

Erste Ergebnisse zur postmortalen Diagnose des Diabetes mellitus durch Hb A1-Bestimmung

G. Kernbach¹, S. Picht¹, B. Brinkmann¹ und K. Püschel²

¹Institut für Rechtsmedizin der Universität Münster, von-Esmarch-Str. 86, D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

²Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg, Butenfeld 34, D-2000 Hamburg 54, Bundesrepublik Deutschland

Postmortem Diagnosis of Diabetes Mellitus by Determination of Hb A1

Summary. Ensuring the diagnosis of diabetes mellitus by morphological findings is very difficult. Postmortem determination of blood glucose is of no value because of the influence of glycolysis. In clinical studies, Hb A1 determination is used for long-time therapy control of diabetes. Values of less than 10% Hb A1 show that assimilation of glucose is in order.

This study is based on the investigation of blood from 174 cadavers (125 men aged between 17 and 84 years; 49 women aged between 27 and 89 years) with many different causes of death, including some cases of coma diabeticum. Blood was frozen immediately; in 48 cases it was stored at +4°C, too. Besides, we took cerebrospinal fluid and urine from each corpse (frozen at -80°C) for determination of glucose, lactic acid, and acetone. Hemoglobin A1 was analyzed by a chromatographic method: the concentrations of Hb A1 ranged from 7.5% to 20% independent of the actual amount of total hemoglobin in our samples (total Hb from 5 to 32 g/dl). Obviously, there is very little influence of autolysis or prefinal glucose fluctuations in blood on its quantity. There is a positive correlation to the concentration of glucose and lactic acid in cerebrospinal fluid (according to the formula of Traub) and also to the presence of acetone in case of diabetic coma.

According to our experience, Hemoglobin A1 is a very useful marker to ensure the diagnosis of diabetes mellitus post mortem. As Hb A1 seems to be very constant and stable vs. autolysis, it may help to clear up cases of unexpected death.

Key words: Diabetes mellitus, postmortem diagnosis - Hemoglobin A1

Zusammenfassung. Es wird über erste Erfahrungen mit der Bestimmung des Hämoglobin A1 im Leichenblut ($n=174$) zur postmortalen Diabetes-Diag-

nostik berichtet. — Das Hb A1 ist relativ autolyse-resistent. Erhöhte Hb A1 Werte ($>10\%$) zeigen eine eindeutige positive Beziehung zum Liquor-Summenwert nach Traub. Als „Langzeitgedächtnis“ diabetischer Stoffwechselentgleisungen ist die Bestimmung des Hb A1 eine wertvolle Ergänzung der bisher üblichen biochemischen und morphologischen Diagnostik zur postmortalen Abklärung eines Diabetes mellitus einschließlich eines todesursächlichen Coma diabeticum.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, postmortale Diagnose — Hämoglobin A1

Einleitung

Die Sektionsdiagnose „Diabetes mellitus“ und insbesondere auch „Diabetische Stoffwechselentgleisung“ ist wegen häufig fehlender oder aber uncharakteristischer morphologischer Befunde problematisch (Di Maio et al. 1977; Mueller 1975; Prokop und Göhler 1975; Reh 1966; Traub 1969). Eine Untersuchung des Leichenblutes auf Glucose ist durch die postmortale Glykolyse (zeit- und temperaturabhängig) in ihrer Aussagekraft stark eingeschränkt (Di Maio et al. 1977; Merkel und Ausbüttel 1951; Mueller 1975; Reh 1966; Schleyer 1958; Zschoch et al. 1962).

Als Asservate der Wahl gelten Urin und Liquor cerebrospinalis; für letzteren gibt Traub (1969) einen Summenwert (Glucose in mg/dl + Lactat in mg/dl = max. 362 mg/dl) an, bei dessen Überschreiten auf einen „tödlich verlaufenen Diabetes mellitus“ zu schließen sei. Diesem Summenwert liegt eine umfangreiche statistische Auswertung von insgesamt 461 Summenwertbestimmungen zugrunde. Obwohl die Formel von Traub bis zu 105 h postmortal anwendbar sein soll, bleiben als Unsicherheitsfaktoren ihrer Beweiskraft Laktatazidosen anderer Genese (alkoholinduziert, Biguanid-Therapie, Meningitis, extreme Muskelarbeit und zahlreiche andere chronische Leiden (Bonk et al. 1978; Doehn und Schwartau 1982; Kleine et al. 1979; Zähringer et al. 1978; Zschoch et al. 1962)), sowie Hyperglykämien (alimentär, präfinal, Cortisontherapie u. a. (Merkel und Ausbüttel 1951; Reh 1966)). Auch der Nachweis einer Glucosurie ist nicht beweisend für Diabetes mellitus; andererseits kann eine fehlende Glucosurie durch die diabetische Glomerulosklerose selbst bedingt sein (Zschoch et al. 1962).

Seit der Mitte der siebziger Jahre wird zur Therapiekontrolle bei Diabetes mellitus die Bestimmung des Hb A1 (glykosylierter Hämoglobinanteil) erfolgreich eingesetzt (Brückel et al. 1981; Bunn et al. 1978; Henrichs et al. 1981; Niederau et al. 1980). Diese Tatsache veranlaßte uns, die Messung des Hb A1 auch am Leichenblut vorzunehmen und auf ihre Wertigkeit für die postmortale Diabetes-Diagnostik zu überprüfen.

Material und Methode

Bei 174 Leichen (125 männlich, Alter: 17–84 Jahre; 49 weiblich, Alter: 27–89 Jahre — natürliche und nichtnatürliche Todesarten) entnahmen wir Blut aus der rechten Vena femoralis und

Liquor cerebrospinalis (durch Subokzipitalpunktion mit steriler Kanüle). Das postmortale Intervall bis zur Entnahme betrug 0,5–40 h. Weiterhin asservierten wir in 54 Fällen Urin (bei der Sektion). Sämtliche Proben wurden sofort bei -80°C tiefgefroren. In 48 Fällen bestimmten wir das Hb A1 zusätzlich aus routinemäßig entnommenen Blutproben zur Alkoholbestimmung (Lagerungszeit bis $1\frac{1}{4}$ Jahr bei $+4^{\circ}\text{C}$).

Die Bestimmung des Hb A1 erfolgte durch den Chromatographischen Test der Fa. Boehringer Mannheim GmbH (Henrichs et al. 1981), die des gesamten Hb mittels Hämitoglobincyanidmethode. Die Konzentrationsangabe des Hb A1 erfolgt als Relativwert in Prozent ohne quantitative Messung der aktuellen Hämoglobin-Konzentration. Im Liquor Messung von Glucose und Laktat enzymatisch (Test-Combinationen, Boehringer Mannheim GmbH), von Aceton mit ACETEST-Tabletten (Miles GmbH, Frankfurt) halbquantitativ. Im Urin quantitative Glucosebestimmung und ebenfalls Test auf Aceton (s.o.).

Ergebnisse

1) Das Hb A1 bleibt postmortal nachweisbar, sowohl in tiefgefrorenen Proben als auch in solchen, die nur bei $+4^{\circ}\text{C}$ gelagert wurden. Der niedrigste gemessene Wert betrug 7,5%, der höchste 20% Hb A1.

2) Die Bestimmung ist unabhängig vom aktuellen Gesamt-Hb (gemessene Werte von 5–32 g/dl) im Leichenblut, da die Angabe des Hb A1 als Relativwert unabhängig von der aktuellen quantitativen Hämoglobinkonzentration erfolgt.

3) Erhöhte Hb A1-Werte ($>10\%$) zeigen eine eindeutige positive Beziehung zum Liquor-Summenwert nach Traub sowie zum Urinbefund (s. Tabelle 1). Umgekehrt ist dies nach unseren bisherigen Befunden nicht immer der Fall (Möglichkeit der falsch positiven Diagnose eines Diabetes mellitus durch Anwendung der Traub'schen Formel). Erhöhte Hb A1-Werte können verursacht sein durch eine länger dauernde praemortale Stoffwechselentgleisung oder eine frühere (etwa Tage oder Wochen zuvor erfolgte) Stoffwechselentgleisung („Blutzuckergedächtnis“; s. Fall 3 in Tabelle 1).

4) Detaillierte statistische Auswertungen sowie Systematisierungen werden Gegenstand einer weiteren Arbeit sein.

Diskussion

Nach unseren bisherigen Erfahrungen erlauben erhöhte Hb A1-Werte im Leichenblut in der Zusammenschau mit dem Sektionsbefund, unabhängig von der Leichenliege- und Probenlagerungszeit (innerhalb der angegebenen Grenzen), die Diagnose eines Diabetes mellitus bzw. einer diabetischen Stoffwechselentgleisung (Fall 1 und 2 in Tabelle 1). Kurzzeitige präfinale Glucoseanstiege z.B. durch Traumen, Therapie, Erhöhung des intrakraniellen Drucks (Schleyer 1958) oder auch Myokardinfarkte, bewirken keine signifikante Erhöhung des Hb A1, da die Bildung des stabilen, kovalent gebundenen Anteils eine Zeitspanne von mindestens 6–7 h benötigt (hierzu Fall 4–6 in Tabelle 1). Wie aus klinischen Studien bekannt ist, liegen beim Diabetiker 90% des Hb A1 in stabiler Form vor (Niederau et al. 1980). Andererseits verursacht der präfinale und auch postmortale pH-Abfall im Blut durch Laktatbildung bestenfalls eine Erniedrigung des Hb A1 (Abspaltung des labilen Anteils), mit Sicherheit jedoch keine

Tabelle 1. Typische Kasus aus dem Untersuchungsgut (Hb A1)

Fall	Genus	Alter	Liquor cerebrosp.		Blut		Urin		Todesursache
			Summenwert (mg/dl)	Aceton ø-+++	Hb A1 (%)	Ges. Hb (g/dl)	Glucose (mg/dl)	Aceton ø-+++	
1	m.	29	672	+++	13,9	30	2250	+	Coma diabet.
2	m.	23	817	+++	19,5	32	4425	+++	Coma diabet.
3	m.	61	139	ø	12,7	22	ø	ø	Erhängen
4	m.	48	625	ø	9,8	32	233	ø	Kopfschuß
5	m.	63	434	ø	8,8	32	ø	ø	Coronarinsuff.
6	m.	55	150	ø	8,3	31	30	ø	Myokardinfarkt

Aceton: + \pm 10 mg/dl; +++ \pm 100 mg/dl

Erhöhung. Auch die Konzentration der Glucose im Blut fällt postmortal ja sehr schnell ab (Brückel et al. 1981; Niederau et al. 1980; Schleyer 1958). Die Lebensdauer des Hb A 1 in vivo wird von der Lebensdauer der Erythrozyten, insbesondere von der Abbaurate in der Milz, bestimmt (mittlere Lebensdauer 120 Tage). Dieses offensichtliche „Nachhinken“ („Blutzuckergedächtnis“ nach Henrichs et al. 1981) der Hb A 1-Konzentration im Vergleich zum aktuellen Blut-Glucosewert, besonders nach Diabetischer Ketoazidose (Dolhofer et al. 1981) (hierzu Fall 1 und 2), muß bei der Diabetes-Diagnose an der Leiche berücksichtigt werden. Bei Fall 3 handelt es sich beispielsweise um einen Diabetiker, der offensichtlich schlecht medikamentös eingestellt war (frühere Blutzuckererhöhung, deswegen erhöhtes Hb A 1). Todesursache war letztlich Erhängen. Zwei Fälle (Fall 4 und 5, Todesursache Kopfschuß und Coronarinsuffizienz) demonstrieren Summenwerte im Liquor mit 625 bzw. 434 mg/dl, die nach Traub (1969) an sich für einen tödlich verlaufenen Diabetes mellitus sprechen (falsch positiv!). Die Hb A 1-Werte waren jedoch – übereinstimmend mit den Sektionsbefunden – im Normbereich (<10%).

Falsch erhöhte Hb A 1-Werte sind möglich durch erhöhte Konzentrationen an Hb F (Thalassämie), sowie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Insgesamt zeigen unsere Erfahrungen mit der Hb A 1-Messung im Leichenblut die grundsätzliche Eignung zur postmortalen Diabetes-Diagnostik, insbesondere den geringen Einfluß von Störfaktoren auf die Zuverlässigkeit der Bestimmung. Die Aufklärung unklarer Todesfälle mit dem Verdacht auf eine diabetische Stoffwechselerkrankung wird letztlich allerdings nur möglich sein bei synoptischer Bewertung der biochemischen Befunde (Glucose, Laktat, Aceton in Liquor und Urin; Hb A 1) und des morphologischen Befundmusters.

Danksagung. Wir danken Frau Marion Delius vom Zentrallabor der Universitätskliniken Münster (Direktor: Prof. Dr. G. Assmann) für die Hilfestellung bei den Laboranalysen. Der Fa. Boehringer Mannheim GmbH (Gastlabor Münster, Herr F. Gier) sei gedankt für die zur Verfügung gestellten Test-Kombinationen.

Literatur

- Bonk U, Chantelau E, Schneider J (1978) Liquor cerebrospinalis und Schock. Untersuchungen an der Leiche. *Verh Dtsch Ges Pathol* 62: 296–299
- Brückel KW, Perthen B, Müller-Beisenhartz, Meyer B (1981) Zur Post-Synthese-Modifikation von Eiweißkörpern unter besonderer Berücksichtigung der Glykohämoglobinbildung bei Altersdiabetes. *Med Welt* 32: 653–657
- Bunn HF, Gabbay KH, Gallop PM (1978) The glycosylation of hemoglobin: Relevance to diabetes mellitus. *Science* 200: 21–27
- Doehn M, Schwartau M (1982) Alkoholinduzierte Lactatacidose bei Thiaminmangel. *Z Rechtsmed* 89: 125–130
- Dolhofer R, Renner R, Wieland OH (1981) Different behaviour of haemoglobin A 1a–c and glycosyl-albumin levels during recovery from diabetic ketoacidosis and non-acidotic coma. *Diabetologia* 21: 211–215
- Henrichs HR, Sötemann W, Lemke C, Setiakusuma I (1981) Hb A 1-Bestimmung verbessert Diagnostik und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus. *Med Klin* 76: 471–475
- Kleine TO, Baerlocher K, Niederer V, Keller H, Reutter F, u.a. (1979) Diagnostische Bedeutung der Laktatbestimmung im Liquor bei Meningitis. *Dtsch Med Wochenschr* 15: 553–557

- Maio VJM Di, Sturner WQ, Coe JI (1977) Sudden and unexpected death after the acute onset of diabetes mellitus. *J Forensic Sci* 22 : 147–151
- Merkel H, Ausbüttel F (1951) Der Zuckergehalt des Leichenblutes und seine diagnostische Bedeutung. *Dtsch Z Gerichtl Med* 40 : 485–498
- Mueller B (1975) *Gerichtliche Medizin*. Teil 1, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Niederau CM, Potthoff S, Gries FA, Reinauer H (1980) Zum Aussagewert von glykosidierten Hämoglobinen bei Diabetes mellitus und Gravidität. *Lab Med* 4 : 9–14
- Prokop O, Göhler W (1975) *Forensische Medizin*, 3. Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin
- Reh H (1966) Die postmortale Schnelldiagnose des Coma diabeticum. *Dtsch Z Gerichtl Med* 57 : 183–189
- Schleyer F (1958) Postmortale klinisch-chemische Diagnostik und Todeszeitbestimmung mit chemischen und physikalischen Methoden. Thieme, Stuttgart
- Traub F (1969) Methode zur Erkennung von tödlichen Zuckerstoffwechselstörungen an der Leiche (Diabetes mellitus und Hypoglykämie). *Zentralbl Allg Pathol* 112 : 390–399
- Zähringer J, Cyran J, Lüderitz B (1978) Laktatazidose bei Biguanidtherapie: Diagnostik und Therapie. *Schweiz Med Wochenschr* 108 : 1838–1846
- Zschoch H, Brüning EJ, Richter E (1962) Die Diagnose des Diabetes mellitus an der Leiche mit dem Glukoteststreifen. *Zentralbl Allg Pathol* 103 : 455–461

Eingegangen am 24. Januar 1983