

Originalarbeiten / Original Works

Klassifizierung von Digoxin-Blut- und Gewebekonzentrationen bei Vergiftungsverdacht* **

W. Härdle¹ und R. Aderjan²

¹ Universität Heidelberg, Sonderforschungsbereich 123, Im Neuenheimer Feld 293, D-6900 Heidelberg 1, Bundesrepublik Deutschland

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

Classification of the Digoxin Concentration in Blood and Tissues in Cases Under Suspicion of Poisoning

Summary. The clarification of a suspicion of poisoning at all times poses a problem to the forensic toxicologist, when a narrow margin of therapeutic safety and a low dosage coincide as in cases of digoxin poisoning. Statistical methods may serve as an aid. The post mortem digoxin concentration in the tissues of heart, kidney, liver and in blood of 45 patients who had received therapeutic daily doses and of 13 cases of fatal poisoning are compared.

After logarithmic transformation of the individual concentration values a two modal distribution is obtained. There is one concentration calculated with equal probability of being classified to “therapeutic or toxic”, as well as the probability of observing the “critical” concentrations of 400 ng digoxin/g cardiac tissue, 500 ng/g kidney and 250 ng/g liver after therapeutic dosing.

Using the discriminant analysis each of the cases clearly falls into one of the two collectives “therapeutic” and “toxic”, when taken as a separate observation. Concentration data of fatal poisonings taken from the literature are as successfully classified as the analytical results of some exhumed bodies under suspicion but not poisoned. As expected the power of discrimination increases with the number of parameters. Because of the relatively slow body distribution of digoxin the blood taken from peripheral vessels is of most important evidence.

Key words: Digoxin, tissue distribution – Poisoning, digoxin

* Diese Arbeit wurde z.T. durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft, SFB 123 „Stochastische Mathematische Modelle“, unterstützt

** Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt in Verehrung und Dankbarkeit gewidmet

Sonderdruckanfragen an: Dr. R. Aderjan (Adresse siehe oben)

Zusammenfassung. Das Zusammentreffen von geringer therapeutischer Breite und niedriger Dosierung stellte den forensischen Toxikologen beim Abklären eines Vergiftungsverdachts von jeher vor größte Probleme. Hierbei können statistische Methoden helfen: Die postmortalen Digoxinkonzentrationen in Blut und Geweben von 45 Patienten, die unter therapeutischen Dosen standen, werden denen gegenübergestellt, die nach 13 tödlichen Vergiftungsfällen festzustellen waren (Schenkelvenenblut, Herz, Leber, Nieren).

Nach logarithmischer Transformation der Konzentrationswerte läßt sich je Organ eine zweipflige Verteilung erkennen, die aus den beiden Gruppen gebildet wird. Es läßt sich jeweils die Konzentration angeben, bei der es gleich wahrscheinlich ist, daß ein beobachteter Meßwert „therapeutisch oder toxisch“ ist, ferner die Wahrscheinlichkeit, mit der nach therapeutischer Dosierung oberhalb der „kritischen“ Konzentration von 400 ng Digoxin/g Herz, 500 ng/g Niere und 250 ng/g Leber noch Meßwerte zu beobachten sind.

Unter Anwendung einer Diskriminanzanalyse mit zunächst zwei Variablen, läßt sich jeder Fall für sich als neue Beobachtung genommen, eindeutig einem von zwei Kollektiven („therapeutisch oder toxisch“) zuordnen. Die Klassifizierung von Konzentrationsdaten literaturbekannter Vergiftungen gelingt ebenso wie die von verdächtigen exhumierten Leichen, wenn Vergiftungsverdacht gegeben war, der widerlegt wurde.

Die Unterscheidungsmöglichkeit nimmt erwartungsgemäß zu, wenn die Anzahl der betrachteten Organparameter erhöht wird. Wegen der langsamen Körperverteilung von Digoxin gehört das Blut zum wichtigsten Untersuchungsgut.

Schlüsselwörter: Digoxin, Gewebeverteilung – Vergiftung, Digoxin

Einleitung

Ist bei Vergiftungsverdacht der postmortale Nachweis des fraglichen Stoffes erbracht, so steht der forensische Toxikologe häufig vor dem Problem, daß die Kriterien für die Einordnung der quantitativen Befunde aus diesen (wenigen) zu beurteilenden Ereignissen heraus zu entwickeln sind. Der Schluß – der Mensch ist tot, also müssen diese Konzentrationen tödlich gewirkt haben – muß zumeist ohne entsprechende statistische als Grundlage dafür dienen, den Umkehrschluß zu ziehen.

Bei den klinisch häufig verordneten Digitalis-Präparaten – hier Digoxin und Derivate – kann ein geeigneter Weg zur Gewinnung von Kriterien beschritten werden: Es sind die Blut- und Gewebekonzentrationen nach therapeutischer Dosierung denen nachgewiesener Vergiftungsfälle gegenüberzustellen, um so jeden neu vorkommenden Fall einer der beiden Einschätzungen „toxisch“ oder „nicht toxisch“ mit einer entsprechenden Wahrscheinlichkeit einordnen zu können. Dies kann jedoch nur unter zwei Voraussetzungen geschehen: Erstens müssen die Konzentrationswerte gültig sein – Fehler können in der Art, dem Alter und dem Erhaltungszustand des zu untersuchenden Materiales oder in

methodischen Gründen liegen [1] – und zweitens darf bei der Glykosidvergiftung eine klinische Diagnose bzw. die Vorgeschichte der Einordnung nicht völlig widersprechen.

Im folgenden soll aufgezeigt werden, welche Zuordnungsmöglichkeiten bestehen, welche Klassifizierungen vorgenommen werden können, wenn von einem Kollektiv von 45 Patienten unter therapeutischen Dosen von Digoxin bzw. β -Methyldigoxin sowie von 13 Digoxin-Todesfällen die Konzentrationen in sektionstechnisch regelmäßig verfügbaren Körperflüssigkeiten und Organen unter Anwendung statistischer Methoden, insbesondere der Diskriminanzanalyse, miteinander verglichen werden. Die Einordnung von literaturbekannten Daten sowie einer Gruppe von exhumierten Verstorbenen, die unter Vergiftungsverdacht standen, wird unter Berücksichtigung klinischer Befunde diskutiert.

Material und Methoden

Normalkollektiv

Die Glykosidkonzentrationen wurden bei 45 therapeutisch digitalisierten Patienten in folgenden Körperflüssigkeiten und Organen radioimmunologisch bestimmt [3, 7], Tabelle 3, NGR=1 u. 2).

Schenkelvenenblut	(=VBL)
Herzmuskel (li. Ventr.)	(=HLV)
Herzmuskel (re. Ventr.)	(=HRV)
Leber	(=LEG)
Nierenrinde	(=NRR)
Nierenmark	(=NRM)
Skelettmuskel	
(M. pectoralis major)	(=SKM)
Gehirn	(=GEH)

Vergiftungen

Bei Vergiftungen mit β -Methyldigoxin oder Digoxin [1] wurden in 13 Fällen Konzentrationsdaten möglichst der gleichen Organe unter Beibehaltung der Analysenmethodik erhoben (Tabelle 3, NGR=3, 4 und 5).

Literaturbekannte Vergiftungen

Die Konzentrationsdaten von Vergiftungsfällen, die in der Literatur beschrieben sind [2, 4–6, 9–12], wurden zunächst ohne Berücksichtigung von Unterschieden der Analysenmethodik zusammengestellt (Tabelle 3, NGR=6).

Exhumierungen

Von einer Gruppe exhumierter Leichen wurden die Digoxin-Konzentrationen in noch verfügbaren Organen mit gleicher Analysenmethodik [1] untersucht. Häufig standen nur Vollblut unbekannter Herkunft und Skelettmuskelproben und Lebergewebe zur Verfügung (Tabelle 3, NGR=7 u. 8).

Statistische Methoden

Jedem Fall wird das Profil seiner Konzentrationen in den einzelnen Kompartimenten als multivariable Größe X zugeordnet. Beispielsweise ist $X=(VBL, LEG)=(135, 450)$ für den Fall

V2 (Tabelle 3). Das Ziel der statistischen Analyse ist es, das Normalkollektiv und die Vergiftungsfälle auf der Basis der gemessenen Konzentrationen X geeignet voneinander zu trennen. Dazu verwendeten wir ein diskriminatorisches Verfahren, das auf folgender Distanzbildung basiert:

$$D_j^2(X) = (X - \bar{X}_j) \text{cov}^{-1}(X - \bar{X}_j) - 2 \log p_j,$$

wobei der Index j die Gruppenzugehörigkeit angibt, d.h. $j=1$ =normal, $j=2$ =vergiftet. X bezeichnet den Mittelwert in der j -ten Gruppe und cov schließlich die Kovarianzmatrix [8]. Die Zahlen p sind gewisse a priori Wahrscheinlichkeiten, die die subjektiven Erfahrungen widerspiegeln. Sie wurden von uns auf $p=1/2$ gesetzt, d.h. wir nahmen von einem zu klassifizierenden Fall an, daß er zu gleicher Wahrscheinlichkeit der Vergiftetengruppe oder dem Normalkollektiv zuzuordnen war. Klassifiziert wird nun mit folgender Größe:

$$p(j/X) = \exp(0.5 D_j^2(X)) / \sum_{j=1}^2 \exp(0.5 D_j^2(X)) \quad j = \text{Gruppenindex}$$

Das Diskriminationsverfahren geschieht nun folgendermaßen:

- 1) Ordne Patient m. Vektor X in Gruppe 1 falls $p(1/X) > p(2/X)$;
- 2) Ordne Patient m. Vektor X in Gruppe 2 falls $p(1/X) < p(2/X)$;
- 3) Ordne Patient m. Vektor X in Gruppe 1, 2 falls $p(1/X) = p(2/X)$.

Dieses Verfahren kann in jeder beliebigen Parameterdimension d vorgenommen werden. Ist $X = (\text{LHV}, \text{LEG})$, wie oben, hat d den Wert 2. Die von uns ausgeführten Klassifizierungen wurden aufgrund der beschränkten Datenmenge nur für $d=2, 3, 4$ und verschiedene Konzentrationsvariable durchgeführt.

Im eindimensionalen Fall ($d=1$) läßt sich das Verfahren an Abb. 4 veranschaulichen. Hier ist der indifferente Fall $p(1/X)$ durch einen trennenden Punkt (289 ng/g für $X=\text{LHV}$) gegeben. Jede Konzentration, die links von diesem Wert fällt, erfüllt $p(1/X) > p(2/X)$, ist also dem Normalkollektiv zuzuschlagen. Hingegen sind $p(2/X) > p(1/X)$ von den Werten rechts dieses trennenden Punktes erfüllt, also der Vergiftetengruppe zugeordnet. In höherer Dimension z.B. $d=2$, wird die Trennung durch eine Gerade gegeben. In Abb. 5 hat man sich diese Trennlinie ungefähr als Verbindung der Punkte (0.8) und (7.0) vorzustellen.

Tabelle 1. Logarithmische Mittelwerte und Abgrenzungsschranken für die Erfassung therapeutischer Konzentrationswerte. Das 99%ige Niveau entspricht den anhand der Suizide abgeschätzten Grenzkonzentrationen

Abgrenzungsschranken in ng/g zur Erfassung der therapeutischen Werte mit einer Wahrscheinlichkeit von:

Gewebeart	Mittelwert In-Skala	95%	97,5%	99%	99,9%	Beginn des toxischen Konzentrations- bereichs
Herz li. Ventr.	5,147 ± 0,27	267	291	324	386	400
Herz re. Ventr.	4,748 ± 0,492	256	300	363	500	400
Nierenmark	4,941 ± 0,574	358	430	539	782	500
Nierenrinde	4,973 ± 0,507	331	390	475	661	500
Leber	4,077 ± 0,569	156	189	239	352	250
Muskulatur	3,22 ± 0,627	70	86	110	165	—

Tabelle 2. Mittelwerte und Standardabweichungen der Digoxin-Konzentration in Körperflüssigkeiten und Geweben bei Patienten unter therapeutischen Dosen von β -Methyldigoxin und Digoxin ($n=45$) sowie bei letalen Digoxinvergiftungen. Die nach logarithmischer Transformation der Einzelwerte abzuleitenden Verteilungen (s. Beispiel Herzmuskulatur Abb. 4) führen zu (a) einer Abgrenzungsschranke, dafür, daß es gleich wahrscheinlich ist, daß nach therapeutischer oder (letal-)toxischer Dosierung ein Meßwert zu beobachten ist. Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß bei therapeutischer Dosierung ein Meßwert über dieser Schranke und dafür, daß nach toxischer Dosis ein Meßwert unter dieser Schranke zu beobachten ist, nimmt jeweils ab; (b) der Wahrscheinlichkeit, mit der am Beginn des toxischen Konzentrationsbereiches (aufgrund der beobachteten Vergiftungsfälle und unter Berücksichtigung einer Sicherheitszone von 100 ng/g ab dem höchsten therapeutischen Meßwert) ein Meßwert als Folge einer therapeutischen Dosierung zu beobachten ist.

	Mittelwert \pm Standardabweichung der Digoxin-Konzentration in ng/g		Abgrenzungsschranke gleicher Wahrscheinlichkeit (a)		Wahrscheinlichkeit, mit der die Grenze z. toxischen Konzentrationsbereich nach therap. Dosierung beobachtet wird (b)	
	Nach therap. Dosierung $n=45$	Nach toxischer Dosis $n=6-13$	ng/g	% Wahrscheinlichkeit	Grenzkonz. ng/g	% Wahrscheinlichkeit
Vollblut	$5,8 \pm 2,4$	$40,7 \pm 32,5$	11	3,92	20	0,06
Herzmuskel li. Ventrikel	$178 \pm 50,6$	541 ± 155	289	2,56	400	0,09
Herzmuskel re. Ventrikel	128 ± 58	485 ± 167	257	4,05	400	0,55
Leber	$67,7 \pm 32$	333 ± 191	115	11,3	250	0,48
Nierenrinde	161 ± 72	1200 ± 764	318	5,7	500	0,64
Nierenmark	162 ± 86	601 ± 199	329	6,7	500	1,26
Skelettmuskel	$30,8 \pm 21$	70 ± 31	43	18,7	Entfällt wegen zu starker Überschneidung der Wertebereiche	
Gehirn	$26,8 \pm 12$	39 ± 29	26	57,9		

Tabelle 3. Zusammenfassung der gesamten Konzentrationsdaten in ng/g bzw. ng/ml, die für die Diskriminanzanalyse zur Verfügung standen

OBS	NPR	VBL	LHV	RHV	SKM	NRR	NRM	LEG	GEH	NGR
1	1	5	110	98	10	143	125	25	—	1
2	2	3	144	45	12	205	143	30	—	1
3	3	5	156	175	15	115	63	70	—	1
4	4	10	245	135	32	165	115	110	—	1
5	5	7	280	120	14	150	250	120	—	1
6	6	4	180	100	13	170	105	55	—	1
7	7	4	280	200	15	262	355	105	—	1
8	8	4	244	150	15	150	80	160	—	1
9	9	5	305	175	32	115	75	80	—	1
10	10	7	280	200	28	320	175	70	—	1
11	11	3	143	70	12	102	70	60	—	1
12	12	3	120	90	10	110	60	85	—	1
13	13	6	205	165	23	65	135	65	—	1
14	14	9	175	98	38	265	250	70	—	1
15	15	5	165	90	16	55	100	82	—	1
16	16	9	120	90	12	40	135	32	—	1
17	17	5	145	94	14	110	250	27	—	1
18	18	9	150	110	16	120	150	40	—	1
19	19	4	255	112	30	118	200	90	—	1
20	20	7	210	280	12	230	380	68	—	1
21	21	4	185	80	45	125	280	79	—	1
22	22	3	120	25	15	35	180	28	—	1
23	23	4	140	80	39	120	145	45	—	1
24	24	4	225	100	41	165	241	25	—	1
25	25	14	170	125	40	275	360	101	—	1
26	A	8	160	195	15	275	—	30	21	2
27	B	6	220	250	45	125	150	50	18	2
28	C	3	108	80	20	89	95	25	15	2
29	D	10	160	150	32	125	50	30	22	2
30	E	5	145	75	90	300	250	55	28	2
31	F	9	124	65	35	200	175	40	27	2
32	G	6	115	63	80	80	90	45	—	2
33	H	3	145	175	90	155	225	65	40	2
34	I	7	164	88	55	130	135	110	21	2
35	K	6	165	185	32	80	35	10	18	2
36	L	5	160	55	31	150	80	80	14	2
37	M	6	145	70	45	225	210	90	19	2
38	N	4	160	195	27	190	150	60	45	2
39	O	8	245	175	40	162	125	110	50	2
40	P	7	210	250	95	190	135	120	40	2

Tabelle 3. (Fortsetzung)

OBS	NPR	VBL	LHV	RHV	SKM	NRR	NRM	LEG	GEH	NGR
41	R	9	200	160	20	255	250	70	40	2
42	S	6	168	145	30	140	69	90	25	2
43	T	8	160	125	18	250	200	100	40	2
44	U	3	155	105	30	275	250	95	12	2
45	W	3	170	175	10	150	55	50	12	2
46	S1	22	—	—	50	1400	—	81	10	3
47	S2	28	—	—	110	500	—	250	45	3
48	S3	25	760	540	—	1320	—	200	90	3
49	S4	45	320	300	40	640	750	180	17	3
50	S6	15	480	420	80	620	680	390	32	3
51	S5	18	700	680	—	450	375	400	40	3
52	V1	52	510	—	—	1700	—	760	—	4
53	V2	135	510	—	—	2850	—	450	—	4
54	V3	24	490	—	—	1470	—	580	—	4
55	V4	34	560	—	—	1920	—	370	—	4
56	V5	70	750	—	—	1880	—	424	—	4
57	V6	17	—	—	—	—	—	200	—	5
58	V7	45	—	—	—	560	—	330	—	5
59	V8	13	560	—	—	680	—	250	—	7
60	V9	20	266	—	—	760	—	380	—	7
61	V0	—	333	—	—	290	—	58	—	5
62	A1	30	300	—	—	—	—	—	—	6
63	A2	12	282	—	—	—	—	—	—	6
64	A3	24	624	—	—	—	—	—	—	6
65	A4	30	—	—	—	130	—	35	—	6
66	A5	75	143	160	12	237	144	47	23	6
67	A6	25	—	—	—	143	—	110	—	6
68	E1	6	—	—	31	—	—	88	—	8
69	E2	6	—	—	8	—	—	24	—	8
70	E3	12	—	—	10	—	—	42	—	8
71	E4	—	—	—	15	—	—	—	—	8
72	E5	6	—	—	22	—	—	60	—	8

OBS=Beobachtungs-Nr.; NPR=Interne Bezeichnung; VBL=Schenkelvenenvollblut; LHV=linker Herzventrikel; RHV=rechter Herzventrikel; SKM=Skelettmuskulatur; NRR=Nierenrinde; NRM=Nierenmark; LEG=Lebergewebe; GEH=Gehirn; NGR=1,2=Normalkollektiv; NGR 3,4,5=Vergiftungen; NGR=6=Literaturdaten; NGR=7,8=Exhumierte Leichen

Ergebnisse und Diskussion

Begründung für die Anwendung einer Diskriminanzanalyse

Schon die einfache Gegenüberstellung der Digoxin-Konzentrationen in den für die forensisch-toxikologische Beurteilung wichtigen Körperorganen und Flüssigkeiten zeigt, daß ab 400 ng/g für das Herz, ab 250 ng/g für die Leber und ab 500 ng/g für die Nieren und ab 20 ng/g für das Schenkelvenen(voll)blut der Beginn des toxischen Konzentrationsbereiches anzunehmen ist. Die „therapeutischen“ Konzentrationen weisen in allen untersuchten Kompartments schiefe, eher logarithmische Verteilungen auf [1]. Die Wahrscheinlichkeit, daß ab einem Konzentrationswert therapeutische Konzentrationen unterhalb eines beobachteten Meßwertes liegen, ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Danach entspricht etwa das 99%-Niveau den oben angeführten Grenzen. In Abb. 1-4 sind die Verteilungen der therapeutischen und der toxischen Konzentrationen dargestellt. Die Daten sind zum besseren Verständnis logarithmiert; dadurch werden Verteilungen mit mehr Symmetrie erzielt, die für viele Anwendungen statistischer Methoden geeigneter sind. Deutlich sind zwei Gipfel der gemeinsamen Verteilung und Bereichsüberschneidungen der Einzelverteilungen erkennbar. Unter der nicht völlig korrekten Annahme symmetrischer Verteilungen und gleicher Varianz ergibt sich, daß der Schnittpunkt der Verteilungskurven (Diskriminationsschranke, s. Abb. 4 für Herzmuskulatur) den in Tabelle 2 wiedergegebenen Konzentrationen und Wahrscheinlichkeiten für die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen (s. „1“ oder „2“ in Abb. 1-3) entspricht. Für die oben angeführten Grenzwerte für den Beginn des toxischen Konzentrationsbereiches ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von $<1\%$ bis $<0,1\%$, daß in dieser Höhe eine Gewebekonzentration therapeutischer Dosierung zu beobachten ist (Tabelle 3).

Aus vielen Untersuchungen ist bekannt, daß eine Überschneidung des therapeutischen und toxischen Konzentrationsbereiches bei klinischen Digoxin-Serumspiegelbestimmungen eine Zuordnung und die Annahme einer Intoxikation nicht rechtfertigt, solange nicht klinische Zeichen dafür sprechen. Dies gilt auch für die Gewebekonzentrationen.

In einzelnen Geweben, besonders Skelettmuskulatur und Gehirn, können so starke Überschneidungen festgestellt werden, daß ein einzelner Meßwert eine Zuordnung im Zweifelsfall nicht gestattet. Daß in einzelnen Gruppen durchaus eine individuell höhere Anreicherung einer Glykosiddosis beobachtet werden kann, muß noch nicht für die Aufnahme einer toxischen Dosis sprechen. Wenn aber die Anzahl der zu vergleichenden Individualdaten erhöht wird, kann die Unterscheidung zunehmend besser getroffen werden. Der Erfahrene pflegt die Zuordnung „mit einem Blick“ durchzuführen. Demgegenüber ermöglicht die Diskriminanzanalyse mit einer zunehmenden Anzahl von Variablen, bei genügendem Umfang der Vergleichsgruppen ein zahlenmäßig faßbares Verständnis der zu treffenden Entscheidung. Als grundlegende Informationsträger sind

Abb. 1-3. Darstellung der 2-gipfligen gemeinsamen Verteilungskurven nach logarithmischer Transformation der Konzentrationswerte von linksventrikulärer Herzmuskulatur (LHV), Lebergewebe (LEG) und Nierenrinde (NRR). 1 = Normalkollektiv, 2 = Vergiftungsfälle

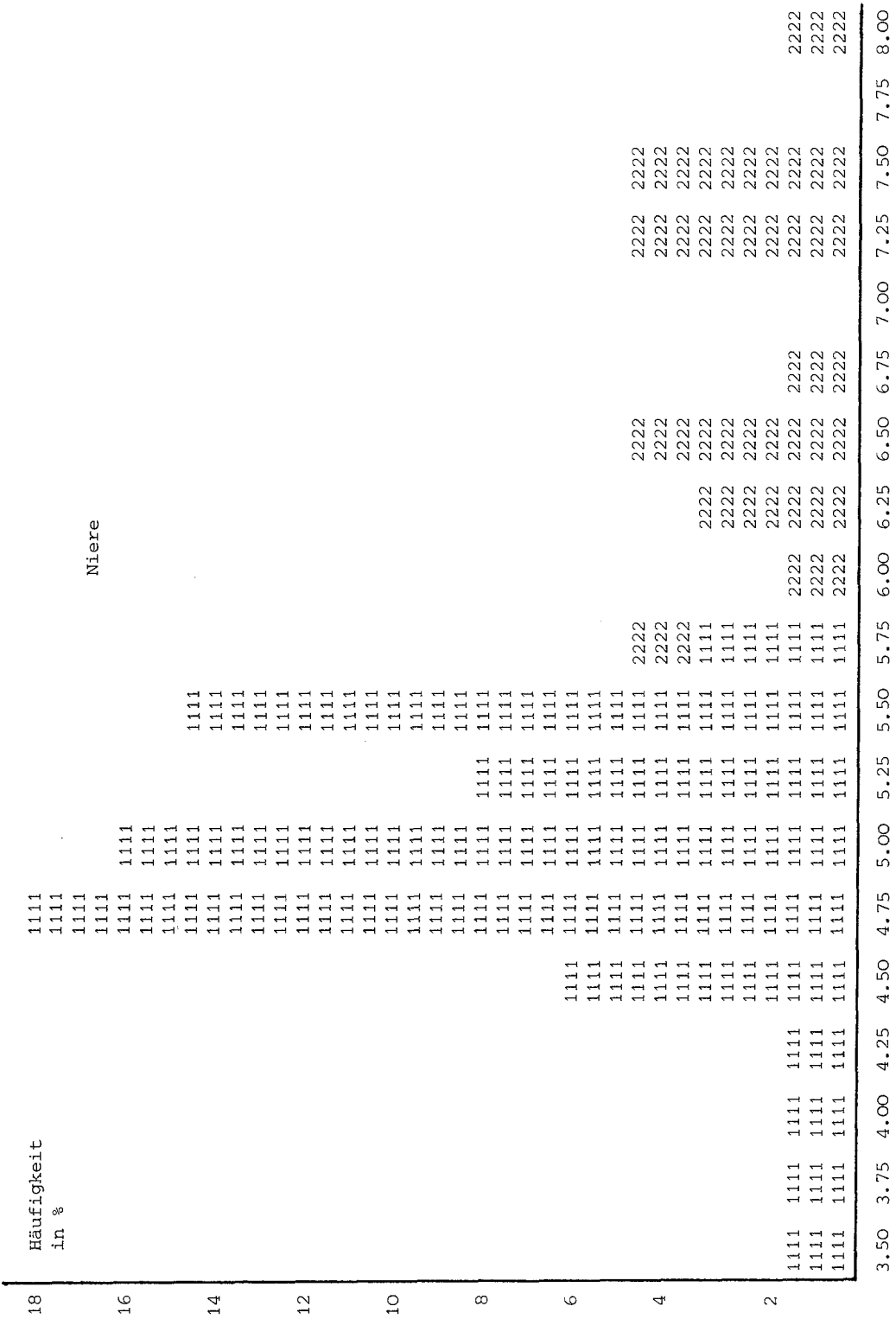
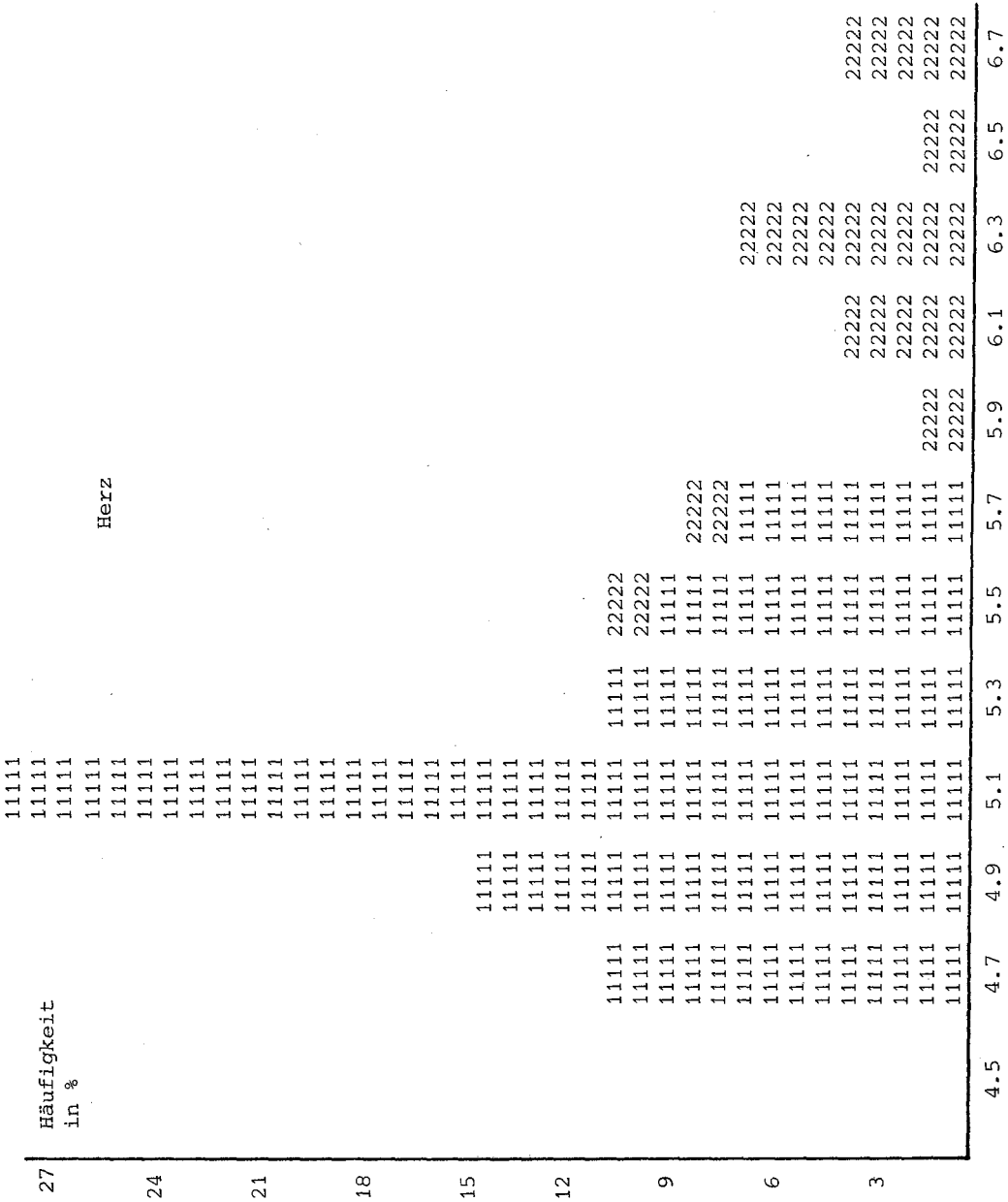


Abb. 1



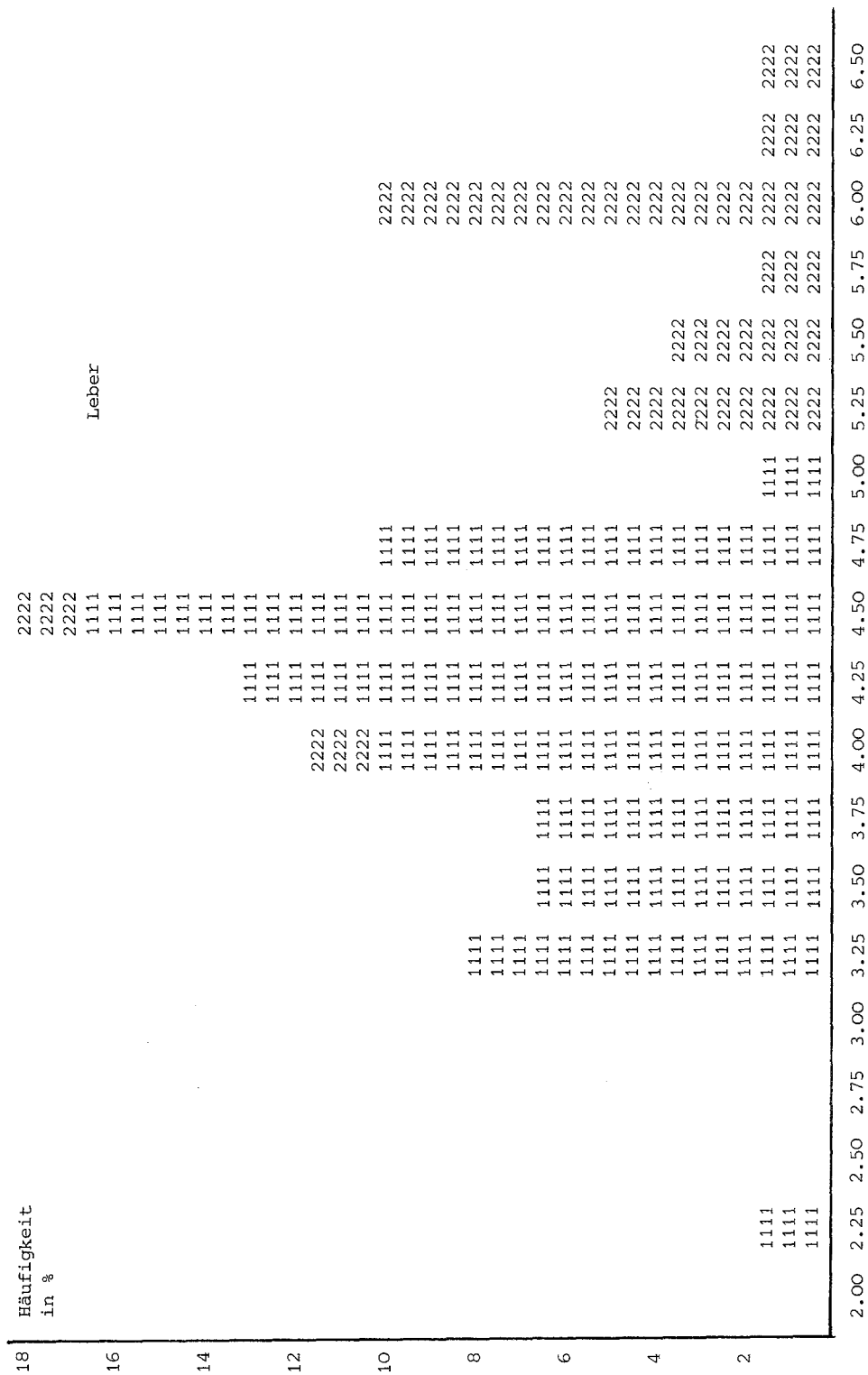


Abb. 3

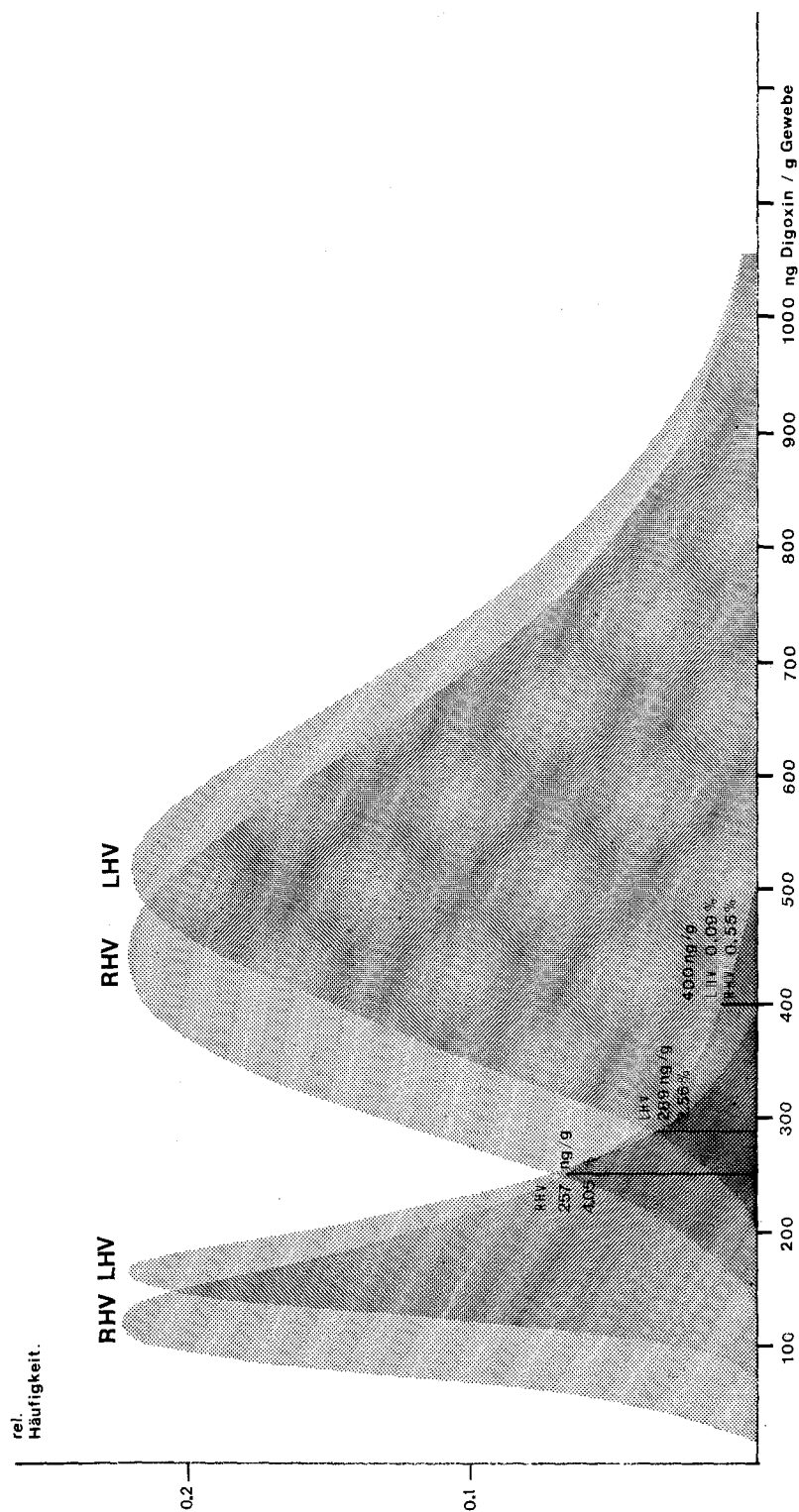


Abb. 4. Darstellung der standardisierten Verteilung der Digoxin-Konzentration in linksventrikulärer (LHV)-rechtsventrikulärer (RHV) Herzmuskulatur nach therapeutischer Dosierung und nach toxischen Dosen berechnet aus Mittelwert und Standardabweichung nach logarithmischer Transformation. Die Schnittpunkte der Verteilungskurve zeigen die Konzentration an, die mit gleicher Wahrscheinlichkeit einem der beiden Kollektive zugeordnet werden kann. Die höhere Standardabweichung, die der toxischen Verteilungskurve zugrunde liegt, kann auch auf die stark unterschiedlichen toxischen, z. T. unbekannten Dosen zurückzuführen sein

nach den vorliegenden Ergebnissen die Digoxin-Konzentrationen im Schenkel-venenblut Herzmuskulatur, Leber und Nieren anzusehen. Konzentrationen in Skelettmuskulatur und Gehirn sind nur dann heranzuziehen, wenn andere Gewebe nicht verfügbar sind.

Durchführung der Diskriminanzanalyse

Das diskriminatorische Verfahren geschah wie folgt:

- 1) Festlegung der Dimension des Parametervektors (Anzahl der zu vergleichenden Variablen, s. II, 5).
- 2) Erstelle mit den pro Organ gemessenen Konzentrationsdaten die Kovarianzstruktur der beiden Kollektive – Vergiftete (NGR=3, 4, 5) und therapeutisch Digitalisierte (NGR=1, 2).
- 3) Prüfe die Trennbarkeit der gebildeten Gruppen mit dem ausgewählten Parametervektor (z.B. Lebergewebe, Vollblut), indem jeder Fall für sich auf seine Gruppenzugehörigkeit getestet wird.
- 4) Prüfe, in welche Gruppe die Daten der literaturbekannten Vergiftungen und die von Exhumierungen (NGR=6, 7, 8 s. Tab. 3) jeweils zugeordnet werden.

Die Lage der Daten zueinander in dem von den Parametern (Leber, Vollblut) bzw. (Vollblut, Nierenrinde) aufgespannten Raum ist in Abb. 5 bzw. Abb. 6 als Beispiel dargestellt. Deutlich erkennbar ist die verbesserte Unterscheidbarkeit der Kollektive im Vergleich zu der eindimensionalen Betrachtungsweise (Abb. 1-3). Welche Kombination an zweidimensionalen Parametern aus den Meßwerten der vier wichtigsten Organe auch immer gebildet werden, die Zuordnung nach (3) ist praktisch immer eindeutig. In der Gruppe der therapeutisch Digitalisierten wird höchstens ein Fall fehlklassifiziert, (aufgetreten bei Fall NPR=25, Leber, Vollblut, Tabelle 3). Die Vergiftungen werden stets in den unterschiedlichen Parametern richtig eingeordnet. Während dieses Ergebnis völlig den Erwartungen entspricht, wie man auch aus Abb. 5 und Abb. 6 unwillkürlich empfindet, ist die richtige Einordnung der literaturbekannten Vergiftungen (NGR=6) und der Exhumierungen (NGR=8) nicht ohne weiteres evident.

Die Parameterkombination (Leber, Vollblut) erbrachte eine 100%ige Klassifizierung der literaturbekannten Daten von Vergiftungen. Die 2 Exhumierungen der Gruppe NGR 7 wurden den Vergiftungen zugeordnet, obwohl nach klinischen Befunden eine tödlich verlaufende Herzglykosid-Vergiftung nicht vorgelegen hatte. Dies verdeutlicht, daß der Gültigkeit der Werte (exhumierte Leichen sind mit rasch nach dem Tod untersuchten nicht vergleichbar) besondere Beachtung zu schenken ist [1].

Um so mehr befriedigt, daß die Daten aus der Literatur bei dieser Kombination richtig zugeordnet werden (soweit die entsprechenden Daten erhoben wurden), obwohl mit unterschiedlichen Labormethoden untersucht wurde.

In derselben Weise wurden die Parameterkombinationen (linker Herzventrikel, Leber) und (linker Herzventrikel, Niere) gebildet. Hier allerdings wurde der einzige literaturbekannte Fall, bei dem diese Kombination gebildet werden konnte, in die Normalgruppe klassifiziert. Diese Vergiftung wurde nur 1 Stunde

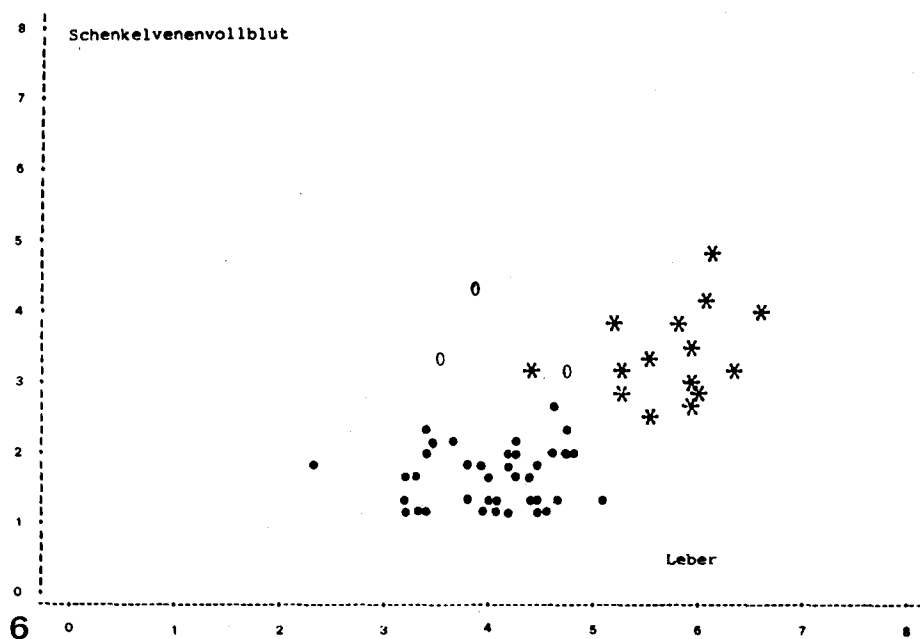
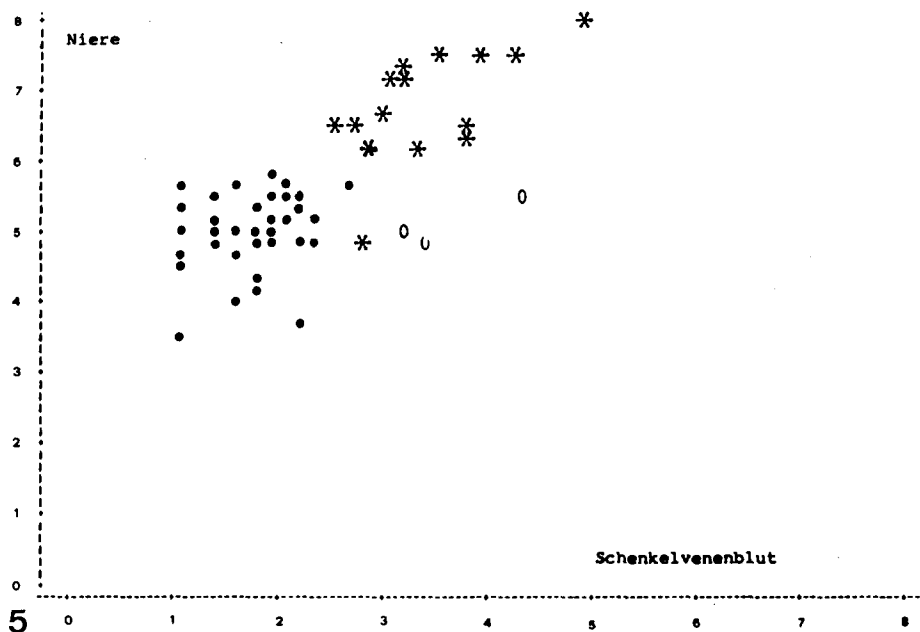


Abb. 5 und 6. Darstellung des Normalkollektivs und der Digoxinvergiftungen in dem von den Parametern Lebergewebe und Schenkelvenenvollblut sowie Nierengewebe und Schenkelvenenvollblut auf gespanntem Raum. * = Vergiftungen, ● = Normalkollektiv, 0 = Testfälle nach Literaturangaben

lang überlebt, weshalb die aufgenommene Dosis noch nicht vom Blut in die einzelnen Gewebekompartments verteilt war [10]. Von den Exhumierungen konnten nur die beiden Fälle von $NGR=7$ in das Verfahren aufgenommen werden, welche wiederum in die Vergiftetengruppe zugeordnet wurden. Eine Erhöhung der Parameterdimension auf vier Variablen, nämlich (linker Herzventrikel, Leber, Nierenrinde, Vollblut) erbrachte demgegenüber nicht nur eine 100%ige Klassifizierung im Schritt (3), sondern auch die Einordnung des einzig verwertbaren Literaturfalles [10] ($NPR=A\ 5$, $NGR\ 6$) in die Vergiftetengruppe. Als Konsequenz daraus ist abzuleiten, daß bei Vergiftungsverdacht mindestens die Organe Herz, Leber, Niere und Schenkelvenenblut zu asservieren wären, um die erhöhte Unterscheidungsfähigkeit auszunutzen. Dabei verlangt die Berücksichtigung der frühen Verteilungsphase nach der Aufnahme des Giftes, da die Konzentration des Schenkelvenenblutes als Variable beteiligt ist.

Literatur

1. Aderjan R (1981) Tödliche Vergiftungen mit Herzglykosiden-Nachweis und rechtsmedizinisch-toxikologische Befundbewertung. Habilitationsschrift, Heidelberg
2. Arnold W, Püschel K (1979) Toxikologische und morphologische Befunde bei Digoxinvergiftung in forensischer Sicht. *Z Rechtsmed* 83 : 265-271
3. Doster S (1980) Probleme des Nachweises von Digoxinintoxikationen aus Leichengewebe (β -Methyldigoxin). Dissertation, Heidelberg
4. Iisalo E, Nuutila M (1973) Myocardial digoxin concentrations in fatal intoxications. *Lancet* 257
5. Jelliffe RW (1967) Autopsy verification of suicide by digitalis. Report of a case with successful chemical identification of digitalis glycosides in gastric contents. *Am J Clin Pathol* 47 : 180-185
6. Larbig D, Haasis R, Kochsiek K (1978) Die Glykosidkonzentration und ihre klinische Bedeutung. *Form cardiologium* 15. Boehringer, Mannheim
7. Petri H (1980) Probleme des Nachweises von Digoxinintoxikationen aus Leichengewebe (Digoxin u. acetylierte Derivate). Dissertation, Heidelberg
8. Press SJ (1972) Applied multivariate analysis. Holt, Reinhart and Winston, New York
9. Reissell P, Alha A, Karjalainen J, Nieminen R, Ojala K (1975) Digoxinintoxication determined post mortem. *Abstr VIth Int Congr Pharmacol* 386
10. Rietbrock N, Wojahn H, Weinmann J, Hasford J, Kuhlmann J (1978) Tödlich verlaufene β -Methyldigoxin-Intoxikation in suizidaler Absicht. *Dtsch Med Wochenschr* 103 : 1841-1844
11. Selesky M, Spiehler V, Cravey RH, Elliot HW (1976) Digoxin concentrations in fatal cases. *J Forensic Sci* 22 : 409-417
12. Steentoft A (1973) Fatal digitalis poisoning. *Acta Pharmacol Toxicol* 32 : 353-357

Eingegangen am 21. Juni 1982