

Aus der Chemischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität München (Direktor des Instituts: Prof. Dr. W. HUECK).

## Enzymologische Untersuchungen an Leichenblut.

### I. Mitteilung.

#### Vom Schicksal der Blutgerinnungskomponenten im intravasalen Blut menschlicher Leichen.

Von

**H. BAYERLE, R. MARX und H. SELHORST.**

(Eingegangen am 9. Februar 1949.)

Die eingehendere Kenntnis der Enzymsysteme im Leichenblut ist von nicht unerheblichem, theoretischem und praktischem Interesse, sowohl für die Autolyseprobleme im allgemeinen und die des Blutes als Organ im besonderen als auch für praktisch pathologische Fragen des Aussagewertes von Sektionsbefunden und chemischen Untersuchungsbefunden im Anschluß an die Sektion. Da Blut auch von akzidentell-traumatisch Verstorbenen postmortal als Transfusionsblut Verwendung gefunden hat<sup>1</sup>, gilt dies in besonderem Umfang.

Im Rahmen solcher systematischer Untersuchungen an Leichenblut interessierten wir uns nun zunächst für das Schicksal der Faktoren der Blutgerinnung in den Gefäßen von menschlichen Leichen. Deutsche und französische Pathologen des 19. Jahrhunderts hatten bereits gesehen, daß das Blut nach dem Tode in den Blutgefäßen noch gerinnungsfähig war (LÖFFLER, FAURE und SCHUCHARDT<sup>2</sup>). Ende des 19. Jahrhunderts begründeten BROUARDEL und LOYE<sup>3</sup>, geleitet von Tierversuchen, die sog. Dekoagulationstheorie, nach der das Leichenblut zunächst locker gerinnt, um sich dann nach einigen Stunden wieder aufzulösen. Bei den Sektionen findet sich meist Cruor, zuweilen bei stark beschleunigter Senkung der Blutkörperchen, Speckhaut und fast immer daneben mehr oder weniger flüssiges Blut. Besonders aufgefallen seit vielen Jahrzehnten war der Befund völlig flüssigen Blutes bei akutem, insbesondere gewaltsamem Tod<sup>4</sup> (Erstickung, Erhängung, Ertrinken, CO- und HCN-Vergiftung usw.), wie er vor allem in der gerichtsmedizinischen Praxis zur Beobachtung kommt und unter Umständen von forensischem Interesse sein kann. So kann z. B. nach WACHOLZ<sup>5</sup> die Existenz von festen Gerinnselbildungen im Herzen bei der Sektion den plötzlichen Eintritt des Todes unwahrscheinlich machen. Wie in diesen Fällen von plötzlichem Tod die

Ungerinnbarkeit des Leichenblutes zu erklären sei, wurde der Gegenstand ausgedehnterer Untersuchungen. Die Anschauung der Dekoagulationstheorie wurde von verschiedenen Autoren verlassen. MORAWITZ<sup>6</sup> nahm an, daß die Ungerinnbarkeit des Leichenblutes durch eine fermentative Fibrinogenolyse bewirkt sei, daß aber daneben eine Fibrinolyse vorkomme. Das Fehlen von Fibrinogen in flüssigem Leichenblut hat VOGEL<sup>7</sup> durch Aussalzen bestätigen können. K. LENGENHAGER<sup>8</sup> nahm an, daß das Fibrinogen durch die Anhäufung der Kohlensäure autolytisch verschwinde, bevor es zur Gerinnung komme. Leichenblut ist nach der Meinung von LENGENHAGER nur dann intravasal flüssig, wenn Zustände von innerer oder äußerer Erstickung vorliegen und das Herz länger funktionierte als die Atmung. Neuerdings teilte TH. HALSE<sup>9</sup> tierexperimentelle Untersuchungen mit, wodurch die alte Dekoagulationstheorie erneut in schönen Experimenten hochwahrscheinlich gemacht werden konnte.

Erhebliche Verdienste um die Klärung der Eigenschaften des postmortalen Menschenblutes kommt russischen Autoren<sup>10</sup> zu, welche zunächst von praktischen Fragestellungen der Transfusion von Leichenblut ausgegangen waren. Ihr Befund der raschen Auflösung geronnenen Blutes von plötzlich akzidentell Verstorbenen und die Brauchbarkeit dieses Blutes zu Transfusionszwecken ohne jeden Zusatz zur Gerinnungsverhütung und ihre weiteren chemischen Analysen an dieser Art von Leichenblut haben die Forschung über die Blutfibrinolyse insbesondere in anderen Ländern stark stimuliert (England: MACFARLANE<sup>11</sup>; Italien: LORIZIO<sup>12</sup>, IMPERATTI<sup>13</sup>; Amerika: TAGNON und Mitarbeiter<sup>14</sup>; Deutschland: v. KAULLA<sup>15</sup>, HALSE<sup>16</sup>).

Es erschien uns wünschenswert, die zum Teil noch erheblichen divergenten Anschauungen der verschiedenen Autoren zur Frage des Schicksals der Faktoren des Blutgerinnungssystems mit neueren Methoden systematisch an einem größeren Material unseres Institutes weiter zu klären.

*Verwendete Verfahren.* Das Blut wurde aus der freigelegten Vena femoralis mit einer Rekordspritze entnommen, in der jeweils 1 cm<sup>3</sup> Oxalatlösung nach QUICK<sup>17</sup> vorgelegt war. Es wurden je 1 cm<sup>3</sup> 1,34%ige Natriumoxalatlösung mit 9 cm<sup>3</sup> Leichenblut vermischt, wobei auf exaktes Aufziehen in der Spritze geachtet wurde. Danach wurde das Blut 10 Min. bei 2000 Umdrehungen zentrifugiert und das Plasma sofort untersucht. Bei der Blutentnahme wurde darauf geachtet, ob sich Koagula in den Gefäßen befanden. Die Gerinnungsuntersuchungen wurden in gleichmäßigen kleinen Reagensgläsern von 10 mm Durchmesser und 7,5 cm Länge durchgeführt.

*Angewendete Einzelbestimmungsmethoden.* Prothrombinzeitbestimmung nach A. QUICK<sup>18</sup> in der Modifikation von R. MARX und

H. BAYERLE<sup>19</sup>. Plasmagerinnungszeit „Howellzeit“ nach R. MARX und H. BAYERLE<sup>20</sup>. Prothrombinbestimmung nach H. BAYERLE und R. MARX<sup>21</sup>. Vergleichende Acceleratorbestimmung nach dem Prinzip von R. MARX<sup>22</sup>. Fibrinogenbestimmung nach I. BAUMANN<sup>23</sup>. Visuelle qualitative Beurteilung der Fibrinolyse nach 24 und 48 Stunden im Reagensglas im Thermostaten bei 37° C. Da eine Anzahl von Leichenblutproben nicht gerann, wurde diesem Blut gereinigtes prothrombinfreies Fibrinogen, das nach Ausschüttung nach BORDET<sup>24</sup> nach den Angaben von O. THORDARSON<sup>25</sup> hergestellt war, zugesetzt, um in dem so wieder komplettierten System Routineblutgerinnungsproben vornehmen zu können. Das Fibrinogen wurde jeweils vor der Verwendung auf Prothrombinfreiheit untersucht<sup>26</sup>.

*Versuchsergebnisse.* S. auch Tabelle.

*A. Bezuglich Gerinnungsfähigkeit im allgemeinen und hinsichtlich Prothrombin.*

Untersucht wurde insgesamt das Blut von 60 Leichen in der Zeit von Mai bis September 1948. Der Tod war zwischen 2 und 56 Stunden vor der Blutentnahme eingetreten, und zwar in 4 Fällen bis zu 5 Stunden, in 4 Fällen zwischen 5 und 10 Stunden, in 16 Fällen zwischen 10 und 20 Stunden, in 33 Fällen über 20 Stunden nach dem Tode. Von diesen Menschen waren 2 im Alter bis zu 20 Jahren, 3 zwischen 20 und 30 Jahren, 1 zwischen 30 und 40 Jahren, 17 zwischen 40 und 50 Jahren, 34 im Alter von über 50 Jahre gestorben.

Die Citratplasmen von 11 aus dieser Zahl von 60 Leichen gerannen nach Recalcifizieren spontan, mußten also alle für die Gerinnung notwendigen Faktoren zusammen enthalten. Zwei dieser Blutproben stammten von Leichen, welche 26 und 50 Stunden nach dem Tode alt waren, die anderen Proben stammten von relativ frischeren Leichen. Beide so erstaunlich lange gerinnungsfähig gebliebenen Leichenblutproben stammten von Patienten, welche an Tuberkulose (Pleuritis und Lungentuberkulose) gestorben waren. Bei den restlichen 49 Leichenblutproben mußte jeweils an Standardthrombin auf seine Koagibilität geprüftes und auf gleiche Gerinnbarkeit eingestelltes Rinderfibrinogen beigegeben werden (was gewöhnlich bei einer Verdünnung von 1 : 5 des Standardfibrinogens mit physiologischer Kochsalzlösung der Fall war). Es wurde solch ungerinnbares Plasma 1 : 1 mit eingestelltem Fibrinogen verdünnt und so dann diese Mischung analog dem Originaloxalatplasma zur Bestimmung der Howell- und Prothrombinzeit verwendet.

Die Howellzeit der 11 spontan ohne Fibrinogenzusatz geronnenen Blutproben konnte exakt mit den Werten gesunder normaler Menschen intravitam verglichen werden. Sie lag in 9 Fällen in der Schwankungsbreite der Norm gesunder lebender Erwachsener, in 1 Fall war sie

Tabelle 1. Zusammenhänge zwischen Blutgerinnungsstatus, Lebensalter, Krankheit

Lautende Nummer der Fälle	Geschlecht und Alter in Jahren	Blut- entnahme nach dem Tod in Stunden	Krankheit bzw. Todesursache
1*	♂ 63	2	Lobärpneumonie, Cystenleber
2*	♂ 75	4	Urämie, Prostatahypertrophie
3*	♀ 47	5	Kardiakarzinom, mäßige Leberatrophie
4*	♂ 67	5	Bronchialkarzinom, Lebermetastasen
5	♀ 37	5,5	Herzschwäche — Perikarditis
6	♀ 27	8	Coma diabeticum
7	♂ 74	8	Herziussuffizienz, Apoplexie
8*	♂ 59	9	Rectumcarcinom mit Metastasen
9*	♀ 45	10	Mammaacarinom mit Metastasen
10	♂ 54	10	Uteruscacinom — Totalexstirpation
11*	♂ 74	11	Lymphosarkom, Ikterus
12	♂ 57	13	Hypopharynxcarcinom
13	♀ 47	13	Ovarcarcinom
14	♀ 72	13	Urämie, Prostatahypertrophie, Pyelonephritis
15	♀ 50	14	Mammaacarinom mit Metastasen
16	♀ 70	14	Herziussuffizienz, Arteriosklerose
17*	♂ 84	14	Orbitacarinom, Phthisis bulbi
18	♂ 79	15	Kreislaufschwäche, Bronchopneumonie
19	♂ 46	15	Magencarinom — Lungenembolie
20*	♂ 51	16	Totschlag
21	♂ 72	16	Urämie, Tumormetastasen
22	♀ 40	17	Perikarditis, Pleuraempyem
23	♀ 42	18	Kupfervitriolvergiftung, Kollaps
24	♀ 73	20	Herziussuffizienz, Bronchopneumonie
25	♀ 78	20	Urämie, Prostatahypertrophie
26	♀ 72	21	Herzruptur, Prostatahypertrophie
27	♀ 81	21	Myodegeneratio cordis
28	♀ 49	22	Bronchialkarzinom
29	♀ 88	22	Straßenunfall, Humerusfraktur
30	♀ 46	23	Multiple Myelome
31	♀ 68	23	Primäres Lebercarcinom
32	♀ 70	23	Herziussuffizienz, Thromben der Beinvenen
33	♀ 42	23	Kollaps nach supravaginaler Amputation
34	♀ 39	24	Hirntumor
35	♀ 64	24	Lues cerebri, Feuersteinleber
36	♀ 73	24	Mycosis fungoides
37	♀ 47	24	Bronchialkarzinom — Metastasen
38	♀ 71	24	Osophaguscarcinom — Atrophie der Leber
39	♀ 74	24	Lungentuberkulose
40	♀ 52	25	Uteruscacinom
41*	♀ 70	26	Lungentuberkulose, Leberschaden, Sekundenherztod
42	♂ 57	26	Ikterus, hepatisches Koma
43	♀ 18	26	Meningitistuberkulose bei miliarer Lungentuberkulose
44	♂ 47	27	Bronchialkarzinom — Lebermetastasen
45	♂ 44	27	Aneurysmaruptur der Carotis
46	♂ 78	27	Lungentuberkulose

\* Spontan gerinnende Plasmen bei Recalcifizierung.

und Todesursache, sowie dem Zeitpunkt der Blutentnahme nach dem Tode.

Plasma-gerinnungszeit in Sekunden	Prothrombinzeit in Sekunden	Prothrombineinheiten im Oxalatplasma	Accelerator-globulinindex	Fibrinogen in g.-%	Fibrinolyse in 24 Stunden bei 37°C
45	15	—	130	—	unvollständig
101	29	—	—	0,05	negativ
155	74**	—	—	—	unvollständig
75	20	—	—	0,105	fast vollständig
149	45	—	—	—	keine
negativ	negativ	—	—	—	—
195	57	—	—	—	völlig
90	36	—	—	—	„
135	47,5	7	Hemmfaktor	—	„
325	162	1	—	—	„
90	43	—	120	0,385	„
335	76	3	—	—	„
145	64	—	—	—	„
150	74	—	—	—	„
600	182	—	—	—	„
900	295	—	—	—	„
432	—	—	—	—	„
672	—	—	—	—	„
290	117	—	—	—	„
205	58**	—	—	—	unvollständig
367	110	—	—	—	völlig
345	127	—	Hemmfaktor (85)	—	„
negativ	negativ	—	—	—	—
180	80	—	—	—	völlig
600	179	—	—	—	„
480	165	—	—	—	„
720	263	—	—	—	„
200	80	50	Hemmfaktor	—	unvollständig
450	105	—	—	—	völlig
840	—	—	—	—	„
420	170	—	—	—	„
375	65	4	—	—	„
negativ	negativ	—	—	—	„
420	75	—	—	—	völlig
310	82	—	20	—	„
766	116	—	—	—	„
280	65	—	—	—	„
367	140	—	—	—	„
150	61	20	—	—	unvollständig
210	137	—	—	—	„
235	71**	—	—	0,04	geringfügig
600	160	—	—	—	völlig
366	75	—	—	—	„
280	57,5	—	—	—	„
297	887	—	—	—	„
600	146	—	Hemmfaktor	—	„

\*\* Fibrinogenzusatz.

Tabelle 1.

Laufende Nummer der Fälle	Geschlecht und Alter in Jahren	Blut- entnahme nach dem Tod in Stunden	Krankheit bzw. Todesursache
47	♂	70	27
48	♀	30	29
49	♀	68	32
50	♀	49	33
51	♀	43	35
52	♀	43	35
53	♀	61	38
54	♀	18	40
55	♀	44	41
56	♀	52	45
57*	♂	23	50
58	♂	48	56
59	♂	48	56
60	♂	72	67

länger, in 1 Fall kürzer. Es konnte keine sichere Verlängerung der Gerinnungszeit des recalcifizierten Oxalatplasmas (der von uns so genannten Howellzeit<sup>27)</sup> mit zunehmender Dauer post mortem festgestellt werden. Da der Ausfall der Plasmagerinnungszeit von einer größeren Anzahl von Faktoren bedingt wird, und insbesondere von der Menge an Thrombokinase, welche bei der Gerinnung in Aktion tritt, abhängt, läßt sich höchstens daraus der Schluß ziehen, daß die wechselnden Mengen Thrombokinase aus dem Zerfall der Blutzellen und vielleicht aus den übrigen absterbenden Gewebszellen in wechselnder Stärke die Abnahme der übrigen Faktoren überlagert. Die Howellzeiten der übrigen mit Fibrinogen vergleichbar komplettierten Plasmen sind an sich natürlich weniger gut deutbar. Es läßt sich an ihnen auch keine Parallelität der Plasmagerinnungszeit und der Zeitdauer nach Eintritt des Todes ablehnen. Es ist natürlich zu bedenken, daß die verschiedenen Krankheitsverläufe und Todesursachen an sich schon wohl sehr verschiedene Ausgangswerte bedingt haben mögen. Eine sichere Beziehung zwischen Todesursache und Ausfall der Plasmagerinnungszeit im Leichenblut ließ sich erwartungsgemäß nicht feststellen. Man wird sich dementsprechend von solchen Sektionsanalysen nicht viel erwarten dürfen, zudem durch die Sektion in dem Entnahmegericht gewisse Thrombokinaseverunreinigungen des örtlichen Venenblutes vorkommen könnten. Um die Prothrombinzeit in den 11 spontan geronnenen Leichenplasmen anstellen zu können, mußte 3mal Fibrinogen zugegeben werden. Dies erklärt sich daraus, daß das Verfahren nach MARX und BAYERLE zur klaren Erkennung des Gerinnungseintrittes eine

(Fortsetzung.)

Plasma-gerinnungszeit in Sekunden	Prothrombinzeit in Sekunden	Prothrombineinheiten im Oxalatplasma	Accelerator-globulinindex	Fibrinogen in g-%	Fibrinolyse in 24 Stunden bei 37° C
285	100	—	—	—	völlig
247	62	—	—	—	„
600	300	—	—	—	unvollständig
390	127	—	—	—	„
351	127	—	—	—	völlig
730	—	—	—	—	„
480	62	—	—	—	„
300	74	—	—	—	unvollständig
600	95	—	—	—	völlig
600	140	—	—	—	„
180	240	—	—	0,288	„
265	50	—	—	—	unvollständig
220	85	—	—	—	völlig
294	105	—	—	—	„

untere Grenze an Fibrinogenkonzentration im Plasma erfordert, welche in den 3 Fällen nicht vorhanden war. Die Prothrombinzeit in den beurteilbaren 8 Spontanprothrombinzeiten war einmal 2 Stunden post mortem noch fast normal, in den anderen Fällen mit zunehmender Zeitdauer post mortem zunehmend länger. Bei den komplettierten Plasmen findet sich keine klare Parallelität zwischen Prothrombinzeit und Zeitdauer post mortem. Da nach SKUDINA, GINSBURG und RUSA-KOW<sup>28</sup> im Leichenblut Kaliumtiteranstiege, Vermehrung der Milchsäure usw. vonstatten gehen und da durch die Zugabe des Fibrinogens ebenfalls gewisse Störungen möglich sind, da zudem die Todesursachen verschieden waren, läßt sich nur konstatieren, daß in allen Fällen noch Prothrombin im Blute vorhanden war. Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß auch in dem zusätzlichen geronnenen nativen Gefäßblut nach der Gerinnung noch Prothrombin restiert, und zwar um so mehr, je weniger Thrombokinaseaktivität im Blute vorhanden war. Der Nachweis von Prothrombin im Blut kann also nicht als Beleg dafür angeführt werden, daß das Blut nicht geronnen wäre, es ist kein Beweis gegen die Richtigkeit der Dekoagulationstheorie.

Der Ausfall der Prothrombinzeit ist von einigen Faktoren abhängig, außer von der Menge an Prothrombin, z. B. dem Vorliegen von Hemmungskörpern, der Menge und der Ansprechbarkeit des Fibrinogens (das nach unseren Untersuchungen eine gewisse Artspezifität besitzt), dem  $p_H$  des Blutes, den verschiedenen Co-Faktoren der Thrombokinase usw. Deshalb wäre eine quantitative Bestimmung des Prothrombins an sich mehr geeignet Rückschlüsse auf die Katabiose des Prothrombins

zuzulassen. Leider waren die uns in dem entsprechenden Zeitabschnitt dieser Untersuchungen gegebenen äußereren Möglichkeiten der Blutbeschaffung so schlecht, daß wir nur wenige Fälle untersuchen konnten.

Es ergibt sich indessen aus diesen wenigen Untersuchungen schon, daß eine sichere Parallelität zwischen Zeitdauer post mortem und Prothrombinmenge nicht besteht, wenn auch bei älteren Leichen im allgemeinen der Gehalt an Prothrombin geringer sein wird.

#### *B. Acceleratorglobulin.*

Es schien interessant, nachzuprüfen, inwieweit die bald nach dem Tode eintretende Verlängerung der Prothrombinzeit aus Veränderungen des als Acceleratorglobulin in den letzten Jahren bekanntgewordenen Plasmaglobulins, welches für die Umwandlungsgeschwindigkeit des Prothrombins in Thrombin wichtig und notwendig ist, bedingt sein könne. Dieser Faktor wurde 1944 von OWREN<sup>29</sup> und FANTL und NANCE<sup>30</sup> unabhängig voneinander entdeckt und näher untersucht, nachdem bereits vorher SMITH<sup>31</sup> und QUICK<sup>32</sup> einen solchen Faktor vermutet hatten. WARE und SEEVERS<sup>33</sup> berichteten 1947 über Eigenschaften dieses Faktors. Er liegt im Plasma in konzentrierter Form vor und beschleunigt die Aktivierung des Prothrombins in Thrombin in Gegenwart von Thrombokinase und Calcium. Er ist in konzentrierter Ammoniumsulfatlösung schwerer löslich als Prothrombin und bedeutend thermolabiler als dieses. In konserviertem Rinder- und Kaninchensplasma ist das Acceleratorglobulin ziemlich haltbar, in menschlichem Plasma nimmt es rascher ab<sup>34</sup> (QUICK<sup>35</sup> fand dies damit zusammenhängend, daß die Konzentration in den genannten Tierseren wesentlich höher ist als in menschlichem Serum). WARE und SEEVERS<sup>36</sup> fanden überdies, daß die Acceleratoraktivität von frischem Serum größer ist als diejenige des Plasmas, was damit erklärt wird, daß sich das weniger wirksame Plasma-Acceleratorglobulin und das aktiveres Serum-Acceleratorglobulin umwandelt.

WARE und SEEVERS beschrieben ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Acceleratorglobulins unter Verwendung von hochgereinigtem acceleratorfreiem Prothrombin und gereinigtem Fibrinogen<sup>37</sup>. Nach einem Vorschlag von R. MARX<sup>38</sup> läßt sich als Routineverfahren zur Bestimmung des Acceleratorindex so vorgehen, daß man bei einem oder mehreren normalen frischen Plasmen den Endtiter feststellt, d. h. diejenige Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, welche bei einem etwa 8 Tage im Eisschrank bei 4° C gealterten und einer Prothrombinzeit von 40 Sek. etwa ergebenden Plasma bei Mischung 1:1 wieder den Ausgangswert (40 Sek.) ergibt. Man stelle darauf den Endtiter des zu prüfenden fraglichen Plasmas mit demselben

gealterten Eisplasma fest und dividiert, um den Acceleratorglobulinindex zu erhalten, den Endtiter des normalen Plasmas durch denjenigen des fraglichen Plasmas und multipliziert mal 100. Mit diesem Verfahren bestimmt fanden wir in 2 Blutproben, welche unter 12 Stunden alten Leichen entnommen waren, über 100 Index, während in den anderen untersuchten Proben meist nicht nur keine Acceleratoreigenschaft, sondern eine deutliche Hemmwirkung erzielt wurde, besonders im unverdünnten Plasma. Verschiedentlich fand sich im unverdünnten Plasma eine Hemmungswirkung im Acceleratorglobulintest, während bei Verdünnung noch eine gewisse Acceleratoraktivität festgestellt werden konnte.

Daraus kann entnommen werden, daß auch die Veränderung des Acceleratorglobulins in den ersten Stunden nach dem Tode für das Auftreten von Gerinnungsvorgängen in den Gefäßen spricht, worauf dann eine Abnahme des Acceleratorglobulins (durch physikalische Zerstörung oder Bindung?) auftritt, zugleich mit Veränderungen des Blutes, welche hemmend auf die Acceleratoraktivität sich auswirkt.

#### *C. Fibrinogen und Fibrinolyse.*

Wie aus der Tabelle hervorgeht, fanden wir in den ersten 11 Stunden meist in Blutproben gerinnungsfähiges Fibrinogen. Davon hatte nur eine Blutprobe (von 37) einen Fibrinogenspiegel wie er beim Lebenden normal ist, 2 Proben zeigten einen erniedrigten Fibrinogenspiegel. Vermutlich hängt dies damit zusammen, daß ein Teil des Fibrinogens schon durch intravasale Gerinnungsvorgänge post mortem ausgefallen war, so daß wir nur noch den Rest erfassen konnten.

Die beiden anderen Fibrinogennachweise gelangen bei einem 26 Stunden und einem 50 Stunden post mortem entnommenen Leichenblut. Beide Leichen wiesen deutliche Entzündungsvorgänge tuberkulöser Art auf. Damit kommen wir im wesentlichen zu einer Bestätigung der russischen Autoren SKUDINA und RUSAKOW<sup>39</sup>. Diese hatten bei plötzlichem akzidentellem Tod das Fibrinogen in den ersten 4 Stunden post mortem verschwinden sehen. Nach längerer ohne Entzündungsvorgänge verlaufener Agonie soll die Gerinnungsfähigkeit solchen Leichenblutes etwa 12 Stunden post mortem erhalten bleiben, während sich das Blut von an Entzündungsvorgängen Verstorbener etwa 24 Stunden gerinnbar in den Leichengefäßen finden soll. Daß es aber recht erheblich viele Ausnahmen von einer solchen Regel geben dürfte, zeigt schon unsere Tabelle. Aus ihr geht z. B. schon hervor, daß sich bei einer Leiche, bei der Totschlag die Todesursache war, noch 16 Stunden post mortem eine kleine Menge Fibrinogen fand, jedenfalls so viel, daß es mit der Plasmagerinnungszeit noch feststellbar war, oder bei einer Leiche, deren Tod mit Entzündungsvorgängen eng verknüpft

war, nach knapp 6 Stunden post mortem kein Fibrinogen mehr nachweisbar war. An Fall Nr. 57 können wir ersehen, daß sogar nach mehr als 2 Tagen nach dem Tode noch ein relativ hoher Spiegel gerinnbaren Fibrinogens in seltenen Fällen vorhanden sein kann.

Schon A. SCHMITZ<sup>40</sup> betonte 1936, daß die Fibrinolyse im Leichenblut ähnlich stark sei, wie angeblich bei Phosphorvergiftung und Leberschäden. Es handelt sich bei der Fibrinolyse um einen proteolytischen Vorgang, der durch eine im Blutplasma vorhandene vom Fibrin adsorbierte Proteinase von Trypsincharakter bewirkt wird<sup>41</sup>. Im Gewebe kommt nach ASTRUP und PERMIN<sup>42</sup> eine dieses fibrinolytische Ferment im Serum aktivierende Substanz vor, welche die Autoren als „Cyto-Fibrinokinase“ ansprechen. Es sind verschiedene Verfahren angewendet worden, um das fibrinolytische Ferment im Plasma quantitativ zu bestimmen und die Fibrinolyse im geronnenen Blut bzw. Serum zu erfassen<sup>43</sup>. In unserem Zusammenhang begnügten wir uns in dieser Studie zunächst auf qualitative Beobachtung des Fibrinolysegrades bei Aufbewahrung des geronnenen Plasmas bei 37° C über 24 Stunden.

Bei den Blutproben, welche genügend Fibrinogen noch enthielten, um ohne Fibrinogenzugabe spontan zu gerinnen, sehen wir in den ersten 5 Stunden nach dem Tode keine vollständige Verflüssigung der Fibrinflocke im Serum. Danach bestand eine zunehmende Tendenz zur beschleunigten Lysis der Gerinnungsflocken in den Seren. Auffallend war, daß aber selbst in dem Falle von Totschlag 16 Stunden nach dem Tode die Fibrinolysetendenz der Gerinnungsflocke im Serum noch nicht so stark war, um in 24 Stunden aufgelöst zu sein; auffallend war auch die geringe Lysistendenz des Gerinnsels bei einem an tuberkulöser Pleuritis und Lungentuberkulose Verstorbenen. Dies läßt einen erhöhten Inhibitorspiegel für das Ferment bei Tuberkulose vermuten und entspricht den Erfahrungen von SKUDINA und RUSAKOW<sup>44</sup>, welche eine geringe Fibrinolyse im Blute von an Entzündungsvorgängen Verstorbenen beobachteten. Bei unseren Versuchen mit Fibrinogenzusatz beobachteten wir auch eine relativ geringfügigere Fibrinolyse im Blute von Tumorleichen und einer Luesleiche. Ob Veränderungen des Blutes, die tumorbedingt sind, oder sekundäre Entzündungsprozesse dafür verantwortlich gemacht werden können, müssen weitere Untersuchungen aufzeigen. Es sei zunächst auch nicht versucht die Erhöhung des Phosphatspiegels, welchen russische Autoren im Leichenblut beobachten konnten, mit der erhöhten Lysistendenz von Fibrin im Leichenblut in Zusammenhang zu bringen, wie dies TH. HALSE gemacht hat. Wir halten für möglich, daß verschiedene Substanzen im Leichenblut für die vermehrte Lysis des Fibrins von Bedeutung sind.

Zur Frage einer Fibrinogenolyse im Leichenplasma wurden einige Versuche angestellt, die keinen Anhalt für eine postmortale Fibrinogeno-

lyse gaben. Es wurde dabei so vorgegangen, daß bestimmte Mengen Leichenplasma bzw. Leichenserum nach verschieden langer Inkubation mit einer konstanten Menge Rinderfibrinogen im Thermostaten bei 37° C durch eine bestimmte gleichbleibende Menge Thrombinlösungen zur Gerinnung gebracht wurden. Dabei zeigten sich sowohl im Verhalten der Gerinnungszeiten mit Thrombin wie in der Fibrinolyse keine Unterschiede gegenüber Kontrollansätzen, die an Stelle von Leichenplasma bzw. -serum die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung enthielten, während die übrigen Bedingungen dieselben geblieben waren.

#### Zusammenfassung.

1. Spontane Gerinnbarkeit von Leichenblut und gerinnbares Fibrinogen finden sich bis etwa 5 Stunden nach dem Tode (beim Nichtvorliegen akzidentellen plötzlichen Todes) meist, bis zu 12 Stunden nach dem Tode relativ häufig, darüber hinaus vereinzelt. Ein Anhalt für eine fermentative Fibrinogenolyse im Leichenblut konnte nicht gewonnen werden. Sämtliche erhobenen Befunde sind mit der Vorstellung einer Gerinnung des Blutes nach dem Tode mit folgender Wiederauflösung am besten vereinbar. Daneben mag eine physikalische Denaturierung der Komponenten der Blutgerinnung eine Nebenrolle spielen.

2. Fast in allen Leichenblutproben läßt sich Prothrombin nachweisen, 2 Stunden nach dem Tode ist es meist schon vermindert, 5 Stunden nach dem Tode beträgt es meist nur noch 10 % der Norm gesunder Lebender. Es muß dabei berücksichtigt werden, daß durch den Autolyseprozeß im Blut Hemmkörper der Thrombinbildung und Thrombinwirkung auftreten.

3. Die Aktivität des Leichenblutes an Acceleratorglobulin kann in den ersten Stunden vermehrt sein, um dann nach Auftreten von Hemmstoffen, wohl auch durch Denaturierung und Bindung des Serumacceleratorglobulins sich rasch zu vermindern.

4. Leichenblut weist beim Nichtvorliegen akzidentellen plötzlichen Todes einige Stunden nach dem Eintritt des Todes meist eine verstärkte Fibrinolyse im Serum auf.

5. Alle bisherigen Befunde an menschlichem Leichenblut lassen sich ebenso wie die neueren Tierversuche am besten mit der Dekoagulationstheorie vereinbaren.

#### Literatur.

- <sup>1</sup> SKUDINA: Sovet. chir. **6**, 69 (1935). Ref. Z.org. Chir. **75**, 570 (1936). —  
<sup>2</sup> LÖFFLER, FAURE u. SCHUCHARDT: Zit. nach VOGEL, Dtsch. Z. gerichtl. Med. **8**, 180 (1926). — <sup>3</sup> BROUARDEL et LOYE: Arch. physiol. norm. et path. **1**, 449 (1899). — <sup>4</sup> REUTER: Vjschr. gerichtl. u. öff. Med. **33**, 47 (1907). — WACHOLZ:

Vjschr. gerichtl. u. öff. Med. **54**, 83 (1917). — <sup>5</sup> WACHOLZ: Vjschr. gerichtl. u. öff. Med. **54**, 83 (1917). — <sup>6</sup> MORAWITZ, P.: Hofmeisters Beitr. **8**, 1 (1906). — <sup>7</sup> VOGEL: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **8**, 180 (1926). — <sup>8</sup> LENGENHAGER, K.: Helvet. med. Acta **7**, 262 (1940). — <sup>9</sup> HALSE, TH.: Z. dtscr. Gesdh.wes. **1**, 713 (1946). — <sup>10</sup> JUDIN u. SKUDINA: Wien. med. Wschr. **1934 II**, 817. — SKUDINA u. RUSAKOW: Zit. nach Ref. Z.org. Chir. **75**, 570 (1936). — <sup>11</sup> MACFARLANE: Lancet **1937 I**, 10. — <sup>12</sup> LORIZIO: Riforma med. **1940**, 1591. — <sup>13</sup> IMPERATI: Zit. nach Th. HALSE, Klin. Wschr. **1946**, Nr 7/10, 121. — <sup>14</sup> TAGNON, LEVENSON, DAVIDSON and TAYLOR: Amer. J. med. Sci. **211**, 88 (1946). — <sup>15</sup> KAULLA, K.-N. v.: Vortr. prakt. Chirurgie, H. 29. 1946. — <sup>16</sup> HALSE, TH.: Fibrinolyse, Editio cantor GMBH. Freiburg i. Br. Aulendorf i. Württ. 1948. — <sup>17</sup> QUICK, A.: Amer. J. biol. Chem. **109**, 73 (1935). — Amer. J. clin. Path. **15**, No 12 (1945). — <sup>18</sup> QUICK, A.: Amer. J. biol. Chem. **109**, 73 (1935). — <sup>19</sup> MARX, R., u. H. BAYERLE: Hoppe-Seylers Z. **1948**. — <sup>20</sup> MARX, R., u. H. BAYERLE: Dtsch. Arch. klin. Med. **194**, 294 (1945). — <sup>21</sup> BAYERLE, H., u. R. MARX: Hoppe-Seylers Z. **1948**. — <sup>22</sup> MARX, R.: Unveröffentlicht. — <sup>23</sup> BAUMANN, I.: Z. exper. Med. **68**, 707 (1929). — <sup>24</sup> BORDET: C. r. Soc. biol. **83**, 576 (1920). — <sup>25</sup> THORDARSON, O.: Diss. Aarhus 1941. — <sup>26</sup> MARX, R., H. BAYERLE u. I. SKBBIE: Naunyn Schmiedebergs Arch. **206**, 334 (1949). — <sup>27</sup> MARX, R., u. H. BAYERLE: Dtsch. Arch. klin. Med. **194**, 254 (1949). — <sup>28</sup> SKUDINA, GINSBURG u. RUSAKOW: Sovet. Chir. **6**, 78 (1935). — <sup>29</sup> OWREN, P.: The coagulation of the blood, investigation on a new clotting factor. Oslo 1947. — <sup>30</sup> FANTL and NANCE: Nature (Brit.) **158**, 708 (1946). — <sup>31</sup> SMITH, H. P.: Essays in Biology, Berkeley, Calif. **1943**, 549. — <sup>32</sup> QUICK, A.: Amer. J. Physiol. **140**, 212 (1943). — <sup>33</sup> WARE, A. G., and W. H. SEEGERS: Amer. J. Physiol. **152**, 567 (1948). — <sup>34</sup> MARX, R., u. H. BAYERLE: Unveröffentlicht. — <sup>35</sup> QUICK, A.: Feder. Proc. **7**, Nr 1 (1948). — <sup>36</sup> WARF, A. Cy., and W. H. SEEGERS: Amer. J. Physiol. **152**, 567 (1948). — <sup>37</sup> WARF, A. Cy., and W. H. SEEGERS: Amer. J. Physiol. **152**, 567 (1948). — <sup>38</sup> MARX, R.: Unveröffentlicht, conf. Diss. Selhorst, München 1948. — <sup>39</sup> SKUDINA u. RUSAKOW: Zit. nach Ref. Z.org. Chir. **75**, 570 (1936). — <sup>40</sup> SCHMITZ: Z. physiol. Chem. **244**, 89 (1936). — <sup>41</sup> MARX, R., u. H. BAYERLE: Hoppe-Seylers Z. (im Druck). — HEYN, H.: Diss. München 1948. — BAYERLE, H., R. MARX u. H. HEYN: Ae. Forschg. **1949**. — <sup>42</sup> ASTRUP, T., and PERMIN: Nature (Brit.) **159**, 681 (1947). — <sup>43</sup> MARX, R., u. H. BAYERLE: Hoppe-Seylers Z. (im Druck). — <sup>44</sup> SKUDINA u. RUSAKOW: Zit. nach Ref. Z.org. Chir. **75**, 570 (1936).

---