

## 4. Diskussion

### 4.1. Magnetokardiographische Veränderung beim akuten Myokardinfarkt

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich der akute Myokardinfarkt der Ratte im Magnetokardiogramm äußert, und wie sich das magnetokardiographische Bild im Laufe von vier Wochen post Infarkt ändert. Ziel war es, die elektrophysiologischen Veränderungen des Myokards zu detektieren und das sich anschließende elektrische Remodeling zu erfassen. Dabei ist das stattfindende elektrische Remodeling als eine Adaptation auf die Verminderung des Schlagvolumens anzusehen [Solomon 2003] und steht in direktem Zusammenhang mit dem Untergang von kontraktilem myokardialen Gewebe [Pfeffer et al. 1979, Pfeffer et al. 1991, Vatner et al. 1978]. Bisherige Untersuchungsmethoden betonen stattfindende morphologische Veränderungen oder weisen Verluste bei der elektrischen Signalregistrierung auf. Die Magnetokardiographie bietet den Vorteil der Sensitivität bei der Aufnahme von tangential verlaufenden Strömen, die von ischämischem Gewebe generiert werden.

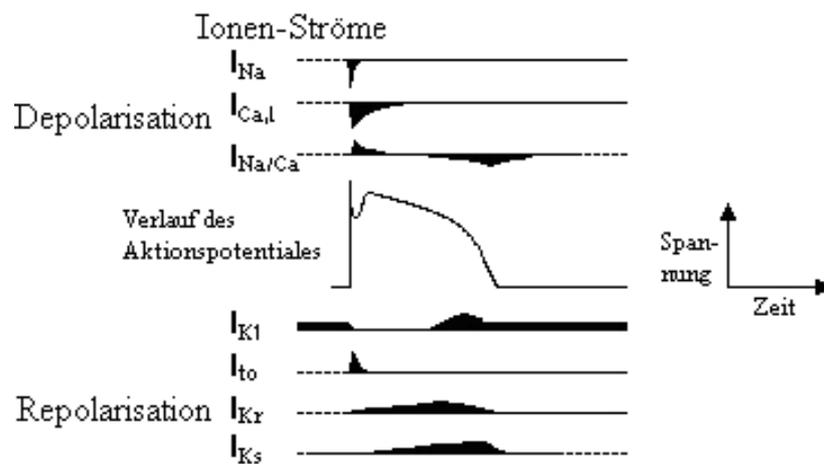
Zur Beschreibung des Infarktmodells der Ratte in dieser Arbeit wurden die im Kapitel 2.4.1.3. beschriebenen magnetokardiographischen Parameter verwandt. Dabei zeigte sich, dass die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, max-min (Addition der absoluten Magnetfeldstärken des Maximums und des Minimums) und der Winkel sehr gut geeignet waren, um die Gruppen voneinander zu trennen. Die übrigen gemessenen Hilfsgrößen finden sich in diesen wieder. Der Winkel wird durch die Koordinaten Xmin/max und Ymin/max bestimmt. Max-min ergibt sich aus den Parametern des Magnetfeldstärkenmaximum Vmax und des –minimum Vmin.

Um die magnetokardiographischen Veränderungen bei einem akuten Myokardinfarkt beschreiben zu können, war es nötig, Zeiteinteilungen zu finden, die physiologisch sinnvoll sind. Durch die elektrokardiographische Messung ist bekannt, dass es im akuten und chronischen Myokardinfarkt zu Veränderungen im QRS-Komplex und in der T-Welle kommt. Da das EKG und das MKG elektrische Vorgänge messen, war es im Voraus möglich, Zeitintervalle zu wählen. Die gewählte Aufgliederung der Zeitintervalle  $QRS_{Gesamt}$ ,  $R_{Spitze}$ , STT und  $T_{Ende}$  (s. Kap. 2.4.1.3) in dieser Arbeit machte es möglich, eine deutliche Differenzierung zwischen den gesunden Ratten und den Infarkttieren vorzunehmen.  $QRS_{Gesamt}$  und  $R_{Spitze}$  zeigen die elektrischen Veränderungen während der Depolarisation des Myokards, wobei  $R_{Spitze}$  den

Zeitpunkt der maximalen Herzerregung darstellt. STT und  $T_{\text{Ende}}$  stehen für die anschließende Repolarisation.

Wie im Kapitel 1.1.3 beschrieben, beginnen die elektrischen zellulären Vorgänge in der gesunden Ventrikelmyokardzelle mit dem schnellen Depolarisationsaufstrich des Aktionspotentials durch die erregungsbedingte  $\text{Na}^+$ -Leitfähigkeitsveränderung. Er geht in die Plateauphase über, die durch spannungsabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle getragen wird. Zusätzlich strömt  $\text{Ca}^{2+}$  aus dem sarkoplasmatischen Retikulum aus, und die Kontraktion findet statt.

Die Repolarisation wird zum Hauptteil durch die  $\text{K}^+$ -selektiven Ionenströme getragen, die sich in mehrere Subgruppen aufgliedern lassen. Beispiele sind der Inward rectifier  $\text{K}^+$ -Strom  $I_{\text{K1}}$ , der  $\text{Ca}^{2+}$  abhängige transiente Auswärtsstrom  $I_{\text{to}}$  und der Delayed rectifier  $\text{K}^+$ -Strom  $I_{\text{K}}$  (s. Abb. 21).



**Abb. 21:** Darstellung der am Aktionspotential beteiligten Ionenkanäle in der De- und Repolarisationsphase mit dem normalen Verlauf des Aktionspotentials.

Diese Stromflüsse sind der physiologische Hintergrund für das „normale“ magnetokardiographische Bild der Kontrolltiere. Durch einen Infarkt kommt es zu pathologischen Veränderungen der Ionenströme. Diese elektrischen Aktivitätsänderungen während bzw. nach dem Myokardinfarkt erklären das magnetokardiographische Infarktbild. Die MKG-Registrierung findet auf der elektrischen Ebene statt. Auf strukturelle Veränderungen besonders im Remodelingprozess kann nur indirekt über Änderungen in diesem elektrischen Bild geschlossen werden. Beide Remodelingformen beeinflussen sich gegenseitig.

In der ersten Messung ca. 45 Minuten nach akuter Gefäßokklusion kam es zu einem Anstieg der MKG-Zeitverlaufskurven während der STT-Strecke in den Parametern IHi und max-min (s. Abb. 17). Der Depolarisationskomplex ( $QRS_{\text{Gesamt}}$ ) ließ sich nicht abgrenzen. Die Kurve erreichte die Nulllinie zeitlich später als die der Kontrollgruppe. Dies zeigte sich auch in den Integralwerten bei  $QRS_{\text{Gesamt}}$  und STT mit hochsignifikanten Unterschieden zur Kontroll-Gruppe (s. Tab. 6). Signifikante Winkelveränderungen lagen nicht vor.

Die gleiche Beobachtung machten Cohen und Kaufmann, als sie an Hunden eine Koronarokklusion durchführten [Cohen und Kaufmann 1975] (s. Kapitel 1.2.3). ST-Strecken-Veränderungen bestätigte auch die japanische Studie mit Ratten. In dieser Studie untersuchten Uchida et al. das magnetokardiographische Bild der myokardialen Ischämie von 5 Ratten vor und nach koronarer Okklusion des Ramus interventricularis anterior [Uchida et al. 2002]. Nach der Okklusion nahmen im geschädigten Myokard die Ströme während der ST-Strecke signifikant zu. In der T-Welle änderte sich die Richtung der Ströme nach links.

Diese MKG-Veränderungen sind vergleichbar mit der monophasischen Deformierung im EKG. Elektrophysiologisch basiert dieses Phänomen auf den Verletzungsströmen.

Um den Ursprung der Verletzungsströme zu verstehen, muss man zuerst die Veränderungen des Aktionspotentials während der akuten Ischämie betrachten. Nach 15 bis 30 Sekunden nach experimenteller Koronarokklusion depolarisiert das Ruhemembranpotential [Fozzard und Makielski 1985]. Surawicz et al. beobachteten, dass das Ruhemembranpotential positiver wird, während die Aufstrichgeschwindigkeit, die Amplitude und die Dauer des Aktionspotentials abnehmen [Surawicz 1995a]. Dies konnte durch Koumi et al. und Peuhkurinen bestätigt werden [Koumi et al. 1995, Peuhkurinen 2000]. Die Ursachen für diese Alterationen in der elektrischen Aktivität sind vielfältig und noch nicht vollständig verstanden. Dennoch lässt sich als Hauptbeitrag der zelluläre  $K^+$ -Verlust und die daraus resultierende extrazelluläre  $K^+$ -Akkumulation identifizieren [Kléber et al. 1995, Surawicz 1995a]. Die energieabhängige transmembranöse Kontrolle der Ionenverteilung durch die  $Na^+K^+$ -ATPase kann das Ionengleichgewicht nicht mehr aufrechterhalten. Es fehlt die durch ATP bereitgestellte Energie. Ein passiver  $K^+$ -Efflux durch geöffnete  $K^+$ -spezifische Kanäle kann ebenfalls zur extrazellulären  $K^+$ -Akkumulation beitragen [Janse und Wit 1989].

Die Differenz in der Aktionspotential-Amplitude zwischen der ischämischen und gesunden Zelle ruft den systolischen Verletzungsstrom hervor [Vincent et al. 1977, Cohen et al. 1983]. Er fließt während des Aktionspotentialplateaus von der gesunden zur ischämischen Zelle, da während der ST-Strecke das intrazelluläre Potential der normalen Zelle höher, also weniger negativ, ist, als das Potential der ischämischen Zelle. Darin begründet sich die Erhebung der ST-Strecke sowohl

im EKG als auch im MKG [Surawicz und Saito 1978, Savard et al. 1983]. Die Verletzungsströme tragen andererseits auch zur Formveränderung des QRS-Komplexes bei, in dem sie den normalen Stromfluss unterbrechen, der während der Repolarisation fließt.

In der vorliegenden Arbeit kam es nach der Ligatur der Koronararterie zur absoluten Reduktion des Blutflusses im distal gelegenen Myokardareal. Die Funktion dieses Herzmuskelgewebes sistierte daraufhin. Durch den Teilverlust der Kontraktionsfähigkeit dieses Areals kam es zu einer Reduzierung der Herzleistung mit einer Verminderung der Blutversorgung des gesamten Organismus. Zur Aufrechterhaltung der Pumpfunktion wurden Kompensationsmechanismen gestartet. Wichtige Elemente hierbei sind die Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) [Dietz et al. 1999, Luft 2004]. Über  $\beta_1$ -Adrenorezeptoren steigt die Inotropie, die Dromotropie und die Chronotropie des Herzens, indem  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle der Zellmembran geöffnet werden. Dies begründet die Zunahme der Herzfrequenz in der elektrokardiographischen Untersuchung (s. Tab. 10).

#### **4.2. Magnetokardiographische Veränderungen im chronischen Myokardinfarktstadium**

Mit dem Beginn des akuten Myokardinfarktes kommt es zum elektrischen und strukturellen Remodeling. Das kardiale Remodeling wirkt auf alle Strukturen des Herzens. Es kommt u.a. zu Veränderungen an den Myozyten, dem Interstitium, den Fibroblasten, dem Kollagen und den koronaren Gefäßstrukturen. Das Ausmaß des Verlustes der Kontraktilität und des Remodelings korreliert direkt mit dem Grad der Nekrose [Solomon 2003]. Obwohl der genaue Pathomechanismus noch Gegenstand aktueller Forschung ist, geht man davon aus, dass durch eine auftretende Dehnung der Kardiomyozyten mit resultierender Wandspannungszunahme, die Adrenalin-, Angiotensin- und Endothelin-Freisetzung ansteigt [Armoundas et al. 2001]. Über diesen Mechanismus soll die kardiale Funktion aufrechterhalten werden. Unter bestimmten Bedingungen führen diese strukturellen Veränderungen des Myokards zu einer Maladaptation, die zur progressiven Dekompensation des Herzens führen kann.

In dieser Arbeit stellt sich die Frage, ob das elektrische Remodeling nicht-invasiv magnetokardiographisch detektiert werden kann. Bisher war dieser Remodelingprozess nach einem Myokardinfarkt noch nicht Gegenstand magnetokardiographischer Forschung.

Zwei Wochen nach dem Infarkt konnte die stattfindenden De- und Repolarisationsveränderungen detektiert werden. Es zeigte sich eine signifikante Verbreiterung, eine Amplitudenabnahme und eine Zweigipfligkeit des Depolarisationskomplexes für IHi und max-min in der MKG-Zeitverlaufskurve (s. Abb. 18). Der zweite Kurvenanstieg in der Repolarisationsphase stellte sich bei den Infarkttieren deutlich erhöht dar. Die Kurve erreichte verzögert wieder die Nulllinie.

Zu diesem Zeitpunkt verlagerte sich das Magnetfeldmaximum und -minimum. Dadurch änderte sich auch der Winkel in der De- und Repolarisation signifikant (s. Tab. 7).

Durch die Infarkt bedingte Nekrose ist funktionelles Gewebe reduziert, das elektrische Signale weiterleiten und zum Magnetfeld beitragen kann. Es resultiert ein Signalverlust, der sich in der Amplitudenreduktion der MKG-Zeitverlaufskurven in IHi und max-min zeigte. Ein vergrößerter Abstand zwischen der magnetischen Signalquelle und dem Sensor als Quelle des Signalverlustes wurde durch konstante Einhaltung des Abstandes ausgeschlossen.

Die Infarktnarbe und die Infarkttrandgebiete führen zu einer verzögerten und geänderten Erregungsleitung im Myokard. Dies erklärt die Unterschiede zwischen der Infarkt- und Kontrollgruppe im Zeitintervall von  $R_{Spitze}$ , das für den Zeitpunkt maximaler Erregung im Herzen steht.

Auf der zellulären Ebene tragen Änderungen in der Ionenkanal- und der Gap Junction-Funktion zur Leitungsverlangsamung bei [Peters und Wit 1998]. Gap Junctions sind kanalartige Zell-Zell-Verbindungen im Bereich bestimmter Membranareale, die Zellen zu einem elektrischen und metabolischen Synzytium koppeln. Durch einen Infarkt reduziert sich ihre Zahl in dem direkt betroffenen Areal und an der Randzone des Infarktes. Die Ionen können somit nicht mehr uniform fließen. Die Erregungsleitung wird verzögert, weil die Erregungsausbreitung nicht mehr über den kürzesten Weg der Myokardzelle stattfinden kann.

Delpón et al. zeigte, dass nach experimentellem Myokardinfarkt der transiente  $K^+$ -Auswärtsstrom abnimmt [Delpón 2005]. Chen et al. erkannte ebenfalls eine Reduktion des delayed rectifier Strom des schnellen (IKr) und langsamen  $K^+$ -Kanals (IKs) fünf Tagen nach einem Myokardinfarkt an Hunden [Chen 2004]. Diese  $K^+$ -Kanalveränderung tragen zu den Repolarisationsstörung bei, die in dieser Arbeit magnetokardiographisch registriert wurden. Perrier et al. bestätigten diese Ergebnisse mit ihrer Untersuchung an rechtsventrikulären Myokardzellen eines Myokardinfarkt-Rattenmodells [Perrier et al. 2004]. Eine Woche nach dem Infarkt verlängerte sich das Aktionspotential. Der  $Ca^{2+}$ -Strom nahm zu und der transiente  $K^+$ -Auswärtsstrom war vermindert. Es zeigten sich keine Hinweise für eine Hypertrophie. Drei Wochen nach dem Myokardinfarkt blieben diese Aktionspotentialverlängerung und die

Reduktion des transienten  $K^+$ - Auswärtsstromes bestehen. Der  $Ca^{2+}$ -Strom näherte sich wieder den Normalverhältnissen. Auf zelluläre Ebene bildete sich eine Hypertrophie aus.

Diese Veränderungen konnten auch magnetokardiographisch in der vierten Woche registriert werden (s. Tab. 8). Die De- und Repolarisationsänderungen aus der zweiten Woche blieben bestehen. Zusätzlich zeigte sich eine Amplitudenzunahme des zweiten Gipfels im Depolarisationskomplex im IHi und bei max-min (s. Abb. 19). Dieser kann ein elektrischer Hinweis auf die strukturelle Veränderung der entstehenden kompensatorischen Hypertrophie sein. Das Myokardgewebe nimmt an Masse zu, so dass die Erregung einen längeren Weg zurücklegen muss, bis das ganze Herz depolarisiert ist. Der zweite Gipfel im QRS-Komplex könnte somit aus der Depolarisation des linken Ventrikels resultieren, die gegenüber der Depolarisation des rechten Ventrikels verspätet stattfindet.

Im strukturellen Remodeling spielt die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eine wesentliche Rolle. Ziel seiner Aktivierung ist es, die Perfusion in der Peripherie im akuten und im chronischen Stadium nach einem Infarkt aufrechtzuerhalten [Akers et al. 2000, Voller und Dietz 1999]. Daher zeigten die Blutdruckbestimmung bei den Infarkt- und Kontrolltieren in der 4. Woche nach Infarkt ereignis keine signifikanten Unterschiede. Angiotensin II (AT) wirkt über die Aktivierung des  $AT_1$ -Rezeptors als Wachstumsfaktor. Es stimuliert die Erhöhung der Expression von fetalen Genen wie z.B. c-fos, c-jun, Egr-1, c-myc, und es entsteht eine myokardiale Hypertrophie [Sadoshima und Izumo 1993]. Sadoshima et al. bewiesen dies, indem sie kultivierten Kardiomyozyten neonataler Ratten Angiotensin II verabreichten [Sadoshima und Izumo 1993a, Schunkert et al. 1995]. Es kam hier zu einer Hypertrophieentwicklung.

Angiotensin II trägt ebenfalls über den  $AT_1$ -Rezeptor zur Depolarisationsverlängerung durch die Leitfähigkeitsabnahme des  $Na^+$ -Einwärtsstroms bei [Delpón et al. 2005].

Ein weiterer Mediator im RAAS ist das Aldosteron. Seine Funktion beinhaltet u.a. die erhöhte  $Na^+$ -Aufnahme, die zur sukzessiven Volumenzunahme des Extrazellulärraums führt. Es wirkt auf die kardiale Gewebeverletzung ein. Dadurch ist Aldosteron zusammen mit Angiotensin II ein Stimulus für die reparative Fibrose und Hypertrophieentwicklung. Wird in Experimenten der Mineralokortikoid-Rezeptor inhibiert, so vermindert sich die kardiale Hypertrophieentwicklung, die Inflammation und die extrazelluläre Matrixproduktion [De Angelis et al. 2002, Fiebeler et al. 2001].

Durch die entstehende Hypertrophie, das Narbengewebe und die Dilatation von Myokardarealen verschieben sich die Koordinaten von  $V_{max}$  und  $V_{min}$ . Verändert sich einer oder beide dieser Parameter, kommt es zu Änderung des Winkels.

Die Winkelbestimmung ist in dieser Arbeit allerdings nur bedingt verwertbar, da bei Drehung des Winkels über 360 Grad hinaus der Winkel vom Computerprogramm wieder die null Grad durchläuft. Durch diesen technischen Sprung unterliegt die Mittlungskurve starken Schwankungen, wenn der Winkel über 360 Grad hinausgeht. In dieser Arbeit trat dieses Problem im Depolarisationsbereich auf. Deshalb ist dieser Parameter hier nur eingeschränkt aussagekräftig. Für die Repolarisation ist der Winkel eine gute Ergänzung zu den übrigen Parametern, da hier der Winkelsprung nicht auftrat.

Anhand der vorliegenden Messergebnisse aus der Echokardiographie konnte die Entwicklung der linksventrikulären Dilatation und der myokardialen Hypertrophie als Adaptation bestätigt werden (s. Tab. 2). Die Dicke des Interventrikularseptums und der Hinterwand nahmen zu. Die Funktionseinschränkung der Herzleistung zeigte sich an der Reduktion der Ejektionsfraktion. Alle erwähnten Messungen ergaben hochsignifikante Unterschiede zwischen den Infarkt- und Kontrolltieren. Dies ist auch verständlich, da durch die experimentelle Unterbindung des RIVAs ein großes Herzareal betroffen ist. Es zeigte sich an der makroskopischen Infarktgrößenbestimmung.

Diese Ausführungen deuten darauf hin, dass sehr viele Faktoren zum elektrischen Remodelingprozess beitragen. Wie die vorliegende Arbeit zeigte, ist das Magnetokardiogramm in der Lage, diese Vorgänge zu detektieren. Es kann daher als sehr gute experimentelle Nachweismethode für das elektrische Remodeling dienen.

### **4.3. Einfluss der Scheinoperation auf die Magnetokardiographie**

Die Scheinoperation der Kontrollgruppe stellte einen großen Eingriff und Stressfaktor für die Tiere dar. Daher wurden die Veränderungen der magnetokardiographischen Parameter gegenüber dem vorher gemessenen Ausgangswert (MKG vor Schein-OP) betrachtet. Die Box-Plots zeigten im IHi und in max-min bei  $QRS_{\text{Gesamt}}$  und STT einen gegenläufigen Verlauf der Kontroll- im Vergleich zur Infarktgruppe (s. Abb. 20). Diese Werte nahmen bei der Kontrollgruppe in diesen beiden Zeitintervallen zur Untersuchung vor der OP ab, während die Infarktwerte anstiegen. Für den Zeitabschnitt  $R_{\text{Spitze}}$  nahmen die Werte für IHi und max-min gleichläufig zum Ausgangswert ab.  $T_{\text{Ende}}$  zeigte für beide Parameter keinen Unterschied. Die

Winkelbestimmung wies eine große Streuung der Werte in STT und eine gleiche Zunahme im Vergleich zum Ausgangswert beider Gruppen bei  $T_{\text{Ende}}$  auf.

Durch die Betrachtung der magnetokardiographischen Messungen vor Infarkt (MKG 0) und der zweiten Messung ca. 45 Minuten nach Infarkt ereignis (MKG 1) zeigte sich die Einwirkung der Schein-OP. Sie stellt im Vergleich zur Infarkt-OP einen geringeren Eingriff dar. Dennoch hat sie Auswirkungen auf das Magnetbild. Dies könnte bedingt sein durch die entstehende Verletzung, die Stresssituation und durch die Narkose.

#### **4.4. Bisherige MKG-Studien an Ratten**

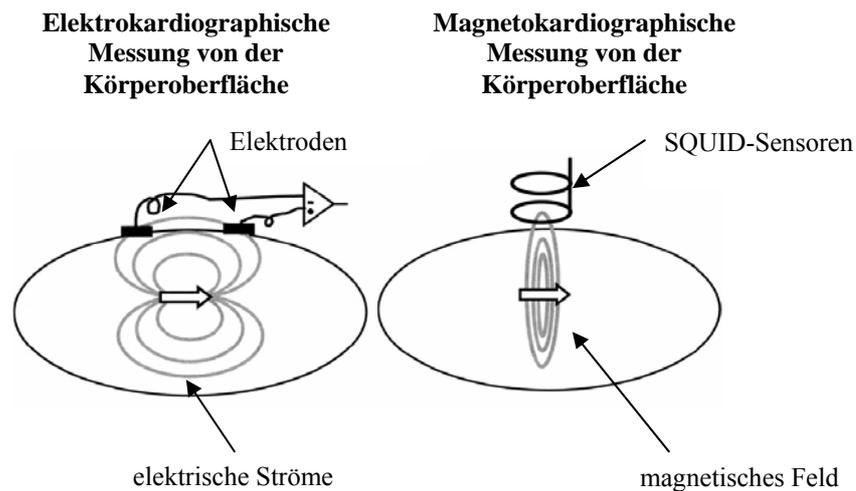
Magnetokardiographische Kleintiermessungen sind erst in letzter Zeit Gegenstand aktueller Forschung geworden. Erst wenige Arbeitsgruppen beschäftigten sich intensiver mit unterschiedlichen Fragestellungen. Brinsinda et al. untersuchten magnetokardiographisch die Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Repolarisationsphase an gesunden Wistar-Ratten [Brisinda et al. 2004]. Ihr Ziel war es, die normale Variationsbreite der MKG-Parameter während der ventrikulären Repolarisation zu eruieren. Sie benutzten eine 36-Kanal-Anlage. Mit deren Hilfe konnten sie mit einer 6 x 6 Gitter-Sensoranordnung eine Fläche von 20 x 20 cm abdecken. Des Weiteren wurde ein Gradiometer zweiter Ordnung mit Pick-up Spulen mit einem Durchmesser von 19 mm verwendet, und der Abstand zwischen Messplattenvorrichtung und Sensor, die so genannte Baseline, betrug 55 mm. Der Nachteil in dieser Konfiguration besteht darin, dass durch den großen Abstand der Sensoren Information zwischen den Sensoren verloren geht. Man erhält ein anderes magnetokardiographisches Gesamtbild und somit eine andere Feldverteilung. Um dies zu verdeutlichen, muss man sich vorstellen, dass zwischen zwei von einander entfernten Punkten eine Verbindung gezogen wird, obwohl eigentlich noch weitere Punkte im freien Raum zwischen ihnen vorhanden sind, welche dann unberücksichtigt bleiben. Dieser Fehler der Sensorkonfiguration kommt gerade bei Kleintierstudien zum Tragen. Bei dem menschlichen Magnetfeld wirkt sich dieser Effekt nicht so stark aus. Die gemessene Information repräsentiert auch bei relativ großem Sensorabstand die Gesamtfeldverteilung des Magnetsignals. Das Magnetfeld der Ratte verändert sich allerdings schon innerhalb eines kleinen Areals. Hier muss mit einem kleineren Abstand registriert werden, um keine Informationen der Gesamtfeldverteilung zu verlieren.

Ein ähnliches Problem findet sich in der Rattenstudie um Uchida et al. Sie untersuchten das magnetokardiographische Bild der myokardialen Ischämie anhand der Ratte bei koronarer Okklusion [Uchida et al. 2002]. Sie stellten fest, dass das Magnetfeld während der ST-Strecke und der T-Welle zunahm. Die Stromverteilung stieg im ischämischen Areal während des ST-Segmentes an, und dessen Richtung verschob sich während der T-Welle zur linken Seite des Thorax. Bei der Untersuchung benutzten sie als Gerätekonfiguration ein 12-Kanal-Magnetokardiogramm, deren Pick-up coils einen Durchmesser von 5 mm und einen Abstand von 7,5 mm hatten. Das Gradiometer erster Ordnung hatte eine Baseline von 15 mm. Aus dieser Anordnung ergibt sich die Messbreite des Gitters von 2,25 x 2,25 cm. Im Hinblick auf die Magnetfeldverteilung des Rattenherzens ist dieses Raster zu klein gewählt. Man kann keine vernünftige Feldverteilung errechnen, weil Extrema aus dem Messraster herausfallen und somit Informationen verloren gehen. Es konnte so gerade mal ein Minimum bzw. Maximum registriert werden, in manchen Fällen sogar keines von beiden.

Zusammenfassend ergibt sich in diesen zwei erwähnten Studien eine zu grobe bzw. eine zu klein gewählte Sichtweise. Die beschriebenen magnetokardiographischen Bilder zeigen damit nur einen Ausschnitt von der wirklichen Gesamtfeldverteilung der Ratte. Daher sind die beiden Aussagen dieser Studien limitiert und nicht in allen Bereichen allgemein anwendbar. Um dieses Problem zu lösen, konnte die vorliegende Arbeit einen weiteren Schritt zu beitragen.

#### **4.5. Die Möglichkeit der Magnetokardiographie als nicht-invasive Methode und deren Aussagekraft im Vergleich zum EKG**

Die Basis für magneto- und elektrokardiographische Messungen sind die Ionenströme der Myokardzellen während des Aktionspotentials. Beide Untersuchungen registrieren jedoch nicht die gleichen Signale. Während bei der Elektrokardiographie die Isopotentiallinien senkrecht zur Achse des Stromdipols verlaufen, sind die magnetischen Feldlinien, die durch das MKG aufgenommen werden, parallel zur Stromdipolachse angeordnet (s. Abb. 22).

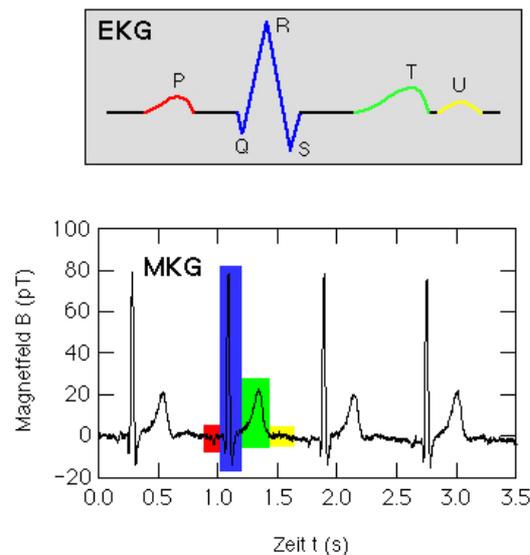


**Abb. 22:** Die Aufnahme der elektrischen EKG-Signale (links im Bild) beruht auf dem vor allem radial verlaufenden elektrischen Hauptvektor. Die MKG-Signale (rechts) verlaufen tangential zum Thorax.

Hierauf begründet sich der große Unterschied zwischen dem EKG und dem MKG. Er liegt in der Sensitivität des MKGs für die Erfassung von tangential zum Thorax verlaufenden Strömen [Hänninen et al. 2001] und dem Erkennen von zirkulären Vortexströmen, die im EKG nicht erfasst werden [Siltanen 1989]. Dahingegen ist das EKG eher sensitiv für radiale Ströme. Auf diesem Hintergrund ergibt sich, dass das MKG auf eine andere Art und Weise im Vergleich zum EKG pathologische Veränderungen während der De- und Repolarisation registriert [Siltanen 1989].

Die elektrokardiographische Untersuchung wird beeinflusst durch die Leitfähigkeitsveränderungen, die durch die Lunge, Muskeln und die Haut hervorgerufen werden [Cohen 1983a, Nenonen 1994, Plonsey 1972]. Dies erklärt sich durch die physikalische Beobachtung, dass sich der Strom den Weg des geringsten Widerstandes sucht. In Gegenüberstellung zum EKG werden die magnetokardiographischen Messungen nicht durch Leitfähigkeitsveränderungen interferiert. Die unterschiedlichen Gewebe beeinflussen die Ausbreitung des Magnetfeldes nur wenig.

Morphologisch ist das MKG dem EKG ähnlich (s. Abb. 23), z.B. der QRS-Komplex, die P-, und T- Welle, wie auch die zeitliche Beziehung zwischen diesen Parametern [Saarinen et al. 1978].



**Abb. 23:** Gegenüberstellung vom elektro- und magnetokardiographischen Signalbild. Die farblich markierten Bereiche im EKG entsprechen denen im MKG (nach Reimer, 1997).

Bei der Diagnostik einer akuten Ischämie und des Infarkts zeigt das Standard-12-Kanal-EKG bis zu 30% kein infarktspezifisches EKG [Selker 1989]. Beim akuten Myokardinfarkt ist es nur in 50 bis 70% der Patienten bei Aufnahme in die Klinik infarktspezifisch [Rengli und Schweizer 1977, Grande et al. 1980]. Die Sensitivität nimmt im Verlauf der ersten zwei bis drei Tage auf etwa 80% zu, wenn man die Standardableitungen zugrunde legt.

In Tierexperimenten wurde eine ST-Strecken-Verschiebung bzw. eine Änderung der Magnetfeldgradienten während der ST-Strecke bei myokardialer Ischämie wahrgenommen [Cohen und Kaufman 1975, Monteiro et al. 1997, Uchida et al. 2002]. Das MKG ist sensitiver im Erkennen früher ST-Segment-Shifts als das EKG [Brockmeier et al. 1992, Brockmeier et al. 1997]. In der vorliegenden experimentellen Arbeit zeigten sich die Veränderung des Infarktes im MKG (s. Kapitel 4.1) und EKG. Alle 23 Infarkttiere wiesen eine elektrokardiographische ST-Hebung im Akutstadium auf. Diese Depolarisationsänderungen zeigten sich auch in den folgenden Messungen mit einer QRS-Verbreiterung und einer Q-Zackenausbildung nach zwei Wochen. Repolarisationsstörungen waren nicht sichtbar. Es zeigte sich zusätzlich eine Veränderung in der Herzfrequenz. Die Frequenzen der Infarkttiere lagen signifikant höher. Diese Ergebnisse zeigen, dass nur wenige elektrokardiographische Kriterien zur Infarktverlaufsbeurteilung verwertbar sind. Es ergaben sich geringe Unterschiede in der Depolarisationsphase (QRS-Dauer). Die Magnetokardiographie hingegen trennte die Infarkttiere signifikant in der De- und Repolarisation mit den Parametern  $I_{Hi}$  und max-min. Der Winkel zeigte in der Repolarisationsphase ein zusätzliches Unterscheidungsmerkmal.

#### 4.6. Limitation der vorliegenden Studie

In der hier vorliegenden Arbeit wurden gesunde Sprague-Dawley-Ratten (SD) und SD-Ratten mit einem linksventrikulären Infarkt untersucht.

Es konnte in dieser Arbeit eine elektrophysiologische Aussage über den akuten Infarkt und dem anschließende Verlauf des Remodelings gemacht werden. Diese Ergebnisse wurden durch die Verwendung des Magnetokardiogramms gewonnen.

Es ist im Einzelnen nicht bekannt, welchen Einfluss eine andere Lokalisation des Infarktes auf das magnetokardiographische Bild hat. In dieser Arbeit wurde das Vorderwand-Infarktmodell mit Ligatur des Ramus interventricularis anterior (RIVA) untersucht. Die Aussagen der Studie sind jedoch nur für ein definiertes Infarktareal anwendbar. Auch der Einfluss der Narkose war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Das Narkoseverfahren war zum Zeitpunkt der SD-Schein- und Infarkt-Operation ein anderes im Vergleich zu den anderen Messzeitpunkten. Weitere Untersuchungen sollten die Wirkung der durchgeführten Narkose auf die erhobenen MKG-Daten testen. Es gibt keine ausreichenden Studien, wie der Narkosestress die MKG-Messungen verändert. Technisch gesehen beschränkten sich die Messungen auf die Erfassung der z-Komponente des Magnetfeldes, wie es derzeit auch in der klinischen Anwendung üblich ist. Der Einsatz eines Vektormagnetometers würde die dreidimensionale Information erhöhen.

Um eine noch genauere Registrierung der Daten zu erreichen, wäre eine 32- oder mehr Kanalanlage, mit einer entsprechenden gleichmäßigen Sensorkonfiguration, einer 7 Kanalanlage vorzuziehen. Da diese Arbeit auf magnetokardiographischen Messungen basiert, lassen sich nur elektrophysiologische Rückschlüsse über das bei einem Myokardinfarkt stattfindende elektrische Remodeling schließen. Gesonderte Fragestellungen müssten durch andere speziellere Verfahren bzw. Untersuchungen ergänzend geklärt werden.

Im nächsten experimentellen Schritt müssten die verwendeten Parameter auf ein größeres Tierkollektiv angewandt und beurteilt werden.