

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Magnetokardiographie

3.1.1 Magnetokardiographische Veränderungen über den gesamten Zeitverlauf für dTGR, dTGR/Los und SD

3.1.1.1 Parameter IHi

Die MKG-Zeitverlaufskurven der 4. Woche zeigten in QRS_{Gesamt} für SD, dTGR und dTGR/Los fast gleiche Verlaufsformen (s. Abb. 18). Die doppeltransgenen Tiere wiesen eine Zweigipfligkeit des QRS-Komplexes auf, wobei der zweite Gipfel stark erhöht war. Ihre Kurvenamplitude lag in STT um die Hälfte unterhalb der SD-Kurve. Dieser Verlauf erstreckte sich bis T_{Ende} .

In der 5. Woche fand sich im Intervall von QRS_{Gesamt} eine Zunahme der Amplitude und der Breite der Kurve von den dTGR/Los und den dTGR gegenüber den SD-Tieren. Sie zeigten eine Erhöhung des zweiten Gipfels, wobei die dTGR-Amplitude um ein Drittel gegenüber der dTGR/Los-Gruppe vergrößert war. Im Bereich von STT verliefen die Kurven von SD und dTGR/Los annähernd parallel. Die unbehandelte dTGR-Gruppe wies hier eine Kurvensenkung um 50% auf. Keine Unterschiede zeigten sich in T_{Ende} bei den drei Gruppen.

Die letzte magnetokardiographische Messung in der 7. Woche zeigte eine Annäherung aller drei Kurven im Intervall von QRS_{Gesamt} . Die dTGR wiesen eine Erhöhung des zweiten Gipfels des zweigipfligen Kurvenverlaufs auf. In STT zeigte sich eine 50% Reduktion der Amplitude gegenüber SD. Die Kurve näherte sich verspätet der Nulllinie an. Die Kurven von dTGR/Los zeigten die Form der SD-Kurve und hatten eine erhöhte Amplitude in QRS_{Gesamt} und in dem zweiten Anstieg der MKG-Zeitverlaufskurve.

Die Abb. 18 zeigt die MKG-Zeitverlaufskurven des Inhomogenitätsindex IHi in den drei Messzeiträumen.

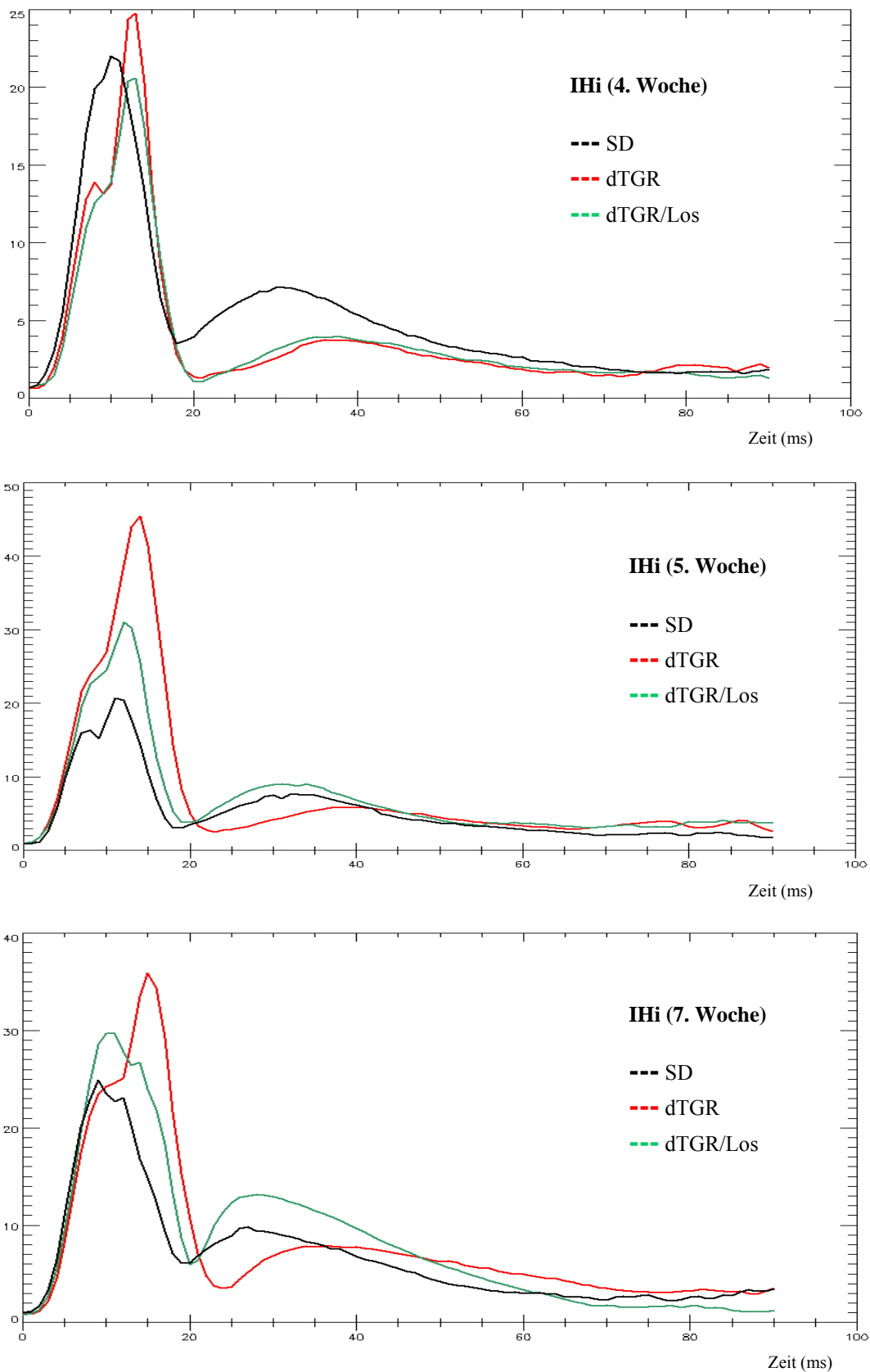
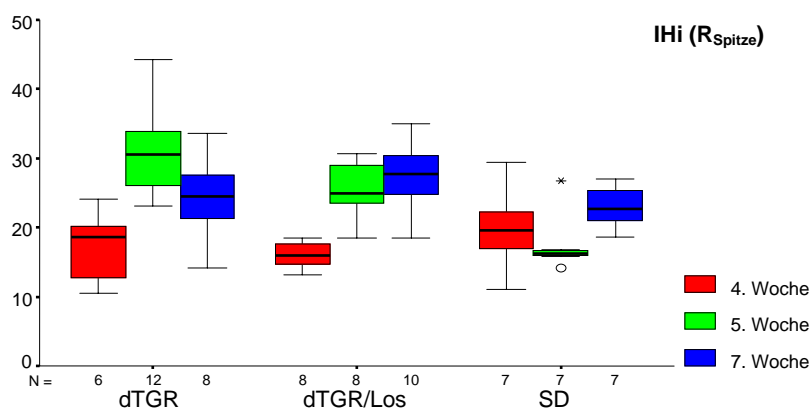
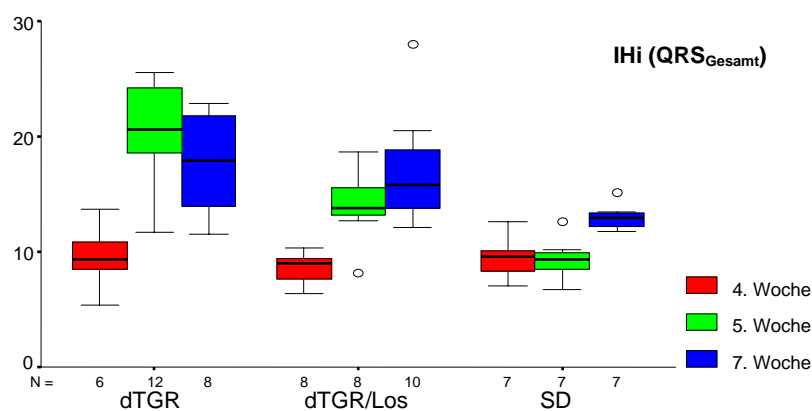


Abb. 18: MKG-Zeitverlauf für den Parameter des Inhomogenitätsindex IHi in der 4., 5. und 7. Woche. Schwarz = dTGR, rot = dTGR/Los, grün = SD.

Die Box-Plots verdeutlichen die in den MKG-Zeitverlaufskurven gezeigten Unterschiede. In Abb. 19 sind die vier zugehörigen Box-Plots für die Intervalle QRS_{Gesamt} , R_{Spitze} , STT und T_{Ende} dargestellt. Der IHi zeigte in QRS_{Gesamt} in der 4. Woche in allen Gruppen einen ähnlichen Ausgangswert. Dieser nahm deutlich bei den dTGR und dTGR/Los in der 5. und 7. Woche zu. Die Werte der SD-Tiere stiegen nur in 7. Woche an und lagen unter den beiden anderen Gruppen.

Die Box-Plots für R_{Spitze} zeigten einen gleichen Trend. Der IHi-Wert bei STT nahm im Zeitverlauf bei den drei Gruppen kontinuierlich zu. Zum Zeitpunkt T_{Ende} zeigten nur die dTGR eine Zunahme des Wertes von der 4. bis zur 7. Woche, dTGR/Los und SD blieben annähernd konstant. Diese beiden Gruppen lagen in vergleichbaren Bereichen.



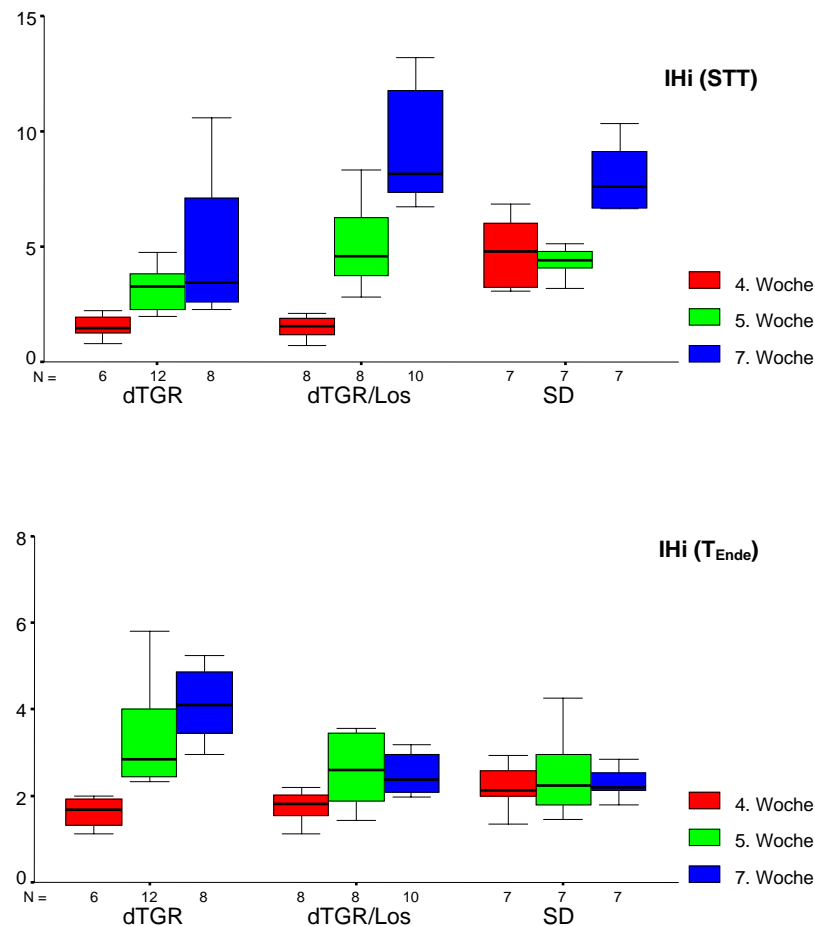


Abb. 19: Box-Plots des Parameters IHi für dTGR, dTGR/Los und SD für alle drei MKG-Messungen zu den Zeitintervallen QRS_{Gesamt}, R_{Spitze}, STT und T_{Ende}.

3.1.1.2 Parameter max-min

Die Messungen für max-min in der 4. Woche waren in QRS_{Gesamt} für SD, dTGR und dTGR/Los fast formgleich (s. Abb. 20). Die doppeltransgenen Tiere wiesen eine Zweigipfligkeit des QRS-Komplexes auf. Der zweite Gipfel zeigte eine starke Erhöhung. Ab 20 ms verliefen die Kurven der dTGR und dTGR/Los parallel. In STT lag ihre Kurvenamplitude um die Hälfte unterhalb der SD-Kurve. Dieser Verlauf erstreckte sich bis T_{Ende}.

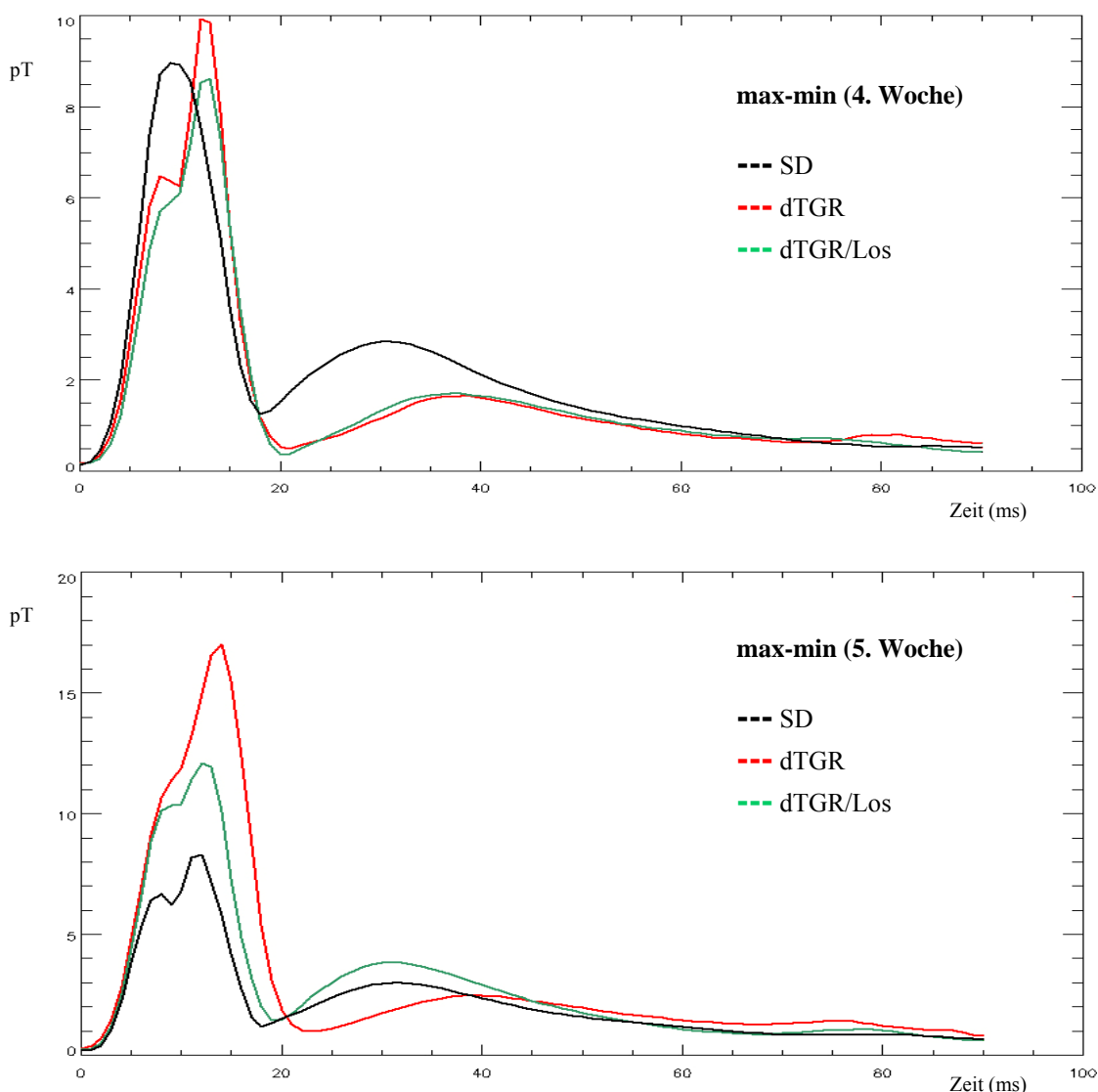
In der 5. Woche kam es zu einer Verbreiterung der Kurve und zu einer Amplitudenzunahme der unbehandelten und behandelten dTGR in QRS_{Gesamt} im Vergleich zur SD-Kurve. Die Amplitude der dTGR verdoppelte sich gegenüber der SD-Kurve. DTGR/Los lag mit seiner Amplitude

zwischen diesen beiden Kurvenverläufen. Einen prominenten zweiten Gipfel im QRS_{Gesamt} -Bereich wiesen alle drei Gruppen auf.

Im Intervall von STT zeigte die dTGR-Gruppe eine Kurvensenkung gegenüber den beiden anderen Gruppen. Bei T_{Ende} lag die Amplitude der Zeitverlaufskurve der unbehandelten Tiere über den Vergleichsgruppen.

Bei der letzten MKG-Messung in der 7. Woche zeigte sich eine Annäherung der Kurvenverlaufsform der SD und dTGR/Los. Die dTGR/Los hatten eine erhöhte Kurvenamplitude am Anfang von QRS_{Gesamt} und bei STT im Vergleich zu den SD. Die unbehandelte Gruppe zeigte eine erhöhte Kurvenamplitude im zweiten Gipfel am Ende von QRS_{Gesamt} . In dem Zeitraum ab 20 ms verschob sich der Anstieg des Kurvenverlaufes von dTGR nach rechts und die Kurvenamplitude lag unter den anderen Gruppen. Die Nulllinienannäherung der dTGR zeigte sich verspätet.

Die Abb. 20 zeigt den Zeitverlauf der Veränderung von max-min über die drei Messzeiträume.



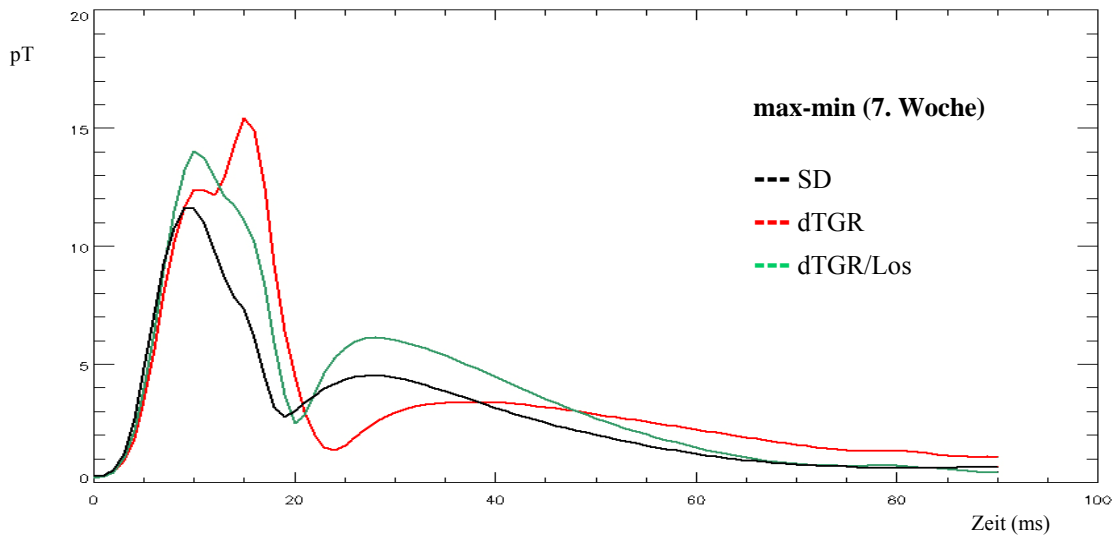
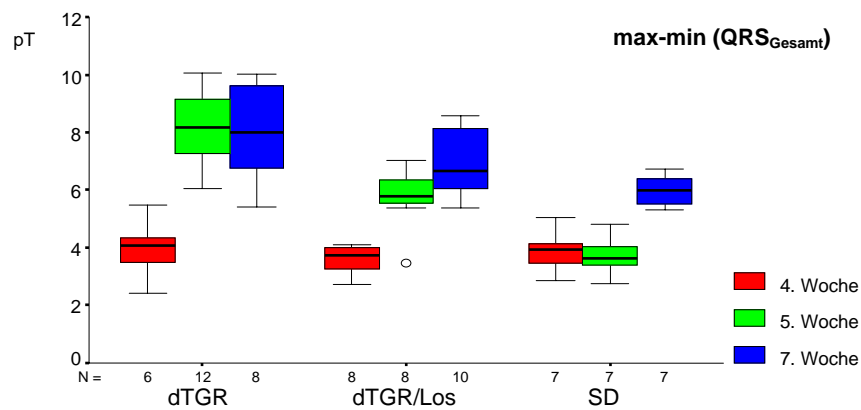


Abb. 20: MKG-Zeitverlauf für den Parameter max-min in der 4., 5. und 7. Woche. Schwarz = dTGR, rot = dTGR/Los, grün = SD.

Die Veränderungen der Box-Plots von max-min für die Intervalle QRS_{Gesamt} , R_{Spitze} , STT und T_{Ende} zeigten vergleichbare Verläufe wie die der Box-Plots von IHi (s. Abb. 21).



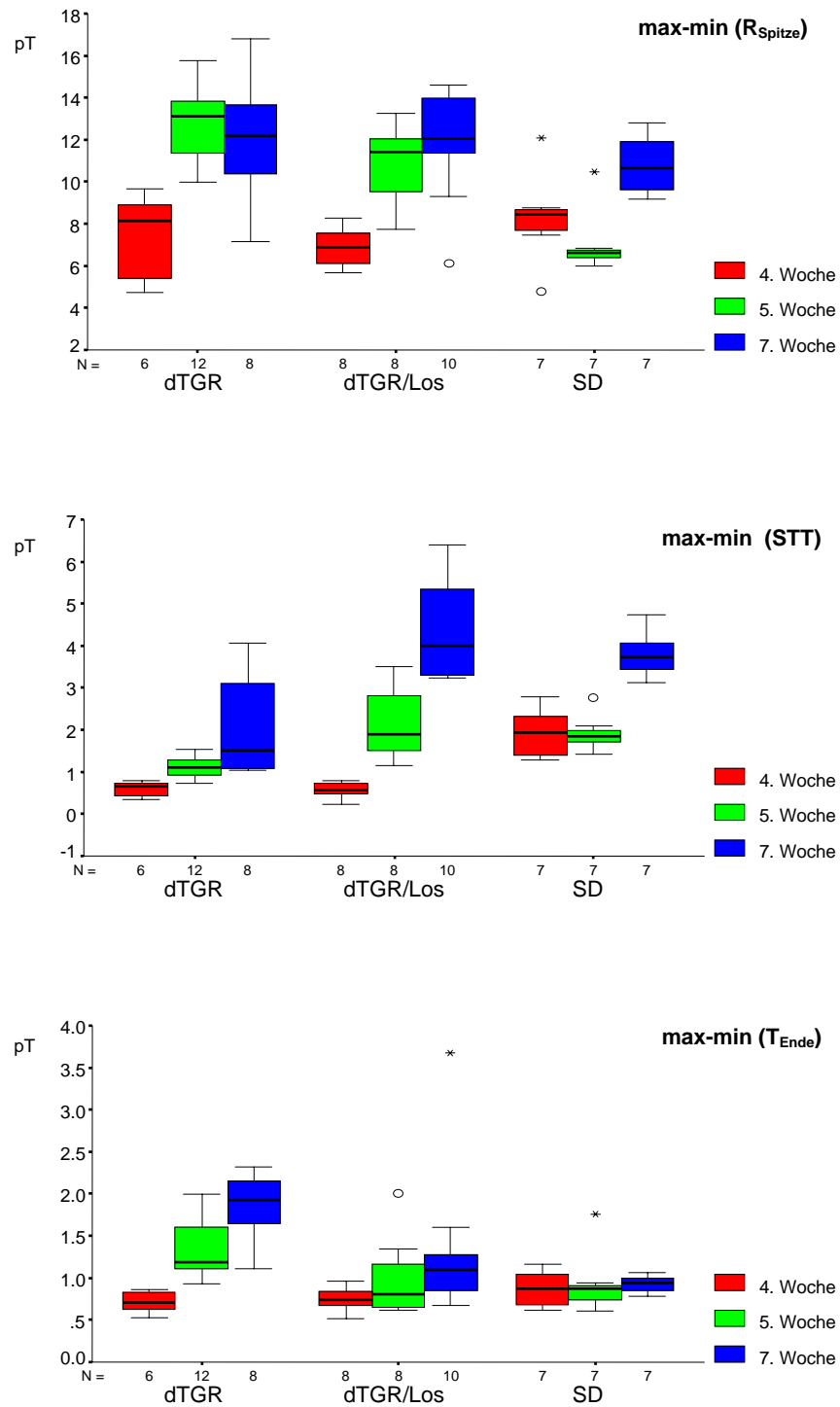


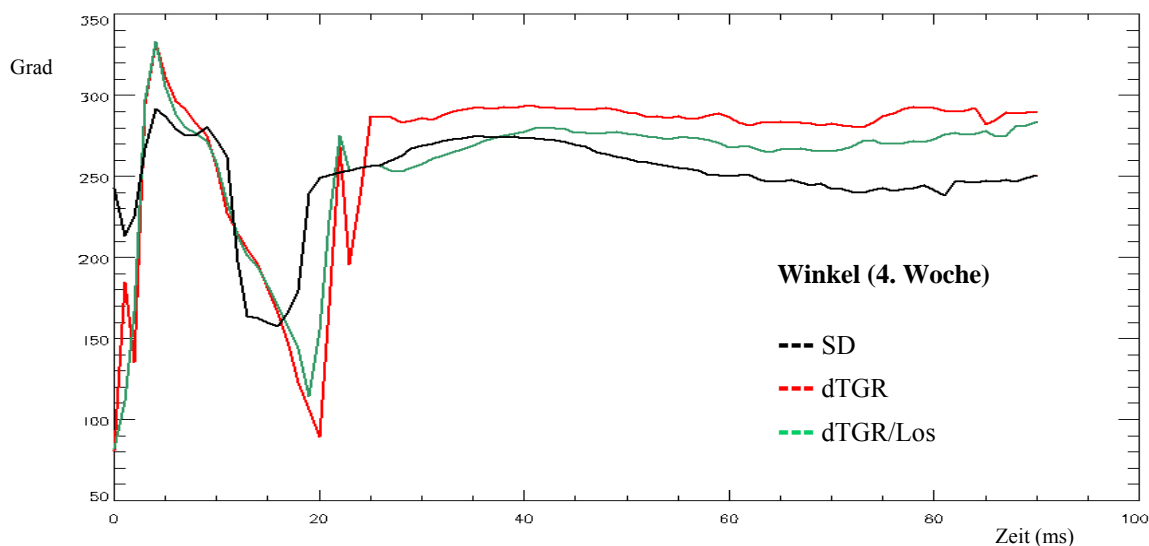
Abb. 21: Box-Plots des Parameters max-min für dTGR, dTGR/Los und SD für alle drei MKG-Messungen zu den Zeitintervallen QRS_{Gesamt} , R_{Spitze} , STT und T_{Ende} .

3.1.1.3 Winkel

Der Winkelverlauf (s. Abb. 22) in der 4. Woche zeigte fast gleiche MKG-Zeitverlaufskurven für dTGR und dTGR/Los. Im Vergleich zur SD-Gruppe hatten sie in QRS_{Gesamt} erhöhte Amplitudenverläufe, insbesondere zu Beginn und am Ende des QRS-Komplexes. Nach 20 ms lag ihr Kurvenverlauf oberhalb von SD.

Die zweite magnetokardiographische Messung in der 5. Woche zeigte einen fast gleichen Kurvenverlauf für den Winkel bei den SD- und dTGR/Los-Tieren. Die dTGR-Kurve war von der Amplitude größer. Die Kurvenspitzen aller Verläufe lagen im vorderen Bereich von QRS_{Gesamt} .

Die Kurvenverläufe der SD und dTGR/Los in der 7. Woche verliefen analog der Vormessung. Sie unterschieden sich in der Lokalisation ihres maximalen Ausschlages. Die maximale Spitze der dTGR/Los trat nach einigen Millisekunden auf, die von SD nach 10 ms. Die dTGR unterschieden sich durch eine nach rechts verlagerte und in der Amplitude vergrößerte Kurve im Vergleich zu dTGR/Los. Ihre maximale Amplitudenspitze lag im vorderen Bereich des QRS_{Gesamt} .



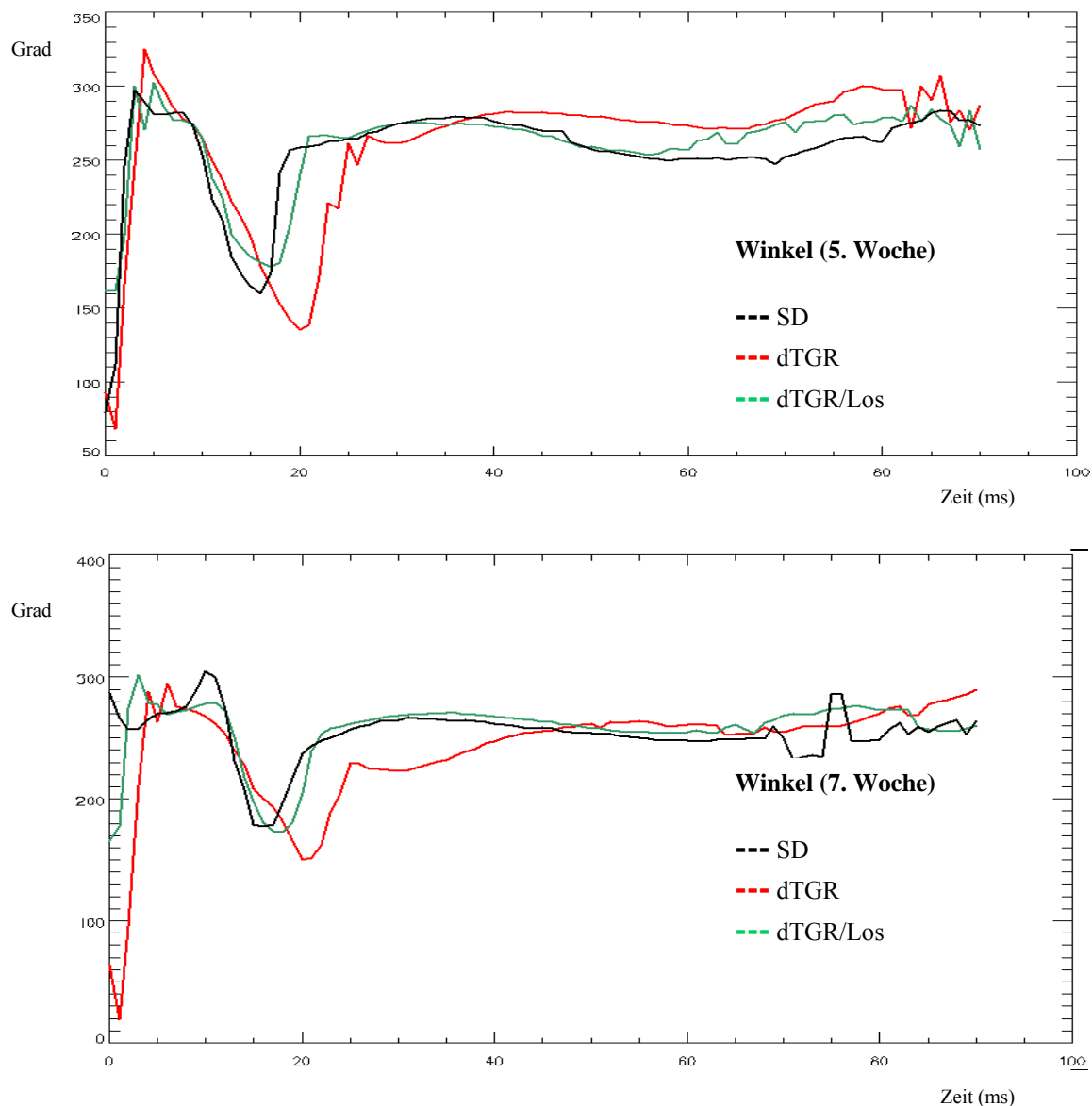
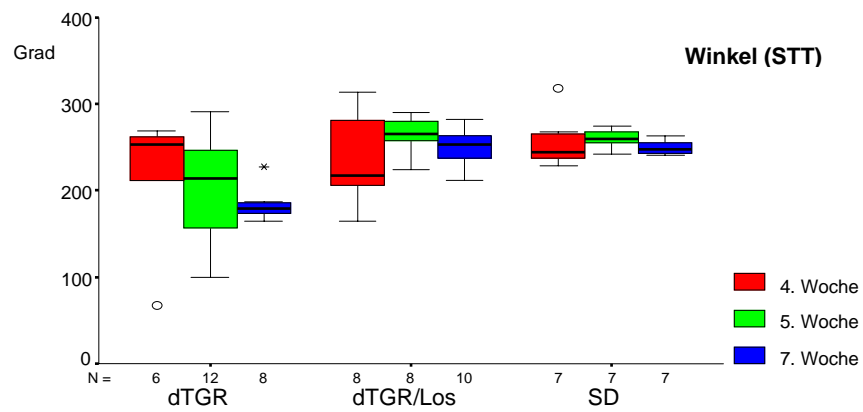
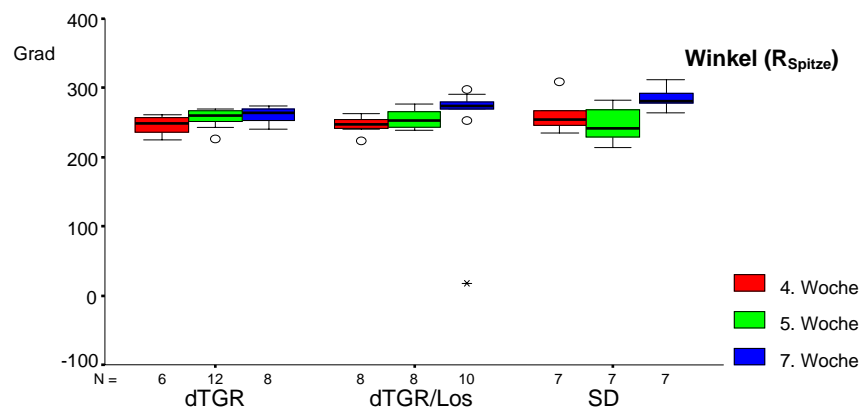
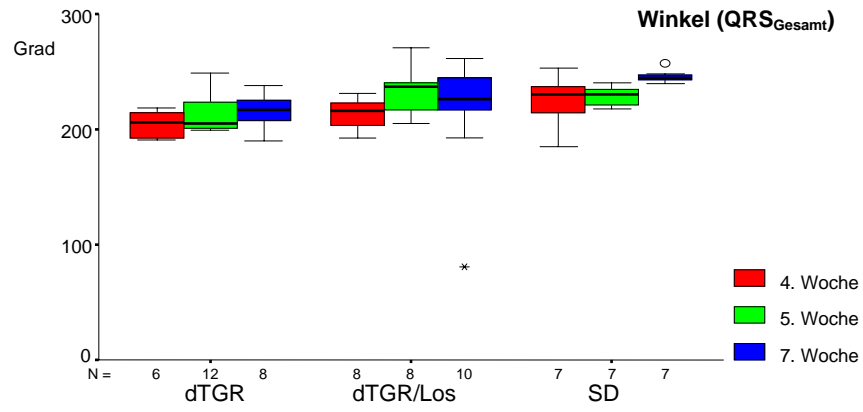


Abb. 22: MKG-Zeitverlauf für den Parameter des Winkels in der 4., 5. und 7. Woche. Schwarz = dTGR, rot = dTGR/Los, grün = SD.

In Abb. 23 sind die vier zugehörigen Box-Plots für die Intervalle QRS_{Gesamt} , R_{Spitze} , STT und T_{Ende} dargestellt. Der Winkel blieb in allen drei Gruppen bei QRS_{Gesamt} und R_{Spitze} konstant. In STT und T_{Ende} zeigten die dTGR eine leichte Abnahme des Winkels von der 4. bis zur 7. Woche. DTGR/Los und SD veränderten sich nur geringfügig.



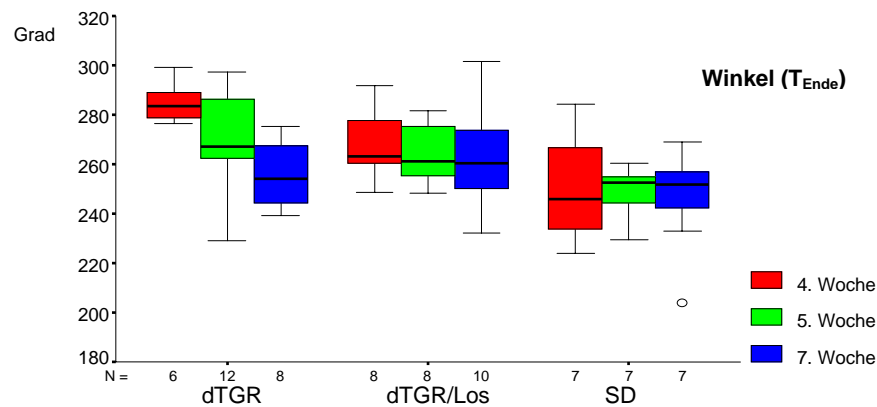


Abb. 23: Box-Plots des Parameters des Winkels für dTGR, dTGR/Los und SD für alle drei MKG-Messungen zu den Zeitintervallen QRS_{Gesamt} , R_{Spitze} , STT und T_{Ende} .

3.1.2 Das magnetokardiographische Bild der Hypertrophieentwicklung der dTGR im Vergleich zu den SD-Kontrollen

3.1.2.1 Vierte Woche

Die Ergebnisse sind in der Tab. 2 zusammengefasst. Es zeigte sich zu dem Zeitpunkt QRS_{Gesamt} eine hochsignifikante Größenzunahme der dTGR-Gruppe gegenüber der SD-Gruppe in der Koordinate Ymin. Ymax nahm bei der dTGR-Gruppe während R_{Spitze} signifikant auf $4,69 \pm 0,06$ cm zur SD-Gruppe ($3,47 \pm 0,89$ cm) zu.

Zum Zeitpunkt STT zeigte sich eine hochsignifikante Veränderung im Inhomogenitätsindex, welcher sich bei den dTG-Ratten im Vergleich zur SD-Gruppe von $4,74 (\pm 1,62)$ auf $1,53 (\pm 0,51; p = 0,001)$ reduzierte. Des Weiteren ergaben sich in den Parametern max-min, Xmin, Ymin, Vmin und Vmax hochsignifikante Veränderungen (s. Tab. 2). Der Winkel zeigte zu diesem Zeitpunkt keine signifikante Trennung zwischen beiden Gruppen.

Der IHi trennte die beiden Gruppen bei T_{Ende} signifikant ($p = 0,022$). Die Koordinate Ymin nahm im Intervall T_{Ende} bei den dTGR ($4,69 \pm 0,52$ cm) hochsignifikant um den Faktor 1,7 gegenüber der SD-Gruppe ($2,74 \pm 0,84$ cm) zu.

IHi

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	9,44 ± 1,84	19,77 ± 5,81	4,74 ± 1,62	2,22 ± 0,54
dTGR n = 8	9,50 ± 2,77	17,45 ± 4,98	1,53 ± 0,51	1,62 ± 0,34
p-Wert	0,945	0,628	0,001	0,022

max-min

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,87 ± 0,71	8,29 ± 2,16	1,92 ± 0,59	0,87 ± 0,22
dTGR n = 8	3,98 ± 1,00	7,50 ± 1,98	0,60 ± 0,17	0,71 ± 0,12
p-Wert	0,731	0,731	0,001	0,234

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	224,32 ± 22,21	260,25 ± 24,45	256,67 ± 30,80	250,74 ± 22,36
dTGR n = 8	204,77 ± 11,15	245,99 ± 13,90	219,58 ± 77,12	285,15 ± 8,21
p-Wert	0,101	0,366	0,731	0,008

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	6,35 ± 0,29	6,99 ± 0,71	6,77 ± 0,72	6,79 ± 0,74
dTGR n = 8	5,70 ± 0,81	6,93 ± 1,01	5,44 ± 0,87	6,66 ± 0,92
p-Wert	0,073	0,945	0,014	0,836

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	4,69 ± 0,31	4,23 ± 0,54	3,67 ± 0,30	3,51 ± 0,24
dTGR n = 8	4,77 ± 0,70	3,78 ± 0,63	3,60 ± 0,70	2,85 ± 0,86
p-Wert	0,534	0,295	0,945	0,138

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,41 ± 0,27	3,45 ± 1,10	3,23 ± 0,50	2,74 ± 0,84
dTGR n = 8	4,41 ± 0,48	3,45 ± 0,37	5,19 ± 0,92	4,69 ± 0,52
p-Wert	0,001	1,000	0,005	0,001

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,95 ± 0,67	3,47 ± 0,89	4,00 ± 1,33	3,86 ± 0,72
dTGR n = 8	4,30 ± 0,37	4,69 ± 0,60	3,16 ± 1,02	3,66 ± 0,30
p-Wert	0,445	0,022	0,138	0,295

Vmin

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	-1,67 ± 0,26	-3,59 ± 0,76	-0,84 ± 0,30	-0,38 ± 0,08
dTGR n = 8	-1,78 ± 0,48	-3,48 ± 0,97	-0,37 ± 0,15	-0,32 ± 0,08
p-Wert	0,836	0,836	0,008	0,234

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	2,19 ± 0,51	4,70 ± 1,56	1,08 ± 0,30	0,49 ± 0,15
dTGR n = 8	2,20 ± 0,55	4,01 ± 1,25	0,24 ± 0,07	0,39 ± 0,07
p-Wert	0,836	0,731	0,001	0,295

Tab. 2: MKG-Werte der SD und dTGR im Alter von 4 Wochen für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.1.2.2 Fünfte Woche

Im Alter von 5 Wochen zeigten sich im Zeitraum QRS_{Gesamt} hochsignifikante Unterschiede der dTGR gegenüber den SD-Ratten in den Parametern IHi ($p < 0,001$), max-min ($p < 0,001$), Winkel ($p < 0,028$), Xmax, Ymin, Vmin und Vmax. Die Ergebnisse stehen in der Tab. 3. Der Mittelwert für den Inhomogenitätsindex der dTGR-Gruppe ($20,59 \pm 4,33$) erhöhte sich z.B. um das 2,2fache gegenüber der SD-Gruppe ($9,35 \pm 1,86$).

Das Zeitintervall R_{Spitze} zeigte hochsignifikante Veränderungen zwischen den beiden Gruppen im IHi ($p < 0,001$), max-min ($p < 0,001$), Xmin, Xmax, Vmin und in Vmax.

Mit Ausnahme des Inhomogenitätsindex, Ymin und Ymax unterschieden sich die anderen ermittelten Parameter zum Zeitpunkt T_{Ende} deutlich zwischen der dTGR- und der SD- Gruppe.

Während des STT-Intervalls zeigten sich hochsignifikante Unterschiede im IHi ($p < 0,017$), max-min ($p < 0,001$), Winkel ($p < 0,01$), Xmin, Ymin, Vmin, und Vmax bei den beiden Gruppen.

IHi

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	9,35 ± 1,86	17,48 ± 4,16	4,55 ± 1,06	2,50 ± 0,98
dTGR n = 12	20,59 ± 4,33	30,92 ± 6,26	3,13 ± 0,85	3,33 ± 1,14
p-Wert	<0,001	<0,001	0,017	0,083

max-min

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,72 ± 0,66	7,06 ± 1,52	1,92 ± 0,42	0,93 ± 0,38
dTGR n = 12	8,10 ± 1,30	12,88 ± 1,73	1,09 ± 0,24	1,34 ± 0,35
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	0,005

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	228,25 ± 8,82	247,88 ± 26,05	260,47 ± 10,80	248,69 ± 10,39
dTGR n = 12	213,14 ± 16,13	256,83 ± 12,96	205,06 ± 57,04	270,23 ± 19,41
p-Wert	0,028	0,482	0,010	0,007

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	5,64 ± 0,40	5,97 ± 0,74	6,05 ± 0,31	5,93 ± 0,24
dTGR n = 12	6,13 ± 0,59	7,47 ± 0,78	4,78 ± 0,64	6,47 ± 0,66
p-Wert	0,100	<0,001	<0,001	0,028

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,79 ± 0,54	3,04 ± 0,59	2,53 ± 0,36	2,56 ± 0,33
dTGR n = 12	4,83 ± 0,38	3,85 ± 0,41	4,36 ± 1,93	2,99 ± 0,39
p-Wert	<0,001	0,005	0,083	0,036

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,57 ± 0,76	3,57 ± 0,52	3,80 ± 0,36	3,10 ± 0,90
dTGR n = 12	4,29 ± 0,43	3,73 ± 0,34	4,73 ± 0,63	3,99 ± 1,06
p-Wert	0,022	0,536	0,001	0,120

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	4,53 ± 0,52	4,67 ± 1,09	4,39 ± 0,68	4,44 ± 0,58
dTGR n = 12	4,65 ± 0,44	4,42 ± 0,64	3,73 ± 1,19	3,97 ± 1,05
p-Wert	0,650	0,592	0,432	0,299

Vmin

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	-1,61 ± 0,45	-3,31 ± 1,41	-0,85 ± 0,21	-0,45 ± 0,25
dTGR n = 12	-3,65 ± 0,87	-5,40 ± 1,56	-0,66 ± 0,10	-0,67 ± 0,24
p-Wert	<0,001	0,005	0,010	0,005

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	2,12 ± 0,23	3,75 ± 0,29	1,07 ± 0,26	0,48 ± 0,14
dTGR n = 12	4,46 ± 0,53	7,48 ± 0,90	0,43 ± 0,17	0,67 ± 0,15
p-Wert	<0,001	<0,001	<0,001	0,017

Tab. 3: MKG-Werte der SD und dTGR im Alter von 5 Wochen für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.1.2.3 Siebte Woche

In der letzten Untersuchung zeigten sich die Veränderungen zwischen den SD- und den dTGR-Tieren mit den in Tab. 4 dargestellten Werten.

Hochsignifikant ergaben sich im Intervall von QRS_{Gesamt} Veränderungen in den Parametern von max-min ($p < 0,029$), Winkel ($p < 0,001$), Xmax, Ymax und Vmin. Es zeigte sich eine Abnahme der Werte der dTGR-Gruppe im Winkel, Vmax, Vmin und eine Zunahme der Werte von max-min, Xmax gegenüber der SD-Gruppe.

Zum Zeitpunkt R_{Spitze} war der Winkel ($p < 0,004$), Xmin, Xmax und Ymin hochsignifikant verschieden.

Während der STT-Strecke zeigten sich signifikante Veränderungen in max-min ($p = 0,014$), Winkel ($p < 0,001$) Xmin, Xmax, Ymin; Vmin und Vmax zwischen den beiden Gruppen. Der Winkel der dTGR ($183,74 \pm 19,34$ Grad) lag unterhalb der SD-Tiere ($250,03 \pm 8,32$ Grad).

Im Intervall T_{Ende} zeigten sich Signifikanzen im IHi ($p = 0,021$), max-min ($p < 0,001$), Ymin, Ymax, Vmin und Vmax. Bei der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken verdoppelte sich der Wert der dTGR-Gruppe ($1,86 \pm 0,40$ pT) im Vergleich zur SD-Gruppe ($0,93 \pm 0,10$ pT).

IHi

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	12,99 ± 1,16	23,03 ± 3,18	8,03 ± 1,62	2,69 ± 1,28
dTGR n = 8	17,71 ± 4,26	24,34 ± 5,77	4,89 ± 3,13	4,13 ± 0,86
p-Wert	0,054	0,613	0,072	0,021

max-min

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	5,97 ± 0,56	10,81 ± 1,43	3,80 ± 0,56	0,93 ± 0,10
dTGR n = 8	8,02 ± 1,70	12,04 ± 2,93	2,06 ± 1,21	1,86 ± 0,40
p-Wert	0,029	0,281	0,014	<0,001

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	245,87 ± 5,66	285,67 ± 15,02	250,03 ± 8,32	246,20 ± 21,55
dTGR n = 8	215,81 ± 14,52	261,14 ± 11,42	183,74 ± 19,34	255,81 ± 13,53
p-Wert	<0,001	0,004	<0,001	0,613

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	6,25 ± 0,89	6,66 ± 0,87	6,23 ± 0,56	6,22 ± 0,77
dTGR n = 8	6,49 ± 0,22	7,91 ± 0,45	4,68 ± 0,35	6,67 ± 0,44
p-Wert	0,463	0,009	<0,001	0,152

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,61 ± 0,44	3,22 ± 0,35	2,62 ± 0,43	2,64 ± 0,58
dTGR n = 8	4,58 ± 0,30	3,76 ± 0,23	4,57 ± 0,78	3,08 ± 0,18
p-Wert	0,001	0,006	0,002	0,152

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	4,22 ± 0,36	5,53 ± 0,92	4,25 ± 0,33	4,07 ± 0,55
dTGR n = 8	4,00 ± 0,34	3,53 ± 0,37	3,03 ± 0,46	3,23 ± 0,50
p-Wert	0,189	<0,001	0,001	0,014

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	5,50 ± 0,30	4,49 ± 0,44	5,57 ± 0,43	5,32 ± 0,38
dTGR n = 8	4,52 ± 0,27	4,07 ± 0,42	6,18 ± 0,87	4,11 ± 0,38
p-Wert	<0,001	0,072	0,072	<0,001

Vmin

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	-2,48 ± 0,41	-4,11 ± 0,81	-1,84 ± 0,32	-0,43 ± 0,07
dTGR n = 8	-3,48 ± 0,68	-4,62 ± 1,02	-1,15 ± 0,55	-0,76 ± 0,16
p-Wert	0,009	0,397	0,029	0,001

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	3,49 ± 0,18	6,70 ± 0,88	1,96 ± 0,39	0,50 ± 0,08
dTGR n = 8	4,53 ± 1,09	7,42 ± 2,16	0,91 ± 0,68	1,10 ± 0,29
p-Wert	0,072	0,336	0,009	<0,001

Tab. 4: MKG-Werte der SD und dTGR im Alter von 7 Wochen für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.1.3 Der Einfluss der medikamentösen Therapie mit Losartan auf das magnetokardiographische Bild der Hypertrophieentwicklung der dTGR

3.1.3.1 Vierte Woche

Die magnetokardiographische Messung der doppeltransgenen Tiere ohne und mit medikamentöser Behandlung zeigte im Alter von 4 Wochen in zwei Parametern signifikante Unterschiede. Diese zeigten sich im Intervall von T_{Ende} im Winkel (dTGR: 285,15 ± 8,21 Grad und dTGR/Los: 267,85 ± 14,15 Grad) und bei Ymax (dTGR: 3,66 ± 0,3 cm und dTGR/Los: 4,08 ± 0,27 cm).

Die Mittelwerte aller Parameter und ihre dazugehörige Standardabweichung sind in der Tab. 5 zu sehen.

IHi

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
dTGR n = 6	9,50 ± 2,77	17,45 ± 4,98	1,53 ± 0,51	1,62 ± 0,34
dTGR/Los n = 8	8,58 ± 1,27	16,04 ± 1,82	1,50 ± 0,46	1,76 ± 0,35
p-Wert	0,573	0,414	1,00	0,414

max-min

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 6	3,98 ± 1,00	7,50 ± 1,98	0,60 ± 1,17	0,71 ± 0,12
dTGR/Los n = 8	3,60 ± 0,47	6,88 ± 0,89	0,57 ± 0,18	0,75 ± 0,13
p-Wert	0,345	0,414	0,755	0,852

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 6	204,77 ± 11,15	245,99 ± 13,90	219,58 ± 77,12	285,15 ± 8,21
dTGR/Los n = 8	213,54 ± 13,56	246,43 ± 11,08	235,77 ± 53,01	267,85 ± 14,15
p-Wert	0,181	0,950	0,755	0,043

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 6	5,70 ± 0,81	6,93 ± 1,01	5,44 ± 0,87	6,66 ± 0,92
dTGR/Los n = 8	5,49 ± 0,72	6,68 ± 0,73	5,28 ± 0,69	6,41 ± 0,52
p-Wert	0,491	0,662	0,573	0,755

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 6	4,77 ± 0,70	3,78 ± 0,63	3,60 ± 0,70	2,85 ± 0,86
dTGR/Los n = 8	4,29 ± 0,32	3,46 ± 0,34	3,25 ± 0,65	2,85 ± 0,47
p-Wert	0,228	0,181	0,345	0,573

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 6	4,41 ± 0,48	3,45 ± 0,37	5,19 ± 0,92	4,69 ± 0,52
dTGR/Los n = 8	3,95 ± 0,28	3,30 ± 0,27	3,93 ± 1,69	3,93 ± 0,71
p-Wert	0,059	0,950	0,081	0,081

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 6	4,30 ± 0,37	4,69 ± 0,60	3,16 ± 1,02	3,66 ± 0,30
dTGR/Los n = 8	4,45 ± 0,43	4,58 ± 0,46	4,26 ± 1,13	4,08 ± 0,27
p-Wert	0,662	0,852	0,142	0,020

Vmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 6	-1,78 ± 0,48	-3,48 ± 0,97	-0,37 ± 0,15	-0,32 ± 0,08
dTGR/Los n = 8	-1,51 ± 0,31	-2,88 ± 0,51	-0,29 ± 0,10	-0,31 ± 0,07
p-Wert	0,345	0,142	0,414	0,852

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
dTGR n = 6	2,20 ± 0,55	4,01 ± 1,25	0,24 ± 0,07	0,39 ± 0,07
dTGR/Los n = 8	2,08 ± 0,29	4,00 ± 0,86	0,28 ± 0,12	0,44 ± 0,10
p-Wert	0,491	0,950	0,662	0,573

Tab. 5: MKG-Werte der dTGR und dTGR/Los im Alter von 4 Wochen vor Behandlung für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.1.3.2 Fünfte Woche

Nach einer Woche Behandlung mit Losartan zeigten sich hochsignifikante Unterschiede in der fünften Woche zwischen der dTGR- und der dTGR/Los-Gruppe. Die gesamten Werte aller Parameter sind in der Tab. 6 ersichtlich.

Im Intervall QRS_{Gesamt} zeigten sich IHi ($p = 0,002$), max-min ($p < 0,001$), Winkel ($p = 0,016$), Ymin, Vmin und Vmax als hochsignifikant unterscheidende Parameter zwischen den beiden Gruppen.

Im Zeitintervall von R_{Spitze} kam es zu einer signifikanten Abnahme der behandelten Gruppe gegenüber der unbehandelten Gruppe im Parameter max-min (von $12,88 \pm 1,73$ pT auf $10,87 \pm 1,79$ pT).

Während STT unterschieden sich die Parameter IHi ($p = 0,01$), max-min ($p < 0,001$), Winkel ($p = 0,007$) Xmin, Ymin und Vmax deutlich zwischen den be- und unbehandelten Tieren. Xmin erhöhte sich um das 1,4fache bei der Losartangruppe im Vergleich zur dTGR ($4,78 \pm 0,64$ cm) auf $6,78 \pm 0,58$ cm und Vmax der dTGR/Los stieg um den Faktor 3 auf $1,27 \pm 0,44$ pT (dTGR: $0,43 \pm 0,17$ pT).

Bei T_{Ende} stellte sich zwischen den beiden Gruppen eine hohe Signifikanz in max-min ($p = 0,039$) und in Vmin dar.

IHi

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 12	20,59 ± 4,33	30,92 ± 6,26	3,13 ± 0,85	3,33 ± 1,14
dTGR/Los n = 8	13,99 ± 3,07	25,5 ± 3,970	5,04 ± 1,85	3,87 ± 4,05
p-Wert	0,002	0,069	0,010	0,384

max-min

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 12	8,10 ± 1,30	12,88 ± 1,73	1,09 ± 0,24	1,34 ± 0,35
dTGR/Los n = 8	5,73 ± 1,07	10,87 ± 1,79	2,13 ± 0,86	0,98 ± 0,47
p-Wert	< 0,001	0,047	< 0,001	0,039

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 12	213,14 ± 16,13	256,83 ± 12,96	205,06 ± 57,04	270,23 ± 19,41
dTGR/Los n = 8	232,91 ± 20,86	255,23 ± 13,72	265,18 ± 20,48	264,18 ± 12,07
p-Wert	0,016	0,734	0,007	0,270

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 12	6,13 ± 0,59	7,47 ± 0,78	4,78 ± 0,64	6,47 ± 0,66
dTGR/Los n = 8	6,18 ± 0,34	7,31 ± 0,60	6,78 ± 0,58	6,69 ± 0,86
p-Wert	0,851	0,384	< 0,001	0,678

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 12	4,83 ± 0,38	3,85 ± 0,41	4,36 ± 1,93	2,99 ± 0,39
dTGR/Los n = 8	4,35 ± 0,54	3,87 ± 0,36	3,22 ± 0,39	3,33 ± 0,71
p-Wert	0,069	0,624	0,238	0,305

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 12	4,29 ± 0,43	3,73 ± 0,34	4,73 ± 0,63	3,99 ± 1,06
dTGR/Los n = 8	3,61 ± 0,54	3,75 ± 0,59	3,90 ± 0,83	3,11 ± 1,08
p-Wert	0,010	0,970	0,016	0,098

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 12	4,65 ± 0,44	4,42 ± 0,64	3,73 ± 1,19	3,97 ± 1,05
dTGR/Los n = 8	4,46 ± 0,54	4,39 ± 0,58	4,23 ± 0,60	3,43 ± 0,74
p-Wert	0,343	0,624	0,678	0,069

Vmin

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
dTGR n = 12	-3,65 ± 0,87	-5,40 ± 1,56	-0,66 ± 0,10	-0,67 ± 0,24
dTGR/Los n = 8	-2,44 ± 0,65	-4,38 ± 1,013	-0,86 ± 0,45	-0,42 ± 0,22
p-Wert	0,010	0,270	0,624	0,020

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
dTGR n = 12	4,46 ± 0,53	7,48 ± 0,90	0,43 ± 0,17	0,67 ± 0,15
dTGR/Los n = 8	3,29 ± 0,50	6,49 ± 1,24	1,27 ± 0,44	0,56 ± 0,28
p-Wert	< 0,001	0,135	< 0,001	0,157

Tab. 6: MKG-Werte der dTGR und dTGR/Los im Alter von 5 Wochen und nach 1 Woche medikamentöser Behandlung für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.1.3.3 Siebte Woche

Unter dreiwöchiger Therapie mit Losartan zeigten sich für die dTGR und dTGR/Los die in Tab. 7 dargestellten Werte für die einzelnen Parameter. Im QRS_{Gesamt} war Xmax signifikant unterschiedlich und in R_{Spitze} Ymax. Das Zeitintervall STT zeigte hochsignifikante Unterschiede zwischen den behandelten und unbehandelten Tieren in den Parametern IHi (p = 0,009), max-min (p = 0,003), Winkel (p < 0,001) Xmin, Xmax, Ymax, Vmin und Vmax. Beim Winkel erhöhte sich z.B. der Wert der mit Losartan behandelten Gruppe im Vergleich zur unbehandelten Gruppe (183,74 ± 19,34 Grad) um 1,4 auf 257,06 ± 21,90 Grad.

T_{Ende} zeigte signifikante Unterschiede in den Parametern IHi (p = 0,009), max-min (p = 0,016), Vmin und Vmax bei beiden Gruppen.

IHi

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
dTGR n = 8	17,71 ± 4,26	24,34 ± 5,77	4,89 ± 3,13	4,13 ± 0,86
dTGR/Los n = 10	17,46 ± 4,69	27,18 ± 4,77	11,93 ± 6,68	3,33 ± 2,25
p-Wert	0,573	0,237	0,009	0,009

max-min

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 8	8,02 ± 1,70	12,04 ± 2,93	2,06 ± 1,21	1,86 ± 0,40
dTGR/Los n = 10	6,99 ± 1,13	11,41 ± 2,54	4,70 ± 1,16	1,48 ± 0,86
p-Wert	0,237	0,897	0,003	0,016

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 8	215,81 ±14,52	261,14 ± 11,42	183,74 ± 19,43	255,81 ± 13,53
dTGR/Los n = 10	213,94 ± 51,35	247,39 ± 82,62	257,06 ± 21,90	263,76 ± 20,66
p-Wert	0,274	0,068	< 0,001	0,633

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 8	6,49 ± 0,22	7,91 ± 0,45	4,68 ± 0,35	6,67 ± 0,44
dTGR/Los n = 10	6,06 ± 0,81	6,83 ± 1,29	6,45 ± 0,79	6,61 ± 0,90
p-Wert	0,101	0,055	< 0,001	0,408

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 8	4,58 ± 0,30	3,76 ± 0,23	4,57 ± 0,78	3,08 ± 0,18
dTGR/Los n = 10	4,10 ± 0,54	3,47 ± 0,78	2,99 ± 0,56	2,84 ± 0,90
p-Wert	0,016	0,122	0,002	0,101

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 8	4,00 ± 0,34	3,53 ± 0,37	3,03 ± 0,46	3,23 ± 0,50
dTGR/Los n = 10	3,59 ± 1,19	3,88 ± 0,78	3,36 ± 0,86	3,03 ± 0,92
p-Wert	0,573	0,515	0,696	0,829

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 8	4,52 ± 0,27	4,07 ± 0,42	6,18 ± 0,87	4,11 ± 0,38
dTGR/Los n = 10	3,92 ± 1,08	2,75 ± 1,05	4,15 ± 0,89	3,46 ± 1,14
p-Wert	0,315	0,009	0,001	0,408

Vmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
dTGR n = 8	-3,48 ± 0,68	-4,62 ± 1,02	-1,15 ± 0,55	-0,76 ± 0,16
dTGR/Los n = 10	-3,11 ± 0,66	-4,42 ± 1,03	-2,14 ± 0,75	-0,69 ± 0,50
p-Wert	0,173	0,762	0,012	0,034

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
dTGR n = 8	4,53 ± 1,09	7,42 ± 2,16	0,91 ± 0,68	1,10 ± 0,29
dTGR/Los n = 10	3,88 ± 0,61	6,99 ± 1,94	2,55 ± 0,56	0,80 ± 0,39
p-Wert	0,315	0,965	0,001	0,021

Tab. 7: MKG-Werte der dTGR und dTGR/Los im Alter von 7 Wochen und nach 3 Wochen medikamentöser Behandlung für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.1.4 Die magnetokardiographischen Veränderungen durch den Einfluss des Losartans auf die dTGR- im Vergleich zu den SD-Kontrolltieren

3.1.4.1 Vierte Woche

Im Alter von 4 Wochen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den SD- und dTGR/Los-Tieren. Die Werte der einzelnen ermittelten Parameter sind in der Tab. 8 dargestellt.

Im Intervall QRS_{Gesamt} zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Xmin, Xmax und Ymin zwischen den beiden Gruppen. Xmax und Ymax veränderten sich im Intervall von der R_{Spitze} signifikant.

Hochsignifikant änderte sich der IHi ($p < 0,001$) von der dTGR/Los- zur SD-Gruppe in STT. Der IHi-Wert der dTGR/Los ($1,50 \pm 0,46$) lag deutlich unter dem der SD-Tiere ($4,74 \pm 1,62$). Wie der IHi zeigte max-min ($p < 0,001$) deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Veränderungen zeigten sich auch in den Parametern Xmin, Vmin und Vmax.

Zum Zeitpunkt T_{Ende} gab es signifikante Unterschiede zwischen der SD- und dTGR/Los-Gruppe in Ymax und Ymin.

IHi

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	9,44 ± 1,84	19,77 ± 5,81	4,74 ± 1,62	2,22 ± 0,54
dTGR/Los n = 8	8,58 ± 1,27	16,04 ± 1,82	1,50 ± 0,46	1,76 ± 0,35
p-Wert	0,336	0,121	< 0,001	0,094

max-min

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,87 ± 0,71	8,29 ± 2,16	1,92 ± 0,59	0,87 ± 0,22
dTGR/Los n = 8	3,60 ± 0,47	6,88 ± 0,89	0,57 ± 0,18	0,75 ± 0,13
p-Wert	0,397	0,072	< 0,001	0,336

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	224,32 ± 22,21	260,25 ± 24,45	256,67 ± 30,80	250,74 ± 22,36
dTGR/Los n = 8	213,54 ± 13,56	246,43 ± 11,80	235,77 ± 53,01	267,85 ± 14,15
p-Wert	0,232	0,281	0,189	0,189

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	6,35 ± 0,29	6,99 ± 0,71	6,77 ± 0,72	6,79 ± 0,74
dTGR/Los n = 8	5,49 ± 0,72	6,68 ± 0,73	5,28 ± 0,69	6,41 ± 0,52
p-Wert	0,009	0,536	0,002	0,463

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	4,69 ± 0,31	4,23 ± 0,54	3,67 ± 0,30	3,51 ± 0,24
dTGR/Los n = 8	4,29 ± 0,32	3,46 ± 0,34	3,25 ± 0,65	2,85 ± 0,47
p-Wert	0,040	0,004	0,152	0,004

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,41 ± 0,27	3,45 ± 1,10	3,23 ± 0,50	2,74 ± 0,84
dTGR/Los n = 8	3,95 ± 0,28	3,30 ± 0,27	3,93 ± 1,69	3,93 ± 0,71
p-Wert	0,001	0,694	0,536	0,021

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,95 ± 0,67	3,47 ± 0,89	4,00 ± 1,33	3,86 ± 0,72
dTGR/Los n = 8	4,45 ± 0,43	4,58 ± 0,46	4,26 ± 1,13	4,08 ± 0,27
p-Wert	0,152	0,014	0,867	0,463

Vmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	-1,67 ± 0,26	-3,59 ± 0,76	-0,84 ± 0,30	-0,38 ± 0,08
dTGR/Los n = 8	-1,51 ± 0,31	-2,88 ± 0,51	-0,29 ± 0,10	-0,31 ± 0,07
p-Wert	0,336	0,072	< 0,001	0,072

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	2,19 ± 0,51	4,70 ± 1,56	1,08 ± 0,30	0,49 ± 0,15
dTGR/Los n = 8	2,08 ± 0,29	4,00 ± 0,86	0,28 ± 0,12	0,44 ± 0,10
p-Wert	0,536	0,281	< 0,001	0,694

Tab. 8: MKG-Werte der SD und dTGR/Los im Alter von 4 Wochen vor Behandlung für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.1.4.2 Fünfte Woche

Die nach einer Woche Losartantherapie gemessenen Werte für die SD- und den Losartan-Tieren sind in der Tab. 9 dargestellt.

Signifikante Unterschiede zeigten sich im Intervall QRS_{Gesamt}. Der p-Wert von IHi und max-min betrug 0,006. In beiden Parametern kam es zu einer Zunahme der Werte von den SD- zu den Losartan-Tieren. Der Winkel wies zu diesem Zeitpunkt keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf. Signifikante Veränderungen zeigten sich in Xmin, Vmin und Vmax.

In R_{Spitze} wiesen sich weitere signifikante Unterschiede in den Parametern IHi (p = 0,006), max-min (p = 0,002), Xmin, Xmax und Vmax auf.

Bei dem STT-Intervall kam ein 1,3fach erhöhtes Xmax auf $3,22 \pm 0,39$ cm bei den dTGR/Los-Tieren im Vergleich zu SD ($2,53 \pm 0,36$ cm) hinzu. Wie Xmax zeigte Xmin der Losartan-Tiere eine signifikante Steigerung (p = 0,04).

Zum Zeitpunkt T_{Ende} stieg der Winkel signifikant bei den behandelten Ratten gegenüber den SD-Ratten an (von $248,69 \pm 10,39$ Grad auf $264,18 \pm 12,07$ Grad). Signifikante Unterschiede zeigten sich des Weiteren in Xmin, Xmax und Ymax.

IHi

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	9,35 ± 1,86	17,48 ± 4,16	4,55 ± 1,06	2,50 ± 0,98
dTGR/Los n = 8	13,99 ± 3,07	25,50 ± 3,97	5,04 ± 1,85	3,87 ± 4,05
p-Wert	0,006	0,006	0,779	0,613

max-min

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,72 ± 0,66	7,06 ± 1,52	1,92 ± 0,42	0,93 ± 0,38
dTGR/Los n = 8	5,73 ± 1,07	10,87 ± 1,79	2,13 ± 0,86	0,98 ± 0,47
p-Wert	0,006	0,002	0,955	1,000

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	228,25 ± 8,82	247,88 ± 26,05	260,47 ± 10,80	248,69 ± 10,39
dTGR/Los n = 8	232,91 ± 20,86	255,23 ± 13,72	265,18 ± 20,48	264,18 ± 12,07
p-Wert	0,536	0,613	0,463	0,029

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	5,64 ± 0,40	5,97 ± 0,74	6,05 ± 0,31	5,93 ± 0,24
dTGR/Los n = 8	6,18 ± 0,34	7,31 ± 0,60	6,78 ± 0,58	6,69 ± 0,86
p-Wert	0,014	< 0,001	0,040	0,029

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,79 ± 0,54	3,04 ± 0,59	2,53 ± 0,36	2,56 ± 0,33
dTGR/Los n = 8	4,35 ± 0,54	3,87 ± 0,36	3,22 ± 0,39	3,33 ± 0,71
p-Wert	0,094	0,006	0,006	0,002

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,57 ± 0,76	3,57 ± 0,52	3,80 ± 0,36	3,10 ± 0,90
dTGR/Los n = 8	3,61 ± 0,54	3,75 ± 0,59	3,90 ± 0,83	3,11 ± 1,08
p-Wert	0,779	0,694	0,397	0,955

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	4,53 ± 0,52	4,67 ± 1,09	4,39 ± 0,68	4,44 ± 0,58
dTGR/Los n = 8	4,46 ± 0,54	4,39 ± 0,58	4,23 ± 0,60	3,43 ± 0,74
p-Wert	1,000	0,536	0,613	0,006

Vmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	-1,61 ± 0,45	-3,31 ± 1,41	-0,85 ± 0,21	-0,45 ± 0,25
dTGR/Los n = 8	-2,44 ± 0,65	-4,38 ± 1013	-0,86 ± 0,45	-0,42 ± 0,22
p-Wert	0,029	0,189	0,694	0,613

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	2,12 ± 0,23	3,75 ± 0,29	1,07 ± 0,26	0,48 ± 0,14
dTGR/Los n = 8	3,29 ± 0,50	6,49 ± 1,24	1,27 ± 0,44	0,56 ± 0,28
p-Wert	0,002	< 0,001	0,281	1,000

Tab. 9: MKG-Werte der SD und dTGR/Los im Alter von 5 Wochen und nach 1 Woche medikamentöser Behandlung für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.1.4.3 Siebte Woche

In der dritten Behandlungswoche zeigten sich hohe Signifikanzen (s. Tab. 10) in den einzelnen gewählten Parametern zwischen den beiden Gruppen.

Bei QRS_{Gesamt} unterschieden sich im IHi die SD-Ratten ($12,99 \pm 1,16$) von den mit Losartan behandelten Ratten ($17,46 \pm 4,69$) signifikant ($p = 0,019$). Veränderungen ergaben sich auch bei den Parametern Ymax und Vmax.

Zum Zeitpunkt R_{Spitze}, STT und T_{Ende} zeigten sich signifikante Unterschiede bei Ymin und Ymax. Hier reduzierten sich alle Werte der behandelten Gruppe gegenüber der SD-Gruppe. Alle anderen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in diesen Intervallen.

IHi

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	12,99 ± 1,16	23,03 ± 3,18	8,03 ± 1,62	2,69 ± 1,28
dTGR/Los n = 10	17,46 ± 4,69	27,18 ± 4,77	11,93 ± 6,68	3,33 ± 2,25
p-Wert	0,019	0,088	0,161	0,536

max-min

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	5,97 ± 0,56	10,81 ± 1,43	3,80 ± 0,56	0,93 ± 0,10
dTGR/Los n = 10	6,99 ± 1,13	11,41 ± 2,54	4,70 ± 1,16	1,48 ± 0,86
p-Wert	0,088	0,230	0,270	0,133

Winkel

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	245,87 ± 5,66	285,67 ± 15,02	250,03 ± 8,32	246,20 ± 21,55
dTGR/Los n = 10	213,94 ± 51,35	247,39 ± 82,62	257,06 ± 21,90	263,76 ± 20,66
p-Wert	0,088	0,088	0,669	0,270

Xmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	6,25 ± 0,89	6,66 ± 0,87	6,23 ± 0,56	6,22 ± 0,77
dTGR/Los n = 10	6,06 ± 0,81	6,83 ± 1,29	6,45 ± 0,79	6,61 ± 0,90
p-Wert	0,740	0,536	0,740	0,813

Xmax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	3,61 ± 0,44	3,22 ± 0,35	2,62 ± 0,43	2,64 ± 0,58
dTGR/Los n = 10	4,10 ± 0,54	3,47 ± 0,78	2,99 ± 0,56	2,84 ± 0,90
p-Wert	0,109	0,740	0,088	0,962

Ymin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	4,22 ± 0,36	5,53 ± 0,92	4,25 ± 0,33	4,07 ± 0,55
dTGR/Los n = 10	3,59 ± 1,19	3,88 ± 0,78	3,36 ± 0,86	3,03 ± 0,92
p-Wert	0,270	0,002	0,010	0,033

Ymax

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	5,50 ± 0,30	4,49 ± 0,44	5,57 ± 0,43	5,32 ± 0,38
dTGR/Los n = 10	3,92 ± 1,08	2,75 ± 1,05	4,15 ± 0,89	3,46 ± 1,14
p-Wert	0,002	0,005	0,010	0,001

Vmin

	QRS _{Gesamt}	R _{Spitze}	STT	T _{Ende}
SD n = 7	-2,48 ± 0,41	-4,11 ± 0,81	-1,84 ± 0,32	-0,43 ± 0,07
dTGR/Los n = 10	-3,11 ± 0,66	-4,42 ± 1,03	-2,14 ± 0,75	-0,69 ± 0,50
p-Wert	0,070	0,740	0,669	0,475

Vmax

	QRS_{Gesamt}	R_{Spitze}	STT	T_{Ende}
SD n = 7	3,49 ± 0,18	6,70 ± 0,88	1,96 ± 0,39	0,50 ± 0,08
dTGR/Los n = 10	3,88 ± 0,61	6,99 ± 1,94	2,55 ± 0,56	0,80 ± 0,39
p-Wert	0,043	0,161	0,161	0,070

Tab. 10: MKG-Werte der SD und dTGR/Los im Alter von 7 Wochen und nach 3 Woche medikamentöser Behandlung für die Parameter des Inhomogenitätsindex IHi, der Addition der absoluten Werte des Maximums und Minimums der Magnetfeldstärken (max-min in pT), des Winkels (in Grad), der Koordinaten Xmin, Xmax, Ymin, Ymax (jeweils in cm), der Magnetfeldstärke Vmin, und Vmax (jeweils in pT). Mann-Whitney-U-Test.

3.2 Die Auswirkung der Losartantherapie auf das doppeltransgene Rattenmodell

Zur Charakterisierung der Losartantherapie auf das dTGR-Modell wurden Blutdruckmessungen, Gewichtsbestimmungen, Echokardiographieuntersuchungen und die Albuminbestimmung im Urin durchgeführt. Alle Ergebnisse werden als Mittelwert mit der dazu gehörigen Standardabweichung angegeben.

3.2.1 Blutdruckmessung

Das Ergebnis der nicht-invasiven Blutdruckmessung in der Tab. 11 und Abb. 24 zeigten bei den dTGR im Vergleich zu den mit Losartan behandelten Ratten in der 5., 6. und 7. Woche einen hochsignifikanten Unterschied der Blutdruckwerte ($p < 0,001$). Es kam bei der nicht behandelten doppeltransgenen Gruppe zu einer deutlichen Erhöhung der Blutdruckwerte in dem Zeitraum von drei Wochen, was anhand des Kruskal-Wallis-Test gezeigt werden konnte ($p < 0,001$). Die Werte stiegen von 164,42 (± 22) mmHg in der 5. Woche auf 206,42 (± 27) mmHg in der 7. Woche an. Im direkten Vergleich dazu zeigte die mit Losartan behandelte Gruppe bereits in der 5. Woche (1. Woche nach Behandlung mit Losartan) Werte bei 94,75 (± 11) mmHg, die in der 7. Woche gering auf 106,50 (± 13) mmHg anstiegen (Kruskal-Wallis-Test: $p = 0,148$).

	Blutdruck (mmHg) 5.Woche	Blutdruck (mmHg) 6.Woche	Blutdruck (mmHg) 7.Woche
dTGR	164,42 ± 22 n = 12	189,45 ± 21 n = 11	206,42 ± 27 n = 12
dTGR/Los	94,75 ± 11 n = 8	96,75 ± 6 n = 8	106,50 ± 13 n = 8
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tab. 11: Darstellung der nicht-invasiven Blutdruckwerte für die dTGR und dTGR/Los in der 5., 6., 7.Woche. Mann-Whitney-U.

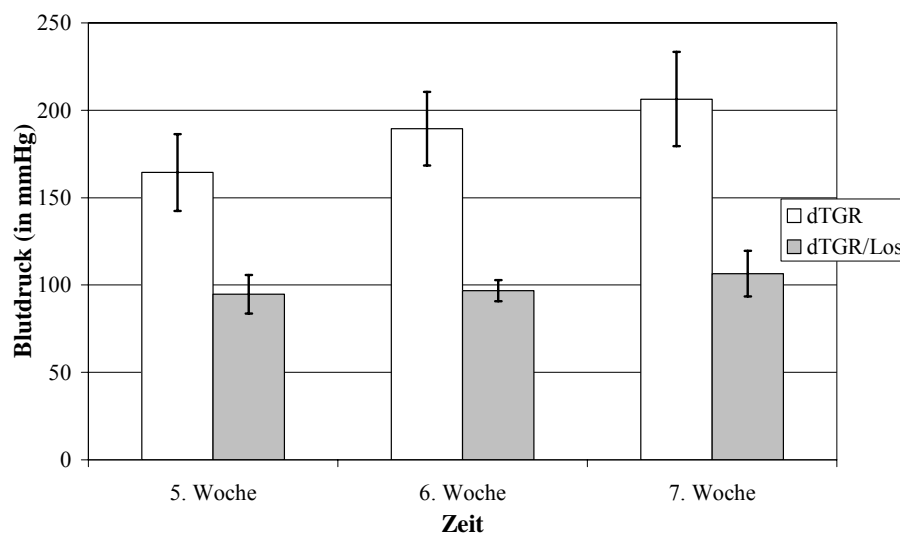


Abb. 24: Graphische Darstellung der Blutdruckwerte für dTGR und dTGR/Los.

3.2.2 Gewichtsbestimmung

Die Ergebnisse der Gewichtsbestimmung wurden nach Studienende in der 7.Woche durch Obduktion ermittelt (s. Tab. 12). Es zeigte sich eine deutliche Zunahme des gemittelten absoluten und relativen Herzgewichtes der dTGR auf 1124 (± 92) mg und 5,02 (± 0,60) mg/g im Vergleich zu den behandelten Ratten (877 ± 68 mg und 3,23 ± 0,26 mg/g; $p < 0,001$). Das Körpergewicht hingegen war bei den dTGR-Tieren auf 226,60 (± 31) g reduziert (dTGR/Los: 271,88 ± 10 g). Bei der Nierengewichtsbestimmung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

	Körpergewicht	Herzgewicht	relative Herzhypertrophie	Nierengewicht	relatives Nierengewicht
dTGR	226,60 g ± 31 n = 10	1124 mg ± 92 n = 10	5,02 mg/g ± 0,60 n = 10	977 mg ± 99 n = 9	4,31mg/g ± 0,68 n = 9
dTGR/Los	271,88 g ± 10 n = 8	877 mg ± 68 n = 8	3,23 mg/g ± 0,26 n = 8	985 mg ± 97 n = 8	3,62 mg/g ± 0,33 n = 8
p-Wert	0,003	< 0,001	<0,001	0,673	0,074

Tab. 12: Gewichtsparameter für das Körper-, Herz-, Nierengewicht, das relative Nierengewicht und die relative Herzhypertrophie der dTGR und dTGR/Los in der 7. Lebenswoche. Mann-Whitney-U-Test.

[Anmerkung zur Berechnung des relativen Nierengewichtes und der relativen Herzhypertrophie:
relatives Nierengewicht = Nierengewicht (in mg) / Körpergewicht (in g)
relative Herzhypertrophie = Herzgewicht (in mg) / Körpergewicht (in g)]

3.2.3 Echokardiographie

Die Auswertung der Echokardiographie zeigte eine hochsignifikante Zunahme aller ermittelten Parameter bei der nicht behandelten doppeltransgenen Gruppe im Vergleich zu der Losartangruppe. Die Ergebnisse stehen in der Tab. 13. Bei den dTGR ergab sich eine signifikante Zunahme in der Dicke des IVS-Diastole ($p = 0,006$), der LVHW-Diastole ($p = 0,014$), der IVS+LVHW ($p = 0,004$) und in dem Diameter der LV-Diastole ($p = 0,029$) und LV-Systole ($p=0,001$).

Bei der Ermittlung der Herzfunktion mit den Parametern der linksventrikulären prozentualen systolischen Verkürzungsfraktion (LV%FS) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV EF) zeigten die dTGR-Gruppe hochsignifikant niedrigere Werte als die dTGR/Los-Gruppe ($p = 0,002$ und $p = 0,001$). Der gemittelte Parameter von LV%FS betrug 36,38 ($\pm 8,78$) % und von LV EF 70,53 ($\pm 12,75$) % in der doppeltransgenen Gruppe und für die Losartangruppe 48,37 ($\pm 3,70$) % für LV%FS und 84,36 ($\pm 3,15$) % für LV EF.

	IVS-Diastole in cm	LV-Diastole in cm	LVHW-Diastole in cm	IVS+LVHW in cm	LV-Systole in cm	LV%FS in %	LV EF in %
dTGR n = 8	0,17 ± 0,02	0,76 ± 0,04	0,17 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,48 ± 0,08	36,38 ± 8,78	70,53 ± 12,75
dTGR/Los n = 7	0,13 ± 0,02	0,70 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,36 ± 0,04	48,37 ± 3,70	84,36 ± 3,15
p-Wert	0,006	0,029	0,014	0,004	0,001	0,002	0,001

Tab. 13: Echokardiographiebestimmung für die dTGR und dTGR/Los in der 7. Woche mit den Mittelwerten für die Parameter der Dicke des Interventrikularseptum (IVS) in der Diastole, des Diameters des linken Ventrikels (LV) in der Diastole, der Dicke der linksventrikulären Hinterwand (LVHW) in der Diastole, der Addition vom Interventrikularseptum und der linksventrikulären Hinterwand (IVS+LVHW), des Diameters des LV in der Systole, der linksventrikulären prozentualen systolischen Verkürzungsfraktion (LV%FS) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV EF) in Prozent. Mann-Whitney-U-Test.

3.2.4 Albuminurie

Die unbehandelte doppeltransgene Gruppe zeigte in der 5. Woche Albuminuriewerte von 3117,14 (\pm 1886) μ g/24h, die mit Losartan behandelten Gruppe Albuminwerte von 50,67 (\pm 13) μ g/24h (s. Tab. 14 und Abb. 25). Eine Woche später betrug der Albuminuriewert bei der unbehandelten Gruppe 8904,99 (\pm 4261) μ g/24h und bei der behandelten Gruppe 122,28 (\pm 45) μ g/24h. In der 7. Woche stellte sich wie in der 5. und 6. Woche ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den beiden Gruppen dar. Die Konzentration der Urinalbuminwerte betrug für die dTGR 17287,72 (\pm 10169) μ g/24h und für die dTGR/Los 120,01 (\pm 34) μ g/24h.

Im ermittelten Kruskal-Wallis-Test ergab sich eine hochsignifikante Zunahme der Albuminuriewerte von der 5. Woche bis zur 7. Woche für beide Gruppen ($p < 0,001$).

	Albumin ($\mu\text{g}/24\text{h}$) 5.Woche	Albumin ($\mu\text{g}/24\text{h}$) 6.Woche	Albumin ($\mu\text{g}/24\text{h}$) 7.Woche
dTGR	3117,14 \pm 1886 n = 12	8904,99 \pm 4261 n = 12	17287,72 \pm 10169 n = 11
dTGR/Los	50,67 \pm 13 n = 8	122,28 \pm 45 n = 8	120,01 \pm 34 n = 8
p-Wert	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tab. 14: Darstellung der Albuminwerte im Urin der dTGR und dTGR/Los für die 5, 6 und 7. Woche. Mann-Whitney-U-Test.

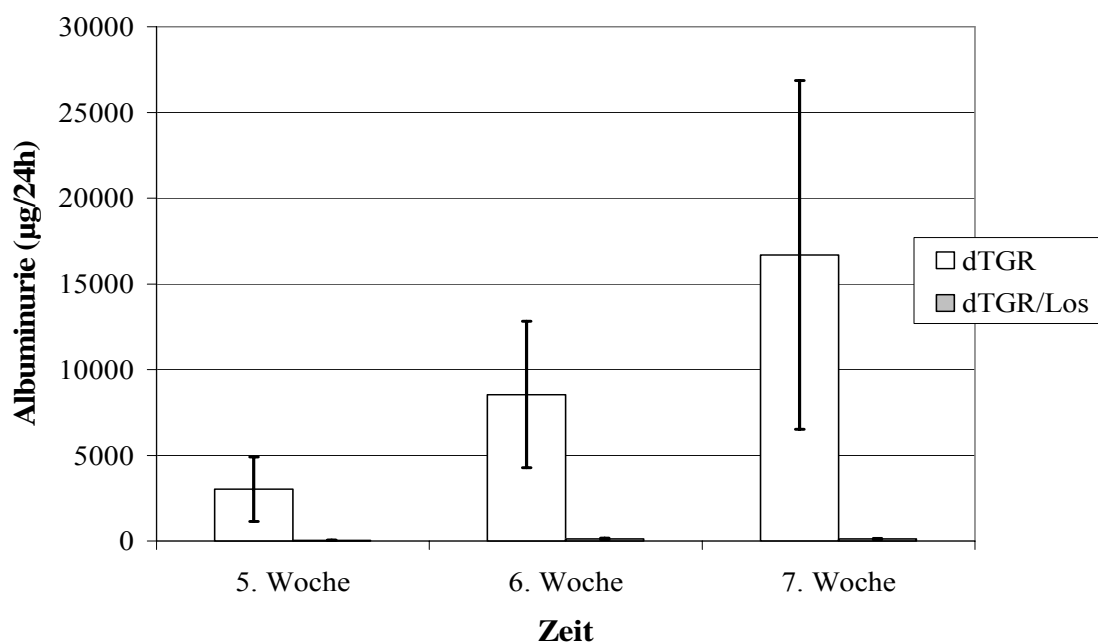


Abb. 25: Graphische Darstellung der Albuminurie der dTGR- und dTGR/Los-Tiere für die 5, 6 und 7. Woche.

3.2.5 Mortalität

Es starben drei von insgesamt zwölf der unbehandelten doppeltransgenen Ratten in der siebten Lebenswoche vor dem Studienende.

Bei den acht mit Losartan behandelten doppeltransgenen Ratten und den sieben SD-Ratten erreichten alle Tiere das Studienende.