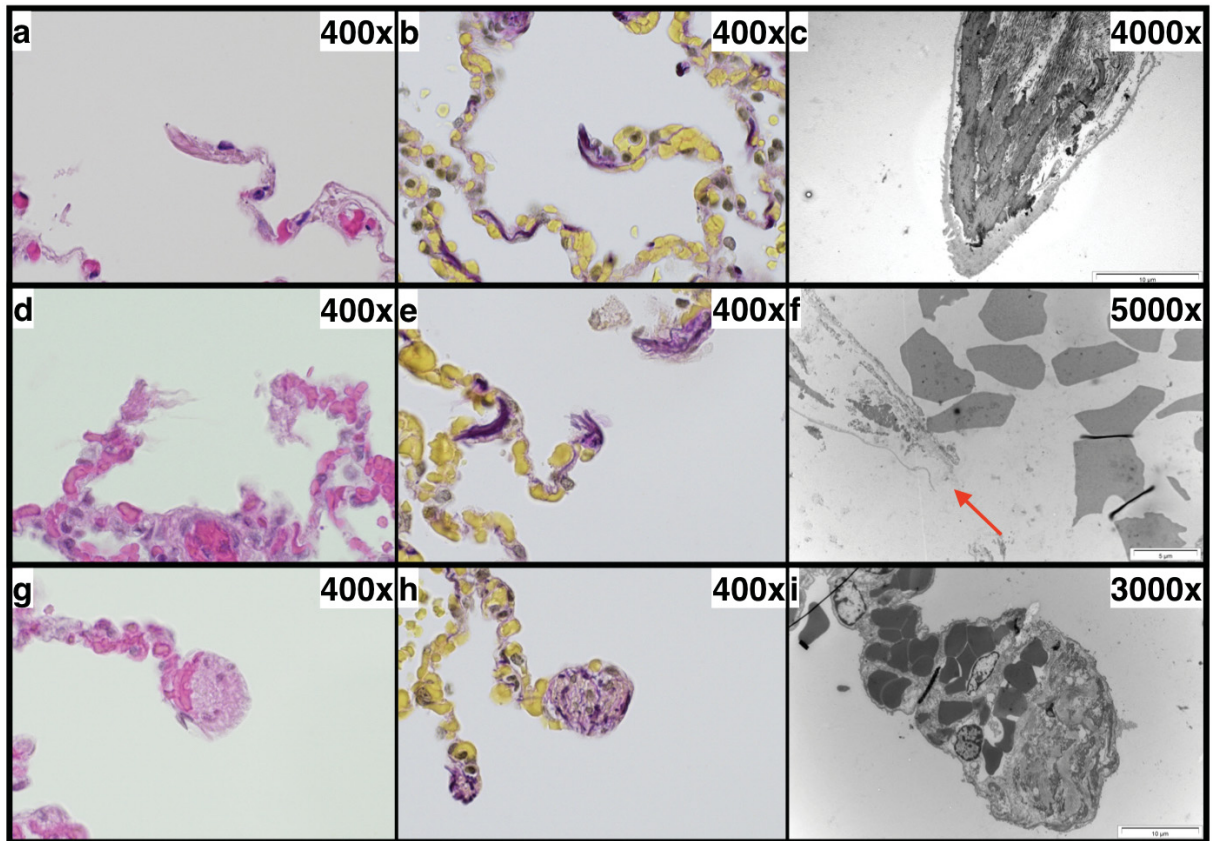


Figure 2 Examples for the observed types of dead-ends: “smooth” dead-ends (a–c), “fringed” dead-ends (d–f), and “drumstick-like” dead-ends (g–i) (a, d, g=hematoxylin–eosin stain; b, e, h=Elastica-van-Gieson stain; c, f, i=transmission electron microscopy; * = erythrocytes; arrow = membrane defect. b, d, e, g–i = cases with acute emphysema; a, c, f = cases with chronic emphysema)

“Drumstick-like” dead-ends were significantly more present in the “AE + CE” group than in the “NE” group ($p = 0.006$, Fig. 3a). This type of dead-end was also observed frequently in the “CE” group (Fig. 3a); however, the difference between the “CE” group and the other groups was not significant.

“Fringed” dead-ends were significantly more frequently seen in the “AE” group than in the “CE” group ($p < 0.001$, Fig. 3b). They were also observed more frequently in the “AC + CE” group than in the “CE” cases; however, this difference was not significant.

There were no significant differences in the “smooth” dead-ends among the groups (Fig. 3c). Alveolar macrophages were significantly less frequently observed in the “CE” group and in the “AE + CE” group than in the “NE” group ($p < 0.001$, Fig. 3d).

TEM

The formalin-fixed material exhibited a sufficiently good image quality compared to the fresh lung tissue fixed directly during autopsy in conventional fixatives for electron microscopy. Thus, it was possible to examine tissue that was preserved up to 2 years ago.

All three types of dead-ends could be detected (Fig. 2), in “AE” as well as in “CE” cases. The morphological variability of all types of dead-ends was very high. For example, at the tip of some “drumstick-like” dead-ends, a thick, homogeneous submembranous layer could be observed (Fig. 4), especially in cases of CE. In the “AE” cases, we did not find this layer in any of three cases with detectable “drumstick-like” dead-ends, whereas in the “CE” cases, we found it in two out of four cases analyzed by TEM.

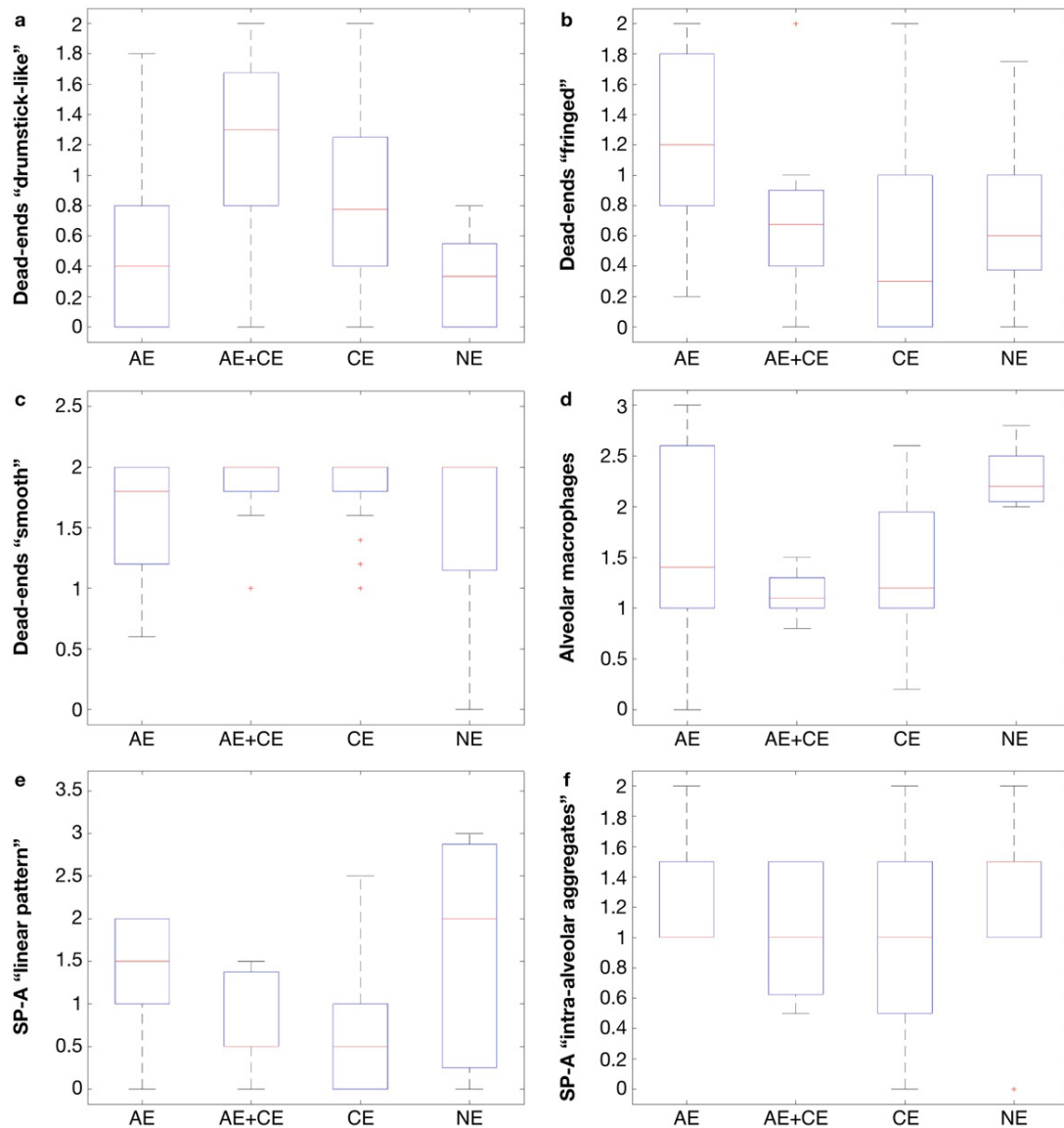


Figure 3 1-way ANOVA analysis. The data sum up the findings from all pulmonary lobes. Boxplots show median and inter-quartile ranges. p-values < 0.05, corrected for multiple comparisons using the false discovery rate (FDR), were considered significant. **a** Mean occurrence of "drumstick-like" dead-ends (from "0"="none" to "2"="many"). Significant difference between the "AE+CE" and the "NE" group ($p=0.006$). **b** Mean occurrence of "fringed" dead-ends (from "0"="none" to "2"="many"). Significant difference between the "AE" and the "CE" group ($p<0.001$). **c** Mean occurrence of "smooth" dead-ends (from "0"="none" to "2"="many"). **d** Mean occurrence of alveolar macrophages (from "0"="none" to "3"="many in clusters"). Significant differences between the "AE+CE" and the "NE" group ($p<0.001$) and between "CE" and "NE" ($p<0.001$). **e** Mean expression of the linear SP-A pattern (from "0"="negative" to "3"="strongly positive"). **f** Mean occurrence of intra-alveolar SP-A aggregates (from "0"="negative" to "3"="many massive aggregates in almost all alveoli") (AE=acute emphysema, CE=chronic emphysema, AE+CE=acute+chronic emphysema, NE=no emphysema, SP-A=surfactant protein A1)

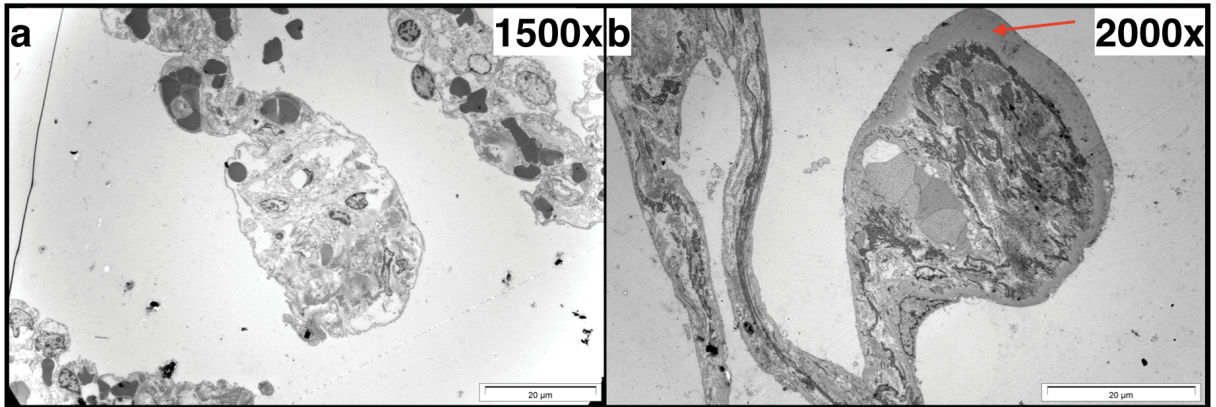


Figure 4 Two examples for different “drumstick-like” dead-ends in transmission electron microscopy. **a** Acute emphysema (girl, age of 8 years). **b** Chronic emphysema (woman, age of 46 years). Thick, homogeneous submembrane layer at the tip of the dead-end (arrow)

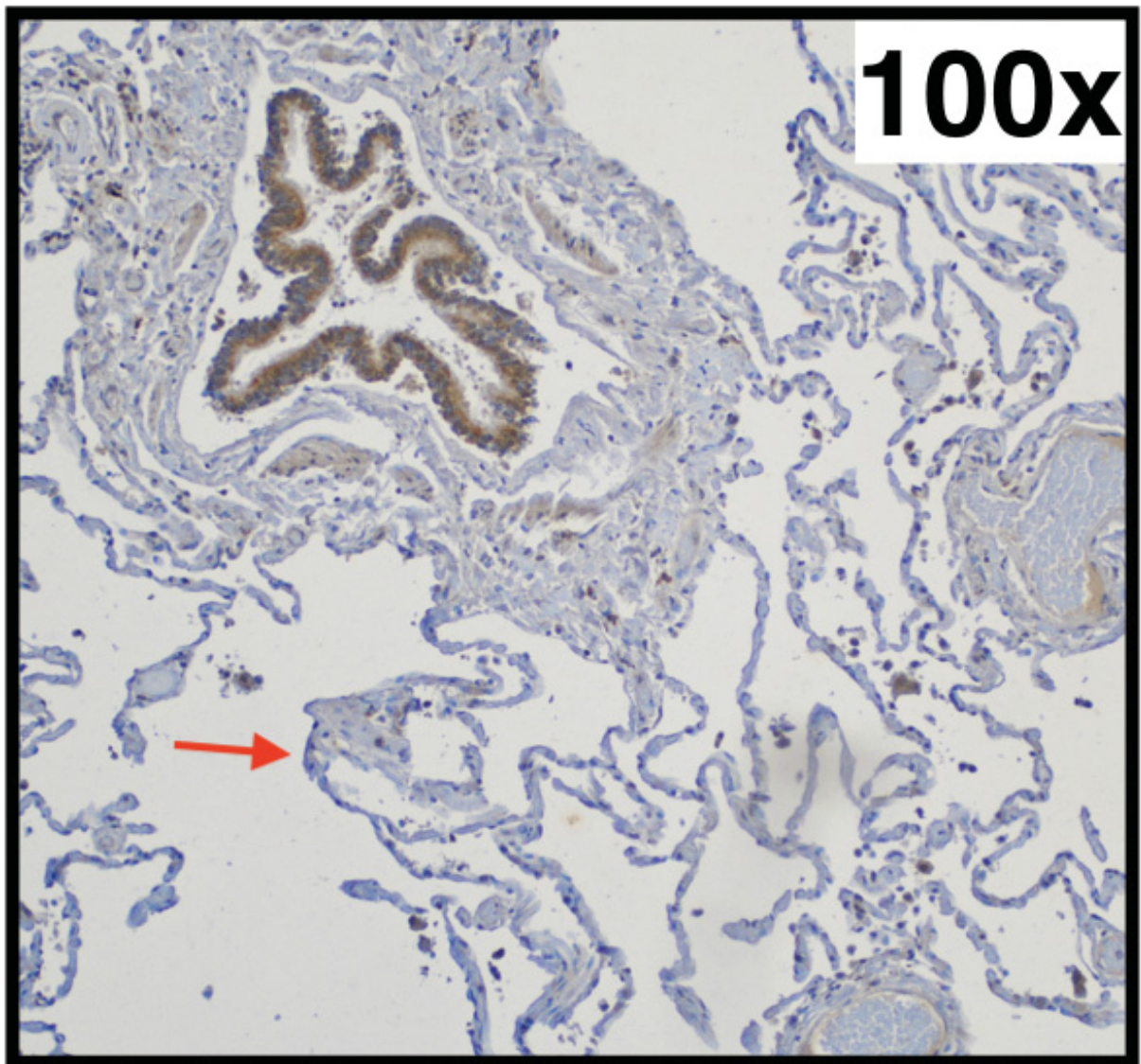


Figure 5 Typical pulmonal findings in AQP-5 (aquaporin-5) immunohistochemistry (right lower lobe, 73-year-old woman with chronic emphysema): Strongly positive bronchial epithelium (upper left corner) next to negative pneumocytes type I (exemplary marked with an arrow)

AQP-5 IHC

In all investigated cases, the bronchial epithelium exhibited a strong expression of AQP-5 (internal positive control). However, the pneumocytes type I did not show a clear stainability in any case in all investigated groups (Fig. 5). The external positive and negative controls showed clear or missing stainability with AQP-5, respectively.

SP-A IHC

In principle, the SP-A patterns described in the literature could be reproduced in our samples (Figs. 6, 7). However, the marker did not show significantly different types of expression (linear pattern, intra-alveolar aggregates) between the groups (Fig. 3e, f). Even a separate examination of the right upper and lower lobe did not reveal any significant differences. The external positive and negative controls showed clear or missing stainability with SP-A, respectively; the internal control (smooth vascular muscle) was clearly positive in each case.

Discussion

No specific pulmonary findings that would allow the diagnosis of “violent asphyxia” in cases with pre-existing CE

Despite the extensive examination of numerous findings that are supposed to be typical for violent asphyxia, we could not identify any specific finding that would allow a reliable diagnosis in cases with acute and pre-existing chronic emphysema (“AE + CE”).

The significantly more frequent occurrence of alveolar macrophages in the “NE” group compared to the “CE” and “AE + CE” groups contradicts our expectations. When interpreting the data, the numerous factors that influence the number of macrophages, like COPD [67, 68], must be considered. The agony time achieved in reality does not seem to provide a significantly increased number in cases of asphyxia, as already described by other authors like Gutjahr et al. [27].

With the exception of alveolar macrophages and dead-ends (see below), we consciously decided against a statistical evaluation of each light microscopic parameter in the 1-way ANOVA analysis separately. The reasons for this are firstly, that our current focus was the possible diagnosis of acute emphysema in cases with pre-existing chronic emphysema (which was an exclusion criteria in previous studies), so it is a pilot study with a low case number (statistical inconclusive), and secondly, that it is already known from the literature that the findings are not specific but only typical for violent asphyxiation.

Interstitial emphysema is described [6, 36] as a possible finding, in the older literature as a finding arising with prolonged asphyxia [69]. In our cases, we could not detect this, which is not in conflict with the literature, as it is not described as a constantly occurring parameter.

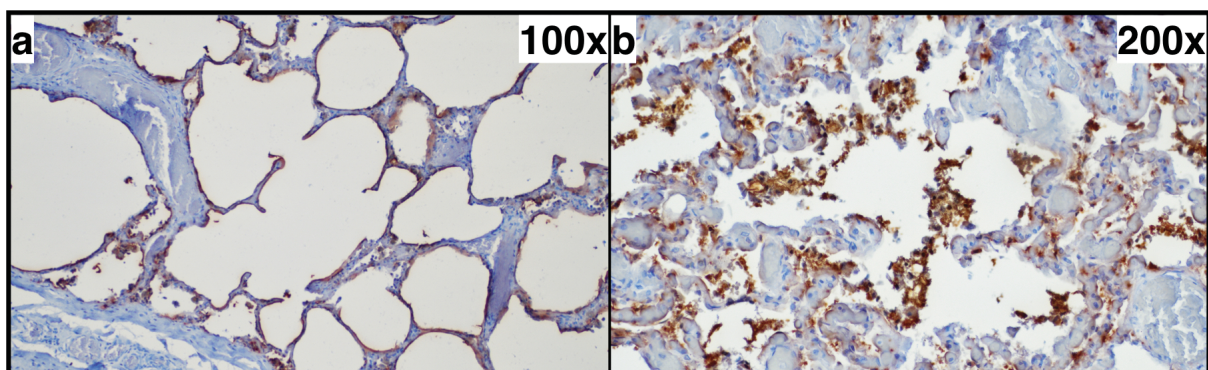


Figure 7 Typical pulmonal findings in SP-A (surfactant protein A) immunohistochemistry. a Strong linear pattern (+++) in a lung without emphysema of a 30-year-old man. **b** Strong intra-alveolar SP-A aggregates (++) in a lung without emphysema of a 27-year-old man

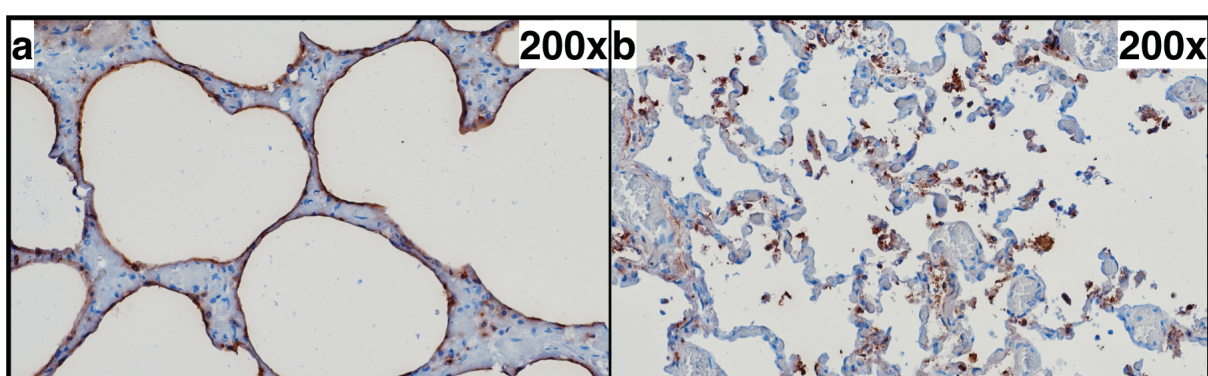


Figure 6 SP-A immunohistochemistry. Both a linear pattern (a) and intra-alveolar aggregates (b) in the identical case but in different regions. Left upper lobe of a non-emphysematic lung from a 30-year-old man

The approach of a multivariate analysis of findings was not successful for the “AE + CE” group in this study but may nevertheless be interesting for future research

The major advantage of the leave-one-out cross validation we used is that model performance can be evaluated with respect to their out-of-sample performance, i.e., we could estimate how well the model is able to correctly classify new cases.

Eighty-six percent of all “AE” and “CE” cases were correctly classified as “AE” and “CE” cases, respectively. Accordingly, the probability of incorrect classification of “AE” and “CE” cases was low (0–14%). The multivariate model correctly classified only 50% of the “AE + CE” cases. The incorrect classified cases “AE + CE” cases were classified as “CE” cases. The unsatisfactory performance of the model in the “AC + CE” group may be caused by the low number of cases in the groups and the variability within a group due to the assignment to a group that was only done based on the type of emphysema, not based on the cause of death.

In any case, our findings suggest that multivariate approaches should be investigated further, albeit with a significantly larger number of cases, precisely defined groups, and taking into account other (immunohistochemical and molecular) parameters with diagnostic relevance. Interesting parameters could be further immunohistochemical markers as the hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF1- α [50]) or altered expression patterns of microRNAs from specific proteins in other organs like the myocardium or brain [70, 71]. Furthermore, markers secreted by alveolar macrophages in a hypoxic environment might be of interest, such as MCP-1 [72–74].

“Dead-ends” as diagnostic tools?

The “smooth” dead-ends are most likely correlates of the alveolar septums’ physiological shape since they were found in every specimen.

The “drumstick-like” dead-ends are to be interpreted as typical findings in chronic pulmonary emphysema. Their

shape has already been described in the literature, for example, as “tennis racquet” or “clubbed”-appearing ends [75] or as “stump-like” alveolar septum ends [76]. Rapello et al. described “formations of drumsticks” in their study about pulmonary emphysema development in rat lungs after 90 days of exposure to methylphenidate [77]. However, it should be noted that these were also found in three childish and youthful lungs (7-, 8-, and 15-year-old individuals) of our cases, respectively, who had no evidence for chronic emphysema, so we do not consider them to be specific. We suggest that they may be the morphological correlate to a thickened ring structure (“basal ring” [78]) at the entrance of the alveoli. The occurrence of the homogeneous subepithelial layer at the tip of the “drumstick-like” dead-ends in adult “CE” cases (Fig. 4) may be a sign of a chronic remodeling process. Clarification of its significance requires further investigations.

The “fringed” dead-ends may be a correlate to alveolar wall ruptures and, therefore, a typical finding in acute emphysema. They are not specific since they were detected also in other forms of emphysema. It seems plausible that they may occur in diverse situations of tissue stress, e.g., during coughing attacks [79, 80]. An advanced morphological categorization or a quantitative evaluation may increase the diagnostic value of “fringed” dead-ends.

The immunohistochemical markers AQP-5 and SP-A did not reveal results of diagnostic value

AQP-5, a transmembrane protein responsible for water transport and expressed mainly on pneumocytes type I [81–86], has been shown a reduced linear expression pattern in forms of asphyxiation in which the airways were obstructed [49] and in mice lungs after freshwater drowning [87]. However, other studies show no differences between fresh and salt water drowning [51] and that there is an increased expression in rat lungs after drowning [88].

We could not reproduce this staining pattern in any case. We have no explanation for the pneumocyte type I lacking stainability with our used marker for AQP-5, since both the internal and the external positive control were clearly stained. One possible explanation could be that our primary antibodies bind to different epitopes than those used in other studies, such as those by Wang et al. [49] or Hayashi et al. [87].

SP-A is an essential component of the surfactant; it is expressed by pneumocytes type II and Clara cells (mean- while known as club cells) and reduces the surface tension of the alveoli [89–91]. It has been shown to be significantly more expressed in human and animal lungs after (mechanical) asphyxia and drowning (especially a distinct “granular pattern” is described) [42–48, 50, 51, 62].

In our hands, the immunohistochemical SP-A pattern showed up as we expected from the previous literature. We noticed that the intensity of the same specimen’s findings could vary widely, which is why we only evaluated the areas with the most pronounced findings. We saw in the same specimen that a clear linear pattern could be seen next to distinct intra-alveolar aggregates (Fig. 7). However, it did not occur that both patterns appear at the same spot within one specimen, so it seems plausible that the intra-alveolar aggregates are a “sheared off” linear pattern. The lack of significant differences between the groups may be explained by the high variability of the individual cases within the groups and the small case number.

For both IHC markers, it must be noted that their expression is also dependent on other circumstances. For AQP-5, it could already be shown in animal experiments that the expression decreases in case of an adenovirus infection [92] or lung fibrosis [93]. Besides, the bronchial epithelium assessment may be complicated because, in some cases, it has detached from the bronchial wall, for example, due to suction effects or autolysis [35]. The SP-A pattern is highly influenced by pulmonary edema [94], which can also emerge after death [95]. Less SP-A is supposed to be expressed in COPD patients [96] and CO intoxication [65]. Increased SP-A stainability has been shown, for example, in perinatal aspiration of amniotic fluid, fire victims, and intoxications, e.g., with methamphetamine, organophosphates, or muscle relaxants [43, 47, 65]. Due to the lack of specificity, positive findings must be critically evaluated.

Limitations of this study

We categorized our cases primarily according to the form of emphysema and did not further subdivide the groups according to the forms of asphyxia since we wanted to address the situation “Suspected asphyxiation/suffocation, discrete external findings, unclear course of events”; the resulting high variability of cases (Table 3) should increase the informative value of this pilot study. However, this variability made the interpretation of our findings partly tricky. The individual cases assignment to the groups was made after considering all available information and to the best of our knowledge. Therefore, the form of emphysema of an individual was therefore always only the expected form of emphysema because the actual form could not be proven with absolute certainty. Further investigations should differentiate between the various forms of asphyxia, considering the partly different definitions in the literature [97], and use a larger number of cases.

Group	Cause of death	<i>n</i>
AE	Atypical hanging	9
	Burking	1
	Drowning	4
	Fatal aspiration	1
	Oronasal occlusion	1
	Resuscitation	2
	Status asthmaticus	1
	Strangulation	3
AE+CE	Aspiration	1
	Atypical hanging	3
	Drowning	2
	Oronasal occlusion	1
	Strangulation	5
CE	Bleeding	4
	Cardial death	21
	CO intoxication	1
	Craniocerebral injury	2
	Gunshot	1
	Hypothermia	2
	Intoxication	1
	Polytrauma	5
	Sepsis	5
	Viral infect	1
	NE	Decapitation
Heart failure		1
Intoxication		1
Polytrauma		2
Sepsis		2

Table 1 Causes of death within the four diagnosis groups (AE: acute emphysema, CE: chronic emphysema, AE+CE: acute + chronic emphysema, NE: no emphysema)

Conclusion

In summary, we could not identify any specific morphologic finding or pattern that would allow a reliable diagnosis of acute emphysema or death by violent asphyxia, respectively, if chronic emphysema is pre-existing. However, we identified “fringed dead-ends” as an interesting and typical (but not specific) finding in AE that deserves further investigation. Though the multivariate analysis of findings was not successful for the “AE + CE” group in this study, this approach may be interesting for future research. In light of the complexity of violent asphyxiation’s pathophysiology, it seems unlikely to find specific diagnostic parameters. In the absence of specific findings, diagnoses must be based on at best many typical findings. Multivariate approaches may be an interesting tool to support the reliability of diagnoses based on typical but not specific findings. They should be investigated further, using large numbers of cases, precisely defined groups, and taking into account several morphological and molecular parameters with diagnostic relevance.

Acknowledgements

We thank Nassra Boczkowski, Georga Flint, and Elisabeth Wesbuer for their technical support.

Author contribution

Conceptualization:	Ritz-Timme, Gava, Mahlke
Data curation:	Gava, Mahlke
Formal analysis and investigation:	Gava, Mahlke, Ritz-Timme, Eickhoff, Filler
Methodology:	Gava, Mahlke, Mayer, Ritz-Timme, Eickhoff, Filler
Project administration:	Gava, Mahlke
Resources:	Ritz-Timme, Eickhoff, Filler
Software:	Eickhoff
Supervision:	Ritz-Timme, Filler, Mahlke
Validation:	Gava, Mahlke, Ritz-Timme, Eickhoff
Visualization:	Gava, Mahlke, Ritz-Timme, Eickhoff
Writing – original draft:	Gava
Writing – review and editing:	Ritz-Timme, Mahlke, Eickhoff, Mayer, Filler

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Ethics approval

All procedures performed in studies involving human tissue were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards (approved by Ethics Committee at the Medical Faculty of Heinrich- Heine University: 2018–154-KFogU). This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

Conflict of interest

The authors declare no competing interests.

Open Access

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Nasemann J (1982) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des akuten Emphysems bei Strangulation. *Beitr Gerichtl Med* 40:123–128
2. Koops E, Kleiber M, Brinkmann B (1982) Über Befundmuster und besondere Befunde bei homicidalem und suicidalem Erdrosseln. *Beitr Gerichtl Med* 40:129–133
3. Klysner A, Lynnerup N, Hougen HP (2011) Is acute alveolar dilation an indicator of strangulation homicide? *Med Sci Law* 51(2):102–105. <https://doi.org/10.1258/msl.2011.010132>
4. Geserick G, Kämpfe U (1990) Zur Bedeutung von Stauungsblutungen bei der gewaltsamen Asphyxie. In: Brinkmann B, Püschel K (eds) *Ersticken*. Springer, Berlin Heidelberg, Berlin, pp 73–85. https://doi.org/10.1007/978-3-642-75757-0_11
5. Dettmeyer R, Veit F, Verhoff MA (2019) Gewalt gegen den Hals. In: Dettmeyer R, Veit F, Verhoff MA (eds) *Rechtsmedizin*, 3 edn. Springer, Berlin Heidelberg, pp 95–103. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58658-7>
6. Brinkmann B (2004) Ersticken. In: Brinkmann B, Madea B (eds) *Handbuch gerichtliche Medizin*, vol 1. Springer, Berlin Heidelberg, pp 699–796
7. Keil W, Lunetta P, Vann R, Madea B (2014) Injuries due to Asphyxiation and Drowning. In: Madea B (ed) *Handbook of forensic medicine*. Wiley Blackwell, pp 367–450
8. Haarhoff K (1971) Autoptische Befunde beim Erwürgen und Erdrosseln. *Beitr Gerichtl Med* 28:137–142
9. Reay DT, Eisele JW (1982) Death from law enforcement neck holds. *Am J Forensic Med Pathol* 3(3):253–258. <https://doi.org/10.1097/00000433-198209000-00012>
10. Maxeiner H, Schneider V (1985) Zum Erstickungstode beim Verschluss der Atemöffnungen durch Sand. *Z Rechtsmed* 94(3):173–189
11. Banaschak S, Schmidt P, Madea B (2003) Smothering of children older than 1 year of age—diagnostic significance of morphological findings. *Forensic Sci Int* 134(2–3):163–168. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(03\)00135-x](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(03)00135-x)
12. Buschmann CT, Rosenbaum F, Tsokos M (2008) Ein Fall von überlebter Thoraxkompression durch Beknien—“Burking.” *Arch Kriminol* 222(128):e32
13. Prasad DD (2014) Burking: a case report. *J Evol Med Dent Sci* 3(39):9959–9964
14. Berzlanovich AM, Schöpfer J, Keil W (2012) Deaths due to physical restraint. *Dtsch Arztebl Int* 109(3):27–32. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0027>
15. Janssen W (1969) Der forensische Beweiswert histologischer Untersuchungen. *Beitr Gerichtl Med* 25:51–60
16. Reh H (1979) Vitale Reaktionen der Atmungsorgane. *Beitr Gerichtl Med* 37:121–126
17. Brinkmann B, Fechner G, Puschel K (1984) Identification of mechanical asphyxiation in cases of attempted masking of the homicide. *Forensic Sci Int* 26(4):235–245. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(84\)90028-8](https://doi.org/10.1016/0379-0738(84)90028-8)
18. Sadler DW (1994) Concealed homicidal strangulation first discovered at necropsy. *J Clin Pathol* 47(7):679–680. <https://doi.org/10.1136/jcp.47.7.679>
19. Schmeling A, Fracasso T, Pragst F, Tsokos M, Wirth I (2009) Unassisted smothering in a pillow. *Int J Legal Med* 123(6):517–519. <https://doi.org/10.1007/s00414-009-0362-7>
20. Brinkmann B (1978) Vital reactions of the pulmonary circulation in fatal strangulation (author’s transl). *Zeitschrift für Rechtsmedizin Journal of legal medicine* 81(2):133–146
21. Brinkmann B, Püschel K (1981) Histomorphological alterations of lung after strangulation. A comparative experimental study (author’s transl). *Zeitschrift für Rechtsmedizin J Legal Med* 86(3):175–194. <https://doi.org/10.1007/BF00203794>

22. Grellner W, Madea B (2021) Histopathology of the lung in asphyxiation, suffocation and pressure to the neck. In: Madea B (ed) *Asphyxiation, suffocation, and neck pressure deaths*. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, pp 120–123
23. Keil W, Berzlanovich A (2010) Ersticken durch weiche Bedeckung. *Rechtsmedizin* 20(6):519–528. <https://doi.org/10.1007/s00194-010-0714-0>
24. Pollak S (1975) Über die Häufigkeit des Lungenödems beim Erhängungstod. *Beitr Gerichtl Med* 33:134–138
25. Wiese J, Maxeiner H, Schneider V (1990) Histologische Lungenbefunde beim Würgen und Drosseln. In: Brinkmann B, Püschel K (eds) *Ersticken*. Springer, Berlin Heidelberg, Berlin, pp 158–171. https://doi.org/10.1007/978-3-642-75757-0_20
26. Grellner W, Madea B (1994) Pulmonary micromorphology in fatal strangulations. *Forensic Sci Int* 67(2):109–125. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(94\)90326-3](https://doi.org/10.1016/0379-0738(94)90326-3)
27. Gutjahr E, Madea B (2019) Inflammatory reaction patterns of the lung as a response to alveolar hypoxia and their significance for the diagnosis of asphyxiation. *Forensic Sci Int* 297:315–325. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.02.026>
28. Brinkmann B (1978) Zur Pathophysiologie und Pathomorphologie bei Tod durch Druckstauung. *Z Rechtsmed* 81(2):79–96
29. Du Chesne A, Cecchi-Mureani R, Puschel K, Brinkmann B (1996) Macrophage subtype patterns in protracted asphyxiation. *Int J Legal Med* 109(4):163–166. <https://doi.org/10.1007/BF01225512>
30. Vacchiano G, D’Armiento F, Torino R (2001) Is the appearance of macrophages in pulmonary tissue related to time of asphyxia? *Forensic Sci Int* 115(1–2):9–14. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(00\)00301-7](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(00)00301-7)
31. Strunk T, Hamacher D, Schulz R, Brinkmann B (2010) Reaction patterns of pulmonary macrophages in protracted asphyxiation. *Int J Legal Med* 124(6):559–568. <https://doi.org/10.1007/s00414-009-0410-3>
32. Betz P, Nerlich A, Penning R, Eisenmenger W (1993) Pulmonary giant cells and their significance for the diagnosis of asphyxiation. *Int J Legal Med* 106(3):156–159. <https://doi.org/10.1007/BF01225239>
33. Betz P, Beier G, Eisenmenger W (1994) Pulmonary giant cells and traumatic asphyxia. *Int J Legal Med* 106(5):258–261. <https://doi.org/10.1007/BF01225416>
34. Grellner W, Madea B (1996) Immunohistochemical characterization of alveolar macrophages and pulmonary giant cells in fatal asphyxia. *Forensic Sci Int* 79(3):205–213. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(96\)01913-5](https://doi.org/10.1016/0379-0738(96)01913-5)
35. Gutjahr E, Madea B (2020) Diagnose einer gewaltsamen Erstickung: Teil 1: Reevaluation der Spezifität makroskopischer und histomorphologischer Befunde. *Rechtsmedizin* 30(1):55–63
36. Püschel K, Lach H (2004) Gewalttames Ersticken. In: Madea B, Bratzke H, Pollak S, Püschel K, Rothschild M (eds) *100 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gerichtliche Medizin/Rechtsmedizin: vom Gründungsbeschluss 1904 zur Rechtsmedizin des 21. Jahrhunderts*. Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin, Essen, pp 800–815
37. Witschel H, Schulz E (1970) Lungenveränderungen bei künstlicher Beatmung. *Z Rechtsmed* 67(6):329–341
38. Houston JC, De Navasquez S, Trounce JR (1953) A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus. *Thorax* 8(3):207–213. <https://doi.org/10.1136/thx.8.3.207>
39. Heinen M, Dotzauer G (1973) Problemfall: “Ertrinkungslunge.” *Beitr Gerichtl Med* 30:133

40. Giorgetti R, Bellerio R, Giacomelli L, Tagliabracci A (2009) Morphometric investigation of death by asphyxia. *J Forensic Sci* 54(3):672–675. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2009.01023.x>
41. Kohlhase C, Maxeiner H (2003) Morphometric investigation of emphysema aquosum in the elderly. *Forensic Sci Int* 134(2–3):93–98. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(03\)00136-1](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(03)00136-1)
42. Zhu BL, Maeda H, Fukita K, Sakurai M, Kobayashi Y (1996) Immunohistochemical investigation of pulmonary surfactant in perinatal fatalities. *Forensic Sci Int* 83(3):219–227. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(96\)02040-3](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(96)02040-3)
43. Zhu BL, Ishida K, Quan L, Fujita MQ, Maeda H (2000) Immunohistochemistry of pulmonary surfactant apoprotein A in forensic autopsy: reassessment in relation to the causes of death. *Forensic Sci Int* 113(1–3):193–197. [https://doi.org/10.1016/s0379-0738\(00\)00264-4](https://doi.org/10.1016/s0379-0738(00)00264-4)
44. Zhu BL, Ishida K, Fujita MQ, Maeda H (2000) Immunohistochemical investigation of a pulmonary surfactant in fatal mechanical asphyxia. *Int J Legal Med* 113(5):268–271. <https://doi.org/10.1007/s004149900109>
45. Zhu BL, Ishida K, Quan L, Li DR, Taniguchi M, Fujita MQ, Maeda H, Tsuji T (2002) Pulmonary immunohistochemistry and serum levels of a surfactant-associated protein A in fatal drowning. *Leg Med (Tokyo)* 4(1):1–6. [https://doi.org/10.1016/s1344-6223\(01\)00051-7](https://doi.org/10.1016/s1344-6223(01)00051-7)
46. Ishida K, Zhu BL, Maeda H (2002) A quantitative RT-PCR assay of surfactant-associated protein A1 and A2 mRNA transcripts as a diagnostic tool for acute asphyxial death. *Leg Med (Tokyo)* 4(1):7–12. [https://doi.org/10.1016/s1344-6223\(01\)00056-6](https://doi.org/10.1016/s1344-6223(01)00056-6)
47. Maeda H, Fujita MQ, Zhu B-L, Ishida K, Quan L, Oritani S, Taniguchi M (2003) Pulmonary surfactant-associated protein A as a marker of respiratory distress in forensic pathology: assessment of the immunohistochemical and biochemical findings. *Leg Med* 5:S318–S321. [https://doi.org/10.1016/s1344-6223\(02\)00160-8](https://doi.org/10.1016/s1344-6223(02)00160-8)
48. Perez-Carceles MD, Sibon A, Vizcaya MA, Osuna E, Gomez-Zapata M, Luna A, Martinez-Diaz F (2008) Histological findings and immunohistochemical surfactant protein A (SP-A) expression in asphyxia: its application in the diagnosis of drowning. *Histol Histopathol* 23(9):1061–1068. <https://doi.org/10.14670/HH-23.1061>
49. Wang Q, Ishikawa T, Michiue T, Zhu BL, Guan DW, Maeda H (2012) Intrapulmonary aquaporin-5 expression as a possible biomarker for discriminating smothering and choking from sudden cardiac death: a pilot study. *Forensic Sci Int* 220(1–3):154–157. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.02.013>
50. Cecchi R, Sestili C, Prosperini G, Cecchetto G, Vicini E, Viel G, Muciaccia B (2014) Markers of mechanical asphyxia: immunohistochemical study on autoptic lung tissues. *Int J Legal Med* 128(1):117–125. <https://doi.org/10.1007/s00414-013-0876-x>
51. Barranco R, Castiglioni C, Ventura F, Fracasso T (2019) Immunohistochemical expression of P-selectin, SP-A, HSP70, aquaporin 5, and fibronectin in saltwater drowning and freshwater drowning. *Int J Legal Med* 133(5):1461–1467. <https://doi.org/10.1007/s00414-019-02105-1>
52. Brinkmann B, Püschel K, Bause H-W, Doehn M (1981) Zur Pathophysiologie der Atmung und des Kreislaufs bei Tod durch obstruktive Asphyxie. *Zeitschrift fuer Rechtsmedizin* 87(1–2):103–116. <https://doi.org/10.1007/bf00201215>
53. Verbeke EK, Cauberghs M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP (1992) The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest* 101(3):793–799. <https://doi.org/10.1378/chest.101.3.793>
54. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP (1999) Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 13(1):197–205. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13a36.x>

55. Fukuchi Y (2009) The aging lung and chronic obstructive pulmonary disease: similarity and difference. *Proc Am Thorac Soc* 6(7):570–572. <https://doi.org/10.1513/pats.200909-099RM>
56. Brashier BB, Kodgule R (2012) Risk factors and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Assoc Physicians India* 60 Suppl(Suppl):17–21
57. Fregonese L, Stolk J (2008) Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis* 3(1):16. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-16>
58. Hartung W (1966) Zur pathologischen Anatomie des Lungenemphysems. *Beitr Klin Erforsch Tuberk Lungenkr* 133(3):225–236
59. Finlay GA, O'Donnell MD, O'Connor CM, Hayes JP, FitzGerald MX (1996) Elastin and collagen remodeling in emphysema. A scanning electron microscopy study. *Am J Pathol* 149(4):1405–1415
60. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD (1999) Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 160(6):2086–2092. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9706031>
61. O'Donnell MD, O'Connor CM, FitzGerald MX, Lungarella G, Cavarra E, Martorana PA (1999) Ultrastructure of lung elastin and collagen in mouse models of spontaneous emphysema. *Matrix Biol* 18(4):357–360. [https://doi.org/10.1016/s0945-053x\(99\)00031-1](https://doi.org/10.1016/s0945-053x(99)00031-1)
62. Lee SY, Woo SK, Lee SM, Ha EJ, Lim KH, Choi KH, Roh YH, Eom YB (2017) Microbiota composition and pulmonary surfactant protein expression as markers of death by drowning. *J Forensic Sci* 62(4):1080–1088. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13347>
63. Mulisch M, Welsch U (2010) Färbungen. *Romeis Mikroskopische Technik*, 18th edn. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, pp 181–297
64. Kellner U (2019) Adaptive/regressive Erkrankungen des Herzens. In: Kellner U, Frahm S, Mawrin C, Krams M (eds) *Kurzlehrbuch Pathologie*, 3 edn. Thieme Stuttgart, pp 101–103. <https://doi.org/10.1055/b-007-167433>
65. Zhu BL, Ishida K, Oritani S, Quan L, Taniguchi M, Li DR, Fujita MQ, Maeda H (2001) Immunohistochemical investigation of pulmonary surfactant-associated protein A in fire victims. *Leg Med (Tokyo)* 3(1):23–28. [https://doi.org/10.1016/s1344-6223\(01\)00006-2](https://doi.org/10.1016/s1344-6223(01)00006-2)
66. Reynolds ES (1963) The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol* 17(1):208–212. <https://doi.org/10.1083/jcb.17.1.208>
67. Barnes PJ (2004) Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD* 1(1):59–70
68. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD (2004) The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350(26):2645–2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158>
69. Ponsold A, Berg S (1967) Die Erstickung im Allgemeinen. In: Ponsold A (ed) *Lehrbuch der gerichtlichen Medizin*. Georg Thieme, Stuttgart, pp 313–319
70. ZengY, LvY, TaoL, MaJ, ZhangH, XuH, XiaoB, ShiQ, Ma K, Chen L (2016) G6PC3, ALDOA and CS induction accompanies mir-122 down-regulation in the mechanical asphyxia and can serve as hypoxia biomarkers. *Oncotarget* 7(46):74526–74536. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12931>
71. HanL, ZhangH, ZengY, LvY, TaoL, MaJ, XuH, MaK, Shi Q, Xiao B, Chen L (2020) Identification of the miRNA-3185/ CYP4A11 axis in cardiac tissue as a biomarker for mechanical asphyxia. *Forensic Sci Int* 311:110293. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2020.110293>
72. Chao J, Wood JG, Blanco VG, Gonzalez NC (2009) The systemic inflammation of alveolar hypoxia is initiated by alveolar macrophage-borne mediator(s). *Am J Respir Cell Mol Biol* 41(5):573–582. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0417OC>

73. Chao J, Wood JG, Gonzalez NC (2009) Alveolar hypoxia, alveolar macrophages, and systemic inflammation. *Respir Res* 10(1):54. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-54>
74. Chao J, Donham P, van Rooijen N, Wood JG, Gonzalez NC (2011) Monocyte chemoattractant protein-1 released from alveolar macrophages mediates the systemic inflammation of acute alveolar hypoxia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 45(1):53–61. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0264OC>
75. Cummings PM, Trelka DP, Springer KM (2011) Sudden death. In: *Atlas of forensic histopathology*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 92–152
76. Thomas C (2004) Lunge. *Histopathologie kompakt: Kursbuch der allgemeinen und speziellen Histopathologie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, pp 16–33
77. Rapello GV, Antonioli A, Pereira DM, Facco G, Pego-Fernandes PM, Pazetti R (2015) Pulmonary emphysema induced by methylphenidate: experimental study. *Sao Paulo Med J* 133(2):131–134. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2014.8470910>
78. Schmitz F (2020) Atmungsorgane und Pleura. In: Aumueller G, Aust G, Conrad A et al. (eds) *Duale Reihe Anatomie*, 5 edn. Thieme Stuttgart, pp 541–577. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
79. Wang H, Nugent WC (2010) Cough-induced bilateral spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 90(4):1363–1365. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.024>
80. Riede UN, Kayser G, Freudenberg N, Matthys H (2017) Lunge. In: Riede U-N, Werner M (eds) *Allgemeine und spezielle Pathologie*, 2 edn. Springer, Berlin Heidelberg, pp 411–434. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-48725-9>
81. Borgnia M, Nielsen S, Engel A, Agre P (1999) Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Biochem* 68(1):425–458. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.425>
82. Verkman AS, Matthy MA, Song Y (2000) Aquaporin water channels and lung physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278(5):L867–879. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.5.L867>
83. Verkman AS, Mitra AK (2000) Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 278(1):F13–28. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.1.F13>
84. Verkman AS (2002) Aquaporin water channels and endothelial cell function. *J Anat* 200(6):617–627. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2002.00058.x>
85. King LS, Kozono D, Agre P (2004) From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5(9):687–698. <https://doi.org/10.1038/nrm1469>
86. Benga G (2009) Water channel proteins (later called aquaporins) and relatives: past, present, and future. *IUBMB Life* 61(2):112–133. <https://doi.org/10.1002/iub.156>
87. Hayashi T, Ishida Y, Mizunuma S, Kimura A, Kondo T (2009) Differential diagnosis between freshwater drowning and salt-water drowning based on intrapulmonary aquaporin-5 expression. *Int J Legal Med* 123(1):7–13. <https://doi.org/10.1007/s00414-008-0235-5>
88. Lee SY, Ha EJ, Cho HW, Kim HR, Lee D, Eom YB (2019) Potential forensic application of receptor for advanced glycation end products (RAGE) and aquaporin 5 (AQP5) as novel biomarkers for diagnosis of drowning. *J Forensic Leg Med* 62:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2019.01.007>
89. Phelps DS, Floros J (1988) Localization of surfactant protein synthesis in human lung by in situ hybridization. *Am Rev Respir Dis* 137(4):939–942. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.4.939>
90. Hawgood S, Clements JA (1990) Pulmonary surfactant and its apoproteins. *J Clin Invest* 86(1):1–6. <https://doi.org/10.1172/JCI114670>
91. Heinrich S, Hartl D, Griese M (2006) Surfactant protein A—from genes to human lung diseases. *Curr Med Chem* 13(27):3239–3252. <https://doi.org/10.2174/092986706778773112>

92. Towne JE, Harrod KS, Krane CM, Menon AG (2000) Decreased expression of aquaporin (AQP)1 and AQP5 in mouse lung after acute viral infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22(1):34–44. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.22.1.3818>
93. Gabazza EC, Kasper M, Ohta K, Keane M, D'Alessandro- Gabazza C, Fujimoto H, Nishii Y, Nakahara H, Takagi T, Menon AG, Adachi Y, Suzuki K, Taguchi O (2004) Decreased expression of aquaporin-5 in bleomycin-induced lung fibrosis in the mouse. *Pathol Int* 54(10):774–780. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2004.01754.x>
94. Campobasso CP, Colonna MF, Zotti F, Sblano S, Dell'Erba AS (2012) An immunohistochemical study of pulmonary surfactant apoprotein A (SP-A) in forensic autopsy materials. *Rom J Leg Med* 20(1):1–12. <https://doi.org/10.4323/rjlm.2012.1>
95. Durlacher SH, Banfield WG Jr, Bergner AD (1950) Post-mortem pulmonary edema. *Yale J Biol Med* 22(6):565–572
96. Vlachaki EM, Koutsopoulos AV, Tzanakis N, Neofytou E, Siganiaki M, Drositis I, Moniakis A, Schiza S, Siafakas NM, Tzortzaki EG (2010) Altered surfactant protein-A expression in type II pneumocytes in COPD. *Chest* 137(1):37–45. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1029>
97. Sauvageau A, Boghossian E (2010) Classification of asphyxia: the need for standardization. *J Forensic Sci* 55(5):1259–1267. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2010.01459.x>

Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3 Diskussion

3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die publizierten Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Weder licht- noch elektronenmikroskopisch fand sich ein spezifischer Befund, der - für sich allein - zweifelsfrei die Diagnose des akuten Lungenemphysems bzw. des gewaltsamen Erstickungstodes ermöglichen könnte - insbesondere nicht bei vorbestehendem chronischem Lungenemphysem.
- In unserer multivariaten Analyse, erstellt aus den makroskopischen und lichtmikroskopischen Lungenbefunden, konnten die „reinen“ Emphysemformen (AE und CE) mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit von jeweils 86% von den anderen Formen abgegrenzt werden und somit der richtigen Diagnosegruppe zugeordnet werden. Die gemischten Fälle (AE+CE) konnten jedoch lediglich mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% richtig erkannt werden.
- Morphologisch ließen sich drei verschiedene „*Dead-end*“-Typen differenzieren („spitzglatt“, „trommelschlägelartig“ und „spitz-fransig“). Der spitz-fransige Typ kam in der AE-Gruppe signifikant häufiger vor als in den anderen Gruppen.
- Die Alveolarmakrophagen kamen in der NE-Gruppe signifikant häufiger vor als in der AE+CE- und CE-Gruppe.
- Elektronenmikroskopisch fiel eine hohe morphologische Variabilität innerhalb der drei „*Dead-end*“-Typen auf.
- Die Ausprägung des Expressionsmusters der immunhistochemischen Marker AQP-5 und SP-A zeigte in unseren Fällen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.2 Lichtmikroskopische Befunde als bedeutende Hinweise für den gewaltsamen Erstickungstod

In unseren lichtmikroskopischen Untersuchungen zeigte sich kein morphologischer Befund, der spezifisch für den Erstickungstod bzw. das akute Lungenemphysem war, da jeder Befund, wenn auch in unterschiedlicher Quantität, in allen vier Gruppen vorkam. Wo liegt also der praktische bzw. diagnostische Nutzen der Lichtmikroskopie?

Bei einem „fraglichen Fall“, wie anfangs im Fallbeispiel beschrieben, können die lichtmikroskopischen Befunde maximal einen Hinweis auf den gewaltsamen Erstickungstod liefern, diesen jedoch, nach unserem heutigen Wissensstand, allein nicht abschließend beweisen. Für die Diagnosestellung bedarf es weiterhin der Zusammenschau aller zur Verfügung stehenden Befunde. Dazu gehören die makroskopischen Befunde der äußeren und inneren Leichenschau (einschließlich etwaiger weiterführender Untersuchungen wie bspw. chemisch-toxikologische und histologische Zusatzuntersuchungen), die (Kranken-) Vorgeschichte, die Auffindesituation und die Ergebnisse der polizeilichen Ermittlungen.

Inwiefern die lichtmikroskopischen Befunde in Zukunft trotzdem eine entscheidende Rolle bei der Diagnosestellung spielen könnten, soll in Kapitel 3.2.1 und 3.3 weiter diskutiert werden.

3.2.1 Bedeutung der *Dead-ends*

Wie bereits im Kapitel 1.7 „Ziele der Arbeit“ erwähnt, untersuchten wir die im Präparat sichtbaren, freien Alveolarwandenden (= *Dead-ends*) aufgrund der Überlegung, dass es sich dabei um morphologische Korrelate einer stattgehabten Zerreißung handelt.

In Zusammenschau unserer Befunde halten wir es für sehr wahrscheinlich, dass die spitz-fransigen *Dead-ends* tatsächlich ein solches Korrelat darstellen, da sie beim AE signifikant häufiger nachgewiesen werden konnten. Zudem zeigte sich elektronenmikroskopisch ein fehlender membranöser Überzug an der Spitze dieses Typs der freien Alveolarenden, was darauf hindeutet, dass es hier zu einer akuten mechanischen Zerstörung gekommen sein dürfte. Da der spitz-fransige Typ aber auch in den anderen Emphysemformen vorkam, ist allerdings davon auszugehen, dass die Zerstörung der alveolären Oberfläche nicht zwangsläufig nur auf einen Erstickungsvorgang zurückzuführen sein muss. Es ist denkbar, dass es bspw. durch Hustenstöße [53] oder durch die Präparation (z.B. Manipulation mit der Pinzette) und Aufbereitung des Gewebes zu (ähnlichen) Rissen kommen kann. Um dieser Hypothese weiter nachzugehen, könnte es sinnvoll sein, die Oberflächenproteine, wie frühe Wundmediatoren, an den vermuteten Rissenden (den „Spitzen“) zu vergleichen, um ggf. „vitale“ von „avitalen“ Rissen zu unterscheiden. Wenn es gelingen sollte, solche „vitalen“ Risse abzugrenzen, könnte diese spezifische Befunde für den Erstickungstod darstellen und von hoher Relevanz sein.

Die trommelschlägelartigen *Dead-ends* scheinen eine typische Veränderung beim chronischen Lungenemphysem zu sein, wie bereits von anderen Autoren beschrieben [54-56]. Sie kamen in der AE+CE-Gruppe signifikant häufiger vor als in der emphysemfreien Gruppe. In der CE-Gruppe kamen sie ebenfalls häufiger vor als in der emphysemfreien Gruppe, jedoch

ohne statistisch signifikanten Unterschied; dies ist unserer Meinung nach am Ehesten auf die niedrige Fallzahl zurückzuführen. Die Aussage, dass es sich um einen spezifischen Befund beim chronischen Emphysem handelt, muss jedoch kritisch hinterfragt werden, da trommelschlägelartige *Dead-ends* auch in den Lungen dreier Kinder aus unseren Fällen nachweisbar waren, ohne dass es Hinweise auf eine vorbestehende Lungenerkrankung gab. Auch hier erscheint es sinnvoll die Oberflächenproteine und/oder die Ultrastruktur im Elektronenmikroskop (s. Kap. 3.5) weiter zu vergleichen.

Die spitz-glatten *Dead-ends* entsprechen am ehesten dem Anschnitt einer physiologischen Alveolarwand und scheinen somit keine weitere diagnostische Relevanz zu haben. Sie kamen in nahezu jedem Präparat in gleicher Quantität und Form vor.

3.2.2 Räumliche Ausdehnung der *Dead-ends*

Neben den in der Publikation beschriebenen Methoden, zur Untersuchung der *Dead-ends*, führten wir exemplarisch von jedem der drei Typen, lichtmikroskopische Serienschritte mit einer Schichtdicke von 1 μm durch (jeweils 10 Schnitte pro Präparat), was uns ermöglichte, die dreidimensionale Struktur und Ausdehnung besser zu verstehen.

Bei den spitz-fransigen *Dead-ends* fiel auf, dass sie meist nur über wenige (1-2) Schichten verfolgbare waren, bevor sie sich in einen anderen Typ, in unseren Fällen in den spitz-glatten Typ, umwandelten (Abbildung 2). Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass es sich um sehr lokal begrenzte Befunde handelt, die leicht übersehen werden könnten.

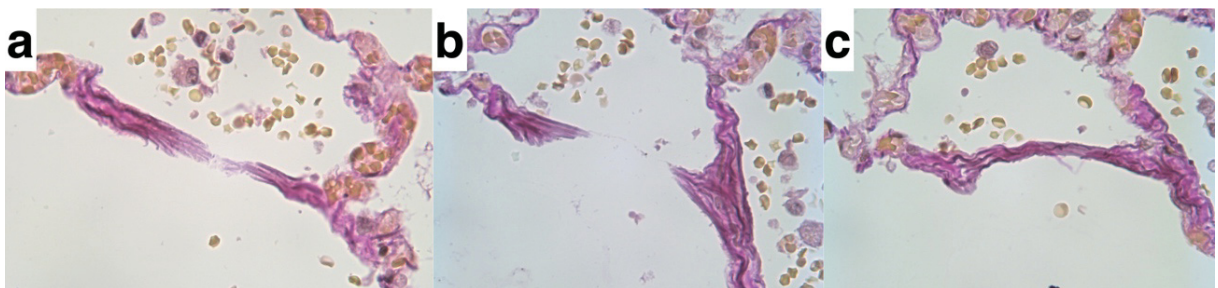


Abbildung 2: Serienschrittfolge eines spitz-fransigen *Dead-end*. a: Ausgangsbild; b-c jeweils 1 μm tiefer angeschnitten. Akutes Emphysem, EvG-Färbung, 400x Vergrößerung. Dargestellt ist der Übergang zweier spitz-fransiger *Dead-ends* (a) in die spitz-glatte Form in der nächsttieferen Schicht (b). In Bild c sind keine *Dead-ends* mehr sichtbar.

Im Gegensatz dazu ließen sich die trommelschlägelartigen *Dead-ends* über deutlich mehr Schichten verfolgen. Teilweise konnte beobachtet werden, dass sie in tieferen Schichten zunächst in eine längliche Struktur übergehen (Abbildung 3c-f) und sich dann wieder in trommelschlägelartige *Dead-ends* aufteilen (Abbildung 3g-i). Diese Beobachtung könnte bedeuten, dass es sich bei den „Trommelschlägeln“ um den Anschnitt einer verdickten Ringstruktur handelt. Anatomisch könnte es sich dabei um den alveolären Basalring am Eingang der Alveolen (*Atria alveolaria*) handeln [57] (Abbildung 4), der durch sich chronische Umbauprozesse (z.B. Bindegewebsvermehrung) verdickt haben könnte. Somit wäre es bei diesem Typ möglich, dass es sich weder um eine akute noch um eine chronische Rissstelle handelt.

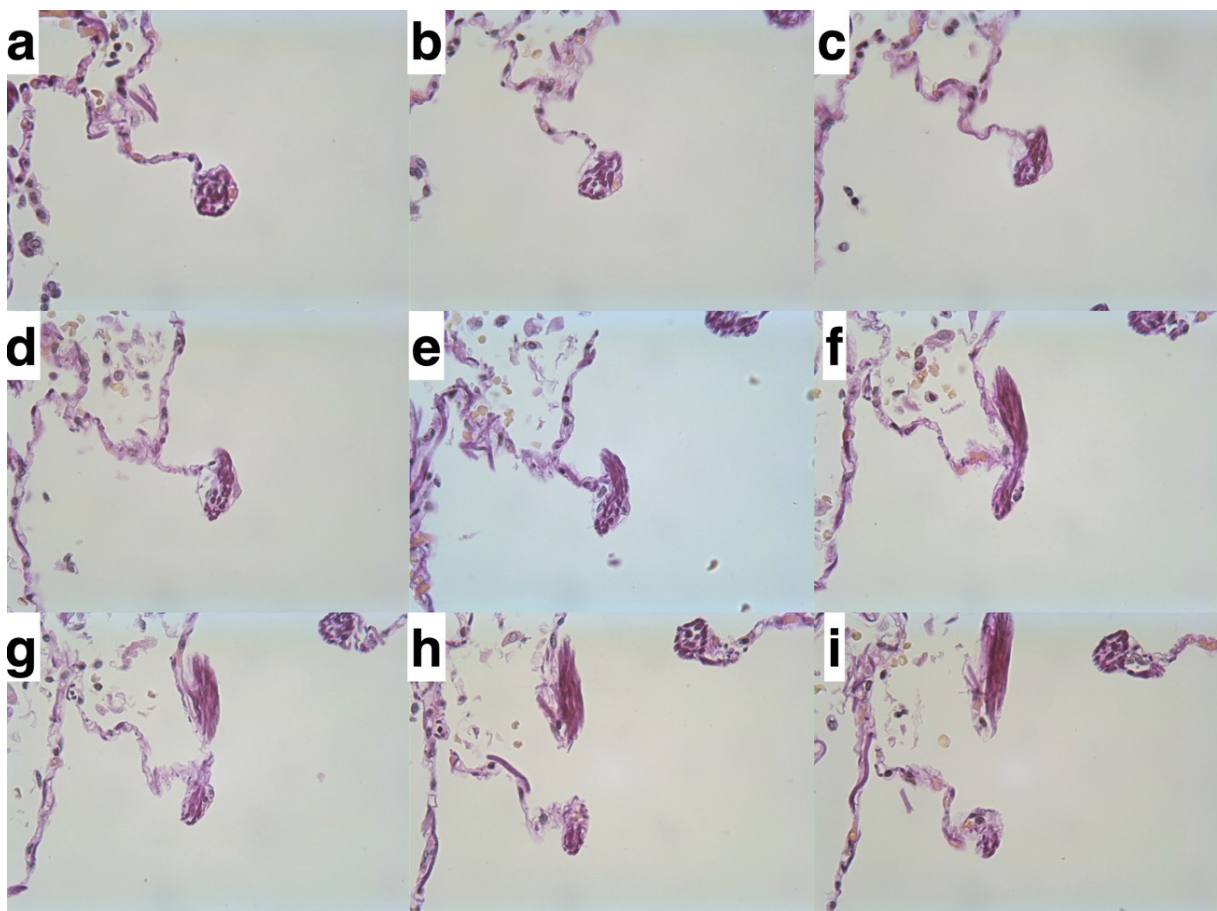


Abbildung 3: Serienschnittfolge eines trommelschlägelartigen *Dead-end*. a: Ausgangsbild; b-i: jeweils 1µm tiefer angeschnitten. Chronisches Emphysem, EvG-Färbung, 400x Vergrößerung. Die trommelschlägelartige Form des *Dead-end* in Bild a ist über mehrere Schichten verfolgbar, bis sie in eine längliche Form übergeht (c-f) und sich schließlich in zwei separate *Dead-ends* aufteilt (g-i).

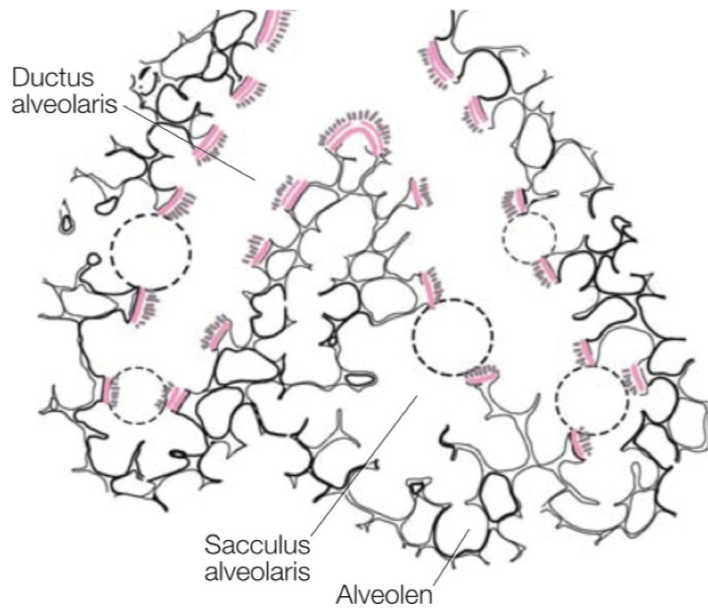


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines respiratorischen Lungenabschnittes. Die gepunkteten Kreise markieren die Basalringe an den Eingängen der Sacculi alveolaris (Modifizierte Abbildung nach [57] mit Abdruckerlaubnis durch Springer Nature)

Die spitz-glaten *Dead-ends* zeigten in den Serienschritten keine besonderen Auffälligkeiten. Sie ließen sich ähnlich wie die trommelschlägelartigen *Dead-ends* meist über mehrere Schichten verfolgen, bis sie sich zu einer Alveolarwand vereinigen (Abbildung 5).

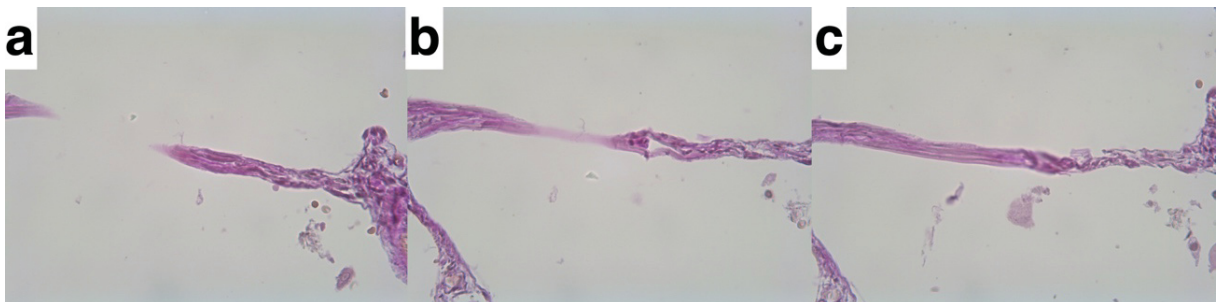


Abbildung 5: Serienschrittfolge eines spitz-glaten *Dead-end*. a: Ausgangsbild; b-c jeweils 1µm tiefer angeschnitten. Akutes und chronisches Emphysem, 400x Vergrößerung. Dargestellt ist der Übergang zweier spitz-glatter *Dead-ends* (a) in ein Alveolareseptum (b-c).

Um die räumliche Struktur und Ausdehnung der *Dead-ends* noch besser zu verstehen, könnte es in zukünftigen Untersuchungen sinnvoll sein, die Serienschritte zu digitalisieren um sie softwarebasiert dreidimensional zu rekonstruieren. So wäre es möglich die Alveolen ähnlich einer computertomographischen Untersuchung „von innen“ räumlich zu betrachten.

3.3 Potenzielle Diagnosesicherung durch multivariate Analyse in einem „machine learning“-Ansatz

In der multivariaten Analyse konnten die „reinen“ Emphysemformen, also die Gruppen „AE“ und „CE“, mit einer relativ hohen Wahrscheinlichkeit von 86% richtig erkannt werden,

wohingegen die fraglichen Fälle (AE+CE-Gruppe) nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% richtig erkannt wurden. Unter Beachtung der niedrigen Fallzahl und der starken Inhomogenität innerhalb der Gruppen (Einteilung erfolgte nur nach Emphysemform), halten wir das Ergebnis insgesamt für erstaunlich gut, sodass wir die Methode grundsätzlich für vielversprechend halten. Da sie auf einem maschinellen Lernprozess (*machine learning*) beruht, ist zu erwarten, dass die Mustererkennung durch eine höhere Fallzahl und dem Hinzuziehen von weiteren Markern, immer präziser wird und somit die Gruppen besser differenzieren kann. Vor diesem Hintergrund erscheint es ebenso sinnvoll, alle zur Verfügung stehenden Lungenbefunde, auch wenn sie zwischen unseren Gruppen keine signifikanten Unterschiede gezeigt haben, mit in die Analyse einfließen zu lassen.

Die aus unseren Befunden resultierenden Wahrscheinlichkeiten sind noch zu niedrig, um einen diagnostischen Mehrwert zu ermöglichen, jedoch spiegeln sie gut die Situation im rechtsmedizinischen Alltag wider, denn die Diagnostik der „reinen“ Emphysemformen stellt für den Rechtsmediziner/in (im Gegensatz zu den „gemischten Fällen“) in der Regel keine große Problematik dar: Die Diagnose des chronischen Emphysems ergibt sich immer dann, wenn die Alveolen abnorm dilatiert sind, insbesondere wenn sich auch Areale mit Bindegewebsvermehrung zeigen, und es keinen Hinweis auf ein Erstickungsgeschehen gab. Daneben kann sich die Diagnose aus den bekannten Vorerkrankungen, wie bspw. einer COPD, ergeben. Vom akuten Lungenemphysem ist immer dann auszugehen, wenn die Alveolen dilatiert sind, es klare Hinweise auf einen stattgehabten Erstickungsvorgang gab, Vorerkrankungen ausgeschlossen wurden und es sich um einen jüngeren Patienten handelt. Die Diagnose der AE+CE Fälle hingegen ist i.d.R. eine Ausschlussdiagnose.

3.4 Diagnostische Bedeutung der Alveolarmakrophagen

Das vermehrte Vorkommen von Alveolarmakrophagen und Riesenzellen beim Erstickungstod wurde in der Vergangenheit mehrfach kontrovers diskutiert:

Während einige Autoren beschreiben, dass es vor allem bei protrazierter Erstickung zu einer signifikanten Vermehrung der Zellzahl kommt [58-63], beschreiben andere, neuere Untersuchungen, dass dies nicht der Fall ist [64-68]. Letztere Studien haben gezeigt, dass die in Realität erreichte Agoniezeit von wenigen Minuten, wie sie bei den meisten rechtsmedizinisch relevanten Erstickungsformen erreicht wird, nicht ausreicht, um eine signifikante Erhöhung der Alveolarmakrophagen zu erreichen. Die beobachteten Alveolarmakrophagen scheinen in den meisten Fällen bereits lange vor dem Erstickungstod in

der Lunge vorhanden gewesen zu sein, was Gutjahr et al. als „Präexistenzhypothese“ beschreiben [64].

Vor diesem Hintergrund hatten wir erwartet, dass die Anzahl der Makrophagen in der AE- und/oder AE+CE-Gruppe zumindest gleichhoch oder höher als in der NE-Gruppe ist. Unsere Ergebnisse zeigten jedoch, dass sie in der NE-Gruppe signifikant häufiger vorkamen als in der AE+CE-Gruppe und der CE-Gruppe. Eine Erklärung dafür sehen wir in den zahlreichen Ursachen, die mit einer Vermehrung der Alveolarmakrophagen in Zusammenhang stehen. So zeigt sich meist bei Rauchern und COPD-Patienten ein erhöhtes Vorkommen [69], sowie bei der Einnahme bestimmter Medikamenten [70] oder bei intravenösem Drogenkonsum [71]. Derartige Informationen zur (Kranken-) Vorgeschichte der zu obduzierenden Personen fehlen allerdings im rechtsmedizinischen Alltag und lassen sich auch im Rahmen weiterer kriminalpolizeilicher Ermittlungen nicht immer erheben. Daneben gilt es zu beachten, dass auch Herzfehlerzellen, welche sich meist auf dem Boden einer chronischen kardialen Stauung ausbilden [30], in den Standardfärbungen Hämatoxylin-Eosin (HE) und Elastika-van-Gieson (EvG) nicht von den „normalen“ Alveolarmakrophagen abzugrenzen sind, weshalb eine Eisenfärbung zur Unterscheidung nötig ist.

Bei vermehrtem Vorkommen von Alveolarmakrophagen sollten daher zunächst die bekannten Vorerkrankungen des Opfers bedacht werden. Zudem lassen sich einige Differenzialdiagnosen durch toxikologische Untersuchungen ausschließen. Unserer Ansicht nach sind sie nicht als alleiniger diagnostischer Marker oder Hinweis für den gewaltsamen Erstickungstod zu werten, zumindest bei Erstickungsformen, bei denen die Agoniezeit nur wenige Minuten beträgt.

3.5 Bedeutung der Elektronenmikroskopie bei der Diagnosestellung

Wie in Kapitel 3.7 (s.u.) erwähnt, kann die starke Inhomogenität des Lungengewebes zu erheblichen Schwankungen in den Befunden führen. Dieses Problem spielt in der Elektronenmikroskopie (EM) eine noch größere Rolle als in der Lichtmikroskopie, da der betrachtete Bereich noch einmal deutlich kleiner ist. Um einen Überblick über den „Gesamtzustand“ einer Lunge zu bekommen, müsste man somit - unter deutlich höherem Aufwand - mehr Gewebeproben aufbereiten, um dieselben Erkenntnisse zu erzielen. Besonders für (semi-)quantitative Untersuchungen ist die Lichtmikroskopie deutlich praktikabler.

Wie auch schon von anderen Autoren beschrieben [15] dient das EM häufig eher der Bestätigung der bereits in der Lichtmikroskopie gesehenen Befunde, statt neue, relevante Erkenntnisse zu liefern. Für die Betrachtung der *Dead-ends* mag die Elektronenmikroskopie

aber weiter interessant sein, da sich besonders ultrastrukturell eine starke morphologische Inhomogenität innerhalb der drei Typen zeigte, was darauf hindeuten könnte, dass sie sich in weitere Subtypen unterteilen lassen.

Eine morphologische Besonderheit, die erst in der Elektronenmikroskopie auffiel, stellten wir bei den trommelschlägelartigen *Dead-ends* fest. An ihrer Spitze fand sich eine homogene Schicht unter der alveolären Membran, dessen Zusammensetzung uns bislang unklar ist (s. Pfeil in Abbildung 6b). Da wir nur eine kleine Stichprobe ultrastrukturell untersucht haben, lässt sich nicht sagen, ob die Veränderung ggf. altersassoziiert ist oder auf chronisch entzündlichen Prozessen beruht. Die deutlichste Schicht sahen wir im Falle einer 46-jährigen Frau (s. Abbildung 6b), wohingegen auch „Trommelschlägel“ in den Lungen von älteren Menschen nachweisbar waren, die keine oder nur eine gering ausgebildete Schicht zeigten (s. Abbildung 6a). Die Tatsache, dass sie nicht in jedem Fall nachweisbar war, lässt vermuten, dass es unterschiedliche Pathomechanismen gibt, welche zu ihrer Entstehung führen. Sollte es gelingen, die molekulare Struktur der teilweise erkennbaren, offenbar membranöse Überkleidung dieser *Dead-ends* zu entschlüsseln, könnten sich hierdurch Möglichkeiten eröffnen, diese Strukturen auch lichtmikroskopisch nachzuweisen, beispielsweise durch immunhistochemischen Nachweis des Vorhandenseins oder Fehlen dieser molekularen Strukturen.

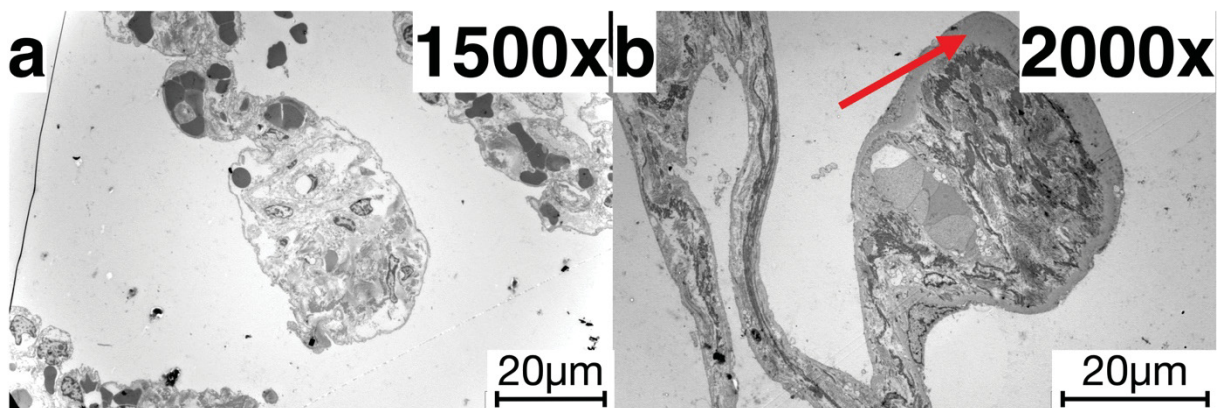


Abbildung 6: Vergleich zweier trommelschlägelartiger *Dead-ends* im Elektronenmikroskop. Pfeil in Bild **b** zeigt auf die homogene submembranäre Schicht (noch) unbekannter Zusammensetzung, welche in Bild **a** nicht abgrenzbar ist.

Erfreulicherweise konnten wir zeigen, dass die Fixierung mittels konventioneller 4%iger Formaldehydlösung, wie sie standardmäßig bei unseren Obduktionen verwendet wurde, für unsere Fragestellung eine ausreichend gute Bildqualität liefert (s. Abbildung 7). Der Vorteil besteht darin, dass die Probenasservation vereinfacht ist und auch bereits länger in Formalin asserviertes Lungengewebe untersucht werden kann. Üblicherweise wird Gewebe, welches für die elektronenmikroskopische Untersuchung vorgesehen ist, direkt nach der Entnahme in Glutaraldehyd-haltiger Fixierlösung aufbewahrt.

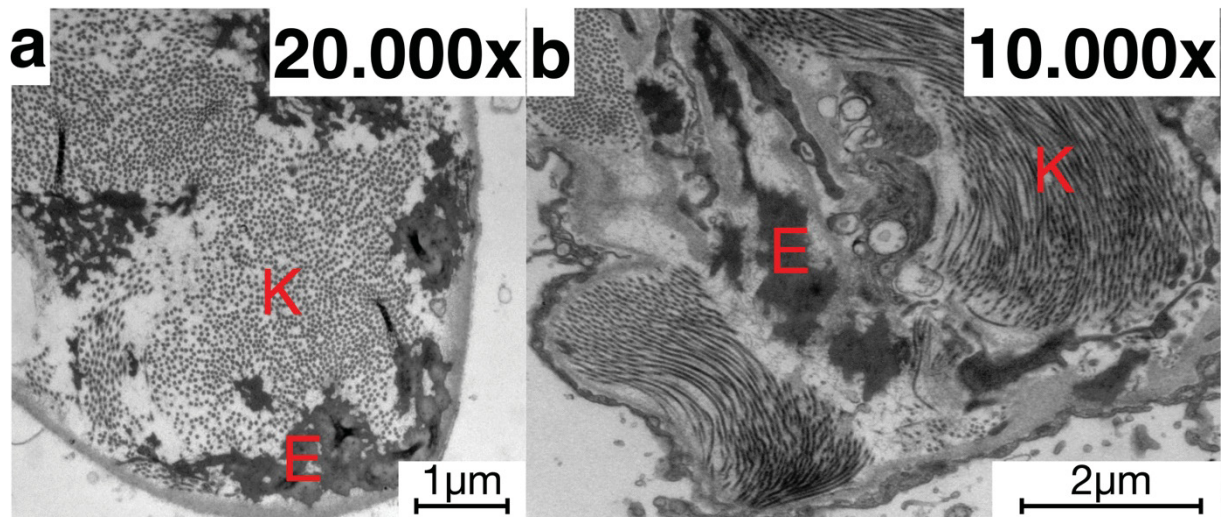


Abbildung 7: Vergleich der Bildqualität von Glutaraldehyd-fixiertem Gewebe (a) und primär in Formaldehyd-fixiertem Gewebe (b). Die Kollagenfasern (K) und Elastinfasern (E) stellen sich jeweils nahezu identisch dar.

Auch wenn die elektronenmikroskopischen Untersuchungen in dieser Studie keinen diagnostischen Mehrwert zur Fragestellung „AE?“ lieferten, konnten wir zeigen, dass die *Dead-ends* eine extrem hohe morphologische Variabilität aufweisen, was weiterer Untersuchungen bedarf. Zudem könnte es sinnvoll sein das Lungengewebe in einer dreidimensionalen Rasterelektronenmikroskopie zu betrachten. Es erscheint plausibel, dass sich dadurch eventuelle Risse in der Alveolarwand, die sich in der zweidimensionalen Betrachtung „nur“ als spitz-fransige *Dead-ends* zeigen oder gar maskiert werden, in ihrer vollen Ausdehnung darstellen lassen. Da, wie oben erwähnt, immer nur ein sehr kleiner Abschnitt der Lunge dargestellt werden kann (üblicherweise 1 mm²), erscheint es allerdings unwahrscheinlich, dass man die gesuchten Stellen leicht findet.

3.6 Diagnostische Relevanz der Marker AQP-5 und SP-A in Realfällen

Wie in Kapitel 3.1 erwähnt, konnten wir weder für den Marker AQP-5 noch für SP-A signifikante Unterschiede im Expressionsmuster zwischen den Gruppen nachweisen.

Wang et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass der Marker AQP-5 bei bestimmten Erstickungsformen, bei denen die Luftwege verlegt wurden (Erwürgen und oronasale Okklusion), signifikant weniger auf den Pneumozyten Typ-I exprimiert wird, als in der Kontrollgruppe und bei Strangulationsopfern [45]. Hayashi et al. konnten im Tierexperiment zeigen, dass die Expression beim Ertrinken in Süßwasser im Vergleich zu Salzwasser ebenfalls reduziert ist [72], was in Untersuchungen an menschlichen Ertrinkungslungen jedoch nicht gezeigt werden konnte [42].

Entgegen unseren Erwartungen zeigte sich in keinem unserer Fälle ein Expressionsmuster, wie in den erwähnten Studien. Obwohl unsere interne und externe Positivkontrollen deutlich angefärbt waren, konnten wir auf den Pneumozyten Typ-I kein Färbemuster erkennen. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass wir nicht exakt die gleichen Antikörper verwendet haben, wie in den oben genannten Studien, und somit unterschiedliche Epitope gebunden wurden, die möglicherweise anders auf postmortale Veränderungen reagieren. Da der Marker keine Differenzierung unserer Fälle ermöglichte, floss er nicht weiter in die statistische Auswertung mit ein. Da es in der Literatur bisher nur wenige Untersuchungen mit relativ kleinen Fallzahlen gibt, sollte der Marker dennoch weiter untersucht werden. Die Hypothese, dass die Expression nur bei bestimmten Erstickungsformen mit verlegten Atemwegen verändert ist, erscheint grundsätzlich plausibel.

Im Gegensatz dazu zeigte der Marker SP-A das aus der Literatur erwartete Expressionsmuster, wie bspw. von Zhu et al. beschrieben [50]. Die erkennbaren Muster sind zum einen ein „lineares Muster“ auf der alveolären Oberfläche und zum anderen „intraalveoläre Aggregate“ im Alveolarlumen. Trotz der guten Beurteilbarkeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Daraus leiten wir ab, dass auch dieser Marker an „realen Fällen“, also solchen wie sie in der rechtmedizinischen Routine vorkommen, nicht wegweisend ist. Im Gegensatz zu AQP-5 gibt es zu SP-A bereits deutlich mehr Studien, die alle zu einem ähnlichen Ergebnis kommen [42-44, 46-52]. Die Autoren beschreiben, dass vor allem die intraalveolären Aggregate in ihrer maximalen Ausprägung (+++) signifikant häufiger beim Erstickungstod vorkommen. Da Lungenerkrankungen in den Kontrollfällen allerdings ausgeschlossen wurden, sind die Ergebnisse, im Gegensatz zu unseren Untersuchungen, nur schwer auf die reale Praxis übertragbar.

Bei der Befundung ist uns aufgefallen, dass die beiden SP-A-typischen Muster zwar in derselben Lunge, aber nie an derselben Stelle im Präparat gleichzeitig vorkamen. Sie scheinen sich gegenseitig „auszuschließen“. So ist denkbar, dass die intraalveolären Aggregate nur dadurch entstehen, dass das lineare Muster von der Alveolarwand „abgelöst“ wird und sich im

Lumen der Alveole sammelt. Es fiel auf, dass beide Muster im selben Präparat, aber an unterschiedlichen Stellen (!), in maximaler Ausprägung nebeneinander vorliegen können. Daher hielten wir es für sinnvoll, immer das ganze Präparat zu durchmustern und jeweils die stärkste Ausprägung des jeweiligen Musters zu dokumentieren.

Bei beiden Markern gilt es zu beachten, dass ihre Expression von anderen Lungenerkrankungen oder externen Einflüssen stark beeinflusst werden kann. So zeigte sich bspw. tierexperimentell für AQP-5, dass die Expression bei einer Adenovirusinfektion oder einer Lungenfibrose verändert ist [73, 74]; diese beiden Einflussfaktoren würden sich jedoch prinzipiell durch virologische oder histologische Untersuchungen ausschließen lassen. Das SP-A Muster wird hingegen besonders vom Lungenödem beeinflusst [75]. Bei COPD-Patienten [76] oder Kohlenmonoxid-Intoxikation [77] kommt es außerdem zu einer verminderten Expression, während es z.B. bei Fruchtwasseraspiration, Verbrennungsoffern oder verschiedenen Intoxikation zu einer vermehrten Expression von SP-A kommt [47, 51, 77].

Generell sollte beachtet werden, dass postmortale Veränderungen wie Fäulnis die Aussagekraft der immunhistochemischen Befunde stark verändern können. Studien, die die Anfärbbarkeit von AQP-5 und SP-A in Abhängigkeit von Fäulnisveränderungen systematisch untersucht haben, sind uns nicht bekannt, jedoch gibt es bspw. Untersuchungen an Herzinfarktmarkern, die gezeigt haben, dass leichte autolytische Veränderungen die diagnostische Wertigkeit kaum beeinflussen [78, 79]. Da einige unserer Fälle leichte Fäulnisveränderungen gezeigt haben (bspw. Grünfäulnis am Unterbauch) und sich trotzdem gut anfärben ließen, schätzen wir die Auswirkungen von leichter Fäulnis als gering ein. Da wir bei der AQP-5 Färbung als interne Positivkontrolle das Bronchialepithel verwendet haben, sollte beachtet werden, dass dies durch Autolyse oder Sogeffekte bei verlegten Atemwegen abgelöst sein kann [64].

3.7 Problematiken bei der Befundung von Lungengewebe

Bei der Befundung der Lunge gilt es zu beachten, dass die Morphologie des Gewebes von zahlreichen äußeren und inneren Faktoren abhängig ist.

Bei einer systematischen Untersuchung sollte zunächst der Entnahmeort der Gewebeprobe streng standardisiert erfolgen, da sich die Anatomie und Struktur des zentralen Lungengewebes von der des peripheren (pleuranahen) Gewebes unterscheidet; besonders deutlich wird dies, wenn bereits stattgehabte krankhafte Veränderungen vorliegen, die bestimmte Areale deutlicher betreffen. Zudem können sich die Befunde zwischen den apikalen

und den basalen Lungenabschnitten signifikant unterscheiden, was bspw. bereits für die SP-A Expression gezeigt werden konnte [46].

Bei der Befundung muss außerdem bedacht werden, dass die Lungen nach Eröffnung des Brustkorbes kollabieren und somit nicht im selben entfalteten Zustand fixiert werden können, wie sie in situ vorliegen. Es konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass es prinzipiell möglich ist, die Lunge durch eine intratracheale und/oder intraarterielle Injektion von Fixierlösung im entfalteten Zustand zu fixieren [80-82]. Da diese Methoden allerdings nur unter deutlichem zeitlichem Mehraufwand durchzuführen sind, muss ihr Nutzen kritisch hinterfragt werden. Sollte zukünftig gezeigt werden, dass die Fixation im entfalteten Zustand essenziell für die Diagnose des Erstickungstodes ist, so müsste dies vor jeder Obduktion von Verdachtsfällen bedacht werden, da die Methode für eine routinemäßige Durchführung ungeeignet erscheint. Alternativ wäre eine intrabronchiale Instillation von Formalin in die exenterierten Lungen vor deren weiterer Präparation zu diskutieren, wie es in der Bearbeitung von Operationspräparaten in der Pathologie üblich ist. Hierbei gilt es allerdings zu bedenken, dass bspw. durch ein sehr forciertes Einbringen der Fixierungsflüssigkeit, Artefakte entstehen können.

Besondere Schwierigkeiten ergeben sich zudem bei der Befundung der *Dead-ends*. Um ihre Form beurteilen zu können sollten die Alveolen möglichst entfaltet und frei von Inhalten wie Flüssigkeiten oder sonstigem Material (Infiltraten, Fremdkörpern, Makrophagen) sein. Sollten die *Dead-ends* in einem Präparat aufgrund der genannten Veränderungen nicht frei einsehbar sein, empfiehlt es sich, sie in der EvG-Färbung zu beurteilen, da ihre Form durch die Darstellung der elastischen Fasern oft besser abgrenzbar ist als in der HE-Färbung. Trommelschlägelartige *Dead-ends* könnten durch ein interstitielles Lungenödem maskiert werden, da die typische runde Form der Spitze durch eine „vorgeschaltete“ verdickte Alveolarwand verstrichen wird. Spitz-fransige *Dead-ends* könnten bei einer zu großen Schichtdicke des Präparats übersehen werden, da sie sich vermutlich nur über wenige µm ausdehnen, wie im Kapitel 3.2.2 beschrieben. Möglicherweise könnte man diesem Problem durch Präparation mit einem sog. Doppelklingenmesser, wie es idealerweise zum Nachweis einer Fett(gewebs)embolie verwendet wird, verringern. Mithilfe eines Doppelklingenmessers kann relativ (quetschungs-)artefaktfrei eine dünne Scheibe Lungengewebe entnommen werden, die direkt in eine Histokassette eingebracht und dort gewebeschonend fixiert werden kann.

3.8 Diagnostische Wertigkeit des akuten Lungenemphysems

Wie in der Einleitung erwähnt, wird das AE immer wieder als typischer Befund beim gewaltsamen Erstickungstod beschrieben. Einige Autoren beschreiben jedoch, dass es sich beim AE nur um einen reversiblen Zustand ohne Gewebeschaden handelt [36]. Gegen diese Hypothese spricht aber das vermehrte Vorkommen von spitz-fransigen Enden beim AE, wenn diese Dead Ends als Rupturstellen gedeutet werden. Auch das generelle Vorkommen kann sich nach der zugrundeliegenden Erstickungsform stark unterscheiden [83], weshalb es umso wichtiger ist, in nachfolgenden Studien die Fälle nach ihrer Erstickungsform zu unterteilen. So könnte man bspw. nach kompletter Verlegung der Atemwege (z.B. oronasale Okklusion), teilweiser Verlegung (z.B. Erwürgen [84]) oder freien Atemwegen (z.B. bei positionaler Asphyxie) unterscheiden.

Ein weiteres Problem kann sich ergeben, wenn die verstorbene Person, bspw. im Rahmen einer Reanimation, vor dem Ableben künstlich beatmet wurde. In der Literatur wird beschrieben, dass es in solchen Fällen ebenfalls zu einer akuten Überblähung des Lungengewebes kommen kann [32]. Die Frage, die sich daraus ergibt, ist, ob sich das akute Emphysem, welches durch eine solche künstliche Beatmung entsteht, morphologisch mit dem bei einer gewaltsamen Erstickung identisch ist. In dieser Arbeit sind wir bei unserer Fallauswahl davon ausgegangen, dass sich bei beiden Pathomechanismen, durch den erhöhten intraalveolären Druck, dieselben „Risse“ (als *Dead-ends* erkennbar) in den Alveolen ausbilden müssten. Aus diesem Grund haben wir Fälle mit Zustand nach Reanimation der AE-Gruppe zugeordnet, auch wenn kein gewaltsamer Erstickungstod vorlag. Auch hier erscheint es sinnvoll, solche Fälle in weiteren Untersuchungen separat zu betrachten. Ebenso wie bei den unterschiedlichen Erstickungsformen sollte hier die Form und Dauer der künstlichen Beatmung weiter differenziert und berücksichtigt werden.

3.9 Eigenkritik

Wir ordneten unsere Fälle bewusst nur unter Berücksichtigung ihrer (Kranken-) Vorgeschichte und der makroskopischen Obduktionsbefunde der zu erwartenden Emphysemform zu, um die Gegebenheiten der rechtsmedizinischen Realität so gut wie möglich nachzubilden. Deshalb schätzen wir die praktische Aussagekraft der Ergebnisse als sehr hoch ein, wenn es darum geht, die Emphysemform und somit einen entscheidenden Hinweis für den Erstickungstod unabhängig von Vorerkrankungen, Alter oder sonstigen Befunden zu erkennen. Allerdings scheint für weitere Erkenntnisse zunächst ein „experimentelleres“ Setting sinnvoll - mit höheren Fallzahlen (dies benötigt allerdings eine längere Projektlaufzeit und/oder eine

multizentrische Zusammenarbeit) und einer Subunterteilung in die einzelnen (vermuteten) Erstickungsformen, wobei beachtet werden muss, dass diese teilweise unterschiedlich in der Literatur definiert werden [85].

In Kombination mit der relativ kleinen Fallzahl, fällt die Inhomogenität innerhalb unserer Gruppen noch stärker ins Gewicht, was sich vor allem in der multivariaten Analyse widerspiegelt. Je homogener die Fälle innerhalb einer Gruppe sind, desto weniger Fälle braucht der Algorithmus, um ein gruppenspezifisches Muster zu erkennen.

Wie in Kapitel 3.7 beschrieben, sollte die Probenentnahme aus der Lunge, aufgrund der starken Inhomogenität des Parenchyms, an streng standardisierten Stellen und zudem aus peripheren und zentralen Anteilen erfolgen. Da unsere lichtmikroskopischen und immunhistochemischen Untersuchungen an bereits vorliegendem Gewebe, welches immer an solch definierten Stellen entnommen wurde, erfolgte, konnten wir diese Voraussetzung erfüllen. Die Proben für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen, welche nur eine Kantenlänge von wenigen Millimetern haben, wurden aus denselben Gewebestücken entnommen, allerdings in weniger standardisierter Form; jedoch wurde immer darauf geachtet, ein möglichst pleuranahes Stück zu untersuchen. Da unsere ultrastrukturellen Untersuchungen nur explorativ waren, halten wir dies jedoch für ausreichend.

Ein weiterer Diskussionspunkt, der ebenfalls in Zusammenhang mit der Inhomogenität der Lunge steht, ist die Sinnhaftigkeit einer Befundung nach streng definierten, nebeneinander liegenden Gesichtsfeldern. Da es vorkommen kann, dass ein Großteil des Präparats aus einer Atelektase, einer Emphyseblase (*Bulla*), einem großen (zentralen) Gefäß oder einer sonstigen großflächigen Veränderung besteht, macht die Befundung in einem solchen Areal wenig Sinn, weshalb wir uns stets für die komplette Durchmusterung des Präparats entschieden haben und somit das „Gesamtbild“ eines Merkmals (wie bspw. der Ödeme) semiquantitativ beurteilt und dokumentiert haben. Trotzdem könnte es für zukünftige, vor allem quantitative Untersuchungen sinnvoll sein, sich innerhalb eines Präparats einen „repräsentativen Bereich“ zu definieren, den man dann weiter in eine bestimmte Anzahl von Gesichtsfeldern unterteilt. Sinnvoll wäre zudem eine einheitliche Präparatgröße mit fest definierten Kantenlängen.

Da es sich bei unseren Untersuchungen um die Befundung von qualitativen und semiquantitativen Merkmalen handelt, schätzen wir die Interobserver-Variabilität der Befunde als relativ hoch ein, was die Reproduzierbarkeit unserer Ergebnisse einschränken könnte. Um dem entgegenzuwirken, haben wir die Präparate unabhängig voneinander und zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht und die Ergebnisse miteinander verglichen. Bei Abweichungen von über zwei „Ausprägungspunkten“ führten wir ein Konsensgespräch durch und untersuchten den

Fall nochmal gemeinsam. Die Ursache für solch starke Abweichungen war meist, dass unterschiedliche Bereiche im selben Präparat ausgewertet wurden.

3.10 Schlussfolgerungen und Ausblicke

Im Folgenden werden die Kernaussagen und Ausblicke zusammengefasst.

- Die licht- und elektronenmikroskopisch erkennbaren frei endenden Alveolarwandsepten (=Dead-ends) konnten morphologisch in drei Typen klassifiziert und semiquantitativ ausgewertet werden, was in der Literatur so noch nicht zu finden war. Für die spitzfransigen *Dead-ends* konnte ein statistisch signifikantes, vermehrtes Vorkommen beim akuten Emphysem gezeigt werden.
- Es konnte gezeigt werden, dass ein multivariates Modell, basierend auf *machine learning*, geeignet sein kann, um Emphysemformen zu unterscheiden. Die Weiterentwicklung bzw. Erweiterung dieses Ansatzes um weitere Befunde und Marker erscheint vielversprechend und könnte zukünftig zunehmend von diagnostischer Relevanz sein.
- Bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen ist uns aufgefallen, dass die Methode für quantitative und/oder semiquantitative Auswertungen eher ungeeignet erscheint, da das Lungenparenchym auch innerhalb desselben Individuums eine extreme morphologische Variabilität aufweist und nur ein sehr kleiner Abschnitt beurteilt werden kann. Obwohl die Methode in unserer Studie keinen diagnostischen Mehrwert lieferte, halten wir sie trotzdem für vielversprechend, wenn es um die weitere qualitative Differenzierung der *Dead-ends* in weitere Subtypen geht. Auch eine dreidimensionale Darstellung könnte mittels (Raster-)Elektronenmikroskope gelingen.
- Für die immunhistochemischen Marker AQP-5 und SP-A konnte gezeigt werden, dass sie in der rechtsmedizinischen Realität allein nicht geeignet sind, um den gewaltsamen Erstickungstod bzw. das akute Lungenemphysem sicher zu diagnostizieren, wie man es aus der Literatur erwarten könnte.

3.11 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Die Herausforderung in der rechtsmedizinischen Realität besteht (weiterhin) darin, das akute Lungenemphysem als wegweisenden Hinweis auf einen gewaltsamen Erstickungstod sicher zu diagnostizieren - insbesondere bei vorbestehendem chronischem Lungenemphysem. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die vielen typischen, bereits in der Literatur vorbeschriebenen Befunde bzw. dessen Kombination auch bei anderen Todesursachen und sogar in

emphysemfreien Lungen vorkommen können, sodass sie allein nicht zur sicheren Diagnosestellung geeignet sind. Nach wie vor muss sich die Diagnose „Erstickungstod“ auf die Gesamtheit aller verfügbarer Informationen und Befunde stützen. Mit der Erstbeschreibung der „spitz-fransigen Dead Ends“ haben wir einen weiteren, wenn auch wieder „nur“ typischen und nicht spezifischen Befund beschreiben, der eine Bedeutung in einer solchen Gesamtwürdigung einschlägiger Fälle haben kann.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Gava, G., et al., *Acute or chronic pulmonary emphysema? Or both?-A contribution to the diagnosis of death due to violent asphyxiation in cases with pre-existing chronic emphysema*. Int J Legal Med, 2022. 136(1): p. 133-147.
2. Madea, B., *Rechtsmedizin: Befunderhebung, Rekonstruktion, Begutachtung*. 2015: Springer-Verlag.
3. Bschor, F., *Beurteilung von Stauungsblutaustritten im Kopfbereich bei Strangulation und anderen Todesursachen*. Beitr Gerichtl Med, 1969. 25: p. 146-152.
4. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation - 2017 (Tabelle „todesursachenstatistik-5232101177015“)*. 2019 [Last access date 08.04.2020]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachenstatistik-5232101177015.html>.
5. Brinkmann, B., A. Du Chesne, and B. Vennemann, *Aktuelle Daten zur Obduktionsfrequenz in Deutschland*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 2002. 127(15): p. 791-795.
6. Dettmeyer, R., M.A. Verhoff, and H. Schütz, *Rechtsmedizin*. 2019, Springer. p. 106.
7. Pramanik, P., *An Unusual Method of Suicidal Ligature Strangulation*. J Forensic Sci, 2016. 61(1): p. 274-276.
8. Zorro, A.R., *Suicidal strangulation by double ligature: a case report*. Med Sci Law, 2014. 54(2): p. 110-112.
9. Kleemann, W., et al., *Kann ein Griff an den Hals zum reflektorischen Herztod führen?, in Ersticken*. 1990, Springer. p. 14-20.
10. Dettmeyer, R., F. Veit, and M.A. Verhoff, *Gewalt gegen den Hals, in Rechtsmedizin*. 2019, Springer-Verlag GmbH Deutschland. p. 95-103.
11. Prasad, D.D., *Burking: a case report*. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences, 2014. 3(39): p. 9959-9964.
12. Buschmann, C.T., F. Rosenbaum, and M. Tsokos, *Ein Fall von überlebter Thoraxkompression durch Beknien-“Burking”*. Arch Kriminol, 2008. 222(128): p. e32.
13. Zollinger, U., C. Jackowski, and D. Wyler, *Skriptum Rechtsmedizin*. 2017.
14. Ebbecke, U., *Über einen von der Gesichtshaut her ausgelösten Kreislaufreflex (Trigeminus-Reflex)*. Pflügers Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere, 1943. 247(2-3): p. 240-254.
15. Brinkmann, B., G. Fechner, and K. Puschel, *Identification of mechanical asphyxiation in cases of attempted masking of the homicide*. Forensic Sci Int, 1984. 26(4): p. 235-45.
16. Brinkmann, B., *[Vital reactions of the pulmonary circulation in fatal strangulation (author's transl)]*. Z Rechtsmed, 1978. 81(2): p. 133-46.
17. Heinrich, S., D. Hartl, and M. Griese, *Surfactant protein A--from genes to human lung diseases*. Curr Med Chem, 2006. 13(27): p. 3239-52.
18. Hawgood, S. and J.A. Clements, *Pulmonary surfactant and its apoproteins*. J Clin Invest, 1990. 86(1): p. 1-6.
19. Phelps, D.S. and J. Floros, *Localization of surfactant protein synthesis in human lung by in situ hybridization*. Am Rev Respir Dis, 1988. 137(4): p. 939-42.
20. Benga, G., *Water channel proteins (later called aquaporins) and relatives: past, present, and future*. IUBMB Life, 2009. 61(2): p. 112-33.
21. King, L.S., D. Kozono, and P. Agre, *From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004. 5(9): p. 687-98.
22. Verkman, A.S., *Aquaporin water channels and endothelial cell function*. J Anat, 2002. 200(6): p. 617-27.

23. Verkman, A.S., M.A. Matthay, and Y. Song, *Aquaporin water channels and lung physiology*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000. 278(5): p. L867-79.
24. Verkman, A.S. and A.K. Mitra, *Structure and function of aquaporin water channels*. Am J Physiol Renal Physiol, 2000. 278(1): p. F13-28.
25. Borgnia, M., et al., *Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels*. Annu Rev Biochem, 1999. 68(1): p. 425-58.
26. Han, L., et al., *Identification of the miRNA-3185/CYP4A11 axis in cardiac tissue as a biomarker for mechanical asphyxia*. Forensic Sci Int, 2020. 311: p. 110293.
27. Brinkmann, B., *Erstickten*, in B. Brinkmann, Madea B., (eds) *Handbuch gerichtliche Medizin*. 2004, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 699-796.
28. Püschel, K. and H. Lach, *Gewaltsames Erstickten*, in Madea B (ed) *100 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gerichtliche Medizin / Rechtsmedizin*. 2004. p. 800-815.
29. Brinkmann, B. and K. Puschel, *[Histomorphological alterations of lung after strangulation. A comparative experimental study (author's transl)]*. Z Rechtsmed, 1981. 86(3): p. 175-94.
30. Riede, U.-N. and M. Werner, *Allgemeine und spezielle Pathologie 2. Auflage*. 2017: Springer-Verlag.
31. Houston, J.C., S. De Navasquez, and J.R. Trounce, *A clinical and pathological study of fatal cases of status asthmaticus*. Thorax, 1953. 8(3): p. 207-13.
32. Witschel, H. and E. Schulz, *Lungenveränderungen bei künstlicher Beatmung*. Zeitschrift für Rechtsmedizin, 1970. 67(6): p. 329-341.
33. Schmitz, F., *Atmungsorgane und Pleura*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2020, Georg Thieme Verlag.
34. Böcker, W., et al., *Pathologie 5. Auflage*. 2012: Elsevier.
35. Hartung, W., *Lungenemphysem: Morphologie, Pathogenese und Funktionelle Bedeutung*. 1964.
36. Buss, H., et al., *Pathologie. Ein Lehr-und Nachschlagebuch: Band 1: Rechtsfragen in der Pathologie. Einführung in die bioptische Diagnostik. Herz-und Gefäßsystem. Hämatologie und Atmungsorgane*. 1984: Springer-Verlag.
37. Dalquen, P., *Incidence of pulmonary emphysema, a study of 467 randomized autopsy cases*. Beitr Pathol, 1974. 153(4): p. 330-8.
38. Wyatt, J.P., V.W. Fischer, and H.C. Sweet, *Panlobular emphysema: anatomy and pathodynamics*. Diseases of the Chest, 1962. 41(3): p. 239-259.
39. Greulich, T., *Alpha-1-Antitrypsin-Mangel*, in *Seltene Lungenerkrankungen*. 2016, Springer. p. 369-383.
40. Holstege, A., J. Pausch, and W. Rösch, *α1-Antitrypsinmangel*, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag.
41. Janssens, J.P., J.C. Pache, and L.P. Nicod, *Physiological changes in respiratory function associated with ageing*. Eur Respir J, 1999. 13(1): p. 197-205.
42. Barranco, R., et al., *Immunohistochemical expression of P-selectin, SP-A, HSP70, aquaporin 5, and fibronectin in saltwater drowning and freshwater drowning*. Int J Legal Med, 2019. 133(5): p. 1461-1467.
43. Lee, S.Y., et al., *Microbiota Composition and Pulmonary Surfactant Protein Expression as Markers of Death by Drowning*. J Forensic Sci, 2017. 62(4): p. 1080-1088.
44. Cecchi, R., et al., *Markers of mechanical asphyxia: immunohistochemical study on autoptical lung tissues*. Int J Legal Med, 2014. 128(1): p. 117-25.
45. Wang, Q., et al., *Intrapulmonary aquaporin-5 expression as a possible biomarker for discriminating smothering and choking from sudden cardiac death: a pilot study*. Forensic Sci Int, 2012. 220(1-3): p. 154-7.
46. Perez-Carceles, M.D., et al., *Histological findings and immunohistochemical surfactant protein A (SP-A) expression in asphyxia: its application in the diagnosis of drowning*. Histol Histopathol, 2008. 23(9): p. 1061-8.

47. Maeda, H., et al., *Pulmonary surfactant-associated protein A as a marker of respiratory distress in forensic pathology: assessment of the immunohistochemical and biochemical findings*. *Legal Medicine*, 2003. 5: p. S318-S321.
48. Zhu, B.L., et al., *Pulmonary immunohistochemistry and serum levels of a surfactant-associated protein A in fatal drowning*. *Leg Med (Tokyo)*, 2002. 4(1): p. 1-6.
49. Ishida, K., B.L. Zhu, and H. Maeda, *A quantitative RT-PCR assay of surfactant-associated protein A1 and A2 mRNA transcripts as a diagnostic tool for acute asphyxial death*. *Leg Med (Tokyo)*, 2002. 4(1): p. 7-12.
50. Zhu, B.L., et al., *Immunohistochemical investigation of a pulmonary surfactant in fatal mechanical asphyxia*. *Int J Legal Med*, 2000. 113(5): p. 268-71.
51. Zhu, B.L., et al., *Immunohistochemistry of pulmonary surfactant apoprotein A in forensic autopsy: reassessment in relation to the causes of death*. *Forensic Sci Int*, 2000. 113(1-3): p. 193-7.
52. Zhu, B.L., et al., *Immunohistochemical investigation of pulmonary surfactant in perinatal fatalities*. *Forensic Sci Int*, 1996. 83(3): p. 219-27.
53. Wang, H. and W.C. Nugent, *Cough-induced bilateral spontaneous pneumothorax*. *Ann Thorac Surg*, 2010. 90(4): p. 1363-5.
54. Cummings, P.M., D.P. Trelka, and K.M. Springer, *Atlas of Forensic Histopathology*. 2011.
55. Thomas, C., *Histopathologie kompakt: Kursbuch der allgemeinen und speziellen Histopathologie*. 2004: Schattauer Verlag.
56. Thomas, C. and C. Adler, *Histopathologie: Lehrbuch und Atlas zur allgemeinen und speziellen Pathologie: mit 823 meist mehrfarbigen Abbildungen in 1151 Einzeldarstellungen*. 2001: Schattauer.
57. Schiebler, T.H. and H.-W. Korf, *Leibeshöhlen und ihre Organe*, in *Anatomie*, T.H. Schiebler, Editor. 2005, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 471-647.
58. Strunk, T., et al., *Reaction patterns of pulmonary macrophages in protracted asphyxiation*. *Int J Legal Med*, 2010. 124(6): p. 559-68.
59. Vacchiano, G., F. D'Armiento, and R. Torino, *Is the appearance of macrophages in pulmonary tissue related to time of asphyxia?* *Forensic Science International*, 2001. 115(1-2): p. 9-14.
60. Du Chesne, A., et al., *Macrophage subtype patterns in protracted asphyxiation*. *Int J Legal Med*, 1996. 109(4): p. 163-6.
61. Brinkmann, B., *Zur Pathophysiologie und Pathomorphologie bei Tod durch Druckstauung*. *Zeitschrift für Rechtsmedizin*, 1978. 81(2): p. 79-96.
62. Janssen, W. and G. Bärtschi, *Vitale und supravitale Reaktionen der Alveolarzellen nach protrahiertem Sauerstoffmangel*. 1964. 55(2): p. 47-60.
63. Janssen, W., *Riesenzellenbildung bei Erstickung*. *Deutsche Zeitschrift für die Gesamte Gerichtliche Medizin*, 1963. 54(2): p. 200-210.
64. Gutjahr, E. and B. Madea, *Diagnose einer gewaltsamen Erstickung: Teil I: Reevaluation der Spezifität makroskopischer und histomorphologischer Befunde*. *Rechtsmedizin*, 2020. 30(1): p. 55-63.
65. Gutjahr, E. and B. Madea, *Inflammatory reaction patterns of the lung as a response to alveolar hypoxia and their significance for the diagnosis of asphyxiation*. *Forensic Sci Int*, 2019. 297: p. 315-325.
66. Grellner, W. and B. Madea, *Immunohistochemical characterization of alveolar macrophages and pulmonary giant cells in fatal asphyxia*. *Forensic Sci Int*, 1996. 79(3): p. 205-13.
67. Betz, P., G. Beier, and W. Eisenmenger, *Pulmonary giant cells and traumatic asphyxia*. *Int J Legal Med*, 1994. 106(5): p. 258-61.
68. Betz, P., et al., *Pulmonary giant cells and their significance for the diagnosis of asphyxiation*. *Int J Legal Med*, 1993. 106(3): p. 156-9.

69. Barnes, P.J., *Alveolar macrophages as orchestrators of COPD*. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2004. 1(1): p. 59-70.
70. Müller, K.M. and B.M. Einsfelder, [*Drug-induced pulmonary damage*]. Der Pathologe, 2006. 27(1): p. 19-26.
71. Dettmeyer, R. and M. Riße, *Pulmonale histopathologische Befunde bei Drogenkonsum*. Rechtsmedizin, 2019. 29(3): p. 175-178.
72. Hayashi, T., et al., *Differential diagnosis between freshwater drowning and saltwater drowning based on intrapulmonary aquaporin-5 expression*. Int J Legal Med, 2009. 123(1): p. 7-13.
73. Gabazza, E.C., et al., *Decreased expression of aquaporin-5 in bleomycin-induced lung fibrosis in the mouse*. Pathol Int, 2004. 54(10): p. 774-80.
74. Towne, J.E., et al., *Decreased expression of aquaporin (AQP)1 and AQP5 in mouse lung after acute viral infection*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000. 22(1): p. 34-44.
75. Campobasso, C.P., et al., *An immunohistochemical study of pulmonary surfactant apoprotein A (SP-A) in forensic autopsy materials*. Romanian Journal of Legal Medicine, 2012. 20(1): p. 1-12.
76. Vlachaki, E.M., et al., *Altered surfactant protein-A expression in type II pneumocytes in COPD*. Chest, 2010. 137(1): p. 37-45.
77. Zhu, B.L., et al., *Immunohistochemical investigation of pulmonary surfactant-associated protein A in fire victims*. Leg Med (Tokyo), 2001. 3(1): p. 23-8.
78. Hu, B.J., Y.C. Chen, and J.Z. Zhu, *Immunohistochemical study of fibronectin for postmortem diagnosis of early myocardial infarction*. Forensic Sci Int, 1996. 78(3): p. 209-17.
79. Thomsen, H. and H. Held, *Susceptibility of C5b-9(m) to postmortem changes*. Int J Legal Med, 1994. 106(6): p. 291-293.
80. Braber, S., et al., *A comparison of fixation methods on lung morphology in a murine model of emphysema*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010. 299(6): p. L843-51.
81. Kohlhase, C. and H. Maxeiner, *Morphometric investigation of emphysema aquosum in the elderly*. Forensic Sci Int, 2003. 134(2-3): p. 93-8.
82. Böhm, E., *Spezielle Entnahme-, Präparations-und Untersuchungstechniken für die Anwendung der Rasterelektronenmikroskopie in der forensischen Medizin*. Beitr Gerichtl Med, 1972. 29: p. 228-258.
83. Castiglioni, C., P. Baumann, and T. Fracasso, *Acute pulmonary emphysema in death by hanging: a morphometric digital study*. Int J Legal Med, 2016. 130(5): p. 1281-5.
84. Koops, E., *Zur Obstruktion der Halsarterien und der oberen Luftwege beim Würgen*. Beitr. Gerichtl. Med., 1983. 41: p. 315-321.
85. Sauvageau, A. and E. Boghossian, *Classification of asphyxia: the need for standardization*. J Forensic Sci, 2010. 55(5): p. 1259-67.

5 Anhang

5.1 Tabelle 1a-c: Fälle

Fallnr.	Geschlecht/ Alter	Emphysemform	Todesursache	Durchgeführte Untersuchungen/Auswertungen		
				Multivariate Analyse	SP-A Immunhistochemie	Elektronenmikroskop
1	W8	A	V.a. Mitochondriopathie, Randständiges akutes E. durch Reanimation	x		x
2	M34	A	Blutaspiration	x	x	x
3	M35	A	Ertrunken	x	x	
4	W15	A	Gewalt gegen Hals (scharf, stumpf + erdrosselt)	x	x	x
5	M44	A	Gefangener; mit Schnur senkel erhängt; atypisches Erhängen	x	x	
6	M38	A	atypisches Erhängen	x	x	x
7	W25	A	Erdrosselt + fraglich zusätzlich Ertrunken	x	x	
8	W23	A	atypisches Erhängen + Reanimation	x	x	
9	W49	A	atypisches Erhängen + Reanimation	x	x	
10	M49	A	atypisches Erhängen	x	x	
11	M49	A	atypisches Erhängen	x	x	
13	W58	A	Ertrinken	x	x	
14	M11	A	Akutes Emphysem durch Reanimation	x		x
15	W2J, 11Mon	A	Strangulation + Reanimation	x	x	
16	M26	A	atypisches Erhängen	x	x	
17	W27	A	atypisches Erhängen + Reanimation	x	x	
18	M22	A	atypisches Erhängen + Reanimation	x	x	
19	W29	C	Intoxikation	x	x	
20	W73	C	Tod aufgefunden	x	x	
21	W56	C	COPD, wahrscheinlich natürlicher Tod durch kardiale Dekompensation	x	x	
23	M73	C	COPD, wahrscheinlich natürlicher Tod durch kardiale Dekompensation	x	x	
24	M53	C	scharfe Gewalt gegen den Hals (Suizid); verblutet; massiv luftgeblähte Lungen	x	x	
25	W64	C	Polytrauma (aus Fenster im 5. Stock gesprungen)	x	x	
26	W41	C	Polytrauma, Dekapitation (Zug), COPD	x	x	
27	M46	C	COPD, Raucher, Tod in der Wohnung gefunden	x	x	
28	M67	C	COPD, Wohnungsbrand; Wahrscheinlich Tod durch CO-Intoxikation	x	x	
29	M80	C	Kardiale Dekompensation	x	x	
30	M86	C	COPD, Verkehrsunfall	x	x	
31	M79	C	Herz-/Kreislaufversagen	x	x	
32	W56	C	multiple Infarkte	x	x	
33	W60	C	am ehesten Leberversagen	x		
35	M92	C	COPD, Fassthorax, Motorradunfall	x	x	
36	M53	C	starker Raucher, tot aufgefunden, wahrscheinlich kardiale Dekompensation	x	x	
37	M74	C	Schock, Infekt, Fieber	x	x	

Tabelle 1a: Fall 1-37

38	M80	C	Humerusfraktur mit Blutverlust nach Sturz aus dem Bett			X	X	X
39	M79	C	Multiorganversagen			X		X
40	M62	C	COPD, tot aufgefunden, Blutverlust			X		X
41	W72	C	COPD, Todesursache unklar, Elektrolytverschiebung bei Diarrhoe?			X		X
42	M70	C	COPD, Beckentrauma mit Blutverlust			X		X
43	M75	C	MI, keine REA			X		X
44	W72	C	Randständiges E., zentral normal, V.a. kardialer Reinfarkt			X		X
45	W58	C	COPD, am ehesten kardialer Tod			X		X
46	M85	C	Unterkühlung			X		X
47	M59	C	kardialer Tod, Raucher			X		X
48	M76	C	"Konsistenz der Lunge eher luftreich" laut Protokoll; Unterkühlung			X		X
49	M77	C	Sepsis, COPD IV			X		X
50	M89	C	Oberlappen luftreich, fragliche Unterlappenpneumonie			X		X
51	W84	C	Hochgradige COPD			X		X
52	M60	C	Schädel-Hirn-Trauma			X		X
53	M69	C	unklar, evtl. Elektrolytverschiebung			X		X
54	M79	C	Kopfschuss, Suizid			X		X
56	M75	C	SHT, Autounfall, randständiges E.			X		X
57	W87	C	Lungen sehr luftreich laut Protokoll, A.e. kardiale Dekompensation			X		X
58	W74	C	Im Randbereich emphysematös, A.e. kardiale Dekompensation			X		X
59	M36	C	V.a. Tod durch Peritonitis, randständige Lunge überbläht			X		X
60	M38	C	Schädel-Hirn-Trauma			X		X
61	W46	C	V.a. viralen Atemwegsinfekt, luftkissenartige Konsistenz der Lunge			X		X
62	W90	A+C	atypisches Erhängen			X		X
64	M86	A+C	Erstikt an Mundhöhlenprothese			X		X
65	M88	A+C	atypisches Erhängen			X		X
66	W88	A+C	Strangulation			X		X
67	M91	A+C	Strangulation			X		X
68	W77	A+C	COPD + "akute Anteile" laut Obduktionsprotokoll, Fragliches Tötungsdelikt			X		X
69	M72	A+C	Aspiration			X		X
70	W58	A+C	Ertrunken			X		X
71	M60	A+C	Erhängt			X		X
72	W58	A+C	Verdacht auf Strangulation/ Gewalt gegen den Hals			X		X
73	W72	A+C	Ertrunken			X		X
74	M86	A+C	Verdacht auf Strangulation/ Gewalt gegen den Hals			X		X
75	M30	E-frei	Wahrscheinlich Links Herzversagen, Lungenödem, kein Hinweis auf Emphysem			X		X
76	M15	E-frei	Sepsis, Pneumokokkeninfekt; OPSI bei Asplenie; Lungenödem			X		X

Tabelle 1b: Fall 38-76

77	M27	E-frei	Polytrauma mit Blutaspiration	X	X	
78	M31	E-frei	Lungenödem durch Intox (wahrscheinlich Heroin)	X	X	
79	M27	E-frei	Autounfall/ schweres Brusttrauma	X	X	
80	M19	E-frei	Dekapitation durch Zug	X	X	
81	M33	E-frei	mäßiges Lungenödem bei Sepsis (Peritonitis)	X	X	
82	M46	C	Verblutet durch scharfe Gewalt, bullöses E.	X	X	X
83	W62	C	Pneumonie mit Abzess	X	X	X
84	M26	A	Status asthmaticus	X	X	
85	W7	A	Ertrunken + Reanimation	X	X	X
86	W20	A	Ertrunken	X	X	X
88	M, 1 Tag	A	Erstickten durch weiche Bedeckung	X	X	
89	W71	C	Urosepsis, evtl. Fentanylintoxikation, schaumiger Ausfluss, Pleuraergüsse	X	X	
91	W31	A	Burking	X	X	

Tabelle 1c: Fall 77-91

5.2 Tabelle 2a-b: Makroskopische Befunde aus den Obduktionsprotokollen

Fallnr.	Reanimation	Fäulnis	Rechtsherzdiilatation	Gewicht linke Lunge in g	Gewicht rechte Lunge in g	Pleura linke Lunge	Pleura rechte Lunge	Konsistenz	Farbe der Schnittfläche	Flüssigkeitsgehalt	Blutstauung	Einblutungen	Entzündung	Herdbefunde	Lungenarterien (Sklerose)	Lungenarterien (Inhalt)	Inhalt der Bronchien	Rissfestigkeit
1	1	0	0	307	364	0	0	1	0	2	2	1	0	0	0	0		
2	0	0	0	440	460	0	0	3	1	1	1	1	0	0	0	0		
3	0	0		610	820	0	0	2		1		1	0	0	0	0		
4	0	0	0	170	280	0	0	2				1		0	0	0		0
5	0	0		691	795	0	0	2	0		1		0	0	1	0	1	
6	0	1	0	540	530	0	0	2	0;1	1	1	0	0	0	0	0		
7	0	0	0	550	600	0	0		2	2		1		0	0		3	
8	1	0		525	550	0	0	3						0	0	0	0	
9	1	0		570	600	0	0	2		2	2	1	0	0	0	0	4	
10	0	0		606	766	0	0	2	0		1			0	1	0	4	
11	0	1	0	790	820	0	0	2		1	1		0	0	0	0	1	
13	0	1		520	650	0	0	2			1		0	0	0	0	1;3	
14	1	0	0	470	570			2	1	1	1		0	0	0	0		
15	1	0	0	85	109			0				1		0		0	0	0
16	0	1	0	420	410	0	0	3						0	0	0	1	0
17	1	1	0	310	370	0	0	2		1	1		0	0	0	0	0	
18	1	1	3	750	1095	0	0	3			2		0	0	0	0	2	
19	1	1	0	340	380			2		1	1			0	0		4	
20	0	1		715	535			3						0	0	0	0	
21	0	0	2	570	560	0	0	3	0;4			1			1	0	1	
22	0	1		700	400	3	3	3	0;4	2	1				2	0		
23	0	1	3	440	560	0	0	3		0	0		0	0	0	0	4	
24	0	0	1	390	430			3		0				0	0	0	0	0
25	0	0	0	320	410	1	1	3	0;1			1	0	0	0	2	0	
26	0	1	0	469	459	1	1	3		1	1		0	0	0	0	1	
27	0	1		950	630			3	2	2				0	1		5	
28	0	0	0	748	658	0	1;3			1				0	0	0	0	
29	0	0		520	560	3	2	3					0	0	1		0	
30	0	0		490	540	0	0	2	0;2				0	0	1		1	0
31	0	0		1010	1180	2	2	2	2	2		0	2	0	1	0	4	
32	1	0	0	540	610			2	1	1	1		0	0	2	0		
33	0	0	0	580	540	0	0	3					0	0	0	0	2	
34	1	0		1090	1350	0	0	2		2					2	0	0	
35	0	0		1060	930	3	0							0	0	0	0	
36	0	0		864	716	0	0	1;3	2	2					2	0	4	
37	0	1	0	440	630	3	2	3	4		1				1	0		1
38	0	0	0	290	300	0	0	2						0	1	0	0	
39	0	0		920	1230	0	0		2	2				0	0	0	7	1
40	0	0	0	370	520	0	0	2						0	1	0		
41	0	0		370	500	0	0	2	0	1					1		4	
42	0	1	3	460	630	0	0	3		0	0	0	0	0	1	0	0	
43	0	0	3	730	950	0	0	3		1	1		0	0	2	0	7	
44	0	0	1	520	670	0	0	2	4		2		0	0	2	0		
45	0	0	1	390	440	0	0	2	0	1	1		0	0	0	0	5	
46	0	1		300	360	3	0	3		0	0		0	0	0	0	0	
47	0	0		600	760	0	0	2		1		0	0	0	1	0		
48	0	0		420	460	0	0	2			1				0	0	0	
49	0	1	0	1380	640	3	3	3	1;4	2	1		1	0	2	0		
50	0	1		420	530	0	0	2	0;1						1	0	4	

Tabelle 2a: Makroskopische Befunde der Fälle 1-50

51	0	1		350	450	0	0	2							1	0		0
52	0	0	0	298	568	0	0	3	0;1	1	1		0	0	0	0		
53	0	0		301	339	0	0	2	0;1					0	0		1	
54	0	0		650	880	0	0	2	0;1						1	0	1	
55	0	0		440	370	0	0	2	0;1				0	0	2	0		
56	0	0	1	590	870			1;2	0	1	1		0	0	2	0		
57	0	0		390	530			3	0	1				0	1			0
58	0	0	1	540	550	0	0	2	0;1	1	1		0	0	2			
59	0	1	0	560	530	2	2	2	0	1	1		0	0	0	0		
60	0	1		760	770	2	2	2			2	1	0	0	0	0	1	
61	0	0	0	310	360	0	0	2							0	0	1	1
62	0	0	1	360	483	3	0	2	0;1	1	1		0	0	0	0		
63	0	0		445	400			3							0	0	0	
64	0	0	0	430	490	0	0	3	3						0	0	1	
65	0	1	2	500	775	0	0	2	0			0	1	0	1	0	3	1
66	0	0	0	390	480	0	0	2	0					0	0	0		0
67	0	0	0	550	750	0	0	2	2					0		0		0
68	0	0	0	560	540	0	0	2	0				0	0	2	0		
69	0	0	1	530	670	0	0	3	4	1				0	2	0	2	
70	0	0		695	840			3	0	2				0	1		3	
71	0	0	0	574	548	0	0	2		1				0	0	0	0	
72	0	1		510	540			2	0	1					0		0	
73	0	0	0	590	600	0	0	2		1		1		0	0	0	0	
74	0	1		560	600	0	0	1	0		1			0	1	0	5	
75	0	0		820	920	0	0		2	1				0	0		0	
76	0	0		660	680	0	0					1	1		0		0	
77	0	0		430	480	0	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0		
78	0	0		660	1090	0	0		4	2			0	0	0	0	0	1
79	0	0		560	680	1	2		0			0		0	0		1	
80	0	0		330	390	0	0	2				1			0	0	1	0
81	0	0		920	1070	0	0			2				0	0	0	0	
82	0	0		370	450	0	0	2	0			0		0	0	0	0	
83	0	1		600	510	3	0	2	0				3		0	1	7	
84	0	1	3	840	870	0	2	2	2	2	2		0	0	0	0	1	
85	1	0	0	370	310	0	0	3	0;1	2		1	0	0	0	0		
86	0	0	0	390	420	0	0	2	0	1	2	0	0	0	0	0		
87	0	0		210	270	0	1	0				1			0	0		0
88	0	0	0	38	44	0	0	2		1	1			0	0	0	0	
89	0	0	2	370	590			2	0						0	0	3	0
91	0	0		540	780	0	0	2	2		1	1			0	0	1	

Tabelle 2b: Makroskopische Befunde der Fälle 51-91

5.2.1 Legende zu den makroskopischen Befunden

Leere Zellen bedeuten, dass im Obduktionsprotokoll keine Angaben zum entsprechenden Befund gemacht wurden.

Reanimation

- 0 nicht reanimiert
- 1 reanimiert

Fäulnis

- 0 keine
- 1 leichte Fäulnis/ im Unterbauch/ nicht die Lunge betreffend

Dilatation der rechten Herzkammer

- 0 nicht dilatiert
- 1 leicht dilatiert/schlaff erweitert
- 2 deutlich dilatiert
- 3 beide Herzkammern deutlich erweitert

Gewicht der Lungen

Angegeben in Gramm (g)

Pleura der linken und rechten Lunge

- 0 intakt
- 1 nicht intakt/ eingerissen /defekt
- 2 verklebt, stumpf lösbar, strangförmige Verwachsung
- 3 verwachsen, nur scharf zu lösen, flächige Verwachsung

Konsistenz

- 0 gummikissenartig
- 1 wasserkissenartig
- 2 luftkissenartig/ überbläht, randständig luftreich
- 3 massiv/deutlich überbläht/im Mittelfellraum sich (annähernd) berührend

Farbe der Schnittflächen

- 0 rot-livide („normale Farbe“)
- 1 blassrot
- 2 düsterrot, dunkel
- 3 leopardenfellartige Bluteinatmungsherde
- 4 bräunlich

Flüssigkeitsgehalt

- 0 unauffällig
- 1 wenig flüssigkeitsreich
- 2 deutlich/sehr flüssigkeitsreich

Blutstauung

- 0 nicht gestaut/ unauffällig
- 1 wenig blutgestaut

2 deutlich/sehr blutgestaut

Einblutungen

0 nicht vorhanden
1 vorhanden

Entzündung

0 keine Hinweise für Entzündungen
1 fraglich entzündet
2 entzündet/eitrig/brüchig
3 Abszess

Herdbefunde

0 keine
1 Herdbefunde vorhanden

Lungenarterien (-sklerose)

0 zart
1 leichte Fetteinlagerungen
2 deutliche, derbe, verkalkte Innenschichteinlagerungen

Lungenarterien (Inhalt)

0 frei
1 thrombotisch verlegt

Rissfestigkeit

0 erhalten
1 leicht herabgesetzt

Inhalt der Bronchien

0 frei
1 blutiger Schleim
2 brauner Schleim
3 schaumige Flüssigkeit
4 glasiges Sekret
5 weißlicher Schleim
6 Mageninhalt/Fremdinhalt
7 eitrig/gelblich

5.3 Befunderhebungsbogen Lichtmikroskopie zur handschriftlichen Befunderhebung

Befunderhebungsbogen Lichtmikroskopie Seite 1/2

Fallnummer: _____ Alter: _____ Geschlecht: _____

Todesursache: _____

Anmerkungen: _____

Erwartete Emphysemform laut Vorgeschichte, Obduktionsprotokoll und/oder wahrscheinlichster Todesursache:

Akut	Chronisch	Akut und Chronisch	Kein Emphysem

Befunde

Lungenlappen	ROL	RML	RUL	LOL	LUL
Färbung	HE	HE	HE	HE	HE
Atelektasen (-, +, ++)					
Weite der Alveolen (-, +, ++)					
Ödeme (-, +, ++)	int.				
	alv.				
	häm.				
Hämorrhagien (-, +, ++)	int.				
	p.a.				
	p.b.				
	i.a.				
Hyperämie / 10 Gesichtsfelder (10x Objektiv) (-, +, ++)					
Alveolarmakrophagen (-, +, ++, +++)					
Dead-ends (-, +, ++)	Spitz-glatt				
	Spitz-fransig				
	Trommelschlägel				
Path. Gefäßinhalt					
Pulmonalarteriosklerose					
Besonderheiten					

Befunderhebungsbogen Lichtmikroskopie
Seite 2/2

Fallnummer: _____

Lungenlappen		ROL	RML	RUL	LOL	LUL
Färbung		EvG	EvG	EvG	EvG	EvG
Dead-ends (-,+,++)	Spitz-glatt					
	Spitz-fransig					
	Trommelschlägel					
Besonderheiten						

Lungenlappen		RUL				
Färbung		Fe				
Siderophagen (-, +, ++, +++)						
Besonderheiten						

5.4 Tabelle 3a-n: Digitalisierte Befunde der Lichtmikroskopie

Fallnummer	1			2			3			4			5			6		
	ROL	RUL	LUL	ROL	RUL	LUL	ROL	RUL	LUL	ROL	RUL	LUL	ROL	RUL	LUL	ROL	RUL	LUL
Lungenknappen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atelektasen	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Weite der Alveolen	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	1
int.	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ödeme	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
alv.	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
häm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämorrhagien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
i.a.	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	3
Hyperämie/10	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0
Gesichtsfelder	0	10	10	0	0	10	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Ausprägung 1	10	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Ausprägung 2	10	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	0	0	8
Alveolarmakrophagen	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	3	3	2	1	1	3	3	3
Spitz-glatt	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Dead-ends	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
Spitz-fransig	2	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1	1
Trommelschlägel	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pathologischer Gefäßinhalt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonalarteriosklerose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spitz-glatt	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1
Dead-ends	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
Spitz-fransig	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
Trommelschlägel	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1
Siderophagen		0			1								0		2			0
Bakterien																		
Bakterien																		
Bakterien																		
Besonderheiten																		

Tabelle 3a: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 1-6

Fallnummer	14			15			16			17			18			19		
	ROL	RWL	LUL	ROL	RWL	LUL	ROL	RWL	LUL	ROL	RWL	LUL	ROL	RWL	LUL	ROL	RWL	LUL
HE	Lungenlappen	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Atelektasen	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Weite der Alveolen	1	1	1	0	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Ödeme	int.	1	1	1	0	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
		alv.	2	1	1	1	0	0	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1
		häm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hämorrhagien	int.	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		i.a.	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3
	Hyperämie/ 10 Gesichtsfeld	Ausprägung 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Ausprägung 1	10	0	0	0	5	10	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Ausprägung 2	0	10	10	5	0	4	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Alveolarmakrophagen	2	2	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	3	2	
	Spitz-glatt	1	2	2	1	2	2	1	1	0	1	1	1	1	1	2	2	
	Spitz-fransig	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	2	1	2	2	2	2	
	Trommelschlägel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	
	Pathologischer Gefäßinhalt	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
Pulmonalarterienklerose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Spitz-glatt	1	2	2	1	2	2	1	1	0	1	1	1	1	2	2	2	
Dead-ends	Spitz-fransig	1	1	0	1	1	1	0	0	1	2	1	2	2	2	2	2	
	Trommelschlägel	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	
Fe	Siderophagen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Besonderheiten																	

Tabelle 3c: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 14-19

Fallnummer	20			21			23			24			25			26			
	ROL	RML	LOL	LUL	RUL	LOL	LUL	RUL	LOL	LUL	RUL	LOL	LUL	RUL	LOL	LUL	RUL	LOL	
Lungenlappen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atelektasen	2	1	0	1	1	1	2	2	2	1									
Weite der Alveolen																			
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
alv.	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0									
häm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
i.a.	0	0	0	0	3	3	3	3	0	0									
Hyperämie/10	10	0	0	0	0	0	0	0	7	10									
Gesichtsfelder	0	10	0	10	10	0	0	0	10	3									
Ausprägung 2	0	0	10	0	0	10	10	10	0	0									
Alveolarmakrophagen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1									
Spitz-glatt	2	2	2	2	2	1	1	1	2	2									
Spitz-fransig	2	2	0	0	1	2	2	2	0	0									
Trommelschlägel	0	0	0	2	0	1	1	1	2	2									
Pathologischer Gefäßinhalt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Pulmonalarterienklerose	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0									
Spitz-glatt	2	2	2	2	1	1	1	2	1	2									
Spitz-fransig	2	2	0	0	1	2	2	2	0	0									
Trommelschlägel	0	0	0	2	0	1	1	0	1	2									
Siderophagen																			
1																			
Entzündungszellen																			
Fibrose																			
Reaktive Veränderungen																			
Besonderheiten																			

Tabelle 3d: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 20-26

Fallnummer	27			28			29			30			31			32		
	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL
Lungenlappen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atelektasen	1	0	0	1	1	1	1	2	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Weite der Alveolen	int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ödeme	alv.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	häm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämorrhagien	p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	i.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperämie/ 10	Ausprägung 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesichtsfelder	Ausprägung 1	0	0	10	5	10	0	0	3	0	10	0	0	0	0	10	10	0
	Ausprägung 2	10	10	0	5	0	10	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0
Alveolarmakrophagen		1	2	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2
Spitz-glatt		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Dead-ends	Spitz-fransig	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Trommelschlägel	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	1	2	0	1
Pathologischer Gefäßinhalt		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonalarterienklerose		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Spitz-glatt	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Dead-ends	Spitz-fransig	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Trommelschlägel	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	2	1	2	0	1
Siderophagen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	Besonderheiten																	

Tabelle 3e: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 27-32

Fallnummer	40			41			42			43			44			45		
	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL
Lungenlappen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atelektasen	2	2	2	1	1	2	2	2	1	2	2	1	2	1	1	2	2	2
Weite der Alveolen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ödeme	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
alv.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
häm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämorrhagien	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
i.a.	0	0	0	0	3	3	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0
Hyperämie/ 10	10	10	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesichtsfelder	0	0	10	0	8	10	0	10	0	0	0	10	0	0	10	0	10	10
Ausprägung 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ausprägung 2	0	0	0	0	10	2	0	0	10	10	0	10	0	0	0	0	0	10
Alveolarmakrophagen	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1
Spitz-glatt	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Spitz-fransig	1	1	0	0	2	2	2	2	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
Dead-ends	2	2	2	2	1	0	0	1	2	2	0	1	1	1	2	2	1	2
Trommelschlägel	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pathologischer Gefäßinhalt	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonalarteriosklerose	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spitz-glatt	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Spitz-fransig	1	1	0	0	2	2	2	2	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Dead-ends	2	2	2	2	1	0	0	1	2	2	0	1	1	1	1	0	0	0
Trommelschlägel	2	2	2	2	2	1	0	0	1	2	0	1	1	1	1	1	2	2
Siderophagen																		
Entzündungszellen	0																	
Entzündungszellen																		
Besonderheiten																		
HE																		
EVG																		
Fe																		

Tabelle 3g: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 40-45

Fallnummer	46						47						48						49						50						51																															
	ROL	RML	RUL	LOL	LUL	LUL	ROL	RML	RUL	LOL	LUL	LUL	ROL	RML	RUL	LOL	LUL	LUL	ROL	RML	RUL	LOL	LUL	LUL	ROL	RML	RUL	LOL	LUL	LUL	ROL	RML	RUL	LOL	LUL	LUL	ROL	RML	RUL	LOL	LUL	LUL																				
Lungenlappen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0														
Atelektasen																																																														
Weite der Alveolen	2	1	2	2	2	2	1	0	1	2	2	1	1	0	1	0	2	1	1	0	1	0	2	1	1	0	1	0	2	1	1	0	1	0	2	1	1	0	1	0	2	1	1	0	1	0	2	1														
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
Ödeme	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
alv.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
häm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
i.a.	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
Hyperämie/	0	0	10	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
10																																																														
Gesichtsfelder	10	0	0	10	4	0	10	0	10	4	8	10	10	0	10	4	8	10	10	0	10	4	8	10	10	0	10	4	8	10	10	0	10	4	8	10	10	0	10	4	8	10	10	0	10	4	8	10	10	0	10	4	8	10	10	0	10	4	8	10		
Ausprägung 1																																																														
Ausprägung 2	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0								
Alveolarmakrophagen	1	1	1	1	1	1	2	3	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2	2	3	2	1	2	2								
Spitz-glatt	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0
Spitz-fransig	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2														
Dead-ends																																																														
Trommelschlägel	1	0	0	1	0	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1								
Pathologischer Gefäßinhalt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
Pulmonalarteriosklerose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0														
Spitz-glatt	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0	2	2	2	2	1	2	0							
Spitz-fransig	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2														
Trommelschlägel	1	0	0	1	0	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1														
Siderophagen																																																														
2	2						0						0						0						0						0						0						0																			
1																																																														
Pneumonie																																																														
Besonderheiten																																																														

Tabelle 3h: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 46-51

Fallnummer	52			53			54			56			57			58		
	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL
Lungenlappen	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atelektasen	2	1	1	2	2	1	1	1	1	2	1	1	1	0	1	1	2	1
Weite der Alveolen																		
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
alv.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
häm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
i.a.	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	2	3	3	0	0	0	0
Hyperämie/10	7	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesichtsfelder	3	0	0	10	0	10	0	0	0	10	0	10	0	2	0	10	0	10
Ausprägung 1	0	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	10	0	10	0	10
Ausprägung 2	0	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	0	10	0	10
Alveolarmakrophagen	1	1	1	1	1	0	1	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1	0
Spitz-glatt	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Spitz-fransig	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2
Trommelschlägel	1	1	1	1	1	0	1	0	2	1	1	2	0	0	0	2	1	1
Pathologischer Gefäßinhalt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Pulmonalarterienklerose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spitz-glatt	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Spitz-fransig	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Trommelschlägel	1	1	1	1	1	0	1	0	2	1	1	2	0	0	0	2	1	1
Siderophagen																		
Besonderheiten																		

Tabelle 3i: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 52-58

Fallnummer	72			73			74			75			76			77		
	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL	ROL	RML	LUL
Lungenlappen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atelektasen	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Weite der Alveolen	int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ödeme	alv.	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	häm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hämorrhagien	p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	i.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HE	Hyperämie/10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Gesichtsfelder	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
	Ausprägung 2	10	10	10	10	10	0	0	10	10	0	0	0	0	10	4	10	5
Alveolarmakrophagen	Ausprägung 0	0	1	1	1	1	1	0	2	1	2	1	3	2	2	2	2	2
	Spitz-glatt	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Spitz-fransig	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Dead-ends	Trommelschlägel	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Pathologischer Gefäßinhalt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonalarterienklerose	Ausprägung 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Spitz-glatt	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Spitz-fransig	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
EvG	Trommelschlägel	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Siderophagen		1						0									0
Fe	Fremdkörper in den Atemwegen																	
	Besonderheiten																	

Tabelle 31: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 72-77

Fallnummer	84						85						86						88						89						91												
	ROL	RWL	RUL	LOL	LUL		ROL	RWL	RUL	LOL	LUL		ROL	RWL	RUL	LOL	LUL		ROL	RWL	RUL	LOL	LUL		ROL	RWL	RUL	LOL	LUL		ROL	RWL	RUL	LOL	LUL		ROL	RWL	RUL	LOL	LUL		
HE	Lungenlappen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Atelektasen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Weite der Alveolen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Ödeme	int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		alv.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hämorrhagien	häm.	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		int.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		p.a.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		p.b.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hyperämie/ 10 Gesichtsfelder	i.a.	0	3	3	3	3	0	3	2	2	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ausprägung 0		0	0	0	0	0	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ausprägung 1		0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Alveolarmakrophagen	Ausprägung 2	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	10	7	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Spitz-glatt	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead-ends	Spitz-fransig	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Trommelschlägel	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pathologischer Gefäßinhalt	Trommelschlägel	2	1	2	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Pulmonalarterienklerose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
EvG	Spitz-glatt	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Spitz-fransig	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Trommelschlägel	2	1	2	2	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Fe	Siderophagen					1					0						0																								1		
	Besonderheiten																																										

Tabelle 3n: Digitalisierte lichtmikroskopische Befunde der Fälle 84-91

5.4.1 Legende und Erläuterung zum „Befunderhebungsbogen Lichtmikroskopie“ und den digitalisierten lichtmikroskopischen Befunden

Der Befunderhebungsbogen wird zunächst handschriftlich ausgefüllt. Danach werden die Befunde für die statistische Auswertung in Zahlen kodiert und digitalisiert. Leere Zellen bedeuten, dass der entsprechende Befund, bspw. aufgrund des Fehlens eines Lungenlappens, nicht evaluiert werden konnte.

Die Lungenlappen wurden abgekürzt durch:

- ROL rechter Oberlappen
- RML rechter Mittellappen
- RUL rechter Unterlappen
- LOL linker Oberlappen
- LUL linker Unterlappen

5.4.1.1 Befunde in der HE-Färbung

Atelektasen

- /0 keine Atelektase
- +/1 Dystelektase / Präparat teilweise atelektatisch
- ++/2 ganzes Präparat atelektatisch

Weite der Alveolen

- /0 nicht überbläht
- +/1 leicht überbläht
- ++/2 stark überbläht bis hin zu Ausbildung von Bullae

Ödeme

Ödemformen

- int. interstitielles Ödem
- alv. alveoläres Ödem
- häm. hämorrhagisches Ödem

Intensität

- /0 kein Ödem
- +/1 leichtes Ödem
- ++/2 starkes Ödem

Hämorrhagien

Art der Hämorrhagie

- int. interstitiell
- p.a. periarteriell
- p.b. peribronchial
- i.a. intraalveolär

Intensität

- /0 nicht vorhanden

- +/1 leichte Hämorrhagie
- ++/2 starke Hämorrhagie
- Art./3 artifiziell Erythrozyten in den Alveolen

Hyperämie

Jeweils 10 repräsentative Gesichtsfelder pro Präparat werden mit 100-facher Vergrößerung beurteilt. Es wird dokumentiert, wie oft die untenstehenden Ausprägungsgrade in den Gesichtsfeldern vorkommen.

- /0 Gefäße nicht blutgestaut
- +/1 leichte Blutstauung
- ++/2 starke Blutstauung mit Bildung von Girlandenkapillaren

Alveolarmakrophagen

- /0 einzelne Makrophagen, nicht vermehrt
- +/1 leicht vermehrt
- ++/2 deutlich vermehrt, keine Bildung von „Aggregaten“
- +++/3 Makrophagen liegen in „Haufen/Aggregaten“ vor

Dead-ends

- /0 im Präparat nicht zu finden
- +/1 vereinzelt zu finden
- ++/2 häufig

Pathologischer Gefäßinhalt

Nicht vorhanden (-) oder vorhanden, dann namentlich dokumentiert. In der statistischen Auswertung wird nur zwischen vorhanden (0) und nicht vorhanden (1) unterschieden.

Pulmonalarteriensklerose

Keine Ausfälligkeiten (-) oder auffällige Gefäßwände (bspw. verdickte oder unregelmäßige Gefäßwand). In der statistischen Auswertung wird nur zwischen vorhanden (0) und nicht vorhanden (1) unterschieden.

Besonderheiten

Qualitativ dokumentiert, z.B. Pneumolithen, Bakterien.

5.4.1.2 Befunde in der EvG-Färbung

In der EvG Färbung werden nur die *Dead-ends* und Besonderheiten beurteilt (gleiches Schema wie in HE-Färbung).

- /0 im Präparat nicht zu finden
- +/1 vereinzelt zu finden
- ++/2 häufig

5.4.1.3 Befunde in der Fe-Färbung

In der Fe-Färbung werden nur die Siderophagen und Besonderheiten im rechten Unterlappen beurteilt.

- /0 einzelne Siderophagen, nicht vermehrt
- +/1 leicht vermehrt
- ++/2 deutlich vermehrt, keine Bildung von „Aggregaten“
- +++/3 Makrophagen liegen in „Haufen/Aggregaten“ vor

5.5 Tabelle 4a-b: Befunderhebungsbogen/ Ergebnisse der SP-A Immunhistochemie

Fallnr.	SP-A			
	Rechter Oberlappen		Rechter Unterlappen	
	Alveoläre Oberfläche bzw. lineares Muster	Intraalveoläre Aggregate	Alveoläre Oberfläche bzw. lineares Muster, Re. UL	Intraalveoläre Aggregate, Re. UL
2	2	1	1	1
3	1	1		
4	2	1	2	1
5	1	1	1	1
6	1	1	2	2
7	1	2	1	2
8	0	1	0	1
9	0	2	0	2
10	2	1	1	1
11	3	1	1	2
13	1	1	3	1
15	1	2	1	0
16	3	0	1	2
17	2	0	2	2
18	1	2	2	2
19	1	1	0	2
20	2	0	0	1
21	0	2	0	1
23	2	1	3	0
24	0	1	0	1
25	2	0	3	2
26	1	1	1	0
27	1	2	0	1
28	0	2	1	1
29	0	0	0	1
30	0	1	1	0
31	0	1	0	1
32	0	1	1	1
35	2	0	0	1
36	0	1	1	1
37	0	2	0	1
38	0	1	0	0
39	0	2	0	1
40	1	1	1	1
41	1	1	0	1
42	2	1	0	1
43	2	1	1	1
44	1	1	1	2
45	2	1	0	1

Tabelle 4a: Befunde der SP-A Immunhistochemie der Fälle 2-45

	SP-A			
	Rechter Oberlappen		Rechter Unterlappen	
Fallnr.	Alveoläre Oberfläche bzw. lineares Muster	Intraalveoläre Aggregate	Alveoläre Oberfläche bzw. lineares Muster, Re. UL	Intraalveoläre Aggregate, Re. UL
46	0	0	3	1
47	0	1	2	0
48	1	0	1	1
50	0	0	0	0
51	2	1	1	1
52			2	2
53	0	1	0	1
54	1	1	0	2
56	0	0	0	2
57	0	1	0	1
58	1	1	3	2
59	1	1	1	1
60	2	1	1	0
61	1	1	0	1
62	1	1	1	2
64	1	1	0	0
65	2	1	1	2
66	1	2	1	1
67	1	1	0	1
69	0	1	0	0
70	0	2	0	1
71	2	0	1	1
72	1	1	2	1
73	0	1	1	2
74	0	1	1	1
75	3	2	3	1
76	0	2	0	2
77	2	1	2	1
78	0	1	2	1
79	3	2	2	1
80	3	0		
81	0	1	0	2
82	2	1	3	1
83	1	1	0	1
85	2	1		
86	1	2	1	0
88	0	1	0	2
89	0	2	1	1
91	1	2	2	0

Tabelle 4b: Befunde der SP-A Immunhistochemie der Fälle 46-91

5.5.1 Erklärung zum „Befunderhebungsbogen SP-A Immunhistochemie“

Leere Zellen bedeuten, dass der entsprechende Befund, bspw. aufgrund des Fehlens eines Lungenlappens, nicht evaluiert werden konnte.

Alveoläre Oberfläche bzw. lineares Muster

- 0 negativ
- 1 leicht positiv, diskontinuierliches Muster
- 2 positiv
- 3 stark positiv

Intraalveoläre Aggregate

- 0 negativ
- 1 leicht positiv; einzelne kleine Aggregate
- 2 positiv mit einzelnen großen Aggregaten
- 3 viele diffus verteilte große Aggregate

5.6 Tabelle 5: Befunderhebungsbogen/ Ergebnisse der AQP-5
Immunhistochemie

AQP-5			
Fallnr.	Lungenlappen	Bronchien	Pneumozyten Typ I
1	1	2	0
3	1	2	0
14	1	0	0
15	1	2	0
16	1	2	0
24	1	1	0
66	1	2	0
68	1	2	1
70	1	n.b.	0
74	1	n.b.	0
80	1	2	0
85	1	0	0
86	1	2	0
2	3	n.b.	0
4	3	0	0
5	3	0	0
6	3	1	0
7	3	2	0
8	3	2	0
10	3	0	0
11	3	n.b.	0
13	3	2	0
17	3	2	0
18	3	2	0
20	3	2	0
25	3	2	0
27	3	n.b.	0
28	3	1	0
29	3	n.b.	0
36	3	1	0
38	3	1	0
42	3	2	0
46	3	0	0
47	3	2	1
57	3	2	1
58	3	2	1
62	3	1	0
64	3	2	0
65	3	2	0
67	3	n.b.	0
69	3	2	0
71	3	2	0
73	3	1	0
75	3	2	0
76	3	n.b.	0
77	3	2	1
78	3	2	0
79	3	2	0
81	3	2	1
84	3	2	0
88	3	2	0
89	3	2	1

Tabelle 5: Ergebnisse der AQP-5 Immunhistochemie der Fälle 1-89

5.6.1 Erklärung zum “Befunderhebungsbogen AQP-5 Immunhistochemie”

Lungenlappen

- 1 rechter Oberlappen
- 3 rechter Unterlappen

Bronchien

- n.b. nicht befundbar, da kein Bronchialepithel im Präparat vorhanden
- 0 negativ
- 1 leicht positiv; einzelne kleine Aggregate
- 2 positiv mit einzelnen großen Aggregaten

Pneumozyten Typ I

- n.b. nicht befundbar
- 0 negativ
- 1 einzelne Pneumozyten angefärbt
- 2 Großteil der Pneumozyten angefärbt/ lineares Muster auf der alveolären Oberfläche

5.7 Weitere Publikationen

- **Screencast im Rahmen des Online Symposiums der Medical Research School Düsseldorf 2020**, Eingereicht am 13.07.2020; *Akutes oder chronisches Lungenemphysem? Oder beides? – Ein Beitrag zur Diagnostik beim Erstickungstod*; Giuseppe Gava; Simon B. Eickhoff; Timm J. Filler; Felix Mayer; Stefanie Ritz-Timme; Nina S. Mahlke
- **Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin 2019 in Luzern, Schweiz am 03.09.2020**; *FM-06 - Akutes oder chronisches Lungenemphysem? Oder beides? – Ein Beitrag zur Diagnostik beim Erstickungstod*; Giuseppe Gava; Simon B. Eickhoff; Timm J. Filler; Felix Mayer; Stefanie Ritz-Timme; Nina S. Mahlke; Vortragspreis für den besten wissenschaftlichen Vortrag.

6 Danksagung

An erster Stelle bedanke mich herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Stefanie Ritz-Timme und meiner Betreuerin Frau Dr. Nina S. Mahlke für die Bereitstellung dieses interessanten und wichtigen Themas. Ich bedanke mich vor allem für den Freiraum, den ich bei der Wahl meiner Methoden hatte, und das Vertrauen in meine Arbeit. Außerdem möchte ich mich bedanken für die ständige Erreichbarkeit, die schnelle Durchsicht meiner Manuskripte und die konstruktiven und lösungsorientierten Gespräche.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Simon B. Eickhoff für die statistische Unterstützung bei meiner Arbeit und dem Ehrgeiz, mit einem relativ komplizierten Datensatz, solch interessante und neuartige Auswertungen zu ermöglichen.

Herrn Prof. Dr. Timm J. Filler und Frau Elisabeth Wesbuer möchte ich für die Ermöglichung der elektronenmikroskopischen Untersuchungen im Institut für Anatomie danken. Bei den Untersuchungen habe ich besonders geschätzt, dass ich auch hier große Freiräume hatte und wir Vieles gemeinsam ausprobieren konnten.

Herrn Dr. Felix Mayer danke ich für die Unterstützung und Beratung bei den immunhistochemischen Untersuchungen, bei denen ich sehr von seiner Erfahrung auf dem Gebiet profitieren konnte.

Frau Georga Flint und Frau Nassra Boczkowski möchte ich für die sehr zeitaufwendige und mühsame Anfertigung meiner Präparate danken, die die Grundlage meiner Arbeit gebildet haben, und für die angenehme Zusammenarbeit im Labor.

Bei Frau Dr. Alexandra Reckert möchte ich mich besonders für die Einweisung in das wissenschaftliche Arbeiten und Recherchieren bedanken. Ohne ihre Hilfe wäre mir der Einstieg in das Thema deutlich schwerer gefallen.

Frau Prof. Dr. Irene Esposito danke ich für die unkomplizierte Co-Betreuung meiner Arbeit und das Gutachten.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern und allen Kunden ihres Eiscafés, die für die finanzielle Unterstützung gesorgt haben.

Zuletzt möchte ich mich nochmal herzlich beim gesamten Team des Institutes für Rechtsmedizin in Düsseldorf bedanken. Jeder und jede Einzelne war gefühlt immer für mich ansprechbar und hat mich auf unterschiedlichste Arten unterstützt, was ich nicht als selbstverständlich erachte!

Vielen Dank.