

1. Einleitung

Diabetes mellitus ist die häufigste endokrine Erkrankung und betrifft etwa 5 % der westlichen Bevölkerung [1]. Mehr als 95 % der in Deutschland lebenden Diabetiker sind dem Typ 2 zuzurechnen [2]. Während die Inzidenzraten für den Typ-1-Diabetes in Deutschland stabil sind, hat die Anzahl der durch den Typ-2-Diabetes betroffenen Patienten zugenommen. Die Kombination exzessiven Kalorienkonsums mit abnehmender körperlicher Aktivität sowie der Anstieg der mittleren Lebenserwartung bei entsprechender genetischer Disposition begünstigen die Manifestation des Typ-2-Diabetes.

Das Coma diabeticum ist die schwerste Form einer diabetischen hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung [3]. Es wird zwischen der diabetischen Ketoazidose und der nicht-ketoazidotischen, hyperosmolaren Krise unterschieden. Bei dieser schweren Entgleisung des Intermediär-Stoffwechsels ist neben dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der gesamte Wasser-, Elektrolyt- und auch der Energiestoffwechsel betroffen, die Funktionen aller Organe sind gestört oder gefährdet. Das häufigere ketoazidotische Koma ist in der Regel Ausdruck eines besonders ausgeprägten absoluten Insulinmangels, während beim nicht-ketoazidotischen Koma ein relativer Insulinmangel besteht [4]. Zwischen beiden Formen existieren fließende Übergänge. Das Coma diabeticum stellte bis 1922 die unweigerliche Todesursache für alle Typ-1-Diabetiker und auch für viele Typ-2-Diabetiker dar [5]. Seit der Einführung der Insulintherapie ist diese Akut-Komplikation der Zuckerkrankheit mit ihrer Morbidität und Mortalität grundsätzlich vermeidbar. Und doch finden heutzutage 1,7 % aller Diabetiker den Tod in einer hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung [6]. Die Gesamtleitlät beträgt zwischen 10 und 30 %, bei längerer Komadauer sogar über 80 %. Als koma-auslösend gelten insbesondere: akute Infekte, die Erstmanifestation eines unbekanntes Diabetes mellitus, Therapie- und Diätfehler sowie kardiovaskuläre Komplikationen.

Eine weitere lebensbedrohliche Stoffwechselkomplikation bei den zuckerkranken Patienten, die mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt werden, ist die Hypoglykämie, die durch ungenügende Nahrungszufuhr, abnorme körperliche Belastung, Alkoholexzess sowie Therapiefehler ausgelöst werden kann [7].

Von der hypoglykämischen Stoffwechselentgleisung können aber auch stoffwechselgesunde Menschen durch Einnahme von Antidiabetika, sowie Patienten mit insulinproduzierenden Tumoren der Inselzellen betroffen sein.

In der Literatur wurden zahlreiche Fälle über Intoxikationen mit Insulin oder oralen Antidiabetika beschrieben [8,9,10,11,12,13,14,15]. Betroffen sind meistens Personen, die einen

leichten Zugang zu den blutzuckersenkenden Mitteln haben. Dazu gehören nicht nur Diabetiker und deren Angehörige, sondern auch Ärzte, Apotheker, Krankenschwestern und Pfleger [8].

Bei den Stoffwechsellage sind eine frühzeitige Erkennung der Situation und eine unverzüglich einsetzende zweckmäßige Behandlung für die Prognose ausschlaggebend [16].

Die Diagnose bei einem bewusstlosen Kranken hat unter Berücksichtigung der Anamnese (einschließlich Fremdanamnese), des klinischen Bildes und des Einsatzes von Schnelldiagnostika zu erfolgen. Führender Laborparameter bei der Diagnose einer Stoffwechsellage ist die Bestimmung von Blutzucker [17]. Bei einer festgestellten Hyperglykämie sind weitere Untersuchungen wie die Bestimmung von Ketonkörpern im Serum, der Glukose im Urin, der Elektrolyte und des Bikarbonats, für die Differentialdiagnose von entscheidender Bedeutung [4,7]. Bei einer Hypoglykämie können Insulin- und C-Peptid-Werte zu einer weiteren Abklärung bestimmt werden [18].

Eine differentialdiagnostische Herausforderung in der Hypoglykämiediagnostik stellen Patienten mit selbst beigebrachten Hypoglykämien durch Autoinjektion von Insulin oder durch die Einnahme von insulinotropen Substanzen dar [19]. Solche Unterzuckerung wird als Hypoglycämia factitia bezeichnet, bei der es sich um eine Variante des Münchhausen-Syndroms handelt [11]. Der Patient mit einer Hypoglycämia factitia arbeitet nicht mit dem Arzt zusammen, sondern versucht die Diagnosestellung sehr geschickt zu verhindern [18]. Unproblematisch ist der Nachweis einer Hypoglykämie durch Insulininjektion, die aufgrund der erhöhten Insulinwerte im Vergleich zu diskordant niedrigen oder supprimierten C-Peptid-Werten leicht erkannt wird [19]. Schwieriger ist der Nachweis einer Einnahme von Sulfonylharnstoffen, da hier erhöhte Insulin- und C-Peptidkonzentrationen gemessen werden, wie sie auch bei Patienten mit organischem Hyperinsulinismus auftreten können. Die differentialdiagnostische Abklärung gelingt daher in diesen Fällen nur durch den Nachweis von Sulfonylharnstoffen oder deren Derivaten im Serum oder Urin [11].

Während der Glukosespiegel im Blut zu Lebzeiten sehr schnell einen Hinweis auf diabetische Stoffwechsellage liefern kann, ist die Diagnostik einer tödlich verlaufenen Störung anhand des postmortalen Blutzuckerspiegels wegen zumeist nicht kalkulierbarer postmortaler Einflüsse nicht beweisrelevant [8,20]. Aber auch andere biochemische Laborparameter unterliegen postmortalen Veränderungen, oder können einzeln betrachtet bei anderen Erkrankungen, insbesondere bei Leber- und Nierenerkrankungen zu falschen Schlussfolgerungen führen [21]. Die postmortale Diagnose einer Stoffwechselstörung kann durch die synoptische Bewertung verschiedener biochemischer, anamnestischer und morphologischer Befunde gestellt werden [6,22]. Wichtig ist es, bei ungeklärten Todesfällen, auch bei fehlender Anamnese in Bezug auf einen Diabetes

mellitus, an die Möglichkeit einer tödlichen Stoffwechsellage zu denken und das Untersuchungsprogramm darauf auszurichten [20].

Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, eine aktuelle Literaturübersicht über die Möglichkeiten der postmortalen Diagnose einer todesursächlichen oder den Todeseintritt begünstigenden Störung des Zuckerstoffwechsels zu erstellen. Das betrifft sowohl die bei der Obduktion erkennbaren morphologischen Befunde als auch die labordiagnostischen Parameter und toxikologisch-chemischen Analysenergebnisse. Mit Hilfe der dabei zusammengestellten Kriterien sollen alle am Institut für Rechtsmedizin der Charite zwischen 1990 und 2003 obduzierten Todesfälle ausgewertet werden, wobei den oben genannten verschiedenen Ursachen Rechnung getragen werden soll. Auf der Basis dieser Auswertung soll eine optimale Herangehensweise bei der Untersuchung von Verdachtsfällen erarbeitet werden, die bei vertretbarem Aufwand eine möglichst sichere Diagnose erlaubt.

2. Theoretischer Teil

2.1. Hyperglykämie

2.1.1. Ursachen

Eine Hyperglykämie ist durch entweder einen erhöhten Gelegenheitsblutzucker (≥ 200 mg/dl bzw. 11,1 mmol/l Plasmaglukose) oder Nüchternblutzucker (≥ 126 mg/dl bzw. 7,0 mmol/l Plasmaglukose; entspricht 110 mg/dl bzw. 6,1 mmol/l kapillär oder Vollblut) definiert [17].

In der Mehrzahl der Fälle ist Diabetes mellitus die Ursache einer Blutzuckererhöhung. Aber auch bei einem frischen Herzinfarkt, Inhalationsnarkose, Kohlenmonoxidvergiftung, Schädel-Hirn-Trauma sowie bei Hirntumoren kann es zu einer Hyperglykämie kommen.

Diabetes mellitus wurde von einer internationalen Expertengruppe unter Federführung der American Diabetes Association (ADA) nach bestimmten Kriterien in verschiedene Klassen, wie die Übersicht zeigt, eingeteilt [23]:

I. Typ-1-Diabetes mellitus (B-Zell-Zerstörung mit absoluter Insulinabhängigkeit)

- A. immunologisch vermittelt
- B. idiopathisch

II. Typ-2-Diabetes mellitus

III. Andere Formen des Diabetes mellitus

A. Genetische Defekte der B-Zell-Funktion

1. Chromosom 12, HNF-1 α (früher MODY 3)
2. Chromosom 7, Glucokinase (früher MODY 2)
3. Chromosom 20, HNF-4 α (früher MODY 1)
4. mitochondriale DNA
5. andere

B. Genetische Defekte der Insulinwirkung

1. Typ-A-Insulinresistenz
2. Leprechaunismus
3. Rabson-Mendenhall-Syndrom
4. lipoatrophischer Diabetes mellitus
5. andere

C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas

1. Pankreatitis

2. Trauma/ Pankreatektomie
3. Mukoviszidose
4. Hämochromatose
5. fibrosierend verkalkende Pankreatitis
6. andere

D. *Endokrinopathien*

1. Akromegalie
2. Cushing-Syndrom
3. Glukagonom
4. Phäochromozytom
5. Hyperthyreose
6. Somatostatinom
7. Aldosteronom
8. andere

E. *Medikamenten- oder chemikalieninduzierte Formen*

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nicotinsäure
4. Glucocorticoide
5. Schilddrüsenhormone
6. Diazoxid
7. β -Sympathomimetika
8. Thiaziddiuretika
9. Dilantin
10. α -Interferon
11. andere

F. *Infektionen*

1. Kongenitale Rubellainfektion
2. Zytomegalievirusinfektion
3. andere

G. *Seltene Formen des immunvermittelten Diabetes mellitus*

1. Stiff-Man-Syndrom
2. Antiinsulinrezeptor-Antikörper
3. andere

H. *Andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes mellitus assoziiert sein können*

1. Down-Syndrom
2. Klinefelter-Syndrom
3. Wolfram-Syndrom
4. Friedreich-Ataxie
5. Chorea Huntington
6. Lawrence-Moon-Biedel-Syndrom
7. myotone Dystrophie
8. Porphyrie
9. Prader-Willi-Syndrom
10. andere

IV. Schwangerschaftsdiabetes mellitus

Die Destruktion der β -Zellen der Pankreasinseln führt zum Insulinmangel und dadurch zum Typ-1-Diabetes [17]. Die selektive Zerstörung der β -Zellen erfolgt durch einen autoimmunen Prozess, der unter Beteiligung des Endothels durch T-Lymphozyten, Makrophagen und B-Lymphozyten vermittelt wird.

In der Abbildung 1 sind die metabolischen Störungen dargestellt, die zur Hyperglykämie beim manifesten Typ-2-Diabetes führen. Es handelt sich fast immer um die Kombination von Insulinresistenz und gestörter Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas. Aufgrund der hepatischen Insulinresistenz kommt es zu einer vermehrten Glukoneogenese in der Leber. Dabei wird Glukose aus Nicht-Kohlenhydratvorstufen, z. B. aus Laktat, Glycerin, Di- und Tricarbonensäure gebildet. Die Glukoneogenese ist prinzipiell eine Umkehrung der Glykolyse, wobei aber drei energetisch ungünstige Schritte durch spezifische glukoneogenetische Enzyme umgangen werden. Die periphere Insulinresistenz führt zu einer verringerten Glukoseaufnahme im peripheren Gewebe. Die Trias von gesteigerter Glukoseproduktion, verringerter Glukoseaufnahme in der Peripherie und verringerter Insulinsekretion des Pankreas führt zur Erhöhung des Glukosespiegels im Plasma und somit zum Typ-2-Diabetes.

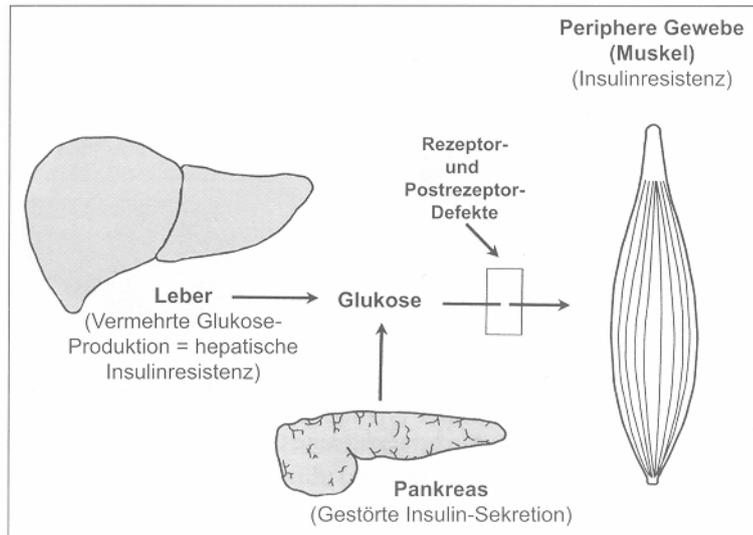


Abb.1: Metabolische Störungen, die zur Hyperglykämie beim Typ-2-Diabetes führen [17].

Kohlenhydratintoleranz unterschiedlichen Schweregrades, die erstmals während der Schwangerschaft auftritt, wird als Gestationsdiabetes definiert [23]. Im ersten Trimenon der Schwangerschaft bleibt die Glukosetoleranz unverändert [17]. Mit Beginn des zweiten Trimenon entwickelt sich allmählich aufgrund plazentarer Hormone wie Östrogen, Gestagen und vor allem HPL (Human Placental Lactogen) eine Insulinresistenz mit konsekutiver Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz. Parallel zur Insulinresistenz nehmen basale und stimulierte Insulinsekretion um das 2 - 3fache zu. Wenn die Sekretionskapazität der pankreatischen β -Zellen nicht mehr ausreicht, manifestiert sich ein Gestationsdiabetes in Anbetracht der individuell unterschiedlichen Insulinsensitivität (Übergewicht).

Eine akute oder akut-relapsierende Pankreatitis mit Destruktion des endokrinen und exokrinen Pankreasorgans und eine entzündlich oder toxisch bedingte chronische Pankreatitis sowie eine Mukoviszidose mit Fibrosierung des Pankreas führen zu einem diabetischen Syndrom [24].

Der sekundäre Diabetes kann auch durch Lebererkrankungen, wie die Zirrhose, auftreten. Die Leberzirrhose geht in den meisten Fällen mit einer ausgeprägten Insulinresistenz einher [23]. Diese Insulinresistenz ist hauptsächlich durch eine verminderte Insulinsensitivität peripherer Gewebe, besonders des Skelettmuskels, bedingt. Eine weitere entscheidende Rolle bei den Patienten mit einer Leberzirrhose spielt die kompensatorisch erhöhte Insulinsekretion.

Eine gestörte Glukosetoleranz oder eine manifeste Zuckerkrankheit kann bei Endokrinopathien durch eine Überproduktion insulinantagonistischer Hormone zustande kommen [24].

Eine Sonderform des Diabetes mellitus ist der lipoathrophische Diabetes, der durch eine partielle oder generalisierte Lipoathrophie gekennzeichnet ist. Erst Jahre später tritt die Manifestation der Zuckerkrankheit hinzu, die infolge des Insulinrezeptordefekts insulinresistent ist und einer hochdosierten Insulintherapie bedarf [24].

Zahlreiche Arzneimittel, die häufig verordnet werden, können einen iatrogenen Diabetes auslösen. Folgende Mechanismen und Wirkungen, die zu einer Störung des Glukosestoffwechsels führen können, sind beschrieben worden: verminderte glukoseinduzierte Insulinsekretion (z. B. durch Diuretika), verminderte hepatische Glukoseaufnahme (z. B. durch die β -Blocker) sowie veränderter zellulärer Glukosemetabolismus durch Rezeptor- und Postrezeptordefekte (z. B. Pharmakotherapie mit Glucocorticoiden) [23].

Eine weitere Ursache der Zuckerkrankheit sind Infektionskrankheiten. In einem Tiermodell konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Virusinfektion und dem Auftreten eines Typ-1-Diabetes gezeigt werden [17]. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Viren, die im Tiermodell einen Typ-1-Diabetes auslösen können.

Tabelle 1: Viren, die eine Assoziation zum Typ-1-Diabetes haben bzw. im Tiermodell einen Typ-1-Diabetes auslösen können [17].

Mensch	Tier
Rubellavirus	EMC-M-Virus (Maus)
Mumsvirus	EMC-D-Virus (Maus)
Coxsackie B Virus	Kilham's Rat Virus (Ratte)
IDDMK1,2 22	P73 Antigen, A-Typ-Retrovirus (Ratte)
	Bovine viral diarrhoe mucosal virus (Rind)

Zahlreiche genetische Syndrome wie z. B. Down- oder Klinefelter-Syndrom, haben eine erhöhte Inzidenz bei Diabetes mellitus. Bei den wenigsten sind die genetischen Ursachen bekannt. Meist liegt eine Störung der Insulinwirkung vor [1].

2.1.2. Symptome.

Glukose wird im proximalen Tubulus der Niere mit Hilfe diverser Natrium-Symportcarrier in der luminalen Membran normalerweise vollständig resorbiert [26]. Eine starke Erhöhung der Glukoseplasmakonzentration führt zwangsläufig auch zu einem Anstieg der glomerulär

filtrierten Glukosemenge, so dass die Resorption der Tubuli rasch überfordert wird. Diese nicht resorbierte Glukose behindert aus osmotischen Gründen die Resorption von Wasser, und eine osmotische Diurese ist die Folge. Durch die osmotische Diurese wird die Plasmaosmolalität erhöht und es kommt zu einer Dehydratation der Zellen. Klinische Symptome für diese Veränderungen sind Polyurie und Polydipsie.

Weitere Symptome, die mit einer Hyperglykämie zusammenhängen, sind Gewichtsverlust bei gleichzeitiger Polyphagie sowie Müdigkeit, Leistungsminderung und verminderte Infektabwehr [17].

2.1.3. Komplikationen

Bei einer extremen Entgleisung des Glukosestoffwechsels mit Hyperglykämie kann es entweder zum ketoazidotischen oder hyperosmolaren Koma kommen, wobei jedoch auch Mischformen vorkommen. Während das ketoazidotische Koma typischer für den Typ-1-Diabetes ist, kommt das hyperosmolare Koma häufiger beim Typ 2 vor [17].

Ursache einer diabetischen Ketoazidose ist ein absoluter Insulinmangel [28]. Da Insulin das einzige Hormon ist, das die Lipogenese ankurbelt und das Fett in den Adipozyten hält, kommt es unter Insulinmangel zu einer massiven Lipolyse und damit zu einem Anstieg freier Fettsäuren im Blut. Die freien Fettsäuren gehen konzentrationsabhängig in die Leber, wo die β -Oxidation in großem Umfang betrieben wird. Dadurch entsteht entsprechend viel Acetyl-CoA, das im Citratzyklus und der Atmungskette nicht mehr abgebaut werden kann. Die Mitochondrien der Leber verstoffwechseln das angestaute Acetyl-CoA zu den Ketonkörpern. Zunächst wird das Acetoacetat gebildet, aus dem β -Hydroxybutyrat und Aceton entstehen. Acetoacetat kann auch spontan (also ohne Enzymeinwirkung) zu Aceton zerfallen (decarboxylieren), dass allerdings von den Zellen des menschlichen Körpers nicht verwertet werden kann und daher hauptsächlich über die Lungen abgeatmet wird. Durch das Abatmen von Aceton entsteht in der Ausatemluft ein für die Ketoazidose typischer Acetongeruch.

Der Körper kann die im Übermaß gebildeten Ketonkörper nicht verbrauchen, dadurch steigt die Ketonkörper-Konzentration im Blut stark an. Die sauren Ketonkörper führen konzentrationsabhängig zu einem Absinken des Blut-pHs und somit zu einer metabolischen Azidose [25]. Als Kompensation hat die Niere die gegenregulatorische Aufgabe H^+ -Ionen vermehrt zu verbrauchen bzw. auszuscheiden. Zusätzlich beteiligt sich die Lunge daran, die pH-Abweichung zu begrenzen (respiratorische oder pulmonale Kompensation). Der verminderte pH-Wert wird von den Atemzentren mit vermehrter alveolärer Ventilation (Kussmaul-Atmung) beantwortet, so dass der arterielle P_{CO_2} sinkt, wodurch ein zu starkes Absinken des pH-Wertes

verhindert wird [26]. Die Hyperglykämie und die Ketonämie, die für die Azidose ausschlaggebend sind, führen zu der für die diabetische Ketoazidose charakteristischen osmotischen Diurese. Zusammen mit Glukose und Ketonkörpern werden große Mengen an Flüssigkeit und Elektrolyten wie Natrium, Kalium und Phosphat im Urin ausgeschieden.

Der absolute Insulinmangel führt auch zu einem Abbau von Proteinen (Muskelabbau), aus denen via Cori-Zyklus glukoplastische Aminosäuren als Substrate für die Glukoneogenese bereitgestellt werden. Die Hyperglykämie entsteht durch verminderte Glukoseaufnahme in die Organe und gesteigerte hepatische Glukoneogenese. Die Hyperglykämie ist in der Regel ausgeprägt, und die Blutglukosewerte betragen durchschnittlich um 500 mg/dl. Die Streuung ist jedoch groß [1]. Für das ketoazidotische Koma sind als Auswirkungen einer Azidose Kussmaul-Atmung, die völlige Apathie des Patienten und der typische obstartige Acetongeruch der Ausatemungsluft typisch. Die Reflexe sind zumeist vermindert oder fehlen völlig. Die Bulbi sind weich, was ebenso wie die Trockenheit von Haut und Schleimhäuten auf eine extreme Exikkose hinweist [27].

Beim hyperosmolaren Koma führt der relative Insulinmangel bei Insulinresistenz zu einer verminderten insulinstimulierten Glukoseaufnahme in die Zellen, bei gleichzeitig vermehrter hepatischer Glukosefreisetzung. Die meist noch relativ erhöhten Insulinwerte im Blut verhindern dabei die Ketose durch Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe [1]. Bei der ausgeprägten Hyperglykämie mit Blutzuckerwerten über 600 mg/dl = 33 mmol/l kommt es zu einer osmotischen Diurese und folglich zu einer Polyurie. Ist der Patient nicht in der Lage, den Flüssigkeitsverlust durch Zufuhr zu ersetzen, kommt es zur Dehydratation. Da aufgrund der osmotischen Diurese mehr freies Wasser als Kochsalz verloren geht, entsteht eine Hyperosmolarität mit Werten über 330 mmol/l [17,23].

Weitere, nicht akut lebensbedrohliche Komplikationen der Hyperglykämie sind Mikroangiopathie, Makroangiopathie und Neuropathie [1].

2.2. Hypoglykämie

2.2.1. Ursachen

Die klassische Definition der Hypoglykämie ist die Whipplesche Trias:

1. Typische Symptome der Hypoglykämie,
2. Pathologisch erniedrigter Blutglukosespiegel (<60 mg/dl nüchtern),
3. Reversibilität der Symptome nach Zufuhr von Glukose [17].

Bei gesunden Menschen sind die Blutglukosekonzentrationen relativ eng zwischen 60 - 150 mg/dl (3,3 – 8,3 mmol/l) reguliert [25]. Exogene und endogene Glukosequellen verhindern das Absinken des Blutzuckerspiegels [1].

In Ruhe beträgt der Glukosebedarf 2,2 mg/ kg/min, wovon etwa 60% vom Gehirn verbraucht werden [28]. Spätestens fünf Stunden nach dem Essen beginnt die postabsorptive Phase, in der Glukosebedarf zunächst durch vorhandene endogene Glukosespeicher gedeckt wird. Dieser Vorrat (15 - 20 g freie Glukose und etwa 70 g Glykogen) kann den Zuckerbedarf für drei bis acht Stunden decken. Anschließend ist die Glukoneogenese für die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutglukosespiegels entscheidend. Bei einer Hypoglykämie kommt es zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Glukagon, Katecholaminen, Wachstumshormon und Kortisol [25]. Diese Hormone mit kontrainsulinärer Wirkung sorgen dafür, dass die Blutglukosewerte ein Minimalniveau nicht unterschreiten, da nur auf diese Weise die Energieversorgung und damit die Funktionsfähigkeit des Zentralnervensystems gesichert werden kann.

Es gibt zahlreiche Ursachen einer Unterzuckerung, die endogen oder exogen bedingt sein können Tabelle 2 [27,29].

Die alkoholinduzierte Hypoglykämie wird in ihrer Häufigkeit und Bedeutung unterschätzt, insbesondere bei Patienten mit chronischen Alkoholismus und Hepatopathie [19]. Der wesentliche biochemische Mechanismus ist die alkoholinduzierte Hemmung der Glukoneogenese. Bei der Alkoholoxidation wird NADH_2 gebildet, wodurch Schlüsselreaktionen der Glukoneogenese unterdrückt werden. Zusätzlich liegt ein verminderter Glykogengehalt der Leber aufgrund von Mangelernährung oder Hepatopathie vor. Glukagon zeigt trotz normaler gegenregulatorischer Erhöhung der Plasmakonzentrationen verminderte Wirksamkeit. Über die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse mit verminderter ACTH- und STH-Sekretion, interferiert Alkohol mit glukoregulatorischen Mechanismen. Alkoholinduzierte Hypoglykämien sind häufig bei Diabetikern, Patienten mit Unterernährung, NNR-Insuffizienz, Thyreotoxikose und endogenem Hyperinsulinismus/ Insulinom. Relativ resistent sind Übergewichtige und mit Kortikoiden behandelte Patienten.

Die exogen durch Antidiabetika verursachten Hypoglykämien können zum einen durch Fehler bei der Diabetesbehandlung, zum anderen durch Suizide und Morde, sowie durch Münchhausen-Syndrom, verursacht sein.

Tabelle 2: Endogene und Exogene Ursachen der Hypoglykämie [27,29].

Endogene Ursachen	Exogene Ursachen
<i>Endokrin bedingt</i>	Mangelernährung
Inselzelltumor	Alkoholinduziert
Inselzellhyperplasie (Kindesalter)	Extreme Muskelarbeit
Extrapankreatische Tumoren	Insulin und orale Antidiabetika
- Mesenchymale Tumoren	andere Mediamente
- Sarkom	- Salicylate
- Hepatozelluläres Karzinom	- Pentamidin
- Karzinoid	- Haloperidol
Hypophyseninsuffizienz	- β -Blocker
Nebenniereninsuffizienz	Arzneimittelinteraktionen mit
<i>Metabolisch bedingt</i>	Sulfonylharnstoffen
Glykogenspeicherkrankheiten (Kindesalter)	- Dihydrocumarin
Störungen der Glukoneogenese (Kindesalter)	- Sufisoxazol
Carnitinmangel (Kindesalter)	- Phenylbutazon
Galaktosämie	
Fruktoseintoleranz	
<i>Hepatisch bedingt</i>	
Hepatitis	
Leberversagen	
Reye-Syndrom	
<i>Autoimmun bedingt</i>	
Antiinsulinantikörper-Syndrom	

2.2.2. Symptome

Die hypoglykämischen Symptome werden üblicherweise in zwei Kategorien unterteilt:

- Symptome, die über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Abfall der Plasmaglukose) vermittelt werden (adrenerge Symptome)
- Symptome, die durch einen Glukosemangel im Gehirn (Neuroglukopenie) ausgelöst werden

Die Symptome einer Unterzuckerung können interindividuell verschieden sein, sie sind bei der gleichen Person jedoch meist sehr ähnlich (Tabelle 3) [25,17].

Tabelle 3: Symptome der Hypoglykämie [25,17].

Neuroglykopenische Symptome	Vegetative Symptome	
Schwindel	<i>Sympathikus</i>	<i>Parasympathikus</i>
Kopfschmerz	Unruhe	Heißhunger
Müdigkeit	Schwitzen	Übelkeit
Verwirrtheit bzw. inadäquates Verhalten	Tremor	Erbrechen
Denk- und Sprechstörungen (z. B. Dysarthrie)	Blässe	Speichelfluß
Sehstörungen (z. B. Diplopie)	Hypertonus	Schwäche
Konzentrationschwäche	Palpitationen	
Automatismen (Grimassieren, Schmatzen)	Herzrhythmusstörungen	
Hypothermie	Mydriasis	
Motorische und sensible fokale Defizite	Reizbarkeit	
Epileptische Anfälle	Nervosität	
Koma		

Oftmals treten Hypoglykämien in der Nacht auf, und werden nicht als solche wahrgenommen [23].

Die Hinweise auf nächtliche Hypoglykämien sind Unruhe, verstärkter Nachtschweiß, Alpträume und Aufschreien im Schlaf, Einnässen, Nachtwandeln, sowie morgendliche Kopfschmerzen.

2.2.3. Komplikationen

Glukose ist das primäre Energiesubstrat des Gehirns [30]. Bei ausgeprägtem Glukosemangel reduzieren höhere Gehirnzentren ihre Aktivität, um den Energiebedarf des Gehirns zu senken [31]. Eine nicht behandelte leichte Unterzuckerung kann zu einem Vollbild des hypoglykämischen Schocks mit völliger Bewusstlosigkeit führen [23]. Typisch für das hypoglykämische Koma, sind Tachykardie bei normo- bis hypertonen Blutdruckwerten, feuchte Gesichtshaut und blassrote wechselnde Gesichtsfarbe. Es besteht eine motorische Unruhe mit einem Tremor bei primär weiten Pupillen, Hyperreflexie und Rigidität. Unter Umständen treten generalisierte oder halbseitenbetonte tonisch-klonischen Krämpfe und laterale Streckkrämpfe mit Stuhl- und Urinabgang auf.

In der Hypoglykämie wird der zerebrale Zucker- und somit Sauerstoffverbrauch durch Minderung der Hirndurchblutung um 20 – 25 % eingeschränkt [27].

Eine schwere Unterzuckerung kann deshalb zu ausgeprägten neurologischen Störungen bis zu Nekrosen in Kortex-, Hippokampus- und Basalganglienneuronen führen [32].

Bei einer Kumulation oraler Antidiabetika kommt es durch fortlaufende Stimulation der körpereigenen Insulinsekretion zu einer unter Umständen tagelang anhaltenden latenten Hypoglykämie mit larvierter, atypischer Symptomatik. Durch die atypischen Symptome wie Vergesslichkeit, Verhaltensstörungen, Trägheit, kann die Unterzuckerung häufig unerkant bleiben und einen tödlichen Ausgang haben.

Wiederholte tiefe Hypoglykämien können zu einer hirnanorganischen Wesensänderung mit allgemeinem Persönlichkeitsabbau führen [24]. Feinmotorik, Gedächtnisleistung und das räumliche Vorstellungsvermögen können beeinträchtigt sein [17]. Hypoglykämien können auch die Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus verschlimmern [32].

2.3. Insulin

2.3.1. Struktur

Insulin ist ein zweikettiges Polypeptid, welches an den Ribosomen der β -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas synthetisiert wird [8,33]. Die aus 21 Aminosäuren zusammengesetzte A-Kette und aus 30 Aminosäuren bestehende B-Kette werden bei der Biosynthese zunächst von einem weiteren Peptidanteil mit über 35 Aminosäuren, dem C-Peptid (connecting peptide) zum biologisch inaktiven Proinsulin zusammengehalten. Erst nach enzymatischer Spaltung entsteht das biologisch aktive Hormon Insulin, welches im Komplex mit Zn^{2+} in der Speichergranula der Pankreaszellen gespeichert wird. Die Abbildung 2 zeigt die Strukturformel von Insulin.

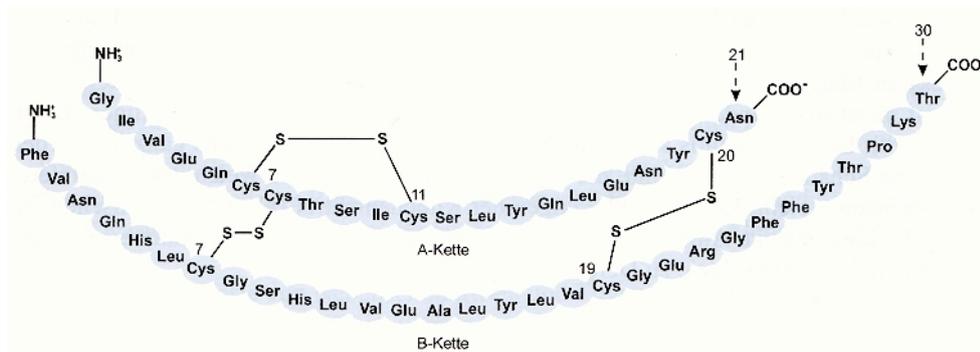


Abb. 2: Strukturformel von Insulin [59].

2.3.2. Sekretion

Die Sekretion von Insulin aus den β -Zellen des Pankreas ist ein sorgfältig regulierter Prozess [33]. Die Insulinsekretion wird durch die Zucker Glukose und Mannose, sowie durch Aminosäuren wie Arginin stimuliert. Stimulierend auf die Insulinsekretion wirken ferner eine

Aktivierung des Parasympathikus und verschiedene aus den endokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes freigesetzte interzelluläre Signalmoleküle (z. B. Glucagon-ähnliches Peptid 1 (GLP-1)). Die Stimulation von β_2 -Adrenozeptoren führt ebenfalls zur Stimulation der Insulinsekretion. Inhibitorisch wirken Somatostatin und α_2 -Adrenozeptoragonisten.

Der wichtigste Stimulus für die Insulinfreisetzung ist Glukose. Der Mechanismus über den die Stimulation erfolgt beinhaltet zunächst die Aufnahme des Zuckers in die β -Zelle des Pankreas. Dort erfolgt dann die Metabolisierung der Glukose mit dem daraus resultierenden Anstieg der ATP-Konzentration, der zur Hemmung der Kaliumkanäle führt. Dies wiederum führt zur Depolarisation und Aktivierung spannungsabhängiger Calciumkanäle. Durch den erhöhten Calciumeinstrom und den Anstieg der freien zytosolischen Calciumkonzentration kommt es dann zur Insulinsekretion.

2.3.3. Wirkungen

Insulin bindet an die spezifischen Rezeptoren in Fett-, Muskel- und Leberzellen und entfaltet dadurch seine Wirkungen [32]. In der Tabelle 4 sind wichtige Stoffwechselwirkungen von Insulin dargestellt.

Tabelle 4: Wichtige Stoffwechselwirkungen von Insulin (- Hemmung, + Stimulation) [33]

Substrat	Leberzelle	Muskelzelle	Fettzelle
Kohlenhydrate	Glukoneogenese – Glykogenolyse – Glykolyse + Glykogensynthese +	Glukoseaufnahme + Glykolyse + Glykogensynthese +	Glukoseaufnahme + Glycerinsynthese +
Lipide	Lipogenese + Lipolyse –		Lipogenese + Lipolyse –
Proteine	Proteinabbau –	Aminosäuren-Aufnahme + Proteinsynthese +	

Wesentliche Nebenwirkung von Insulin ist die Hypoglykämie [32]. Wenn eine Unterzuckerung nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird, kann sie lebensbedrohlich werden [2].

2.3.4. Insulinzubereitungen zur Therapie von Diabetes mellitus

Insulin wird zum einen durch Säure-Ethanolextraktion aus den Pankreata von Rindern und Schweinen, zum anderen gentechnisch hergestellt [32]. Schweineinsulin unterscheidet sich vom Humaninsulin in nur einer Aminosäure (anstelle von Threonin an Position 30 der B-Kette enthält

Schweineinsulin dort Alanin) [33]. Rinderinsulin zeigt im Vergleich zu Humaninsulin Unterschiede in drei Aminosäuren (Alanin in Position 8 der A-Kette, Valin in Position 10 der A-Kette und Alanin in Position 30 der B-Kette). Humaninsulin verdrängt immer mehr tierische Insuline. Es kann semisynthetisch aus Schweineinsulin oder gentechnisch hergestellt werden.

Insulin ist oral unwirksam, weil es im Gastrointestinaltrakt zerstört wird, und muss daher injiziert werden [9,33].

Es wird zwischen kurzwirksamen Normal (Alt)-Insulinen, bei denen Insulin als hochgereinigtes Tetra- oder Pentamer in klarer neutraler oder saurer Lösung vorliegt, von Verzögerungsinsulinen unterschieden [32]. Zur Verzögerung werden Protamin, Surfen oder Insulin-Zinksuspension eingesetzt. Die Verzögerungsinsuline wurden zur Reduktion der erforderlichen Injektionen entwickelt [33]. Deren Wirkungsprinzip beruht darauf, dass die Löslichkeit des Insulins durch die Zusätze herabgesetzt wird und die Resorption vom Injektionsort verlangsamt abläuft. Um Insulin- und Nahrungszufuhr besser miteinander zu koordinieren, wurden die Humaninsulinderivate Insulin-Lispro sowie Insulin-Aspartat entwickelt. Durch die Modifikation der B-Kette des Insulins werden die Lösungseigenschaften von Insulin im Gewebe verbessert, wodurch ein rascher Wirkungseintritt gekoppelt mit verkürzter Dauer erzielt wird. Die verschiedenen Zubereitungen unterscheiden sich nur in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften.

Einen Überblick über die Insulinzubereitungen gibt die Tabelle 5.

Tabelle 5: Zeitliches Wirkungsprofil einiger Insulinzubereitungen bei s.c.- Applikation [33].

Insulinart	Wirkungseintritt [h]	Wirkungsmaximum [h]	Wirkungsdauer [h]
Insulin-Aspartat	0,15- 0,3	1- 3	3- 5
Normalinsulin	0,5	2- 3	5- 8
Verzögerungsinsuline vom Intermediärtyp ¹	1	4- 8	12- 18
Verzögerungsinsuline vom Langzeittyp ²	2- 3	7- 24	28- 34

¹ Hierzu gehören NPH (Neutral Protamin Hagedorn)- und Aminoquinuridinsuline sowie gemischt amorph/kristalline Insulin-Zink-Suspensionen.

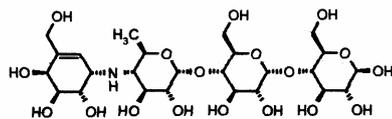
² Hierzu gehören amorphe Insulin-Zink-Suspensionen.

2.4. Orale Antidiabetika

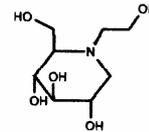
2.4.1. Alpha-Glukosidaseinhibitoren

Als erster α -Glukosidasehemmer kam 1991 Acarbose auf den Markt [32]. Es ist ein Pseudotetrasaccharid, das aus einer ungesättigten Cyclitoleinheit, einem Aminozucker und einem Maltoserest besteht.

Miglitol ist ein α -Glukosidasehemmer der 2. Generation [32].



Acarbose



Miglitol

Acarbose und Miglitol hemmen kompetitiv, reversibel und dosisabhängig die α -Glukosidase im Bürstensaum des Dünndarms [32]. Dadurch wird der Abbau von Di-, Oligo- und Polysacchariden zu Monosacchariden gehemmt. Die Freisetzung von Glukose wird verzögert und größere Mengen unverdauter Kohlenhydrate gelangen in den unteren Dünndarm und das Kolon. Außerdem werden Hyperinsulinämie und Insulinresistenz im peripheren Gewebe vermindert [33].

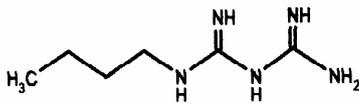
Acarbose wird nach oraler Gabe nur in geringem Ausmaß resorbiert (0,7 - 1,6 % der verabreichten Dosis) [32]. Die Substanz und ihre Abbauprodukte werden rasch und vollständig eliminiert. Etwa 79 % der Dosis werden im Stuhl wieder gefunden, ca. 20 % im Darm abgebaut. Die Spaltprodukte werden resorbiert und über die Nieren ausgeschieden.

Im Unterschied zu Acarbose wird Miglitol im Darm resorbiert, und unverändert, vollständig und fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden.

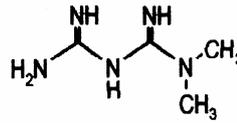
2.4.2. Biguanide

Biguanide wurden in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts aus Guanidin synthetisiert, dem aktiven Wirkstoff der Pflanze „Galege officinalis“, die bereits im Mittelalter zur Behandlung des Diabetes eingesetzt wurde [17].

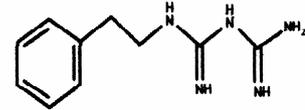
Die Vertreter der Biguanide sind Phenformin, Buformin und Metformin, wobei in Deutschland nur Metformin auf dem Markt erhältlich ist [32].



Buformin



Metformin



Phenformin

Folgende Wirkmechanismen von Metformin werden diskutiert:

- Verbesserung der peripheren Insulinwirkung,
- Hemmung der hepatischen Glukoneogenese,
- Hemmung der Glukoseresorption im Dünndarm,
- Anorexigenität.

Metformin verbessert die Wirkung des endogenen Insulins und senkt die Insulinspiegel im Blut [32]. Schwere hypoglykämische Reaktionen unter der Behandlung mit Metformin treten beim diabetischen Patienten extrem selten auf, meistens bei einem gleichzeitigen Konsum größerer Alkoholmengen [34]. Beim Stoffwechselgesunden wirken Biguanide nicht blutzuckersenkend.

Metformin wird in 0,9 - 2,6 Stunden vollständig im Dünndarm resorbiert [32]. Nach oraler Verabreichung beträgt die Bioverfügbarkeit 50 - 60 %, die Eliminationshalbwertszeit 1,7 - 4,5 Stunden und die Wirkdauer 8 - 12 Stunden. Das Medikament liegt nicht in plasmaproteingebundener Form vor. Es wird nicht metabolisiert und ausschließlich in unveränderter Form renal ausgeschieden. Die Tagesdosen liegen zwischen 0,5 bis 2,5 Gramm [34]. Die therapeutische Plasmakonzentration von Metformin beträgt $0,6 \pm 0,5$ mg/l [35].

Aus in-vitro-Versuchen und Tierexperimenten ist es bekannt, dass Biguanide bei entsprechender Konzentration die Zellatmung blockieren können [36]. Dadurch entsteht ein ATP-Mangel. Die Folge sind gesteigerte anaerobe Glykolyse mit vermehrter Laktatbildung sowie eine verminderte Laktatverwertung durch Hemmung der Glukoneogenese in der Leber und durch Hemmung der Laktatoxidation im Gewebe. Somit entsteht eine Hyperlaktatämie, die zu einer Laktatazidose führt. Diese Komplikation kommt insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, fieberigen Erkrankungen, Alkoholabusus, akutem Herzinfarkt und Zustand nach Operationen vor [33].

Auch bei einer akuten Vergiftung mit Metformin steht die Gefahr einer Laktatazidose im Vordergrund, und in Zusammenhang damit eine disseminierte intravasale Gerinnung in Lungen-, Nieren- und Hirngefäßen.

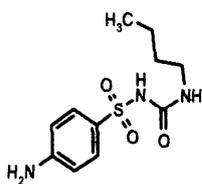
2.4.3. Sulfonylharnstoffe

Die blutzuckersenkende Wirkung bestimmter Sulfonamide ist zweimal, 1942 und 1955, entdeckt worden [34]. Beide Male war es ein Zufall, der aufmerksame Ärzte auf diesen Effekt hinwies. 1942 wurde in Frankreich ein Sulfonamid zur Behandlung von Typhus-Patienten eingesetzt. Dabei zeigte es sich, dass dieses Medikament schwere hypoglykämische Reaktionen auslöste. Obgleich die mögliche therapeutische Bedeutung dieser Beobachtung erkannt worden war, unterblieben zunächst weitere Untersuchungen, in erster Linie wohl infolge Kriegereignisse, zumal durch Mangelernährung der Typ-2-Diabetes selten geworden war. Günstiger war die Situation für die Sulfonylharnstoffe 1955, als in der Nachkriegszeit durch die zunehmende Überernährung der Typ-2-Diabetes zu einer allgemeinen Volkskrankheit wurde. Von Franke und Fuchs wurde damals ein neues Sulfonamid im Humanversuch getestet, das später den Namen Carbutamid erhielt. Bei diesem Selbstversuch interpretierten die Ärzte die Effekte wie Tremor der Hände und Schweißausbruch begleitet von einer Euphorie, richtig als eine Hypoglykämie. Dabei erkannten sie die Möglichkeit mit diesem Sulfonamid auch die diabetischen Patienten zu behandeln. Damit begann die Ära der Sulfonylharnstofftherapie des Typ-2-Diabetes.

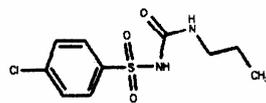
Blutzuckersenkend wirksame Sulfonamide sind durch die Gruppierung

$R_1-SO_2-NH-CO-NH-R_2$ charakterisiert [23]. In der Grundstruktur sind sowohl das Strukturmerkmal der Sulfonamide als auch die Harnstoffstruktur enthalten [3]. Die Individualität der einzelnen Substanzen ergibt sich durch Änderung der Substituenten R_1 und R_2 .

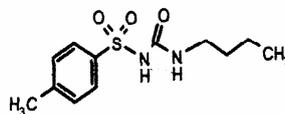
Carbutamid, Tolbutamid, Glymidin und Chlorpropamid sind Sulfonylharnstoffe der ersten Generation [32,33,34].



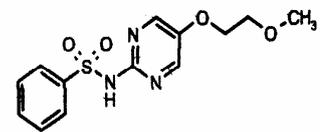
Carbutamid



Chlorpropamid

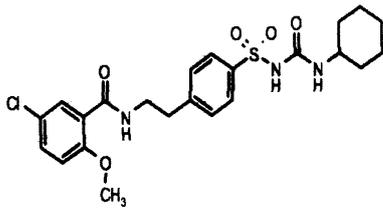


Tolbutamid

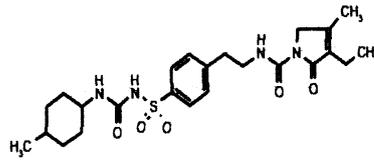


Glymidin

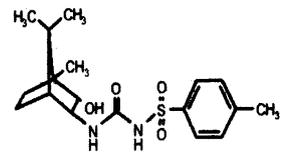
Zu den Präparaten der zweiten Generation zählen Glibenclamid, Glimepirid, Glipizid, Glisoxepid, Gliclazid, Gliquidon und Glibornurid, wobei Glibenclamid am häufigsten angewendet wird.



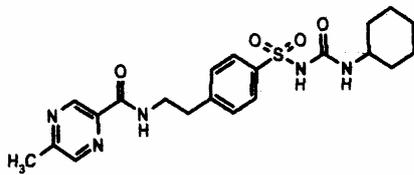
Glibenclamid



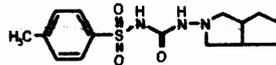
Glimepirid



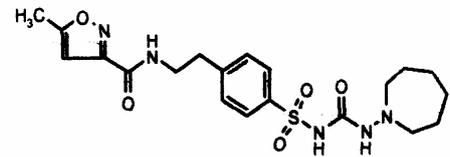
Glibornurid



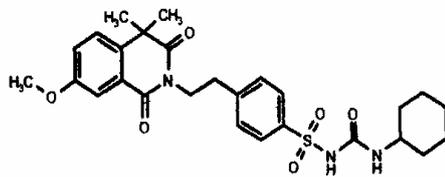
Glipizid



Gliclazid



Glisoxepid



Gliquidon

Sulfonylharnstoffe führen zu einer Verstärkung der Insulinsekretion aus den β -Zellen des Pankreas über eine Blockierung der ATP-sensitiven Kaliumkanäle durch eine Bindung an ein Rezeptorprotein an der Innenseite der Membran der β -Zelle [32]. Dadurch kommt es zu einer Depolarisierung der Zellmembran und Öffnung der Kalziumkanäle. Dies führt zur Exozytose gespeicherter Insulingranula. Sulfonylharnstoffe verstärken den Glukosereiz auf die Insulinsekretion.

Nach oraler Gabe werden die Sulfonylharnstoffe im Dünndarm rasch resorbiert, liegen hoch eiweißgebunden vor und werden zum größten Teil in der Leber zu einer Vielzahl aktiver und inaktiver Verbindungen metabolisiert [32]. Die Metaboliten werden fast ausschließlich renal eliminiert.

Eine Intoxikation mit Sulfonylharnstoffen führt zu einer Hypoglykämie mit protrahiert-rezidivierendem Verlauf, der sich aus dem anhaltend hohen Spiegel von dem entsprechenden Sulfonylharnstoff und einem dadurch extrem erhöhten Serum-Insulin-Spiegel erklärt [14].

Die Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Metabolite einiger Sulfonylharnstoffe. Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über wichtige pharmakologische Daten dieser Wirkstoffe.

Tabelle 6: Übersicht über die Metabolite einiger Sulfonylharnstoffe.

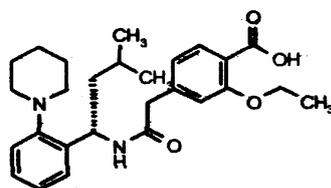
Substanz	Metabolite
Tolbutamid	Hydroxymethyltolbutamid, Carboxytolbutamid [37]
Glibenclamid	4-trans-Hydroxyglibenclamid 3-cis-Hydroxyglibenclamid [38]
Glimepirid	Hydroxyderivat Carboxyderivat [39]
Gliclacid	Carboxygliclazid Hydroxymethylgliclazid 3 verschiedene Hydroxylierungen des Acabicycloringes [40]
Glipizid	4-Hydroxyglipizid 3-Hydroxyglipizid <i>N</i> - (β - Acetylaminoethylbenzosulfonyl)- <i>N</i> - cyclohexyl-harnstoff [41]
Chlorpropamid	p-Chlorbensulfonylharnstoff 2-Hydroxychlorpropamid 3-Hydroxychlorpropamid [41]

Tabelle 7: Wichtige pharmakologische Daten einiger Sulfonylharnstoffe [3,17,23,32,34,37,42,43,44,45,46,47].

Wirkstoff	Tagesdosis (mg)	Wirkdauer (h)	Max. Plasmakonzentration	Elimination-HWZ (h)	Applizierte Menge (mg)
Tolbutamid	500 - 2000	6 - 12	54 - 64 µg/ml nach 2-3 h	5	500
Chlorpropamid	100 - 500	24 - 72	23 - 31 µg/ml nach 4-6 h	33	250
Glibenclamid	1 - 10	18 - 24	181,04 ng/ml nach 4 h	3 - 6	5
Glisoxepid	2 - 12	5 - 10	0,1 – 0,15 µg/ml nach 1h	1,7	2 -16
Glipizid	2,5 - 40	8 - 10	0,45 µg/ml nach 1- 2 h	2,7 - 4	2,5 – 40
Glimepirid	1 - 4	24	0,39 µg/ml nach 2,5 h	5 - 8	1 – 4
Glibornurid	12,5 - 75	6 - 12	1,3 µg/ml nach 2-4 h	5 - 11	12,5 – 75
Gliclazid	40 - 240	6	2 – 4 µg/ml nach 4 h	11	40 – 160
Gliquidon	15 - 120	6 - 12	0,5 – 0,7 µg/ml nach 2-3 h	4 - 6	15 - 120

2.4.4. Repaglinide

Repaglinide ist seit 1998 in Deutschland auf dem Markt [32]. Der Wirkstoff ist ein neuartiges kurz wirksames orales Sekretagogum mit einer der Nahrungsaufnahme weitgehend angepassten Insulinsekretion. Die Substanz ist ein Benzoesäurederivat.



Repaglinide

Repaglinide stimuliert die Insulinfreisetzung aus der β -Zelle des Pankreas [32]. Damit ist eine ausreichende β -zellreserve Voraussetzung für die Wirksamkeit der Substanz. Der Wirkstoff schließt die ATP-abhängigen Kaliumkanäle über ein anderes Zielprotein als die Sulfonylharnstoffe. Dadurch kommt es zur Depolarisation der β -Zellen, zur Öffnung der Kalziumkanäle und so zum erhöhten Kalziumeinstrom in die Zelle mit nachfolgendem Anstieg

der intrazellulären Kalziumkonzentration. Auf diesem Weg wird Insulin aus der β -Zelle sezerniert. Die diskontinuierliche salvenartige Depolarisation der β -Zellmembran mit daraus folgenden schnell beginnenden, aber kurz anhaltenden elektrischen Aktivität der β -Zelle erklärt die kurze Wirkdauer der Substanz.

Repaglinide wird zu 98 % in der Leber durch das Isoenzym Zytochrom P 450-3A4 metabolisiert [32]. Die Metabolite des Wirkstoffs sind das aromatische Amin und die Dicarbonsäure, die durch Spaltung der Säureamidbindung gebildet werden [48]. Sie werden zu 90 % biliär und zu 8 % über die Nieren ausgeschieden.

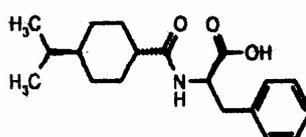
Die Metabolite haben keine klinisch relevante blutzuckersenkende Aktivität [32].

Es können maximal 16 mg Repaglinide pro Tag eingenommen werden.

Die wesentliche Nebenwirkung ist hier wie bei den Sulfonylharnstoffen die Hypoglykämie. In der Literatur wurde ein Fall von Unterzuckerung nach dem mehrmaligen Medikamentenmissbrauch bei einem Nicht-Diabetiker beschrieben [10]. Bei dem Patienten wurden erhöhte Werte von Insulin, C-Peptid und Proinsulin bei extrem niedrigen Blutzuckerwerten gemessen. Die Serumkonzentration der Repaglinide betrug 4,8 - 20,7 ng/ml.

2.4.5. Nateglinide

Nateglinide ist ein Phenylalaninanalogen, das ebenfalls über eine Blockade der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der β -Zelle eine Insulinfreisetzung bewirkt [32].



Nateglinide

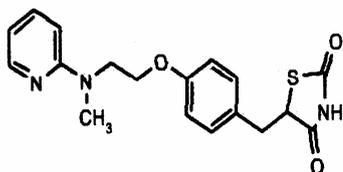
Das Präparat zeichnet sich durch einen raschen, dosisabhängigen Anstieg und einen schnellen Abfall der Insulinsekretion aus (15 Minuten nach Einnahme beginnend, etwa vier Stunden anhaltend) [32]. Im Vergleich zu Glibenclamid und Repaglinide besteht bei dem Präparat die höchste β -Zellselektivität bezüglich der Schließung der Kaliumkanäle.

Nateglinide wird zu 90 % resorbiert [49]. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 72 %. Bei einer Gabe von 120 mg Nateglinide oral wird die maximale Plasmakonzentration von 5690 ng/ml nach einer Stunde erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 1,5 - 1,7 Stunden. Das Medikament

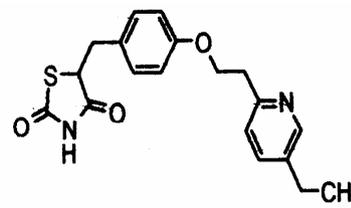
wird zu 84 - 87 % metabolisiert (vier verschiedene hydroxylierte Derivate und drei verschiedene Glucuronide) und zu 16 % unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

2.4.6. Thiazolindinedione

Zu den Thiazolindinedionen zählen Rosiglitazon und Pioglitazon [32].



Rosiglitazon



Pioglitazon

Sie verbessern die periphere, besonders die muskuläre Insulinsensitivität und werden auch als „Insulinsensitizer“ bezeichnet [32]. Die genaue Wirkungsweise der Substanzen ist bisher nicht bekannt. Von zentraler Bedeutung ist offensichtlich die Aktivierung der peroxisomalen proliferatoraktivierten Rezeptoren des Zellkerns (PPAR- γ), an die die Thiazolindinedione vorwiegend binden. Es kommt zu einer verstärkten insulinabhängigen Genexpression der PPAR- γ vor allem in der Leber. Weiterhin werden eine Steigerung des Glukoseeintritts in die Zelle durch eine Erhöhung der Expression und Translokation der Glukosetransporter und bei glukoseinduzierten Insulinresistenz mit Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) eine Hemmung der PKC-abhängigen Phosphorylierung der β -Untereinheit des Insulinrezeptors angenommen.

Die Metabolisierung von Pioglitazon erfolgt in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppe [50]. Zwei Hydroxy-Derivate und ein Keto-Derivat sind aktiv an der pharmakologischen Wirkung beteiligt. Rosiglitazon unterliegt einer N-Demethylierung bzw. Hydroxylierung, der Hauptmetabolit ist ein p-Hydroxysulfat-Konjugat [51].

Die Dosierung von Rosiglitazon beträgt 2 - 8 mg pro Tag, die Eliminationshalbwertszeit 3 - 4 Stunden [32]. Bei einer Gabe von 8 mg oral wird die maximale Plasmakonzentration von 603 ng/ml nach 0,75 Stunden erreicht [51].

Die Dosierung von Pioglitazon liegt bei 15 - 30 mg pro Tag [32]. Die maximale Plasmakonzentration wird nach zwei bis vier Stunden erreicht.

2.5. Postmortaler Nachweis

2.5.1. Pathomorphologie des Diabetes mellitus und des Coma diabeticum

Diabetes mellitus führt zu zwei Formen von Folgeerkrankungen: diabetesspezifische Folgeerkrankungen bzw. Mikroangiopathie und nichtdiabetesspezifische Folgeerkrankungen bzw. Makroangiopathie. Die diabetesspezifischen Folgeerkrankungen treten nur im Zusammenhang mit einem Diabetes auf und sind derart spezifisch, dass durch ihre korrekte Diagnose auf den Diabetes zurückgeschlossen werden kann [1].

Beckmann et al. haben nach ihren Untersuchungen eine Systematik für die morphologische Diagnostik des Diabetes mellitus und des Coma diabeticum am Leichnam vorgeschlagen [20]:

Untersuchungen des Pankreas

- a) Spezifische und mit dem Diabetes mellitus assoziierte pathologische Befunde: Als spezifisch für den Diabetes mellitus Typ I gilt der B-Zellschwund bzw. die B-Zellreduktion des juvenilen Diabetikers [20]. Beim adulten Diabetiker ist eine Inselamyloidose und -fibrose typisch. Assoziiert ist beim juvenilen Diabetes häufig eine Fibrose bis Atrophie des exokrinen Pankreas.
- b) Pankreaserkrankungen, die einen sekundären Diabetes bedingen: Akute Pankreatitis mit sekundärem temporären oder manifestem Diabetes in bis zu 30 %, chronische Pankreatitis mit manifestem Diabetes in bis 40 %, davon die chronisch kalzifizierende Pankreatitis mit sekundärem Diabetes in bis zu 90 % der Fälle.

Folge- und Begleiterkrankungen

- a) Folgeerkrankungen: Nach mehrjährigem Verlauf besteht in der Regel die diabetesspezifische generalisierte Mikroangiopathie mit Verdickung der Basalmembranen der Arteriolen, Venolen und Kapillaren [20]. In charakteristischer Weise sind Augen und Nieren betroffen. Die diabetische proliferative und nicht-proliferative Retinopathie sind in der Regel nach 10- bis 15jährigem Diabetesverlauf nachweisbar. Eine diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson beweist das Vorliegen eines idiopathischen Diabetes; eine diffuse Glomerulosklerose gibt einen Hinweis auf einen vorliegenden Diabetes mellitus. Eine Xanthochromie der Schädelkalotte und des subkutanen Fettgewebes sowie eine Steifheit der Hirnsubstanz gelten als relativ konstante, auf einen Diabetes mellitus hinweisende Sektionsbefunde.
- b) Begleiterkrankungen: Überzufällig häufig besteht eine Fettleber bei adulten Diabetikern, dagegen fast nie bei juvenilen Diabetikern. Die Fettleber wird in einen Zusammenhang mit der gehäuft auftretenden Adipositas des adulten Diabetikers gebracht, wie auch die in diesem

Zusammenhang gehäuft auftretende Cholelithiasis. So genannte Lochkerne der Hepatozyten, bedingt durch intranukleäre Glykogenablagerungen, sollen in 50 % ihres Auftretens Diabetikern zuzuordnen sein. Häufige Begleiterkrankungen sind weiterhin die akute und chronische Pyelonephritis, Dermatomykosen und Furunkulosen.

Akute Organveränderungen im Coma diabeticum

Als spezifisch für eine akute Hyperglykämie gilt die reversible Glykogennephrose mit Umwandlungen der Epithelzellen des absteigenden Teils des proximalen Tubulus an der Mark-Rindengrenze in glykogenspeichernde, lichtoptisch pflanzenzellähnlich erscheinende so genannte Armanni-Ebstein-Zellen [20]. Relativ häufig wird die Entwicklung einer akuten Pankreatitis in 10 bis 15 % der Fälle im Coma diabeticum beschrieben. Folgende weitere akute Organbefunde weisen auf ein Koma hin, können zur Ätiologie des Komats allerdings nicht beitragen: Zeichen zentraler Dysregulation mit Dilatation von Rektum und Harnblase, ausgeprägte Hypostase der Lungen mit terminaler hypostatischer Pneumonie, Mageninhaltaspiration, Magenschleimhauterosionen sowie unspezifische vakuoläre PAS-negative Tubulusepithelschwellungen der Nieren (bedingt durch Schock, Hyperosmolarität, Elektrolytstoffwechselstörungen).

Beckmann, Püschel und Picht (1983) untersuchten an 31 Todesfällen im Coma diabeticum die Häufigkeit und Befundmuster für diabetesabhängige und –unabhängige Organveränderungen, und deren diagnostischen Stellenwert unter forensischem Aspekt [52]. In diesen Fällen erfolgte eine Analyse der makroskopischen und der mikroskopischen Organerkrankungen hinsichtlich der Grunderkrankung und eines diabetischen Koma. Als Voraussetzung für die Diagnose eines Coma diabeticum galt ein Liquorsummenwert nach Traub von über 362 mg/dl in Kombination mit weiteren biochemischen Parametern. Die Bestimmung der biochemischen Parameter ergab in allen Fällen eine erhebliche Glukosurie und deutlich erhöhte Werte des glykosylierten Hämoglobins als Folge einer seit längerer Zeit bestehenden hyperglykämischen Stoffwechsellage. Azeton wurde in 80 % der Fälle deutlich erhöht im Blut nachgewiesen. Aufgrund der histologischen Organveränderungen des endokrinen Pankreas wurde eine Differenzierung in den juvenilen (Typ I) und adulten Diabetes (Typ II) vorgenommen. Der für den Diabetes Typ I spezifische B-Zell-Schwund bzw. die B-Zell-Degranulierung konnte in 7 von 8 Fällen sicher nachgewiesen werden. Weiterhin bestanden Inselfibrosen und die bekannten Inselformen wie Pseudoatrophie, Mäandertyp und Inselfhypertrophie. Die charakteristische, wenn auch nicht streng spezifische Inselfhyalinose und -fibrose ließ sich in 7 der 12 Fälle nachweisen.

Die begleitende, diffuse Fibrose des exokrinen Pankreas war in unterschiedlicher Intensität regelmäßig nachweisbar.

Tabelle 8: Diabetes-assoziierte Organveränderungen bei idiopathischem Diabetes mellitus [52].

Organ	Pathologische Organveränderungen	Diabetes mellitus Typ I n (N = 9)	Diabetes mellitus Typ II n (N = 12)
Niere	Arteriosklerose	9	12
	Diffuse Glomerulosklerose	3	5
	Diabetische Glomerulosklerose	2	2
	Kimmelstiel-Wilson		
	pyelonephritische Narben	1	3
	akute Pyelonephritis	0	1
Leber	Lochkerne	4	5
	Mäßige Verfettung	3	5
	Fettleber	3	3
Haut	Chron. Ulcera	2	0
	Decubitalulcera	0	3

Veränderungen der Nierengefäße und der Glomeruli, die sich im Rahmen der generalisierten diabetischen Mikroangiopathie entwickeln, wurden bei beiden Diabetes-Typen in etwa gleicher Häufigkeit gesehen (Tabelle 8). Für den idiopathischen Diabetes pathognomische noduläre Glomerulosklerose zeigte eine unterschiedlich fortgeschrittene Ausprägung. Nichtglomeruläre diabetesassoziierte Nierenveränderungen bestanden in pyelonephritischen Narben und einer akuten Pyelonephritis.

Als weitere Diabetes-assoziierte Organveränderung wurden Lochkerne der Hepatozyten in etwa 30 % der Fälle, und häufig eine Leberverfettung bzw. Fettleber, nachgewiesen.

Auch bei juvenilem Diabetes mellitus wurde eine Leberverfettung häufig beobachtet. Nach dem histologischen Bild (zentroazinäre Maschendrahtfibrose, alcoholic clear-cells, Riesenmitochondrien) wurde diese aber als Folge eines chronischen Alkoholismus gewertet. Bei einem hohen Prozentsatz der Fälle bestanden als Begleiterkrankungen schwere chronische Organveränderungen des Herzkreislaufsystems und der Lungen (Tabelle 9). Sie traten bei adultem Diabetes mellitus häufiger auf als in den anderen Gruppen.

Tabelle 9: Schwere chronische Organveränderungen als Begleiterkrankungen des Diab. mell. [52].

Organ	Pathologische Organveränderungen	n	%
Arterien	Allgemeine Arteriosklerose	23	75
	Stenosierende Koronararteriosklerose	14	
Lungen	Chronische Bronchitis und Emphysem	10	32
	Chronisches Cor pulmonale	4	
Herz	Links-Herz-Hypertrophie	14	55
	Myokardinfarktfolgen u. -fibrose	9	
	Chronische Herzinsuffizienz	5	

Koma-bedingte akute Organveränderungen wurden überwiegend erst bei der histologischen Untersuchung erkannt (Tabelle 10).

Tabelle 10: Komabedingte akute Organveränderungen von 31 Todesfälle im Coma diabeticum [52].

Organ	Pathologische Organveränderungen	n	%
Niere	Glykogennephrose	18	60
Lunge	Mageninhaltaspiration	11	36
	Terminale Bronchopneumonie	5	16
	Schockäquivalente	2	6
Pankreas	Terminale Pankreatitis	4	13
Magen	Schleimhauterosionen/ akute Ulcera	8	26

Beckmann, Püschel, Kernbach und Bartsch haben anhand von 5 kasuistisch dargestellten Sektionsfällen eines tödlichen Coma diabeticum die morphologischen und biochemischen Nachweismöglichkeiten dieser Todesursache aufgezeigt [20]. Die Organbefunde sind in der Tabelle 11, und die biochemischen Parameter in der Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 11: Ausgewählte dem Diabetes zuzuordnende Organbefunde bei Todesfällen im Coma diabeticum [20].

	Fall 1 28 J. männlich	Fall 2 39 J. männlich	Fall 3 83 J. weiblich	Fall 4 50 J. weiblich	Fall 5 31 J. männlich
Organ	Juveniler Diabetes (Typ I)	Juveniler Diabetes (Typ I)	Adulter Diabetes (Typ II)	Sekundärer Diabetes	Sekundärer Diabetes
Niere	Arteriiosklerose diffuse und noduläre Glome- rulosklerose Glykogen- nephrose	Arteriiosklerose diffuse Glomerulo- sklerose Glykogen- nephrose	Arteriiosklerose diffuse Glomerulo- sklerose Glykogennephrose pyelonephritische Narben	Arteriiosklerose	Arteriiosklerose
Pankreas Inselorgan	B-Zell-Schwund	B-Zell-Schwund	Inselamyloidose, Inselfibrose		
Exokrines Pankreas	Mäßige Fibrose, terminale akute Pankreatitis	Mäßige Fibrose, terminale akute Pankreatitis	Diffuse Fibrose	Chronische rezidivierende Pankreatitis	Chronische kalzifizierende Pankreatitis (metatryptisches Stadium)
Leber	Lochkerne geringe Verfettung	Lochkerne geringe Verfettung	Fettleber	Fettleber	geringe Verfettung

Tabelle 12: 5 Fälle von Coma diabeticum – laborchemische Parameter in Blut, Urin und Liquor [20].

Fall	Blut			Urin		Liquor cerebrospinalis			
	Glukose (mg %)	Acetest® (0/+++)	HbA _{1c} (%)	Glukose (mg %)	Acetest® (0/+++)	Glukose (mg %)	Laktat (mg %)	Acetest® (0/+++)	Summenwert n. Traub
1	42	--	--	3500	--	738	305	--	1043
2	0	+++	17,9	2760	+++	485	367	--	852
3	281	--	15,4	5340	+	748	592	--	1340
4	11	--	22,6	962	--	283	338	--	611
5	490	+++	15,5	3920	+++	177	253	+++	430

2.5.2. Biochemische Parameter

Für die Diagnose von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels ist der Nachweis laborchemischer Parameter von größter Bedeutung. Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin, Liquor und Glaskörperflüssigkeit können für die Untersuchungen verwendet werden.

Glukose und Laktat

Für die Bestimmung von Glukose stehen zahlreiche enzymatische Verfahren im Einsatz. Der Referenzwert für Glukose im Serum/Plasma beträgt 74 - 106 mg/dl, im Liquor 40 - 70 mg/dl [53].

Laktat wird ebenfalls wie die Glukose enzymatisch bestimmt. Der Referenzwert für Laktat beträgt im Plasma 4,5 - 19,8 mg/dl, im Vollblut 8,1 - 15,3 mg/dl venös und < 11,3 mg/dl arteriell, und im Liquor 10 - 22 mg/dl [54]. Die Referenzwerte schwanken in den einzelnen Labors.

Bei lebenden Patienten sind Glukose- und Laktatwerte beweisende Parameter für eine Stoffwechselentgleisung. Während des postmortalen Intervalls allerdings ist die Variabilität dieser beider biochemischer Parameter bekannt [55]. Überwiegend wird eine gleichmäßige Glukoseabnahme bei gleichzeitiger Zunahme des Laktatspiegels beobachtet, wobei eine Zunahme in Abhängigkeit vom anaeroben Umbau von Glukose diskutiert wird.

Bei tödlichen diabetischen Stoffwechselentgleisungen sind im Liquor ein erhöhter Glukosespiegel (bzw. ein verzögerter Glukoseabfall) und ein erheblich erhöhter Laktatwert festzustellen [56]. Dabei sind die Liquorräume ein gegenüber postmortalen Einflüssen besonders gut geschütztes Kompartiment. Ausgehend von der Überlegung, dass Glukose postmortal quantitativ in Milchsäure umgesetzt wird, prägte Traub (1969) den Begriff des „Summenwerts“, der durch Addition der Glukose- und Laktatkonzentrationen (gemessen in mg/dl) zustande kommt. Für die Diagnose eines tödlichen Coma diabeticum postulierte Traub einen Summenwert über 362 mg/dl, wobei er ausdrücklich auf die differentialdiagnostischen Kriterien bei der Beurteilung eines erhöhten Summenwertes hinwies. In Frage kommen Hyperglykämien anderer Genese, z. B. Kohlenmonoxidvergiftungen und ZNS-Alterationen.

Laktat kann auch in vivo gebildet werden: bei bösartigen Tumoren, bei chronisch entzündlichen bzw. chronisch-konsumierenden Erkrankungen, wie der Urämie, respiratorischer Insuffizienz, schweren Entzündungen (besonders solchen des ZNS), bei alimentären Faktoren (strenges Fasten, alkoholinduzierte Laktatazidose, Biguanidtherapie), weiterhin bei infantiler familiärer Laktatazidose, Laktatazidose nach körperlicher Belastung [6].

Es wurden mehrere Untersuchungen zur Validität und Typizität des Summenwertes durchgeführt und in der Literatur beschrieben [6,55,56].

Kernbach, Püschel und Brinkmann führten an 399 Todesfällen klinisch-chemische Untersuchungen durch [6]. Nach Auswertung der biochemischen Untersuchungen und unter Beachtung der autoptischen, histologischen und toxikologischen Untersuchungsergebnisse war eine Unterteilung dieser 399 Todesfälle in verschiedene Kollektive, wie Herztod, Verbluten/Polytrauma, Erhängen, Intoxikation, Coma diabeticum sowie ungeklärt, möglich. Die Todesfallgruppe „Herztod“ umfasst Myokardinfarkte, Fälle von akuter Koronarinsuffizienz und Klappenfehler. Unter „Intoxikation“ sind Vergiftungen durch CO, Alkohol, Barbiturate usw. subsumiert. Es wurde in allen Fällen Liquor cerebrospinalis auf Glukose, Laktat und Aceton, Blut auf Glukose und HbA₁, sowie Urin auf Glukose untersucht. Die Tabelle 13 zeigt Ergebnisse dieser Auswertung.

Tabelle 13: Untersuchungsgut (Todesursachen, Altersverteilung); Messgrößen in Liquor cerebrospinalis und Blut (95 %-Toleranzbereiche, Mittelwerte i. Kl.) [6].

Todesursache	n	Alter (Jahre) (x, s)	Summenwert (mg/dl) (Glukose + Laktat)	Aceton (mg/l)	HbA ₁ (%)
Ungeklärt	180	66,6 (15,4)	40 – 403 (222)	0 – 20,8 (2,3)	3,05 – 16,68 (9,87)
Herztod	100	63,4 (16,0)	40 – 415 (228)	0 – 6,1 (1,1)	6,22 – 12,07 (9,15)
Verbluten/ Polytrauma	15	50,9 (16,6)	0 – 555 (238)	0 – 12,0 (2,0)	6,91 – 10,29 (8,60)
Erhängen	22	46,0 (18,6)	83 – 367 (225)	0 – 5,8 (1,7)	5,76 – 12,38 (9,07)
Intoxikation	31	47,9 (19,1)	100 – 439 (270)	0 – 12,9 (3,6)	5,20 – 13,64 (9,42)
Coma ketoazid.	16	-	-	(0) – 592,3 (151,1)	9,07 – 20,53 (14,80)
Coma hyperosm.	14	-	-	0 – 22,1 (7,9)	6,26 – 24,25 (15,25)
Coma diabeticum (alle)	34	54,1 (17,2)	205 – 1097 (651)	0 – 420,5 (84,3)	7,92 – 22,37 (15,15)

Kernbach u. a. berichten, dass bei morphologisch eindeutigem Substrat (z. B. frischer Myokardinfarkt, Koronarthrombose, Lungenembolie) zu beachten ist, dass diese Organveränderungen auch „natürliche“ Komplikationen eines entgleisten Diabetes darstellen können [6,57]. Andererseits muss beachtet werden, dass diese Komplikationen - sofern sie lange genug überlebt werden - einen bestehenden Diabetes zur Entgleisung bringen können. Die Befundkombination einer solchen akuten Organerkrankung mit einer schweren

hyperglykämischen Entgleisung entspricht dem klinisch definierten komplizierten Coma diabeticum. Fulminante Lungenembolien können aus zeitlichen Gründen kaum als Auslöser einer diabetischen Stoffwechselentgleisung in Frage kommen. Bei den Fällen mit Myokardinfarkt ist hingegen eine kombinierte pathophysiologische Betrachtungsweise angebracht. Letztlich können in solchen Fällen beide Pathomechanismen - Entgleisung und Infarkt - für eine akute Organerkrankung im Zusammenhang mit dem Todesgeschehen bedeutsam sein. Hyperglykämische Stoffwechselentgleisung und akute Organerkrankung stehen sich hierbei hinsichtlich des Todesmechanismus konkurrierend gegenüber. Weiterhin sollte beachtet werden, dass neben den gleichsam "natürlichen" Komplikationen wie Infarkt und Lungenembolie u. a. auch Traumata, Schockzustände und Intoxikationen einen Diabetes mellitus entgleisen lassen können. Die Tabelle 14 zeigt solche konkurrierenden todesursächlichen Organbefunde.

Tabelle 14: Postmortal-bioschemische Messwerte exemplarischer diagnostischer Grenzfälle in den Kontrollgruppen und im Kollektiv „Coma diabeticum“ [6].

Fall	Todesursache	Summenwert (mg/dl)	Aceton (mg /l)	Hb A ₁ (%)
1	Myokardinfarkt ¹	529	15	13,03
2	Myokardinfarkt ¹	449	-	8,00
3	Polytrauma	659	16	7,63
4	Lungenembolie ²	556	-	10,19
5	Barbituratintoxikation	323	0	18,41
6	Barbituratintoxikation	485	9	10,77
7	Schädelhirntrauma	625	5	10,19
8	Coma diabeticum	879	24	10,28
9	Coma diabeticum	708	15	10,93
10	Coma diabeticum	579	12	10,36
11	Coma diabeticum	345	0	15,37
12	Coma diabeticum	405	79	16,26
13	Coma diabeticum	741	4	11,16
14	Coma diabeticum	485	16	10,07

¹ Offenbar Komplikation bei entgleistem Diabetes mellitus

² Möglicherweise bestand ein Coma diabeticum

Beckmann u. a. beschrieben ebenfalls Fälle, bei denen die schwere hyperglykämische Stoffwechselentgleisung mit anderen akuten Organveränderungen kombiniert war, die auch für sich allein todesursächlich sein können (Tabelle 15) [52]. Diese Organveränderungen werden

teils als komaauslösend, teils als komabedingt angesehen. Die laborchemischen Parameter dieser Fälle zeigen eine chronische und eine akute diabetische Stoffwechselentgleisung an.

Tabelle 15: Konkurrierende todesursächliche Organbefunde zur diabetischen hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung in 8 Fällen [52].

Pathologischer Organbefund	Summenwert nach Traub mg /100ml	HbA ₁ %
Hypertone Hirnmassenblutung	457	17,0
Hirnkontusion/ Polytrauma Rezidivierende Lungenembolie	448	-
Fibrinöse Pneumonie	684	12,3
Rezidivierender Myokardinfarkt	420	13,7
Rezidivierender Myokardinfarkt	841	13,4
Chronische Herzinsuffizienz Rezidivierende Lungenembolie	574	13,5
Akute Lungenembolie	613	15,3

Der Summenwert nach Traub soll eine Erfassungsquote von 89 % aller Komata dann haben, wenn der untere Grenzwert mit 362 mg/dl definiert wird [6]. Kernbach et al. haben eine Anhebung dieses Grenzwertes auf 415 mg/dl empfohlen, entsprechend der oberen Grenze des 95%-Toleranzbereichs der Gruppe „Herztod“. Dies besagt, dass bei 2,5 % aller Herztodesfälle Summenwerte im Verdachtsbereich „Coma diabeticum“ zu registrieren sind. Andererseits ist auch zu bedenken, dass in der vorliegenden Studie Komafälle mit Summenwerten unter 415 mg/dl gefunden wurden. Alleiniges diagnostisches Kriterium darf daher der Summenwert nicht sein. Insbesondere sind auch die zahlreichen, mit Laktaterhöhung einhergehenden Umstände sorgfältig zu beachten. Der Einfluss derartiger Faktoren ist jedoch im Hinblick auf den recht hoch angesetzten Summenwert zumeist nicht relevant. Eine Ausnahme bildet die so genannte essentielle Laktatazidose, welche in fast 90 % der Fälle tödlich endet. Andererseits kann auch bei entgleistem Diabetes mellitus relativ häufig eine moderate Hyperlaktatämie bis max. etwa 60 mg/dl diagnostiziert werden.

Bei der Querschnitts-Untersuchung des postmortalen Intervalls wurde festgestellt, dass die Liquor-Glukose-Konzentration postmortal exponentiell abfällt und das Liquor-Laktat gleichzeitig exponentiell zunimmt. Der Summenwert bei Diabetes mellitus zeigte praktisch keine

Veränderlichkeit (bis zur 207. Stunde postmortal); bei den Kontroll-Todesursachen nahm er bis zur 30. Stunde postmortal leicht zu, um dann weitgehend konstant zu bleiben.

Kugler und Oehmichen berichten, dass in Einzelfällen eine Zunahme des Summenwertes während des postmortalen Intervalls bestand, so dass Werte, die zunächst unterhalb des Grenzwertes gelegen waren, bei der Zweitbestimmung oberhalb des angeblich tödlichen Bereiches lagen [55]. In einem Fall konnte bei der Zweitbestimmung auch eine grenzüberschreitende Abnahme des Summenwertes festgestellt werden. Demgegenüber wurden in der Glaskörperflüssigkeit keine derartigen Grenzüberschreitungen beobachtet.

Sippel und Möttönen (1980) legten in der Glaskörperflüssigkeit den Grenzwert der Summe auf 410 mg/dl [58].

De Letter und Piette (1998) führten Untersuchungen von Glukose und Laktat in der Glaskörperflüssigkeit an 271 Fällen, die in verschiedene Gruppen nach den Todesursachen eingeteilt wurden [59]. Es wurde beobachtet, dass der Summenwert nicht nur bei dem diabetischen Koma, sondern auch bei Patienten, die nach einer langen Reanimation oder nach einer schweren und langen Krankheit verstorben waren, die Grenze überschritt.

Weiterhin sind Grenzüberschreitungen des Summenwerts auch bei einigen anderen Todesursachen wie Lungenembolie, Erhängen und Herzinfarkt beschrieben [6,55].

Nach den Untersuchungen von Kernbach, Koops und Brinkmann sind „falsch positive“ Summenwerte selten [56]. In Zweifelsfällen ist ihre Aussagekraft durch zusätzliche biochemische Parameter entscheidend zu verbessern.

Bei den Untersuchungen der Uringlukosekonzentration überprüften Kernbach, Püschel und Brinkmann vergleichend drei Gruppen [6]. Ergebnisse dieser Untersuchung zeigt die Tabelle 16. Die Glukosekonzentration im Urin von Diabetikern unterschied sich signifikant von denen der Kontrollgruppen. Der exzessiv hohe Mittelwert der Koma-Gruppe zeigt, dass der Überlappungsbereich als sehr gering anzusehen ist.

Uringlukosekonzentrationen beim Gesunden werden mit maximal 30 mg/dl beschrieben. Allerdings muss bei Oligurie die Ausscheidung trotz Entgleisung nicht unbedingt erhöht sein. Auch ist zu bedenken, dass die Uringlukose postmortal bakteriell abgebaut werden kann. In der vorliegenden Untersuchung von Kernbach, Püschel und Brinkmann war in den analysierten

postmortalen Intervallen kein entsprechender Einfluss erkennbar, so dass ein solcher Prozess nicht allzu ausgeprägt sein dürfte. Wegen der insgesamt uneinheitlichen Anknüpfung der renalen Glukoseexkretion an die zentrale Zuckerstoffwechselstörung kann diesem Kriterium nur hinweisender Wert beigemessen werden. Da andererseits bei Diabetes ein positiver Urinbefund selten vermisst wird, sollte die Testung des Urins auf Glukose gewissermaßen Initialkriterium bei der Autopsie sein.

Tabelle 16: Glukose im Urin (95 %-Toleranzbereiche, Mittelwerte i. Kl.) [6].

Todesursache	n	Glukose (mg/dl)
Herztod	37	0 – 499 (108)
Intoxikation	21	0 – 238 (52)
Coma diabeticum	15	74 – 5715 (2895)

Glykosyliertes Hämoglobin (HbA₁), Protein und Albumin

Bei dem Diabetiker und auch beim Gesunden findet ständig eine nicht-enzymatische Glukoseanlagerung an Proteine statt [60]. Dabei bildet sich zunächst in einer schnellen und reversiblen Reaktion ein Aldimin, das sich langsam und irreversibel in einer so genannten Amadori-Umlagerung in ein stabiles Ketimin umwandelt. Findet diese An- und Umlagerung am N-terminalen Ende der β -Ketten im HbA₁ statt, so entsteht das HbA_{1c}. Durch die Glykosylierung ergibt sich eine Strukturänderung des Hämoglobin-Moleküls und eine Verschiebung des isoelektrischen Punktes. Da die Glykosylierung irreversibel ist, erfolgt die Elimination nur durch den physiologischen Erythrozytenabbau [61]. Somit ermöglicht die HbA_{1c}-Bestimmung eine genaue Langzeitkontrolle des Diabetikers.

Wenn eine HbA_{1c}-Konzentration von über 11 % vorliegt, entspricht dies einer schlechten Einstellung des Diabetikers, ab 12,5 % kann eine erhebliche Stoffwechselentgleisung angenommen werden, im Coma diabeticum können Werte von bis zu 20 % erreicht werden [61]. Durch kurzzeitige Hyperglykämien sowie bei kurzzeitigen präfinalen Glukoseanstiegen, z. B. durch Traumen, Therapie, Erhöhung des intrakraniellen Drucks oder auch bei Myokardinfarkten wird die HbA₁-Konzentration nicht relevant beeinflusst: so führt erst eine 12-stündige Hyperglykämie von 360 mg/dl zu einer Erhöhung um 1,9 % absolut. Agonale Hyperglykämien sind daher ohne wesentlichen Einfluss auf den HbA₁-Spiegel. Ähnlich träge verhält sich der Konzentrationsabfall des HbA₁ nach einer Entgleisung des Glukosestoffwechsels: Beschrieben wurden 7 Tage für eine Senkung des HbA₁-Wertes um 5 % vom Ausgangswert [6].

Neben dem HbA_{1c}, das beim Gesunden etwa 3 - 5 % des Gesamthämoglobins ausmacht, gibt es noch N-terminal an die β -Kette gebundenes Fructose-1,6-diphosphat und Glukose-6-phosphat [60]. Diese Fraktion heißt HbA_{1a} und macht etwa 0,4 % aus. Die Fraktion HbA_{1b} entsteht aus HbA_{1c}, bei der die β -Kette in noch unbekannter Position deamidiert ist. Ihr Anteil am Gesamthämoglobin beläuft sich auf etwa 0,5 %.

Außer dem Hämoglobin werden noch viele andere Proteine glykosyliert, insbesondere Proteine mit langer Lebensdauer [60]. Als Hauptprotein im Plasma eignet sich das glykosylierte Albumin für die Diagnostik.

HbA₁ kann mit zahlreichen Methoden, wie Makro- und Mikrosäulenchromatographie, HPLC, Radioimmuntest und Elektrofocussierung, nachgewiesen werden [61].

Der Serumgehalt an glykosylierten Proteinen (insbesondere Albumin) wird mit Fructosamintest, ermittelt, einer photometrischen Bestimmung für reduzierte Ketoamine [60].

Bei Patienten mit verkürzter Lebenszeit der Erythrozyten (hämolytische Anämie) kann die HbA_{1c}-Bestimmung nicht sinnvoll durchgeführt werden; die Werte sind falsch niedrig [60]. Durch Niereninsuffizienz können die Werte andererseits zu hoch werden (Bildung von Uredohämoglobin). Auch bei Patienten mit Plasmozytom wurden falsche Werte beobachtet.

Kernbach et al. (1983) haben Untersuchungen bezüglich der HbA₁-Werte zur postmortalen Diagnose des Diabetes mellitus durchgeführt [6,62]. Die Mittelwerte der Diabetesfälle unterschieden sich signifikant von denen aller anderen überprüften Fallgruppen. Allerdings wies der untere Streubereich der Diabetesfälle – ähnliches galt auch für den „Summenwert“ – Überlappungen mit den oberen Streubereichen der nicht-diabetischen Gruppen auf.

Durch Mehrfachuntersuchungen wurden die HbA₁-Werte auf postmortale Veränderlichkeit und ihre Beeinflussbarkeit durch verschiedene Lagerungsbedingungen untersucht. Ein Teil der Proben wurde bei -80°C , ein anderer Teil bei $+4^{\circ}\text{C}$ gelagert. Wiederholungsuntersuchungen fanden nach 4 Wochen bis zu 18 Monaten statt: Die HbA₁-Werte änderten sich nicht signifikant. Auch wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem postmortalen Entnahmeintervall einerseits, dem Gesamthämoglobingehalt, dem Blutglukosespiegel und der HbA₁-Konzentration andererseits festzustellen war: Es ergab sich kein Trend im Sinne einer Zu- oder Abnahme.

Goulle', Lacroix und Bouige (2002) haben ebenfalls festgestellt, dass die Blutproben zur HbA₁-Bestimmung in EDTA-Röhrchen bei 4°C mehr als 40 Tage optimal aufbewahrt werden können, ohne die Werte zu verfälschen [63].

Erhöhte HbA₁-Werte (> 10 %) zeigen eine eindeutige positive Beziehung zum Liquor-Summenwert nach Traub [62]. Umgekehrt ist dies nicht immer der Fall. Erhöhte HbA₁-Werte können sowohl durch eine länger dauernde prämortale als auch durch eine frühere Stoffwechselentgleisung verursacht sein. Die Abbildung 3 zeigt die Korrelation zwischen den HbA₁-Werten und dem Summenwert nach Traub.

Bezüglich der Todesursache hat HbA₁-Wert somit allein keine Aussagekraft, da er auf früheren Stoffwechselentgleisungen (innerhalb der letzten Wochen oder Monate) beruhen kann [22]. Die Aufklärung unklarer Todesfälle mit dem Verdacht auf diabetische Stoffwechselentgleisung ist letztendlich nur bei synoptischer Bewertung anderer biochemischer Parameter (Glukose, Laktat, Aceton) und des morphologischen Befundmusters möglich [62].

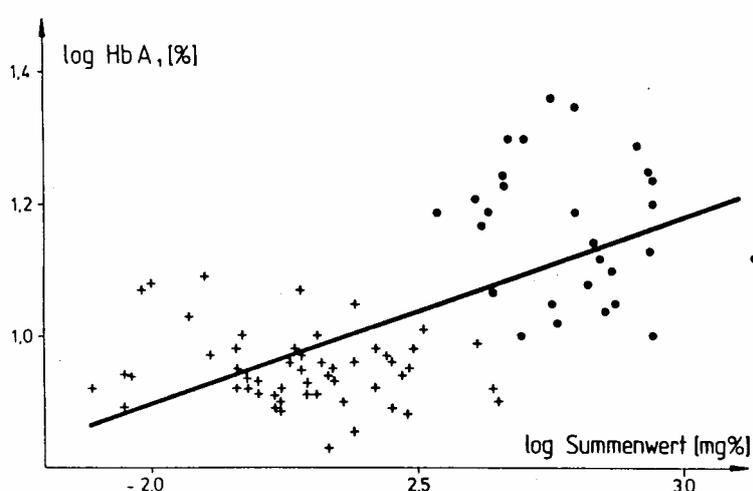


Abb. 3: Korrelation zwischen HbA₁ und Summenwert nach Traub. + = Herztod; . = Coma diabeticum (n_{gesamt} = 85); $y = 0,32 + 0,286x$; $x = \log \text{Traub (mg/dl)}$; $y = \log \text{HbA}_1$ [33]

Althoff führte 1983 Untersuchungen von HbA_{1c} im Blut von 36 Todesfällen durch [61]. Die Messergebnisse zeigten, dass neben Normalwerten mäßig erhöhte und deutlich erhöhte HbA_{1c}-Konzentrationen festgestellt werden konnten. In jenen Fällen, in denen stark erhöhte HbA_{1c}-

Konzentration nachweisbar war, wurden Obduktionsbefunde und eruierbare anamnestiche Angaben zusammengestellt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Erhöhte HbA_{1c}-Konzentrationen mit und ohne Diabetes-Verdacht [61].

S. - Nr. 1983	HbA _{1c} in %	Alter Geschlecht	Todesart	Hauptkrankheiten bzw. Todesursache	Verdacht auf Diabetes mellitus	
					anamnestisch	morphologisch
47	9,33	78 J. w.	Fußgänger- unfall	Polytrauma, Adipositas, deutl. Arteriosklerose	-	Pankreasfibrose und - atrophie
143	6,80	65 J. m.	Treppensturz	SHT, Herzhypertrophie, Fettzirrhose, Arteriosklerose	bekannter Diabetes mell.	Pankreasfibrose
206	7,30	62 J. w.	Treppensturz	Polytrauma, BAK 2,15%, Leberzirrhose, Arterioskl.	-	Pankreasfibrose
232	9,79	21 J. m.	Motorrad- unfall	Polytrauma, sofortiger Todeseintritt	-	-
239	8,66	74 J. w.	Natürlicher Tod	Schwerste AVK, Apoplexie	bekannter Diabetes mell.	gelber Schädelkn. Pankreasfibrose
298	7,34	22 J. m.	Badetod	BAK 1,77%, geringe Koronarsklerose	-	-
349	8,45	62 J. w.	Natürlicher Tod	Mäßige allgemeine Arterio- sklerose, Aspiration	bekannter schwerer D. m.	Arteriosklerose Verkalkungen
257	10,47	73 J. m.	Natürlicher Tod	Herzhypertrophie und - insuff., mäßige Arterionskl.	bekannter schwerer D. m.	Pankreasfibrose Dyschylie
P 213	7,72	63 J. m.	Natürlicher Tod	Obstruktives Lungen- emphysem, Rechtsherzinsuff., Arteriosklerose	-	chron. Pankrea- titis
P 262	10,13	61 J. w.	Natürlicher Tod	Arterioskl., Koronarsklerose, Herzinfarkt, Lungenembolie	-	metastasiertes Pankreaskarzinom
P 265	8,18	72 J. m.	Natürlicher Tod	Arterio-Arteriolsklerose, Koronarsklerose, Herzinfarkt	-	-

In allen Fällen, bei denen entweder durch die Obduktion oder durch die Vorgeschichte der Verdacht einer zur Todeszeit bestehenden Zuckerstoffwechselstörung bestand, wurden überhöhte HbA_{1c}-Konzentrationen festgestellt. Andererseits ergab sich, dass auch bei Todesfällen ohne jegliche Verdachtsmomente überhöhte HbA_{1c}-Konzentrationen vorlagen. Bei nicht natürlichen Todesfällen, etwa Unfällen, stellt sich somit die Frage, inwieweit eine zuvor nicht bekannte erhebliche Zuckerstoffwechselstörung vorgelegen hat und als mögliche Unfallursache in Frage kommt.

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Kernbach und seinen Mitarbeitern sowie zu den Untersuchungen von Goullé, Lacroix und Bouige konnte es bei den Untersuchungen von Althoff gezeigt werden, dass durch längere Aufbewahrung der Blutproben bei 4° C autolytisch bedingtes Met-Haemoglobin entsteht, dass bei der Elektrofocussierung nicht sicher von der HbA_{1c}-Bande abgrenzbar ist und somit die Ergebnisse verfälscht [61].

Während die Höhe des glykosylierten Hämoglobins eine Aussage über die letzten ca. 40 Tage erlaubt, ermöglicht das glykosylierte Albumin oder Protein, wegen ihrer höheren Umsatzrate, eine Aussage über die letzten 10 - 21 Tage [55]. Die Anzahl der Störfaktoren ist bei der Bindung an Proteine außerdem erheblich geringer als bei Bindung an das Hämoglobin. Durch Bestimmung dieser biochemischen Parameter wird eine Aussage über mögliche Stoffwechselentgleisung innerhalb der letzten Tage ermöglicht. Durch die Mehrfachentnahme kann festgestellt werden, dass über ein postmortales Intervall von knapp 90 Stunden die Werte im Einzelfall stabil bleiben. Die Ergebnisse bei Erst- und Zweitentnahme an der Leiche sind nahezu identisch.

Ketonkörper

Osterhaus (1968) führte Untersuchungen zu Ketonkörperkonzentrationen im Blut an einem großen Kollektiv [21]. Es wurden gesunde Menschen (im nüchternen und nichtnüchternen Zustand), präkomatöse und komatöse Diabetiker, eingestellte Diabetiker, schwangere Diabetikerinnen und Fälle aus dem Sektionsgut untersucht. Die Ketonkörper wurden gaschromatographisch bestimmt. Die sichere Bestimmungsgrenze für Aceton lag bei 1 mg/dl. Bei nüchternen und nichtnüchternen gesunden Menschen wurden immer Acetonwerte unter 1 mg/dl gefunden. Die Normalwerte für Gesamtaceton (freies Aceton und Acetessigsäure) von 0,8 – 2,4 mg/dl konnten bestätigt werden. Die Untersuchungen an den Diabetikern zeigten, dass der Grad der Ketose allein aus der Bestimmung des freien Acetons abgelesen werden kann. Bei eingestellten Diabetikern, deren Blutzuckerwerte unter 200 mg/dl lagen, konnte nie eine Vermehrung von freiem Aceton festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wurde bei schwangeren Diabetikerinnen häufig eine Anreicherung von etwa 6 mg/dl beobachtet. Postmortal wurde das freie Aceton an Fällen mit verschiedenen Todesursachen untersucht. Bei einer leichten bis mittelgradigen Fettleber wurden niemals Acetonwerte über 1 mg/dl gefunden. Hochgradige Fettzirrhosen führten lediglich zu leicht erhöhten Werten bis zu 3 mg/dl. Die Acetonwerte, die bei den anderen Zirrhoseformen gefunden wurden, verhielten sich gleichartig. Nur bei schweren Parenchymschädigungen konnten leicht erhöhte Acetonwerte nachgewiesen werden.

Erkrankungen des Pankreas, wie Pankreaskarzinom oder akute und chronische Pankreatitis, führten nicht zu erhöhten Acetonwerten. Erkrankungen der Niere könnten infolge mangelnder Elimination aus dem Blut zur Ketose führen. Nur in einem Todesfall infolge Urämie bei Cystennieren war der Blutacetonspiegel auf 10 mg/dl erhöht. Von gesundem Nierengewebe war bei dieser Sektion aber kaum noch etwas zu sehen. In drei Fällen wurde eine Sektion nach dem Tod im Coma diabeticum durchgeführt, wovon aber nur ein Koma bekannt war. Bei diesen betrug der Blutzuckerwert kurz vor dem Tode 1450 mg/dl. Die Blutacetonwerte in diesen drei Fällen lagen bei 30 – 40 mg/dl. In zwei Fällen konnte Blut von verstorbenen Diabetikern, von denen bekannt war, dass präkomatöse und komatöse Zustände häufiger auftraten, untersucht. In beiden Fällen wurde lediglich freies Aceton von 1 – 2 mg/dl vorgefunden. Nach Vergiftungen, Unfällen mit und ohne Krankenhausaufenthalt wurde keine Ketose festgestellt.

Kernbach, Püschel und Brinkmann bestimmten (1986) das freie Aceton bei 399 Todesfällen [6]. Bei allen Fällen wurde zunächst Liquor cerebrospinalis kolorimetrisch (Testtablette) auf Aceton untersucht, bei positivem Befund wurde gaschromatographisch nachuntersucht. Der Liquor-Aceton-Mittelwert bei Diabetes mellitus unterschied sich hoch signifikant von denen der Kontrollgruppen. Der Unterschied war noch ausgeprägter, wenn man lediglich die ketoazidotischen Fälle berücksichtigte. Für die nichtketotischen Fälle fehlte die Erhöhung entweder völlig oder sie war allenfalls mild. 30 der analysierten „Comafälle“ konnten unter Berücksichtigung weiterer Parameter (Vorgeschichte, Summenwert, Pathomorphologie) in die Komaformen „ketoazidotisch“ und „hyperosmolar bzw. nichtketotisch“ unterteilt werden (Tabelle 13). Als Grenzwert zwischen den beiden Komaformen wurde – empirisch – ein Acetonspiegel von 21 mg/l gewählt. Ein erhöhter Liquor-Acetonspiegel zeigte eine statistisch gesicherte Korrelation zum Liquorglukosespiegel (Abbildung 4).

Zur Beurteilung der pathophysiologischen Relevanz erhöhter Acetonkonzentrationen beim entgleisten Diabetes mellitus ergeben sich folgende Kriterien:

- Aceton > 200 mg/l: die Todesursache ist überwiegend auf ein Coma diabeticum zurückzuführen
- 50 – 200 mg/l: im Zusammenhang mit Begleitkrankheiten (wie z. B. Alkoholismus) kann dieser Wert diagnostisch relevant sein
- 10 – 50 mg/l: im Zusammenhang mit gravierenden Begleiterkrankungen, wie z. B. kardiovaskuläre Komplikationen, hat auch dieser Konzentrationsbereich für die Todesursache pathophysiologische Relevanz.

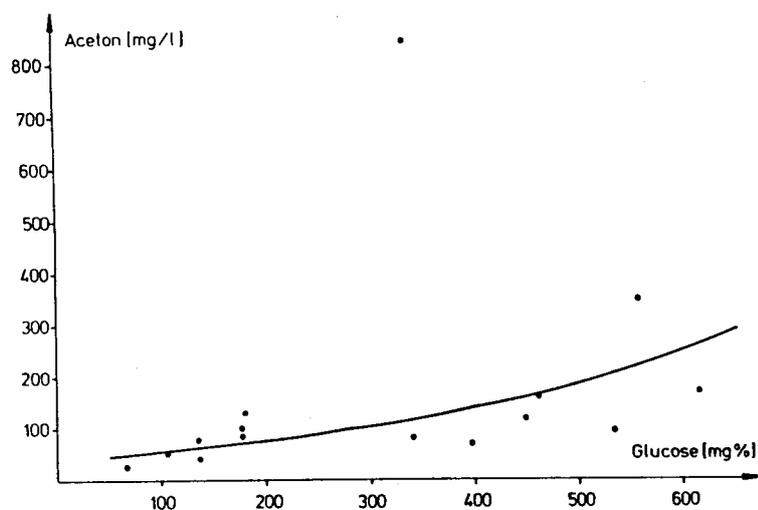


Abb. 4: Korrelation freies Aceton/ Glukosespiegel im Liquor (Ketoazidotisches Coma diabeticum). $y = 1,613 + 0,0013x$; $x = \text{Glukose (mg/dl)}$, $y = \log \text{Aceton (mg/l)}$, $r = 0,604$ [6].

Insulin

Das Insulin kann mit Radioimmunoassay (RIA), immunradiometrischen Assays (IRMA) und Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) bestimmt werden [64]. Insulinwerte stehen mit der aktuellen Blutzuckerkonzentration im Zusammenhang. Insulin-Normalbereich bei nüchternen, gesunden Personen beträgt 2 - 25 $\mu\text{IU/ml}$ [65]. Dieser Wert kann in verschiedenen Labors schwanken, und hängt auch von den jeweils benutzten Verfahren ab.

Beim Aufbewahren von „Klinik-Blutproben“ bei 4°C zersetzt sich Insulin mit einer Halbwertszeit von 27 Stunden, bei Raumtemperatur mit einer Halbwertszeit von 12,5 Stunden [8]. Bei Leichenblutproben, die mit Insulin dotiert wurden, beträgt die initiale Zersetzungshalbwertszeit 6 Stunden; sie nimmt nach einem Tag auf 15 Stunden und nach 7 Tagen auf 84 Stunden zu.

C-Peptid

C-Peptid ist ein hormonell inaktives Bruchstück des Proinsulins, das bei der Insulinsekretion äquimolar zum Insulin in den Blutkreislauf abgegeben wird [66].

Die C-Peptid-Bestimmung mittels Radioimmunoassay ist ein Maß für die Insulinsekretion [66]. Ein wesentlicher Vorteil gegenüber Insulinbestimmung ist die Möglichkeit der Beurteilung der endogenen Insulinproduktion bei insulinbehandelten Patienten. Außerdem werden die C-Peptid-

Werte bei gestörter Leberfunktion nicht beeinflusst, da C-Peptid im Unterschied zu Insulin nicht von der Leber abgebaut, sondern ausschließlich über die Nieren ausgeschieden wird [55,66].

Eine bekannte Indikation zur Bestimmung von C-Peptid ist die Abklärung von Hypoglykämien [66]. Der Parameter erlaubt die Unterscheidung von endogenem und exogenem Hyperinsulinismus. Bei exogener Insulinzufuhr kommt es zu einer Suppression der endogenen Insulinsekretion im Pankreas und damit zu tiefen oder nicht messbaren C-Peptid-Konzentrationen, während sich beim organischen Hyperinsulinismus sowohl erhöhte Insulin- als auch C-Peptid-Spiegel nachweisen lassen [11]. Basale Werte beim Stoffwechselgesunden liegen zwischen 1,1 und 3,6 ng/ml [64].

C-Peptid lässt sich am einfachsten im Serum bestimmen, wo es sehr stabil ist.

Das Verhältnis Insulin/ C-Peptide lässt somit eine Selbst- oder Fremdbeibringung von exogenem Insulin erkennen [55].

2.5.3. Ausgewählte Fälle aus der Literatur zur Hypoglykämie durch exogene Insulinzufuhr

Im Folgenden sollen zur Veranschaulichung einige in der Literatur beschriebene Fälle von Hypoglykämie durch Insulingabe aufgeführt werden.

1.Fall [8]:

Auffindungssituation und Umstände des Falles:

Im Juni 1991 wurde eine 51jährige Ärztin in einem Waldgebiet ca. 250 m von ihrem Pkw entfernt tot aufgefunden. Gegenüber Angehörigen hatte die Ärztin Suizidabsichten geäußert. Im Kfz und im Schlafzimmer der Frau wurden handschriftliche Notizen gefunden, die Suizidgedanken beinhalten. Nach Auskunft der Angehörigen hat ein Diabetes mellitus nicht vorgelegen.

Am Leichenfundort wurden eine Arzneimitteltasche mit diversen Medikamenten und original verpackten Einwegspritzen, zwei Kühlbehälter, zwei leere Einwegspritzen mit aufgesteckter Nadel sowie den entsprechenden leeren Verpackungen, zwei leere 3 ml (300 I. E.) Patronen Depot-H-Insulin 100 Hoechst® für OptiPen® und eine leere 2 ml Ampulle Diazepam-ratiopharm®-10 aufgefunden.

Autoptische Befunde:

174 cm große, 65 kg schwere weibliche Leiche; die Totenflecken lagegerecht, die Totenstarre in Lösung, noch keine Zeichen der Fäulnis. Die Kleidung geordnet, von pflanzlichen

Auflagerungen bedeckt. In der rechten Ellenbeuge zwei frische, eng benachbarte Injektionsstiche mit entsprechenden Punktionsstellen in der darunter gelegenen Vene; Blutstauungen und Ödem der Lungen; im Übrigen regelrechte Organbefunde.

Ein Schnelltest des Leichenharns mittel Teststäbchen ergab die Abwesenheit von Glukose und Ketonkörpern.

Bei der histologischen Untersuchung des Pankreas und der übrigen Organe konnten keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden.

Toxikologische Untersuchungen:

In der Herzblutprobe wurden eine Insulin-Konzentration von 382 $\mu\text{E/ml}$ und eine C-Peptid-Konzentration von 0,58 ng/ml gemessen. Als Normbereiche der Serumkonzentrationen (nüchtern) wurden in dem Labor folgende Referenzwerte angegeben: Insulin 11 – 27 $\mu\text{E/ml}$, C-Peptid 1,1 – 3,6 ng/ml.

In der Gewebeprobe der Einstichregion in der rechten Ellenbeuge der Leiche wurden 113 mE Insulin nachgewiesen.

Der HbA_{1c}-Wert betrug 4,5 % (Normbereich 4 - 6 %).

Beurteilung:

Das Konzentrations-Verhältnis von Insulin zu C-Peptid im Leichenblut sprach für eine exogene Zufuhr von Insulin. Der Nachweis einer unphysiologisch hohen Insulinkonzentration am Ort der vermuteten Injektion bestätigt zusätzlich die Beibringung von außen.

Der HbA_{1c}-Wert sowie der histologische Befund der Bauchspeicheldrüse zeigten, dass die Suizidentin nicht Diabetikerin war und auch keine Ursache für eine pathologische Überproduktion an Insulin erkennbar war.

Fall 2 [13]:

Missliwetz berichtete 1994 über vorsätzliche Tötungsdelikte an zahlreichen Patienten des Großkrankenhauses Wien-Lainz. Wegen dieser Verbrechensserie, die sich über einige Jahre erstreckte, wurden vier Pflegerinnen zu lebenslangen bzw. mehrjährigen Freiheitsstrafen verurteilt. In drei Fällen wurden Tötungsversuche durch Injektion von Insulin unternommen. Alle drei Patienten konnten gerettet werden, wobei sich ergab, dass sie keine Diabetiker waren, aber plötzlich eine Hypoglykämie aufwiesen. Nach der Behandlung erreichte der Blutzucker bald wieder normale Höhen und fiel nie mehr auf unternormale Werte ab. Der Beweis in diesen Fällen wurde durch Kontrolle der Blutzuckerwerte und der Insulinspiegel geführt, wobei sich

auch die gleichzeitige Bestimmung des C-Peptides als Indikator eines von außen zugeführten Insulins bewährte.

Die Tabelle 18 zeigt die Werte von Insulin und C-Peptid von einem dieser Patienten, der am 01.04.89 eine plötzliche Hypoglykämie aufwies.

Tabelle 18: Insulin- und C-Peptid-Werte des Patienten.

Zeit	Insulin U/ml	C-Peptid ng/ml	Insulinogener Index (Serum-insulin/Serum-Glukose)	Insulin/C-Peptide Index
(1.4.89)				
16.39 h	8,3	2,82	0,047	2,94
19.10 h	13960	1,68	436,3	8309
19.50 h	9720	0,89	303,8	10921
24.00 h	4880	1,24	53,0	3935
(2.4.89)				
04.00 h	203,2	0,27	8,46	752,4
08.25 h	59,4	1,64	1,292	36,2
12.00 h	47,9	5,03	0,229	9,52
14.40 h	36,7	4,10	0,259	8,95
16.00 h	28,5	6,02	0,165	3,90
20.00 h	18,9	5,47	0,236	3,46
24.00 h	15,9	4,96	0,130	3,21
(3.4.89)				
04.00 h	10,9	3,58	0,135	3,05
07.15 h	12,9	3,79	0,155	2,41

Fall 3 [67]:

Vorgeschichte:

Ein 48jähriger Mann ohne Vorerkrankungen wurde tief bewusstlos in eine Türkische Universitätsklinik eingeliefert. Seine Frau begleitete ihn. Sie berichtete, dass ihr Mann vor 2 Tagen getaucht sei, und seit dem an Übelkeit leide.

Laborparameter:

Eine Kompressionskrankheit konnte ausgeschlossen werden. Labor zeigte einen Blutzuckerwert von 0,3 mmol/l. Der Insulinwert im Blut betrug 75 mU/l, der in wenigen Stunden auf 240 mU/l angestiegen war. Im CT vom Pankreas wurde kein Tumor gesehen, wobei ein kleiner Tumor

damit nicht ausgeschlossen werden konnte. Eine niedrige Konzentration von C-Peptid im Blut von 0,1 nmol/l, ließ eine exogene Insulinapplikation vermuten.

Nach zwei Monaten Klinikaufenthalt im komatösen Zustand ist der Patient an einem Multiorganversagen verstorben.

Autoptische Befunde:

Bei der Sektion wurde ein Multiorganversagen bestätigt. Ein Insulinom des Pankreas konnte markroskopisch sowie mikroskopisch nicht nachgewiesen werden.

Gerichtlicher Beweis:

Bei den polizeilichen Ermittlungen konnte die Ehefrau des Patienten für den Mord an ihrem Ehemann überführt werden. Sie war vom Beruf Krankenschwester.

H. Haibach, J. Dix und J. H. Shah haben Todesfälle an einer Insulinüberdosis verschiedener Autoren zusammengestellt, die in der Tabelle 19 aufgeführt sind [12].

Tabelle 19: Berichtete Todesfälle über betrügerische oder böswillige Insulinapplikation [12].

Fall	Serum/ Plasma			Alter	Vorgeschichte	Herkunft von Insulin
	Glukose mg/dl	Insulin µU/ml	C-Peptid ng/ml			
1	25 – 50	2000		32 ^a	Suizid	
2	10	184		31/2 ^a	Kindesmiss- handlung	
3	32	646	0,86	20 ^a	Betrügerisch	Krankenschwester
4	39	5067	0,56	41 ^a	Suizid	Krankenschwester
5	25	4600	4,41	20 ^a	Zusätzl. Heroinabusus	Medizintechniker
6	20	2640	1,60	4	Kindesmiss- handlung	Krankenschwester
7	19	1036	0,58	27 ^a	Betrügerisch	
8		500 ^b		47	Suizid	Krankenschwester
9		28 ^b		34	Suizid	Krankenschwester
10	4,5	300	0,0005 ^c	16 ^a	Betrügerisch	Mutter Diabetikerin
11	30 – 40	500	< 0,1	67	Versehentlich	Klinik
12		1000	niedrig	1	Kindesmiss- handlung	Bruder Diabetiker
13		2500	niedrig	11/2	Kindesmiss- handlung	
14	27	40600	2,0	^a	Böswillig	
15	18	4200	1,0	22 ^a	Betrügerisch	Schwester Diabetikerin
16	24	93	0,25	21 ^a	Betrügerisch	Krankenschwester
17	30	1029	0,25	27 ^a	Betrügerisch	Krankenschwester
18	28	40	0,90	33 ^a	Betrügerisch	Krankenschwester
19	40	1021		12 ^a	Betrügerisch	Schwester Diabetikerin
20	17	3305 ^d	0,7	49	Betrügerisch	Diabetiker
21	16	12	< 0,3	21	Betrügerisch	Diabetiker

^a Femoralblut ^b Herzblut, entnommen bei der Autopsie 7 Tage post mortem ^c Picomol/ml ^d Extrahierter Insulin

2.5.4. Nachweis von Hypoglykämie durch orale Antidiabetika [68,69]

Methoden zum analytischen Nachweis-Überblick

Der Nachweis, dass die Hypoglykämie durch eine Überdosis oraler Antidiabetika bedingt ist, kann nur durch den Nachweis der entsprechenden Wirkstoffe im Blut oder seltener in anderen Probenmaterialien erfolgen. Bevorzugt hierfür eingesetzte Methoden sind die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie mit UV-Detektion (bevorzugt mit Photodiodenarray-Detektor) oder in den letzten Jahren der Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie (LC-MS). Bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt werden, sollten die Konzentrationen im Blut im für den jeweiligen Wirkstoff bekannten therapeutischen Bereich liegen. Die Tabelle 20 im Abschnitt 3.4.6. gibt die therapeutischen Plasmakonzentrationsbereiche häufig verabreichter oraler Antidiabetika an. Zu beachten ist dabei, dass bei gesunden, das heißt nicht an Diabetes mellitus leidenden Probanden auch schon durch therapeutische Konzentrationen schwere Hypoglykämien erzeugt werden können. Weiterhin gilt, dass die hypoglykämische Wirkung nach einer Überdosis häufig noch länger andauert, obwohl der Wirkstoff analytisch im Blut bereits nicht mehr nachweisbar ist. Ein negativer Befund schließt einen Missbrauch somit nur bedingt aus.

Prinzip der HPLC/DAD-Methode

Die Hochleistungsflüssigchromatographie mit Photodiodenarray-Detektor (HPLC/DAD) stellt eine der wichtigsten Methoden der toxikologischen Analyse dar. Die Grundlagen sind in zahlreichen Monographien umfassend dargelegt [69]. Bei der HPLC wird der zu untersuchende Probenextrakt über einen Injektor in einen Flüssigkeitsstrom (mobile Phase) gebracht, der diesen mit hohem Druck über eine Trennsäule transportiert. Die Trennsäule enthält die stationäre Phase – in der Regel eine mit modifizierten, 3-10 µm großen Kieselgel-Partikeln gepackte 25 cm lange Säule. Durch die Modifizierung des Kieselgels wird die Oberfläche der stationären Phase hydrophob. Die mobile Phase (der Eluent) durchströmt mit konstanter Flussrate die stationäre Phase und aufgrund der unterschiedlichen Verteilung der Substanzen zwischen mobiler und stationärer Phase, werden Gemische in Einzelkomponenten aufgeteilt. Rückhalteeffekte der Trennsäule spielen dabei eine ebenso große Rolle wie die Eigenschaften des Elueten.

Anschließend gelangen die Substanzen in die Messzelle des Photodiodenarray-Detektors (DAD), wo etwa alle 2 s das UV-Spektrum der hindurchfließenden Lösung aufgenommen wird. Diese Spektren werden auf einem Computer gespeichert. Jede Substanz liefert in dem auf diese Weise entstehenden dreidimensionalen Chromatogramm einen Peak. Der Vorteil eines Diodenarray-Detektors besteht darin, dass das gesamte Spektrum (195-380 nm) über die Analysenzeit

aufgenommen wird. Dadurch könnten Analyte, die sehr unterschiedliche UV-Spektren besitzen, identifiziert und ebenso Verunreinigungen oder Matrixbestandteile erkannt werden.

Substanzidentifizierung mittels HPLC/DAD

Zur qualitativen Auswertung dienen die Retentionszeit und das UV-Spektrum der jeweiligen Substanz. Die Teilstruktur eines Moleküls, die für die Absorption des eingestrahlt Lichtes verantwortlich ist, nennt man Chromophor. Diese besitzt ein konjugiertes π -Elektronensystem, das auch Heteroatome mit freien Elektronenpaaren enthalten kann. Liegen in einem Molekül mehrere Chromophore in ausreichendem Abstand isoliert voneinander vor, addieren sich die einzelnen Absorptionen zu einer Gesamtabsorption. Haben Moleküle ähnliche Strukturen und damit auch ähnliche Chromophore, sind auch die entsprechenden UV-Spektren sehr ähnlich.

Die gemessenen Spektren aller toxikologisch relevanter Wirkstoffe einschließlich der oralen Antidiabetika wurden als Spektrenbibliothek in die HPLC-Software integriert und können als sog. „Bibliothekssuche“ für die Identifizierung der Wirkstoffe herangezogen werden. Als Ergebnis wird eine Trefferliste geliefert, die die Spektren der Bibliothek in der Reihenfolge fallender Ähnlichkeit mit der unbekannt Substanz angibt. Somit ist es möglich, das Spektrum eines unbekannt Peaks einer realen Probe direkt mit dem Referenzspektrum zu vergleichen. Als Maß der Ähnlichkeit zwischen Proben- und Referenzspektrum dient der sog. Similarity Index (SI), der theoretisch von Null (völlig verschieden) bis Eins (identisch) läuft. Die Spektren reiner Lösungen werden in der Regel mit einem SI von 1,000 identifiziert, während es bei geringen Konzentrationen und Matrixbelastung zu leichten Verringerungen ($> 0,9990$) kommen kann. Zur einwandfreien Identifizierung einer Substanz muss immer Übereinstimmen im Spektrum und in der Retentionszeit in einem definierten chromatographischen System gegeben sein.

Quantifizierung der HPLC/DAD

Für die Quantifizierung wird die Fläche des Peaks der interessanten Substanz bei geeigneter Wellenlänge aus dem Chromatogramm herangezogen, da diese der Konzentration direkt proportional ist. In der vorliegenden Arbeit wurde die Kalibriermethode mit internem Standard benutzt. Hierbei wird die Peakfläche gegen die entsprechende Konzentration einer definierten Menge der zu bestimmenden Substanz aufgetragen. Man erhält eine Gerade, mit deren Geradengleichung man bei bekannter Peakfläche die Konzentration errechnen kann. Der interne Standard, der bei jeder Probe in gleicher Menge zugesetzt wird, soll Schwankungen in der Methode ausgleichen.

Zu beachten ist, dass bei sehr hoher Konzentration die Linearität zwischen Lichtabsorption und Konzentration nicht mehr gegeben ist. Abhängig von der Empfindlichkeit des Detektors ist dies der Fall, wenn die Extinktion über 1,5-2 ansteigt. Oft resultiert dann auch ein deformiertes Spektrum, was zu falschen Bibliothekssuchergebnissen führt. Zur quantitativen Analyse lassen sich diese Probleme durch Injektion kleiner Volumina, Verdünnung der Ausgangslösung oder Wahl einer Wellenlänge, bei der die entsprechende Substanz geringere Absorption zeigt, verhindern.

3. Material und Methoden

3.1. Auswahl der Fälle

In der vorliegenden Arbeit wurden Fälle mit Störungen des Zuckerstoffwechsels ausgewertet. Dazu gehörten Todesfälle durch ein Coma diabeticum und durch eine Hypoglykämie, die zumeist durch Insulinüberdosierung verursacht wurde, sowie Fälle mit einem Verdacht auf ein Coma diabeticum, der sich aber nicht bestätigt hat.

Zur Auswertung wurden die Obduktionsgutachten und die toxikologisch-chemischen Gutachten mit den entsprechenden Todesursachen aus dem Archiv am Institut für Rechtsmedizin der Charite Berlin vom Jahr 1990 bis 2003 verwendet.

Bei den Sektionsgutachten wurden morphologische Organveränderungen der Fälle ausgewertet. Den toxikologisch-chemischen Gutachten wurden Werte für Glukose und Laktat, sowie Aceton und Insulin entnommen, die in verschiedenen Körperflüssigkeiten, wie Blut, Urin, Liquor und Glaskörperflüssigkeit bestimmt wurden.

3.2. Gewinnung vom Probematerial für die toxikologisch-chemische Untersuchungen

Blut

Für die Untersuchungen wurde das Herzblut oder das Blut aus der Vena femoralis verwendet. Während der Sektion wurde das Blut aus dem eröffneten Herz mit einer Kelle entnommen oder durch einen Venenschnitt und Herauspressen gewonnen.

Urin

Urin wurde während der Sektion aus der eröffneten Blase entnommen.

Liquor

Die Liquorentnahme erfolgte hauptsächlich intracraniell. Nach der Craniotomie und der Entfernung des Gehirns wurde mittels einer Spritze die vorhandene angesammelte CSF-Menge aspiriert und in das Probenröhrchen gegeben. In Ausnahmefällen, z.B. bei zu geringen Mengen oder starken Verunreinigungen mit Blut, erfolgte die Liquorentnahme durch eine Lumbalpunktion.

Glaskörperflüssigkeit

Glaskörperflüssigkeit wurde mit einer Spritze aus dem Auge aspiriert.

3.3. Bestimmung der biochemischen Parameter

Glukose und Laktat wurden am Institut für Pathologische und Klinische Biochemie der Charite Berlin bestimmt. Die Insulinwerte wurden am Institut für Endokrinologie der Charite Berlin ermittelt.

Aceton wurde im Zusammenhang mit der Alkoholbestimmung mittels Headspace Gaschromatographie in der Toxikologischen Abteilung des Instituts für Rechtsmedizin der Charite Berlin gemessen.

3.3.1. Prüfung auf Glukose mit dem Testpapier „Biophan G“

Bei den Sektionen am Institut für Rechtsmedizin der Charite Berlin wird Glukose routinemäßig mit dem Testpapier „Biophan G“ im Liquor und Blut geprüft.

Die Untersuchung wird wie folgt vorgenommen [70]:

Es wird nur das untere etwa 5 cm lange weiße (nicht präparierte) Ende des Papiers kurz in die zu untersuchende Flüssigkeit eingetaucht. Durch die kapillare Wirkung des Fließpapiers saugt sich die Flüssigkeit in das imprägnierte gelbe Stück und ergibt hier bei Anwesenheit von Glukose innerhalb von 3 – 5 Minuten eine Grünfärbung. Die Farbstärke nimmt mit steigender Glukosekonzentration zu. Je nach der Intensität der auftretenden Farbreaktion kann man auf einen geringen (+), mäßigen +, deutlichen ++ oder starken +++ Glukosegehalt der untersuchten Flüssigkeit schließen. Den „Biophan G“-Packungen sind Farbskalen aufgedruckt, die es gestatten, die ungefähre Konzentration der Glukose abzulesen.

3.3.2. Quantitative Bestimmung von Glukose [53]

Glukose wurde in-vitro enzymatisch im Plasma, Urin, Liquor und Glaskörperflüssigkeit mit dem Gerät Roche/Hitachi 917 bestimmt. Die vorliegende, auf Arbeiten von Schmidt sowie von Peterson und Young beruhende, Hexokinase-Methode dient als anerkannte Referenzmethode.

Proben, die Präzipitate enthalten, müssen vor dem Test zentrifugiert werden.

Reagenzien – gebrauchsfertige Lösungen:

R 1: TRIS-Puffer*: 100 mmol/L, PH 7,8; Mg^{2+} : 4 mmol/l;

ATP \geq 1,7 mol/l; NADP \geq 1,0 mmol/l; Konservierungsmittel

R 2: HEPES-Puffer**: 30 mmol/l, pH 7,0; Mg^{2+} : 4 mmol/l; HK \geq 8,3 U/ml (Hefe);

G6P-DH \geq 15 U/ml (E.coli); Konservierungsmittel

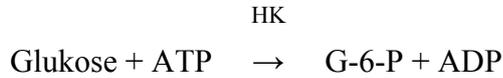
*TRIS = Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

**HEPES= 2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-ethansulfonsäure

Testprinzip:

UV Test

- Probe und Zugabe von R1 (Puffer/ATP/NADP)
- Zugabe von R2 (HK/G-6-PDH) und Start der Reaktion:



Glukose wird durch ATP und Hexokinase zu Glukose-6-Phosphat phosphoryliert.



Glukose-6-Phosphat wird in Gegenwart von NADP durch Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase zu Gluconat-6-Phosphat oxidiert. Andere Kohlenhydrate werden nicht oxidiert. Die Geschwindigkeit der NADPH-Zunahme ist direkt proportional der Glukosekonzentration und wird photometrisch gemessen.

Berechnung:

Das Gerät berechnet nach Kalibrierung automatisch die Analytkonzentration jeder Probe.
Umrechnungsfaktor: mg/dl * 0,0555 = mmol/l

Analytische Sensitivität (untere Nachweisgrenze):

Nachweisgrenze: 2 mg/dl (0,11 mmol/L)

Die Nachweisgrenze entspricht der niedrigsten messbaren Analytkonzentration, die von Null unterschieden werden kann. Sie ist berechnet als die Konzentration, die drei Standardabweichung oberhalb des niedrigsten Standards liegt (Standard 1 + 3 SD, Präzision in der Serie, n = 21).

3.3.3. Laktatbestimmung [54]

Laktat wurde in Plasma, Liquor, Urin und Glaskörperflüssigkeit mit dem Gerät Roche/Hitachi 902 bestimmt. Die verwendete Methode ist eine enzymatische Reaktion, bei der Laktat zu Pyruvat umgesetzt wird. Das in dieser Reaktion gebildete Wasserstoffperoxid wird dann in eine zweite Enzymreaktion zur Farbentwicklung eingesetzt.

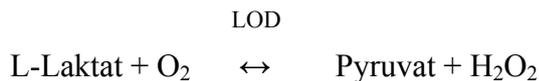
Konzentrationen der gebrauchsfertigen Lösungen

R1 Wasserstoffdonor; Ascorbatoxidase (Gurke): ≥ 30 U/ml; Puffer; Konservierungsmittel

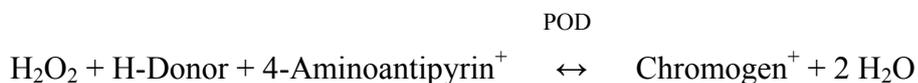
R2 4-Aminoantipyrin: 1 mg/ml; Laktatoxidase (Mikroorganismus): ≥ 15 U/ml; Peroxidase (Meerrettich): ≥ 24 U/ml; Puffer; Konservierungsmittel

Testprinzip

L-Laktat wird durch das spezifische Enzym Laktatoxidase (LOD) zu Pyruvat oxidiert.



Das in der ersten Reaktion gebildete Wasserstoffperoxid wird mit Peroxidase (POD) zu einem Farbstoff umgesetzt.



Die Intensität der gebildeten Farbe ist der L-Laktatkonzentration proportional.

Berechnung:

Die Roche/Hitachi-Geräte berechnen automatisch die Laktat-Konzentration jeder Probe.

Umrechnungsfaktor: mg/dl * 0,111 = mmol/l

Analytische Sensitivität (untere Nachweisgrenze):

Nachweisgrenze: 2 mg/dl (0,2 mmol/l)

Die untere Nachweisgrenze entspricht der niedrigsten messbaren Laktat-Konzentration, die von Null unterschieden werden kann. Sie wird aus drei Standardabweichungen von 21 Proben des niedrigsten Standards berechnet.

3.3.4. Insulinbestimmung [65]

Die Bestimmung erfolgte mittels Radioimmunoassay (RIA).

Probenvorbereitung und Verdünnung

Es werden Serum- oder Plasmaproben eingesetzt. Werden die Bestimmungen nicht unmittelbar nach Abnahme durchgeführt, sollten die Proben, falls nötig in Aliquots, bei -20°C eingefroren werden. Länger eingefrorenes Serum oder Plasma, das nach dem Auftauen Präzipitatbildung

zeigt sollte zentrifugiert werden. Diese Bedingungen wurden durch die postmortalen Blutproben in der Regel nicht erfüllt, da sie schon teilweise hämolytisch waren. Sie wurden sofort nach Eintreffen im Labor zentrifugiert. Es zeigte sich aber, dass das verwendete RIA im Gegensatz zu den photometrischen Tests nicht durch die partielle Hämolyse gestört wird.

Reagenzien:

1. Insulin Antikörper, 1 Fläschchen

Das Fläschchen enthält Phosphat-EDTA-Puffer mit Anti-Insulin-Antikörper (Meerschweinchen), BSA und 0,05 % Natriumazid; lyophilisiert. Mit 12,5 ml destillierten Wasser rekonstituieren und gründlich mischen.

2. Insulin Kalibratoren, 7 Fläschchen

7 Fläschchen mit Insulin in Kochsalz mit BSA, bovinem Immunglobulin und <0,1 % Natriumazid in den Konzentrationen 0- 5- 10- 20- 50- 100- und 200 µU/ml Insulin (1.IRP 66/304); lyophilisiert. Der Nullkalibrator wird mit 2,0 ml, die übrigen Kalibratoren werden mit 1,0 ml destilliertem Wasser aufgelöst.

3. ¹²⁵I-Insulin-Reagenz, 1 Fläschchen

¹²⁵I-markiertes Insulin in Phosphat-EDTA-Puffer mit BSA und 0,05 % Natriumazid. Maximale Radioaktivität: 85 kBq. lyophilisiert. Der Inhalt des Fläschchens wird mit 13 ml destilliertem Wasser aufgelöst.

4. Insulin Verdünnungslösung, 1 Fläschchen

Das Fläschchen enthält BSA mit Kochsalz und <0,1 % Natriumazid; lyophilisiert. Der Inhalt des Fläschchens wird mit 12,5 ml destilliertem Wasser aufgelöst.

5. 20 % TW PEG Lösung, 1 Fläschchen

Das Fläschchen enthält 125 ml 20 % Polyethylenglykol (PEG 6000) in Phosphatpuffer mit Tween 20 und <0,1% Natriumazid; gebrauchsfertig.

6. Kontrollserum M, 1 Fläschchen

Das Fläschchen enthält lyophilisiertes Humanserum mit <0,1% Natriumazid. Den Inhalt des Fläschchens mit 1,0 ml destilliertem Wasser auflösen.

7. Kontrollzertifikat

Jede Reagenzeinpackung enthält ein Testblatt (Controltest R), das die Qualitätskontrolle erleichtern soll. Das Testblatt enthält die Angaben über die jeweilige Kitbestückung und fasst die Ergebnisse der Qualitätskontrolle zusammen, die nach jeder Markierung durchgeführt wird.

8. Stabilität der aufgelösten Reagenzien

Die aufgelösten Reagenzien können 3 Tage (Serotest 1 – 2 Tage) bei 2 - 8° C aufbewahrt werden; darüber hinaus sollten sie bei – 20° C eingefroren werden. Die PEG-Lösung darf nicht eingefroren werden.

Testprinzip

Unmarkiertes Antigen (Insulin der Proben bzw. Kalibratoren) sowie radioaktiv markiertes Antigen und ein spezifischer Antikörper werden in definierten Mengen in einem Röhrchen gemischt und inkubiert. Radioaktiv markierte und unmarkierte Antigene konkurrieren während der Inkubation um die begrenzte Anzahl der Antikörper-Bindungsstellen, wobei sich Antigen-Antikörper-Komplexe bilden. Die Komplexbildung strebt nach dem Massenwirkungsgesetz ein Gleichgewicht an. Je mehr unmarkiertes Antigen im Komplex vorhanden ist, desto weniger markiertes Antigen wird gefunden. Nach der Inkubation wird die Trennung von freiem und gebundenem Antigen mittels Polyethylenglykol durchgeführt. Das entstandene Immunpräzipitat wird abzentrifugiert und mit dem Überstand das freie Antigen dekantiert oder abgesaugt. Die Radioaktivität des im Röhrchen verbliebenen Präzipitats wird in einem Gammacounter gemessen. Mit Hilfe der gemessenen Kalibratoren wird eine Standardkurve erstellt, aus der die Konzentrationen der Patientenproben ermittelt werden können.

Testdurchführung

Vor Gebrauch müssen alle Reagenzien auf Raumtemperatur gebracht und sorgfältig gemischt werden.

	Röhrchen	TA	NSB	BO	S1 – S6	K	P1, P2 usw.
Reagenzien							
Nullkalibrator		-	0,1 ml	0,1 ml	-	-	-
Kalibratoren		-	-	-	0,1 ml	-	-
Serotest		-	-	-	-	0,1 ml	-
Patientenprobe		-	-	-	-	-	0,1 ml
Dest. Wasser		-	0,1 ml	-	-	-	-
Tracer		0,1ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
Antiserum		-	-	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
Mischen und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren.							
PEG Solution		-	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
Mischen und 20 Minuten bei 2500 * g (bei 4°C) zentrifugieren. Danach wird der Überstand dekantiert (außer TA). Die Radioaktivität im Rückstand jedes Teströhrchens wird mindestens 1 Minute im Gammacounter gemessen.							

Spezifität

Für einige Moleküle, die dem Insulin ähnlich sind, wurde die Kreuzreaktion nach Abraham ($x/y * 100$) berechnet, wobei x und y die Menge von Insulin und der kreuzreagierenden Substanz sind, die Bindung um 50 % reduziert:

- Humaninsulin 100,00 %
- Schweineinsulin 81,50 %
- Rinderinsulin 33,10%
- Humanes Proinsulin 14,00 %
- Schweineproinsulin 1,31 %
- Rinderproinsulin 1,29 %
- C-Peptid < 0,0002 %
- Glukagon <0,0002 %

Sensitivität

Die Sensitivität beträgt 1,0 µU/ml.

3.3.5. Bestimmung von Aceton

Aceton wurde im Zusammenhang mit der Alkoholbestimmung mittels Headspace Gaschromatographie gemessen.

3.4. Untersuchung auf orale Antidiabetika mit der HPLC-DAD [68]**3.4.1. Geräte*****HPLC-System***

Autoinjektor	SIL-10A XL Shimadzu, Japan
Systemcontroller	SCL-10A VP Shimadzu, Japan
Detektor	DAD SPD-M10A VP Shimadzu, Japan
Pumpe	LC-9A Shimadzu, Japan
Entgaser	Degasser Knauer, Berlin
Analytiksäule	CC 250/4 Lichrospher 100-5 RP-8ex mit Vorsäule 8 x 4 mm Macherey-Nagel, Düren

Weitere Geräte

Vortexer	Mixer 5432 Eppendorf-Netheler-Hinz GmbH,
----------	--

Zentrifuge	Hamburg
Heizblock	T62 MLW electronics, Leipzig
Ultraschallbad	Gebr. Liebisch, Bielefeld
pH-Meßgerät	Sonorex TK 52, Berlin
	Per pH ecT LogR meter Modell 370 ATI
	Orion, USA

3.4.2. Chemikalien

Lösungsmittel und Feststoffe

Ethylacetat, Chloroform, 1-Chlorbutan	"für die Chromatographie" E. Merck, Darmstadt
Konz. Ammoniak (32%)	"reinst" E. Merck, Darmstadt
Acetonitril(ACN), Diethylether,	"für Spektroskopie" Uvasol
Dichlormethan, Isopropanol, n-Hexan,	
2-Propanol, Toluol	

Arzneistoffe

Die Wirkstoffe wurden direkt von den unten genannten Herstellern bezogen oder stammen aus dem Bestand des Instituts für Rechtsmedizin der Charite Berlin. Die Lagerung erfolgte bei 0 - 4° C.

Buformintosylat	Aus Bestand des Instituts für Rechtsmedizin
Carbutamid	Aus Bestand des Instituts für Rechtsmedizin
Chlorpropamid	Fahlberg-List
Glibenclamid	AWD
3-cis-OH-Glibenclamid-Na	Aventis
4-trans-OH-Glibenclamid	Aventis
Glibornurid	Hoffmann-La Roche
Gliclazid	Servier
Glimepirid	Aventis Pharma
Glipizid	Pfizer GmbH
Gliquidon	Thomae
Glisoxepid	Bayer
Glymidin-Na-Salz	Aus Bestand des Instituts für Rechtsmedizin
Metforminhydrochlorid	Medice
Nateglinide	Novartis

Phenformin	Aus Bestand des Instituts für Rechtsmedizin
Pioglitazonhydrochlorid	als Tablette (Actos®), Takeda
Repaglinide	Aus Bestand des Instituts für Rechtsmedizin
Rosiglitazonmaleat	Glaxo Smith Kline
Tolbutamid	Merckle GmbH
Tolazamid	Upjohn

Lösungen

Phosphat-Puffer pH 2,3	6,66 g KH ₂ PO ₄ , auf 1 l Aqua bidest., pH mit H ₃ PO ₄ eingestellt
Phosphat-Puffer pH 6	13,61 g KH ₂ PO ₄ auf 1 l Aqua bidest.
Tris-Puffer pH 9	24,3 g C(CH ₂ OH) ₃ NH ₂ auf 1 l Aqua bidest.
HCL-Lösung	0,1 N
CH ₃ COOH-Lösung	1 M
Physiologische Kochsalz-Lösung	0,9 % NaCl-Lösung
Stammlösungen der Arzneistoffe	0,1 mg/ml in ACN/Aqua bidest. 50:50 (v/v)
Aqua bidest.	Frisch bidestilliertes Wasser, das anschließend über KMnO ₄ gekocht und erneut über eine Kolonne destilliert wurde
Standard für die HPLC	0,1 mg/ml MPPH (5-(p-Methylphenyl)-5-phenyl-hydantoin), Histamin (zur Totzeitbestimmung) im Eluent D
Interner Standard für die Kalibrierung	0,1 mg/ml Tolazamid in ACN/Aqua bidest. 50:50 (v/v)
Eluent A	Phosphat-Puffer pH 2,3/ACN 1020:600 (v/v)
Eluent B	Phosphat-Puffer pH 2,3/ACN 450:750 (v/v)
Eluent C	Phosphat-Puffer pH 2,3/ACN 800:200 (v/v)
Eluent D	Phosphat-Puffer pH 2,3/ACN 500:500 (v/v)

3.4.3. Extraktionsvorschrift für orale Antidiabetika

Zur Extraktion oraler Antidiabetika (außer den Biguaniden) aus Blut- und Urinproben wurde nach Optimierung der Methode wie folgt vorgegangen:

- EDTA-Blut, bzw. Urin wurde 5 min bei 2500 x g zentrifugiert, Serum bzw. Plasma konnte direkt verwendet werden

- 500 µl des Überstandes werden abgenommen und in ein 3,5 ml PP-Röhrchen überführt
- 100 µl HCl wurden für den sauren Extrakt / 100 µl Aqua bidest für den neutralen Extrakt zugegeben
- Zugabe von 2 ml Diethylether/Ethylacetat (50:50)
- 2 min vortexen
- 2 min bei 2500 g zentrifugieren
- Von dem klaren Überstand wurden 1500 µl (3 x 500 µl) abgenommen und in ein Spitzvial aus Glas überführt
- Die organische Phase wurde unter Stickstoffstrom bei 40° abgedampft
- Der Rückstand wurde in 100 µl Eluent aufgenommen
- 50 µl wurden in das HPLC-System injiziert

3.4.4. HPLC-Bedingungen

Der Eluent D wurde isokratisch im Kreis geführt. Die Flußrate betrug 1 ml/min, die Zeitkonstante des Detektors betrug 1,28 s. Zur Bestimmung der Totzeit wurde Histamin ($t_0=1,6\text{min}$) verwendet und als innerer Standard für die HPLC diente MPPH. Diese beiden Substanzen wurden zu Beginn eines jeden Versuchstages gemessen, indem 10 µl einer 0,1 mg/ml Lösung in das HPLC-System injiziert wurden.

3.4.5. HPLC-Parameter

Um die Ergebnisse von HPLC-Messungen vergleichen zu können, werden die Retentionszeiten normiert. Dazu bedient man sich folgender Parameter:

Absolute Retentionszeit (t_x) - Die aus dem Chromatogramm direkt ablesbare Zeit zwischen Injektion und Peakmaximum

Totzeit (t_0) - Die Zeit, die die mobile Phase von der Injektion bis zur Detektion benötigt, bestimmt mit einer Substanz, die UV-Absorption zeigt und von der Säule praktisch nicht zurückgehalten wird

Nettoretentionszeit (t') - die korrigierte Retentionszeit

$$t' = t_x - t_0$$

Relative Retentionszeit (t_{RR}) - Substanzspezifische Retentionszeit, auf einen inneren Standard (i.S.) bezogen

$$t_{RR} = \frac{t_x - t_0}{t_{i.S.} - t_0}$$

Kapazitätsfaktor (k_x') - die auf die Totzeit normierte Nettoretentionszeit einer Substanz x

$$k_{xx'} = \frac{(t_x - t_0)}{t_0}$$

3.4.6. Qualitative Auswertung

Die qualitative Auswertung erfolgte anhand von Retentionszeiten und UV-Spektrum. Dazu wurde das UV-Spektrum jeder Substanz in eine Bibliothek aufgenommen, indem 10 µl der Stammlösung (0,1 mg/ml) jedes Wirkstoffes (Injektion von 1 µg absolut) in das HPLC-System injiziert und nach der Messung beim Maximum des jeweiligen Peaks das UV-Spektrum gespeichert wurde. Bei der Auswertung eines Proben-Chromatogramms wurde vorgegangen wie im Abschnitt 2.5.4. beschrieben, wobei ein Similarity Index von mindestens 0,995 zugrunde gelegt wurde, um eine Substanz eindeutig zu identifizieren.

3.4.7. Quantifizierung

Zur Quantifizierung oraler Antidiabetika aus Blutproben wurde eine Kalibrierung durchgeführt. Dazu wurden "gespikete" Plasmaproben verwendet, die nach Zugabe einer definierten Menge Wirkstoff nach der unter 3.4.3. aufgeführten Methode extrahiert wurden. Zu 500 µl Leerplasma wurden die jeweilige Menge an Wirkstofflösung und immer 10 µl der Stammlösung des internen Standards Tolazamid zugegeben. Dabei betrug der Anteil an Wirkstofflösung nie mehr als 15 % des Gesamtvolumens. Die Kalibrierung erfolgte mit verschiedenen Konzentrationen, die sich aus der Höhe der therapeutischen Plasmaspiegel ergaben (Tabelle 20).

Grundsätzlich galt als Wellenlänge zur Quantifizierung 225 nm, bei Nateglinide 195 nm. Dabei betrug die Bandbreite 10 nm. Bei der Auswertung der Chromatogramme wurde der Quotient (Q) aus Peakfläche der zu bestimmenden Substanz und des internen Standards in einem Diagramm gegen die Konzentration aufgetragen. Die Regressiongerade diente zur Berechnung der Blutkonzentrationen, mit x als Konzentration in µg/ml und y als Quotient Q. Kalibriergeraden wurden von allen Substanzen aufgenommen, wobei alle im untersuchten Konzentrationsbereich linear waren (R^2 zwischen 0,9842 - 0,9999).

Tabelle 20: Konzentrationen zur Kalibrierung oraler Antidiabetika aus Plasma, sowie relative Retentionszeiten oraler Antidiabetika in der mobilen Phase D $t_{RR}(\text{min})$.

Substanz	Werte für Kalibrierung Konzentration in $\mu\text{g/ml}$	Therapeutisch maximale Plasmaspiegel in $\mu\text{g/ml}$	$t_{RR}(\text{min})$
Carbutamid	10; 25; 50; 100	30 - 150	0,40
Chlorpropamid			0,70
Tolbutamid			0,84
Nateglinide	1; 2; 4; 6; 10	5,8	1,73
Gliclazid	0,5; 1; 3; 6; 10	2 - 4	1,22
Glibornurid	0,5; 1; 2; 3,5; 5	1,6 - 3,4	1,40
Pioglitazon	0,3; 0,6; 1; 1,5; 2	0,7	0,28
Rosiglitazon		0,6	0,22
Glibenclamid	0,05; 0,1; 0,3; 1; 2	0,1 - 0,2	1,75
Glisocepid		0,11 - 0,15	0,68
Glimepirid	0,05; 0,1; 0,5; 1,5; 3	0,4	1,93
Glipizid		0,1 - 1,5	0,60
Gliquidon		0,1 - 2,1	3,11
Repaglinide	0,013; 0,025; 0,05; 0,1; 0,2	0,025 - 0,056	0,94

3.4.8. Detektions- und Quantifizierungsgrenzen der Methode

Definitionsgemäß gilt nach DIN 32645 als Detektionsgrenze (LOD) das 3-fache

Grundlinienrauschen und als Quantifizierungsgrenze (LOQ) das 11-fache Grundlinienrauschen.

Demnach ergeben sich Quantifizierungsgrenzen für orale Antidiabetika aus Blutproben zwischen 0,0035 $\mu\text{g/ml}$ für Gliquidon und 0,2 $\mu\text{g/ml}$ für Tolbutamid.

4. Ergebnisse und Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden aus dem Sektionsgut, des Instituts für Rechtsmedizin der Charite, alle Fälle ausgewählt bei denen als Todesursache eine Zuckerstoffwechsellentgleisung angegeben war. Dabei handelte es sich um 84 Fälle, davon 74 Fälle mit einer hyperglykämischen Entgleisung, und 10 Fälle mit einer Hypoglykämie. Zusätzlich wurden toxikologische Gutachten von 19 Fällen, bei denen ein Verdacht auf ein Coma diabeticum bestand, aber sich nicht bestätigt hatte, bearbeitet.

Die Abbildung 5 zeigt die gesamte Anzahl der Fälle aus den Jahren 1990 bis 2003.

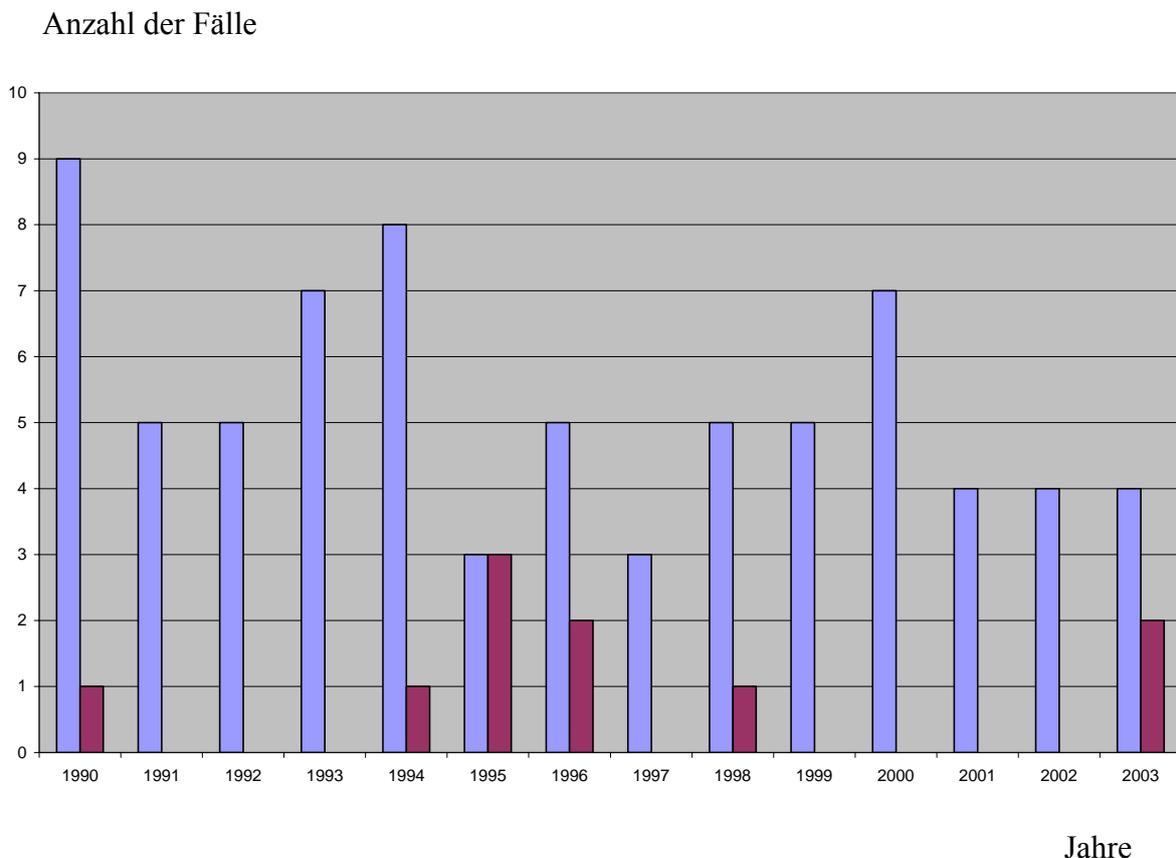


Abb. 5: Anzahl der Hyperglykämie (blau)- und Hypoglykämie (rot)-Fälle in den Jahren 1990 bis 2003.

4.1. Die Vorgehensweise bei der Fallauswertung

Nach der Durchsicht der Fall- und Sektionsberichte wurden folgende Angaben ausgewählt und in die Tabellen 23, 26, 29 und 31 aufgenommen:

- Alter
- Geschlecht
- Todesursache
- Vorgeschichte

- Laborparameter
- Pathomorphologische Organveränderungen

Die Tabelle 21 gibt Erläuterungen zur Erfassung, der in den Tabellen 23, 26, 29 aufgeführten biochemischen Parameter von Hyper- und Hypoglykämien, sowie denen der Verdachtsfälle auf ein Coma diabeticum mit entsprechender Aufschlüsselung der Abkürzungen.

Tabelle 21: Aufschlüsselung der Abkürzungen zu den Tabellen 23, 26 und 29.

Feld in der Ergebnistabelle	Erläuterungen	Aufschlüsselung der Abkürzungen und Zuordnungen
Nr.	Laufende Nummer	
Alter Geschlecht	Alter des Betroffenen zum Zeitpunkt des Todes und Geschlecht	m = männlich w = weiblich
Todesursache	Im Obduktionsgutachten letztlich festgestellte Todesursache	KHK = Koronare Herzkrankheit SHT = Schädel-Hirn-Trauma Insulinintox. = Insulinintoxikation SWE = Stoffwechsellage
KF	Körperflüssigkeit in der Zuckerschnelltest durchgeführt wurde, und Glukose, Laktat, Aceton und Insulin gemessen wurde	Bl = Blut Li = Liquor U = Urin Gl = Glaskörperflüssigkeit
Zuckerschnelltest	Siehe Abschnitt 3.3.1.	- = negativ + = positiv ++ = stark positiv +++ = sehr stark positiv
Glukose	Glukosekonzentration in mg/dl	n. m. = nicht messbar
Laktat	Laktatkonzentration in mg/dl	
Aceton	Acetonkonzentration in mg/g	neg = negativ
Insulin	Insulinkonzentration in μ IE/ml	n. m. = nicht messbar
Besonderheiten	Daten aus der Vorgeschichte	Insulinpfl. = Insulinpflichtig KH = Krankenhaus ITS = Intensivstation BZ = Blutzucker NA = Notarzt

Die Tabelle 22 erläutert die in der Tabelle 31 verwendeten Abkürzungen für die pathomorphologischen Organveränderungen der Fälle.

Tabelle 22: Aufschlüsselung der Abkürzungen der Tabelle 31.

Feld in der Ergebnistabelle	Erläuterungen	Aufschlüsselung der Abkürzungen und Zuordnungen
Nr.	Sektionsnummer	
Alter Geschlecht	Alter des Betroffenen zum Zeitpunkt des Todes und Geschlecht	
ZNS	Morphologische Veränderungen am Zentralnervensystem	St. lacunaris = Status lacunaris
Herz	Morphologische Veränderungen am Herz	Endokardunterbl. = Endokardunterblutung KHK = Koronare Herzkrankheit HI = Herzinfarkt
Lunge	Morphologische Veränderungen an der Lunge	
Niere	Morphologische Veränderungen an der Niere	Lipäm. Nephrose = lipämische Nephrose Diabet. Glomerulosklerose = diabetische Glomerulosklerose Diabet. Nephropathie = diabetische Nephropathie Chron. = chronische Granulierung der Nierenoberfl. = Granulierung der Nierenoberfläche
Leber	Morphologische Veränderungen an der Leber	Chron. = chronische
Pankreas	Morphologische Veränderungen am Pankreas	Chron. = chronische
Magen	Morphologische Veränderungen am Magen	
Arteriosklerose		+ = leichte Arteriosklerose ++ = deutliche Arteriosklerose +++ = starke Arteriosklerose
Andere	Andere Organveränderungen	Chron. = chronische NNR = Nebennierenrinde

Die untersuchten Fälle wurden nach der Sektionsnummer geordnet. Nach der Fertigstellung der Bearbeitung wurde die Sektionsnummer aus Gründen des Datenschutzes durch eine laufende Nummer ersetzt.

Das Alter, das Geschlecht, die Todesursache, die pathomorphologischen Organveränderungen, sowie die Laborparameter wurden den Akten entnommen.

Bei den Besonderheiten werden einige Angaben zur Vorgeschichte gemacht. Weiterhin wird darauf eingegangen, ob ein Diabetes mellitus bekannt war, ob der Betroffene zusätzlich an Adipositas oder einer Alkoholabhängigkeit erkrankt war, was bei der Auswertung von pathomorphologischen Organveränderungen berücksichtigt werden sollte.

4.2. Todesfälle nach hyperglykämischer Zuckerstoffwechsellage

Die für die Todesfälle an einem Coma diabeticum ausgearbeiteten Daten sind in der Tabelle 23 aufgeführt und bilden den Ausgangspunkt für die weitergehende Auswertung in den folgenden Abschnitten.

Tabelle 23: Todesfälle durch Hyperglykämie.

Nr	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in μIE/ml	Besonder- heiten
1	36 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++ +			0,10 0,20 0,20		Insulinpfl. Diabetiker Leichte Adi- positas
2	87 w	Diabetisches Koma	Li U	+++ +++			++		Diabetikerin
3	60 m	Diabetisches Koma	Li U	- +++					Alkoholiker
4	34 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++ +++			0,10 0,10		
5	37 w	Diabetisches Koma	Li U	+++ +++			+ +		Alkoholi- kerin Adipositas
6	39 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	++ ++			0,30 0,50 0,40		Alkoholi- kerin

Nr	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in μIE/ml	Besonder- heiten
7	35 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,15 0,20		Bei d. Aufnahme ins KH nach einem Sturz verstorben
8	53 w	Diabetisches Koma	Bl U	+++			0,14 0,25		
9	78 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,26 0,41		Diabetikerin
10	55 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			neg		Diabetikerin
11	25 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,41 0,71		Diabetiker
12	61 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	- -			0,10 0,20		Diabetikerin
13	64 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			neg		
14	26 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,60 0,80		Diabetiker Alkoholiker
15	21 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,26 0,54		Diabetiker
16	42 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++ +++	58,6 269,5		0,61 0,70		Diabetiker
17	83 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			neg		Adipositas
18	79 w	Diabetisches Koma	U	+++			+++		Alkoholi- kerin

Nr	Alter Geschlecht	Todesurache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in μ IE/ml	Besonder- heiten
19	41 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			neg		Alkoholiker
20	26 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	++ ++			0,26 0,50		Alkoholiker
21	26 m	Diabetisches Koma	U	++			0,08		Insulinpfl. Diabetiker Alkoholiker
22	59 m	Ösophagus- varizen- blutung und SWE	Li U Gl	+ +++ -			0,53		
23	80 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			neg		
24	82 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ ++			0,15 0,16 0,17		Insulinpfl. Diabetikerin Mit der Feuerwehr ins KH, auf der ITS verstorben
25	39 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	-			0,04 0,07		Insulinpfl. Diabetikerin Alkoholi- kerin
26	41 w	SWE	Bl Li	-			0,25		Alkoholi- kerin
27	53 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	++ ++			0,14 0,21		Diabetiker
28	28 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ ++			0,33 0,52		Diabetiker

Nr	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in μ IE/ml	Besonder- heiten
29	42 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++ +++			0,06 0,19	240	Insulinpfl. Diabetiker Ehefrau hat Insulin gespritzt und NA gerufen, erfolglose Reanimation Adipositas
30	54 w	Diabetisches Koma	Bl U				0,13 0,19		Alkoholi- kerin
31	49 m	SWE	Bl U				0,25 0,26		Alkoholiker
32	54 m	Diabetisches Koma	Bl U	++			0,50 0,90		Diabetiker Alkoholiker
33	62 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ ++			0,14 0,23		Diabetiker Adipositas
34	32 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++ +++			0,29 0,40	18	Insulinpfl. Diabetiker Aufnahme ins KH, dort verstorben
35	27 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,33 0,43	82	Diabetiker
36	31 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++ +++			0,34 0,48		Diabetiker Alkoholiker
37	55 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,40 0,70		Diabetiker
38	37 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,40 0,60		Insulinpfl. Diabetiker

Nr	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in μIE/ml	Besonder- heiten
39	35 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,40 0,60		Diabetiker
40	45 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+ -			0,10		Diabetikerin Adipositas
41	28 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++ +++			0,60 0,80		Diabetiker Alkoholiker
42	41 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++ +++			0,10 0,10		Diabetiker Alkoholiker
43	48 m	Unter- kühlung im Coma diabeticum	Bl Li U	+++ +++			neg		Insulinpfl. Diabetiker Alkoholiker
44	61 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,20 0,25		Diabetikerin Alkoholi- kerin
45	57 m	SWE	Bl Li U	+++ +++			0,10		Alkoholiker Adipositas
46	83 w	Hyper- glykämie u. Herzinfarkt	Bl Li U	+++ +++			neg		Diabetikerin Adipositas
47	41 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl		628,0 2857,0 1130,0	473,0 214,0 448,0	0,44 0,62	< 5	Diabetiker Alkoholiker
48	53 m	Diabetisches Koma	Bl Li U		721,0 5130,0	389,0 58,0	0,3 0,3		Im KH ver- storben, BZ war im Blut n.m. Adipositas

Nr	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in μ IE/ml	Besonder- heiten
49	39 m	Diabetisches Koma u. Magen Darm- Blutung	Bl Li U	+++ +++	458,1	467,0	neg		Alkoholiker
50	42 m	Ketoazidose bei Diabetes mellitus	Li U	- -			++		Insulinpfl. Diabetiker Alkoholiker
51	59 w	Diabetisches Koma	Bl Li U		83,6 26,0	378,1 284,8	0,40 0,40 0,20	4,8	Diabetikerin Adipositas
52	20 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++	322,8 487,7	300,2 391,3	0,40 0,40	2,3	Insulinpfl. Diabetikerin Alkoholike- rin
53	76 m	Ertrinken in der Badewanne bei Coma diabeticum	Bl Li		38,2	332,8	neg		Diabetiker Gliben- klamid im therapeut. Bereich
54	63 m	Diabetisches Koma	Li U	++ +	n. m	388,0	++ ++		Alkoholiker
55	77 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++			0,10 0,10		Diabetikerin
56	75 w	KHK u. Diabetisches Koma	Bl Li U	- -	12,3	402,0	neg	5,5	Diabetikerin
57	40 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	++ ++	187,0	332,7	0,40 0,40	n. m.	Insulinpfl. Diabetiker
58	35 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++	361,4 182,8	533,8 302,2	0,10 0,20		Diabetiker Alkoholiker

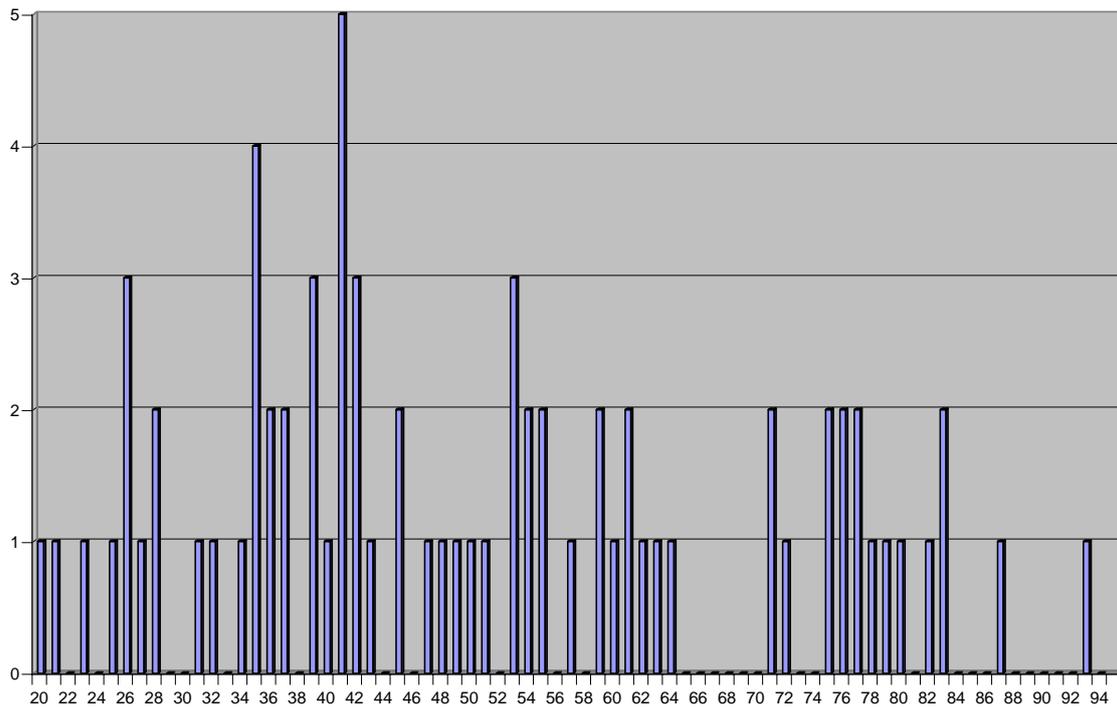
Nr	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in μIE/ml	Besonder- heiten
59	51 m	Diabetisches Koma	Bl Li U	+++ +++	474,0 270,0 4825,0	253,0 280,0 95,6	0,40 0,50 0,04	n. m.	Diabetiker
60	93 w	Herzinfarkt und Diabetisches Koma	Bl Li Gl		35,8 206,0	277,0 349,0	neg		Im KH ver- storben, BZ dort 500,0 mg/dl
61	77 w	Diabetisches Koma und Benzodiaze- pinvergift.	Bl Li Gl	+	57,0 118,0	404,0 342,0	neg		Insulinpfl. Diabetikerin im KH verstorben
62	71 w	KHK u. Diabetisches Koma	Bl Li Gl	-	13,2 10,4	217,0 377,0	neg	n. m.	Insulinpfl. Diabetikerin
63	47 w	SHT bei Coma diabeticum	Bl Li U	++ ++			neg		Diabetikerin
64	76 w	Diabetisches Koma und Unter- kühlung	Bl Li Gl		43,8 45,8	515,6 516,8	neg		Diabetikerin auf ITS ver- storben, BZ dort hoch
65	72 w	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	++ ++	0,8 4,9	455,0 187,1	neg		
66	43 w	Diabetisches Koma	Bl Li U	+ +	101,4	497,0	neg		Diabetikerin Starke Adipositas
67	41 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	++ ++	329,0	254,0	neg	9,1	Diabetiker Alkoholiker
68	35 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++	1,1	< 3	0,33		Diabetiker

Nr	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in μIE/ml	Besonder- heiten
69	23 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl		868,0 642,0	119,0 287,0	0,40 0,70	4,8	Insulinpfl. Diabetiker
70	45 m	Herzinfarkt u. Coma diabeticum	Bl		510,0	105,0	neg	11,2	Diabetiker Alkoholiker Adipositas
71	50 m	Herzinfarkt u. Coma diabeticum	Bl Li U	++ ++	69,0	363,6	neg	4,1	Diabetiker
72	36 m	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++	1070,0 540,0	62,4 311,4	0,60 1,00		Starke Adipositas Alkoholiker
73	75 w	Diabetisches Koma	Bl Li U Gl	+++ +++	172,0 208,0	105,8 219,6	neg	< 3	Diabetikerin
74	71 w	Diabetisches Koma	Bl Li Gl	++	279,0 77,0	305,4 368,0	neg		Adipositas

Es wurden insgesamt 74 Fälle mit der Todesursache Coma diabeticum bearbeitet. Darunter befanden sich 43 männliche und 31 weibliche Betroffene. Diabetes mellitus war bei 51 Betroffenen bekannt.

Bei der Erfassung des Alters lag die Verteilung zwischen dem 20. und 93. Lebensjahr. Die Abbildung 6 verdeutlicht diese Verteilung. Der Durchschnittsalter beträgt 50,77 Jahre.

Anzahl der Fälle



Alter in Jahren

Abb. 6: Altersverteilung der 74 ausgearbeiteten Coma diabeticum-Fälle.

Bei der Auswertung der Todesfälle am Coma diabeticum fällt es auf, dass bei 37 % der Betroffenen eine Alkoholabhängigkeit bekannt war. Dabei lag bei 20 % davon gleichzeitig ein Diabetes mellitus vor, bei 17 % der Betroffenen war ein Diabetes mellitus nicht bekannt.

Neben der alkoholinduzierten Hypoglykämie, die im Abschnitt 2.2.1 der vorliegenden Arbeit beschrieben wurde, kann es bei einer chronischen Alkoholabhängigkeit zu einer Ketoazidose oder einer Laktatazidose kommen [71]. Brinkmann et al. beschrieben schwere Azidosen, mit Übelkeit und Erbrechen, abdominalen Schmerzen, Tachykardien und pathologischer Respiration, bei chronischen Alkoholikern. Die alkoholische Ketoazidose führt wie die diabetische Ketoazidose zu hohen freien Acetonwerten.

4.2.1. Typische Einzelfälle

Fall 1, 36 m. Der Betroffene wurde in seiner Wohnung auf der Toilette sitzend aufgefunden. Am Vortag habe er sich schlecht gefühlt, habe nichts gegessen und sei von der Arbeit nach Hause geschickt worden. Ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus sei bei ihm seit Jahren bekannt gewesen. Bei der Obduktion wurden folgende Organveränderungen festgestellt: Hirn- und Lungenödem, Arteriosklerose, lipämische Nephrose, Steatosis hepatis, hochgradige

Pankreasfibrose mit deutlicher Verkleinerung und Verfestigung des Organs. Der Zuckerschnelltest ergab im Liquor und Urin einen stark positiven Wert, im Corpus vitreum einen leicht positiven Wert. Der Acetonwert im Blut betrug 0,1 mg/g, im Urin 0,2 mg/g und im Liquor 0,2 mg/g. Als Todesursache wurde eine diabetische Stoffwechsellage festgestellt.

Fall 34, 32 m. Der Betroffene habe sich am Tag vor seinem Tod gesundheitlich nicht gut gefühlt, sei aber nicht zum Arzt gegangen. Diabetes mellitus sei bei ihm bekannt gewesen. Er wurde in seiner Wohnung komatös vorgefunden und ins Krankenhaus gebracht, dort sei er verstorben. Bei der Obduktion wurden folgende Organveränderungen festgestellt: Hirn- und Lungenödem, Magenschleimhautblutungen, Unterblutungen der Herzinnen- und Außenhaut, lipämische Nephrose und eine Fettleber. Der Zuckerschnelltest im Liquor, Blut und Urin ergab einen stark positiven Wert. Der Acetonwert im Blut betrug 0,29 mg/g und im Urin 0,40 mg/g. Die Insulinkonzentration im Blut betrug 18 μ IU/ml. Als Todesursache wurde eine diabetische Stoffwechsellage angegeben.

Fall 37, 55 m. Der Betroffene sei am Vortag von einem Mitbewohner im Bad seiner Wohnung vorgefunden worden. Dieser habe ihn ins Zimmer gebracht und zugedeckt. Einen Notarzt habe der Betroffene abgelehnt. Am nächsten Morgen habe der Mitbewohner doch den Notarzt gerufen, dieser habe jedoch nur noch den Tod feststellen können. Diabetes mellitus sei bei dem Betroffenen bekannt gewesen. Bei der Obduktion wurden folgende Organveränderungen festgestellt: Hirnödem, hochgradiger, narbiger Schwund des Pancreasgewebes, Gelbfärbung des knöchernen Schädels, Fettleber, Arteriosklerose, zahlreiche alte Narbeneinziehungen an der Nierenoberfläche mit mäßigen Schwund des Nierenrindengewebes, Schleimhautdefekte der Magenwand (Wischniewski-Flecke). Der Zuckerschnelltest ergab im Liquor einen positiven und im Urin einen stark positiven Wert. Der Acetongehalt im Blut betrug 0,4 mg/g und im Urin 0,7 mg/g. Als Todesursache wurde ein Coma diabeticum ermittelt.

Fall 38, 37 m. Der Betroffene wurde am 07.01.1996 in seiner Wohnung auf dem Schlafsofa liegend tot aufgefunden. Daneben standen zwei Eimer voll mit bräunlicher Flüssigkeit (Erbrochenes). Der Betroffene sei ein Diabetiker gewesen und habe ein Buch über das Spritzen geführt. Die letzte Injektion habe am 05.01.96 stattgefunden. Am selben Tag habe der Betroffene seine Tochter zum Zug gebracht. Sie sollte in einem Kinderheim psychologisch betreut werden, nachdem ihr Stiefvater sie misshandelt hätte.

Bei der Obduktion wurden folgende Organveränderungen festgestellt: massives Hirnödem, Lungenödem, Arteriosklerose, Pankreasfibrose, Endokardblutungen. Der Zuckerschnelltest im Liquor und Urin war stark positiv. Der Acetongehalt im Blut betrug 0,4 mg/g und im Urin 0,6 mg/g. Als Todesursache ergab sich ein Coma diabeticum.

Fall 47, 41 m. Bei dem Betroffenen seien ein Diabetes mellitus und ein Alkoholabusus bekannt gewesen. Nach Angaben der Nichte, habe er kein Insulin mehr gehabt. Die Hausärztin habe am Telefon gesagt, dass sie kein Insulin ohne den Krankenschein vom Sozialamt verschreiben könne. Am Tag vor dem Tod habe der Betroffene am Erbrechen gelitten. Am nächsten Tag habe ihn die Nichte tot vorgefunden. Bei der Obduktion wurden folgende Organveränderungen festgestellt: Hirnödem, Gelbfärbung der Schädeldachinnenseite, Leberverfettung, hochgradige Pankreasfibrose, lipämische Nephrose, Hodenatrophie, Arteriosklerose. Glukosewert im Urin betrug 2857 mg/dl, im Liquor 628 mg/dl und in der Glaskörperflüssigkeit 1130 mg/dl. Acetonwert im Blut betrug 0,44 mg/g und im Urin 0,62 mg/g. Laktatwert im Urin betrug 214 mg/dl, im Liquor 473 mg/dl und in der Glaskörperflüssigkeit 448 mg/dl. Im Blut wurde eine Insulinkonzentration von $< 5\mu\text{IU/ml}$ gemessen. Als Todesursache wurde ein Coma diabeticum festgestellt.

Fall 53, 76 m. Der Betroffene wurde mit Trainingsanzug bekleidet in der Badewanne, mit dem Kopf im Wasser, aufgefunden. Vorher habe er Suizidabsichten geäußert. Ein Abschiedsbrief und ein Testament lagen vor. Bei der Obduktion wurden folgende Organveränderungen festgestellt: Hirnrindenversmälnerung, Status lacunaris, knotiger Umbau der Nebennierenrinde, Arteriosklerose, deutliche Granulierung der Nierenrinde, chronische Entzündung der Speiseröhre und des Magens, Schwund und Bindegewebsvermehrung des Pankreas. Der Glukosewert im Liquor betrug 38,2 mg /dl. Der Laktatwert im Liquor betrug 332,8 mg/dl. Der Glibenclamidspiegel lag im therapeutischen Bereich. Der Acetonwert befand sich ebenfalls im Normbereich. Diabetes mellitus sei bei dem Betroffenen bekannt gewesen. Als Todesursache war Ertrinken in der Badewanne bei einem hyperglykämischen Koma angegeben.

Fall 65, 72 w. Die Betroffene sei auf dem Boden liegend von ihrem Ehemann aufgefunden worden. Zu diesem Zeitpunkt sei sie noch ansprechbar gewesen und habe geäußert „Ach lass mich liegen“. Eine Stunde später habe sie immer noch da gelegen, sei aber nicht mehr ansprechbar gewesen. Der hinzu gerufene Notarzt habe den Tod festgestellt. Bei der Obduktion wurden folgende Organveränderungen festgestellt: Hirnödem, abszedierende Pyelonephritis,

Pankreasfibrose, Arteriosklerose. Der Zuckerschnelltest im Liquor und Urin war positiv. Der Glukosewert im Liquor betrug 0,8 mg/dl und in der Glaskörperflüssigkeit 4,9 mg/dl. Der Laktatwert betrug im Liquor 455 mg/dl und in der Glaskörperflüssigkeit 187,1 mg/dl. Aceton lag im Normbereich. Als Todesursache wurde ein Coma diabeticum festgestellt.

4.2.2. Glukose- und Laktatwerte im Liquor und in der Glaskörperflüssigkeit

Erst seit dem Jahr 1998 wurden bei den Todesfällen mit dem Verdacht auf eine Störung des Zuckerstoffwechsels am Institut für Rechtsmedizin der Charite Glukose und Laktat quantitativ bestimmt. Diese Parameter wurden von den 74 Fällen (Tabelle 23), bei 21 Betroffenen im Liquor, bei 14 in der Glaskörperflüssigkeit und bei 11 Betroffenen sowohl im Liquor als auch in der Glaskörperflüssigkeit gemessen. Diese Werte sind in der Tabelle 24 mit den sich daraus ergebenden Summenwerten nach Traub zusammengestellt. Zusätzlich werden die Acetonkonzentrationen mit aufgeführt.

Tabelle 24: Glukose- und Laktatwerte in Liquor und Glaskörperflüssigkeit, Summenwerte nach Traub und die Acetonkonzentrationen in ausgewählten Fällen von Hyperglykämie.

Nr	KF	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl	Aceton in mg/dl		Nr	KF	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl	Aceton in mg/dl
47	Bl				0,44		61	Bl				neg
	Li	628	473	1101				Li	57	404	461	
	Gl	1130	448	1578				Gl	118	342	460	
	U				0,62							
48	Bl				0,3		62	Bl				neg
	Li	721	389	1110				Li	13,2	217	230,2	
	U				0,3			Gl	10,4	377	387,4	
49	Bl				neg		64	Bl				neg
	Li	458,1	467	925,1				Li	43,8	515,6	559,4	
								Gl	45,8	516,8	562,6	
51	Bl	83,6	378,1	461,7	0,4		65	Bl				neg
	Li	26	284,8	310,8	0,4			Li	0,8	455	455,8	
	U				0,2			Gl	4,9	187,1	192	
52	Bl				0,4		66	Bl				neg
	Li	487,7	391,3	879				Li	101,4	497,0	598,4	
	U				0,4							

Nr	KF	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl	Aceton in mg/dl		Nr	KF	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl	Aceton in mg/dl
53	Bl Li	38,2	332,8	371	neg		67	Bl Gl	329	254	583	neg
54	Bl Li U	0	388	388	++ ++		68	Bl Gl	1,1	< 3	< 4,1	0,33
56	Bl Li	12,3	402	414,3	neg		69	Bl Li Gl U	868 624	119 287	987 911	0,4 0,7
57	Bl G U	187	332,7	519,7	0,4 0,4		71	Bl Li	69	363,6	432,6	neg
58	Bl Li Gl U	361,4 182,8	533,8 302,2	895,2 485	0,1 0,2		72	Bl Li Gl U	1070 540	62,4 311,4	1132,4 851,4	0,6 1,0
59	Bl Li U	270	280	550	0,4 0,5 0,04		73	Bl Li Gl	172 208	105,8 219,6	277,8 427,6	neg
60	Bl Li Gl	35,8 206	277 349	312,8 555	neg		74	Bl Li Gl	279 77	305,4 368	584,4 445	neg

Die Tabelle 25 gibt die jeweiligen Bereiche und Mittelwerte an.

Tabelle 25: Mittelwerte und Variationsbreiten (in Klammern) der postmortal-biochemischen Messwerte, Glukose, Laktat und Summenwert nach Traub, in den Körperflüssigkeiten Liquor und Glaskörperflüssigkeit.

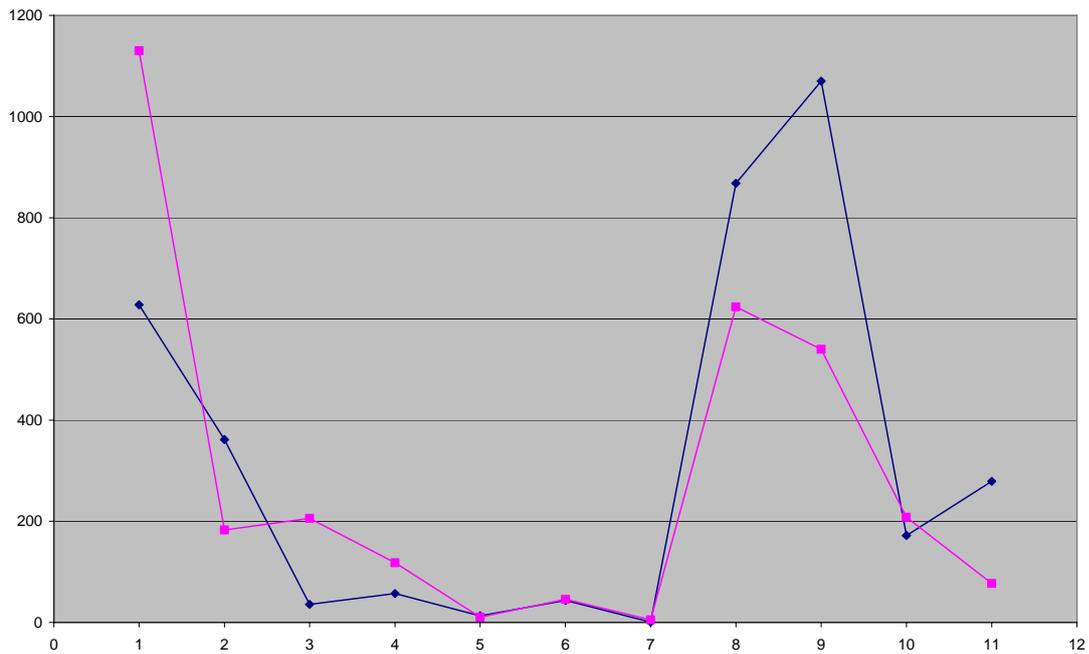
Körperflüssigkeit	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl
Liquor n = 21	272 (0 – 1070)	345,9 (62,6 – 533,8)	617,9 (230,2 – 1110)
Glaskörperflüssigkeit n = 14	261,7 (1,1 – 1130)	307 (< 3 – 516,8)	568,7 (< 4,1 – 1578)

Liquor und Glaskörperflüssigkeit sind für die postmortale Diagnostik von Störungen des Zuckerstoffwechsels besonders geeignet, da sie durch schwer durchdringbare Membranen vor einem Austausch mit Blutgefäßen und umgebenden Geweben geschützt sind, keine eigene starke metabolische Aktivität besitzen und ihre Produktion mit dem Todeseintritt sistiert. Im Unterschied zum Blut, in dem metabolische Prozesse auch postmortal noch erheblich weiterlaufen, und das sich stark mit den Geweben austauscht, wird hier also zu hohem Grade der Zustand zum Zeitpunkt des Todeseintritts konserviert. Demnach wäre zu erwarten, dass beide Untersuchungsmaterialien ähnliche Glukose- und Laktatwerte liefern.

Die Abbildungen 7, 8 und 9 zeigen den Vergleich der Glukose- und der Laktatwerte, sowie der Summenwerte nach Traub in den Körperflüssigkeiten Liquor und Glaskörperflüssigkeit.

Man erkennt, dass die Werte bis auf wenige Ausnahmen im Wesentlichen parallel laufen. Dieses ist insbesondere beim Summenwert der Fall. Unterschiede zwischen den Konzentrationen in beiden Flüssigkeiten können vor allem durch die verschiedene ("turn-over" time) Durchlaufzeit der beiden Flüssigkeiten erklärt werden, die zu einer unterschiedlichen Verzögerung gegenüber den Blutwerten führt. Weiterhin ist denkbar, dass die Umwandlung von Glukose in Laktat in beiden Flüssigkeitsräumen unterschiedlich abläuft. Aus den Abbildungen 7 bis 9 ist aber ersichtlich, dass es hierfür keine eindeutigen Regeln gibt, sowohl die Glukose- oder Laktatwerte als auch die Summenwerte können einmal im Liquor oder zum anderen auch in der Glaskörperflüssigkeit höher sein.

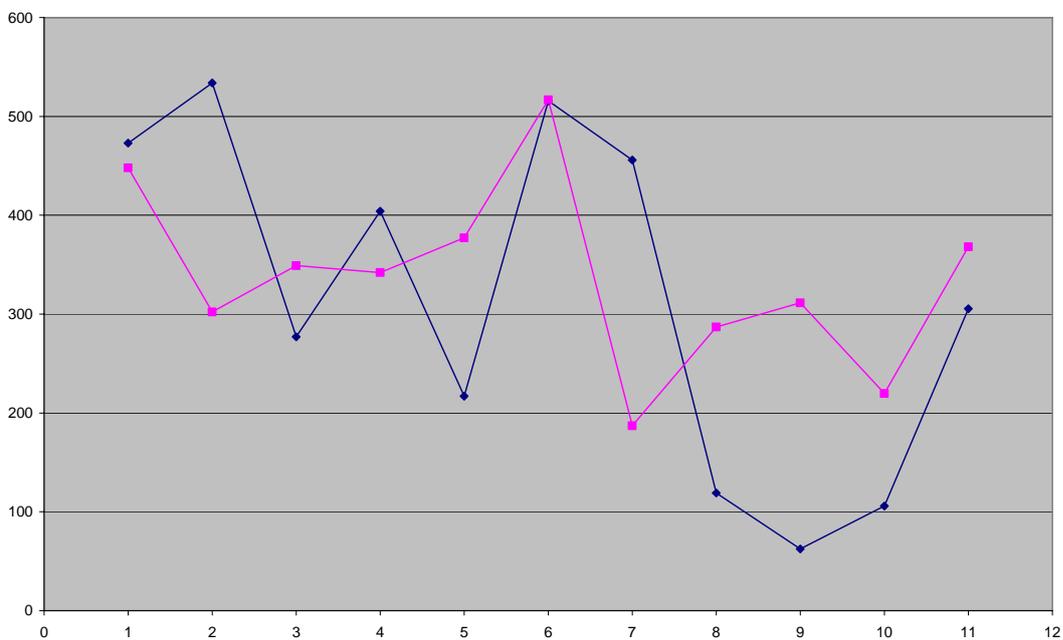
Glukose in mg/dl



Fälle

Abb. 7: Glukose im Liquor (rot) und Glaskörperflüssigkeit (blau) im Vergleich.

Laktat in mg/dl



Fälle

Abb. 8: Laktat im Liquor (blau) und Glaskörperflüssigkeit (rot) im Vergleich.

Summenwert nach Traub in mg/dl

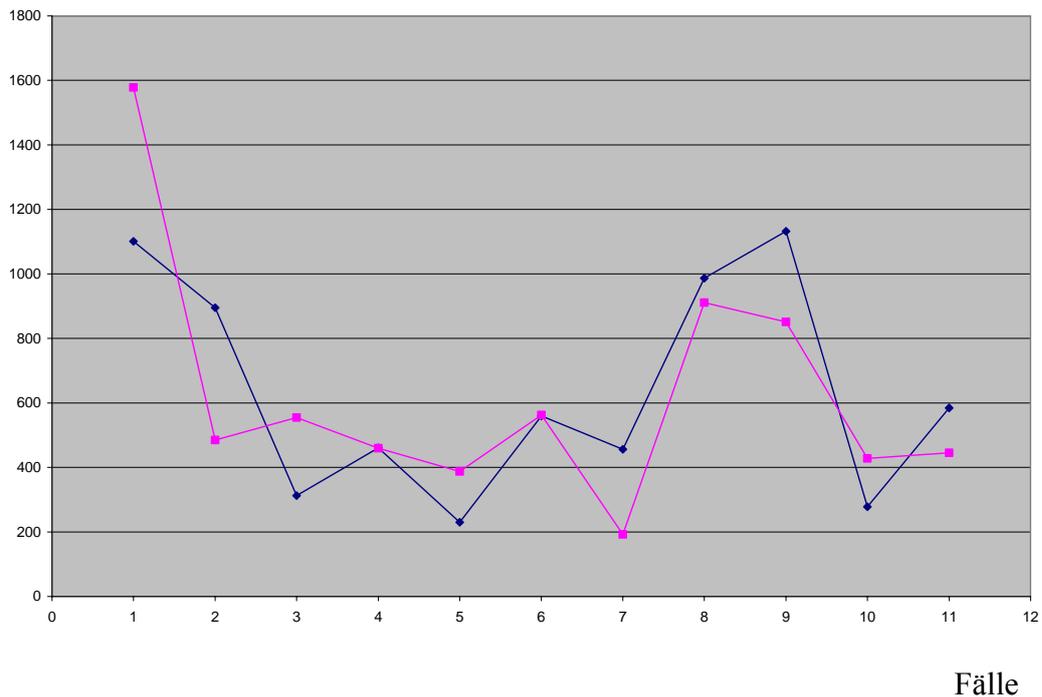


Abb. 9: Summenwert nach Traub im Liquor (blau) und Glaskörperflüssigkeit (rot).

Wie im Abschnitt 2.5.2. beschrieben erfasst der Summenwert nach Traub 89 % der Comata diabeticum wenn der untere Grenzwert mit 362 mg/dl definiert wird. Von Kernbach et al. wurde eine Anhebung des Grenzwertes auf 415 mg/dl empfohlen. Unter der Berücksichtigung dieses Grenzwertes kann man bei 14 Fällen, die in der Tabelle 24 aufgeführt wurden, mit einer großen Sicherheit ein diabetisches Koma diagnostizieren. Davon wird bei 8 Fällen die Diagnose durch einen hohen Aceton-Wert gestützt.

In weiteren Fällen, die in der Tabelle 24 dargestellt sind ist die Diagnose unsicher oder fraglich. Diese Fälle werden nachfolgend einzeln besprochen.

Im Fall 51 liegt der Summenwert nach Traub im Liquor bei 310,8 mg/dl, und damit deutlich unter dem Grenzwert. Der Summenwert im Blut liegt bei 461,7 mg/dl, und überschreitet somit den Grenzwert. Im Blut, Liquor und Urin wurden hohe Aceton-Werte gemessen, die für ein Coma diabeticum sprechen. Somit kann man in dem Fall 51 von einem diabetischen Koma ausgehen.

Im Fall 53 liegt der Summenwert nach Traub im Liquor bei 371 mg/dl. Dieser Wert überschreitet den von Traub postulierten Wert von 362 mg/dl, liegt jedoch unter dem von Kernbach et al. empfohlenen Grenzwert. Der Aceton-Wert ist negativ. Die festgestellte Todesursache ist Ertrinken in der Badewanne bei einem Coma diabeticum. Bei den vorliegenden Messwerten ist die Diagnose eines Comas diabeticum unsicher. Es könnte sich in diesem Fall um eine präfinale Hyperglykämie oder einen schlecht eingestellten Diabetes mellitus ohne Koma handeln.

Im Fall 54 ist die Diagnose eines Comas diabeticum fraglich. Der Summenwert nach Traub liegt bei 388 mg/dl, wobei dieser sich nur aus dem Laktat-Wert ergibt, Glukose im Liquor ist nicht messbar gewesen. Blut- und Urinaceton ist positiv, genaue Werte sind nicht angegeben. Aus der Vorgeschichte ist bekannt, dass der Betroffene alkoholabhängig war. Diese Angabe wird durch die Obduktionsbefunde gestützt. Bei der Sektion wurden eine Leberzirrhose, Pankreasfibrose und eine Hodenatrophie festgestellt. Differentialdiagnostisch könnte es sich in diesem Fall um eine Laktatazidose oder Ketoazidose bei chronischer Alkoholabhängigkeit handeln. Außer der Alkoholabhängigkeit kommen die Laktatazidosen bei einer Biguanid-Therapie, bei einer Meningitis, bei extremer Muskelarbeit und zahlreichen anderen chronischen Leiden [62].

Im Fall 56 wurde ein grenzwertiger Summenwert mit 414,3 mg/dl ermittelt, Aceton war negativ. Als Todesursache wurden eine koronare Herzkrankheit und ein Coma diabeticum angegeben. In diesem Fall ist es nicht klar ob die Veränderungen am Herzen natürliche Komplikation eines Komas waren, oder umgekehrt diese Komplikationen den Diabetes mellitus zur Entgleisung brachten.

Ähnlich wie der Fall 56 sind die Fälle 60 und 62.

In einigen Fällen, wie z. B. in den Fällen 60, 65 und 73, liegt der Summenwert in einer Körperflüssigkeit über dem Grenzwert und in der anderen Körperflüssigkeit unter dem Summenwert. Der Aceton-Wert war in diesen Fällen negativ. Hier liegt zumindest ein starker Verdacht auf ein hyperglykämisches Koma vor, der durch zusätzliche Befunde zu stützen ist.

Im Fall 68 ist die Diagnose eines Coma diabeticum fraglich. Der Zuckerschnelltest war im Liquor und Urin stark positiv. Glukose und Laktat wurden in der Glaskörperflüssigkeit gemessen, wobei die Werte sehr niedrig waren. Der Aceton-Wert im Blut betrug 0,33 mg/g. Anamnestisch war ein Diabetes mellitus bekannt. Die Obduktion ergab keinen Hinweis auf den Diabetes. Zum

Zeitpunkt der Obduktion war die Leiche aber stark verwehst, wodurch die Diagnose zusätzlich erschwert war. In diesem Fall ist die festgestellt Todesursache fraglich.

4.3. Todesfälle mit nicht bestätigtem Verdacht auf ein Coma diabeticum

In der Tabelle 26 sind 19 Todesfälle mit dem Verdacht eines Coma diabeticum, der nach der laborchemischen Testung sich nicht bestätigte, dargestellt. Für die Promotionsarbeit wurden nur die Fälle zwischen den Jahren 1998 und 2003 ausgewählt. Die Fälle vor dem Jahr 1998 wurden nicht berücksichtigt, da die Werte für Glukose und Laktat nicht gemessen wurden. Zur Feststellung der Todesursache wurden unter anderem Glukose, Laktat und Aceton in verschiedenen Körperflüssigkeiten bestimmt. In einigen Fällen wurde Insulin im Blut gemessen. Bei 13 Betroffenen war ein Diabetes mellitus bekannt.

Tabelle 26: Tabellarische Darstellung der Todesfälle mit dem Verdacht auf ein Coma diabeticum

Nr.	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in µIE/ml	Besonderheiten
75	36 m	Alkohol- intoxikation	Bl Li Gl U	34 21 18 79	256 225 198 54	290 246 216 133	0,03 0,02	10,6	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
76	39 m	Nicht fassbar	Bl Li U	57,3 35 28	279,8 224,1 96,2	337,1 259,1 124,2	negativ	4,7	
77	69 m	Stenosierende Koronararterien- sklerose	Bl U	78,4 43,5	423,7 227,7	502,1 271,2	negativ	n.m.	Diabetes mellitus
78	63 m	Lungenentzündung und Herzreinfarkt	Bl Li Gl	 2,6 51,0	 97,8 3,0	 100,4 54,0	negativ		Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Herzinfarkte
79	77 w	Am ehesten Herzversagen bei Hochdruckherz	Bl Li Gl	 8,0 2,8	 248,7 212,7	 256,7 215,5	negativ		Diabetes mellitus
80	82 w	Stenosierende Koronararterien- sklerose	Bl Li Gl	 9,3 8,2	 193 193	 202,3 201,2	negativ	65,7	Diabetes mellitus

Nr.	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in µIE/ml	Besonderheiten
81	75 w	Stenosierende Koronararterien- sklerose	Bl Li Gl	0 6,9	96,8 291	96,8 297,9	negativ		Diabetes mellitus
82	31 m	Heroin-Diazepam- Kokain- Intoxikation	Bl Li Gl	9,9 7,3	168 134	177,9 141,3	negativ		Alkoholiker
83	65 w	Alkoholentzugs- syndrom	Bl Li Gl	1,0 2,3	12,1 115,4	13,1 117,7	negativ		Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Alkoholikerin
84	55 m	Stenosierende Koronararterien- sklerose, dekompensierte Leberzirrhose	Bl Li	0,1	232,5	232,6	negativ	n.m.	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Alkoholiker
85	88 w	Herzinfarkt	Bl Li Gl	12,9 2,9	298 193	310,9 195,9	negativ	n.m.	
86	76 w	Stenosierende Koronararterien- sklerose	Bl Li Gl	7 3	246 270	253 273	negativ	6,6	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
87	61 m	Nicht fassbar	Bl Li	0	126	126	negativ		Diabetes mellitus Alkoholiker
88	62 m	Stenosierende Koronararterien- sklerose, Schwielenherz	Bl Li	0	300	300	negativ	5,2	
89	82 w	Herzinfarkt, frische Koronarthrombose	Bl Li Gl	2 1	264,5 305	266,5 306	negativ		Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
90	25 m	Am ehesten plötzlicher Herztod bei Kardiomyopathie	Bl Li Gl	6 1	282 253	288 254	negativ	2,2	Epilepsie
91	93 w	Bronchopneumonie	Bl Li Gl	2 83	115 100	117 183	negativ	3,0	Diabetes mellitus

Nr.	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl	Aceton in mg/g	Insulin in µIE/ml	Besonderheiten
92	63 w	Stenosierende Koronararterien- sklerose	Bl Li Gl	2,0 0	326 301	328 301	negativ		
93	48 m	Herzinfarkt	Bl Li Gl	1 8	313 320	314 328	negativ	3,9	Nach einem Herzinfarkt aus dem Kranken- haus entlassen Diabetes mellitus

Es wurden folgende Todesursachen nach dem Abschluss der Untersuchungen gestellt: Herztod, Pneumonie, Intoxikation, Alkoholentzugssyndrom. In zwei Fällen war die Todesursache nicht fassbar. In die Gruppe Herztod wurden Herzerkrankungen wie stenosierende Koronararteriosklerose, Kardiomyopathie, Herzinfarkt und Hochdruckherz aufgenommen.

Bei den Intoxikationen handelt es sich in einem Fall um eine Alkoholintoxikation und in dem anderen Fall um eine Heroin-Diazepam-Kokain-Intoxikation. Bei einem Betroffenen waren eine Pneumonie und Herzreinfarkt gleichzeitig als todesursächlich angesehen. In einem Fall wurde eine dekompensierte Leberzirrhose neben einer stenosierenden Koronararteriosklerose gleichzeitig als Todesursache festgestellt. Die Todesursachen dieser Fälle und deren Anzahl sind in der Tabelle 27 verdeutlicht.

Bei den Betroffenen mit dem Verdacht auf ein Coma diabeticum, die in der Tabelle 26 dargestellt sind, wurde bei 18 Fällen von 19 Glukose und Laktat im Liquor, und bei 15 Fällen von 19 in der Glaskörperflüssigkeit, bei 3 Fällen im Blut und Urin, bestimmt. In der Tabelle 28 sind die Konzentrationsbereiche und zusätzlich die Mittelwerte aufgeführt.

Tabelle 27: Festgestellte Todesursachen der Fälle bei denen primär ein Verdacht auf ein Coma diabeticum bestand.

Todesursache	Anzahl der Fälle n
Herztod:	13
<i>Herzinfarkt</i>	4
<i>Stenosierende Koronararteriosklerose</i>	7
<i>Plötzlicher Herztod bei Kardiomyopathie</i>	1
<i>Herzversagen bei Hochdruckherz</i>	1
Intoxikation:	2
<i>Alkoholintoxikation</i>	1
<i>Heroin-Diazepam-Kokain-Intoxikation</i>	1
Alkoholentzugssyndrom	1
Pneumonie	2
Dekompensierte Leberzirrhose	1
Nicht fassbar	2

Tabelle 28: Mittelwerte und Variationsbreiten (in Klammern) der postmortal-biochemischen Messwerte, Glukose, Laktat und Summenwert nach Traub, in den Körperflüssigkeiten Liquor und Glaskörperflüssigkeit.

Körperflüssigkeit	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Summenwert nach Traub in mg/dl
Liquor n = 18	6,7 (0 - 35)	209,4 (21,1 - 326)	216 (31,1 - 328)
Glaskörperflüssigkeit n = 14	14 (0 - 83)	206,4 (3 - 320)	220,3 (54 - 328)

Betrachtet man die Summenwerte nach Traub in den vorliegenden Fällen, so beträgt der höchste Wert im Liquor und in der Glaskörperflüssigkeit 328 mg/dl, und übersteigt somit nicht den von Traub postulieren und den von Kernbach et al. angehobenen Wert. Somit ist die Diagnose eines Comas diabeticum unwahrscheinlich. Die negativen Aceton-Werte sprechen ebenfalls dagegen. Vergleicht man diese Daten mit denen für die bestätigten Coma diabeticum-Fälle (Tabelle 23, 24), so fällt neben den deutlich niedrigen Summenwerten nach Traub vor allem auf, dass die Glukosekonzentrationen sehr niedrig sind und dass das Laktat einseitig erhöht ist. Anstelle von

überschüssiger diabetesbedingter Glukose kann hier daher eher von einer Laktatazidose ausgegangen werden, die sich als Folge der in der Tabelle 27 angegeben und todesursächlichen Erkrankungen herausgebildet hat. Neben dem Summenwert scheint dennoch auch das Verhältnis der beiden Konzentrationen zueinander diagnostischen Wert zu besitzen.

4.4. Todesfälle nach hypoglykämischer Zuckerstoffwechsellage

In der Tabelle 29 wurden 10 Fälle mit einer hypoglykämischen Stoffwechsellage dargestellt. Auch hier gilt die vorab in der Tabelle 21 gegebene Aufschlüsselung der verwendeten Abkürzungen.

Tabelle 29: Fälle mit einer hypoglykämischen Stoffwechsellage.

Nr.	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zucker- schnell- test	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton in mg/dl	Insulin in μ IE/ml	Besonder- heiten
94	59 m	Insulinintox.	Bl Li U	- -			neg	< 5,0	Kein Diabetiker, Ehefrau war Diabetikerin. Suizid mit Abschiedsbrief Adipositas
95	33 m	Asthmaanfall begünstigt durch Hypoglykämie	Bl Li U	- -			neg	128,0	Kein Diabetiker Krankenpfleger Adipositas
96	53 m	Insulinüberdosis	Bl				neg	210,0	Diabetiker Glukosespritze durch die Ehefrau, erfolglose Reanimation durch NA
97	21 w	Insulinintox.	Bl				neg	57,0	Keine Diabetikerin Suizid

Nr.	Alter Geschlecht	Todesursache	KF	Zuckerschnelltest	Glukose in mg/dl	Laktat in mg/dl	Aceton In mg/dl	Insulin in μ IE/ml	Besonderheiten
98	35 m	Insulin-Alkohol-Intox.	Bl				neg	229,0	Diabetiker Suizid
99	39 m	Insulinintox.	Bl				neg	12,0	Kein Diabetiker Suizid
100	50 m	Bronchopneumonie nach 4 Wo überlebter Insulinintox.	Bl Li	++			neg		Suizidversuch mit Insulin, Abschiedsbrief
101	57 m	Insulinüberdosis	Bl Li U Gl		7,0 0,0 18,9 4,3	19,2 31,0 282,0 168,0	0,1	< 5,0 Extrakt d. Injektionsbereiches 13990,0	Kein Diabetiker, Pharmareferent u. Insulinspezialist
102	58 m	Insulinintox.	Bl Li Gl		6,0 3,0	191,0 227,0	neg	53,3	Suizid mit Abschiedsbrief
103	24 w	Insulinüberdosis	Bl Li Gl		3,0 5,0	17,3 122,0	neg	<2	Insulinpfl. Diabetikerin

4.4.1. Typische Einzelfälle

Fall 94, 59 m. Der Betroffene wurde tot in seiner Wohnung aufgefunden. Er ließ einen Abschiedsbrief, das Leben habe für ihn keinen Sinn nach dem Ableben seiner Frau mehr gehabt. Die Ehefrau war an Diabetes mellitus erkrankt gewesen. In der Wohnung wurden im Papierkorb drei leere Ampullen Insulin und eine Einwegspritze gefunden. An der Haut beider Oberschenkel wurden Injektionsstellen gefunden. Glukose im Urin und Liquor war negativ. Insulinkonzentration im Blut betrug $< 5\mu$ E/ml. Es wurde trotzdem von einem Suizid durch Insulinüberdosis ausgegangen.

Fall 98, 35 m. Diabetes mellitus sei bei dem Betroffenen bekannt gewesen. Am Tag vor dem Tode habe der Betroffene eine Sendung über Tötung mit Insulin im Fernsehen gesehen. Danach

habe er Suizidabsichten geäußert, da er arbeitslos gewesen sei und Probleme mit der Partnerin gehabt habe. Am nächsten Tag wurde er von einem Freund leblos in der Wohnung aufgefunden. Bei der Obduktion wurden folgende Organveränderungen festgestellt: Hirn- und Lungenödem, Leberverfettung, Infarktnarbe an der linken Niere, chronische Magenschleimhautentzündung. Insulinkonzentration im Blut betrug 229 $\mu\text{IU/ml}$. Als Todesursache wurde eine kombinierte Insulin-Alkoholintoxikation festgestellt.

Fall 99, 39 m. Eine Bekannte habe den Betroffenen in seiner Wohnung auf dem Fußboden liegend leblos aufgefunden. Sie gab an, dass er nicht an Diabetes mellitus erkrankt gewesen sei. Vor etwa drei Wochen habe die Partnerin des Betroffenen einen Suizidversuch unternommen und sei im Krankenhaus verstorben. Darüber sei der Betroffene nicht hinweg gekommen. Er selbst habe vor drei Jahren einen Suizidversuch mit Tabletten unternommen. Im Mülleimer in der Küche wurden zwei leere Insulinampullen und eine Einwegspritze gefunden. Die Insulinkonzentration im Blut betrug 12 $\mu\text{IU/ml}$, wobei die Blutprobe hämolytisch war. Als Todesursache wurde nach Abschluss aller Untersuchungen eine Insulinintoxikation angegeben.

Fall 101, 57 m. Der Betroffene sei ein Pharmareferent und Insulinspezialist bei der Firma Hoechst gewesen. An Diabetes mellitus sei er nicht erkrankt gewesen. Vor einem Jahr verlor er die Arbeit, eine Beziehung scheiterte. Den Führerschein habe der Betroffene nach einer Trunkenheitsfahrt verloren.

Der Betroffene wurde in seiner Wohnung mit einer Spritze in der Hand aufgefunden. Weiterhin wurden in der Wohnung mehrere Schachteln mit Insulinampullen gefunden. Am Bauch waren Injektionsstellen sichtbar. Die Glukosekonzentration betrug im Blut 7 mg/dl, im Urin 18,9 mg/dl, im Liquor 0,0 mg/dl, in der Glaskörperflüssigkeit 4,3 mg/dl. Die Laktatkonzentration im Blut betrug 19,2 mg/dl, im Urin 282 mg/dl, im Liquor 31 mg/dl und in der Glaskörperflüssigkeit 168 mg/dl. Die Insulinkonzentration im Blut betrug $< 5\mu\text{IE/ml}$. Im Extrakt des Injektionsbereiches wurden hingegen 13990 $\mu\text{IE/ml}$ Insulin gemessen, und im Extakt des Vergleichgewebes 9,9 $\mu\text{IE/ml}$. Der Acetonwert im Urin betrug 0,1 mg/g. Es wurde eine Insulinintoxikation als Todesursache diagnostiziert.

Fall 102, 58 m. Der Betroffene wurde leblos in seiner Wohnung aufgefunden. Er habe einen Abschiedsbrief an die Ehefrau hinterlassen. In der Küche wurden vier angebrochene Ampullen Insulin gefunden.

Die Insulinkonzentration im Blut betrug 53,3 $\mu\text{IE/ml}$. Die Glukosekonzentration im Liquor betrug 6 mg/dl und in Glaskörperflüssigkeit 3 mg/dl. Im Liquor wurde eine Laktatkonzentration von 191 mg/dl und in Glaskörperflüssigkeit von 227 mg/dl gemessen.

4.4.2. Zur Insulinüberdosis

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Todesfällen an einer hypoglykämischen Stoffwechsellage handelt es sich um Fälle einer Insulinüberdosierung oder einer Insulinintoxikation in suizidaler Absicht.

Die Altersverteilung der Betroffenen liegt zwischen 21 und 59 Jahren.

Bei der Geschlechtsverteilung der untersuchten Fälle ist auffällig, dass das männliche Geschlecht mit 8 Fällen weit vor dem weiblichen Geschlecht mit 2 Fällen führt.

5 Betroffene waren an Diabetes mellitus nicht erkrankt.

In 9 Fällen wurde Insulin im Blut bestimmt, in einem Fall wurde zusätzlich Insulin aus dem Extrakt des Injektionsbereiches gemessen. Die Insulinwerte im Blut lagen zwischen $< 2 \mu\text{IE/ml}$ und 229 $\mu\text{IE/ml}$. Im Extrakt des Injektionsbereichs lag die Insulinkonzentration bei 13990 $\mu\text{IE/ml}$. Da der Betroffene nicht an einem Diabetes mellitus erkrankt war, kommt der Konzentration aus dem Injektionsbereich eine erhebliche Beweiskraft zu.

Als Normbereich gilt für Insulin eine Serumkonzentration (nüchtern) von 11 - 27 $\mu\text{E/ml}$ [8]. Werte, die im Normbereich oder sogar unterhalb des Normbereiches liegen, schließen eine Insulinintoxikation oder - überdosierung nicht aus, da der Insulin sich im Körper zersetzt. Die Halbwertszeit von Normalinsulin beträgt nach einer intravenösen Gabe 4 - 5 Minuten [32]. Hohe Insulinwerte sprechen für eine Intoxikation oder Überdosierung von Insulin, können außer auch bei einer Insulinresistenz des Typ 2-Diabetikers oder einem Insulinom gemessen werden. In solchen Fällen wäre eine Bestimmung der C-Peptid-Konzentration für eine Differenzierung zwischen dem exogenen und endogenen Hyperinsulinismus hilfreich. Der Normbereich für C-Peptid beträgt im Serum (nüchtern) 1,1 - 3,6 ng/ml [8]. Bei exogener Insulinzufuhr kommt es zu einer Suppression der endogenen Insulinsekretion im Pankreas und damit zu tiefen oder nicht messbaren C-Peptid-Konzentrationen, während sich beim organischen Hyperinsulinismus sowohl erhöhte Insulin- als auch C-Peptid-Spiegel nachweisen lassen. Zur Unterscheidung vom organischen Hyperinsulinismus vom Insulinom sollte eine Bestimmung von HbA_{1c} erfolgen.

Schwierig ist die Abgrenzung einer Intoxikation mit den oralen Antidiabetika. In solchen Fällen werden erhöhte Insulin- und C-Peptidwerte gemessen, HbA_{1c} kann hier nicht zur Abklärung beitragen. In diesen Fällen muss ein Nachweis oraler Antidiabetika erfolgen.

4.4.3. Ergebnisse der Prüfung auf orale Antidiabetika

Im Rahmen der systematischen toxikologischen Analyse werden am Institut für Rechtsmedizin der Charite die Blutproben bei allen Todesfällen mit Hilfe der HPLC-DAD systemisch auch auf Medikamentenwirkstoffe einschließlich oraler Antidiabetika untersucht.

In der Tabelle 30 sind die Häufigkeiten des Auftretens von oralen Antidiabetika in den Vorgeschichten aller toxikologischen Gutachten des Instituts für Rechtsmedizin der Charite aufgeführt. Dabei ist zu beachten, dass diese Häufigkeiten keine allgemeinen statistischen Daten zur Einnahme oraler Antidiabetika darstellen. Es ist denkbar, dass bei zahlreichen Fällen die Einnahme nicht bekannt war und nicht in der Vorgeschichte aufgeführt wurde.

Tabelle 30: Häufigkeit des Auftretens oraler Antidiabetika in der Vorgeschichte der toxikologischen Gutachten.

Jahre	Fälle mit Einnahme von Glibenclamid in n	Fälle mit Einnahme von Glimepirid in n	Fälle mit Einnahme von Metformin in n	Gesamtzahl aller Gutachten n
1991	0	0	0	209
1992	0	0	0	322
1993	1	0	0	360
1994	2	0	0	356
1995	1	0	1	290
1996	1	0	0	314
1997	2	0	0	360
1998	0	1	1	279
1999	2	1	0	340
2000	3	2	0	308
2001	3	0	2	354
2002	1	4	1	363
2003	0	0	0	325

Nur in 2 Fällen wurden Konzentrationen von Glibenclamid nachgewiesen. Es wurde im Jahr 2000 in einem Fall eine Konzentration von 0,09 µg/ml Glibenclamid im Blut und im Jahr 2001 in einem Fall eine Konzentration von 0,16 µg/ml Glibenclamid im Blut gemessen. In beiden

Fällen liegt die Glibenclamid-Konzentration im therapeutischen Bereich. In anderen Fällen mit Hinweisen aus der Vorgeschichte waren keine oralen Antidiabetika nachweisbar.

Zusammenfassend ergibt sich, dass in dem betrachteten Zeitraum keine Todesfälle durch eine Überdosis oder einen Missbrauch von oralen Antidiabetika festgestellt wurden.

4.5. Pathomorphologische Veränderungen bei den Diabetesfällen

In der Tabelle 31 sind die bei der Obduktion festgestellten Organveränderungen dargestellt.

In diese Tabelle wurden 74 Fälle mit einer hyperglykämischen Entgleisung, sowie 5 Fälle mit einer Hypoglykämie und gleichzeitig bekanntem Diabetes mellitus aufgenommen. Organveränderungen wurden wie folgt eingeteilt: Zentralnervensystem, Herz, Lunge, Niere, Leber, Pankreas, Magen, Arteriosklerose und andere. Im letzten Abschnitt, wurden alle weiteren pathologischen Organbefunde aufgenommen, die nicht unter oben genannten Organen eingeteilt werden konnten. In der Tabelle 22 wurden bereits die Abkürzungen zur Tabelle 31 erläutert.

Tabelle 31: Organveränderungen bei den Diabetesfällen.

Nr	ZNS	Herz	Lunge	Niere	Leber	Pankreas	Magen	Arterio- sklerose	Andere
1	Hirn- ödem		Ödem	Lipäm. Nephrose	Verfett- ung	Fibrose		++	
2	Hirn- ödem			Granu- lierung d. Oberfl. Alte Nieren- infarkte	Atro- phie			++	
3	Hirn- ödem	Endo- kard- unterbl.	Ödem		Ver- fettung	Fibrose		++	
4	Hirn- ödem	Endo- kard- unterbl.			Ver- fettung	Fibrose		++	
5	Steife Hirn- schw.		Ödem	Lipäm. Nephrose	Fett- leber	Chron. Pankrea- titis		++	
6	Hirn- ödem		Ödem			Autolyse	Erosionen		

Nr	ZNS	Herz	Lunge	Niere	Leber	Pankreas	Magen	Arterio- sklerose	Andere
7				Lipäm. Nephrose	Fett- leber	Fibrose		++	
8	Hirn- ödem		Ödem	Grobe Narben	Ver- fettung	Fibrose	Unter- blutungen	++	
9	Steife Hirn- schw.		Ödem		Ver- fettung	Fibrose		++	Bds. NNR- Verbreiterung
10	Steife Hirn- schw.			Granu- lierung d. Oberfl.	Zirrhose	Fibrose		++	Gelbfärbung der Schädel- kalotte
11	Steife Hirn- schw.				Ver- fettung			++	Gelbfärbung der Schädel- kalotte
12			Emphy- sem	Granu- lierung d. Oberfl.	Ver- fettung	Leichte Fibrose		++	
13				Ver- fettung d. Nierenge- webes	Ver- fettung	Fibrose		+++	
14	Steife Hirn- schw.			Lipäm. Nephrose	Ver- fettung	Fibrose			
15	Hirn- ödem	Endo- karditis		Nieren- rindenver- fettung	Ver- fettung	Atrophie	Erosionen		Hodenatrophie
16				Lipäm. Nephrose	Ver- fettung	Atrophie	Erosive Gastritis	++	
17	Steife Hirn- schw.			Granu- lierung d. Oberfl.		Fibrose		++	
18	Hirn- ödem			Granu- lierung d. Oberfl.	Ver- fettung	Atrophie		++	
19	Hirn- ödem		Ödem		Ver- fettung	Fibrose		++	

Nr	ZNS	Herz	Lunge	Niere	Leber	Pankreas	Magen	Arterio- sklerose	Andere
20	Hirn- ödem					Fibrose mit Nekrosen	Mallory- Weiss- Syndrom	++	Erosive Ösophagitis
21	Steife Hirn- schw.			Verfett- ung d. Nieren- rinde	Ver- fettung	Fibrose	Erosionen	++	Hodenatrophie
22	Hirn- ödem	Endo- kard- unterbl.		Lipäm. Nephrose	Zirrhose		Gastritis und Ulzera	++	Hodenatrophie Ösophagus- varizen Gelbfärbung d. Schädel- kalotte
23				Granu- lierung d. Oberfl. u. Narben				+++	
24	Hirn- ödem			Granu- lierung d. Oberfl.		Atrophie	Erosionen	+++	
25						Chron. Pankrea- titis			
26		Endo- kard- unterbl.		Lipäm. Nephrose	Fett- leber	Chron. Pankrea- titis	Erosi- onen		Ösophagus- varizen
27	Hirn- ödem	Endo- kard- unterbl.	Ödem	Diabet. Nephro- pathie	Fett- leber	Fibrose		++	
28	Hirn- ödem			Verfett- ung des Nieren- gewebes	Ver- fettung				
29	Hirn- ödem			Verfett- ung der Nieren- rinde	Ver- fettung	Atrophie	Erosionen	++	

Nr	ZNS	Herz	Lunge	Niere	Leber	Pankreas	Magen	Arterio- sklerose	Andere
30				Verfettung der Nierenrinde	Fettleber	Fibrose			
31				Granulierung d. Oberfl.		Pankreatitis mit Nekrosen u. Blutungen		++	
32	Hirn- ödem			Verfettung der Nierenrinde	Verfettung	Fibrose	Erosionen	++	
33	Hirn- ödem		Ödem	Granulierung d. Oberfl.		Chron. Pankreatitis		++	
34	Hirn- ödem	Endo- kard- unterbl.	Ödem	Lipäm. Nephrose			Erosionen	++	
35	Hirn- ödem	Hyper- trophie			Fettleber				
96	Hirn- ödem			Granulierung d. Oberfl.		Atrophie		++	
36		Hyper- trophie	Ödem	Lipäm. Nephrose	Fettleber		Erosionen		Hodenatrophie
98	Hirn- ödem		Ödem	Infarkt- narbe d. li. Niere	Verfettung		Chron. Gastritis		
37	Hirn- ödem			Narben an der Oberfl.	Fettleber	Fibrose	Wischnewski Flecke	++	Gelbfärbung der Schädelkalotte
38	Hirn- ödem	Endo- kard- unterbl.	Ödem			Fibrose		++	
39	Hirn- ödem			Lipäm. Nephrose	Fettleber	Fibrose	Erosionen		

Nr	ZNS	Herz	Lunge	Niere	Leber	Pankreas	Magen	Arterio- sklerose	Andere
40	Hirn- ödem			Schwel- lung		Fibrose	Erosionen	++	
41	Steife Hirn- schw.				Ver- fettung	Fibrose			
42				Lipäm. Nephrose	Fett- leber	Fibrose	Erosive Gastritis	++	Ösophagus- varizen Ösophagitis
100				Verfett- ung des Nieren- gewebes	Ver- fettung	Fibrose		++	Gelbfärbung der Schädel- kalotte
43	Hirn- ödem			Schwel- lung	Ver- fettung	Fibrose	Wisch- newski Flecke	++	Hodenatrophie Unterkühlung
44	Hirn- ödem			Granu- lierung d. Oberfl.	Ver- fettung	Chron. Pankreati- tis	Mallory - Weiss- Syndrom	++	
45	Hirn- ödem		Ödem	Lipäm. Nephrose	Fett- leber	Fibrose		++	Hodenatrophie
46	Hirn- ödem	HI		Granu- lierung d. Oberfl.	Ver- fettung	Atrophie		+++	
47	Hirn- ödem			Lipäm. Nephrose	Ver- fettung	Fibrose		++	Hodenatrophie Gelbfärbung der Schädel- kalotte
48	Hirn- ödem			Lipäm. Nephrose	Ver- Fettung	Fibrose		++	
49	Hirn- ödem			Lipäm. Nephrose	Ver- fettung	Chron. Pankreati- tis	Mallory- Weiss- Syndrom	++	Hodenatrophie
50						Chron. Pankreati- tis			Ösophagitis
51	Hirn- ödem			Granu- lierung d. Oberfl.	Fett- leber	Fibrose		++	Gelbfärbung der Schädel- kalotte

Nr	ZNS	Herz	Lunge	Niere	Leber	Pankreas	Magen	Arterio- sklerose	Andere
52	Hirn- ödem					Fibrose	Erosionen		Ösophagitis
53	St.la- cuna- ris			Granu- lierung d. Oberfl.		Fibrose	Gastritis	++	Ösophagitis Knotiger Umbau d. NNR
54	Hirn- ödem		Ödem		Zirrhose	Fibrose		++	Hodenatrophie
55	Hirn- ödem		Emphy- sem			Fibrose	Wisch- newski Flecke	++	
56		KHK		Granu- lierung d. Oberfl.	Zirrhose Chron. Blut- stauung	Fibrose		++	Knotiger Umbau d. NNR Tracheitis
57	Hirn- ödem	KHK				Fibrose		++	
58	Hirn- ödem		Ödem	Lipäm. Nephrose	Fett- leber	Fibrose	Gastritis		
59	Hirn- ödem			Lipäm. Nephrose kleine Narben	Fett- leber				Trockener Brand am rechten Fuß Gelbfärbung der Schädel- kalotte
60	Hirn- ödem	HI	Chron. Blut- stauung	Granu- lierung d. Oberfl.	Fett- leber	Fibrose		+++	
61	Hirn- ödem Nekro- sen	Hyper- trophie		Granu- lierung d. Oberfl.		Fibrose		++	Knoten in der NNR
62		Hyper- trophie KHK		Granu- lierung d. Oberfl. Chron. Blutstau- ung	Chron. Blut- stauung			++	

Nr	ZNS	Herz	Lunge	Niere	Leber	Pankreas	Magen	Arterio- sklerose	Andere
63	Steife Hirn- schw.		Blutas- piration	Verfett- ung der Nieren- rinde	Ver- fettung		Blutende Erosionen		
64	Hirn- ödem	Hyper- trophie KHK	Ödem	Granu- lierung d. Oberfl.	Chron. Blut- stauung	Blutung Fibrose	Wisch- newski Flecke	+++	Chron. Blut- stauung der Milz Z. n. Unterkühlung
65	Hirn- ödem			Pyelo- nephritis		Fibrose		++	
66		Hyper- trophie	Ödem	Lipäm. Nephrose	Fett- leber	Fibrose		++	
67	Hirn- ödem		Ödem		Zirrhose	Fibrose		+	Hodenatrophie
68								+	Ösophagitis
69	Hirn- ödem			Lipäm. Nephrose	Fett- leber		Gastritis		
70		Hyper- trophie HI				Fibrose		++	Knotiger Umbau d. NNR
71		HI		Arteriolo- sklerose	Chron. Blut- stauung	Fibrose		+++	NNR- Adenome Chron. Blut- stauung der Milz
102		Hyper- trophie			Chron. Blut- stauung			+	Chron. Blutstauung der Milz
72					Fett- leber	Chron. Pankrea- titis		+	
73	Hirn- ödem	Hyper- trophie	Ödem	Arteriolo- sklerose				+++	
74		Hyper- trophie		Granu- lierung d. Oberfl.				+++	
103	Hirn- ödem		Ödem		Chron. Blutstau	Atrophie		+	

Von den 79 Fällen wurden bei 57 Betroffenen pathologische Veränderungen am Zentralnervensystem, bei 24 Betroffenen am Herzen, in 25 Fällen an der Lunge, bei 57 Betroffenen an den Nieren, in 56 Fällen an der Leber, in 62 Fällen am Pankreas und bei 28 Betroffenen am Magen, festgestellt. Bei 61 Betroffenen lag eine unterschiedlich ausgeprägte Arteriosklerose vor. Bei 30 Betroffenen traten noch andere pathologische Organveränderungen auf, wobei einige Betroffene mehrere pathologische Befunde gleichzeitig aufwiesen. Ebenso lagen bei einigen Betroffenen an einem Organ gleichzeitig mehrere pathomorphologische Veränderungen, wie z. B. koronare Herzkrankheit und eine Hypertrophie des Herzen, vor. In den meisten Fällen waren mehrere Organsysteme betroffen. Diese Ergebnisse sind in der Abbildung 10 verdeutlicht.

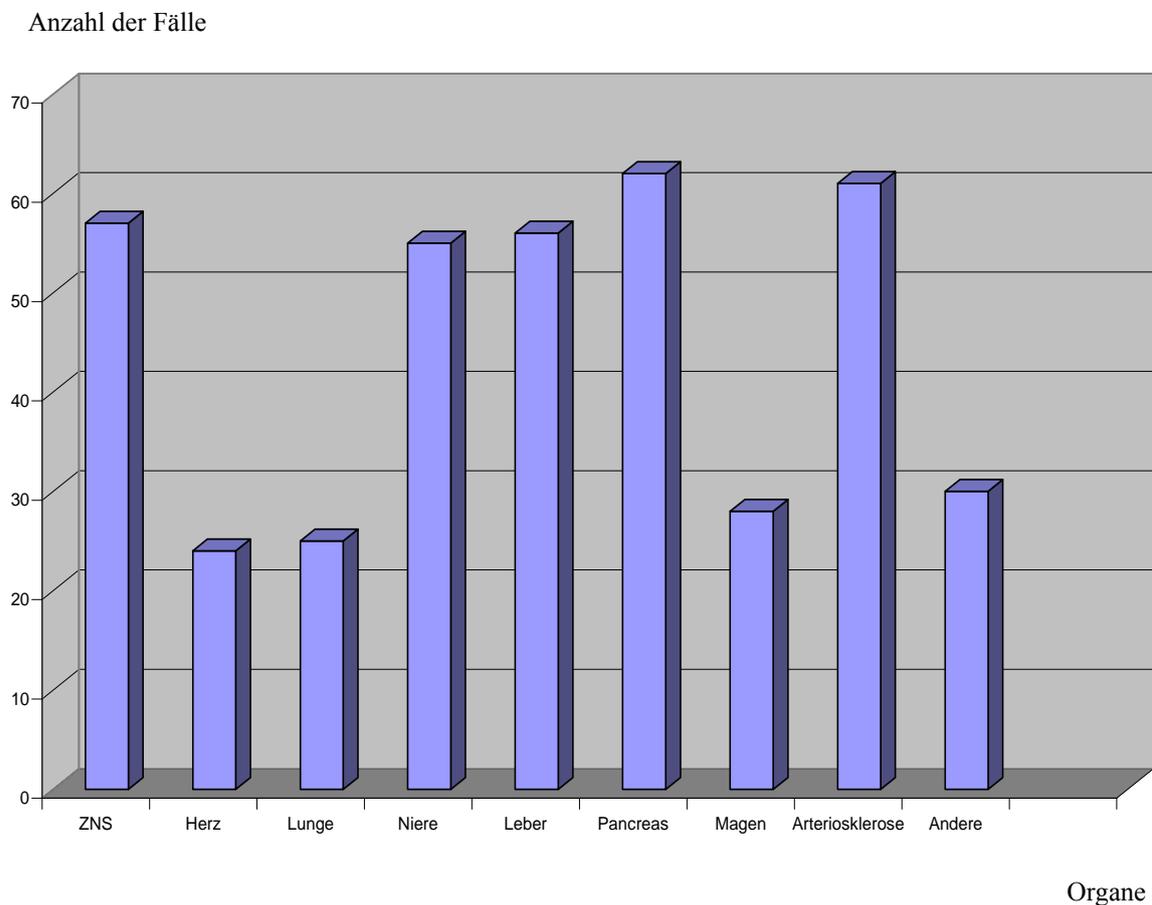


Abb. 10: Darstellung pathomorphologisch veränderter Organe mit den Fallzahlen.

In den weiteren Abschnitten werden diese Organveränderungen detailliert beschrieben.

4.5.1. Pathomorphologische Veränderungen am Zentralnervensystem

Bei 56 Fällen wurde bei der Sektion ein Hirnödem festgestellt. PÜSCHEL u. a. beschreiben das intrazellulär lokalisierte Hirnödem als Hinweis auf ein Coma diabeticum [22]. Bei einem Betroffenen wurde Status lacunaris diagnostiziert, was durch die Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus mitverursacht sein kann. In einem Fall wurde ein Schädel-Hirn-Trauma für den Tod neben der Hyperglykämie als ursächlich angesehen. In den präkomatösen Zuständen der Zuckerstoffwechsellentgleisungen kann es zu Sturzverletzungen kommen, die dann zum Teil zum Tode führen. Andererseits kann ein Schädel-Hirn-Trauma einen bestehenden Diabetes mellitus zum Entgleisen bringen.

4.5.2. Pathomorphologische Veränderungen am Herzen

Anzahl der Fälle

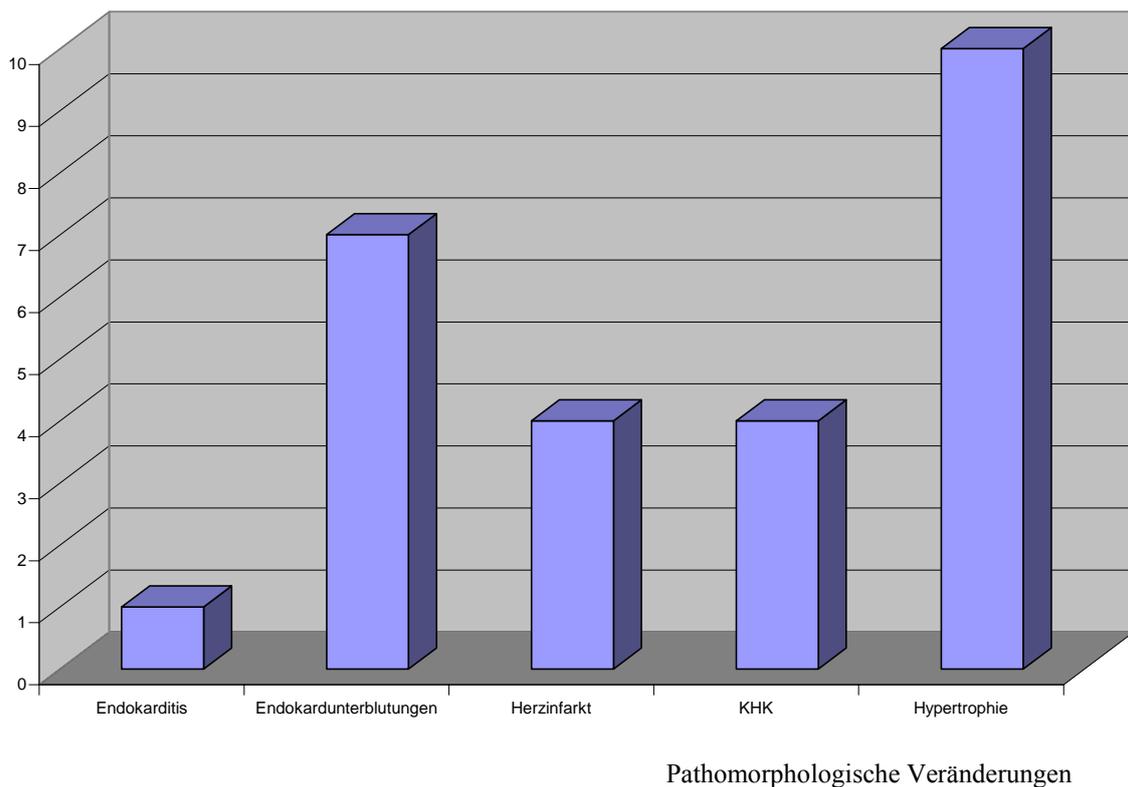


Abb. 11: Pathomorphologische Veränderungen am Herzen.

Die Abbildung 11 zeigt die pathomorphologischen Veränderungen am Herzen bei den untersuchten Fällen. Bei 4 Betroffenen wurde ein akuter Herzinfarkt neben einer

hyperglykämischen Stoffwechsellage und bei 2 Betroffenen stenosierende Koronasklerose als todesursächlich angesehen. Bei 10 Betroffenen lag eine Hypertrophie des Herzen vor. In 7 Fällen wurden Endokardunterblutungen und in einem Fall Endokarditis diagnostiziert. 2 weitere Betroffene litten an einer schweren koronaren Herzkrankheit.

Die koronare Herzkrankheit, der Herzinfarkt und die Hypertrophie des Herzen treten als Begleiterkrankungen bei einem Diabetes mellitus auf.

Im Abschnitt 2.5.2. wurden zum Coma diabeticum konkurrierende Todesursachen nach Kernbach et al. und Beckmann et al. beschrieben [6,52]. Insbesondere das Myokardinfarkt und die Koronarthrombose können natürliche Komplikationen eines entgleisten Diabetes darstellen, aber auch andererseits einen Diabetes zur Entgleisung bringen. Auch nach dem Anheben des Summenwertes nach Traub auf 415 mg/dl durch Kernbach et al., liegen bei etwa 2,5 % der Herztodesfälle die Summenwerte im Verdachtsbereich der "Coma diabeticum"-Fälle.

In der Tabelle 32 sind 7 Fälle aus der vorliegenden Arbeit mit konkurrierenden todesursächlichen Organbefunden zu einem Coma diabeticum dargestellt.

Tabelle 32: Konkurrierende todesursächliche Organbefunde zur diabetischen hyperglykämischen Stoffwechsellage in 7 Fällen aus dem eigenen Untersuchungsgut.

Nr.	Todesursache neben der hyperglykämischen Stoffwechsellage	KF	Glukose mg/dl	Laktat mg/dl	Summenwert nach Traub mg/dl	Aceton mg/g
22	Ösophagus-varizenblutung	U	-	-	-	0,53
60	Herzinfarkt	Li	35,8	277,0	312,8	neg
		Gl	206,0	349,0	555,0	
70	Herzinfarkt	Bl	510,0	105,0	615,0	neg
71	Herzinfarkt	Bl				neg
		Li	69,0	363,6	432,6	
56	Stenosierende KHK	Li	12,3	402,0	414,3	neg
62	Stenosierende KHK	Li	13,2	217,0	230,2	neg
		Gl	10,4	377,0	387,4	
61	Benzodiazepin-intoxikation	Li	57,0	404,0	461,0	neg
		Gl	118,0	342,0	460,0	

Diese Fälle zeigen, dass die Summenwerte insbesondere bei den Herzinfarkt-Fällen oberhalb des Grenzwertes liegen und somit für ein Coma diabeticum sprechen. Eine Differenzierung bei diesen Betroffenen, ob der Herzinfarkt eine Komplikation des entgleisten Diabetes mellitus war, oder ob der Herzinfarkt den vorliegenden Diabetes mellitus zur Entgleisung gebracht hat ist schwierig. Die Bestimmung von HbA_{1c} wäre für die Differenzierung hilfreich gewesen.

4.5.3. Pathomorphologische Veränderungen an der Lunge

Bei 21 Betroffenen wurde ein Lungenödem festgestellt. In zwei Fälle wurde ein Lungenemphysem, in einem Fall eine chronische Blutstauung und in einem weiteren Fall Blutaspilation diagnostiziert. Lungenödem und Blutaspilation können als unspezifische, auch anderen Koma-Formen zuzuordnende, Organveränderungen angesehen werden.

4.5.4. Pathomorphologische Veränderungen an den Nieren

Bei 28 Personen bestand eine Verfettung der Nieren (lipämische Nephrose). Bei der verfettenden Nephrose wird in die Epithelien der gewundenen Kanälchen in wechselnder Stärke überwiegend feintropfiges Fett eingelagert. Das Nierenparenchym erhält hierdurch eine charakteristische gelbrote Trübung. Die verfettende Nephrose kann auf einen Diabetes mellitus hinweisen [70].

Bei 21 Betroffenen wurde eine diabetische Glomerulosklerose mit feiner Granulierung der Nierenoberfläche nachgewiesen. Die diabetische Glomerulosklerose ist eine diabetesspezifische Organveränderung und ist somit beweisend für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Die Abbildung 12 zeigt makroskopisch und die Abbildung 13 mikroskopisch die diabetische Glomerulosklerose.

Bei 5 Personen wurden pyelonephritische Narben, als Begleiterkrankung des Diabetes mellitus, und in einem Fall Narben nach einem Niereninfarkt nachgewiesen.

Bei zwei Personen bestand eine Nierenschwellung, bei einer Person eine chronische Blutstauung der Nieren, und in einem Fall eine akute Pyelonephritis.

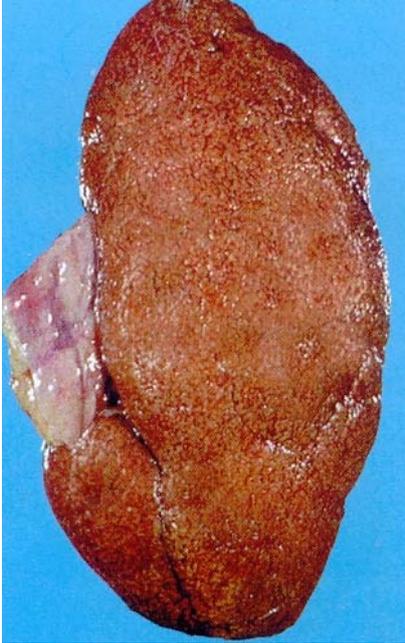


Abb. 12 [72]: Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson. Nierenoberfläche feinst granuliert und rotbraun.

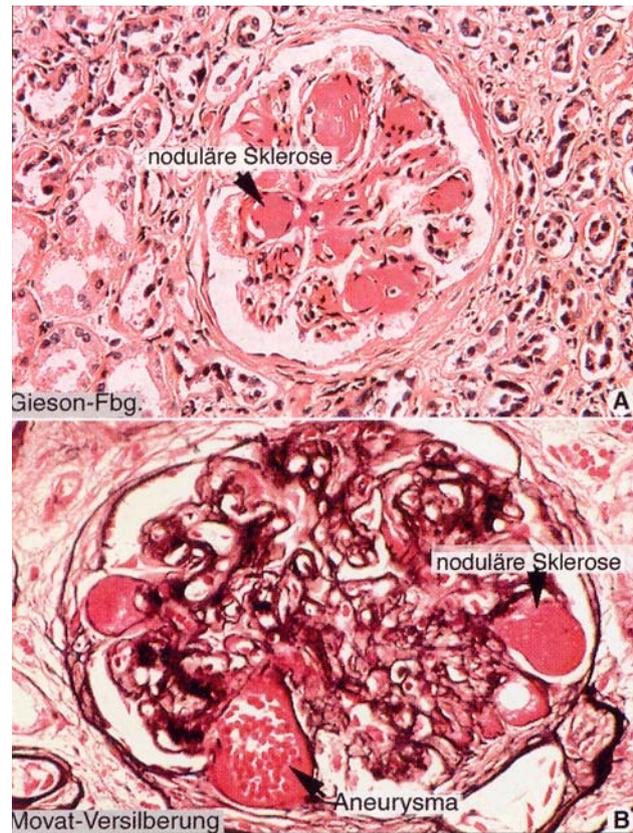


Abb. 13 [73]: Nierensklerose. A: Bei der Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson findet man rote Kugeln. B: die Movat-Versilberung zeigt, dass es sich dabei um hyalinisierte Kugeln sowie kleinere Aneurysmen der Glomerulusschlingen handelt.

Die Abbildung 14 verdeutlicht die festgestellten morphologischen Veränderungen an den Nieren.

Anzahl der Fälle

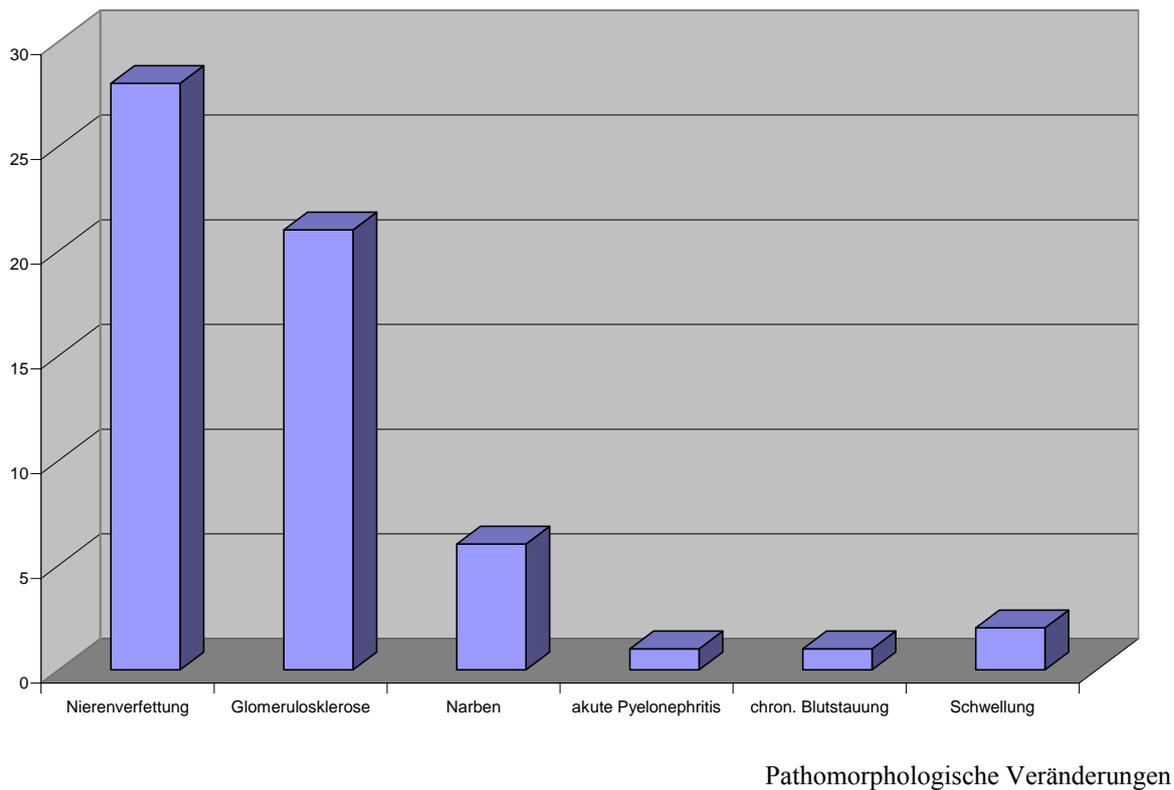


Abb. 14: Pathomorphologische Veränderungen an den Nieren.

4.5.5. Pathomorphologische Veränderungen an der Leber

In 27 Fällen wurde eine Verfettung vom Lebergewebe festgestellt. In 18 Fällen wurde Fettleber und in 4 Fällen Leberzirrhose diagnostiziert. Bei 6 Betroffenen wurde chronische Blutstauung in der Leber nachgewiesen. In einem Fall wurde eine Leberatrophie diagnostiziert. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 15 dargestellt. Die Abbildungen 16 und 17 zeigen das makroskopische und mikroskopische Bild einer Fettleber.

Anzahl der Fälle

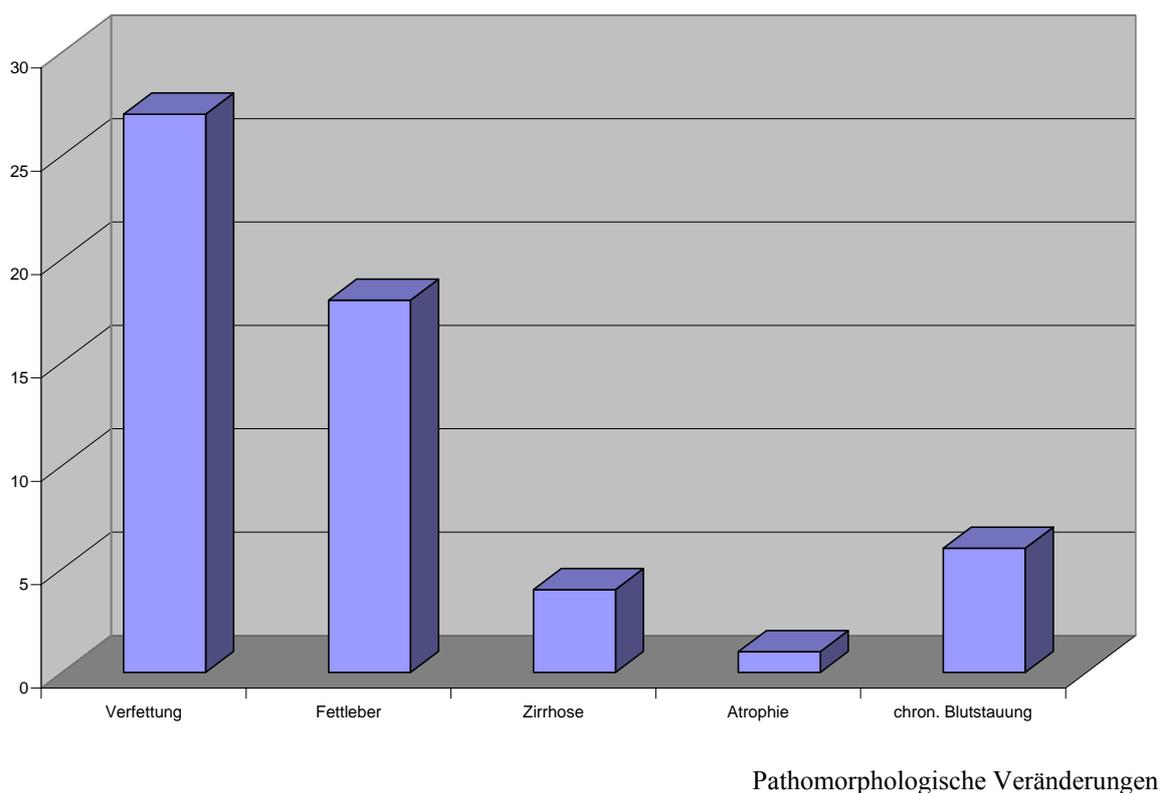


Abb. 15: Pathomorphologische Veränderungen an der Leber.

Beckmann et al. berichten, dass eine Fettleber bei adulten Diabetikern überzufällig häufig besteht, und wurde in einen Zusammenhang mit der gehäuft auftretenden Adipositas gebracht [20,52]. Die häufig zu beobachtende Leberverfettung auch bei juvenilem Diabetes mellitus kann nach dem histologischen Bild als Folge chronischer Alkoholabhängigkeit angesehen werden.

Man differenziert bei der Steatose der Leber eine Leberverfettung (weniger als 50% der Leberzellen sind verfettet und eine Fettleber (über 50 % der Leberzellen sind betroffen) [74].

Von den ausgewerteten Fällen dieser Arbeit lag bei 14 Betroffenen eine Adipositas vor. Bei 4 Betroffenen davon wurde eine Verfettung der Leber, und bei 5 eine Fettleber, festgestellt (Tabelle 33). In 5 Fällen mit Adipositas konnten keine morphologischen Veränderungen der Leber nachgewiesen werden.

Von 74 Fällen mit einer hyperglykämischen Stoffwechsellentgleisung war bei 28 eine Alkoholabhängigkeit bekannt. Bei 12 Alkoholabhängigen wurde eine Verfettung der Leber

nachgewiesen. Bei 8 Betroffenen mit einer Alkoholabhängigkeit wurde eine Fettleber und in einem Fall eine Leberzirrhose, diagnostiziert (Tabelle 33). In 7 Fällen mit einer Alkoholabhängigkeit konnten keine pathologischen Veränderungen an der Leber festgestellt werden. In 3 Fällen mit einer Fettleber lag eine Adipositas und Alkoholabhängigkeit gleichzeitig vor.

In weiteren Fällen mit den Organveränderungen Fettleber und Leberzirrhose wurde die Diagnose der Alkoholabhängigkeit anamnestisch nicht erhoben, jedoch weisen weitere Organveränderungen bei diesen Betroffenen darauf hin.

Tabelle 33: Steatosis der Leber bei Adipositas und Alkoholabhängigkeit im Untersuchungsgut der vorliegenden Arbeit.

Pathologische Organveränderungen	Adipositas n (N = 14)	Alkoholabhängigkeit n (N = 28)
Verfettung der Leber N = 27	4	12
Fettleber N = 18	5	8
Leberzirrhose N = 4	0	1



Abb. 16 [75]: Fettleber. Die stark verfettete Leber ist vergrößert und von teigiger Beschaffenheit. Die ursprüngliche Leberform bleibt erhalten.



Abb. 17 [75]: Fettleber. Auf der Schnittfläche erkennt man gelbliche Einlagerungen, die das normale braune Leberparenchym ersetzen.

4.5.6. Pathomorphologische Veränderungen am Pankreas

Als diabetesspezifische Organveränderungen wurden bei 44 Personen Pankreasfibrose und bei 8 Personen Pankreasatrophie festgestellt. Diese Veränderungen beweisen das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Bei 8 Betroffenen wurde eine chronische Pankreatitis diagnostiziert. Bei Personen mit einer chronischen Pankreatitis kann man davon ausgehen, dass diese Erkrankung

zu einem sekundären Diabetes mellitus geführt hat. In einem Fall wurde eine akute Pankreatitis und in 2 Fällen Blutungen des Pankreas festgestellt. Bei einem Betroffenen bestand schon eine postmortale Autolyse des Pankreas, die die Diagnose erschwerte. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 18 dargestellt.

Anzahl der Fälle

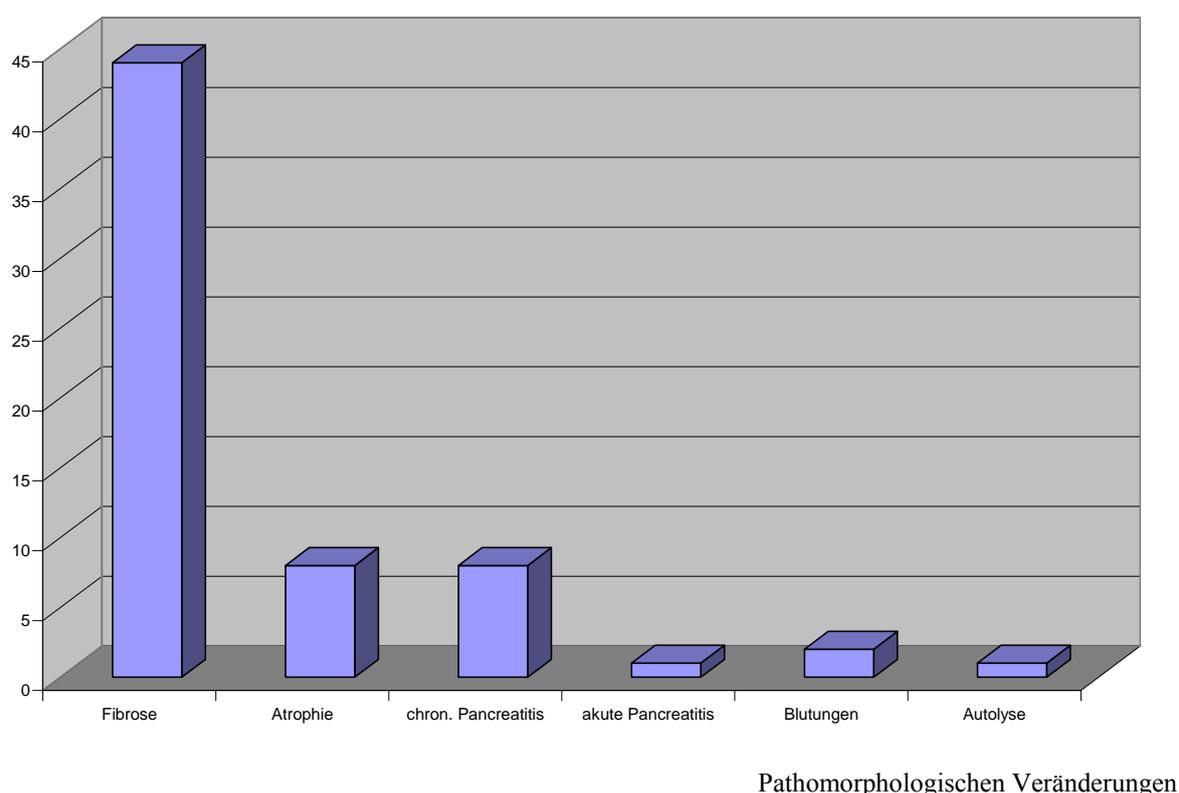


Abb. 18: Pathomorphologische Veränderungen am Pankreas.

4.5.7. Pathomorphologische Veränderungen am Magen

Bei 19 Betroffenen (24 %) wurden bei der Obduktion Magenschleimhauterosionen und in einem Fall Ulcera festgestellt. In den Untersuchungen von Beckmann et al. konnten in 26 % der Coma diabetikum-Fälle Magenschleimhauterosionen und Ulcera nachgewiesen werden [52]. Diese Veränderungen sprechen für ein prämortales Koma ohne dass hieraus dessen Genese abzuleiten ist.

Bei 4 Betroffenen konnten Wischniewski-Flecke der Magenschleimhaut nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um punktförmige und kleinfleckige Blutungen bis Erosionen [76]. Diese Veränderungen sprechen für eine Unterkühlung. Bei 2 Betroffenen mit nachgewiesenen

Wischnewski-Flecken wurde eine Unterkühlung neben der hyperglykämischen Stoffwechsellage als todesursächlich angesehen.

In einem Fall wurden Unterblutungen der Magenschleimhaut und in einem weiteren Fall eine chronische Gastritis gesehen. Bei 3 Personen wurde Mallory-Weiss-Syndrom diagnostiziert. Dabei handelt es sich um longitudinale Schleimhauteinrisse im gastroösophagealen Übergang [74]. Auslöser dafür sind Alkoholismus, Refluxkrankheit, erhöhter gastraler und ösophagealer Druck durch Würgen und Erbrechen.

4.5.8. Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist die häufigste Komplikation des Diabetikers [74]. Sie verläuft beim Diabetiker schwerer, beginnt früher und lässt lokalisatorische Besonderheiten erkennen. Bevorzugt sind die peripheren Arterien, die Koronar-, die Becken- und Zerebralarterien betroffen. Folgen davon sind Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit und ischämischer Hirninfarkt [76].

Von den 79 Betroffenen wurde bei 5 eine leichte, bei 47 eine mittelgradige und bei 9 eine schwere Arteriosklerose festgestellt. Bei vier Betroffenen wurde zusätzlich zu einer hyperglykämischen Entgleisung ein Herzinfarkt, und bei zwei Betroffenen eine einengende Koronarsklerose, als Todesursache angegeben.

Bei den Betroffenen wurde die Arteriosklerose insbesondere an großen Gefäßen, wie der Aorta, an Koronararterien, an Nierengefäßen und den Hirngefäßen festgestellt.

4.5.9. Andere pathomorphologische Veränderungen

Die Abbildung 19 zeigt weitere pathomorphologische Organbefunde, die bei den untersuchten Fällen vorlagen.

Anzahl der Fälle

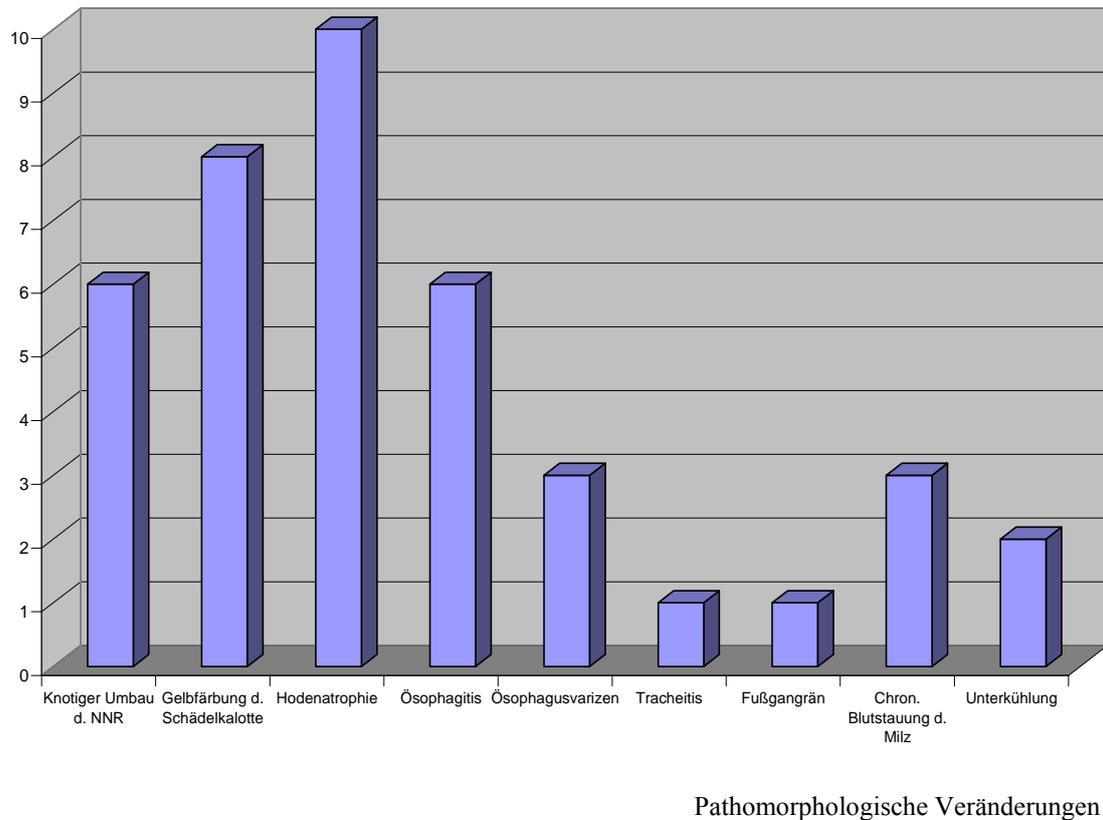


Abb. 19: Andere pathomorphologische Organveränderungen.

Bei 6 Personen bestand ein knotiger Umbau der Nebennierenrinde teilweise mit Adenomen. Bei diesen Betroffenen könnte ein Morbus Cushing vorgelegen haben. Die Erkrankung ist durch einen chronischen Glykokortikoidexzeß bedingt und geht u. a. mit Stammfettsucht, Mondgesicht, Muskelschwäche, Hypertonie und pathologischer Glukosetoleranz einher [74].

Bei 10 Betroffenen wurde eine Hodenatrophie festgestellt. Auffällig ist, dass in 8 Fällen gleichzeitig eine Alkoholabhängigkeit bekannt war. Die Hodenatrophie kommt als Zeichen der Feminisierung bei einer Leberzirrhose vor [78]. In zwei Fällen mit einer Hodenatrophie lag gleichzeitig eine Leberzirrhose vor, in anderen Fällen bestand Steatosis der Leber.

Hodenatrophie tritt weiterhin bei der Hämochromatose, einer autosomal rezessiv vererbten Störung des Eisenstoffwechsels mit gesteigerter Eisenablagerung in verschiedenen Organen auf [78]. Eisen wird auch im Hypophysenvorderlappen abgelagert, mit der Folge einer Unterfunktion und einem hypogonadotropen Hypogonadismus. Bei der Hämochromatose wird Eisen in den B-

Zellen des Pankreas abgelagert, weiterhin kommt es durch Störung der Mikrozirkulation in den Inseln zu Fibrosierung des Pankreas. Die Folge ist ein Diabetes mellitus.

In 6 Fällen wurde eine Ösophagitis und in 3 Fällen Ösophagusvarizen festgestellt. Bei einem Betroffenen wurde eine Tracheitis diagnostiziert. Bei 3 Personen bestand chronische Blutstauung der Milz. Bei 2 Personen wurde eine Unterkühlung neben der hyperglykämischen Stoffwechsellage als todesursächlich diagnostiziert. Bei einer Person bestand als Komplikation von Diabetes mellitus ein Fußgangrän.

Bei 8 Betroffenen lag eine Gelbfärbung der Schädelkalotte vor. Beckmann et al. beschreiben die Gelbfärbung der Schädelkalotte als relativ konstanten auf Diabetes mellitus hinweisenden Sektionsbefund [20]. Falk und Pfeiffer berichten, dass dieser Befund nach deren Erfahrungen keinerlei diagnostischen Wert hat, und gelegentlich beim Diabetes, aber auch bei anderen Erkrankungen zu finden ist [70].

4.5.10. Zur Aussagefähigkeit morphologischer Befunde über akute Störungen des Zuckerstoffwechsels

Den makroskopischen Sektionsbefunden kommt in der Diagnostik eines Coma diabeticum eine hinweisende Bedeutung zu. Die Diagnose eines Coma diabeticum allein anhand der pathomorphologischen Befunde ist nicht möglich. Die Pathohistologie kann typische Befunde bezüglich der Diagnose eines Diabetes mellitus und zum Teil des Coma diabeticum erbringen. Beweisend für das Vorliegen eines Diabetes mellitus sind der B-Zell-Verlust der Langerhans-Inseln und die noduläre Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson. Eine Pankreasfibrose und -atrophie fanden sich in 66 % der untersuchten Fälle. Die Glomerulosklerose konnte in 27 % der Fälle nachgewiesen werden. Nahezu spezifisch für die prämortale Hyperglykämie ist die Glykogennephrose, die Nieren sind makroskopisch blaß-rötlich und geschwollen. Eine Nierenschwellung wurde in 2 Fällen beschrieben. Das Vorliegen einer Glykogennephrose ist zwar beweisend für eine hyperglykämische Stoffwechsellage, jedoch ist diese nicht in jedem Fall eines Coma diabeticum nachzuweisen. Ein intrazellulär lokalisiertes Hirnödem kann auf ein Coma diabeticum hinweisen. Das Hirnödem wurde bei 71 % der Fälle festgestellt. Bei 24 % der Betroffenen wurden Magenschleimhauterosionen und bei 26 % ein Lungenödem nachgewiesen, diese Befunde sind auf ein Koma hinweisend, jedoch nicht für das Coma diabeticum spezifisch.

4.6. Herangehensweise bei der Untersuchung von Verdachtsfällen auf eine Zuckerstoffwechselentgleisung

Die Ergebnisse in den vorangegangenen Abschnitten zeigen, dass Störungen des Zuckerstoffwechsels eine erhebliche Bedeutung als Todesursache im gerichtsmedizinischen Untersuchungsgut zukommt. Es zeigte sich aber auch, dass ein systemisches Herangehen an diese Fragestellung nicht immer gewährleistet war und die heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden nicht immer ausreichend ausgeschöpft wurden. Aus der Literatur und den in dieser Arbeit vorgenommenen Untersuchungen kann folgende Vorgehensweise vorgeschlagen werden.

4.6.1. Kritische Wertung der Vorgeschichte

Bei den polizeilichen Ermittlungen und der Durchsicht der Krankenakten zu einem Fall mit zu klärender Todesursache sollte besonders auch auf die diabetische Erkrankung, Gabe oder Vorhandensein von Insulin oder oralen Antidiabetika am Auffindort geachtet werden.

4.6.2. Äußere Leichenschau

Es sollte auf die Injektionsstellen, die auf die Insulingabe hinweisen können, geachtet werden. Weiterhin sollte es bei den Betroffenen auf das Vorliegen trophischer Störungen der Haut, auf Ulcera oder ein Gangrän als mögliche Hinweise für eine diabetische Mikro-, Makro- und Neuropathie geachtet werden.

4.6.3. Obduktion

Bei der Obduktion ist auf chronische, diabetes-typische Organveränderungen wie z. B. der für den Diabetes mellitus Typ I spezifische B-Zell-Verlust, die noduläre Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson oder die für den Diabetes mellitus Typ II charakteristische Inselfibrose und -hyalinose sowie Äquivalente eines sekundären Diabetes mellitus z. B. chronische Pankreatitis, zu achten. Diese Organveränderungen können als Basisbefunde für die morphologische Diagnostik eines Diabetes mellitus angesehen werden, und geben jedoch keine Hinweise auf eine tödliche Zuckerstoffwechselentgleisungen. Lediglich die Glykogennephrose und das intrazellulär lokalisierte Hirnödem sind morphologische Hinweise auf ein Coma diabeticum.

4.6.4. Probenentnahme während der Obduktion unter besonderer Berücksichtigung einer Störung des Zuckerstoffwechsels

- Blut (bevorzugt Venenblut aus der Vena femoralis) zur Bestimmung von Insulin. Ein Teil hiervon sollte möglichst schnell nach der Entnahme zentrifugiert und der Überstand eingefroren werden. Ein zweiter Teil sollte als Vollblut für die Bestimmung von HbA_{1c} bei 0 - 4° C aufbewahrt werden. Schließlich sollte im Zusammengang mit der obligatorischen gaschromatografischen Alkoholbestimmung auch auf Aceton im Blut geprüft werden.

- Liquor zur Bestimmung von Glukose und Laktat.

- Glaskörperflüssigkeit zur Bestimmung von Glukose und Laktat.

- Urin zur Bestimmung von Glukose und Aceton.

- Im Falle einer vermuteten Insulininjektion sollte das Gewebe um die Injektionsstelle herauspräpariert und für die Insulinbestimmung eingefroren werden.

4.6.5. Labordiagnostische Parameter

Glukosetest im Urin

Es sollte, wie auch bisher realisiert wurde, bereits während der Obduktion ein qualitativer Schnelltest vorgenommen werden. Bei positivem Befund ist eine quantitative Bestimmung im klinischen Labor zu empfehlen.

Glukose und Laktat im Liquor und in der Glaskörperflüssigkeit

Es sollten möglichst beide Asservate untersucht werden, da die Ergebnisse sich gegenseitig bestätigen und Entnahmefehler oder physiologische Besonderheiten im Einzelfall leichter kompensiert werden. Der Summenwert nach Traub stellt ein für beide Materialien brauchbares Kriterium dar und wurde auch durch die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fälle bestätigt. Darüber hinaus sollte aber auch das Verhältnis von Glukose und Laktat beachtet werden. Eine z. B. auf Sauerstoffmangel beruhende Laktatazidose kann zu erheblichen Laktatwerten führen, ohne dass eine diabetische Stoffwechselstörung vorlag.

Aceton in Blut und Urin

Im forensisch toxikologischen Labor sollte die gaschromatographische Alkoholbestimmungsmethode so gestaltet werden, dass eine quantitative Acetonbestimmung automatisch erfolgt und im Befundbericht immer, d. h. auch bei Fällen ohne Diabetesbefund angezeigt wird. Der Acetonwert sollte immer Bestandteil des toxikologischen Befundberichtes sein, um auch nachträglich eine Bewertung zu ermöglichen.

Insulinbestimmung

Die Insulinbestimmung ist vom großen diagnostischen Wert in der postmortalen Diagnose von Störungen des Zuckerstoffwechsels. Leider lassen sich aber die präanalytischen Bedingungen in der Regel nicht so gut gestalten, wie bei den Vitalproben. Eine systematische Untersuchung von "Normalwerten" in post-mortem-Proben in Abhängigkeit von der Probenvorgeschichte (post-mortales Intervall, Lagerungsbedingungen, Herz- und Venenblut) fehlt bislang in der Literatur. Die bisherigen Erfahrungen zeigen aber, dass die Werte eher zu tief und nicht zu hoch ausfallen. So ist ein Wert über dem Normbereich (11 - 27 μ IU) mit hoher Sicherheit typisch für einen Hyperinsulismus, während ein Wert im oder unter dem Normbereich diesen nicht sicher ausschließt. In gleicher Weise ist ein Insulin-Messergebnis unter der Nachweisgrenze kein eindeutiges Zeichen, dass unmittelbar vor dem Tode Insulinmangel und demzufolge eine Hyperglykämie vorgelegen hat. Ein Hyperinsulismus kann bei Insulinüberdosierung oder -intoxikation, aber auch bei einer Insulinresistenz des Typ II Diabetikers oder einem Insulinom vorliegen.

Die Insulinbestimmung in der Umgebung von Injektionsstellen kann als Beweis dafür gelten, dass in den letzten Stunden vor dem Tode Insulin gespritzt wurde. Der Nachweis ist nur qualitativ bewertbar, d. h. die Höhe der Konzentration ist schwer zu interpretieren. Handelt es sich um einen insulinpflichtigen Diabetiker, ist das Ergebnis von geringer Bedeutung, da die Injektion als Bestandteil der normalen Therapie erfolgt ist, und die Dosis nicht rückgerechnet werden kann. Im Falle von Todesfällen ohne bekannten Diabetes kommt diesem Nachweis aber erhebliche Beweiskraft zu. Da die Insulinbestimmung im postmortalen Blut, wie oben ausgeführt wurde, nicht immer sicher ist, sollte eine Gewebeentnahme und Untersuchung in allen Fällen mit Verdacht auf Hypoglykämie durchgeführt werden.

Bestimmung von C-Peptid

Die Bestimmung von C-Peptid sollte immer zusätzlich zu der des Insulins vorgenommen werden. Diese erlaubt eine Unterscheidung zwischen einer externen Insulinüberdosis und der

Eigenproduktion bei Insulinresistenz oder einem Insulinom. In Fällen ohne extreme Insulinzufuhr kann es zur Bestätigung von Insulinwerten dienen. Die Normwerte liegen bei 1,1 und 3,6 ng/ml. Leider gibt es auch für das C-Peptid bislang keine systematischen Untersuchungen in postmortalen Proben.

HbA_{1c}-Bestimmung

Hierbei handelt es sich, wie im Abschnitt 2.5.2. ausgeführt wurde, um einen typischen und langlebigen Parameter zur Diagnose von häufigen Hyperglykämien.

Erhöhte HbA_{1c}-Werte erlauben nahezu unabhängig von der Leichenliegezeit die Diagnose eines Diabetes mellitus bzw. einer diabetischen Stoffwechsellage [35]. Kurzzeitige präfinale Glukoseanstiege z. B. durch Traumen, Erhöhung des intrakraniellen Drucks oder auch Myokardinfarkte, bewirken keine signifikante Erhöhung des HbA_{1c}, da die Bildung des stabilen, kovalent gebundenen Anteils eine Zeitspanne von mindestens 6 - 7 Stunden benötigt. Wie aus klinischen Studien bekannt ist, liegen beim Diabetiker 90% des HbA_{1c} in stabiler Form vor. Andererseits verursacht der präfinale und auch postmortale pH-Abfall im Blut durch die Laktatbildung bestenfalls eine Erniedrigung des HbA_{1c} (Abspaltung des labilen Anteils), mit Sicherheit jedoch keine Erhöhung. Die Lebensdauer des HbA_{1c} in vivo wird von der Lebensdauer der Erythrozyten, insbesondere von der Abbaurate der Milz, bestimmt (mittlere Lebensdauer 120 Tage).

HbA_{1c} sollte in allen Verdachtsfällen von diabetischer Stoffwechselstörung untersucht werden. Dadurch kann man ein Coma diabeticum von den präfinalen Hyperglykämien, die durch andere schwerwiegende Organbefunde verursacht wurden, abgrenzen.

Prüfung auf orale Antidiabetika

Orale Antidiabetika gehören nach bisheriger Erkenntnis zu den bei einer Überdosis lebensgefährlichen Medikamenten, wobei die einzelnen Gruppen aufgrund des unterschiedlichen Mechanismus differenziert zu bewerten sind. Besonders gefährliche Wirkstoffe sind die Sulfonylharnstoffe. Analytisch handelt es sich bei den oralen Antidiabetika um eine heterogene Substanzgruppe, die schwierig vollständig zu erfassen ist. Das in der systematischen toxikologischen Analyse vorgenommene Wirkstoffscreening sollte diese Substanzen unbedingt einschließen. Für die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Fälle wurde das HPLC-DAD-Verfahren angewandt. Die Sulfonylharnstoffe sind mit diesem Verfahren nur bei einer Dosierung oberhalb der therapeutischen Mengen nachweisbar. Biguanide wie Metformin und Buformin

sind auf diesem Wege kaum bestimmbar. Daher empfiehlt es sich, zusätzlich eine spezielle Prüfung auf orale Antidiabetika mittels LC-MS vorzunehmen.

4.6.6. Komplexe Bewertung aller Befunde

Wie aus den in dieser Arbeit analysierten Fällen geschlossen werden kann, sind Störungen des Zuckerstoffwechsels als Todesursache nicht immer eindeutig zu diagnostizieren. Daher sollte die Diagnose auch nicht auf einzelnen Befunden basieren, sondern die Gesamtheit der Aussagen zum Fall von der Vorgeschichte bis zu den Laborparametern einbeziehen. Insbesondere sollten auch differentialdiagnostische konkurrierende Befunde herangezogen werden. Bei einem solchen Herangehen sollte sich der Stellenwert einer Hyper- oder Hypoglykämie im Einzelfall in der Regel sehr deutlich herausstellen.

5. Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit entweder verminderter Insulinbildung oder Insulinwirkung. Das Leitsymptom dieser Erkrankung ist eine chronische Hyperglykämie. Akute Stoffwechselkomplikationen des Diabetikers, die unbehandelt zum Tode führen können, sind die Hypoglykämie, die diabetische Ketoazidose und das hyperosmolare Koma. Diese Komplikationen können zu Lebzeiten anhand der biochemischen Parameter sicher diagnostiziert werden. Der postmortale Nachweis der tödlich verlaufenden Stoffwechselentgleisungen eines Diabetikers ist bei postmortalen Veränderungen der biochemischen Parameter erschwert. In der vorliegenden Arbeit wurde anhand der Literaturlauswertung und der Eigenstudie eine Herangehensweise für die Diagnosestellung von Fällen mit den Zuckerstoffwechselentgleisungen erarbeitet.

In der Eigenstudie wurden am Institut für Rechtsmedizin der Charite Berlin die Obduktionsgutachten, sowie die toxikologisch-chemischen Gutachten von 74 Fällen mit einer hyperglykämischen Stoffwechselentgleisung, von 19 Fällen mit einem nicht bestätigten Verdacht auf ein Coma diabeticum und von 10 Fällen mit einer hypoglykämischen Stoffwechselentgleisung, bearbeitet.

Die pathomorphologischen Organveränderungen und die biochemischen Parameter, wie Glukose, Laktat, Summenwert nach Traub, Aceton, Insulin, sowie der Nachweis oraler Antidiabetika dieser Fälle wurden detailliert dargestellt.

Die Glukosewerte im Blut sind wegen zumeist nicht kalkulierbarer postmortaler Einflüsse nicht beweisrelevant. Postmortal wird eine gleichmäßige Glukoseabnahme bei gleichmäßiger Zunahme des Laktatspiegels beobachtet. Traub prägte für Liquor und Glaskörperflüssigkeit den Begriff des "Summenwertes", der durch die Addition von Glukose- und Laktatkonzentration zustande kommt. Zur Erfassung der Coma diabeticum-Fälle wurde der untere Grenzwert mit 362 mg/dl definiert. Kernbach et al. haben aufgrund der Herztodesfälle, die noch in diesem Bereich liegen, eine Anhebung des Grenzwertes auf 415 mg/dl empfohlen.

Glukose und Laktat wurden bei 21 Coma diabeticum-Fällen im Liquor und bei 14 in der Glaskörperflüssigkeit gemessen und der Summenwert nach Traub berechnet. Der Mittelwert des Summenwertes im Liquor liegt bei 617,9 mg/dl, und in der Glaskörperflüssigkeit bei 568,7 mg/dl. Die Mittelwerte beider Kompartimente liegen deutlich über dem Grenzwert. Neben dem

Summenwert sollte das Verhältnis von Glukose und Laktat beachtet werden, da eine einseitige erhebliche Laktaterhöhung z. B. bei einer Laktatazidose vorliegen kann.

Eine Acetonbestimmung im Blut, Urin oder Liquor kann zur Diagnosestellung, insbesondere bei Fällen mit im Grenzbereich liegendem Summenwert, sowie zur Differenzierung vom ketoazidotischen und hyperosmolaren Koma beitragen.

In einigen Todesfällen, z. B. durch Traumen, Hirndruck oder durch Myokardinfarkte, kommt es zu kurzzeitigen präfinalen Glukoseanstiegen. In solchen Fällen kann zur Differenzierung vom Coma diabeticum eine HbA_{1c}-Bestimmung erfolgen. Der HbA_{1c}-Wert wird durch kurzzeitige Hyperglykämien nicht signifikant erhöht.

In der Gruppe der Todesfälle mit nicht bestätigtem Verdacht auf ein Coma diabeticum liegt der Mittelwert für den Summenwert im Liquor bei 216 mg/dl und in der Glaskörperflüssigkeit bei 220,3 mg/dl, und somit deutlich unter dem festgesetzten Grenzwert. Aceton war in 95 % dieser Fälle negativ.

Die Hypoglykämien der bearbeiteten Fälle wurden entweder durch eine versehentliche Insulinüberdosis oder eine Insulinintoxikation in suizidaler Absicht verursacht. Die Insulinkonzentration im Blut wurde in 9 von 10 Fällen, und zusätzlich in einem Fall im Extrakts des Injektionsbereiches, gemessen. Die Konzentrationen im Blut schwanken zwischen < 2 µIE/ml und 229 µIE/ml. Als Normbereich gilt eine Seruminsulinkonzentration von 11 - 27 µIE/ml. Die niedrigen oder nicht messbaren Konzentrationen im Serum schließen eine Insulinintoxikation nicht aus, da das Insulin postmortal abgebaut wird. Im Extrakts des Injektionsbereiches wurden 13990 µIE/ml gemessen. Insbesondere bei den Betroffenen, die nicht an einem Diabetes mellitus erkrankt waren, kommt diesem Nachweis eine erhebliche Beweiskraft zu.

In Todesfällen durch eine Hypoglykämie sollte zusätzlich zum Insulin C-Peptid bestimmt werden, dadurch kann man externe Insulinzufuhr von der Eigenproduktion unterscheiden.

Bei einer Intoxikation mit oralen Antidiabetika, kann die Diagnose nur anhand quantitativer Substanzbestimmung gestellt werden. Die Insulin und C-Peptid-Werte sind in diesen Fällen, wie bei einer pathologischen Eigenproduktion, wie z. B. bei einem Insulinom, erhöht.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Vorgeschichten aller toxikologischen Gutachten von 1991 bis 2003 auf die Häufigkeiten des Auftretens oraler Antidiabetika geprüft. In allen diesen Fällen wurden die Blutproben mit Hilfe der HPLC-DAD auf Medikamentenwirkstoffe untersucht. In

nur zwei Fällen wurde Glibenclamid nachgewiesen, die Konzentration lag in beiden Fällen im therapeutischen Bereich.

Die Pathohistologie des Pankreas mit einem B-Zell-Verlust der Langerhans-Inseln, sowie der Nieren mit einer nodulären Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson sind beweisend für das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Eine histologisch diagnostizierte Glykogennephrose ist beweisend für ein Coma diabetikum, wobei sie nicht in allen Coma diabeticum-Fällen zu finden ist. Weiteren pathomorphologischen Befunden kommt bei der Diagnostik eines Diabetes mellitus und des Comas diabeticum eine hinweisende Bedeutung zu.

In dieser Arbeit wurden bei 79 Fällen die pathomorphologischen Organveränderungen bearbeitet. Eine Pankreasfibrose und -atrophie fanden sich in 66 % der Fälle. Eine Glomerulosklerose konnte in 27 % der Fälle nachgewiesen werden. Als häufige Folgeerkrankung des Diabetes mellitus wurde in 77 % der Fälle eine allgemeine Arteriosklerose unterschiedlichen Schweregrades nachgewiesen. Bei 71 % der Fälle wurde ein Hirnödem festgestellt, dieses kann auf ein Coma diabeticum hinweisen. Magenschleimhauterosionen, die bei 24 % der Fälle zu finden waren, und das Lungenödem bei 26 % der Betroffenen, sind auf ein Koma hinweisend, jedoch nicht für das Coma diabeticum spezifisch.

Insgesamt zeigen die Untersuchungen, dass Störungen des Zuckerstoffwechsels als Todesursache nicht immer eindeutig zu diagnostizieren sind. Daher sollte die Diagnose auf einer synoptischen Bewertung aller Befunde basieren.

7. Literaturverzeichnis

1. D. Müller-Wieland, W. Krone. Diabetes mellitus. In: W. Gerok et al. Die Innere Medizin. 10. Auflage, Schattauer Verlag 2000. S. 1014-1044.
2. M. Berger, C. Trauter. Epidemiologie des Diabetes mellitus. In: M. Berger. Diabetes mellitus. 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag 2000. S. 15-24.
3. B. O. Böhm, K.-D. Palitzsch, C. Rosak, C. A. Spinas. Klinische Diabetologie. Springer Verlag 2001.
4. H. Mehnert. Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung des Coma diabetikum. Deutsch Med Wschr 1971, 96: 761-763.
5. M. Berger, P. T. Sawicki. Coma diabeticum. In: M. Berger. Diabetes mellitus. 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag 2000. S. 387-393.
6. G. Kernbach, K. Püschel, B. Brinkmann. Die biochemischen Meßgrößen des Glukosestoffwechsels in Abhängigkeit von der Todesart und postmortalen Einflüssen. Z Rechtsmed 1986, 96: 199-213.
7. W. Berger. Diagnose und Behandlung diabetischer Notfallsituationen in der Praxis und im Spital. Schweiz Med Wschr 1972, 102: 1008-1016.
8. E. Logemann, S. Pollak, A. N. Khalaf, K- G. Petersen. Zur postmortalen Diagnostik der exogenen Insulin-Applikation. Archiv für Kriminologie 191. Band 29-33.
9. F. Patel. Fatal Self-induced Hyperinsulinaemia: a delayed post-mortem analytical detection. Med. Sci. Law. 1992, 32: 151-158.
10. B. Hirshberg, M. C. Skarulis, F. Pucino, G. Csako, R. Brennan, P. Gorden. Repaglinide-induced factitious hypoglycaemia. J Clinical Endocrinol Metab 2001, 86: 475-477.

11. T. Lüscher, U. Kuhlmann, R. Illig et al. Hypoglycaemia factitia: Klinik, Diagnostik und Verlauf bei einem Mann ohne Diabetes mellitus. *Schweiz Med Wschr* 1982, 112: 832-837.
12. H. Haibach, J. D. Dix, J. H. Shah. Homicide by Insulin Administration. *J Forensic Sci* 1987, 32: 208-216.
13. J. Misliwetz. Die Mordserie im Krankenhaus Wien-Lainz. *Archiv für Kriminologie* 1994, 194(1-2): 1-7.
14. M. Berger, B. Schneider-Schultes. Suizidversuch mit Glibenclamid: Verlauf der Blutspiegel von Glukose, Insulin, Glibenclamid und C-Peptid. *Deutsch Med Wochenschr* 1977, 102: 586-587.
15. H.- H. Albert, J. Durner. Suizidversuche mit Antidiabetika. *Fortschr Med* 1996, 114: 25-30.
16. H. Sauer. Diagnostik des diabetischen Komas. *Deutsch Med Wschr* 1967, 92: 894-897.
17. P. P. Nawrot. *Kompndium Diabetologie*. Springer Verlag 1999.
18. E. G. Siegel, G. Mayer, M. Nauck, W. Creutzfeld. Hypoglycaemia factitia durch Sulfonylharnstoff-Einnahme. *Deutsch Med Wschr* 1987, 112: 1575-1579.
19. A. A. R. Stake, C. Saddig. Hypoglykämien im Erwachsenenalter. In: M. Berger. *Diabetes mellitus*. 2. Auflage, Urban & Fischer Verlag 2000. S. 775-782.
20. E.- R. Beckmann, K. Püschel, G. Kernbach, W. Bartsch. Falldarstellung zum Nachweis des Todes im Coma diabetikum. In: G. Walther, H-T. Haffner (Hrsg) *Festschrift für Horst Leithoff*. Kriminalistik Verlag, Heidelberg 1985, S. 57-66.
21. E. Osterhaus. Untersuchungen über Ketonkörperkonzentrationen im Sektionsgut. *Beitr Gerichtl Med* 1969, 25: 330-332.
22. K. Püschel, E. R. Beckmann, G. Kernbach, B. Brinkmann. Differentialdiagnose und Beweis des Coma diabeticum an der Leiche *Beitr Gerichtl Med Band* 1984, 42: 315-318.

23. H. Mehnert, E. Standl, K.- H. Usadel. Diabetologie in Klinik und Praxis. 4. Auflage. Thieme Verlag 1999.
24. B. Knick. Diabetologie. Verl. W. Kohlhammer 1997.
25. Stoffwechselstörungen. In: K. Alexander, W. G. Daniel, H- C. Diener et al. Thiemes Innere Medizin. Thieme Verlag 1999. S. 288-349.
26. P. Scheid. Primäre Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts und chemische Pufferung als Sofortmaßnahme. In: R. Klinke, S. Silbernagel. Lehrbuch der Physiologie. 5. Auflage. Thieme Verlag 2005. S. 320-322.
27. H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaler. Die Innere Medizin in Praxis und Klinik Band 4: Verdauungstrakt, Ernährungsstörungen, Stoffwechsel, Vergiftungen. Thieme Verlag 1992 17.16-17. 54.
28. Stoffwechsel und Kohlenhydrate. In: F. Horn, G. Lindenmeier, I. Moc et al. Biochemie des Menschen. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag 2002, 2003.
29. H. Lehnert, H.- P. Schuster. Innere Medizin. Thieme Verlag 1999, S. 136-137.
30. F. Rinninger, H. Greten. Glukosestoffwechsel. In: H. Greten. Innere Medizin.10. Auflage. Georg Thieme Verlag 2001. S. 604-643.
31. Endokrine Organe, Stoffwechsel und Ernährung. In: M. Lohr. Innere Medizin. 2. Auflage. Ullstein Medical Verlagsgesellschaft mbH & Co., Wiesbaden 1999. S 387-507.
32. M. Hanefeld, S. Fischer. Therapie des Diabetes mellitus. In: J. C. Frölich, W. Kirch. Praktische Arzneitherapie 2. Auflage, Springer Verlag 2000. S. 459-503.
33. R. Seifert. Pharmaka zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen. In: E. Oberdisse, E. Hackenthal, K. Kuschinsky. Pharmakologie und Toxikologie. 3.Auflage, Springer Verlag 2002. S. 535-547.

34. A. Hasselblatt, U. Panten. Glukosestoffwechsel; Insuline; oral wirksame, blutzuckersenkende Arzneimittel, Therapie des Diabetes mellitus. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, U. Föstermann, K. Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage. Urban& Fischer Verlag 2001. S. 649-670.
35. J. D. Lalau, C. Mourlhon, A. Bergeret, Ch. Lacroix. Consequens of metformin intoxications. Diabetes care 1998, 21: 2036-2037.
36. W. Berger, S. Mehnert-Aner, K. Müllly, Ch. Heinerli, R. Ritz. 10 Fälle von Laktatazidose unter Biguanidtherapie. Schweiz Med Wschr 106 (1976): 1830-1834.
37. W. Emmett Braselton, Edwin D. Bransome, Thomas A. Huff. Measurement of antidiabetic sulfonylureas in serum by gas chromatography with electron-capture detection. Diabetes, 1977, 26: 50-57.
38. T. Rydberg, E. Wahlin-Boll, A. Melander. Determination of glibenclamid and its two major metabolites in human serum and urine by column liquid chromatography. J Chromatogr 1991, 564: 223-233.
39. T. Kappler. Glimepirid. Pharma-Kritik Jahrgang 17, Nr. 20, 1996.
40. T. Oida, K. Yoshida, A. Kagemoto, Y. Sekine, t. Hagashijima. The metabolism of gliclazide in man. Xenobiotica 1985, 15: 87-96.
41. A. D. B. Harrower. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. Clin Pharmacokinet 1996, 2: 111-119.
42. M. E. Abdel-Hamid, M. S. Suleiman, Y. M. El-Sayed, N. M. Najib, M. M. Hasan. A rapid high-performance liquid chromatography assay of glibenclamide in serum. J Clin Pharm Ther 1989, 14: 181-188.
43. M. Richter. Biguanide-Oldtimer als Newcomer. Pharmazeutische Zeitung 2000, 145, Nr. 12: 36-41.

44. M. Richter. Sulfonylharnstoffe-Stellenwert in der medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetikers. Pharmazeutische Zeitung 2000, 145, Nr. 9: 11-16.
45. M. Richter. Repaglinide und Nateglinide-Newcomer kappen postprandiale Blutglukosespitzen. Pharmazeutische Zeitung 2000, 145, Nr. 10: 30-36.
46. R. Regental, M. Krüger, M. Köppel, R. Preiß. Zu Möglichkeiten und Grenzen von therapeutischen und klinisch-toxicologischen Referenzwerten für Plasma-/ Serum-/ Vollblutkonzentrationen von Arzneimitteln bei akuten Vergiftungen – eine Übersicht, Referenzwerte von Arzneimitteln bei Vergiftungen. Anästhesiologie und Intensivmedizin 1999, 3: 129-143.
47. Takeda Pharma GmbH. actos®-Der Insulin-Reactivator. Takeda Pharma GmbH, Aachen 2000.
48. P. N. M. van Heiningen, V. Hatorp, K. Kramer Nielsen et al. Absorption, metabolism and excretion of a single oral dose of 14 C- repaglinide during repaglinide multiple dosing Eur J Clin Pharmacol 1999, 55: 521-525.
49. M. L. Weaver, B. A. Orwig, L. C. Rodrigues et al. Pharmacokinetics and metabolism of nateglinide in humans. Drug Metabol Dispos 2001, 29: 415-421.
50. K. Yamashita, h. Murakami, T. Okuda, M. Motohashi. High-performance liquid chromatographic determination of pioglitazone and its metabolites in human serum and urine. J Chromatogr B 1996, 677: 141-146.
51. P. J. Cox, D. A. Ryan, F. J. Hollis et al. Absorption, disposition, and metabolism of rosiglitazone, a potent Thiozolindinedione insulin sensitizer, in humans. Drug Metab Dispos 2000, 28: 772-780.
52. E.-R. Beckmann, K. Püchel, S. Picht. Zur Pathomorphologie des Diabetes mellitus und des Coma diabeticum. Beitr Gerichtl Med. 1984, 42: 307-313.
53. Gluco-quant® Glukose/HK. Roche Diagnostics GmbH.

54. Laktat. Roche Diagnostics GmbH.
55. J. Kugler, M. Oehmichen. Untersuchungen zum Glukosestoffwechsel an der Leiche. Beitr Gerichtl Med.1986, 44: 185-188.
56. G. Kernbach, E. Koops, B. Brinkmann. Biochemische Parameter bei 31 tödlichen diabetischen Stoffwechsellentgleisungen. Beitr Gerichtl Med.1984, 42: 301-306.
57. G. Kernbach, B. Brinkmann. Kombinierte Befundanalyse zur Diagnose der diabetischen Stoffwechsellentgleisung. Beitr Gerichtl Med. 1986, 44: 179-183.
58. H. Sippel, M. Möttönen. Combined Glukose and Laktate values in vitreous humor for postmortem diagnosis of diabetes mellitus. Forens. Sci. Int. 1982, 19:217-222.
59. E. A. De Letter, M. H. A. Piette. Can routinely combined analysis of Glukose and Laktat in vitreous humour be useful in current forensic practice? American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 1998, 19(4): 335-342.
60. K. Dörner. Klinische Chemie und Hämatologie. 3. Auflage. Ferdinand Enke Verlag 1999.
61. H. Althoff. Zur postmortalen Diagnose Diabetes mellitus ein Beitrag zur HbA1c-Bestimmung. Beitr Gerichtl Med.1984, 44: 285-292.
62. G. Kernbach, S. Picht, B. Brinkmann, K. Püschel. Erste Ergebnisse zur postmortalen Diagnose des Diabetes mellitus durch HbA1-Bestimmung Z Rechtsmed 1983, 90: 303-308.
63. J-P. Goullé', C. Lacroix, D. Bouige Glycated hemoglobin: a useful post-mortem reference marker in determining. Diabetes Forensic Sci International 2002, 128: 44-49.
64. Stoffwechselstörungen. In H. D. Bruhn, U. R. Fölsch. Lehrbuch der Labormedizin. Schattauer Verlag 1999. S. 177-229.
65. Insulin. Adaltis Deutschland GmbH.

66. U. Keller, M. Pasquel, W. Berger. C-Peptid-Bestimmung bei Diabetikern zur Beurteilung der Insulinbedürftigkeit. Schweiz Med Wsch. 1987, 117: 187-192.
67. P. J. Kosken, H. M. J. Nuutinen, H. Laaksonen et al. Importanci of storing emegency serum samles for uncovering murder with insulin. Forensic Sci Internatl 1999, 105: 61-66.
68. C. Merckel. Bestimmung oraler Antidiabetika in vitalen und postmortalen Blut- und Urinproben mittels HPLC. Berlin, 2001.
69. F. Pragst, M. Herzler, S. Herre, B.-T. Erxleben, M. Rothe. UV Spectra of Toxic Compounds, 2001 edn. Heppenheim. Dr. Dieter Helm Verlag; 2001.
70. H. Falk, K. Pfeifer. Praktische Sektionsdiagnostik mit Schnellmethoden. Veb Georg Thieme Leipzig 1964.
71. B. Brinkmann, G. Fechner, B. Karger, A. DuChesne. Ketoacidosis and lactic acidosis – frequent causes of death in chronic alcoholics? Int J Legal Med 1998, 111: 115-119.
72. Harnapparat. In: C. Thomas. Makro-pathologie. Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differentialdiagnostik. 9. Auflage. Schattauer Verlag 2003. Abb. 8.9, S. 186.
73. C. Thomas. Histopathologie kompakt. Kursbuch der Allgemeinen und Speziellen Histopathologie. Schattauer Verlag 2004. Abb. 98, S. 98.
74. P. Wahl. Stoffwechsel. In: H.-W. Baenkler u.a. Innere Medizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2001, S. 930-959.
75. Verdauungstrakt. In: C. Thomas. Makro-pathologie. Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differentialdiagnostik. 9. Auflage. Schattauer Verlag 2003. Abb. 559, S.127.
76. W. Reimann, O. Prokop, G. Geserick. Vademecum Gerichtsmedizin. 4. Auflage Berlin Volk und Gesundheit 1985.
77. Endokrinologie. In: G. Herold. Innere Medizin. 2004. S. 595-670.

78. W. Gerok. Krankheiten durch Störung des Kohlenhydrat- und Glykolipidstoffwechsel. In: W. Gerok et al. Die Innere Medizin. 10. Auflage, Schattauer Verlag 2000. S. 1144.