

Automatie-fördernde Dehnungseffekte an Purkinje-Fäden, Papillarmuskeln und Vorhoftrabekeln von Rhesus-Affen* **

R. KAUFMANN und U. THEOPHILE***

Physiologisches Institut der Universität Freiburg/Br.

Eingegangen am 27. Juni 1967

Summary. Isolated Purkinje-fibres, papillary muscles and trabeculae carnae of the atrium of rhesus-monkeys were stretched and the bioelectrical phenomena resulting from extension were registered.

In Purkinje-fibres a significant increase in frequency of discharge was observed at a critical extension of about 138% of the resting length of unloaded preparations. With augmenting stretch up to 160% further acceleration occurred, whereas in overloaded preparations, together with a decrease of resting potential, propagated action potentials were more and more abolished. Similarly, papillary muscles and trabeculae carnae developed pacemaker activity, the effective stretching force being considerably greater than in Purkinje-fibres.

Under such conditions the whole of cells of the preparation was converted into a pacemaker, each cell showing synchronous primary pacemaker-potentials. Following unstretch all these effects were fully reversible.

The observations show that under the influence of stretch, the resting potential of the ordinary myocardial fibre loses its stability, leading to slow diastolic depolarisation, whereas in Purkinje-fibres the preexisting diastolic depolarisation will become steeper.

Zusammenfassung. Es wurden Dehnungsexperimente an isolierten Purkinje-Fäden, Papillarmuskeln und Vorhoftrabekeln von Rhesus-Affen durchgeführt.

Spontan schlagende isolierte Purkinje-Fäden reagieren auf Dehnung charakteristischerweise mit einer Beschleunigung ihrer Entladungsfrequenz, wenn ein kritischer Extensionsgrad von durchschnittlich 138% der Ausgangslänge in unbelastetem Zustand überschritten wird. Die hierzu benötigte Dehnungskraft beträgt im Durchschnitt $1,5 (\pm 0,3)$ g/mm². Weitere Extension führt zu einer der Dehnungskraft proportionalen Frequenz-Steigerung der automatischen Impulsbildung. Die Beschleunigung der Impulsfrequenz basiert in erster Linie auf einer Versteilung der langsamen diastolischen Depolarisation bei nahezu unverändertem diastolischen Schwellenpotential.

Papillarmuskeln und Vorhoftrabekeln können durch Dehnung fast regelmäßig in Schrittmacher umgewandelt werden. Die hierzu notwendigen Extensionsgrade schwanken in Abhängigkeit vom Querdurchmesser der untersuchten Präparate.

* Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits anlässlich der 32. Tagung der Deutsch. Physiol. Ges. in Berlin vom 4.—8. Oktober 1966 mitgeteilt (vgl. Pfügers Arch. ges. Physiol. **291**, R 8 (1966)).

** Die Untersuchungen wurden mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

*** Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit wurden von Fräulein THEOPHILE der Medizinischen Fakultät Freiburg i. Br. als Dissertation vorgelegt.

Papillarmuskeln mit hohem Querdurchmesser (1–1,2 mm) benötigen zum Funktionswandel in Schrittmacher eine kritische Extension auf 155% ihrer Ruhelänge [Dehnungskraft $6 (\pm 1,5) \text{ g/mm}^2$]. Die entsprechenden Werte für die Präparate mit mittlerem bzw. geringem Querdurchmesser (0,7–0,9 mm bzw. 0,4–0,6 mm) liegen bei 138% bzw. 124% der Ruhelänge [$13 (\pm 3)$ bzw. $19 (\pm 5) \text{ g}$ Dehnungskraft]. Bei weiterer Dehnung verhalten sich die Papillarmuskeln und Vorhoftrabekel ähnlich wie Purkinje-Fäden.

Exzessive Dehnung führt bei allen Präparaten zu einer Abnahme von Ruhepotential und Overshoot und schließlich zu einem Totalverlust der Erregbarkeit. Alle genannten Dehnungseffekte sind innerhalb weniger Sekunden nach der Entdehnung vollständig reversibel. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Pathophysiologie des menschlichen Herzens wird diskutiert.

Das Verhalten der Herzfrequenz bei Erhöhung des venösen Füllungsdrucks ist bekanntlich nicht eindeutig. Beim intakten Herzen *in situ* werden sowohl acceleratorische (BAINBRIDGE, 1915; SEGERS, 1940; McDOWALL, 1934) als auch depressorische Effekte beschrieben (McDOWALL, 1934; BAKER u. KOTTEGODA, 1958; COLERIDGE u. LINDEN, 1955). Denervierte oder isolierte Herzen und Herzabschnitte reagieren dagegen auf intramurale Druck- und Dehnungsreize eindeutig mit Frequenzsteigerung bzw. einer Aktivierung ektopischer Foci (vgl. PATHAK, 1958; KEATINGE, 1959; BLINKS, 1956; VICK, 1963; CHANDLER et al., 1966; LANGE et al., 1966). Für das Zustandekommen dieses positiv chronotropen Effekts am isolierten Herzen scheiden nervöse Regulations-Mechanismen im Sinne des klassischen Bainbridge-Reflexes aus. Es muß vielmehr angenommen werden, daß hier ein unmittelbarer Einfluß der Dehnung auf die Impulsbildung in automatisch tätigen Fasern vorliegt. Vereinzelt elektrophysiologische Untersuchungen, wie sie von DECK (1964a) oder von LANGE, LU, CHANG u. BROOKS (1966) an isoliertem Sinusknoten-Gewebe durchgeführt wurden, ergaben, daß die Impulsfrequenz des Sinusknotens bei mäßiger Dehnung um etwa 20% zunehmen kann.

Auch aus der klinischen Kardiologie sind eine Reihe von Zuständen bekannt, die für eine direkte Verknüpfung von Dehnung und Automatie sprechen. So gehören tachykarde Extrasystolien der Kammer bzw. Flattern oder Flimmern der Vorhöfe zu den vertrauten Begleiterscheinungen einer Dilatation akut überlasteter Herzabschnitte. Im Tierexperiment kann die Wirkung der Dehnung durch bestimmte Pharmaka wie Cyclopropan, Acetyl- β -methylcholinchlorid oder Aconitin (vgl. SCHERF, SCHARF u. GOKLEN, 1949; MOE, MALTON, RENNICK u. FREYBURGER, 1948; NAHUM u. HOFF, 1940) noch weiter potenziert werden. *Eine quantitative Analyse dieser Phänomene unter genau standardisierten Dehnungs-Bedingungen an isolierten Myokardpräparaten stand jedoch bislang noch aus.* Wir haben daher den Zusammenhang zwischen mechanischer Belastung und elektrischer Automatie an isolierten Purkinje-

Fäden, Papillarmuskeln und Vorhoftrabekeln von Rhesus-Affen unter dem Einfluß äußerer Dehnungskräfte systematisch untersucht.

Methodik

Als Versuchsobjekte dienten verzweigungsfreie Purkinje-Fäden, isolierte Papillarmuskeln und einzelne Vorhoftrabekel vom Herzen des Rhesus-Affen. Die Tiere wurden durch Bolzenschußgerät getötet und die Herzen so schnell wie möglich in toto excidiert. Die Präparation erfolgte dann wie üblich in kalter, O₂-gesättigter Tyrodelösung. Bis zur Verwendung im Versuchsbad wurden die Präparate in einem Vorratsgefäß bei einer Temperatur von 30°C aufbewahrt. Auch das Vorratsgefäß wurde ständig mit Carbogen (95⁰/₀ O₂, 5⁰/₀ CO₂) durchperlt.

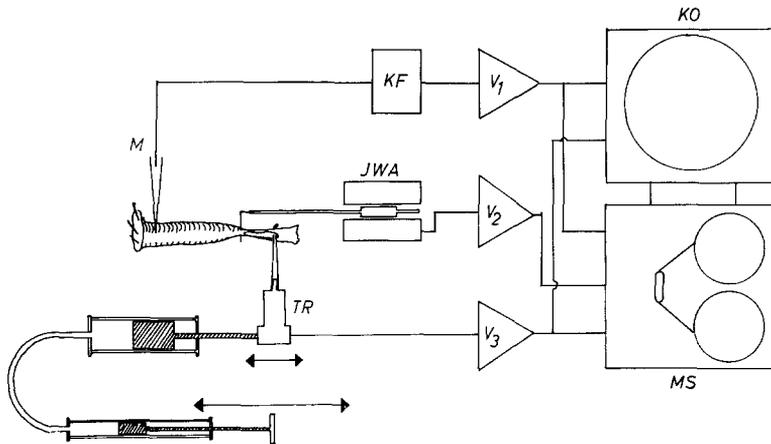


Abb. 1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung für Dehnungsexperimente an kleinen Myokardpräparaten. Nähere Erklärung siehe Text, Abschnitt „Methodik“

Der prinzipielle Aufbau der Versuchsanordnung ist in Abb.1 wiedergegeben. Während das eine Ende des Präparats mit dünnen Stahlstiften am Boden des Versuchsbades fixiert ist, wird das andere Ende mit dem verlängerten Anodenstift einer mechano-elektronischen Transducerröhre (RCA 5734) verbunden. Ein einfaches hydraulisches System gestattete es, die Transducerröhre in der Längsachse des Präparates (hier ist ein Papillarmuskel dargestellt) zu verschieben und damit den Muskel zu dehnen bzw. zu entdehnen. Die dehnende Kraft wird dabei als Fußpunktverschiebung der Mechanogrammkurve gemessen. Zur Registrierung der dehnungsbedingten Längenänderung diente ein volltransistorisierter induktiver Verlagerungsgeber, der über einen feinen Stahlstift mit dem freien Ende des Präparats verbunden war. Trotz weitgehender Miniaturisierung aller mechanischen Teile war die Anwendung des induktiven Verlagerungsgebers bei Versuchen mit isolierten Purkinje-Fäden im allgemeinen nicht möglich. In diesen Fällen erfolgte die Kontrolle der dehnungsbedingten Längenänderung mit Hilfe eines Okularmikrometers im Beobachtungsmikroskop; dieses diente auch zur Messung des Querdurchmessers (\varnothing) der Präparate. Die Registrierung der elektrischen Phänomene geschah mit Hilfe der in unserem Laboratorium üblichen Mikroelektroden-Technik (vgl. KOTOWSKI, ANTONI u. FLECKENSTEIN, 1959). Die drei interessierenden Meßgrößen

(mechanische Spannung, dehnungsbedingte Längenänderung, bioelektrische Aktivität) wurden während des Versuchs gleichzeitig und fortlaufend von einem mehrkanaligen Magnetbandspeicher aufgezeichnet; die brauchbaren Abschnitte wurden später über einen Kathodenstrahloscillographen gefilmt.

Die verwendete Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung (in mM/l): NaCl: 136,9; KCl: 2,68; NaHCO₃: 11,9; CaCl₂: 1,8; NaHPO₄: 0,42; Glucose: 5,6. Die Temperatur im Versuchsbad betrug bei allen Versuchen einheitlich 30°C. Die Lösungen wurden vor Eintritt in das Versuchsbad ständig mit 95% O₂ und 5% CO₂ durchperlt.

Ergebnisse

1. Der Einfluß der Dehnung auf die Impulsfrequenz spontan schlagender isolierter Purkinje-Fäden

In den Versuchen wurden mit äußerster Schonung präparierte, spontan tätige, verzweigungsfreie Purkinje-Fäden mit einem durchschnittlichen Querdurchmesser von 0,2–0,3 mm und einer Ausgangslänge von 1,5–3 mm im unbelasteten Zustand verwandt. Vor Durchführung des ersten Dehnungsversuchs wurde die Ausgangslänge ($L_0 = 100\%$) bestimmt. Dies ist insofern sehr wichtig, als Purkinje-Fäden – ebenso wie anderes Myokardgewebe – im Anschluß an stärkere Extensionen erhebliche Dehnungsrückstände zeigen, die nur langsam abklingen. Während wiederholter Dehnungsversuche an ein und demselben Präparat ist deshalb keine gleichbleibende Ausgangslänge L_0 zu erhalten.

Abb. 2 gibt den typischen Verlauf eines Dehnungs-Experiments an einem isolierten Purkinje-Faden wieder. Die untere Kurve zeigt das mittels einer Transducerröhre registrierte Mechanogramm sowie den dehnungsbedingten Spannungszuwachs, erkennbar an einer Fußpunktverschiebung nach oben. In der oberen Kurve sind die Aktionspotentiale dargestellt. Das untersuchte Purkinjefaser-Präparat hatte in der ungedehnten Ausgangslage eine Spontanfrequenz von durchschnittlich 30/min. Beginnend mit dem durch einen Pfeil markierten Zeitpunkt wurde das Präparat innerhalb 20 sec kontinuierlich bis auf etwa 150% seiner Ausgangslänge gedehnt, wozu eine Dehnungskraft von etwa 20 mg notwendig war. In unmittelbarer Abhängigkeit davon nahm die Frequenz der automatischen Erregungsbildung auf etwa 85/min zu. Nach weiteren 20 sec erfolgte eine schnelle Entdehnung. Daraufhin ging die Entladungsfrequenz wieder auf ihren Ausgangswert zurück. Auffällig ist jedoch, daß der Frequenzrückgang stets erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz nach der Entdehnung einsetzt. So betrug die Latenzzeit bis zur vollständigen Rückkehr der Frequenz auf den Ausgangswert in 10 von 15 Versuchen 10–30 sec und in zwei Fällen 45–60 sec. In den restlichen drei Fällen blieb die Entladungsfrequenz auch nach der Entdehnung über längere Zeit erhöht.

In weiteren Versuchen wurde die Dehnungskraft nicht kontinuierlich, sondern stufenweise um bestimmte Beträge gesteigert. Diese Versuchsanordnung gestattete eine exakte Bestimmung der Entladungsfrequenz nach jedem Dehnungsschritt. Dabei betrug der zeitliche Abstand von einer Stufe zur anderen jeweils etwa 10 sec. Ausschnitte aus einem

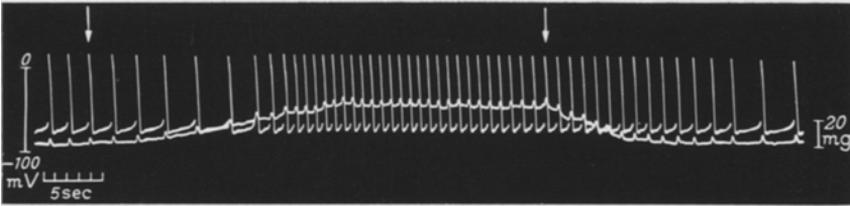


Abb.2. Dehnungsexperiment an einem spontan schlagenden isolierten Purkinje-Faden ($L_0 = 3$ mm, $\varnothing = 0,25$ mm). Die Mechanogramm-Registrierung erfolgte mittels einer mechano-elektronischen Transducerröhre (RCA 5734). Dabei kommt der dehnungsbedingte Spannungszuwachs in einer Fußpunkt-Verschiebung der Mechanogramm-Kurve nach oben zum Ausdruck. Die Kontrolle der Längenänderung erfolgte über ein Okularmikrometer. Bei diesem Experiment lag die Frequenz der automatischen Impulsbildung vor Dehnungsbeginn bei durchschnittlich 30/min. Ausgehend von dem mit einem Pfeil markierten Zeitpunkt wurde das Präparat mit einer wachsenden Dehnungskraft innerhalb 20 sec auf etwa 150% seiner Ausgangslänge gedehnt. Hierbei stieg die Entladungsfrequenz auf 85/min. Etwa 10 sec nach Entdehnung (zweiter Pfeil) kehrte die Frequenz wieder auf den Ausgangswert von 30/min zurück

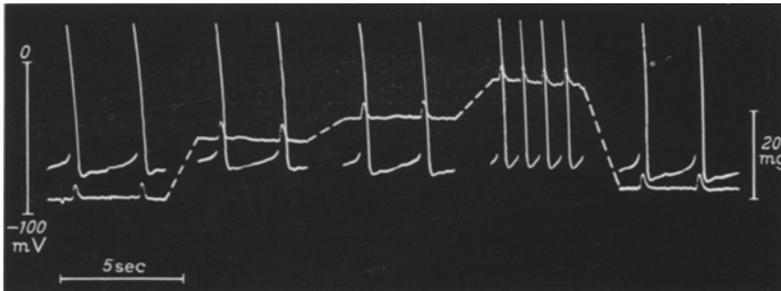


Abb.3. Ausschnitte aus einem Dehnungs-Experiment mit stufenweiser Extension eines spontan schlagenden Purkinje-Fadens ($L_0 = 3$ mm, $\varnothing = 0,4$ mm). Der Abstand zwischen den einzelnen Dehnungsschritten betrug etwa 10 sec. Die ersten beiden Dehnungsschritte waren ohne Einfluß auf die Frequenz der automatischen Impulsbildung (22/min bei L_0 , 24/min nach den ersten beiden Dehnungsschritten). Erst der dritte Dehnungsschritt ließ die Entladungsfrequenz sprunghaft auf 72/min ansteigen. Nach der Entdehnung wurde die ursprüngliche Ruhefrequenz von 22/min innerhalb von 15 sec erreicht

Experiment dieser Art sind in Abb.3 dargestellt. Die ersten beiden Dehnungsschritte hatten hier charakteristischerweise fast keinen Einfluß auf die Frequenz der automatischen Impulsbildung. Diese betrug zu Beginn 22/min und erhöhte sich nach den ersten beiden Stufen auf nur 24/min. Erst beim dritten Dehnungsschritt stieg die Entladungsfrequenz unvermittelt auf 72/min an. Auch in diesem Versuch kehrte die Frequenz erst 15 sec nach der Entdehnung wieder auf den ursprünglichen Wert zurück. In zwölf analogen Experimenten zeigten neun der

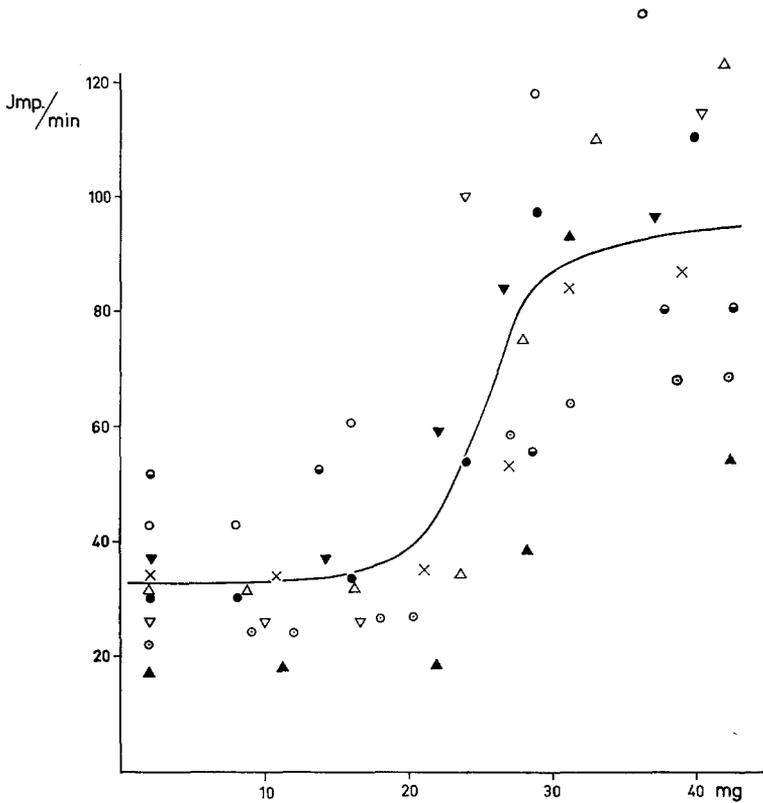


Abb.4. Dehnungs-Frequenz-Charakteristik von 9 Purkinje-Fäden. Man erkennt deutlich, daß die frequenzsteigernde Wirkung der Dehnung erst oberhalb einer bestimmten Mindestdehnung in Erscheinung tritt. Diese kritische Dehnungsschwelle liegt bei etwa 20 mg Dehnungskraft; der Durchschnittswert der dabei erzielten Extension beträgt 138%. Bei weiterer Dehnung nimmt die Entladungs-Frequenz zunächst in etwa linearer Abhängigkeit von der Dehnungskraft zu. Dehnung mit mehr als 40 mg (entsprechend einer Extension über 160–170%) hat keine weitere Beschleunigung der Impulsbildung mehr zur Folge. In diesem Bereich exzessiver Dehnungsgrade nehmen das maximale Potential und der Overshoot rasch ab, so daß die Fähigkeit zur Bildung fortgeleiteter Erregungen erlischt

untersuchten Purkinje-Fäden ebenfalls eine „kritische Dehnungsschwelle“. Die hierbei gefundene Dehnungs-Frequenz-Charakteristik ist in Abb.4 graphisch dargestellt. Die aus den Einzelbeobachtungen errechnete Mittelwertkurve zeigt deutlich, daß die Purkinje-Fäden im allgemeinen erst oberhalb einer durchschnittlichen Mindestbelastung von 20 mg mit einer signifikanten Frequenzzunahme reagieren. Bei Dehnungskräften dieser Größe beträgt die Extension 138% ($\pm 5\%$) der Ruhelänge ($L_0 = 100\%$) ohne Belastung. Unterhalb der kritischen

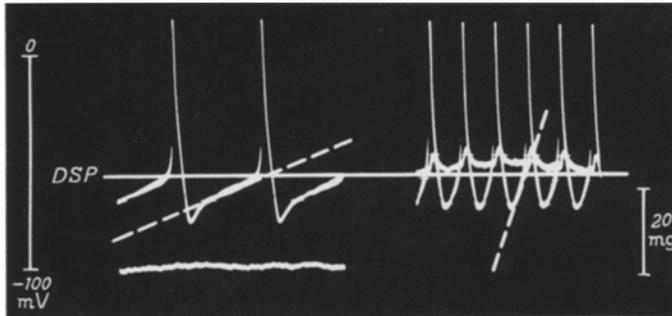


Abb. 5. Die dehnungsbedingte Zunahme der Entladungsfrequenz isolierter Purkinje-Fäden beruht im wesentlichen auf einer Versteilung der langsamen diastolischen Depolarisation (gestrichelt eingezeichnete Hilfstangenten). In dem hier gezeigten Beispiel besaß das Präparat ($L_0 = 3,5$ mm, $\varnothing = 0,3$ mm) bei Versuchsbeginn eine Spontanfrequenz von 30/min. Die mittlere Steilheit der langsamen diastolischen Depolarisationen betrug dabei 6 mV/sec. Nach Dehnung mit 25 mg erhöhte sich die Geschwindigkeit der langsamen diastolischen Depolarisationen auf 40 mV/sec, das maximale diastolische Potential erniedrigte sich gleichzeitig von -78 mV auf -70 mV. Beide Effekte zusammen führten zu einer Zunahme der Impulsfrequenz auf 75/min. Das diastolische Schwellenpotential (DSP) blieb nahezu unverändert (-54 mV)

Dehnungsschwelle ist die Entladungsfrequenz weitgehend dehnungsunabhängig, d. h., sie bleibt konstant auf dem für das jeweilige Präparat charakteristischen Niveau. Oberhalb der Dehnungsschwelle nimmt dagegen zunächst die Impulsfrequenz in etwa linearer Abhängigkeit vom Extensionsgrad weiter zu. Dieser annähernd lineare Abschnitt der Dehnungsfrequenzkurve ist jedoch relativ kurz; denn schon bei Dehnung über 160% der Ausgangslänge wird üblicherweise ein Frequenzmaximum erreicht. Weitere Dehnung führt dann schnell zu einer Abnahme des maximalen diastolischen Potentials und des Overshoots bis zum Verlust der Erregbarkeit.

In einigen Fällen gelang es, die Mikroelektrode während des gesamten Dehnungsexperiments in ein und derselben Faser zu halten und sämtliche dehnungsabhängigen Veränderungen des bioelektrischen Verhaltens zu registrieren. Dabei zeigte sich, daß die Frequenzzunahme zunächst im wesentlichen auf einer Versteilung der langsamen diastolischen Depolarisation bei praktisch unverändertem Schwellenpotential beruht (vgl. Abb. 5). Außerdem nimmt das maximale diastolische Potential in den meisten Fällen deutlich ab, was ebenfalls zu Beschleunigung der Entladungsfrequenz beiträgt. Bei stärkeren Dehnungsgraden sinkt dann auch das Membranpotential immer mehr, woraus sich zwanglos die verringerte Anstiegssteilheit und die Reduktion der Overshootwerte des Aktionspotentials bei hohen Extensionsgraden erklären. In der

Tabelle. Absolutwerte für die dehnungsbedingten Veränderungen von Impulsfrequenz, Steilheit der langsamen diastolischen Depolarisation, maximalem diastolischem Potential, Schwellenpotential und Overshoot von 9 Purkinje-Fäden. Die Werte wurden bei $L_0 = 100\%$ und nach Extensionen auf 150% L_0 bestimmt

| Nr. | Frequenz (Imp./min) | | Steilheit d. langs. diastol. Depol. (mV/sec) | | Maximales diast. Potential (mV) | | Schwellenpotential (mV) | | Overshoot (mV) | |
|-----|---------------------|----------|--|----------|---------------------------------|----------|-------------------------|----------|----------------|----------|
| | 100 $\%$ | 150 $\%$ | 100 $\%$ | 150 $\%$ | 100 $\%$ | 150 $\%$ | 100 $\%$ | 150 $\%$ | 100 $\%$ | 150 $\%$ |
| 1 | 31 | 110 | 7 | 45 | -68 | -65 | -52 | -52 | +18 | +16 |
| 2 | 35 | 84 | 7 | 40 | -75 | -67 | -60 | -60 | +22 | +20 |
| 3 | 19 | 58 | 5 | 25 | -78 | -72 | -68 | -68 | +20 | +18 |
| 4 | 22 | 68 | 5 | 30 | -70 | -65 | -55 | -55 | +16 | +16 |
| 5 | 27 | 115 | 6 | 50 | -70 | -62 | -52 | -52 | +22 | +18 |
| 6 | 38 | 96 | 8 | 40 | -65 | -63 | -48 | -46 | +18 | +16 |
| 7 | 42 | 119 | 10 | 55 | -65 | -60 | -50 | -50 | +20 | +16 |
| 8 | 52 | 79 | 15 | 35 | -68 | -66 | -56 | -56 | +15 | +16 |
| 9 | 32 | 122 | 6 | 55 | -70 | -66 | -55 | -55 | +22 | +20 |
| 33 | 95 | 95 | 7,7 | 42 | -70 | -65 | -55 | -55 | +19 | +17 |

Tabelle sind unsere diesbezüglichen Meßdaten im einzelnen wiedergegeben. Auch der Erregungsablauf Ba^{++} -induzierter Schrittmacher (vgl. ANTONI u. OBERDISSE, 1965) läßt nach unseren Beobachtungen unter dem Einfluß der Dehnung grundsätzlich die gleichen Veränderungen wie Purkinjefäden erkennen.

2. Der Einfluß der Dehnung auf das elektrische Verhalten von isoliertem Arbeitsmyokard (Papillarmuskeln und Vorhoftrabekel)

Zum Studium der bioelektrischen Dehnungseffekte an gewöhnlichem Arbeitsmyokard wurden dünne Papillarmuskeln (Querdurchmesser 0,4–1,3 mm, Länge 2–5 mm) und in einigen Versuchen Vorhoftrabekel verwendet. Hierbei reagierten überraschenderweise 48 von insgesamt 56 Präparaten auf Dehnung mit dem Auftreten von Automatie (45 Papillarmuskeln, 3 Vorhoftrabekel). Abb. 6 demonstriert die dehnungsbedingte Umwandlung von Arbeitsmyokard in Schrittmachergewebe am Beispiel eines Papillarmuskels. Die oberste Kurve zeigt die stufenweise Erhöhung der Dehnungskraft, die unterste Kurve den über einen Wegaufnehmer registrierten Längenzuwachs. In der mittleren Kurve ist das aus einer Einzelfaser abgeleitete elektrische Verhalten dargestellt. Zu Versuchsbeginn wurde das Präparat bei Ruhelänge elektrisch gereizt; die Form der Aktionspotentiale entsprach dabei dem Typ des Arbeitsmyokards. Anschließend wurde das Reizgerät abgeschaltet und eine stufenweise Dehnung bis zum Auftreten spontaner Aktionspotentiale vorgenommen. Die automatische Impulsbildung begann in diesem Fall bei einer kritischen Dehnungskraft von etwa 3,8 g und ließ alle typischen Merkmale primärer Schrittmacherpotentiale — insbesondere steile diastolische Depolarisationen — erkennen. Bei Entdehnung waren diese Effekte schon in wenigen Sekunden voll reversibel, wobei sich das Ruhepotential stabilisierte und auf die höheren Ausgangswerte vor der Dehnung zurückkehrte. Die anschließend durch elektrische Reizung ausgelösten Aktionspotentiale entsprachen wieder dem Normaltyp des Arbeitsmyokards.

Die Auswertung der 48 Dehnungsversuche an Arbeitsmyokard ergab, daß zur Automatie-Auslösung durchschnittlich eine kritische Mindest-Extension auf 141% ($\pm 15\%$) notwendig war. Dieser Wert unterscheidet sich zunächst nicht signifikant von der kritischen Dehnungsschwelle der Purkinje-Fäden. Die gleichzeitige Bestimmung von dehnender Kraft und Längenänderung zeigte jedoch, daß dieser statistische Mittelwert nur eine geringe Aussagekraft besitzt; denn die kritische Automatieschwelle ist nicht so sehr mit einem bestimmten Extensionsgrad korreliert als vielmehr vom Verlauf der Ruhe-Dehnungs-Kurve bei den einzelnen Präparaten abhängig. Zur Schrittmachertätigkeit kommt es nämlich nach unseren Befunden meist nur im steilen Teil der Ruhe-

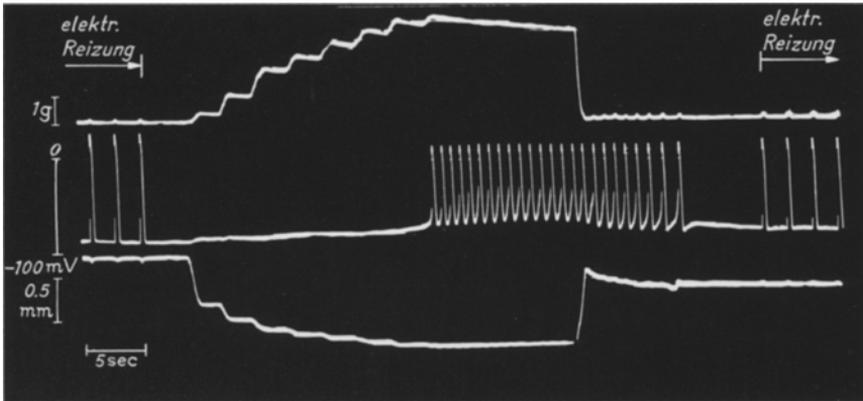


Abb. 6. Dehnungsbedingter Funktionswandel eines Papillarmuskels ($L_0 = 2,2$ mm, $\varnothing = 0,6$ mm) in einen Schrittmacher. Die oberste Kurve zeigt die stufenweise erhöhte Dehnungskraft (registriert über eine mechano-elektronische Transducer-röhre RCA 5734,) die unterste Kurve den dehnungsbedingten Längenzuwachs (aufgenommen über einen induktiven Verlagerungsgeber). In der mittleren Kurve sind die aus einer Einzelzelle abgeleiteten Aktionspotentiale wiedergegeben. Zur Automatie kam es bei dem vorliegenden Experiment nach einer kritischen Extension auf etwa 148% L_0 (benötigte Dehnungskraft 3,8 g entsprechend 12,5 g/mm² Querschnittsfläche). Die Aktionspotentiale zeigten dabei die Merkmale primärer Schrittmacher. Etwa 10 sec nach der Entdehnung erlosch die Automatie wieder; das Ruhepotential stabilisierte sich und kehrte zum Ausgangswert vor der Dehnung zurück. Die isometrischen Kontraktions-Amplituden sind sowohl am ungedehnten Präparat zu Versuchsbeginn bzw. Versuchsende als auch beim überdehnten Präparat sehr gering. Darüber hinaus wurde die Empfindlichkeit der Transducerröhre bei derartigen Versuchen erniedrigt, um den gesamten Dehnungsbereich zu erfassen. Infolgedessen sind die den Aktionspotentialen zugeordneten Mechanogramme auf der Kurve nur angedeutet

Dehnungs-Kurve, der — in Abhängigkeit vom Querdurchmesser der Präparate — bei recht unterschiedlichen Extensionsgraden beginnt.

Wir haben daher unsere Papillarmuskeln entsprechend ihrem Querdurchmesser in drei Gruppen eingeteilt und die Mittelwerte für den jeweiligen Verlauf der Ruhe-Dehnungs-Kurve bei jeder Gruppe berechnet. Wie aus Abb. 7 ersichtlich, geht die Kurve der Gruppe I (0,4—0,6 mm Querdurchmesser) schon bei Extensionen auf etwa 125% in den steilen Teil über, während in der Gruppe III (1—1,2 mm Querdurchmesser) dieser Übergang erst bei einem Längenzuwachs von mehr als 160% erfolgt. Der entsprechende Dehnungsgrad der mittleren Gruppe (0,7 bis 1,9 mm Querdurchmesser) liegt bei etwa 135—140% der Ausgangslänge. Dagegen ist die spezifische Dehnungskraft (g/mm² Querschnittsfläche), die den Übergang der Ruhe-Dehnungs-Kurve in den steilsten Teil ver-

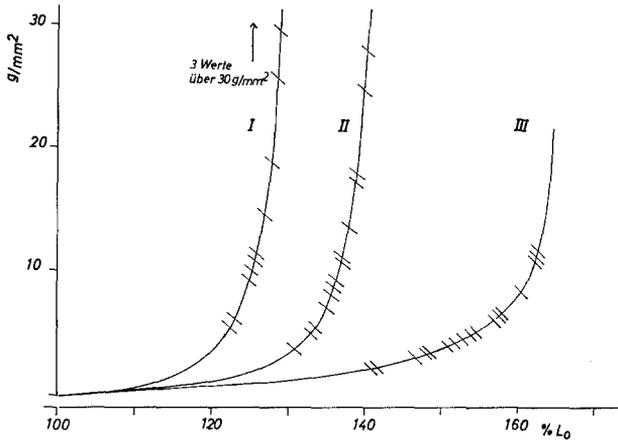


Abb. 7. Größe der Automatie-auslösenden kritischen Dehnungskräfte auf der Ruhe-Dehnungs-Charakteristik von 37 Papillarmuskeln. Die Präparate wurden, entsprechend ihrem Querdurchmesser, in 3 Gruppen eingeteilt: Gruppe *I* ($\varnothing = 0,4$ bis $0,6$ mm), Gruppe *II*: ($\varnothing = 0,7-0,9$ mm), Gruppe *III*: ($\varnothing = 1,0-1,2$ mm). Für jede der drei Gruppen wurde eine mittlere Ruhe-Dehnungs-Kurve errechnet und die einzelnen kritischen Dehnungskräfte auf dem jeweiligen Kurvenverlauf markiert. Es wurden nur die Werte von solchen Präparaten eingetragen, die bei wiederholten Dehnungsexperimenten eine annähernd konstante Dehnungsschwelle aufwiesen. In Gruppe *I* und *II* kam es grundsätzlich nur im steilen Teil der Ruhe-Dehnungs-Kurve zur Automatie-Auslösung. Bei Gruppe *III* ließ sich dagegen ein Teil der Präparate bereits im Übergangsteil des Kurvenverlaufs in Schrittmacher umwandeln; diese Besonderheit tritt bei den dicksten Präparaten am deutlichsten in Erscheinung und ist möglicherweise Hypoxie-bedingt

ursacht, weitgehend konstant; sie betrug bei den von uns untersuchten Präparaten im Durchschnitt $5-6$ g/mm².

In Abb. 7 sind die zur Automatie-Auslösung notwendigen Dehnungskräfte auf den mittleren Ruhe-Dehnungs-Kurven der drei Gruppen markiert. Bei dieser Art der Darstellung erkennt man deutlich, daß infolge des unterschiedlichen Kurvenverlaufs die kritischen Dehnungsschwellen der Präparate mit großem Querdurchmesser bei sehr viel höheren Extensionsgraden liegen als bei den Papillarmuskeln mit mittlerem oder kleinem Querdurchmesser. So errechnet sich für die Gruppe *III* ($1,0-1,2$ mm Querdurchmesser) eine Automatie-auslösende Dehnungsschwelle von durchschnittlich 155% ($\pm 4\%$). Die entsprechenden Werte für die Gruppe *II* ($0,7-0,9$ mm) bzw. Gruppe *I* ($0,4-0,6$ mm) betragen 138% ($\pm 4\%$) bzw. 124% ($\pm 2\%$). Betrachtet man nur den Extensionsgrad, der zur Auslösung von Automatie notwendig ist, so entsteht der Eindruck, als ob zumindest die dünnen Papillarmuskeln teilweise noch dehnungsempfindlicher seien als die Purkinje-Fäden mit ihrer kritischen Dehnungsschwelle von 138% . Dies trifft jedoch nicht

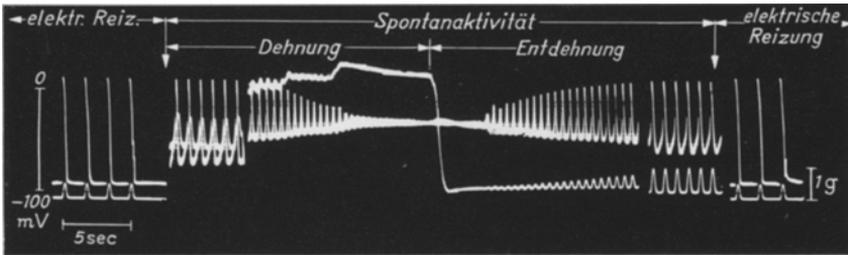


Abb.8. Einfluß exzessiver Dehnung auf einen Papillarmuskel ($L_0 = 2,5$ mm, $\varnothing = 0,5$ mm). Die Automatie-auslösende kritische Dehnungskraft war hier 1,5 g (entsprechend $7,5$ g/mm² Querschnittsfläche bei einem Extensionsgrad von 145%). Weitere Dehnung führte — ähnlich wie bei Purkinje-Fäden — zu einem Anstieg der Frequenz der spontanen Impulsbildung. Eine extreme Steigerung der Dehnungskraft auf 6 g (entsprechend 30 g/mm² Querschnittsfläche) hatte schließlich eine rasche Abnahme des maximalen diastolischen Potentials und des Overshoots zur Folge. Als Endzustand stellte sich dabei ein nur mit geringer Amplitude oscillierendes Potential von etwa -30 mV ein. Auch diese Effekte waren etwa 30 sec nach Entdehnung wieder voll reversibel

zu; denn die zur Automatie führenden Dehnungskräfte sind bei den Papillarmuskeln in jedem Fall beträchtlich größer als bei den Purkinje-Fäden. So betrug die kritische Dehnungskraft bei Gruppe III durchschnittlich $6 (\pm 1,5)$ g/mm² Querschnittsfläche, bei Gruppe II $13 (\pm 3)$ g/mm² und bei Gruppe I $19 (\pm 5)$ g/mm². Im Falle der Purkinje-Fäden war dagegen bereits ein Zug von $1,5 (\pm 0,3)$ g/mm² ausreichend, um den mittleren Extensionsgrad von 138% zu erreichen, bei dem die Spontanfrequenz kritisch ansteigt. Auffällig ist, daß die kritische Dehnungsschwelle von Präparat zu Präparat stark differiert, bei ein und demselben Präparat jedoch recht konstant bleibt, wenn man die Dehnung wiederholt.

Dehnt man die Papillarmuskeln bzw. Vorhoftrabekel über die Automatie-auslösende kritische Schwelle hinaus, so verhalten sie sich im Prinzip ähnlich wie Purkinje-Fäden. Dementsprechend kommt es in linearer Abhängigkeit von der Extension zu einer weiteren Zunahme der Spontanfrequenz, deren Maximum im allgemeinen 120—140/min bei 30°C beträgt. Bei 37°C dürfen unter sonst identischen Bedingungen noch höhere Frequenzen erreicht werden. Bei exzessiver Dehnung nimmt dann schließlich das maximale diastolische Potential, der Overshoot und die Steilheit des Aktionspotential-Aufstrichs ab. Der Endzustand ist durch frequente Potential-Oscillationen von geringer Amplitude auf einem Niveau von etwa -30 mV gekennzeichnet. Auch dieser Effekt ist innerhalb von 10—30 sec nach Entdehnung voll reversibel (vgl. Abb. 8).

Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen lassen erkennen, das sowohl Purkinje-Fäden als auch gewöhnliche Fasern des Arbeitsmyokards die latente Fähigkeit besitzen, auf Dehnung mit frequenten automatischen Entladungen zu antworten. Von besonderem Interesse ist, daß der kritische Extensionsgrad von 138 ($\pm 5\%$), der nach unseren Beobachtungen zu einer signifikanten Steigerung der Spontanfrequenz von Purkinje-Fäden führt, dem Grad der enddiastolischen Relaxation eines gesunden und funktionstüchtigen Ventrikels in situ annähernd entspricht; denn hierbei werden die Myokardfasern ebenfalls auf etwa 130–140% der Ausgangslänge gedehnt, die sie im isolierten, nicht belasteten Zustand einnehmen würden (vgl. SPONITZ, SONNENBLICK u. SPIRO, 1966; SONNENBLICK, SPIRO u. COTTRELL, 1963). Dies bedeutet, daß sich die rhythmische Dehnung und Entdehnung der Purkinje-Fäden während einer Herzaktion schon im normalen Myokard an der unteren Grenze der Frequenz-wirksamen Dehnungsgrade bewegt. Im pathologisch dilatierten Herzen werden daher die in der überdehnten Ventrikelwand ausgespannten Purkinje-Fäden mit größter Wahrscheinlichkeit über die kritische Dehnungsschwelle hinaus extendiert, so daß mit einer erheblichen Frequenzzunahme ihrer Automatie zu rechnen ist. Bei entsprechend hoher Entladungsfrequenz kann dann die Schrittmacher-Priorität des normalerweise frequenzschnellsten Sinusknotens in Frage gestellt werden, d. h., die Automatie der gedehnten Fäden kann unter Umständen den physiologischen Schrittmacher überspielen und ventriculäre Extrasystolien oder Tachykardien erzeugen.

Die Purkinje-Fäden dürften so neben ihrer Hauptaufgabe der Erregungsleitung möglicherweise auch die physiologische Funktion eines „Dehnungsreceptors“ erfüllen, eine Vorstellung, die bereits GOERTTLER aufgrund morphologischer Untersuchungen geäußert hat. Allerdings wurde von GOERTTLER der Begriff des Dehnungsreceptors im klassischen Sinne, d. h. als Receptororgan eines nervalen Reflexbogens, verstanden. Unsere eigenen Befunde lassen hierüber keine Aussage zu; sie zeigen jedoch, daß die Purkinje-Fäden bei Dehnung nicht als nur Receptor, sondern auch als Erfolgsorgan ohne nervöse Steuerung tätig werden. Sie können so wahrscheinlich als potentielle tertiäre Schrittmacher eine Art Notfallsfunktion erfüllen, sobald bei einem Ausfall der höheren Erregungsbildungszentren im Sinus- oder AV-Knoten das Herz im hypoxisch dilatierten Zustand stillzustehen droht.

Eine ähnliche funktionelle Bedeutung wird man letztlich auch dem dehnungsbedingten Funktionswandel von Arbeitsmyokard in Fasern mit Schrittmacher-Eigenschaften beimessen dürfen, obwohl hier die Automatie-erzeugenden Dehnungskräfte im Vergleich zu Purkinje-Fäden erheblich größer sind. Unsere Untersuchungen haben gezeigt,

daß tatsächlich alle Arbeitsmyokardfasern in einem isolierten Papillarmuskel bei entsprechend starker Extension als primäre Schrittmacher automatisch tätig werden können. Dementsprechend wurden in überschwellig gedehnten Papillarmuskeln bei systematischem Wechsel der Einstichstelle in der Regel immer nur Aktionspotentiale mit fließendem Übergang der langsamen diastolischen Depolarisation in den steilen Teil des Aktionspotential-Aufstrichs gefunden. Sekundäre Schrittmacher-Potentiale oder Aktionspotentiale mit fehlender diastolischer Depolarisation wurden dagegen nur höchst selten bei vorübergehender „Verletzungsautomatie“ einzelner Präparate beobachtet. Als Ursache kommen dehnungsbedingte Gewebsläsionen an der Fixierungsstelle der Papillarmuskeln (Stahlstifte) in Frage. Solche Artefakte ließen sich jedoch durch eine möglichst breitbasige Befestigung der Papillarmuskeln an einem ausreichenden Stück Ventrikelwand weitgehend vermeiden; denn der Dehnungszug kann sich dann auf eine größere Zahl von Stahlstiften verteilen. Auch die Aktivierung einzelner potentieller Schrittmacherzellen (vereinzelte Purkinje-Fasern innerhalb des Arbeitsmyokards) scheint in unserer Versuchsanordnung an Papillarmuskeln nur selten Automatie-auslösend zu sein. Anderenfalls hätte es — wie bereits angedeutet — bei den Dehnungsexperimenten häufiger zum Auftreten gewöhnlicher Aktionspotentiale ohne diastolische Depolarisation kommen müssen. Offensichtlich wandeln sich also nach dem Ergebnis von mehreren Hundert Einstichen in gedehnte Papillarmuskeln alle Fasern des Präparats in automatisch tätige Zellen um, sobald die kritische Dehnungskraft überschritten wird.

Die Frage, welche Leitfähigkeits-Veränderungen an der Membran für die geschilderten Dehnungseffekte verantwortlich zu machen sind, läßt sich zur Zeit noch nicht mit Sicherheit beantworten. DECK (1964) fand bei Polarisationsversuchen an gedehnten Purkinje-Fäden des Schafs Veränderungen von Zeit- und Längskonstante der Membran, aus der sich eine Zunahme des spezifischen Membranwiderstandes R_M errechnen ließ. Der Autor diskutierte für diesen Befund die Entfaltung einer submikroskopisch gefalteten Membran eventuell in Verbindung mit einer dehnungsbedingten Abnahme der K^+ -Leitfähigkeit. Auch wir haben an sehr dünnen Papillarmuskeln (Querdurchmesser 0,2 mm) versucht, mit Hilfe polarisierender Rechteckströme Anhaltspunkte für die Änderung des Membranwiderstandes bei Dehnung zu gewinnen. Dazu wurden die Präparate bei dicht nebeneinander liegenden Einstichen von stromzuführender und potentialmessender Mikroelektrode gedehnt. Es ergab sich eine deutliche Abnahme der elektrotonischen Potentiale (und damit wahrscheinlich auch von R_M) zumindest im Bereich solcher Dehnungsgrade, bei denen sich im allgemeinen die Umwandlung in Schrittmachergewebe vollzieht. Wir möchten daher als Ursache der

Automatie eher eine dehnungsbedingte Zunahme der Na⁺-Leitfähigkeit annehmen.

Zusammenfassend betrachtet, verfügt also auch der Herzmuskel des Warmblüters noch über Relikte jener Art von „mechano-elektrischer Rückkoppelung“, die für fast alle Arten von Hohlmuskeln charakteristisch ist. Dieses Prinzip besteht bekanntlich darin, daß die Zunahme der Wandspannung bei Füllung des Hohlorgans die elektrische Entladungstätigkeit der glatten Muskelzellen anregt und damit regulativ die aktive Entleerung fördert. Eine dementsprechende unmittelbare Regulierung der Herzfrequenz durch den Füllungsdruck findet sich auch noch bei einer Reihe phylogenetisch primitiver Herzen von Mollusken und Schnecken (MATSUI, 1961; NOMURA, 1963), deren Herzmuskelzellen in ihrer Gesamtheit Schrittmachereigenschaften besitzen. Bei den funktionell differenzierten Herzen mit spezialisierten Schrittmachern steht dagegen unter physiologischen Bedingungen offenbar die vegetative Steuerung der Schrittmacherfunktion im Vordergrund. Hier kommt dem unmittelbaren Einfluß der mechanischen Faktoren auf die automatische Erregungsbildung wahrscheinlich nur bei pathologischen Extremsituationen eine Bedeutung zu.

Literatur

- ANTONI, H., u. E. OBERDISSE: Elektrophysiologische Untersuchungen über die Barium-induzierte Schrittmacher-Aktivität im isolierten Säugetiermyokard. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **284**, 259 (1965).
- BAINBRIDGE, F. A.: The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J. Physiol. (Lond.)* **50**, 65 (1915).
- BAKER, G. R., and S. R. KOTTEGODA: Changes in heart rate and blood pressure of the cat in response to increased pressure in the right side of the heart. *J. Physiol. (Lond.)* **143**, 1 (1958).
- BLINKS, J. R.: Positiv chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart. *Amer. J. Physiol.* **149**, 299 (1956).
- BROOKS, C. McC., HSIN-HSIANG-LU, G. LANGE, R. MANGI, R. B. SHAW, and K. GEOLY: Effects of localized stretch of the sinoatrial node region of the dog heart. *Amer. J. Physiol.* **211**, 1197 (1966).
- DECK, K. A.: Dehnungseffekte am spontanschlagenden isolierten Sinusknoten. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **280**, 110 (1964).
- Änderungen des Ruhepotentials und der Kabeleigenschaften von Purkinje-Fäden bei der Dehnung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **280**, 131 (1964).
- GOERTTLER, K.: Struktur und Bedeutung der Purkinje-Fasern im Herzen. *Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch.* **27**. Tagung, S. 295 (1961).
- KEATINGE, W. R.: The effect of increased filling pressure on rhythmicity and atrio-ventricular conduction in isolated hearts. *J. Physiol. (Lond.)* **149**, 193 (1959).
- KOTOWSKI, H., H. ANTONI u. A. FLECKENSTEIN: Elektrophysiologische Studien zur Aufhebung der Kaliumlähmung des Froschmyokards durch ATP. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 85 (1959).
- LANGE, G., HSIN-HSIANG LU, A. CHANG, and CH McC. BROOKS: Effect of stretch on the isolated cat sinoatrial node. *Amer. J. Physiol.* **211**, 1192 (1966).

- MATSUI, K.: Effect of stretching on the beat of the isolated ventricle in the mollusc *Polatella auricula*. *Ann. Zool. Jap.* **34**, 51 (1961).
- MCDOWALL, R. J. S.: A right auricular pressor reflex. *J. Physiol. (Lond.)* **81**, 5 P (1934).
- MOE, G. K., S. D. MALTON, B. R. RENNICK, and W. A. FREYBURGER: The role of arterial pressure in the induction of idioventricular rhythms under cyclopropane anesthesia. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **94**, 314 (1948).
- NAHUM, L. H., and H. E. HOFF: Production of auricular fibrillation by application of acetyl- β -methyl-cholinechlorid to localized regions on the auricular surface. *Amer. J. Physiol.* **129**, 428 (1940).
- NOMURA, H.: The effect of stretching on the intracellular action potential from the cardiac muscle fibre of the marine mollusc, *Dolabella auricula*. *Sci. Rep. Tokyo Kyoiku Daig. Sec. B* **11**, 153 (1963).
- PATHAK, C. L.: The effect of stretch on formation and conduction of electrical impulses in the isolated sinoauricular chamber of frog's heart. *Amer. J. Physiol.* **192**, 111 (1958).
- SCHERF, P., M. M. SCHARF, and M. F. GOKLEN: Effect of stretch and pressure on stimulus formation in the dog's auricle. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **70**, 708 (1949).
- SEGBERS, M.: L'accomodation du rythme cardiaque. *Arch. int. Physiol.* **50**, 277 (1940)
- SONNENBLICK, E. H., D. SPIRO, and T. S. CORTRELL: Fine structural changes in heart muscle in relation to the length tension curve. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **49**, 193 (1963).
- SPOTNITZ, H. M., H. E. SONNENBLICK, and M. D. SPIRO: Relation of ultrastructure to function in the intact heart: Sarcomere structure relative to pressure volume curves of intact left ventricles of dog and cat. *Circulat. Res.* **18**, 49 (1966).
- VICK, R. L.: Effects of increased transmural pressure upon atrial and ventricular rhythms in the dog heart-lung preparation. *Circulat Res.* **13**, 39 (1963).

Dr. R. KAUFMANN
Physiologisches Institut
der Universität
7800 Freiburg
Hermann Herder-Straße 7