

Seite 1

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Gastrointestinale Läsionen und nichtsteroidale
Antirheumatika

—

Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie an 3864
rechtsmedizinischen Obduktionen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nora Correns

aus Greifswald

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Tsokos
 2. Prof. Dr. med. A. Büttner
 3. Prof. Dr. med. M. Bohnert

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Gastrointestinale Läsionen und nichtsteroidale Antirheumatika	6
1.2	Fragestellung	16
2	Methoden	17
2.1	Fall-Kontroll-Studie.....	17
2.1.1	Fallstichprobe.....	17
2.1.1.1	Einschlusskriterien	17
2.1.1.1.1	Gastrointestinale Läsionen – Ösophagus	18
2.1.1.1.2	Gastrointestinale Läsionen – Magen.....	18
2.1.1.1.3	Gastrointestinale Läsionen – Duodenum	19
2.1.1.1.4	Gastrointestinale Läsionen – Jejunum/Ileum	19
2.1.1.1.5	Gastrointestinale Läsionen – Kolon/Rektum	19
2.1.1.2	Ausschlusskriterien	20
2.1.2	Kontrollstichprobe	20
2.1.2.1	Einschlusskriterien	20
2.1.2.2	Ausschlusskriterien	20
2.2	Chemisch-toxikologische Untersuchung	21
2.3	Blutalkohol-Bestimmung	23
2.4	Histopathologische Untersuchung.....	23
2.5	Statistische Analyse	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Ergebnisse – Demographie/Anthropometrie	25
3.2	Ergebnisse – gastrointestinale Läsionen.....	27
3.2.1	Ösophagus	30
3.2.2	Magen.....	34
3.2.3	Duodenum	38
3.2.4	Jejunum/Ileum.....	42
3.2.5	Kolon/Rektum	43
3.3	Ergebnisse – chemisch-toxikologische Untersuchung	44
3.4	Ergebnisse – gastrointestinale Läsionen und Medikamente/Alkohol.....	48
3.5	Ergebnisse – histopathologische Untersuchung	57
4	Diskussion.....	60

4.1	Diskussion der Methode.....	60
4.1.1	Auswahl der Studienpopulation.....	60
4.1.2	Erfassung der gastrointestinalen Läsionen	60
4.1.3	Chemisch-toxikologische Analyse.....	61
4.1.4	Histopathologische Analyse	61
4.1.5	Statistische Analyse.....	62
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	63
5	Zusammenfassung.....	70
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	71
7	Literaturverzeichnis	75
8	Lebenslauf – Nora Correns	85
9	Erklärung.....	86
10	Danksagung.....	87

Abkürzungsverzeichnis

CED(s)	chronisch entzündliche Darmkrankheit(en)
COX-2-Inhibitoren	selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren
GI	gastrointestinal(e)
GC	Gaschromatografie
HPLC	High-Pressure Liquid- Chromatography
k. A.	keine Angaben
Max.	Maximum (im Sinne der größten gemessenen Größe)
Md	Median
Min.	Minimum (im Sinne der kleinsten gemessenen Größe)
MW	arithmetischer Mittelwert
N	Anzahl
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
oGIB	obere gastrointestinale Blutung
OTC	„Over-The-Counter-drugs“
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
Salizylate	Salizylsäure und Salizylsäure-Derivate
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SD	Standardabweichung

1 Einleitung

1.1 Gastrointestinale Läsionen und nichtsteroidale Antirheumatika

Im rechtsmedizinischen Sektionsgut sind gastrointestinale Läsionen (Schleimhautschäden mit und ohne Blutung) ein möglicher Befund. Sie erlangen forensische Bedeutung, wenn der Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit einem todesursächlichen äußeren Ereignis, beispielsweise einer Intoxikation, besteht, oder wenn die Frage eines ärztlichen Behandlungsfehlers aufgeworfen wird [1].

Die klinische Inzidenz für obere gastrointestinale Blutungen (GI-Blutung) liegt zwischen 50 – 170 Blutungen / 100.000 Einwohner / Jahr, zwischen 3 – 14% der Betroffenen versterben daran [2-7]. GI-Läsionen und damit verbundene GI-Blutungen sind so weltweit ein wichtiger Faktor für Morbidität und Mortalität und verursachen hohe Kosten im Gesundheitswesen [8, 9].

GI-Blutungen sind in der Regel Folge von GI-Läsionen. Diese Läsionen treten vorwiegend in Form von Erosionen oder Ulzerationen auf.

Dabei ist eine Erosion definiert als ein Defekt der gastrointestinalen Schleimhaut, der die Muscularis mucosae nicht durchdringt [4]. Häufig treten Erosionen nicht einzeln, sondern multipel auf und können so zu diffusen Schleimhautblutungen oder einer erosiven Gastritis führen [3].

Im Gegensatz dazu ist ein Ulkus definiert als ein umschriebener Defekt der gastrointestinalen Schleimhaut, der die Muscularis mucosae durchdringt und somit auch tiefere Wandschichten betrifft [4].

Neben diesen histologischen Definitionen sind sie bereits makroskopisch morphologisch unterscheidbar [4]. Beide Arten von Defekten können mit ähnlicher Intensität bluten und letal verlaufen [2, 4].

GI-Blutungen lassen sich aufgrund ihrer Lokalisation im Magen-Darm-Trakt in obere, mittlere und untere GI-Blutungen einteilen. Je nach Lokalisation herrschen verschiedene Formen der GI-Läsionen vor [3]. Im Rahmen klinischer Studien wurden folgende Inzidenzen für die verschiedenen GI-Läsionen ermittelt:

Die oberen GI-Blutungen betreffen Ösophagus, Magen und Duodenum und haben eine Inzidenz von ca. 100 Krankenhauseinweisungen / 100.000 Einwohner / Jahr [3].

Auf rupturierte Ösophagusvarizen (inklusive Varizen des Magenfundus) entfallen dabei ca. 7 – 15% aller oberen GI-Blutungen, weitere 8 – 10% entstehen durch Erosionen und/oder Ulzerationen bei Refluxösophagitis [2, 3, 10]. Mallory-Weiss-Syndrom und Boerhaave-Syndrom verursachen ca. 5% der oberen GI-Blutungen [3]. Sie nehmen dabei eine Sonderstellung ein, weil es sich nicht um Erosionen bzw. Ulzerationen im eigentlichen Sinne handelt. Das Mallory-Weiss-Syndrom bezeichnet Schleimhauteinrisse des Ösophagus im ösophagogastralen Übergang, verursacht durch Druckerhöhung bei heftigem Erbrechen [4]. Das Boerhaave-Syndrom kann als eine Steigerung des Mallory-Weiss-Syndroms verstanden werden. Dabei führt z.B. „explosionsartiges“ Erbrechen zu einer Ruptur des Ösophagus, meist im unteren Drittel [4].

Auf gastroduodenale Erosionen entfallen 15 – 20% der oberen GI-Läsionen [2, 10]. Eine Sonderform der Magenschleimhauterosionen sind die sogenannten „Wischnewski-Flecken“. Dies sind keine Erosionen im eigentlichen Sinne, sondern entstehen bei Hypothermie durch Blutungen der Magendrüsen [11].

50 – 60% aller oberen GI-Blutungen werden durch gastroduodenale Ulzerationen verursacht [2, 3]. Dabei liegt die Inzidenz für das Magengeschwür (Ulcus ventriculi) bei 50 / 100.000 Erkrankungen / Jahr, mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 1:1 [3].

Für die nähere Beschreibung der Lokalisation des Ulcus ventriculi gilt die Klassifikation nach Johnson [12].

Tabelle 1: Klassifizierung der Lokalisation eines Ulcus ventriculi nach Johnson

Johnson Typ (Häufigkeit in Prozent)	Lokalisation
Johnson Typ I (60% aller Ulcus ventriculi)	kleine Kurvatur des Magens
Johnson Typ II (20%)	kombiniertes Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni
Johnson Typ III (20%)	präpylorisches Ulcus ventriculi

Zur Beurteilung der Aktivität einer Ulkusblutung hat sich sowohl bei Magengeschwüren als auch bei Geschwüren des Zwölffingerdarms (Ulcus duodeni) die, auf dem endoskopischen Befund beruhende, Klassifikation nach Forrest etabliert [4].

Tabelle 2: Klassifizierung einer Ulkusblutung nach Forrest

Forrest Typ	Untergruppe	Beschreibung
Forrest Typ I – aktive Blutung	Forrest Typ Ia	spritzende arterielle Blutung
	Forrest Typ Ib	Sickerblutung
Forrest Typ II – sistierende Blutung	Forrest Typ IIa	sichtbarer Gefäßstumpf
	Forrest Typ IIb	Blutkoagel
	Forrest Typ IIc	Hämatinauflagerung
Forrest Typ III		ohne sichtbare Blutungszeichen

Die Inzidenz für das Ulcus duodeni liegt bei ca. 150 / 100.00 Erkrankungen / Jahr, mit einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 3 : 1 [3]. Meist finden sich Ulcera duodeni in der Vorderwand des Bulbus duodeni [4]. Gelegentlich zeigen sich zwei gegenüberliegende Ulzerationen, sogenannte „kissing ulcers“ [12].

Bei ca. 5% aller Ulkuspatienten kommt es zu einer Perforation der Organwand, beim Ulcus duodeni kann es auch zur Penetration umliegender Organe, z.B. der Bauchspeicheldrüse, kommen [13].

Weitere mögliche, aber seltene, Ursachen für obere GI-Blutungen sind intestinale Metaplasien, Angiodysplasien und Hämophilie (letzteres tritt praktisch nur nach einem Trauma auf) [14]. Sie verursachen jeweils ca. 4 – 6% der oberen GI-Blutungen [3].

Die mittleren GI-Blutungen beziehen sich auf Blutungen des Dünndarms im Jejunum und Ileum, zwischen Treitzschem Band und Ileocoecalklappe.

Als Blutungsquelle kommen z. B. intestinale Metaplasien und chronisch entzündliche Darmkrankheiten (CEDs) in Frage. Tumore des Gastrointestinaltraktes treten zu weniger als 5% im Dünndarm auf, stellen aber ebenfalls eine mögliche Blutungsquelle dar [3].

Untere GI-Blutungen (ohne Hämorrhoidenblutung) betreffen Kolon und Rektum, sind damit relativ selten und verlaufen insgesamt mit einer niedrigeren Mortalität als die oberen GI-Blutungen [15]. Hauptursachen für untere GI-Blutungen sind Divertikulitis und CEDs, seltener sind Malignome, infektiöse Kolitiden, Ischämien und Post-Polypektomie-Blutungen [3, 15]. Bei den über 65-Jährigen findet sich neben der Divertikulitis die Angiodysplasie als Hauptursache einer Blutung [3]. Bei nur ca. 10 – 20% der Patienten mit Divertikuloze bzw. Divertikulitis kommt es zu einer Blutung, dennoch stellen die Divertikelblutungen mit 30 – 50% der unteren GI-Blutungen die häufigste Blutungsursache im Kolon dar [13].

Für das Entstehen von gastrointestinalen Erosionen und Ulzerationen gibt es verschiedene Ursachen. Die Besiedlung der Magen- und Zwölffingerdarmschleimhaut mit *Helicobacter pylori* gilt nicht zuletzt dank des Selbstversuchs von Barry Marshall als eine wissenschaftlich belegte Ursache für die erosive Gastritis und gastroduodenale Ulzerationen [16]. Es wird davon ausgegangen, dass 90% der Patienten mit Ulcus duodeni und 70% der Patienten mit Ulcus ventriculi *Helicobacter pylori* positiv sind [3]. Dennoch gilt *Helicobacter pylori* nicht allein als Hauptursache von gastrointestinalen Läsionen, zumal ca. 50% der Gesamtbevölkerung mit *Helicobacter pylori* infiziert sind und nicht alle Infizierten Symptome entwickeln [3]. Aufgrund von weitverbreiteter und erfolgreicher Eradikationstherapien nimmt die Bedeutung von *Helicobacter pylori* für die Entstehung von GI-Läsionen zusätzlich ab [17-19]. Als weiterer wichtiger ätiopathologischer Faktor für die Entstehung von GI-Läsionen gilt die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) [3]. NSAR werden weltweit und vielfältig eingesetzt, von verschreibungspflichtigen hochdosierten Antirheumatika bis hin zu freiverkäuflichen, sogenannten „Over-The-Counter-drugs“ (OTC) [20]. Allein in den USA werden jährlich mindestens 70 Millionen Rezepte ausgestellt und 30 Milliarden OTC-

Einzeldosen verkauft [21]. Die Tendenz ist aufgrund des zunehmenden Durchschnittsalters der Bevölkerung und der damit verbundenen zunehmenden Häufigkeit z.B. von rheumatischen und arthritischen Beschwerden steigend [21]. Bekannte NSAR sind beispielsweise Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und Indometacin, aber auch Salizylate, wie das weitverbreitete und vielfältig eingesetzte Aspirin (Acetylsalicylsäure, ASS), zählen dazu. Zusammen verursachen *Helicobacter pylori* und NSAR-Einnahme laut Literatur ca. 90% aller gastroduodenalen Läsionen [22]. Auf der einen Seite wird vermutet, dass die Infektion mit *Helicobacter pylori* das Risiko für GI-Läsionen bei NSAR-Patienten um das 2 – 4-fache erhöht [23, 24], andererseits scheinen NSAR und *Helicobacter pylori* jedoch auch unabhängig voneinander das Risiko für eine GI-Läsion zu erhöhen [17]. Möglicherweise liegt der Unterschied auch in der Lokalisation der Läsion. Während duodenale Ulzerationen und Erosionen bei gleichzeitiger NSAR-Einnahme und Besiedlung mit *Helicobacter pylori* eng assoziiert sind, scheint es bislang keinen Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme und *Helicobacter pylori*-Besiedlung bei Ulcus ventriculi zu geben [25]. Die Rate an *Helicobacter pylori*-Besiedlung ist bei NSAR-positiven Ulcera ventriculi sogar signifikant niedriger als bei NSAR-negativen Ulcera ventriculi [26]. Zusätzlich wird diskutiert, dass NSAR-assoziierte Läsionen, unabhängig vom *Helicobacter pylori*-Status des Patienten, aufgrund der Wirkweise dieser Medikamente vermehrt mit GI-Blutungen und erhöhter Mortalität einhergehen, als dies vergleichsweise „harmlose“, *Helicobacter pylori*-Infektionen tun [9, 26-28]. Es wird auch nur bei der Hälfte aller Patienten mit einem blutenden Ulkus eine Infektion mit *Helicobacter pylori* nachgewiesen [7]. Dazu passt, dass die Mortalitätsrate der oberen GI-Blutungen in den letzten 10 Jahren zwar von ca. 12% auf ca. 7,5% gefallen ist, dabei jedoch der Anteil derer, die eine tödliche gastrointestinale Blutung erleiden und Aspirin oder NSAR einnehmen von 14,7% auf 20,9% angestiegen ist [5]. Diese Erkenntnisse werden über die Wirkweise der NSAR erklärt. NSAR wirken über die Inhibition der Enzyme Cyclooxygenase-1 und Cyclooxygenase-2 und hemmen dadurch die Prostaglandin-Synthese. Das führt neben der gewünschten entzündungshemmenden und schmerzstillenden Wirkung auch zu einer verminderten Produktion von Schleim zum Schutz der gastrointestinalen Schleimhaut vor schädigenden Einflüssen. Bei den Salizylaten kommt es zusätzlich zu einer Thrombozytenaggregationshemmung mit dadurch verstärkter Blutungsneigung [29]. Wahrscheinlich gibt es auch einen zusätzlich direkt schädigenden topischen Effekt

auf die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes [18, 30]. NSAR liegen bei pH-Werten < 4 als lipophile Säuren vor und können so durch die Zellmembran der Magen-Epithelzellen diffundieren, um dann durch eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien eine hypoxische Schädigung der Zellen zu bewirken [3]. Diese verschiedenen Mechanismen können erklären, dass es bei ca. 60% der NSAR-einnehmenden Patienten zu Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Läsionen [31, 32] und bei 8 – 10% sogar zu Ulzerationen [31, 32] mit möglichen Komplikationen wie Blutungen und Perforation kommt [18]. NSAR-Patienten haben ein mindestens 3 - 5-fach erhöhtes Risiko für schwere gastrointestinale Läsionen gegenüber Nicht-NSAR-Patienten [33]. Dabei entwickeln nur 30 – 50% der NSAR-Patienten Nebenwirkungen wie Dyspepsie und Magenschmerzen [18, 34], so dass solche Symptome bzw. deren Fehlen allein ein schlechter Prädiktor für das Vorhandensein von gastrointestinalen Läsionen bei NSAR-Patienten ist [23].

Wenig untersucht wurde bis jetzt der Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme und dem Auftreten von Läsionen im mittleren und unteren Gastrointestinaltrakt, obwohl es erste Diskussionen in der Literatur bezüglich eines Zusammenhanges gibt [15, 35, 36].

Weitere bekannte Ursachen bzw. Risikofaktoren für die Entwicklung gastrointestinaler Läsionen unter NSAR-Einnahme sind in ungewichteter Reihenfolge:

- vorangegangene GI-Läsionen [3, 9, 32], mit einer bis auf das 13-fach erhöhte Odds Ratio für das erneute Auftreten von Läsionen unter NSAR-Therapie [37]
- höheres Lebensalter von mindestens über 65 Jahren [3, 18, 38, 39]
- hoher BMI bzw. höheres Körpergewicht [32, 40]
- gleichzeitig zur NSAR-Einnahme bestehender Alkoholabusus [9, 31, 41]
- die ersten 3 Monate der NSAR-Therapie haben das höchste Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen [33]
- Langzeiteinnahme von NSAR von mehr als 28 Tagen [31]
- hohe NSAR-Dosis [3, 32], wobei hohe Dosis vs. niedrige Dosis einer unterschiedlichen Odds Ratio von 7,0 vs. 2,6 [37] entspricht, aber selbst bei niedrig dosiertem Aspirin mit weniger als 325 mg/Tag sind tödliche gastrointestinale Blutungen beschrieben [9]

- gleichzeitige Einnahme von Kortikosteroiden [3, 9, 18] mit einer Odds Ratio von 15 für das Auftreten von GI-Läsionen im Vergleich zu Patienten ohne zusätzliche Kortikoidtherapie zur NSAR-Einnahme [32]
- gleichzeitige Einnahme von Antikoagulanzen [3, 9, 18, 37]
- gleichzeitige Einnahme von Aspirin und anderen NSAR [38] bzw. jede Kombination von mehr als einem antiinflammatorischen Medikament [42].

Eine Sonderstellung unter den NSAR nehmen die selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-Inhibitoren) ein. Nach Einführung der COX-2-Inhibitoren zählten diese 1999 zu den am häufigsten verschriebenen neuen Medikamenten [21]. Durch ihre selektive Wirkung lediglich auf die COX-2 sollen sie bis zu 50% weniger GI-Läsionen verursachen als die herkömmlichen NSAR [7, 43]. Dies wurde unter anderem durch die CLASS-Studie (Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study) belegt [44]. Sie zeigte, dass der COX-2-Inhibitor Celecoxib eine niedrigere Inzidenz für gastrointestinale Ulzerationen im Vergleich zu anderen NSAR hat [44]. So werden die COX-2-Inhibitoren wegen ihrer deutlich niedrigeren gastrointestinalen Toxizität aufgrund der selektiven Wirkung häufig bei Ulkus gefährdeten Patienten bevorzugt [30, 45]. Allerdings wurde auch eine stärkere Kardiotoxizität bei vorgeschädigten Patienten diskutiert [46]. Dies führte zur Rücknahme von Rofecoxib (Vioxx®) und subsequent auch von Valdecoxib im Jahre 2004 [47]. Die TARGET-Studie (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) hingegen zeigte keinen Unterschied zwischen dem COX-2-Inhibitor Lumiracoxib und den herkömmlichen NSAR Ibuprofen oder Naproxen in der Kardiotoxizität, unabhängig von gleichzeitiger Co-Medikation mit kardioprotektivem Aspirin [48]. Lumiracoxib hat dabei sogar eine 3 – 4-fach erniedrigte Odds Ratio für Ulkus-Komplikationen als herkömmliche NSAR [49]. Zusätzlich zeigt sich – zumindest in vitro – das Celecoxib eine *Helicobacter pylori* Besiedlung verringern kann [50].

COX-2-Inhibitoren erweisen sich als mindestens so effektiv wie herkömmliche NSAR, z.B. gegen die Symptome der rheumatoiden Arthritis [51]. Die COX-2-Inhibitoren sind also effektive und gut verträgliche Therapieoptionen, um gastrointestinale Läsionen zu vermeiden [52]. Sie senken die Morbidität und die ökonomischen Kosten der gastrointestinalen Nebenwirkungen [53]. Bei Patienten mit vorangegangenen Ulkus-Blutungen verhindern sie genauso zuverlässig das Wiederauftreten von Blutungen wie die Gabe von NSAR plus Protonenpumpeninhibitor (PPI) [54].

PPI werden unter anderem eingesetzt, um die negativen Wirkungen der NSAR auf die gastroduodenale Schleimhaut zu verringern. Sie wirken über die Hemmung der Säuresekretion im Magen und anti-oxidative Effekte [20]. Nicht alle PPI sind aber gleich wirkungsvoll, z.B. erreichte Omeprazol im Gegensatz zu Lansoprazol keine Verbesserung bezüglich des Auftretens von Dünndarmläsionen [20].

Bei ca. 2,5 - 4% der Bevölkerung in Deutschland wird von einem regelmäßigen, riskanten Alkoholkonsum (> 30g reiner Alkohol/d bei Männern, > 20g reiner Alkohol/d bei Frauen) ausgegangen [55-57]. Alkohol spielt ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung von gastrointestinalen Läsionen und Blutungen [3, 56, 57]. Zunächst schädigt Alkohol die Magenmukosa direkt [58, 59]. Zusätzlich kann Alkohol durch Induktion von heftigem Erbrechen die Entstehung eines Mallory-Weiss-Syndroms oder gar eines Boerhaave-Syndroms verursachen [56]. Außerdem kann Alkoholabusus auch Langzeitfolgen in Form einer Leberzirrhose mit folgender portaler Hypertension und der Ausbildung eines portokavalen Umgehungskreislaufes mit der Ausbildung von ösophagealen Varizen verursachen [60]. Dabei kann die Leberzirrhose selbst zu tödlichen GI-Blutungen führen [61]. Häufiger ist jedoch die Blutung aus arrodieren Ösophagusvarizen [62]. Ca. 60 – 80% der Leberzirrhotiker entwickeln Ösophagusvarizen [63]. Varizenblutungen treten mit einer Häufigkeit von 30 – 60% [7, 64] bei zirrhotischen Patienten auf und 20 – 30% der Blutungen verlaufen tödlich [63, 65, 66]. Die Mortalitätsrate der akuten oberen gastrointestinalen Blutung liegt damit bei Leberzirrhotikern deutlich über der von nicht-zirrhotischen Patienten, bei denen die Mortalitätsrate ca. 11% beträgt [66]. Blutungen aus Ösophagusvarizen (inklusive Varizen des Magenfundus) stellen die häufigste Ursache autoptisch diagnostizierter letaler GI-Blutungen dar [67]. Die Blutalkoholkonzentration zum Zeitpunkt des Todes ist nicht selten hoch [68].

NSAR könnten nicht nur die Blutungsneigung erhöhen [60], sondern sogar zur Dekompensation der Leberzirrhose (inklusive der Störung der Gerinnungsleistung der Leber) beitragen [69]. Das Screening der Gerinnungsparameter bzw. der Leberfunktionsparameter zeigt andererseits keine Korrelation mit dem Auftreten von Blutungen [64].

Relativ neu ist die Vermutung, dass eine neue Generation der Antidepressiva, die selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI), zu gastrointestinalen Blutungen

führen könnte [70]. Fraglich bleibt, ob die SSRI allein, oder nur in Zusammenhang mit anderen Faktoren zur Blutungen führen. So wird vermutet, dass es durch die Senkung des Serotonin-Gehalts in den Thrombozyten zur einer gehemmten Thrombozytenaggregation kommt [70]. Dies könnte durch additive oder supra-additive negative Wirkung auf die Thrombozytenaggregation das Risiko für gastrointestinale Blutungen bei gleichzeitiger NSAR-Einnahme (inklusive Aspirin) verstärken [70-72]. Diskutiert wird auch Alkoholabusus als Confounder [73].

Die Inzidenz von NSAR-assoziierten GI-Läsionen bleibt trotz der Verfügbarkeit von PPI und COX-2-Inhibitoren hoch [24]. Nahezu sämtliche Informationen über gastrointestinale Läsionen und NSAR-Einnahme beruhen dabei auf klinischen Studien. Dies bedeutet in der Regel, dass Patienten mit Beschwerden endoskopisch untersucht und nach ihrer NSAR-Einnahme befragt wurden, bzw. die NSAR-Einnahme basierend auf den verordneten Rezepten dokumentiert wurde. Die Rechtsmedizin hat den Vorteil, dass hier den Obduzenten zusätzlich zur Obduktion die Möglichkeit der toxikologischen Analytik zur Verfügung steht. So können z.B. die Einnahme bzw. die Wirkstoffspiegel von Medikamenten und/oder Giften o.ä. verifiziert werden.

Wie bereits aufgeführt, sind NSAR-Läsionen oft zunächst symptomarm [3, 23, 31], daher ist zu vermuten, dass Betroffene nicht rechtzeitig Hilfe suchen und so zu Hause ihren gastrointestinalen Blutungen erliegen könnten. Außerdem ist aus rechtsmedizinischer Sicht interessant, dass es mindestens zwei beschriebene Fälle von letaler Überdosierung mit Aspirin [74] und Ibuprofen [75] gab.

Der Zusammenhang zwischen NSAR-Einnahme vor dem Tod und tödlichen GI-Blutungen wurde 2001 in einer ersten prospektiv-autoptischen Studie von Tsokos und Schmoldt untersucht [76]. Diese Untersuchung war auch eine der ersten, die sich die forensische Nachweiskraft der High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) für die *post mortem* Analyse von Blutproben zum Nachweis von NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tode zunutze machte und nicht mehr allein auf Patientenaussagen und Rezeptierungen beruhte [76].

In der prospektiven Studie wurden bei insgesamt 1139 Obduktionen innerhalb eines Jahres 12 tödliche GI-Blutungen festgestellt, davon waren 7 NSAR-positiv (Ibuprofen 4, Diclofenac 2, Ketoprofen 1). Betroffen waren 3 Männer und 4 Frauen zwischen 43 und

60 Jahren. Es wurden keine anderen Medikamente nachgewiesen. Mikroskopisch gab es keinen Nachweis zugrundeliegender pathologischer Veränderungen. Schlussfolgernd scheint die Anzahl besonders an jüngeren Menschen (< 60 Jahre), die durch NSAR-Einnahme gastrointestinale Ulzerationen mit letalen Blutungen erleiden, bislang unterschätzt zu sein und sich nicht mit dem bisher als gültig betrachteten Risikoprofil (siehe oben) zu decken [76].

Vermutlich besteht eine andere Verteilung der Häufigkeit gastrointestinaler Läsionen im rechtsmedizinischen Sektionsgut als bei klinischen Studien, da es sich hier häufig um nicht-hospitalisierte Patienten (im Gegensatz zu klinischen Studien) handelt und weil sich nicht selten unter den Verstorbenen Personen mit sozialer Randgruppenzugehörigkeit („Einzelgänger“ und Personen, die aus intrinsischen oder extrinsischen Gründen schlecht in ihr soziales Umfeld integriert sind, das können beispielsweise psychisch Kranke, Obdachlose und/oder Alkoholranke sein) befinden [62, 77]. Dennoch muss eine Anwendbarkeit auf eine nicht-vorselektionierte Population nicht ausgeschlossen sein.

1.2. Fragestellung

Aus dem aktuellen Wissenstand und basierend auf der Untersuchung von Tsokos und Schmoltdt ergeben sich die folgenden Fragen [76]. Ziel dieser prospektiven Fall-Kontroll-Studie ist es, diese Fragen anhand größerer Fallzahlen aus dem rechtsmedizinischen Sektionsgut innerhalb eines längeren Zeitraumes zu klären.

- 1.) Wie häufig sind gastrointestinale Läsionen im rechtsmedizinischen Sektionsgut in Berlin?
- 2.) Wie sind die gastrointestinalen Läsionen auf obere, mittlere und untere Darmabschnitte verteilt?
- 3.) In wie vielen Fällen führten die gefundenen gastrointestinalen Läsionen zum Tod des Betroffenen?
- 4.) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR kurze Zeit vor dem Tod und dem Vorhandensein von gastrointestinalen Läsionen und Blutungen?
- 5.) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR kurze Zeit vor dem Tod und dem tödlichen Verlauf gastrointestinaler Blutungen?
- 6.) Sind an NSAR-induzierten Läsionen Verstorbene jünger als das bisherige, auf klinischen Untersuchungen basierende Risikoprofil für NSAR-induzierte gastrointestinale Läsionen berücksichtigt?
- 7.) Spielen Faktoren wie Blutalkoholkonzentration, Kortikosteroide, Antikoagulanzen und SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod sowohl allein als auch zusammen mit NSAR-Einnahme eine Rolle für das Vorhandensein von gastrointestinalen Läsionen und Blutungen und welche Rolle spielen Alter und Geschlecht als Prädiktoren für gastrointestinale Läsionen?

2 Methoden

2.1 Fall-Kontroll-Studie

Am Institut für Rechtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurde vom 15. Juli 2008 bis 15. Juni 2010 in Zusammenarbeit mit dem Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, wobei das Studiendesign in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin entwickelt wurde.

In diesem Zeitraum wurden alle an den beiden Instituten obduzierten Leichen auf das Erfüllen der Einschlusskriterien (siehe unten) geprüft.

Von den Obduzenten wurde während der Obduktion bei allen entweder als Fall oder als Kontrolle in die Studie eingeschlossenen Verstorbenen zusätzlich zur üblichen Praxis die Befunde bezüglich der gastrointestinalen Schleimhäute in einem von uns entworfenen standardisiertem Erfassungsbogen dokumentiert und eine Blutprobe für die chemisch-toxikologische Untersuchung entnommen, sowie Haare und Gewebeproben für weitere Untersuchungen asserviert. Desweiteren wurde für jeden Fall die Todesursache erfasst.

2.1.1 Fallstichprobe

Im Untersuchungszeitraum vom 15. Juli 2008 bis 15. Juni 2010 wurden alle durchgeführten Sektionen im Institut für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin auf die im Folgenden aufgeführten und näher erläuterten Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüft.

2.1.1.1 Einschlusskriterien

Neben dem Mindestalter von 20 Jahren bei Versterben der betroffenen Personen war dabei das wichtigste Einschlusskriterium das Vorliegen wenigstens einer GI-Läsion. Die Erfassung der GI-Läsionen entsprach dabei der üblichen rechtsmedizinischen Praxis. Neben der genauen Beschreibung der Lokalisation und Art der GI-Läsion wurden auch allgemeine Daten wie Sterbealter in *Jahren*, Geschlecht, Größe in *cm* und Gewicht in *kg* auf dem zusätzlichen verwendeten Studienprotokoll schriftlich erfasst, desweiteren wurde die Todesursache dokumentiert. Zusätzlich wurde eine Blutprobe aus der Vena

femoralis für chemisch-toxikologische Untersuchungen entnommen, sowie eine Haarprobe.

2.1.1.1.1 Gastrointestinale Läsionen – Ösophagus

Bei der Untersuchung des Ösophagus wurden die im Folgenden beschriebenen Erscheinungen im Erfassungsbogen als GI-Läsion dokumentiert. Die diffuse Schleimhautblutung (der sogenannte „black oesophagus“) zählte ebenso zu den Läsionen wie eine Blutung aus Ösophagusvarizen, das Vorliegen eines Mallory-Weiss-Syndroms oder eines Boerhaave-Syndroms. Des Weiteren wurde bei einzeln abgrenzbaren Erosionen die genaue Anzahl und die Art, z.B. longitudinal oder zirkulär konfluierend, sowie der Durchmesser der größten Erosion in *mm* dokumentiert. Das gleiche galt für Ulzerationen der Ösophagus-Schleimhaut, auch hier wurde die genaue Anzahl, die Art der Blutung (akut, chronisch, Perforation, Penetration angrenzender Organe), sowie der Durchmesser des größten Ulkus in *mm* dokumentiert. Von den Läsionen wurde für eine weiterführende mikroskopisch-histologische Untersuchung eine Probe entnommen und asserviert.

2.1.1.1.2 Gastrointestinale Läsionen – Magen

Bei der Untersuchung des Magens wurde dokumentiert, ob sich Blut in der Magenlichtung befand. Dies geschah unabhängig von der Lokalisation der Blutungsquelle. Als GI-Läsionen wurden die im Folgenden beschriebenen Erscheinungen im Erfassungsbogen dokumentiert. Eine diffuse Magenschleimhautblutung wurde als Läsion betrachtet, ebenso wie eine erosive Gastritis. Desweiteren wurde bei einzeln abgrenzbaren Erosionen die genaue Anzahl sowie der Durchmesser der größten Erosion in *mm* dokumentiert. Das gleiche galt für Ulzerationen der Magenschleimhaut, auch hier wurden die genaue Anzahl und die Art der Ulzeration(en) dokumentiert. Zu der näheren Beschreibung der Art der fünf größten Ulzerationen gehörte neben dem Durchmesser in *mm* und der Dokumentation von sogenannten „kissing ulcers“ auch, abweichend von der üblichen rechtsmedizinischen Praxis, die Beschreibung durch zwei typisch klinische Klassifikationen zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen (klinischen) Studien. Zum Einen wurde die Klassifikation nach Johnson zur Beschreibung der Lokalisation und zum Anderen die Klassifikation nach Forrest als Anhalt für die Beschreibung der Aktualität der jeweiligen Blutung genutzt. Perforationen der Magenschleimhaut oder Penetration anderer Organe, meist

des Pankreas, wurden ebenfalls dokumentiert. Von den Läsionen wurde für eine weiterführende mikroskopisch-histologische Untersuchung eine Probe entnommen und asserviert.

2.1.1.1.3 Gastrointestinale Läsionen – Duodenum

Bei der Untersuchung des Duodenums wurde dokumentiert, ob sich Blut im Darmlumen befand. Dies geschah unabhängig von der Lokalisation der Blutungsquelle. Auch hier wurde eine diffuse Schleimhautblutung als Läsion dokumentiert. Des Weiteren wurde bei einzeln abgrenzbaren Erosionen die genaue Anzahl sowie der Durchmesser der größten Erosion in *mm* dokumentiert. Das gleiche galt für Ulzerationen der Duodenalschleimhaut, auch hier wurden die genaue Anzahl und die Art der Ulzeration(en) dokumentiert. Zu der näheren Beschreibung der Art der fünf größten Ulzerationen gehörte neben dem Durchmesser in *mm* und der Dokumentation von sogenannten „kissing ulcers“ auch, abweichend von der üblichen rechtsmedizinischen Praxis, eine Beschreibung in Anlehnung an die Klassifikation nach Forrest. Perforationen des Duodenums oder Penetration anderer Organe, meist des Pankreas, wurden ebenfalls dokumentiert. Von Läsionen wurde für eine weiterführende mikroskopisch-histologische Untersuchung eine Probe entnommen und asserviert.

2.1.1.1.4 Gastrointestinale Läsionen – Jejunum/Ileum

Jejunum und Ileum wurden aufgrund ihres ähnlichen Aufbaus zu einem Untersuchungsbereich zusammengefasst. Auch hier wurde unabhängig von der Lokalisation der Blutungsquelle dokumentiert, ob sich Blut im Darmlumen befand. Eine diffuse Schleimhautblutung galt als Läsion, des Weiteren wurde bei einzeln abgrenzbaren Erosionen die genaue Anzahl sowie der Durchmesser der größten Erosion in *mm* dokumentiert. Gab es makroskopisch sichtbare Anzeichen für das mögliche Vorliegen einer entzündlichen Darmkrankheit, wurde dies ebenfalls dokumentiert.

2.1.1.1.5 Gastrointestinale Läsionen – Kolon/Rektum

Kolon und Rektum wurden gleichfalls aufgrund ihres ähnlichen Aufbaus zu einem Untersuchungsbereich zusammengefasst. Unabhängig von der Lokalisation der Blutungsquelle wurde dokumentiert, ob sich Blut im Darmlumen befand. Auch eine diffuse Schleimhautblutung wurde als Läsion dokumentiert. Des Weiteren wurde bei

einzelnen abgrenzbaren Erosionen die genaue Anzahl sowie der Durchmesser der größten Erosion in *mm* dokumentiert. Gab es makroskopisch sichtbare Anzeichen für das mögliche Vorliegen einer entzündlichen Darmkrankheit, wurde dies ebenfalls dokumentiert, genauso wie das Vorhandensein von Divertikelblutungen.

2.1.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium war, neben einem Alter bei Versterben unter 20 Jahren, das Vorliegen von späten Leichenveränderungen, wie z.B. flächenhafte Grünfäulnis. Die Fäulnisveränderungen hätten die Erhebung und Auswertung der zu analysierenden Befunde erschwert oder unmöglich gemacht.

2.1.2 Kontrollstichprobe

2.1.2.1 Einschlusskriterien

Als Kontrollen kamen alle diejenigen Verstorbenen infrage, die im Erfassungszeitraum obduziert wurden und die keine einzige gastrointestinale Läsion (siehe oben) und keine Fäulnisveränderungen aufwiesen. Durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin waren bereits vor Beginn der Studie Alters-Strata vorgegeben worden. Um diese zwischen Fällen und Kontrollen auszugleichen, wurde jeweils die in zeitlicher Reihenfolge am Nächsten liegende nächste im Institut für Rechtsmedizin seziierte Leiche gewählt, die den Anforderungen an Geschlecht und Alter entsprach. So wurde versucht, möglichst zeitnah einen Ausgleich der Alters- und Geschlechtsverteilung zu erreichen, ohne einen Bias bei der Auswahl der Kontrollen zu verursachen.

Bei den Kontrollen wurde eine Blutprobe aus der Vena femoralis entnommen und folgende Daten dokumentiert: Alter in *Jahren*, Geschlecht, Größe in *cm*, Gewicht in *kg* und Todesursache. Zusätzlich wurde bei einigen zufällig ausgewählten Leichen eine Gewebeprobe aus dem gesunden Gastrointestinaltrakt entnommen.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

Neben dem Vorliegen einer gastrointestinalen Läsion (dann Einschluss in die Fallstichprobe) galt auch hier eine fortgeschrittene Fäulnisveränderung der Leiche als Ausschlusskriterium. Die Fäulnisveränderungen hätten möglicherweise den sicheren

Ausschluss einer gastrointestinalen Läsion sowie die Erhebung und Auswertung der zu analysierenden Befunde erschwert oder unmöglich gemacht.

2.2 Chemisch-toxikologische Untersuchung

In der Abteilung für Forensische Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin erfolgte die Untersuchung der im Sektionssaal gewonnenen Blutproben.

Dafür wurde das Blut sachgemäß durch einen Schnitt an der Innenseite des Oberschenkels zur Eröffnung der Vena femoralis und Herauspressen in ein Untersuchungsröhrchen gewonnen.

Untersucht wurden die so gewonnenen Blutproben auf die im Folgenden aufgeführten Medikamente:

Aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika wurde auf Acemetacin, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Indometacin, Lonacolac, Phenylbutazon, Mofebutazon, Nabumeton, Tiaprofensäure, Lornoxicam, Piroxicam und Meloxicam qualitativ und quantitativ getestet. Ebenfalls wurde auf die Acetylsalicylsäure-Metabolite Salicylsäure und Salicylamid qualitativ und quantitativ getestet, aufgrund der schnellen Hydrolyse im Plasma ($t_{1/2} = 10 - 15 \text{ min}$) entfiel ein Test auf Acetylsalicylsäure selbst [78].

Ebenfalls aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika wurde auf die selektiven COX-2-Hemmer Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib und Valdecoxib qualitativ und quantitativ getestet.

Aus der Gruppe der Kortikosteroide wurde auf die Wirkstoffe Betamethason, Prednisolon und Prednison qualitativ und quantitativ getestet.

Aus der Gruppe der Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) wurde auf die Wirkstoffe Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und Citalopram qualitativ und quantitativ getestet.

Aus der Gruppe der Gerinnungshemmer wurde auf die Wirkstoffe Phenprocoumon, Ticlopidin, Tirofiban, Clopidogrel, Piracetam und Trapidil qualitativ und quantitativ getestet. Salicylsäure und Salicylamid als Metabolite der Acetylsalicylsäure wurden der Gruppe der NSAR zugeordnet.

Aus der Gruppe der Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) wurde auf die Wirkstoffe Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol und Esomeprazol qualitativ und quantitativ getestet.

Besonderes Augenmerk soll auch den verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten bestimmter Medikamente und/oder Alkohol gewidmet werden. Dies gilt besonders für folgende Kombinationen: NSAR/PPI, NSAR/PPI/SSRI, SSRI/PPI und SSRI/Alkohol.

Die Blutuntersuchung erfolgte mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatografie (im Weiteren als HPLC bezeichnet). Die HPLC ist ein chromatografisches Verfahren, mit dem man nicht nur Substanzen trennt, sondern diese auch über Standards identifizieren und quantifizieren kann. Im Unterschied zur Gaschromatographie, die eine sehr gute Trennmethode für verdampfbare Stoffe ist, können mittels HPLC auch nicht flüchtige Substanzen analysiert werden.

Die Aufarbeitung der Proben erfolgte mittels der in den „UV Spectra of Toxic Compounds“ [79] festgelegten Standards für Flüssig-Flüssig Extraktionen. Zur Analyse wurden folgende Geräte verwendet: Shimadzu HPLC mit LC-6A Pumpe, Autosampler SIL-9A, Photodiode Array Detector SPD-M10Avp, ein IBM PC mit CLASS-VP 5.032 Software und eine HPLC-Trennsäule Lichrospher RP8ec, 5µm, 250 x 4,0mm von Merck/Darmstadt. Aus der gemessenen Retentionszeit und den gemessenen UV-Spektren ließen sich mit Hilfe der Software CLASS VP 5.032 und der UV-Spektren Bibliothek der Abteilung Forensische Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin die im Blut enthaltenen Medikamente bzw. ihre Metaboliten quantitativ und qualitativ nachweisen. Die Referenzwerte für die einzelnen Medikamente wurden, basierend auf der Analyse früherer Messungen und dem Vergleich mit Literaturdaten, ebenfalls von der Abteilung für Forensische Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Verfügung gestellt.

2.3 Blutalkohol-Bestimmung

Die Blutalkohol-Bestimmung erfolgte ebenfalls im Labor der Abteilung für Forensische Toxikologie. Dabei erfolgten Aufarbeitung und Auswertung der sachgemäß gewonnenen Blutproben aus der Vena femoralis gemäß den „Richtlinien für die Blutalkoholbestimmung für Forensische Zwecke“ der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Verkehrsmedizin und der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. Den Richtlinien entsprechend wurde der Alkoholgehalt mit zwei verschiedenen Methoden gemessen. Zum einen per Alkoholdehydrogenase-Enzymreaktion und zum anderen per Headspace-Gaschromatographie (GC). Bei der Headspace-GC-Analyse handelt es sich um ein Verfahren der instrumentellen Analytik, mit dem geringe Konzentrationen leichtflüchtiger Stoffe (zum Beispiel Alkohol) in flüssigen oder festen Proben bzw. inhomogenen Proben wie Blut nachgewiesen werden können. Da dies gegenüber der Alkoholdehydrogenase-Enzymreaktion das weniger störanfällige Messverfahren darstellt, wurde bei der Auswertung für diese Arbeit nur das Headspace-GC-Verfahren bewertet.

2.4 Histopathologische Untersuchung

Von allen gefundenen GI-Läsionen wurden während der Obduktion durch die jeweiligen Obduzenten fachgerecht Gewebeproben entnommen, um sie histopathologisch auf eine *Helicobacter pylori*-Besiedlung oder ein möglicherweise zugrundeliegendes malignes Geschehen zu untersuchen. Diese Gewebeproben wurden in 10%igem gepuffertem Formalin für mindestens 48 Stunden fixiert. Zur Einbettung wurde das Gewebe in ca. 2 mm dicke Scheiben geschnitten, in einer aufsteigenden Ethanolreihe (60-100%) entwässert, in Xylol vom Alkohol befreit, mit durch Wärme verflüssigtem Paraffin durchtränkt und anschließend in einer Gießform in einen Paraffinwachsblock eingegossen. Mit einem Mikrotom wurden Gewebeschnitte (Dicke ca. 3 µm) angefertigt. Diese wurden auf einen beschichteten Glasobjektträger aufgezogen. Um Standardfärbungen durchzuführen, wurden die angefertigten Schnitte in Xylol wieder entparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert und anschließend gefärbt. Als Färbungen wurden die konventionelle HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin), die PAS-Färbung (Perjodsäure-Schiff-Reaktion) sowie die Giemsa-Färbung (speziell für

Helicobacter pylori) durchgeführt. Die gefärbten Schnittpräparate wurden anschließend in ein durchsichtiges Medium eingebettet, eingedeckt und fachärztlich begutachtet.

2.5 Statistische Analyse

Um eine Power von 80% und ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ zu erreichen, wurde vor Studienbeginn ein Stichprobenumfang von 200 Fälle und 200 Kontrollen festgelegt. Die Fallzahlplanung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Bei einem erwarteten Anteil von 20 % an NSAR-positiv getesteten Fällen und 9,5 % NSAR-positiv getesteten Kontrollen ergibt sich beispielsweise eine Odds Ratio für gastrointestinale Läsionen bei NSAR-Einnahme von 2,38. Diese Werte entsprechen den in der aktuellen Literatur beschriebenen Werten [31, 33, 37, 42]. Tabelle 3 enthält dazu eine Übersicht.

**Tabelle 3: Übersicht über Differenzen in der Frequenz für eine Seite: 24
Power von 80% bei zweiseitiger Prüfung zum Niveau 0.05**

Fälle, davon NSAR positiv-getestet	50,0%	40,0%	30,0%	20,0%	10,0%	*8,0%	*5,0%
Kontrollen, davon NSAR positiv-getestet	35,6%	26,1%	17,5%	9,5%	2,6%	1,7%	0,4%

**Fishers Exact-Test, alle anderen Chi-Quadrat-Test*

Für die Datenerfassung wurden standardisierte Papierfragebögen von den Obduzenten im Rahmen der rechtsmedizinischen Obduktion ausgefüllt. Diese wurden anschließend in einer Microsoft Access 2000 Datenbank erfasst und mit dem Programm SPSS für Windows, Version 18.0, statistisch ausgewertet. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Im Zeitraum der Untersuchung wurde wöchentlich die Verteilung der Fälle auf die jeweiligen Alters-Strata kontrolliert und die Auswahl der Kontrollen daran angepasst.

In Übereinstimmung mit dem Studiendesign wurde, soweit nicht anders angegeben, der Chi²-Test nach Pearson angewendet. Es handelte sich um ein 2 x 2 Design mit der Gruppenzugehörigkeit (Fall vs. Kontrolle) als abhängige Variablen und den potentiellen Prädiktoren (Alter, Geschlecht, weitere Ko-Faktoren) als unabhängigen Variablen. Als signifikant wurden P-Werte < 0.05 (zweiseitiger T-Test) angenommen. Es erfolgte keine Bonferroni Korrektur für multiples Testen.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 15. Juli 2008 bis 15. Juni 2010 wurde die geplante Zahl von 200 Fällen / 200 Kontrollen knapp erreicht. Insgesamt wurden 194 Fälle und 190 Kontrollen erfasst und analysiert. Zusätzlich wiesen 82 Verstorbene Anzeichen für GI-Blutungen auf, waren aber bereits zu sehr fäulnisverändert, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum am Institut für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin 3864 Obduktionen durchgeführt. Die Rohdaten der ausgefüllten und in eine Datenbank übertragenen Erfassungsbögen wurden mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin in enger Zusammenarbeit statistisch aufbereitet. Diese Dissertation stellt aufgrund des Umfangs der statistischen Analyse einen Auszug der wichtigsten Ergebnisse dar.

3.1 Ergebnisse – Demographie/Anthropometrie

Tabelle 4: Übersicht demographische/anthropometrische Ergebnisse

		Alter in Jahren bei Todeseintritt	Größe in <i>cm</i>	Gewicht in <i>kg</i>
männlich (N 226)	MW	56,44	174,29	79,56
	Md	55,00	175,00	77,00
	SD	14,27	7,33	19,95
	Min.	20	152	46
	Max.	96	193	175
weiblich (N 158)	MW	70,15	159,54	65,70
	Md	73,00	160,00	61,50
	SD	15,57	7,18	24,29
	Min.	25	140	34
	Max.	100	176	200
gesamt (N 384)	MW	62,08	168,22	73,86
	Md	60,00	169,00	72,00
	SD	16,27	10,27	22,86
	Min.	20	140	34
	Max.	100	193	200

Tabelle 5: Verteilung der Altersgruppen und Geschlecht

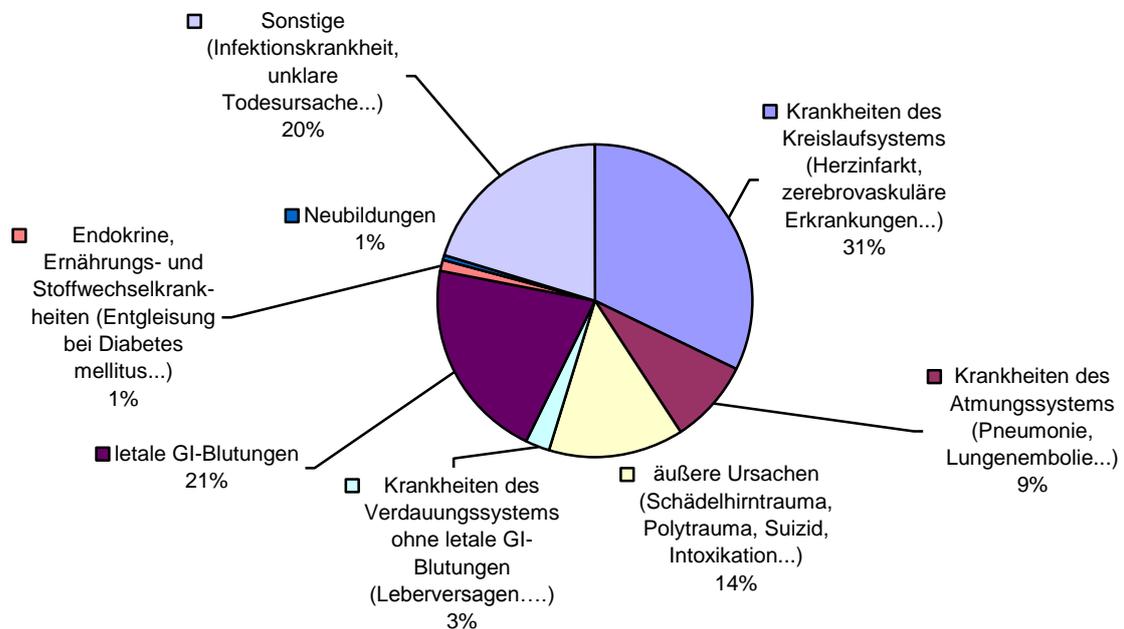
	N, gesamt 384
≤ 60 Jahre	193 (50,3%)
> 60 Jahre	191 (49,7%)
männlich	226 (58,9%)
weiblich	158 (41,1%)

Insgesamt waren 58,9% der Studienpopulation Männer, diese waren im Durchschnitt jünger (55 vs. 73 Jahren), größer (175 vs. 160 cm) und schwerer (77 vs. 61,5 kg) als die weibliche Studienpopulation (siehe Tabelle 4 und 5).

Aufgrund des Studiendesigns waren die Fälle und die Kontrollen in der Alters- und Geschlechtsverteilung wie geplant ausgeglichen.

Von den 194 Fällen verstarben 80 (41%) aufgrund ihrer GI-Läsion (siehe unten), weitere Todesursachen waren u.a. endogene Ursachen wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder exogene Ursachen wie Polytrauma. Eine Übersicht über die Verteilung der Todesursachen bietet Abbildung 1.

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Todesursachen bezogen auf alle 384 analysierten Datensätze, Kategorien basierend auf der Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2009 [80]



3.2 Ergebnisse – gastrointestinale Läsionen

Gemäß des Studiendesigns zeigten rund 50% (N = 194) der in die Studie eingeschlossenen Verstorbenen GI-Läsionen, eine Übersicht über die Verteilung auf Altersgruppe und Geschlecht gibt Tabelle 6. Die 190 eingeschlossenen Kontrollen waren entsprechend des Studienentwurfs ohne GI-Läsionen.

Tabelle 6: Gastrointestinale Läsion nach Altersgruppe und Geschlecht

	N Fälle, gesamt 194
≤ 60 Jahre	97 (50,0%)
> 60 Jahre	97 (50,0%)
männlich	115 (59,3%)
weiblich	79 (40,7%)

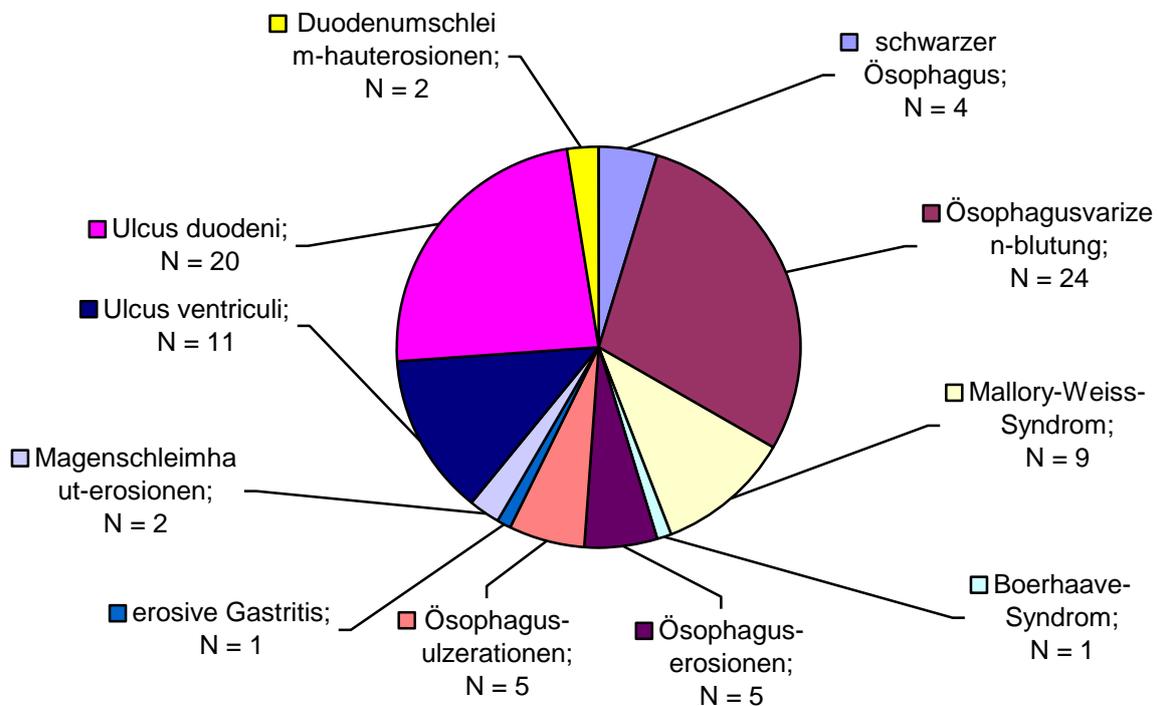
Die Körpergröße war durchschnittlich in beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gleich, aber Personen ohne GI-Läsionen waren im Mittel ca. 5,1 kg schwerer als Personen mit GI-Läsionen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Gastrointestinale Läsion nach Körpergröße/Körpergewicht

Gastrointestinale Läsion		Körpergröße in <i>cm</i>	Körpergewicht in <i>kg</i>
nein (N 190)	MW	168,17	76,45
	SD	11,15	22,08
ja (N 194)	MW	168,27	71,31
	SD	9,36	23,37
gesamt (N 384)	MW	168,22	73,86
	N	384	384
	SD	10,27	22,86

Die insgesamt 80 letalen GI-Läsionen von 194 Fällen waren folgendermaßen verteilt:

Abbildung 2: Verteilung der letalen GI-Läsionen; insgesamt 80 Fälle letaler GI-Läsionen, mehr als eine Blutungsquelle konnte als todesursächlich benannt werden



Die Verteilung der gastrointestinalen Läsionen auf die verschiedenen Abschnitte des GI-Traktes gestaltete sich folgendermaßen:

Tabelle 8: Gesamtzahl obere, mittlere und untere GI-Läsionen (Mehrfachnennungen pro Fall möglich)

Lokalisation	N gesamt 281 Läsionen bei 194 Fällen
obere GI-Läsionen	268
mittlere GI-Läsionen	7
untere GI-Läsionen	6

3.2.1 Ösophagus

Die folgenden Tabellen beschreiben die Qualität und Quantität der erfassten Läsionen des Ösophagus, sowie deren Verteilung auf Altersgruppe und Geschlecht.

Tabelle 9: Übersicht Anzahl der Läsionen im Ösophagus

Art der Ösophagus-Läsion	N 94 von 194 Fällen	Anteil an oberen GI-Läsionen (N 268) in Prozent	N letal (%)
diffuse Schleimhautblutung („black oesophagus“)	16	6%	4 (25%)
Varizenblutung	32	12%	24 (75%)
Mallory-Weiss-Syndrom	11	4%	9 (82%)
Boerhaave Syndrom	2	1%	1 (50%)
Erosionen	27	10%	5 (19%)
Ulzeration	6	2%	5 (83%)

Tabelle 10: Diffuse Schleimhautblutung („black oesophagus“) nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	„black oesophagus“, N 16 (8%)
≤ 60 Jahre, N 97	11 (11%)
> 60 Jahre, N 97	5 (5%)
männlich, N 115	11 (10%)
weiblich, N 79	5 (6%)

Tabelle 11: Varizenblutung nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Varizenblutung, N 32 (16%)
≤ 60 Jahre, N 97	24 (25%)
> 60 Jahre, N 97	8 (8%)
männlich, N 115	23 (20%)
weiblich, N 79	9 (11%)

Abbildung 3: Beispiel für eine Varizenblutung (weiblich, 70 Jahre)

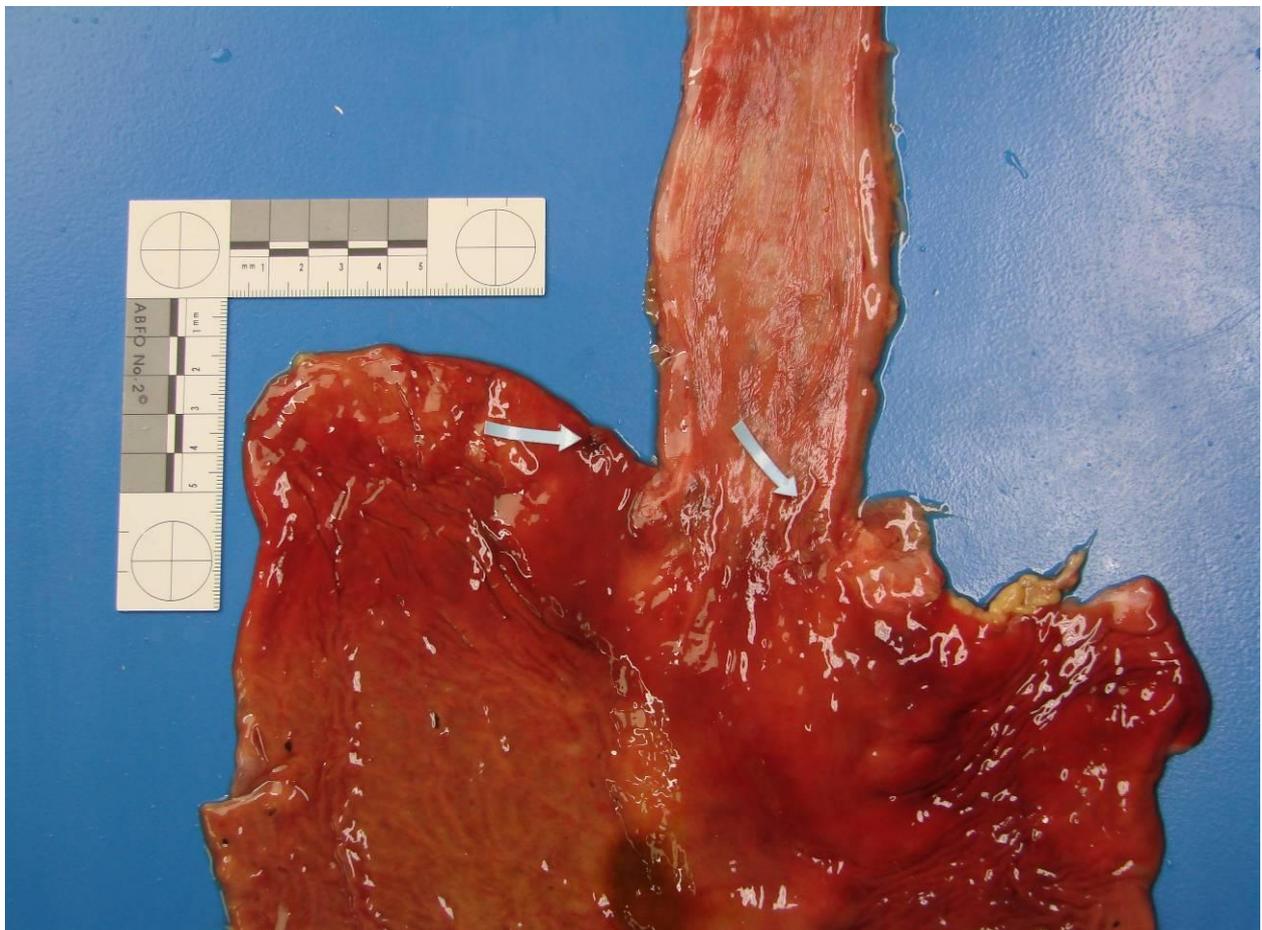


Tabelle 12: Mallory-Weiss-Syndrom nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Mallory-Weiss-Syndrom, N 11 (6%)
≤ 60 Jahre, N 97	10 (10%)
> 60 Jahre, N 97	1 (1%)
männlich, N 115	8 (7%)
weiblich, N 79	3 (4%)

Tabelle 13: Boerhaave-Syndrom nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Boerhaave-Syndrom, N 2 (1%)
≤ 60 Jahre, N 97	1 (1%)
> 60 Jahre, N 97	1 (1%)
männlich, N 115	2 (2%)
weiblich, N 79	0 (0%)

Tabelle 14: Ösophagusschleimhauterosionen nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Ösophagusschleimhauterosionen, N 27 (14%)	N max. Erosionen
≤ 60 Jahre, N 97	15 (16%)	20
> 60 Jahre, N 97	12 (12%)	25
männlich, N 115	18 (16%)	25
weiblich, N 79	9 (11%)	20

Tabelle 15: Ösophagusschleimhauterosionen, longitudinal konfluierend nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Ösophagusschleimhauterosionen, longitudinal konfluierend, N 7 (4%)
≤ 60 Jahre, N 97	3 (3%)
> 60 Jahre, N 97	4 (4%)
männlich, N 115	5 (4%)
weiblich, N 79	2 (3%)

Tabelle 16: Ösophagusschleimhauterosionen, zirkulär konfluierend nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Ösophagusschleimhauterosionen, zirkulär konfluierend, N 4 (2%)
≤ 60 Jahre, N 97	1 (1%)
> 60 Jahre, N 97	3 (3%)
männlich, N 115	0 (0%)
weiblich, N 79	4 (5%)

Tabelle 17: Ösophagusschleimhautulzerationen Anzahl nach Geschlecht und Altersgruppe

Fälle, gesamt N 194	Ösophagusschleimhautulzerationen, N 6 (3%)
≤ 60 Jahre, N 97	3 (3%)
> 60 Jahre, N 97	3 (3%)
männlich, N 115	3 (3%)
weiblich, N 79	3 (4%)

Die Ösophagusschleimhautulzerationen wiesen Durchmesser von 2 bis 20 mm auf, 5 davon wurden von den Obduzenten als zum Todeszeitpunkt akut blutend klassifiziert und waren todesursächlich.

3.2.2 Magen

Die folgenden Tabellen beschreiben die Qualität und Quantität der erfassten Läsionen des Magens, sowie deren Verteilung auf Altersgruppe und Geschlecht.

Tabelle 18: Übersicht Anzahl der Läsionen im Magen

Art der Magenschleimhaut-Läsion	N 123 von 194 Fällen	Anteil an oberen GI-Läsionen (N 268) in Prozent	N letal (%)
Diffuse Schleimhautblutung	42	16%	0 (0 %)
Erosive Gastritis	31	12%	1 (3%)
davon „Wischnewski-Flecken“	8	3%	
Erosionen	16	6%	2 (13%)
Ulzeration	26	10%	11 (42%)

Tabelle 19: Diffuse Schleimhautblutung/Magen nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	diffuse Schleimhautblutung/Magen, N 42 (22%)
≤ 60 Jahre, N 97	21 (22%)
> 60 Jahre, N 97	21 (22%)
männlich, N 115	28 (24%)
weiblich, N 79	14 (18%)

Tabelle 20: Erosive Gastritis nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	erosive Gastritis, N 31 (16%)
≤ 60 Jahre, N 97	13 (13%)
> 60 Jahre, N 97	18 (19%)
männlich, N 115	18 (16%)
weiblich, N 79	13 (17%)

Abbildung 4: Beispiel für eine erosive Gastritis, (weiblich, 89 Jahre)



Tabelle 21: Erosionen/Magen nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Erosionen/Magen, N 16 (8%)
≤ 60 Jahre, N 97	10 (10%)
> 60 Jahre, N 97	6 (6%)
männlich, N 115	8 (7%)
weiblich, N 79	8 (10%)

Bei den 16 Fällen variierte die Anzahl der Erosionen pro Fall zwischen 1 und 30 Erosionen, der Durchmesser der jeweils größten Läsion variierte zwischen 2 und 20 mm mit einem Median von 3 mm (Standardabweichung ± 4,43).

Abbildung 5: Beispiel für ein Ulcus ventriculi (im Sinne eines Ulcus Dieulafoy), (weiblich, 81 Jahre)



Tabelle 22: Ulcus ventriculi nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Ulcus ventriculi, N 26 (13%)	N max. Ulzera
≤ 60 Jahre, N 97	8 (8%)	3
> 60 Jahre, N 97	18 (19%)	20
männlich, N 115	12 (10%)	3
weiblich, N 79	14 (18 %)	20

Tabelle 23: Durchmesser in mm des jeweils größten Ulcus ventriculi/Fall

N Fälle	MW Durchmesser	Md	SD	Min. Durchmesser	Max. Durchmesser
26	19,04	17,50	14,39	3	60

Für 23 der 26 Fälle mit Ulcus ventriculi wurde der Johnson Typ dokumentiert (siehe Tabelle 24). 3 Fälle ließen sich nicht eindeutig nach der Johnson-Klassifizierung einer Lokalisation zu ordnen.

Tabelle 24: Klassifizierung der Ulcera ventriculi nach Johnson

	N (gesamt 23)	in Prozent (bezogen auf alle Ulcera ventriculi)
Johnson Typ I	4	15%
Johnson Typ II	3	12%
Johnson Typ III	16	62%

Für 21 der 26 Fälle mit Ulcus ventriculi wurde die Klassifizierung in Anlehnung an Forrest dokumentiert (siehe Tabelle 25). In 5 Fällen ließ sich die Ulzeration nicht eindeutig nach der Forrest-Klassifizierung einordnen.

Tabelle 25: Klassifizierung der Ulcera ventriculi nach Forrest

	N (gesamt 21)	in Prozent (bezogen auf alle Ulcera ventriculi)
Forrest Typ Ia	1	4%
Forrest Typ Ib	1	4%
Forrest Typ IIa	2	8%
Forrest Typ IIb	1	4%
Forrest Typ IIc	10	39%
Forrest Typ III	6	23%

Bei 5 der 26 Fälle mit Ulcus ventriculi kam es zu einer Perforation der Magenwand, bei 3 Fällen penetrierte das Ulcus das Pankreas. Alle Perforationen traten bei Fällen in der Altersgruppe > 60 Jahre auf, alle Penetrationen des Pankreas bei Männern.

3.2.3 Duodenum

Die folgenden Tabellen beschreiben die Qualität und Quantität der erfassten Läsionen des Duodenums, sowie deren Verteilung auf Altersgruppe und Geschlecht.

Tabelle 26: Übersicht Anzahl der Läsionen im Duodenum

Art der Duodenumschleimhaut-Läsion	N 55 von 194 Fällen	Anteil an oberen GI-Läsionen (N 268) in Prozent	N letal (%)
diffuse Schleimhautblutung	10	4%	0 (0%)
Erosionen	9	3%	2 (22%)
Ulzeration	40	15%	20 (50%)

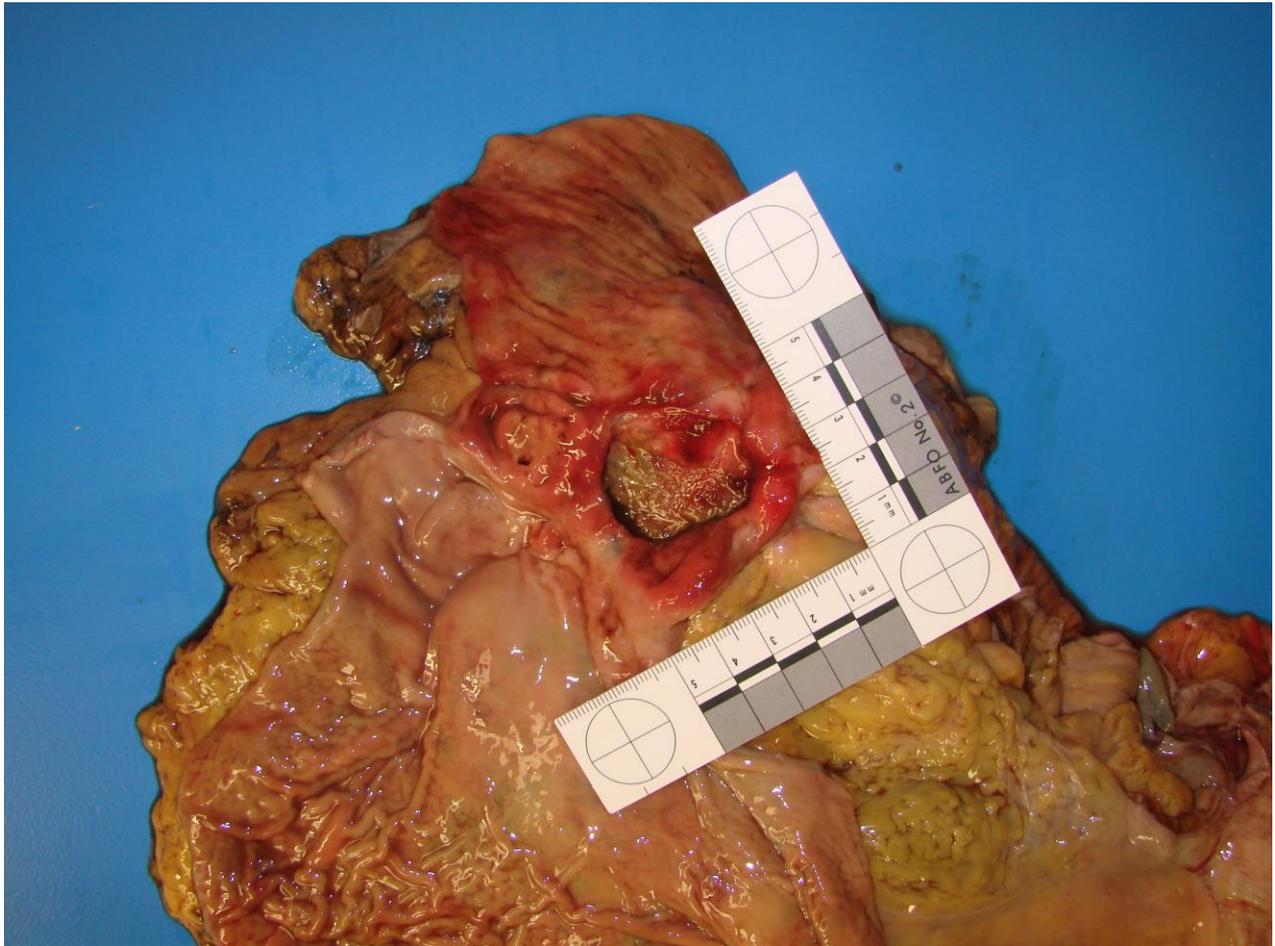
Tabelle 27: Diffuse Schleimhautblutung/Duodenum nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	diffuse Schleimhautblutung/Duodenum, N 10 (5%)
≤ 60 Jahre, N 97	2 (2%)
> 60 Jahre, N 97	8 (8%)
männlich, N 115	5 (4%)
weiblich, N 79	5 (6%)

Tabelle 28: Erosionen/Duodenum nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Erosionen/Duodenum, N 9 (5%)
≤ 60 Jahre, N 97	4 (4%)
> 60 Jahre, N 97	5 (5%)
männlich, N 115	5 (4%)
weiblich, N 79	4 (5%)

Abbildung 6: Beispiel für ein Ulcus duodeni, welches das Pankreas penetrierte, (männlich, 58 Jahre)



Bei den Fällen mit duodenalen Erosionen variierte die Anzahl der Erosionen zwischen 1 bis ≥ 50 (oberes Zähllimit), mit einer durchschnittlichen Anzahl von 5 Erosionen (Standardabweichung $\pm 20,24$), wobei die Fälle mit tödlichen GI-Blutungen auch mehr Erosionen aufwiesen als die nicht tödlich verlaufenden Fälle. Der Durchmesser der pro Fall jeweils größten Erosion variierte von 1 bis 20 mm, mit einem Median von 5 mm (Standardabweichung $\pm 5,79$).

Tabelle 29: Ulcus duodeni nach Altersgruppe und Geschlecht

Fälle, gesamt N 194	Ulcus duodeni, N 40 (21%)	N max. Ulzera
≤ 60 Jahre, N 97	11 (11%)	2
> 60 Jahre, N 97	29 (30%)	7
männlich, N 115	17 (15%)	7
weiblich, N 79	23 (29%)	2

Tabelle 30: Durchmesser in mm des jeweils größten Ulcus duodeni/Fall

N Fälle	MW Durchmesser	Md	SD	Min. Durchmesser	Max. Durchmesser
40	18,07	17,50	10,60	3	40

Von den 40 dokumentierten Ulcera duodeni waren 11 (28%) sogenannte „kissing ulcers“.

Abbildung 7: Beispiel für „kissing ulcers“, (männlich, 80 Jahre)



Die Klassifizierung in Anlehnung an Forrest konnte nur bei 35 Fällen mit Ulcus duodeni eindeutig erfolgen (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Klassifizierung der Ulcera duodeni nach Forrest

	N (gesamt 35)	in Prozent (bezogen auf alle Ulcera duodeni)
Forrest Typ Ia	1	3%
Forrest Typ Ib	4	10%
Forrest Typ IIa	5	13%
Forrest Typ IIb	3	8%
Forrest Typ IIc	8	20%
Forrest Typ III	14	35%

In 11 Fällen perforierte das Ulkus die Wand des Duodenum, bei 3 Fällen kam es zu einer Penetration des Ulkus in das Pankreas.

3.2.4 Jejunum/Ileum

Tabelle 32: Übersicht Anzahl der Läsionen in Jejunum und Ileum

Art der Jejunum/Ileum-Läsion	N 7 von 194 Fällen	Anteil an mittleren GI-Läsionen (N 7) in Prozent	N letal (%)
diffuse Schleimhautblutung	3	43%	0
Erosionen	2	29%	0
CEDs	2	29%	0

Bei beiden Fällen mit Erosionen im Jejunum und Ileum wurden jeweils mindestens 50 Erosionen (oberes Zähllimit) gefunden.

3.2.5 Kolon/Rektum

Tabelle 33: Übersicht Anzahl der Läsionen in Kolon und Rektum

Art der Kolon/Rektum-Läsion	N 6 von 194 Fällen	Anteil an unteren GI-Läsionen (N 6) in Prozent	N letal (%)
diffuse Schleimhautblutung	4	67%	0
Blutung bei Sigmadivertikulitis	1	17%	0
CEDs	1	167%	0

3.3 Ergebnisse – chemisch-toxikologische Untersuchung

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die nachgewiesenen Medikamente bzw. Metabolite, und deren Verteilung auf Altersgruppe und Geschlecht.

Tabelle 34: Kreuztabelle Nachweis wenigstens eines Medikamentes x Altersgruppe

Altersgruppe	wenigstens ein Medikament nachgewiesen		
	nein	ja	gesamt
≤ 60 Jahre	148	45	193
> 60 Jahre	127	64	191
<i>N gesamt</i>	275	109	384

Tabelle 35: Kreuztabelle Nachweis wenigstens eines Medikamentes x Geschlecht

Geschlecht	wenigstens ein Medikament nachgewiesen		
	nein	ja	gesamt
männlich	166	60	226
weiblich	109	49	158
<i>N gesamt</i>	275	109	384

Bei 29 von 384 untersuchten Blutproben (7,6%) der Obduzierten ließen sich NSAR nachweisen, bei 3 Obduzierten wurden jeweils zwei NSAR nachgewiesen.

Tabelle 36: Übersicht der nachgewiesenen NSAR mit Angabe der kleinsten gemessenen und der größten gemessenen Konzentration in $\mu\text{g/ml}$ sowie Median und Standardabweichung

NSAR	N	Min.	Max.	Md	SD	Referenzbereich
Diclofenac	3	0,001	1,95	0,40	$\pm 1,029$	0,5 – 3 $\mu\text{g/ml}$
Ibuprofen	22	0,10	33,45	3,55	$\pm 10,55$	15 – 30 $\mu\text{g/ml}$
Naproxen	2	0,95	25,00	12,98	$\pm 17,01$	20 – 50 $\mu\text{g/ml}$
Ketoprofen	1	4,60	4,60	4,60	---	1 – 6 $\mu\text{g/ml}$
Indometacin	2	0,05	0,76	0,41	$\pm 0,50$	0,3 – 1 $\mu\text{g/ml}$
Piroxicam	1	0,18	0,18	0,18	---	2 – 6 $\mu\text{g/ml}$

Als einziger Cox-2-Inhibitor wurde Etoricoxib mit 0,95 µg/ml bei einer Kontrolle nachgewiesen, basierend auf den Erfahrungswerten der Abteilung für Forensische Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin liegt der Referenzbereich für den therapeutischen Einsatz zwischen 1,4-3,5 µg/ml.

Salizylsäure konnte bei 35 von 384 Obduzierten nachgewiesen werden (9.1% der untersuchten Blutproben), fünfmal konnte zusätzlich der Metabolit Salizylamid nachgewiesen werden.

Tabelle 37: Übersicht der nachgewiesenen Salizylsäure/Salizylamid mit Angabe der kleinsten und der größten gemessenen Konzentration in µg/ml sowie Median und Standardabweichung

	N	Min.	Max.	Md	SD	Referenzbereich
Salizylsäure	35	0,35	610,00	6,13	102,81	20 – 200 µg/ml
Salizylamid	5	1,40	50	8,10	19,72	4 – 40 µg/ml

PPI wurden bei 24 von 384 Obduzierten nachgewiesen (6,3% der untersuchten Blutproben), einmal waren zwei PPI nachweisbar. Für Omeprazol, Lansoprazol und Esomeprazol lagen zum Untersuchungszeitraum noch keine ausreichenden Daten zur Erhebung eines Referenzbereiches vor.

Tabelle 38: Übersicht der nachgewiesenen PPI mit Angabe der kleinsten und der größten gemessenen Konzentration in µg/ml sowie Median und Standardabweichung

PPI	N	Min.	Max.	Md	SD	Referenzbereich
Omeprazol	5	0,001	3,38	0,61	1,35	k. A.
Pantoprazol	15	0,001	0,41	0,14	0,11	bis ca. 4,6 µg/ml
Lansoprazol	4	0,07	0,41	0,21	0,14	k. A.
Esomeprazol	1	0,80	0,80	0,80	---	k. A.

Gerinnungshemmer konnten bei 13 von 384 Obduzierten nachgewiesen werden (3,4 % der untersuchten Blutproben). Sowohl für Phenprocoumon als auch für Clopidogrel

lagen zum Untersuchungszeitraum noch keine ausreichenden Daten zur Erhebung eines Referenzbereiches vor. Salizylate, die auch zur Gerinnungshemmung führen können, wurden aufgrund ihrer Wirkweise gesondert aufgeführt (siehe oben).

Tabelle 39: Übersicht der nachgewiesenen Antikoagulanzen mit Angabe der kleinsten und der größten gemessenen Konzentration in $\mu\text{g/ml}$ sowie Median und Standardabweichung

Antikoagulanz	N	Min.	Max.	Md	SD	Referenzbereich
Phenprocoumon	12	0,30	3,60	1,44	1,12	k. A.
Clopidogrel	1	0,034	0,034	0,034	---	k. A.

Bei 9 von 384 Obduzierten fand sich ein SSRI (2,3 % der untersuchten Blutproben). Citalopram war der einzige nachgewiesene Wirkstoff.

Tabelle 40: Übersicht der nachgewiesenen SSRI mit Angabe der kleinsten und der größten gemessenen Konzentration in $\mu\text{g/ml}$ sowie Median und Standardabweichung

SSRI	N	Min.	Max.	Md	SD	Referenzbereich
Citalopram	9	0,11	1,16	0,49	0,33	0,01 – 0,2 $\mu\text{g/ml}$

Bei 2 von 384 Obduzierten fand sich ein Kortikosteroid (0,5% der untersuchten Blutproben). Prednisolon war der einzige Wirkstoff.

Tabelle 41: Übersicht der nachgewiesenen Kortikosteroide mit Angabe der kleinsten und der größten gemessenen Konzentration in $\mu\text{g/ml}$ sowie Median und Standardabweichung

Kortikoid	N	Min.	Max.	Md	SD	Referenzbereich
Prednisolon	2	1,28	3,16	2,22	1,33	0,5 – 1 $\mu\text{g/ml}$

Bei 3 von 384 Obduzierten wurden NSAR in Kombination mit PPI nachgewiesen, andere Medikamente oder Medikamente/Alkohol-Kombinationen wurden nicht nachgewiesen.

Der Blutalkoholspiegel war bei 68 von 384 Obduzierten erhöht (17% der untersuchten Blutproben). Der Median lag bei 0,5⁰/₀₀, die kleinste gemessene Konzentration betrug 0,04⁰/₀₀, die größte Konzentration 3,4⁰/₀₀ (Standardabweichung ± 1,02).

Tabelle 42: Kreuztabelle erhöhter Blutalkoholspiegel ja/nein x Altersgruppe

Altersgruppe	Blutalkohol positiv		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
≤ 60 Jahre	148	45	193
> 60 Jahre	168	23	191
<i>N gesamt</i>	316	68	384

Tabelle 43: Kreuztabelle erhöhter Blutalkoholspiegel ja/nein x Geschlecht

Geschlecht	Blutalkohol positiv		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
männlich	175	51	226
weiblich	141	17	158
<i>N gesamt</i>	316	68	384

Erhöhte Blutalkoholspiegel wurden häufiger bei Männern (22,6%) als bei Frauen (10,8%) ($X^2 = 8,896$, $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,003$) und häufiger in der Altersgruppe ≤ 60 Jahre (23,3%) als > 60 Jahre (12,0%) ($X^2 = 8,373$, $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,005$) gefunden.

3.4 Ergebnisse – gastrointestinale Läsionen und Medikamente/Alkohol

Gemäß dem Studiendesign wurde in der statistischen Untersuchung auf Korrelationen zwischen der Einnahme der hier untersuchten Medikamente kurze Zeit vor dem Tod und/oder erhöhtem Blutalkoholspiegel und dem Vorliegen von gastrointestinalen Läsionen bei Todeseintritt untersucht.

Tabelle 44: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsion

NSAR Nachweis positiv	gastrointestinale Läsion, alle Lokalisationen		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	179	176	355
ja	11	18	29
<i>N gesamt</i>	190	194	384

Bei 18 NSAR-positiven von 194 Fällen (9,3 %) und 11 NSAR-positiven von 190 Kontrollen (5,8 %) ($X^2 = 1,674$, $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,247$) liegt die Odds Ratio für das Vorliegen einer gastrointestinalen Läsion bei NSAR-Einnahme in unserer Studie bei 1,66 ($p = 0,20$).

Tabelle 45: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen

NSAR Nachweis positiv	gastrointestinale Läsion, tödlich		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	93	72	165
ja	21	8	29
<i>N gesamt</i>	114	80	194

Von den 194 Fällen waren 80 letal, von diesen 80 Fällen waren 8 NSAR positiv (10 %), von den 114 nicht-tödlichen gastrointestinalen Läsionen waren 21 NSAR positiv (18,4 %) ($X^2 = 2,622$; $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,105$).

Tabelle 46: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod x GI-Läsion x Altersgruppe

Altersgruppe	NSAR Nachweis positiv	gastrointestinale Läsion, alle Lokalisationen		
		nein	ja	<i>N gesamt</i>
≤ 60 Jahre	nein	91	91	182
	ja	5	6	11
	<i>N gesamt</i>	96	97	193
> 60 Jahre	nein	88	85	173
	ja	6	12	18
	<i>N gesamt</i>	94	97	191
<i>N gesamt</i>		190	194	384

Von den 97 Fällen ≤ 60-Jähriger waren 6 NSAR positiv (6,1%) und von den 97 Fällen > 60-Jähriger waren 12 NSAR positiv (12,4%). Bei der Analyse der Kontrollgruppe und der Fallgruppe auf NSAR-Einnahme ergaben sich folgende Signifikanzen unter Berücksichtigung der Altersgruppen (siehe Tabelle 46):

≤ 60 Jahre: $X^2 = 0,086$, $df = 1$, asympt. Signifikanz 2-seitig $p = 0,770$;

> 60 Jahre: $X^2 = 2,005$, $df = 1$, asympt. Signifikanz 2-seitig $p = 0,157$.

Tabelle 47: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod x GI-Läsion x Geschlecht

Geschlecht	NSAR Nachweis positiv	gastrointestinale Läsion, alle Lokalisationen		
		nein	ja	<i>N gesamt</i>
männlich	nein	106	106	212
	ja	6	8	14
	<i>N gesamt</i>	112	114	226
weiblich	nein	73	70	143
	ja	5	10	15
	<i>N gesamt</i>	78	80	158
<i>N gesamt</i>		190	194	384

Von den 106 männlichen Fällen waren 8 NSAR positiv (7,5%) und von den 70 weiblichen Fällen waren 10 NSAR positiv (14,3%). Bei der Analyse der Kontrollgruppe

und der Fallgruppe auf NSAR-Einnahme ergaben sich folgende Signifikanzen unter Berücksichtigung des Geschlechts (siehe Tabelle 47):

Männlich: $X^2 = 0,268$, $df = 1$, asympt. Signifikanz 2-seitig $p = 0,605$;

Weiblich: $X^2 = 1,705$, $df = 1$, asympt. Signifikanz 2-seitig $p = 0,192$.

Tabelle 48: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod x tödliche GI-Läsion x Altersgruppe

Altersgruppe	NSAR Nachweis positiv	gastrointestinale Läsion, tödlich		
		nein	ja	<i>N gesamt</i>
≤ 60 Jahre	nein	52	39	91
	ja	4	2	6
	<i>N gesamt</i>	56	41	97
> 60 Jahre	nein	52	33	85
	ja	6	6	12
	<i>N gesamt</i>	58	39	97
<i>N gesamt</i>		114	80	194

Von 41 Fällen tödlicher GI-Läsionen bei unter 60-Jährigen waren 2 NSAR positiv (4,9%), und von 39 Fällen tödlicher GI-Läsionen der über 60-Jährigen waren 6 NSAR positiv (15,4%) ($X^2 = 2,451$, $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,118$).

Tabelle 49: NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein und gastrointestinale Erosionen

NSAR Nachweis positiv	gastrointestinale Erosionen, alle Lokalisationen (N 48 von 194 Fällen)
nein	40 (83,3%)
ja	8 (16,7%)

Tabelle 50: NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod und gastrointestinale Erosion nach Altersgruppe

Altersgruppe	NSAR Nachweis positiv	gastrointestinale Erosion, alle Lokalisationen (N 48 von 194 Fällen)
≤ 60 Jahre (N gesamt 26, 100%)	nein	24 (92,3%)
	ja	2 (7,7%)
> 60 Jahre (N gesamt 22, 100%)	nein	16 (72,7%)
	ja	6 (27,3%)

Tabelle 51: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Ulzerationen

NSAR Nachweis positiv	gastrointestinale Ulzerationen, alle Lokalisationen (N 66 von 194 Fällen)
nein	61 (92,4%)
ja	5 (7,6%)

Tabelle 52: Kreuztabelle Salizylsäure-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsionen

Salizylsäure/Salizylamid	gastrointestinale Läsionen, alle Lokalisationen		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
Nachweis positiv			
nein	172	177	349
ja	18	17	35
<i>N gesamt</i>	190	194	384

Von 194 Fällen waren 17 (8,8%) für Salizylsäure/Salizylamid positiv ($X^2 = 0,059$, $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,869$) (siehe Tabelle 52).

Tabelle 53: Kreuztabelle Salizylsäure-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen

Salizylsäure/Salizylamid	gastrointestinale Läsionen, tödlich		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
Nachweis positiv			
nein	87	72	159
ja	27	8	35
<i>N gesamt</i>	114	80	194

Tabelle 54: Salizylsäure-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Erosionen

Salizylsäure/Salizylamid	gastrointestinale Erosionen, alle Lokalisationen (N 48 von 194 Fällen)
Nachweis positiv	
nein	43 (89,6%)
ja	5 (10,4%)

Tabelle 55: Salizylsäure-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Ulzerationen

Salizylsäure/Salizylamid	gastrointestinale Ulzerationen, alle Lokalisationen (N 66 von 194 Fällen)
Nachweis positiv	
nein	61 (92,4%)
ja	5 (7,6%)

Tabelle 56: Kreuztabelle PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsion

PPI Nachweis positiv	gastrointestinale Läsion, alle Lokalisationen		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	182	178	360
ja	8	16	24
<i>N gesamt</i>	190	194	384

Von 194 Fällen waren 16 (8,2%) für PPI positiv, bei den 190 Kontrollen waren 8 PPI positiv (4,21%) ($X^2 = 2,670$, $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,139$) (siehe Tabelle 56).

Tabelle 57: Kreuztabelle PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen

PPI Nachweis positiv	gastrointestinale Läsionen, tödlich		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	99	71	170
ja	15	9	24
<i>N gesamt</i>	114	80	194

Von den 194 Fällen waren 80 letal, von diesen 80 Fällen waren 9 PPI positiv (11,3 %), von den 114 nicht-tödlichen gastrointestinalen Läsionen waren 15 PPI positiv (13,2 %) ($X^2 = 0,158$; $df = 1$; exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,691$).

Tabelle 58: PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Erosionen

PPI Nachweis positiv	gastrointestinale Erosionen, alle Lokalisationen (N 48 von 194 Fällen)	
	nein	42 (87,5%)
ja	6 (12,5%)	

Tabelle 59: PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Ulzerationen

	gastrointestinale Ulzerationen, alle Lokalisationen (N 66 von 194 Fällen)
PPI Nachweis positiv	
nein	59 (89,4%)
ja	7 (10,6%)

Tabelle 60: Kreuztabelle SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsionen

SSRI Nachweis positiv	gastrointestinale Läsionen, alle Lokalisationen		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	182	193	375
ja	8	1	9
<i>N gesamt</i>	190	194	384

Von 194 Fällen war 1 SSRI positiv ($X^2 = 5,726$, $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,019$) (siehe Tabelle 60).

Tabelle 61: Kreuztabelle SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen

SSRI Nachweis positiv	gastrointestinale Läsionen, tödlich		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	105	80	185
ja	9	0	9
<i>N gesamt</i>	114	80	194

Tabelle 62: SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Erosionen

	gastrointestinale Erosionen, alle Lokalisationen (N 48 von 194 Fällen)
SSRI Nachweis positiv	
nein	48 (100%)
ja	0 (0%)

Tabelle 63: SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Ulzerationen

SSRI Nachweis positiv	gastrointestinale Ulzerationen, alle Lokalisationen (N 66 von 194 Fällen)
	nein
ja	1 (1,5%)

Tabelle 64: Kreuztabelle Gerinnungshemmer-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsionen

Gerinnungshemmer Nachweis positiv	gastrointestinale Läsionen, alle Lokalisationen		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	181	190	371
ja	9	4	13
<i>N gesamt</i>	190	194	384

Von 194 Fällen waren 4 Gerinnungshemmer positiv ($\chi^2 = 2,100$ (df = 1), exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,168$) (siehe Tabelle 64).

Tabelle 65: Kreuztabelle Gerinnungshemmer-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen

Gerinnungshemmer Nachweis positiv	gastrointestinale Läsionen, tödlich		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	102	79	181
ja	12	1	13
<i>N gesamt</i>	114	80	194

Tabelle 66: Kreuztabelle Kombination NSAR/PPI kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsionen

Kombination NSAR/PPI Nachweis positiv	gastrointestinale Läsionen, alle Lokalisationen		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	189	192	<i>381</i>
ja	1	2	<i>3</i>
<i>N gesamt</i>	<i>190</i>	<i>194</i>	<i>384</i>

Nur 3 Proben wiesen eine Medikamentenkombination auf, alle 3 waren eine Kombination aus NSAR/PPI (siehe Tabelle 66).

Tabelle 67: Kreuztabelle erhöhter Blutalkoholspiegel ja/nein x gastrointestinale Läsionen

erhöhter Blutalkoholspiegel	gastrointestinale Läsionen, alle Lokalisationen		
	nein	ja	<i>N gesamt</i>
nein	160	156	<i>316</i>
ja	30	38	<i>68</i>
<i>N gesamt</i>	<i>190</i>	<i>194</i>	<i>384</i>

Von 194 Fällen wiesen 38 einen erhöhten Blutalkoholspiegel auf ($X^2 = 0,950$, $df = 1$, exakte Signifikanz 2-seitig $p = 0,352$) (siehe Tabelle 67).

Tabelle 68: Kreuztabelle erhöhter Blutalkoholspiegel ja/nein x Ösophagusvarizenblutung

erhöhter Blutalkoholspiegel	Ösophagusvarizenblutung (N 32 von 194 Fällen)
	nein
ja	9 (28,1%)

3.5 Ergebnisse – histopathologische Untersuchung

Bei 11 von insgesamt 176 (6%) histopathologisch untersuchten Fällen wurden Bakterien gesehen, bei denen es sich aber nicht um eine Infektion mit *Helicobacter pylori* handelte. Erfahrungsgemäß kommen am ehesten postmortal überwuchernde Clostridien für diesen Bakterienbefall in Frage (siehe Abbildung 8).

Bei 4 von insgesamt 176 (2%) histopathologisch untersuchten Fällen wurde der Verdacht auf eine maligne Veränderung geäußert, bei 2 Präparaten lag ein Leiomyom (benigner Tumor der glatten Muskulatur, siehe auch Abbildung 9) vor, jeweils ein Präparat blieb verdächtig auf ein Malignom des Magens bzw. des Kolons.

Bei 10 von insgesamt 176 (6%) histopathologisch untersuchten Fällen wurde eine Überwucherung der Schleimhaut mit Pilzsporen gesehen (siehe Abbildung 10).

Abbildung 8: Giemsa-Färbung, Nachweis bakterieller Überwucherung der Magenschleimhaut, (männlich, 53 Jahre)

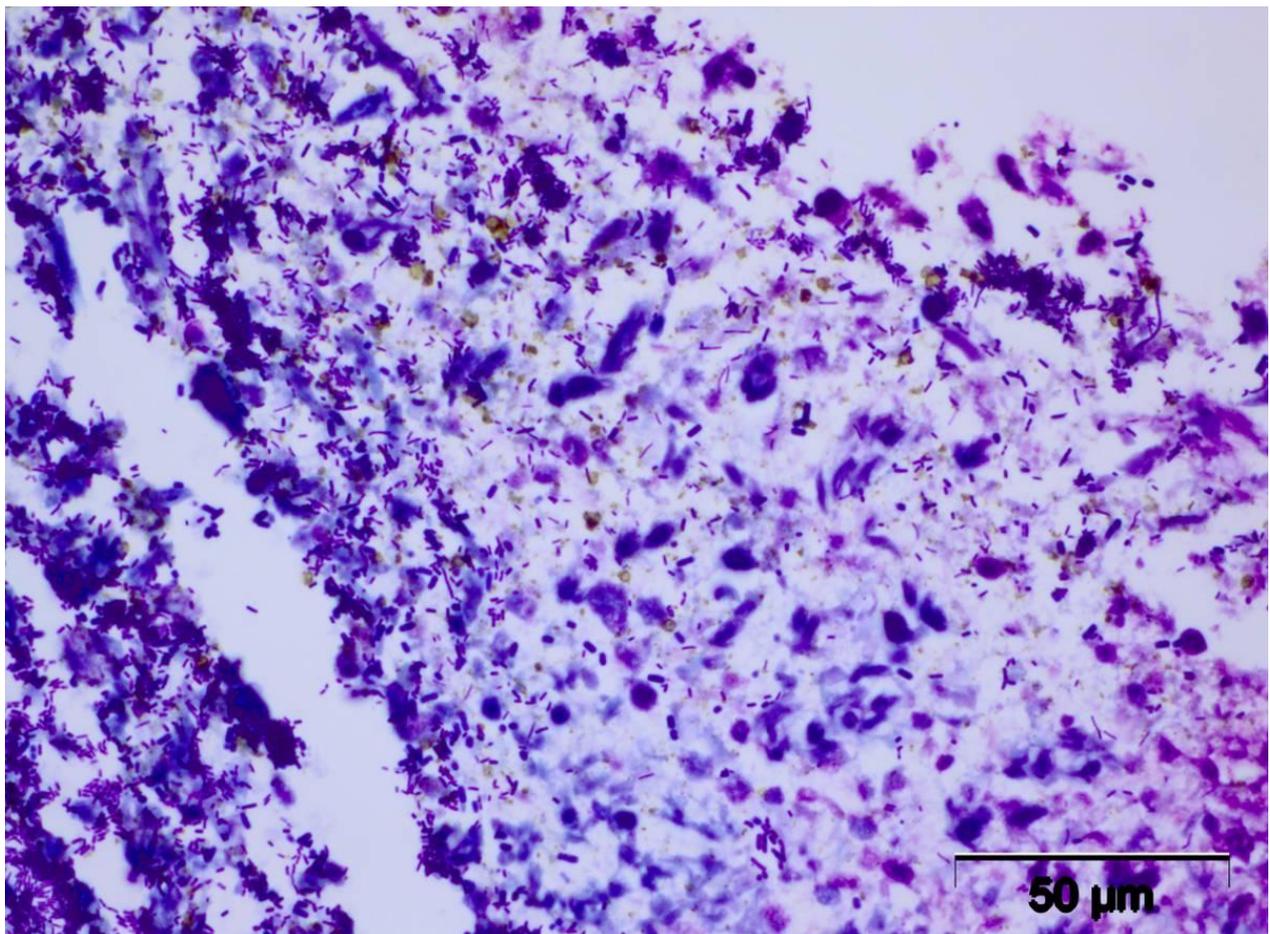


Abbildung 9: HE-Färbung, Nachweis eines Leiomyoms im Magen, (weiblich, 81 Jahre)

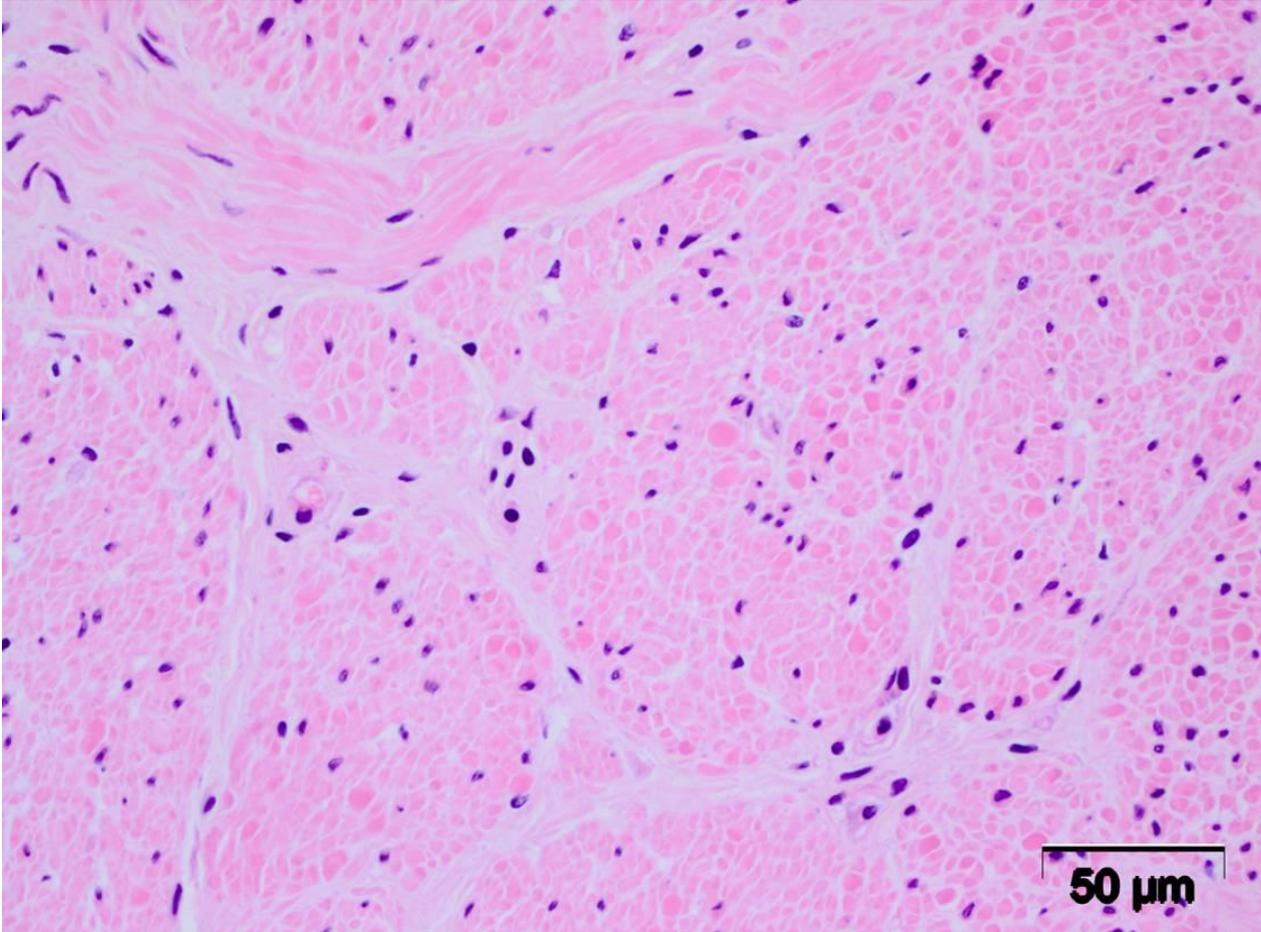
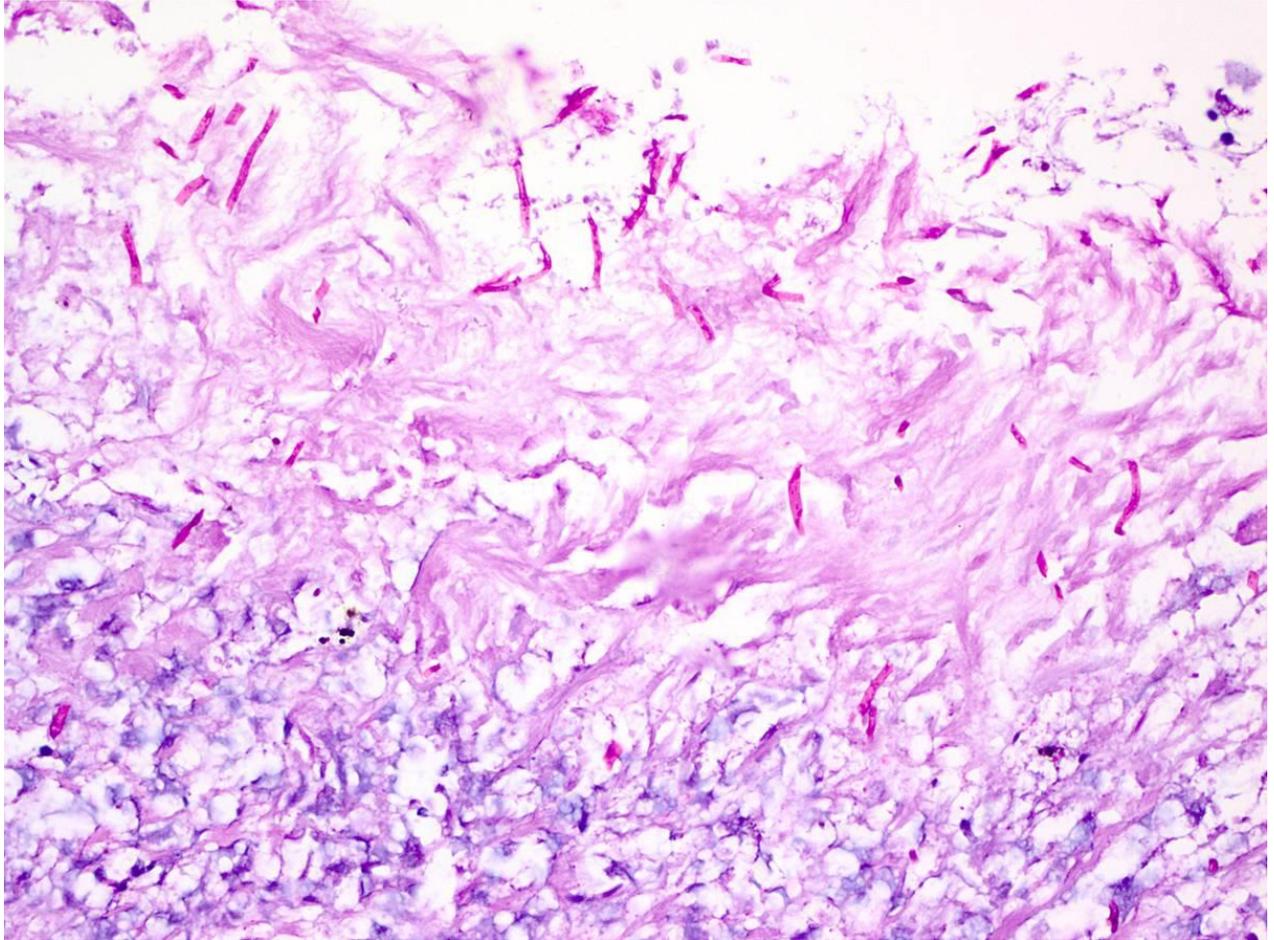


Abbildung 10: PAS-Färbung, Nachweis von Pilzsporen im Sinne einer Candidose des Ösophagus, 40x Vergrößerung (männlich, 74 Jahre)



4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Auswahl der Studienpopulation

Aufgrund des Studiendesigns repräsentiert die Studienpopulation nicht die Gesamtpopulation Berlins oder Deutschlands, sondern nur die in der Berliner Rechtsmedizin obduzierten Verstorbenen. Die Studienpopulation setzt sich zum größten Teil aus nicht-hospitalisierten Verstorbenen zusammen. Einige der Verstorbenen galten als sozial isoliert, als alkohol- oder drogenabhängig oder psychisch erkrankt. Gerade bei dieser sozialen Randgruppe kann davon ausgegangen werden, dass sie sich, sollten sie Medikamente einnehmen, eher selbst mit freiverkäuflichen Schmerzmitteln, zu denen ein großer Teil der untersuchten NSAR zählt, behandelt und auch sonst eher selten einen Arzt aufsucht. Das könnte bedeuten, dass hier mit einem erhöhten Risiko von zu spät oder gar nicht erkannten Nebenwirkungen und Folgen der Nichtbeachtung von Kontraindikationen bei Einnahme von Medikamenten zu rechnen ist.

Die Wahl geeigneter Kontrollfälle gestaltete sich schwieriger als beim Studienentwurf vermutet, da es nicht immer gelang, in einem engen zeitlichen Zusammenhang einen geeigneten Kontrollfall einzuschließen. Dies führte aber letztendlich nicht zu einem Ungleichgewicht.

4.1.2 Erfassung der gastrointestinalen Läsionen

Die Beschreibung gastrointestinaler Läsionen gehört zum Standard der rechtsmedizinischen Obduktion [1]. Für diese Studie wurde zur besseren und einfacheren Klassifizierung und Vergleichbarkeit zusätzlich auf die Klassifikationen nach Johnson und Forrest zurückgegriffen. Da die Klassifikation nach Johnson in der rechtsmedizinischen Praxis unüblich ist, gab es hier in 3 Fällen Anwendungsprobleme, wenn sich die Ulzeration beispielsweise in einer untypischen Lokalisation befand. Die Klassifikation nach Forrest beruht auf endoskopisch, d.h. am lebenden Patienten *in vivo*, erhobenen Befunden. Hier gab es eine gewisse Interpretationsfreiheit bezüglich der Einordnung einer Blutung, zum Beispiel bei der Einteilung in Forrest Ia (aktive Blutung/spritzende arterielle Blutung) oder Forrest IIa (stattgefundene, intermittierende Blutung/Gefäßstumpf sichtbar). Beides würde eine tödliche (und damit zum

Befundungszeitraum nicht mehr aktive arterielle Blutung) beschreiben, so dass lediglich eine Anlehnung an die eigentliche Klassifikation möglich war. Die Entscheidung lag bei dem jeweiligen Obduzenten, könnte aber die Aussagekraft der Übersicht über das Vorkommen bestimmter Forrest-Typen beeinträchtigen, so dass hier die Vergleichsmöglichkeiten mit klinischen Studien eingeschränkt sind.

4.1.3 Chemisch-toxikologische Analyse

Obwohl die Probengewinnung von Blutproben aus der Vena femoralis und die anschließende chemisch-toxikologische Analyse mittels HPLC standardisiert und zuverlässig ist [79, 81], liegt hier die Haupteinschränkung der Aussagekraft dieser Studie. Natürlich gibt es in der entsprechenden Fachliteratur Aussagen zur Halbwertszeit der untersuchten Medikamente. Da in diesem Setting aber weder die Ausgangskonzentration noch der Einnahmezeitpunkt der Medikamente bekannt waren, können keine Angaben zu zeitlichen Zusammenhängen gemacht oder diesbezüglich Zusammenhänge analysiert werden. So bleibt auch eine Dunkelziffer hinsichtlich einer länger zurückliegenden Medikamenten-Einnahme, die zum Untersuchungszeitpunkt nicht mehr nachweisbar war, nicht zu unterschätzen. Desweiteren konnte nur auf Medikamente bzw. deren Metabolite untersucht werden, für die im Erfassungszeitraum bereits Standards zur Identifizierung und Quantifizierung in der UV-Spektren Bibliothek der Abteilung Forensische Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorlagen [79].

4.1.4 Histopathologische Analyse

Trotz sorgfältiger und sachgemäßer Aufbereitung der Gewebeproben konnte nur bei 11 Gewebeproben überhaupt eine bakterielle Besiedlung nachgewiesen werden, und bei dieser handelte es sich nicht um eine Infektion mit *Helicobacter pylori*. Dies deckt sich mit der Tatsache, dass es faktisch keine Angaben zum Nachweis von *Helicobacter pylori* post mortem gibt. Folglich konnten wir im Rahmen dieser Studie keine Aussagen zum Vorliegen einer Infektion mit *Helicobacter pylori* treffen. Da diese auch ursächlich für gastrointestinale Läsionen sind, ist hier die Dunkelziffer an möglicherweise fälschlich mit NSAR-assoziierten Läsionen nicht abzuschätzen. Da in der Regel *Helicobacter pylori* assoziierte Läsionen aber nicht tödlich verlaufen [26, 27], sollte dieser Teil der Untersuchung, der zur Fragestellung der Studie gehört, nicht beeinträchtigt sein.

4.1.5 Statistische Analyse

Gemäß dem Studiendesign ist der Charakter dieser Studie überwiegend deskriptiv. Insgesamt waren die tatsächlich ermittelten Prävalenzen für GI-Läsionen und für NSAR-Einnahme geringer, als in der Planung der Studie angenommen, so dass sich hier auch Einschränkungen bezüglich der Berechenbarkeit statistischer Signifikanzen ergaben.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Studie sollte die in der Einleitung benannten und im Folgenden wieder aufgeführten Fragen klären:

- 1.) Wie häufig sind gastrointestinale Läsionen im rechtsmedizinischen Sektionsgut in Berlin?

Im Untersuchungszeitraum vom 15. Juli 2008 bis 15. Juni 2010 wurden insgesamt 3864 Verstorbene obduziert. Dabei wurden bei den über 20-Jährigen 194 Fälle mit GI-Läsionen erfasst. Zusätzlich fanden sich 82 Verstorbene, die Anzeichen für GI-Blutungen aufwiesen, aber zu fäulnisverändert waren, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Damit ergibt sich eine Inzidenz für Verstorbene mit GI-Läsionen, die in der Berliner Rechtsmedizin obduziert werden, von ca. 144 Verstorbene/Jahr, dies entspricht ca. 7% der Obduzierten.

- 2.) Wie sind die gastrointestinalen Läsionen auf obere, mittlere und untere Darmabschnitte verteilt?

Für die oberen GI-Läsionen wurden die im Folgenden aufgeführten Häufigkeiten festgestellt, zum Vergleich sind die laut Literatur [3, 13, 82] in der Gesamtpopulation zu erwartenden Häufigkeiten angegeben.

Tabelle 69: Vergleich einiger ermittelter Häufigkeiten oberer GI-Läsionen (Mehrfachnennungen möglich) mit der Literatur [3, 13, 82], Angabe in Prozent

Art der oberen GI-Läsion	ermittelte Häufigkeiten	Literatur
Ulcera duodeni/ ventriculi	25%	~ 50 – 60%
ösophagogastroduodenale Erosionen, Gastritis	47%	~ 17%
Ösophagusvarizenblutung (inkl. Magenfundusvarizen)	12%	~ 10 – 14%
Mallory-Weiss-Syndrom	4%	~ 5 – 7%
Malignome des Magens	< 1%	~ 4%

Die Abweichungen der ermittelten Häufigkeiten im Sektionsgut von den Angaben in der Literatur liegt dabei wahrscheinlich nicht nur am vermuteten Abweichen der Studienpopulation von einer für die Gesamtheit repräsentativen Population. Bei einem für diese Studie erwarteten höheren Anteil an Alkoholkranken würde man z.B. auch von einer erhöhten Häufigkeit für Varizenblutungen ausgehen können [68]. Dies ist nicht der Fall. Vermutlich sind die Unterschiede in der Erfassung verschiedener Arten gastrointestinaler Läsionen begründet. So finden zum Beispiel der „black oesophagus“ oder die Wischnewski-Flecken in der Literatur kaum Beachtung. Beim „black oesophagus“ handelt es sich um ein sehr selten klinisch beschriebenes Krankheitsbild [83]. Die Wischnewski-Flecken sind ein möglicher Hypothermie-assoziiertes Obduktionsbefund und können in klinischen Studien an hospitalisierten Patienten naturgemäß nicht vorkommen.

Zum Vergleich der Häufigkeiten der mittleren und unteren GI-Läsionen liegen zu wenig aussagekräftige Zahlen vor. Auch in dieser Studie war der Anteil der mittleren und unteren GI-Blutungen sehr gering. Insgesamt gab es nur 7 Fälle mit Läsionen in Jejunum und/oder Ileum, und nur 6 Fälle mit Läsionen von Kolon und/oder Rektum.

3.) In wie vielen Fällen führten die gefundenen gastrointestinalen Läsionen zum Tod des Betroffenen?

Bei circa 40% der Betroffenen (80 von 194 Fällen) führten die GI-Läsionen zum Tod. Dies ist deutlich höher als der ca. 14%-Anteil an tödlichen gastrointestinalen Läsionen im klinischen Setting [82]. Das erklärt sich durch die in der Regel nicht stattgefundenen klinischen Intervention bei den in dieser Studie erfassten Fällen.

Todesursächliche Läsionen wurden nur im oberen GI-Trakt ermittelt, mittlere und untere GI-Läsionen führten in dieser Studie nicht zum Tod.

Tabelle 70: Besonders häufig letal verlaufende GI-Läsionen in der Studienpopulation

GI-Läsion	davon verliefen letal, in Prozent
Ösophagusschleimhautulzeration	83%
Mallory-Weiss-Syndrom	82%
Ösophagusvarizenblutung (inkl. Varizen des Magenfundus)	75%
Ulcus duodeni	50%

Die hohen Prozentzahlen an tödlich verlaufenden Blutungen sind bedingt durch das Studiendesign. Da hier Daten Verstorbener analysiert wurden, ist naturgemäß der Anteil an letalen Läsionen höher als die auf klinischen Studien basierenden Letalitätsraten. Beachtung sollte jedoch den Ösophagusschleimhautulzerationen geschenkt werden. Diese traten nur bei insgesamt 6 Fällen auf, aber 5 davon verliefen tödlich. Ulzerationen des Ösophagus entstehen meist im Rahmen einer Refluxösophagitis und gelten als seltene Komplikation [84]. Aufgrund dieser schweren und vielleicht unterschätzten Komplikation sollte die Therapie der Refluxösophagitis früh und konsequent erfolgen.

- 4.) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR kurze Zeit vor dem Tod und dem Vorhandensein von gastrointestinalen Läsionen und Blutungen?

Für die Planung der Studie wurde von einer Odds Ratio von 2 – 3 ausgegangen (siehe Kapitel 2.5). Dies konnte nicht bestätigt werden. Bei 18 NSAR-positiven von 194 Fällen (9,3%) und 11 NSAR-positiven von 190 Kontrollen (5,8%) liegt die Odds Ratio bei NSAR-Einnahme eine GI-Läsion zu erleiden bei 1,66 ($p = 0,20$). Dies bestätigt eine Assoziation zwischen NSAR-Einnahme und dem Auftreten gastrointestinaler Läsionen nicht im erwarteten Maße. Ein Grund für diese Abweichung von der Erwartung liegt in der insgesamt niedrigeren Prävalenz der NSAR-Einnahme als beim Studiendesign erwartet. In der Fallgruppe wurde von 20% NSAR-positiven ausgegangen und nur 9,3% waren tatsächlich NSAR-positiv, in der Kontrollgruppe wurden 9,5 % erwartet und nur 5,8 % waren tatsächlich NSAR-positiv. Dies könnte zum einem daran liegen, dass prozentual in der Studienpopulation mehr Menschen vertreten waren, die ungern Medikamente einnehmen oder sich diese nicht leisten können (soziale Randgruppen [77]). Zum anderen könnte dies auch an der Analyse-Methode gelegen haben. Wie

bereits diskutiert, können wir nur Aussagen zu kurz vor dem Tode eingenommen Substanzen machen. Wenn die NSAR-Einnahme länger zurück lag, konnte dies dementsprechend nicht mehr nachgewiesen werden. Wie groß dieses Zeitfenster ist, lässt sich pauschal nicht eruieren, da uns weder der letzte Einnahmezeitpunkt noch die Dosis der eingenommenen Medikamente vorlagen. Hier bietet es sich an, z.B. in einer zukünftigen Studie eine Haaranalyse auf die Medikamente und ihre Metaboliten durchzuführen, analog der Analysemethode für zeitliche Aussagen zum Alkohol- oder Betäubungsmittelmissbrauch.

Dennoch schließt eine Odds Ratio von 1,66 ($p = 0,20$) insgesamt ein erhöhtes Risiko für das Entstehen von GI-Läsionen bei NSAR-Einnahme nicht aus.

Für die Gruppe der Salizylsäurederivate konnte unerwartet keine Assoziation mit gastrointestinalen Läsionen festgestellt werden. Cox-2-Inhibitoren wurden nur bei einer einzigen Kontrolle nachgewiesen, so dass sich hier keine Aussage treffen lässt.

- 5.) Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR kurze Zeit vor dem Tod und dem tödlichen Verlauf gastrointestinaler Blutungen?

Von den insgesamt 80 an gastrointestinalen Läsionen Verstorbenen, waren 8 NSAR-positiv (10%). Eine statistische Signifikanz zwischen der Einnahme von NSAR kurze Zeit vor dem Tod und dem Auftreten von tödlichen GI-Läsionen wurde jedoch nicht gefunden. Aufgrund der Erfassung der lediglich kurz vor dem Tod eingenommenen Medikamente kann aber eine höher liegende Dunkelziffer an vorrausgegangener NSAR-Einnahme nicht ausgeschlossen werden.

- 6.) Sind an NSAR-induzierten Läsionen Verstorbene jünger als es das bisherige, auf klinischen Untersuchungen basierende, Risikoprofil für NSAR-induzierte gastrointestinale Läsionen berücksichtigt?

Zum einen kann, wie bereits erwähnt, bei einer Odds Ratio von 1,66 allenfalls von NSAR-assoziierten GI-Läsionen, nicht von kausal verursachten GI-Läsionen ausgegangen werden. Es ließ sich damit auch kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von NSAR kurze Zeit vor dem Tod und dem tödlichen Verlauf gastrointestinaler Blutungen nachweisen, auch nicht bezogen auf die Altersgruppe ≤ 60

Jahre. Eher gibt es einen Trend hinsichtlich eines gehäuftten Auftretens von NSAR-assoziierten GI-Läsionen in der Gruppe der > 60-Jährigen (siehe unten).

- 7.) Spielen Faktoren wie Blutalkoholkonzentration, Kortikosteroide, Antikoagulanzen und SSRI -Einnahme sowie PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod sowohl alleine als auch zusammen mit NSAR-Einnahme eine Rolle für das Vorhandensein von gastrointestinalen Läsionen und Blutungen und welche Rolle spielen Alter und Geschlecht als Prädiktoren für gastrointestinale Läsionen?

Erhöhte Blutalkoholspiegel wurden häufiger bei Männern als bei Frauen ($p = 0,003$) und häufiger in der Altersgruppe ≤ 60 Jahre als > 60 Jahre ($p = 0,005$) gefunden. Dies entspricht den bisherigen Erkenntnissen zur Alkoholkrankheit, mit einem Verhältnis von $m : w = 2,5 : 1$ und einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 25. – 45. Lebensjahr [57]. Ein erhöhter Blutalkoholspiegel war, trotz der direkt schädigenden Wirkung von Alkohol auf die gastrointestinale Mukosa [58, 59], in dieser Studie nicht signifikant mit dem Auftreten von GI-Läsionen verbunden. Eine einmalig erhöhte Blutalkoholmessung belegt dabei nicht das Vorhandensein eines chronischen Alkoholabusus bzw. belegt ein negativer Blutalkoholspiegel keine absolute Alkoholabstinenz. Die Prävalenz von positiv auf Alkohol getesteten Blutproben lag mit 17% von allen getesteten Blutproben deutlich über den angenommenen 2,5 - 4% an regelmäßig größere Mengen Alkohol-Trinkender an der Gesamtbevölkerung, dies wiederum passt zu der Annahme, dass Zugehörige sozialer Randgruppen (wie zum Beispiel auch Alkoholranke) in dieser Studie prozentual stärker vertreten sind als in der Allgemeinbevölkerung [56, 57].

Die Einnahme von Kortikosteroiden, Gerinnungshemmern oder SSRI erhöhte das Risiko für GI-Läsionen in dieser Studie nicht. Dies entspricht interessanterweise nicht den Erkenntnissen klinischer Studien [8, 70, 71]. Insgesamt war aber auch hier, ähnlich wie bei den NSAR, die Prävalenz der einzelnen Medikamente deutlich geringer als bei Planung der Studie angenommen und als dies bei klinischen Studien der Fall ist. Unsere Ergebnisse diesbezüglich lassen sich also nicht verallgemeinern oder als Anhalt nehmen, um schädliche Nebenwirkungen auf die gastrointestinale Schleimhaut bei diesen Medikamenten auszuschließen.

Auffallend war, dass PPI häufiger in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe nachgewiesen wurden. So waren von 194 Fällen 16 für PPI-positiv (8,26%) vs. 8 PPI-

positive von 190 Kontrollen (4,21%). Bei den 80 letalen GI-Läsionen wurden sogar bei 9 Fällen (11,25%) PPIs nachgewiesen, allerdings auch bei 15 der 114 nicht-letalen GI-Läsionen (13,2%). Auf der einen Seite verwundert die hohe PPI-Prävalenz in der Fallgruppe nicht, da die Verstorbenen mit PPI-Einnahme wahrscheinlich zu Lebzeiten Beschwerden aufgrund ihrer gastrointestinalen Läsion oder sogar eine vorangegangene Blutung hatten und aufgrund dessen eher PPIs einnahmen, als das in der Läsionsfreien Kontrollgruppe der Fall war. Auf der anderen Seite weist dies deutlich darauf hin, dass eine begonnene Therapie mit PPI keine Garantie für die Heilung einer gastrointestinalen Läsion bzw. für das Ausbleiben einer letalen Blutung ist. Wir können zwar keine Aussage über die Dauer der PPI-Therapie treffen, schlussfolgernd aber erscheint es doch notwendig, auch Patienten mit PPI-Einnahme engmaschig auf eine tatsächlich eintretende GI-Läsions-Heilung zu kontrollieren.

Kombinationen verschiedener Noxen, z.B. NSAR/Kortikosteroide oder NSAR/SSRI, wurden praktisch nicht gefunden, so dass keine Aussagen zu möglichen Risikoverstärkungen oder Interaktion getroffen werden können.

Bei der demographischen Analyse entsprechen unsere Ergebnisse im Prinzip dem bekannten Risikoprofil für die Entwicklung von GI-Läsionen [3, 13, 34, 38, 39, 41, 42]. So wurden z.B. in der Altersgruppe > 60 Jahre insgesamt mehr Ulcera ventriculi gefunden als bei jüngeren Verstorbenen (N = 18 (19%) vs. N = 8 (8%)). Frauen wiesen eher Ulcera duodeni auf als Männer (w = 23 (29%) vs. m = 17 (15 %)) und ältere Verstorbenen eher als jüngere Verstorbenen (N = 29 (29%) vs. N = 11 (11%)). Auf den ersten Blick scheint das relativ gehäufte Auftreten von Ulcus duodeni bei Frauen zwar dem in der Literatur angegebenen Verhältnis von m : w von circa 3 : 1 zu widersprechen, auf der anderen Seite waren die weiblichen Verstorbenen in dieser Studie im Schnitt 18 Jahre älter als die männlichen Verstorbenen (73 versus 55 Jahre im Median) [3, 13, 34, 38, 39, 41, 42]. Dieser große Altersunterschied in Kombination mit der Erkenntnis, dass ältere Menschen häufiger Ulcera duodeni haben, erklärt wahrscheinlich unser abweichendes Ergebnis.

In unserer Studie kamen NSAR-assoziierte GI-Läsionen ebenfalls passend zur oben beschriebenen Literatur häufiger in der Gruppe der > 60-Jährigen vor. Von den 97 Fällen ≤ 60-Jähriger waren nur 6 NSAR positiv (6,1%), während von den 97 Fällen > 60-Jähriger immerhin 12 NSAR positiv (12,4%) waren.

Nicht bestätigt werden konnte die in der Literatur vermutete erhöhte Medikamenteneinnahme bei höherem Alter, so dass wir daraus resultierende Interaktionen nicht beurteilen können [85-88].

Es wird desweiteren ein Zusammenhang zwischen einem höheren Körpergewicht und der Entstehung von GI-Läsionen vermutet. Dabei soll z.B. durch den gesteigerten intraabdominellen Druck ein erhöhtes Risiko für eine ösophageale Refluxkrankheit und den damit verbundenen GI-Läsionen vorliegen [32, 40]. In dieser Studie aber waren Verstorbene mit GI-Läsionen im Schnitt ca. 5 kg leichter als Verstorbene in der Kontrollgruppe (~71,31 kg vs. ~76,45 kg), so dass auch diese These in dieser Studie nicht bestätigt wurde.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die anfangs formulierte Hypothese bezüglich der unterschätzten Letalität von durch NSAR-Einnahme verursachten GI-Läsionen bei jüngeren Verstorbenen sich in dieser Studie nicht beweisen ließ.

5 Zusammenfassung

Fragestellung: NSAR zählen zu den am häufigsten verschriebenen Medikamenten und sind zu einem großen Teil auch freiverkäuflich erhältlich. Trotz eines erhöhten Risikos für gastrointestinale Blutungen gelten sie als sichere Medikamente. In einer früheren Studie wurden jedoch Ergebnisse gefunden, die darauf hindeuteten, dass nicht nur die Anzahl an NSAR-verursachten letalen GI-Blutungen unterschätzt wird, sondern dass die Verstorbenen auch jünger sind als bisher angenommen. Dies sollte mit der vorliegenden Studie überprüft werden. Zusätzlich wurde auf weitere Risikofaktoren, wie Alkoholkonsum, die Einnahme von Salicylaten, Kortikosteroiden, Gerinnungshemmern und SSRI, untersucht, ebenso wie die Einnahme von protektiven PPI, und ob selektive Cox-2-Inhibitoren nachweisbar weniger GI-Läsionen verursachen würden als andere NSAR.

Methodik: Am Institut für Rechtsmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin und dem Landesinstitut für gerichtliche und soziale Medizin Berlin wurde eine prospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. „Fälle“ waren ≥ 20 Jahre und wiesen GI-Läsionen auf, „Kontrollen“ wurden in Alter und Geschlecht den Fällen zugeordnet und wiesen keine GI-Läsionen auf. Fortgeschrittene Fäulnis war ein Ausschlusskriterium. Von Fällen und Kontrollen wurden Blutproben entnommen und mittels HPLC qualitativ und quantitativ auf NSAR, Salizylate, PPI, SSRI, Kortikosteroide und Gerinnungshemmer analysiert. Zusätzlich wurde eine Blutalkoholmessung mittels Gaschromatografie durchgeführt. Von Läsionen wurden Gewebeproben entnommen und histopathologisch sowohl auf Malignom-Verdacht als auch eine Infektion mit *Helicobacter pylori* untersucht.

Ergebnisse: Bei 3864 Obduktionen im Erfassungszeitraum wurden 194 Fälle und 190 Kontrollen analysiert. Die Hypothese, dass NSAR häufiger und auch bei jüngeren Patienten GI-Läsionen hervorrufen, wurde für die Studienpopulation nicht bestätigt, aber die Odds Ratio für GI-Läsionen bei NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod lag bei 1,66. Eine positive Blutalkoholkonzentration, die Einnahme von Cox-2-Inhibitoren, Salizylaten, SSRI, Kortikosteroiden oder Gerinnungshemmern erhöhte das Risiko für GI-Läsionen in der Studienpopulation nicht. PPI wurden häufiger bei Fällen als bei Kontrollen gefunden, schienen aber auch letale GI-Blutungen nicht verhindern zu können. Kombinationen verschiedener Noxen kamen praktisch nicht vor.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Prozentuale Verteilung der Todesursachen.....	27
Abbildung 2: Verteilung der letalen GI-Läsionen	29
Abbildung 3: Beispiel für eine Varizenblutung	31
Abbildung 4: Beispiel für eine erosive Gastritis.....	35
Abbildung 5: Beispiel für ein Ulcus ventriculi	36
Abbildung 6: Beispiel für ein Ulcus duodeni	39
Abbildung 7: Beispiel für „kissing ulcers“	40
Abbildung 8: Giemsa-Färbung.....	57
Abbildung 9: HE-Färbung	58
Abbildung 10: PAS-Färbung.....	59
Tabelle 1: Klassifizierung der Lokalisation eines Ulcus ventriculi nach Johnson	8
Tabelle 2: Klassifizierung einer Ulkusblutung nach Forrest	8
Tabelle 3: Übersicht über Differenzen in der Frequenz für eine statistische Signifikanz	24
Tabelle 4: Übersicht demographische/anthropometrische Ergebnisse	25
Tabelle 5: Verteilung der Altersgruppen und Geschlecht	26
Tabelle 6: Gastrointestinale Läsion nach Altersgruppe und Geschlecht.....	27
Tabelle 7: Gastrointestinale Läsion nach Körpergröße/Körpergewicht	28
Tabelle 8: Anzahl obere, mittlere und untere GI-Läsionen	29
Tabelle 9: Übersicht Anzahl der Läsionen im Ösophagus	30
Tabelle 10: Diffuse Schleimhautblutung („black oesophagus“) nach Altersgruppe und Geschlecht.....	30
Tabelle 11: Varizenblutung nach Altersgruppe und Geschlecht	31
Tabelle 12: Mallory-Weiss-Syndrom nach Altersgruppe und Geschlecht	32
Tabelle 13: Boerhaave-Syndrom nach Altersgruppe und Geschlecht	32
Tabelle 14: Ösophagusschleimhauterosionen nach Altersgruppe und Geschlecht.....	32
Tabelle 15: Ösophagusschleimhauterosionen, longitudinal konfluierend nach Altersgruppe und Geschlecht	32
Tabelle 16: Ösophagusschleimhauterosionen, zirkulär konfluierend nach Altersgruppe und Geschlecht.....	33
Tabelle 17: Ösophagusschleimhautulzerationen Anzahl nach Geschlecht und Altersgruppe	33

Tabelle 18: Übersicht Anzahl der Läsionen im Magen	34
Tabelle 19: Diffuse Schleimhautblutung/Magen nach Altersgruppe und Geschlecht.....	34
Tabelle 20: Erosive Gastritis nach Altersgruppe und Geschlecht	34
Tabelle 21: Erosionen/Magen nach Altersgruppe und Geschlecht	35
Tabelle 22: Ulcus ventriculi nach Altersgruppe und Geschlecht	36
Tabelle 23: Durchmesser in <i>mm</i> des jeweils größten Ulcus ventriculi/Fall	36
Tabelle 24: Klassifizierung der Ulcera ventriculi nach Johnson	37
Tabelle 25: Klassifizierung der Ulcera ventriculi nach Forrest	37
Tabelle 26: Übersicht Anzahl der Läsionen im Duodenum	38
Tabelle 27: Diffuse Schleimhautblutung/Duodenum nach Altersgruppe und Geschlecht	38
Tabelle 28: Erosionen/Duodenum nach Altersgruppe und Geschlecht	38
Tabelle 29: Ulcus duodeni nach Altersgruppe und Geschlecht	39
Tabelle 30: Durchmesser in <i>mm</i> des jeweils größten Ulcus duodeni/Fall.....	40
Tabelle 31: Klassifizierung der Ulcera duodeni nach Forrest.....	41
Tabelle 32: Übersicht Anzahl der Läsionen in Jejunum und Ileum	42
Tabelle 33: Übersicht Anzahl der Läsionen in Kolon und Rektum	43
Tabelle 34: Kreuztabelle Nachweis wenigstens eines Medikamentes x Altersgruppe ...	44
Tabelle 35: Kreuztabelle Nachweis wenigstens eines Medikamentes x Geschlecht	44
Tabelle 36: Übersicht der nachgewiesenen NSAR.....	44
Tabelle 37: Übersicht der nachgewiesenen Salizylsäure/Salizylamid	45
Tabelle 38: Übersicht der nachgewiesenen PPI.....	45
Tabelle 39: Übersicht der nachgewiesenen Antikoagulanzen.....	46
Tabelle 40: Übersicht der nachgewiesenen SSRI	46
Tabelle 41: Übersicht der nachgewiesenen Kortikosteroide	46
Tabelle 42: Kreuztabelle erhöhter Blutalkoholspiegel ja/nein x Altersgruppe	47
Tabelle 43: Kreuztabelle erhöhter Blutalkoholspiegel ja/nein x Geschlecht.....	47
Tabelle 44: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsion	48
Tabelle 45: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen	48
Tabelle 46: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod x GI-Läsion x Altersgruppe	49

Tabelle 47: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod x GI-Läsion x Geschlecht.....	49
Tabelle 48: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod x tödliche GI-Läsion x Altersgruppe	50
Tabelle 49: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Erosionen	50
Tabelle 50: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod x gastrointestinale Erosion x Altersgruppe	51
Tabelle 51: Kreuztabelle NSAR-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Ulzerationen	51
Tabelle 52: Kreuztabelle Salizylsäure-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsionen	52
Tabelle 53: Kreuztabelle Salizylsäure-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen.....	52
Tabelle 54: Kreuztabelle Salizylsäure-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Erosionen	52
Tabelle 55: Kreuztabelle Salizylsäure-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Ulzerationen	52
Tabelle 56: Kreuztabelle PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsion	53
Tabelle 57: Kreuztabelle PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen	53
Tabelle 58: Kreuztabelle PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Erosionen	53
Tabelle 59: Kreuztabelle PPI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Ulzerationen	54
Tabelle 60: Kreuztabelle SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsionen	54
Tabelle 61: Kreuztabelle SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen	54
Tabelle 62: Kreuztabelle SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Erosionen	54
Tabelle 63: Kreuztabelle SSRI-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Ulzerationen	55

Tabelle 64: Kreuztabelle Gerinnungshemmer-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsionen	55
Tabelle 65: Kreuztabelle Gerinnungshemmer-Einnahme kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x tödliche gastrointestinale Läsionen.....	55
Tabelle 66: Kreuztabelle Kombination NSAR/PPI kurze Zeit vor dem Tod ja/nein x gastrointestinale Läsionen	56
Tabelle 67: Kreuztabelle erhöhter Blutalkoholspiegel ja/nein x gastrointestinale Läsionen	56
Tabelle 68: Kreuztabelle erhöhter Blutalkoholspiegel ja/nein x Ösophagusvarizenblutung	56
Tabelle 69: Vergleich einiger ermittelter Häufigkeiten oberer GI-Läsionen (Mehrfachnennungen möglich) mit der Literatur, Angabe in Prozent %	63
Tabelle 70: Besonders häufig letal verlaufende GI-Läsionen in der Studienpopulation.	65

7 Literaturverzeichnis

1. Püschel, K., *Magen und Darm - Gastrointestinale Blutungen*, in *Handbuch gerichtliche Medizin*, M.B. Brinkmann B., Editor. 2004, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 1014.
2. Longstreth, G.F., *Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study*. *Am J Gastroenterol*, 1995. 90(2): p. 206-10.
3. Kraft, M., A. Aghdassi, and M. Lerch, *Erkrankungen des Magens*, in *Innere Medizin*, Classen, et al., Editors. 2009, Elsevier, Urban & Fischer: München. p. 868 - 880.
4. Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*. 260. Auflage ed. 2004, Berlin: Walter de Gruyter.
5. Straube, S., et al., *Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use*. *BMC Gastroenterol*, 2009. 9: p. 41.
6. Rahmann, S., *Gastrointestinale Blutungen im Sektionsgut des Pathologischen Instituts Mannheim - Häufigkeit von potenziellen Quellen gastrointestinaler Blutungen und Beziehung zu ausgewählten Erkrankungen, die durch gastrointestinale Blutungen kompliziert werden können*, in *Pathology*. 1998, Ruprecht - Karls - Universität Heidelberg: Mannheim.
7. van Leerdam, M.E., *Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2008. 22(2): p. 209-24.
8. Esrailian, E. and I.M. Gralnek, *Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: epidemiology and diagnosis*. *Gastroenterol Clin North Am*, 2005. 34(4): p. 589-605.
9. Zullo, A., et al., *Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies*. *Drugs Aging*, 2007. 24(10): p. 815-28.

10. Skok, P., *The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties--has anything changed?* Hepatogastroenterology, 1998. 45(24): p. 2228-33.
11. Tsokos, M., et al., *Histological and immunohistochemical study of Wischnewsky spots in fatal hypothermia.* Am J Forensic Med Pathol, 2006. 27(1): p. 70-4.
12. Berchthold, R., *Magen und Duodenum*, in *Chirurgie*, H. Bruch and O. Trentz, Editors. 2008, Elsevier, Urban & Fischer: München. p. 783 - 809.
13. Renz-Polster, H. und S. Krautzig, *Magen und Duodenum*, in *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2008, Elsevier, Urban & Fischer: München Jena. p. 532 - 654.
14. Ormsby, A.H., et al., *The location and frequency of intestinal metaplasia at the esophagogastric junction in 223 consecutive autopsies: implications for patient treatment and preventive strategies in Barrett's esophagus.* Mod Pathol, 2000. 13(6): p. 614-20.
15. Barnert, J. and H. Messmann, *Management of lower gastrointestinal tract bleeding.* Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2008. 22(2): p. 295-312.
16. Marshall, B.J. and J.R. Warren, *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.* Lancet, 1984. 1(8390): p. 1311-5.
17. Laine, L., *Review article: the effect of Helicobacter pylori infection on nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal tract injury.* Aliment Pharmacol Ther, 2002. 16 Suppl 1: p. 34-9.
18. Peng, S. and A. Duggan, *Gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Expert Opin Drug Saf, 2005. 4(2): p. 157-69.
19. Malfertheiner, P. und M. Bellutti, *Ulkuskrankheit - Klinische Bewertung 2006.* Internist (Berl), 2006. 47(6): p. 588, 590-5.

20. Higuchi, K., et al., *Prevention of NSAID-induced small intestinal mucosal injury: prophylactic potential of lansoprazole*. J Clin Biochem Nutr, 2009. 45(2): p. 125-30.
21. Green, G.A., *Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2*. Clin Cornerstone, 2001. 3(5): p. 50-60.
22. Hunt, R.H. und F. Bazzoli, *Review article: should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for H. pylori infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 19 Suppl 1: p. 9-16.
23. Voutilainen, M., et al., *Impact of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin use on the prevalence of dyspepsia and uncomplicated peptic ulcer disease*. Scand J Gastroenterol, 2001. 36(8): p. 817-21.
24. Chan, F.K. und D.Y. Graham, *Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 19(10): p. 1051-61.
25. Rybar, I., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract and their relationship to Helicobacter pylori*. Int J Clin Pharmacol Res, 2001. 21(3-4): p. 119-25.
26. Kamada, T., et al., *Endoscopic characteristics and Helicobacter pylori infection in NSAID-associated gastric ulcer*. J Gastroenterol Hepatol, 2006. 21(1 Pt 1): p. 98-102.
27. al-Assi, M.T., et al., *Ulcer site and complications: relation to Helicobacter pylori infection and NSAID use*. Endoscopy, 1996. 28(2): p. 229-33.
28. Thomsen, R.W., et al., *30-day mortality after peptic ulcer perforation among users of newer selective COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs: a population-based study*. Am J Gastroenterol, 2006. 101(12): p. 2704-10.

29. Dajani, E.Z. und K. Islam, *Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man*. J Physiol Pharmacol, 2008. 59 Suppl 2: p. 117-33.
30. La Corte, R., et al., *Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastroduodenal disorders*. Drug Saf, 1999. 20(6): p. 527-43.
31. Yajima, H., et al., *Up-to-date information on gastric mucosal lesions from long-term NSAID therapy in orthopedic outpatients: a study using logistic regression analysis*. J Orthop Sci, 2007. 12(4): p. 341-6.
32. Kobata, Y., et al., *Risk factors for the development of gastric mucosal lesions in rheumatoid arthritis patients receiving long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the efficacy of famotidine obtained from the FORCE study*. Mod Rheumatol, 2009. 19(6): p. 629-36.
33. Gabriel, S.E., L. Jaakkimainen, und C. Bombardier, *Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis*. Ann Intern Med, 1991. 115(10): p. 787-96.
34. Lanas, A., *Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events*. Dig Liver Dis, 2001. 33 Suppl 2: p. S29-34.
35. Allison, M.C., et al., *Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs*. N Engl J Med, 1992. 327(11): p. 749-54.
36. Jansen, A., et al., *Risk factors for colonic diverticular bleeding: a Westernized community based hospital study*. World J Gastroenterol, 2009. 15(4): p. 457-61.
37. Garcia Rodriguez, L.A. und H. Jick, *Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet, 1994. 343(8900): p. 769-72.
38. Dubois, R.W., et al., *Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump*

- inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. Aliment Pharmacol Ther, 2004. 19(2): p. 197-208.*
39. Lanas, A. und J. Scheiman, *Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. Curr Med Res Opin, 2007. 23(1): p. 163-73.*
 40. Festi, D., et al., *Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol, 2009. 15(14): p. 1690-701.*
 41. Bayyurt, N., et al., *Canonical correlation analysis of factors involved in the occurrence of peptic ulcers. Dig Dis Sci, 2007. 52(1): p. 140-6.*
 42. Garcia Rodriguez, L.A. und S. Hernandez-Diaz, *The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. Arthritis Res, 2001. 3(2): p. 98-101.*
 43. Christensen, S., et al., *Introduction of newer selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and rates of hospitalization with bleeding and perforated peptic ulcer. Aliment Pharmacol Ther, 2007. 25(8): p. 907-12.*
 44. Silverstein, F.E., et al., *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. Jama, 2000. 284(10): p. 1247-55.*
 45. Limmer, S., T.H. Ittel, und H. Wietholtz, *Sekundär- und Primärprophylaxe der ASS-/NSAR-Gastropathie: Eine Übersicht anhand vier klinischer Szenarien. Z Gastroenterol, 2003. 41(8): p. 719-28.*
 46. Wallace, J.L. und M.N. Muscara, *Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors: cardiovascular and gastrointestinal toxicity. Dig Liver Dis, 2001. 33 Suppl 2: p. S21-8.*

47. Bresalier, R.S., et al., *Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial*. N Engl J Med, 2005. 352(11): p. 1092-102.
48. Farkouh, M.E., et al., *Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. 364(9435): p. 675-84.
49. Schnitzer, T.J., et al., *Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial*. Lancet, 2004. 364(9435): p. 665-74.
50. Wang, J., et al., *Celecoxib inhibits Helicobacter pylori colonization-related factors*. World J Gastroenterol, 2010. 16(7): p. 846-53.
51. Chen, Y.F., et al., *Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2008. 12(11): p. 1-278, iii.
52. Jacobsen, R.B. und B.B. Phillips, *Reducing clinically significant gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs*. Ann Pharmacother, 2004. 38(9): p. 1469-81.
53. Burke, T.A., et al., *A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis*. Pharmacoeconomics, 2001. 19 Suppl 1: p. 33-47.
54. Chan, F.K., et al., *Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis*. N Engl J Med, 2002. 347(26): p. 2104-10.

55. Kufner, H., *Epidemiology of substance use and substance use disorders in Germany*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2010. 53(4): p. 271-83.
56. Ziker, T., *Alkoholkrankheit*, in *Innere Medizin*, Classen, et al., 2009, Elsevier, Urban & Fischer: München. p. 1419 - 1425.
57. Renz-Polster, H. und S. Krautzig, *Alkoholkrankheit*, in *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2008, Elsevier, Urban & Fischer: München Jena. p. 1265 - 1271.
58. Knoll, M.R., et al., *Action of pure ethanol and some alcoholic beverages on the gastric mucosa in healthy humans: a descriptive endoscopic study*. Endoscopy, 1998. 30(3): p. 293-301.
59. Goso, Y., et al., *Protective effects of the whisky congeners on ethanol-induced gastric mucosal damage*. Alcohol Clin Exp Res, 2007. 31(3): p. 390-4.
60. Kaufman, D.W., et al., *The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption*. Am J Gastroenterol, 1999. 94(11): p. 3189-96.
61. DiMaio, V.J., *Sudden, unexpected death due to massive, nontraumatic intra-abdominal hemorrhage in association with cirrhosis of the liver*. Am J Forensic Med Pathol, 1987. 8(3): p. 266-8.
62. Tsokos, M. und E.E. Türk, *Esophageal variceal hemorrhage presenting as sudden death in outpatients*. Arch Pathol Lab Med, 2002. 126(10): p. 1197-200.
63. Staritz, M., *Epidemiology and predictability of variceal hemorrhage*. Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir, 1990: p. 355-9.
64. McCormick, P.A., *Pathophysiology and prognosis of oesophageal varices*. Scand J Gastroenterol Suppl. 1994; 207:1-5.
65. Jensen, D.M., *Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes*. Gastroenterology, 2002. 122(6): p. 1620-30.

66. Leclaire, S., et al., *Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study*. J Clin Gastroenterol, 2005. 39(4): p. 321-7.
67. Mohsenian, F., M. Herbold, und K. Püschel, *Hemorrhage from the upper gastrointestinal tract as a cause of sudden death*. Z Gastroenterol, 1991. 29(3): p. 105-9.
68. Brinkmann B., M.B., *Ösophagus - Varizenblutungen*, in *Handbuch gerichtliche Medizin*. 2004, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 1013.
69. Khalid, S.K., et al., *Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. 7(9): p. 994-9; quiz 913-4.
70. Yuan, Y., K. Tsoi, und R.H. Hunt, *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: confusion or confounding?* Am J Med, 2006. 119(9): p. 719-27.
71. Hersh, E.V., A. Pinto, und P.A. Moore, *Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents*. Clin Ther, 2007. 29 Suppl: p. 2477-97.
72. Loke, Y.K., A.N. Trivedi, und S. Singh, *Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. 27(1): p. 31-40.
73. Opatrny, L., J.A. Delaney, und S. Suissa, *Gastro-intestinal haemorrhage risks of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look*. Br J Clin Pharmacol, 2008. 66(1): p. 76-81.
74. Wollersen, H., et al., *Selbstmord mit Acetylsalicylsäure*. Arch Kriminol, 2007. 219(3-4): p. 115-23.

75. Wood, D.M., et al., *Fatality after deliberate ingestion of sustained-release ibuprofen: a case report*. Crit Care, 2006. 10(2): p. R44.
76. Tsokos, M. und A. Schmoldt, *Contribution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to deaths associated with peptic ulcer disease: a prospective toxicological analysis of autopsy blood samples*. Arch Pathol Lab Med, 2001. 125(12): p. 1572-4.
77. Karstedt, S., *Soziale Randgruppen und soziologische Theorie*. 1975, Darmstadt: Luchterhand Verlag.
78. Hackenthal, E., *Salicylate*, in *Pharmakologie und Toxikologie*, E. Oberdisse, E. Hackenthal, and K. Kuschinsky, Editors. 2002, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 241 - 255.
79. Pragst F, H.M., et al., *UV Spectra of Toxic Compounds: Database of Photodiode Array UV Spectra of Illegal and Therapeutic Drugs, Pesticides, Ecotoxic Substances and Other Poisons*. 2007, Toxicological Chemistry: Berlin. p. 408.
80. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2008*. 2008 [cited 24. Juli 2010]; Available from: [https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1025344](https://www.ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1025344).
81. Huckenbeck W, B.W., *Alkohol*, in *Handbuch gerichtliche Medizin*, B.B. Madea B, Editor. 2000, Springer: Berlin. p. 377-657.
82. Schemmer, P., et al., *The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: Risk factor analysis of 121 consecutive patients*. World J Gastroenterol, 2006. 12(22): p. 3597-601.
83. Gurvits, G.E., *Black esophagus: acute esophageal necrosis syndrome*. World J Gastroenterol, 2010. 16(26): p. 3219-25.

84. Neu, B. und M. Schmid, *Notfälle*, in *Innere Medizin*, Classen, et al., 2009, Elsevier, Urban & Fischer: München. p. 1045 - 1053.
85. Maraldi, C., et al., *Variability in the prescription of cardiovascular medications in older patients: correlates and potential explanations*. *Drugs Aging*, 2009. 26 Suppl 1: p. 41-51.
86. Corsonello, A., C. Pedone, und R.A. Incalzi, *Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions*. *Curr Med Chem*, 2010. 17(6): p. 571-84.
87. Sitar, D.S., *Aging issues in drug disposition and efficacy*. *Proc West Pharmacol Soc*, 2007. 50: p. 16-20.
88. Hanlon, J.T., et al., *Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients*. *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49(2): p. 200-9.

8 Lebenslauf – Nora Correns

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

9 Erklärung

„Ich, Nora Correns, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gastrointestinale Läsionen und nichtsteroidale Antirheumatika – Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie an 3864 rechtsmedizinischen Obduktionen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

10 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. M. Tsokos, Direktor des Instituts für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und die hervorragende, zeitnahe und freundliche Betreuung. Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. med. S. Heinze und bei den Obduzenten des Landesinstituts für gerichtliche und soziale Medizin Berlin und des Instituts für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Unterstützung bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. rer. nat. P. Martus, Direktor des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, der uns bei der Statistik für diese Studie unterstützt hat.

Zu besonderem Dank bin ich Frau Dr. rer. nat. S. Herre, Abteilungsleiterin der forensischen Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, und ihren Mitarbeitern für die Durchführung der chemisch-toxikologischen Untersuchungen verpflichtet.

Bei Frau Dr. med. B. Ingold-Heppner, Institut für Pathologie Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin, möchte ich mich für die histopathologischen Untersuchungen bedanken.

Besonderer Dank gilt der Firma Pfizer Deutschland GmbH für die finanzielle Unterstützung der Studie.