

Aus dem Institut für Allgemeine Physiologie der Universität Heidelberg

Dehnungseffekte am spontanschlagenden, isolierten Sinusknoten * * *

Von

KLAUS A. DECK

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Januar 1964)

Spontaneously beating isolated preparations of cat and rabbit sinus were subjected to stretch.

Stretching the preparations increased their frequency. The effect was stronger, when stretch was applied concentrically than when it was applied linearly. Preparations from young animals showed a greater frequency response to stretch than did preparations from adult animals. During stretching the maximum diastolic potential decreased in preparations of the sinus as well as of spontaneously beating Purkinje fibers.

Changes in temperature, pH and ionic composition of the bath did not modify the frequency response of the stretched preparations. When the frequency of the preparations was lowered by hypoxia or application of acetylcholine the percentage increase of frequency during stretch was significantly higher than under normal conditions. The implications of the results concerning the Bainbridge reflex are discussed.

Befunde über Änderungen des Membranpotentials, die bei Dehnung von Herz- und Skelettmuskeln mit extracellulären Elektroden erhoben wurden, sind sehr uneinheitlich (ROTHSCHUH 1951). Mit intracellulären Elektroden fanden LING u. GERARD (1949) am Froschartorius sowie DUDEL u. TRAUTWEIN (1954) am Katzenpapillarmuskel keine Veränderungen des Membranpotentials bei der Dehnung. Dagegen stellte BÜLBRING (1955) am glatten Muskel der taenia coli des Meerschweinchens und GILLESPIE (1962) an der taenia coli des Kaninchens eine Abnahme des Ruhepotentials bei der Dehnung fest. GILLESPIE fand außerdem eine Zunahme der Frequenz der Spontanentladungen.

Ähnlich wie an der glatten Muskulatur nimmt an spontanschlagenden, isolierten Sinuspräparaten das maximale diastolische Potential bei der Dehnung ab, dabei nimmt die Spontanfrequenz zu. Die beobachtete Frequenzzunahme spricht für die Existenz eines „intramuralen Bainbridge-Reflexes“.

* Herrn Professor Dr. MAX SCHNEIDER zur Vollendung des 60. Lebensjahres gewidmet.

** Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Method

Aus den rechten Vorhöfen von 64 Katzen und 29 Kaninchen wurden spontan-schlagende, isolierte Präparate des Sinusknotens, die 10–16 mm lang, 6–12 mm breit, und unregelmäßig dick (0,5–2 mm) waren, herausgeschnitten, und in einer kleinen Plexiglaskammer aufgespannt. Durch die Kammer strömte Tyrodelösung mit einer Temperatur von 36° C, gesättigt mit einem Gasgemisch von 95% O₂ und 5% CO₂. Die Zusammensetzung der Tyrodelösung (in Millimol/Liter) war: Na 153, K 2,7, Ca 1,8, Mg 1,05, Cl 145, HCO₃ 13,5, H₂PO₄ 2,4, Glucose 5,0. Der pH-Wert der Lösung war 7,4–7,6.

Wenn die rechteckförmigen Präparate linear, d. h. in der Längsrichtung gedehnt werden sollten, wurden sie an den schmalen Seiten mit zwei Zängchen gefaßt, die an zwei gegenüberliegenden Leitz-Mikromanipulatoren montiert waren. Zur Abschätzung der bei den Dehnungen auftretenden mechanischen Spannungen wurde ein Zipfel des Präparates mit einer Transducerröhre (RCA 5734) verbunden, die parallel zu einem Haltezängchen auf einem der Mikromanipulatoren montiert war. Ruhedehnungskurven der Präparate wurden aufgenommen, indem eines der Haltezängchen vom Mikromanipulator abgenommen und beweglich mit einem dünnen Faden direkt an die Transducerröhre angeschlossen wurde. Größere, etwa kreisförmig geschnittene Präparate, die den Sinus enthielten und einen Durchmesser von 10–15 mm hatten, wurden zu konzentrischen Dehnungen verwandt. Auf die Segmente einer Irisblende, die ins Versuchsbad eingebaut war, waren Gummistückchen aufgeklebt. Das Präparat wurde mit Nadeln darauf fixiert und konnte durch Öffnen und Schließen der Blende um definierte Flächenbeträge gedehnt bzw. entdehnt werden. Konzentrisch gedehnte Präparate wurden anschließend zum Vergleich linear gedehnt. Da die an verschiedenen Präparaten auftretenden Dehnungseffekte miteinander verglichen werden sollten, wurde das Ausmaß der Dehnung dadurch standardisiert, daß die Zunahme der Länge bzw. Fläche der Präparate in Prozent der Ausgangswerte bestimmt wurde. Die Ausgangswerte wurden eingestellt, indem die aufgespannten Präparate gerade soweit entdehnt wurden, daß bei weiterer Entdehnung keine weitere Abnahme der mechanischen Spannung mehr auftrat. Membranpotentiale wurden mit beweglichen Mikroelektroden (WOODBURY u. BRADY 1956), die mit 3 mol KCl gefüllt waren und Widerstände von 10 M Ω hatten, abgeleitet.

Im Zentrum der aufgespannten Präparate, das einem auf dem Boden des Versuchsbad fixierten Stecknadelkopf locker auflag, wurden Sinusfasern zur Messung des Membranpotentials während, bzw. vor und nach Dehnung und Entdehnung mit Mikroelektroden punktiert; dort war nämlich die durch Dehnung bzw. durch Spontankontraktion auftretende Bewegung am geringsten.

Ergebnisse

Frequenzänderungen bei der Dehnung

Gedehnte Sinuspräparate schlugen im allgemeinen schneller, eine sichere Proportionalität zwischen Spannungs- und Frequenzzunahme war allerdings nicht festzustellen. So zeigt das Mechanogramm in Abb. 1 a Erhöhung der Spontanfrequenz eines Sinuspräparates um 20% bei nur geringer Zunahme der Grundspannung, die einer Längenzunahme um 10% der Ausgangslänge entsprach. Dagegen ist im Mechanogramm Abb. 1 b eine verzögerte Frequenzzunahme erst nach Dehnung um 30% der Ausgangslänge zu beobachten; außerdem ist in Abb. 1 b ein Frequenz-

maximum nach der Dehnung und ein Frequenzminimum nach der Entdehnung zu sehen. Die Verzögerung der Frequenzzunahme war besonders auffällig, wenn sich nach ganz kurz dauernder Dehnung im bereits wieder entdehnten Präparat die Spontanfrequenz kurzzeitig erhöhte. Dehnung stillstehender Sinuspräparate bringt die Automatie oft wieder in Gang.

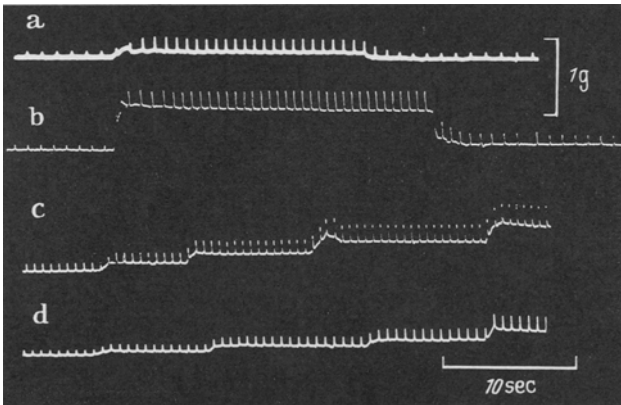


Abb. 1a—d. Mechanogramme spontanschlagender isolierter Sinuspräparate während linearer Dehnungen, registriert in der für die Aufnahme von Ruhedehnungskurven verwandten Versuchsanordnung

Als Standardmaß für lineare Dehnungen wurde eine Längenzunahme um 30% der Ausgangslänge gewählt. Kontrollversuche zeigten nämlich, daß bei dieser Längenzunahme die Ruhedehnungskurven der Sinuspräparate vom flachen zum steilen Teil übergehen. Als Standardmaß für konzentrische Dehnungsversuche galt entsprechend eine Zunahme von 30% der Ausgangsfläche. Das gewählte Standardmaß entspricht einer Vorhofvolumenzunahme um 120% des minimalen diastolischen Volumens. Bei einigen Präparaten wurden die bei Standarddehnung ermittelten maximalen Spannungen in Vorhofdrucke umgerechnet, dabei ergaben sich Werte von 5–10 mm Hg. Zu dieser Umrechnung diente eine modifizierte Laplacesche Formel:

$$P = \frac{p \cdot 2 \cdot dr}{r_i}$$

(P = Vorhofdruck in $g \text{ cm}^{-2}$, p = Spannung des Streifenpräparates in $g \text{ cm}^{-2}$, d = Wanddicke, r = Außenradius und r_i = Innenradius in cm). Der Umrechnung liegt zwar die Annahme der Kugelgestalt und einer durchschnittlichen Wanddicke des Vorhofs zugrunde, sie gibt aber doch einen Anhalt dafür, daß die in den Versuchen und in situ auftretenden Spannungen im Sinusbereich nicht allzu grob voneinander abweichen.

Die Spontanfrequenz der untersuchten Präparate war im allgemeinen 120–150 Schläge/min. Sie erhöhte sich nach Standarddehnung in der überwiegenden Zahl der Fälle, blieb im gedehnten Präparat dauernd erhöht und nahm nach der Entdehnung innerhalb von 5–10 Schlägen wieder auf den ursprünglichen Wert ab. Der positiv chronotrope Effekt war bei konzentrischer Dehnung stärker als bei linearer Dehnung. Die

Tabelle. *Frequenzerhöhung bei Standarddehnung in Prozent der Ruhefrequenz*
Erklärung siehe Text

Versuchstier	Frequenz- zunahme bei linearer Dehnung %	Anzahl der Präparate	Frequenz- zunahme bei konzentrierter Dehnung %	Anzahl der Präparate
Kaninchen	9 ± 4	29	16 ± 7	13
Katze (Gewicht > 2 kg)	$10 \pm 3,5$	37	$13,5 \pm 3$	21
Katze (Alter < 8 Monate)	$16 \pm 4,5$	27	22 ± 4	12

Tabelle gibt für die verschiedenen Gruppen von Versuchstieren, nach linearer und konzentrischer Dehnung getrennt, die durchschnittliche Frequenzzunahme in Prozent der Ruhefrequenz, die mittlere Abweichung und jeweils die Anzahl der untersuchten Präparate an. Sinuspräparate von jungen Katzen (Gewicht < 1 kg, Alter < 8 Monate) zeigen eine durchschnittlich größere Frequenzzunahme als Sinuspräparate mindestens 1½–2-jähriger Katzen (Gewicht > 2 kg). Die Verschiedenheit der durchschnittlichen Frequenzzunahme in den drei Gruppen von Präparaten hängt wahrscheinlich mit einer unterschiedlich starken mechanischen Beanspruchung des Schrittmachers bei der Dehnung zusammen. Beim Kaninchen ist der Sinus von Vorhofsmuskulatur umgeben, wird also durch parallel geschaltete Muskulatur vor der Dehnung geschützt. Ein größerer Anteil plastischer Elemente in Präparaten älterer Katzen mag eine vergleichsweise geringere mechanische Beanspruchung des Schrittmachergebietes bei der Dehnung und entsprechend eine geringere Frequenzerhöhung bedingen. Dafür spricht, daß Ruhedehnungskurven von Sinuspräparaten älterer Katzen trotz des größeren gedehnten Querschnitts meist flacher und mit weniger deutlichem Knick verlaufen, als Ruhedehnungskurven von Sinuspräparaten junger Katzen. Das zeigt sich bei einem Vergleich der Mechanogramme in Abb. 1 c, das vom Sinuspräparat einer jungen, und in Abb. 1 d, das vom Sinuspräparat einer alten Katze stammt. Die Spannungszunahme bei linearer Dehnung in vier Schritten von je 5% der Ausgangslänge ist in Abb. 1 c deutlich größer als in Abb. 1 d; auch ist bei vergleichbarer Grundspannung die Höhe der Spontankontraktionen in Abb. 1 c größer.

Bedingungen, welche die Spontanfrequenz und die Änderung der Spontanfrequenz bei Dehnung beeinflussen

Erwärmung und Alkalisierung des Versuchsbads erhöht, Abkühlung und Säuerung vermindert die Spontanfrequenz der Sinuspräparate. Im Bereich von 34–38° C ändert sich die Spontanfrequenz dabei um durchschnittlich 10% der Ausgangsfrequenz je 1° C Temperaturänderung (neun Präparate), und im Bereich von pH 7,3–8,3 um durchschnittlich 7% je 0,2 E pH-Änderung (vier Präparate). Der pH-Wert des Versuchsbades wurde variiert durch Pufferung der Tyrodelösung mit einem Tris-Maleinsäuregemisch, das je nach Mischungsverhältnis die gewünschten pH-Werte ergab. Die Frequenzabnahme bei fallendem pH kann nicht auf einer größeren Ionisation des Calciums in der CO₂ durchperlten Tyrodelösung beruhen. Größere Calciumkonzentrationen erhöhen im Gegenteil die Frequenz des Langendorff-Präparates (REITER u. NOÉ 1958) und des isolierten Sinuspräparates (DECK, unveröffentlicht). Die Abnahme der Spontanfrequenz bei fallendem pH kann jedoch zusammenhängen mit der von HECHT u. HUTTER (1963) unter dieser Bedingung an der Herzmuskelzellmembran gefundenen Abnahme der Chlorleitfähigkeit. Die Frequenzerhöhung bei Standarddehnung war von Änderungen der Temperatur, des pH-Wertes, sowie der Kaliumkonzentration (1,0–10,0 mM, vier Präparate) oder Calciumkonzentration (0,5 bis 8,0 mM, vier Präparate) des Versuchsbads nicht abhängig.

Wurde die Tyrodelösung mit Luft durchperlt, so sank die Spontanfrequenz der Sinuspräparate in der Hypoxie im Durchschnitt um $30 \pm 6\%$ (24 Präparate). Während Standarddehnung bei normaler O₂-Versorgung dieser Präparate zu einer Frequenzzunahme von $9 \pm 4\%$ der Normalfrequenz führte, bewirkte sie bei den hypoxischen Präparaten eine durchschnittliche Frequenzerhöhung von $24 \pm 9\%$ der erniedrigten Ausgangsfrequenz. Nach Normalisierung der O₂-Versorgung erreichten Spontanfrequenz und prozentuale Frequenzzunahme nach Standarddehnung schnell wieder die ursprünglichen Werte.

Bei zehn Präparaten wurde durch geringe Dosen von Acetylcholin (5–10 γ /5 ml Badlösung) die Spontanfrequenz um 20–30% gesenkt. Standarddehnung ergab unter dieser Bedingung eine durchschnittliche Frequenzzunahme von $18 \pm 3\%$ der erniedrigten Grundfrequenz, während sie vorher nur eine durchschnittliche Frequenzzunahme von $8,5 \pm 2\%$ der Normalfrequenz gebracht hatte.

Elektrophysiologische Befunde

Um Änderungen des Membranpotentials zu messen, wurde versucht, Einstiche beweglicher Mikroelektroden während der Dehnung konstant zu halten. Das ist leider nicht gelungen. Deshalb wurde das Membranpotential der Präparate an gleicher Stelle vor der Dehnung, im ge-

dehnten, und im wieder entdehnten Präparat registriert. Einen solchen Versuch zeigt Abb. 2. Das gedehnte Präparat mit höherer Grundspannung kontrahiert sich häufiger und stärker, das maximale diastolische Potential und die Höhe der Aktionspotentiale haben durch die Dehnung abgenommen. Nach Entdehnung werden die ursprünglichen Membranpotentialwerte wieder gemessen. Die Auswertung von insgesamt 34 solcher Versuche an 13 Präparaten ergab, daß das maximale diastolische

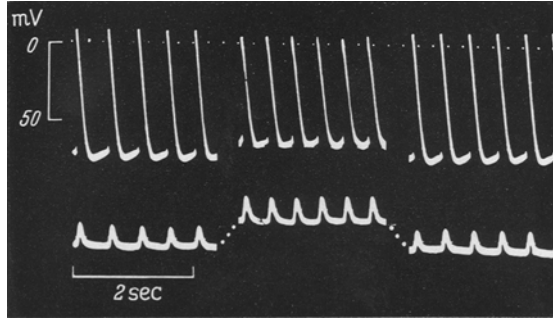


Abb. 2. Spontanschlagendes Sinuspräparat der Katze. Oscillogramm des Membranpotentialverlaufs (obere Kurve) und Mechanogramm (untere Kurve) vom entdehnten, gedehnten und wieder entdehnten Präparat. Dehnung um 30% der Ausgangslänge

Potential, statistisch signifikant, durchschnittlich um 7 mV, die Aktionspotentialhöhe durchschnittlich um 10 mV abnahm. Diese Werte liegen wahrscheinlich zu hoch, es muß nämlich mit einem depolarisierenden Verletzungsstrom an den Einstichstellen, an denen jeweils mehrere Einstiche gemacht wurden, gerechnet werden. Erhöhte sich die Frequenz bei der Dehnung nur wenig, so wurde eine Abnahme der Steilheit der diastolischen Depolarisation beobachtet. Am Schrittmacher selbst zeigte sich eine Depolarisation des Schwellenpotentials bei der Dehnung.

Der Einfluß der Dehnung auf Frequenz und Membranpotential spontanschlagender Purkinje-Fäden wurde ebenfalls untersucht. Dehnungen bis zu 180% der Ausgangslänge bewirkten in etwa der Hälfte der Fälle eine geringe reversible Frequenzerhöhung und eine reversible Abnahme des maximalen diastolischen Potentials bis zu 5 mV. Die Abb. 3 zeigt bei geringer Verstärkung die Aktionspotentiale eines spontanschlagenden Purkinje-Fadens (unterer Strahl), sowie die Schrittmacherpotentiale bei größerer Verstärkung (oberer Strahl). Während Dehnung und Entdehnung blieb hier der Einstich der Mikroelektrode konstant. Man sieht die geringe Abnahme des maximalen diastolischen Potentials bei der Dehnung und die Zunahme bei der Entdehnung. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Änderung der mechanischen Spannung und Änderung des maximalen diastolischen Potentials ergab sich aus sechs

Versuchen, in denen gleichzeitig die mechanische Spannung und das Membranpotential des gedehnten Purkinje-Fadens registriert wurden. Arrhythmien konnten im Gegensatz zu den Befunden von DUDEL u. TRAUTWEIN (1954) am Purkinje-Faden vom Hund an spontanschlagenden Purkinje-Fäden von Schafen auch bei großen und schnellen Dehnungsschritten nicht gefunden werden, wenn nicht auch andere, deutliche Schädigungszeichen auftraten.

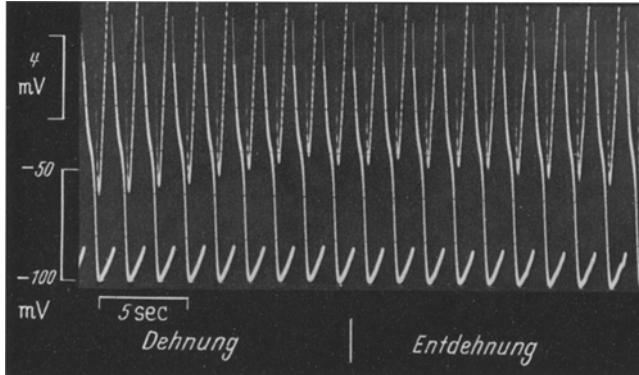


Abb. 3. Membranpotentialverlauf eines spontanschlagenden Purkinje-Fadens während Dehnung und Entdehnung, obere Kurve registriert mit der zehnfachen Empfindlichkeit der unteren Kurve. Dehnung um 30% der Ausgangslänge

Diskussion

Die Spontanfrequenz isolierter Sinuspräparate von Katze und Kaninchen erhöht sich bei der Dehnung, das maximale diastolische Potential nimmt ab. Man könnte einwenden, daß diese Änderung des Membranpotentials durch einen depolarisierenden Verletzungsstrom bedingt wird, der bei der Dehnung an den Schnittändern des Präparates entsteht. Dagegen spricht, daß sofort nach der Entdehnung der ursprüngliche Membranpotentialverlauf wieder registriert wird (Abb. 2). Außerdem war die dehnungsbedingte Depolarisation in den Randgebieten nie größer als im Zentrum der Präparate. Der Einwand, daß die Standarddehnung im Sinusbereich in den Versuchen wesentlich geringere Spannungen bewirkt habe, als sie in situ entstehen, wurde bereits widerlegt. Außerdem wurden bei Dehnungen um mehr als 35–40% der Ausgangslänge im allgemeinen keine weiteren Frequenzerhöhungen, sondern häufig Arrhythmien als Ausdruck der Schädigung gefunden. Eine sichere Proportionalität der im Durchschnitt geringen Frequenzzunahme zur Spannungszunahme konnte in den Dehnungsversuchen nicht festgestellt werden. Das liegt möglicherweise an einer individuell verschiedenen Verteilung von Muskel- und Bindegewebe im Schrittmacherbereich und entsprechend verschiedener mechanischer Beanspruchung bei Dehnung. Eine unterschiedliche lokale

Gewebszusammensetzung wurde bereits als Erklärung für die Unterschiede der durchschnittlichen Frequenzerhöhung der drei Gruppen von Präparaten diskutiert. Im Zusammenhang mit der Wirkung der Herzmassage ist interessant, daß die Automatie stillstehender Sinuspräparate durch die Dehnung oft wieder in Gang kommt.

Ursache der Frequenzerhöhung nach Dehnung ist wahrscheinlich die Abnahme des maximalen diastolischen Potentials. Anzahl und Art der Versuche erlauben jedoch nicht, eine quantitative Beziehung zwischen diesen Änderungen festzustellen. Auffällig ist die geringe Frequenzzunahme bei vergleichsweise großer Abnahme des maximalen diastolischen Potentials bei Dehnung. Vielleicht verursachen Einstiche, die ja immer mehrere Male versucht wurden, im gedehnten Präparat eher einen lokalen, depolarisierenden Verletzungsstrom als im ungedehnten. Allerdings erhöhte sich die Frequenz spontanschlagender Purkinje-Fäden bei Dehnung auch nur geringfügig, während die dehnungsbedingte Depolarisation des maximalen diastolischen Potentials bis zu 5 mV betrug.

Die bei Hypoxie beobachtete Abnahme der Sinusfrequenz läßt sich vielleicht mit der Sinusbradykardie bei gedrosselter Coronardurchblutung (SCHMIER 1958) und bei Sklerose der Sinusknotenarterie (cf. SCHÜTZ 1958, S. 164) vergleichen. Wahrscheinlich verursacht die Hypoxie eine Zunahme der Ruhekaliumleitfähigkeit der Herzmuskelzellmembran (cf. TRAUTWEIN 1957, S. 57); gesichert werden konnte, daß Acetylcholin die Ruhekaliumleitfähigkeit erhöht (TRAUTWEIN u. DUDEL 1958). Erhöhte Ruhekaliumleitfähigkeit aber vermindert die Steilheit des Schrittmacherpotentials und damit die Spontanfrequenz. Präparate, deren Spontanfrequenz durch Acetylcholin oder Hypoxie herabgesetzt war, zeigten nach Dehnung einen viel deutlicheren Frequenzanstieg als unter Normalbedingungen. Es liegt also nahe, in hoher Ruhekaliumleitfähigkeit eine günstige Vorbedingung für dehnungsbedingten Frequenzanstieg zu sehen. Als Ursache der Depolarisation bei Dehnung kommt eine Zunahme der Natrium- oder eine Abnahme der Kaliumleitfähigkeit in Betracht. Nach den vorliegenden Befunden läßt sich keine der Möglichkeiten ausschließen. In natriumfreier Cholintyrolösung gedehnte Purkinje-Fäden depolarisieren jedoch auch (DECK 1964 b). Wahrscheinlich verursacht als abnehmende Kaliumleitfähigkeit die Depolarisation bei Dehnung.

Die Frequenzzunahme spontanschlagender isolierter Sinuspräparate nach Dehnung und gleichartige, von BLINKS (1956) am spontanschlagenden, isolierten rechten Vorhof erhobene Befunde beweisen die Existenz eines „intramuralen Bainbridge-Reflexes“. Eine Erhöhung der Herzfrequenz nach Erhöhung des Drucks im rechten Vorhof wurde zum ersten Male von BAINBRIDGE (1915) beschrieben. Dieser Befund ist bis heute

umstritten; es wurde sogar Bradykardie nach Vorhofdruckerhöhung beobachtet (AVIADO et al. 1951; COLERIDGE u. LINDER 1955; BARER u. KOTTEGODA 1958; PATHAK 1959).

OKADA et al. (1961) fanden nach Erhöhung des Drucks im rechten Vorhof eine vermutlich reflektorisch bedingte Vermehrung efferenter Pulse im Herzvagus und gleichzeitig Verminderung efferenter Pulse in den zum Herzen ziehenden sympathischen Fasern. Daraus wurde geschlossen (OKADA), daß der eigentliche, durch Vorhofdruckerhöhung ausgelöste Reflex Bradykardie bewirke, während die direkte Wirkung der Dehnung am Schrittmacher eine Frequenzsteigerung sei. TITSO (1937, 1939) und KOEPCHEM u. THURAU (1957) beobachteten, daß der positiv chronotrope Effekt der Vorhofdruckerhöhung deutlicher wurde, wenn nach Durchschneidung des Vagus die Frequenz des Herzens in situ durch Dauerreizung des peripheren Vagusstumpfes herabgesetzt war. „Demnach wäre ein ausreichender Vagustonus Voraussetzung für eine durch örtliche Dehnung verursachte Frequenzsteigerung“ (zit. aus KOEPCHEM u. THURAU 1957). Für das Kaltblüterherz liegen ebenfalls Befunde vor, die diese Hypothese stützen (LUDWIG u. LUCHSINGER 1881; SEWALL u. DONALDSON 1882). Tatsächlich ist die bisher bei niedriger Grundfrequenz (BAINBRIDGE 1915; SASSA u. MIYAZAKI 1920; COLERIDGE u. LINDER 1955) oder durch Vagusreiz künstlich erniedrigter Grundfrequenz (TITSO 1937; TITSO 1939; KOEPCHEM u. THURAU 1957) beobachtete deutlichere Frequenzsteigerung nach Vorhofdehnung nur indirekt auf die erniedrigte Grundfrequenz zurückzuführen. Wurde nämlich in unseren Versuchen an demselben Präparat die Grundfrequenz durch Abkühlung herabgesetzt, so bewirkte die Standarddehnung keine prozentual größere Frequenzsteigerung, wohl war dies aber der Fall, wenn die Grundfrequenz durch Acetylcholinzugabe oder Hypoxie herabgesetzt wurde. Der durch Vorhofdruckerhöhung reflektorisch erhöhte Vagustonus (OKADA 1961), der frequenzmindernd wirkt, scheint demnach andererseits die Empfindlichkeit des Schrittmacherbezirks für den direkten Dehnungsreiz zu erhöhen.

Wirkt dieser Mechanismus, so müßte es bei relativ niedrigem Vagustonus eine bestimmte Ausgangsfrequenz des Herzens geben, welche sich nach Vorhofdruckerhöhung nicht ändert, da sich die reflektorisch bedingte Frequenzabnahme und die durch direkte Wirkung der Dehnung bedingte Frequenzzunahme gerade aufheben. Bei sehr niedrigem Vagustonus, entsprechend hoher Ausgangsfrequenz und geringer Dehnungsempfindlichkeit müßte dann nach Vorhofdruckerhöhung die Frequenz abnehmen, weil der reflektorische Dehnungseffekt den direkten überwiegt. Tatsächlich fanden COLERIDGE u. LINDER (1955), daß sich die Herzfrequenz ihrer Versuchstiere erhöhte, wenn sie vor der Vorhofdruckerhöhung unterhalb, daß sie sich jedoch erniedrigte, wenn sie oberhalb einer individuell verschiedenen Gleichgewichtsfrequenz gewesen war.

Die Uneinheitlichkeit bisheriger Befunde (AVIADO et al. 1951; BALLIN u. KATZ 1941; COLERIDGE u. LINDER 1955; GRAFF u. SANDS 1925; JARISCH u. ZOTTERMANN 1948; PATHAK 1959) zum Bainbridge-Reflex ließe sich durch den beschriebenen Zusammenhang zwischen direkter und indirekter Wirkung der Vorhofdruckerhöhung erklären.

Herrn Prof. Dr. TRAUTWEIN und Herrn Dozenten Dr. DUDEL danke ich sehr herzlich für nützliche Hinweise und die Kritik des Manuskripts. FrI. cand. med. ZWICKER bin ich für unermüdliche technische Assistenz sehr zu Dank verpflichtet.

Literatur

- AVIADO, D. M., T. H. LI, W. KALOW, C. F. SCHMIDT, G. L. TURNBULL, G. W. PESKIN, M. E. HESS, and A. J. WEISS: Respiratory and circulatory reflexes from the perfused heart and pulmonary circulation of the dog. *Amer. J. Physiol.* **165**, 261—277 (1951).
- BAINBRIDGE, F. A.: The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J. Physiol. (Lond.)* **50**, 65—84 (1915).
- BALLING, J. R., and L. N. KATZ: Observation on the localisation of the receptor area of the Bainbridge reflex. *Amer. J. Physiol.* **135**, 202—213 (1941).
- BARER, 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—10 (1958).
- BLINKS, J. R.: Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart. *Amer. J. Physiol.* **186**, 299—303 (1956).
- BÜLBRING, E.: Correlation between membrane potential, spike discharge and tension in smooth muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **128**, 200—221 (1955).
- COLERIDGE, J. C. G., and R. J. LINDER: Effect of intravenous infusion upon heart rate. *J. Physiol. (Lond.)* **128**, 310—319 (1955).
- DECK, K. A.: Änderungen des Ruhepotentials und der Kabeleigenschaften von Purkinje-Fäden bei der Dehnung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **280**, 131—140 (1964).
- DUDEL, J., u. W. TRAUTWEIN: Das Aktionspotential und Mechanogramm des Herzmuskels unter dem Einfluß der Dehnung. *Cardiologia (Basel)* **25**, 344—362 (1950).
- GILLEPSIE, J. S.: Spontaneous mechanical and electrical activity of stretched and unstretched intestinal smooth muscle cells and their response to sympathetic nerve stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* **162**, 54—75 (1962).
- GRAFF, A. G. DE, and J. SANDS: Are reflexes from the large veins or auricle of importance in the regulation of the circulation? *Amer. J. Physiol.* **74**, 400—415 (1925).
- HECHT, H. H., and O. F. HUTTER: The action of pH on cardiac muscle. *Simposio internazionale di Elettrofisiologia del Cuore. Milano (11—13 ottobre 1963)* (im Druck). Oxford: Pergamon Press.
- JARISCH, A., and Y. ZOTTERMANN: Depressor reflexes from the heart. *Acta physiol. scand.* **16**, 31—51 (1948).
- KOEPCHEN, H. P., u. K. THURAU: Über die Rolle des Vagus bei der durch venöse Infusion erzeugten Herzfrequenzsteigerung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **264**, 573—584 (1957).
- LING, G., and R. W. GERARD: The influence of stretch on the membrane potential of the striated muscle fiber. *J. cell. comp. Physiol.* **34**, 397—412 (1962).
- LUDWIG, J. M., u. B. LUCHSINGER: Zur Physiologie des Herzens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **25**, 211—250 (1881).

- OKADA, H., K. OKAMOTO, and I. NISIDA: The activity of the cardio regulatory and abdominal sympathetic nerves of the cat in the Bainbridge reflex. *Jap. J. Physiol.* **11**, 520—529 (1961).
- PATHAK, C. L.: Alternative mechanism of cardiac acceleration in Bainbridge's infusion experiments. *Amer. J. Physiol.* **197**, 441—444 (1959).
- REITER, M., u. J. NOÉ: Die Bedeutung von Calcium, Magnesium, Kalium und Natrium für die rhythmische Erregungsbildung im Sinusknoten des Warmblüterherzens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **254**, 366—374 (1959).
- ROTHSCHUH, K. E.: Über Dehnungspotentiale am *M. sartorius* und am Herzmuskel des Frosches. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **254**, 171—192 (1951).
- SASSA, K., and H. MIYAZAKI: The influence of the venous pressure on the heart rate. *J. Physiol. (Lond.)* **54**, 203—212 (1920)
- SCHMIEB, J.: In: Probleme der Coronarblutung. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- SCHÜTZ, E.: Physiologie des Herzens, S. 164. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- SEWALL, H., and F. DONALDSON: On the influence of variations of intracardiac pressure upon the inhibitory action of the vagus nerve. *J. Physiol. (Lond.)* **3**, 357—368 (1882).
- TITSO, M.: Chronotrope Wirkungen der Spannungsänderung des rechten Vorhofs. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **238**, 738—748 (1937).
- Über die Bedingungen des Zustandekommens des chronotropen Effektes der Dehnung des rechten Vorhofs beim Hund. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **242**, 685—690 (1939).
- TRAUTWEIN, W.: In SPANG: Rhythmusstörungen des Herzens, S. 57. Stuttgart: G. Thieme 1957.
- , u. J. DUDEL: Zum Mechanismus der Membranwirkung des Acetylcholin an der Herzmuskelfaser. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **266**, 653—664 (1958).
- WOODBURY, W. W., and A. J. BRADY: Intracellular recording from moving tissues with a flexible mounted ultramicroelectrode. *Science* **23**, 100—101 (1956).

DR. KLAUS A. DECK,
Institut für Allgemeine Physiologie der Universität, 69 Heidelberg, Akademiestraße