(Aus dem pharmakolog. Institut der ungar. Elizabeth-Universität Pozsony [Vorstand: Prof. Dr. G. Mansfeld].)

Über Herzmuskeltonus.

Von

Dr. A. v. Szent-Györgyi,

1. Assistent am Institut.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juni 1920.)

In der vorgehenden Mitteilung beschriebene Untersuchungen gaben uns Gelegenheit, in einer großen Anzahl von Versuchen die Tätigkeit des Herzens zu beobachten, wie sie sich nach Ausschaltung des Sinusknotens gestaltet, sei es daß diese Ausschaltung durch die I. Stan-niussche Ligatur oder durch das Herbeiführen einer Akapnie erfolgt. In allen Versuchen konnte beobachtet werden, daß an Herzen, welche unter Führung des Tawaraknotens stehen, die Kontraktionen wesentlich größer sind als vor der Ausschaltung des Sinus. Diese Beobachtung ließ uns vermuten, daß die Zunahme der Kontraktionsgröße in einer Verminderung oder gar in einem Verlust des Herzmuskeltonus seine Ursache findet.

Während wir über den Tonus der quergestreiften Muskeln und über seine reflektorische Natur durch die grundlegenden Untersuchungen von Brondgeest unterrichtet wurden, sind wir über die tonische Innervation des Herzmuskels noch völlig im unklaren. Der Annahme, daß auch hier die tonischen Impulse dem Zentralnervensystem entstammen und durch Vermittlung der extrakardialen Nerven das Herz erreichen, widerspricht schon die weitgehende Unabhängigkeit der Herztätigkeit vom Nervensystem, und es schien nicht unwahrscheinlich, daß wie die Reize für die Herztätigkeit selbst auch jene für den Tonus dem Herzen selbst entstammen und ihren normalen Ursprungsort ebenfalls im Sinus haben. Bestärkt wurden wir in dieser Annahme durch Versuche, welche uns zeigten, daß weder die Durchschneidung beider Herznerven — also die völlige Isolierung des Herzens — noch die chemische Ausschaltung des Vagus (Atropin) oder die chemische Erregung von Vagus und Accelerans (Pilocarpin, Adrenalin) zu Veränderungen Anlaß geben, welche auf eine Veränderung des Muskeltonus schließen lassen würden, auf Veränderungen also, wie wir sie

eben nach Ausschaltung des Sinus beobachten konnten. Ob aber diese Veränderungen, welche im folgenden näher beschrieben werden sollen, in der Tat in einem Verlust des Herzmuskeltonus ihre Ursache finden, sollte im folgenden einer Prüfung unterzogen werden.

Versuchsanordnung: Die Versuche wurden an in situ belassenen, künstlich durchströmten Eskulentenherzen ausgeführt. Die Durchströmung geschah mittels der in der vorgehenden Mitteilung beschriebenen Kanüle von der Vena cava inferior aus. In den Versuchen, in welchen der Sinus durch die I. Stannius'sche Ligatur ausgeschaltet wurde, mußte die Kanüle bis in den Vorhof vorgeschoben werden und die Ligatur wurde an der Grenze zwischen Vorhof und Sinus so angelegt, daß der Faden auf die Kanüle zu liegen kam, wodurch die Durchströmung keine Unterbrechung erfuhr. Die Ligatur wurde als erfolgreich betrachtet, wenn nach einer kürzeren oder längeren Pause das Herz im Nodalrhythmus weiter-schlug. Die Aortenbögen wurden angeschnitten, alle anderen Gefäße des Herzens waren abgebunden.

Registriert wurde die Herztätigkeit mit der Suspensionsmethode an einem Schleifenkymograph. Das Herz arbeitete unter geringer Belastung des Hebels, welche während des ganzen Versuches natürlich konstant gehalten wurde.

Formveränderung der Kontraktionswelle nach Ausschalten des Sinus.

Wenn wir die Kurve der Herzkontraktion nach der I. Stannius'schen Ligatur mit jener desselben Herzens im normalen Zustand vergleichen, so sehen wir ganz konstante Veränderungen derselben, welche wir in Abb. 1 und 2 gut beobachten können. Zunächst ist ersichtlich,

Abb. 1 a. Vor der I. Stannius-Ligatur. Abb. 1 b. Nach der I. Stannius-Ligatur.

daß die Exkursionen an Größe wesentlich zugenommen haben und daß der absteigende Ast der Kurve einen etwas steileren Verlauf zeigt. Eine sehr wesentliche Änderung sehen wir aber am Fußpunkt der Kurve, und zwar zweifacher Art. Einmal sehen wir, daß der Fußpunkt der Kurve viel tiefer liegt als die Ruhelage, aus welcher also die nächste Systole den Hebel emporzieht, zweitens, daß der Hebel, bevor er zur Ruhe kommt, eine Wellenlinie beschreibt.

Diese Veränderungen sollen im folgenden näher besprochen werden:

1. Schon eine Betrachtung der Kurven läßt erkennen, daß die Vergrößerung der Kontraktion auf Kosten der diastolischen Erschlaffung erfolgt, nachdem die Gipfelpunkte der Kurve vor und nach der Ligatur nahezu in gleicher Höhe liegen, die Fußpunkte hingegen nach unten verschoben sind. Allerdings erfährt die Registrierung durch Anlegen der Ligatur eine unvermeidliche Störung, und so war es wünschenswert, durch direkte Messung am Herzen zu entscheiden, ob die Zunahme auf Rechnung der diastolischen Erschlaffung oder der systolischen Kontraktion zustande kommt.

Dieses hatten wir einerseits durch direkte Messung der Ventrikellänge, andererseits durch Bestimmung des Volumens des Herzinhaltes zu entscheiden gesucht.

Für die direkte Messung der Ventrikellänge sind wir so vorgegangen, daß wir dicht neben dem Herzen eine ihm parallel liegende Millimeterskala fixiert hatten, und zwar so, daß ihr Nullpunkt an der A.-V.-Grenze und der jeweilige Stand der Herzspitze einfach abgelesen wurde.

Ein Beispiel aus diesen Versuchen soll im folgenden den Unterschied der Ventrikellänge nach der Ligatur demonstrieren:

	Systole	Diastole
Länge des Ventrikels vor der Ligatur	6,5	9,5
Länge des Ventrikels nach der Ligatur	6,5	11,0

In allen unseren Versuchen sahen wir, daß das Herz während der Diastole stärker erschlafft, genauer ausgedrückt, daß es durch die Last des Hebels stärker gedehnt wird, wenn wir den Sinus ausschalten. Ganz dasselbe Ergebnis ergaben unsere Messungen an photographischen Aufnahmen, welche wir in folgender Weise angefertigt haben: Das Herz wird so eingestellt, daß die berußte Fläche des Kymographes hinter dem Herzen liegt und also gleichzeitig mit dem Herzen auch die Kurve samt Schreibhebel aufgenommen wird. Dies dient als Kontrolle, daß die Aufnahme tatsächlich am Höhepunkt der Systole resp. Diastole gemacht wurde. Daß sowohl das Herz als auch der Apparat während des ganzen Versuches nicht verschoben werden darf, ist eine selbstverständliche Forderung. Die Ventrikellänge läßt sich nun auf der Platte auf das genaueste ausmessen und ein derartig ausgeführter Versuch bestätigte uns das Ergebnis unserer direkten Messungen, daß nämlich die Zunahme der Kontraktionsgröße beinahe ausschließlich durch die vollkommenere Erschlaffung bedingt ist.

Die volumetrische Bestimmung geschah in folgender Weise: Das Herz wurde nach der Straubschen Methode isoliert. Versehen wir die Straubsche Kanüle mit einer Millimeterskala und verwenden wir als solche ein Röhrchen von geringem Durchmesser (5 mm), so läßt sich der höchste und der niedrigste Stand des Flüssigkeitsspiegels leicht ablesen und damit die Größe der diastolischen Erschlaffung und der systolischen Kontraktion bestimmen.

Das Ergebnis eines Versuches soll auch hier beispielsweise angeführt werden:

	Systole	Diastole
Stand des Flüssigkeitsspiegels vor der Ligatur	40 mm	30 mm
Stand des Flüssigkeitsspiegels nach der Ligatur	40 „	20 „

In diesem Versuch faßte also das Herz in der Diastole die doppelte Menge Flüssigkeit nach der Stanniusligatur als im normalen Zustand, und in allen Versuchen sahen wir ein ähnliches Verhalten des Herzens.

Wir sehen also aus diesen Versuchen, daß der Herzmuskel weit mehr zu erschlaffen vermag, wenn wir den Sinus abschnüren, und dies spricht schon mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß der Herzmuskel im normalen Zustand einen Tonus besitzt, und daß dieser durch das Ausschalten des Sinus zumindest eine Verminderung erfährt.

Daß die vollständigere Erschlaffung nicht eine einfache Folge der Verlangsamung des Herzschlages ist, geht aus Versuchen hervor, in welchen die Ausschaltung des Sinus nicht durch die Ligatur, sondern durch Entziehung der CO_2 geschieht.

Wie in der vorhergehenden Mitteilung gezeigt wurde, büßt der Venensinus unter der Wirkung der Akapnie seine Fähigkeit der Reizbildung ein und die Führung des Herzens wird zunächst vom Tawaraknoten übernommen. Dem Auftreten des Nodalrhythmus geht stets ein verlangsamter Sinusrhythmus voran und oft ist die Frequenz des langsamen Sinusrhythmus gleich jener des Nodalrhythmus, hier und da kommt es aber auch vor, daß der Nodalrhythmus sogar etwas frequenter ist, als der Sinusrhythmus vor seinem Versagen gewesen. In solchen Fällen sehen wir aber sofort nach dem Einsetzen des Nodalrhythmus genau dieselben Veränderungen an der Kurve wie nach der Stanniusligatur, so daß die vollkommenere Erschlaffung des Herzmuskels sicher nicht die Folge der negativen Chronotropie ist.

2. Wenn wir nun den absteigenden Schenkel der Kurve näher betrachten, so sehen wir an ihr jene merkwürdige Veränderung, welche wir bereits erwähnt haben: der Hebel fällt viel tiefer herab, als der Ausgangspunkt der Systole liegt und bevor er diese Ruhelage erreicht, beschreibt er eine Anzahl von Wellen. Die Bedeutung dieser Veränderung wird uns erst klar, wenn wir die sog. Zugkurve des quergestreiften Muskel uns in Erinnerung bringen, wie sie von R. Ewald, dann unter seiner Leitung von G. Emanuel¹⁾ beschrieben wurde: Wenn wir einen Frosch in vertikaler Lage an ein Brett befestigen, seine Symphyse in entsprechender Weise fixieren, die frei herabhängenden Beine nun mit je einem belasteten Hebel verbinden und die Hebelspitzen von einer gewissen Höhe herabfallen lassen und ihre Bewegungen aufzeichnen, so erhalten wir die sog. Zugkurven der Muskeln. Wir sehen einen — durch das fallende Gewicht bedingten — schräg verlaufenden,

¹⁾ Dieses Archiv 99.

absteigenden Ast und nun einige flache Wellen, bis sich der Hebel beruhigt und nun eine gerade Linie, die Abszisse, aufzeichnet. Das Charakteristische einer solchen normalen Zugkurve ist, daß die Wellen niemals tiefer als die Abszisse zu liegen kommen. und dadurch unterscheiden sie sich von einer Kurve, welche z. B. durch ein elastisches Band in gleicher Weise erzielt werden kann. Dieses wird durch das herabfallende Gewicht über seine Ruhelage hinaus gedehnt, der mit ihm verbundene Hebel sinkt tief unter die Abszisse, wird durch die Elastizität des Bandes in die Höhe gezogen, um wieder herabzufallen und wir sehen eine Reihe von steilen Wellen, deren Fußpunkte unterhalb der Abszisse liegen und diese erst allmählich erreicht wird.

Ewald und Emanuel haben nun gezeigt, daß die Zugkurve des atonischen Muskels jener gleicht, welche durch ein elastisches Band beschrieben wird. Der Hebel fällt mangels tonischer Innervation des Muskels unter die Abszisse und beschreibt zufolge der Elastizität des tonuslosen Muskelgewebes eine Reihe steiler Wellen, welche auch von Emanuel „Elastizitätsschwankungen“ genannt wurden.

Wir hatten diese Versuche von Emanuel wiederholt und konnten in der Tat die von ihm beschriebenen Unterschiede wahrnehmen, und diese Beobachtungen waren es, welche unsere Aufmerksamkeit auf die veränderte Form der Kontraktionskurve des Herzens nach Ausschalten des Sinus gelenkt haben.

Die Kurve, welche wir mit einem belasteten Hebel durch das Suspensionsverfahren von Herzen gewinnen, ist nämlich nichts anderes als eine Zugkurve des Herzmuskels, mit dem Unterschiede, daß hier die Last nicht vom Experimentator in die Höhe gezogen wird, sondern vom Herzen selbst. Dementsprechend sehen wir auch ganz analoge Verhältnisse: Vom normalen Herzen wird dem herabfallenden Gewicht ein gewisser Widerstand entgegengeleistet und der Muskel wird auch nicht weiter gedehnt, als bis zu seiner Ruhelage, in welcher er bis zur nächsten Systole verharret. Wird aber der Sinus seiner Funktion beraubt, so verhält sich der Herzmuskel ganz ähnlich wie der atonische, seiner Nerven beraubte Skelettmuskel. Bei gleicher Belastung wie zuvor wird er vom herabfallenden Gewicht viel stärker gedehnt und erreicht seine Ruhelage erst, nachdem er seine „Elastizitätsschwankungen“ aufgezeichnet hat.

Durch diese Versuche glauben wir eine weitgehende Ähnlichkeit zwischen dem Herzmuskel und der Skelettmuskulatur gefunden zu haben. Beide erhalten von der Stätte ihrer Ursprungsreize Impulse, welche ihm dauernd zufließen und einen gewissen Grad von Tonus verleihen. Am Herzen ist die Quelle dieser tonischen Impulse selbstverständlich nicht das Zentralnervensystem, sondern jener Teil des Herzens, welchem auch die Impulse seiner normalen Tätigkeit entstammen.

Beide Funktionen des Sinus, die Bildung von Reizen für die Kontraktion und das Aussenden dieser tonischen Impulse, sind aber voneinander weitgehend unabhängig. Daß diese beiden Fähigkeiten nicht innig miteinander verknüpft sind, geht schon daraus hervor, daß der Tawaraknoten wohl die Fähigkeit besitzt, Reize für die Kontraktion zu bilden, nicht aber zugleich dem Herzmuskel seinen Tonus wiederzugeben. Daß aber auch am Sinus selbst die beiden Reize voneinander unabhängig gebildet werden können, beweist eine Tatsache, welche während der Erholung des Herzens von der Akapnie häufig beobachtet werden kann.

Haben wir ein Herz mit Alkalien durchströmt und dadurch die in der vorgehenden Arbeit beschriebenen Wirkungen der Akapnie erreicht und wollen nun die normale Herztätigkeit mit normaler Ringerlösung herstellen, so sehen wir oft, daß der Sinus schon die Führung des Herzens übernommen hat, die Kurve aber eine Zeitlang noch jene Veränderungen zeigt, welche wir als charakteristisch für den atonischen Muskel eben beschrieben haben. Ein schönes Beispiel für dieses Verhalten zeigt Abb. 2. In diesem Versuch hatten wir mit $H_4N.OH$ -Ringer

Abb. 2.

den Nodalrhythmus und den atonischen Zustand herbeigeführt und nachdem das Herz etwa 10 Minuten in Nodalrhythmus schlug, hatten wir auf normale Ringerlösung umgeschaltet. Die Abbildung stellt jenes Stadium dar, in welchem der Sinus bereits die Führung innehat, und der Verlauf der Kurve zeigt noch genau die Form wie in Abb. 1b), also nach der Stanniuschen Ligatur. Dieser Versuch zeigt auch, was wir schon weiter oben besprochen haben, daß nämlich die Formveränderung der Kontraktionswelle nicht die Folge der negativen Chronotropie sein kann. Denn hier sehen wir das Herz wieder in raschem Tempo schlagen und dennoch

sehen wir an der Kurve die starke diastolische Erschlaffung und die Elastizitätswellen, weil eben der Sinus schon die Fähigkeit der normalen Reizbildung, nicht aber seine Tonusfunktion wiedererlangt hat.

Zusammenfassung.

1. Wird der Sinus durch die I. Stanniusligatur oder durch Akapnie seiner normalen Funktion beraubt, so erfährt der Herzmuskel eine

Änderung, welche in der vollständigeren Erschlaffung, in einer größeren Dehnbarkeit und im Auftreten von Elastizitätsschwankungen sich kundgibt, also ein dem atonischen Skelettmuskel analoges Verhalten zeigt (Ewald, Emanuel).

Daraus wird geschlossen, daß der Herzmuskel im normalen Zustand ähnlich dem Skelettmuskel einen Tonus besitzt, welcher vom Sinus unterhalten wird.

2. Durch die Akapnie wird der Sinus nicht nur seiner Fähigkeit beraubt, Reize für die Herzkontraktion zu bilden, sondern verliert auch die Funktion, tonische Impulse dem Herzmuskel zu entsenden. Die CO_2 scheint also auch für die Bildung dieser tonischen Reize von entscheidender Bedeutung zu sein.

3. Trotzdem ließ es sich zeigen, daß beide Funktionen des Sinus, die Reizbildung für die Kontraktion und jene für den Tonus, voneinander weitgehend unabhängig sind¹⁾.

4. Die stromabwärts gelegenen Reizbildungsapparate scheinen nicht die Fähigkeit zu haben, tonische Impulse dem Muskel zu vermitteln.

¹⁾ Ob nicht auch eine anatomische Trennung beider Fähigkeiten besteht, und zwar daß die Erzeugung tonischer Impulse vielleicht eine Funktion der Ganglienzellen ist, soll in einer späteren Arbeit einer Prüfung unterzogen werden.