

Originalarbeiten · Original Papers

**Tierexperimentelle Untersuchungen zur primären Dilatation
der absterbenden Muskulatur***

G. DÖRING, B. FORSTER und H. P. KAULS

Institut für gerichtliche Medizin der Universität Göttingen

Eingegangen am 5. August 1969

Primary Dilatation of Animal Muscle in the Early Post Mortem Period

Summary. Transitory lengthening of loaded muscle in the early post mortem period has been described as “primary dilatation”. Its cause was ascribed to an unidentified vital phenomenon or to an unknown mechanical effect.

An initial post mortal rise of adenosine triphosphate (ATP) in all three types of muscle had been observed in rabbits under certain conditions. This appeared to explain the cause of “primary dilatation”.

In order to prove whether the increase in ATP does in fact cause “primary dilatation” of muscle the following were tested:

1. Whether similar post mortem changes in the level of ATP observed in rabbits also occur in the musculature of rats.
2. Whether the rise in ATP is chronologically associated with “primary dilatation”.
3. Whether the factors which increase the level of ATP intensify the extent of primary relaxation or dilatation.

A transitory post mortem increase in the level of ATP was found in the gastrocnemius of rats. This was analogous to results obtained in rabbits. Sclerometric measurements, using a Schiötz tonometer, indicated that an increase in ATP is soon followed by muscular relaxation which on loading must give rise to primary dilatation.

Heart and non-striated rat and rabbit muscle showed the same chronological relationship between maximal ATP concentration and relaxation or dilatation.

The sclerometric measurements also showed that softening of the unloaded muscle occurred as well, as could be expected from previous ATP measurements. Loading therefore, is no prerequisite for primary relaxation, although it enhances it, by causing a rise of the ATP-level. Experiments conducted in atmospheres of nitrogen, air, and oxygen showed that relaxation is intensified by increasing partial pressures of oxygen.

The same factors, which favour increase of ATP — such as load and high O₂ partial pressure — give rise to particularly marked primary dilatation. The causes of primary dilatation are therefore “supravital” factors — namely fermentative reactions leading to an increase of ATP in muscle — and mechanical intensification of these factors, such as by loading.

Key-Words: Totenstarre — ATP-Stoffwechsel — Adenosintriphosphat — „Primäre Dilatation“.

Zusammenfassung. Eine kurz nach dem Tode vor der Starreverkürzung auftretende Verlängerung des belasteten Muskels wurde schon bei den ersten muskelphysiologischen Untersuchungen beobachtet und als primäre Dilatation bezeichnet. Als Ursache wurden supravitale oder rein physikalische Effekte angenommen, über deren Natur jedoch keine genauen Aussagen gemacht werden konnten.

Eine Deutung dieses Phänomens schienen uns unsere früheren Untersuchungen an Kaninchen zu ermöglichen, bei denen unter bestimmten Bedingungen in allen drei Muskelarten post-

* Auszugsweise vorgetragen auf der 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Gerichtliche und Soziale Medizin, Innsbruck, 1.—4. 10. 68.

mortal anfängliche Konzentrationsanstiege des Adenosintriphosphates (ATP) beobachtet wurden. Wegen der Weichmacherwirkung kam damit die Erhöhung des ATP-Spiegels als Ursache der primären Dilatation in Betracht.

Um nachzuweisen, daß der ATP-Anstieg wirklich die primäre Dilatation verursacht, wurde überprüft,

1. ob ähnliche ATP-Kurven wie beim Kaninchen auch bei der Ratte auftreten,
2. ob die ATP-Anstiege einen zeitlichen Zusammenhang mit den Dilatationen zeigen und
3. ob die Faktoren, die den ATP-Anstieg verstärken, auch die primäre Erweichung bzw. Dilatation begünstigen.

Bei den Versuchen am Rattengastrocnemius wurde wie bei Kaninchen ein postmortaler ATP-Anstieg gefunden. Durch Härtemessungen mit dem Schiötz-Tonometer ließ sich zeigen, daß sich der ATP-Zunahme kurze Zeit später eine Erweichung des Muskels anschließt, die bei Belastung zu einer primären Dilatation führen muß. Auch im Herzen und der glatten Muskulatur von Ratte und Kaninchen wurde die gleiche enge zeitliche Beziehung zwischen ATP-Anstieg und der Erweichung bzw. Dilatation gefunden.

Die sklerometrischen Messungen ergaben ferner, daß — wie nach früheren ATP-Bestimmungen zu erwarten war — Erweichungen auch am unbelasteten Muskel auftreten. Die Belastung ist also keine Voraussetzung für die primäre Härteabnahme, begünstigt sie aber, da sie zu einer Erhöhung des ATP-Spiegels führt. Versuche unter Stickstoff, Luft und reinem Sauerstoff zeigten, daß der Grad der Erweichung mit steigendem Sauerstoff-Partialdruck zunimmt. Die gleichen Faktoren, die den ATP-Anstieg begünstigen — Belastung und hoher Sauerstoff-Partialdruck — führen damit auch zu einer besonders ausgeprägten anfänglichen Erweichung. Als Ursache der primären Dilatation sind daher supravitale Vorgänge — nämlich die im Muskel zu ATP-Anhäufung führenden Fermentreaktionen — anzusehen, die durch physikalische Kräfte (Belastung) noch verstärkt werden können.

Ein bisher nicht gedeutetes Phänomen, das bei Untersuchungen zur Totenstarre immer wieder beobachtet wurde, ist die primäre Dilatation, d. h. die kurz nach dem Tode vor der Starreverkürzung auftretende Verlängerung des belasteten Muskels.

Die anfängliche postmortale Muskelverlängerung wurde erstmalig offenbar 1889 von Brouardel [6] an der Herzmuskulatur, wenig später von Bonhöffer [5] (1890) an der Skelettmuskulatur und von Meirowsky [26] (1899) am glatten Muskel beobachtet. Von Rothberger [34] (1903) wurde sie als „primäre Dilatation“ bezeichnet¹.

Die Ursachen dieses Phänomens waren bald heftig umstritten. Nagel [30], der am leicht belasteten Gastrocnemius von Kaltblütern in den ersten Stunden p. m. eine Muskelverlängerung fand, wies bereits 1894 darauf hin, daß es sich hierbei nicht um einen rein passiven physikalischen Vorgang infolge der Belastung handeln könne, da dieser schon nach kürzester Zeit abgelaufen sein müsse. Auch Rothberger [34] faßte die anfängliche Erweiterung als vitalen Vorgang auf. Mosso und Pagliani [29] hielten dagegen die primäre Dilatation für ein Kunsterzeugnis, das in Rothbergers Versuchsanordnung durch den Druck der Manometerflüssigkeit auf die Herzen verursacht wurde. Aber auch bei Anwendung der plethysmographischen Methode Mossos und Paglianis, mit der eine Belastung der Herzen vermieden wird, konnte Rothberger [35] primäre Dilatationen beobachten. Eckstein [12] sah an nur leicht belasteten Herzen ebenfalls anfängliche Erweiterungen, die er zunächst als rein vitale Vorgänge infolge eines Tonusabfalls deutete. Später nahm er daneben jedoch auch eine physikalische Komponente als Ursache an [13]. Mangold [19] fand primäre Dilatationen selbst an kurzzeitig gekochten, sowie an eingetrockneten und nach 6 Tagen in Ringerlösung wieder aufgeweichten Rattenmagenstreifen. Er schloß daraus, daß die primäre Dilatation „im wesentlichen nicht als eine vitale Reaktion ... zu betrachten ist, vielmehr auf der am abgestorbenen Präparat noch erhaltenen Dehnbarkeit durch Belastung beruht“. Dagegen glaubte

¹ Als „sekundäre Dilatation“ wurde die Verlängerung der Muskeln bei Lösung der Starre definiert.

Morita [28] mit seinen Versuchen an glatten Muskeln nachgewiesen zu haben, daß die postmortalen Längenveränderungen lediglich durch Tonusschwankungen bedingt sind und daß es weder eine echte primäre Dilatation noch eine echte Starre der glatten Muskulatur gibt. Meltzer [27] fand bei der Härtebestimmung am Säugetierherzen mit der sklerometrischen Methode von Mangold [22], die eine Belastung weitgehend vermeidet, ein „primäres Weicherwerden“ des Muskels, das er auf einen Tonusabfall zurückführte, und widerlegte damit die 1926 von Mangold [24] erneut vertretene Auffassung, primäre Dilatationen würden lediglich durch Belastung hervorgerufen.

In der Literatur wird also außer von Morita [28] das Vorkommen einer echten primären Dilatation in allen Muskelarten allgemein bejaht, wobei allerdings häufig darauf hingewiesen wird, daß dieses Phänomen bei einer großen Zahl von Versuchen ausblieb [13, 19, 27]. Als Ursache wurden jedoch meist zwei als Gegensätze aufgefaßte Möglichkeiten angenommen:

1. vitale — oder wie wir jetzt formulieren würden, supravitale — Vorgänge wie z. B. Tonusschwankungen der Muskeln, oder

2. rein physikalische Ursachen, insbesondere die Belastung.

Nur Eckstein [13] vermutete ein Zusammenwirken supravitaler und physikalischer Faktoren.

Eine biochemische Deutung der primären Dilatation schienen die Ergebnisse unserer fermentativen Adenosintriphosphat-Bestimmungen im absterbenden Muskel zu bieten, die unter bestimmten Bedingungen in der Skelet- (Döring, Korinth und Schmidt [8]) und Herzmuskulatur (Döring [7]) des Kaninchens sowie in der glatten Muskulatur der Ratte (Döring, Patzer und Forster [9]) zunächst einen postmortalen Anstieg des ATP zeigten. Der Muskel sollte daher infolge der Weichmacher-Wirkung des ATP kurz nach dem Tode vorübergehend dehnbarer werden und müßte sich deshalb bei Belastung verstärkt verlängern.

Um nachweisen zu können, daß der postmortale ATP-Anstieg wirklich die Ursache der primären Dilatation ist, sollte in der vorliegenden Arbeit geprüft werden,

1. ob ähnliche ATP-Kurven wie in der Skelettmuskulatur des Kaninchens auch bei Ratten auftreten,

2. ob ein etwaiger ATP-Anstieg zeitlich mit der primären Dilatation zusammenfällt,

3. ob die Faktoren, die das Ausmaß des ATP-Anstiegs bestimmen (insbesondere die Belastung und der Sauerstoffgehalt der umgebenden Atmosphäre), auch die Ausbildung der primären Dilatation bzw. Erweichung gleichsinnig beeinflussen.

In dem letztgenannten Zusammenhang interessierte vor allem, ob auch eine der primären Dilatation des belasteten Muskels entsprechende primäre Erweichung *unbelasteter* Muskeln auftritt, wie nach einigen Untersuchungen [27, 31] und den schon vorliegenden ATP-Kurven zu erwarten war, oder nicht, wie auf Grund der Meßreihen Mangolds [23] am Triceps surae des Kaninchens anzunehmen wäre.

Zur Klärung dieser Fragen wurde der postmortale ATP-Stoffwechsel am Gastrocnemius der Ratte mit fermentativen Methoden untersucht, die neue und unsere älteren ATP-Kurven den entsprechenden Dilatationskurven aus der Literatur und aus eigenen Messungen gegenübergestellt sowie Härtebestimmungen am Gastrocnemius der Ratte unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt.

Methodisches

1. Untersuchung des ATP-Stoffwechsels

Für die Untersuchungen wurden die Gastrocnemii weiblicher Sprague-Dawley-Ratten (Gewicht: 180—260 g) verwendet. Die Proben für die Bestimmung der Lebendwerte wurden den Ratten in Urethannarkose (7—9 cm³ 20%ige wäßrige Urethanlösung/kg Ratte, intraperitoneal) entnommen. Zur Bestimmung der Postmortalwerte wurden die narkotisierten Tiere durch Herzschnitt getötet und die Proben bis zur Entnahme bei Zimmertemperatur in situ belassen. Die Probenahmen erfolgten 0, 10, 20, 30, 40, 60, 90, 120, 180, 240 und 300 min p.m., wobei jeweils etwa ein Drittel des Gastrocnemius (0,4—0,7 g) für die Glykogenbestimmung und ein weiteres Drittel für die Bestimmung von ATP, Kreatinphosphat, Glucose und Milchsäure verwendet wurden (je $\frac{1}{6}$ an den Muskelansätzen wurde verworfen). Die in den Abbildungen dargestellten Meßpunkte sind für alle Verbindungen außer dem Glykogen bei den Lebendwerten Mittelwerte aus 8, bei den Postmortalwerten Mittelwerte aus 4 Versuchen. Alle Analysen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt.

Da die Glykogenwerte stärker als die übrigen Analysenwerte streuten, wurden hier für jeden Entnahmezeitpunkt mindestens 8 Doppelbestimmungen durchgeführt. Als Ergebnis wird die μ Mol-Menge Glucose angegeben, die bei der Hydrolyse des Glykogens entsteht („Glykogen-Glucose“).

Die Methodik der Probenaufarbeitung und der fermentativen Bestimmungen wurde bereits in einer früheren Arbeit beschrieben [7].

2. Härtebestimmung

Da bei Vorversuchen die Messungen mit dem Sklerometer nach Mangold [22] an dem relativ kleinen Rattengastrocnemius keine gut reproduzierbaren Werte ergaben, wurde das Tonometer nach Schiötz [36] zu den Härtebestimmungen verwendet.

Das Tonometer wurde so an einem Stativ befestigt, daß es durch eine Führung immer auf die gleiche Stelle des Muskels gesenkt werden konnte. Der Stift des Tonometers wurde um 1 mm verlängert, so daß der Zeigerhebel eher ansprach und damit ein günstigerer Meßbereich benutzt werden konnte. Das Auflagegewicht des Instrumentes betrug 16,5 g. Ein Zusatzgewicht wurde nicht verwendet.

Als Versuchstiere dienten männliche Wistar-Ratten (Gewicht: 300—400 g), die mit Urethan (10 cm³ 20%ige wäßrige Lösung/kg, intraperitoneal) narkotisiert wurden. Für die Versuche mit E 605 wurde nicht narkotisierten Tieren 1 cm³ E 605 forte/kg intraperitoneal injiziert. Den narkotisierten (bzw. nach E 605-Vergiftung den atemgelähmten) Tieren wurde der Gastrocnemius abpräpariert und der Muskel auf einer Korkplatte fixiert. Zwischen den Messungen, die zuerst in viertel-, dann in halb- und ganzstündigen Abständen (bis 4 Std p.m.) erfolgten, wurde der Muskel zum Schutz gegen Austrocknung mit einem feuchten Filterpapier locker bedeckt. Zur Härtebestimmung wurden zunächst für jeden Zeitpunkt an jedem Muskel mehrere Einzelmessungen durchgeführt. Da die Ablesungen jedoch praktisch immer gleiche Werte ergaben, wurde später bei den meisten Versuchen nur noch eine Messung vorgenommen, um den Muskel nicht unnötig zu belasten. Für die Meßreihen unter reinem Sauerstoff und nach E 605-Ver-

giftung wurden je 10, für die Versuche unter Stickstoff 12 und für die Messungen an Luft 30 Tiere verwendet. Die Versuche unter reinem Sauerstoff und unter Stickstoff wurden unter einer durchsichtigen Kunststoffhülle durchgeführt, die mit dem entsprechenden Gas durchströmt wurde. Der Sauerstoff wurde zur Sättigung mit Wasserdampf zunächst durch destilliertes Wasser geleitet, um eine Austrocknung des Muskels zu vermeiden. Der Stickstoff wurde in einer Waschflasche mit alkalischer Pyrogallol-Lösung mit Wasserdampf gesättigt und von Sauerstoffspuren befreit.

Versuchsergebnisse

Die Versuche am unbelasteten Rattengastrocnemius zeigten übereinstimmend mit unseren früheren Befunden am Gastrocnemius des Kaninchens, daß postmortal zunächst ein Anstieg des ATP-Spiegels stattfindet, der hier etwa 15 min p. m. sein Maximum erreicht (Abb. 1).

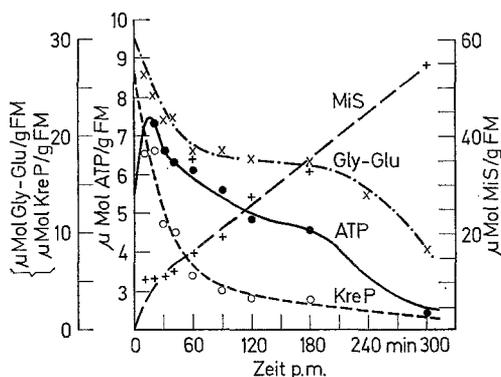


Abb. 1. Überblick über den postmortalen ATP-Stoffwechsel im Gastrocnemius der Ratte. Alle Konzentrationsangaben in $\mu\text{Mol/g}$ Feuchtmuskel. *ATP* Adenosintriphosphat: —, •, •; *Kre P* Kreatinphosphat: - - - -, ○; *Mi S* Milchsäure: —, +; *Gly-Glu* Glykogen-Glucose: · - · - ·, ×; *FM* Feuchtmuskel

Die gleichzeitig durchgeführte Bestimmung der anaerob ATP-liefernden Substanzen, Kreatinphosphat und Glykogen, sowie des Endproduktes der Glykogenolyse, der Milchsäure, ergab analoge Verhältnisse zum Kaninchenmuskel: mit hoher Geschwindigkeit einsetzender Kreatinphosphatabbau, der 1 Std p. m. fast beendet ist, während der anfänglich ebenfalls rasche Glykogenabbau von dieser Zeit an deutlich verlangsamt ist und erst $3\frac{1}{2}$ Std nach dem Tode wieder schneller wird. Der auch 5 Std p. m. noch andauernde Anstieg der Milchsäurekonzentration zeigt in Übereinstimmung mit der Glykogenabbaukurve, daß die Glykogenolyse zu dieser Zeit noch nicht beendet ist.

Die Härtebestimmungen ergaben bei mehreren kurzfristig wiederholten Einzelmessungen am gleichen Muskel genau reproduzierbare Werte. Die mittlere Abweichung der Werte einer Meßreihe an verschiedenen Tieren betrug $\pm 13\%$ bei den Versuchen unter Sauerstoff, $\pm 14\%$ unter Stickstoff, $\pm 17\%$ an Luft und $\pm 20\%$ nach E 605. Die Ergebnisse der Härtebestimmungen sind in Abb. 2 zusammengestellt. (Die Härte ist in Skalenteilen des Schiötz-Tonometers angegeben; die Werte sind also nur Relativzahlen. Höhere Werte bedeuten eine größere Eindrückbarkeit bzw. geringere Härte des Muskels.) Es zeigt sich, daß auch der

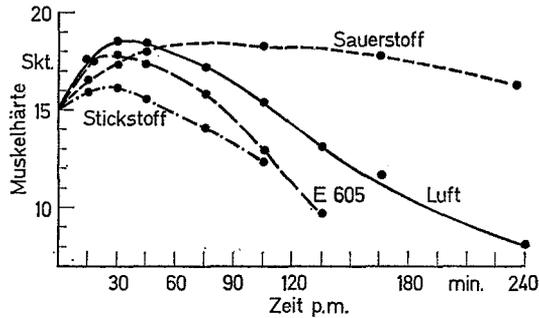


Abb. 2. Primäre Erweichung am unbelasteten Rattengastrocnemius unter Stickstoff (●—●) Luft (—●—) und Sauerstoff (----) sowie nach E 605-Vergiftung (—■—). (Muskelhärte in Skalenteilen des Schiötz-Tonometers)

unbelastete Muskel postmortal zunächst erweicht. Dieser Effekt ist unter Stickstoff am schwächsten. An Luft ist er sehr deutlich nachweisbar (die Härte nimmt bis zum Minimum 30 min p.m. um fast 25% ab und erreicht den Ausgangswert erst wieder knapp 2 Std p.m.). Unter reinem Sauerstoff ist die Erweichung im Maximalwert zwar nicht größer als an Luft, hält dafür aber sehr viel länger an. Nach E 605-Vergiftung wird der Muskel erheblich schneller hart als unter Normalbedingungen an Luft.

Diskussion

Die Tatsache, daß der von uns beobachtete anfängliche postmortale ATP-Anstieg im Muskel von früheren Untersuchern nicht beschrieben wurde, dürfte mit der Unspezifität der bisher angewandten Analysenverfahren zu erklären sein.

Die Bestimmung des ATP erfolgte im allgemeinen als sog. „7 min-Phosphat“, d.h. als Differenz der Phosphatwerte nach und vor siebenminütiger Hydrolyse mit 1 n Salzsäure bei 100° [1, 3, 18, 25]. Bei diesem Verfahren stören aber andere labile Phosphate wie Hexosediphosphat und Triosephosphat [3], so daß die gefundenen ATP-Werte zu hoch sind. Bendall und Davey [4] zeigten mit Hilfe eines kombinierten papierchromatographisch-spektrophotometrischen Verfahrens, daß die zu Beginn der Totenstarre gefundenen Werte immer um 20% zu hoch und nach 24 Std sogar 16mal höher als die wahren ATP-Werte lagen.

Da die Konzentration der störenden labilen Phosphate gleich nach dem Tode schnell abnimmt, muß der gefundene ATP-Wert vor allem unmittelbar nach dem Tode zu hoch sein, während sich im Laufe des Starreeintritts der gefundene dem wahren ATP-Wert zunächst nähern muß. (Die hohen Abweichungen 24 Std p.m. sind dadurch bedingt, daß der ATP-Absolutwert stark gesunken ist und jetzt geringe Mengen anderer labiler Phosphate schon zu relativ großen Fehlern führen.) Ein Anstieg des ATP-Gehalts wird daher durch den gleichzeitigen Abfall der störenden labilen Phosphate nicht erkennbar.

Die Frage nach den Ursachen des postmortalen Konzentrationsanstieges an energiereichem ATP muß noch experimentell geklärt werden. Als mögliche Ursachen kommen Beschleunigung der ATP-Synthese oder Verlangsamung des ATP-Abbaues oder eine Kombination beider Effekte kurze Zeit post mortem in Betracht. Wenn der ATP-Anstieg durch beschleunigte ATP-Synthese verursacht wird, sollte er bei Muskeln mit großem ATP-Vorrat am höchsten sein. Am Herzen wurde aber gerade bei Muskeln mit großem Vorrat an ATP und ATP-liefernden Verbindungen kein postmortaler ATP-Anstieg gefunden, sondern

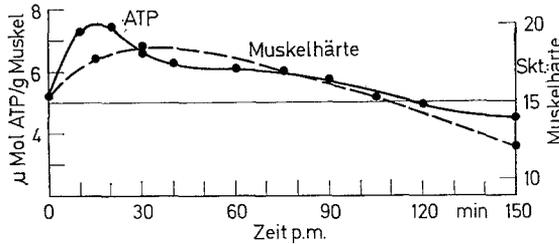


Abb. 3. Postmortaler Anstieg der ATP-Konzentration und primäre Erweichung im unbelasteten Rattengastrocnemius (Muskelhärte in Skalenteilen des Schiötz-Tonometers)

nur am leicht hypoxämischen Herzen [7]. Ein Anstieg des ATP-Gehaltes trat auch in einigen Kaninchen-Gastrocnemii mit besonders großen ATP-Vorräten nicht auf [11]. Ferner scheint auch postmortal die Höhe des ATP-Spiegels die Glykogenolysegeschwindigkeit und nicht umgekehrt die Glykogenolysegeschwindigkeit den ATP-Gehalt im Muskel zu bestimmen [2, 7].

Auch das schnelle Absinken des Kreatinphosphatspiegels könnte zu einer gewissen Anhäufung von ATP führen. Die Geschwindigkeit der Kreatinphosphatspaltung könnte aber durch den höheren ATP-Spiegel ebenfalls verlangsamt werden, denn zwischen 10 und 20 min p.m., d. h. bei maximalem ATP-Spiegel, wurden häufig fast gleiche Kreatinphosphatwerte gefunden (s. auch Abb. 1). Es bleibt noch zu klären, ob es sich hier um eine echte Verlangsamung oder nur um Streuungen des Verfahrens gehandelt hat.

Wahrscheinlicher als eine beschleunigte ATP-Synthese scheint ein verzögerter Abbau zu sein. Nach Engelhardt und Ljubimova [14] liegt das Aktivitätsmaximum der Myofibrillen-ATPase, die 80% des ATP im Muskel spalten soll [32], bei pH 6,8. Bis dieser pH-Wert im Muskel unterschritten wird, sollte es daher zu einer Aktivitätsminderung der ATPase kommen.

Wenn man nun die primäre Dilatation der Muskulatur durch einen postmortalen Anstieg des Weichmachers ATP erklären will, müßte ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem ATP-Anstieg und dem Auftreten der primären Dilatation bestehen. Wie Abb. 3 zeigt, ist dies tatsächlich der Fall. Im unbelasteten Rattengastrocnemius beginnt unmittelbar nach dem Tode ein ATP-Anstieg, dem eine Muskelweichung folgt. Während das ATP-Maximum schon 15 min p.m. erreicht wird, tritt die maximale Härteabnahme erst 30 min p.m. auf. Diese Zeitdifferenz dürfte sich durch die Diffusionszeit des neugebildeten ATP vom Ort seiner Entstehung zu den Muskeleiweißen erklären. Ein geeigneteres Kriterium für die Übereinstimmung beider Kurvenverläufe als die Zeitpunkte der Maxima, die infolge der flachen Verlaufsform relativ weit auseinander liegen, ist das flächenmäßige Zusammenfallen beider Kurven. Aus dieser und den folgenden Abbildungen geht deutlich hervor, daß sich die Flächen unter beiden Kurven sehr weitgehend überlappen. Im übrigen zeigen ATP- und Erweichungskurven die zu erwartende Gleichläufigkeit. Wenn der ATP-Spiegel knapp 2 Std p.m. seinen Ausgangswert erreicht, hat der Muskel auch ziemlich genau seine ursprüngliche Härte wiedererlangt.

Das ATP-Maximum fällt zeitlich auch mit den Maxima der Dehnungskurven zusammen, die in der älteren Literatur veröffentlicht wurden (z. B. 15 min p.m.

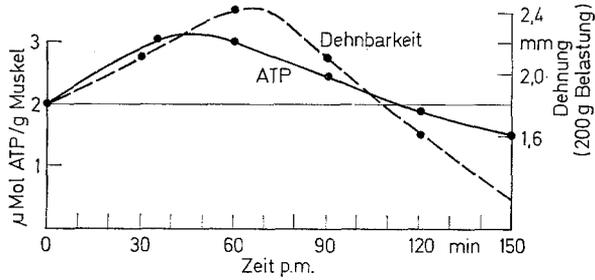


Abb. 4. Postmortaler Anstieg der ATP-Konzentration und primäre Dilatation beim intermittierend belasteten Kaninchen-gastrocnemius

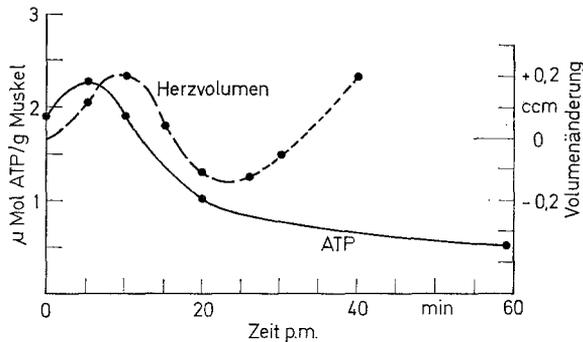


Abb. 5. Postmortaler Anstieg der ATP-Konzentration und primäre Dilatation im Kaninchenherz. ——— Volumen im Verlauf der primären Dilatation; - - - - sekundäre Dilatation

bei Mangold [20]). In der glatten Muskulatur der Ratte sind sowohl der ATP-Anstieg [9] als auch die primäre Dilatation [19] weniger ausgeprägt. Sie folgen sich zeitlich in kurzem Abstand (30 bzw. 35 min p.m.). Die Ausgangswerte werden praktisch gleichzeitig etwa 75 min p.m. wieder erreicht.

In Abb. 4 sind ATP-Abbaukurve und Dehnungskurve im leicht hypoxämischen, intermittierend belasteten Gastrocnemius des Kaninchens gegenübergestellt [8]. Auch hier folgt dem ATP-Maximum (etwa 45 min p.m.) das Maximum der primären Dilatation (etwa 65 min p.m.) in einigem zeitlichen Abstand. Die Flächen beider Kurven fallen jedoch wiederum sehr weitgehend zusammen.

Die Abb. 5 zeigt entsprechende Verhältnisse am Herzmuskel des Kaninchens [7, 17] (ATP-Maximum: 8 min p.m., Dilatationsmaximum: 10 min p.m.). Die Gegenüberstellung von ATP- und Dilatationskurven ergibt damit u.E. den zu erwartenden zeitlichen Zusammenhang.

Es bleibt daher zu überprüfen, ob die Voraussetzungen für deutliche ATP-Anstiege und besonders ausgeprägte Dilatation die gleichen sind. Aus Abb. 6 geht hervor, daß ein postmortaler ATP-Anstieg nicht unter allen Versuchsbedingungen auftritt. Wenn die Ausgangswerte für ATP und die ATP-liefernden Verbindungen sehr hoch sind, findet kein postmortaler ATP-Anstieg statt (Kurve 1). Ist der Muskel dagegen zum Todeszeitpunkt leicht hypoxämisch und

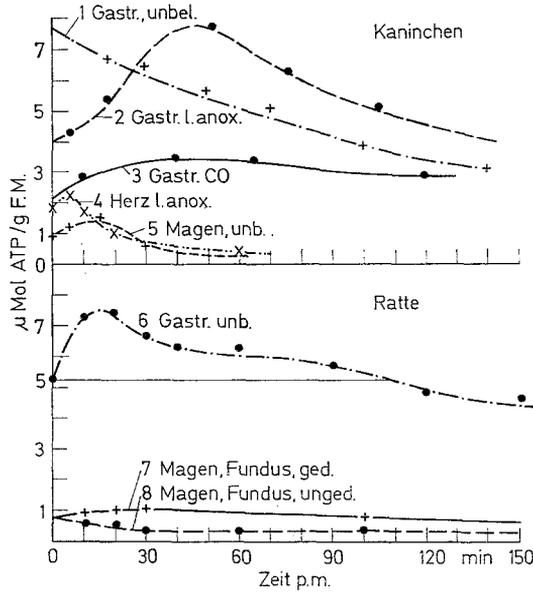


Abb. 6. Postmortale Änderungen des ATP-Spiegels in der Muskulatur von Kaninchen (Kurven 1—5) und Ratte (Kurven 6—8) (Konzentration in $\mu\text{Mol/g}$ Feuchtmuskel). Kurve 1: Gastrocnemius, unbelastet, nicht anoxämisch [11]. Kurve 2: Gastrocnemius, unbelastet, leicht hypoxämisch [11]. Kurve 3: Gastrocnemius nach Kohlenoxidvergiftung [8]. Kurve 4: Herz, leicht hypoxämisch [7]. Kurve 5: Magen, unbelastet [11]. Kurve 6: Gastrocnemius, unbelastet [10]. Kurve 7: Magen, Fundus, gedehnt [9]. Kurve 8: Magen, Fundus, ungedehnt [9].

dadurch der ATP-Spiegel gesunken, steigt die ATP-Konzentration besonders deutlich an (Kurve 2 und 4). Nach sehr starker Hypoxämie vor dem Tode ist der Anstieg nur schwach (Kurve 3) oder gar nicht zu beobachten [7] (Erschöpfung der ATP-Reserven). Ferner zeigt ein Vergleich der Kurven 2 und 3 unter *post-mortal* anaeroben Bedingungen einen schwächeren ATP-Anstieg als unter aeroben Verhältnissen. Dehnung begünstigt den ATP-Anstieg. Zum Beispiel tritt im ungedehnten Fundusteil des Rattenmagens kein postmortaler ATP-Anstieg auf (Kurve 8), während im gedehnten Fundus eine Erhöhung des ATP-Gehaltes beobachtet wird (Kurve 7).

Vergleicht man diese Voraussetzungen für die ATP-Anstiege mit den Bedingungen für besonders ausgeprägte Dilatationen, ergibt sich wiederum Übereinstimmung. Die anfangs erwähnte Tatsache, daß primäre Dilatationen kein konstanter Befund bei postmortalen Muskeluntersuchungen sind, dürfte sich aus der Abhängigkeit der ATP-Konzentrationsänderungen von der Todesart erklären. So tritt sowohl nach sehr starken agonalen Krämpfen (erschöpfter ATP-Vorrat) als auch im ganz ausgeruhten Muskel (hoher ATP-Ausgangsspiegel) kein Anstieg des ATP ein. Daß die Stärke der Dilatation von der Belastung des Muskels abhängt, ist seit langem bekannt. Wie Abb. 2 zeigt, wird die Dilatation durch *post-mortal* aerobe Verhältnisse begünstigt. Unter reinem Sauerstoff tritt ein Erstarren während der ersten 4 Std p.m. sogar überhaupt nicht ein.

Dieser Befund steht in Einklang mit Beobachtungen von Fletcher [15], Winterstein [37] und Mangold [21], nach denen Muskeln in reiner Sauerstoffatmosphäre nicht starr wurden. Die gleichen Faktoren, die zu einem verstärkten ATP-Anstieg führen — Belastung und hoher Sauerstoffpartialdruck — verursachen demnach auch eine ausgeprägtere Dilatation.

Aber auch ohne Belastung können ATP-Anstieg und primäre Erweichung (s. Abb. 2) am Muskel beobachtet werden. Mangold [23] fand bei seinen sklerometrischen Messungen keine primäre Dilatation, weil er den Abstand zwischen den ersten Messungen (1, 3 und 5 Std p. m.) zu groß wählte. Dagegen sah schon Nakamura [31] am Froschgastrocnemius eine „initiale Resistenzabnahme“ und Meltzer [27] am Säugetierherzen etwa 15—31 min p. m. (also etwa zu der Zeit des ATP-Anstieges) ein „primäres Weicherwerden“. Forster [16] fand, daß die Elastizität des Muskels postmortal konstant abnahm, während die plastische Verformbarkeit zunächst vorübergehend zunahm. Da das ATP vor allem die plastischen, aber kaum die elastischen Eigenschaften des Muskels beeinflußt [33], stützt dieser Befund wiederum die Annahme, daß die postmortalen Härteänderungen des Muskels auf die Veränderungen des ATP-Spiegels zurückzuführen sind.

ATP-Anstieg und primäre Dilatation folgen sich also in allen Fällen in kurzem Abstand, und beide Effekte werden durch die gleichen Faktoren begünstigt. Als Ursache der primären Dilatation sind demnach supravitale Vorgänge, nämlich die im Muskel zu ATP-Anhäufung führenden Fermentreaktionen anzusehen, die durch Belastung, d. h. durch physikalische Kräfte, verstärkt und sichtbar gemacht werden können. Die früher vertretenen, scheinbar gegensätzlichen Theorien über die Ursache der primären Dilatation schließen sich daher nicht gegenseitig aus, sondern erfassen jeweils nur einen Teilaspekt des untersuchten Phänomens.

Ferner weisen unsere Versuche erneut die Bedeutung des Sauerstoffs für Starreuntersuchungen an Muskelpräparaten nach. In der irrigen Annahme, daß mit dem Kreislaufstillstand auch die aeroben Reaktionen im Muskel aufhören, wurden die meisten Untersuchungen zur Totenstarre an Luft durchgeführt. Wie wir schon früher zeigen konnten [9, 10, 17a], sind ihre Ergebnisse wegen der starken Sauerstoffdiffusion aber nur bedingt auf die Verhältnisse an der Leiche zu übertragen. Unsere Versuche lassen außerdem wieder einen engen Zusammenhang zwischen ATP-Gehalt und Härte des Muskels erkennen und stützen damit die in vielen Einzelheiten noch nicht widerspruchsfreie ATP-Theorie der Totenstarre. Schließlich ist bei der Einfachheit der sklerometrischen Messung daran zu denken, daß der nachgewiesene Erweichungseffekt auch für die frühe Todeszeitbestimmung herangezogen werden kann.

Literatur

1. Bate-Smith, E. C., Bendall, J. R.: Rigor mortis and adenosine triphosphate. *J. Physiol. (Lond.)* **106**, 177 (1947).
2. — — Factors determining the time course of rigor mortis. *J. Physiol. (Lond.)* **110**, 47 (1949).
3. Bendall, J. R.: The shortening of rabbit muscles during rigor mortis: Its relation to the breakdown of adenosine triphosphate and creatine phosphate and to muscular contraction. *J. Physiol. (Lond.)* **114**, 71 (1951).
4. — Davey, C. L.: Ammonia liberation during rigor mortis and its relation to changes in the adenosine and inosine nucleotides of rabbit muscle. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **26**, 93 (1957).

5. Bonhöffer, K.: Über einige physiologische Eigenschaften dünn- und dickfaseriger Muskeln bei Amphibien. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **47**, 125 (1890).
6. Brouardel, P.: De la rigidité cadavérique. *Gaz. Hôp. (Paris)* **71**, 635 (1889).
7. Döring, G.: Untersuchungen über die Beziehungen des postmortalen Stoffwechsels zur Totenstarre des Herzmuskels. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **53**, 163 (1963).
8. — Korinth, E., Schmidt, O.: Post-mortem glycogenolysis in muscle. Its influence on ATP-level and rigor mortis. *J. forensic Med.* **9**, 106 (1962).
9. — Patzer, A., Forster, B.: Untersuchungen über den postmortalen ATP-Stoffwechsel der Magenmuskulatur der Ratte. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **285**, 229 (1965).
10. — Falsafi, A.: Der Einfluß von Dehnung und Sauerstoff auf den postmortalen ATP-Stoffwechsel des Skelettmuskels. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **59**, 88 (1967).
11. — Korinth, E., Schmeidler, A.: Noch unveröffentlicht.
12. Eckstein, A.: Über die Totenstarre des Herzens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **181**, 184 (1920).
13. — Die Totenstarre des Herzens. *Dtsch. med. Wschr.* **46**, 448 (1920).
14. Engelhardt, V. A., Ljubimova, M. N.: The mechanochemistry of muscle. *Biochimia* **7**, 205 (1942).
15. Fletcher, W. M.: The relation of oxygen to the survival metabolism of muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **28**, 474 (1902).
16. Forster, B.: The plastic and elastic deformation of skeletal muscle in rigor mortis. *J. forensic Med.* **10**, 91 (1963).
17. — The plastic, elastic and contractile deformation of the heart muscle in rigor mortis. *J. forensic Med.* **11**, 148 (1964).
- 17a. — Hummelsheim, G., Neubaus, W.: Der Einfluß von Dehnung und Sauerstoff auf die postmortale Magen-Peristaltik der Ratte. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **63**, 44 (1968).
18. Lawrie, R. A.: The onset of rigor mortis in various muscles of the draught horse. *J. Physiol. (Lond.)* **121**, 275 (1953).
19. Mangold, E.: Die Totenstarre des Säugermagens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **188**, 303 (1921).
20. — Der Verlauf der Totenstarre am isolierten und am in situ belassenen Skelettmuskel von Säugern. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **189**, 99 (1921).
21. — Die Totenstarre. *Naturwissenschaften* **10**, 895 (1922).
22. — Untersuchungen über Muskelhärte. I. Mitt. Eine allgemein anwendbare Methode zur physiologischen Härtebestimmung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **196**, 200 (1922).
23. — Untersuchungen über Muskelhärte. II. Mitt. Die Härtemessung in Totenstarre und Wärmestarre. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **196**, 215 (1922).
24. — Die Totenstarre der glatten Muskulatur. *Ergebn. Physiol.* **25**, 46 (1926).
25. Marsh, B. B.: Observations on rigor mortis in whale muscle. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **9**, 127 (1952).
26. Meirovsky, E.: Neue Untersuchungen über die Totenstarre quergestreifter und glatter Muskeln. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **78**, 64 (1899).
27. Meltzer, H.: Die Härte des Säugetierherzens nach dem Tode und während der Totenstarre bei verschiedenen Tierarten und in verschiedenem Lebensalter. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **218**, 115 (1927).
28. Morita, G.: „Totenstarre“ und Wärmestarre — Versuche an glatten Muskeln von Kalt- und Warmblütern. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **205**, 108 (1924).
29. Mosso, A., Pagliani, L.: Über die postmortalen Formveränderungen des Herzens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **101**, 191 (1904).
30. Nagel, W. A.: Experimentelle Untersuchungen über die Totenstarre bei Kaltblütern. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **58**, 279 (1894).
31. Nakamura, T.: Untersuchungen über die elastischen Eigenschaften der Muskeln bei verschiedenen funktionellen Zuständen. III. Mitt. Die Änderungen der Zugresistenz des quergestreiften Kaltblütermuskels während der Toten- und Wärmestarre. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **205**, 92 (1924).
32. Perry, S. V.: Relation between chemical and contractile function and structure of the skeletal muscle cell. *Physiol. Rev.* **36**, 1 (1956).
33. Reichel, H.: *Muskelphysiologie*, S. 190/191. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

34. Rothberger, C. J.: Über die postmortalen Formveränderungen des Herzens. Pflügers Arch. ges. Physiol. **99**, 385 (1903).
35. — Zur Frage der postmortalen Formveränderungen des Herzens. Pflügers Arch. ges. Physiol. **104**, 402 (1904).
36. Schiötz, H.: Ein neuer Tonometer. Arch. Augenheilk. **52**, 401 (1905).
37. Winterstein, H. W.: Über die physiologische Natur der Totenstarre des Muskels. Pflügers Arch. ges. Physiol. **120**, 225 (1907).

Dipl.-Chem. Dr. G. Döring
Institut für gerichtliche Medizin
der Universität
D-3400 Göttingen, Geiststr. 7

Prof. Dr. B. Forster
Institut für gerichtliche Medizin
der Universität
D-3400 Göttingen, Geiststr. 7