

Physiologie des Herzens

Themen, die zur Vorbereitung gehören:

- Automatiezentren, Erregungsleitungssystem
- Inotropie, Chronotropie, Dromotropie, Bathmotropie
- kompetitive Hemmung, nicht kompetitive Hemmung, funktioneller Antagonismus, Calcium-Blocker, Herzglykoside.

Literatur:

Campbell, „Biologie“, Spektrum Verlag, 2003

Kapitel 42: „Kreislauf und Gasaustausch“

Paul, „Physiologie der Tiere“, Thieme 2001

Kapitel 6: „Konvektiver Transport“

Eckert, Randall, Burggren, French: „Tierphysiologie“, Thieme 2000

Kapitel 10: „Muskel und Bewegung“

Allgemeines

Das Säugerherz besteht aus zwei Vorhöfen (Atrium) und zwei Kammern (Ventrikeln). Das Blut wird mit der linken Kammer durch die arteriellen Blutgefäße des großen (systemischen) Kreislaufs zu den Blutkapillaren der Körperperipherie gepumpt. Über die Venen gelangt es zurück zum Herzen und wird nun im kleinen (Lungen-) Kreislauf von der rechten Herzkammer durch die Lunge gepumpt, wo das Blut mit Sauerstoff beladen wird und Kohlendioxid abgegeben wird. Das sauerstoffreiche Blut wird dann wieder dem linken Herzen zugeleitet. Die Wände des Ventrikels, besonders die der linken Kammer, sind dick und muskulös, wobei der innere Teil der Wand (Endokard) im allgemeinen schwammiger ist als die äußere Region (Epikard). Das Säugerherz liegt innerhalb eines häutigen, flexiblen Beutels, dem Perikard.

Herzen sind muskulöse Pumpen (Herzmuskel = Myokard) und in ihrem Aufbau dem Skelettmuskel sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich jedoch in zwei wichtigen Punkten: 1) alle Muskelzellen bilden ein Synzytium, d.h. sie sind über Zell-Zell-Verbindungen („gap junctions“) elektrisch miteinander gekoppelt, so dass sie sich einheitlich kontrahieren und 2) sie werden nicht über zuführende Motoneuronen, sondern autorhythmisch erregt. Die elektrische Aktivität geht hierbei von einer Schrittmacherregion (Automatiezentrum) des Herzens aus und breitet sich von dort von Zelle zu Zelle über das ganze Herz aus. Die Schrittmacherregion setzt sich aus spontan aktiven Zellen zusammen. Bei Vertebraten handelt es sich um umgewandelte Muskelzellen, man spricht deshalb von einem myogenen Schrittmacher. Dieser liegt im Sinus venosus oder in dessen Überresten, dem sogenannten Sinusknoten. Wie auch beim Skelettmuskel gehen der Kontraktion des Myokards Aktionspotenziale (AP) voraus. Im Gegensatz zu den AP der Skelettmuskulatur dauern die des Herzmuskels lange, was zu einer verlängerten Kontraktion führt. Außerdem verbleibt die Membran des Herzmuskels in einem refraktären Zustand bis sie wieder vollständig erschlafft ist. Damit wird eine Summation der Kontraktion verhindert (Tetanus beim Skelettmuskel) und die gesamte Kammer kann sich kontrahieren, bevor irgendein Teil erschlafft. Dieser Vorgang ist für die aktive Pumpaktivität von grundsätzlicher Bedeutung.

Die vom Automiezentrum ausgehende Erregungswelle breitet sich über das ganze Herz konzentrisch aus. Die Atrien sind mit den Ventrikeln über den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) elektrisch verbunden. An allen anderen Berührungs punkten befindet sich unerregbares Bindegewebe, das eine Erregungsübertragung von den Atrien zu den Ventrikeln verhindert. Die Erregung gelangt über kleine Verbindungsfasern zum Ventrikel. Die Verbindungsfasern sind mit Knotenfasern und diese über

Übergangfasern mit dem His-Bündel verbunden. Das His-Bündel ist in einen linken und rechten Ast unterteilt, die das gesamte Endokard der zwei Ventrikel überziehen. Ausgehend vom His-Bündel wird die Erregungswelle über die Purkinje-Fasern annähernd gleichzeitig auf das gesamte Endokard übertragen, so dass sich alle Muskelfasern des Endokards synchron kontrahieren. Während der Weiterleitung der Erregung ändert sich die Erregungsgeschwindigkeit. Die Erregungswelle über die Atrien hat eine Geschwindigkeit von etwa 0,8 m/s, von den Verbindungsfasern zum Ventrikel 0,05 m/s, in den Knotenfasern etwa 0,1 m/s und erreicht im His-Bündel 4-5 m/s. Die Erregungswelle springt dann mit einer Geschwindigkeit von 0,5 m/s vom Endokard auf das Epikard über.

Durch die funktionelle Verschaltung der Herzmuskelzellen ist eine getrennte, synchrone Kontraktion der Atrien und Ventrikel möglich. Durch die herabgesetzte Leitfähigkeit über den AV-Knoten kontrahieren sich zuerst die Atrien und dann die Ventrikel, so dass genügend Zeit für das Blut bleibt, aus den Atrien zu den Ventrikeln zu fließen.

Die Herztätigkeit kann über die efferenten Herznerven je nach Bedarf angepasst werden. Hierbei gibt es folgende Möglichkeiten der Modifizierung:

- die Frequenz der Impulsbildung des Schrittmachers und damit die Schlagfrequenz des Herzens (Chronotropie)
- die Geschwindigkeit der Erregungsleitung vor allem im AV-Knoten (Dromotropie)
- die Kraft der Herzmuskelzuckung bei gegebener Vordehnung, d.h. Kontraktilität des Herzens (Inotropie)
- die Erregbarkeit der Herzmuskulatur über eine Veränderung der Reizschwelle (Bathmotropie)

Ausgelöst werden diese Änderungen der Herztätigkeit durch Acetylcholin und andere Neurotransmitter. Darüber hinaus gibt es verschiedene Substanzen, die in der Lage sind die Eigenschaften der Herzmuskelzellen zu beeinflussen (siehe Abschnitt Versuchsdurchführung).

Versuchsdurchführung

1. Hinweise zum Experimentieren und einige Vorbemerkungen

1.1 Automatie

Im Sinus- und AV-Knoten des Herzens befinden sich spezielle Zellen, in denen das Ruhepotenzial nicht konstant ist. Nach einer Repolarisation kommt es in diesen Automatiezentren (Schrittmacherregionen) zu einer spontanen diastolischen Depolarisation die über das Erregungsleitungssystem weitergeleitet wird und sich, da die Myokardzellen nicht gegeneinander isoliert sind (‘gap junctions’), fächerförmig von einer Zelle zur nächsten ausbreitet und zur vollständigen Kontraktion führt (funktionelles Synzytium).

1.2 Beeinflussung der Herzaktivität

Das Herz muss sich wechselnden Anforderungen an den Kreislauf, beispielsweise bei körperlicher Belastung, durch Änderung der Pumpleistung anpassen. Dabei können vier Qualitäten der Herzaktivität modifiziert werden: Die Stärke der Kontraktionskraft und damit des Blutdrucks (Inotropie), die Erregungsbildung in den Automatiezentren (Chronotropie), die Erregungsleitung im Herzen (Dromotropie) und die Erregbarkeit der Herzmuskelzellen über eine Veränderung der Reizschwelle (Bathmotropie). In unseren Versuchen werden hauptsächlich Untersuchungen zur Inotropie und zur Chronotropie angestellt.

1.3 Rolle des autonomen Nervensystem

Das Herz ist gut mit sympathischen und parasympathischen Nerven (vagal) versorgt. Die wichtigsten Neurotransmitter sind Acetylcholin bzw. Adrenalin womit Frequenz, Erregungsleitung, Kontraktionskraft und Erregbarkeit des Herzens gesteuert werden.

1.4 Funktioneller Antagonismus

Wie bei der glatten Muskulatur existiert auch am Herzen ein funktioneller Antagonismus zwischen catecholaminerger und cholinriger Innervation: Acetylcholin wirkt als funktioneller Antagonist zu Adrenalin, d.h. wenn Adrenalin einen steigernden Effekt auf die Herzkontraktion hat, zeigt Acetylcholin einen hemmenden. Im Gegensatz zur glatten Muskulatur, wo dieser Antagonismus ebenfalls zu beobachten ist, liegt am Herzen *in vivo* allerdings eine ständige Stimulans mit Adrenalin vor.

1.5 Kompetitive Hemmung

Die Wirkung der Neurotransmitter kann durch spezifische Blockade ihrer Rezeptoren mit entsprechenden Rezeptor-Antagonisten unterdrückt werden (kompetitive Hemmung). Dabei konkurriert z.B. Atropin um die muscarinergen alpha-Rezeptoren. Phentolamin bindet an adrenerge alpha-Rezeptoren, während Propanolol die Adrenalin-Wirkung durch Bindung an beta-Rezeptoren blockiert.

1.6 Calciumkanal-Blocker

Ca^{2+} spielt auch bei der elektromechanischen Koppelung der Herzkontraktion eine entscheidenden Rolle. Im Gegensatz zum Skelettmuskel ist das Herz allerdings wegen geringerer intrazellulären Ca^{2+} -Speicher vollständig auf das aus dem extrazellulär Raum einströmende Ca^{2+} angewiesen und die Höhe des Ca^{2+} Einstroms bestimmt letztlich die Kontraktionskraft des Herzmuskels.

Ca^{2+} -Kanal-Blocker, wie beispielsweise Verapamil blockieren über nicht kompetitive und unspezifische Hemmung Ca^{2+} -Kanäle. Wie Sie in den Versuchen sehen, haben Ca^{2+} -Kanal-Blocker einen vasodilatorischen Effekt auf die glatte Muskulatur. Das gleiche gilt für die Koronararterien. Ca^{2+} -Kanal-Blocker finden therapeutischen Einsatz bei Herzkrankheiten.

1.7 Herzglykoside

Eine weitere Gruppe herzwirksamer Pharmaka bilden die Herzglykoside oder Digitalisglykoside (Digitalis = Fingerhut), zu denen beispielsweise Strophanthin gehört. In der Herzmuskelzelle wird die zytosolische Ca^{2+} -Konzentration u.a. dadurch geregelt, dass Ca^{2+} durch einen $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher aus der Zelle befördert wird. Ouabain hemmt nun die Na^+/K^+ -ATPase, so dass der Na^+ Gradient geringer wird und der intrazelluläre Ca^{2+} Spiegel ansteigt. Als Folge der gestiegenen Ca^{2+} Konzentration steigt die Kontraktilität (Herzkraft) des Herzens. In jüngster Zeit wurde auch gezeigt, dass der Organismus in der Lage ist, endogene herzaktive Glykoside zu synthetisieren. Herzglykoside wirken herzkraftsteigernd, haben aber eine Neigung zu Arrhythmien. Ihre therapeutische Wirkung entfalten die Herzglykoside nur bei entsprechender Herzschwäche, andernfalls wirken sie sehr leicht toxisch (Vasokonstriktion der Gefäßmuskelzellen, Zusammenbruch des Membranpotenzials).

2. Versuchsvorbereitung

Die klassischen Experimente zur Herzphysiologie werden meist an isolierten Herzen von Frosch, Ratte oder Meerschweinchen durchgeführt. Wie schon im Muskelversuch werden wir einige der klassischen Versuche am Herzen durchführen ohne ein Tier töten zu müssen. Dazu benutzen wir wiederum ein virtuelles Organ, in diesem Falle das Herz einer Ratte. Das virtuelle Labor bietet die Möglichkeit, auch ohne Präparation eines Tieres, und durch eigenes Experimentieren das theoretische Wissen zu diesem physiologisch sehr wichtigen Gebiet zu vertiefen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung der Versuche ist eine gute Vorbereitung anhand der entsprechenden Kapitel in den Lehrbüchern der Physiologie und Pharmakologie (s.o.).

Nachdem Sie sich im ersten Teil des Programms die Digitalvideos zur Präparation angesehen haben, geht es weiter in die Vorbereitungen, wo alle die für die geplanten Versuche notwendigen Verdünnungsreihen der Wirkstoffe anzusetzen sind. Zur Durchführung der Experimente wechseln Sie danach in das Physiologie-Labor.

2.1 Vorbereitungen: Ansetzen der Pharmaka-Lösungen

Zu den wichtigsten Versuchsvorbereitungen gehört das Ansetzen der Verdünnungsreihen der benötigten Pharmaka im Biochemie Labor. Dazu können Sie aus einer Liste zwischen verschiedenen Pharmaka und der Normallösung (Krebs-Lösung) auswählen. Die Pharmaka erscheinen als Ampullen in handelsüblicher Verpackung unter dem jeweiligen Handelsnamen. Die Angaben unterhalb der Substanzliste sagen Ihnen, in welcher Verbindung und in welcher Konzentration die jeweilige Substanz in der Ampulle vorliegt und wie groß Ihr Molekulargewicht ist.

Aus diesen Angaben berechnen Sie, in welchem Verhältnis die Substanz und die Krebs-Lösung in das bereitstehende Reagenzgläschen abgefüllt werden muss, um eine Wirkstoff-Konzentration zu erhalten, die den Vorgaben auf den am jeweiligen Reagenzglashalter angehefteten Zetteln entspricht. Dazu brauchen Sie natürlich auch die absoluten Werte (in ml), die am Vorwahlschalter zum Abfüllen der Ampullen- und Krebslösung in das Reagenzglas eingestellt werden müssen. Das virtuelle Reagenzglas fasst im Prinzip beliebige Lösungsmengen. Um die Berechnungen möglichst einfach zu halten, empfiehlt es sich aber, von einer Gesamtmenge von 10 ml (nicht weniger!) auszugehen. Damit kommen Sie dann auch noch nicht an die Grenzen der Einstellmöglichkeiten des Vorwahlschalters.

Es ist Ihnen freigestellt erst die Krebslösung oder erst die Ampullenlösung in das Reagenzglas einzufüllen. Wenn Sie die richtigen Mengenverhältnisse gewählt haben, können Sie das Reagenzgläschen auf dem dafür vorgesehenen Platz im Reagenzglashalter abstellen. Bei falsch angesetzter Lösung wird Ihnen dies nicht gelingen; das Reagenzgläschen springt dann immer wieder in die Abfüllvorrichtung zurück. Schütten Sie in diesem Fall die Lösung in den Abfall und versuchen Sie es erneut.

Richtig angesetzte und im Reagenzglashalter abgestellte Lösungen werden in die Substanzliste übernommen und stehen Ihnen dann auch im Physiologie-Labor zum Experimentieren zur Verfügung.

Wenn Sie eine Verdünnungsreihe über mehrere Zehnerpotenzen anzusetzen haben, können Sie sich die Arbeit vereinfachen, indem Sie nach dem üblichen Verfahren zunächst die höchst konzentrierte Lösung ansetzen wird und diese dann immer weiter im Verhältnis 1:9 verdünnen. Dazu müssen Sie in der Substanzliste die neu übernommene Lösung aktivieren. Auf der Verpackung vor dem Vorwahlschalter muss dann statt der Ampulle ein Reagenzgläschen erscheinen.

Weitere Informationen zur Physiologie und Pharmakologie der hier eingesetzten Substanzen erhalten Sie, wenn Sie an den Schaltknöpfen oberhalb der Substanzliste von "Labor" auf "Information" umschalten. Beachten Sie bitte auch, dass das Programm **keinen Ausdruck** Ihrer Messkurven gestattet, d.h. Sie müssen die Werte vom Bildschirm notieren, um die erforderlichen Auftragungen für Ihre Protokolle produzieren zu können.

2.2 Berechnungshinweise:

Berechnen Sie zunächst aus den unterhalb der Substanzliste angegebenen Werten zum Molekulargewicht (MG in g/mol) und der Konzentration (K in mg/ml) die Molarität der Substanz in der Ampulle ($M = K/MG$ in mol/l). Dies wäre beispielsweise für Acetylcholin $M = 10/181.7 = 5.5 \cdot 10^{-2}$ mol/l.

Wenn Sie damit nun die höchst konzentrierte Acetylcholin-Lösung von 10^{-2} mol/l herstellen wollen, bedeutet dies eine Verdünnung der Ampullenlösung im Verhältnis 10^{-2} mol/l zu $5.5 \cdot 10^{-2}$ mol/l = 0.182, d.h. 0.182 Teile Ampullen-Lösung und 0.818 Teile Krebslösung. Bei einem Gesamtvolumen von 5 ml wären dies dann $5 \cdot 0.182 = 0.91$ ml bzw. $5 \cdot 0.818 = 4.09$ ml.

Selbstverständlich können Sie bei diesem zweiten Berechnungsteil auch ganz schematisch nach der Formel Anfangskonzentration (M1) * Anfangsvolumen (V1) = Endkonzentration (M2) * Endvolumen (V2) vorgehen. Wenn Sie wieder von einem Endvolumen von 5 ml ausgehen, ergibt sich daraus das aus der Ampulle zuzugebende Volumen $V1 = V2 \cdot M2/M1 = 5 \text{ ml} \cdot 10^{-2} / 5.5 \cdot 10^{-2} = 0.91$ ml und damit für die Menge an Krebslösung $5 - 0.91 = 4.09$ ml.

Sie können auf diese oder andere Art auch alle weiteren Mengenverhältnisse berechnen. Wenn Sie von derselben Substanz aber noch höher verdünnte Lösungen herstellen wollen (wie z.B. für Acetylcholin), bietet es sich an, einfach die jeweils nächst höher konzentrierte Lösung um den entsprechenden Faktor

zu verdünnen. Für 5 ml 10^{-3} molare Acetylcholin Lösung, nehmen Sie einen Teil 10^{-2} molare Lösung (also 0.5 ml) zusammen mit 9 Teilen Krebslösung (4.5 ml).

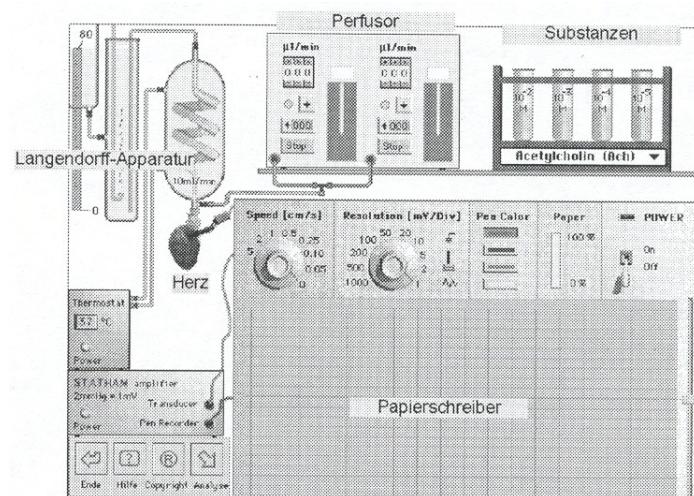
Eine Ihrer Aufgaben bei der Versuchsvorbereitung besteht darin, die zur Herstellung der Verdünnungsreihen erforderlichen Volumina zu berechnen und in eine Liste einzutragen mit der Sie dann im Versuch arbeiten können.

Die erforderlichen Angaben, Molekulargewichte der Substanzen (mol/l), deren Massenkonzentrationen (mg/ml) in den Ampullen und die benötigten Endkonzentrationen im Reagenzgläschen (mol/l), sind im folgenden aufgelistet.

Wirkstoff	Molekulargewicht- (g/mol)	Massenkonzent. Ampulle (mg/ml)	Endkonzentrationen im Reagenzglas (mol/l)
Acetylcholinchlorid	181.7	10	$10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}$
Adrenalinhydrochlorid	219.7	1.22	$10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}$
Atropinsulfat	676.8	0.5	$10^{-4}, 10^{-5}$
Phentolaminmethansulfonat	377.5	10	10^{-3}
Propranololhydrochlorid	295.8	1	10^{-3}
Verapamilhydrochlorid	491.1	2.5	10^{-3}
g Strophantin	584.7	2.5	10^{-5}

2.3 Der Versuchsaufbau im virtuellen Physiologie-Labor

Das Physiologie-Labor bietet Ihnen alle notwendigen Geräte zur pharmakologischen Stimulation am perfundierten Herz, sowie zur Registrierung und Auswertung der Daten. Er besteht aus einem Versuchs- und einem Auswerteteil, zwischen denen man beliebig hin und herwechseln kann. Zunächst kommt man in den Teil "Versuche".



Der Perfusor mit dem Wärmetauscher und angehängtem, arbeitenden Herz fällt sofort ins Auge. Zu- und Ableitung des Wärmetauschers führen zu einem Thermostaten, womit die Temperatur der Nährlösung konstant auf 37°C gehalten wird. Die Nährlösung (Perfusat) entstammt einem Vorratsbehälter und fließt durch einen Zwischenbehälter, der mit Carbogen (warum?) durchperlt wird. Das Perfusat hat eine Fließgeschwindigkeit vom 10 ml/min und durchströmt das Herz mit konstantem Druck. Druckänderungen im Herz werden vom Luftballon im linken Ventrikel an einen mechanoelektrischen Druckwandler, den Transducer, weitergegeben. Dieser ist mit dem Amplifier verbunden, der die verstärkten elektrischen Impulse an den Schreiber weitergibt.

Dieser muss zunächst eingeschaltet werden ("Power"). Neben dem Netzschalter finden Sie eine Analoganzeige, an der sich der relative Anteil des noch zur Verfügung stehenden Schreiberpapiers abschätzen lässt (wobei die Gesamtlänge von dem zuvor für den Schreiber reservierten Speicher abhängt). An den Schaltern "Pen Color" kann man unterschiedliche Farben für den Schreiberstift auswählen. Die Grundlinie des Schreibers lässt sich mit dem Schieberegler am rechten Sachreiberrand verschieben. Geschwindigkeit ("Speed") und Auflösung ("Resolution") des Schreibers werden über zwei Drehschalter eingestellt und werden auf dem Protokoll vermerkt. Über einen Schiebeschalter kann der Schreibereingang auf Masse gelegt werden.

Zur Zufuhr der Wirksubstanzen zum Perfusat müssen Sie eines der Reagenzgläschen aus dem Reagenzglasständer mit der Maus "greifen" und in eine der beiden neben dem Perfusor stehenden Injektionspumpen herüberziehen. Dann stellen sie am Vorwahlschalter die gewünschte Zuflussmenge ein, und führen sie durch Betätigen der Taste mit dem nach unten weisenden Pfeil und der darunterliegenden Dosiertaste dem Perfusat zu. Eine Änderung in der Zuflussmenge am Vorwahlschalter wird jetzt erst durch erneutes Betätigen der Pfeil-Taste wirksam. Mit der Stop-Taste kann die Zufuhr gestoppt werden.

Die Wirksubstanzen im Reagenzglashalter lassen sich durch Anklicken des Namensschildchens auswechseln.

Jeder Eingriff ins Experiment, sei es eine Veränderung der Schreibereinstellung, oder eine Veränderung in der Applikation der Substanzen wird automatisch auf dem Schreiberpapier protokolliert. Achten Sie aber bitte darauf, dass diese Protokolle nicht die absolute Endkonzentration im Perfusat angeben, sondern nur die Konzentration der Substanz im Reagenzglas zusammen mit der aktuellen Zuflussmenge.

Das Programm können Sie über den Ende-Schalter am linken unteren Bildschirmrand verlassen. Betätigen des Hilfe-Schalters öffnet eine On-Line-Hilfe mit weiteren Erklärungen zu den einzelnen Funktionselementen.

Über den Analyse-Pfeil gelangt man in den Auswerteteil des Physiologie-Labors. Die entsprechenden Schalter finden Sie auch hier im Auswerteteil wieder. Der hier anstelle des Analyse-Pfeils vorhandene Labor-Pfeil führt Sie wieder in den Versuchsteil zurück. Der Versuch wird durch das Wechseln in den Auswerteteil nicht unterbrochen. Ein Ausschnitt des Schreibers bleibt sichtbar, so dass man bei der Auswertung die aktuellen Veränderungen der Herzkontraktionen weiter verfolgen kann. Hier können Sie auf alle Ihre bisherigen Aufzeichnungen zurückgreifen. Sie können das Schreiberpapier durchblättern (durch Betätigen eines der 3 Schalter mit dem Hand-Symbol) und besonders interessant erscheinende Abschnitte in einen der 15 Speicherplätze der darunter liegenden Kartei kopieren. Man kann allerdings nicht mehr als die aktuell sichtbare Papierbreite übernehmen. Wenn Sie diese noch weiter eingrenzen wollen, bedienen Sie sich der am unteren Papierrand angebrachten Cursor.

Durch Anklicken des Schreibersymbols (mit Pfeil) wird der Ausschnitt in den vorher ausgewählten Speicherplatz kopiert. Sie können den Ausschnitt aber auch später noch an einen anderen Platz verschieben oder wieder löschen (Mülleimer). Sie können Text hinzufügen oder zusätzliche Marken setzen ("i"). Wenn Sie die entsprechende Stelle der Kopie auf der Originalregistrierung wiederfinden wollen, betätigen Sie das Symbol mit dem Auge.

3. Hinweise zum Experimentieren

3.1 Der Versuchsablauf im Überblick

1. Die inotropen und chronotropen Adrenalin-Wirkungen
2. Atropin als kompetitiver Hemmstoff für Acetylcholin
3. alpha- und beta-Blocker
4. Ca^{2+} Kanal-Blocker (Verapamil)
5. Herzglykoside (g-Strophantin)

Die Auswertung und Protokollierung der Daten sollten möglichst parallel zu den Messungen erfolgen, so dass auch noch etwaige Korrekturen am Versuchsablauf vorgenommen werden können.

Ablesen stationärer Messwerte

Das Herz reagiert auf die Applikation von Wirksubstanzen mit einer gewissen Verzögerung und teilweise mit überschießenden (dynamischen) Reaktionen, bevor sich wieder stationäre Bedingungen einstellen. Sie sollten daher zwischen den einzelnen Applikationen genügend Zeit lassen um eine ausreichend lange stationäre Registrierkurve zu erhalten.

Speichern der Registrierungen

Es stehen Ihnen im Auswerteteil 15 Speicherplätze zur Zwischenspeicherung ihrer Registrierungen zur Verfügung. Sie sollten aber berücksichtigen, dass in den einzelnen Speicherplätzen nur Registrierungen von knapp einer Schreiberbreite unterzubringen sind. Versuchen Sie daher, von vorne herein die Schreibergeschwindigkeit der zu erwartenden Dauer der abzuspeichernden Registrierung anzupassen.

Besondere Bedeutung kommt diesem Umstand zu, wenn Sie Veränderungen in der Kurvengestalt beobachten wollen, beispielsweise die Anstiegssteilheit. Dazu stellen Sie vor der Applikation einer Wirksubstanz die Schreibergeschwindigkeit auf den kleinsten Wert. Nach Erreichen einer stationären Phase erhöhen Sie die Schreibergeschwindigkeit für die Dauer einiger Kontraktionen auf einen Wert der die Beurteilung der Kurvengestalt erlaubt. In der Regel dürfte dies bei höchster oder zweithöchster Schreibergeschwindigkeit gegeben sein. Wurden genügend Kontraktionen aufgezeichnet, kann die Schreibergeschwindigkeit wieder reduziert werden.

3.2 Versuche: Messungen und Auswertungen

Die inotropen und chronotropen Adrenalin-Wirkungen

Stellen Sie den Schreiber auf langsamste Ablenkgeschwindigkeit von 0,05cm/min und wählen sie eine hohe Auflösung (Resolution) von 2mV/Div. Schieben sie die Grundlinie so weit als möglich an den unteren Papierrand. Stellen Sie nun die Schreibergeschwindigkeit auf den Maximalwert von 2 cm/min und nach Aufzeichnung von einigen Herzschlägen wieder auf Minimalwert. Applizieren sie dann 10^{-4} M Adrenalin mit 1 μ l/min (das entspricht einer Konzentration von 10^{-8} M im Perfusat). Warten Sie bis zum Erreichen einer stationären Phase, bevor sie wieder einige Herzschläge mit höherer Schreibergeschwindigkeit aufzeichnen. Anschließend erhöhen sie den Adrenalinzufluss auf 10 μ l/min (10^{-7} M), danach auf 100 μ l/min (10^{-6} M) und schließlich auf 999 μ l/min (10^{-5} M) und zeichnen nach Erreichen der stationären Phase jeweils einige Herzschläge auf. Bei höheren Dosen müssen Sie möglicherweise die Schreiberauflösung ändern, um die Kontraktion vollständig aufzeichnen zu können. Versuchen Sie die Amplitude (A), die Amplitudenänderung (dA) und die Frequenz (F) aus Ihren Registrierungen zu bestimmen und tragen Sie die Werte in Abhängigkeit von der jeweiligen Wirkstoffkonzentration in eine Wertetabelle ein (s.u.). Geben Sie die Herzfrequenz in Schlägen/min an. Erstellen Sie ein Diagramm, in dem Sie die Amplitudenänderung dA gegen den dekadischen Logarithmus der Wirkstoffkonzentration auftragen und die Messpunkte verbinden. Welchen Verlauf der Kurve würden Sie erwarten, wenn höhere Adrenalin-Dosen miteinbezogen würden? Versuchen Sie qualitative Änderungen zu erkennen, was die Kontraktionsdauer und die Steilheit der Kontraktion betrifft.

Atropin als kompetitiver Hemmstoff für Acetylcholin

Sie sollten den Zufluss aller Wirkstoffe stoppen, um wieder Ausgangsbedingungen herzustellen. Der klassische Rezeptorblocker für Acetylcholin am glatten Muskel ist Atropin. Nun untersuchen Sie, wie sich der Herzmuskel unter der Einwirkung des Acetylcholin-Rezeptorblockers Atropin verhält. Geben Sie Atropin zuerst in einer Konzentration von 10^{-7} M. Erhöhen Sie anschließend die Dosis auf 10^{-6} M. Applizieren Sie dann Acetylcholin in einer steigenden Konzentrationsreihe (10^{-8} M.... 10^{-6} M) wie in den beiden vorangegangenen Versuchen. Tragen Sie die Werte für A, dA und F unter Atropineinfluß in

Ihre Tabellen ein. Versuchen Sie eine geeignete Grafik, etwa ein Balkendiagramm zu erstellen, das die unterschiedliche Wirkung von Acetylcholin ohne und mit Atropin illustriert.

alpha- und beta-Blocker

Das Vorgehen beim Versuch zur kompetitiven Hemmung von Adrenalin entspricht dem bei kompetitiver Hemmung von Acetylcholin. Allerdings stehen für Adrenalin zwei kompetitive Hemmstoffe zur Verfügung: der alpha-Blocker Phentolamin und der beta-Blocker Propanolol.

Stellen Sie zunächst sicher, dass aus dem vorausgegangenen Versuch keine Wirkstoffe mehr appliziert werden. Applizieren Sie dann Adrenalin 10^{-6} M und anschließend Phentolamin mit einer Konzentration von 10^{-7} M, die Sie dann auf 10^{-6} M erhöhen. Stoppen Sie die Phentolaminzufuhr und applizieren an dessen Stelle Propanolol in den gleichen Konzentrationen. Versuchen Sie den Adrenalin-Effekt, die Phentolamin-Effekte, sowie die Propanolol-Effekte jeweils auf einer Registrierung unterzubringen. Vergleichen Sie die Ergebnisse miteinander.

Calcium-Kanal Blocker (Verapamil)

Nach Einstellen der Ausgangssituation durch Zufuhr-Stop applizieren Sie in diesem Versuch den Ca^{2+} -Kanal-Blocker Verapamil. Versuchen Sie jene Konzentration zu ermitteln, bei der das mit 10^{-6} M Adrenalin stimulierte Herz nicht mehr schlägt. Beginnen Sie dazu mit einer Verapamil-Konzentration von 10^{-7} M, die Sie in Zehnerpotenzschritten bis zum Herzstillstand erhöhen. Sie können dann versuchen, durch sukzessive Verringerung oder Stoppen der Verapamil-Zufuhr das Herz wieder zur Kontraktion zu bringen. Vergleichen Sie die Wirkung von Verapamil mit den Effekten, die Acetylcholin und beta-Blocker am Herzmuskel bewirken.

Herzglykoside (g-Strophanthin)

Im letzten Versuch applizieren Sie das herzwirksame Digitalisglykosid Strophanthin. Beginnen Sie dazu mit einer Strophanthin-Konzentration von 10^{-8} M, die Sie sukzessive auf $2 \cdot 10^{-8}$ M, $5 \cdot 10^{-8}$ M und 10^{-7} M erhöhen. Vergleichen Sie den Strophanthin-Effekt mit der Wirkung von Adrenalin. Nach Herstellung der Ausgangsbedingungen erstellen Sie nun zwei Messreihen, die den Strophanthin-Effekt einmal unter Acetylcholin-Wirkung und einmal unter Adrenalin-Wirkung untersuchen. Stimulieren Sie für die erste Messreihe mit Acetylcholin (10^{-6} M) vor und wiederholen dann die Applikation von Strophanthin in den o.g. steigenden Konzentrationen. Für die zweite Messreihe applizieren Sie nach Wiederherstellung der Ausgangssituation Adrenalin mit 10^{-6} M und applizieren Strophanthin wiederum in steigender Konzentration.

Dieser Versuch zeigt neben der geringen therapeutischen Breite von Strophanthin, dass eine therapeutische Wirkung dieses Herzglykosids nur bei entsprechender Herzschwäche gegeben ist.