

Faserspezifischer Aufbau und Digitalisgehalt der menschlichen Skelettmuskulatur¹

Fibre type and glycoside concentrations of human skeletal muscle

H. D. Bundschu, R. Haasis und D. Larbig²

Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung III, Innere Medizin, Otfried-Müller-Strasse, D-74 Tübingen (Bundesrepublik Deutschland), 16. Juli 1976

Summary. In 2 patients digitalized with digoxin or betamethyldigoxin, postmortal glycoside concentrations were determined in 7 different skeletal muscle specimens by radioimmunoassay. In the same specimens, planimetric measurements of histochemical fibre types I and II were carried out. There were higher glycoside concentrations in predominantly type I fibre muscle biopsies.

Einleitung. Mit der Einführung radioimmunologischer Bestimmungsmethoden wurde die Kenntnis über die Verteilung von Digitalis im menschlichen Organismus wesentlich erweitert. Wie Verteilungsstudien an Autopsie- und Biopsiematerial zeigen, findet sich eine starke Digitalisanreicherung nicht nur im Herzmuskel, sondern auch in Leber, Nieren, Gehirn und Skelettmuskulatur³⁻⁵. Obwohl die Digitaliskonzentration im menschlichen Skelettmuskel bedeutend geringer ist als im Herzmuskel^{4,6,7}, kommt der Skelettmuskulatur mit einem Anteil von etwa 43% des Körpergewichtes⁸ als Kompartiment eine entscheidende Bedeutung in der Pharmakokinetik zu.

Da anzunehmen ist, dass Digitalis vorzugsweise an mitochondriale Strukturen gebunden wird und der Aufbau der Skelettmuskulatur aus den morphologisch verschiedenen Hauptfasertypen I und II nach Engel⁹ variiert^{10,11}, sollte in den vorliegenden Untersuchungen geprüft werden, ob eine Abhängigkeit des Digitalisgehaltes vom faserspezifischen Aufbau besteht.

Methodik. Untersucht wurden jeweils 7 Muskelproben von zwei Patientinnen (74- und 76jährig), die vor ihrem Tode unter einer Erhaltungstherapie von 0,2 mg Betamethyl-Digoxin (MD) und 0,25 mg Digoxin (D) standen. In den 10-12 Stunden postmortal aus dem M. biceps br., dem M. triceps, dem M. quadriceps, dem M. pectoralis major, dem M. gastrocnemius, dem M. peroneus longus und den Rückenstreckern entnommenen Proben wurde die Glykosidkonzentration (ng/g) radioimmunologisch bestimmt (methodische Einzelheiten bei Haasis und Larbig⁷).

Von denselben Muskelproben wurden 10 nm dicke Gefrierschnitte angefertigt und planimetrisch der absolute Anteil (Teilfläche in nm²) und der prozentuale Anteil (Prozent der Gesamtfläche) der beiden Fasertypen I und II pro 1 mm² Faserquerschnittsfläche gemessen. Ferner wurden der Quotient F I/F II und das Extrazellulärvolumen EZV errechnet. Zur Unterscheidung der beiden Fasertypen wurde die myofibrilläre ATP-ase-Reaktion angewandt. Die planimetrische Auswertung erfolgte an Fotoabzügen bei einer Vergrößerung 200:1 unter Anwendung der TGZ-Automatik nach der von Bundschu und Gräser¹² beschriebenen Methode.

Ergebnisse. Eine Übersicht über die Glykosidkonzentrationen und die planimetrischen Befunde in den verschiedenen Muskelbiopsieproben der beiden Patientinnen zeigt die Tabelle.

Bei der ersten Patientin betrug die Serumglykosidkonzentration (D) postmortal 2,6 ng/ml. Die Gewebekonzentrationen in den verschiedenen Autopsieproben schwankten zwischen 20,2 und 47,2 ng/g Muskelgewebe (V.Q. $7,8 \pm 1,35$ – $18,2 \pm 1,44$). Der Anteil des Muskelfasertyps I war im M. peron. long. mit 77% am grössten und im M.

pectoralis major mit 28% am kleinsten. Der Vergleich mit den Glykosidgewebekonzentrationen in den verschiedenen Muskelproben zeigt, dass erstere um so grösser sind, je höher der prozentuelle Anteil der Typ I-Fasern ist (Figur 1).

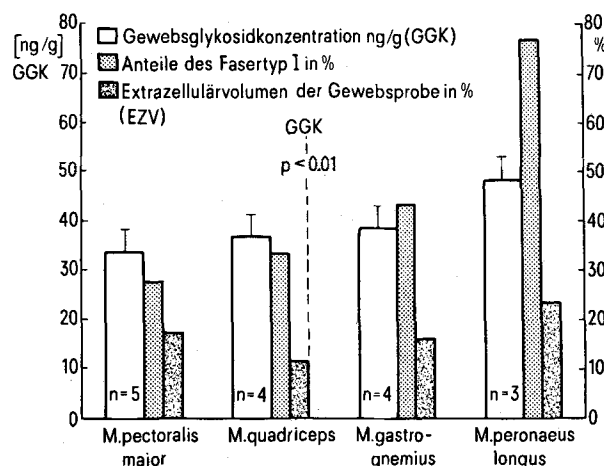


Fig. 1. Vergleich der Gewebeglykosidkonzentrationen mit dem prozentuellen Anteil des Fasertyps I und dem Extrazellulärvolumen (EZV) in 4 verschiedenen Skelettmuskelproben bei der Patientin Nr. 1 (aus dem gleichen Autopsiematerial).

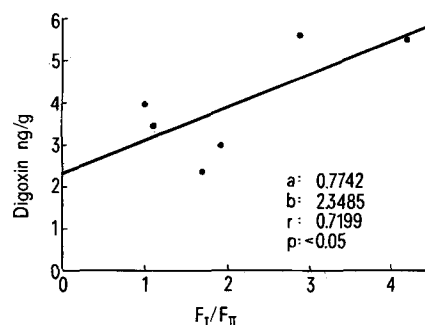


Fig. 2. Beziehung zwischen der Gewebeglykosidkonzentration (Digoxin ng/g) und dem Verhältnis der beiden Faserfraktionen (F I/F II) bei der Patientin Nr. 2.

Glykosidkonzentration (ng/g) und planimetrische Befunde in 7 verschiedenen menschlichen Skelettmuskelaufsieproben. I ist gleich Muskelfasertyp I, II ist gleich Muskelfasertyp II

	M. pector.	M. biceps	M. triceps	M. quadric.	M. peron.	l. Rücken	M. gastrocn.
Pf. J. (Fall 1)							
Teilfläche I	231 318	414 603	270 068	292 068	477 242	467 567	381 805
in nm ² II	584 289	440 590	586 405	578 861	172 923	284 086	451 670
Prozent der I	28	48	32	34	77	62	46
Gesamtfläche II	72	52	68	66	23	38	54
F I/F II	0,4	0,94	0,46	0,5	3,4	1,65	0,85
Anzahl der I	187	225	205	161	336	223	215
Muskelfasern II	454	279	591	450	166	198	499
EZV in Prozent	18	14	14	13	25	25	17
Digitalis (D)	32,7	—	20,2	36,6	47,2	—	37,1
ng/g							
B. Ch. (Fall 2)							
Teilfläche I	490 265	394 136	500 920	438 245	570 315	600 844	422 646
in nm ² II	390 615	350 495	257 151	287 308	193 798	140 048	384 729
Prozent der I	63	53	66	60	75	81	52
Gesamtfläche II	37	47	34	40	25	19	48
F I/F II	1,7	1,1	1,9	1,8	2,9	4,3	1,1
Anzahl der I	214	153	253	223	360	332	190
Muskelfasern II	236	291	232	268	180	171	318
EZV in Prozent	22	25	24	27	23	26	19
Digitalis (MD)	2,4	3,5	3,0	—	5,6	5,5	4,0
ng/g							

Bei der zweiten Patientin lag der Serumglykosidspiegel (MD) bei 0,7 ng/ml. Dementsprechend lagen die Gewebskonzentrationen niedriger und schwankten zwischen 2,4 und 8,6 ng/g. Der Anteil des Fasertyps I war ebenso wie im 1. Fall im M. peron. long. (75%) und in der Rückenmuskulatur (81%) am grössten. In den übrigen Muskelproben war der Anteil der Typ-II-Fasern beträchtlich

niedriger als im 1. Fall und damit die Unterschiede im Verhältnis der Faserfraktionen zueinander weniger ausgeprägt. Setzt man die Gewebsglykosidkonzentration in Beziehung zu dem Verhältnis der beiden Faserfraktionen (F I/F II), so ergibt sich dennoch eine signifikante Korrelation (Figur 2).

Diskussion. Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, liegt die Gewebsglykosidkonzentration in der menschlichen Skelettmuskulatur um so höher, je grösser der prozentuelle Anteil des Fasertyps I in den entsprechenden Skelettmuskelparten ist. Diese Differenz lässt sich durch die unterschiedlichen Bindegewebsanteile (EZV) in den Autopsieproben (vgl. Tabelle) nicht erklären. Zudem weisen Fett- und Bindegewebe nur geringe Gewebsglykosidkonzentrationen auf, wie Haasis und Larbig⁷ zeigen konnten.

Unsere Beobachtungen lassen sich mit den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen von Conrad und Baxter¹³ und Dutta und Mitarbeiter¹⁴ in Einklang bringen, die darauf hinweisen, dass Digoxin grossenteils an mitochondriale Strukturen gebunden wird. Diese sind im Fasertyp I reichlicher vorhanden als im Fasertyp II. Auch die im Vergleich zum Skelettmuskel höhere Konzentration der Glykoside im Herzmuskel wäre damit erklärt, da der Herzmuskel strukturell dem Fasertyp I näher steht als dem Fasertyp II. Die Abhängigkeit des Digitalisgehaltes vom faserspezifischen Aufbau der Skelettmuskulatur könnte von praktisch klinischer Bedeutung sein, weil der prozentuelle Anteil der verschiedenen Faserfraktionen in der Skelettmuskulatur eine Abhängigkeit von Alter und Geschlecht aufweist^{10,11} und die verschiedenen Muskelfaserfraktionen bei verschiedenen primären und sekundären Myopathien in unterschiedlichem Ausmass betroffen sind¹⁵. In diesen Fällen wäre eine Änderung des Verteilungsraumes für Digitalis zu erwarten. Diese Hypothese muss durch weitere systematische Untersuchungen an grösseren Kollektiven untermauert werden.

- 1 Nach einem Vortrag auf der Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft «Bekämpfung der Muskelkrankheiten» in Würzburg, Mai 1976.
- 2 Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt. Wir danken Frl. A. Berens für die technische Assistenz.
- 3 I. Sönmez, *Therapiewoche* 21, 877 (1971).
- 4 J. Coltart, M. Howard und D. Chamberlain, *Br. Med. J.* 2, 318 (1972).
- 5 J. Coltart, H. G. Güliner, M. Billingham, R. H. Goldman, E. B. Stinson, S. M. Kalman und D. C. Harrison, *Br. Med. J.* 4, 733 (1974).
- 6 J. Karjalainen, K. Ojala und P. Reissel, *Acta pharmac. tox.* 34, 385 (1974).
- 7 R. Haasis und D. Larbig, *Klin. Wschr.*, im Druck (1977).
- 8 J. C. B. Grant, in: *Methods of Anatomy*, 6. Aufl., S. 7. Ed. Williams and Wilkins, Baltimore 1958.
- 9 W. K. Engel, *Neurology* 12, 778 (1962).
- 10 M. H. Brooke und W. K. Engel, *Neurology* 19, 321 (1969).
- 11 C. H. Salemana und R. Suchenwirth, *J. neurol. Sci.* 16, 433 (1972).
- 12 H. D. Bundschu und W. Gräser, *Proc. int. Symp. Giessen* 1973, S. 15–19. Karger, Basel 1975.
- 13 L. L. Conrad und D. J. Baxter, *J. Pharmac. exp. Ther.* 145, 210 (1964).
- 14 S. Dutta, S. Goswami, J. O. Lindower, B. H. Marks, *J. Pharmac. exp. Ther.* 159, 324 (1968).
- 15 H. D. Bundschu und R. Suchenwirth, *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 41, 419 (1973).