

## **Postmortaler Kaliumanstieg in Glaskörperflüssigkeit**

**Welche Parameter sind als Indikatoren einer vitalen, agonalen Elektrolytdysregulation geeignet?\***

**B. Madea, C. Henßge und M. Staak**

Institut für Rechtsmedizin der Universität zu Köln, Melatengürtel 60–62, D-5000 Köln 30, Bundesrepublik Deutschland

### **Rise in Potassium in the Vitreous Humor Postmortem**

#### **Which Parameters Indicate an Agonal Electrolyte Imbalance?**

**Summary.** The relationship between a rise in the potassium concentration in the vitreous humor and the time of death has been established by several authors. Sturner (1963) and Adelson (1963) have been able to demonstrate a more precise relationship between potassium and the time of death in cases of sudden death and death occurring within 6 h as opposed to death after a chronic, lingering disease. However, the duration of the terminal episode cannot always be assessed in forensic medicine. Therefore, it would be valuable if other parameters could also be established that would indicate an agonal dysregulation of electrolytes. Our study revealed that sodium, urea, chloride, and calcium are of great value in indicating antemortem electrolyte imbalance because of their stability in the vitreous humor after death. The first results established that urea may be a suitable internal standard.

**Key words:** Dysregulation of electrolytes, antemortem – Time of death, relationship between potassium and time of death – Potassium, time of death

**Zusammenfassung.** Der Zusammenhang zwischen Kaliumkonzentration im Glaskörper und Todeszeit ist bei – je nach Autor – unterschiedlich straffem Zusammenhang als gesichert anzusehen. Durch Differenzierung der Gesamtstichprobe nach Todesart bzw. Agoniedauer konnten Sturner (1963) bzw. Adelson (1963) für verschiedene Fallgruppen unterschiedlich straffe Zusammenhänge nachweisen. Da die Agoniedauer im gegenständlichen Fall schwer einschätzbar sein dürfte, sollen weitere Parameter erarbeitet werden, deren Vorliegen die Annahme einer vitalen bzw. agonalen Elektrolytdysregulation erlaubt. In Untersuchungen an 70 Leichen stellen sich aufgrund ihrer postmortalen Verlaufskonstanz Natrium, Calcium, Chlor und

\* Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. O. Prokop zum 65. Geburtstag gewidmet  
Sonderdruckanfragen an: B. Madea (Adresse siehe oben)

Harnstoff als solche Parameter dar. Für Harnstoff konnte die Eignung als innerer Standard nachgewiesen werden.

**Schlüsselwörter:** Elektrolytdysregulation, vital – Todeszeit, Kaliumkonzentration im Glaskörper – Kalium, Todeszeit

## Einleitung

Der schon während und insbesondere nach Beendigung der Supravitalphase stattfindende Konzentrationsausgleich der vital ungleich verteilten Ionen in verschiedenen Kompartimenten wird schon seit geraumer Zeit auf seine Eignung zur Todeszeitbestimmung untersucht. Der Konzentrationsausgleich nach Verlust der selektiven Membranpermeabilität vollzieht sich dabei durch Diffusion entsprechend dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz:

$$\dot{m} = D \cdot \frac{F}{d} \cdot (C_1 - C_2) = D \cdot \frac{F}{d} \cdot C$$

$\dot{m}$  = Diffusionsstrom;  $D$  = Diffusionskoeffizient, abhängig vom Diffusionsmedium und der Art der diffundierenden Teilchen;  $C$  = Konzentrationsdifferenz;  $F$  = Fläche des Diffusionsmediums;  $d$  = Schichtdicke des Diffusionsmediums.

Gegenüber anderen Untersuchungsmedien (Blut, Liquor cerebrospinalis) erweist sich dabei die Glaskörperflüssigkeit aufgrund ihrer isolierten Topographie, ihrer Heterolyseresistenz und ihrer biochemischen Struktur (Wurster und Hoffmann 1985; Balazs und Denlinger 1984; Berman und Voaden 1970; Pau 1951) als besonders geeignetes Untersuchungsmedium für postmortale Konzentrationsverlaufsstudien. Dabei ist jedoch festzustellen, daß die biochemische Struktur des Glaskörpers mit ihren besonderen kolligativen Eigenschaften Auswirkungen auf den Konzentrationsverlauf verschiedener Substanzen hat und auch Anforderungen an die Untersuchungstechnik stellt (s. Henßge und Madea 1987), welche allenfalls ansatzweise Berücksichtigung in der rechtsmedizinischen Literatur gefunden haben.

Bevorzugte Meßgröße zur Todeszeitbestimmung ist dabei nach den Untersuchungen Naumanns (1959) und Jaffes (1962) das Kalium, das postmortal aus Linse und Retina in den Glaskörper diffundiert (Bito 1970).

Die spektakulärsten Ergebnisse über den Zeitbezug der Kaliumkonzentration im Glaskörper legte 1963 Sturner (ebenso 1964, 1967) vor: An einer Stichprobe von 54 Leichen im Zeitintervall bis 104 h.p.m. ergaben sich 95% Toleranzgrenzen von lediglich  $\pm 9,5$  Std. Nachfolgende Untersuchungen (Adelson et al. 1963; Hansson et al. 1966; Hughes 1965; Klein und Klein 1976; Krause et al. 1971; Leahy et al. 1976; Lie 1967; Marchenko 1966; Stegmaier 1971) ergaben bei grundsätzlicher Bestätigung des gesicherten Zusammenhanges zwischen Kaliumanstieg und Todeszeit jedoch z.T. wesentlich weitere 95% Toleranzgrenzen.

Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen sind der Arbeit Adelson et al. (1963) zu entnehmen: Ähnlich wie Sturner, der bei „Leichenbeschauerfällen“ mit plötzlichem traumatischem Tod einen strafferen Zusammenhang zwischen

Kaliumanstieg und Todeszeit fand als bei „Krankenhausfällen“, konnten Adelson et al. (1963) durch Differenzierung ihrer Stichprobe nach der Agoniedauer (agonale Phase kürzer als 6 Std, akutes Trauma als Todesursache; agonale Phase länger als 6 Std, chronische Erkrankung, Siechtum als Todesursache) ebenfalls unterschiedlich straffe Zusammenhänge sichern.

Diese in wissenschaftlichen Grundlagenuntersuchungen nachgewiesene Bedeutung der Agoniedauer für die Straffheit des Zusammenhanges zwischen Kaliumkonzentration und Todeszeit hat für die forensische Praxis nur begrenzten Wert:

1. Für den praktischen Fall kann die Beurteilung der Agoniedauer unter Umständen erhebliche Probleme aufwerfen

2. Selbst bei bekannter Agoniedauer, auch unterhalb von 6 Std, kann krankheitsbedingt eine unter Umständen erhebliche Elektrolytimbalance vorliegen, die zu fehlerhafter Todeszeitschätzung führt.

Optimal für Untersuchungen der Glaskörperflüssigkeit wären daher Simultanbestimmungen mehrerer Meßgrößen, von denen einige als „innerer Standard“ die Homöostase bzw. gestörte Homöostase des Elektrolythaushaltes bei Todeseintritt anzeigen. Als „innerer Standard“ würden sich insbesondere Meßgrößen eignen, die vital einen engen Normbereich aufweisen, postmortal im Glaskörper keinen zeitabhängigen Konzentrationsänderungen unterliegen und eine pathophysiologische Kopplung zum Elektrolythaushalt besitzen (Henßge 1982).

Bei Durchsicht der Literatur waren diese Bedingungen am ehesten für Harnstoff, Natrium, Calcium und Chlor erfüllt, doch beschränken sich die Autoren (Coe 1969, 1974; Leahy 1967; Lie 1967; Naumann 1959; Sturner 1967) im wesentlichen auf die Mitteilung von „Normwerten“ der untersuchten Parameter. Zudem war der postmortale Untersuchungszeitraum für die eigenen Belange zu sehr eingeschränkt.

## Material und Methoden

Einbezogen in die Untersuchung wurden 70 Leichen der Institute für Rechtsmedizin und Pathologie der Universität zu Köln mit einem auf  $\pm 15$  Min genau bestimmbareren Todeszeitpunkt (s. hierzu Henßge und Madea 1987; Joachim und Feldmann 1980; Forster 1986). Der Glaskörper beider Augen wurde getrennt zum gleichen Zeitpunkt p.m. mit sterilem Besteck (Einmalspritzen und Kanülen, Hohlnadel Nr. 20) aspiriert, wobei auf eine vollständige Entnahme geachtet wurde. Nur kristallklare Glaskörperflüssigkeit wurde für die Untersuchungen verwendet. Vor der Analyse wurden die Proben bis zu 7 Tage bei  $-70^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren. Die Analyse erfolgte nach Auftauen und Zentrifugation aus dem Überstand am Analysengerät Hitachi 705, gegebenenfalls nach vorheriger Verdünnung des Probenmaterials (weitere methodische Einzelheiten bei Madea et al. 1986). Meßgrößen waren Kalium, Natrium, Calcium, Chlor, Harnstoff.

## Ergebnisse und Diskussion

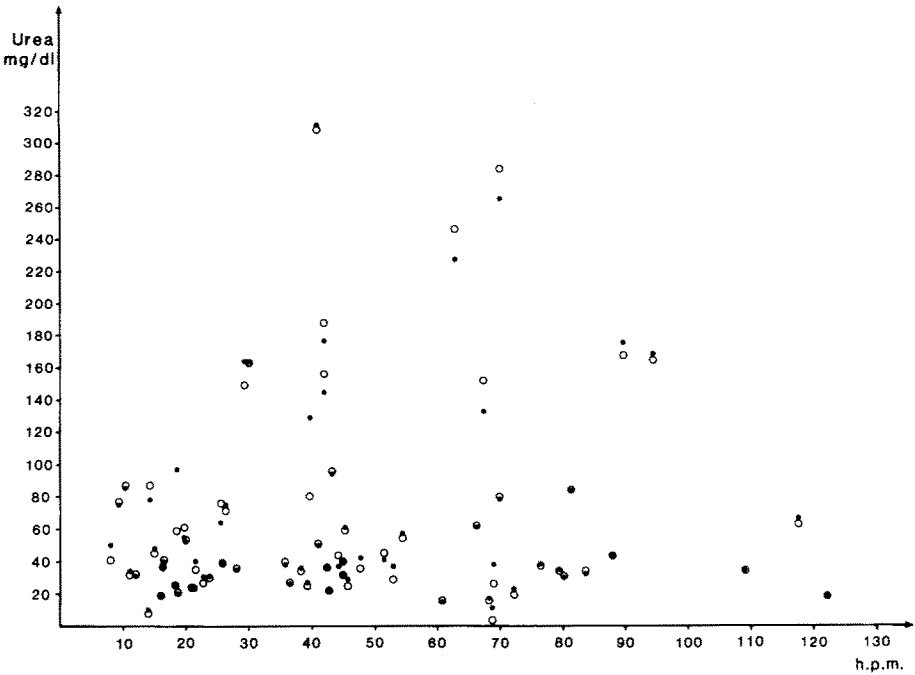
Weder die Konzentrationen von Calcium, Natrium, Chlor noch die von Harnstoff lassen über der Todeszeit bis zu 100 h.p.m. eine zu- oder abnehmende

**Tabelle 1.** Konzentrationsbestimmungen verschiedener Untersucher

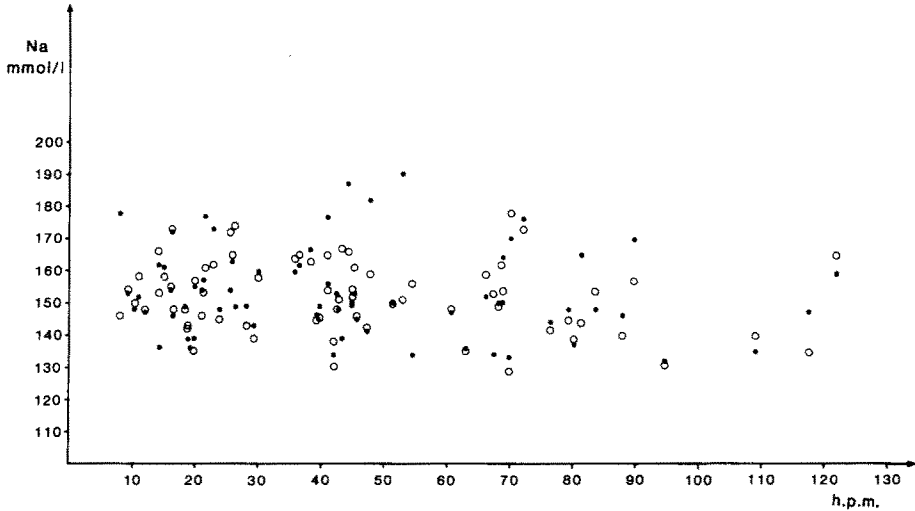
Autor	Coe 1969	Naumann 1959	Sturner 1967	Lie 1967	Leahy 1967	Eigene Ergebnisse
Unter- suchungs- zeitraum	bis 29 h.p.m.	bis 9 h.p.m.	bis 95 h.p.m.	bis 35 h.p.m.	bis 30 h.p.m.	bis 100 h.p.m.
<i>n</i>	145	211	23	20	30	70
Calcium	6,0–8,4 mg/100 ml	2,8–5,2 mEq/l				1,0–4,4 mmol/l
Natrium	131–151 mEq/l	118–154 mEq/l	123–146 mEq/l	129–145 mEq/l	128–158 mEq/l	130–192 mmol/l
Harnstoff	3–40 mg/100 ml	24–172 mg/100 mg			5–29 mg/100 ml	> 300 mg/100 ml
Chlor	104–132 mEq/l	89–145 mEq/l	94–128 mEq/l		108–142 mEq/l	108–163 mmol/l

Tendenz erkennen. Die Zeitphase über 100 h.p.m. ist noch mit zu wenig Werten belegt, so daß hier keine Aussagen über die Verlaufstendenz möglich sind. Der Mangel an Werten für diesen Zeitbereich ist einerseits durch die nur begrenzte Aufenthaltsdauer von Leichen in den entsprechenden Instituten bedingt, andererseits läßt sich bei später Leichenauffindung der Todeszeitpunkt nicht mehr hinreichend genau ermitteln, so daß sich eine Einbeziehung dieser Leichen in die Untersuchung verbietet. Entgegen den von anderen Autoren angegebenen Konzentrationen für Natrium, Calcium, Chlor und Harnstoff (s. Tabelle 1) weisen die eigenen Ergebnisse z. T. erhebliche Abweichungen in Richtung höherer Konzentrationen auf. Dies ist bedingt durch die Zusammensetzung der Untersuchungskollektive: Übereinstimmend wurden bei den übrigen Autoren überwiegend Fälle plötzlichen Todes, Fälle mit klinisch dokumentierten Laborparametern ohne Elektrolytdysregulation und Fälle ohne autoptischen Hinweis auf Dysregulation klinisch-chemischer Parameter in die Untersuchung einbezogen. Fanden sich dennoch erhöhte Werte, wurden sie in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt. Zielrichtung der genannten Untersuchungen war ja die Etablierung von Normwertbereichen, während die eigene Studie Dysregulationen zu erfassen versucht und ausdrücklich Fälle mit Tod aus natürlicher Ursache und langer Krankheit berücksichtigt.

Daß die postmortalen Glaskörperkonzentrationen für Natrium, Calcium, Chlor und Harnstoff den antemortalen und agonalen Ausgangswert widerspiegeln und nicht etwa Ausdruck postmortaler biochemischer Prozesse sind, belegen die von Leahy (1967) und Coe (1969) vorgelegten Vergleiche zwischen antemortalen Blut- und postmortalen Glaskörperkonzentrationen der untersuchten Parameter. Dies gilt insbesondere auch für stark erhöhte Harnstoffkonzentrationen in Blut und Glaskörper (Coe 1969).



**Abb. 1.** Harnstoffkonzentration beider Augen über der Todeszeit,  $n = 70$ ; offene Kreise: rechtes Auge; geschlossene Kreise: linkes Auge; nur geringe Konzentrationsdifferenzen zwischen beider Augen; Zeitabhängigkeit der Harnstoffkonzentration, ebenso wie bei Natrium, Calcium und Chlor bis 100 h.p.m. nicht nachweisbar



**Abb. 2.** Natriumkonzentration beider Augen über der Todeszeit; todeszeitunabhängige Konzentrationsdifferenzen beider Augen, ebenso wie bei Calcium und Chlor

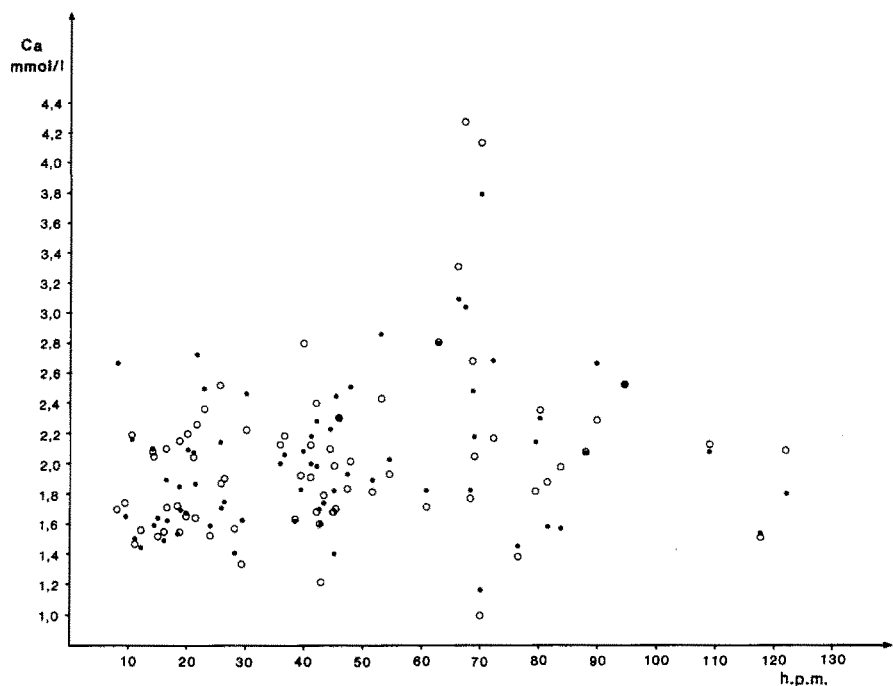


Abb. 3. Calciumkonzentration über der Todeszeit

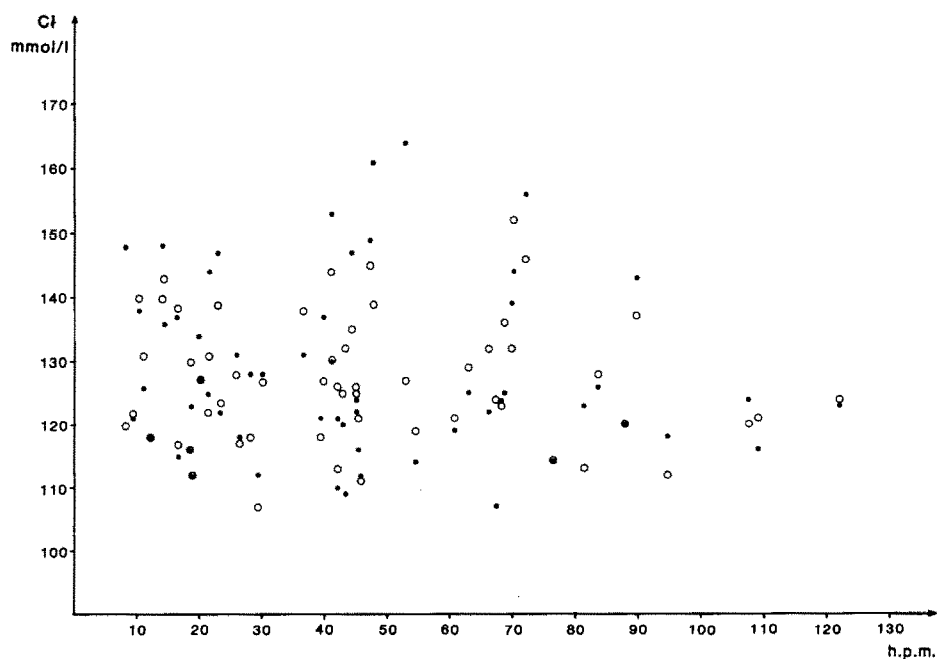
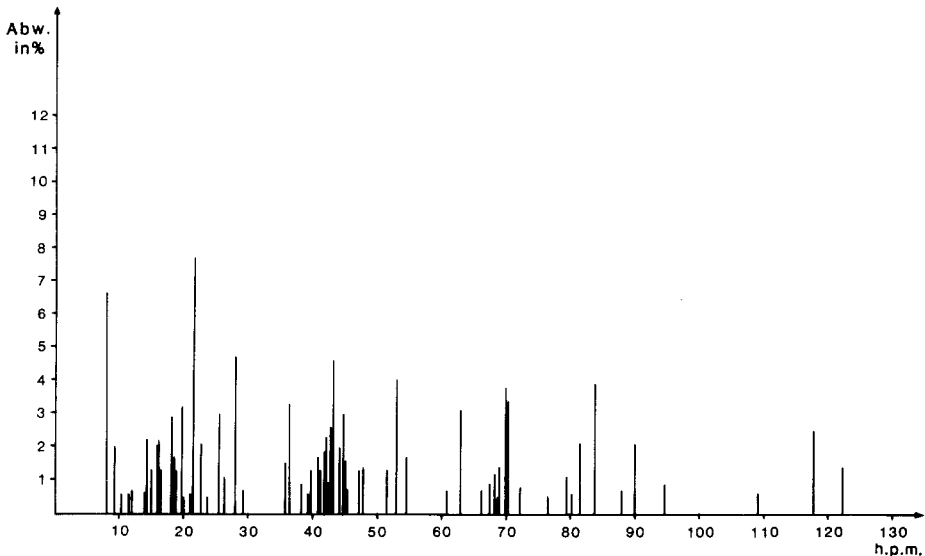


Abb. 4. Chlorkonzentration über der Todeszeit

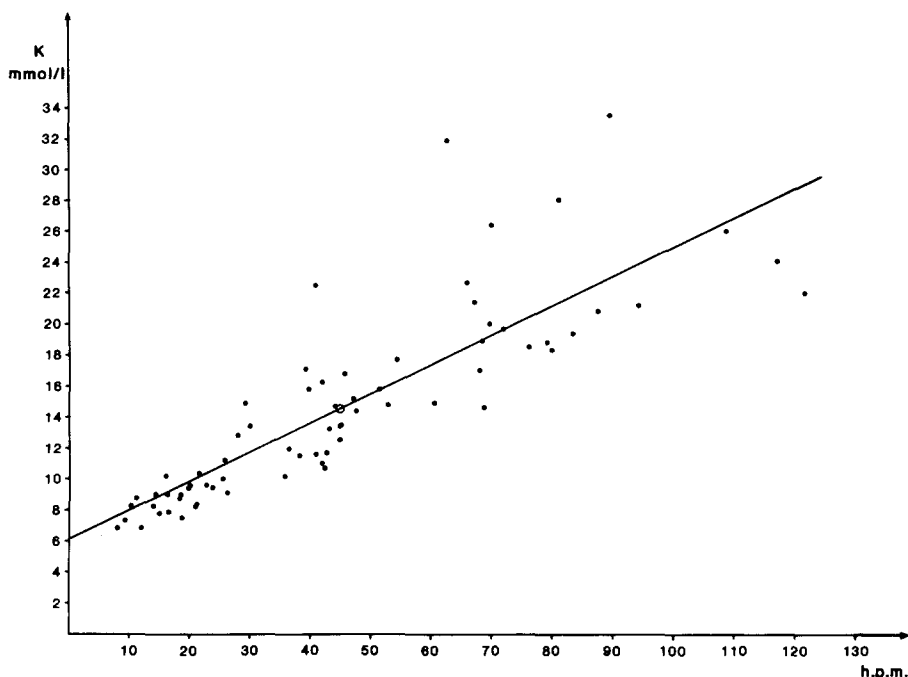


**Abb. 5.** Prozentuale Abweichung der Kaliumkonzentration beider Augen vom gemeinsamen Mittelwert über der Todeszeit

Für Harnstoff ist die Verlaufskonstanz der Konzentrationen zudem durch zeitlich gestaffelte Entnahme der Glaskörperflüssigkeit beider Augen zwingend nachgewiesen: Die Differenz beider Werte betrug nie mehr als 5 mg/100 ml, auch wenn sehr lange Intervalle zwischen den Entnahmezeitpunkten lagen (Coe 1969). Im Gegensatz zum Harnstoff, wo sich bei gleichzeitiger Entnahme der Glaskörperflüssigkeit keine größeren Konzentrationsdifferenzen zwischen beiden Augen ergaben (Abb. 1), weisen die Natrium-, Calcium- und Chlorkonzentrationen todeszeitunabhängig nicht unerhebliche Konzentrationsdifferenzen bei simultaner Entnahme auf (Abb. 2–4). Ob hierfür die Ionenaustauscherfunktion der in der Glaskörperflüssigkeit befindlichen Hyaluronsäure verantwortlich ist, erscheint diskussionswürdig. Die hohe Konzentration negativer Ladungen der Hyaluronsäure würde über eine unterschiedlich starke Bindung positiv geladener Moleküle (Kalium, Natrium, Calcium) die Konzentrationsunterschiede erklären, während der elektrisch neutrale Harnstoff unbeeinflusst bliebe. Da diese Konzentrationsdifferenzen auch beim Kalium festzustellen sind, würde sich die Berechnung der Todeszeit aus der Anstiegssteilheit der Kaliumkonzentration (Adjutantis und Coutselinis 1972) nach zeitlich versetzter Entnahme der Glaskörperflüssigkeit beider Augen verbieten, worauf Balasooriya et al. (1984) erstmals aufmerksam machten (Abb. 5).

Die Konzentrationsdifferenzen zwischen beiden Augen beeinträchtigen aber nicht die postmortale Verlaufskonstanz der Glaskörperspiegel für Natrium, Calcium und Chlor.

Im Ergebnis unserer Untersuchungen halten wir die postmortale Konstanz sowohl im Normbereich befindlicher als auch dysregulierter Natrium-, Calcium-, Chlor- und Harnstoffkonzentrationen bis 100 Std p.m. für erwiesen. Die gegenüber dem Normwertbereich anderer Autoren festgestellten gravierenden Imba-

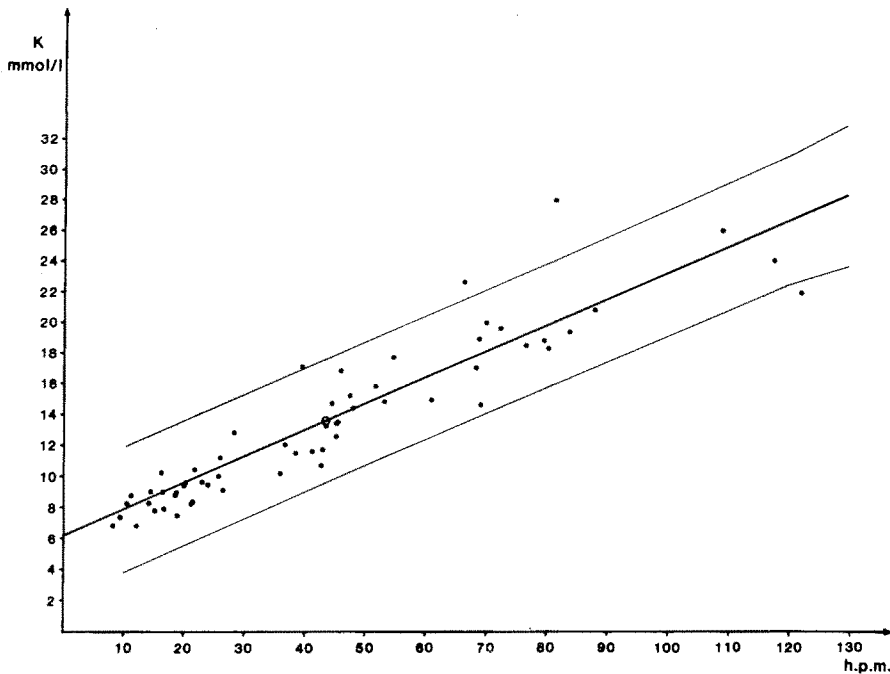


**Abb. 6.** Mittelwerte der Kaliumkonzentration beider Augen über der Todeszeit mit Regressionsgrade ( $n = 70$ , Gesamtstichprobe)

lancen sind krankheitsbedingten oder agonalen Dysregulationen zuzuordnen. Diese Imbalancen sind postmortal bis 100 Std p.m. sicher erkennbar.

Die deutlich gegenüber den Serum- und Glaskörpnormalwerten erhöhten Harnstoffkonzentrationen waren Anlaß, statistisch zu prüfen, ob durch eine Elimination der antemortal dysregulierten Fälle mit erhöhtem Harnstoff eine straffere Korrelation zwischen Kaliumkonzentration und Todeszeit zu erzielen ist. Diese Elimination der dysregulierten Werte ist deshalb sinnvoll, da bei Imbalancen des Harnstoffes gleichzeitig solche des Kaliumhaushaltes auftreten. Diese führen zu fälschlich zu lang geschätzter Todeszeit bei erhöhten Kaliumkonzentrationen und bedingen damit die großen Streubreiten. Als Grenzwert wurde dabei willkürlich zunächst eine Harnstoffkonzentration von 100 mg/dl festgesetzt. Für die Gesamtstichprobe ( $n = 70$ ) ergab sich für die Kaliumkonzentration über der Todeszeit ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,84$  und eine Restvarianz von  $s^2_{y \cdot x}$  von 10,9. Für die reduzierte Stichprobe ( $n = 59$ ) ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,93$  und eine Restvarianz  $s^2_{y \cdot x}$  von 3,9. Die Varianz der reduzierten Stichprobe ( $n = 59$ ) ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% hochsignifikant geringer als die Varianz der Gesamtstichprobe ( $n = 70$ ). Dies bedeutet im Ergebnis eine Verringerung der Streuung der Kaliumkonzentration über der Todeszeit mit engeren 95% Toleranzgrenzen in der Stichprobe nach Elimination der Fälle mit erhöhtem Harnstoff gegenüber der Gesamtstichprobe (Abb. 6 und 7). Harnstoff erweist sich damit als brauchbarer innerer Standard. Bei den anderen untersuchten Parametern (Natrium, Cal-





**Abb. 7.** Mittelwerte der Kaliumkonzentration über der Todeszeit mit Regressionsgrade und 95% Toleranzgrenzen. Es wurden die Werte aus der Gesamtstichprobe eliminiert, die einen Harnstoffwert von mehr als 100 mg/dl aufweisen ( $n = 11$ ). Es ergab sich gegenüber der Gesamtstichprobe ein höherer Korrelationskoeffizient und eine signifikant geringere Restvarianz. Der Zusammenhang zwischen Kaliumkonzentration und Todeszeit ist somit wesentlich straffer

cium, Chlor) ist die Anzahl dysregulierter Werte noch zu gering, so daß derzeit statistische Berechnungen nicht sinnvoll erscheinen.

Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob sich neben dem Harnstoff auch die anderen Parameter als „innerer Standard“ zur Reduktion der Streubreite der Kaliumkonzentration über der Todeszeit eignen.

Im Endresultat des Untersuchungsprogramms wird eine Differenzierung in Fälle ohne und solche mit antemortalen/agonalen Elektrolytimbalancen erwartet, für welche dann unterschiedliche Standardabweichungen der berechneten Todeszeit gelten. Für die Präzision der Todeszeitschätzung im Zeitbereich 30 bis 100 Std p.m. wäre dies ein großer Gewinn.

## Literatur

1. Adelson L, Sunshine I, Rushforth NB, Mankoff M (1963) Vitreous potassium concentration as an indicator of the postmortem interval. *J Forensic Sci* 8:503–514
2. Adjutantis G, Coutselinis A (1972) Estimation of the time of death by potassium levels in the vitreous humour. *Forens Sci Int* 1:55–60
3. Balasooriya BAW, Hill CA St, Williams AR (1984) The biochemistry of vitreous humour. A comparative study of the potassium, sodium and urate concentrations in the eyes of identical time intervals after death. *Forens Sci Int* 26:85–91

4. Balazs EA, Denlinger JL (1984) The vitreous. In: Dawson H (ed) The eye – vegetative physiology and biochemistry, 3rd edn, vol 1a. Academic Press, London, pp 533–589
5. Berman ER, Voaden M (1970) The vitreous body. In: Graymore CN (ed) Academic Press, London New York, pp 373–471
6. Bito LZ, Salvador EV (1970) Intraocular fluid dynamics. II. Postmortem changes in solute concentration. *Exp Eye Res* 10:273–287
7. Coe JI (1974) Postmortem chemistry: Practical considerations and review of the literature. *J Forensic Sci* 19:13–32
8. Coe J (1969) Postmortem chemistries on human vitreous humor. *Am J Clin Pathol* 51:741–750
9. Forster B (1986) Bericht aus den Instituten. In: Informationen der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin 4:44
10. Graymore CN (1970) Biochemistry of the eye. Academic Press, London New York
11. Hanssen L, Uotila U, Lindfors R, Laiho K (1966) Potassium content of the vitreous body as an aid in determining the time of death. *J Forensic Sci* 2:390–394
12. Henßge C (1982) Methoden zur Bestimmung der Todeszeit. Diss Med B, Humboldt-Universität Berlin
13. Henßge C, Madea B (1987) Todeszeitbestimmung. Schmidt-Römhild, Lübeck (in Vorbereitung)
14. Hughes W (1965) Levels of potassium in the vitreous humor after death. *Med Sci Law* 5:150–156
15. Jaffe F (1962) Chemical post-mortem changes in the intra-ocular fluid. *J Forensic Sci* 7:231–237
16. Joachim H, Feldman U (1980) Eine quantitative Methode der Todeszeitbestimmung durch Untersuchung der galvanischen Reizschwelle. *Z Rechtsmed* 85:5–22
17. Klein A, Klein S (1978) Die Todeszeitbestimmung am menschlichen Auge. Med Diss B, Dresden
18. Krause D, Klein A, Meissner D, Roitzsch E, Herrmann W (1971) Die Bedeutung der Kaliumkonzentration im Glaskörper menschlicher Augen für die Todeszeitbestimmung. *Z ärztl Fortbild* 65:345–348
19. Leahy M, Faber R (1967) Postmortem chemistry of human vitreous humor. *J Forensic Sci* 12:214–222
20. Lie JT (1967) Changes of potassium concentration in the vitreous humor after death. *Am J Med Sci* 254:136–142
21. Madea B, Henßge C, Rogosch H (1986) Informationsgehalt der Kaliumkonzentration in Glaskörperflüssigkeit für die Todeszeit – Präzisionsgewinn durch Erfassung antemortaler Dysregulationen; Vortrag 65. Jahrestg der Deutschen Ges f Rechtsmed, St. Gallen
22. Marchenko N (1966) Alterations in potassium content of vitreous body fluid. *Aubebnomed Eksp* 9: 3. Ref *Z Gerichtl Med* 61:295
23. Naumann H (1959) Postmortem chemistry of the vitreous body in man. *Arch Ophthalmol* 62:356–363
24. Pau H (1951) Betrachtungen zur Physiologie und Pathologie des Glaskörpers. *Graefes Arch Ophthalmol* 152:201–247
25. Schleyer F (1973) Wie zuverlässig ist die Kaliumbestimmung im Glaskörperinhalt als Mittel zur Todeszeitbestimmung? *Z Rechtsmed* 71:281–288
26. Stegmaier K (1971) Untersuchungen über die postmortale Kaliumkonzentration in Glaskörperinhalt und Kammerwasser und ihre Beziehung zur Todeszeit. Med Diss, Marburg
27. Sturner W (1963) The vitreous humor, postmortem potassium changes. *Lancet* 1:807–808
28. Sturner W, Gantner G (1964) The postmortem interval. *Am J Clin Pathol* 42:137–144
29. Sturner W (1965) Die gerichtsmedizinische Bedeutung der Glaskörperflüssigkeit. In: Vamosi M (ed) Aktuelle Fragen der gerichtlichen Medizin II. Wissensch Beitr Univ Halle-Wittenberg, S 57–62
30. Wurster U, Hoffmann K (1985) Glaskörper. In: Hockwin O (Hrsg) Biochemie des Auges, Bd 107. Bücherei des Augenarztes. Enke, Stuttgart, S 110–134

Eingegangen am 12. August 1986