

Bedeutung der Autolyse für die Urämiediagnostik durch Kreatininbestimmung am Leichenherzen

E. SPRENGER und P. DEYHLE

Pathologisches Institut der Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. BREDT)

Eingegangen am 2. November 1967

Kreatinin gilt als der einzige, bedeutsame Stoff in Leichenflüssigkeiten, der postmortal kaum Veränderungen erfährt (SCHLEYER, 1958). Es werden daher immer wieder zur postmortal-chemischen Urämiediagnostik in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zum Todeseintritt Kreatininbestimmungen in Liquor und Serum vorgenommen. Bei diesen Untersuchungen handelt es sich um Einzelbestimmungen. Eine fortlaufende Beobachtung der sich aus der Autolyse ergebenden Veränderungen der Kreatininkonzentration am gleichen Organ liegt bisher nicht vor.

Die von SPRENGER und DEYHLE (1967) vorgeschlagene Kreatininbestimmung am Leichenherzen erscheint für eine fortlaufende Bestimmung des Kreatinins besonders geeignet, da das Untersuchungsmaterial in großem Umfang zur Verfügung steht, und eine autolysebedingte Unbrauchbarkeit des Herzmuskels im Gegensatz zu den Körperflüssigkeiten erst sehr spät eintritt. Sie wurde daher bei der vorliegenden Untersuchung über die Bedeutung der Autolyse für die Urämiediagnostik angewandt.

Material und Methode

Verwendet wurden menschliche Herzen beiderlei Geschlechts, die 18—24 Std post mortem entnommen und entsprechend dem Verlauf der Blutstrombahn seziiert wurden. Ausgegangen wird von einer Dreigliederung des Sektionsgutes in Fälle mit normalen Werten (Kreatinin bis zu 5 mg/100 g), Begleitazotämie (Kreatinin 5—10 mg/100 g) und Urämie (Kreatinin über 10 mg/100 g). Jeweils drei für diese Gruppen repräsentative Herzen wurden zur Untersuchung herangezogen und bei $+18 \pm 1^\circ\text{C}$ gelagert. Außerdem wurden je drei Herzen der Gruppe mit Begleitazotämie bei $+4$, $+18$ und $+30 \pm 1^\circ\text{C}$ der Autolyse ausgesetzt. Die Untersuchung erstreckte sich über 30 Tage. Die Bestimmungen der Kreatininkonzentrationen wurden während den ersten 5 Versuchstagen täglich vorgenommen, während der folgenden 10 Tage jeden 2. Tag und in den letzten 15 Tagen jeden 3. Tag. Gelagert wurde jedes Herz einzeln in einem 1 Liter-Einmachglas. Die Abdichtung zwischen Gefäß und Deckel erfolgte durch Gummiring und Spannbügel. Die bei der Autolyse frei werdende Flüssigkeit wurde bis auf einen den Glasboden bedeckenden Rest abgossen. Letzterer ergab eine nahezu gleichbleibende Luftfeuchtigkeit. Die Bestimmung des Kreatinins im Herzmuskel erfolgte nach den Angaben von SPRENGER und DEYHLE (1967). Die Kreatininkonzentrationen sind angegeben als

mittlere Konzentration der einzelnen Dreiergruppen. Die Streuung wird nach LORD (1947) berechnet. $s\bar{x} \leq 0,15$ mg/100 g wird nicht angegeben.

Ergebnisse

Das Verhalten gruppenverschiedener Kreatininkonzentrationen im Herzmuskel bei gleicher Temperatur (+18°C) in Abhängigkeit vom zeitlichen Intervall zwischen Todeseintritt und Bestimmung ist aus Abb. 1

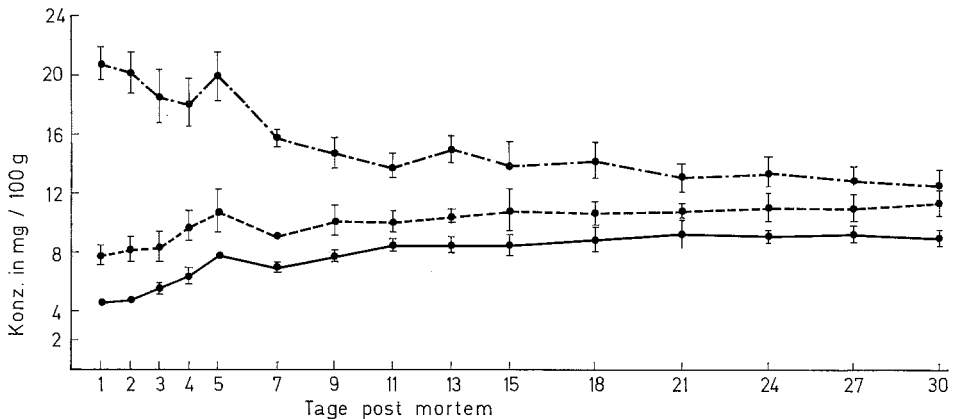


Abb. 1. Verhalten gruppenverschiedener Kreatininkonzentrationen im Herzmuskel unter dem Einfluß der Autolyse. Abszisse: Zeitintervall in Tagen zwischen Todeseintritt und Bestimmung. Ordinate: Konzentration des Kreatinins in mg/100 g Herzmuskel bei Herzen mit Normwerten (●—●), Begleitazotämie (●--●) und Urämie (●...●). Die Kurvenpunkte geben die mittlere Kreatininkonzentration an von drei Herzen $\pm s\bar{x}$

zu ersehen. Die Ausgangskonzentrationen der Normwert-, Begleitazotämie- und Urämiegruppe sind 4,5; 7,7 und 20,7 mg/100 g.

Die Gruppe der Herzen mit Normwerten und die Gruppe der Herzen mit Begleitazotämie ergeben während der gesamten Autolyse einen nahezu parallelen Verlauf mit einem initial langsamen Konzentrationsanstieg bis zum 5. Tag und einem sich dann ausbildenden Plateau mit Werten von etwa 4 mg/100 g über dem Ausgangsniveau. Die Gruppe der Urämieherzen zeigt zunächst einen langsamen Konzentrationsabfall, der sich zwischen dem 5. und 11. Tag beschleunigt. Die späteren Bestimmungen an den Urämieherzen ergeben Werte von etwa 13 mg/100 g.

Bei keiner der Gruppen ist eine autolyseabhängige Änderung der Streuung festzustellen.

Abb. 2 zeigt das Verhalten der Kreatininkonzentrationen im Herzmuskel der Begleitazotämiegruppe (Ausgangswerte: 7,4; 7,7 und 8,2 mg/100 g) bei unterschiedlichen Temperaturen (+4, +18 und +30°C) in

Abhängigkeit vom zeitlichen Intervall zwischen Todeseintritt und Bestimmung.

Eine signifikante Temperaturabhängigkeit der Kreatininkonzentrationen ergibt sich nicht mit Ausnahme der 4°C-Gruppe, die einen initialen Konzentrationsabfall und einen verzögert einsetzenden Anstieg zeigt. Allen drei Gruppen gemeinsam ist ein Trend zu einer geringen Erhöhung der Kreatininwerte unter dem Einfluß der Autolyse.

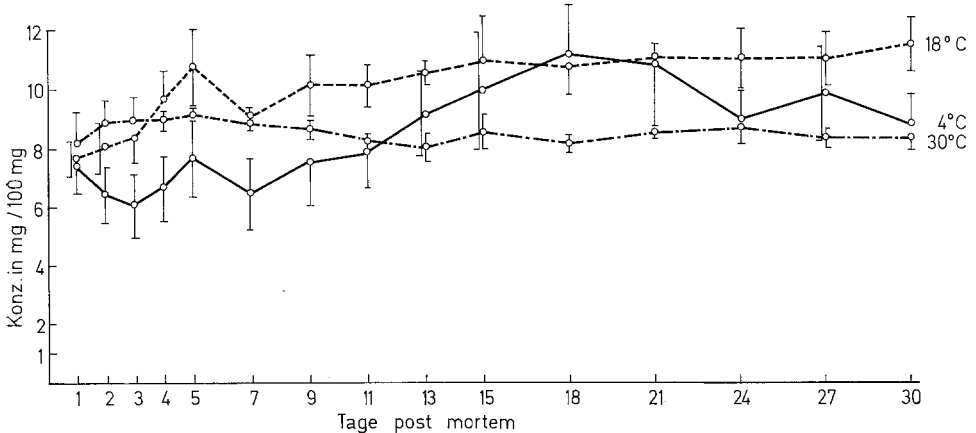


Abb. 2. Verhalten gruppengleicher Kreatininkonzentrationen im Herzmuskel in Abhängigkeit von Autolyse und Umwelttemperatur. Abszisse s. Abb. 1. Ordinate: Konzentrationen des Kreatinins in mg/100 g Herzmuskel bei einer Temperatur von $4 \pm 1^\circ\text{C}$ (○—○), $18 \pm 1^\circ\text{C}$ (○---○) und $30 \pm 1^\circ\text{C}$ (○--○). Die Kurvenpunkte geben die mittlere Kreatininkonzentration an von drei Herzen $\pm s_E$

Diskussion

Eine Untersuchung des Verhaltens der Kreatininkonzentration im Herzmuskel unter dem Einfluß der Autolyse erschließt 2 diagnostische Möglichkeiten:

1. Die Bestimmung der Todesursache.
2. Die Bestimmung der Todeszeit.

PUCHER und BURD (1925), PAUL (1925), POLAYES, HERSHY und LEDERER (1930) sowie NAUMANN (1950) fanden eine gute Übereinstimmung intravital gemessener Serumkreatininwerte mit postmortalen Liquor- und Serumkreatininwerten. Der zeitliche Abstand zwischen Tod und Entnahme der Proben betrug bis zu 48 Std. Die Autoren sehen in der postmortalen Bestimmung des Liquor- und Serumkreatinins eine bedeutsame Möglichkeit, auf die Nierenfunktion intra vitam zu schließen.

Der Kreatiningehalt im Herzmuskel zeigt, wie wir sahen, ebenfalls in den ersten 2 Tagen nur geringfügige Konzentrationsänderungen.

HAMILTON (1938) sieht im Kreatinin die einzig beständige chemische Substanz des Leichenblutes. Eine Beziehung zwischen postmortaler Serumkreatininkonzentration und morphologisch faßbarer Nierenschädigung lehnt er ab. Da eine enge Koppelung morphologischer und funktioneller Veränderungen angenommen wird, erscheint ihm die postmortale Kreatininbestimmung zur Beurteilung der intravitale Nierenfunktion ungeeignet. Als Beweis werden u. a. niedrige Kreatininkonzentrationen bei Fällen mit Bright's disease angeführt. Diese Vorstellungen lassen das mögliche Bestehen extrarenaler Azotämien außer acht, ebenso wie die geläufige Erfahrung einer mangelhaften Übereinstimmung von morphologischem und funktionellem Befund. Die Nephritisfälle sind bei ihm nicht in akute und chronische untergliedert. Die Tatsache, daß bei der akuten Nephritis die kardiovaskuläre Insuffizienz und bei der chronischen die renale Insuffizienz im Vordergrund steht, findet keine Berücksichtigung. Bei einem Mischkollektiv sind deshalb einige niedrige Kreatininwerte zu erwarten. Im übrigen stimmen seine Befunde, sieht man von ihrer Deutung ab, mit den Ergebnissen der anderen Autoren überein.

BREHMER (1957) hat Kreatininbestimmungen in Liquor und Serum bis 84 Std post mortem in 51 Fällen durchgeführt. Er erachtet Kreatinin als eine sehr stabile Stickstoffverbindung in Körperflüssigkeiten von Leichen, die Rückschlüsse auf prämortale Verhältnisse zuläßt. Eine Altersschätzung an der Leiche durch Kreatininbestimmung erscheint ihm nicht möglich. Zwei Fälle werden mitgeteilt (Schädelzetrümmerung, Bauchkrebs), die trotz hoher Kreatininwerte keinen Anhalt für ein funktionelles Nierenversagen boten. Die Rest-N-Werte lagen in diesen Fällen im Normbereich. Es wird daher von ihm vorgeschlagen, zur Beurteilung der intravitale Nierenleistung Kreatinin und Reststickstoff gemeinsam zu analysieren.

SPRENGER und DEYHLE (1967) haben von der Kreatininkonzentration im Herzmuskel ausgehend eine Dreigliederung des Sektionsgutes vorgeschlagen in Fälle mit normalem Wert (Kreatinin bis zu 5 mg/100 g), Begleitazotämie (Kreatinin 5—10 mg/100 g) und Urämie (Kreatinin über 10 mg/100 g). Der Begriff der Urämie findet nur auf jene Fälle Anwendung, bei denen eine zum Tode führende Retention harnpflichtiger Substanzen besteht, die in maximal erhöhten Kreatininwerten zum Ausdruck kommt. Alle übrigen Azotämien, unabhängig davon ob sie renaler oder extrarenaler Genese sind, werden auf Grund der erhöhten Kreatininwerte in die Gruppe der ein anderes todesursächliches Leiden begleitenden Azotämien (Begleitazotämien) eingeordnet. Normwerte des Kreatinins sind von einem Krankheits- oder Todesgeschehen unbeeinflusst. Wir überschauen inzwischen ein Kollektiv von 95 Fällen. Urämische Kreatininkonzentrationen fanden sich nur bei zum Tode führender Niereninsuffizienz.

RIVA (1943) hat die Bedeutung des Harnstoffs für die Urämiediagnostik an der Leiche untersucht. In den ersten 1—2 Tagen post mortem fand er häufig eine Zunahme niedriger und mittlerer Blutharnstoffwerte, während Urämien mit hohen Retentionswerten eine Abnahme zeigten. Für die Erhöhung werden postmortal entstandene Eiweißzerfallsprodukte verantwortlich gemacht. Die Abnahme der Harnstoffwerte kann nicht erklärt werden.

Ein gleichsinniges Verhalten zeigten die Kreatininkonzentrationen im Herzmuskel, wenn auch diese Veränderungen erst nach 3—4 Tagen zu beobachten waren. Eine ursächliche Deutung dieser Befunde ist uns nicht möglich.

Soweit unsere Untersuchung *in vitro* sich mit Fragestellungen befaßt, die von Voruntersuchern für den Bereich der Liquor- und Serumkreatininkonzentrationen schon beantwortet wurden, findet sich eine gute Übereinstimmung der an Liquor und Serum sowie am Herzmuskel erhobenen Befunde. Auf Grund der Gleichsinnigkeit der an der Leiche gewonnenen Ergebnisse mit denen des isolierten Herzmuskels glauben wir auch jene Befunde auf die Leiche übertragen zu dürfen, die völlig neu sind und am isolierten Herzen erhoben wurden. Wir kommen daher in bezug auf die Bestimmung der Todesursache und Todeszeit zu folgenden Feststellungen:

1. Die Kreatininkonzentrationen im Herzmuskel ändern sich innerhalb der ersten 3 Tage post mortem nur so geringfügig, daß ein Schluß auf die intravitale Nierenfunktion berechtigt ist.

2. Normwerte unter 5 mg/100 g ebenso wie urämische Kreatininkonzentrationen über 20 mg/100 g schließen ein Leichenalter von mehr als 5 Tagen aus.

3. Verlaufsbeobachtungen der Kreatininkonzentration am obduzierten Herzen können Aufschluß geben, in welcher Phase der Autolyse sich der Herzmuskel befindet.

(Ansteigende Phase normaler oder begleitazotämischer Herzen bis zum 5. Tag post mortem. Abfallende Phase urämischer Herzen bis zum 7. Tag. Plateau-Phase bei fortgeschrittener Autolyse.)

4. Umwelttemperaturen von 4°C bedingen zwischen 1. und 4. Tag post mortem eine geringfügige Erniedrigung der Kreatininkonzentrationen.

Zusammenfassung

Die Kreatininkonzentrationen im Herzmuskel wurden untersucht in Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur und dem zeitlichen Intervall zwischen Todeseintritt und chemischer Bestimmung. Für die Bestimmung der Todesursache und der Todeszeit ergaben sich folgende Konsequenzen:

1. Eine Beurteilung der intravitalen Nierenfunktion ist bis zu 3 Tagen post mortem möglich.

2. Werte unter 5 und über 20 mg/100 g schließen ein Leichenalter von mehr als 5 Tagen aus.

3. Verlaufsbeobachtungen der Kreatininkonzentration am obduzierten Herzen erlauben Rückschlüsse auf eine renale Todesursache und die Todeszeit.

4. Mit geringen Erniedrigungen der Kreatininwerte 1—4 Tage post mortem bei niedrigen Außentemperaturen ist zu rechnen.

Summary

Chemical studies in the determination of the creatinine concentration in the heart muscle are correlated with lapse in time after death and temperature conditions. The following conclusions may be made:

1. Within three days post mortem valuable information may be obtained on the renal function during life.

2. Post mortem figures for creatinine below 5 and above 20 mg/100 g indicate the time of death to be less than 5 days.

3. The post mortem determination of creatinine performed for several days may be helpful to find the specific renal cause and also the elapsed time of death.

4. At low temperatures the concentration of creatinine will decrease slightly within the first 4 days post mortem.

Literatur

- BREHMER, J.: Untersuchungen über den Reststickstoff- und Kreatiningehalt von Serum und Liquor in Beziehung zu Leichenalter und Todesursache. Inaug.-Diss. Bonn (1957).
- HAMILTON, R.: Postmortem blood chemical determinations. *Arch. Path.* **26**, 1135 (1938).
- LORD, E.: The use of range in place of standard deviation in the *t*-test. *Biometrika* **34**, 41 (1947).
- NAUMANN, H.: Studies on postmortem chemistry. *Amer. J. clin. Path.* **20**, 314 (1950).
- PAUL, J.: Post mortem blood chemical determinations. *Bull. clin. Lab. Pennsylv. hosp. Philad.* **9**, 51 (1925).
- POLAYES, S., E. HERSHEY, and M. LEDERER: Postmortem blood chemistry in renal disease. *Arch. intern. Med.* **46**, 283 (1930).
- PUCHER, G., and L. A. BURD: A preliminary study of chemistry of post-mortem blood and spinal fluid. *Bull. general hosp. Buffalo* **3**, 11 (1925).
- RIVA, G.: Die Diagnose der Urämie an der Leiche. *Helv. med. Acta, Suppl. XII*, **10**, 6 (1943).
- SCHLÉYER, F.: Postmortale klinisch-chemische Diagnostik und Todeszeitbestimmung mit chemischen und physikalischen Methoden. Stuttgart: Georg Thieme 1958.
- SPRENGER, E., u. P. DEYHLE: Kreatininnachweis im Herzmuskel zur Diagnose der Urämie an der Leiche. *Frankfurt. Z. Path.* **76**, XXX (1967).

Dr. med. ERNST SPRENGER
65 Mainz, Welschstr. 9