

**DE DEPOLARISATIE VAN  
ATRIUMSPIER**

**J.H. PASMOOIJ**

DE DEPOLARISATIE VAN ATRIUMSPIER

Academisch proefschrift

ter verkrijging van de graad van  
doctor in de Geneeskunde  
aan de Universiteit van Amsterdam  
op gezag van de Rector Magnificus  
Dr. A. de Froe, hoogleraar in  
de faculteit der Geneeskunde,  
in het openbaar te verdedigen in de aula der Universiteit  
(tijdelijk in de Lutherse Kerk, ingang Singel 411, hoek Spui)  
op donderdag 6 juni 1974 te 16.00 uur

door

Jakob Herbert Pasmooij  
geboren te Polsbroek

Promotor: Prof. Dr. L.N. Bouman  
Co-promotor: Prof. Dr. J.Th.F. Boeles  
Co-referent: Dr. M.J. Janse

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd  
verricht in het Fysiologisch Laboratorium van de  
Universiteit van Amsterdam (direkteur: Prof. Dr.  
J.Th.F. Boeles).

# INHOUDS-OPGAVE.

|                                                                                                            | blz. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| HOOFDSTUK 1. Inleiding en probleemstelling                                                                 | 9    |
| HOOFDSTUK 2. Literatuur: elektrochemische eigenschappen van hartspeer                                      | 13   |
| HOOFDSTUK 3. Methodiek                                                                                     | 39   |
| HOOFDSTUK 4. Prikkelfrekwentie en de diastolische membraanpotentiaal                                       | 50   |
| HOOFDSTUK 5. Prikkelfrekwentie en de aktiveringskurve                                                      | 69   |
| HOOFDSTUK 6. Prikkelfrekwentie en de invloed van ouabaine op de aktiepotentiaal                            | 91   |
| HOOFDSTUK 7. Poging tot een verklaring van de frekwentie-afhankelijke potentiëring van de kontraktiekracht | 100  |
| SAMENVATTING                                                                                               | 105  |
| SUMMARY                                                                                                    | 109  |
| APPENDIX                                                                                                   | 113  |
| LITERATUURLIJST                                                                                            | 116  |
| NAWOORD                                                                                                    | 133  |

## SAMENVATTING

De in dit proefschrift beschreven experimenten hadden tot doel om na te gaan, welk mechanisme ten grondslag lag aan de negatieve relatie tussen de maximale depolarisatiesnelheid van de actiepotentiaal,  $dV/dt_{\max}$ , en de prikkel-frekwentie. Het uitgangspunt werd gevormd door het onderzoek van Viersma (1969). Hierin was als hypothese gesteld, dat de afname van  $dV/dt_{\max}$  bij frekwentieverhoging veroorzaakt werd door een vermindering van de electrochemische gradient voor natrium-ionen, als gevolg van een hogere intracellulaire natriumconcentratie,  $[Na^+]_i$ . De activiteit van de Na/K-pomp zou op geleide van  $[Na^+]_i$  toenemen, totdat bij de nieuwe frekwentie de passieve natrium-influx weer geheel door de actieve natrium-efflux werd gecompenseerd. Belangrijk hierbij was de waarneming dat de diastolische membraanpotentiaal bij frekwentieverhoging beneden 5,9 Hz niet aantoonbaar veranderde. De tweede hypothese, een onvolledige beschikbaarheid van natrium-carriers bij hogere frekwenties, kon hierdoor worden verworpen, tenminste voor frekwenties beneden 5,9 Hz. Experimenten waarbij de Na/K-pomp door ouabaine werd geremd, steunden de hypothese dat het frekwentie-effekt op  $dV/dt_{\max}$  werd veroorzaakt door het eerst genoemde mechanisme.

Aanleiding voor ons onderzoek waren enkele oriënterende experimenten met een nauwkeurige methode om de diastolische potentiaal te meten. Hierbij bleek, dat ook bij relatief lage frekwenties in het voor het konijn normale werkgebied een daling van de diastolische potentiaal optrad bij verhoging van de frekwentie. De vraag rees, of hierdoor de afname van  $dV/dt_{\max}$  volledig kon worden verklaard.

HOOFDSTUK 2 geeft een overzicht van de literatuur over de electrochemische eigenschappen van hartspier. De intracellulaire activiteit van ionen blijkt niet nauwkeurig meetbaar. De actiepotentiaal wordt beschreven in termen van

de ionen-hypothese van Hodgkin en Huxley (1952 a, b, c en d). Voor het beschrijven van de veranderingen in het geleidingsvermogen van de celmembraan na supraliminale prikkeling wordt de voorkeur gegeven aan de carrier-hypothese. Bij de bespreking van de eigenschappen van het actieve natrium-kalium-transport wordt relatief grote aandacht besteed aan de elektrogene werking van dit transport.

HOOFDSTUK 3 beschrijft de methodiek. De stimulator geeft een impuls waarvan de stroomsterkte onafhankelijk is van de weerstand tussen de elektrode-punten. Voor het verkrijgen van frekwentiewisselingen wordt een omschakelbare stuur-oscillator gebruikt. De membraanpotentiaal wordt gemeten met behulp van een intracellulaire en een extracellulaire mikro-elektrode. De membraanpotentiaal wordt, evenals het analoog gedifferentieerde signaal, vastgelegd op een magnetische band. Na het experiment wordt van iedere actiepotentiaal de diastolische membraanpotentiaal en  $dV/dt$  max gedigitaliseerd.

In HOOFDSTUK 4 wordt aangetoond, dat na het staken van de stimulatie een geleidelijke toename van de membraanpotentiaal plaats vindt. Tijdens deze hyperpolarisatie treedt een positieve napotentiaal op, wanneer de stimulatie - frekwentie hoger dan 3 à 4 Hz is geweest. De term "startpotentiaal" wordt geïntroduceerd voor de hoogte van de membraanpotentiaal waarbij een actiepotentiaal is opgewekt. Verdere experimenten tonen een negatieve correlatie aan tussen de prikkelfrekwentie en de startpotentiaal in het traject tussen 1 Hz en 9 Hz.

Het verloop van de membraanpotentiaal na het staken van de stimulatie kan worden verklaard door een toename van  $|K^+|_1$ . Gegevens uit experimenten met axonen steunen de veronderstelling, dat de positieve napotentiaal het gevolg is van een vermindering van het elektrogene effect van de Na/K-pomp. Met behulp van gegevens uit het geperfundeerde honde-hart over het kaliumverlies na frekwentieverhoging is getracht een schatting te maken van de te verwachten afname van de startpotentiaal. De gemeten invloed van de

frekwentie op de startpotentiaal blijkt sterker te zijn dan het berekende effect.

In HOOFDSTUK 5 wordt de aktiveringskurve weergegeven bij een prikkelfrekwentie van 1 Hz. Deze kurve kan van vezel tot vezel verschillen. De aktiveringskurve blijkt bij verhoging van de prikkelfrekwentie te verschuiven naar lagere waarden van  $dV/dt$  max. Dit verklaart de in dit hoofdstuk beschreven waarneming dat de afname van  $dV/dt$  max bij frekwentieverhoging sterker is dan kan worden verwacht op grond van de opgetreden daling van de startpotentiaal. Aan de invloed van de frekwentie op de aktiveringskurve ligt een relatief traag proces ten grondslag. Na overschakeling van 1 Hz op 5 Hz nemen de startpotentiaal en  $dV/dt$  max gedurende de eerste ca. 10 sekonden af volgens de relatie die door de 1 Hz-aktiveringskurve wordt weergegeven. Geleidelijk wordt  $dV/dt$  max echter lager dan die, welke bij 1 Hz bij dezelfde startpotentiaal zou hebben geheerst. Uiteindelijk wordt na enige minuten een steady state waarde van de startpotentiaal en  $dV/dt$  max bereikt. De afname van de startpotentiaal onmiddellijk na de frekwentieverhoging wordt gevolgd door een geringe toename. De waarde van  $dV/dt$  max verandert overeenkomstig dit bifasische verloop.

Aan de hand van literatuurgegevens lijkt een invloed van de frekwentie op  $g_{Na}$ , anders dan door de optredende verandering van de startpotentiaal, onwaarschijnlijk. Daarentegen bestaan sterke aanwijzingen, dat er bij toename van de frekwentie een verhoging van  $|Na^+|_i$  en een afname van  $|K^+|_i$  optreedt. De afname van de concentratiegradient voor natrium-ionen verklaart dan de verschuiving van de aktiveringskurve door frekwentieverandering. De traagheid van het proces dat deze verschuiving veroorzaakt, maakt een intracellulaire ophoping van natrium-ionen waarschijnlijk. De geringe toename van de startpotentiaal, die wordt waargenomen nadat onmiddellijk na de frekwentieverhoging eerst een daling heeft plaats gevonden, kan worden verklaard door een elektrogene werking van de Na/K-pomp.

De experimenten die in HOOFDSTUK 6 zijn beschreven, tonen

aan, dat de steady state startpotentiaal en  $dV/dt$  max door ouabaine ( $5 \cdot 10^{-7}$  mol/l) op dezelfde wijze worden veranderd als door frekwentieverhoging. De gebruikte ouabaine-concentratie is volgens de literatuur hoog genoeg om een afname van  $[K^+]_i$  en een stijging van  $[Na^+]_i$  te veroorzaken. Dit steunt onze hypothese, dat een overeenkomstige verandering van de intracellulaire samenstelling een belangrijke rol speelt in de afname van de startpotentiaal en  $dV/dt$  max bij frekwentieverhoging. Een eventuele invloed van ouabaine op  $g_K$  en  $g_{Na}$  als verklaring voor het beschreven effect is onwaarschijnlijk.

In HOOFDSTUK 7 tenslotte wordt getracht om de inzichten die uit de in dit proefschrift beschreven experimenten zijn verkregen, in te passen in de gegevens die in de literatuur bekend zijn over de rol van de natrium-ionen in de regulatie van de kontraktiliteit van hartspeer.