

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Freiburg i. B.)

## Über den zeitlichen Ablauf der Refraktärphase am Herzen.

Nach Versuchen von T. Fujita mitgeteilt

von

**Wilhelm Trendelenburg.**

(Mit 7 Textfiguren.)

Seit den ersten Untersuchungen von Marey<sup>1)</sup> und Kronecker<sup>2)</sup> ist der bei der Herztätigkeit erfolgende periodische Wechsel der Erregbarkeit, die Refraktärphase Marey's, vielfach näher untersucht worden. Ohne dass hier eine vollständige Übersicht gegeben werden soll, seien die Arbeiten von Lovén erwähnt<sup>3)</sup>, welcher die Untersuchung auf den Vorhof ausdehnte, von Engelmann<sup>4)</sup>, welcher hauptsächlich die lange Erstreckung der Refraktärphase in die Diastole hinein nachwies, von Walther<sup>5)</sup>, Straub<sup>6)</sup>, Rohde<sup>7)</sup>,

1) M. Marey, Recherches sur les excitations électriques du cœur. Journ. de l'anat. et de la physiol. t. 13 p. 60—83. 1877. — M. Marey, Sur l'effet des excitations électriques appliquées au tissu musculaire du cœur. Compt. rend. de l'Acad. des scienc. t. 89 p. 203—206. 1879.

2) H. Kronecker, Das charakteristische Merkmal der Herzmuskelbewegung. Beitr. z. Anat. u. Physiol. Festgabe f. Ludwig. Heft 1 S. 173. 1874.

3) Chr. Lovén, Über die Einwirkung von einzelnen Induktionsschlägen auf den Vorhof des Froschherzens. Mitt. a. d. physiol. Laborat. d. Car. med.-chir. Inst. in Stockholm. Bd. 1. 1882—1886.

4) Th. W. Engelmann, Beobachtungen und Versuche am suspendierten Herzen. Dritte Abhandlung. Refraktäre Phase und kompensatorische Ruhe in ihrer Bedeutung für den Herzrhythmus. Pflüger's Arch. Bd. 59 S. 309—349. 1895.

5) A. Walther, Zur Lehre vom Tetanus des Herzens. Pflüger's Arch. Bd. 78 S. 597—636. 1899.

6) W. Straub, Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 45 S. 346—379, sowie weitere Arbeiten: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 45 S. 380—388 u. Zeitschr. f. Biol. Bd. 42 S. 363—376.

7) E. Rohde, Über die Einwirkung des Chloralhydrats auf die charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 54. 1905, und Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19 S. 503—504. 1905.

Dreyer<sup>1)</sup>, Bornstein<sup>2)</sup>, welche<sup>3)</sup> wie verschiedene andere Autoren die Abhängigkeit der Erregbarkeitsschwankung von Giftwirkungen untersuchten, von Ringer und Sainsbury<sup>4)</sup>, welche die Wirkung verschiedener Salze studierten, während Trendelenburg<sup>4)</sup> die von den letzteren vorausgesetzte Beziehung zwischen Refraktärphase und Kontraktionsdauer näher verfolgte. Das Verhalten der elektrischen Vorgänge im Stadium des mechanischen Refraktärzustandes untersuchte Samojloff<sup>5)</sup>. Den Einfluss der Temperatur auf die Refraktärphase verfolgten Burdon-Sanderson und Page<sup>6)</sup>. Am Säugerherzen stellten z. B. Cushny und Matthews<sup>7)</sup> sowie Hirschfelder und Eyster<sup>8)</sup> ihre Untersuchungen an; an den Herzen niederer Tiere verdanken wir besonders Carlson<sup>9)</sup> eingehende Kenntnisse der Refraktärphase.

Während die bisher ausgeführten Messungen im ganzen vor-

---

1) C. Dreyer, Studien über den Herztetanus. Dissertation. Giessen 1906.

2) A. Bornstein, Beiträge zur Pharmakologie des Herzmuskels. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1909 S. 100—122.

3) S. Ringer and H. Sainsbury, Of the influence of certain drugs on the period of diminished excitability. Journ. of physiol. vol. 4 p. 350—364. 1884. — Vergleiche aus neuerer Zeit: W. H. Schultz, Studies in heart muscle. The refractory period and the period of varying irritability. Americ. journ. of physiol. vol. 22 p. 133—162. 1908.

4) W. Trendelenburg, Untersuchungen über das Verhalten des Herzmuskels bei rhythmischer elektrischer Reizung. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903 S. 271—310.

5) A. Samojloff, Beiträge zur Elektrophysiologie des Herzens. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1906 Suppl. S. 207—229.

6) J. Burdon-Sanderson and F. J. M. Page, On the time-relations of the excitatory process in the ventricle of the heart of the frog. Journ. of physiol. vol. 2 p. 384—435. 1879—1880.

7) A. R. Cushny and S. A. Matthews, On the effects of electrical stimulation of the mammalian heart. Journ. of physiol. vol. 21 p. 213—230. 1897. — Die von mir (l. c.) unabhängig am Froschherzen gefundene relative Verlängerung der Refraktärphase bei (frühzeitigen) Extrasystolen wird hierin für das Säugerherz beschrieben.

8) A. Hirschfelder and J. A. E. Eyster, Extrasystoles in the mammalian heart. Americ. journ. of physiol. vol. 18 p. 222—249. 1907.

9) A. J. Carlson, Comparative physiology of the invertebrate heart. VI. The excitability of the heart during the different phases of the heart beat. Americ. journ. of physiol. vol. 16 p. 67—84. 1906, sowie weitere Arbeiten: Americ. journ. of physiol. vol. 18 p. 71—88. 1907, vol. 21 p. 19—22. 1908, und Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 4 S. 259—288. 1904.

wiegend auf die Gesamtdauer der Refraktärphase gerichtet waren, also den Moment zu ermitteln suchten, in welchem wieder der maximale Erregbarkeitsgrad erreicht wird, beabsichtigten die hier vorgelegten Versuche, den zeitlichen Ablauf der Refraktärphase genauer quantitativ zu untersuchen. Obwohl schon manche Beobachtungen über den ganzen Ablauf der Erregbarkeitschwankung vorliegen, ist die Frage doch bisher keiner durchgreifenden Untersuchung unterzogen worden. Indem wir hierzu einen Versuch unternahmen, richteten wir unsere Aufmerksamkeit vorwiegend darauf, ob in dem Verlauf der Erregbarkeitsänderung ein Unterschied im Verhalten des Vorhofes und der Kammer zutage trat. Bekanntlich sind am Froschherzen, welches wir aus verschiedenen Gründen als Versuchsobjekt wählten, mannigfache prinzipielle Unterschiede in der Tätigkeit des Vorhofs und der Kammer zu erkennen. Während letztere sich so langsam kontrahiert, dass meist eine neue Kontraktion schon beginnt, ehe der Muskel in eine Ruhelage überging, der registrierende Hebel also eine gerade Linie verzeichnete, ist am Vorhof der Kontraktionsablauf so geschwind, dass dieser Herzteil vor jeder neuen Kontraktion kurze Zeit eine konstante Ruhelage einnimmt. Aus den schon angeführten Untersuchungen von Trendelenburg geht nun hervor, dass die Dauer der Refraktärphase in bestimmten Grenzen eine feste Beziehung zur Kontraktionsdauer besitzt, dass aber auch relative Verschiebungen der Dauer dieser Phase vorkommen können. Es erhob sich somit die Frage, ob der Ablauf der Refraktärphase am Vorhof einfach das gleiche Bild zeigt wie an der Kammer, mit denselben relativen, aber veränderten absoluten Zeitwerten, oder ob auch relative Verschiedenheiten vorliegen, welche die Steilheit des Verlaufs der Erregbarkeitsänderung u. a. m. betreffen können. Auf die letztere Möglichkeit konnte vor allem eine Eigentümlichkeit hinweisen, die sich im Verhalten des Kontraktionsvermögens äussert. Auch dieses wird ja zu Beginn der Kontraktion jedes Herzabschnittes zunächst auf Null herabgesetzt, um im absteigenden Teil des Kontraktionsverlaufes allmählich wieder zur vollen Höhe anzusteigen. Ruft man nun an der Kammer eine Extrakontraktion in dem Moment hervor, in welchem die Kammer annähernd die Ruhelage erreicht hat, so fällt die Extrakontraktion annähernd ebenso hoch aus wie die Hauptkontraktion, während am Vorhof zu diesem Zeitpunkt des Kontraktionsablaufes unter gewöhnlichen Bedingungen nur ganz kleine

Extrakontraktionen zu erhalten sind. Die Figuren 1 und 2 geben diese Verhältnisse nach einigen Messungen wieder. Es geht hieraus hervor, dass die Kurve, in welcher das vorübergehend aufgehobene Kontraktionsvermögen sich wiederherstellt, für Kammer und Vorhof des Froschherzens einen ganz verschiedenen Verlauf zur Kontraktionskurve zeigt. An eine Verschiedenheit des Verlaufes auch der Erregbarkeitskurve war also von vornherein zu denken.

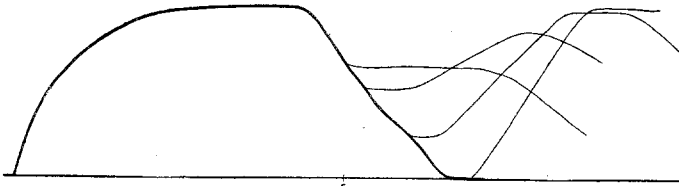


Fig. 1. Höhe der Nebensystolen (feine Linien), die zu verschiedener Zeit der Hauptsystole (starke Linie) an der Kammer des Froschherzens ausgelöst wurden.

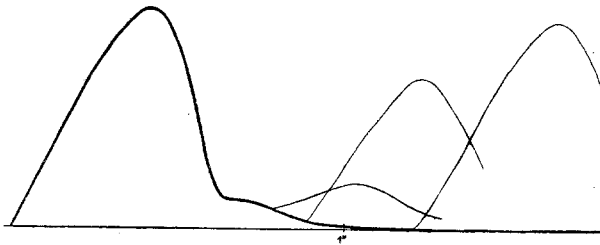


Fig. 2. Dasselbe wie Fig. 1, für den Vorhof des gleichen Herzens.

Auf ein weiteres Interesse, welches einem solchen Vergleich zukommen dürfte, ist hier noch hinzuweisen. Es ist schon verschiedentlich auf die Möglichkeit hingewiesen worden, dass eine Beziehung zwischen Dauer der Refraktärphase und Dauer der mit der Tätigkeit einhergehenden elektrischen Veränderung bestehen könnte<sup>1)</sup>. Andere Untersuchungen werden sich eingehender mit diesen Fragen befassen und dabei auch die Unterschiede zwischen Vorhof und Kammer berücksichtigen.

Methodisch standen zur Untersuchung des Ablaufes der Refraktärphase am Kaltblüterherzen mehrere Wege offen. So haben wir die

1) Schon Burdon-Sanderson und Page (l. c.) untersuchten diese Frage. Aus neuerer Zeit sei die Arbeit von de Meyer erwähnt. — J. de Meyer, Sur un nouvel électrocardiogramme et sur la variabilité des courants d'action. Arch. internat. de physiol. t. 6 p. 257—286. 1908.

Kammer am Kronecker'schen Apparat künstlich gespeist und nach Abbinden des Sinus elektrisch mit zwei Reizen gereizt, von welchen der zweite in veränderlichem Abstand zum ersten gegeben werden konnte<sup>1)</sup>. Diese Anordnung eignet sich besonders zum Studium des Einflusses verschiedener Durchspülungsflüssigkeiten auf die Refraktärphase und kommt für unsere Frage weniger in Betracht. Es wurde hier vielmehr die Suspensionsmethode am normal durchbluteten und normal schlagenden Herzen angewandt. Die Tiere waren entweder sehr vorsichtig curarisiert, oder es wurde von einem kleinen, am Schädelende angelegten Schnitt aus das Gehirn und Rückenmark mit einem passenden Hölzchen ausgebohrt und dieses letztere zur Vermeidung von Blutverlusten stecken gelassen. Um bei dem letzteren Verfahren die Senkung des Blutdruckes in etwas auszugleichen, wurden die Hinterextremitäten mit Gummiringen, die von den Zehen her nach vorn gestreift wurden, blutleer gemacht. Der Extrareiz musste in veränderlichem Abstand zum Beginn der Spontansystole eintreffen. Hierzu diente folgende Einrichtung<sup>2)</sup> (Fig. 3). An dem zweiarmigen Suspensionshebel war an der Seite, an welcher das Herz  $H$  angriff, ein senkrecht sich auf und nieder bewogender Platinstift angebracht, welcher in ein feststehendes, aber in der Höhe verstellbares Quecksilbernäpfchen  $Q_1$  mit Spülung tauchte. Hierdurch wurde ein Stromkreis geschlossen und geöffnet, in welchen ein die Auslösung einer Gewichtstrommel  $T$  betätigender Elektromagnet  $M_1$  eingeschaltet war. Zu einer veränderlichen Zeit nach dem Auslösungsmoment öffnete der Stift  $St$  dieser Trommel während ihrer Umdrehung einen Metallkontakt  $K$ , welcher den Stromkreis eines als Relais dienenden Elektromagneten  $M_2$  öffnete; dessen Auker tauchte mit Spitze in einen Quecksilberspülkontakt  $Q_2$ , welcher seinerseits wieder in einen primären Kreis eines zur Reizung des Herzens dienenden Induktionsapparates ( $I$ ,  $II$ ) eingeschaltet war. Die Schliessungen wurden mittels Wippe  $W$  abgeblendet. Es konnte so erreicht werden, dass in einem bestimmten und bei unveränderter Stellung der Apparateile gleichbleibenden Moment nach Beginn der

---

1) Ähnlich der Methodik von Burdon-Sanderson und Page (l. c.) sowie Walther (l. c.).

2) Hirschfelder und Eyster (l. c.) haben eine elegante Methode und Apparatur angegeben, durch welche ebenfalls zu bestimmter und veränderlicher Zeit der Kontraktionsphase ein Extrareiz gegeben werden konnte. Wir kamen mit der oben beschriebenen einfacheren Vorrichtung gut zurecht.

Spontansystole der registrierte Herzabschnitt von einem Extrareiz (Öffnungsschlag) getroffen wurde, und dass dieser Reizmoment beliebig verschoben werden konnte. Durch Kontrollversuche wurde festgestellt, dass diese Anordnung in der Tat allen Anforderungen genüge. Die Reizzuleitung wurde mittels feiner Klemmen vorgenommen, die sich bei der Herztätigkeit mitbewegten und Gewähr leisteten, dass keine Elektrodenverschiebungen stattfanden, und dass wirksame Stromschleifen auf die Nachbarschaft vermieden wurden,

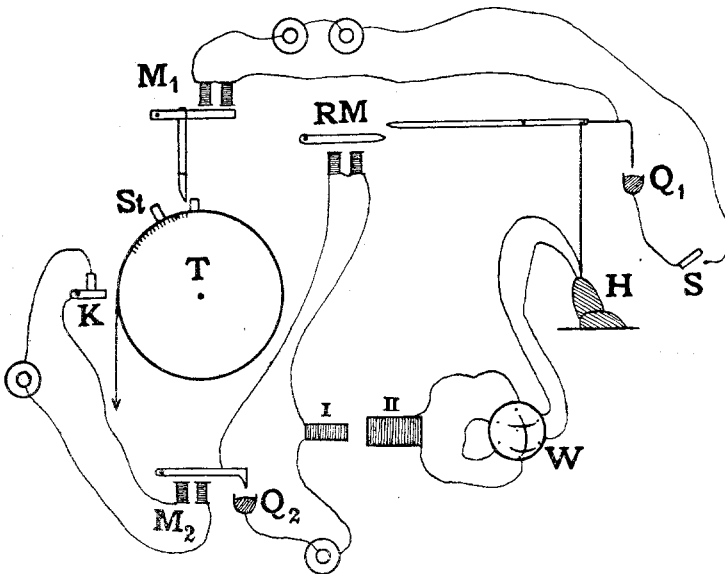


Fig. 3. Versuchsanordnung. *H* Herz, *Q*<sub>1</sub>, *Q*<sub>2</sub> Quecksilberspülkontakte, *M*<sub>1</sub>, *M*<sub>2</sub> Elektromagnete, *RM* Registriermagnet zur Verzeichnung des Reizmomentes, *T* Gewichtstrommel, Richtung des Gewichtszuges durch einen Pfeil angedeutet, *K* Kontakt, der vom verschiebblichen Stift *St* aufgeschlagen wird, *I* und *II* Rollen des Induktionsapparates, *W* Wippe, zur Ablenkung der Schliessungen bei *K* bzw. *Q*<sub>2</sub> eingerichtet, *S* Stromschlüssel.

da die Klemmen nahe der Spitze des suspendierten Herzteiles angebracht waren. War für eine bestimmte Stelle des Kontraktionsablaufes die Reizschwelle ermittelt, so wurde durch Verstellen des Trommelkontaktes der Reizmoment zur Kontraktionsphase verschoben; durch geeignete Zwischenschaltung von Pausen (durch Öffnung des Schlüssels *S*) wurde gesorgt, dass sich bei jeder Einzelprüfung der Reizschwelle der normale Kontraktionsablauf wiederhergestellt hatte. Die Kontraktionskurve wurde ausgemessen und in vergrössertem Maassstab unter Korrektion der Bogenordinate aufgezeichnet. Die

den jeweiligen Reizschwellen entsprechenden Rollenabstände wurden nach Aichung des Schlittens am Galvanometer in Intensitäten ausgedrückt und deren reziproker Wert als Maass der Erregbarkeit genommen. Dieses Maass wurde für jeden der geprüften Punkte der Kontraktionskurve als Ordinate auf die Zeitabszisse aufgetragen und so die Kurve der Erregbarkeitsänderung während des Kontraktionsablaufes gewonnen. Für möglichst gleichmässige Temperatur des Herzens wurde durch Arbeiten bei konstanter Zimmertemperatur, für Feuchtigkeit durch Umgeben des Präparates mit einem Wall feuchter Watte gesorgt. Um bei dem Vergleich des Vorhofes mit der Kammer vor langsamen Veränderungen des Herzens gesichert zu sein, wurde manchmal die Untersuchung erst am Vorhof und dann an der Kammer vorgenommen, manchmal der umgekehrte Weg eingeschlagen, ohne dass ein prinzipieller Unterschied der Ergebnisse hervortrat.

Zu den nachfolgenden Kurven, welche die hauptsächlichlichen Versuchsergebnisse darstellen, sei noch folgendes bemerkt. Die zur Vorhoftätigkeit gehörigen Kurvenstücke sind gestrichelt gezeichnet, die Kontraktionskurve stark, die Kurve der an den entsprechenden Stellen der Kontraktionsphase bestehenden Erregbarkeit in schwächerer Linie. In gleicher Weise sind die Kammerkurven in fortlaufender Linie gezeichnet. Jeder Punkt der Erregbarkeitskurve entspricht dem senkrecht darunter liegenden Punkt der Kontraktionskurve. Die erstere Kurve konnte naturgemäss nicht bis zu einer Nulllinie hinunter gewonnen werden, da sich der Zeitpunkt nicht ermitteln lässt, zu welchem mit den stärksten Strömen eben ein Reizerfolg erzielt wird<sup>1)</sup>. Diese Ströme bewirken lokale Schädigungen an der Reizstelle und können schon in Stärkegraden, die sicher wirksam sind, nur mit Vorsicht und am besten erst zum Schluss der ganzen Bestimmungsreihe angewendet werden. Die Kontraktionskurven des Vorhofes und der Kammer wurden auf das gleiche Höhenmaass und gleiche Zeitmaass gezeichnet; für die Erregbarkeitskurven wurde

1) Es lässt sich also der Moment des Übergangs des „absoluten“ Theils der Refraktärphase in den „relativen“ nicht genau ohne zu grosse Schädigung des Herzens ermitteln. Die genannte Einteilung der Refraktärphase, die entgegen meiner früheren Äusserung (Arch. f. [Anat. u.] Physiol. S. 138 Anm. 1909.) schon länger üblich ist, bezeichnet sehr zweckmässig, dass im ersten Stadium der Refraktärphase Reize beliebig hoher Stärke unwirksam sind, während im zweiten Stadium der sich allmählich wiederherstellenden vollen Erregbarkeit der Reiz eine von Punkt zu Punkt abnehmende Mindeststärke haben muss, um wirksam zu sein.

auch die gleiche Endhöhe gewählt, da es nur auf die relativen Verschiedenheiten zwischen Vorhof und Kammer ankommt<sup>1)</sup>. In absolutem Maass bleibt die Erregbarkeit des Vorhofes, an den Schwellen-

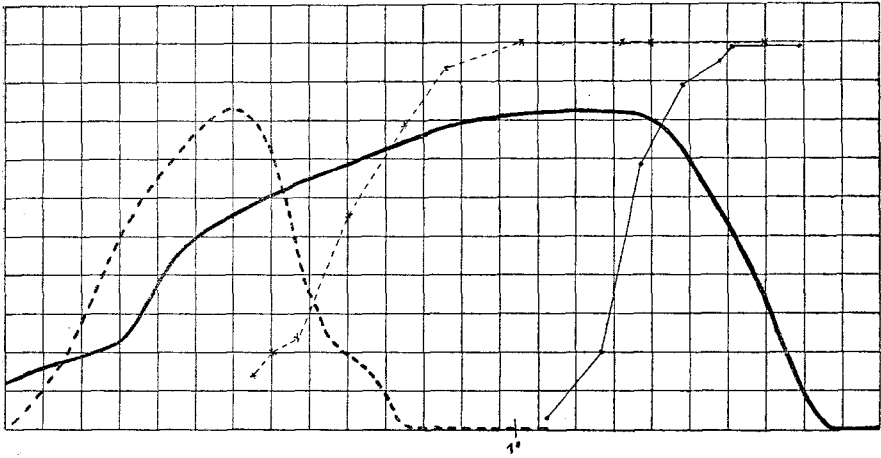


Fig. 4.

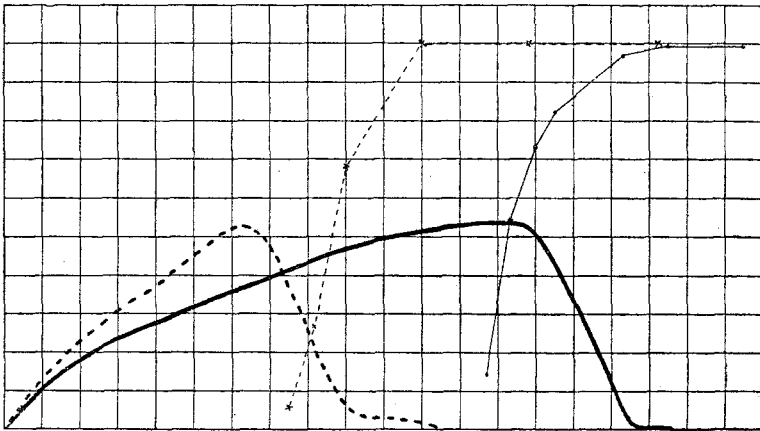


Fig. 5.

Fig. 4 und 5. Darstellung der Erregbarkeitsänderung (Refraktärphase) für Vorhof (gestrichelte Linien) und Kammer (ausgezogene Linien) in Kurvenform. Die stark gezogenen Linien bedeuten die Kontraktionskurve, die schwachen die Kurven der ansteigenden Erregbarkeit.

werten gemessen, stets geringer als die der Kammer, was sich bei gleichzeitiger Durchströmung von Vorhof und Kammer zeigen lässt.

1) In Fig. 5 und 6 wurde die Vorhofkurve ein wenig niedriger gezeichnet um störende Kurvenüberschnitten zu vermeiden.



Es wurde der Übersichtlichkeit der Kurven wegen davon abgesehen, die wiederholten, an einzelnen Punkten vorgenommenen Messungen wiederzugeben, vielmehr vorgezogen, die Werte jeweils

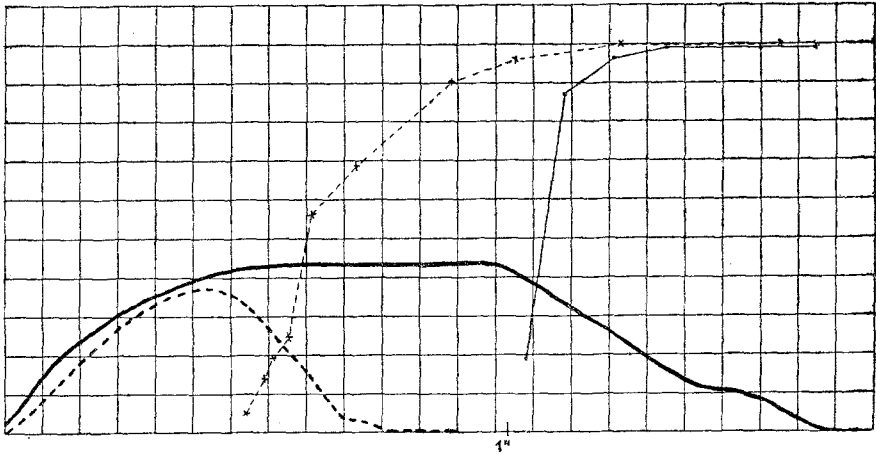


Fig. 6.

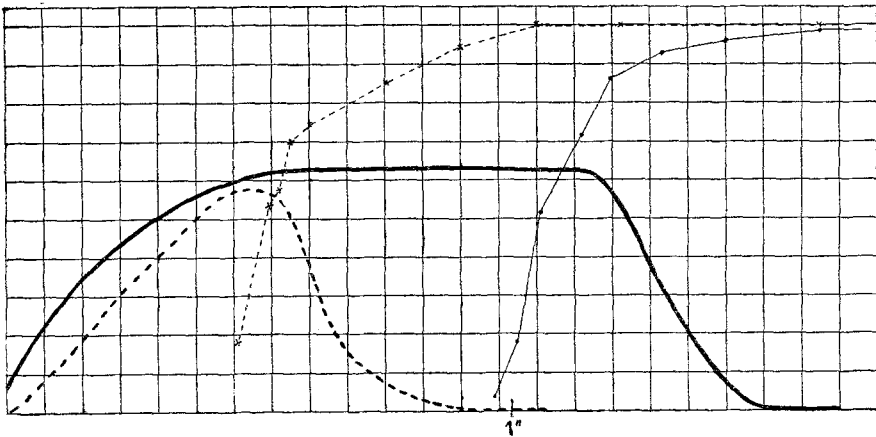


Fig. 7.

Fig. 6 und 7. Darstellung der Erregbarkeitsänderung (Refraktärphase) für Vorhof (gestrichelte Linien) und Kammer (ausgezogene Linien) in Kurvenform. Die stark gezogenen Linien bedeuten die Kontraktionskurve, die schwachen die Kurven der ansteigenden Erregbarkeit.

nur einer Reihe darzustellen, und solche Versuche auszuwählen, in denen die Kontrollbestimmungen einzelner Kurvenstellen gut mit den vorigen Ermittlungen übereinstimmten; da naturgemäss einige Zeit verging, bis alle Kurvenpunkte (die nicht zu zahlreich gewählt

werden durften) festgestellt waren, musste man sich durch die erwähnte Kontrolle vor etwa eingetretenen Veränderungen des Zustandes des Herzens sichern. Das Herz wurde in möglichst normalem Zustand untersucht.

Fig. 6 stammt vom nichtcurarisierten Frosch, die anderen vom curarisierten. Im ganzen schien es, dass in den mannigfachen Versuchen, von denen hier nur die bestgelungenen als typisch ausgewählt sind, die Kurve der ansteigenden Erregbarkeit bei Curareherzen etwas mehr zum Kontraktionsgipfel (in den Zeichnungen also nach links) verschoben war, doch sind die Unterschiede nicht so greifbar, um hier für die Beurteilung des möglichst normal durchbluteten Herzens weiter in Betracht zu kommen.

Die Ergebnisse der Versuche gehen aus den Kurvenbildern ohne weiteres hervor. In Fig. 4 zeigen starke Reize, welche die Kammer während des Kontraktionsplateaus treffen, schon Wirksamkeit. Die Erregbarkeit steigt sehr rasch an und gewinnt schon vor der Mitte des absteigenden Schenkels der Kontraktionskurve ihre volle Höhe. Ganz anders am Vorhof. Hier kann die erste deutliche Wirkung etwa am Ende des Kontraktionsgipfels erhalten werden; jedoch steigt die Kurve von dort aus deutlich weniger steil an als bei der Kammer, und sie erreicht hier erst in der Vorhofpause ihr Maximum. Im Falle der Fig. 5 ist zwar die verschiedene Steilheit des Kurvenverlaufs nicht deutlich, jedoch zeigt sich auch hier die verschiedene Lage der Erregbarkeitskurve zur Kontraktionskurve bei Vorhof und Kammer. In Fig. 6 und 7 ist wieder die verschiedene Steilheit des Kurvenverlaufs der Erregbarkeit für Vorhof und Kammer zu erkennen, in Fig. 6 ausserdem die verschiedene Lage der ersteren Kurve zum Kontraktionsgipfel, während im Falle der Fig. 7 auch am Vorhof eine sehr kurze Refraktärphase bestand. An der Kammer wird in einigen Fällen (Fig. 5 und 7) die volle Erregbarkeit erst zu einem Zeitpunkt erreicht, in welchem der Hebel schon wieder die Ruhelage erreicht hat, was am Vorhof stets der Fall ist, während in anderen die Refraktärphase der Kammer schon früher wieder vollständig beendet ist, z. B. in Fig. 4 in der Mitte des absteigenden Kurvenschenkels.

Unsere Versuche zeigen, dass den beträchtlichen Unterschieden in der Wiederherstellung des Kontraktionsvermögens auch solche in dem Wiederansteigen der Erregbarkeit von Vorhof und Kammer entsprechen. Am ersteren steigt die Erregbarkeit später und langsamer wieder an als an der Kammer.

### **Zusammenfassung.**

In den vorliegenden Versuchen wird der zeitliche Ablauf der mit der Kontraktion einhergehenden Erregbarkeitsänderung (Refraktärphase) am Froschherzen in der Weise bestimmt, dass für verschiedene Punkte des Kontraktionsablaufs der Schwellenwert ermittelt wird. Eine besondere automatische Reizauslösung dient dazu, bei mehreren Kontraktionen stets genau den gleichen Punkt mit dem Reiz zu treffen. Der reziproke Wert des jeweiligen Schwellenwertes dient in bekannter Weise als Maass der Erregbarkeit und zur Darstellung von Kurven, welche einen Vergleich der Erregbarkeitsänderung mit der Kontraktionskurve gestatten. Von den in den Abbildungen niedergelegten Ergebnissen sei besonders auf die Verschiedenheit des Kurvenverlaufs für Vorhof und Kammer hingewiesen, welche somit der Verschiedenheit in der Wiederherstellung des Kontraktionsvermögens parallel geht.

---