

**Aus der Franz-Volhard-Klinik Charité Campus Buch
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Der Einfluss des elektrischen Remodelings während des akuten und
chronischen Myokardinfarktstadiums der Ratte auf das
Magnetokardiogramm**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Gruner
aus Prenzlau

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Dietz
2. Prof. Dr. med. M. Oeff
3. Priv.-Doz. Dr. med. W. Haverkamp

Datum der Promotion: 22.06.2007

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Pathophysiologie des Herzinfarktes.....	2
1.1.1. Nachweisverfahren, Lokalisation und Ausmaß des Myokardinfarkts.....	2
1.1.2. Infarktablauf: vom akuten Stadium zum Remodeling.....	3
1.1.3. Veränderungen auf zellulärer Ebene.....	4
1.2. Die Magnetokardiographie.....	7
1.2.1. Funktionsweise der Magnetokardiographie.....	7
1.2.2. Die Entwicklung der Magnetokardiographie.....	8
1.2.3. Tierexperimentelle Studien.....	10
1.3. Zielsetzung der Arbeit.....	12
2. Methodik.....	13
2.1. Versuchstiere.....	13
2.2. Operationen.....	13
2.3. Versuchsablauf.....	14
2.4. Diagnostische Untersuchung.....	16
2.4.1. Das Magnetokardiogramm.....	16
2.4.1.1. Technische Voraussetzungen für die Messung.....	16
2.4.1.2. Durchführung der Magnetokardiographie.....	18
2.4.1.3. Auswertung der Magnetokardiographie.....	18
2.4.2. Das Elektrokardiogramm.....	24
2.4.3. Die Echokardiographie.....	25
2.4.4. Die Blutdruckbestimmung.....	26
2.4.5. Infarktgrößenbestimmung.....	26
2.5. Statistische Analyse.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Echokardiographie, Blutdruckmessung und Infarktgrößenbestimmung.....	28
3.2. Magnetokardiographie.....	29
3.2.1. Das magnetokardiographische Bild des gesunden Rattenherzens.....	29
3.2.2. Das magnetokardiographische Bild des akuten Myokardinfarktes der Ratte.....	32

3.2.3.	Die magnetokardiographische Verlaufsentwicklung des Rattenherzens vom „akuten“ zum „chronischen“ Infarktstadium.....	36
3.2.4.	Zeitverlauf der magnetokardiographischen Veränderungen	45
3.3.	Elektrokardiographischer Verlauf.....	49
4.	Diskussion	52
4.1.	Magnetokardiographische Veränderung beim akuten Myokardinfarkt	52
4.2.	Magnetokardiographische Veränderungen im chronischen Myokard- infarktstadium.....	55
4.3.	Einfluss der Scheinoperation auf die Magnetokardiographie	58
4.4.	Bisherige MKG-Studien an Ratten	59
4.5.	Die Möglichkeit der Magnetokardiographie als nicht-invasive Methode und deren Aussagekraft im Vergleich zum EKG.....	60
4.6.	Limitation der vorliegenden Studie.....	63
5.	Zusammenfassung.....	64
6.	Literaturverzeichnis.....	66
7.	Anhang	76
7.1.	Lebenslauf	76
7.2.	Eidesstattliche Erklärung.....	77
7.3.	Danksagung.....	78

Abkürzungsverzeichnis

α -HBDH	Isoenzym der Laktat-Dehydrogenase (LDH 1)
AT ₁ -Rezeptor	Angiotensin ₁ -Rezeptor
ATP	Adenosintriphosphat
ATPase	Adenosintriphosphatase
CK-MB	Isoenzym der Creatininphosphokinase für die Herzmuskelzellen
DEPC	Deethyl-Pyrovat-Carbonat
EKG	Elektrokardiogramm
Gesamt-CK	Gesamt-Creatininphosphokinase
GOT	Glutamat-oxalacetat-transaminase (Aspartatamino-transferase (ASAT))
IHi	Inhomogenitätsindex
IVS	Interventrikularseptum
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LV	linker Ventrikel
LV EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVESD	endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser
LV%FS	linksventrikuläre prozentuale systolische Verkürzungsfraktion
LVHW	linksventrikuläre Hinterwand
max-min	Addition der Beträge von den Magnetfeldstärken V _{min} und V _{max}
MKG	Magnetokardiogramm
MKG 0	1. magnetokardiographische Messung (1-5 Tage vor Infarkt)
MKG I	2. magnetokardiographische Messung (45 Minuten nach Infarkt)
MKG II	3. magnetokardiographische Messung (2 Wochen nach Infarkt)
MKG III	4. magnetokardiographische Messung (4 Wochen nach Infarkt)
M-Mode	Ultraschalldiagnostikverfahren mit Motion-Modulation
MRT	Magneto-resonanztomographie
QRS _{Gesamt}	Zeitintervall von 0 bis 20 ms
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
RIVA	Ramus interventricularis anterior
R _{Spitze}	Zeitintervall von 8 bis 12 ms
SD	Sprague-Dawley-Ratten

SQUID	Supraleitender Quanten-Interferenz-Detektor
STT	Zeitintervall von 20 bis 25 ms
T_{Ende}	Zeitintervall von 60 bis 70 ms
Vmin/max	Magnetfeldstärkenminimum/–maximum
Xmin/max	Minimum/Maximum der X-Koordinate des Magnetfeldes
Ymin/max	Minimum/Maximum der Y-Koordinate des Magnetfeldes

5. Zusammenfassung

Der Hintergrund für diese Studie stellt die hohe Inzidenz von Myokardinfarkten in den Industrieländern und den damit verbundenen Folgen wie z.B. die hohe Mortalität durch maligne Herzrhythmusstörungen dar.

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es, an einem Infarktmodell für die Ratte das magnetokardiographische Infarktbild zu entwickeln. Ebenfalls wurde das sich an den Myokardinfarkt anschließende elektrische Remodeling erstmals magnetokardiographisch erforscht.

Insgesamt wurden vierzig Sprague Dawley-Ratten in dieser Studie untersucht. Nach erfolgter Randomisierung erhielten die 14 Ratten in der Kontrollgruppe eine Schein-OP und die 26 Tiere in der Infarktgruppe eine Okklusion des Ramus interventricularis anterior. Von den Infarkttieren überlebten 11 die Akutphase des Myokardinfarktes. Die MKG-Messungen fanden für die Kontrollgruppe zum ersten Mal 1 bis 5 Tage vor der OP statt. Die folgenden drei magnetokardiographischen Messungen erfolgten für die beiden Gruppen 45 Minuten nach der Schein- bzw. Infarkt-OP sowie 2 und 4 Wochen später. Mittels Echokardiographie und eine durch Obduktion ermittelte Infarktgrößenbestimmung wurde gezeigt, dass ein großer reproduzierbarer Infarkt induziert werden konnte.

Mit dieser Studie konnten systematisch magnetokardiographische Parameter für den akuten Myokardinfarkt und dem folgendem elektrischen Remodeling im experimentellen Tiermodell gefunden und registriert werden. Zur Separation der Gruppen trugen am besten die 3 Parameter des Inhomogenitätsindex (IHi), der absoluten Differenz vom Magnetfeldmaximum und -minimum (max-min) und der Winkel von den 9 ermittelten Parametern (IHi, max-min, Winkel, die Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax, die Magnetfeldstärke Vmin, Vmax) bei. Für die Differenzierung zwischen De- und Repolarisationsänderungen zeigten sich die Zeitintervalle von QRS_{Gesamt} (0-20 ms), R_{Spitze} (8-12 ms), STT (20-25 ms) und T_{Ende} (60-70 ms) als geeignet. Parallel zu den MKG-Messungen wurden elektrokardiographische Registrierungen durchgeführt, die die infarkttypischen Veränderungen mit einer ST-Streckenhebung im akuten und einer Q-Zacken-Ausbildung im chronischen Stadium zeigten.

Im akuten Infarktstadium waren die Veränderungen im MKG in allen Parametern außer dem Winkel vor allem während des STT-Intervalls sichtbar. Verantwortlich dafür sind hauptsächlich die entstandenen Verletzungsströme, die aufgrund von Potentialdifferenzen zwischen gesundem

und geschädigtem Myokard fließen. Durch die Schein-OP wurde das magnetokardiographische Bild vor allem im IHi und max-min durch Repolarisationsverlängerung verändert.

Im chronischen Infarktstadium (2 und 4 Wochen nach Infarkt) zeigten sich signifikante De- und Repolarisationsstörungen. Trotz beginnender Angleichung des IHi und max-min-Wertes im STT-Intervall für die Infarkt- bzw. die Kontrolltiere konnte im Intervall T_{Ende} eine hochsignifikante Veränderung im Winkelparameter zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden. Der Winkel gibt einen Hinweis auf die Lageveränderung des Herzens durch entstehende Kompensationsmechanismen wie z.B. der Hypertrophiebildung.

Auf elektrophysiologischer Ebene spielen im chronischen Infarktstadium vor allem die Auswirkungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und die Veränderungen auf Ionenkanalebene eine Rolle. Durch Reduktion des K^+ -Flusses verlangsamt sich die Repolarisation. Die Ausbildung von Fibrose im infarzierten Herzgewebe und von der myokardialen Hypertrophie wirkt auf die elektrischen Veränderungen in der Depolarisation mit ein.

Zusammenfassend konnte durch diese experimentelle Arbeit gezeigt werden, dass die Magnetokardiographie sehr gut die elektromagnetischen Änderungen des akuten Myokardinfarktes und des sich anschließenden elektrischen Remodelings registrieren kann. Bedingt durch die Methode können nur direkte Aussagen über die elektrischen Vorgänge gemacht werden. Rückschlüsse auf das strukturelle Remodeling lassen sich nur indirekt auf dem Hintergrund des Gesamtbildes der pathophysiologischen Infarktentwicklung wie z.B. der Fibrosebildung ziehen. Durch die tierschonende Nicht-Invasivität bei der Infarktregistrierung, die kostengünstige und zeitsparende Komponente und die Sensivität zur tangential verlaufenden Ströme, die von ischämischen Gewebe generiert werden, kann es anderen Methoden überlegen sein.

7. Anhang

7.1. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

7.2. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Andreas Gruner, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Der Einfluss des akuten und chronischen Myokardinfarktstadiums der Ratte auf das Magnetokardiogramm“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, Juli 2006

Andreas Gruner

7.3. Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Franz-Volhard-Klinik der Charité Campus Berlin-Buch und des Max-Delbrück-Centrums in Berlin bedanken, die mir behilflich waren, diese Arbeit anzufertigen.

Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Rainer Dietz für die Überlassung des Themas, sowie für seine Betreuung.

Herrn OA Dr. Alexander Schirdewan danke ich für seine fachliche und menschliche Unterstützung und Diskussionsbereitschaft. Er stand mir immer förderlich zur Seite.

Mein Dank gilt auch Andre Gapelyuk und Dr. Robert Fischer, die mir bei der magnetokardiographischen Datenregistrierung und –auswertung geholfen haben.

Ich möchte PD Dr. Niels Wessel für die Hilfe im Zusammenhang mit der statistischen Auswertung und für seine anregenden Fragen danken.

Ebenfalls danke ich Astrid Schiche, Jutta Meisel, Georg Hilfenhaus, Bianca Sawitzki und Amanda Storm.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie und meiner Frau bedanken. Sie waren mir stets eine sehr große Hilfe und haben mich in unvorstellbarer Weise über die ganze Zeit unterstützt. Dafür kann ich ihnen nicht genug danken.