

**Institut für Physiologie, Universitätsklinikum  
Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin**

**Bio-Informatik**

**Herz I**

Integrierte Simulation der Druck-Volumenbeziehung des Herzens

**Siegel, Habazettl, Hinz**

**Sommer-Semester 2003**

Nach  
Michael J. Davis  
Dept. of Medical Physiology, Texas A&M University  
und  
Robert W. Gore  
Dept. of Physiology, University of Arizona  
in  
Advances in Physiology Education (2001) 25: 13 - 35

Die Teilnahme an der Vorlesung zu den Themen "Herz" und "Kreislauf" bzw. die Erarbeitung der entsprechenden Lehrbuchkapitel vor Teilnahme an diesem Praktikum wird vorausgesetzt. Sie sollten die Begriffe **Vorlast**, **Nachlast**, **Kontraktilität** (Inotropie) und **Herzfrequenz** kennen und verstehen. Auch sind Kenntnisse zu den Mechanismen der Muskelkontraktion und der intrinsischen Leistungsanpassung des Herzens (Frank-Starling-Mechanismus) erforderlich.

**Lernziele:**

An einer Computersimulation wird demonstriert wie **Vorlast**, **Nachlast**, **Kontraktilität** (Inotropie) und **Herzfrequenz** die Myokardfunktion determinieren bzw. beeinflussen.

Sie sollen durch die dynamische graphische Darstellung verstehen lernen, wie sich diese vier Determinanten der Herzfunktion gegenseitig beeinflussen.

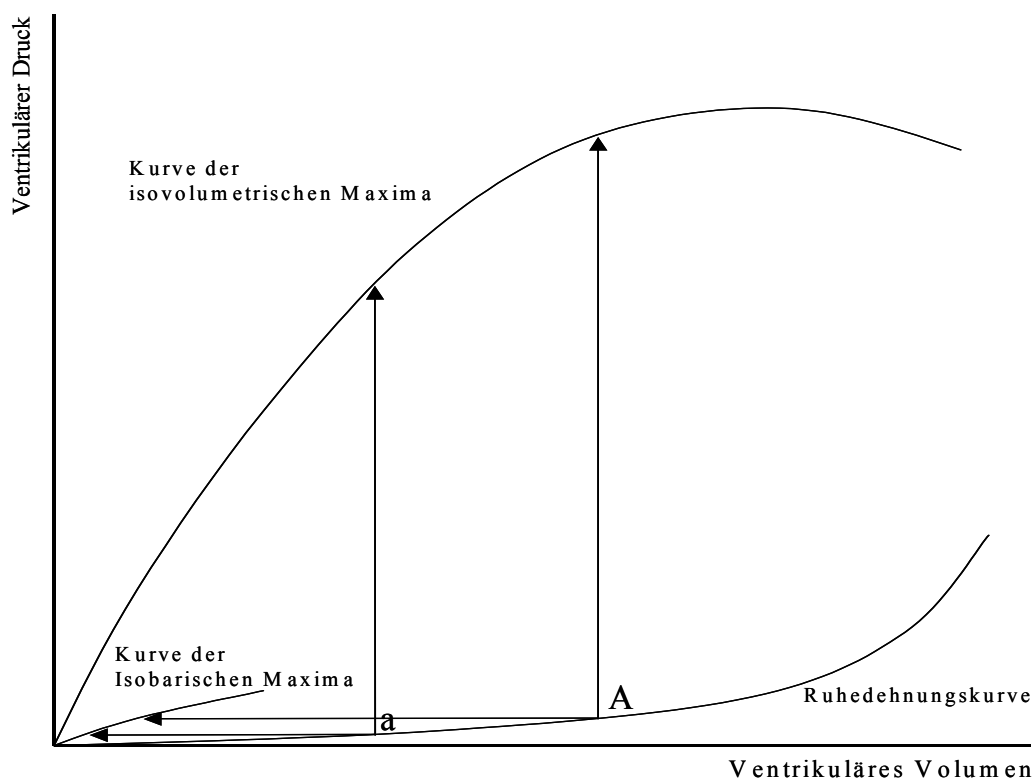
Sie sollen graphisch darstellen und verstehen, wie dynamische Anpassungen von **Schlagvolumen**, **Herzminutenvolumen** und **Aortendruck** als Konsequenz von Veränderungen dieser vier Determinanten der Herzfunktion zustandekommen.

## Theoretische Grundlagen

### Druckvolumendiagramm des Herzens nach Frank - Starling

#### Anpassung der Herzleistung ohne Änderung der Inotropie

Das Herz verfügt über einen intrinsischen, muskulären Mechanismus zur Anpassung des Schlagvolumens bzw. der Kontraktionskraft an den Bedarf. Da dieser Mechanismus weder einer nervalen noch einer humoralen Beeinflussung bedarf, ist er auch im isolierten Herzen wirksam und kann dort ideal demonstriert werden:

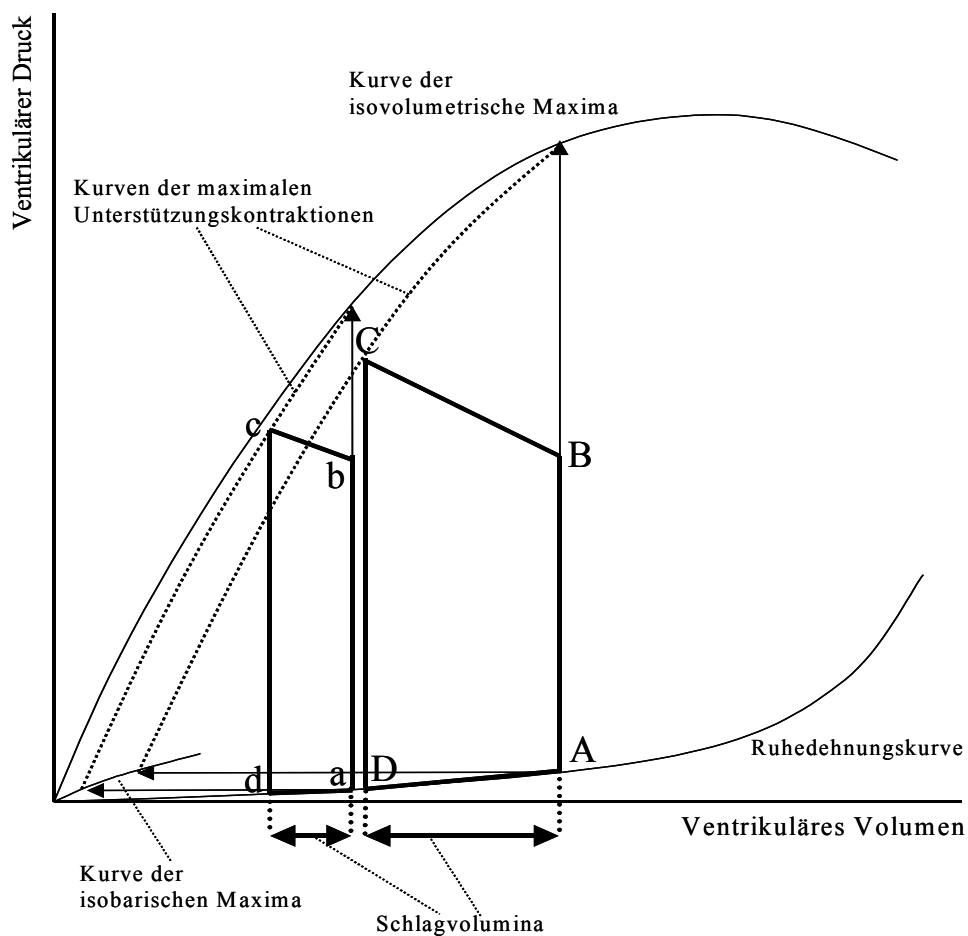


Die **Ruhedehnungskurve** zeigt die Beziehung zwischen Füllung des Ventrikels und dem intraventrikulären Druck des ruhenden Herzens bzw. jeweils am Ende der Diastole. Im gesunden Herzen bewirkt eine Steigerung der Ventrikelfüllung innerhalb des physiologischen Bereichs nur eine geringe Druckerhöhung.

Induziert man nun bei gegebener Füllung (a) eine Kontraktion bei gleichzeitigem Verschluss des Ausflußtrakts, so kommt es zum isovolumetrischen Druckanstieg bis zu einem für diesen Punkt a typischen Maximum (Pfeil nach oben). Wiederholt man dies bei gesteigerter Füllung (A) so beobachtet man auch einen größeren isovolumetrischen Druckanstieg. Verbindet man die so von jedem Punkt der Ruhedehnungskurve aus zu erreichenden Druckmaxima, erhält man die eingetragene **Kurve der isovolumetrischen Maxima**.

Öffnet man dagegen den Ausflußtrakt und läßt das Blut aus dem Ventrikel durch den Aortenstumpf des isolierten Herzens widerstandsfrei abfließen, so kommt es bei Kontraktion zur Entleerung des Ventrikels ohne nennenswerten Druckanstieg, also zu einer isobarischen Kontraktion (Pfeile nach links). Das dabei maximal geförderte Volumen ist wiederum von der Füllung des Ventrikels abhängig, die Verbindung der so erhaltenen Endpunkte ergibt die **Kurve der isobarischen Maxima**.

Diese beschriebenen Extremformen einer rein isovolumetrischen oder isobarischen Kontraktion kommen in situ natürlich nicht vor.

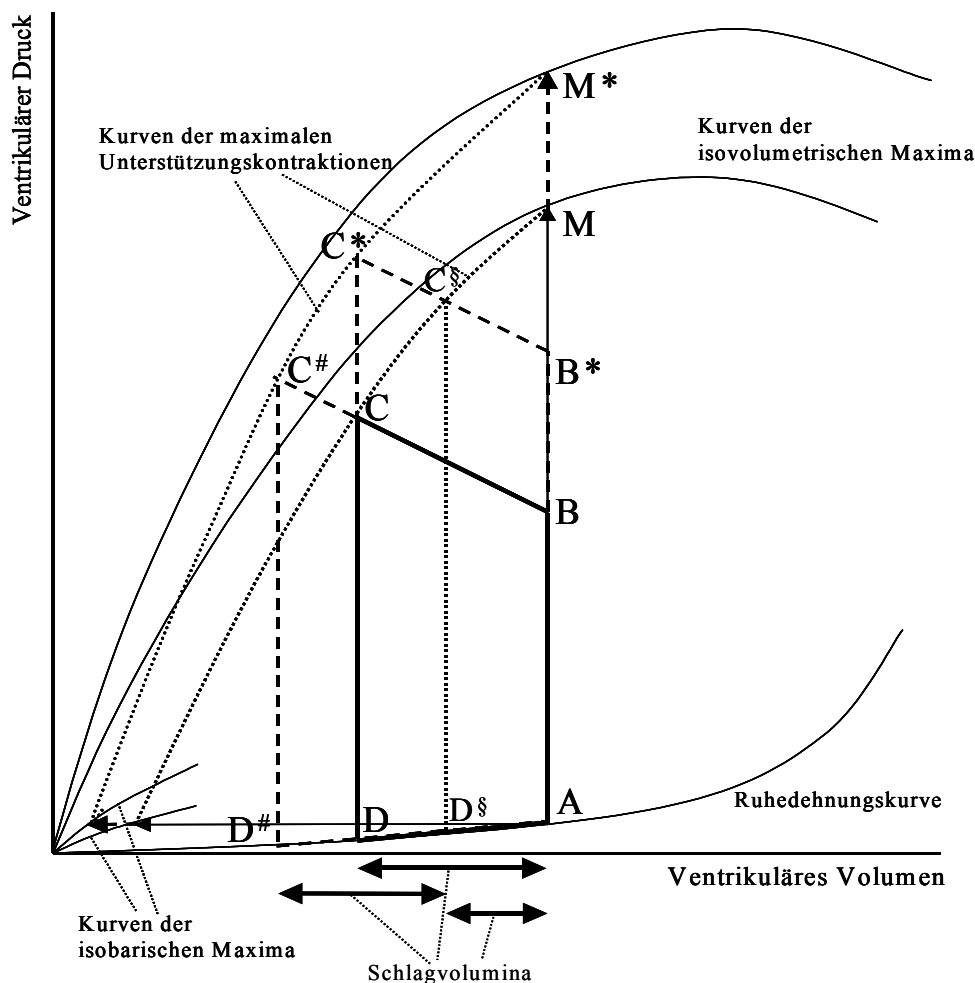


Vielmehr kommt es nach einer initialen isovolumetrischen Kontraktionsphase (a-b), mit Übersteigen des Drucks in der Aorta (b) zur Öffnung der Aortenklappe und zur Austreibung des Bluts aus dem Ventrikel bei weiter ansteigendem Druck (b-c, Austreibungsphase). Diese Abfolge entspricht einer Unterstützungskontraktion und erreicht ihren Endpunkt (c) auf der für jeden Füllungs Zustand des Herzens individuell typischen **Kurve der maximalen Unterstützungskontraktionen**, die letztlich eine Verbindungslinie zwischen den Endpunkten der isovolumetrischen und isobarischen Maxima darstellt. Im Anschluß an die systolische Kontraktion kommt es zunächst zur isovolumetrischen Erschlaffung des Herzens (c-d) und sodann zur Füllungsphase (d-a), bei der sich Druck und Volumen im Ventrikel entsprechend der Ruhedehnungskurve verhalten. Bitte beachten Sie, daß diese Zeichnung stark vereinfacht gestaltet ist. Einen realistischeren Verlauf dieser Druck-Volumenschleife finden Sie in Ihren Lehrbüchern. Das Ausmaß der Füllung des Ventrikels wird Vorlast oder "preload" bezeichnet und kann am Punkt A sowohl anhand des enddiastolischen Volumens als auch Drucks abgelesen werden. Der Widerstand gegen den das Herz in der Systole das Schlagvolumen auswerfen muß entspricht dem totalen peripheren Widerstand des Körperkreislaufs und wird als Nachlast oder "afterload" bezeichnet. Als Hilfsgröße wird im allgemeinen der diastolische Aortendruck, also der Druck am Punkt B der Schemazeichnung angegeben.

Bei gesteigerter Füllung und gleichzeitig unverändertem Aortendruck ist entsprechend der neu zu konstruierenden Kurve der maximalen Unterstützungskontraktionen der Auswurf eines größeren Schlagvolumens möglich (A-B-C-D). Das jeweilige Schlagvolumen entspricht der Differenz der Volumenwerte der Punkte A und D bzw. a und d.

### Anpassung der Herzleistung durch Änderung der Inotropie

Durch Aktivierung des Sympathikus und Bindung des Transmitters Noradrenalin bzw. Adrenalin an  $\beta_1$ - Rezeptoren des Herzens wird eine Steigerung der Kontraktionskraft (Kontraktilität) des Myokards, also eine positiv inotrope Wirkung erzielt. Daneben wird auch die Erregungsbildung (pos. Chronotropie) und Erregungsleitung (pos. Dromotropie) beschleunigt und die Erregbarkeit des Herzens gesteigert (pos. Bathmotropie). Auch die Erschlaffung des Herzmuskelgewebes während der Diastole wird beschleunigt (pos. Lusitropie).



Dies hat im isolierten Herzen zur Folge, daß bei unveränderter Füllung des Ventrikels (A) ein höheres isovolumetrisches Druckmaximum ( $M^*$  im Vergleich zu  $M$ ) erzielt wird. Gleichzeitig kann bei isobarischer Kontraktion ein größeres Volumen ausgeworfen werden. Die Kurven der isovolumetrischen und isobarischen Maxima sind also nach links oben verschoben, wodurch sich auch eine neue, ebenfalls nach links oben verschobene Kurve der maximalen Unterstützungskontraktionen ergibt. Bei unveränderter enddiastolischer Füllung (A), kann somit ein größeres Schlagvolumen ( $A-B-C^{\#}-D^{\#}$ ) ausgeworfen werden. Alternativ kann ein unverändertes Schlagvolumen gegen einen höheren Aortendruck ( $A-B^*-C^*-D$ ) ausgeworfen werden. Ohne die Kontraktilitätssteigerung wäre gegen den erhöhten Aortendruck  $B^*$  nur ein Schlagvolumen entsprechend dem Verlauf  $A-B^*-C^{\$}-D^{\$}$  möglich. Der Verlauf der Ruhedehnungskurve wird nicht wesentlich beeinflusst.

## VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

### Programmstart:

Sie rufen das Programm auf durch Doppelklick auf das Symbol auf der Bildschirmoberfläche mit dem Namen *Druck\_Volumen\_SIM*.

Der Programmstart erfolgt durch Mausklick auf das **run**-Symbol in der linken oberen Ecke des Programmfensters. Sie können das Programm jederzeit durch Klick auf das **stop**-Symbol beenden. Wenn nötig können Sie alle Programmeinstellungen auf Ausgangsbedingungen zurückstellen, indem Sie im *Operate* Menü die Auswahl *Reinitialize All to Default* anklicken.

### Einführung und kurze Beschreibung des Modells

Sie laden und starten das Programm wie oben beschrieben. Während das Programm läuft und bevor Sie mit der Versuchsdurchführung beginnen, verschaffen Sie sich am Besten einen kurzen Überblick über die Darstellung auf dem Bildschirm. Dieser ist in vier Bereiche aufgeteilt. Links oben einen Linienschreiber, rechts oben das zugehörige Druck-Volumendiagramm, rechts unten ein Flußdiagramm und links unten ein Satz von vier Schiebeschaltern, mit denen Sie die vier Determinanten der Herzfunktion beeinflussen. Jedes dieser Felder kann mit den vier Schaltern am unteren Rand des Bildschirms ab- bzw. angeschaltet werden: *Chart On, PV-Loop On, Diagram On, und Sliders On*. Überprüfen Sie die Funktion dieser vier Schalter, indem Sie jeden ab- und wieder anschalten, um die vier Felder auf Ihrem Bildschirm zu identifizieren.

Die vier Bereiche des Computermodells werden im Folgenden kurz beschrieben.

#### A. Linienschreiber

Der Linienschreiber links oben stellt die Verlaufskurven dreier Parameter der linksventrikulären Funktion gegen die Zeit dar.

Diese sind, von oben nach unten:

- der Aortendruck (mmHg) in rot
- der linksventrikuläre Druck (mmHg) in grau
- das linksventrikuläre Volumen (ml) in schwarz

#### Beobachten Sie kurz den Linienschreiber und beantworten Sie folgende Fragen:

1. Was ist der Normalwert für den systolischen Aortendruck?
2. Was ist der Normalwert für den diastolischen Aortendruck?
3. Wie würden Sie aus diesen Werten den mittleren arteriellen Druck berechnen?

#### B. Druck-Volumendiagramm

Im Druck-Volumendiagramm rechts oben sind die aktuellen Werte für den linkventrikulären Druck auf der y-Achse gegen die korrespondierenden Werte für das linksventrikuläre Volumen auf der x-Achse aufgetragen.

Wenn Sie rechts unten auf den *Pause* Schalter klicken, stoppen Sie das Programm und unter dem Linienschreiber erscheint ein weißer Balken mit einer blauen Linie. Diese können Sie mit der Maus verschieben und so die blaue vertikale Linie im Linienschreiber verschieben. Die Position dieser Linie korrespondiert dann jeweils mit der Position der blauen Markierung im Druck-Volumendiagramm. So können Sie die Phasen der Herzaktion in beiden Diagrammen leichter einander zuordnen.

In der rechten unteren Ecke des Bildschirms finden Sie einen Schalter *Clear Graph*. Damit können Sie die Aufzeichnungen im Druck-Volumendiagramm löschen, wenn Sie zu viele Überlagerungen im Graphen haben, um den Effekt der aktuellen Intervention nachzuvollziehen. Klicken Sie mit

der linken Maustaste auf diesen Schalter und lassen dann schnell los.

Ebenfalls rechts unten finden Sie den Schalter **Act Tension**. Wenn Sie diesen anklicken erscheint im Druck-Volumendiagramm eine rote Linie, die Kurve der aktiven Spannung (active tension). Sie gibt den Endpunkt für die auxotonische Kontraktion (Auswurfphase) bei gegebener Kontraktilität aber variabler Vorlast oder Nachlast an und bestimmt so die Größe des Endsystolischen Volumens und damit von Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und arteriellem Druck. Am besten klicken Sie diesen Schalter jetzt an und belassen ihn in diesem Zustand.

Das Druck-Volumendiagramm entspricht der Frank-Starling-Kurve des Herzens. Die Vorteile der Darstellung des Herzzyklus im Druck-Volumendiagramm gegenüber dem Linienschreiber sind:

1. Alle Determinanten der Herzfunktion werden in einer Kurve dargestellt.
2. Weitere Parameter der Herzfunktion wie z.B. End-Diastolisches Volumen und Druck, Endsystolisches Volumen und Druck, Schlagvolumen und Schlagarbeit können direkt beobachtet werden.
3. Die 4 Phasen des Herzzyklus können eindeutig zugeordnet werden.

**Sie beobachten nun das Druck-Volumendiagramm und beantworten folgende Fragen**

1. Identifizieren und benennen Sie die 4 Phasen des Herzzyklus!
2. Identifizieren Sie die Punkte im Druck-Volumendiagramm bei denen sich die Mitral- bzw. Aortenklappe öffnet und schließt! Welche Herztöne sind mit diesen Klappenaktionen assoziiert?
3. Wie berechnen Sie anhand dieses Diagramms die Schlagarbeit?
4. Schätzen Sie die Schlagarbeit für den gegebenen Zustand!

### C. Flußdiagramm der Herzfunktion

Das Flußdiagramm rechts unten auf dem Bildschirm zeigt, wie die Parameter, welche die Pumpfunktion des Herzens bestimmen, zusammenhängen. In den schwarzen und weißen Feldern finden Sie die Parameter die direkt vom Herzen determiniert sind:

1. Enddiastolisches Volumen (**EDV**) und Endsystolisches Volumen (**ESV**) des linken Ventrikels
2. Das Schlagvolumen (**SV**) als Differenz von **EDV - ESV**
3. Das Herzminutenvolumen (Cardiac Output, **CO**) als Produkt von Herzfrequenz (**HR**) x **SV**
4. Die Kontraktilität (**CONT**), welche die Schnelligkeit und die Kraft bestimmt, mit der der Herzmuskel kontrahiert, und so die Größe des ESV beeinflusst.

In den roten Feldern sind die Parameter aufgeführt die mit dem Gefäßsystem zusammenhängen:

1. Der periphere Gefäßwiderstand (Total Peripheral Resistance, **TPR**)
2. Der mittlere arterielle Druck, MAP (**P<sub>ā</sub>**) als Produkt von **TPR** und **CO**

### D. Die Schiebeschalter für die Determinanten der Herzfunktion

Links unten finden Sie die Schiebeschalter für die Einstellung der vier Determinanten der Herzfunktion. Damit stellen Sie die Werte für die Vorlast (**Preload**), den peripheren Gefäßwiderstand (Total Peripheral Resistance, **TPR**), über den Sie die Nachlast regulieren, sowie Kontraktionskraft (**Contractility**) und Herzfrequenz (**Heart Rate**) ein. In der Voreinstellung sind drei dieser Variablen nur in schwachem Grau dargestellt und nur der **Preload** Schalter ist aktiv.

Das Modell ist so gestaltet, daß es zwei verschiedene Herzpräparationen simuliert:

1. Das isolierte Herz (eine einzelne Variable ist aktiv und kann eingestellt werden)
2. Das intakte Herz (alle Variablen sind aktiv und können manipuliert werden)

Das isolierte Herz verwenden Sie um den Effekt der Änderung einer Variable, z.B. der Vorlast, isoliert zu beobachten, d.h. ohne Rückwirkung auf die anderen Variablen.

Das intakte Herz zeigt Ihnen sodann, wie sich die Pumpfunktion ändert, wenn Sie eine Variable variieren und die anderen Variablen auf diese Veränderung reagieren bis sich ein neues Gleichgewicht einstellt. Beachten Sie bitte, daß in diesem Modell komplexere Regulationsmechanismen, wie z.B. der Barorezeptorreflex, Volumenrezeptor vermittelte Reaktionen und dergleichen mehr, nicht berücksichtigt sind.

Machen Sie sich nun mit den beiden Herzpräparationen (*Isolated Heart*, *Intact Heart*) vertraut:

1. Öffnen Sie das **Operate** Menü in der Kopfleiste und klicken Sie auf **Reinitialize All to Default**, um das Programm auf die Ausgangsbedingungen Zurückzustellen.
2. Klicken Sie auf **Act Tension**, um die Kurve der Aktiven Spannung darzustellen
3. Beobachten Sie den Kurvenverlauf einige Zyklen lang und klicken dann auf den runden Schalter neben **Preload** und beobachten die Reaktion. Drei Änderungen treten auf:
  - a.) Die schwach grau gezeichneten Bereiche werden deutlich sichtbar
  - b.) Die Überschrift über den Schiebeschaltern lautet jetzt **Intact Heart (all variables active)**
  - c.) Ein Feld, das den diastolischen Druck anzeigt (**Pdia**) und ein Rückkopplungspfeil (**afterload**) zum **ESV** erscheinen im Flußdiagramm recht unten.
  - d.) Das weiße Feld **ESV** ist jetzt schwarz, d.h. dieser Wert wird jetzt variiert
4. Wiederholen Sie diese Prozedur mehrmals indem Sie auf den Schalter neben **Preload** drücken und die Veränderungen beobachten.

**Fragen:**

- a.) Was stellt der Pfeil mit der Beschriftung **afterload** dar?
- b.) Warum zeigt er auf das **ESV** Feld?
- c.) Was bedeutet der Begriff "Rückkopplung"?
5. Schalten Sie um zur **Intact Heart** Präparation.
6. Gehen Sie nun zur **Isolated Heart** und zurück zur **Intact Heart** Präparation, indem Sie den Rundknopf neben **TPR** drücken. Beobachten Sie die Veränderungen im Flußdiagramm. Welche Felder werden jetzt weiß und damit inaktiv?
7. Wiederholen Sie diesen Vorgang für die Parameter **Contractility** und **Heart Rate**.
8. Nach dieser kurzen Einführung sollten Sie in der Lage sein, die folgenden Versuche adäquat durchzuführen.

## VERSUCH I, VORLAST

Beginnen Sie den Versuch, indem Sie zunächst das Programm auf Ausgangsbedingungen zurücksetzen (*Operate - Initialize All to Default*)

Klicken Sie auf den Schalter *Act Tension* um die rote Linie der aktiven Spannung darzustellen. Klicken Sie auf *Clear Graph*

Dieser Versuch soll Ihnen zeigen, wie Änderungen der Vorlast, also während der Füllungsphase des Herzens, die Pumpfunktion beeinflussen. Denken Sie sich während dieses Versuchs über folgende Fragen nach:

1. Welche Reaktion erwarten Sie in Folge einer Erhöhung der Vorlast?
2. Was verstehen Sie unter dem Frank-Starling-Mechanismus?
3. Was verstehen Sie unter intrinsischer Regulation der Herzfunktion?
4. Welche molekularen Vorgänge machen Sie für den Frank-Starling-Mechanismus verantwortlich?

### A. Isoliertes Herz (keine Rückkopplung)

Sie bleiben bei der *Isolated Heart* Präparation und belassen den *Preload*-Schieber bei 5,0 mmHg, was einem enddiastolischen Volumen (*EDV*) von 120 ml entspricht. Übernehmen Sie die Werte aus dem Flußdiagramm in unten stehende **Tabelle I. A.** Steigern Sie jetzt die Vorlast zügig auf 7,0 mmHg. Sie erreichen dies indem Sie entweder zweimal auf den Pfeil am oberen Rand des Schiebeschalters klicken, oder im Bereich des Schiebeschalters auf die Stelle klicken, die 7,0 mmHg entspricht.

**Das eindrucklichste Ergebnis erzielen Sie, wenn Sie die Vorlast jeweils am Ende der Füllungsphase, bzw. während der isovolumetrischen Kontraktionsphase steigern!**

Beobachten Sie das Druck-Volumendiagramm über einige Zyklen. Wenn nötig können Sie das Diagramm löschen (*Clear Graph*) und den Vorgang mehrmals wiederholen, bis Sie ein sauberes Bild erhalten. Übertragen Sie dann die Werte aus dem Flußdiagramm in die **Tabelle I. A.**

**Tabelle I. A. Vorlast, Isoliertes Herz**

		Vorlast 5,0 mmHg	Vorlast 7,0 mmHg
<b>EDV</b>	ml		
<b>ESV</b>	ml		
<b>SV</b>	ml/beat		
<b>HF (HR)</b>	beats/min	<b>72</b>	<b>72</b>
<b>HMV (CO)</b>	L/min		
<b>TPR</b>	Units	<b>20</b>	<b>20</b>
<b>Contractility</b>	Units	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>
<b>MAP (P<sub>a</sub>)</b>	mmHg		
<b>P<sub>dia</sub></b>	mmHg	-----	-----

Welche Parameter haben sich geändert? Warum?



Wie war die Abfolge der beobachteten Veränderungen?

Stimmen alle Änderungen im Druck-Volumendiagramm mit den Änderungen der Werte im Flußdiagramm überein?

Wenn Sie sich diese Fragen überlegen, wird Ihnen klar, daß sich im intakten Herzen weitere Parameter als Reaktion auf die Steigerung der Vorlast ändern müssen. Welche weiteren Änderungen erwarten Sie?

Wenn Ihnen kein plausibler Vorschlag einfällt, schauen Sie einfach was im nächsten Versuch passiert.

### B. Intaktes Herz (mit Rückkopplung)

Belassen Sie Ihre Präparation zunächst im *Isolated Heart* Modus, bei einer Vorlast von 7 mmHg und einem *EDV* von 134 ml. Klicken Sie auf *Clear Graph* und beobachten die Druck-Volumenkurve für einige Zyklen. Wenn nun der Zyklus in die Füllungsphase eintritt klicken Sie rasch auf den Rundknopf neben *Preload* und schalten so in den *Intact Heart* Modus um. Beobachten Sie die Reaktion der Druck-Volumen-Kurve.

Sie sehen jetzt die Wirkung der passiven Rückkopplung durch den arteriellen Druck auf das Herz während der Auswurfphase. Letztlich haben Sie das Modell des isolierten Herzens um den Effekt der Nachlast erweitert.

Besser können Sie diesen Effekt verfolgen, indem Sie den obigen Versuch, Vorlastserhöhung von 5 auf 7 mmHg im *Intact Heart* Modus wiederholen.

Beobachten Sie die Effekte auf die Druck-Volumenkurve und das Flußdiagramm und tragen Sie die Ergebnisse in unten stehende Tabelle ein.

**Tabelle I. B. Vorlast, Intaktes Herz**

		Vorlast 5,0 mmHg	Vorlast 7,0 mmHg
<b>EDV</b>	ml		
<b>ESV</b>	ml		
<b>SV</b>	ml/beat		
<b>HR</b>	beats/min	72	72
<b>CO</b>	L/min		
<b>TPR</b>	Units	20	20
<b>Contractility</b>	Units	1,0	1,0
<b>MAP (P<sub>a</sub>)</b>	mmHg		
<b>P<sub>dia</sub></b>	mmHg		

Vergleichen Sie die Effekte der Vorlastserhöhung für das isolierte und das intakte Herz

Wie unterscheidet sich das ESV? Warum?

Welchen Effekt hatte die Einführung der passiven Rückkopplung durch das arterielle System auf den mittleren arteriellen Druck? Warum?

Wie wirkt sich die Änderung des arteriellen Drucks auf die Anpassung der Herzfunktion über den Frank-Starling Mechanismus aus?

**Spielzeit:** Bevor Sie im Protokoll fortfahren, können Sie auch den Effekt von stärkeren Änderungen der Vorlast sowohl im isolierten als auch im intakten Herzen verfolgen

## VERSUCH II, TPR (Nachlast)

In diesem Versuch beobachten Sie, wie Änderungen der Nachlast die Pumpfunktion des Herzens beeinflussen. Sie manipulieren die Nachlast, indem Sie den peripheren Gefäßwiderstand (**TPR**, Total Peripheral Resistance) verändern. Während dieser Übung sollten Sie sich über folgende Fragen Gedanken machen:

Wie ist der Begriff "Nachlast" definiert?

Bluthochdruck ist eine weit verbreitete Volkskrankheit. Wie beeinträchtigt ein nicht adäquat behandelter hoher Blutdruck die Pumpfunktion des Herzens?

Definieren Sie den Begriff "Schlagarbeit"!

Wie können Sie diese bestimmen?

### A Isoliertes Herz (keine Rückkopplung)

Setzen Sie alle Einstellungen auf Ausgangsbedingungen zurück (d.h. auf die roten Markierungen neben den Schiebeschaltern). Klicken Sie gegebenenfalls auf den **Act Tension** Schalter, so daß die rote Linie im Druck-Volumendiagramm sichtbar wird. Gehen Sie jetzt in den Isoliertes Herz Modus, indem Sie auf den runden Knopf neben **TPR** drücken. Sie sehen daß alle Kurven in den Diagrammen grau bzw. blaß-rot dargestellt sind. Im Flußdiagramm sind alle Größen außer **TPR** und  **$P\ddot{a}$**  weiß hinterlegt, d.h. inaktiv.

Der periphere Gefäßwiderstand (TPR) ist ja auch keine Größe, die direkt vom Herzen bestimmt, sondern über neuronale, humorale und lokale Einflüsse reguliert wird. Im Flußdiagramm sind die Einflüsse, die zwar die Pumpfunktion des Herzens beeinflussen, aber von extrinsischen (also nicht kardialen) Faktoren bestimmt werden, in rot dargestellt.

Nach dem Ohm'schen Gesetz sind die treibende Kraft für den Blutfluß (mittlerer arterieller Druck  **$P\ddot{a}$** , genauer wäre  **$P\ddot{a}$**  minus Druck im rechten Vorhof) und der Blutfluß (hier Herzminutenvolumen **CO**) direkt Proportional. Die Proportionalitätskonstante ist der Widerstand **TPR** und errechnet sich:  **$TPR = P\ddot{a} / CO$** .

Diese Beziehung können Sie direkt in diesem Teil der Übung verfolgen. Stellen Sie verschiedene Werte für **TPR** ein und verfolgen Sie, wie sich  **$P\ddot{a}$**  ändert. Beachten Sie daß **CO** in diesem Beispiel des isolierten Herzens unverändert bleibt. Es ist evident, daß nach obiger Formel, die Sie ja wie im Flußdiagramm zu  **$TPR \times CO = P\ddot{a}$**  umformen können, jede Änderung des **TPR** direkt eine entsprechende gleichsinnige Änderung von  **$P\ddot{a}$**  zur Folge haben muß.

Nachdem Sie nun den **TPR** mehrmals nach oben und unten verändert und die Auswirkungen im Flußdiagramm beobachtet haben, gehen Sie bitte zum nächsten Teil der Übung.

### B Intaktes Herz (mit Rückkopplung)

Interessanter wird das ganze, wenn sich Änderungen des **TPR** auch, wie in-vivo, auf die Pumpfunktion des Herzens auswirken können. Stellen Sie nun den **TPR** wieder auf 20 und schalten Sie das Programm auf den **Intact Heart** Modus um, indem Sie wieder den Rundknopf neben **TPR** anklicken. Stellen Sie sicher, daß sich alle Einstellungen auf Kontrollniveau befinden (rote Markierungen neben Schiebeschaltern), beobachten Sie die Kurven für wenige Zyklen und notieren Sie die

Kontrollwerte in unten stehender Tabelle.

In den folgenden beiden Versuchen wird der Effekt einer Nachlasterhöhung zunächst bei konstant gehaltener Vorlast (**Manual Preload ON**) untersucht, anschließend werden Rückkopplungseffekte auf die Vorlast zugelassen (**Auto Preload ON**).

### 1. Steigerung der Nachlast (TPR); Manual Preload ON

Stellen Sie sicher, daß die rote **Act Tension** Linie aktiviert ist. Klicken Sie auf **Clear Graph** und erhöhen Sie **TPR** nach wenigen Zyklen auf 35, am Besten zu Beginn der Füllungsphase. Beobachten Sie die Veränderungen. Tragen Sie die Werte aus dem Flußdiagramm nach Einstellung eines neuen Gleichgewichts in unten stehende Tabelle II ein.

Was hat sich geändert? Warum?

Im intakten Herzen muß der venöse Rückstrom im Gleichgewichtszustand immer genau dem Herzminutenvolumen entsprechen, da es sonst zum Rückstau von Blut im Lungenkreislauf kommen würde. Somit hat jede Änderung des Herzminutenvolumens auch eine entsprechende Änderung des venösen Rückstroms und damit der Vorlast zur Folge.

Um diesen Effekt zu simulieren klicken sie nun während der Füllungsphase auf den breiten Schalter **Manual Preload ON** direkt unter den Schiebeschaltern. Jetzt läßt das Modell auch die beschriebene Anpassung der Vorlast an das Herzminutenvolumen zu (**Auto Preload ON**).

Beobachten Sie die Auswirkungen der Anpassung der Vorlast. Nach wenigen Zyklen hat sich das neue Gleichgewicht eingestellt. Übertragen Sie die Werte in unten stehende Tabelle II. Vergleichen Sie diese mit den Ergebnissen bei konstant gehaltener Vorlast.

**Tabelle II. TPR (Nachlast), Intaktes Herz**

		<b>TPR = 20 Kontrolle</b>	<b>TPR = 35 Man. Preload</b>	<b>TPR = 35 Auto Preload</b>
EDV	ml			
ESV	ml			
SV	ml/beat			
HR	beats/min	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>72</b>
CO	L/min			
TPR	Units	<b>20</b>	<b>35</b>	<b>35</b>
Contractility	Units	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>
P <sub>ã</sub>	mmHg			
P <sub>dia</sub>	mmHg			
EF	%			

### 2. Steigerung der Nachlast (TPR); Auto Preload ON

Damit Sie die Auswirkungen einer Nachlasterhöhung bei entsprechender Rückkopplung auch auf die Vorlast im chronologischen Ablauf verfolgen können, sollten Sie nun den **TPR** wieder auf 20 zurückstellen, auf den **Clear Graph** Schalter klicken und den Effekt einer Nachlasterhöhung (**TPR**) auf wiederum 35 verfolgen. Beobachten Sie wie zunächst systolischer und diastolischer Aortendruck, **ESV** und zuletzt auch **EDV** ansteigen, und sich so das ganze Druckvolumendiagramm

auf der Ruhedehnungskurve nach rechts verschiebt.

Da Ihnen nun klar ist, daß im Gleichgewichtszustand Herzminutenvolumen und venöser Rückstrom immer exakt gleich groß sein müssen, können Sie ableiten, was die Hauptfunktion des Frank-Starling-Mechanismus ist.

**Spielzeit:** Ändern Sie *TPR* über den gesamten möglichen Bereich, einmal bei fest eingestellter Vorlast (*Manual Preload ON*) und dann bei automatischer Anpassung der Vorlast an das Herzminutenvolumen (*Auto Preload ON*).

### VERSUCH III, KONTRAKTILITÄT (*Contractility*)

Überlegen Sie, über welche Mechanismen die Kontraktionskraft des Herzens in-vivo ohne Änderung der Vorlast (Kontraktilität) beeinflußt wird.

#### A. Isoliertes Herz (ohne Rückkopplung)

Setzen Sie das Modell auf Ausgangsbedingungen (rote Markierungen) und in den *Manual Preload ON* Modus zurück. Gehen Sie jetzt in den *Isolated Heart* Modus, indem Sie den Rundknopf neben *Contractility* anklicken. Versichern Sie sich, daß die *Act Tension* Linie aktiviert ist. Nach wenigen Zyklen können Sie die Kontrollwerte in unten stehende Tabelle III eintragen.

Klicken Sie jetzt auf *Clear Graph*, und nach wenigen Zyklen steigern Sie *Contractility* auf 1,1. Am besten tun Sie das zu Beginn der Füllungsphase, indem Sie auf den oberen Pfeil des Schiebeschalters *Contractility* klicken. Erhöhen Sie *Contractility* nach zwei kompletten Zyklen weiter auf 1,2 und nach 2 weiteren Zyklen auf 1,3. Nach weiteren 3 bis 4 Zyklen klicken Sie auf *Pause* und analysieren die Veränderungen im Druck-Volumendiagramm.

Analysieren Sie die Veränderungen im Flußdiagramm und übertragen Sie die Werte in Tabelle III. Vergleichen Sie die Werte bei einer Kontraktilität von 1,3 mit den Kontrollwerten bei einer Kontraktilität von 1,0.

**Tabelle III. Kontraktilität**

		<b>Contr. 1,0 Kontrolle</b>	<b>Contr. 1,3 Isolated Heart</b>	<b>Contr. 1,3 Intact Heart</b>
EDV	ml	<b>120</b>	<b>120</b>	<b>120</b>
ESV	ml			
SV	ml/beat			
HF	beats/min	<b>72</b>	<b>72</b>	<b>72</b>
CO	L/min			
TPR	Units	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
Contractility	Units	<b>1,0</b>	<b>1,3</b>	<b>1,3</b>
$P_{\bar{a}}$	mmHg			
$P_{\text{dia}}$	mmHg	-----	-----	
EF	%			

### **B. Intaktes Herz (mit Rückkopplung)**

Setzen Sie **Contractility** auf den Ausgangswert von 1 zurück und gehen Sie in den **Intact Heart** Modus. Die Werte im Flußdiagramm sollten den bereits aufgezeichneten Kontrollwerten in Ihrer Tabelle III entsprechen.

Klicken Sie nun auf **Clear Graph** und steigern Sie die Kontraktilität rasch auf 1,3, indem Sie wieder zu Beginn der Füllungsphase drei mal schnell hintereinander auf den oberen Pfeil des Schiebeschalters **Contractility** klicken. Beobachten Sie die Änderungen im Druck-Volumen- und im Flußdiagramm. Nach Einstellen des Gleichgewichts übertragen Sie die Werte in oben stehende Tabelle III.

Wie unterscheiden sich die Werte des Intakten vom Isolierten Herzen?

Wie haben sich **ESV**, **SV**, **CO**, und  **$P_{\bar{a}}$**  verändert?

Warum?

Wie hat sich die Auswurffraktion verändert?

### **Spielzeit**

Verändern Sie die Kontraktilität im **Intact Heart** Modus über den gesamten möglichen Bereich! Welche Anpassungen der Vorlast erwarten Sie?

Simulieren Sie diese indem Sie auch die Vorlast manuell entsprechend anpassen.

Setzen Sie nun die Vorlast auf Ausgangsbedingungen zurück, und aktivieren Sie die automatische Anpassung der Vorlast (**Auto Preload ON**). Verändern Sie wiederum die Kontraktilität und beobachten Sie die Veränderungen bei automatischer Vorlastanpassung.

## **VERSUCH IV, HERZFREQUENZ (Heart Rate)**

In diesem Übungsteil wird untersucht, wie die Herzfrequenz die Pumpfunktion des Herzens beeinflusst. Überlegen Sie sich zunächst Antworten zu folgenden Fragen:

Wie beeinflusst die Herzfrequenz das enddiastolische Volumen und die Ventrikelfüllung?

Wie beeinflusst die Herzfrequenz den Aortendruck?

Wie beeinflusst die Herzfrequenz das endsystolische Volumen?

### A. Isoliertes Herz (keine Rückkopplung)

Setzen Sie das Modell auf Ausgangsbedingungen (rote Markierungen) und in den **Manual Preload ON**. Modus zurück. Gehen Sie jetzt in den **Isolated Heart** Modus, indem Sie den Rundknopf neben **Heart Rate** anklicken. Versichern Sie sich, daß die **Act Tension** Linie aktiviert ist. Sie sehen nun, daß alle Liniendiagramme grau bzw. blaßrot dargestellt sind.

Die entscheidenden Determinanten des Herzminutenvolumens sind das Schlagvolumen und die Herzfrequenz. Wie im Flußdiagramm dargestellt, errechnet sich das Herzminutenvolumen (**CO**) als Produkt von Herzfrequenz und Schlagvolumen, also:  $CO = HR \times SV$

Diese Beziehung können Sie einfach nachvollziehen, indem Sie nun die Herzfrequenz variieren und den Effekt auf das Herzminutenvolumen beobachten. Beachten Sie, daß in diesem **Isolated Heart** Modus das Schlagvolumen konstant gehalten ist.

Aus den vorherigen Übungen ist Ihnen klar, daß ein Anstieg des Herzminutenvolumens aufgrund der gesteigerten Herzfrequenz auch zu einem Anstieg des arteriellen Drucks führen muß. Dieser wirkt dann wiederum zurück auf das Schlagvolumen, und begrenzt so den Anstieg des Herzminutenvolumens. Bedenken Sie auch, daß bei Anstieg der Herzfrequenz die Diastolendauer überproportional verkürzt wird, was bei extrem hoher Herzfrequenz die Ventrikelfüllung beeinträchtigt.

Im nächsten Übungsteil untersuchen Sie nun den Effekt der Herzfrequenz auf die Pumpfunktion des intakten Herzens.

### B. Intaktes Herz (mit Rückkopplung)

Klicken Sie auf den Rundknopf neben **Heart Rate**, um das Modell in den **Intact Heart** Modus zu schalten. Überprüfen Sie, ob alle Schiebeschalter auf Ihre Kontrollwerte eingestellt sind und ob die **Act Tension** Linie sichtbar ist.

Steigern und senken Sie nun langsam die Herzfrequenz mit Schiebeschalter und beobachten Sie die Veränderungen auf dem Linienschreiber und im Druck-Volumendiagramm. Wenn nötig klicken Sie zwischendurch auf **Clear Graph**.

Zu Beginn des Übungsprotokolls setzen Sie die Herzfrequenz auf 42 pro Minute und warten den Gleichgewichtszustand ab. Notieren Sie nun die Werte von **EDV**, **ESV** und **SV** in Tabelle IV B und von **CO** in der korrekten Spalte (Kontraktilität 1,0) von Tabelle IV C. Steigern Sie nun die Herzfrequenz schrittweise um jeweils 6 Schläge pro Minute, indem Sie je einmal auf den oberen Pfeil des Schiebeschalters klicken. Tragen Sie die entsprechenden Werte in die Tabellen IV B und IV C ein und stellen Sie diese graphisch dar.

Betrachten Sie Ihre Graphen, um die folgenden Fragen zu beantworten:

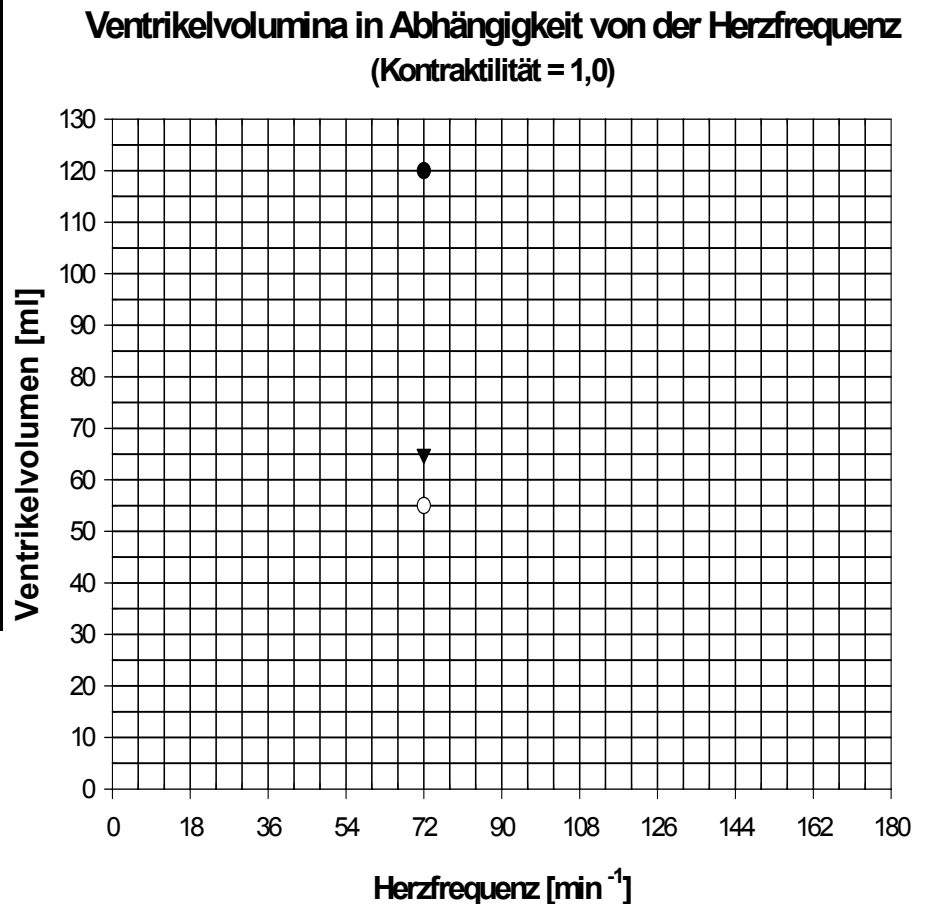
Das Schlagvolumen mit mit ansteigender Herzfrequenz fast linear ab. Warum?

Sie haben in einer vorherigen Übung gelernt, daß das Herzminutenvolumen direkt vom Schlagvolumen abhängt. Warum sinkt dann im vorliegenden Fall das Herzminutenvolumen nicht entsprechend der Abnahme des Schlagvolumens?

Warum fällt das Herzminutenvolumen bei den hohen Herzfrequenzen plötzlich steil ab?

Tabelle IV B

Kontraktilität 1,0			
HF (min <sup>-1</sup> )	EDV (ml)	ESV (ml)	SV (ml)
42			
54			
66			
78			
90			
102			
114			
126			
138			
150			
162			
174			
180			



### C. Interaktion von Herzfrequenz und Kontraktilität: Auswirkungen auf das Herzminutenvolumen

Die letzte Übung soll Ihnen helfen, mit dem Begriff "Frequenzinotropie" umzugehen und deren Bedeutung zu verstehen. Dazu wiederholen Sie das oben unter IV B durchgeführte Protokoll für drei weitere voreingestellte Kontraktilitätswerte und zwar für 0,8, 1,2 und 1,4.

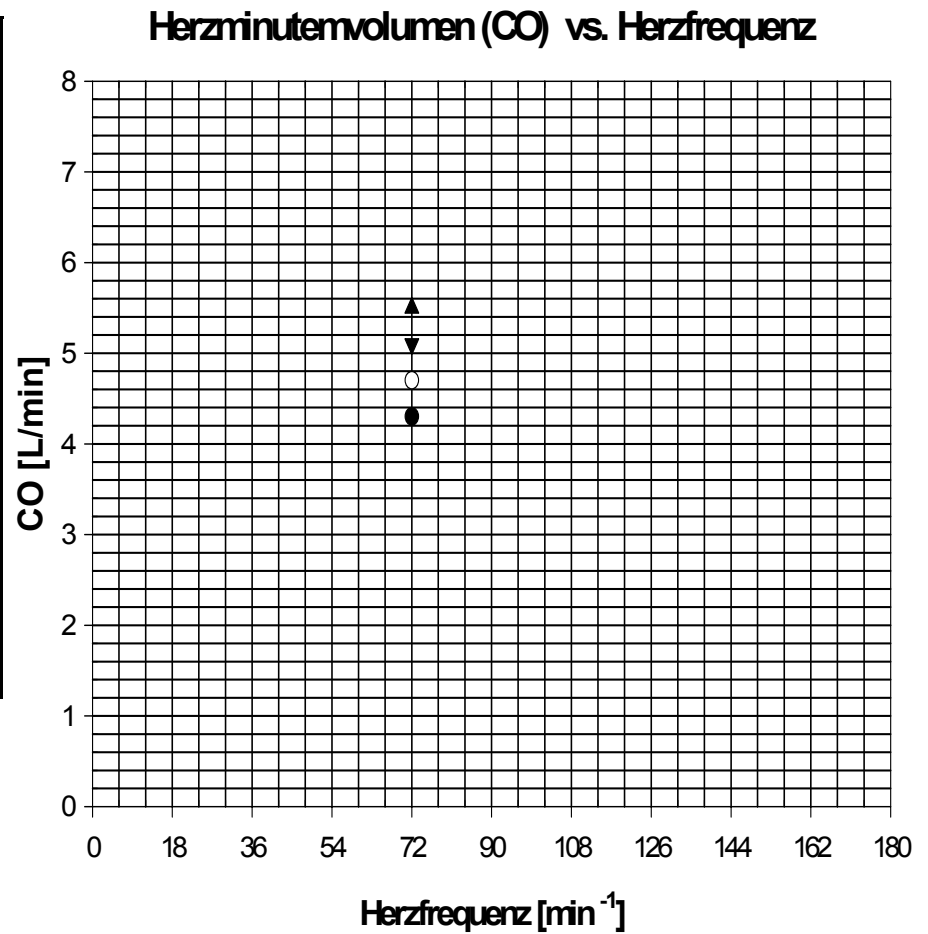
Notieren Sie nur die Werte für das Herzminutenvolumen in Tabelle IV C und stellen Sie diese graphisch dar. Sie erhalten eine Kurvenschar, die Ihnen den Effekt der Herzfrequenz auf das Herzminutenvolumen in Abhängigkeit von der Kontraktilität aufzeigt.

Definieren Sie nun "Frequenzinotropie"

Wie trägt dieser Mechanismus dazu bei, den effizienten Arbeitsbereich des Herzens auch auf höhere Herzfrequenzen auszuweiten?

Tabelle IV C

	Kontraktilität			
	0,8	1,0	1,2	1,4
HF (min <sup>-1</sup> )	CO L/min	CO L/min	CO L/min	CO L/min
42				
54				
66				
78				
90				
102				
114				
126				
138				
150				
162				
174				
180				

**Spielzeit**

Jetzt können Sie im Modus des intakten Herzen verschiedene Parameter gleichzeitig verstellen und die Effekte beobachten

Vorschlag: Simulieren Sie die Reaktion des intakten Organismus auf einen akuten, massiven Blutverlust. Was passiert primär (denken Sie an Blutvolumen, venösen Rückstrom, Vorlast)? Was passiert sekundär (denken Sie an reflektorische Sympathikusaktivierung)?