

## 1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist die im internistischen Bereich am häufigsten gestellte Diagnose. Sie hat in den Industrieländern eine hohe medizinische und sozioökonomische Bedeutung. Ursachen sind u.a. die myokardiale Hypertrophie, die arterielle Hypertonie, die koronare Herzkrankheit (KHK), Herzklappenvitien oder Defekte in den Genen, die für die kontraktilen Elemente kodieren z.B. die hypertrophe Kardiomyopathie [Bonne et al. 1998].

Die Prävalenz bei Patienten, die jünger sind als 55 Jahre, beträgt circa 1%. Der Anteil der Patienten mit einer Herzinsuffizienz im nicht-selektionierten, allgemeininternistischen Patientengut, die älter als 75 Jahre sind, steigt auf über 10 % an [Schulz 2001]. Die 5-Jahres-Mortalität der Herzinsuffizienz liegt bei circa 50 %. Diese hohe Mortalität beruht auf den entstehenden Herzrhythmusstörungen und Endorganschäden. Diese zeigen sich neben dem Herzen auch an den Nieren, dem Gefäßsystem, der Lunge, der Leber und im Gehirn. Ihre Auswirkungen können zu einer immensen Kostenentwicklung im Gesundheitssystem führen.

Im Prozess der Herzinsuffizienzentwicklung spielt die myokardiale Hypertrophieentwicklung eine zentrale Rolle. Als Herzmuskelhypertrophie bezeichnet man eine Zunahme der Herzmuskelmasse, die durch eine chronisch signifikant erhöhte Druck- oder Volumenbelastung zustande kommt.

Das frühzeitige Erkennen der Prozesse, die zur Herzhypertrophie führen, ist eine Voraussetzung, therapeutisch bereits im Frühstadium eingreifen zu können. Dabei steht das Ziel der Verhinderung der Entstehung von Endorganschäden, Herzrhythmusstörungen, Ischämien, der Herzinsuffizienz, des plötzlichen Herztodes und des Apoplexes, für deren Entstehung die Hypertrophie ein Risikofaktor darstellt [Agabiti-Rosei et al. 2006], im Vordergrund. Heutige Möglichkeiten der Hypertrophiefrühdagnostik bietet z.B. die Elektro- und Echokardiographie. Neuere Techniken werden mit der Magnetoresonanztomographie (MRT) und der Magnetokardiographie (MKG) angewandt. Mit Hilfe des MKGs soll untersucht werden, ob nicht-invasive Parameter des elektrischen Remodelings in der Hypertonie-bedingten Herzhypertrophie gewonnen werden können. Diese könnten in Zukunft genutzt werden, um Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen aufweisen. Das elektrische Remodeling beschreibt dabei die stattfindenden Veränderungen von Ionenkanälen und damit die Beeinflussung von Ionenflüssen, strukturelles Remodeling beinhaltet Zellarchitekturadaptierungen.

Auf dem Gebiet der experimentellen magnetokardiographischen Erforschung des elektrischen Remodelings der Herzhypertrophie existieren bisher keine Studien. Im Rahmen dieser Arbeit soll mittels magnetokardiographischer experimenteller Technik die Entwicklung der Herzhypertrophie und deren Veränderungen auf das elektrophysiologische Remodeling anhand des doppeltransgenen Hypertrophie-modells der Ratte (Überexpression von menschlichen Renin und Angiotensinogen) gezeigt werden. Ebenfalls wird die Einwirkung des AT<sub>1</sub>-Antagonisten Losartan auf das magnetokardiographische Bild untersucht.

## **1.1 Die Bedeutung der Herzhypertrophie für die Pathophysiologie myokardialer Erkrankungen**

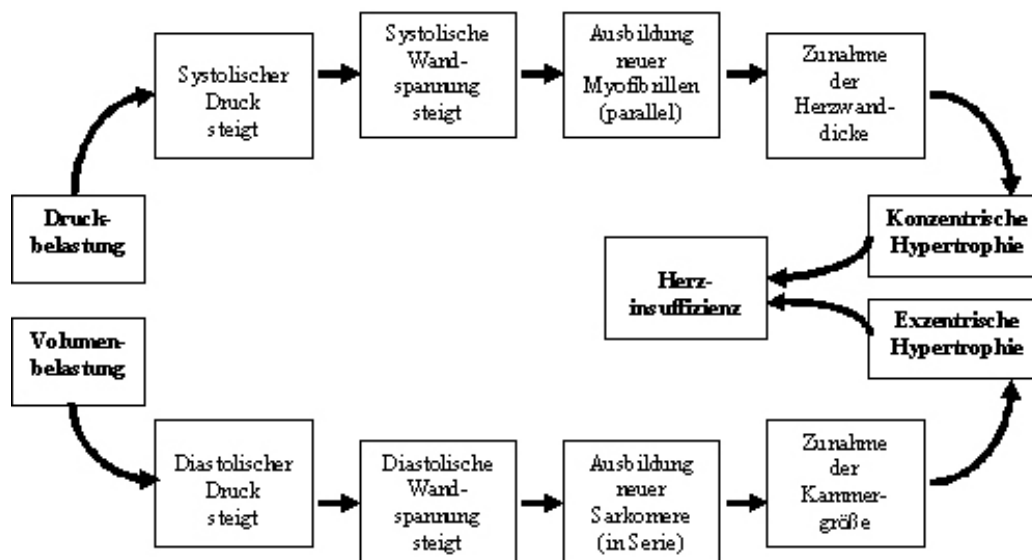
Die myokardiale Hypertrophie ist als ein Anpassungsmechanismus zu betrachten. Das Herz versucht, die über einen längeren Zeitraum erhöhte Druck- und/oder Volumenbelastung zu kompensieren und die Hämodynamik zu verbessern.

Die myokardiale Hypertrophie ist in den frühen Stadien symptomlos und damit schwierig zu diagnostizieren. Es kann eine große Diskrepanz zwischen der klinischen Diagnose einer linksventrikulären Hypertrophie zu Lebzeiten des Patienten und der anatomisch pathologischen Diagnose nach der Obduktion resultieren. Die Herzhypertrophie ist auch ein nicht zu unterschätzender Risikofaktor für kardiale Morbidität und Mortalität [Levy et al. 1988, Agabiti-Rosei et al. 2006]. Epidemiologische Studien zeigen, dass Patienten, die an arterieller Hypertonie mit konsekutiver linksventrikulärer Hypertrophie litten, und an einem Myokardinfarkt erkrankten, diesen schlechter tolerierten als Myokardinfarktpatienten ohne diese Grunderkrankung [Kannel 1974, Kannel et al. 1975, Rabkin et al. 1977].

Pathophysiologisch lassen sich zwei Kompensationsformen der myokardialen Hypertrophie unterscheiden. Die konzentrische Herzhypertrophie entsteht bei vorliegender Druck- und die exzentrische bei vorhandener Volumenbelastung (s. Abb. 1). Beide Formen können zur Herzinsuffizienz führen.

Bei der konzentrischen Herzhypertrophie entsteht eine Herzwanddickenzunahme mit relativer Verkleinerung des Ventrikelraumes (Abb. 2). Bei der Entwicklung kommt es zunächst zu einer Zunahme des linksventrikulären systolischen Druckes und daraus folgend zu einer Erhöhung der systolischen Wandspannung. Durch diese veränderten Bedingungen findet auf der zellulären Ebene eine zunehmende Synthese von Sarkomeren mit paralleler Anordnung statt. Sie lagern

sich an die bereits existierenden Myofibrillen an [Wess und Killeil]. Die Vergrößerung der Einzelzelle geht mit einem erhöhtem Gehalt an zellulären Proteinen und RNA einher [Sudgen und Clerk 1998, Yamazaki et al. 1998].



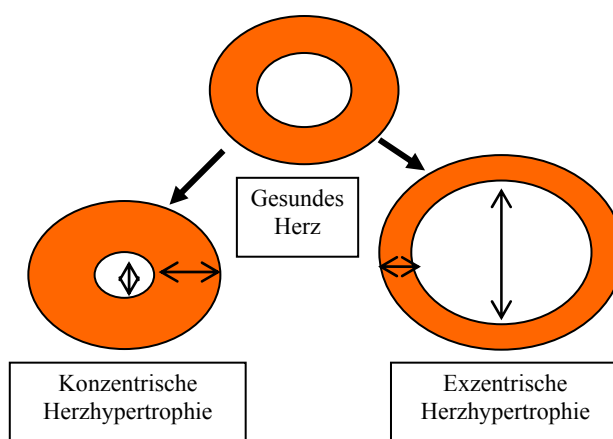
**Abb. 1:** Entwicklung der Herzinsuffizienz über den Kompensationsmechanismus der myokardialen Hypertrophie bei Druck- und Volumenbelastung.

Bei der exzentrischen Herzhypertrophie kommt es durch die erhöhte Volumenbelastung zu einer Dilatation des Ventrikels mit nur geringer Wanddickenzunahme (Abb. 2). Der diastolische ventrikuläre Füllungsdruck nimmt zu. Daraus resultiert eine Erhöhung der diastolischen Wandspannung, die zu einer vermehrten Dehnung der Sarkomere führt. Wie bei der konzentrischen Hypertrophie kommt es zu einer zunehmenden Synthese von Sarkomeren mit der typischen parallelen Anlagerung und zur Zunahme der Ventrikelgröße. Durch diese Hypertrophieformen resultieren strukturelle Veränderungen, die als Remodeling bezeichnet werden. Da strukturelles und elektrisches Remodeling miteinander einhergehen, kann man magnetographisch durch Registrierung der elektrischen Veränderungen indirekt auf den strukturellen Umbau schließen.

Im Rahmen einer ischämischen Herzerkrankung ist es möglich, dass sich durch Ausfall ischämischer Myokardareale im Rahmen der ventrikulären Veränderungen eine myokardiale Hypertrophie mit Ventrikeldilatation entwickelt. Auf zellulärer Ebene werden Remodelingprozesse bei der Ischämie durch neurohumorale Systeme z.B. durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (s. Kapitel 1.3), Zytokine oder durch mechanischen Stress

hervorgerufen. Myokardzellen gehen durch Nekrose (Zelltod) zugrunde. Es entstehen fibrotische Herzareale. Durch diese Fibrose, veränderte Genexpression, Muskelveränderungen und mechanischen Stress reduziert sich wiederum die ventrikuläre Funktion.

Durch die nekrotischen und kompensatorisch hypertrophierten Areale verlängert sich die Erregungsaus- und Erregungsrückbildung im Herzen. Gleichzeitig kommt es zu Veränderungen der Ionenkanäle und zum elektrischen Remodeling. Dies kann effektiv nicht-invasiv, kostengünstig und zeitsparend mit Hilfe des MKGs erfasst werden. Bei einem hypertrophierten Herzen nehmen die tangentialen Ströme zu [Siltanen 1989]. Das MKG ist hierfür sehr sensitiv. Daher stellt es eine sinnvolle Methode dar, um Hypertrophie-bedingte Veränderungen zu erkennen.



**Abb. 2:** Darstellung der veränderten Ventrikelgeometrie (Querschnitt durch den linken Ventrikel) bei der exzentrischen und konzentrischen myokardialen Hypertrophie im Vergleich zum gesunden Herzen.

## 1.2 Experimentelle Hypertrophie Modelle

Durch tierexperimentelle Modelle kann die Pathogenese und die Auswirkungen der myokardialen Hypertrophie und Herzinsuffizienz erforscht werden. Es soll daher kurz auf die relevanten Tiermodelle eingegangen werden.

Auf der Basis einer Hypertonie durch Volumenbelastung z.B. durch Aldosteron-Dauerinfusion, sowie salzreicher Kost kann eine Herzwanddickenzunahme entstehen. Auch infrarenales Aortenbanding, d.h. eine teilweise Unterbindung der Aorta, oder suprarenales Aortenbanding mit Stenose der rechten A. renalis ist über den Weg der erhöhten Druckbelastung eine Ursache für

kardiale Hypertrophiebildung. Diese Methoden lassen sich auf unterschiedliche Tierarten anwenden, wie z.B. auf Ratten [Del Monte et al. 2002], Mäuse [Hu et al. 2003], Hunde [Bache et al. 1987] oder Meerschweinchen [Tweedie et al. 1995].

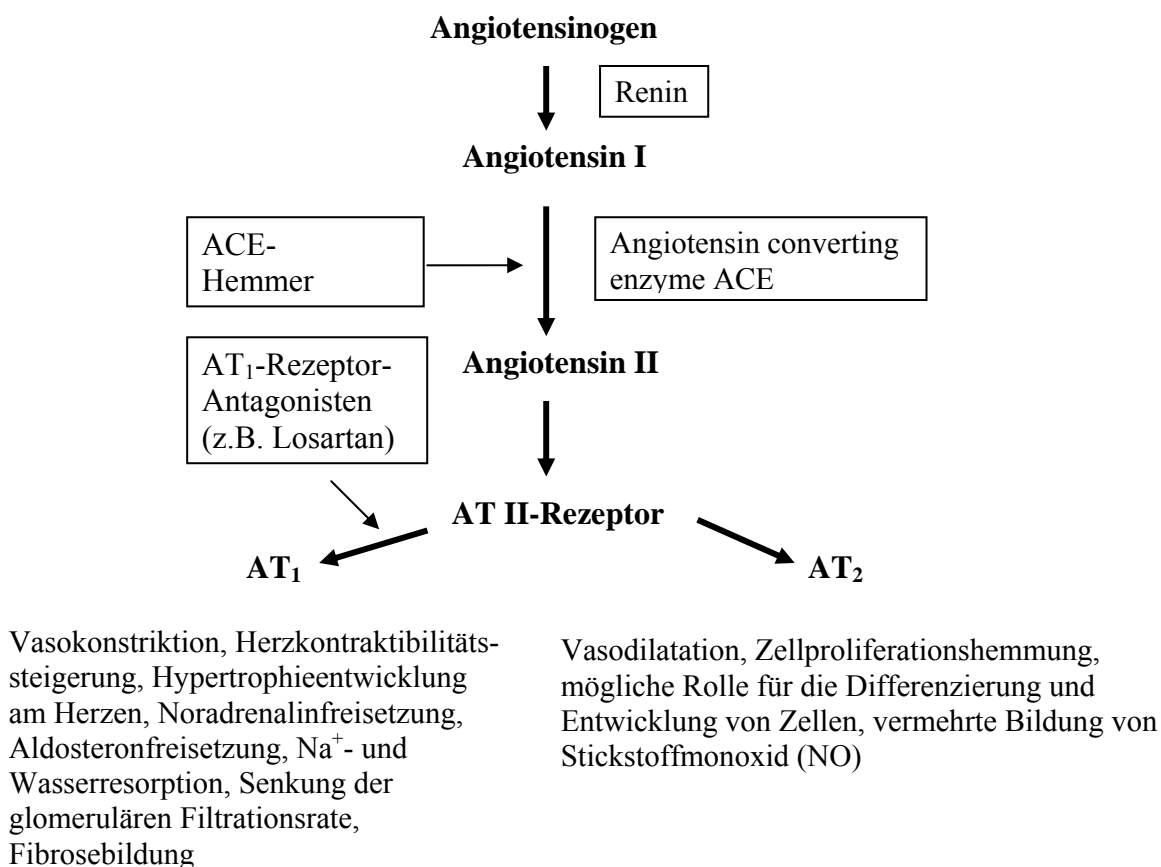
Genetische Determinierung verursacht ebenfalls eine Hypertrophie. Wichtige Beispiele sind die Spontan-Hypertensiven-Ratten (SHR) [Ganten et al. 1991] und die transgenen Tiere, die Angiotensinogen (TGR Ang-N) [Mazzolai et al. 1998] oder Renin (TGR(mRen2)) [Ganten et al. 1991] überexprimieren. Es werden vor allem Ratten und Mäuse verwendet. Die SHR entwickeln auf hereditärer und genetischer Basis eine Hypertonie und sind somit ein gutes Modell für natürlich entstehende primäre Hypertonie.

Neuere Experimente wurden an doppeltransgenen Ratten (dTGR), die humanes Renin und Angiotensinogen exprimieren, durchgeführt. Durch diesen verstärkten Einfluss des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) entsteht die myokardiale Hypertrophie und die Endorganschädigung (s. Kapitel 1.4). Anhand dieses Modells kann die Wirkungsweise und Inhibition des RAAS sehr gut untersucht werden. Bohlender et al. zeigten, dass sich bei den dTGR eine arterielle Hypertonie mit den daraus resultierenden Folgen am Herzen und den Endorganen entwickelt [Bohlender et al. 1997]. Der linke Ventrikel und der Durchmesser der Herzmuskelzellen (fast 20%) waren vergrößert und das Herzgewicht schwerer als bei den Kontrolltieren. In den Nierengefäßen wurde eine Zunahme der Intima und Media beobachtet, und die Nierentubuli waren mit proteinhaltigem Material gefüllt. Es entwickelte sich eine Nephrosklerose. Die Tiere wiesen eine hohe Mortalität auf und starben nach circa 8 Wochen.

Da das doppeltransgene Rattenmodell ohne äußere Eingriffe innerhalb kurzer Zeit eine Hypertonie-bedingte Herzhypertrophie ausbildet, eignet es sich sehr gut für Studien, wie die vorliegende Arbeit.

### **1.3 Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems für die myokardiale Hypertrophie**

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) trägt zur Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen, unter anderem auch der Herzhypertrophiebildung bei. Es wirkt bei der Adaptation der myokardialen Hypertrophie sowie bei der Weiterentwicklung zur Herzinsuffizienz mit. In Abb. 3 wird die stattfindende Abfolge der enzymatischen Kaskade dargestellt.



**Abb. 3:** Vereinfachter schematischer Ablauf der enzymatischen Kaskade vom Angiotensinogen bis zum Angiotensin II mit dessen Rezeptorwirkung über die AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Subtypen und die medikamentösen Angriffspunkte.

Die sehr spezifische Protease Renin wird über Vorstufen in der Niere im juxtaglomerulären Apparat gebildet. Dort befinden sich spezielle granulierte Zellen, die für die Synthese, Speicherung und Freisetzung des Renins verantwortlich sind.

Die Reninsekretion wird von den renalen Barorezeptoren, der Macula densa, dem sympathischen Nervensystem und zusätzlich über einen Feedbackmechanismus durch das Angiotensin II kontrolliert [Hackenthal et al. 1990]. Liegt der Blutdruck an den Barorezeptoren z.B. über 80 mmHg, so ist die Reninsekretion erniedrigt, während sich ihre Ausschüttung bei Blutdruckwerten unter dieser Grenze erhöht. Die Macula densa dient zur Registrierung der Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>-Konzentration im distalen Tubulus, wobei die Cl<sup>-</sup>-Ionen besonderen Einfluss auf die Signalintensität haben. Eine niedrige Cl<sup>-</sup>-Konzentration stimuliert die Renin-Sekretion. Auch bei Hyponatriämie kann über diesen Mechanismus ein zusätzlicher Na<sup>+</sup>-Verlust des Körpers verhindert werden, da hier vermindert Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> an der Macula densa gemessen wird. Ein weiterer

Stimulus für die Reninsekretion stellt das sympathische Nervensystem dar. Di Bona et al. zeigten mit ihren Experimenten, dass bei nervalen sympathischen Stimuli die Reninfreisetzung ansteigt [DiBona und Kopp 1997].

Die Protease Renin spaltet aus Angiotensinogen das aus 14 Aminosäuren bestehende Angiotensin I ab (s. Abb. 3). Dieses Peptid hat eine nur geringe biologische Aktivität und wird durch das „Angiotensin-Converting Enzyme“ (ACE), zum Oktapeptid Angiotensin II aktiviert. Neben der Spaltung durch das ACE tragen auf einem alternativem Weg Chymasen im menschlichen Herzen zur kardialen Angiotensin II-Bildung bei [Balcells et al. 1997, Urata et al. 1996]. Das ACE reagiert als nicht-spezifische Kinase auch mit verschiedenen anderen Substraten wie z.B. mit Bradykinin, Enkephalinen und Substanz P [Dietz 2004, Volpe et al. 2002].

Unter physiologischen Bedingungen ist Angiotensin II vor allem wichtig für die Homöostase des kardiovaskulären Systems, die Blutdruckregulation, für den Perfusionsdruck verschiedener Organe und den Salz- und Wasserhaushalt [Laragh und Sealey 1973].

In letzter Zeit wurde auch die Wirkung von Angiotensin II als Wachstumshormon und seine Mitwirkung an Entzündungs- und Oxidationsvorgängen entdeckt [Nickenig und Harrison 2002, Nickenig et al. 2002a, Fiebeler et al. 2004]. Studien zeigten eine induzierte Hypertrophie nach Applikation von Angiotensin II zu in vitro- Kardiomyozyten [Schunkert et al. 1975, Baker und Aceto 1990]. Dieses stimulierte Wachstum entstand unabhängig von mechanischem Stress, der im Allgemeinen durch Blutdruckanstieg hervorgerufen wird. Ein weiterer Hinweis ergab sich aus hypertensiven bzw. myokardialen Hypertrophie-Tiermodellen. Fand eine Behandlung z.B. mit RAAS-Blockern statt, wurde eine Regression der Hypertrophie gezeigt, die bei anderer antihypertensiver Therapie nicht zu beobachten war [Oparil et al. 1976, Sen et al. 1974, Pfeffer et al. 1982]. Antagonisten des RAAS inhibieren den Prozess der ventrikulären Herzhypertrophie bei Hypertension und das kardiale Remodeling bei Herzinsuffizienz [Wolny et al. 1997].

Die Wirkung von Angiotensin II wird hauptsächlich über die bisher identifizierten Plasmamembranrezeptoren vermittelt, dem AT<sub>1</sub>- und dem AT<sub>2</sub>-Rezeptor [Sasayama et al. 1991, Timmermans et al. 1993]. Dabei wird unter physiologischen Bedingungen der AT<sub>1</sub>-Rezeptor in größerem Maße exprimiert und über ihn die Effekte des Angiotensin II vermittelt [Timmermans et al. 1993]. Kardiovaskulär resultiert unter anderem eine Vasokonstriktion, positive Inotropie, kardiale Hypertrophie, Noradrenalinfreisetzung und Aldosteronbiosynthese und -freisetzung aus der Zona glomerulosa der Nebenniere [Timmermans et al. 1993, Jalowy et al. 1998]. Aldosteron wiederum erhöht die renale Na<sup>+</sup>-Reabsorption. Die Rolle des AT<sub>2</sub>-Rezeptors ist noch nicht endgültig geklärt [Volpe et al. 2002]. Unter pathophysiologischen Bedingungen und unter AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Blockade könnte die AT<sub>2</sub>-Rezeptor-Expression zunehmen. Dadurch könnte es zu

einem AT<sub>1</sub>-Rezeptor gegenteiligen Effekten kommen [De Paolis et al. 1999], wie z.B. zur Vasodilatation, Inhibition von Wachstum von glatten Muskelzellen und zur Hemmung des myokardialen Remodelings und der Fibrosebildung [Horiuchi et al. 1999].

Zusammenfassend lässt sich eine zentrale Rolle für das RAAS im kardiovaskulären System beschreiben. Besonders zu betonen ist die Funktion bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, beeinflusst das RAAS die Na<sup>+</sup>-Aufnahme und somit den Na<sup>+</sup>-Wasser-Haushalt und den Gefäßtonus. Am Herzen wirkt es positiv inotrop. Über diese Mechanismen kann es auch zu einer negativen Beeinflussung der Hypertrophieentwicklung kommen.

### 1.3.1 Pharmakologische Beeinflussung des RAAS

Die grundlegenden Kenntnisse und die Bedeutung des RAAS in Bezug auf die Kreislaufhomöostase wurden in den letzten Jahrzehnten entschlüsselt [Nicholls und Robertson 2000]. Es gelang durch medikamentöse Hemmstoffe, gezielt in dieses System einzugreifen. Dazu zählen die  $\beta$ -Blocker, die Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-Hemmer, die Angiotensinrezeptorblocker (ARB), sowie die Aldosteron-Antagonisten.

1981 wurde „Captopril“ als erster ACE-Hemmer und zwei Jahre später „Enalapril“ in der Therapie etabliert. Anfang der 90er Jahre folgte die Einführung der zweiten Generation von ACE-Hemmern (z.B. Lisinopril, Ramipril).

Angiotensin II bewirkt als Wachstumsfaktor die Entwicklung der pathologischen, myokardialen Hypertrophie [Carson et al. 2001]. Durch die Blockade von Angiotensin II mit ACE-Hemmern beobachtet man unabhängig von den Blutdruckwerten eine Regression der linksventrikulären Hypertrophie [Schelling et al. 1991, Brilla et al. 1991]. Es konnte unter anderem in über 30 placebokontrollierten Studien mit mehr als 7000 Patienten die Wirksamkeit und die Sicherheit der ACE-Hemmer-Therapie für Patienten mit einer eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion belegt werden [Garg et al. 1995]. Einen günstigen Einfluss zeigte z.B. die HOPE-Studie [Yusuf et al. 2000].

Ebenso rückte die Wirkungen der ARBs auf die linksventrikuläre Herzhypertrophie in den letzten Jahren immer mehr in das Interesse der Forschung. Anfang der 70er Jahre wurde Saralasin als erstes Medikament der ARB-Gruppe entdeckt [Pals et al. 1979]. Später folgte z.B. Losartan, das u.a. in der LIFE-Studie mit Atenolol, einem  $\beta$ -Blocker, verglichen wurde. Losartan



zeigte bessere Ergebnisse im Vergleich zu Atenolol bei Patienten mit arterieller Hypertonie und myokardialer Hypertrophie im Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Schlaganfallereignisse, Myokardinfarkt, Tod). Die Blutdruckreduktion bei dem mit Atenolol behandelten Kollektiv war vergleichbar. Durch Losartan wurde eine größere Regression der linksventrikulären Hypertrophie im Vergleich zu Atenolol erreicht. Diabetiker profitierten zusätzlich signifikant von Losartan durch seine nephroprotektive Wirkung [Lindholm et al. 2002].

Die Wirkung der ARBs resultiert durch die spezifische Bindung an AT<sub>1</sub>-Rezeptoren, die in der Zellmembran zahlreicher Gewebe lokalisiert sind. Damit blockieren sie Angiotensin II, und es kann seine Wirkung über den Rezeptor nicht entfalten. So wird auch das Angiotensin II, das um ca. 85% ACE-unabhängig über Chymasen im menschlichen Herzen gebildet wird, an seiner Wirkung gehindert. Bei der Entwicklung der AT<sub>1</sub>-Antagonisten erhoffte man sich, dass durch den späten Angriffspunkt in der RAAS-Kaskade die unangenehmen Nebenwirkungen, insbesondere der Husten, vermindert werden können, ohne dass man auf die bekannten positiven Wirkungen der RAAS-Blockade verzichten müsste. Diese hämodynamischen und neurohumoralen Veränderungen der AT<sub>1</sub>-Blockade konnten in mehreren Studien bereits nachgewiesen werden [Gottlieb et al. 1993, Crozier et al. 1995].

## **1.4 Die Magnetokardiographie**

### **1.4.1 Entwicklung der Magnetokardiographie und deren Anwendung**

Die erste magnetokardiographische Untersuchung des Herzens fand im Jahre 1963 durch Gerhard Baule und Richard McFee mit einfachen Magnetspulen statt [Baule und McFee 1963]. Durch die Entwicklung der Supraleitende-Quanten-Interferenz-Detektoren (SQUIDs) konnten Cohen et al. diese neue Technologie 1970 für Magnetfeldregistrierung nutzen [Cohen et al. 1970]. Die SQUIDs sind die empfindlichsten Magnetfeldsensoren. Sie sind in der Lage, die Information auch von sehr schwachen Signalen des Magnetfeldes, ohne Stromverluste weiterzuleiten. Vier Jahre später gelang es Kariniemi et al., die Indikationsstellung zur Herzdiagnostik von den Erwachsenen auf die Pädiatrie zu erweitern [Kariniemi et al. 1974].

In den achtziger Jahren wurde das Mehrkanal-MKG-System entwickelt [Gudden et al. 1989]. Damit registrierten Schneider et al. das gesamte thorakale Magnetfeld mit einer einmaligen Messung [Schneider et al. 1990].

Magnetokardiographische Untersuchungen zur Diagnostik der myokardialen Hypertrophie wurden bisher erst wenige durchgeführt. Fujino et al. zeigten, dass bei der Herzhypertrophie im MKG die Amplitude des QRS-Komplexes zunahm, und die T-Welle sich negativierte [Fujino et al. 1984]. Karvonen et al. nahmen das T-Wellen-Integral und die QRS-Fläche als Diagnostikum für die Hypertrophie [Karvonen et al. 2002]. Eine Studie von Nikitin et al. untersuchte die Hypertrophie durch die Verwendung von EKG, MKG und der Echokardiographie [Nikitin et al. 1996]. Dabei detektierte das MKG die Hypertrophie bei den 18 untersuchten Patienten mit 84%. Die Echokardiographie registrierte 61% und das EKG nur 34%.

Als Kriterien für die myokardiale Hypertrophie gebrauchten Comani et al. als Parameter das QRS-, das T-Integral, das QRS-T-Integral und den Quotienten T/QRS-Integral [Comani et al. 2004]. Des Weiteren betrachteten sie die Magnetfeldstabilität der Depolarisation und die Orientierung der elektrischen Achse (Winkel). Es zeigte sich, dass das QRS-Integral für die Trennung von gesundem und hypertrophiertem Myokard geeignet ist. Das T-Integral wies eine Tendenz zur Unterscheidung auf.

Die Arbeitsgruppe von Fenici konnte zeigen, dass MKG-Veränderungen einer echokardiographisch nachweisbaren myokardialen Hypertrophie voraus geht [Brisinda et al. 2004b]. Als Untersuchungsparameter wurden die Intervalle  $QT_{\text{Ende}}$ ,  $JT_{\text{Spitze}}$ ,  $JT_{\text{Ende}}$ ,  $T_{\text{Spitze-Ende}}$ , die QT-Dispersion (QTd) und der Winkel verwendet.  $JT_{\text{Ende}}$ ,  $T_{\text{Spitze-Ende}}$ ,  $QT_{\text{Ende}}$  und die QTd waren bei hypertensiven Patienten signifikant länger als bei der Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass bei hypertensiven Patienten die MKG-Indizes für den konzentrischen linksventrikulären Remodelingprozess positiv werden, bevor die echokardiographischen Indizes ansprechen.

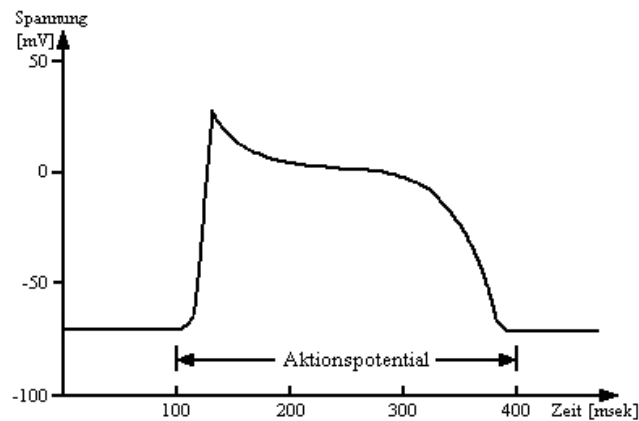
## 1.4.2 Elektrophysiologische Grundlagen der Magnetokardiographie

Die physikalische Grundlage für alle Untersuchungen des Biomagnetismus ist die elektrische Aktivität im menschlichen Körper, die neben den elektrischen auch magnetische Felder erzeugt. Diese Aktivität wird vor allem hervorgerufen durch die aktiven und passiven Eigenschaften der Zellmembran, die Aus- und Einwärtsströme von Ionen regulieren. An einer gesunden Myokardzelle im Ventrikel liegt das Ruhemembranpotential bei circa -78 mV

[Surawicz 1995]. Die Ursache des Ruhemembranpotentials ist eine ungleiche Ionenverteilung zwischen der intrazellulären und extrazellulären Flüssigkeit. Um diesen Konzentrationsgradienten aufrecht zu erhalten, wird unter Energieaufwand durch die Natrium ( $\text{Na}^+$ )-Kalium ( $\text{K}^+$ )-ATPase laufend  $\text{Na}^+$  aus der Zelle und  $\text{K}^+$  in die Zelle transportiert. Es resultiert eine schätzungsweise 30fach größere  $\text{K}^+$ -Konzentration intrazellulär im Vergleich zum extrazellulären Raum. Bei der  $\text{Na}^+$ -Konzentration liegt ein umgekehrtes Verhältnis von 1:15 vor.  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Ionen sind hauptverantwortlich für die Generierung des Ruhemembranpotentials.

Das Herz wird über Schrittmacherzellen erregt, die im Herzen an speziellen Orten, wie zum Beispiel dem Sinusknoten, liegen. Diese besitzen die Fähigkeit zur automatischen rhythmischen Erregungsbildung. Funktionell bilden sowohl Vorhof- als auch Ventrikelmyokard ein Synzytium, das über Gap Junctions realisiert wird. Gap Junctions sind Zell-Zell-Verbindungen basierend auf Proteinkanälen im Bereich bestimmter Membranareale [Schmidt und Thews 1997]. Sie tragen wesentlich zur Bildung eines metabolischen und elektrischen Verbandes bei. Die Herzerregung kann sich über diesen ausbreiten und das Arbeitsmyokard depolarisieren [Peters und Wit 1998]. Das Aktionspotential des Ventrikelmyokards beginnt mit einem schnellen Depolarisationsaufstrich (s. Abb. 4), der nahezu ausschließlich auf aktivierte, spannungsgesteuerte  $\text{Na}^+$ -Kanäle basiert, durch die  $\text{Na}^+$ -Ionen in die Zelle einströmen und das Membranpotential in Richtung des  $\text{Na}^+$ -Potentials verschieben. Durch diese Depolarisation werden potentialgesteuerte Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ )-Kanäle der Myokardzellmembran geöffnet.  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen können jetzt aus dem Extrazellulärraum einströmen und eine weitere  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirken. Das Herz kontrahiert dadurch. Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen sind mit verantwortlich für die im Myokard entstehende typische Aktionspotentialform in der Plateauphase. In dem Zeitraum der Plateauphase herrscht ein Gleichgewicht zwischen Ein- und Auswärtsstrom.

Es folgt die Repolarisation und das Membranpotential nähert sich wieder dem Ruhepotential an. Verantwortlich hierfür ist primär der passive  $\text{K}^+$ -Ionenaustritt. Das Myokard ist für eine kurze Zeit refraktär. Es erfolgt keine Erregungsbildung, da die  $\text{Na}^+$ -Kanäle in der depolarisierten Membran nicht aktivierbar sind.

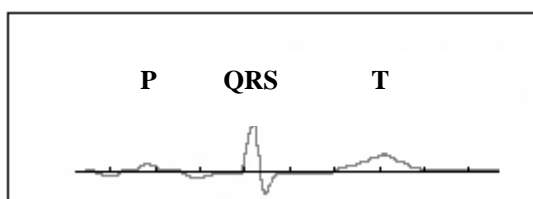


**Abb. 4:** Verlauf eines normalen Aktionspotentials einer ventrikulären Myokardzelle mit der schnellen Aufstrichphase in der Depolarisationsphase und der anschließenden Repolarisationsphase.

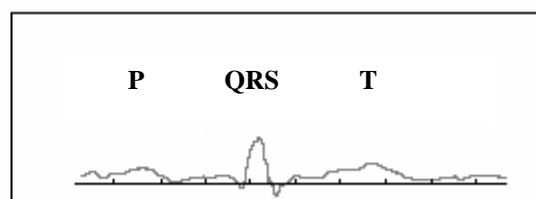
Diese beschriebenen Zellvorgänge bewirken die elektrischen Signale, die das in der klinischen Routine verwendete Elektrokardiogramm (EKG) registriert. Der QRS-Komplex (Abb. 5) wird durch die Depolarisation des ventrikulären Myokards hervorgerufen, die ST-Strecke basiert auf dem Plateau des Aktionspotentials, und die T-Welle spiegelt die Repolarisationsphase des ventrikulären Myokards wider.

Das Magnetokardiogramm registriert im Gegensatz zum EKG magnetische Felder, die Morphologie der Signale ist sehr ähnlich. Unterschiedlich ist die Ausbreitungsrichtung der Signale. Der elektrische Hauptvektor verläuft vor allem radial, der magnetische tangential.

#### Elektrokardiogramm



#### Magnetokardiogramm



**Abb. 5:** Bild eines normalen Elektrokardiogramms links, rechts im Vergleich das Bild des Magnetokardiogramms.

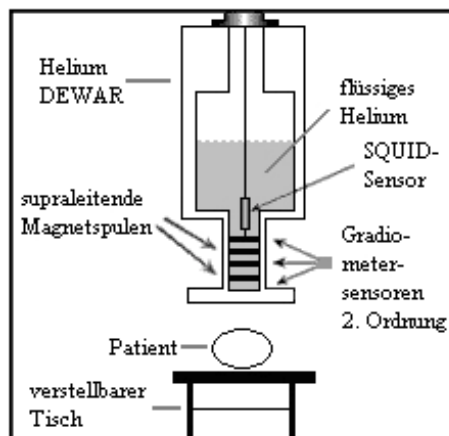
### 1.4.3 Prinzip der biomagnetischen Messung

Die im Kapitel 1.2.2 beschriebene elektrische Aktivität am Herzen erzeugt ein Magnetfeld, das bei weniger als 10 picoTesla ( $10^{-11}$  T) liegt. Vergleicht man diese Magnetfeldstärke mit der der Erde, die bei  $5 \times 10^{-5}$  Tesla liegt, ist das Magnetfeld des Herzens ein millionstelfach kleiner [Baule und McFee 1963]. Das zeigt, dass die Erfassung biomagnetischer Signale technisch mit dem Problem des Rauschens (Überlagerung von Störsignalen) und der Rauschunterdrückung eng verbunden ist.

Aus diesem Grund werden SQUIDs verwendet, die aufgrund ihres fast fehlenden Widerstandes ohne Stromverluste messen können und daher kleinste Magnetfelder registrieren können. Ein weiteres Hilfsmittel stellen die SQUID-Gradiometer dar. Mit deren Hilfe wird auf optimale Weise versucht, die störenden Magnetfelder aus der Umgebung, die die Messungen des kleinen Magnetfeldes des Herzens sehr leicht beeinflussen können, zu eliminieren. Ihr Prinzip beruht auf der Messung der Magnetfelder des Messobjektes und der Störquellen. Da die Störfelder von der Spule weiter entfernt liegen als das Messobjekt, ergibt sich für sie ein homogenes Bild der magnetischen Feldverteilung. Das Magnetfeld des Messobjektes ist aufgrund der Nähe zur Spule inhomogen. Durch das Gradiometer zweiter Ordnung kann die Interferenz anschließend aus dem Signal herausgefiltert werden. Unterstützend bei der Minimierung von Interferenzen des Magnetfeldes wirken Abschirmkammern z.B. Mu-Metall. Sie ermöglichen magnetokardiographische Messungen an elektromagnetisch hoch belasteten Standorten wie z.B. Krankenhäusern [Nenonen et al. 2002, Tavarozzi et al. 2002].

In der Abb. 6 ist der schematische Aufbau einer magnetokardiographischen Messapparatur dargestellt. Wichtige Elemente sind das Helium Dewar, der SQUID-Sensor mit den supraleitenden Magnetspulen und das Gradiometer.

Das elektromagnetische Signal wird über die Aufnahmespulen, den Pickup-coils, registriert, und nach Abzug der Störfelder durch den Gradiometer zweiter Ordnung im Computersystem aufgezeichnet. Anschließend erfolgt die Errechnung der Magnetfeldverteilung.



**Abb. 6:** Schematische Darstellung vom Aufbau und der Anordnung des Magnetokardiographen in der Messkammer.

#### 1.4.4 Tierexperimentelle biomagnetische Messungen am Herzen

Auf dem tierexperimentellen Gebiet des Biomagnetismus existieren erst wenige Studien. Cohen und Kaufmann untersuchten in den 70'iger Jahren an Hunden die magnetokardiographischen Veränderungen durch Gefäßligatur am Herzen [Cohen 1983, Cohen und Kaufman 1975]. Sie sahen 20 Sekunden nach der Okklusion eine ST- und Grundlinienverschiebung. Diese Messungen verliefen nicht-invasiv und zeigten elektrophysiologische Veränderungen, die der zellulären Ebene zuzuordnen sind. Den elektrokardiographischen Nachweis für diese elektrophysiologischen Vorgänge auf zellulärer Ebene lieferten Vincent et al. invasiv einige Jahre später [Vincent et al. 1977]. Sie registrierten die durch Ischämie entstandenen Verletzungsströme mittels Elektroden, die invasiv in der Zelle platziert wurden. Die Untersuchungen zeigten einen Vorteil des MKGs auf: die Möglichkeit des nicht-invasiven Monitorings elektrophysiologischer Prozesse.

Magnetokardiographische Experimente an Ratten wurden erst in den letzten Jahren erforscht. Brisinda et al. versuchten, männliche und weibliche Ratten magnetokardiographisch zu trennen [Brisinda et al. 2004]. In einer anderen Studie verglichen sie das Magnetsignal der Repolarisation von Ratten und Meerschweinchen [Brisinda et al. 2004a]. Uchida et al. registrierten die akute magnetokardiographische Veränderung nach Koronarokklusion an Ratten [Uchida et al. 2002]. Steinhoff et al. untersuchten das Herzmagnetfeld an nicht anästhesierten Hasen, Hamstern und Meerschweinchen [Steinhoff et al. 2004].

Tierexperimentelle biomagnetische Messungen auf dem Gebiet des kardialen Remodelings bei der Herzhypertrophieentstehung waren bis jetzt nicht Gegenstand aktueller Forschung.

### **1.5 Ziel der vorliegenden Studie**

Das Ziel dieser Promotionsarbeit ist, mittels magnetokardiographisch experimenteller Technik an einem gut charakterisierten Tiermodell der doppeltransgenen Ratte (Überexpression von menschlichen Renin und Angiotensinogen) das elektrische Remodeling im Prozess der Hypertonie-bedingten Herzhypertrophieentwicklung nicht-invasiv zu beschreiben.

Die Methode der Magnetokardiographie bietet den Vorteil der Nicht-Invasivität, der kostengünstigen und zeitsparenden Ausführung und der tierschonenden Durchführung. Die unterschiedlichen Gewebewiderstände lassen die magnetischen Signale unbeeinflusst, so dass keine Signalsteuerung stattfindet.

Diese Untersuchungen sollen zur Standardisierung experimenteller MKG-Studien beitragen. Somit können in vivo Follow up-Untersuchungen durchgeführt werden, um das elektrische Remodeling zu beschreiben. Dadurch können auch indirekt auf strukturelle Veränderungen wie Re- bzw. Progression der Fibrose oder der Hypertrophie geschlossen werden. Zusätzlich werden pharmakologische Interventionseffekte ermöglicht, die Auswirkungen auf das elektrische Remodeling zeigen.

Daraus ergeben sich für diese Arbeit folgende Fragestellungen:

Ist man erstens in der Lage durch genetisch veränderte doppeltransgene Ratten (dTG-Ratten), die eine Überexpression von menschlichem Renin und Angiotensinogen zeigen, eine Hypertrophieentwicklung des Herzens mit Hilfe der Magnetokardiographie zu detektieren?

Wie wirkt sich zweitens eine pharmakologische Intervention am Beispiel des AT<sub>1</sub>-Antagonisten Losartan auf das magnetokardiographische Hypertrophiebild aus? Ist eine Prognoseverbesserung durch die medikamentöse Therapie im Tiermodell durch das MKG nicht-invasiv mit Hilfe von Parametern beschreibbar?