

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 76-jährig), die vor ihrem Tode unter einer Erhaltungstherapie von 0,2 mg Beta-methyl-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. peronaeus 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 Patienten zeigt die Tabelle.

Bei der ersten Patientin betrug die Serumglykosidkonzentration (D) postmortal 2,6 ng/ml. Die Gewebskonzentrationen in den verschiedenen Autopsieproben schwankten zwischen 20,2 und 47,2 ng/g Muskelgewebe (V.Q. 7,8 ± 1,35-18,2 ± 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 Glykosidgewebskonzentrationen in den verschiedenen Muskelproben zeigt, dass erstere um so grösser sind, je höher der prozentuelle Anteil der Typ I-Fasern ist (Figur 1).

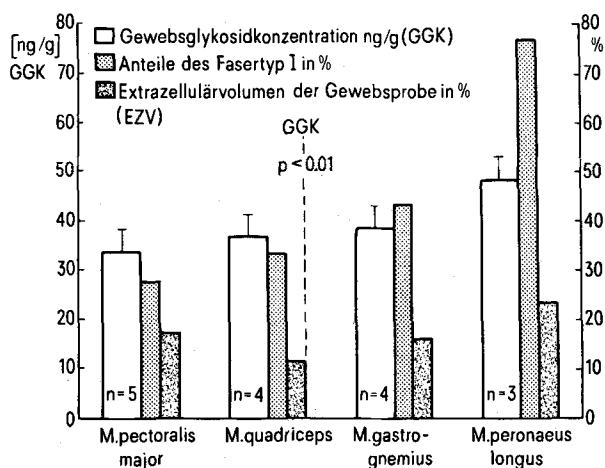


Fig. 1. Vergleich der Gewebsglykosidkonzentrationen mit dem prozentuellen Anteil des Fasertyps I und dem Extrazellulärvolumen (EZV) in 4 verschiedenen Skelettmuskelproben bei der Patientin Nr. 1 (aus dem gleichen Autopsiematerial).

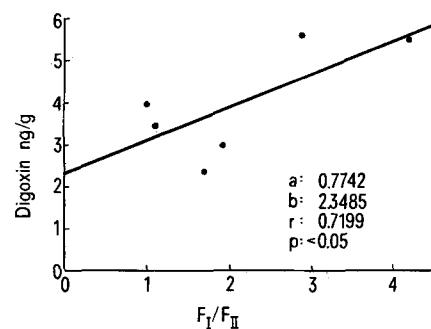


Fig. 2. Beziehung zwischen der Gewebsglykosidkonzentration (Digoxin ng/g) und dem Verhältnis der beiden Faserfraktionen (F I/F II) bei der Patientin Nr. 2.

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

| | M. pector. | M. biceps | M. triceps | M. quadric. | M. peron. | I. 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 |
| 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 |
| 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 Skelettmuskelproben 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 Fr. 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. Karlalainen, 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 Wilken, 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).