

Regulation der Herztätigkeit

IMPP-Relevanz ⌚ Lesezeit: 15 min 👁 Zuletzt verwendet heute um 14:45 Uhr

✓ Steckbrief

Die Leistung des Herzens muss sich an verschiedene Situationen anpassen und auf Druck- und Volumenschwankungen sowie vermehrte oder verminderte körperliche Aktivität reagieren. Dabei wird die Pumpaktivität des Herzens so reguliert, dass das **Herzzeitvolumen** (HZV) den Bedarf der Gewebe deckt. Unter dem HZV versteht man das Blutvolumen, das in einer bestimmten Zeitspanne in den Körperkreislauf gepumpt wird. Üblicherweise wird die Einheit Liter pro Minute verwendet, in diesem Fall spricht man vom Herzminutenvolumen (HMV, in Ruhe ca. 5 l/min). Die Anpassung kann durch eine Veränderung des **Schlagvolumens** oder der **Herzfrequenz** erfolgen. Die Regulation erfolgt über:

- **Frank-Starling-Mechanismus**: Anpassung an ein erhöhtes enddiastolisches Füllungsvolumen (**Vorlast** bzw. preload) oder einen erhöhten Aortendruck (**Nachlast** bzw. afterload) ohne Veränderung der Herzfrequenz
- **vegetatives Nervensystem**:
 - Der **Sympathikus** erzielt seine Wirkung v.a. über den Transmitter Noradrenalin und wirkt **positiv chronotrop** (Herzfrequenz \uparrow), **positiv inotrop** (Kontraktionskraft \uparrow) und **positiv dromotrop** (Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten \uparrow). Insgesamt wirkt der Sympathikus somit **positiv bathmotrop** (Erregbarkeit \uparrow). Außerdem hat er eine **positiv lusitrope** Wirkung (Relaxationsgeschwindigkeit des Herzmuskels \uparrow)
 - Der **Parasympathikus** wirkt über den Transmitter Acetylcholin **negativ chronotrop** (Herzfrequenz \downarrow) und **negativ dromotrop** (Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten \downarrow); er vermittelt also eine **negative Bathmotropie** (Erregbarkeit \downarrow). Seine negativ inotrope Wirkung (Kontraktionskraft \downarrow) ist gering, da sich diese auf die Vorhöfe beschränkt (in den Ventrikeln sind keine ACh-Rezeptoren vorhanden \rightarrow keine negative Inotropie).
- **kardiale Reflexe**.

✓ Frank-Starling-Mechanismus

Mithilfe des Frank-Starling-Mechanismus kann sich das Herz – ohne Veränderung der Herzfrequenz – an ein **erhöhtes enddiastolisches Füllungsvolumen** (**Vorlast** bzw. preload) oder einen erhöhten Aortendruck (**Nachlast** bzw. afterload) anpassen. Die Spannungsentwicklung des Herzmuskels hängt entscheidend von dessen **Vordehnung** ab; ein indirektes Maß für diese Vordehnung ist das Volumen des Ventrikels.

Erhöhung der Vorlast (preload)

Bei einem erhöhten venösen Rückstrom zum Herzen steigt das diastolische Füllungsvolumen des rechten

Ventrikels und **die Vordehnung nimmt zu** (\rightarrow erhöhte Vorlast). Das Herz entwickelt eine erhöhte Muskelspannung, die **Kraftentwicklung wird gesteigert** und **das Schlagvolumen vergrößert** sich.

Merke: Gesteigerte Kraftentwicklung des Herzmuskels

Die erhöhte Kraftentwicklung kommt dadurch zustande, dass **mit zunehmender Dehnung die Empfindlichkeit** des kontraktile Apparats für Ca^{2+} steigt. Auch eine verbesserte Aktin-Myosin-Überlappung spielt eine Rolle.

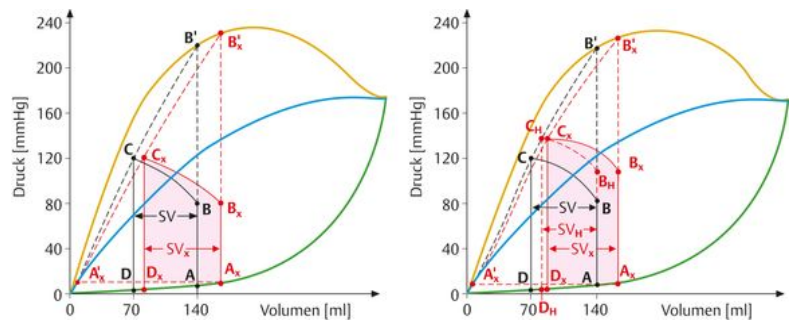
Wenn man die Druck- und Volumenänderungen während eines Herzzyklus gegeneinander aufträgt, erhält man ein Arbeitsdiagramm, das die Herzarbeit abbildet. In einem solchen Arbeitsdiagramm kann man die Auswirkungen einer Erhöhung der Vorlast (**Volumenbelastung**) verfolgen: Eine erhöhte Füllung (und damit Vordehnung) des Ventrikels bewirkt, dass Punkt A **nach rechts** verschoben wird (A_x). Damit wandert auch B' auf der Kurve der isovolumetrischen Maxima (B'_x) und A' auf der Kurve der isotonen Maxima (A'_x). Es können also **höhere isovolumetrische** und **isotone Maxima** erreicht werden; entsprechend verschiebt sich auch die U-Kurve nach rechts. B_x und C_x bleiben auf gleichem Druckniveau, da der Aortendruck gleich bleibt. Das Restvolumen (D_x) ist nur wenig erhöht, das **Schlagvolumen (SV_x) steigt** jedoch deutlich.

Frank-Starling-Mechanismus

Links: Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels bei **gesteigerter Vorlast (Volumenbelastung)**. Durch das im Vergleich zum Normalzustand gesteigerte enddiastolische Füllungsvolumen ($A \rightarrow A_x$) wird das Herz stärker vorgedehnt, was eine Erhöhung des Schlagvolumens ($SV \rightarrow$

SV_x) zur Folge hat. **Rechts:** Arbeitsdiagramm des linken Ventrikels bei **gesteigerter Nachlast (Druckbelastung)**. Durch den Anstieg des Aortendrucks steigt zunächst der Druck während der Anspannungsphase ($B \rightarrow B_H$), weil ein höherer Druck aufgebaut werden muss, um die Aortenklappe zu öffnen. Auch der endsystolische Druck (C_H) ist bei Druckbelastung erhöht (gestricheltes Diagramm). Infolgedessen ist das Schlagvolumen reduziert (SV_H) und das Restvolumen im Ventrikel erhöht (D_H). Dies führt in der nächsten Diastole (bei normalem Füllungsvolumen) zu einem erhöhten enddiastolischen Füllungsvolumen (A_x) und somit zu einer Vergrößerung des Schlagvolumens auf den ursprünglichen Wert. Grün: Ruhedehnungskurve, blau: Kurve der isotonen (= isobaren) Maxima, gelb: Kurve der isovolumetrischen Maxima.

(Quelle: Behrends et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, 2021)

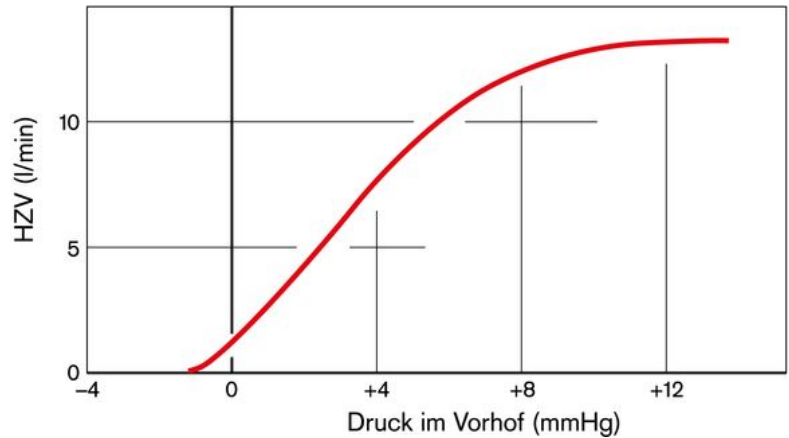


Das Prinzip des Frank-Starling-Mechanismus zeigt sich auch an der **Ventrikelfunktionskurve**: Diese bildet ab, wie das HZV durch den Vorhofdruck beeinflusst wird. Ein Anstieg des Vorhofdrucks geht mit einer erhöhten diastolischen Ventrikelfüllung und einer erhöhten Vordehnung einher. Über den Frank-Starling-Mechanismus führt dies zu einem Anstieg des HZV.

Ventrikelfunktionskurve

Ein Anstieg des Vorhofdrucks führt zu einer erhöhten Ventrikelfüllung und über den Frank-Starling-Mechanismus zu einem Anstieg des HZV.

(Quelle: Pape, Kurtz, Silbernagl, Physiologie, Thieme, 2018)



Erhöhung der Nachlast (afterload)

Unter Nachlast versteht man den **Auswurfwiderstand**, gegen den das Herz anpumpen muss. Die Nachlast hängt also vom **mittleren Aortendruck** ab: Ist der Druck in der Aorta erhöht, öffnen sich die Taschenklappen erst bei höheren Druckwerten.

In der Abbildung erkennt man im Arbeitsdiagramm bei erhöhter Nachlast (**Druckbelastung**), dass bei unverändertem diastolischem Füllungsvolumen (A) während der Anspannungsphase ein höherer Druck (B_H) aufgebaut werden muss, damit sich die Aortenklappe öffnet. Die U-Kurve ist unverändert. Der endsystolische Druck (C_H) ist höher, woraus ein **verkleinertes Schlagvolumen** (SV_H) und ein **erhöhtes Restvolumen** (D_H) folgen. In der nächsten Diastole ergibt sich durch das erhöhte Restvolumen ein **erhöhtes enddiastolisches Füllungsvolumen** (A_x) und ein neues Arbeitsdiagramm (A_x-D_x). Es entsteht eine neue U-Kurve ($A'_x-B'_x$). Das neue Schlagvolumen (SV_x) entspricht in etwa dem alten (SV). Bei akut erhöhtem Aortendruck hat das Herz nach 2 Herzzyklen durch die Erhöhung des enddiastolischen Füllungsvolumens erreicht, dass das Schlagvolumen wieder in etwa auf den ursprünglichen Wert ansteigt. Das Herz pumpt somit das **gleiche Volumen** auf einem **höheren Druckniveau**.

Merke: Kompensationsmechanismus

Es handelt sich beim Frank-Starling-Mechanismus also um einen Kompensationsmechanismus, der eintritt, wenn es zu einer **Volumenbelastung** (preload) bzw. zu einer **Druckbelastung** (afterload) kommt. Die Druckbelastung wird prinzipiell genauso kompensiert wie die Volumenbelastung, nur einen Herzschlag später.

Blick in die Klinik: Wirkmechanismus von Nitraten

Bei einer koronaren Herzkrankheit (KHK) sind die Koronararterien (meist aufgrund einer Atherosklerose) verengt. Insbesondere in besonderen Belastungssituationen kann dies zu einer Minderdurchblutung des Herzmuskels führen. Leitsymptom ist die **Angina pectoris**: Dabei handelt es sich um plötzlich auftretende Schmerzen hinter dem Brustbein (retrosternal) bzw. ein Druck- oder Engegefühl in der Brust. Die Schmerzen können ggf. durch die Gabe von **Nitraten** gelindert werden.

Nitrate wirken v.a. auf die **venösen Kapazitätsgefäße dilatierend**. Dadurch nimmt das venöse Blutangebot an das Herz ab, als Folge **sinkt** die diastolische Wandspannung (**Vorlast**). In den **Koronargefäßen** kommt es so zu einer Abnahme des Perfusionswiderstandes und somit zu

einer **Zunahme** der **Durchblutung** bzw. des Sauerstoffangebotes. Gleichzeitig **sinkt** die systolische Wandspannung (**Nachlast**), weil auch der Aortendruck und die ventrikuläre Füllung abnehmen. Bei einem Angina-pectoris-Anfall verabreicht man Nitrate (meist Nitroglycerin) in der Regel in Form eines Sprays, das unter die Zunge gesprüht wird, oder als Zerbeißkapsel – damit der Wirkstoff möglichst schnell ins Blut aufgenommen wird.

✓ Wirkungen des vegetativen Nervensystems

Das Herz wird parasympathisch über den N. vagus (Rr. cardiaci) und sympathisch über postganglionäre Fasern aus den Ganglien des Hals- und Brustgrenzstranges innerviert (Vereinigung beider Faserqualitäten im Bereich der Herzbasis zum Plexus cardiacus). Im Ruhezustand überwiegt die Wirkung des Parasympathikus. Näheres zur vegetativen Innervation des Herzens findest du [hier](#).

Das vegetative Nervensystem reguliert die Kontraktionskraft (**Inotropie**), die Herzfrequenz (**Chronotropie**) und die Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten (**Dromotropie**); somit verändert sich insgesamt die Erregbarkeit des Herzens (**Bathmotropie**). Der Sympathikus beeinflusst zudem die Relaxationsgeschwindigkeit des Herzmuskels (**Lusitropie**).

Sympathikus

Merke: Sympathikuswirkung

Der Sympathikus erhöht die Herzfrequenz (**positiv chronotrop**) und Kontraktionskraft (**positiv inotrop**) und er beschleunigt die Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten (**positiv dromotrop**). Dadurch wird die Erregbarkeit des Herzens erhöht (**positiv bathmotrop**). Zudem ist die Relaxationsgeschwindigkeit des Herzmuskels unter Sympathikuseinfluss schneller (**positiv lusitrop**).

Sympathische Nervenfasern ziehen zu allen Teilen des Herzens. Als Transmitter setzen sympathische Neurone hauptsächlich **Noradrenalin** und zu einem geringen Teil auch **Adrenalin** frei. Die Transmitter binden an die **β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren** in der Membran der Myozyten. Die Bindung aktiviert ein stimulierendes GTP-bindendes Protein (**G_s -Protein**), welches die **Adenylatzyklase** aktiviert. Diese bildet aus ATP **cAMP** (zyklisches Adenosinmonophosphat), wodurch wiederum die **Aktivität der Proteinkinase A (PKA)** zunimmt. Durch den erhöhten cAMP-Spiegel wird der Schrittmacherstrom (**I_f -Strom**) verstärkt: **HCN-Kanäle** (hyperpolarisation-activated, cyclic nucleotide-gated cation channels) werden durch Hyperpolarisation aktiviert und durch zyklische Nucleotide moduliert (d.h., sie sind cAMP-abhängig). Infolge der cAMP-Erhöhung steigt die **Na^+ -Leitfähigkeit der HCN-Kanäle**; die diastolische Spontandepolarisation verläuft dadurch steiler. Das Schwellenpotenzial wird schneller erreicht, was mit einer erhöhten Herzfrequenz einhergeht (**positiv chronotrope** Wirkung).

Im Alter nimmt die Dichte und die Stimulierbarkeit der β -Adrenorezeptoren am Herzen ab. Die maximale Herzfrequenz nimmt deshalb mit dem Alter (um etwa 6–8 Schläge pro 10 Lebensjahre) ab, während sich die Ruheherzfrequenz nicht wesentlich ändert.

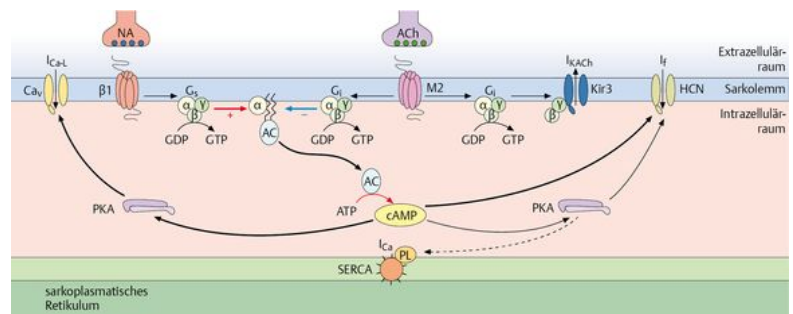
Regulation der Herztätigkeit durch Sympathikus und Parasympathikus (Wirkmechanismen)

Der Sympathikus vermittelt seine Wirkung v.a. über Noradrenalin (NA); der Parasympathikus schüttet den Transmitter Acetylcholin (ACh) aus.

AC = Adenylatzyklase, $\beta_1 = \beta_1$ -

adrenerger Rezeptor, cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat, Ca_v = spannungsgesteuerter Ca^{2+} -Kanal, G_i = inhibitorisches G-Protein, G_s = stimulierendes G-Protein, HCN = hyperpolarisationsaktivierter, durch zyklische Nucleoside geschalteter Kationenkanal (hyperpolarisation-activated cyclic nucleotide-gated cation channel), I_{Ca-L} = L-Typ- Ca^{2+} -Strom, I_f = Schrittmacherstrom (f = funny current), I_{KACh} = Acetylcholin-aktivierter K^+ -Strom, K_{ir3} = einwärts gleichrichtender K^+ -Kanal (ir = inward rectifier), M2 = muskarinerge Acetylcholinrezeptor, PKA = Proteinkinase A, PL = Phospholamban, SERCA = sarkoplasmatische Ca^{2+} -ATPase (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase).

(Quelle: Behrends et al., Duale Reihe Physiologie, Thieme, 2012)



Die cAMP-Erhöhung führt außerdem – über die vermehrte Aktivität der Proteinkinase A – zu einer Aktivierung von spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanälen (**L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle**) in der Zellmembran. Im Arbeitsmyokard geht dies mit einem **verstärkten Einstrom** von Ca^{2+} aus dem Extrazellulärraum einher, wodurch auch die Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR) steigt. Zudem werden durch die erhöhte zytosolische Ca^{2+} -Konzentration mehr Bindungsstellen am Aktin frei: Der Aktivierungsgrad der Muskelzellen nimmt zu, wodurch der **Druckanstieg** im linken Ventrikel während der Anspannungsphase **beschleunigt** ist und **die maximale Kraft der Kontraktion steigt (positiv inotrope Wirkung)**. Durch die cAMP-vermittelte Erhöhung der Ca^{2+} -Leitfähigkeit wird zudem der **Aufstrich des Aktionspotenzials** und damit die Erregungsüberleitung im AV-Knoten beschleunigt (**positiv dromotrope Wirkung**). Im EKG ist die Aktivierung der β_1 -Adrenorezeptoren an einer Verkürzung der PQ-Strecke zu erkennen.

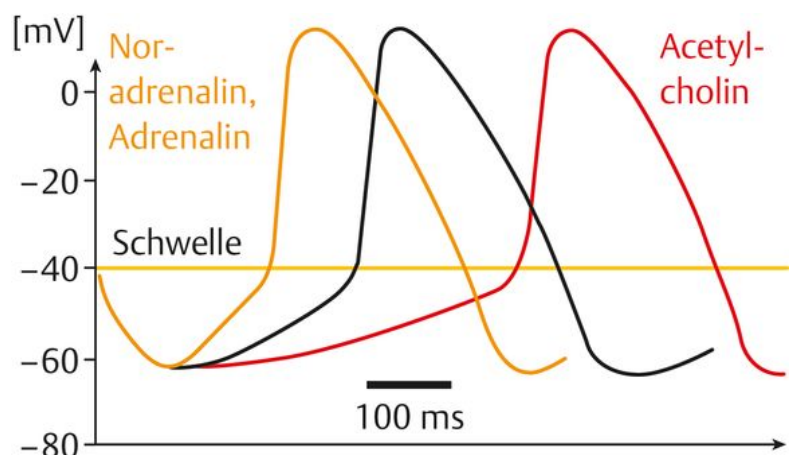
Beeinflussung der Herzfrequenz durch Transmitter des vegetativen Nervensystems

Sympathische Transmitter (Noradrenalin, Adrenalin)

beschleunigen die diastolische Spontandepolarisation im Sinusknoten; dadurch erreicht das Membranpotenzial der Schrittmacherzellen das Schwellenpotenzial früher (positive Chronotropie). Der parasympathische

Transmitter Acetylcholin wirkt der diastolischen Spontandepolarisation entgegen – das Schwellenpotenzial wird später erreicht (negative Chronotropie).

(Quelle: Pape, Kurtz, Silbernagl, Physiologie, Thieme, 2019)



Das Regulatorprotein **Phospholamban** hemmt die **SERCA-2a**, eine Ca^{2+} -ATPase in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums. Die erhöhte cAMP-Konzentration unter Einfluss des Sympathikus führt zu einer vermehrten Phosphorylierung von Phospholamban. Die SERCA wird dadurch weniger stark gehemmt. Dies geht mit einer verstärkten Ca^{2+} -Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum einher. Folge ist eine erhöhte Ca^{2+} -Freisetzung bei der nächsten Kontraktion (**positiv inotrope Wirkung**) und eine schnellere Erschlaffung der Herzmuskulatur (**positiv lusitrope Wirkung**). Zusammenfassend resultiert durch den Sympathikus also eine erhöhte Erregbarkeit des Herzmuskels (**positive Bathmotropie**). Dieser Effekt ist im Prinzip eine **Kombination** aus den vorangehend beschriebenen Mechanismen: Die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotenzials wird schneller erreicht (positive Chronotropie), die Überleitung im AV-Knoten verläuft schneller (positive Dromotropie) und intrazellulär steht mehr Calcium für eine Kontraktion zur Verfügung (positive Inotropie).

Das cAMP wird durch eine **Phosphodiesterase** gespalten und inaktiviert. Daher führt eine **reduzierte Aktivität** der Phosphodiesterase in den Myozyten zu einer höheren cAMP-Konzentration, was eine erhöhte Kraftentwicklung der Herzmuskulatur zur Folge hat (**positive Inotropie**). An den **Schrittmacherzellen** des Sinusknotens bewirkt eine Hemmung der Phosphodiesterase eine Frequenzerhöhung (**positive Chronotropie**).

Blick in die Klinik: PDE-Hemmer

Medikamentös kann die Phosphodiesterase durch Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-Hemmer) gehemmt werden. Die Präparate hemmen die Spaltung von cAMP, d.h., der **cAMP-Spiegel** wird **erhöht**. Folge ist u.a. eine Steigerung der Kontraktionskraft (**Inotropie**) und der Relaxationsgeschwindigkeit (**Lusitropie**). Ein Beispiel ist der PDE-3-Hemmer **Milrinon**, der bei bestimmten Patienten mit einer **Herzinsuffizienz** eingesetzt werden kann.

Insgesamt resultiert unter Sympathikuseinfluss eine erhöhte Herzleistung (**Zunahme** der ventrikulären **Ejektionsfraktion**), die einen **Anstieg** des **Sauerstoffverbrauchs** des Arbeitsmyokards nach sich zieht.

Blick in die Klinik: β -Blocker

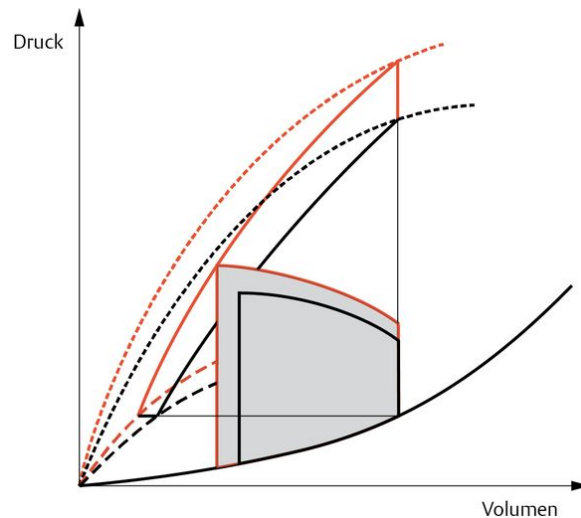
β -Blocker (= β -Adrenozeptorblocker oder β -Adrenozeptorantagonisten) blockieren u.a. β_1 -Adrenozeptoren am Herzen. Dadurch **sinken** die **Herzfrequenz** und die **Kontraktionsgeschwindigkeit**; der **Sauerstoffbedarf** des Myokards **nimmt ab**. Die Medikamente werden u.a. bei **koronarer Herzkrankheit**, arterieller **Hypertonie** und Tachyarrhythmien eingesetzt. Ein Beispiel für einen β -Blocker, der β_1 -selektiv ist (d.h. vorwiegend an β_1 -Rezeptoren bindet), ist Metoprolol.

Die vom Herzen vermehrt geleistete Druck-Volumen-Arbeit erkennt man im **Arbeitsdiagramm**: Eine Stimulation adrenerger Rezeptoren, z.B. mit Adrenalin, führt zu einer **Erhöhung** der Kurven der **isovolumetrischen** und **isotonen Maxima**. Die U-Kurve verschiebt sich nach links und wird steiler.

Arbeitsdiagramm des Herzens unter Sympathikuseinfluss

Die geleistete Druck-Volumen-Arbeit nimmt nach Aktivierung des Sympathikus zu. Schwarze Kurve: vor Sympathikusaktivierung, rote Kurve: nach Sympathikusaktivierung.

(Quelle: Huppelsberg, Walter, Kurzlehrbuch Physiologie, Thieme, 2013)



Parasympathikus

Merke: Parasympathikuswirkung

Der Parasympathikus senkt die Herzfrequenz (**negative Chronotropie**), indem er inhibierend auf die Schrittmacherzellen im Sinusknoten wirkt, und bewirkt eine **Verzögerung der AV-Überleitung (negative Dromotropie)**. Er hat somit eine **negativ bathmotrope** Wirkung (reduzierte Erregbarkeit des Herzens).

Der Parasympathikus innerviert hauptsächlich den Sinusknoten, den AV-Knoten und zum Teil die Vorhöfe; seine Wirkung auf die Ventrikel ist gering. Dies hat folgenden Hintergrund: Parasympathische Neurone setzen als Transmitter **Acetylcholin (ACh)** frei. Der Transmitter kann nur dort wirken, wo es auch Rezeptoren gibt.

Merke: Acetylcholinrezeptoren

ACh-Rezeptoren sind in den **Vorhöfen** vorhanden, in den Ventrikeln jedoch nicht. Die **negativ inotrope** Wirkung (Kontraktionskraft ↓) des Parasympathikus ist entsprechend **gering**: In den Vorhöfen kann eine negative Inotropie der Vorhofmuskulatur über ACh-Rezeptoren vermittelt werden; in den Ventrikeln ist dies (aufgrund fehlender ACh-Rezeptoren) nicht möglich.

Die Bindung von Acetylcholin an **muskarinerge M₂-Acetylcholinrezeptoren** (= Cholinozeptoren) aktiviert ein inhibitorisches GTP-bindendes Protein (**G_i-Protein**), dessen βγ-Untereinheit wiederum an einen K⁺-Kanal bindet (siehe Bild). Bei diesem K⁺-Kanal handelt es sich um einen **einwärts gleichrichtenden Kaliumkanal (K_{ir}3.1)**. Dieser K_{ir}3.1-Kanal in den Schrittmacherzellen funktioniert generell wie der einwärts gleichrichtende Kaliumkanal im Arbeitsmyokard (K_{ir}2.1). Im Gegensatz zu K_{ir}2.1 ist K_{ir}3.1 jedoch modulierbar: Nur wenn in Anwesenheit von Acetylcholin die βγ-Untereinheit des G_i-Proteins bindet, ist der Kanal aktiv. Ohne Acetylcholin sind K_{ir}3.1-Kanäle bei allen Membranpotenzialen geschlossen. In Anwesenheit von Acetylcholin (d.h. mit gebundenem G_i-Protein) sind die Kanäle geöffnet, solange sich das Membranpotenzial um das K⁺-Gleichgewichtspotenzial (-80 mV) bewegt, und es kommt zu Hyperpolarisation. **Leichte Depolarisationen** werden durch K_{ir}3.1-Kanäle über diesen hyperpolarisierenden **K⁺-Ausstrom** kompensiert. Die Kanäle wirken dadurch der **diastolischen Spontandepolarisation** der **HCN-Kanäle** entgegen. Daher erreicht das Membranpotenzial der

Schrittmacherzellen des Sinusknotens unter Einfluss des Parasympathikus (N. vagus) erst **später** das **Schwellenpotenzial** für die Öffnung der spannungsaktivierten Calciumkanäle, als es ohne Einfluss des Parasympathikus bzw. unter Einfluss des Sympathikus der Fall ist. Acetylcholin wirkt somit **negativ chronotrop** und antagonistisch zu Adrenalin und Noradrenalin, wie in der Abbildung zur Beeinflussung der Herzfrequenz zu erkennen ist.

Neben der Aktivierung von $K_{ir}3.1$ -Kanälen bewirkt Acetylcholin über die α -Untereinheit des G_i -Proteins eine Hemmung der **Adenylatzyklase**. Dies senkt den **cAMP-Spiegel**, was mehrere Auswirkungen hat: **HCN-Kanäle** sind cAMP-abhängig (unter Einfluss des Parasympathikus sind sie also weniger geöffnet). Der Effekt dieser Hemmung von HCN-Kanälen ist jedoch schwächer ausgeprägt als die vorangehend beschriebene Aktivierung von $K_{ir}3.1$ -Kanälen. Darüber geht der gesenkte cAMP-Spiegel mit einer verminderten Ca^{2+} -Leitfähigkeit der **L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle** einher. Der **Aufstrich des Aktionspotenzials** und die Erregungsüberleitung im AV-Knoten werden verlangsamt (**negativ dromotrope** Wirkung). Auf die **Vorhöfe** wirkt der Parasympathikus zudem **negativ inotrop**: Durch die verminderte cAMP-Konzentration **sinkt** die **intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration**, wodurch die Kontraktionskraft der Vorhöfe herabgesetzt wird. Die unter Parasympathikuseinfluss reduzierte Herzfrequenz geht mit einer relativen Zunahme der Diastolendauer einher. Somit können mehr Ca^{2+} -Ionen aus den Herzmuskelzellen herausgepumpt werden, wodurch die Inotropie ebenfalls sinkt.

Eine Blockade der **muskarinergen M_2 -Acetylcholinrezeptoren** (z.B. durch **Atropin**) wirkt der negativ dromotropen und negativ chronotropen Wirkung des Acetylcholins entgegen. Die Herzfrequenz steigt dadurch an (**Tachykardie**).

✓ Kardiale Reflexe

Die Regulation der Herztätigkeit und des Blutdrucks erfolgt auch über verschiedene Reflexe. In den Vorhöfen, den Hohlvenen und in der A. pulmonalis gibt es Dehnungsrezeptoren (**A- und B-Rezeptoren**), die eine vermehrte oder verminderte Dehnung registrieren. Über den **Bainbridge-Reflex** und den **Vorhofdehnungsreflex** sind diese Rezeptoren an der Regulation der Herztätigkeit beteiligt. Näheres zu diesen beiden Reflexen findest du hier. Der **Gauer-Henry-Reflex** („Diuresereflex“) wird hier erläutert.

Neben den o.g. A- und B-Rezeptoren existieren im Herzen noch unmyelinisierte C-Fasern. Sie spielen beim **Bezold-Jarisch-Reflex** eine Rolle. Die C-Fasern werden durch Dehnung sowie chemische und toxische Reize (hierzu zählt auch eine Hypoxie) aktiviert. Infolgedessen kommt es zu einer Aktivierung des **Parasympathikus** und Hemmung des Sympathikus. Herzfrequenz und Blutdruck werden gesenkt; auch die Koronararterien dilatieren. Bei einer Schädigung des Herzmuskels wird der Sauerstoffbedarf des Myokards durch diesen Mechanismus reduziert (es handelt sich somit um einen Schutzreflex).

✓ IMPP-Fakten im Überblick

Eine erhöhte **Vordehnung** des Herzmuskels führt zu einer Steigerung der Kontraktionskraft und einer Vergrößerung des **Schlagvolumens**.

Eine Erhöhung der **Nachlast** führt **kurzfristig** zu einem **verkleinerten Schlagvolumen**.

Sympathische Neurone setzen als Transmitter hauptsächlich **Noradrenalin** und zu einem geringen Teil auch **Adrenalin** frei.

Bei erhöhter Vorlast kommt es durch den Frank-Starling-Mechanismus zu einer **größeren Kontraktionskraft**, die auf eine **gesteigerte Ca^{2+} -Sensitivität** der Myofilamente zurückzuführen ist.

Die Bindung der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin an β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren aktiviert ein stimulierendes GTP-bindendes Protein (G_s -Protein), welches die **Adenylatzyklase** aktiviert. Diese bildet aus ATP **cAMP**, wodurch wiederum die Aktivität der **Proteinkinase A** (PKA) zunimmt.

Durch den erhöhten cAMP-Spiegel wird der Schrittmacherstrom durch HCN-Kanäle (**I_f -Strom**) verstärkt.

Eine vermehrte Aktivität der Proteinkinase A führt zu einer Aktivierung von spannungsgesteuerten Ca^{2+} -Kanälen (**L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle**) in der Zellmembran. Infolge der erhöhten zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration steigt die maximale Kraft der Kontraktion an (**positiv inotrope** Wirkung).

Über **β_1 - und β_2 -Adrenorezeptoren** werden die HCN-Kanäle der kardialen Schrittmacherzellen aktiviert und die Herzfrequenz steigt an.

Die **maximal erreichbare Herzfrequenz** nimmt mit dem Alter ab, während sich die Ruheherzfrequenz nicht wesentlich ändert.

Unter Sympathikuseinfluss bewirkt der erhöhte cAMP-Spiegel eine Phosphorylierung des Regulatorproteins **Phospholamban**; die **SERCA-2a** (eine Ca^{2+} -ATPase in der Membran des sarkoplasmatischen Retikulums) wird dadurch weniger stark gehemmt.

Die Aktivierung der SERCA-2a bewirkt eine erhöhte Ca^{2+} -Freisetzung bei der nächsten Kontraktion (**positiv inotrope** Wirkung) und eine schnellere Erschlaffung der Herzmuskulatur (**positiv lusitrope** Wirkung).

An den **Schrittmacherzellen** des Sinusknotens bewirkt eine Hemmung der Phosphodiesterase eine Frequenzerhöhung (**positiv chronotrope** Wirkung).

Unter Sympathikuseinfluss kommt es zu einer erhöhten Herzleistung (**Zunahme** der ventrikulären **Ejektionsfraktion**), die einen **Anstieg** des **Sauerstoffverbrauchs** des Arbeitsmyokards nach sich zieht.

Eine Stimulation **adrenerger** Rezeptoren, z.B. mit Adrenalin, führt zu einer **Erhöhung** der Kurve der **isovolumetrischen Maxima**.

Der **Parasympathikus** bewirkt eine Verzögerung der AV-Überleitung (**negative Dromotropie**).

Acetylcholin aus **parasympathischen** Neuronen (N. vagus) moduliert die einwärts gleichrichtenden

Kaliumkanäle ($K_{ir3.1}$) in den **Schrittmacherzellen** des Sinusknotens (Aktivierung durch Bindung eines G_i -Proteins). $K_{ir3.1}$ -Kanäle kompensieren leichte Depolarisationen über diesen hyperpolarisierenden K^+ -Ausstrom; sie wirken dadurch der diastolischen Spontandepolarisation der HCN-Kanäle entgegen. Das Membranpotenzial erreicht somit **später** das **Schwellenpotenzial**, als es ohne Einfluss des Parasympathikus bzw. unter Einfluss des Sympathikus der Fall ist.

Eine **Blockade** (z.B. durch Atropin) der muskarinergen **M₂-Acetylcholinrezeptoren** führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz (**Tachykardie**).

Mündliche Prüfungsfragen

Prüfung

Alle



Zu diesem Modul wurden noch keine Fragen eingereicht.

NEUE FRAGE EINREICHEN

zuletzt bearbeitet: 13.01.2023

Fachlicher Beirat: Prof. Dr. rer. nat. Stephan Grissmer, 12.07.2022