

Der Einfluß von Schlafmitteln auf die Entwicklung der morphologischen und biochemischen Wundreaktionen

G. Bode, G. Garbe, W. Stöckigt und B. Förster

Institut für Rechtsmedizin der Universität Göttingen, Windausweg 2, D–3400 Göttingen, Bundesrepublik Deutschland

The Influence of Hypnotics on the Development of Morphological and Biochemical Wound Reactions

Summary. The influence of hypnotics (barbital und carbromal) on the development of the early wound reactions in mechanically injured skin of guinea pigs was investigated:

1) The cellular reactions in incised wounds were retarded after moderate intoxication by hypnotics (300 mg/kg barbital; 3 g/kg carbromal). The histomorphological changes in wounds were inhibited by carbromal twice as much as by barbital. The hitherto published investigations had not shown any retardation of the early cellular inflammation by weakening influences such as loss of blood or alcohol without symptoms of shock (Berg et al., 1977) or local disturbances by acids and bases (Kampmann et al., 1978).

2) A moderate delay of the activity of structure bound enzymes was found in barbital intoxication, a stronger restriction under the influence of carbromal.

3) After barbital intoxication significant elevation of histamine or serotonin in wounds was not seen. Under the influence of carbromal there was also no increase of histamine but an increase of serotonin.

Thus, although the cellular reactions seem to be the most reliable indicator among the methods for the determination of wound age under devitalizing influences, their value is reduced in cases of intoxications by hypnotics needing treatment. Possible pathophysiological connections of the alterations of morphological und biochemical wound reaction with shock are discussed.

Key words: Wound healing, influence of hypnotics – Injuries, their early morphological and biochemical reactions, – Histamine, in skin under influence of hypnotics – Serotonin, in skin under influence of hypnotics – Vital reactions, under influence of hypnotics

Zusammenfassung. Der Einfluß von Schlafmitteln (Barbital und Carbromal) auf die rechtsmedizinisch gängigen Methoden der Wundaltersbestimmung wurde im Tierexperiment überprüft.

1) Die zellulären Reaktionen im Wundgebiet (Rückenschnittverletzung am Meer-schweinchen) werden durch mittelschwere Schlafmittelintoxikationen gehemmt. Die histomorphologischen Wundreaktionen sind unter Carbromal etwa doppelt so stark wie unter Barbital beeinträchtigt.

2) Fermenthistochemisch fand sich durchgängig eine mäßige Verzögerung der Aktivitätssteigerungen bei Barbitalvergiftung, eine stärkere Reaktionsminderung unter Carbromaleinfluß.

3) Nach Barbitalvergiftungen traten signifikante Erhöhungen des Histamin- bzw. Serotoningehaltes im Wundgebiet nicht mehr auf. Unter Carbromaleinfluß fand sich ebenfalls kein erhöhter Histamingehalt, aber ein gegenüber der Kontrollgruppe vermehrter Serotoningehalt im Wundrand.

Die zellulären Reaktionen sind danach unter vitalitätsmindernden Einflüssen wohl als zuverlässigster Indikator der Wundaltersbestimmung anzusehen; auch sie dürften jedoch durch klinisch behandlungsbedürftige Schlafmittelintoxikationen erheblich beeinträchtigt werden.

Mögliche pathophysiologische Zusammenhänge der Alteration morphologischer und biochemischer Wundreaktionen mit dem Schockgeschehen im allgemeinen werden diskutiert.

Schlüsselwörter: Wundheilung, Einfluß von Schlafmitteln – Histamin, in der Haut bei Schlafmitteleinfluß – Serotonin, in der Haut bei Schlafmitteleinfluß – vitale Reaktionen, unter Schlafmitteleinfluß

Als Parameter der Altersbestimmung von Hautverletzungen dienen die Entwicklung der zellulären Reaktionen (Walcher, 1936), reaktive Aktivitätssteigerungen strukturgebundener Enzyme im Wundgebiet (Reakallio, 1965) sowie Verschiebungen im Isoenzymmuster verschiedener Systeme (Jarecki et al., 1969, 1970; Raekallio, 1965; Bode und Maue, 1975; Bonte, 1978, a und b), schließlich das Freisetzungsverhältnis der sog. Gewebshormone Histamin und Serotonin (Übersichten bei Berg, 1972; Lindner, 1973; Raekallio, 1973).

Zu berücksichtigen sind bereits im Stadium der Frühentzündung Verzögerungen der Wundreaktionen infolge verschiedener exogener und endogener Faktoren, worauf insbesondere die Arbeitsgruppen von Raekallio (1964, 1965, 1970, 1974) und Berg (1972, 1977, 1978) hingewiesen haben. In neuerer Zeit wurde über die Auswirkung von Blutverlust und Alkoholisierung (Berg et al., 1977) und über den Einfluß von Säuren und Laugen (Kampmann et al., 1978) berichtet. In diesen Arbeiten wird der zellulären Reaktion für die Wundaltersbestimmung in der forensischen Praxis größere Bedeutung zugesprochen. Unumstritten bleibt der Vorteil fermenthistochemischer Methoden für die Altersansprache von Verletzungen an faulendem Material (Berg, 1972).

Die Bedeutung von Barbituratintoxikationen für die Entwicklung vitaler Reaktionen wurde schon mehrfach betont. Die Depression lokal entzündlicher Prozesse ähnelt u. a. den Reaktionsänderungen im Winterschlaf (Laborit, 1953; Poche, 1959).

In kontrollierter Hypothermie ist mit verminderter Wundfestigkeit zu rechnen (Matzander, 1964). Nach Neuhaus (1963) läuft bei schweren Schlafmittelvergiftungen auch die zelluläre Abwehr verzögert ab.

Adebahr (1956, 1963) hat zeigen können, daß bei Schlafmittelvergiftungen erst nach 30 Stunden Leukozyten in Hautblasen einwandern, in Brandblasen dagegen treten Granulozyten bereits nach 8 Stunden auf; ähnliche Beobachtungen machten auch Ebel und Mautner (1932), Cressmann und Rigdon (1939), Dutz und Mitarb. (1954) sowie Adebahr und Kupffer (1967).

Wir haben die Wirkung von Barbitalexpositionen auf die Heilungsprozesse von Hautwunden mit dem Einfluß hoher Gaben von Carbromal (Adalin®) auf den Verlauf der bekannten Wundreaktionen am Meerschweinchen verglichen. Hierbei interessierte besonders, ob unter Schlafmitteleinfluß neben der Suppression zellulärer Reaktionen auch eine Inhibition reaktiver Aktivitätssteigerungen strukturgebundener Enzyme beobachtet werden kann.

Methoden

Als Versuchstiere dienten juvenile Meerschweinchen vom Stamm Pirbright White W 58 im Gewicht von 160 – 320 g. In Vorversuchen wurde eine Dosierung ermittelt, nach der die Tiere während der gesamten Versuchsdauer schliefen. Diese betrug für Carbromal 3 g/kg, für Barbitol 300 mg/kg Körpergewicht. Beide Substanzen wurden in 3 %iger Mischung aus Tween 80 und Wasser suspendiert (Carbromal) bzw. gelöst (Barbitol) und unter Äthernarkose mittels Schlundsonde verabreicht.

Noch während der Äthernarkose wurde den Tieren am rasierten Rücken rechts der Wirbelsäule ein etwa 10 cm langer Schnitt bis in die Subcutis beigebracht. Jeweils 5 Tiere wurden nach 45 und 90 Minuten, 3, 6 und 12 Stunden durch Halothanüberdosierung getötet und aus der Rückenhaut Proben für die Histamin- und Serotoninbestimmung, für die fermenthistochemischen bzw. Hämatoxylin-Eosin-Färbung entnommen. Für die Bestimmung der biogenen Amine diente Haut der unverletzten li. Rückenseite als Vergleich. Für die toxikologische Untersuchung wurde Blut aus der Vena cava inf. entnommen.

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine Schlafmittel-induzierte Hypothermie zu vermeiden, wurden die Tiere unter Wärmelampen gelagert, dadurch wurde eine gleichbleibende Körpertemperatur von 35 – 38 Grad erhalten.

Für die Histamin- bzw. Serotoninbestimmung wurden die Hautproben in kleine Streifen mit 10 mg Durchschnittsgewicht zerschnitten und mit 0,9%iger Kochsalzlösung für die Histaminbestimmung bzw. 0,1 n HCL für die Serotoninbestimmung 20 Stunden im Kühlschrank extrahiert. Der Kochsalzextrakt wurde mit 0,5 ml 70%iger Perchlorsäure auf 10 ml Extrakt enteigelt und die Amine nach den Methoden von Shore et al. (1959) und Udenfriend et al. (1955) in der Modifikation von Berg et al. (1968) bestimmt.

Allerdings verwandten wir bei der letztgenannten Methode für den letzten Extraktionsschritt anstelle von 0,1 n HCL mit anschließender Neutralisation mit Na_2CO_3 auf pH 2–4 einen 0,5 m Natriumformiatpuffer von pH 3,5, bezüglich der Bewertung und Kritik des methodischen Vorgehens vgl. Berg et al. (1978).

Die histochemische Auswertung erfolgte mit folgenden Methoden: Leucinaminopeptidase: Nachlas et al. (1960); Adenosintriphosphatase: Novikoff et al. (1961); saure Phosphatase: Grogg et Pearse (1952); alkalische Phosphatase: Grogg et Pearse (1952).

Die Bewertung der Enzymaktivitäten erfolgte nach dem von Raekallio und Mäkinen (1974) angegebenen und von uns leicht modifizierten Vorgehen: 5 verschiedene Untersucher stufen unabhängig voneinander unter Zugrundelegung von 6 verschiedenen Intensitätsgraden die Reaktion subjektiv vergleichend ein (vgl. auch Berg et al., 1977; Kampmann et al., 1978); die individuellen Bewertungen wurden danach gemittelt.

Bei der statistischen Bearbeitung der Ergebnisse aus den Histamin- und Serotoninbestimmungen wird neben Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwertes die Signifikanz gegen Null angegeben, wenn ein Wert kleiner als 5% erreicht wurde. Dies Verfahren ist gerechtfertigt, da dem Meßwert zwei Analysenwerte zugrunde liegen (unverletzte Kontrollhaut und Wundhaut) und somit die Bildung von Paardifferenzen möglich wurde.

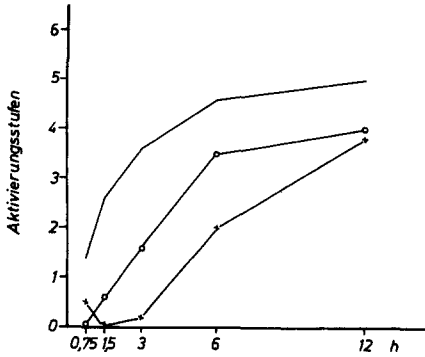


Abb. 1. Entwicklung der zellulären Reaktion im Wundrand. — Kontrollversuch; ○ — ○ nach Barbitalvergiftung (300 mg/kg); x — x nach Carbromalvergiftung (3 g/kg); (Mittelwerte aus je fünf Versuchen)

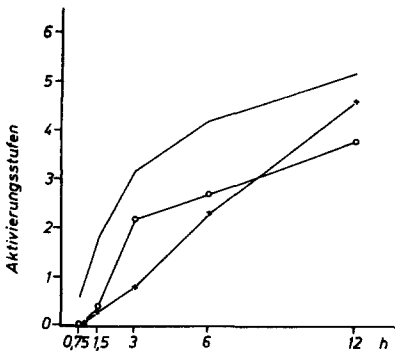


Abb. 2. Aktivitätszunahme der Adenosintriphosphatase im Wundrand. — Kontrollversuche; ○ — ○ nach Barbitalvergiftung; x — x nach Carbromalvergiftung; (Mittelwerte aus je fünf Versuchen)

Ergebnisse

1. Morphologische Befunde

1.1. *Beeinflussung der zellulären Reaktion.* Erste Zellemigrationen waren in der unbeinflussten Kontrollgruppe nach 45 Minuten zu beobachten. Bei den mit Carbromal oder Barbital behandelten Tieren dagegen wurde der Leukozytosebeginn erst nach 3 – 6 Std., wenn die Kontrollgruppe schon fortgeschrittene Infiltrationen zeigte, erkennbar. Abb. 1 zeigt die erheblich gehemmte Leukozyteneinwanderung ins Wundgebiet unter Schlafmitteleinwirkung. Dabei war in allen Überlebenszeiten die Suppression der zellulären Wundreaktion durch Carbromal erheblich stärker; sie betrug 6 Std. nach der Verletzung mehr als 50%. Aber auch Barbital führte in der frühen Wundphase zu einem verlangsamten Einstrom von Entzündungszellen. Interessant war ferner, daß bei Schlafmittelintoxikationen häufiger subcutane Vasokonstriktion und Zellaggregation sowie eine schwächere Ausprägung des Wundödems beobachtet wurden, während in der Kontrollgruppe erwartungsgemäß die typische Vasodilatation und Hyperaemie nachweisbar war.

1.2. *Beeinflussung der strukturgebundenen Enzyme im Wundrand.* Die Freisetzung der ATP-ase im Wundrand (Abb. 2) war verglichen mit den Kontrollversuchen nach Barbital- bzw. Carbromalvergiftung über den gesamten Untersuchungszeitraum behindert. Hier erwiesen sich Barbital und Carbromal in gleicher Stärke antiinflammatorisch wirksam. Ein deutlicher Enzymnachweis gelang unter Hypnoticawirkung erst nach 6 Stunden.

Abb. 3. Aktivitätszunahme der Leucinaminopeptidase im Wundrand. — Kontrollversuche; ○ — ○ nach Barbitalvergiftung; x — x nach Carbromalvergiftung; (Mittelwerte aus je fünf Versuchen)

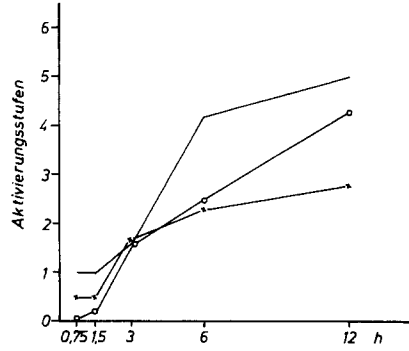


Abb. 4. Aktivitätszunahme der sauren Phosphatase im Wundrand. — Kontrollversuche; ○ — ○ nach Barbitalvergiftung; x — x nach Carbromalvergiftung; (Mittelwerte aus je fünf Versuchen)

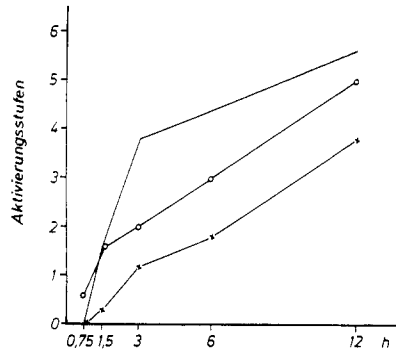
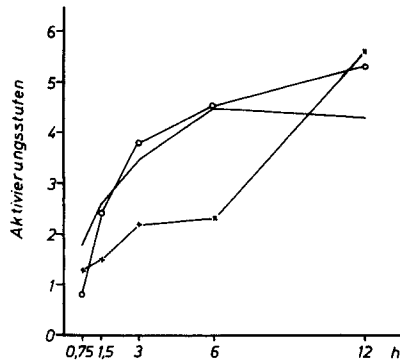


Abb. 5. Aktivitätszunahme der alkalischen Phosphatase im Wundrand. — Kontrollversuche; ○ — ○ nach Barbitalvergiftung; x — x nach Carbromalvergiftung; (Mittelwerte aus je fünf Versuchen)



Die Leucinaminopeptidase (Abb. 3) konnte 3 Std. nach Wundsetzung bei der Kontrollgruppe und im Schlafmittelversuch in gleicher Konzentration nachgewiesen werden; 6 und 12 Stunden nach Schnittverletzungen zeigte sich aber auch hier deutlich, daß Barbital und insbesondere Carbromal einen hemmenden Einfluß auf die Aktivitätszunahme der LAP ausüben. Die Aktivität der sauren Phosphatase (Abb. 4) zeigte eine Verlaufskurve, wie sie beim Studium der zellulären Reaktion im HE-Präparat erfaßt wurde: Starke Unterdrückung der vitalen Reaktion in den ersten 90 Minuten nach dem Trauma, danach deutliche Depression der Enzymfreisetzung unter Schlaf-

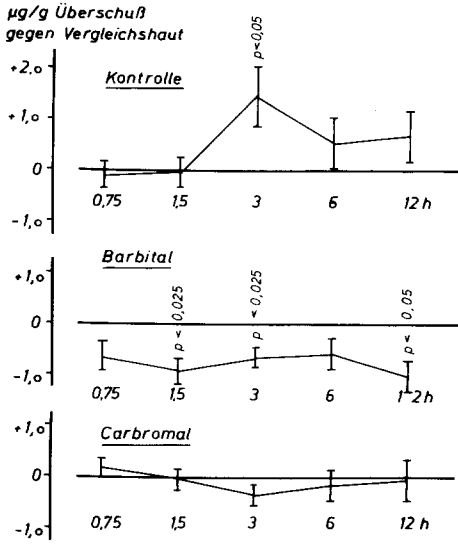


Abb. 6. Verhalten der Hisaminkonzentration im Wundrand nach Barbital- und Carbromalvergiftung. ($\mu\text{g/g}$; $\bar{x} \pm s\bar{x}$; $n = 5$)

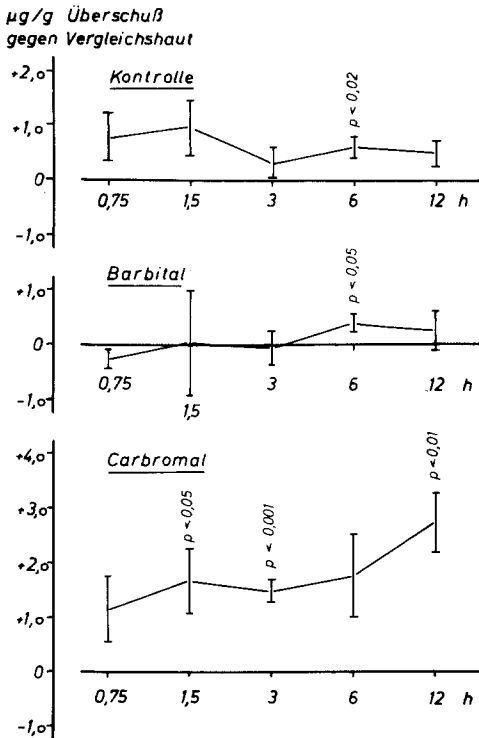


Abb. 7. Verhalten der Serotoninkonzentration im Wundrand nach Barbital und Carbromalvergiftung. ($\mu\text{g/g}$; $\bar{x} \pm s\bar{x}$; $n = 5$)

mitteln; hierbei lagen die Fermentaktivitäten unter Carbromalbelastung deutlich tiefer als unter Barbital. Berücksichtigt man den reichen Phosphatase-Gehalt der Leukozyten, dann erklärt sich hieraus der praktisch identische Verlauf der Kurven; auch das Verteilungsmuster der sauren Phosphatase zeigte große Ähnlichkeit mit der wallartigen

Anhäufung der Leukozyten im Demarkationsbereich. Die Konzentrationsunterschiede der anderen Fermente waren dagegen nicht identisch mit der Intensität der zellulären Reaktion.

Erheblich abweichende Ergebnisse fanden sich bei der alkalischen Phosphatase (Abb. 5): Durch Barbitalvergiftung kam es hier in den ersten 6 Stunden nach Verletzung zu keiner Beeinträchtigung der Enzymaktivität, bei Carbromal machte sich dagegen wieder nach 3 und 6 Stunden eine deutliche Hemmung der fermenthistochemischen Vitalreaktion bemerkbar.

2. Biogene Amine

2.1. *Histamin*. Aus Abb. 6 geht hervor, daß bei den unbehandelten Kontrolltieren 3 Stunden nach Verletzung ein signifikanter Histaminüberschuß im Wundgebiet beim Vergleich mit unverletzter Kontrollhaut auftrat. Dieser Anstieg der Werte blieb sowohl bei den barbital- als auch bei den carbromalvergifteten Tieren aus. Unter Barbitalextoxikation kam es sogar zu einem Histaminverlust im Wundgebiet, bei den Carbromaltieren wurden keine Differenzen zwischen Kontroll- und Wundhaut gemessen.

2.2. *Serotonin*. Während bei den Kontrolltieren zuerst ein anfänglicher, nicht signifikanter 5-HT-Überschuß im Wundgebiet (45 min. und 1,5 Std. nach Verletzung) und eine signifikante Serotoninzunahme nach 6 Stunden beobachtet wurde, fand sich nach Barbitalextoxikation ein vermehrt Serotoningehalt im Wundgebiet nur nach 6 Stunden (Abb. 7). Unter Carbromaleinfluß ergab sich über den gesamten Untersuchungszeitraum ein teils hochsignifikanter Serotoninüberschuß im Wundrand, der 12 Std. nach der Hautincision einen Wert von fast 3 µg/g erreichte.

Diskussion

Die Leukozyteneinwanderung ins Wundgebiet gilt als sicherstes vitales Zeichen und zuverlässigster Parameter zur Beurteilung des Alters von Hautverletzungen. Blutverlust und Alkoholisierung sowie Säure- und Laugenverätzung des Wundgebietes scheinen die Intensität der zellulären Reaktion fast nicht zu beeinflussen (Berg et al., 1977; Kampmann et al., 1978). Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse zeigen aber deutlich, daß die Schlafmittel Barbital, ganz besonders aber Carbromal, eine nicht unbeträchtliche Hemmung insbesondere auch der morphologisch faßbaren Wundreaktionen verursachen. Beim Barbital fanden wir eine etwa 25%ige, beim Carbromal sogar 50%ige Verzögerung der zellulären Reaktion im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Unsere Ergebnisse stehen hinsichtlich der Barbituratintoxikation z.T. in Einklang mit den Beobachtungen von Ebel und Mautner 1932; Cressmann und Rigdon, 1939; Dutz und Mitarbeiter, 1954; Adebahr, 1956, 1963, 1964; Neuhaus, 1963; Matzander, 1964 sowie Adebahr und Kupffer (1967).

Aus diesen Ergebnissen ist für die rechtsmedizinische Praxis zu folgern, daß bei der Schätzung des Wundalters aufgrund der zellulären Reaktion ebenso wie der histo-enzymatischen und biochemischen Veränderungen toxikologisch abgesichert werden muß, daß keine Schlafmittelvergiftung vorliegt.

Wir stellten uns die Frage, welche Ursachen diesem Phänomen zugrunde liegen. Beschränkt man die Betrachtungen allein auf die morphologischen Veränderungen, dann wäre an eine durch Narkotika verursachte Funktionsminderung der hämatogenen Wan-

derzellen zu denken (Killian und Weese, 1954; Adebahr und Kupffer, 1967), die wesentlich an Leukergie (u. a. Grabner, 1959) eingebüßt haben. Da die Hemmung jedoch zelluläre und enzymatische Reaktionen in gleicher Weise betrifft, ist am ehesten an Störungen der Blutversorgung zu denken. Zu diskutieren sind Veränderungen der Mikrozirkulation, wie sie aus der Pathophysiologie des Schocks bekannt sind.

Adebahr und Kupffer (1967) stellten bereits 45 Minuten nach Bestimmung des Ausgangswertes im Zustand schwerer Barbituratintoxikation eine Leukopenie fest und führen dies auf eine durch Barbiturat verursachte regulative Leukozytenverschiebung zurück und denken mit Grabner (1959) an einen Einstrom von Zellen aus dem Blut in die Bluspeicher, insbesondere in die Lunge als intravaskulärem Leukozyten- und Thrombozytenreservoir. Diese regulative Leukopenie könne Ausdruck sowohl eines zerebral bedingten Regulationsvorganges infolge Barbiturateinwirkung als auch einer überwiegend parasymphatisch betonten vegetativen Gesamtumschaltung des Organismus sein. Diese Überlegungen münden damit in spätere Erkenntnisse über das pathophysiologische Schockgeschehen im allgemeinen. Grosse und Mitarbeiter (1974) beschrieben für die Carbromalvergiftung als häufigen therapieerschwerenden Faktor die Entwicklung eines protrahierten Schocks mit disseminierter intravasaler Gerinnung in der Endstrombahn. In der Lungenstrombahn von Kaninchen fanden Mittermayer et al. (1972) Thrombozytenaggregationen und Mikrothrombosierungen. Vohland et al. (1978) konnten diese Befunde an der Ratte nicht bestätigen. Strubelt (1978) wies für Carbromal wie auch für seinen Metaboliten Carbromid eine negativ inotrope Wirkung nach. Aber auch bei der Barbituratvergiftung ist eine Herabsetzung der Kontraktilität des Herzmuskels mit schwerer Hypotension und Tendenz zur Schockentwicklung bekannt (Goodman und Gilman, 1975).

Die lokale Reizantwortung verlangt offenbar die Intaktheit aller für die Reparation verantwortlichen Systeme, bei Störungen der lokalen Zirkulation ist mit einer Hemmung der frühen Vitalreaktionen zu rechnen. Raekallio et al. (1964) erhielten ähnliche Ergebnisse durch Denervierung des Wundgebietes. Adebahr und Kupffer (1967) fanden ferner bei subakuter Barbituratintoxikation eine Änderung des Leukozytenverhaltens nach experimenteller venöser Luftembolie.

Analoge Einflüsse ergeben sich offenbar bei Zirkulationsstörungen im Rahmen eines allgemeinen Schockgeschehens bei klinisch behandlungsbedürftigen Intoxikationen; das Vollbild der akuten Entzündung entwickelt sich verzögert, Hyperaemie und Oedementwicklung werden gedrosselt, der Leukozytenantransport erfolgt verlangsamt und die Liberation strukturgebundener Enzyme scheint gehemmt. Diese lokalen Folgen intoxikationsbedingten Schockgeschehens meinen wir in unseren Schnitten übrigens auch allgemeinhistologisch beobachtet zu haben; im Vergleich zur Kontrollgruppe sahen wir nach Hypnoticaüberdosierung häufig Vasokonstriktionen und Zellaggregationen. Die mit dem Schock verbundene Gewerbshypoxie ist möglicherweise auch mitverantwortlich für die veränderte Reaktion der Fermentsysteme.

Sind diese Überlegungen richtig, so wäre eine gleichsinnige Suppression der Wundreaktionen auch beim hämorrhagischen Schock zu erwarten. Berg et al. (1977) konnten lediglich eine Verzögerung der Fermentaktivitäten nachweisen, während die zellulären Reaktionen unbeeinflusst abliefen. Dies spricht dafür, daß der angegebene Blutverlust von einem Drittel des Gesamtvolumens bei seinen Versuchstieren offenbar kompensiert werden konnte und nicht zwangsläufig zur Entwicklung eines hämorrhagischen Schocks führte. Von Lutz (1969) wird ein Blutverlust von 30 % nur als mittel-

schwer eingestuft und auch vom Menschen ohne Therapie überlebt. Ähnliche Beobachtungen machten Wangenstein et al. (1969) und Hayashi (1969) am Hund und Vormittag (1969) an der Ratte.

Reduziert sich das Gesamtblutvolumen dagegen akut um 40 %, dann scheint eine kritische Grenze erreicht zu werden. Wangenstein et al. (1969) berichten, daß alle Tiere innerhalb kurzer Zeit starben, Swan (1965) gibt eine 50%ige Mortalität unter diesen Bedingungen an. Diese pathophysiologischen Mechanismen könnten die Diskrepanz zwischen den jetzt vorgelegten Ergebnissen und den von Berg et al. (1977) erarbeiteten erklären.

Der forensische Beweiswert einer Freisetzung von biogenen Aminen im Wundgebiet bleibt umstritten. Berg et al. (1978) zeigten, daß für den sicheren Nachweis einer vitalen Reaktion eine über die biologische Streuung hinausgehende Amin-Erhöhung vorliegen muß. Auch scheint diese Reaktion sehr anfällig für exogene Störungen zu sein (Berg et al., 1977; Kampmann et al., 1978). Bislang ist noch nicht recht einsichtig, aus welchen Gründen die Histamin- und Serotoninwerte im Wundgebiet einmal unterdrückt erscheinen, zum anderen aber auch massive Erhöhungen beobachtet werden. Vermehrte Durchblutung könnte zu rascherem Abtransport freigesetzter Wirkstoffe führen, Vasokonstriktion zu ihrer Anhäufung. Andererseits sind Einflüsse auf den Liberationsmechanismus denkbar. Die Freisetzung biogener Amine aus dem Gewebe ähnelt so sehr der Liberation aus isolierten Mastzellen, daß diese als „primary storage sites“ zu gelten haben (Goth, 1978). Uvnäs (1978) weist darauf hin, daß bei der Mastzellenentspeicherung durch exocytotische Prozesse für Histamin und Serotonin der gleiche Mechanismus des Kationenaustausches gilt. Als Denkmodell für die gesteigerte Serotoninkonzentration im Wundgebiet kommt ferner eine Einschwemmung von stark serotoninhaltigen Thrombozyten (Haverback et al., 1975) infrage, wie sie Mittermayer und Mitarbeiter (1972) unter toxischem Carbromalspiegel in der Lunge nachgewiesen hatten. Des weiteren wären auch Eingriffe in das Zusammenspiel zwischen Histamingewebsspiegel und der örtlichen Histidindecaboxylase, wie von Berg und Mitarbeitern (1971) für die Meerschweinchenhaut nachgewiesen, denkbar.

Aus den bisher vorliegenden Arbeiten ergibt sich insgesamt, daß die Intensität der lokalen Wundreaktionen vor allem in der Frühphase bis zu einem gewissen Grade von den allgemeinen vitalen Reaktionen des Gesamtorganismus (Adebahr, 1956, 1963, 1964, 1967; Berg, 1972, 1977; Raekallio 1965, 1970, 1974) und von örtlich angreifenden Störungen (Raekallio et al., 1964; Kampmann et al., 1978) abhängig ist. Hierbei erweisen sich die Fermentsysteme anfälliger als die zellulären Reaktionen. Liegt eine klinisch behandlungsbedürftige Vitalitätsminderung vor, so ist mit einer Beeinträchtigung aller Parameter der Altersbestimmung von Hautverletzungen zu rechnen, wie wir es am Beispiel der Schlafmittelintoxikation durch Carbromal und Barbitol nachweisen konnten.

Literatur

1. Adebahr, G.: Anatomische Befunde bei Schlafmittelvergiftung. Frankfurt. Z. Pathol. 67, 485–516 (1956)
2. Adebahr, G.: Hautveränderungen bei Schlafmittelvergiftung. Landarzt 39, 1302–1308 (1963)
3. Adebahr, G.: Über vitale Reaktionen in der Vita reducta. Antrittsvorlesung bei der Umhabilitation von der Universität Köln zur Universität Frankfurt a.M. am 13. 7. 1964

4. Adebahr, G., Kupffer, A.: Morphologischer Nachweis der Luftembolie im Herzblut. *Dtsch. Z. Ges. Gerichtl. Med.* **61**, 1–12 (1967)
5. Berg, S.: Die Altersbestimmung von Hautverletzungen. *Z. Rechtsmed.* **70**, 121–135 (1972)
6. Berg, S., Bode, G., Garbe, G., Sillus, U.: Der Einfluß von Blutverlust und Alkohol auf die frühen Wundreaktionen. *Z. Rechtsmed.* **80**, 39–49 (1977)
7. Berg, S., Ditt, J., Friedrich, R., Bonte, W.: Möglichkeiten der biochemischen Wundaltersbestimmung. *Dtsch. Z. Ges. Gerichtl. Med.* **63**, 183–198 (1968)
8. Berg, S., Ditt, J., Kunze, P., Garbe, G.: Beziehungen zwischen Histamingehalt und Aktivität der Histidindecaboxylase im Bereich von Hautverletzungen. *Z. Rechtsmed.* **69**, 26–40 (1971)
9. Berg, S., Garbe, G., Luerssen, B.: Die Bedeutung topischer Differenzen kadaveröser Veränderungen der Histamin- und Serotoninwerte für die Wundaltersbestimmung im Tierversuch. *Z. Rechtsmed.* **82**, 165–174 (1978)
10. Bode, G., Maue, R.: Alterationen des LDH-Isoenzym-Musters im Verlauf der Wundheilung. *Beitr. Gerichtl. Med.* **33**, 107–111 (1975)
11. Bonte, W.: Die Histoelktrofokussierung. Eine Möglichkeit zur Lösung quantitativer histochemischer Probleme. *Naturwissenschaften* **65**, 67–68 (1978)
12. Bonte, W.: Eine neue Methode der histochemischen Wundaltersbestimmung. Die Histoelktrofokussierung. *Acta Histochem.* **62**, 68–77 (1978)
13. Cressmann, R.D., Rigdon, R.H.: Capillary permeability and inflammation in narkotized rabbits. *Arch. Surg.* **39**, 586–595 (1939)
14. Dutz, H., Rossa, H.J., Voigt, K.: Über die Beeinflussung der experimentellen Rattennephritis durch Phenyläthylbarbitursäure. *Z. Ges. Inn. Med.* **9**, 502–505 (1954)
15. Ebel, A., Mautner, H.: Über den Einfluß von Schlafmitteln auf Entzündungsvorgänge. *Wien. Klin. Wschr.* **45**, 1169 (1932)
16. Goodman, L.S., Gilman, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*, 5. Aufl. The Macmillan Company London, Toronto: 1975
17. Goth, A.: On the general problem of the release of histamine, pp. 57–74.
In: M. Rocha e Silva, *Histamine II and Anti-histaminics*. Aus der Reihe: Born, G.V.R., Eichler, O., Farah, A., Herken, H., Welch, A.D.: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Vol. XVIII/2, Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978
18. Grabner, G.: Regulationsmechanismen der Neutrophilenzahl. In: *Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen*, (Hrsg.) Braunsteiner, H.v., S. 170–187, Stuttgart: Thieme 1959
19. Grogg, E., Pearse, A.G.E.: A critical study of the histochemical techniques for acid phosphatase, with a description of an azo-dye method. *J. Pathol. Bacteriol.* **64**, 627–636 (1952)
20. Grosse, G., Höfer, W., Gruska, H., Beyer, K.H., Kubicki, St., Schirop, Th.: Zur Klinik der schweren Carbromalintoxikation. *Klin. Wschr.* **52**, 39–49 (1974)
21. Haverback, B.J., Dutcher, F.D., Shore, P.A., Tomich, E.G., Terry, L.L., Brodie, B.B.: Serotonin changes in platelets and brain induced by small daily dosis of reserpine. Lack of effect of depletion of platelet serotonin in hemostatic mechanisms. *New Engl. J. Med.* **256**, 343–345 (1957)
22. Hayashi, T., Veragut, U.P., Bailey, L.L., Smith, L.L.: Circulatory effects of prolonged hypoxia in normal and hemorrhaged dogs. *Arch. Surg.* **99**, 645–648 (1969)
23. Jarecki, R., Arndt, U., Schultz, C., Klein, H.: Zur Unterscheidung vitaler und postmortaler Wunden durch Bestimmung des Esterase-Musters der Haut. *Dtsch. Z. Ges. Gerichtl. Med.* **66**, 161–169 (1969)
24. Jarecki, R., Pogacar, P., Günther, G., Klein, H.: Early enzyme changes in skin wounds demonstrated by isoelectricfocussing in polyacrylamide gel. *Z. Rechtsmed.* **67**, 313–318 (1970)
25. Kampmann, H., Garbe, G., Ropp, D. von der, Berg, S., Bode, G.: Der Einfluß von Säure- und Laugenwirkung auf die Entwicklung der morphologischen und biochemischen Wundreaktionen. *Z. Rechtsmed.* **82**, 71–88 (1978)
26. Killian, H., Weese, H.: *Die Narkose*. Stuttgart: Thieme 1954
27. Kupffer, A.: Morphologischer Nachweis der Luftembolie im Herzblut. Abwandlung des Befundes in der Vita reducta, erzeugt durch Barbituratvergiftung am Kaninchen. *Inaugural-Diss. Frankfurt a.M.*, 1966
28. Laborit, H.: Betrachtungen über die Entwicklung infektiöser Prozesse im künstlichen Winterschlaf (pharmakologische Hibernation). *Dtsch. Med. J.*, 4. Jahrg., Heft 15/16, 381–387 (1953)

29. Lindner, J.: Die posttraumatische Entzündung und Wundheilung, S. 1–153. In: Gohrbandt, E., Gabka, J., Berndorfer, A., (Hersg.): Handbuch der plastischen Chirurgie. Band I: Allgemeine plastische Chirurgie. Berlin: de Gruyter 1973
30. Lutz, H.: Hämorrhagischer Schock. Z. Prakt. Anästh. Wiederbeleb. 4, 57–65 (1969)
31. Matzander, U.: Wird durch lytische Mischung und kontrollierte Hypothermie die Gefahr der Wunddehiszenz nach Laparotomie vergrößert? Bruns' Beitr. Klin. Chir. 209, 19–25 (1964)
32. Mittermayer, C., Hagedorn, M., Böttcher, D., Vogel, W., Neuhof, H., Mittermayer, U.: Bromcarbamidvergiftung, ein Modell der Schocklunge. Klin. Wschr. 50, 467–470 (1972)
33. Nachlas, M.M., Monis, B., Rosenblatt, D., Seligman, A.M.: Improvement in the histochemical localization of leucin aminopeptidase with a new substrate, L-Leucyl-4-methoxy-2-naphthylamide. J. Biophys. Biochem. Cytol. 7, 261–272 (1960)
34. Neuhaus, G.: Pathophysiologie und Klinik von Erkrankungen bei Patienten unter Bedingungen der Vita reducta. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 69, 16–39 (1963)
35. Novikoff, A.B., Drucker, J., Shin, W.Y., Goldfischer, S.: Further studies of the apparent adenosine triphosphatase of all membranes in formolcalcium fixed tissues. J. Histochem. Cytochem. 9, 434–451 (1961)
36. Poche, R.: Über den Winterschlaf. Dtsch. Med. Wschr. 84, 2018–2025 (1959)
37. Raekallio, J.: Die Altersbestimmung mechanisch bedingter Hautwunden mit enzymhistochemischen Methoden, Band III. Aus der Reihe: Arbeitsmethoden der medizinischen und naturwissenschaftlichen Kriminalistik, Weinig, E., Berg, S., (Hrsg.) Lübeck: Schmidt Römhild 1965
38. Raekallio, J.: Estimation of the age of injuries by histochemical and biochemical methods. Z. Rechtsmed. 73, 83–102 (1973)
39. Raekallio, J., Lindfors, R., Elfving, G., Hästbacka, J., Puitinen, J.: Histochemical observations on wound healing in denervated and healthy rat skin. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 62, 53–58 (1964)
40. Raekallio, J., Mäkinen, P.L.: Serotonin und histamine contents as vital reactions. II. Autopsy studies. Zacchia 45, 403–414 (1970)
41. Raekallio, J., Mäkinen, P.L.: The effect of ageing on enzyme histochemical vital reactions. Z. Rechtsmed. 75, 105–111 (1974)
42. Shore, P.A., Burkhalter, A., Cohn jr., V.H.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. J. Pharmacol. Exp. Ther. 127, 182–186 (1959)
43. Strubelt, O.: Kardiotoxizität von Carbromid. Arch. Toxikol. 40, 151–154 (1978)
44. Swan, H.: Experimentel hemorrhage. Lancet 85, 566 (1965)
45. Udenfriend, S., Weissbach, H., Clark, C.T.: The estimation of 5-hydroxytryptamine (Serotonin) in biological tissues. J. Biol. Chem. 215, 337–344 (1955)
46. Uvnäs, B.: The mechanism of histamine release from mast cells. In: Histamine II and Antihistaminics, Rocha e Silva, M., pp. 75–92. Aus der Reihe: Born, G.V.R., Eichler, O., Farah, A., Herken, H., Welch, A.D.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Vol. XVIII/2, Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1978
47. Vohland, H.W., Schirop, Th., Barchow, D., Kreutz, G., Streichert, B.: Zur Toxikologie von Carbromal. III. Beteiligung wirksamer Metabolite an der akuten Carbromalvergiftung des Menschen. Arch. Toxil. 40, 211–229 (1978)
48. Vormittag, W.: Der Einfluß der Dauer des hämorrhagischen Schockes auf den Kompensationseffekt von Blutersatzlösungen bei Ratten. Acta Chir. Austr. 1, 35–40 (1969)
49. Walcher, K.: Die vitale Reaktion bei der Beurteilung des gewaltsamen Todes. Dtsch. Z. Ges. Gerichtl. Med. 26, 193–211 (1936)
50. Wangenstein, S.L., Holl, J.D. de, Ludewig, R.M., Madden, J.J.: The detrimental effect of the G-suit in hemorrhagic shock. Ann. Surg. 170, 187–192 (1969)

Eingegangen am 2. Oktober 1978