

ELEKTROPHYSIOLOGIE DER HERZMUSKELFASER

VON PD DR. MED. SILVIO WEIDMANN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER
UNIVERSITÄT BERN

GEGENWÄRTIG GASTPROFESSOR AN DER
STATE UNIVERSITY OF NEW YORK
COLLEGE OF MEDICINE AT NEW YORK CITY, BROOKLYN, N. Y.



MEDIZINISCHER VERLAG HANS HUBER
BERN UND STUTTART

ELEKTROPHYSIOLOGIE DER HERZMUSKELFASER

VON PD DR. MED. SILVIO WEIDMANN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER
UNIVERSITÄT BERN

GEGENWÄRTIG GASTPROFESSOR AN DER
STATE UNIVERSITY OF NEW YORK
COLLEGE OF MEDICINE AT NEW YORK CITY, BROOKLYN, N. Y.



MEDIZINISCHER VERLAG HANS HUBER
BERN UND STUTTGART



Alle Rechte vorbehalten

Copyright by Verlag Hans Huber, Bern 1956

In der Schweiz gedruckt — Imprimé en Suisse — Printed in Switzerland

Druck : Walter Fischer, Bern

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Vorwort</i>	7
<i>I. Einleitung</i>	8
<i>II. Methodik des monophasischen Potentialabgriffs</i>	9
a) Abgriff des Membranpotentials mit Innenelektroden	9
b) Abgriff des Membranpotentials mit Außenelektroden	13
<i>III. Ruhepotential und Aktionspotential</i>	16
a) Die Größe der Potentialdifferenz	16
b) Die Form des monophasischen Aktionspotentials	19
c) Die Anstiegslänge des monophasischen Aktionspotentials	24
<i>IV. Der elektrische Bauplan des Herzmuskels</i>	27
a) Die Purkinje-Faser	27
b) Die Arbeitsmuskulatur	31
<i>V. Der Membranwiderstand im Verlauf der Herzaktion</i>	35
<i>VI. Ionenverteilung und Ruhepotential</i>	39
a) Kalium	39
b) Natrium	42
c) Calcium	45
d) Anionen	45
e) Osmotisches Gleichgewicht	46
<i>VII. Hohe Durchlässigkeit der Membran für Natrium-Ionen im Zustand der Erregung</i>	48
<i>VIII. Ionenströme als Ursache des Aktionspotentials einer Nervenfasern</i>	52
<i>IX. Ionenströme als Ursache des Aktionspotentials am Herzmuskel</i>	58
a) Der Anstieg des Aktionspotentials	58
b) Das Auslösen der Erregung	58
c) Das Phänomen der unterschwelligen Erregung	60
d) Das Plateau des Aktionspotentials	61
e) Das Phänomen der Alles- oder -Nichts-Repolarisation	67
f) Die normale Repolarisation	70
<i>X. Der Einfluß des Ruhepotentials auf die Steilheit des Anstiegs und die Gipfelhöhe des Aktionspotentials</i>	71
<i>XI. Die Leitungsgeschwindigkeit</i>	76
<i>XII. Das Automatieproblem</i>	79
a) Die diastolische Depolarisation in der Schrittmachergegend	79

b) Die Beeinflussung der Herzfrequenz	80
c) Mögliche Ursachen für die diastolische Depolarisation	81
<i>XIII. Ruhe- und Aktionspotential unter verschiedenen Einflüssen</i>	<i>84</i>
a) Temperatur	84
b) Dehnung	85
c) O ₂ -Mangel, CO ₂ -Überschuß	85
d) Ionen	86
e) Acetylcholin, Vaguswirkung	87
f) Adrenalin, Sympathicuswirkung	88
g) Veratrin	89
h) Lokalanästhetica, Antihistaminica, Chinidin	89
i) Digitalisglycoside	90
Literaturverzeichnis	91

SAMMLUNG INNERE MEDIZIN UND IHRE GRENZGEBIETE

HERAUSGEGEBEN VON PROF. DR. MED. P. H. ROSSIER
UND PROF. DR. MED. O. SPÜHLER

BAND IX

ELEKTROPHYSIOLOGIE DER HERZMUSKELFASER

ELEKTROPHYSIOLOGIE DER HERZMUSKELFASER

VON PD DR. MED. SILVIO WEIDMANN

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER
UNIVERSITÄT BERN

GEGENWÄRTIG GASTPROFESSOR AN DER
STATE UNIVERSITY OF NEW YORK
COLLEGE OF MEDICINE AT NEW YORK CITY, BROOKLYN, N. Y.



MEDIZINISCHER VERLAG HANS HUBER
BERN UND STUTTGART



Alle Rechte vorbehalten

Copyright by Verlag Hans Huber, Bern 1956

In der Schweiz gedruckt — Imprimé en Suisse — Printed in Switzerland

Druck: Walter Fischer, Bern

INHALTSVERZEICHNIS

<i>Vorwort</i>	7
I. <i>Einleitung</i>	8
II. <i>Methodik des monophasischen Potentialabgriffs</i>	9
a) Abgriff des Membranpotentials mit Innenelektroden	9
b) Abgriff des Membranpotentials mit Außenelektroden	13
III. <i>Ruhepotential und Aktionspotential</i>	16
a) Die Größe der Potentialdifferenz	16
b) Die Form des monophasischen Aktionspotentials	19
c) Die Anstiegslänge des monophasischen Aktionspotentials	24
IV. <i>Der elektrische Bauplan des Herzmuskels</i>	27
a) Die Purkinje-Faser	27
b) Die Arbeitsmuskulatur	31
V. <i>Der Membranwiderstand im Verlauf der Herzaktion</i>	35
VI. <i>Ionenverteilung und Ruhepotential</i>	39
a) Kalium	39
b) Natrium	42
c) Calcium	45
d) Anionen	45
e) Osmotisches Gleichgewicht	46
VII. <i>Hohe Durchlässigkeit der Membran für Natrium-Ionen im Zustand der Erregung</i>	48
VIII. <i>Ionenströme als Ursache des Aktionspotentials einer Nervenfasern</i>	52
IX. <i>Ionenströme als Ursache des Aktionspotentials am Herzmuskel</i>	58
a) Der Anstieg des Aktionspotentials	58
b) Das Auslösen der Erregung	58
c) Das Phänomen der unterschwelligen Erregung	60
d) Das Plateau des Aktionspotentials	61
e) Das Phänomen der Alles- oder -Nichts-Repolarisation	67
f) Die normale Repolarisation	70
X. <i>Der Einfluß des Ruhepotentials auf die Steilheit des Anstiegs und die Gipfelhöhe des Aktionspotentials</i>	71
XI. <i>Die Leitungsgeschwindigkeit</i>	76
XII. <i>Das Automatieproblem</i>	79
a) Die diastolische Depolarisation in der Schrittmachergegend	79

b) Die Beeinflussung der Herzfrequenz	80
c) Mögliche Ursachen für die diastolische Depolarisation	81
XIII. Ruhe- und Aktionspotential unter verschiedenen Einflüssen	84
a) Temperatur	84
b) Dehnung	85
c) O ₂ -Mangel, CO ₂ -Überschuß	85
d) Ionen	86
e) Acetylcholin, Vaguswirkung	87
f) Adrenalin, Sympathicuswirkung	88
g) Veratrin	89
h) Lokalanästhetica, Antihistaminica, Chinidin	89
i) Digitalisglycoside	90
Literaturverzeichnis	91

VORWORT

An zusammenfassenden Darstellungen in deutscher Sprache über die Elektrophysiologie des Herzmuskels fehlt es nicht. Es seien die Arbeiten von Schütz (1936) in den «Ergebnissen der Physiologie», das Kapitel «Herz» in Schaefer's «Elektrophysiologie» (1942), und Rothschuhs «Elektrophysiologie des Herzens» (1952) genannt. Hingegen findet sich keine zusammenfassende Darstellung, die das Hauptgewicht auf die «Iontentheorie der Erregung» legt. Die vorliegende Arbeit soll diese Lücke füllen.

Für die Erlaubnis zum Nachdruck von Abbildungen bin ich den Redaktoren folgender Zeitschriften zu Dank verpflichtet: *Journal of Physiology*, *Helvetica physiologica et pharmacologica Acta*, *Pflügers Archiv* und *Review of scientific Instruments*. Folgende Kollegen haben mir erlaubt, unveröffentlichte Beobachtungen mitzuteilen: S. M. Crain, S. Garb, B. F. Hoffman und C. Y. Kao (New York), J. Johnson (Minneapolis), W. Trautwein (z. Zt. Baltimore), W. S. Wilde und J. M. O'Brien (New Orleans), sowie W. L. Willmer (Cambridge). Manchen Literaturhinweis erhielt ich von P. Crane-field (New York). Eine erste Fassung des Manuskripts wurde vor drei Jahren als Habilitationsschrift eingereicht. Mein jetziger Chef, C. McC. Brooks, hat es mir ermöglicht, in Ruhe die Überarbeitung vorzunehmen. Dabei waren mir Mrs L. Ray, Miss M. Quinn, Frl. G. Schwarz und meine Frau behilflich.

Besonderer Dank gebührt meinen Lehrern: A. von Muralt und W. Wilbrandt (Bern), T. Teorell (Upsala), sowie A. L. Hodgkin und A. F. Huxley (Cambridge). Sie haben in mir die Freude am Experimentieren geweckt, und die vorliegende Arbeit wird zeigen, wie stark ihr Einfluß auf die Art meiner eigenen Fragestellung ist.

Brooklyn, N. Y., im Mai 1955.

Silvio Weidmann

I. EINLEITUNG

Wiederholt ist der Versuch gemacht worden, die elektrischen Äusserungen des Herzmuskels im Rahmen einer allgemeinen Elektrophysiologie zu betrachten (Arvanitaki, 1938; Schaefer, 1942). Ein solches Unternehmen ist deshalb reizvoll, weil Grundlegendes über den Erregungsvorgang zumeist an Gebilden mit einfacherer Struktur (Nervenfasern, Skelettmuskelfaser) erkannt wird, um nachträglich am Herzmuskel eine Bestätigung zu finden. In den vergangenen 15 Jahren haben Versuche an der marklosen Nervenfasern das Verständnis für den Erregungsvorgang wesentlich gefördert. Der Gedanke, daß eine Änderung des Membranpotentials auf einer Verschiebung von Ionen zwischen dem Innern der Zelle und der Außenlösung beruht, ist konsequent durchgearbeitet worden, und das Aktionspotential der Nervenfasern kann heute als Folge von Permeabilitätsänderungen der Plasmamembran gegenüber gewissen Ionenarten (Na, K, Cl) gedeutet werden (Hodgkin und Huxley, 1952 d). Für die Elektrophysiologie des Herzens hat sich aus diesen Erkenntnissen manche Anregung ergeben, und es hat sich wiederholt gezeigt, daß die elektrischen Eigenschaften des Herzmuskels wohl quantitativ, doch nicht grundsätzlich von jenen des Nerven und des Skelettmuskels verschieden sind.

Eine neue Methode des Potentialabgriffs hat die Entwicklung auf dem Gebiet der Herzphysiologie in den vergangenen fünf Jahren günstig beeinflußt. Es ist Ling und Gerard (1949) gelungen, Glaskapillaren derart fein auszuziehen, daß deren Spitze ohne Schaden anzurichten ins Innere einer einzelnen Muskelfaser eingeführt werden kann. Damit ist am Sklett- wie am Herzmuskel der Potentialabgriff aus dem Innern einer Einzelfaser erstmals möglich geworden. Ableitungen von der Einzelfaser erlauben eine genauere Beschreibung der Form des Aktionspotentials und liefern außerdem absolute Werte für das Ruhepotential und für die Amplitude des Aktionspotentials. In der vorliegenden Arbeit soll über jene experimentellen Ergebnisse berichtet werden, die in irgendeiner Weise dazu geeignet sind, das Verständnis für das Zustandekommen des normalen Membranpotentials und für dessen Veränderungen im Lauf der Herzaktion zu fördern. Auf die umfangreiche Literatur über diphasische Ableitungen soll nicht eingegangen werden.

II. METHODIK

DES MONOPHASISCHEN POTENTIALABGRIFFS

a) Abgriff des Membranpotentials mit Innenelektroden

Am schlagenden Herzen *in situ* (Abb. 1 A) läßt sich eine umschriebene Stelle durch Aufdrücken eines Rings aus Plexiglas ruhigstellen (Woodbury, Hecht und Christopherson, 1951; Hoffman und Suckling, 1952; Trautwein und Zink, 1952). Darauf werden 2 Elektroden durch die Öffnung des Rings vorgeschoben. Die eine Elektrode bleibt extracellulär. Unter Führung eines Mikromanipulators durchstößt die andere Elektrode die Plasmamembran irgendeiner Einzelfaser des auriculären oder ventriculären Symcytiums. So läßt sich die Potentialdifferenz zwischen «innen» und «außen» von der Einzelfaser direkt ableiten.

Das Arbeiten am Warmblüterherzen *in situ* ist durch die Kontraktionen des Herzens wesentlich erschwert. Am vollständigsten soll sich eine umschriebene Stelle ruhigstellen lassen, falls mit Saugnäpfen im Plexiglasring ein Teil der Herzwand leicht angehoben wird (Trautwein, unveröffentlicht). Durch Aufhängen der Mikroelektrode an einem dünnen ($25\ \mu$) Draht kann außerdem dafür gesorgt werden, daß die Elektrodenspitze den Herzbewegungen weitgehend folgt (Woodbury und Brady, 1955).

Es ist technisch wesentlich leichter, mit Mikroelektroden von ausgeschnittenen Herzteilen abzuleiten (Abb. 1 B). Dazu eignen

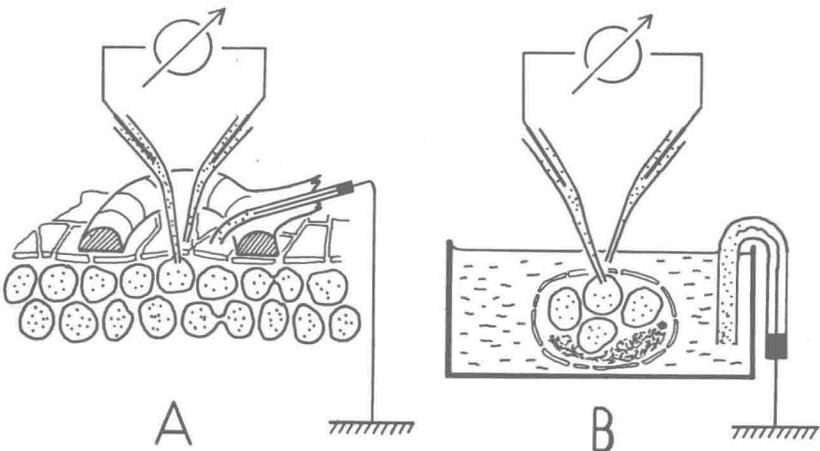


Abb. 1. Abgriff der Potentialdifferenz zwischen dem extracellulären Raum und dem Innern einer Einzelfaser. Links: am Herzen *in situ*; rechts: an ausgeschnittenen Herzteilen *in vitro*.

sich insbesondere drei Präparate: 1. der rechte Vorhof von Katzen oder Hunden (Burgen und Terroux, 1953a; Hoffman und Suckling, 1953a), der Papillarmuskel des rechten Ventrikels von Katzen oder Hunden (Trautwein, Gottstein und Dudel, 1954; Hoffman und Suckling, 1954), und 3. falsche Sehnenfäden (= Teile des ventrikulären Reizleitungssystems) von Hunden, Ziegen oder Schafen (Coraboeuf und Weidmann, 1949; Draper und Weidmann, 1951). Nachdem es sich gezeigt hat, daß bei guter O_2 -Versorgung von einem Papillarmuskel *in vitro* Potentialschwankungen von gleicher Form und Größe abzuleiten sind wie von einer Herzkammer *in situ*, fühlt man sich berechtigt, in der Regel die technisch einfachere *in vitro* Methode zu wählen.

Abb. 2 zeigt eine Anordnung zum Potentialabgriff von ausgeschnittenen Herzteilen. Das Präparat (hier ein «falscher Sehnenfaden») liegt auf dem Boden einer durchsichtigen Kammer ausgespannt. Es wird von Stücken einer Uhrfeder festgehalten. Die einzelnen Muskelfasern sind im durchfallenden Licht unter dem Mi-

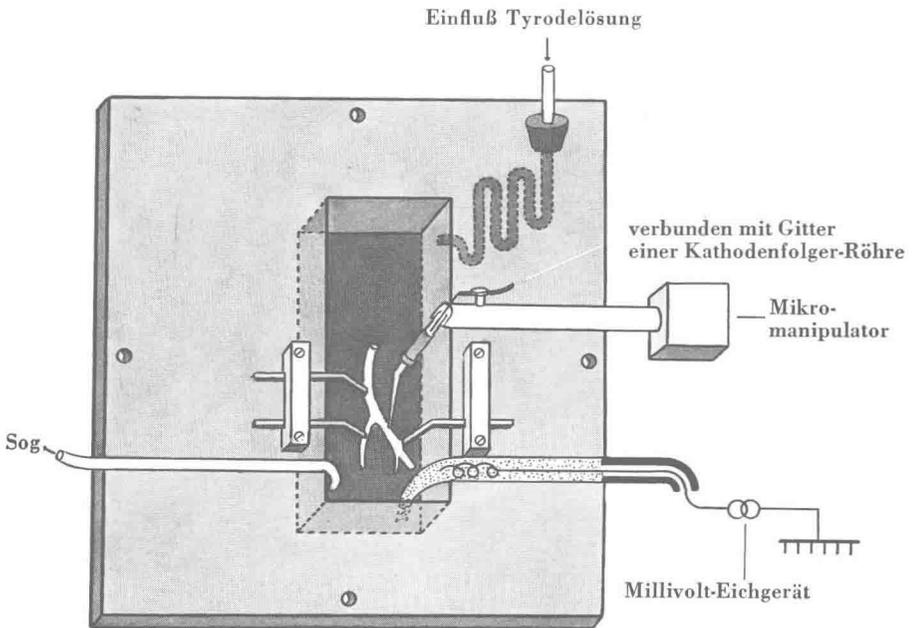


Abb. 2. Anordnung zum Potentialabgriff von ausgeschnittenen Teilen des Warmblüterherzens. Die Muskelkammer ist in den Deckel eines Wasserbades versenkt. Abgeändert nach Draper und Weidmann (1951).

kroskop sichtbar. Die Ableitung erfolgt zwischen einem relativ großen Volumen von Tyrode-Lösung und der Spitze einer Mikroelektrode. Letztere wird unter mikroskopischer Kontrolle ins Innere einer Einzelfaser eingeführt.

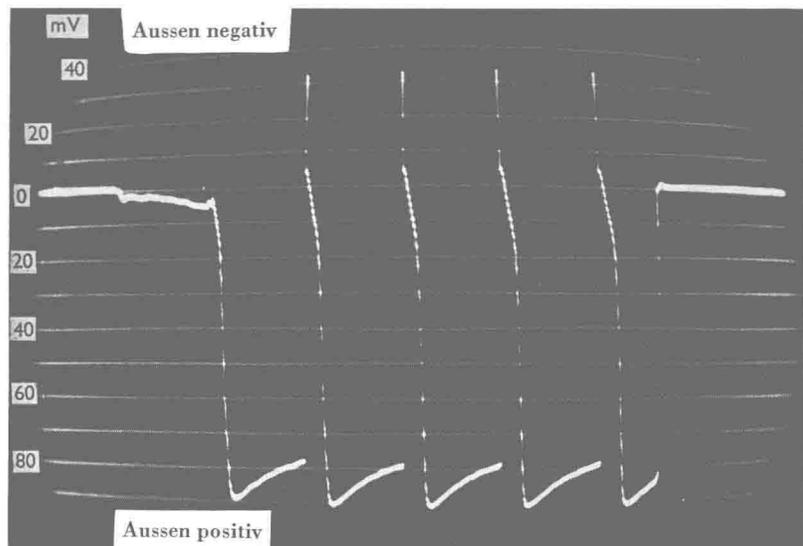


Abb. 3. Potentialverlauf beim Einführen einer Mikroelektrode ins Innere einer Purkinje-Faser. Intervall zwischen zwei Aktionspotentialen: 1,4 sec.
Nach Draper und Weidmann (1951).

Abb. 3 zeigt den Potentialverlauf beim Einstechen und Zurückziehen der Elektrodenöffnung. Der waagrechte Potentialverlauf zu Beginn der Kurve entspricht einem direkten Kontakt zwischen Elektroden Spitze und Badelösung. Potentialschwankungen von geringer Amplitude machen sich beim Durchstich durch das Endocard und durch nicht-muskuläres Gewebe bemerkbar (Bindegewebe, Nervenfasern). Eine Spannungsänderung um zirka 90 mV (Mikroelektrode negativ gegenüber Außenlösung, Ruhepotential) wird als charakteristisches Zeichen dafür angesehen, daß die Elektroden Spitze die Membran der Herzmuskelfaser durchstoßen hat. An spontan schlagenden Präparaten ändert sich das Membranpotential synchron mit der mechanischen Tätigkeit (Aktionspotential). Beim Zurückziehen der Elektroden Spitze aus dem Innern der Faser kehrt die Potentialdifferenz zum Ausgangswert (Vergleichspotential «null») zurück.

Die Möglichkeit eines Potentialabgriffs aus dem Innern einer Einzelzelle ist in der Pflanzenphysiologie schon seit längerer Zeit gegeben (Osterhout, Damon und Jacques, 1928). Es ist jedoch das Verdienst von Ling und Gerard (1949), Elektroden mit derart feiner Spitze hergestellt zu haben (Außendurchmesser unter $0,5 \mu$), daß deren Eindringen ins Innere von tierischen Zellen keinen wesentlichen Schaden anrichtet. Abb. 4 A zeigt eine Kapillare, wie sie aus Glasrohr von 1-2 mm Außendurchmesser in einer Mikroflamme gezogen werden kann; technische Einzelheiten finden sich bei Ling und Gerard (1949) oder Alexander und Nastuk (1953). Abb. 4 B zeigt die Spitze einer solchen Elektrode, aufgenommen mit dem Elektronenmikroskop. Sollte in Abb. 4 B eine Herzmuskelfaser (16μ) in gleicher Vergrößerung dargestellt werden, so müßte ihr Durchmesser 100 cm betragen.

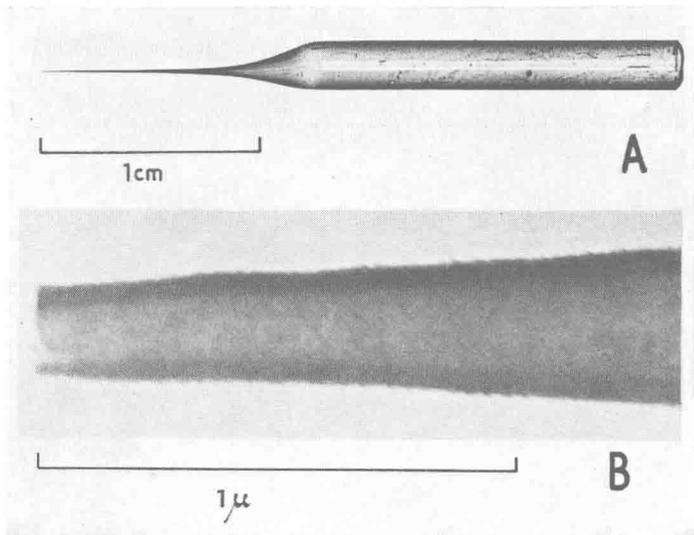


Abb. 4. Ling-Gerard-Elektrode. A) $3 \times$ natürliche Größe. B) $60\,000 \times$ natürliche Größe; Spitze der Elektrode mit dem Elektronenmikroskop aufgenommen. Nach Alexander und Nastuk (1953).

Falls Ling-Gerard-Elektroden mit Ringerlösung oder isotonischer KCl-Lösung gefüllt sind, haben sie einen elektrischen Widerstand von 50-150 Megohm. Für die Messung von Ruhepotentialen ist das Vorhandensein eines derart hohen Widerstands im Eingangskreis des Registriertsystems belanglos. Bei der Aufzeichnung von Aktionspotentialen müßten jedoch aus der Kombination Eingangskapazi-