

Catecholaminwerte im Leichenblut und -liquor bei verschiedenen Agonieförmern*

Steffen Berg und Renate Bonte

Institut für Rechtsmedizin der Universität Göttingen (BRD)

Eingegangen am 9. Oktober 1972

The Catecholamine Contents of Cadaveric Blood and Cerebrospinal Liquor in Different Types of Agony

Summary. By means of a fluorimetric method, which had to be adapted for the application to autopsy material by testing some modifications of the procedure, adrenalin and noradrenalin levels were determined in vena cava blood from 130 bodies and additionally in the cerebrospinal liquor of 20 autopsies. In cases of short agony after violent death significant differences in the catecholamine contents after exsanguination as well as between external and internal asphyxia were found. After prolonged agony in cases of poisoning and skull and brain trauma higher values resulted as compared with short agony periods. In comparison to these two groups cases with lacking ("ultra-short") agony after reflex or sudden death differ by especially low values. Cerebrospinal liquor levels above 20 ng/ml were only found in cases of prolonged agony. Calculation of the total catecholamine quotient in serum and cerebrospinal liquor is recommended as the optimum method for the thanatochemical diagnosis of the duration of agony.

Zusammenfassung. Mit einer fluorimetrischen Trihydroxyindol-Methode, deren Anwendung auf Autopsiematerial durch Erprobung einiger modifizierender Detailschritte zu adaptieren war, wurde der Adrenalin- und Noradrenalin Spiegel in Cavablut von 130 Sektionsfällen, bei weiteren 20 auch im Liquor bestimmt. Im Rahmen der kurzen Agonie beim gewaltsamen Tod fanden sich signifikante Unterschiede im Catecholamingehalt bei Verblutung sowie zwischen äußerer und innerer Erstickung. Nach protrahierter Agonie bei Schädel-Hirn-Traumen und Vergiftungen ergaben sich höhere Werte als nach kurzem Agonieverlauf. Gegenüber diesen beiden Gruppen unterscheiden sich die Fälle mit fehlender („ultrakurzer“) Agonie bei Reflex- und Sekunden-Herztod durch besonders niedrige Werte. Ein Liquorspiegel über 20 ng/ml fand sich nur in Fällen mit protrahierter Agonie; für die thanatochemische Diagnose der Agoniedauer eignet sich am besten der Serum-Liquor-Quotient der Gesamtcatecholamine.

Key words: Catecholamine, Leichenblut und -liquor — Agonie, Catecholamine — Erstickung, Catecholamine.

Gewaltsame Todesarten, wie Erstickung, Verblutung, Atemlähmung bei rasch tödlichen Schädel-Hirn-Traumen, bilden im Agonieschema von Laves [9] die Gruppe der Fälle mit kurzer Agonie. Sie sind durch eine heftige finale Kreislaufreaktion gekennzeichnet. Die hierbei erfolgende Catecholaminausschüttung übersteigt das Ausmaß physiologischer Regelmechanismen bei weitem. In früheren Arbeiten [1—3] konnten wir zeigen, daß die Nebennierenmarkhormone Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA), die während des Lebens mit kurzer Halbwertszeit metabolisiert werden, im stagnierenden Gefäßblut der Leiche unter Normalbedingungen noch 1—2 Tage lang nachweisbar bleiben. Ihre Bestimmung ist geeignet, verschiedene forensisch wichtige Differentialdiagnosen zu stützen, z. B. die Ab-

* Herrn Prof. Dr. Berthold Mueller zum 75. Geburtstag gewidmet.

grenzung der echten Erstickung bei Erwürgen gegenüber dem seltenen Reflextod durch Reizung des Sinus caroticus, ferner, worauf besonders Mueller hingewiesen hat [13], die Unterscheidung zwischen echtem Ertrinken und Badetod im engeren Sinne. Lund fand die Höhe des Catecholaminspiegels in erster Linie abhängig von der Agoniedauer, wobei er dem gewaltsamen Tod stark protrahierte Agonieverläufe von Klinikfällen gegenüberstellt; bei diesen fand er ein „fading away“ mit sehr niedrigen Werten [12]. Auch der Histaminspiegel des Leichenserums zeigte bei sorgfältiger Abgrenzung gegenüber postmortalen Veränderungen eine deutliche Beziehung zur Agoniedauer [4]. Hinsichtlich der Relation Adrenalin/Noradrenalin bei verschiedenen Todesmechanismen differieren die Befunde noch [3, 8, 12].

Um für die Bewertung von Einzelbefunden in der Praxis eine breitere Basis zu gewinnen, haben wir diese Verhältnisse an einem größeren forensischen Material überprüft.

Material und Methode

Untersucht wurden 242 Sektionsfälle mit der von Hohlbaum [8] beschriebenen Modifikation der fluorimetrischen Trihydroxyindol(THI)-Methode von Lund [11]. Mit der Originalmethode wurden die Bezugsstanzen meist nur mit einer Recovery-Quote von ca. 40% wiedergefunden. Bei Austestung der einzelnen Analysenschritte wurde festgestellt, daß der von Lund angegebene Natriumacetatzusatz einen viel zu sauren pH-Wert ergibt (6 bis 7). Da das Adsorptionsoptimum des Adrenalins an Aluminiumoxyd ja zwischen pH 8,0 und 8,4 liegt, wurden die Serumansätze mit n NaOH auf pH 8,2—8,4 gebracht. Ferner hatten wir den Eindruck, daß das Einstellen der „Lösung A“ mit „gesättigter Na-Phosphatlösung“, wie von Lund angegeben, zur Fluorescenzmessung nicht optimal ist, weil dabei zu stark verdünnt wird. Dies wirkt sich vor allem auf die NA-Werte ungünstig aus. Wir haben deshalb zur Neutralisierung der Proben Reinsubstanz eingestreut, was auch zu einer besseren Ausbeute im Recovery-Ver-such, vor allem für NA, führte.

Auch bei der fluorimetrischen Messung schien die Einführung geringer Modifizierungen notwendig. Die Fluorescenzmessungen wurden mit dem Doppelmonochromatorgerät mit Xenonlampe von Zeiss (M4 QIII) gewonnen, wobei die Anregungswellenlänge 395 nm gewählt und die Emission bei 525 nm gemessen wurde. Diese Änderung der Wellenlänge empfahl sich nach Ausmessung der Fluorescenzspektren von A und NA, wobei ähnliche Kurven erhalten wurden, wie sie Cohen u. Goldenberg [5] nach Oxydation mit Kaliumferri-cyanid erhielten. Die Differenz der Fluorescenzintensität zwischen A und NA ist bei pH 6,5 viel größer, wenn im Maximumbereich für A bei 525 nm gemessen wird, als wenn man das NA-Maximum bei 500 nm heranzieht. Die Skalenwerte wurden nach Abzug des Blancs mit 4 multipliziert (Verdünnung der Ausgangsmenge in den späteren Analysenschritten + 25% Verlust).

Die so modifizierte Methode liefert etwas höhere Werte als die Modifikationen von Vendsalu [14] oder Weil-Malherbe [15], hat aber eine bessere Recovery-Quote und arbeitet mit nicht-hämolytischem Serum recht zuverlässig. Man braucht jeweils 10 ml aus Cavablut abzentrifugiertes Serum bzw. Liquor, der vor der Sektion durch Suboccipitalpunktion gewonnen wird; die Proben können zunächst eingefroren werden.

Ergebnisse

1. Zur Methodik

Wir fanden, daß bei kühler Lagerung eine Leichenzeit bis zu 60 Std ohne nennenswerten Einfluß auf die Höhe der Werte ist. Auch in Blutproben, die man bis 24 Std bei Zimmertemperatur stehenließ, ergab sich nur ein langsames Absinken der Werte. Auch nach guter Einarbeitung und methodischer Standardisierung ist die Reproduzierbarkeit der Werte bei Mehrfachbestimmungen der gleichen Seren etwas wechselnd und, verglichen mit anderen biochemischen Verfahren, nicht besonders gut (Tabelle 1).

Tabelle 1. Reproduzierbarkeit der Werte bei Mehrfachbestimmungen

Fall-Nr.	Adrenalin (ng/ml)	Noradrenalin (ng/ml)
97/66	90; 82	76; 88
116/66	4; 20	5; 8
22/67	148; 112	212; 234
64/68	80; 65; 76	148; 118; 126
211/70	264; 261	50; 50
33/71	380; 377	418; 430

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist freilich auch zu berücksichtigen, daß zwischen den Bestimmungen ein wiederholtes Auftauen und Einfrieren der Seren liegt. Im Einzelfall kann man jedenfalls erwarten, daß bei gut eingeübter Technik die gefundenen Werte größenordnungsmäßig richtig liegen. Die im folgenden mitgeteilten Werte sind meist aus Mehrfachbestimmungen gemittelt. Bei Anwendung des Verfahrens auf normales Venenblut von lebenden gesunden Versuchspersonen ergaben sich Werte von 0—0,4 ng/ml für A, von 0,3—0,9 ng/ml für NA. Im Leichenblut finden sich regelmäßig höhere Werte.

Reicht die bei der Sektion entnommene Blutmenge nicht aus, um 10 ml Serum zu gewinnen, so kann man bis 1:5 verdünnen, wobei man allerdings allmählich zunehmend niedrigere Werte erhält (natürlich darf die Verdünnung *vor* der Al_2O_3 -Adsorption *nicht* in die Schlußberechnung eingeführt werden).

Bei stärker hämolytischen Seren ist die Methode u. U. erheblich gestört. Geringere Verfärbungsgrade haben wenig Einfluß, jedoch führt eine kräftige (z. B. Ertrinkungs-) Hämolyse offenbar über eine Störung des Adsorptionsvorgang zu negativen oder viel zu niedrigen Werten. Eine Enteiweißung des Serums mit Trichloressigsäure beseitigt natürlich den Blutfarbstoff, reißt aber offenbar auch wechselnde Catecholaminanteile mit, so daß die Ergebnisse stärker streuen. Wir benutzten deshalb mit gutem Erfolg (Tabelle 2) eine Membranfilterpassage (Membranfilter Nr. SM 121 33 der Fa. Sartorius, Göttingen) vor dem Adsorptionsschritt. Bei lipidtrüben Seren empfiehlt es sich, neben Anwendung der Saugpumpe den Ansatz auch zu schütteln. Wegen dieser Neigung vieler Leichenserren, infolge

Tabelle 2

Fall-Nr.	Hämolyse- grad	Normalmethode		Membranfilter		Trichloressigsäure- Fällung	
		A	NA	A	NA	A	NA
153/70	++	76	30	228	120	54	177
67/71	+++	12	56	132	44	—	—
175/71	++++	0	0	641	203	473	221
211/71	++++	1	0	148	16	5	8
212/71	++++	0	0	26	12	—	—
214/71	+++	20	100	124	89	13	90
244/71	++++	2	14	336	84	53	68
99/72	++++	0	0	30	2	12	4

agonal erhöhten Gehaltes an Protein-Lipid-Mikronen die Poren schon der Eingangsseite zuzusetzen, eignet sich die Aminadsorption durch Aufschütteln bzw. Rühren mit Al_2O_3 -Pulver für das forensische Material auch besser als die Säulenpassage anderer Methoden.

2. Befunde bei verschiedenen Todesursachen

Im folgenden wird über die Auswertung von nur 130 der erwähnten 242 Sektionsfälle berichtet, wobei vor Einteilung in die einzelnen Kategorien eine möglichst sorgfältige Trennung der verschiedenen Finalmechanismen vorgenommen wurde. Fälle mit pathophysiologisch verschiedenen, sich aber im Einzelfall überschneidenden Abläufen (z. B. Hirndruck + Aspiration; Ertrinken + Herzversagen) wurden ebenso ausgeschieden wie alle medikamentös behandelten Krankenhaussfälle und solche mit bereits beginnender Fäulnis.

Tabelle 3. Catecholaminwerte im Leichenblut (Serum) von 111 Sektionen. Signifikanzberechnung der Paardifferenzen (A-NA) nach Wilcoxon

Agoniedauer	Todesursache	Adrenalin		Noradrenalin		Differenz A — NA		P
		\bar{x}	s	\bar{x}	s		n	
I kurz	äußere Erstickungen	197	142	175	145	22	30	0,1
	innere Erstickungen	105	73	134	119	— 29	12	0,1
	Verblutung	128	143	98	141	30	12	0,05
	Herztod	135	88	195	148	— 60	16	0,1
II lang	Schädel-Hirn-Traumen	242	253	285	266	— 43	21	0,1
	Vergiftungen	200	127	129	108	— 29	10	0,1
III fehlend	Reflex-, Bade-, Polus- und Sekunden-Herztod	11	6	12	9	— 1	10	

Tabelle 3 zeigt Mittelwerte und Streuung der in den einzelnen Gruppen gefundenen Catecholaminwerte. Die Unterschiede des Adrenalin- und Noradrenalinpiegels betragen im allgemeinen nur 10 bis 20% und sind statistisch nur bei der Verblutung auf dem 5%-Niveau gut gesichert; auch bei den äußeren Erstickungen übertrafen die Adrenalinwerte öfters den Noradrenalinhalt. Signifikant sind aber auch noch die Unterschiede im Catecholamingehalt zwischen äußerer und innerer Erstickung und zwischen den Gruppen I und II mit kurzer und protrahierter Agonie bzw. dieser beider zusammen gegenüber der Gruppe III mit fehlender oder ultrakurzer Agonie. In Abb. 1 wird der zwischen asphyktischer und anoxischer Erstickung bestehende pathophysiologische Unterschied, auf dessen forensische Bedeutung besonders Opitz hingewiesen hat, auch im Ausmaß der agonalen Catecholamin-ausschüttung besonders deutlich.

Die Differenzen der Gruppen mit unterschiedlichem Agonietyp sind in Abb. 2 dargestellt. Die niedrigen Adrenalin- und Noradrenalinwerte der Reflextodesfälle sind gegenüber allen anderen Fällen so evident, daß auf eine Berechnung verzichtet werden konnte; bei unzweifelhaften methodischen Voraussetzungen werden deshalb in der Praxis derart niedrige Werte zum Beispiel für einen Reflextod bzw. gegen gewaltsame Erstickung sprechen. Die Gruppe der protrahierten Agonieverläufe umfaßt die Schädel-Hirn-Traumen und Vergiftungen. Sie ist natürlich,

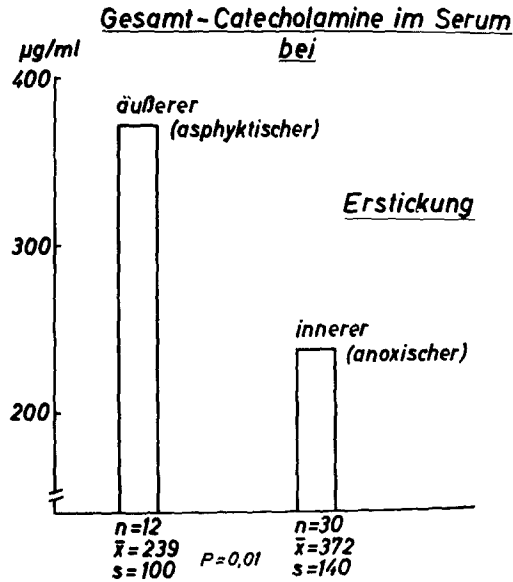


Abb. 1

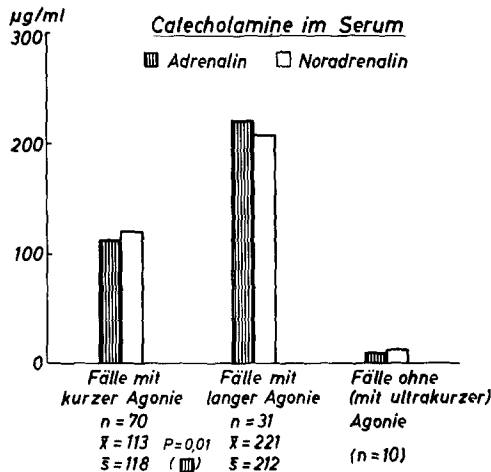


Abb. 2

finalpathologisch gesehen, keineswegs homogen. Trotzdem liegen die Adrenalinwerte bei längerer Agoniedauer gesichert fast um das Doppelte höher als bei kurzer Agonie.

Die Streuung erschwert aber die Beurteilung des Einzelfalles. Von der Überlegung ausgehend, daß bei länger anhaltender Streßlage eine vermehrte Passage der Blut-Liquor-Schranke stattfinden müßte (wie ja auch im Harn bereits Catecholaminmetaboliten in höherer Konzentration gefunden werden [6, 7, 10]), haben wir deshalb bei einem Teil der Fälle vergleichend den postmortalen Catecholamin-

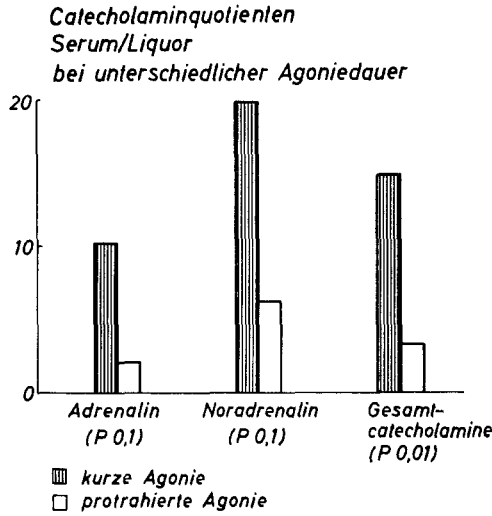


Abb. 3

Tabelle 4. Catecholaminwerte im Leichenblut (Serum) im Vergleich zu den Liquorwerten bei Todesfällen mit verschiedener Agoniedauer. Signifikanzberechnung der Paardifferenz der Quotienten (kurze — lange Agonie) nach Wilcoxon

	Agonie- dauer	Serum		Liquor		Quotient \bar{x}/s_L	n	P
		\bar{x}	s	\bar{x}	s			
Adrenalin	kurz	122	140	12	5	10,2	12	} 0,1
	lang	185	85	87	39	2,1	7	
Noradrenalin	kurz	218	204	11	5	19,8	12	} 0,1
	lang	191	204	31	24	6,2	7	
Gesamt- catecholamine	kurz	340	319	23	7	14,8	12	} 0,01
	lang	376	185	119	40	3,2	7	

spiegel im Blut und Liquor bestimmt (Tabelle 4). In der Tat finden sich Liquorwerte über 20 ng/ml nur bei protrahierter Agonie. Dieses Kollektiv wird durch Barbituratvergiftungen und Fälle mit langsamem Herz-Kreislauf-Versagen mit mehr als 30 min Agoniedauer gebildet; die Gruppe mit kurzer Agonie umfaßt im wesentlichen akute Erstickungen. Stellt man die Serum-Liquor-Quotienten graphisch dar (Abb. 3), so zeigt sich dieser Parameter besonders geeignet für die postmortal-biochemische Diagnose der Agoniedauer, wenn er aus den Werten für die Gesamtcatecholamine gebildet wird.

Literatur

1. Berg, S.: Das postmortale Verhalten des Blutes. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **40**, 1—75 (1950).
2. Berg, S.: Physiologisch-chemische Befunde im Leichenblut als Ausdruck des Todesgeschehens. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **54**, 136—149 (1963).
3. Berg, S.: Adrenalin- und Noradrenalinwerte im Blut bei gewaltsamen Todesursachen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **57**, 179—183 (1966).

4. Berg, S., Ditt, J.: Il contenuto in istamina del sangue cadaverico nelle morti violente. *Zacchia* **44**, 569—586 (1969).
5. Cohen, G., Goldenberg, M.: The simultaneous fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in plasma. *J. Neurochem.* **2**, 58, 71 (1957).
6. Euler v., U. S., Genzell, C. A., Strom, G., Westman, A.: Adrenaline and noradrenaline levels in various diseases. *Acta med. scand.* **153**, 127—134 (1955).
7. Euler v., U. S., Lishajko, F.: The estimation of catecholamines in urine. *Acta physiol. scand.* **45**, 122 (1959).
8. Hohlbaum, K.: Der Adrenalin/Noradrenalin-Quotient im Leichenblut bei forensisch wichtigen Todesursachen. *Diss. Med., Univ. Göttingen* 1968.
9. Laves, W., Berg, S.: *Agonie*. Lübeck: Schmidt-Römhild 1965.
10. Lukomsky, P. E., Oganow, R. G.: Blood plasma catecholamines and their urinary excretion in patients with acute myocardial infarction. *Amer. Heart J.* **83**, 182—188 (1972).
11. Lund, A.: Simultaneous fluorimetric determination of adrenaline and noradrenaline in blood. *Acta pharmacol. (Kbh.)* **6**, 137—142 (1950).
12. Lund, A.: Adrenaline and noradrenaline in post-mortem blood. *Med. Sci. Law* **4**, 194—199 (1964).
13. Mueller, B.: Die versicherungsmedizinische Bedeutung des Badetodes. *Hefte Unfallheilk.* **48**, 194 (1955).
14. Vendsalu, A.: Studies on adrenaline und noradrenaline in human plasma. *Acta physiol. scand.* **49** (Suppl.), 173 (1960).
15. Weil-Malherbe, H., Bigelow, L. B.: The fluorimetric estimation of epinephrine and nor-epinephrine. *Analyt. Biochem.* **22**, 321—334 (1968).

Professor Dr. Steffen Berg
Institut für Rechtsmedizin der Universität
D-3400 Göttingen, Geiststraße 7
Bundesrepublik Deutschland