

Aus der Klinik für Innere Medizin CC 11
Abteilung für Kardiologie Campus Virchow Klinikum
Forschergruppe für Experimentelle und Klinische Arteriogenese
Center for Cardiovascular Research (CCR)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung der elektrokardiographischen Veränderungen bei Myokardinfarkt nach
Aktivierung der Arteriogenese im Herz der Ratte**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Rica Dawid

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

„ Alles Wissen besteht in einer sicheren und klaren Erkenntnis.“

René Descartes

Inhaltsverzeichnis

1.	Abstrakt	1
2.	Einleitung/Fragestellung	3
2.1.	Allgemein	4
2.2.	Was ist Arteriogenese?	5
2.3.	Arteriogenese am Herzen	7
2.4.	Das Herz der Ratte	7
2.5.	Erregungsausbreitung des Herzens	8
2.6.	Elektrokardiographie (EKG)	9
2.7.	Herzrhythmusstörungen	10
2.8.	Myokardinfarkt	12
2.9.	Fragestellung und Ziele	12
3.	Material und Methoden	14
3.1.	Sprague-Dawley-Ratten und Haltungsbedingungen	14
3.2.	Tierversuchsgenehmigung	14
3.3.	Beschreibung der Erst-Operation	14
3.4.	Beschreibung der Final-Operationen	15
3.5.	Studiendesign	16
3.6.	Durchführung und Auswertung der EKGs	17
3.7.	Gewebefärbung mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC)	19

4.	Ergebnisse	20
4.1.	Das Elektrokardiogramm	20
4.2.	Herzfrequenzen	20
4.3.	PR-Intervall	22
4.4.	QRS-Komplex	23
4.5.	QT- bzw. QTc-Zeiten	24
4.6.	Herzratenvariabilität	26
4.7.	ST-Streckenelevation bzw. ST-Streckensenkung	28
4.8.	Infarktareale	31
4.9.	Herzrhythmusstörungen	33
5.	Diskussion	35
5.1.	Anästhesie	35
5.2.	Die EKG-Ableitungen	35
5.3.	Die elektrokardiographischen Werte und deren Ermittlung	36
5.4.	Herzfrequenzen	37
5.5.	PR-Intervall	37
5.6.	QRS-Komplex	38
5.7.	QT- bzw. QTc-Zeiten	39
5.8.	Herzratenvariabilität	40
5.9.	ST-Streckenelevation bzw. ST-Streckensenkung	41

5.10. Herzrhythmusstörungen	43
5.11. Infarktareale	44
5.12. Präkonditionierung	46
6. Abkürzungen	48
7. Literaturverzeichnis	50
8. Grafiken und Tabellen	60
8.1. Grafiken	60
8.2. Tabellen	60
9. Eidesstattliche Versicherung	62
10. Lebenslauf	63
11. Danksagung	64

1. Abstrakt

Untersuchung der elektrokardiographischen Veränderungen bei Myokardinfarkt nach Aktivierung der Arteriogenese im Herz der Ratte

Hintergrund: Der Myokardinfarkt stellt durch Verschluss eines Koronargefäßes ein häufig letal endendes Akutereignis dar. Die Arteriogenese stellt einen Adaptationsprozess dar, welcher durch Schubspannung initiiert zum Umbau von kollateralen Umgehungskreisläufen zu funktionellen arteriellen Konduktanzgefäßen führt.

Methoden: Durch die Anwendung des ROP in der Ratte sollte in dieser Arbeit die myokardiale Arteriogenese stimuliert und anschließend an relevanten Herzparametern evaluiert werden. Dazu wurden zwei Kontrollgruppen sowie zwei Interventionsgruppen randomisiert. In den Versuchsgruppen wurden zu festgelegten Zeitpunkten Elektrokardiogramme bei Ratten abgeleitet und auf die Parameter Herzfrequenz, PR-Intervall, QT/QTc, QRS-Komplex, ST-Strecke und Herzratenvariabilität untersucht. Die Ermittlung der Herzrhythmusstörungen erfolgte visuell. Zusätzlich wurden 2 mm-Schnitte des Herzens mittels TTC angefärbt. Anschließend erfolgte die manuelle Ermittlung der Infarktareale.

Ergebnisse: Die Untersuchungen ergaben übereinstimmende Werte für Herzfrequenzen, PR-Intervall sowie ST-Elevation mit der Literatur. Dabei lagen die Werte für die ST-Elevationen unabhängig von der Zeit in den Kontrollgruppen stets höher als in den Interventionsgruppen (SHAM-Tiere zwischen 0,215-0,249mV und ROP-Tiere zwischen 0,162-0,196mV). Die QT/QTc-Zeiten ergaben relevante Abweichungen im Vergleich der 5-Tage-SHAM-Gruppe versus den drei anderen Versuchsgruppen (QT/QTc nach Fridericia: 5-Tage-SHAM: $0.07 \pm 0.0066 / 0.111 \pm 0.0103$, 5-Tage-ROP: $0.046 \pm 0.0157 / 0.071 \pm 0.0249$, 10-Tage-Sham: $0.051 \pm 0.0133 / 0.08 \pm 0.0192$, 10-Tage-ROP: $0.051 \pm 0.0126 / 0.079 \pm 0.0192$). Der QRS-Komplex war in der 5-Tage-Kontrollgruppe im Gegensatz den 5-Tage-ROP und den 10-Tage-Gruppen leicht verlängert (5-Tage-Sham: 0.028 ± 0.0062 ms, 5-Tage-ROP: 0.0162 ± 0.0034 ms, 10-Tage-SHAM: 0.0178 ± 0.0039 ms, 10-Tage-ROP: 0.0189 ± 0.0031 ms), lag jedoch im der Norm. Die Herzratenvariabilität fiel in den 5-Tage-Gruppen im Durchschnitt höher aus (SDNN: 5-Tage-Sham 0,0510, 5-Tage-ROP 0,0240) als bei den 10-Tage-Gruppen (SDNN: 10-Tage-Sham 0,0138, 10-Tage-ROP 0,0180), war jedoch nicht-signifikant ($p=0.808$). Die Analyse der Herzrhythmusstörungen ergab ein signifikantes Ergebnis der 10-Tage-ROP-Gruppe im Vergleich zur 5-Tage-Kontrolltiergruppe ($p=0.030$). Das Infarktareal konnte in den beiden

Interventionsgruppen deutlich gesenkt werden (pOP-Status=0.024). Die Größe der Areale lag im Durchschnitt wie folgt: 5-Tage-Sham 11.2 ± 6.7 , 5-Tage-ROP 7.2 ± 4 , 10-Tage-Sham: 13.1 ± 5.6 und 10-Tage-ROP 7.9 ± 4.6 .

Schlussfolgerung: Die myokardiale Arteriogenese wurde durch das ROP Protokoll induziert. Diese konnte indirekt nachgewiesen werden und zeigt sich in der Reduktion des Infarktareals sowie der Senkung des Verletzungsstromes in Form der ST-Elevation.

Investigation of the electrocardiographic changes in myocardial infarction after activation of coronary collateral growth in the heart of the rat

Background: The myocardial infarction, by closure of a coronary vessel, is a frequently lethal and acute event. Coronary collateral growth represents an adaptation process, which initiates by shear stress the conversion of collateral bypass circuits to the functional arterial conductance vessel.

Methods: By the application of ROP in the rat, myocardial collateral growth should stimulate the heart and then is evaluated according to the relevant parameters. There were two control groups as well as two intervention groups, randomized. In the experimental groups there were at defined times electrocardiograms derive in rats, and, to the parameters of heart rate, PR interval, QT/QTc, QRS complex, ST segment, and heart rate variability were studied. The determination of heart rhythm disorders was visual. In addition, 2mm sections of the heart using TTC-stained. This was followed by the manual identification of the infarct areas.

Results: The investigation resulted in matching values for heart rate, PR interval, and ST elevation with the literature. These positions held the values for the ST elevation regardless of the time in the control groups, and are always higher than in the intervention group (SHAM-animals between 0,215-0,249mV and ROP-animals between 0.162-0,196mV). The QT/QTc-Zeiten revealed relevant deviations in comparison to the 5-day-SHAM group versus the other three experimental groups (QT/QTc Fridericia rate: 5-day-SHAM: $0.07\pm 0.0066/ 0.0103\pm 0.111$, 5-day-ROP: $0.0362\pm 0.0157/ 0.0249\pm 0.071$, and the 10-day SHAM: $0.051\pm 0.0015/ 0.0192\pm 0.08$, 10-day-ROP: $0.051\pm 0.0126/ 0.0192\pm 0.079$). The QRS complex is, in the 5-day-control group in contrast to the 5-day-ROP and the 10-day groups, easily extended

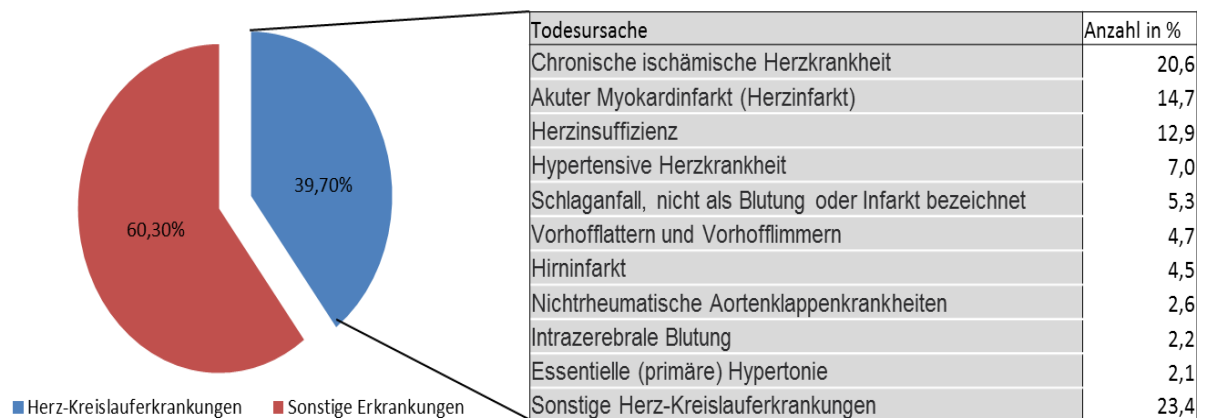
(5-day-SHAM: 0.028 ± 0.0062 ms, 5-day-ROP: 0.0162 ± 0.0034 ms, 10-day-SHAM: 0.0178 ± 0.0039 ms, 10-day-ROP: 0.0189 ± 0.0031 ms), but in the standard. The heart rate variability falls in the 5-day groups, on average, more (SDNN: 5-day-SHAM 0.0510, 5-day-ROP 0.0240) than the 10-day groups (SDNN: 10-day-SHAM 0.0138, 10-day-ROP 0.0180), but was not significant ($p=0.808$). The analysis of the heart rhythm disorders show a significant result in the 10-day-ROP group compared to the 5-day-control animal group ($p=0.030$). The infarct area could be, in the two intervention groups, significantly reduced ($p_{OP-Status}=0.024$). The size of the areas is, on average, as follows: 5-day-SHAM 11.2 ± 6.7 , 5-day-ROP 7.2 ± 4 , 10-day-SHAM: 13.1 ± 5.6 and 10-day-ROP 7.9 ± 4.6 .

Conclusion: Myocardial coronary collateral growth was induced by the ROP protocol. This could be demonstrated indirectly and is reflected in the reduction of the infarct area and the reduction of the current injury in the form of ST elevation.

2. Einleitung/Fragestellung

2.1. Allgemein

Die kardiovaskulären Krankheiten bilden in ihrer Gesamtheit die häufigsten Todesursachen in der Bundesrepublik Deutschland [1].



Grafik 1: Prozentuale Darstellung der letalen Herz-Kreislaufkrankungen in Hinblick auf die Gesamtheit der letalen Ereignisse sowie deren detaillierten Darstellung 2013 [1].

Dabei gibt es verschiedene Ursachen, die das Auftreten von Herzkreislaufkrankungen begünstigen. Diese unterteilen sich in Faktoren, die durch Ernährung und Lebensweise beeinflussbar sind und in Faktoren, die nicht beeinflussbar sind. Zu den nicht beeinflussbaren Faktoren zählen das Alter, das Geschlecht [2] sowie die Erbfaktoren [3]. Die Ursachen, die jedes Individuum durch Bewegung, gesunde Lebensweise und regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen beim Arzt beeinflussen kann, sind Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Diabetes, Adipositas [2] sowie Bewegungsmangel [3,4].

2.1. Was ist Arteriogenese?

Der menschliche Organismus verfügt über verschiedene Mechanismen um Gefäße zu bilden. Die Vaskulogenese bezeichnet die „Blutgefäßbildung de novo“ [5] während es bei der Angiogenese zur Aussprossung aus bereits vorhandenen Blutgefäßen und der Bildung neuer Kapillaren kommt [5]. Arteriogenese ist die Ausbildung von „hämodynamisch bedeutsamen Blutgefäßen“ aus präexistenten Kollateralanastomosen [6]. Dies geschieht jedoch nur, wenn sich durch ein Druckgefälle in den präexistenten Arteriolen sogenannte Scherkräfte ausbilden. Der Prozess, der dabei abläuft, wird durch das Hagen-Poiseuille-Gesetz beschrieben, welches für laminare Strömungen in einer Röhre – oder einem Blutgefäß – gilt. Es besagt, dass der Gefäßwiderstand durch die Reibung zwischen einer Flüssigkeit – in unserem Fall Blut - und einer Wand z.B. Gefäßwand entsteht. Daher ist der Widerstand im Zentrum am geringsten. Je größer der Radius einer Röhre bzw. eines Blutgefäßes, desto weniger Widerstand herrscht vor. Dies ist einer der wichtigsten Faktoren neben der Länge des Gefäßes und der Viskosität des Blutes. Je visköser eine Flüssigkeit in einer Röhre, desto höher wird der Widerstand [7].

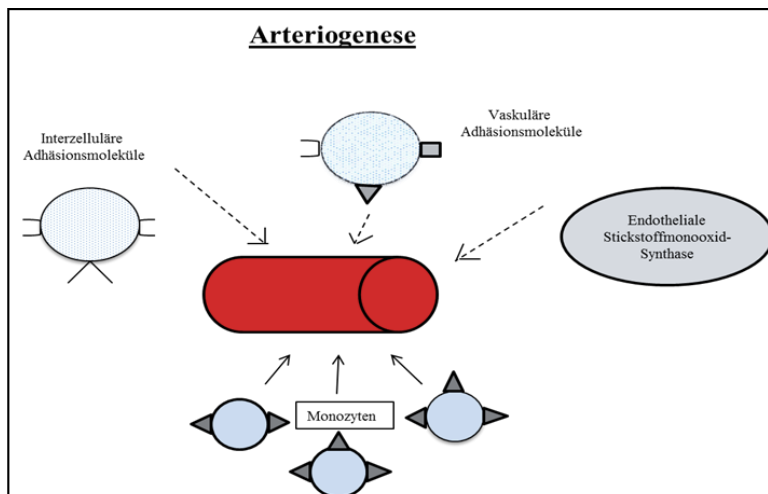
Gesetz von Hagen-Poiseuille :

$$I_V = \frac{V}{t} = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8 \eta l}$$

I_v = der Volumenstrom, r = der Radius des Rohres, Δp = die Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende des Rohres, l = die Länge des Rohres, η = die Viskosität der Flüssigkeit [8]

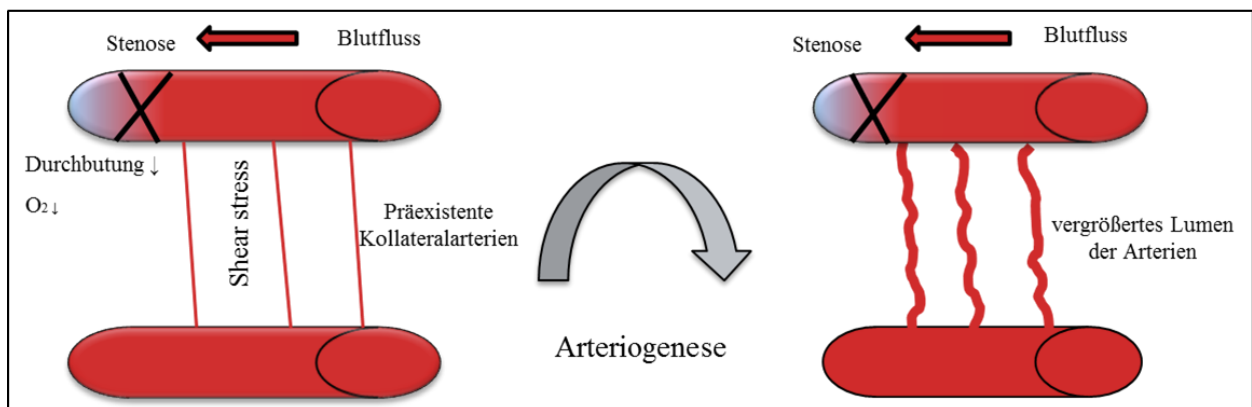
Dieser Zustand des Druckgefälles kann durch Stenosen oder arterielle Okklusionen hervorgerufen werden. Bei einer Verengung oder Stenose eines Gefäßes entsteht ein prästenotisches Hochdruckgebiet sowie ein poststenotisches Tiefdruckgebiet [9]. Das arterielle Blut fließt nun anstatt durch das verschlossene Gefäß durch die präexistenten Kollateralen, welche die Blutversorgung des poststenotischen Areals übernehmen. Dadurch erhöht sich die Flussgeschwindigkeit in den präexistenten Kollateralen. Die entstandenen Scherkräfte greifen

am Endothel an. Nach einigen Stunden beginnt der aktive Umbauprozess des Endothels [9], welcher sich in Schwellungen und Ödemen im Bereich der Scherkräfte zeigt. Der Körper versucht diesem Volumenverlust entgegen zu wirken, indem er zuerst Anionenkanäle und später auch Kationenkanäle öffnet [9]. Dieser Prozess führt über die MAPKinase zur Hochregulierung verschiedener Gene (z.B. intercellular adhesion molecule (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1) und endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS)). Durch diesen Prozess kommt es in Folge zur Einwanderung und Adhäsion von Monozyten sowie zur vermehrten Bildung von Wachstumsfaktoren und Proteasen. Proteasen leiten den Abbau der extrazellulären Matrix ein und Wachstumsfaktoren steuern einen umfassenden Gefäßumbau durch die Hochregulation von Rezeptoren für weitere Wachstumsfaktoren [10]. Dieser Mechanismus führt zu einem Gefäßumbau der Blutgefäße und in Studien konnte eine Zunahme des Gefäßdiameters von 50 µm Lumen auf bis über 800 µm Lumen nachgewiesen werden [10,11].



Grafik 2 (links): Einwanderung von Monozyten sowie verschiedenen Genen nach Aktivierung durch die MAPKinase

Grafik 3 (unten): Gefäßwachstum induziert durch eine Stenose in einem Hauptgefäß und daraus resultierenden shear stress



2.2. Arteriogenese am Herzen

Bei der KHK kommt es durch Atherosklerose zu einer Verengung der Gefäße und damit – zuerst lediglich bei Belastung - zu einer Minderdurchblutung der distal gelegenen Areale [6]. Kommt es durch Koronarspasmen oder Stenosen zu einem Verschluss einer Koronararterie, dilatieren die Kollateralen passiv um eine ausreichende Versorgung des minderversorgten Areals zu gewährleisten [6].

Ist die maximale Vasodilatation und Blutflusskapazität erreicht kommt es entlang des Endothels zu einer signifikanten Erhöhung der Schubspannung, welche die myokardiale Arteriogenese auslöst. In Folge dessen kommt es zu einer lokalen Entzündung, der Einwanderung von Leukozyten, sowie zur Proliferation von Endothel- und Gefäßmuskelzellen. Am Ende dieser Kette findet eine Stabilisierung der extrazellulären Matrix statt und das kollaterale Gefäß hat sich zu einer funktionalen Konduktanzarterie umgebaut [6]. Dieser Prozess der Arteriogenese wird auch als „biologischer Bypass“ bezeichnet.

2.3. Das Herz der Ratte

Das Herz liegt im Bereich der Mittellinie in der Thoraxhöhle. Die Herzspitze liegt in der Nähe des Zwerchfells [12]. Das Organ ist anatomisch wie beim Menschen in zwei Vorhöfe und zwei Kammern unterteilt. Dicht links neben dem Sternum liegt im 4. Interkostalraum der Apex. Der Herzbeutel ist - im Gegensatz zum Menschen - in einem sehr großen Anteil mit dem Sternum verwachsen [13]. Das Gewicht des Herzens variiert bei männlichen Ratten zwischen 0.9g (Körpergewicht 200-300g) und 1g (Körpergewicht über 450g). Bei den weiblichen Tieren liegt die Spannweite zwischen 0.67g (170-200g Körpergewicht) und 0.8g (bei Tieren mit einem Körpergewicht von mehr als 280g). Prozentual macht das Gewicht des Herzens ungefähr 0.289% des gesamten Körpergewichts des Tieres aus [14]. Der Blutdruck, den eine Ratte in Herzhöhe gemessen erreicht, liegt Systolisch zwischen 100 und 110mmHg sowie diastolisch zwischen 60 und 70mmHg [15]. In einer Studie an Sprague-Dawley-Ratten wurden etwas höhere systolische Werte(124±2 bis 127±3) ermittelt [16]. Die durchschnittliche Herzfrequenz beträgt zwischen 250 und 460 Schlägen pro Minute [17, 18]. Dabei wird jeder Herzschlag wie beim Menschen in eine Systole und eine Diastole unterteilt [18, 19]. Als Systole wird das Intervall zwischen dem ersten und zweiten Herzton bezeichnet, als Diastole zwischen dem zweiten und ersten Herzton.

2.4. Erregungsausbreitung des Herzens

Die Erregungsausbreitung hat ihren Ursprung im rechten Vorhof im Sinusknoten (Nodus sinuatrialis), welcher sich in der Nähe der Einmündung des Vena cava superior befindet. Von dort wird die Erregung vom rechten Atrium über den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten, Nodus atrioventricularis) in den rechten Ventrikel geleitet, der der Verzögerung der Erregung dient [20]. Durch diese Verzögerung haben die Kammern die Möglichkeit sich ausreichend durch die vorhergehende Vorhofaktion zu füllen. Zum anderen verhindert der AV-Knoten als Verzögerungsglied, dass zu schnelle Erregungen wie beim Vorhofflimmern weitergeleitet werden [20]. In einem solchen Fall findet eine unregelmäßige Weiterleitung der Erregung statt [22].

Die Herzerregung wird weiter zu den HIS-Bündeln (im membranösen Abschnitt des Kammerseptums), den Tawara-Schenkeln (in den muskulären Abschnitten des Kammerseptums, teilen sich in einen linken und rechten Ast) und den Purkinjefasern, die von den Tawaraschenkeln abzweigen und die Kammermuskulatur erregen, geleitet [20]. Die Purkinjefasern haben das am längsten andauernde Aktionspotential, sodass sie gleichzeitig einen Schutz vor Extrasystolen bilden, die in den Herzrhythmus einfallen könnten [23].

Die Gesamtanatomie sowie das Aktionspotential zwischen Mensch und Ratte sind trotz der kleineren Vorhöfe der Ratte im Vergleich zu deren Ventrikeln ähnlich [24], sodass die Ergebnisse bei Herzuntersuchungen am Versuchstier Ratte gut auf den Menschen übertragbar sind. Des Weiteren existieren bei der Ratte keine Q-Zacke oder kein ST-Segment. Dieser Punkt wird in den verschiedenen Literaturangaben jedoch nicht einheitlich gesehen, sodass es einige Quellen gibt, in denen eine ST-Strecke erwähnt wird [24].

2.5. Elektrokardiographie (EKG)

Das Elektrokardiogramm leitet die Potentialdifferenzen an der Körperoberfläche ab [25]. Diese Potentialdifferenzen entstehen an der Grenze von nicht erregten und erregten Anteilen des Herzens. Grundlage hierfür sind die Aktionspotentiale, die für die einzelnen Herzaktionen notwendig sind. In Ruhe weist das menschliche Herz ein Potential von -50mV bis -90mV auf [21]. Durch Öffnung spannungsgesteuerter schneller Natriumkanäle beginnt das

Aktionspotential. Nach einer kurzen frühzeitigen Repolarisation bedingt durch einen Kaliumauswärtsstrom und Chlorideinstrom [23] schließt sich die Plateauphase an, welches durch einen langsamen Calciumeinstrom gekennzeichnet ist [23]. Aufgrund des Kalium-Auswärtsstroms aus der Zelle kommt es zur Repolarisation. Diese Phase des Aktionspotentials endet, sobald das Ruhepotential der Zelle wieder erreicht ist. Nach jedem Aktionspotential herrscht eine absolute Refraktärzeit, in der die jeweilige Zelle nicht erneut erregt werden kann. Anschließend beginnt der ganze Prozess von vorne. Der Ablauf ist wie bereits erwähnt bei Mensch und Ratte ähnlich. Das Aktionspotential bei der Ratte fällt jedoch deutlich kürzer (nur 1/5 der Zeit im Vergleich zum Menschen) aus und es weist keine Plateauphase auf [24].

Die Erregung des Herzens ist im EKG als eine isoelektrische Strecke, Zacke oder Welle erkennbar. Die Herzfrequenz wird durch den Sinusknoten bestimmt. Sie ist ein Parameter, der den Sauerstoffbedarf des Herzens mitbestimmt. Je höher die Herzfrequenz desto höher der Sauerstoffbedarf. Im Falle eines Myokardinfarktes stellt eine hohe Herzfrequenz einen die Prognose verschlechternden Parameter da.

Die PQ-Zeit spiegelt die Erregung der Vorhöfe sowie die Erregungsweg bis hin zu den ersten Kammermuskelzellen wider [27]. Die Rückbildung dieser Erregung ist im EKG nicht erkennbar, da diese vom QRS-Komplex überlagert wird.

Die QT-Zeit stellt die Gesamtheit der Kammererregung dar [27]. Sie ist frequenzabhängig. Bei Tachykardie ist sie verkürzt, bei Bradykardie verlängert [26]. Daher wird zur genaueren Betrachtung die QTc (frequenzkorrigierte QT-Zeit) ermittelt, welche die Herzfrequenz des jeweiligen Tieres mit einbezieht [26].

Der QRS-Komplex besteht aus einer negativen Q-Zacke (welche bei der Ratte nicht vorhanden ist), einer positiven R-Zacke sowie einer negativen S-Zacke. Er beschreibt die Erregungsausbreitung im Ventrikelmyokard des Herzens von der Basis bis zur Spitze bis hin zum Ventrikelseptum [27].

Die normale ST-Strecke liegt auf der isoelektrischen Linie. Dies kommt dadurch zustande, dass zu diesem Zeitpunkt die Ventrikel vollkommen erregt sind und keine elektrischen Ströme an der Körperoberfläche ableitbar sind [27]. Am Ende der ST-Strecke erfolgt die Repolarisation des Herzens, welche durch Abnahme der Ca^{2+} -Fähigkeit und einem daraus resultierenden Überhang

von negativen Kaliumionen gekennzeichnet ist [23]. Dadurch nähern sich die Herzmuskelzellen wieder dem Ruhepotential an bevor ein neues Aktionspotential beginnt.

Anhand der ST-Strecke sind wichtige Veränderungen im Bereich der Sauerstoffversorgung des Herzens erkennbar. Eine ST-Streckenhebung ist zum Beispiel ein Hinweis auf einen Myokardinfarkt oder ein Herzwandaneurysma, während eine ST-Streckensenkung für eine Ischämie des Herzmuskels spricht [27]. Dennoch können jegliche Art von ST-Veränderungen auch von Medikamenten verursacht werden, weshalb der Verlauf sowie eine genaue Anamnese essentiell sind. Die Pathogenese in der ST-Strecken-Hebung liegt in der Depolarisation der Zelle, welche bei einer fehlenden Durchblutung nicht stattfinden kann. Dadurch bleibt die Herzerregung auf einem erhöhten Niveau und kehrt nicht in ihr Ruhepotential, was der isoelektrischen Strecke entspricht, zurück [28].

Die Herzratenvariabilität (HRV = heart rate variability) ist eine wichtige Messgröße, welche die zeitlichen Schwankungen zwischen den einzelnen R-Amplituden aufzeigt. Sie dient als nicht-invasives Verfahren im Rahmen der elektrokardiographischen Ableitungen zur Beurteilung der Automatie des Herzens als Prognoseparameter z.B. Sterblichkeit nach Myokardinfarkt [29] und wird durch verschiedene Parameter wie Alter, Geschlecht, Atmung, Trainingszustand [30], Stress [31] oder dem Körpergewicht [32] beeinflusst.

2.6. Herzrhythmusstörungen (HRST)

Arrhythmien werden in bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen (HRST) unterschieden. Die Ursache bradykarder HRST liegt in der Impulsbildung oder deren Weiterleitung [33].

Tachykarde Herzrhythmusstörungen können verschiedene Ursachen haben und sich unterschiedlich im EKG äußern. Unterschieden werden im Wesentlichen drei Pathomechanismen:

1. Hyperaktive Automatiezentren oder andere Zentren, in denen der Stimulus gegeben wird [34]
2. Reentry-Mechanismen, die durch eine geringe Leitfähigkeit des Infarktareals gegenüber dem gesunden Gewebe entstehen. [34]

3. Arrhythmien, welche durch Nachdepolarisationen getriggert werden [33].

Arrhythmien, welche im Rahmen eines Infarktes auftreten, sind bedingt durch „eine Imbalance des autonomen Nervensystems, Elektrolytstörungen, eine fortbestehende Ischämie und eine verzögerte Erregungsleitung im Bereich des ischämischen Herzmuskels“ [35].

Zur Beschreibung der Schwere von Herzrhythmusstörungen wird bei den Menschen ein Langzeit-EKG über 24 Stunden durchgeführt und anhand dessen die Erregungsstörungen mit Hilfe der LOWN-Klassifikation differenziert.

Die LOWN-Klassifikation umfasst mehrere Schweregrade:

Grad	Beschreibung	Einteilung
I	Monomorphe weniger als 30 VES/h	Einfache Herzrhythmusstörungen
II	Monomorphe mehr als 30 VES/h	
IIIa	Polymorphe VES	Höhergradige Herzrhythmusstörungen
IIIb	Ventrikulärer Bigeminus	
Iva	Couplets	
IVb	Salven (ventrikuläre Tachykardien)	
V	R auf T-Phänomen	

Tabelle 2: Herzrhythmusstörungen nach LOWN-Klassifikation [36,37]

Da es für die Ratte kein Modell zur Beschreibung von Herzrhythmusstörungen gibt, wird in dieser Arbeit analog zum Menschen die LOWN-Klassifikation verwendet.

2.7. Myokardinfarkt

Der Myokardinfarkt ist ein akutes Ereignis, welches mit einem Verschluss einer Koronararterie einhergeht. Im Jahre 2013 war laut dem Bundesamt für Statistik der akute Myokardinfarkt mit 5,8 % die zweithäufigste Todesursache in Deutschland [1].

Ein Infarktareal stellt eine irreversible Nekrose im Bereich eines mit Sauerstoff unterversorgten Gebietes dar beziehungsweise eines Areal, welches komplett durch den Verschluss eines Gefäßes abgeschlossen wurde. Je höher das Infarktareal, desto schlechter die Langzeitprognose für das entsprechende Individuum [38]. Zudem stellt ein Infarktareal ein Störfeld dar, bei dem es an der Grenze zum gesunden Gewebe zu schweren Herzrhythmusstörungen kommen kann [28].

Beim Myokardinfarkt kommt es aufgrund eines Verschlusses zu einer Ischämie in dem poststenotischen Areal. Wird das Gefäß nicht innerhalb der Ischämietoleranz wieder eröffnet, wird das Gewebe irreversibel geschädigt und es bildet sich eine Nekrose im betroffenen Versorgungsgebiet. Um das nekrotische Gewebe herum befindet sich ischämisches Gewebe, welches noch vitale Myokardzellen aufweist. Das den nekrotischen Kern umgebende Gewebe wird ischämische Penumbra genannt [35] und kann durch Maßnahmen wie der schnellstmöglichen Reperfusion oder der Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfs durch Betablocker vor dem endgültigen Zelltod bewahrt werden. Durch diese Interventionen beziehungsweise Maßnahmen erhöht sich die Chance der Erholung des betroffenen Gewebes.

2.8. Fragestellung

Der Myokardinfarkt stellt ein akutes, zum Teil tödliches Ereignis da. Zahlreiche Forschungen wurden bisher auf diesem Gebiet betrieben. Unter anderem im Bereich der Arteriogenese [39, 40, 41] und besonders eine therapeutische Modulation der Arteriogenese stellt ein klinisch hoch relevantes Konzept zur Prävention eines Myokardinfarkt dar. Die ischämische Präkonditionierung [42] minimiert das Ausmaß des akuten Ereignisses nur kurzzeitig. Die Arteriogenese ist hingegen auf längerfristig angelegt.

In diesem Zusammenhang zeigten Untersuchungen, dass dadurch die therapeutische Stimulation der Arteriogenese eine Reduktion der durch den Infarkt hervorgerufenen Herzrhythmusstörungen erzielt werden kann und somit auch höhergradige Herzrhythmusstörungen, die zu tödlichen Torsades de pointes führen können, verhindert werden.

Um Arteriogenese als klinische Strategie zur Prävention und Therapie von Myokardinfarkten zu stimulieren gibt es zwei grundlegende Ansätze. (1) Entweder kann eine Arteriogenese durch

Wachstumsfaktoren oder durch (2) eine Erhöhung der endothelialen Schubspannung erzielt werden. Versuche, die Arteriogenese künstlich durch Wachstumsfaktoren zu stimulieren, sind klinisch nicht von Erfolg gekennzeichnet [43]. Die Herz hose ist ein Modell, welches die Schubspannung des Blutes durch dessen Flussbeschleunigung künstlich erhöht und vor allem für Patienten geeignet ist, die aufgrund ihrer reduzierten Belastbarkeit keiner sportlichen Betätigung nachgehen können [44]. Der limitierende Faktor ist dabei die Zeit, da es Wochen - sogar Monate bis Jahre [45] - dauert die Arteriogenese anzuregen

Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob sich die bereits in zahlreichen Studien gezeigten Verlängerungen der elektrokardiographischen Zeitintervalle durch Stress - wie bei einem Infarkt - bestätigen lassen und ob sich elektrokardiographische Veränderungen im Rahmen der Arteriogenese im Rahmen dessen aufzeigen lassen. Des Weiteren soll mit dieser Studie eine Grundlage für die Medikamentenforschung zur Beschleunigung der Arteriogenese geschaffen werden.

3. Material und Methoden

3.1. Spraque-Dawley-Ratten und Haltungsbedingungen

Für die Versuche wurden männliche Spraque-Dawley-Ratten verwendet, die alle von der Firma Harlan-Winkelmann GmbH in Borcheln (Deutschland) stammen. Die Tiere wurden mit Gesundheitszeugnis geliefert und im Rahmen der Versuche im Center of Cardiovascular Research (CCR) gehalten und operiert. Das Gewicht der Tiere lag zu Beginn des Versuches zwischen 320g und 340g und sie waren etwa 10 bis 12 Wochen alt. Während des Versuches erfolgte eine Einzelhaltung der Tiere in Makrolon-Käfigen, welches mit Weichholzgranulat eingestreut war. Die Käfige beinhalteten zudem Futter und Wasser ad libitum sowie Papier als Baumaterial für die Ratten und wurden so nebeneinander gestellt, dass die Tiere Sichtkontakt hatten.

Die Analgesie erfolgte morgens und abends mit Temgesic 0,06ml subkutan. Zusätzlich wird den Tieren 5 Tage postoperativ das Antibiotikum Baytril subkutan injiziert.

3.2. Tierversuchsgenehmigung

Die Versuche wurden nach dem Tierschutzgesetz §8 des Tierschutzgesetztes von Landesamt für Gesundheit und Soziales unter der Genehmigungsnummer G0387/10 am 18.05.2011 sowie unter der Genehmigungsnummer G0255/11 am 3.01.2012 genehmigt.

3.3. Beschreibung der Erst-Operation

Die Narkoseeinleitung erfolgte ca. 10-15 Minuten vor der Operation mit einen Gemisch aus Ketamin (2ml vom 100mg/kg) und Xylasin (0,2ml von 100mg/kg). Die Verabreichung erfolgte intraperitoneal. Vor dem Beginn bekam jedes Tier zusätzlich Atropin 0,04mg/kg i.p. appliziert. Nach Eintritt der Narkosewirkung wurde das Tier im Thoraxbereich geschoren. Anschließend wurde es auf einer Plastikschaale mithilfe von Schläuchen fixiert. Um den Temperaturverlust während der Operation so gering wie möglich zu halten, wurde dem Tier von unten per Wärmeplatte (IKA Werke und Co. GmbH) und zusätzlich Wärme mit einer Rotlichtlampe

zugeführt. Die Intubation wurde mit einem Otoskop, einem Führungsstab sowie einem Tubus durchgeführt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte über einen Isofluran-Verdampfer mit 1.5 bar. Während des gesamten Zeitraumes des Eingriffes erfolgte eine elektrokardiographische Überwachung sowie rektale Temperaturmessung des Tieres (TermistorThermometer, Modell 8402-00, Cole-Parmer-Instruments). Nach Desinfektion des Brustkorbes mit Jod fand die mediale Thorakotomie statt. Nun wurde der Ramus interventrikularis anterior (RIVA) des Herzens der Ratte ausgesucht und ein Ballonkatheter aufgenäht. Der korrekte Sitz des Katheters, welcher bei Inflation den Ramus interventrikularis anterior okkludiert, wurde mit Hilfe des EKGs überprüft. Mit einer stumpfen Pinzette wurde das Fell der Ratte von Thorax so abgelöst, dass der Katheter subkutan über den seitlichen Thorax zum Nacken des Tieres geführt werden konnte. Am Nacken des Tieres wurde der Kunststoffkatheter durch eine Metallfeder gezogen, welche im Nacken des Tieres vernäht. Zum Schluss wurde der Thorax mit einer Unterhaut- und einer Hautnaht verschlossen.

3.4. Beschreibung der Final-Operation

Die Narkoseeinleitung erfolgte wie bei der Erst-Operation mit Ketamin und Xylazin. Anschließend wurde das Tier auf der Plastikschiene mit Hilfe von „Gummischläuchen“ fixiert. Auch hier erfolgte eine Aufrechterhaltung der Körpertemperatur mithilfe der Wärmematte. Die Ratte wurde intubiert und die Narkose wurde mit einem Gemisch auf 100%igen Sauerstoff und Isofluran aufrechterhalten. Bei der finalen Operation erfolgte durch Verschließen des Okkluders mit Wasser die Induktion eines Verschlusses der RIVA, welcher 90 Minuten durchgeführt wurde. Danach erfolgte die Reperfusion des Gefäßes mit anschließender Durchspülung des Herzens mit EvansBlue über den Okkluder um das restliche Blut aus den Gefäßen und dem Herzen zu entfernen. Nach 90 Minuten Infarkt und 20 Minuten Reperfusion erhielt das Tier eine höhere Dosis Isofluran. Daraufhin wurde der Thorax zur Entnahme des Herzens der Ratte geöffnet und das entnommene Organ in klarem Wasser gespült. Die Vorhöfe des Herzens wurden abgeschnitten. Anschließend wurde das Rattenherz in einer 2ml-Einmalspritze der Firma Braun für 20 min in das Tiefkühlfach (-20°C) gelegt bevor es weiterverarbeitet wurde.

3.5. Studiendesign

Die Studie wurde in 2 Abschnitten durchgeführt. In jedem Abschnitt wurden die Tiere in 2 Gruppen randomisiert, ROP (Repetitiv okkludierendes Protokoll) und SHAM (Kontrollgruppe). Der erste Abschnitt erfolgte 2011. Der Zeitraum, in welchen hier das Protokoll durchgeführt wurde, betrug 5 Tage. Die SHAM-Gruppe wurde nicht an das Protokoll angeschlossen. Dieses repetitive okkludierende Protokoll besteht aus 3 Zyklen mit jeweils 8 Stunden. Bei diesem Protokoll wird 8-mal hintereinander alle 20 Minuten der RIVA für 40 Sekunden durch Inflation des Okkluders verschlossen. Danach erfolgt für die Tiere eine Ruhephase von 5 Stunden und 40 Minuten [39]. Der zweite Abschnitt schloss sich in den zwei Monaten danach an. Bei diesen Tieren, die ebenfalls randomisiert wurden, wurde ein 10-tätiges Protokoll angewandt. Dabei wurden die Tiere alle unter den gleichen Bedingungen gehalten. Bei den ROP-Tieren erfolgte eine Okklusion im Rahmen des repetitiven okkludierenden Protokoll, bei den SHAM-Tieren wurde der Okkluder nicht aufgeblasen. Nach Beendigung des Protokolls wurde bei allen Tieren eine finale Operation durchgeführt, unter welcher durch eine permanente Okklusion ein Myokardinfarkt ausgelöst wurde.

5-Tage Tiere (SHAM und ROP)

Tag 0	Tag 1-7	Tag 8
Initial-Operation	Einzeltierhaltung ggf. mit Intervention an den Tagen 3 bis 7	Final-Operation
EKG	EKG an Tag 3+7	EKG

10-Tage-Tiere (SHAM und ROP)

Tag 0	Tag 1-12	Tag 13
Initial-Operation	Einzeltierhaltung ggf. mit Intervention an den Tagen 3 bis 12	Final-Operation
EKG	EKG an Tag 3+7+12	EKG

3.6. Durchführung und Auswertung der EKG

Bei den Ratten wurden zu festgelegten Zeiten 3-Kanal-EKGs in Rückenlage mit Hilfe des Gerätes der Firma ADISTRUMENT PowerLab 4/30 abgeleitet. Vor der EKG-Anlage wurden die Tiere mit Isofluran betäubt um das Elektrokardiogramm schreiben zu können. Die ersten beiden Initial-EKGs wurden während der Erst-OP geschrieben, eines während der Thorax noch geöffnet war, das zweite am Ende der OP nach Verschluss der Thoraxes der Ratte. Weitere EKGs wurden an den Tagen 3, 7 sowie bei den 10-Tage-Tieren am zwölften Tag durchgeführt. Es wurden jeweils 45 Sekunden registriert. Während der Final-Operation wurde ebenfalls das EKG aufgezeichnet, dieses Mal jedoch über 90 min während der durchgeführten Ligatur.

Zur Auswertung der EKG-Daten wurde das Programm LapChart7 verwendet. Die ermittelten Werte wurden stichprobenartig manuell überprüft. Für die Daten Herzfrequenz (min⁻¹), PR-Intervall (in ms), QRS (in ms), QT (in ms), QTc (in ms) und ST-Strecke (in mV) wurden die Mittelwerte der ersten 30 Minuten der jeweiligen Daten herangezogen sowie für die ST-Werte (in mV) zusätzliche die Mittelwerte der Zeitintervalle 15 min und 90 min. Zur Ermittlung der HF am 3. Tag wurden die ersten 40 Sekunden der Aufzeichnung analysiert. Da die verschiedenen Formeln zur Ermittlung der QT-Zeit eingeschränkt anwendbar sind, wurden zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen: zum einen die QT-Zeit nach Bazett, die in der Klinik den Standard darstellt [46] jedoch nur für Herzfrequenzen zwischen 60/min und 100/min sichere Werte liefert [47], zum anderen die Korrektur nach Fridericia, die weitgehend herzfrequenzunabhängig ist [47].

$$QTc = \frac{\overline{QT(ms)}}{\sqrt{RR(sec)}}$$

Formel nach Bazett:

$$QTc = \frac{QT}{RR^{\frac{1}{3}}}$$

Formel nach Fridericia:

Die Auswertung der Herzrhythmusstörungen erfolgte manuell in den ersten 30 min der Aufzeichnung, da im Zeitraum danach keine weiteren Aktivitäten zu verzeichnen waren.

Für die Analyse der Herzrhythmusstörungen der einzelnen Gruppen wurde der Fishers Exact Test verwendet, der post-hoc-Vergleich erfolgte mit der 5-Tage-SHAM-Gruppe als Referenzgruppe Gruppe ebenfalls mittels Fisher Test mit Adjustierung der p-Werte für multiples Testen anhand der False Discovery Rate Methode [48].

Die Herzratenvariabilität wurde mittels deskriptiver Statistik der Daten über 90 min in SPSS 22 ermittelt und in Excel 2010 tabellarisch dargestellt. Es wurde eine zeitbezogene Analyse der RR-Intervalle durchgeführt sowie die Bestimmung der SDNN jeden einzelnen Tieres [49]. Zu diesem Zweck wurden mittels LapChart 7 die Abstände zwischen den einzelnen R-Zacken bestimmt und die Daten mittels SPSS analysiert. Die Analyse aller Daten erfolgte mit SPSS 22, die graphische Darstellung mit erfolgte mit R (R Core Team (2015). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria...).

Alle quantitativen Messwerte wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Dies trifft für alle Messwerte zu.

Die Analyse der quantitativen Daten erfolgte über zwei Ansätze: Zum einen wurden die Unterschiede in den 4 Gruppen mit der 5 Tage-SHAM-Gruppe als Referenzgruppe mittels einer einfaktoriellen ANOVA, zum anderen wurde in einer 2-way-ANOVA der Einfluss von Zeitverlauf und Operation sowie deren Interaktion getestet. Der Dunett-Test wurde als post-hoc Test verwendet.

Bei den analysierten Werten wurden jeweils die Mittelwerte (Mean) mit Standard Deviation (SD) angegeben. In den tabellarischen Ausgaben wurde zusätzlich die Standard Error of Mean (SEM) eingefügt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p=0,05$ (5%) festgelegt. In den Abbildungen wird das Signifikanzniveau folgendermaßen dargestellt: n.s. ($p>10\%$), + ($p<10\%$), * ($P<5\%$), ** ($P<1\%$) und *** ($p<0,1\%$).

3.7. Gewebefärbung mit Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC)

Nach der Entnahme des Herzens wurde das Probenmaterial in eine 2ml-Spritze (Injekt® Solo, B.Braun) für 20 Minuten bei -21°C eingefroren. Während der Wartezeit wurde das TTC vorbereitet. Triphenyltetrazoliumchlorid ist ein Redox-Indikator, welcher zum Nachweis vitaler Zellen dient [50]. Die mitochondriale Dehydrogenase der Atmungskette reduziert dabei das 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid zu 1,3,5-Triphenylformazan. Das reduzierte vitale Gewebe wird durch diesen Prozess rot angefärbt, während sich das oxidierte avitale Gewebe weiß darstellt [51]. Zur Herstellung wurde TTC in Phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) in einem Verhältnis von 1:50 aufgelöst. Die Lösung wurde lichtgeschützt mithilfe eines Magnetrührer mit Heizung von der Firma Heidolph zusammengemischt. Nach Ablauf der 20 Minuten wurde die Probe aus dem Gefrierfach genommen und mit Hilfe einer Rasierklinge (Apollo, Stärke 0.30mm, Carl Roth) in einer Schneidevorrichtung in 8 bis 9 Schnitte von 2 mm Dicke geschnitten. Diese wurden jeweils einzeln in die Vertiefungen einer Cellstar Platte (24 well cell culture plate, steril, with lid) gelegt und mit der TTC-Lösung bedeckt. Anschließend wurde das Gefäß in Alufolie eingewickelt und für 20 Minuten in ein Wasserbad mit einer Temperatur von 37°C gelegt. Dabei wurden die Herzscheiben nach 10 Minuten umgedreht um eine gleichmäßige Färbung zu gewährleisten. Nach der Färbung erfolgte die Entnahme der Proben aus dem Wasserbad und das PBS wurde abpipettiert. Im Anschluss wurden die Proben in Petrischalen gelegt und mit Objektträgern beschwert. Die Fixierung der Proben erfolgt für 20 Minuten mit 4%iger Formaldehydlösung (Roti-Histofix). Die Gewebeschnitte wurden nach der Fixierung mit Formalin einzeln in eine mit Nummern beschriftete Petrischale gelegt und mit einer Kamera der Firma Leica (DC 150 digital Kamera) Unter dem Mikroskop (Leica KL 1500 LCD) mit einer Vergrößerung von 1,0 abfotografiert. Diese Bilder wurden dann in das Programm Adobe Photoshop CS3 eingespielt. Mit Hilfe dessen konnten die Infarkt volumina der einzelnen Scheiben bestimmt werden. Zusätzlich wurde das Gesamtvolumen der einzelnen Probenschnitte ermittelt. In Excel wurde aus diesen Daten mit einem speziell programmierten Programm das prozentuelle Infarkt volumen der Herzen berechnet.

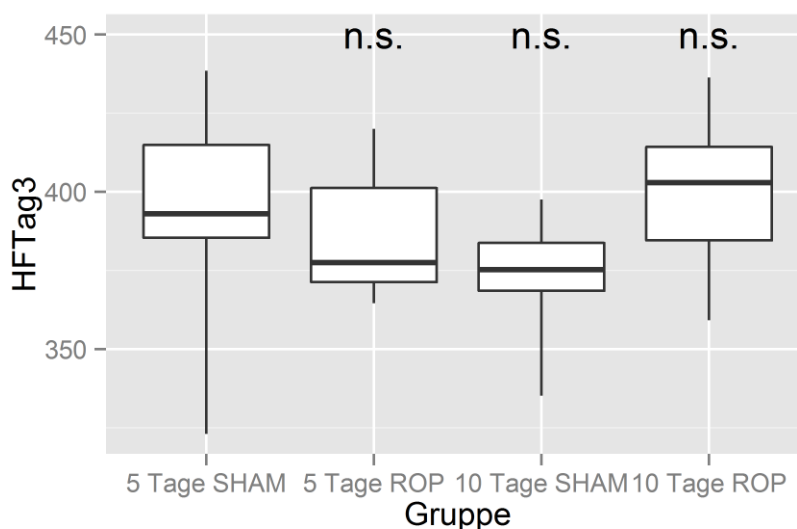
4. Ergebnisse

4.1. Das Elektrokardiogramm

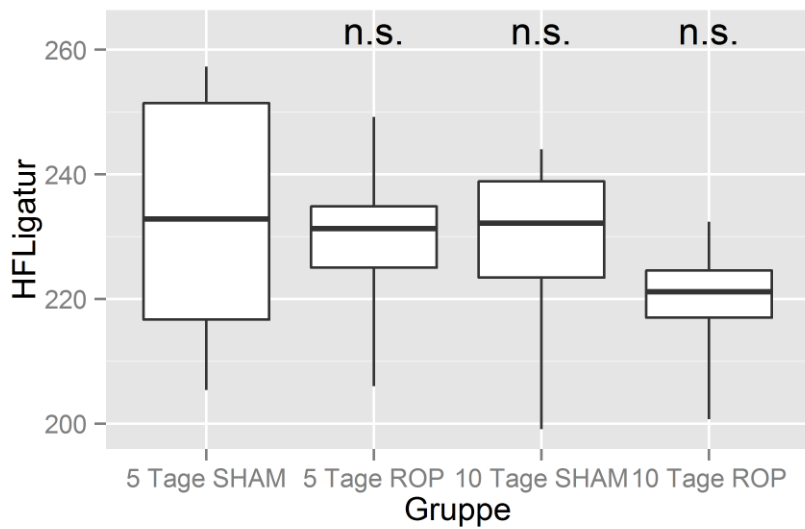
Das Elektrokardiogramm bietet eine Vielzahl von Informationen durch die Auswertung verschiedener Parameter [25]. Ausgewertet wurden mehrere Abschnitte der elektrokardiographischen Kurve, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

4.2. Herzfrequenzen

Die Herzfrequenzen (HF) wurden am 3. Tag vor Beginn der Intervention sowie zum Zeitpunkt der Okklusion während der finalen Operation analysiert. Dabei lagen die Herzfrequenzen während der finalen OP (5-Tage-SHAM: 233 ± 21.5 , 5-Tage-ROP: 230 ± 13.1 , 10-Tage-SHAM: 229 ± 16.2 , 10-Tage-ROP: 219 ± 10.5), aufgrund der Isofluran-Narkose deutlich unter den Mittelwerten der elektrokardiographischen Aufzeichnungen an Tag 3 (5-Tage-SHAM: 394 ± 35 , 5-Tage-ROP: 387 ± 21.1 , 10-Tage-SHAM: 373 ± 19.7 , 10-Tage-ROP: 400 ± 26.2). Zwischen den Gruppen an den jeweiligen Aufzeichnungstagen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tag 3: $p=0,259$, Ligatur: $p=0,416$). Über den Verlauf betrachtet ist jedoch bei den 10-Tage-ROP-Tieren die Reduktion der Herzfrequenz - im Vergleich zu den anderen Gruppen - ausgeprägter.



Grafik 4: Herzfrequenzen an Tag 3



Grafik 5: Herzfrequenzen während der Ligatur

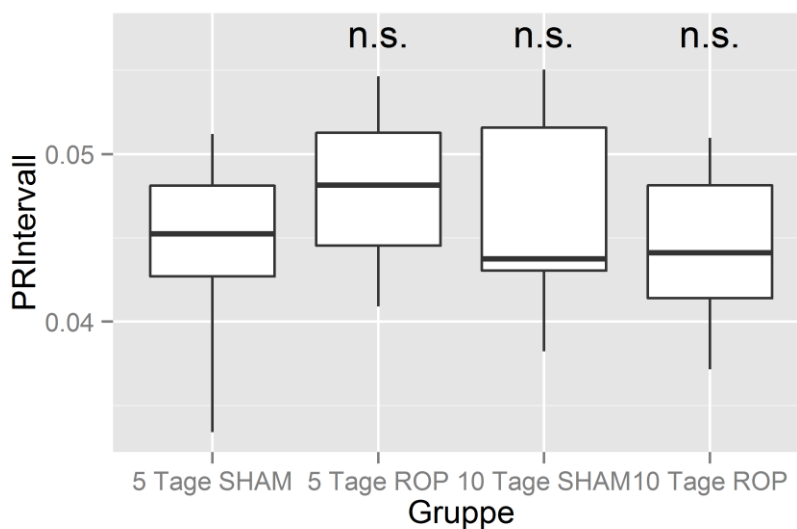
Die two-way ANOVA ergab keine signifikanten Unterschiede auf die ermittelten Werte der einzelnen Gruppen in Hinblick auf Operationsstatus und Zeit (nähere Informationen siehe Tabelle).

Variable	pOP-Status	pZeit	pInteraktion
HF Tag3	0,336	0,757	0,084
HF Ligatur	0,287	0,176	0,590

Tabelle 3: two-way ANOVA der Herzfrequenzen

4.3. PR-Intervall

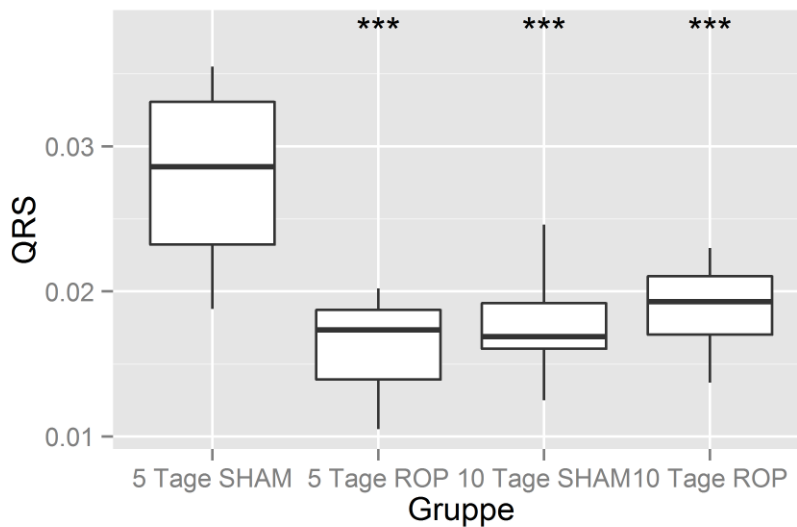
Beim PR-Intervall zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,916$). Die Mittelwerte lagen bei den 5-Tage-SHAM-Tieren bei $0,045 \pm 0,0057$ ($SEM=0,00203$), bei den 5-Tage-ROP-Tieren bei $0,048 \pm 0,0047$ ($SEM=0,00168$), bei 10-Tage-SHAM-Tieren $0,047 \pm 0,0062$ ($SEM=0,00235$) sowie bei den 10-Tage-ROP-Tieren bei $0,047 \pm 0,0062$ ($SEM=0,00162$). In der two-way ANOVA war weder im OP-Status ($p=0,779$) noch in der Zeit ($p=0,663$) ein ausschlaggebender Faktor auf die Interaktion ($p=0,183$) erkennbar.



Grafik 6: PR-Intervalle während des Infarktes

4.4. QRS-Komplex

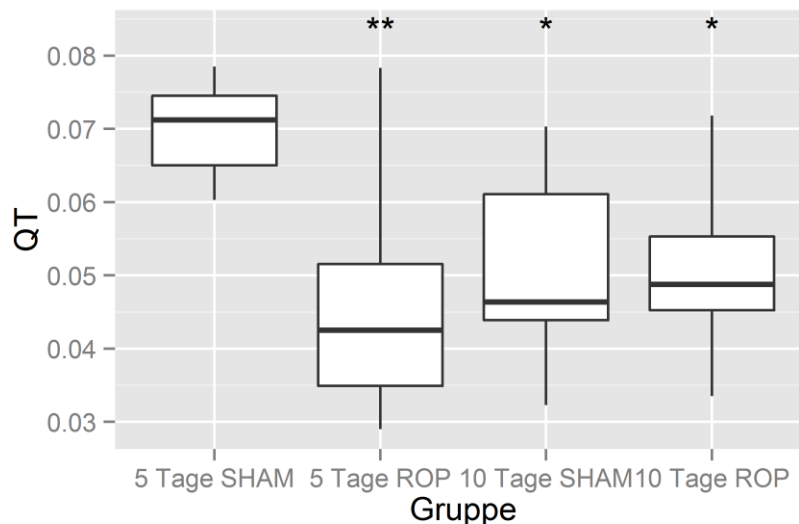
Die Daten zeigten bei der Analyse der einzelnen Gruppen versus der Vergleichsgruppe signifikante Werte ($p=0,001$). Die Breite des QRS-Komplexes betrug bei den 5-Tage-SHAM-Tieren $0,028\pm 0,0062\text{ms}$ ($\text{SEM}=0,00218$), bei den 5-Tage-ROP-Tieren $0,0162\pm 0,0034\text{ms}$ ($\text{SEM}=0,00121$), den 10-Tage-SHAM-Tieren $0,0178\pm 0,0039\text{ms}$ ($\text{SEM}=0,00146$), sowie bei den 10-Tage-ROP-Tieren $0,0189\pm 0,00311\text{ms}$ ($\text{SEM}=0,0011$). Innerhalb der 3 Gruppen (5-Tage und 10-Tage-ROP sowie 10-Tage-SHAM) war wiederum kein großer Unterschied zwischen den Breiten des QRS-Komplexes nachweisbar. Bei der durchgeführten two-way ANOVA, welche 5-Tage-Sham versus der anderen Versuchsgruppen durchgeführt wurde, hatten sowohl der OP-Status ($p=0,001$) sowie der Zeitfaktor ($p=0,031$) Einfluss auf die Interaktion zwischen diesen beiden Faktoren ($p=0,001$), wobei der OP-Status einen größeren Einflussfaktor darstellt.



Grafik 7: Breite der QRS-Komplexe während der Ligatur

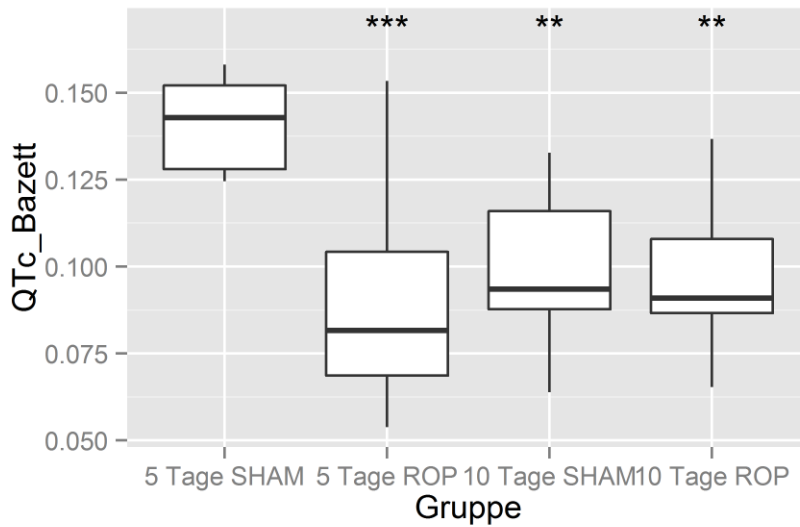
4.5. QT-bzw. QTc- Zeiten

Die QT-Zeiten wiesen alle einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu der 5-Tage-SHAM-Gruppe ($p=0,003$) auf. Dabei ist die größte Signifikanz zwischen den 5-Tage-Tieren zu erkennen ($p=0,002$). Die beiden 10-Tage-Gruppen zeigten eine sichtbare Verringerung der QT-Zeit auf (0,020 bzw. 0,016), jedoch fiel diese geringer aus als bei den 5-Tage-ROP-Tieren. Betrachtete man die beiden 10-Tage-Gruppen separat miteinander, ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den Tieren, die eine Intervention bekommen haben, zu erkennen.



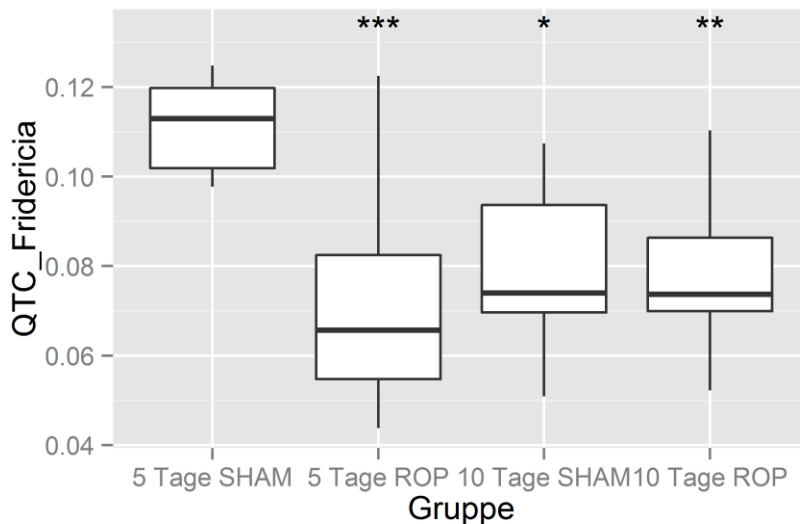
Grafik 8: QT-Zeiten während der Ligatur

Da die QT-Zeiten jedoch sehr ungenau sind, wurde zusätzlich die QTc-Zeit nach Bazett, welche in der Klinik Anwendung findet [51], bestimmt. Die frequenzkorrigierte QT-Zeit wies ein ähnliches Bild wie die QT-Zeit auf ($p=0,001$), lediglich die Signifikanzen waren stärker ausgeprägt (5-Tage-ROP $p=0,001$, 10-Tage-SHAM $p=0,006$, 10-Tage-ROP $p=0,003$). In der durchgeführten two-way ANOVA zeigte sich, dass lediglich der OP-Status (QT: $p=0,009$, QTc= $0,003$) einen signifikanten Einfluss auf die Interaktion (QT $p=0,012$, QTc $p=0,007$) zwischen OP-Status und der Zeit (QT $p=0,184$, QTc $p=0,080$) hat.



Grafik 9: QT-Zeiten korrigiert nach Bazett

Da die frequenzkorrigierte QTc-Zeit jedoch nur bei einer Herzfrequenz zwischen 60/min und 100/min [52] gute Werte liefert und die Herzfrequenzen der Ratten mit rund 300 Schlägen/min deutlich darüber liegen, wurde die QTC-Zeit nach Fridericia bestimmt, welche weitgehend herzfrequenzunabhängig ist [53].



Grafik 10: QT-Zeiten korrigiert nach Fridericia

4.6. Herzratenvariabilität (HRV)

Die Herzratenvariabilität bei den Versuchstieren waren innerhalb der Gruppen sehr unterschiedlich und zwischen den Gruppen war kein nicht-signifikanter Unterschied ($p=0,808$) erkennbar (detaillierte Werte siehe Tabelle).

Die HRV lag bei den 5-Tage-SHAM-Tieren bei $1,144\pm 0,0510$ Sekunden (sec.) und bei den 5-Tage-ROP-Tieren leicht reduziert bei $0,915\pm 0,0240$ Sekunden. Bei den 10-Tage-Tieren waren die Werte für die HRV fast identisch (10-Tage-SHAM: $0,821\pm 0,0138$ sec., 10-Tage-ROP: $0,820\pm 0,0180$ sec.).

Gruppe	Tier	min. RR (in sec.)	max. RR (in sec)	Differenz RR (in sec)	Mittelwert aller RR-Werte (in sec)	SDNN
5-Tage-SHAM	1	0,096	0,897	0,801	0,2444	0,2435
	2	0,089	0,822	0,733	0,2752	0,0158
	3	0,082	2,399	2,317	0,3042	0,0448
	4	0,092	1,071	0,979	0,2386	0,0218
	5	0,094	1,839	1,745	0,2365	0,0287
	6	0,117	0,734	0,617	0,2883	0,0096
	7	0,108	0,283	0,175	0,2387	0,0049
	8	0,097	1,882	1,785	0,2744	0,0388
			0,097	1,241	1,144	0,2625
5-Tage-ROP	1	0,097	0,301	0,204	0,2645	0,0072
	2	0,099	0,593	0,494	0,2620	0,0256
	3	0,091	0,579	0,488	0,2576	0,0167
	4	0,108	1,845	1,737	0,2569	0,0325
	5	0,152	0,923	0,771	0,2563	0,0203
	6	0,087	1,612	1,525	0,2382	0,0302
	7	0,095	1,692	1,597	0,2754	0,0317
	8	0,020	0,520	0,500	0,1378	0,0276
			0,094	1,008	0,915	0,2436

Tabelle 4: HRV (minimaler und maximaler Wert sowie SEM) 5-Tage-Tiere

Ergebnisse

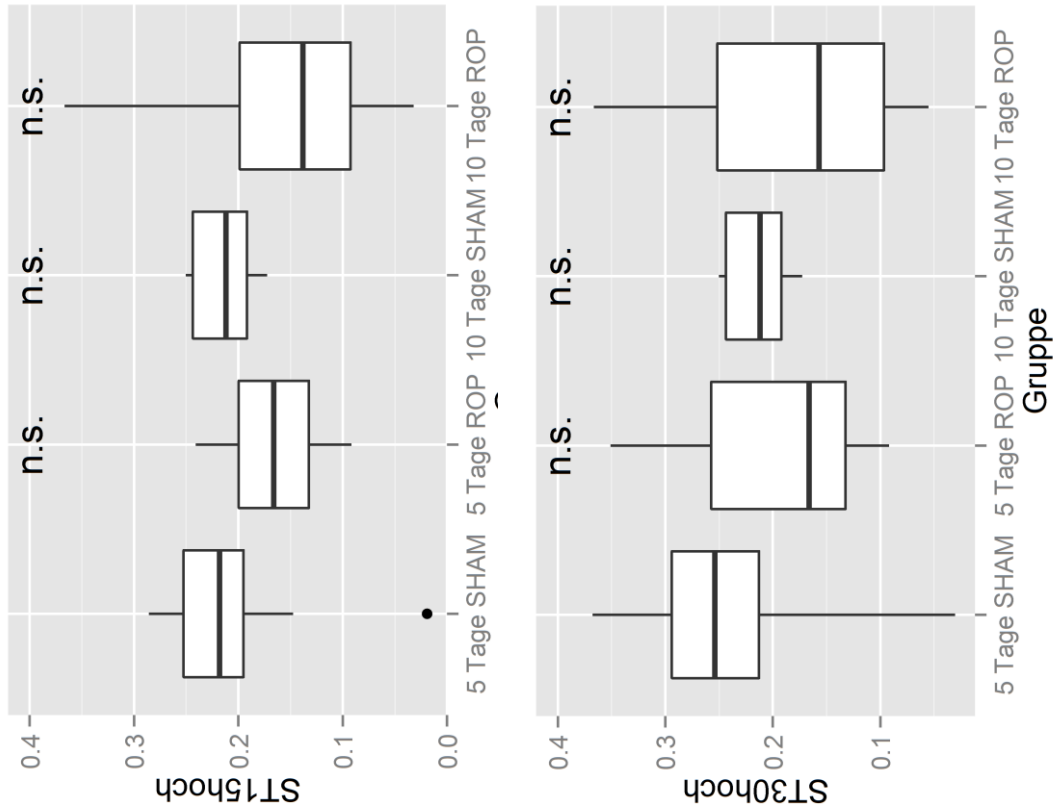
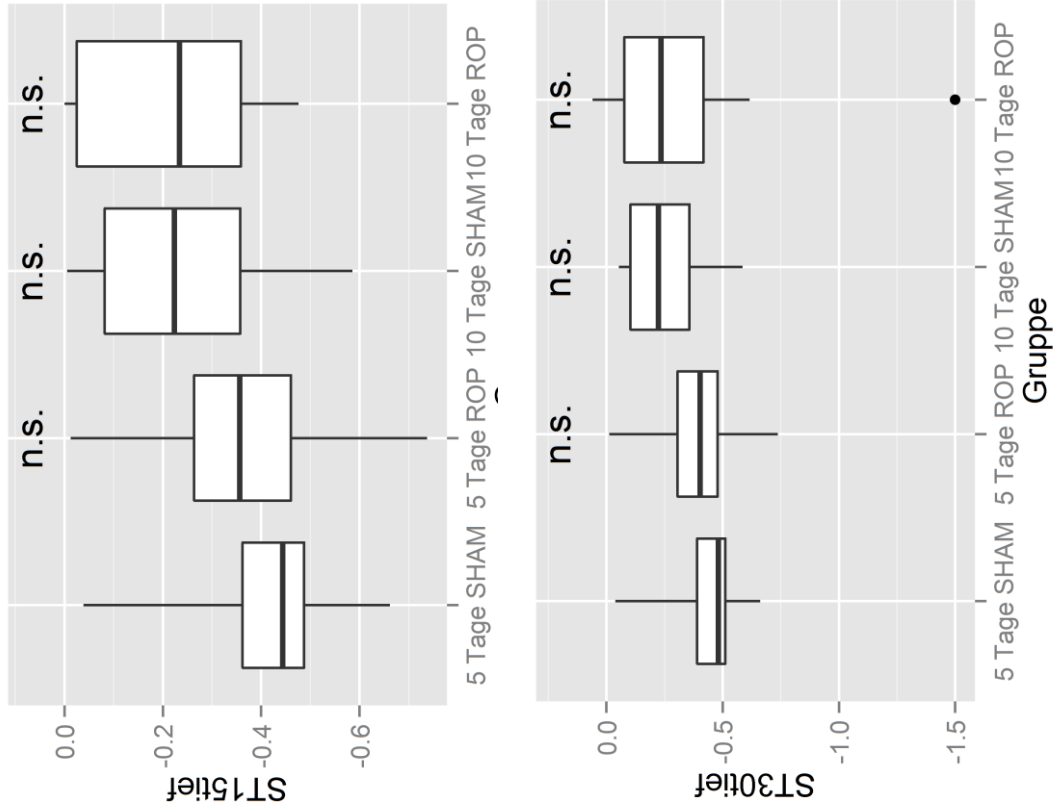
Gruppe	Tier	min. RR (in sec.)	max. RR (in sec)	Differenz RR (in sec)	Mittelwert aller RR-Werte (in sec)	SDNN
10- Tage- SHAM	1	0,095	1,934	1,839	0,3111	0,0304
	2	0,095	1,049	0,954	0,2842	0,0180
	3	0,110	0,538	0,428	0,2573	0,0055
	4	0,152	0,491	0,339	0,2493	0,0087
	5	0,235	0,271	0,036	0,2617	0,0046
	6	0,136	1,863	1,727	0,2463	0,0168
	7	0,097	0,523	0,426	0,2508	0,0125
			0,131	0,953	0,821	0,2658
10- Tage- ROP	1	0,115	0,591	0,476	0,2856	0,0127
	2	0,128	1,026	0,898	0,2809	0,0234
	3	0,254	0,278	0,024	0,2717	0,0020
	4	0,104	2,030	1,926	0,2758	0,0477
	5	0,082	2,589	2,507	0,2747	0,0326
	6	0,255	0,279	0,024	0,2701	0,0052
	7	0,249	0,547	0,298	0,2689	0,0094
	8	0,102	0,510	0,408	0,2642	0,0106
		0,161	0,981	0,820	0,2740	0,0180

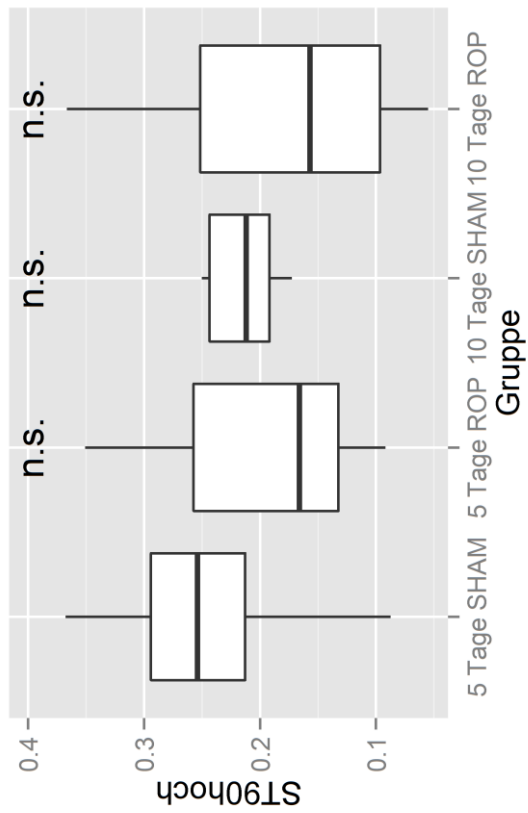
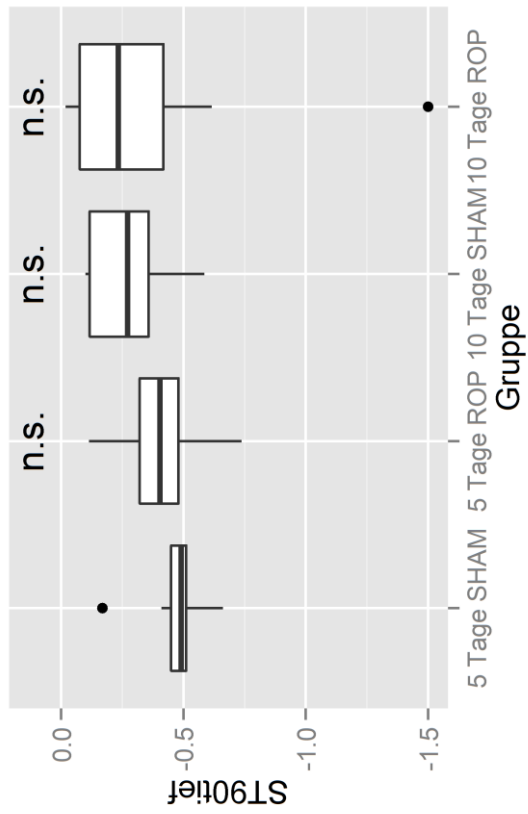
Tabelle 5: HRV (minimaler und maximaler Wert sowie SEM) 10-Tage-Tiere

4.7. ST-Strecken

Diese Variable zeigte zu keinem der betrachteten Zeitpunkten (15 min, 30 min und 90 min nach Ligatur) einen deutlichen Unterschied im Vergleich zu den anderen Gruppen (15 min: $p=0.496$, 30 min: $p=0.565$, 90 min: $p=0.430$). Die ST-Werte lagen 15 min nach Okklusion in den Kontrollgruppen etwas höher (5-Tage-SHAM: 0.201 ± 0.084 , 10-Tage SHAM: 0.215 ± 0.031) als in den Gruppen, die die Interventionen erhalten hatten (5-Tage-ROP: 0.167 ± 0.054 , 10-Tag-ROP: 0.162 ± 0.115). Auch 30 min (5-Tage-SHAM: 0.242 ± 0.1 , 10-Tage-SHAM: 0.215 ± 0.0315 , 5-Tage-ROP: 0.196 ± 0.092 , 10-Tage-ROP: 0.18 ± 0.111) sowie 90 min nach der Ligatur (5-Tage-SHAM: 0.249 ± 0.084 , 10-Tage-SHAM: 0.215 ± 0.0315 , 5-Tage-ROP: 0.196 ± 0.092 , 10-Tage-ROP: 0.18 ± 0.111) zeigen sich keine Änderungen auf das Verhältnis zwischen den Höhen der ST-Werte in den einzelnen Gruppen. Dabei fällt auf, dass sich die ST-Höhen im Verlauf bei der 10-Tage-SHAM-Gruppe nicht änderten, sondern stabil bei 0.215 ± 0.315 lagen.

Die Werte für die ST-Senkungen wiesen im Verlauf alle einen negativen Trend auf, welcher zu keinem Zeitpunkt signifikant war (15 min: $p=0.199$, 30 min: $p=0.734$, 90 min: $p=0.642$). Dabei war nach 15 min Okklusion zwischen den 5- und 10-Tage-Tieren ein nicht-signifikanter Unterschied (5-Tage-SHAM: -0.41 ± 0.18 , 5-Tage-ROP: $-0,36\pm 0.237$, 10-Tage-SHAM: $-0,242\pm 0.208$, 10-Tage-ROP: -0.215 ± 0.184) zwischen der ST-Senkung zu erkennen, welcher sich bei den 10-Tage-ROP-Tieren nach 30 min (5-Tage-SHAM: -0.43 ± 0.186 , 5-Tage-ROP: -0.39 ± 0.236 , 10-Tage-SHAM: -0.255 ± 0.192 , 10-Tage-ROP: -0.37 ± 0.5) sowie nach 90 min (5-Tage-SHAM: -0.47 ± 0.141 , 5-Tage-ROP: -0.41 ± 0.204 , 10-Tage-SHAM -0.272 ± 0.18 , 10-Tage-ROP: -0.38 ± 0.49) den anderen Werten annähert.

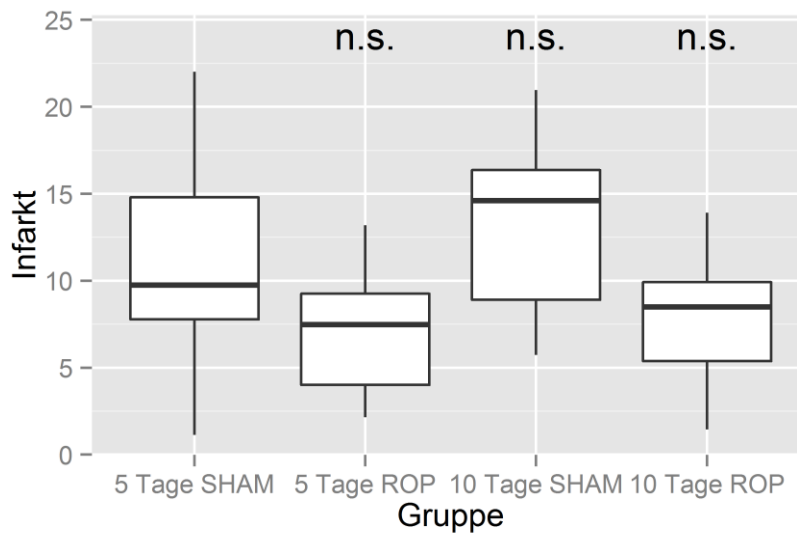




Grafik 11: ST-Elevationen sowie ST-Senkungen nach 15 min, 30 min und 90 min

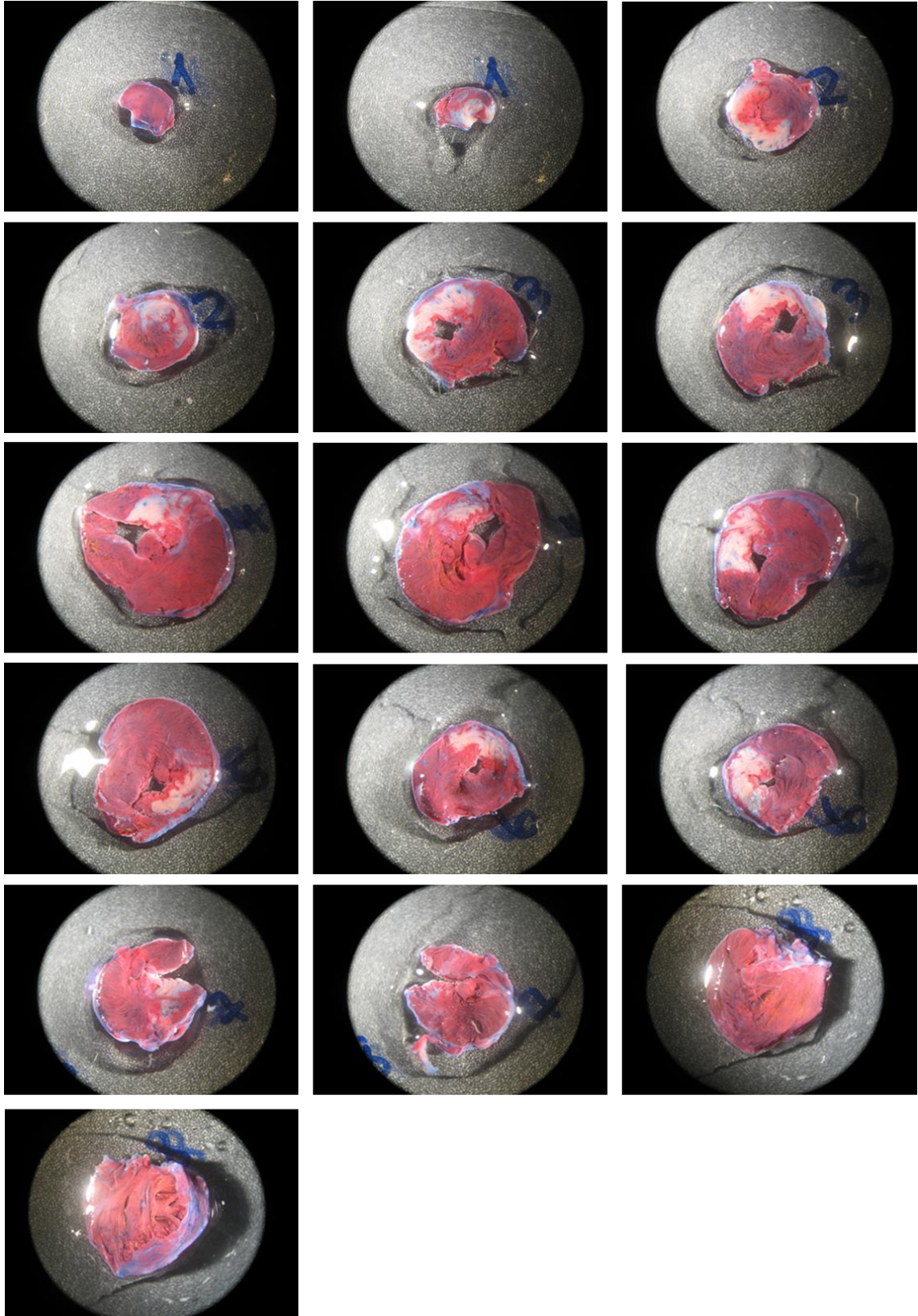
4.8. Infarkte

Der Vergleich der Mittelwerte der analysierten Infarkte in den einzelnen Gruppen ergab in dieser Versuchsreihe kein signifikantes Ergebnis ($p=0,127$). Tendenziell wiesen die Kontrolltiere im Vergleich zu den Tieren mit Intervention eine geringere Infarktgröße auf (5-Tage-SHAM: 11.2 ± 6.7 , 10-Tage-SHAM: 13.1 ± 5.6 , 5-Tage-ROP: 7.2 ± 4 , 10-Tage-ROP: 7.9 ± 4.6).



Grafik 12: Infarktareale nach 90 min Infarkt und 20 min Reperfusion

In der two-way ANOVA zeigte sich ein signifikante Ergebnis in Hinblick auf den Operationsstatus zwischen SHAM- und ROP-Tieren ($p_{OP-Status}=0.024$, $p_{Zeit}=0.512$, $p_{Interaktion}=0.735$).



*Grafik 13: Darstellung der Infarktareale der einzelnen Schnitte anhand eines Tieres
Das vitale Gewebe hat durch die Färbung mit Triphenyltetrazoliumchlorid eine intensive rote
Färbung angenommen, während das avitale Gewebe weiß dargestellt ist.*

4.9. Herzrhythmusstörungen

Um die Unterschiede zwischen den Herzrhythmusstörungen (HRST) in den 4 Gruppen besser anschaulich zu machen, wurde ein Score verwendet, der jedem Grad der Herzrhythmusstörung einen bestimmten Punktwert zuordnet. Der Punktescore ist folgendermaßen gegliedert:

Grad der Herzrhythmusstörung	Punkte
LOWN 0	0
LOWN I	1
LOWN II	2
LOWN IIIa	3
LOWN IIIb	4
LOWN Iva	5
LOWN IVb	6

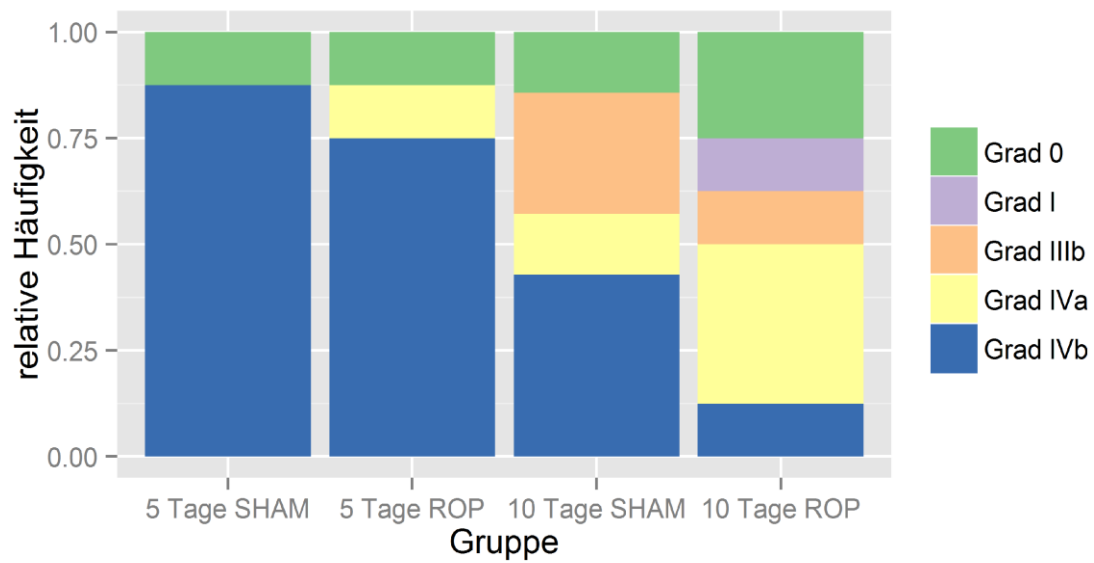
Tabelle 6: Punktestore für Herzrhythmusstörungen

Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen der LOWN-Klassifikation V (R-auf T-Phänomen) waren bei keinem der Tiere zu verzeichnen. Daher wurde diese Kategorie nicht mit in den Punktescore aufgenommen.

Im Vergleich zu den 5-Tage-SHAM-Tieren fielen bei einem von acht Tieren in der 5-Tage-ROP-Gruppe die Herzrhythmusstörungen etwas geringer aus (Grad IVa statt IVb). Bei den 10-Tage-SHAM-Tieren waren bereits größere Veränderungen zu erkennen ($p=0,325$). Nur die Veränderungen in den Herzrhythmusstörungen während des induzierten Herzinfarktes in der 10-Tage-ROP-Gruppe waren signifikant ($p=0,030$).

In allen Gruppen war circa zwischen der 10 min und der 15 min nach Okklusion ein Intervall zu beobachten, in welchen keine beziehungsweise kaum HRST auftraten.

Ergebnisse



Grafik 14: Herzrhythmusstörungen in den einzelnen Versuchsgruppen

Variable	Level	Sham5	ROP5	Sham10	ROP10	p	p5dROP	p10dSham	p10dROP
HRST	Grad 0	1 (12%)	1 (12%)	1 (14%)	2 (25%)	0.091	1.000	0.325	0.030
	Grad I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12%)				
	Grad II	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)				
	Grad IIIa	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)				
	Grad IIIb	0 (0%)	0 (0%)	2 (29%)	1 (12%)				
	Grad IVa	0 (0%)	1 (12%)	1 (14%)	3 (38%)				
	Grad IVb	7 (88%)	6 (75%)	3 (43%)	1 (12%)				

5. Diskussion

Die Auswirkungen von Myokardinfarkten stellen ein häufig letal endendes Akutereignis dar, welches in den Industriestaaten einen großen Stellenwert einnimmt. Daher ist es von essentieller Bedeutung herauszufinden wie eine Reduktion der Auswirkungen von Myokardinfarkten mittels Sekundärprävention erreicht werden kann. Die therapeutische Stimulation der Arteriogenese ist ein Weg mit dem dieses Ziel präventiv und langfristig erreicht werden kann.

5.1. Anästhesie

Die Anästhesie erfolgte in dieser Studie mittels präoperativer Gabe von Ketamin und Xylasin sowie dem Inhalationsnarkotikum Isofluran. Die Aufrechterhaltung erfolgte nach Intubation des Tieres über einen Verdampfer mit Isofluran.

Die intraperitoneale Gabe der Substanzen gilt als gängige Methode in der Tiermedizin, da auf diesem Wege Substanzen in größerer Menge verabreicht werden können. Nach der Empfehlung zur Substanzapplikation bei Versuchstieren ist bei der intraperitonealen Verabreichung - gleich nach der intravenösen Gabe - ein schneller Wirkungseintritt der Substanzen zu verzeichnen [53]. Ketamin sowie Xylasin werden dabei häufig in der Tiermedizin zur Narkotisierung von Tieren angewendet [54,55].

5.2. Die EKG-Ableitungen

Für die Ableitung der Daten sind drei verwendete Ableitungen bekannt - die Extremitätenableitungen nach Einthoven (I, II, III), sowie nach Goldberger (zusätzlich zu Einthoven aVL, aVF, aVR) und die Brustwandableitung nach Wilson (zusätzlich zu Goldberger Ableitungen V1 bis V6) [56]. In diesem Versuch wurde die Ableitung II der Extremitätenableitungen nach Einthoven angewandt. In anderen Studien kam auch die Ableitung nach Wilson [57] zum Einsatz. Dieses hat gegenüber der Einthovenableitung den Vorteil, dass mehr Informationen aus dem EKG gewonnen werden können, wie zum Beispiel der R-Verlust während des Infarktes sowie die Höhe des Verletzungsstroms über dem Infarktareals (ST-Elevation). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass der Summenvektor drei-dimensional

betrachtet wird und somit auch die Potentiale nach dorsal mit einbezieht, die in der Frontal betrachtung nur geringe oder keine Ausschläge im EKG zeigen. Die Ableitung nach Einthoven als Standardableitung spiegelt die Potentialänderungen in der Frontalebene wider. Mit ihr lassen sich unter anderem der Lagetyp des Herzens bestimmen sowie Herzrhythmusstörungen [56]. Die Standardableitung II – wie in diesen Versuchen verwendet – wird häufig in tierexperimentellen Studien an Ratten und Mäusen angewandt und findet in der Humanmedizin als „Überwachungsleitung“ wichtiger Parameter Anwendung [24]. Zudem ist die elektronische Ableitung II sehr robust und gibt zuverlässige Werte für die Parameter P, R, S und T wieder [24].

Es ist jedoch auch möglich den Tieren die EKG-Kabel subkutan [58] zu implantieren. Dies hat den Vorteil, dass kontinuierlich EKG-Aufzeichnung durchgeführt werden können, ohne dabei die ermittelten Daten durch ein Narkotikum oder Sedativum zu beeinflussen.

5.3. Die elektrokardiographischen Werte und deren Ermittlung

Die Auswertung der EKG-Daten gehört in der Forschung zu den Standardmethoden und ist daher bereits gut erforscht. Die Ergebnisse dieser Studie wurden mit dem Skript „Das EKG der normalen Ratte“ [59] in welchen 1970 Tiere aus verschiedenen Studien zusammengefasst wurden sowie mit weiteren Studien verglichen. Dabei fand die Durchführung der Gewinnung der elektrographischen Daten bei den Versuchstieren in Narkose [60,61] bzw. im fixierten Zustand der wachen Ratte statt. Bei wachen Ratten fand eine Fixation von Kopf und Extremitäten [62] oder eine „Weste aus groben Stoff“ Anwendung, in welcher sich die Ratte kaum bewegen konnte um eine möglichst gute und aussagekräftige Aufzeichnung zu gewährleisten [63]. Die Daten wurden mittels Analyseprogramm [64], halbautomatisch [65] beziehungsweise manuell [66] ermittelt. Im Rahmen dieses Versuches wurde eine Kombination aus beiden angewandt um lediglich ventrikuläre Herzrhythmusstörungen zu erfassen. Die automatische Analyse hat den Vorteil, dass die Ermittlung schnell, einfach und immer nach dem gleichen Standard verläuft. Schwierig wird dies nur, wenn die Daten durch weitere Faktoren wie zum Beispiel weitere Herzrhythmusstörungen beeinflusst werden. Demnach weist die Arbeit eine hohe Sicherheit mit einer gewissen Fehlertoleranz auf. Im Gegensatz dazu steht die manuelle Analyse. In der Tiermedizin sollte sie immer angewandt werden, da die

Computerauswertung häufig nicht zuverlässige Daten liefert [67]. Hierbei findet jeder einzelne Herzschlag Beachtung, Nachteil der manuellen Untersuchung ist wiederum, dass diese Methode untersucherabhängig und durch hieraus resultierende Abweichungen nicht standardisiert ist. Je nach Untersucher ist demnach mit Abweichungen vom ursprünglichen Ergebnis zu rechnen.

5.4. Herzfrequenzen

Die Herzfrequenzen zeigten weder an Tag 3 vor Beginn der Intervention noch während der finalen Operation einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dabei lagen die Herzfrequenzen in den vier Gruppen zwischen 373 und 400 Schlägen/Minute. In einer Studie mit Captopril an jungen und alten Ratten lagen die HF in den Kontrollgruppen zwischen 381 und 405ms [58]. Daraus lässt sich schließen, dass diese Parameter durch das Infarktgeschehen nicht beeinflusst werden, was aufgrund des Entstehungsortes der kardialen Erregung im Sinusknoten auch nicht zu erwarten war. Die niedrigen Herzfrequenzen der Tiere während der Ligatur sind auf die Narkose zurückzuführen. In Studien mit Isofluran konnte gezeigt werden, dass Isofluran zu einem Anstieg der HF führt, welcher jedoch nach mehrfacher Applikation in kurzzeitigen Abständen abnahm [54]. Ketamin führt aufgrund seiner Pharmakodynamik ebenfalls zu einem Herzfrequenzanstieg [68]. Die Reduktion der Herzfrequenz während der Ligatur ist auf das Sedativum Xylasin zurückzuführen, welches einen bradykarden Effekt aufweist [69]. Trotz dieser Effekte zeigte eine weitere Studie, dass Ketamin und Xylasin im Vergleich zu anderen Anästhetika den geringsten Einfluss auf die HF haben [54].

Insgesamt lässt sich bei den Tieren, die das Protokoll durchlaufen haben eine nicht-signifikante Reduktion der Herzfrequenzen feststellen. Die Ursache dafür könnte daran liegen, dass die Tiere durch den Lerneffekt anders mit dem Stress, welcher durch die Ischämie ausgelöst wird, umgehen und nicht reflexartig ihre Herzfrequenz erhöhen um der Ischämie durch eine schnellere Herzfrequenz und damit einem erhöhten Auswurfvolumen entgegen zu wirken. Bei einer myokardialen Ischämie ist jedoch eine tachykarde beziehungsweise bradykarde Herzfrequenz mit Herzrhythmusstörungen möglich [70].

5.5. PR-Intervall

Die Werte für das PR-Intervall, welche für die Erregung der Vorhöfe stehen, lagen in diesem Versuch in allen untersuchten Gruppen bei Werten zwischen $0.045 \pm 0.0057\text{ms}$ und $0.048 \pm 0.0047\text{ms}$ und waren somit nicht signifikant. Da in der Literatur keine Normwerte im Ratten-EKG zu finden sind, wurden zahlreiche Arbeiten zum Vergleich herangezogen. Im Skript „Das Elektrokardiogramm der normalen Ratte“ lagen die PQ-Werte der Tiere zwischen $0,033\text{ms}$ und $0,080\text{ms}$, bei 2/3 der Tiere zwischen $0,042\text{ms}$ und $0,067\text{ms}$. In einem anderen Projekt lag der PQ-Wert bei 31ms [71]. In diesem Bereich befanden sich alle Zeitwerte des PR-Intervalls der analysierten Tiere unabhängig von der Versuchsgruppe. Je nach Literatur bestimmen einige die PQ-Strecken [59], die anderen das PR-Intervall [72]. Die Ursache liegt darin, dass einige behaupten, dass es keine Q-Zacke bei den Ratten gib und die anderen wiederum eine Q-Zacke nachweisen konnten [73,74]. Da die Werte für die PQ-Zeit beziehungsweise dem PR-Intervall anderer Forschungen übereinstimmen, kann davon ausgegangen werden, dass der provozierte Infarkt durch Okklusion der proximalen RIVA auf die Vorhoferregung keine Auswirkung zeigt.

5.6. QRS-Komplex

In „Das Elektrokardiogramm der normalen Ratte“ wurden 1971 EKGs analysiert, hier lag der durchschnittliche QRS-Wert bei $0,0212$ Sekunden mit einer Spannbreite von $0,1$ Sekunden ($0,81\%$ des Gesamtkollektivs) bis zu $0,04$ Sekunden ($0,05\%$ des Gesamtkollektivs). Der größte Anteil der Tiere hatte einen QRS-Komplex im Bereich von $0,2$ Sekunden ($86,96\%$).

Die 5-Tage-SHAM-Tiere wiesen mit einem im Durchschnitt $0,028 \pm 0,062$ breiten QRS-Komplex den größten Komplex der Kammererregung auf, was laut der Veröffentlichung „Das EKG der normalen Ratte“ im Normbereich liegt. Mit zunehmender Breites des Kammerkomplexes nimmt die Zeit, in der das Herz bereits wieder relativ refraktär und damit für ein erneutes Aktionspotential bereit ist, zu [75]. In diesem Zeitintervall kann im Herzen eine Erregung – unabhängig von deren Ursprungsort – erzeugt werden. Demnach liegt bei den 5-Tage-SHAM-Tieren eine höhere Wahrscheinlichkeit vor, Herzrhythmusstörungen zu entwickeln [76].

Für die 5-Tage-SHAM-Tiere spielt jedoch noch ein weiterer Faktor in Bezug auf den QRS-Komplex eine Rolle. In einer Studie „Effekt of Akute Stress of Rat ECG“ aus dem Jahre 2009

[77] konnte nachgewiesen werden, dass Stress zu einer Verlängerung des PR-Intervall, des QRS-Komplexes sowie der QT-Zeit führt. Die 5-Tage-Tiere hatten im Gegensatz zu den 10-Tage-Tieren eine kürzere Erholungszeit nach der Erstoperation, sodass diese einem erhöhten Stresslevel ausgesetzt waren. Zudem stellt der Koronarverschluss durch permanente Inflation des Katheters einen Zustand dar, der durch das poststenotische Ischämieareal Stress in den Versuchstieren auslöst. Im Vergleich dazu liegt bei den 5-Tage-ROP-Tieren das gleiche Procedere vor, nur dass diese durch das repetitiv okkludierende Protokoll bereits an kurzzeitige ischämische Episoden herangeführt wurden. Die QRS-Verbreiterung wäre jedoch auch durch eine Hypothermie der Tiere während der Operation zu erklären [78]. Im Zusammenhang damit würde es zu einer QT-Verlängerung kommen, welche auch bei diesen Tieren auftrat. Eine Veränderung im EKG, die im Fall einer Hypothermie außerdem zu finden ist, trat bei den 5-Tage-SHAM-Tieren nicht auf: ein prominenter J-Punkt, die sogenannte Osbornwelle. Demnach scheidet die Hypothermie für die EKG-Veränderungen in diesem Versuch aus.

Trotz der signifikanten Verbreiterung des QRS-Komplexes in einer Gruppe, ist in keiner der vier Gruppen bei keinem der Tiere ein Blockbild gefunden wurden, wenn man davon ausgeht, dass ein 0,04 Sekunden breiter QRS-Komplex noch als normal zu werten ist.

Mittels two-way ANOVA wurde überprüft, ob der Zeitfaktor oder der Operationsstatus mehr Einfluss auf den QRS-Komplex haben. Das Resultat zeigte, dass vor allem der OP-Status Einfluss hatte sowohl der Zeitfaktor ebenfalls einen signifikanten Einflussfaktor auf den QRS-Komplex darstellt.

5.7. QT- bzw. QTc-Zeit

Die QT-Zeit beziehungsweise die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) ergaben ähnliche signifikante Werte wie die Analyse des QRS-Komplexes. Dabei war erneut ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden 5-Tage-Gruppen sowie zwischen der 5-Tage-SHAM und den 10-Tage-Gruppen erkennbar. Die frequenzkorrigierte Zeit nach Bazett zeigte im Vergleich dazu ein sehr ähnliches Ergebnis, welches sich lediglich im Signifikanzniveau unterschied. Die Bazett-Formel ist zwar die häufigste in der medizinischen Klinik beim Menschen sowie in pharmazeutischen Studien [28,79] verwendete Korrekturformel, jedoch liefert sie nur im Herzfrequenzbereich von 60/min bis 100/min zuverlässige Ergebnisse. Besser für die

Frequenzkorrektur für Herzfrequenzen über 80/min ist die Fridericia-Formel geeignet. Diese ergab ein hoch signifikantes Ergebnis bei den 5-Tage-ROP-Tieren sowie ein sehr signifikantes Ergebnis bei den 10-Tage-ROP-Tieren. Die 10-Tage-SHAM-Tiere waren im Gegensatz dazu nur signifikant. Dies zeigt, dass die Breite des QT-Komplexes durch die Intervention beeinflusst wird, was mittels two-way ANOVA bestätigt wurde. Demnach kommt es bei den Kontrolltieren, die nicht durch das repetitiv okkludierendes Protokoll an die Bedingungen unter Ischämie gewöhnt wurden waren, eher zu einem verbreiterten QTc. Bei Tieren mit vorheriger Intervention ist während des Myokardinfarktes eine geringere QTc-Zeit zu verzeichnen. Demnach bietet dieser Eingriff an den Koronaren einen Schutz vor höhergradigen Herzrhythmusstörungen – vor allem vor den tödlichen Torsades de pointes was sich in den ermittelten Herzrhythmusstörungen widerspiegelt. Bei Wistar Ratten lag die QT-Dauer bei $67 \pm 1.21 \text{ms}$ [71] beziehungsweise $42 \pm 1.3 \text{ms}$ [80]. Das erstgenannte Ergebnis entspricht ungefähr dem Wert, der bei den 5-Tage-SHAM Tieren nachgewiesen werden konnte. Die Tiere in der zweitgenannten Studie waren im Vergleich zu unseren Versuchstieren erst 6 Wochen alt. Bei 60-100 Tage alten Wistar Ratten, welches den Alter der Tiere dieses Versuches entspricht, lag die QT-Zeit in der Kontrollgruppe bei 0.023sec [72]. Dieser Wert liegt deutlich unter den ermittelten Werten aller Gruppen. Da die QT-Zeit in der 10-Tage-SHAM-Gruppe geringer ausfällt und die QT-Zeit in verschiedenen Literaturangaben eine große Streubreite aufweist, stellt sich die Frage, ob die QT-Zeit überhaupt ohne Korrekturformel vergleichbar ist.

In einer anderen Studie wurde 2010 wegen bis zu diesem Zeitpunkt fehlender Korrekturformel der QT-Zeit bei Ratten folgende Formel verwendet: durchschnittliche Ratte RR ($QTc = n - B = QT / (RR / w)^{1/2}$, $f = 150 \text{ms}$). Diese stellt zwar einen sehr guten Ansatz dar, stößt jedoch bei Bradykardie, wie sie bei den narkotisierten Tieren während der Ligatur vorliegt, an ihre Grenzen [81].

5.8. Die Herzratenvariabilität (HRV)

Bei der Methode handelt es sich um eine zeitbezogene Analyse („Time Domäne“), wo die RR-Intervalle, die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen bestimmt werden [82]. In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,808$) zwischen den einzelnen Tiergruppen in Bezug auf die Herzratenvariabilität nachgewiesen werden. In einer Untersuchung an der

Universität Regensburg im Wintersemester 2007/2008 [83] sowie in mehreren anderen Studien [84,85] wurde beschrieben, dass die HRV in Entspannungssituationen (Parasympathikusaktivität) höher ist als unter Stressbedingungen. Die HRV bei den 5-Tage-Tiergruppen lag dabei höher (SHAM > ROP) als die HRV der 10-Tage-Gruppen, was bedeuten würde, dass die beiden 5-Tage-Gruppen die besten Bedingungen aufweisen, um sich an Stresssituationen anzupassen, während die beiden 10-Tage-Versuchsgruppen, in denen der Wert geringer war, eine geringere Anpassungsfähigkeit aufweisen. Diese Anpassung fiel zugunsten des höheren RR-Intervalls aus, woraus eine langsamere Herzfrequenz resultiert. Dies würde zwar den Sauerstoffbedarf des Herzens reduzieren jedoch auch das Blutvolumen, was durch die Gefäße gepumpt wird und für die Schubspannung notwendig ist. Dabei muss jedoch daran gedacht werden, dass die HRV stark durch Herzrhythmusstörungen beeinflusst werden. Demnach hat das durchgeführte Protokoll keinen Einfluss auf die HRV und die 10-Tage-Tiere wären nach einem Infarkt von einer erhöhten Mortalität betroffen. Dennoch sollte dieser Aspekt mit Vorsicht betrachtet werden, da die Tiere nach der Erst-Operation im Vergleich zu einer anderen Studie [86] nur eine geringe Erholungszeit hatten um ihren circadianen Rhythmus wieder herzustellen. Auf der anderen Seite konnte in diesem Versuch bei den Tieren eine HRV zwischen 820 Milli-sekunden und 1144 Sekunden nachgewiesen werden. Dieser Wert liegt deutlich über den in der Literatur [87] zu findenden Vergleichswerten (zum Beispiel Wistar-Ratten: RR=149.88ms), sodass davon ausgegangen werden muss, dass in allen Gruppen eine Adaptation der Herzfrequenz durch den Myokardinfarkt stattgefunden hat.

5.9. ST-Strecken

Die Mittelwerte der ST-Strecken-Elevationen beziehungsweise der ST-Streckensenkungen waren in den Gruppenvergleichen zu keinem Zeitpunkt des Myokardinfarktes signifikant. Es zeigte sich jedoch, dass die ST-Streckenhebungen bei den ROP-Tieren geringer ausfielen als bei den SHAM-Tieren. Zudem wiesen die Tiere mit Intervention bei den ST-Elevationen ein breiteres Spektrum der Werte als die Tiere in den Kontrollgruppen auf, was zu dem Rückschluss führt, dass in diesen Gruppen größere Abweichungen vom Mittelwert vorherrschen. Bei den SHAM-Tieren waren während des gesamten Zeitraumes, in dem die Okklusion der RIVA durchgeführt wurde, die durchschnittlichen ST-Elevationswerte höher (5-Tage-SHAM: 0.201 ± 0.084 (15 min), 0.242 ± 0.1 (30 min), 0.249 ± 0.084 (90 min); 10-Tage-SHAM:

0.215±0.0315 (15 min, 30 min und 90 min)) als bei den ROP-Tieren (5-Tage ROP: 0.167±0.054 (15 min), 0.196±0.092 (30 min und 90 min), 10-Tage-ROP: 0.162±0.115 (15 min), 0.18±0.111 (30 min und 90 min)). Das Ansteigen der ST-Werte zeigt, dass der Verletzungsstrom über die Zeit zunimmt. Bei den 5-Tage-SHAM Tieren ist eine leichte Zunahme des Verletzungsstroms zwischen ischämischen und gesunden Zellen über den gesamten Zeitraum des induzierten Infarktes zu verzeichnen, sodass nicht eindeutig klar ist, ob das Infarktareal größer ausgefallen wäre, wenn die Okklusion des Gefäßes angehalten hätte. Da der Verletzungsstrom jedoch zu Beginn der Okklusion bei den SHAM-Tieren bei 90 min höher liegt als bei den ROP-Tieren, entsteht das ischämische und später das nekrotische Areal bei den SHAM-Tieren zeitlich früher. Im Gegensatz dazu ist bei der 10-Tage-Kontroll-Gruppe keine Steigerung zu eruieren, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bei diesen Tieren bereits 15 min nach Okklusion der Höhepunkt des Infarktes erreicht und somit frühzeitig mit einem nekrotischen Areal zu rechnen ist, welches bei einer Reperfusion selbst zu einem früheren Zeitpunkt als 90 min nicht mehr reversibel ist. In den beiden Gruppen der ROP-Tiere ist der Verletzungsstrom zwischen der 15. und 30. Minute am größten, jedoch ist die ST-Elevation, welche für den Verletzungsstrom steht geringer als bei den SHAM-Tieren. Demnach kann gesagt werden, dass bei den 10-Tage-Gruppen die Phase, in der das Gewebe irreversibel zerstört wird, bei den ROP-Tieren später eintritt als bei den SHAM-Tieren. Dennoch darf nicht nur der Verletzungsstrom als Ursache für die ST-Elevation angesehen werden. Ein weiterer Faktor, der zu einer reversiblen schnellen ST-Elevation führt, ist der Stress [88]. In einer Medikamentenstudie lag der ST-Wert bei Wistar-Ratten ohne vorherige OP bei einer ST-elevation von 0.176 mV [71].

Bei den ST-Streckensenkungen zeigt sich ein ähnliches Bild bezüglich der Streubreite bei den Werten wie bei den ST-Elevationen. Die Blots bei den ROP-Tieren weisen ein etwas breiteres Spektrum auf als die Tiere aus den SHAM-Gruppen. Die Werte für die ST-Streckensenkungen der ROP-Gruppe liegen dabei zu allen drei Analysezeitpunkten über den Werten der SHAM-Tiere. Nach 90 min liegt der Wert für die Ischämie bei den ROP-Tieren (-0.41±0.204) auf einem fast gleichen Niveau wie bei den SHAM-Tieren bereits nach 15 min (-0.41±0.18). Dies bedeutet, dass die Tiere durch die Intervention später eine so starke Ischämie aufweisen wie die Kontrolltiere dies bereits zu Beginn tun. In den 10-Tage-Gruppen liegt der Wert für das Ausmaß der Ischämie bei den Tieren mit Intervention erneut unter denen, die kein Protokoll in den vergangenen Tagen durchlaufen haben. Dies spricht dafür, dass eine bessere Versorgung des poststenotischen Areals aufgrund der durch Arteriogenese vergrößerten arteriellen Gefäße

gegeben ist. Im weiteren Verlauf jedoch nähern sich die Werte der 10-Tage-ROP-Tiere denen der anderen Gruppen an ohne diese zu überschreiten, während bei den 10-Tage-SHAM-Tieren zwar Erhöhung der Ischämie anhand des EKGs zu verzeichnen ist, nur fällt dieses deutlich geringer aus als in den anderen Gruppen. Dies könnte daran liegen, dass es in dieser Gruppe eher zu den ST-Streckenelevationen kommt, was sich im höchsten Infarktareal aller vier Gruppen widerspiegelt.

Dennoch muss auch eine andere Möglichkeit der Interpretation der Werte in Betracht gezogen werden. Da es sich in dieser Versuchsreihe um einen Verschluss des RIVA handelt, wird dadurch ein Vorderwandinfarkt erzeugt, der seine elektrischen Ströme vor allem in den dreidimensionalen Ableitungen zeigt. Diese Ströme zeigen sich auch in den Extremitätenableitungen jedoch sind die Anzeichen eines Infarktes dort geringer ausgeprägt [89]. Andererseits kann es auch zu reziproken Veränderungen [90] im EKG kommen, welche durch einem Strom weg vom ischämischen Gebiet entsteht [91].

Dann würden sich die Verletzungsströme auf der Hinterwand des Herzens zeigen, welches im EKG elektrophysiologische Änderungen in den Ableitungen II, III und aVF zeigen. Unsere ST-Streckensenkungen wären dann spiegelbildlich gesehen ST-Streckenhebungen. In diesem Fall wären die Abweichungen von der isoelektrischen Linie in den ROP-Gruppen wieder geringer als in der 5-Tage-SHAM-Gruppe. In der 10-Tage-SHAM-Gruppe wären die Werte dann geringer, sodass mit einem geringeren Infarkt gerechnet werden würde. Dieser Aspekt lässt sich jedoch aufgrund des ST-Streckenverlaufs ausschließen. Eine erneute Durchführung eines Versuches mit Ableitung der elektrophysiologischen Potentiale nach Wilson ist empfehlenswert.

Eine Korrelation zwischen der ST-Streckenhebung und dem Infarktausmaß konnte nicht bestimmt werden. Die Ursache hierfür lässt sich in der Änderung des Ruhemembranpotentials während der Ischämie vermuten [92]. In der Initialphase kommt es zu einer Absenkung des Ruhemembranpotentials in den ischämischen Zellen sowie einer Verkürzung der Aktionspotentialdauer bis 10 Minuten nach der Okklusion, so dass die Zellen teilweise nicht mehr erregbar sind. Es folgt ein Intervall (15 bis 25 min nach Okklusion), in welchen das Aktionspotential wieder verlängert wird [92]. Da diese Phasen nicht abgrenzbar sind, ist eine eindeutige Bestimmung der ST-Elevation und der ST-Senkung nicht möglich, da bei einer Absenkung des Ruhemembranpotentials der Wert für die ST-Elevation zu, sowie für die ST-Senkung abnimmt und umgekehrt. Um eine Korrelation zwischen Infarktausmaß, welches

mit dem R-Verlust einhergeht und den ST-Streckenveränderungen nachzuweisen, ist die Bestimmung des R-Verlustes über den Brustwandableitungen erforderlich, da die Bestimmung in den Extremitäten ungenau ist und durch mögliche Drehung der Herzachse [93] während des Infarktes nicht aussagekräftig ist.

5.10. Die Herzrhythmusstörungen

Wie bereits aus der Literatur erwartet fallen die Herzrhythmusstörungen in den Interventionsgruppen jeweils geringer aus als in den Kontrollgruppen. Dies lässt sich auf die Umgehungskreisläufe zurückführen, welche durch die Arteriogenese in ihren Diametern zugenommen haben. Bei Okklusion eines Gefäßes wird der Fluss zwischen den repolarisierten und nicht-repolarisierten Zellen größer. Wenn der Verletzungsstrom sein Maximum erreicht hat, treten im Bereich des ischämischen Gebietes Herzrhythmusstörungen auf [28]. Dieser Prozess wird abnorme Automatie des Herzens genannt [33]. Bei den Tieren, bei denen eine Arteriogenese stattgefunden hat, fällt dieser Verletzungsstrom geringer aus, da das poststenotische Areal durch die Umgehungskreisläufe mit Blut und in Folge dessen auch mit Sauerstoff versorgt wird. Dies zeigt sich auch beim Auftreten der Herzrhythmusstörungen. Während zwischen den 5-Tage-Tieren noch kein deutlicher Unterschied zu sehen ist, verbessert sich der Grad der auftretenden Herzrhythmusstörungen bei den 10-Tage-Tieren sichtbar. Bei den 10-Tage-SHAM-Tieren kann davon ausgegangen werden, dass diese Verbesserung durch die längere Erholungszeit zur Erst-OP zustande kommt, da das Herz durch längere Erholung nicht mehr so vulnerabel ist bei den 5-Tage-Tieren (ROP und Sham). In der 10-Tage-ROP-Gruppe zeigt sich eine signifikante Reduktion der Herzrhythmusstörungen im Vergleich zu der 5-Tage-SHAM Gruppe sowie eine Verringerung dieser im Gegensatz zur 10-Tage-SHAM-Gruppe. Daraus lässt sich schließen, dass die Anzahl der auftretenden ventrikulären Extrasystolen, Bigemini, Couplets, Triplets und Salven nicht nur auf die Erholungszeit zwischen den Operationen zurückzuführen sind. Einen weiteren Einflussfaktor auf die Intervention stellt das repetitiv okkludierenden Protokoll dar. Hierdurch hat ein Adaptationsvorgang der Tiere an die Ischämie stattgefunden, welche im Rahmen eines Koronarverschlusses im distalen Gebiet entsteht. In verschiedenen Büchern der Inneren Medizin wird durch die Autoren beschrieben, dass die Koronardurchblutung bei einzelnen Extrasystolen um 5-12% bis zu 25% bei gehäuften Extrasystolen reduziert sein kann [94,95]. Dieser Vorgang stellt

einen Teufelskreislauf dar, denn eine verringerte Koronardurchblutung führt zu einer Ischämie im distalen Gebiet was wiederum zu weiteren Herzrhythmusstörungen führt. Dieser Kreislauf entsteht durch Verschiebungen der Elektrolyte Natrium und Kalium an den Zellmembranen. Während eines Myokardinfarktes kommt es häufig zu einer Hypokaliämie, welche wie Katecholamine Herzrhythmusstörungen auslösen können [96].

Die Analyse der Herzrhythmusstörungen fand visuell statt um sicher zu gehen, dass es sich ausschließlich um ventrikuläre Herzrhythmusstörungen handelt.

In der Literatur werden auftretende Herzrhythmusstörungen in Phase 1a (3 bis 8 Minute) und 1b (15 – 20 min) unterschieden. Dazwischen liegt das sogenannte arrhythmiefreie Intervall der 1 Phase [97]. Der Unterschied beider Phasen besteht im Auslösemechanismus von Kammerflimmern, welcher in Phase 1a durch Salven und Tachykardien und in Phase 1b durch Herzrhythmusstörungen Stadium V nach der LOWN-Klassifikation (R-auf T-Phänomen) gekennzeichnet ist [97]. Wie auch in dieser Versuchsreihe beobachtet, besteht die veränderte ventrikuläre Vulnerabilität während der ersten 20 bis 30 min der Ischämie. Nach 30 min traten in dieser Studie bei den Tieren keine weiteren Herzrhythmusstörungen auf, was sich mit den Daten der Literatur deckt. Salven und Tachykardien treten in der Kardiologie häufig auf, während das R-auf T-Phänomen selten ist [98]. Demnach haben die ROP-Tiere bezüglich der Entwicklung eines Kammerflimmerns einen Vorteil, da bei ihnen keine oder kaum HRST in der Phase 1a auftraten.

5.11. Das Infarktareal

Dass das Infarktareals durch ischämische Präkonditionierung signifikant reduziert werden kann, wurde bereits in zahlreichen Arbeiten beschrieben [42]. Zur Bestimmung des finalen Endpunkt Infarkt sowie des Areal of Risk werden dabei immer ähnliche Techniken angewendet, die im Fall dieses Versuches zur Bestimmung des Infarktareals im Rahmen der Arteriogenese angewendet werden konnten. Während des Verschlusses wurde das Gefäß mit Detergenzien wie Evans Blue oder Tetrazolium [99] durchspült bzw. mit Mikrosphären zur Diagnostik mittels UV-Licht [100] angereichert, um eine Anfärbung der Area of Risk (AAR) zu erreichen. Die Area of Risk beschreibt das Areal, welches von einem verschlossenen Herzkrankgefäß versorgt wird, jedoch im Vergleich zum nekrotischen Gewebe noch vitale Zellen besitzt. Diese

erstgenannte Methode wurde im Rahmen dieses Versuches angewandt, jedoch fand in diesem Versuch beim Einlegen in TTC eine Entfärbung der Herzens statt. Daher konnte eine Berechnung der Area of Risk, welches das ganze Ausmaß der Okklusion gezeigt hätte, nicht durchgeführt werden. Wie bei den Versuchen im Rahmen der ischämischen Präkonditionierung erfolgte eine deutliche Reduzierung der Infarktgröße bei den Tieren, die eine Intervention erhalten haben, welche jedoch im Gruppenvergleich nicht signifikant waren. Die Werte lagen hierbei durchschnittlich um die 12,15% bei den Kontrolltieren und 7,55% bei den Tieren mit Intervention. Somit konnte durch das repetitiv okkludierende Protokoll, mit welchem die Schubspannung zur Anregung der Arteriogenese erzeugt wurde, eine Infarktreduktion von rund 38% erzielt werden. In der Literatur wurden in Abhängigkeit von der Berechnung der Area of Risk Resultate von 50-70% Infarktreduktion beschrieben [101]. Die Ursache dafür, dass die Infarktraten trotz deutlicher Reduktion kein signifikantes Ergebnis aufweisen, könnte in der methodischen Errechnung des Infarktvolumens oder an einer zu kleinen Versuchsgruppe liegen. Die zweitgenannte Vermutung lässt sich in der Hinsicht erhärten, dass in der durchgeführten two-way ANOVA ein signifikanter Unterschied zugunsten des Operationsstatus erkennen lässt ($p_{OP\text{-}Status}=0.24$). In einem anderen Versuch lag die Infarktrate nach Verschluss des RIVA bei 20-40% [60]. Dies könnte auf einen protektiven Effekt des Narkotikums Isofluran [102], welches im Rahmen der Operationen verwendet wurde, zurückzuführen sein. Die Ermittlung des Infarktvolumens in Abhängigkeit von der Area of Risk hat den Vorteil, dass das Infarktvolumen ermittelt werden kann, welches bei einer längeren Ischämiezeit im Versorgungsgebiet der verschlossenen Koronararterie entstanden wäre. Zur Ermittlung des Infarktvolumens nach einer vorgegebenen Zeit scheinen beide Methoden ein vergleichbares Ergebnis zu liefern.

Dennoch stellt sich die Frage, ob dieses Ergebnis tatsächlich auf die Arteriogenese, die durch dieses Modell angeregt werden sollte, zurückzuführen ist. Im Jahre 1986 stellten Murry und Reimer ein anderes Verfahren zur Myokardprotektion vor – die ischämische Präkonditionierung [103]. Durch verschiedene Trigger [42] werden ATP-abhängige Kaliumkanäle, die am Ende einer Kaskade sitzen, geöffnet und sorgen durch ein verkürztes Aktionspotential dafür, dass mehr Calcium in der Zelle bleibt. Dieses wirkt kardioprotektiv. Es konnte an verschiedenen Spezies gezeigt werden, dass das nekrotische Areal bei einer länger anhaltenden Ischämie geringer ausfiel (50-70% Reduktion), wenn kurzzeitige Episoden (4 Zyklen á 5 Minuten) vorausgegangen waren [42].

5.12. Präkonditionierung

Insgesamt konnten eine Verringerung der Infarktgröße sowie einige Veränderungen im Elektrokardiogramm nachgewiesen werden, die auf das Kollateralwachstum durch Arteriogenese zurückzuführen sind. Auf der anderen Seite gibt es Untersuchungen, dass durch die ischämische Präkonditionierung ebenfalls Infarktreaktionen von 50-70% erreicht wurden [82]. Dabei ist ein großer Unterschied zwischen den Verfahren nennenswert. Im Rahmen der ischämischen Präkonditionierung wird zwar ein positiver Effekt erzielt nur ist dieser leider nur von kurzer Dauer [42,103], sodass dieser Ansatz in der Tertiärprävention nach Eintritt des Akutereignisses zum Einsatz kommt. Zudem sind längere Ischämiezeiten vor dem Eintritt des Akutereignisses notwendig [49]. Die Arteriogenese dient der bleibenden Vergrößerung des Diameters bereits vorhandener Gefäße und zielt auf den Einsatz in der Sekundärprävention ab, d.h. wenn zum Beispiel schon Cholesterinablagerungen vorhanden sind, das Akutereignis jedoch noch nicht eingetreten ist. Des Weiteren wurde der Versuch mit dem Narkotikum Isofluran durchgeführt, für welches ebenfalls eine Präkonditionierung und damit Infarktreaktion bekannt ist [104].

6. Abkürzungen

AAR	Area of Risk
Abb.	Abbildung
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
bzw.	beziehungsweise
EKG	Elektrokardiogramm
HRV	Herzratenvariabilität (= heart rate variability)
HRST	Herzrhythmusstörungen
LAD	Synonym RIVA (= Ramus interventricularis anterior)
LOWN	Klassifikation für Herzrhythmusstörungen
min	Minute
ms	Millisekunden
OP	Operation
QRS-Komplex	Abschnitt der Kammererregung im EKG
QT	Zeitintervall im EKG von der Q-Zacke bis zur T-Welle
QTc	QT-Intervall, frequenzkorrigiert nach Bazett bzw. Fridericia
ROP	Repetitives okkludierendes Protokoll
PQ-Zeit	Zeitintervall in EKG (P-Welle bis Q-Zacke)
PR-Intervall	synonym PQ-Zeit, wenn keine Q-Zacke vorhanden
RR	RR-Intervall
SDNN	Standardabweichung (standard deviation) aller RR-Werte
sec	Sekunden
SEM	Standard Error of Mean
SHAM	Kontrollgruppe
ST-Strecke	Abschnitt im EKG für die Erregungsrückbildung

Abkürzungen

ST-Elevation	Hebung der ST-Strecke über der isoelektrischen Linie
ST-Senkung	Senkung der ST-Strecke unter die isoelektrischen Linie
TTC	Triphenyltetrazoliumchlorid
VES/h	ventrikulären Extrasystolen pro Stunde

7. Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt (2013). Die 10 häufigsten Todesursachen:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabelle/HaeufigsteTodesursachen.html> Wiesbaden 2013.(zitiert 15.10.2015).
2. Robert-Koch-Institut. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt – Heft 33. 2006.
Abgerufen am 25.11.2015 von
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/The-menhefte/herzkrankheit_inhalt.html;jsessionid=86B0D07B9FA6C38CAC6D29D34FFAC867.2_cid290.
3. Thomas C, Adler CP, Dienes HP, Emons B, Falk S, Gabbert H, Gebert G, Gröne HJ, Hagedorn M, Heene R, Mennel HD, Mitrou PS, Mittermayer C, Roessner A, Rüschoff J, Schmitt KW, Schmitz-Moormann P, Stutte HJ, Ulshöfer B, von Wichert P. Koronarerkrankungen. In: Spezielle Pathologie. Stuttgart: Schattauer-Verlag. 1996: S.170.
4. Gohlke H, Albus C, Bönner G, Darius H, Eckert S, Gerber A, Gohlke-Bärwolf C, Gysan D, Hahmann H, Kübler W, Lauterbach KW, Mathes P, Predel HG, Sauer G, von Schacky C, Schuler G, Siegrist J, Silber S, Tschöpe D, Thiery J, Wirth A. Leitlinie Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. In: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauferforschung e.V. Bad Krozingen. 2007. Abgerufen am 25. 11.2015 von
http://leitlinien.dgk.org/files/2007_Leitlinie_Risikoadjustierte_Praevention.pdf.
5. Drenckhahn D, Waschke J . Entwicklung des Blutgefäßsystems. In: Taschenbuch Anatomie. München: Urban & Fischer.2008: S.329.
6. Siegenthaler W, Blum HE, Amann-Vesti B, Arnold C, Bals R, Beuschlein F, Böhm M, Büttner U, Hohlfeld R, Häussinger D, Kanz L, Kaufmann S, Kindermann M, Kohlhase J, Kreuzer KA, Laufs U, Link A, Ludwig U, Düsing R, Er F, Fromm M, Gay S, Geißler M, Gärtner R, Hallek M, Harendza S, Hoffmann M, Maack C, Martin S, Moradpour D, Müller-Ladner U, Nawroth PP, Neumann-Haefelin C, Oertel WH, Opitz OG, Ostendorf R, Panzer U, Passarge E, Peter HH, Pichler WJ, Reincke M, Richter WO, Rosenow F, Schaberg T, Scheller-Clever B, Schepelmann K, Scherbaum WA, Schneider A, Schopohl J, Schwacha H, Semmo AN, Spieth K, Stahl RAK, Staib P, Stockfleth E, Strasburger C, Tató F, Tauber R, Thaiss F, Thimme R, Vogelmeier CF, Weisel KC, Wenzel U, Zidek W, Ziegler R, Zimmermann M, Zygmunt M, von Eckardstein A. Physiologie der Kollateralenbildung. In: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: Thieme Verlag.2006:S. 625.
7. Lang F, Lang P. Elektrokardiographie. In: Basiswissen Physiologie.2. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag. 2007:S.53.
8. Uni Tübingen . Hagen–Poiseuillesches Gesetz, Dopplersonographie: Abgerufen am 23. November 2015 von <http://www.uni->

tuebingen.de/fileadmin/Uni_Tuebingen/Fakultaeten/MathePhysik/Institute/IAP/MedPrakt/Anleitungen/V11.pdf.

- 9.Lee EJ. Charakterisierung von Arteriogenese-Markern in einem arteriovenösen Shunt-Modell: das carotide Rete mirabile im Minischwein. Berlin. 2012. Abgerufen am 4.03.2015 von http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000035685.
- 10.Schaper W. Theory of Arteriogenesis. In: Schaper W, Schaper J, editors. Arteriogenesis. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004. S.253.
- 11.Vallbracht C, Roth FJ, Strauss AL, Buschmann I, Höfer I, Schaper W. Förderung der Arteriogenese. In: Interventionelle Gefäßtherapie. Heidelberg: Steinkopff Verlag. 2002: S.322.
- 12.Baker HJ, Lindsey JR, Weisbroth SH. The Laboratory Rat - Biology and Diseases. Academic Press, 1979: 86-87.
- 13.Arndt HJ, Jaffé R, Löwenthal K. Kreislauforgane-Normale Anatomie. In: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere - Kaninchen · Meerschweinchen · Ratte · Maus. Berlin:Springer-Verlag. 1931:S.1.
- 14.Hebel R, Stromberg MW. Circulatory System – Heart In: Anatomy and embryology of the laboratory rat, Wörthsee: BioMed Verlag. 1986:S. 97.
- 15.von Engelhardt W, Breves G. Kreislauf – Das arterielle System. In: Physiologie der Haustiere. 2. Auflage. Stuttgart:Enke-Verlag. 2005:S.178.
- 16.Reaven GM, Ho H. Sugar-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. Am J Hypertens. 1991; 4(7 Pt 1):610-4.
- 17.Zwart P, Gabrisch K, Fehr M, Sassenburg L, Wijnbergen A. Ratten – Allgemeinuntersuchung. In: Krankheiten der Heimtiere. 7. Auflage. Hannover: Schlütersche Verlag. 2008: S.137.
- 18.von Engelhardt W, Breves G, Harmeyer J. Herz-Herzmechanik. In: Physiologie der Haustiere. 2. Auflage. S.138-140.
- 19.Fowler NO, Bloom WL, Ferris EB. Systolic and Diastolic Pressure Relationships in the Isolated Rat Heart. Circulation Research. 1957;5:485-488.
- 20.Schmidt RF, Lang F, Biesalski H, Birbaumer N, Boutellier U, Busse R, Deussen A, Dudel J, Eysel U, Fahlke C, Fakler B, Fromm M, Grote J, Gulbins E, Handwerker HO, Hatt H, Heckmann M, Jänig W, Jelkmann W, Kurtz A, Lang K, Lehmann-Horn F, Linke W, Murer H, Nikolaus T, Oberleithner H, Persson P, Pfitzer G, Piper HM, Pohl U, Richter DW, Schaible HG, Schmelz M, Thews O, Treede RD, Ulmer HV, Vaupel P, Verrey F, von Zglinicki T, Wuttke W, Zenner HP, Zimmer HG (2007). Herzerregung. In: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.30. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, 2007: S.573.

- 21.Klinge R. Elektrophysiologische Grundlagen – Ruhepotential. In: Das Elektrokardiogramm - Leitfaden für Ausbildung und Praxis.9. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2011:S.10-11.
- 22.Klinge R. Das pathologische EKG - Vorhofflimmern: Das Elektrokardiogramm - Leitfaden für Ausbildung und Praxis.9. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2011:S.134.
- 23.Siegenthaler W, Blum HE, Amann-Vesti B, Arnold C, Bals R, Beuschlein F, Böhm M, Büttner U, Hohlfeld R, Häussinger D, Kanz L, Kaufmann S, Kindermann M, Kohlhase J, Kreuzer KA, Laufs U, Link A, Ludwig U, Düsing R, Er F, Fromm M, Gay S, Geißler M, Gärtner R, Hallek M, Harendza S, Hoffmann M, Maack C, Martin S, Moradpour D, Müller-Ladner U, Nawroth PP, Neumann-Haefelin C, Oertel WH, Opitz OG, Ostendorf R, Panzer U, Passarge E, Peter HH, Pichler WJ, Reincke M, Richter WO, Rosenow F, Schaberg T, Scheller-Clever B, Schepelmann K, Scherbaum WA, Schneider A, Schopohl J, Schwacha H, Semmo AN, Spieth K, Stahl RAK, Staib P, Stockfleth E, Strasburger C, Tató F, Tauber R, Thaiss F, Thimme R, Vogelmeier CF, Weisel KC, Wenzel U, Zidek W, Ziegler R, Zimmermann M, Zygmunt M, von Eckardstein A . Physiologische Erregungsbildungs- und -Leitungssystem. In: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: Thieme Verlag. 2006:S.584.
- 24.Farraj AK, Hazari MS, Cascio WE. The Utility of the Small Rodent Electrocardiogram in Toxicology. *Toxicological Sciences*. 2011; 121 (1): 11-30.
- 25.Silbernagel S, Despopoulos A . Elektrokardiogramm (EKG). In: Taschenatlas der Physiologie.8. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2012:S.208.
- 26.Gertsch M. Das normale EKG und seine normalen Varianten – QT-Intervall. In: Das EKG: Auf einen Blick und im Detail .2.Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag. 2008: S.30.
- 27.Klinge R. Definition des EKGs und seiner Anteile. In: Das Elektrokardiogramm - Leitfaden für Ausbildung und Praxis.9. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2011:S.20-23.
- 28.Reno CM, Daphna-Iken D, Chen YS, VanderWeele J, Jethi K, Fisher SJ (October 2013). Severe Hypoglycemia–Induced Lethal Cardiac Arrhythmias Are Mediated by Sympathoadrenal Activation. *Diabetes*. 2013; 62 (10): 3570-3581.
- 29.Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. The ability of several short-term measures of RR variability predict mortality after myocardial infarction. *Circulation* 193; 88:927-934.
- 30.Löllgen H. Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt* .1999; 96 (31–32): 2029-2032.
- 31.Freeman R, Weiss ST, Roberts M, Zbikowski SM, Sparrow D. The relationship between heart rate variability and measures of body habitus. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*.1995;5:261-6.

32. Delaney JP, Brodie DA. Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. Perceptual and motor skills. 2000;91: 515-524.
33. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Tachyarrhythmien – Mechanismus der Tachyarrhythmien. In: Harrisons Innere Medizin. 18. Auflage. Band 2. 2012:S.2016-2017.
34. Siegenthaler W, Blum HE, Amann-Vesti B, Arnold C, Bals R, Beuschlein F, Böhm M, Büttner U, Hohlfeld R, Häussinger D, Kanz L, Kaufmann S, Kindermann M, Kohlhase J, Kreuzer KA, Laufs U, Link A, Ludwig U, Düsing R, Er F, Fromm M, Gay S, Geißler M, Gärtner R, Hallek M, Harendza S, Hoffmann M, Maack C, Martin S, Moradpour D, Müller-Ladner U, Nawroth PP, Neumann-Haefelin C, Oertel WH, Opitz OG, Ostendorf R, Panzer U, Passarge E, Peter HH, Pichler WJ, Reincke M, Richter WO, Rosenow F, Schaberg T, Scheller-Clever B, Schepelmann K, Scherbaum WA, Schneider A, Schopohl J, Schwacha H, Semmo AN, Spieth K, Stahl RAK, Staib P, Stockfleth E, Strasburger C, Tató F, Tauber R, Thaiss F, Thimme R, Vogelmeier CF, Weisel KC, Wenzel U, Zidek W, Ziegler R, Zimmermann M, Zygmunt M, von Eckardstein A. Pathophysiologie von Rhythmusstörungen. In: Klinische Pathophysiologie. Stuttgart: Thieme Verlag. 2006:S.585.
35. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. ST-Streckenhebungsinfarkt – Begrenzung der Infarktgröße. In: Harrisons Innere Medizin. 18. Auflage. Band 2. 2012:S.2181.
36. Schneider TH, Wolcke B, Böhmer R. Herzrhythmusstörungen - LOWN-Klassifikation. In: Taschenatlas Notfall & Rettungsmedizin – Kompendium für den Notarzt. 2. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag. 2004: S.144.
37. Hahn, JM. Ventrikuläre Rhythmusstörungen, In: Hahn JM editors. Checkliste Innere Medizin. 6. Auflage. Stuttgart: Johannes-Martin Hahn, 2010: S.299.
38. Hahn, JM. Prognose Herzinfarkt. In: Hahn JM editors. Checkliste Innere Medizin. 6. Auflage. Stuttgart: Johannes-Martin Hahn, 2010: S.285.
39. Toyota E, Warltier DC, Brock T, Ritman E, Kolz C, O'Malley P, Rocic P, Focardi M, Chilian WM. Vascular Endothelial Growth Factor Is Required for Coronary Collateral Growth in the Rat. *Circulation* 2005; 112: 2108-2113.
40. Jadhav R, Dodd T, Smith E, Bailey E, Delucia AL, Russell JC, Madison R, Potter B, Walsh K, Jo H, Rocic P. Angiotensin type I receptor blockade in conjunction with enhanced Akt activation restores coronary collateral growth in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300: H1938-H1949.
41. Hillmeister P, Gatzke N, Dülsner A, Bader M, Schadock I, Hofer I, Hamann I, Infante-Duarte C, Jung G, Troidl K, Urban D, Stawowy P, Frentsch M, Li M, Nagorka S, Wang H, Shi Y, le Noble F, Buschmann I. Arteriogenesis Is Modulated By Bradykinin Receptor Signaling. *Circulation Research*. 2011; 109: 524-533.

- 42.Köppel H. Ischämische Präkonditionierung des Herzens. Journal für Kardiologie.2011; 18(5-6) :226-227.
- 43.Dauwe D, Pelacho B, Wibowo A, Walravens AS, Verdonck K, Gillijns H, Caluwe E, Pokreisz, P, van Gastel N, Carmeliet G, Depypere M, Maes F, Vanden Driessche N, Droogne W, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Prosper F, Verfaillie C, Luttun A, Janssens S. Neovascularization Potential of Blood Outgrowth Endothelial Cells From Patients With Stable Ischemic Heart Failure Is Preserved. J Am Heart Assoc. 2016;5 (4).
Abgerufen am 11.07.2016 von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843533/>
- 44.Herz Aktuell. 31. Ausgabe. Herztherapie aus der Hose: <http://herzhose.de/presse/> (zitiert 2.09.2015).
- 45.Schaper W. Fulton WFM und van Royen N . The Coronary Collateral Circulation in Man. In: Schaper W,Schaper J editors. Arteriogenesis. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2004:S. 311.
- 46.Wehr M. Diagnostische Grundlagen – Bazett-Formel. In: Praktische Arrhythmiediagnostik und -therapie: Ein Leitfaden für Studenten und Ärzte in Klinik und Praxis. Heidelberg: Steinkopff Verlag. 2001:S.36.
- 47.Michels G, Konchanek M. Herzrhythmusstörungen. In: Repetitorium Internistische Intensivmedizin. 2. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag 2011:S.195.
- 48.Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. Journal of the Royal Statistical Society Series B 57. 1995;1:289-300.
- 49.Siegmund-Schultze N. Präkonditionierung zur Bypass-Operation: Herzferne, kurze Ischämiephasen wirken kardioprotektiv . Deutsches Ärzteblatt. 2013;110 (40): A-1860-1861.
- 50.Copeland, LO, McDonald M .Tetrazolium Test. In: Principles of Seed Science and Technology.4th Edition. New York: Springer Science + Business Media New York. 2001: S.128
- 51.Hombach V, Grebe O, Botnar RM, Beerbaum P, Börnert P, Bunke J, Gabelmann A, Haase A, Jakob P, Jerosch-Herold M, Kim WY, Kochs M, Leiner T, Manning WJ, Merkle N, Nehrke K, Neubauer S, Schnackenburg B, Spüntrup E, Stuber M, Vogler H, Wiesmann F. Wichtige Definitionen – Nekrose, Infarkt. In: Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen - Technik – klinische Anwendung. Stuttgart: Schattauer Verlag. 2005:S. 377.
- 52.Wenzel-Seifert, K; Wittmann, M; Haen, E. QTc Prolongation by Psychotropic Drugs and the Risk of Torsade de Pointes. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(41): 687-93.
- 53.Gesellschaft für Versuchstierkunde Society for Laboratory Animal Science GV-SOLAS. Von Empfehlung zur Substanzapplikation bei Versuchstieren.. Marburg: GV-SOLAS.

2010. (Abgerufen am 6.04.2015 von <http://www.gv-solas.de/index.php?id=39> abgerufen).
54. Albrecht MA. Telemetrische Untersuchungen bei der Ratte zur Inhalationsanästhesie mit Isofluran, zur Injektionsanästhesie mit Ketamin-Xylazin und zur vollständig antagonistischen Anästhesie mit Medetomidin, Midazolam und Fentanyl. Giessen 2015. Abgerufen am 2.11.2015 von <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2015/11541/>.
55. Arbogast REJ, Schackert HK, Bauer H, Menger MD. Wundheilung und Geweberegeneration. In: Chirurgisches Forum 2008: für experimentelle und klinische Forschung – Forumband 37, Heidelberg: Springer-Verlag. 2008: S.282.
56. Klinge R. Das normale EKG – Standard-EKG-Ableitungen. In: Das Elektrokardiogramm - Leitfaden für Ausbildung und Praxis. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2011: S.26-29.
57. Klütsch K, Wende W, Braun Heribert, Bohndorf W. Das Ekg der Ratte unter hochdosierter ⁶⁰Co-Bestrahlung. Archiv für Kreislaufforschung, 1968:185-210.
58. da Silva VJ, Neto EF, Salgado HC, Junior RF. Chronic converting enzyme inhibition normalizes QT interval in aging rats. Braz J Med Biol Res. 2002;35(9):1025-1031.
59. Werth G, Wink S. Das Elektrokardiogramm der normalen Ratte. Archiv für Kreislaufforschung. 1967; 54(3-4):272-308.
60. Hou Y, Huang C, Cai X, Zhao J, Guo W. Improvements in the Establishment of a Rat Myocardial Infarction Model. The Journal of International Medical Research 2011;39: 1284 – 1292.
61. Kretschmer, FHP (2009). Die kardiale und hämodynamische Wirkung von zwei aktiven Domänen des „Parathyroid Hormone-related“ Peptids. Abgerufen am 05.09.2014 von <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/item/KHUI6GDVEKCE4N7JAUZ5W2UHYVOPAVDY>. Uni Bonn
62. Oppenheimer E. Elektrokardiographische Studien an kleinen Warmblütern. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1922;92(1): V–VI.
63. Werth G, Dadgar P. Zum Elektrokardiogramm der Ratte mit und ohne Narkose, bei Beatmung mit Sauerstoffmangelgemischen sowie bei Intoxikation mit Malachitgrün, unter gleichzeitiger Bestimmung des effektiven Sauerstoffverbrauches. Archiv für Kreislaufforschung. 1965;48(1-2):118-131.
64. Schwarz I. Die Etablierung der humanen Elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) an Ratte und Maus mit dem Nachweis einer sicheren Anwendung am dTGR-Modell. Berlin: Freie Universität Berlin. 2010. (Abgerufen am 28.11.2011 http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000022415.)
65. Fortmüller L. Elektrophysiologische und echokardiographische Phänotypisierung A1 und A3 Adenosinrezeptor überexprimierender Mäuse. Hannover: Tierärztliche Hochschule

Hannover. 2004. (Abgerufen am 2.03.2014 von <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:95-89416>.)

66. Quentin M. Regionale Unterschiede der Kaliumkanal-Expression und Aktionspotentialdauer am Herzen sind assoziiert mit der räumlichen Heterogenität des myokardialen Flusses. Düsseldorf: Universität Düsseldorf. 2009. (Abgerufen am 19.01.2012 von <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=15748>.)
67. Tobias R, Skrodzki M, Schneider M (2008). Elektrokardiogramm – EKG-Auswertung. In: Kleintierkardiologie kompakt. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft. 2008: S.23.
68. Doenicke A, Kettler D, List WF, Radke J, Tarnow J. Intravenöse Hypnotika und Anästhetika. In: Anästhesiologie. 7. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag. 1995: S.72.
69. Steidl T, Röcken F, Göbel T. Anästhesiologie. In: Praxisleitfaden Kleintierassistenz, Band 2 Operationsassistenz. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft. 2005: S. 23.
70. Hinkelbein J, Genzwürker H. Leitsymptom Herzrhythmusstörungen. In: Notfallmedizin kompakt. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2011: S.41-42.
71. Yadav C, Ahtar M, Khanam R. Isoproterenol toxicity induced ecg alterations in wistar rats: role of histamine H3 rezeptor agonist imetit. Int J Pharm Pharm Sciences. 2014; 6(5):654-658.
72. Puri A, Maulik SK, Ray R, Bhatnagar V. Electrocardiographic and Biochemical Evidence for the Cardioprotective Effect of Vitamin E in Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity in Rats. Eur J Pediatr Surg. 2005;15 (6):387-391.
73. Kela AK, Reddy LP, Thombre DP. E.C.G. findings in normal rats and after administration of isoproterenol. Indian J Physiol Pharmacol. 1980; 24(2):84-90.
74. Scheuer J, Stezoski SW. Relationship of ATP to the electrocardiogram in the isolated rat heart. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1968; 72 (4):621-630.
75. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Grundlagen der Elektrophysiologie – Mechanismen von Herzrhythmusstörungen. In: Harrison's Innere Medizin. 18. Auflage. Band 2. 2012: S.1997-1998.
76. Schalk D. Langzeitergebnisse von Mortalität und Arrhythmiehäufigkeit bei Patienten mit implantierbarem Cardioverter/ Defibrillator in Abhängigkeit von Herzinsuffizienz und QRS-Komplexverbreiterung. Klinischer und elektrophysiologischer Verlauf der Herzinsuffizienz im Hinblick auf die Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie. Bochum: Herne –Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum. 2005. (Abgerufen am 11.07.2013 <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/SchalkDorothea/diss.pdf>.)

77. Kumar R., Kella AK, Tayal G. Effect Of Acute Stress On Rat ECG. *Internet Journal of Pharmacology*. 2010; 8:1. (Abgerufen am 2.09.2015 von <http://ispub.com/IJPHARM/8/1/13677>.)
78. Wehr M. Auswertung des Elektrokardiogramms – Der ST-T-Komplex. In: *Praktische Arrhythmiediagnostik und -therapie: Ein Leitfaden für Studenten und Ärzte in Klinik und Praxis*. Heidelberg: Steinkopff Verlag. 2001:S.71.
79. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol*.2004; 37:81-90.
80. Joukar S . Elektrokardiogram alterations following one-week consumption of sativus L. (Saffron). *EXCLI Journal*. 2012;11:480-486.
81. Kmecova J, Klimas J. Herzfrequenz-Korrektur des QT-Dauer bei Ratten. *European Journal of Pharmacology*. 2010; 641 (2-3):187-192.
82. Strümpell J. Zusammenhang zwischen Stressempfindung, Stressverarbeitung und Herzfrequenzvariabilität bei Beschäftigten in der industriellen Produktion. Münster: Ludwig-Maximilians-Universität zu München. 2007. (Abgerufen am 3.10.2013 von <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/6869/>.)
83. Curic A, Männer H, Meißner S, Morawetz F. Untersuchung zur Herzratenvariabilität unter Stress- und Entspannungs-Bedingung. Regensburg: Universität Regensburg. 2007/2008. (Abgerufen am 2.09.2015 von http://www-app.uni-regensburg.de/Fakultaeten/PPS/Psychologie/Lukesch/downloads/forschung/Berichte/pwp_ws_2007_herzratenvariabilitaet.pdf).
84. Salib M, Jenner A. Die Verwendung der Herzratenvariabilität für die Stressmessung. Fürtwangen: Hochschule Fürtwangen. 2012. (Abgerufen am 5. 09. 2014 von http://www.wellfeelin.com/files/documents/hrv_abstract_studie_hfu.pdf.)
85. Sgoifo A, De Boer SF, Westenbroek C, Maes FW, Beldhuis H, Suzuki T, Koolhaas JM. Incidence of arrhythmias and heart rate variability in wild-type rats exposed to social stress. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Published. 1997; 273 (4): H1754-H1760.
86. Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, Costa DL, Farraj AK. Continuous Electrocardiogram Reveals Differences in the Short-Term Cardiotoxic Reponse of Wistar-Kyoto and Spontaneously Hypertensive Rats to Doxorubicin . *Toxicological Sciences*. 2009;110 (1): 224-234.
87. Pereira-Junior PP, Marocolo M, Rodrigues FP, Medei E, Nascimento JHM. Noninvasive method for electrocardiogram recording in conscious rats: feasibility for heart rate variability analysis. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. 2010;82 (2):431-437.

- 88.Ueyama T, Yoshida K, Senba E. Stress-induced elevation of the ST segment in the rat electrocardiogram is normalized by an adrenoceptor blocker. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*2000; 27 (5-6): 384 - 386.
- 89.So CS. Vorderwandinfarkt. In: *Praktische EKG-Deutung* .4. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2013:S.120.
- 90.Roskamm H. Akuter Infarkt. In: *Handbuch der Inneren Medizin - Koronarerkrankungen*. Heidelberg: Springer-Verlag.1084:S.649
- 91.Aken HK Van, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T, Heinroth KM, Werdan K.. Elektrokardiographie. In: *Intensivmedizin* .2. Auflage. Stuttgart:Thieme-Verlag. 2007: S.238.
- 92.Gülker H, Frenking B, Haverkamp W, Hindricks G, Thale J (1989). Charakteristika der Arrhythmien und pathophysiologische Grundlagen im Harris-Phase-I-Arrhythmiemodell – Änderungen des Ruhe - und Aktionspotentials. In: *Herzrhythmusstörungen bei Myokardischämie und Myokardnekrose: Pathophysiologische Grundlagen, therapeutische Beeinflussbarkeit und Aspekte der Prävention*. Heidelberg: Steinkopff-Verlag.1989:S.9.
- 93.Trappe HJ, Schuster HP. Die Bedeutung des Lagetyps – Einflüsse von Myokardinfarkt und Infarktnarbe auf den Lagetyp des Herzens. In: *EKG-Kurs für Isabel*.6. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag. 2013:S.20-21.
- 94.Lüderitz B, Steinbeck G. Therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen aus hämodynamischer Sicht – Nichtanhaltende Tachykardien. *Arrhythmiebehandlung und Hämodynamik*. Heidelberg: Springer-Verlag. 1980:S.68.
- 95.Riecker G, Burkart F, Heierli B. Die rhythmogene Herzinsuffizienz - Koronardurchblutung und peripherer Kreislauf. In: *Handbuch der Inneren Medizin – Herzinsuffizienz*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag. 1984:S.467-468.
- 96.Ahnefeld FW, Dick W, Erdmann E. Katecholamine, Elektrolyte und Herzfunktion. In: *Herz- und kreislaufwirksame Medikamente in Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin*. Heidelberg: Springer-Verlag. 1995:S.94
- 97.Gülker H, Frenking B, Haverkamp W, Hindricks G, Thale J (1989). Charakteristika der Arrhythmien und pathophysiologische Grundlagen im Harris-Phase-I-Arrhythmiemodell – Arrhythmiephase 1a und 1b. In: *Herzrhythmusstörungen bei Myokardischämie und Myokardnekrose: Pathophysiologische Grundlagen, therapeutische Beeinflussbarkeit und Aspekte der Prävention*. Heidelberg: Steinkopff-Verlag. 1989: S.7.
- 98.Freytag F. Normofrequente Herzrhythmusstörungen. In: *EKG im Rettungs- und Notdienst*. Stuttgart: Schattauer Verlag. 2010:S.54.
- 99.Vachenauer R. Reduktion des Reperfusionsschadens am Schweineherz durch retrograde koronar-venöse Transfektion mit VEGF. München: Universität München. 2009. (Abgerufen am 3.10.2013 von [https://edoc.ub.uni-muenchen.de/10024/.](https://edoc.ub.uni-muenchen.de/10024/))

100. Varnavas VC, Kontaras K, Glava C, Maniotis CD, Koutouzis M, Baltogiannis GG, Papalois A, Kolettis TM, Kyriakides ZS. Chronic skeletal muscle ischemia preserves coronary flow in the ischemic rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;30: H1229-H1235.
101. Erdmann E, Hoppe UC. Rhythmusstörungen des Herzens. In: *Klinische Kardiologie – Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße.* 8. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag. 2011:S.77.
102. Kretz FJ, Schäffer J, Krebsbach W, Hindley U, Remppis S. Narkose bei Patienten mit Vorerkrankungen. In: *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.* 4. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, 2006:S.182.
103. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74 (5): 1124 -1136.
104. Huhn R. Isofluran präkonditioniert das Myokard durch Freisetzung von freien Radikalen. Düsseldorf: Universität Düsseldorf. 2005. (Abgerufen am 06.12.2013 von <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=3184>).

8. Grafiken und Tabellen

8.1. Grafiken

Grafik 1: Prozentuale Darstellung der letalen Herz-Kreislaferkrankungen in Hinblick auf die Gesamtheit der letalen Ereignisse sowie deren detaillierten Darstellung 2013	1
Grafik 2: Einwanderung von Monozyten sowie verschiedenen Genen nach Aktivierung durch die MAPKinase	3
Grafik 3: Gefäßwachstum induziert durch eine Stenose in einem Hauptgefäß und daraus resultierenden shear stress	3
Grafik 4: Herzfrequenzen an Tag 3.....	18
Grafik 5: Herzfrequenzen während der Ligatur	19
Grafik 6: PR-Intervalle während des Infarktes	20
Grafik 7: Breite des QRS-Komplexes während der Ligatur	21
Grafik 8: QT-Zeiten während der Ligatur.....	22
Grafik 9: QT-Zeiten korrigiert nach Bazett.....	23
Grafik 10: QT-Zeiten korrigiert nach Fridericia	23
Grafik 11: ST-Elevationen sowie ST-senkungen nach 15 min, 30 min und 90 min.....	28
Grafik 12: Infarktareale nach 90 min Infarkt und 20 min Reperfusion	30
Grafik 13: Darstellung der Infarktareale der einzelnen Schnitte anhand eines Tieres.....	31
Grafik 14: Herzrhythmusstörungen in den einzelnen Versuchsgruppen	33

8.2. Tabellen

Tabelle 1: Die 10 häufigsten Todesursachen 2013	1
Tabelle 2: Herzrhythmusstörungen nach LOWN-Klassifikation	9
Tabelle 3: two-way ANOVA der Herzfrequenzen.....	19
Tabelle 4: HRV (minimaler uund maximaler Wert sowie SEM) 5-Tage-Tiere	25

Tabelle 5: HRV (minimaler und maximaler Wert sowie SEM) 10-Tage-Tiere26

Tabelle 6: Punktescore für Herzrhythmusstörungen 32

Tabelle 7: Prozentuale Verteilung der Herzrhythmusstörungen32

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Rica Dawid, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung der elektrokardiographischen Veränderungen bei Myokardinfarkt nach Aktivierung der Arteriogenese im Herz der Ratte“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

09.07.2016

Datum

Unterschrift

10. Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

11. Danksagung

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ivo Buschmann für die Überlassung des Themas der Promotion in der Arbeitsgruppe für Experimentelle und Klinische Arteriogenese im CCR.

Weiterhin danke ich den wissenschaftlichen Mitarbeitern Dr. med. vet. Nora Gatzke, Dr. med. vet. André Dülsner sowie Dr. rer. nat. Philipp Hillmeister für die wissenschaftliche Unterstützung und Einarbeitung in diesem Gebiet.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie deren Interpretation danke ich Herrn Dr. Habil. Andreas Busjahn.

Ein großer Dank geht an meinen Freund, der mir jederzeit unterstützend zur Seite stand und mir Kraft gegeben hat. Ohne ihn wäre ich nie so weit gekommen.

Des Weiteren danke ich meiner Familie, die jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte.

Zu guter Letzt möchte ich all denen danken, die hier nicht erwähnt sind und mir während der experimentellen Zeit der Promotion zur Seite standen.