

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin der Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. W. LAVES).

Nervensystem und Totenstarre.

Von

STEFFEN P. BERG.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 20. Juli 1948.)

In der großen Reihe von Arbeiten, welche sich seit nahezu $1\frac{1}{2}$ Jahrhunderten mit dem Problem des Rigor mortis befassen, tauchte schon ziemlich früh der Gedanke auf, daß das Zentralnervensystem für den Zeitfaktor des Starreablaufs von Bedeutung sein könnte.

Seit den Beobachtungen von v. EISELSBERG¹, v. GENDRE² und AUST³ wissen wir, daß Muskeln, deren zugehörige motorische Nerven durchtrennt wurden, später der Starre anheimfallen, als analoge Muskeln mit intakter Nervenleitung. Auf Grund dieser Befunde wurde vermutet, daß der Muskulatur von dem absterbenden Zentralnervensystem noch längere Zeit subminimale Reize zugeleitet werden, welche den Eintritt der Starre fördern.

FUCHS⁴ erklärte die NYSTENSche Reihe damit, daß das Gehirn zuerst absterbe, dann das proximale Cervicalmark, worauf der Prozeß allmählich gegen das Caudalmark weiterschreite; dabei seien die katabiotischen Veränderungen der Nervenzelle die Ursache der vermuteten Impulse. Nach NYSTEN⁵ hat allerdings die Zerstörung des Zentralnervensystems keinen Einfluß auf die Erstarrungsreihe. Den modernen Ergebnissen der Rigorforschung entspricht auch mehr die Auffassung, welche — zuerst von NAUMANN⁶ vertreten — die NYSTENSche Reihe mit der prämortalen Beanspruchung der verschiedenen Muskelgruppen und deren Auswirkung auf ihren Glykogen- und Adenosintriphosphorsäuregehalt erklärt.

Nach MEIROWSKI⁷ findet sich ein beschleunigter Starreeintritt an Muskeln, deren zugehörige Nerven mit unterschweligen Strömen gereizt werden. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von BIERFREUND⁸, welcher bei wiederholten Versuchen gefunden haben will, daß eine mit subminimalen Reizen ihrer Nerven behandelte Extremität später erstarrt als die Kontrollextremität. Nach Halbseitendurchschneidung der Medulla sowie nach Exstirpation einer Hemisphäre sah er analog den Ergebnissen v. EISELSBERGS eine Verzögerung des Starreeintritts.

Bezüglich eines Einflusses der sensiblen Nerven widersprechen sich die Angaben in der Literatur: Bei Durchschneidung der hinteren Wurzeln will FUCHS⁴ einen beschleunigten, DE BOER⁹ dagegen einen verzögerten Eintritt der Starre beobachtet haben.

In jüngster Zeit hob W. LAVES¹⁰ hervor, daß das vermutete Auftreten geringer Impulse seitens des (anoxämischen) Zentralnervensystems noch zur Ausschüttung von Acetylcholin im Muskel führen könne. Damit werde die Frage aktuell, ob die Bildung von Acetylcholin in den Adenosintriphosphatstoffwechsel des sterbenden Muskels eingreift. Auf Anregung meines verehrten Lehrers und Chefs, Herrn Professor Dr. LAVES, sollte nun das Problem der Beeinflussung des Starrebeginns durch das Zentralnervensystem unter Berücksichtigung des Acetylcholin-Esterasesystems pharmakologisch geprüft werden.

Bekanntlich bewirkt eine Erregung, welche von einer Nervenzelle im Gehirn über parasympathische und sympathische Ganglien läuft, an den Endigungen ihrer präganglionären Fasern das Freiwerden von Acetylcholin; dieser Stoff überträgt die Erregung auf die postganglionären Fasern, an deren Endigungen im parasympathischen System wieder Acetylcholin, im sympathischen System der Sympathicusstoff frei wird. Diese Stoffe übertragen die Erregung auf das Erfolgsorgan. Auch an der motorischen Nervenendigung wird der nervöse Impuls durch Acetylcholin auf die Muskelfibrille übertragen. Würde nun diese Überträgersubstanz am Orte ihrer Freisetzung länger verbleiben, so wäre die Folge eine anhaltende Erregung, also ein Muskelkrampf. Es ist daher die Aufgabe eines besonderen Fermentes, der Cholinesterase, welche sinnvollerweise an den Nervenendigungen konzentriert ist, den chemischen Überträger unmittelbar nach seiner Freisetzung wieder auszuschalten. Dies geschieht durch Spaltung des Esters in seine Bausteine Cholin und Essigsäure, welche im Vergleich zu ihrem Ester praktisch unwirksam sind; damit wird der cholinergische Apparat in Bruchteilen einer Zehntelsekunde wieder ansprechbar. Acetylcholin und Cholinesterase bilden also eine funktionelle Einheit^{11,12}. Möglicherweise ist die Cholinesterase auch für die Entstehung des Acetylcholins von Bedeutung. Die Frage, ob der Vagusstoff im Augenblick seiner durch Nervenreiz bedingten Freilegung synthetisiert wird, oder ob er aus einem inaktiven Acetylcholindepot abgegeben wird, ist noch nicht restlos geklärt. Sicher ist, daß Acetylcholin während der elektrischen Reizung, z. B. im Halsganglion der Katze, synthetisiert wird¹³; es ist aber noch fraglich, ob dies auch für die motorische Endplatte zutrifft, und ob die Cholinesterase — für welche die Möglichkeit einer synthetisierenden Tätigkeit grundsätzlich nachgewiesen ist¹⁴ — hierfür verantwortlich gemacht werden kann.

Den geschilderten Verhältnissen entsprechend interessierte im Hinblick auf die Möglichkeit einer Acetylcholinausschüttung durch subminimale Reize zunächst die Frage nach dem postmortalen Verhalten der Cholinesterase. Bei einer raschen Inaktivierung dieses Fermentes in der Leiche war z. B. eine Anhäufung von Acetylcholin in der Muskulatur mit entsprechender Auswirkung auf den Muskelstoffwechsel denkbar.

Zur quantitativen Bestimmung der Cholinesteraseaktivität im Leichenblut und Muskelpresssaft wurde eine Methode ausgearbeitet,

welche sich uns besonders für die Erfassung kleiner Fermentmengen im organischen, nicht besonders gereinigten Material bewährt hatte: Zur Messung der Cholinesterasemenge diente der Nachweis der Wirkungsminderung von Standardacetylcholinlösungen, deren pharmakologische Auswertung am überlebenden Meerschweinchendarm nach GUGGENHEIM und LÖFFLER¹⁵ bzw. Fröscherectus¹⁶ oder Blutegelrückenmuskel¹⁷ erfolgte. Als Maß der Cholinesteraseaktivität diente die bis zur 1/1-Durchspaltung einer bekannten Acetylcholinmenge benötigte Zeit.

Bereits die ersten Versuche zeigten, daß Cholinesterase im Leichenblut noch vorhanden ist, und zwar in einer Menge, welche den für lebendes Blut bestimmten Werten keineswegs nachsteht. Nachdem nun schon

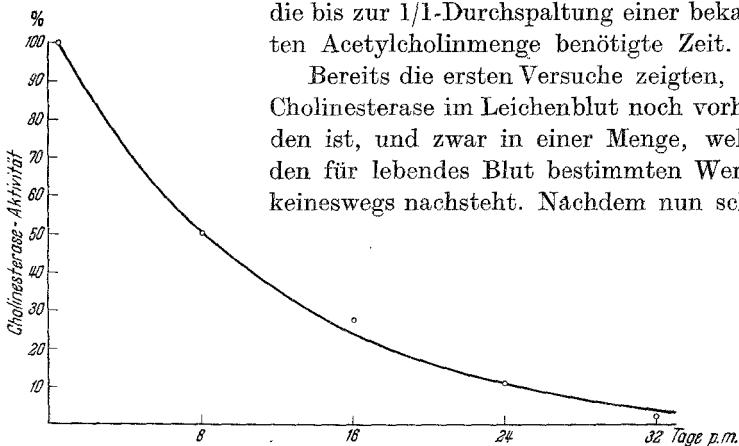


Abb. 1.

die Fermentbestimmung im Frischblut verschiedener lebender Personen Schwankungen bis zu 500 % ergibt¹⁸, konnten Einzeluntersuchungen von Material verschiedener Leichen keinen klaren Überblick über das postmortale Verhalten des Fermentes verschaffen. Da die für Muskelessaft gefundenen Werte nur unwesentlich von denjenigen des Leichenblutes abwichen, wurde zur Durchführung eines *in vitro*-Versuches Leichenblut bei Zimmertemperatur aufbewahrt und nach verschiedenen Zeiten entnommene Proben unter vergleichbaren Bedingungen auf ihre Cholinesteraseaktivität untersucht. In der folgenden Kurve sind die gefundenen Werte in Beziehung zu der Fäulniszeit gebracht, wobei der Ausgangswert vom Tage der Sektion = 100 % gesetzt ist (Abb. 1).

Als Ergebnis dieser Versuchsreihe, welche die Verhältnisse in der Leiche einigermaßen reproduzieren dürfte, kann festgestellt werden, daß die Cholinesterase im Organismus keineswegs mit dem Todeseintritt unwirksam wird, sondern als eines der fäulnisresistenten Enzyme nach einem langsamem Aktivitätsabfall unter Umständen erst nach Wochen nicht mehr nachweisbar wird. Demnach ist jedenfalls innerhalb des Zeitraumes, welcher für die Entwicklung der Leichenstarre in Frage kommt, noch mit einer nahezu vollwertigen Cholinesteraseaktivität im Muskel zu rechnen.

Dieser Befund eröffnete nun die Möglichkeit, jene supponierte supravitale Acetylcholinfreisetzung im Leichenmuskel vor der Entwicklung des Rigor experimentell zu erfassen. Seit der Entdeckung der Cholinesterasehemmung durch Physostigmin (LÖWY und NAVRATIL¹⁹) ist man in der Lage, auch winzige Spuren von Acetylcholin nachzuweisen, da die Anwendung dieses Alkaloids durch Ausschaltung der fermentativen Verseifung eine gewaltige Wirkungssteigerung des Vagusstoffes auslöst.

Um den Einfluß einer Cholinesterasehemmung auf die Totenstarre zu studieren, wurde folgende Versuchsanordnung gewählt: Nach Eröffnung der Bauchhöhle eines frisch getöteten Kaninchens wurde von der A. iliaca aus eine Hinterextremität mit Eserin-Tyrodelösungen 1:100 bis 1:10000 einmalig durchströmt, wozu jeweils etwa 10—20 cm³ erforderlich waren. Die Kontrollextremität wurde in gleicher Weise nur mit Tyrode behandelt.

In zahlreichen derartigen Versuchen ergab sich immer wieder der gleiche Befund: Die physostigminisierte Extremität wurde früher leichenstarr als die Kontrollextremität. Dabei betrug die Differenz im Auftreten des Rigor jeweils etwa $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden. In günstigen Fällen konnte man sogar an der physostigminisierten Extremität die Beobachtung machen, daß nach einiger Zeit schwache, unkoordinierte Muskelzuckungen (Faszikulieren) auftraten, welche erst 40—60 Min. post mortem allmählich sistierten!

In gleicher Weise ließ sich der Starreeintritt beschleunigen, wenn im entgegengesetzten Sinne statt mit Eserin wiederholte Durchströmungen mit einer schwachen Acetylcholinlösung vorgenommen wurden.

Bei Durchströmung mit Atropin-Tyrodelösung oder mit Histamin stellte sich eine Verzögerung des Starrebeginns ein.

Ferner wurde nach Physostigmindurchströmung beider Hinterläufe, von denen an einem zuvor der N. ischiadicus durchtrennt worden war, aus den beiderseitigen M. gastrocnemici je ein Stückchen Muskulatur gleichen Gewichtes entnommen und der Acetylcholingehalt derselben quantitativ bestimmt. Es fanden sich jeweils für den Muskel, dessen motorische Nervenleitung intakt geblieben war, etwas höhere Werte.

Diese Befunde machen folgende Deutung wahrscheinlich:

1. Im Leichenmuskel kommt es vor der Entwicklung des Rigor noch zur Freisetzung geringer Acetylcholinn Mengen.

2. Durch Hemmung der Muskelcholinesterase wird die Wirkung des Überträgerstoffes auf den Muskel intensiviert. Histamin wirkt im gleichen Sinne wie die Esterasehemmung, weil sich dieser Körper blockierend in das Acetylcholin-Esterasesystem einschaltet²⁰.

3. Dieser Einfluß wird durch Atropin — als den Antagonisten des Acetylcholins — paralysiert, der Starreeintritt somit ebenso verzögert, wie nach Unterbrechung der Nervenleitung.

4. In günstigen Fällen kann es durch die Cholinesterasehemmung zur Manifestation der umstrittenen, normalerweise unterschwelligen Impulse von seiten des sterbenden Zentralnervensystems kommen.

Unsere Befunde lassen daran denken, daß der Adenosintriphosphatstoffwechsel — vermutlich über ein noch nicht näher definiertes Bindeglied — durch Acetylcholin im Sinne eines beschleunigten Zerfalls der Adenosintriphosphorsäure mit dementsprechend rascherem Eintritt der Muskelstarre beeinflußt wird. Gleichzeitig erscheint hiermit der Nachweis erbracht, daß tatsächlich, wie bereits v. EISELSBERG vermutete, von sterbendem Zentralnervensystem noch subminimale Reize zum Muskel gelangen und daß diese die Ursache der nachgewiesenen Freisetzung von Acetylcholin im Leichenmuskel bilden.

Dieses Ergebnis steht auch mit den von MEIROWSKI erhobenen, von BIERFREUND angefochtenen Befunden in guter Übereinstimmung. Es ist ja bekannt, daß es durch elektrische Reizung motorischer Nerven zu einer Freisetzung von Acetylcholin im Erfolgsorgan kommt. Allerdings waren die MEIROWSKISchen Versuche nicht auf diese Tatsache, welche ja wesentlich später gewonnene Erkenntnisse voraussetzt, abgestellt, sondern sollten zur Erhärting der Vermutung einer postmortalen Funktion des Zentralnervensystems dienen.

Wir haben abschließend diesen Versuch unter Verwendung eines anderen Reizes wiederholt:

An einem durch Entbluten frisch getöteten Kaninchen wurde das Großhirn vorsichtig freigelegt und an der motorischen Zentralregion der einen Seite ein Kältereziz gesetzt, während die der anderen Seite auf Körpertemperatur gehalten wurde. Bei diesem Vorgehen war an den kontralateralen Extremitäten der gereizten Stelle ein beschleunigter Starreeintritt zu verzeichnen.

Zusammenfassung.

Ausgehend von der bereits durch v. EISELSBERG vertretenen Vermutung, daß an der Leiche vom absterbenden Zentralnervensystem aus noch subminimale Reize zur Muskulatur fließen, welche für die Entwicklung der Totenstarre von Bedeutung sein könnten, wurde der Acetylcholinstoffwechsel des Muskels vor Beginn der Leichenstarre untersucht. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen waren folgende:

1. Die Cholinesterase bewahrt im Muskel noch bis zu fortgeschrittenen Stadien der Leichenzersetzung ihre volle bzw. teilweise Aktivität.

2. Im Leichenmuskel kommt es in der prärigorösen Phase noch zur Freisetzung geringer Acetylcholinmengen. Durch Hemmung der Cholinesterase, sowie durch Acetylcholinfuhr oder termische Reizung der kontralateralen motorischen Zentralregion wird der Starreeintritt beschleunigt, durch Hemmung des Überträgerstoffes dagegen verzögert.

Bei Cholinesterasehemmung kommt es in günstigen Fällen zur Manifestation normalerweise unterschwelliger Impulse von seiten des absterbenden Zentralnervensystems.

3. Als Deutung dieser Ergebnisse wird die Möglichkeit einer Beeinflussung des Adenosintriphosphorsäurestoffwechsels in der anaeroben Phase der supravitalen Muskelkontraktion im Sinne eines beschleunigten Zerfalls von Adenosintriphosphorsäure, eventuell infolge Aktivierung der Adenosintriphosphatase bzw. des SAKOVschen phosphormineralisierenden Fermentes, diskutiert.

Literatur.

- ¹ EISELSBERG, v.: Pflügers Arch. **24**, 229 (1881). — ² GENDRE, v.: Pflügers Arch. **35**, 45 (1885). — ³ AUST: Pflügers Arch. **39**, 241 (1887). — ⁴ FUCHS: Z. allg. Physiol. **4**, 359 (1904). — ⁵ NYSTEN: Recherches de physiol. et de chimie pathol. Paris 1811. — ⁶ NAUMANN: Pflügers Arch. **169**, 517 (1917). — ⁷ MEIROWSKI: Inaug.-Diss. Königsberg 1902. — ⁸ BIERFREUND: Pflügers Arch. **43**, 195 (1888). — ⁹ DE BOER: Erg. Physiol. **17**, 363 (1919). — ¹⁰ LAVES: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **39** (1948). — ¹¹ GADDUM u. DALE: Gefäßweiternde Stoffe der Gewebe. Leipzig: Georg Thieme 1936. — ¹² MARNAY et NACHMANSON: C. r. Soc. Biol. **124**, 942 (1937). — ¹³ BROWN and FELDBERG: J. Physiol. (Brit.) **86**, 290; **88**, 265 (1936). — ¹⁴ ABDERHALDEN u. PAFFRATH: Fermentforsch. **8**, 299 (1926). — ¹⁵ GUGGENHEIM u. LÖFFLER: Biochem. Z. **72**, 303 (1916). — ¹⁶ KAHLSON: Arch. exper. Path. (D.) **175**, 198 (1934). — ¹⁷ MINZ: Arch. exper. Path. (D.) **168**, 292 (1932). — ¹⁸ BRECHT: Dtsch. med. Wschr. 1947. — ¹⁹ Löwy u. NAVRATIL: Pflügers Arch. **214**, 689 (1926). — ²⁰ STÜTTGEN: Klin. Wschr. **1948**, 136.