

Zur Wertigkeit postmortaler Digoxin-Konzentrationen im Blut

R. Aderjan und R. Mattern

Institut für Rechtsmedizin der Universität Heidelberg, Voßstraße 2, D-6900 Heidelberg 1, Bundesrepublik Deutschland

Validity of Digoxin Concentrations in Blood Determined Post Mortem

Summary. The digoxin concentration in the blood of ten patients with terminal illness were determined by radioimmunoassay sampling the specimens 10–30 min before death, 30 min after death (subclavial catheter), and at autopsy (femoral vein and heart). At autopsy increased levels were found: In heart blood 6.64 ± 4.45 ng/ml, in femoral vein blood 4.42 ± 2.45 ng/ml, in ante mortem vein blood 3.36 ± 1.75 ng/ml, mean difference in vein blood: 1.06 ± 0.79 ng/ml (mean value and standard deviation). Only the corresponding concentration values in vein blood are closely correlated. The increase is determined statistically significant by the initial concentration found before death. A gradient dependent diffusion back from the tissues surrounding the vessels is to be considered. The walls of the vessels, however, do not contain higher digoxin concentration than the blood. Six of the ten cases showed levels of digoxin in the ante mortem blood clearly above the therapeutic range of 0.5–2.0 ng/ml. Reasons for this observation are discussed.

Key word: Digoxin blood levels, post mortem increase

Zusammenfassung. Bei 10 digitalisierten Patienten wurden präfinal, ca. 10–30 min vor Todeseintritt, Blutproben entnommen und deren Digoxin-Konzentration mit Werten verglichen, die in ca. 30 min postmortal entnommenem Leichenblut festzustellen sind. Nach der Sektion wurden die Digoxin-Konzentrationen in Schenkelvenenblut und Herzblut bestimmt. Gegenüber den präfinalen Konzentrationen ($3,36 \pm 1,75$ ng/ml) fand sich bis zur Sektion im Venenblut ein Anstieg der Digoxin-Konzentration um $1,06 \pm 0,79$ auf $4,42 \pm 2,45$ ng/ml, im Herzblut durchschnittlich auf $6,64 \pm 4,45$ ng/ml. Nur im venösen Blut sind präfinale und postmortale Konzentrationen eng miteinander korreliert. Der Konzentrations-Anstieg im Schenkelvenenblut wird durch die präfinale Ausgangs-Konzentration statistisch signifikant bestimmt.

Es ist eine Gradienten-abhängige Rückdiffusion aus den gegenüber den Gefäßen höher konzentrierten umliegenden Geweben anzunehmen. Die Gefäßwände jedoch speichern kaum Digoxin. Die präfinalen Digoxin-Konzentrationen im Blut lagen in 6 von 10 Fällen deutlich über dem therapeutischen Bereich von 0,5–2 ng/ml. Gründe für diese Beobachtung werden diskutiert.

Schlüsselwort: Digoxin-Blutkonzentration, postmortaler Anstieg

Postmortal feststellbare Digoxin-Konzentrationen im Blut sind schwer vergleichbar mit Serum-Konzentrationen, die beim lebenden Menschen bestimmt werden. Bereits in früheren Arbeiten war ein Unterschied zwischen präfinalen und postmortalen Blutspiegeln festgestellt worden: Iisalo und Nuutila [6], die diese Diskrepanzen 1973 zuerst beobachteten, schrieben die postmortal angestiegenen Digoxin-Konzentrationen im Blut einer „akkumulierten Absorption“ vor Eintritt des Todes zu. Auch Karjalainen und Co-Autoren [7] fanden 1974 solche Konzentrations-Unterschiede, ohne sie jedoch zu interpretieren. Die Studie von Holt und Benstead [5] zeigte 1975, daß die postmortal erhältlichen Werte im Herzblut bis zu 137% höher ausfallen als im Schenkelvenenblut, obwohl sie 3,5–7,5 ng Digoxin pro ml Blut noch im Sinne zweifelhafter Todesfälle werteten. Die Verwertbarkeit von Untersuchungen über Digoxin-Konzentrationen im Leichenblut ist eingeschränkt, wenn über die Entnahmeorte des Blutes nichts bekannt ist. Daher wurde die Blutentnahme aus der Schenkelvene für Digoxin-Bestimmungen vorgeschlagen. Vorpahl und Coe zeigten [11], daß weder die absoluten noch die relativen Konzentrations-Veränderungen in Venen- und Herzblut abhängig waren vom zeitlichen Intervall zwischen Todeseintritt und Sektion. Sie stellten bei 27 Fällen postmortale Konzentrations-Anstiege von durchschnittlich 96% im Herzblut und 42% im Schenkelblut fest. Gleichzeitig fanden sich bei 52% ihres Patientengutes scheinbar erhöhte Digoxin-Spiegel im präfinalen Blut. Weinmann et al. [12] ermittelten erst 1979 bei 7 Fällen einen postmortalen Anstieg der Digoxin-Konzentration im Venenblut um durchschnittlich 62% gegenüber Serum-Konzentrationen, die zu Lebzeiten in der Digitalisierungsphase festgestellt wurden.

Im Rahmen unserer Studie wurde das Blutentnahme-Intervall bei 10 präfinal digitalisierten Patienten zeitlich enger gefaßt, um die Ursache des Konzentrations-Anstiegs einzugrenzen.

Material und Methoden

Venenblutproben von 10 terminal erkrankten Patienten wurden zwischen 10 und 30 min vor Eintritt des Todes über einen Subclaviakatheter entnommen. Etwa 30 min nach dem Tod wurde eine weitere Venen-Blutprobe gesichert. Nach der Sektion, die nach unterschiedlichen Zeitspannen stattfand (6–48 h), wurden Schenkelvenenblut und Herzblut auf Digoxin analysiert. Alle Patienten hatten täglich 0,055 mg/kg Novodigal injiziert bekommen, wobei die letztmalige Gabe mehr als 6 h zurücklag. Die Blutproben wurden mit Amberlite-XAD-2 extrahiert und mit einem bereits früher beschriebenen radioimmunologischen Verfahren [2] untersucht.

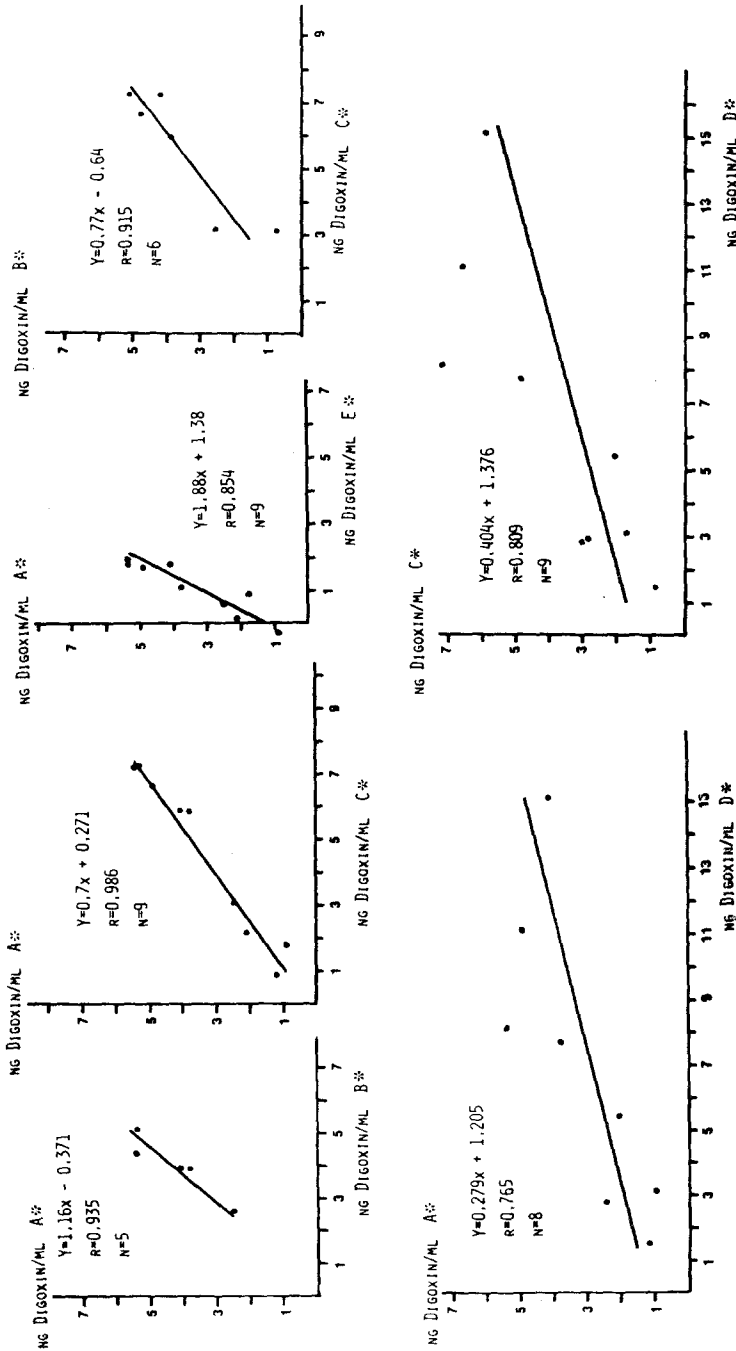


Abb. 1. Die Regressionsgeraden von postmortalen und präfinalen Digoxin-Konzentrationen in: A* = Venenblut präfinal (10–30 min); B* = Venenblut postmortal (30 min); C* = Schenkel-venenblut — Sektion; D* = Herzblut — Sektion; E* = Konzentrations-Anstieg im Schenkel-venenblut bei der Sektion gegenüber präfinalen Venenblut. Die Regressionsgeraden sind so dargestellt, daß y der präfinalen Konzentration entspricht und die postmortalen Befunde als Prädiktor-Variablen aufgefaßt werden können

Tabelle 1. Übersicht über die Regressionsgeraden: $y = ax + b$. Im linken Teil der Tabelle sind die Regressionsgeraden für die Konzentrationsabhängigkeit des Anstiegsbetrags dargestellt

Digoxin:	In Blutart		Schenkelvenenblut (Sektion)	Herzblut (Sektion)	
	Venenblut 10–30 min präfinal	Venenblut 30 min postmortal			
Konzentrations- anstiege in Blutart	—	$y = 1,16x - 0,57$ $r = 0,935$ $p < 0,01$ $n = 5$ $\Delta c = -0,32 \pm 0,46$	$y = 0,7x + 0,27$ $r = 0,986$ $p < 0,01$ $n = 9$ $\Delta c = 1,05 \pm 0,79$ $p' < 0,01$	$y = 0,28x + 1,20$ $r = 0,765$ $p < 0,05$ $n = 8$ $\Delta c = 3,73 \pm 3,50$ $p' < 0,05$	Venenblut 10–30 min präfinal
Herzblut (Sektion)	$y = 0,25x + 2,16$ $r = 0,528$ $n = 8$	—	$y = 0,77x + 0,64$ $r = 0,915$ $p < 0,01$ $n = 6$ $\Delta c = 1,93 \pm 0,79$ $p' < 0,01$	$y = 0,22x + 1,64$ $r = 0,678$ $n = 5$	Venenblut 30 min postmortal
Schenkelvenenblut (Sektion)	$y = 1,88x + 1,38$ $r = 0,854$ $n = 9$ $p < 0,01$	—	—	$y = 0,40x + 1,37$ $r = 0,809$ $n = 9$	Schenkel- venenblut (Sektion)

r = Korrelationskoeffizient

p = Signifikanzniveau

Δc = Mittelwert und Standardabweichung der Konzentrationsänderungen

n = Anzahl der Beobachtungen

p' = Signifikanzniveau der Konzentrationsänderung im t -Test

Ergebnisse und Diskussion

1. Digoxin-Blutspiegeldaten

In Abb. 1 sind die postmortalen Konzentrationen und deren Verschiebungen im Venenblut und Herzblut dargestellt. Im untersuchten Probengut fallen ca. $\frac{2}{3}$ aller präfinalen Proben in einen als toxisch betrachtaren Bereich, selbst wenn ein Blut/Plasma-Verteilungsquotient für Digoxin von 0,9–0,95 angenommen wird [1, 5]. Die durchschnittliche präfinale Digoxin-Konzentration im Blut betrug $3,36 \pm 1,75$ ng/ml. Kurz nach dem Tod bleiben die Spiegel praktisch gleich (Differenz: $-0,32 \pm 0,46$ ng/ml). Die Wertepaare zeigen einen Korrelationsfaktor von $r=0,935$ mit $p<0,01$. Die postmortalen Spiegel betrugen 30 min nach dem Tod durchschnittlich zwar nur 93% präfinal gemessen, der Abfall ist aber nicht signifikant. Ab dann stiegen sie bis zur Autopsie im Schenkelvenenblut ($1,93 \pm 0,79$) eng korreliert ($r=0,915$; $p<0,01$) auf durchschnittlich $4,42 \pm 2,45$ ng/ml an. Signifikanzniveau für den Anstieg $<0,01$.

Vergleicht man die Konzentration präfinal mit der Konzentration des Venenblutes bei der Sektion, so findet sich ein signifikanter Anstieg um $1,06 \pm 0,79$ bei enger Korrelation der Werte ($r=0,986$; $p<0,001$). Signifikanzniveau für diesen Anstieg $<0,01$.

Die Konzentrationen, die bei der Autopsie im Herzblut feststellbar waren, lagen in einem weiten Konzentrationsbereich ($6,41 \pm 4,45$ ng/ml). Bei einem durchschnittlichen Anstieg um $3,73 \pm 3,50$, gegenüber dem präfinalen Venenblut und gegenüber Venenblut direkt nach dem Tod, ist eine schwächere Korrelation von $r=0,765$ bzw. $r=0,809$ festzustellen. Dieser Anstieg ist signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $<5\%$.

Während der Betrag des Anstiegs im Venenblut vom präfinalen Zeitpunkt bis zur Sektion noch stärker mit der präfinalen Ausgangs-Konzentration korreliert war ($r=0,854$ bei $p<0,01$), konnte bei der Konzentrations-Differenz zwischen peripherem Venenblut und Herzblut bei der Sektion keine Beziehung zur präfinalen Ausgangs-Konzentration mehr festgestellt werden. Auch zwischen den Anstiegsbeträgen der Konzentration in Herzblut und Venenblut bestand bei den einzelnen Fällen keine Beziehung.

Die wichtigsten Daten und Regressionsgeraden sind in Abb. 1 und Tabelle 1 dargestellt.

2. Zur Höhe der Digoxin-Konzentration in der Agonie

Die Höhe der präfinal und postmortal feststellbaren Digoxin-Blutspiegel kann in einen Bereich ansteigen, der im Rahmen der üblichen Kriterien bei Serum-Digoxin-Messungen als toxisch angesehen wird. Ein ursächlicher Zusammenhang zum Eintritt des Todes der Patienten des untersuchten Kollektivs bestand nicht. Der hohe Anteil (6 von 10) im Pseudogleichgewicht anzunehmender, aber bereits präfinal erhöhter Digoxin-Konzentrationen, wie er auch in einer anderen Arbeit [11] festgestellt wurde, läßt auf terminale, krankheitsbedingte Ursachen für die Konzentrations-Verschiebung schließen. Die für Herz-Glycoside gültigen Parameter der Pharmakokinetik gelten in der Agonie offensichtlich nicht mehr. Terminales Nierenversagen, Phasenverschiebungen im Flüssigkeitshaushalt oder

Tabelle 2. Fall einer suizidalen Vergiftung mit 25 Tabletten Lanicor. Digoxin-Konzentrationen in verschiedenen Blutgefäßen. Geschlecht: männlich, Alter: 59 Jahre, Körpergewicht: 60 kg, Digoxin-Dosis: 6,25 mg, Überlebenszeit: ca 5 h [3]

Blutprobe entnommen aus:	Entnahmedatum	Digoxin- Konzentration in ng/ml Blut	Anstieg postmortal	
			in ng/ml	in %
Serum präfinal	17. 8. 79, 20.00 h	25	—	—
Blut präfinal	17. 8. 79, 20.00 h	28	—	—
Herz (li. Ventrikel)	20. 8. 79, 15.00 h (Sektion)	80	52	186%
Herz (re. Ventrikel)	20. 8. 79, 15.00 h (Sektion)	55	27	96%
Pfortader	20. 8. 79, 15.00 h (Sektion)	65	37	132%
Vena cava inferior	20. 8. 79, 15.00 h (Sektion)	55	27	96%
Vena subclavia	20. 8. 79, 15.00 h (Sektion)	45	17	61%
Vena femoralis	20. 8. 79, 15.00 h (Sektion)	45	17	61%
Aorta	20. 8. 79, 15.00 h (Sektion)	45	17	61%

zunehmend zentralisierte Kreislauffunktion [9] können unterschiedlich verminderte Verteilungsvolumina bedeuten. Es sind auch fortschreitend präfinale hypoxische Zellschädigungen mit gleichzeitigem ATP-Mangel in Betracht zu ziehen, in deren Folge ein Teil membran- und gewebsgebundener Glycoside in ein eingeschränktes Verteilungsvolumen freigesetzt werden: Die Bindung von Herz-Glycosiden an die als Rezeptor angenommene $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ benötigt das über ATP phosphorylierte Enzym [10].

Dem gegenüber fanden wir bei einem Screening tödlich verunglückter, digitalisierter Menschen in bislang 5 Fällen nur Digoxin-Spiegel nicht über 2,5 ng/ml Blut. (Allerdings sind hier auch Unregelmäßigkeiten bei der Einnahme von Herz-Glycosid-Präparaten in Betracht zu ziehen.) Solche Befunde lassen vermuten, daß ein präfinaler Anstieg bei plötzlichem Kreislaufstillstand nicht stattfindet.

3. Zur postmortalen Rückdiffusion ins Blut

Der Konzentrationsanstieg im peripheren Venenblut steht in konzentrationsabhängiger Beziehung zur präfinalen Ausgangs-Konzentration. Keine Korrelation ergibt sich zwischen dem Anstieg im Herzblut und der Ausgangs-Konzentration des noch lebenden Menschen. Dies erhärtet die Vorstellung einer postmortalen Rückdiffusion von Digoxin aus Bindungsstellen in Geweben. An einen Konzentrations-Gradienten gebunden fällt die Konzentrations-Verschiebung aus Muskelgeweben um die Schenkelvene ins Blut naturgemäß schwächer aus als aus der Herzmuskulatur. Die Glycosid-Konzentration im Herzmuskel fanden wir im Rahmen einer weiteren postmortalen Studie ca. 15–20fach höher als die Konzen-

trationen in der Oberschenkelmuskulatur. Die Wände arterieller und venöser Blutgefäße weisen jedoch keine höheren Konzentrationen auf als das Blut selbst (R. Aderjan, H. Petri, S. Müller, in Vorbereitung). Gewebs-Glycosid-Konzentrationen sind starken interindividuellen und auch lokalen, gewebsbedingten Streuungen unterworfen, wie von Weinmann et al. [12] ausführlich diskutiert wurde.

Vorpahl und Coe [11] beobachteten keine Korrelation zwischen dem postmortalen Anstieg der Blutkonzentration und der Zeit bis zur Sektion. Diese Beobachtung kann darauf zurückzuführen sein, daß die Rückdiffusion rasch, innerhalb weniger Stunden abläuft.

Die postmortale Gerinnung (besonders bei längerer Agonie [4, 8]) besitzt Einfluß auf Austauschvorgänge zwischen Blutgefäßen, Membranen und Geweben. Sie könnte, zusammen mit nicht völlig abgeschlossenen Verteilungsvorgängen gegenüber der letztmaligen Glycosidgabe, verantwortlich dafür sein, daß bei einem Teil der Verstorbenen die Digoxin-Konzentration postmortal nicht anstieg.

Die signifikante Korrelation zwischen präfinalen und postmortalen Venenblutspiegeln läßt es möglich erscheinen, bei Kenntnis der Digoxin-Konzentration in postmortalem Schenkelvenenblut auf präfinale Glycosid-Konzentrationen rückzuschließen. Daß auch bei tödlichen Vergiftungsfällen derartige Konzentrations-Anstiege festzustellen sind, geht aus der Tabelle 2 hervor, in der die postmortalen und präfinalen Digoxin-Konzentrationen im Blut bei einem Fall einer suizidalen Vergiftung mit 6,25 mg Digoxin wiedergegeben sind [3]. Der postmortale Anstieg im Schenkelvenenblut liegt bei 60%, einer Größenordnung, die auch von Weinmann et al. [12] gefunden wurde. Nach Tabelle 1 ergibt die lineare Beziehung zwischen Konzentrationsänderung im Venenblut bis zur Sektion und präfinaler Ausgangskonzentration im Venenblut rechnerisch Prozentwerte für die Konzentrationsänderung zwischen -20% und +20% im therapeutischen Bereich (ca. 1-2 ng/ml). Konzentrationsabfälle wurden dort auch beobachtet. Darüber liegende Ausgangs-Konzentrationen würden bis um maximal 53% des Ausgangswertes ansteigen können. Es zeigt sich aber auch, daß durchschnittliche %-Angaben für postmortale Konzentrationsänderungen nicht sinnvoll sind. Welche Faktoren man für einen Rückschluß im individuellen Fall anwenden kann, ist bislang noch nicht begründbar anzugeben. Aufgrund der voranstehenden Ergebnisse ist jedoch zu fordern, daß eine forensisch-toxikologische Bewertung postmortaler Digoxin-Blutspiegel nur bei zuverlässiger Dokumentation des Entnahmeortes vorgenommen werden darf. Schenkelvenenblut ist hierzu am besten geeignet. Darüber hinaus ist die Auswertung mehrerer Blutproben aus verschiedenen Entnahmeorten anzuregen.

Eine kritische Bewertung von radioimmunologisch bestimmten Konzentrationswerten kann im übrigen nicht ohne Berücksichtigung der Beschaffenheit des Probenmaterials erfolgen. Denn auch durch spezielle Extraktionsmethoden [2] lassen sich Störfaktoren, besonders durch Fäulnisprodukte hervorgerufen, nicht immer beseitigen. Die Gefahr, falsch positive Werte zu erhalten, verlangt zukünftig den Einsatz identifizierender Meßverfahren, z. B. die Kombination von Hochdruckflüssigkeitschromatographie und Radioimmunoassay, die für Herzglykoside besonders geeignet erscheinen.

Literatur

- 1 Abshagen U, Kewitz H, Rietbrock N (1971) Distribution of digoxin, digitoxin, and ouabain between plasma and erythrocytes in various species. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol* 270:105
- 2 Aderjan R, Buhr H, Schmidt G (1979) Investigation of cardiac glycosid levels in human postmortem blood and tissues determined by a special radioimmunoassay. *Arch Toxicol* 42:107–114
- 3 Aderjan R (1980) Probleme bei der Beurteilung von Digoxin-Vergiftungen. *Beitr Gerichtl Med* (zur Veröffentlichung angenommen)
- 4 Haberda A (1927) In: Hofmanns R von (ed) *Lehrbuch der gerichtl Medizin*. Urban u Schwarzenberg, Berlin Wien, S 488
- 5 Holt JG, Benstead JG (1975) Postmortem assay of digoxin by radioimmunoassay. *J Clin Pathol* 28:483–486
- 6 Iisalo E, Nuutila M (1973) Myocardial digoxin concentrations in fatal intoxications. *Lancet* 3:257
- 7 Karjalainen J, Ojala K, Reisell P (1974) Tissue concentrations in an autopsy material. *Acta Pharmacol Toxicol* 34:380–385
- 8 Laves W, Berg S (1965) Agonie, physikalisch-chemische Untersuchungen bei gewaltsamen Todesarten. Schmidt-Röhmhild, Lübeck
- 9 Neuhoﬀ H, Lasch GH (1970) Schock, Mikrozirkulation und Hämatose. *Dtsch Med Wochenschr* 95:1937–1942
- 10 Tobin T, Akera T (1977) Interaction of ouabain and cassain with Na^+ , K^+ -ATPase and its relationship to their inotropic actions. In: Roberts GCK (ed) *Drug actions at the molecular level*. MacMillan, London, p 213
- 11 Vorpahl TE, Coe JI (1978) Correlation of ante- and postmortem digoxin levels. *J Forens Sci* 23:329–334
- 12 Weinmann J, Hasford J, Kuhlmann J, Bippus HP, Lichey J, Rietbrock N (1979) Digoxin-Konzentrationen in Plasma und Gewebe — Eine postmortem Untersuchung. *Med Klin* 74:613–618

Eingegangen am 24. April 1980