

**Aus dem Institut für Rechtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charite - Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

Thema: „Zur postmortalen Diagnose von Störungen des  
Kohlenhydratstoffwechsels“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Dotor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charite - Universitätsmedizin Berlin

von

Natalia Schibel

aus Swetlyje Gory/Moskau

Gutachter:           1. Prof. Dr. Dr. h. c. F. Pragst

                          2. Priv.-Doz. Dr. med. M. Pirlich

                          3. Priv.-Doz. Dr. F. Mußhoff.

Datum der Promotion: 22.02.2008

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	1
<b>2.</b>	<b>Theoretischer Teil</b>	4
2.1.	Hyperglykämie	4
2.1.1.	Ursachen	4
2.1.2.	Symptome	8
2.1.3.	Komplikationen	9
2.2.	Hypoglykämie	10
2.2.1.	Ursachen	10
2.2.2.	Symptome	12
2.2.3.	Komplikationen	13
2.3.	Insulin	14
2.3.1.	Struktur	14
2.3.2.	Sekretion	14
2.3.3.	Wirkungen	15
2.3.4.	Insulinzubereitungen zur Therapie des Diabetes mellitus	15
2.4.	Orale Antidiabetika	17
2.4.1.	Alpha-Glukosidaseinhibitoren	17
2.4.2.	Biguanide	17
2.4.3.	Sulfonylharnstoffe	19
2.4.4.	Repaglinide	22
2.4.5.	Nateglinide	23
2.4.6.	Thiazolindinedione	24
2.5.	Postmortaler Nachweis	25
2.5.1.	Pathomorphologie des Diabetes mellitus und des Coma diabeticum	25
2.5.2.	Biochemische Parameter	30
	<i>Glukose und Laktat</i>	30
	<i>Glykosyliertes Hämoglobin (HbA<sub>1</sub>), Protein und Albumin</i>	35
	<i>Ketonkörper</i>	39
	<i>Insulin</i>	41
	<i>C-Peptid</i>	41
2.5.3.	Ausgewählte Fälle aus der Literatur zur Hypoglykämie durch exogene Insulinzufuhr	42
2.5.4.	Nachweis von Hypoglykämien durch orale Antidiabetika	47

<i>Methoden zum analytischen Nachweis-Überblick</i>	47
<i>Prinzip der HPLC/DAD-Methode</i>	47
<i>Substanzidentifizierung mittels HPLC/DAD</i>	48
<i>Quantifizierung der HPLC/DAD</i>	48
<b>3. Material und Methoden</b>	50
3.1. Auswahl der Fälle	50
3.2. Gewinnung von Probematerial für die toxikologisch-chemische Untersuchung	50
3.3. Bestimmung der biochemischen Parameter	51
3.3.1. Prüfung auf Glukose mit dem Testpapier „Biophan-G“	51
3.3.2. Quantitative Bestimmung von Glukose	51
3.3.3. Laktatbestimmung	52
3.3.4. Insulinbestimmung	53
3.3.5. Bestimmung von Aceton	56
3.4. Untersuchung auf orale Antidiabetika mit der HPLC-DAD	56
3.4.1. Geräte	56
3.4.2. Chemikalien	57
3.4.3. Extraktionsvorschrift für orale Antidiabetika	58
3.4.4. HPLC-Bedingungen	59
3.4.5. HPLC-Parameter	59
3.4.6. Qualitative Auswertung	60
3.4.7. Quantifizierung	60
3.4.8. Detektions- und Quantifizierungsgrenzen der Methode	61
<b>4. Ergebnisse und Diskussion</b>	62
4.1. Die Vorgehensweise bei der Fallauswertung	62
4.2. Todesfälle nach hyperglykämischer Zuckerstoffwechselentgleisung	65
4.2.1. Typische Einzelfälle	73
4.2.2. Glukose- und Laktatwerte im Liquor und in der Glaskörperflüssigkeit	76
4.3. Todesfälle mit nicht bestätigtem Verdacht auf ein Coma diabeticum	82
4.4. Todesfälle nach hypoglykämischer Zuckerstoffwechselentgleisung	86
4.4.1. Typische Einzelfälle	87
4.4.2. Zur Insulinüberdosis	89

4.4.3.	Ergebnisse der Prüfung auf orale Antidiabetika	90
4.5.	Pathomorphologische Veränderungen bei den Diabetesfällen	91
4.5.1.	Pathomorphologische Veränderungen am Zentralnervensystem	99
4.5.2.	Pathomorphologische Veränderungen am Herzen	99
4.5.3.	Pathomorphologische Veränderungen an der Lunge	101
4.5.4.	Pathomorphologische Veränderungen an den Nieren	101
4.5.5.	Pathomorphologische Veränderungen an der Leber	103
4.5.6.	Pathomorphologische Veränderungen am Pankreas	105
4.5.7.	Pathomorphologische Veränderungen am Magen	106
4.5.8.	Arteriosklerose	107
4.5.9.	Andere pathomorphologische Veränderungen	107
4.5.10.	Zur Aussagefähigkeit morphologischer Parameter über akute Störungen des Zuckerstoffwechsels	109
4.6.	Herangehensweise bei der Untersuchung von Verdachtsfällen auf eine Zuckerstoffwechselentgleisungen	110
4.6.1.	Kritische Wertung der Vorgeschichte	110
4.6.2.	Äußere Leichenschau	110
4.6.3.	Obduktion	110
4.6.4.	Probenentnahme während der Obduktion unter besonderer Berücksichtigung einer Störung des Zuckerstoffwechsels	111
4.6.5.	Labordiagnostische Parameter	111
4.6.6.	Komplexe Bewertung aller Befunde	114
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>115</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>118</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
MODY	Maturity onset diabetes of the young
HPL	Human placental lactogen
HGH	Human growth factor
GHRH	Growth hormone releasing hormone
IGF-1	Insulin like growth factor 1
T <sub>3</sub>	Triiodthyronin
T <sub>4</sub>	Tetraiodthyronin (Thyroxin)
GLP-1	Glukagon like peptide
GIP	gastric inhibitory peptide
CCK	Cholecystokinin
C-Peptide	Connecting peptide
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
PPAR	Peroxisomale proliferatoraktivierte Rezeptoren
PKC	Proteinkinase C
GOD	Glukoseoxidase
GlucDH	Glukose-Dehydrogenase
HK	Hexokinase
LDH	Laktat-Dehydrogenase
HbA	glykosyliertes Hämoglobin
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
RIA	Radioimmunoassay
IRMA	Immunradiometrisches Assay
ELISA	Enzyme-linked immunoabsorbentassay
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ATP	Adenosintrophosphat
PKC	Proteinkinase C
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
NADP	Nicotinamidadenindinucleotid
ZNS	Zentralnervensystem
SHT	Schädel-Hirn-Trauma

AVK	Arterio-Venöse-Krankheit
BAK	Blutalkohol
I. E.	Internationale Einheiten
mE	Millieinheiten
$\mu$ E	Mikroeinheiten
Nr.	Nummer
$\mu$ IE	Mikro-internationale Einheiten
Z.n.	Zustand nach
BZ	Blutzucker
KHK	Koronare Herzkrankheit

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt vor allem meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. rer. nat. F. Pragst, für seine engagierte, intensive und kontinuierliche Betreuung mit hilfreichen Diskussionen und zahlreichen Hinweisen bei der Erstellung der Arbeit.

Für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses Promotionsthemas am Institut für Rechtsmedizin der Charite Berlin danke ich dem Institutsdirektor Herrn Prof. Dr. Geserick.

Danken möchte ich den Mitarbeitern des Instituts für Endokrinologie und des Instituts für Pathologische und Klinische Biochemie der Charite Berlin für Ihre freundliche Einweisung in die Bestimmungsmethoden von Insulin, Laktat und Glukose.

Weiterhin möchte ich herzlich der Frau Korschunow danken für die Unterstützung bei der Zusammenstellung der benötigten archivierten Obduktionsgutachten.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.



## **Erklärung**

Ich, Natalia Schibel, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema:  
"Zur postmortalen Diagnose von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels" selbst verfasst  
und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die  
(unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten  
dargestellt habe.

17.08.2007

Natalia Schibel