

**Yunhang Zhang**

**Dr. med.**

**Echo-guided induction of myocardial infarction in mice**

**Fach/Einrichtung: Innere Medizin**

**Doktorvater: Prof. Dr. med. Florian Leuschner**

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen nach wie vor eine große Belastung für das Gesundheitssystem dar, was zum Teil auf die zunehmende Inzidenz chronischer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt (MI) zurückzuführen ist. Experimentelle MI-Modelle haben unser Verständnis der Pathophysiologie dramatisch verbessert. Bisher verfügbare MI-Modelle haben jedoch die Limitation, dass Thorakotomieoperationen und Intubationen erforderlich sind. Bei der traditionellen LAD-Ligationsmethode können diese benötigten Begleitschritte zu einer verlängerten Eingriffszeit, einer hohen chirurgisch bedingten Todesrate und einer Variabilität der Infarktgröße führen. Darüber hinaus verursachen invasive Verfahren umfangreiche Gewebeschäden und induzieren eine systemische Entzündungsreaktion, die sich auf Analysen zum Heilungsprozess bei Infarkttieren auswirken. Daher wollten wir einen weniger invasiven, reproduzierbareren Ansatz zur Induktion von MI etablieren und diese neue Methode (genannt „minimal-invasiver MI“, MIMI) umfassend mit der traditionellen LAD-Ligationsmethode vergleichen.

Dieser neue Ansatz zur Induktion von MI bei Mäusen unter Unterstützung der Echokardiographie beseitigt die Notwendigkeit einer Thorakotomieoperation, Intubation und mechanischen Beatmung. Wir untersuchten und bestätigten, dass dieser Ansatz zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgreich einen

transmurale Infarkte induzierte, die durch EKG, Herzbiomarker, Herzfunktion und Pathologie nachgewiesen wurde. Das Verständnis der Anatomiemuster der Koronararterien mithilfe der Echtzeit-Echokardiographie ermöglicht es uns, einen MI mit präziser Größe zu erzeugen. Mit der Echobewertung der Anatomie der Koronararterien haben wir verschiedene Größen MI (groß, mittel, klein) vordefiniert und induziert, was durch eine signifikant unterschiedliche Ejektionsfraktion, globale Längsdehnung und Narbengröße angezeigt wird.

Darüber hinaus stellten wir fest, dass dieser neue Ansatz im Vergleich zur LAD-Ligationsmethode eine geringere Stressreaktion auslöste. Die durchschnittliche Eingriffszeit von MIMI lag bei  $6,5 \pm 1,9$  min gegenüber  $13,9 \pm 1,4$  min in der LAD-Ligationsgruppe. Die Gesamtüberlebensrate bei weiblichen Mäusen am Tag 28 nach MI betrug 100% bei MIMI und 72,3% nach chirurgischer LAD-Ligation. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Mäuse in der MIMI-Gruppe eine bessere Herzheilung entwickelten, was durch eine bessere Herzfunktion, geringeres Herzgewicht und weniger Lungengewicht angezeigt wird. Interessanterweise fanden wir am Tag 2 nach dem MI in der MIMI-Gruppe auch einen niedrigeren Spiegel an IL-6, G-CSF und weniger infiltrierende Neutrophile im infarzierten Herzen.

Zusammengefasst haben wir einen weniger invasiven und reproduzierbareren Ansatz entwickelt, um MI in Mäusen zu induzieren. Die Anwendung dieses neuen Ansatzes könnte möglicherweise sowohl Herz-Kreislauf-Forschern als auch dem Tierschutz nutzen.