

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl

Korrelation der thermographisch gemessenen
Augenoberflächentemperatur mit klinischen und
echokardiographischen Parametern im Herzinfarktmodell an der
Maus

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Johanna Gmoser

Aus Freiburg im Breisgau

Würzburg, Oktober 2018

Referent: apl. Prof. Dr. med. habil. Ulrich Hofmann

Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. med. Michaela Kuhn

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2019

Die Promovendin ist Ärztin

Abkürzungsverzeichnis

AP:	Apikale Ebene des linken Ventrikels
B-Mode:	brightness mode
EDA:	enddiastolische Fläche des Ventrikels
ESA:	endsystolische Fläche des Ventrikels
EST oder OST:	eye surface temperature / ocular surface temperature
FS:	Fractional Shortening; fraktionelle Verkürzung
MI:	Myokardinfarkt
M-Mode:	motion mode
PA:	Höhe des mittleren Papillarmuskels
PSR-Färbung:	Pikro-Siriusrot-Färbung
r:	Korrelationskoeffizient
rOSTd:	relativer OST-Abfall

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Pathologie des Herzinfarkts	1
1.3	Körpertemperatur	3
1.4	Aktueller Stand der Wissenschaft	4
1.5	Ziel der Dissertation	6
2	Material und Methoden	7
2.1	Versuchsaufbau	7
2.2	Versuchstiere	8
2.3	Operationsverfahren	8
2.4	Dorsale Fixierung	9
2.5	Wärmebildkamera	9
2.6	Echokardiographie	17
2.7	Organentnahme	20
2.8	Pikro-Siriusrot-(PSR)-Färbung	20
2.9	Statistische Analyse	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Mortalität	23
3.2	Echokardiographie	23
3.3	Körpergewicht und Organgewichte	26
3.4	Thermographie	27

4	Diskussion	35
4.1	Mögliche Störfaktoren	35
4.2	Einordnung der eigenen Ergebnisse in den Forschungsstand.....	36
4.3	Oberflächen-Volumen-Verhältnis	39
4.4	Schlussfolgerungen und Anregungen für weiterführende Arbeiten.	40
5	Zusammenfassung	44
6	Literaturverzeichnis	45
7	Anhang – zusätzliche Abbildungen	57
7.1	Anhang 1.....	57
7.2	Anhang 2.....	58
7.3	Anhang 3.....	59
7.4	Anhang 4.....	60
7.5	Anhang 5.....	61

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Dorsale Fixierung einer Maus während der Wärmebildaufnahme	9
Abbildung 2	Elektromagnetisches Spektrum	10
Abbildung 3	Schematische Darstellung der Bildentstehung bei einer Wärmebildkamera	11
Abbildung 4	Schematische Darstellung der Messung mittels Thermographie.....	12
Abbildung 5	Thermogramm einer Maus im Käfig (ohne Makrolinse).....	13
Abbildung 6	Arbeitsablauf zur Ermittlung der Augenoberflächentemperatur.....	14
Abbildung 7	Wärmebildaufnahme einer Maus	14
Abbildung 8	Pearson-Korrelation zwischen EST und der rektalen Körpertemperatur der Maus unter Standardbedingungen	15
Abbildung 9	Validierung der Makrolinse.....	16
Abbildung 10	Warm-up Effekt	17
Abbildung 11	Echokardiographische Aufnahme im B-Mode.....	19
Abbildung 12	Echokardiographische Aufnahme im M-Mode	20
Abbildung 13	Auf das Körpergewicht normierte Gewicht des linken Ventrikels (LV/BW) der MI-Tiere (n = 11) und Sham-Tiere (n = 10) 56 Tage nach Operation.....	26
Abbildung 14	Auf das Körpergewicht normierte Gewicht der Lunge (Lung/BW) der MI-Tiere (n = 11) und Sham-Tiere (n = 10) 56 Tage nach Operation	27
Abbildung 15	OST-Messungen im MI-Modell	28

Abbildung 16	Verlauf der OST-Werte im Langzeitverlauf – MI-Gruppe (links) vs. Sham- Gruppe (rechts)	29
Abbildung 17	Pearson-Korrelation relevanter Herzinsuffizienzparameter mit der relativen OST-Abnahme 6 h nach MI-Operation	34
Abbildung 18	Vergleich der EST der verstorbenen / nicht-verstorbenen MI-Tiere im postoperativen Verlauf	57
Abbildung 19	Isofluran-Einfluss auf die Körpertemperatur bei Mäusen – OST-Bestimmung vor und nach Inkubation mit stetig abfallenden Isofluran-Konzentrationen	58
Abbildung 20	Einfluss der Handhabung der Mäuse auf die absoluten EST-Werte	59
Abbildung 21	Vergleich der absoluten OST-Werte des rechten und linken Auges unter Standardbedingungen	60
Abbildung 22	Repräsentative Aufnahmen der OST bei Ratten (A), Kaninchen (B) und Menschen (C)	61
Tabelle 1	Vorschrift zur Entparaffinierung von Paraffinschnitten	21
Tabelle 2	Vorschrift zum Entwässern von Paraffinschnitten	21
Tabelle 3	Echokardiographische Analyse der linksventrikulären Funktion 21 und 56 Tage (d) nach der Operation	25
Tabelle 4	Korrelation des relativen OST-Abfalls (rOSTd) 4, 5 und 6 h nach der MI-Operation mit den auf das Körpergewicht normierten Organgewichten an Tag 56	31
Tabelle 5	Korrelation der rOSTd 4, 5 und 6 h mit den Echokardiographie-Daten von Tag 21 und Tag 56 nach MI-Operation	32

1

Einleitung

1.1 Epidemiologie

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen weltweit mit einem Anteil von rund 40% die häufigste Todesursache dar¹⁻⁷. In der vergangenen Dekade konnte eine Reduktion der Sterblichkeitsrate beobachtet werden^{1,5-9}. Dieser Rückgang resultiert zum einen aus einer Verbesserung der Therapie. Einen größeren Einfluss hat aber die zunehmende Prävention^{1,5-7}. Zu den klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zählen neben dem Alter und Geschlecht eine geringe körperliche Aktivität, eine Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum, ein großer Taillenumfang, ein Diabetes mellitus und die Hypertension^{1,3,5,6}.

Der akute Myokardinfarkt belegt nach den chronisch ischämischen Herzerkrankungen Platz zwei der Todesursachen in Deutschland². Die jährliche Inzidenz (Infarkte/100000) liegt im Jahr 2014 bei 300, wobei sich ein deutlicher Anstieg mit zunehmendem Alter verzeichnen lässt^{5,6,10}. Männer sind häufiger betroffen als Frauen^{2,5,6}. Diese hohe Prävalenz macht chronische Herzerkrankungen zu einem gesellschaftlich relevanten Gesundheitsproblem¹¹. Beträchtlich sind auch die finanziellen Kosten von durchschnittlich 2.462,33 € pro stationärem Aufenthalt eines Myokardinfarktpatienten^{1,5,6}.

1.2 Pathologie des Herzinfarkts

Das Herz hält als muskuläres Hohlorgan durch abwechselnde Kontraktionen (Systole) und Dilatationen (Diastole) seiner Ventrikel den Blutkreislauf im Organismus aufrecht^{6,12}. Um seiner Aufgabe nachkommen zu können, muss der

Herzmuskel selbst mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden⁶. Die Zufuhr erfolgt während der Diastole per Diffusion aus der rechten bzw. linken Koronararterie^{6,10}. Diese Arterien sind funktionell betrachtet sogenannte Endarterien und bilden untereinander zahlreiche Kollateralgefäße^{9,12}. Nach dem Verschluss einer Arterie stirbt das von ihr versorgte Herzmuskelgewebe (Infarkt) ab. Aufgrund der Kollateralkreisläufe können die Infarkte in ihrem Ausmaß eingeschränkt bzw. verzögert werden^{9,12}. Laut Statistik ist die vordere absteigende Koronararterie am häufigsten von einem Myokardinfarkt betroffen¹³. Die Entstehung eines Myokardinfarkts beginnt mit der Verkalkung der Gefäße (Arteriosklerose)^{6,10,14}. Diese Angiopathie, die in 90% der Fälle die großen (Makroangiopathie) und nur in 10% der Fälle die kleineren Herzkranzgefäße (Mikroangiopathie) betrifft¹⁰, ist eine chronisch progrediente Erkrankung und führt durch die zunehmende Verengung der Gefäße zu einer Koronarinsuffizienz^{6,10}. Risikofaktoren für diesen Prozess sind neben dem Nikotinkonsum auch metabolische Erkrankungen wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus¹³. Die Folge einer Koronarstenose ist eine Mangel durchblutung des distal der Stenose liegenden Myokardgewebes^{6,10}. Zu den klinischen Ausprägungsformen der aus dieser Pathologie resultierenden koronaren Herzerkrankungen^{5,6,10} gehören das Akute Koronarsyndrom, das wiederum die instabile Angina Pectoris und den akuten Myokardinfarkt umfasst. Das Akute Koronarsyndrom macht 50% der Erstmanifestationen einer koronaren Herzerkrankung aus^{5,6,10}.

Wenn die Arteriosklerose durch therapeutische oder präventive Maßnahmen nicht aufgehalten werden kann, kommt es zur Plaquebildung. Der zunächst stabile Plaque verliert zunehmend durch verschiedene Umbauprozesse seine Stabilität und kann in der Folge rupturieren^{6,10,15,16}. Plaquerupturen mit anschließender Thrombusbildung sind in 60–70% der Fälle für den Myokardinfarkt verantwortlich^{6,10,15,16}. In etwa 35% der Fälle – bevorzugt bei Frauen – sind Plaqueerosionen die Ursache für den Gefäßverschluss^{15,16}. Ein seltener (3–5%) Auslöser ist eine Protrusion der verkalkten Plaqueanteile¹⁵. Der akute Herzinfarkt (Myokardinfarkt) kann durch verschiedene Faktoren, wie plötzliche Kraftanstrengungen oder hohe stressbedingte Blutdruckschwankungen,

getriggert werden¹⁰. Zwischen 6-12 Uhr ereignen sich rund 40% der Myokardinfarkte, da in dieser Zeit zirkadian bedingt die Gerinnungsaktivität erhöht ist^{6,10}.

Nach einem akuten Gefäßverschluss kommt es im Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie bereits nach 20–30 Minuten zu einer irreversiblen Schädigung der Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten)^{4,14,17}. Die untergegangenen Zellen setzen in der Inflammationsphase Zytokine und Chemokine frei, die neutrophile Granulozyten und Monozyten / Makrophagen in das Infarktgewebe locken^{9,11,17,18}. Die eingewanderten Zellen beginnen damit, die abgestorbenen Zellen zu eliminieren^{4,9,18}. Nach zwei bis drei Tagen schließt sich die Proliferationsphase an^{9,17}. Diese Phase ist durch Gefäßneubildung und die Proliferation von Myofibroblasten gekennzeichnet. Die Myofibroblasten produzieren Bestandteile für die extrazelluläre Matrix (z.B. Proteine, Kollagen) und sind damit für die Narbenbildung verantwortlich^{9,17}. Mit dem Untergang der Fibroblasten, dem Rückgang der gebildeten Gefäße und dem Abschluss der Narbenbildung im Infarktareal (Reifungsphase) ist das “frühe Remodeling” abgeschlossen^{9,11,18}. Das anschließende “späte Remodeling” betrifft den gesamten Ventrikel^{9,18,19}. Hierbei kommt es durch die veränderten hämodynamischen Verhältnisse zu einer Hypertrophie und Dilatation des nicht von der Infarktnarbe betroffenen Ventrikelmyokards^{9,14,18,20}.

1.3 Körpertemperatur

Die Körpertemperatur spielt in der Medizin seit jeher eine entscheidende Rolle²¹. Bereits 1840 wurde der genaue Zusammenhang zwischen der quantitativen Körpertemperatur und dem Auftreten verschiedener Erkrankungen diskutiert²². Auch aktuell besitzt die Messung der Körpertemperatur als prognostischer Parameter im klinischen Alltag einen hohen Stellenwert^{22,23}. Im gesunden Zustand beträgt die Körperkerntemperatur 36–38 °C²³. Dieser Wert schwankt jedoch in Abhängigkeit von der Messmethode^{22,24}. In Studien wurde die Genauigkeit verschiedener etablierter Temperaturmessmethoden (z.B. axillär, tympanal, rektal) analysiert²⁴⁻²⁷. Auch speziellere Methoden, wie die Messung über den Ösophagus, wurden untersucht^{23,28}. Die lokalen Unterschiede der

Körpertemperatur entstehen durch den lokalen Metabolismus, die unterschiedliche Blutverteilung und die Wärmeabgabe über die Haut. Bis heute fehlt eine allgemein anerkannte Standardmethode zur Bestimmung der Körperkerntemperatur^{22,24,29}.

Auch für den akuten Myokardinfarkt stellt die Körpertemperatur einen prognostischen Marker dar³⁰⁻³². Viele Studien fanden bei Patienten mit einem akuten Infarktereignis einen leichten Temperaturanstieg^{30,31,33,34}. Zudem korreliert die Körpertemperatur mit der Infarktgröße bzw. dem linksventrikulären Remodeling^{13,30-32}.

1.4 Aktueller Stand der Wissenschaft

Aufgrund ihrer schnellen Zugänglichkeit und Zuverlässigkeit wird die Körpertemperatur auch in Tierexperimenten als Methode zur Bestimmung der Vitalität der Tiere genutzt^{24,35}. Säugetiere wie der Mensch oder die Maus sind homoiotherme Organismen, die ihrer Körperkerntemperatur durch anspruchsvolle Regulationsmechanismen meist bei 36–39 °C konstant halten^{21,22,36}. Eine der Standardmethoden zur Bestimmung der Körpertemperatur in Tierexperimenten ist die rektale Messung. Diese Methode zeichnet sich jedoch besonders bei kleinen Tieren durch erhöhte Perforations- und damit Infektionsraten aus. Zudem ist die Messung für die Tiere mit Stress verbunden^{24,27}. Eine alternative Messmethode sind in die Peritonealhöhle der Versuchstiere implantierte Telemetriegeräte^{24,27}. Diese Methode ist zwar genau und im Vergleich zur rektalen Messung mit weniger Arbeitsaufwand verbunden, geht jedoch auch mit einer erhöhten Stressbelastung für die Versuchstiere einher^{24,27}. Weiter wurden Infektionen und andere mit einer Operation verbundenen Komplikationen beschrieben^{24,27}. Dagegen stellt die Wärmebildtechnologie eine für die Tiere stressarme, da berührungsfreie Methode dar^{24,27}. Durch die Stressreduktion folgt die Wärmebildtechnologie dem Konzept der 3 R's nach Russel und Burch (replacement, refinement, reduction)⁴⁰. Dieses Prinzip ist auch deshalb von Bedeutung, weil sich die wissenschaftliche Qualität und die Zuverlässigkeit der Daten bei optimalen Bedingungen für die Versuchstiere verbessern³⁷⁻⁴⁰.

Das Interesse an der nicht-invasiven und exakten Temperaturmessung mittels Wärmebildtechnologie hat in den vergangenen Jahren erheblich zugenommen^{21,41-43}. Durch den Fortschritt der Technik ist es derzeit möglich, genaue Temperaturwerte mit einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung zu erheben^{21,42}. Daher wird diese Methode heute in vielen Bereichen der Medizin angewendet. Dazu zählen die Diagnostik bei der reaktiven Arthritis, beim Fibromyalgiesyndrom sowie von Fieber oder Schmerzen^{21,23,41}.

In einigen Studien wurden Infrarotthermometer zur Bestimmung der Körpertemperatur verwendet, z.B. über das Xiphoid bei Mäusen^{24,44}. Die gemessenen Werte korrelierten zwar gut mit den rektal gemessenen Temperaturen, lagen aber unphysiologisch niedrig. Eine mögliche Erklärung ist eine Wärmeisolation durch das Fell im Bereich des Messortes²⁴. Nachteilig ist auch die punktuelle Messung, die keine Aussagen über die benachbarten Regionen erlaubt^{21,41}. Dies ist deshalb problematisch, da der exakte Ort der Messung über die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Messwerte entscheidet²¹. Bei der Suche nach einer geeigneten Körperstelle zur Ermittlung der Körperkerntemperatur zeigten Ohren und Schwänze der Maus hochvariable Oberflächentemperaturen. Mögliche Ursachen sind stressbedingte Vasokonstriktion, die zu einer Erniedrigung der Körpertemperatur führen^{24,29}. Jedes Organ besitzt einen anderen Metabolismus und produziert somit in unterschiedlichem Ausmaß Wärme²⁹. Zur Messung der Körperkerntemperatur scheint das Herz daher besonders geeignet, da sich dort das Blut aus allen Körperregionen vermischt^{22,29}. Bei der rektalen Standardmessung geht man davon aus, dass die Werte aufgrund der Nähe zur Körpermitte nur wenig von den Werten der Körperkerntemperatur abweichen⁴⁵. Nachteilig ist jedoch, dass sich die rektale Temperatur bei Veränderungen der Umgebungstemperatur nur langsam an die Körperkerntemperatur anpasst^{22,29,39}. Eine schnellere Adaption konnte beispielsweise an der tympanischen Membran des Ohrs gezeigt werden³⁹. Bei der Suche nach einem geeigneten Messpunkt für die Wärmebildkamera bilden die Augen eine gute Alternative^{42,46}. Die Augen stehen in enger Verbindung mit dem Herzen und dem Gehirn, das aufgrund seines hohen Stoffwechselumsatzes selber Wärme produziert^{22,29,47}.

1.5 Ziel der Dissertation

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Temperaturmessung mittels Wärmebildkamera an der Augenoberfläche (EST, eye surface temperature oder OST, ocular surface temperature) als Methode zur Erfassung der Körpertemperatur bei Mäusen zu validieren. Dazu wurde diese Messmethode in einem Myokardinfarkt-Modell (MI-Modell) der Maus eingesetzt. Die erhobenen OST-Werte wurden mit klinisch relevanten Parametern korreliert. Hierfür wurde die OST mit nicht-invasiven, etablierten Methoden, wie der Echokardiographie oder der rektalen Temperaturbestimmung, verglichen. Zentrale Fragestellung war, ob mithilfe der OST frühzeitige Aussagen zum Outcome der Versuchstiere in dem MI-Modell gemacht werden können. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob Körpertemperatur-Grenzwerte als Abbruchkriterium für Tierexperimente geeignet sind, um den Tieren Leid zu ersparen bzw. Tierversuche besser planen zu können.

2

Material und Methoden

2.1 Versuchsaufbau

In dem für diese Studie verwendeten MI-Modell können myokardiale Veränderungen im Anschluss an ein Infarktereignis im Langzeitverlauf untersucht werden. Von insgesamt 36 Mäusen wurde bei 24 Tieren intraoperativ ein permanenter Myokardinfarkt (MI-Tiere) induziert. Die übrigen 12 Tiere wurden einer Operation ohne Induktion eines Myokardinfarktes unterzogen (Kontrollgruppe / Sham-Tiere). Die Operationen wurden an drei aufeinander folgenden Tagen von einer Mitarbeiterin des Zentrums für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) durchgeführt, sodass pro Tag 12 Tiere operiert wurden.

Die Körpertemperatur der Versuchstiere wurde mehrfach mittels Wärmebildkamera erfasst. Die erste Temperaturmessung erfolgte präoperativ (0 h). Weitere Messungen wurden eine Stunde nach der Operation und anschließend im stündlichen Intervall durchgeführt (1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h). Insgesamt wurden sechs postoperative Temperaturwerte pro Maus erhoben. Um die Wärmebildaufnahmen zweifelsfrei einem Tier zuordnen zu können, wurden zwischen den Aufnahmen (n = 3–5) eines Versuchstieres die jeweilige Identifikationsnummer der Mäuse mit der Wärmebildkamera aufgenommen. Dazu wurde die für die Temperaturmessungen verwendete Makrolinse abgenommen.

Im weiteren Versuchsablauf wurden die Mäuse am 21. und am 56. postoperativen Tag einer Echokardiographie unterzogen. Im Anschluss an die zweite Echokardiographie-Aufnahme wurden die Mäuse an Tag 56 gewogen. Nach Tötung der Tiere erfolgte die Organentnahme.

2.2 Versuchstiere

Die Studie wurde mit 36 männlichen, acht Wochen alten C57BL/6J Mäusen (Harlan-Winkelmann Laboratories, Roßdorf) durchgeführt. Es wurden jeweils sechs Versuchstiere in einem Käfig gehalten, wobei die Tiere stets freien Zugang zu Futter und Trinkwasser hatten. Das Körpergewicht der Tiere lag zu Versuchsbeginn bei 20–26 g.

Alle Eingriffe an den Tieren, die im Zusammenhang mit der Infarktinduktion standen, wurden von der Regierung Unterfranken genehmigt (Aktenzeichen der Tierversuchsgenehmigung: 55.2-2531.01-69/12). Alle Versuche wurden nach den Richtlinien "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" des U.S. National Institutes of Health durchgeführt.

2.3 Operationsverfahren

Intraoperativ wurde bei zwei Drittel der Tiere ein permanenter Myokardinfarkt induziert (MI-Tiere, n = 24). Für diese Operation wurden die Mäuse intubiert und kontrolliert in Isofluran-Narkose (ca. 1,5 Vol%) beatmet. Eine Analgesie wurde mittels Buprenovet (0,1 mg kg⁻¹) durchgeführt. Im Anschluss wurden die Extremitäten auf einer beheizbaren Operationsplatte mithilfe von Klebestreifen fixiert und der Thorax nach der Rasur des Fells linksseitig eröffnet. Nach Eröffnung des Perikards wurde die linke absteigende Koronararterie aufgesucht und durch eine Ligatur permanent verschlossen. Wichtig für die weitere Untersuchung des Herzens war, dass der Thorax der Mäuse nicht durch Klammern verschlossen wurde, da ansonsten eine Untersuchung mittels Echokardiographie nicht mehr durchführbar gewesen wäre. Aus diesem Grund wurde der Thorax mit 6-0 Prolenfäden und die Haut mit 4-0 Polyesterfäden verschlossen. Nach Beendigung der Operation wurde die Zufuhr von Isofluran eingestellt. Die Tiere wurden bis zum Erreichen der Spontanatmung mit reinem Sauerstoff beatmet. Bei den restlichen Tieren wurde eine Thorakotomie ohne Ligatur der linken Koronararterie durchgeführt (Sham-Tiere, n = 12). Die Operationen wurden von einer Mitarbeiterin des Zentrums für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) durchgeführt.

2.4 Dorsale Fixierung

Für die Wärmebildaufnahmen wurden die Mäuse mittels der in der Tierhaltung üblichen Methode von einem Mitarbeiter von dorsal fixiert⁵⁸. So konnten die Augen der Maus von der Promovendin mit der Kamera fokussiert und 3–5 Wärmebilder je Versuchstier und Messeinheit aufgenommen werden (Dauer der Aufnahmen: 15–20 Sekunden, siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Dorsale Fixierung einer Maus während der Wärmebildaufnahme

Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

2.5 Wärmebildkamera

Für alle Temperaturmessungen wurde eine tragbare Infrarotkamera verwendet. Das gewählte Modell FLIR E8 (FLIR Systems, Inc.; 320 x 240 pixel (9 Hz refresh-rate)) besitzt einen eingebauten Bildschirm für eine sofortige Fokuskontrolle. Ein automatischer Fokus erlaubt einen Abstandsbereich zum Objekt von 0,5 m bis ins Unendliche. Bei einem Abstand zum Objekt von weniger als 0,5 m können keine verlässlichen Temperaturwerte mehr erhoben werden.

Eine Wärmebildkamera erzeugt aus unsichtbaren Wellen des Infrarotbereichs, die von jedem Objekt mit einer Temperatur oberhalb des absoluten Nullpunktes emittiert werden, ein für den Menschen sichtbares Bild (siehe Abbildung 2)^{41,43}. Da die Wärmebildkamera in der Lage ist, sehr schnell kleine Temperaturwertveränderungen zu erfassen, eignet sie sich besonders gut für Forschungen⁴¹.

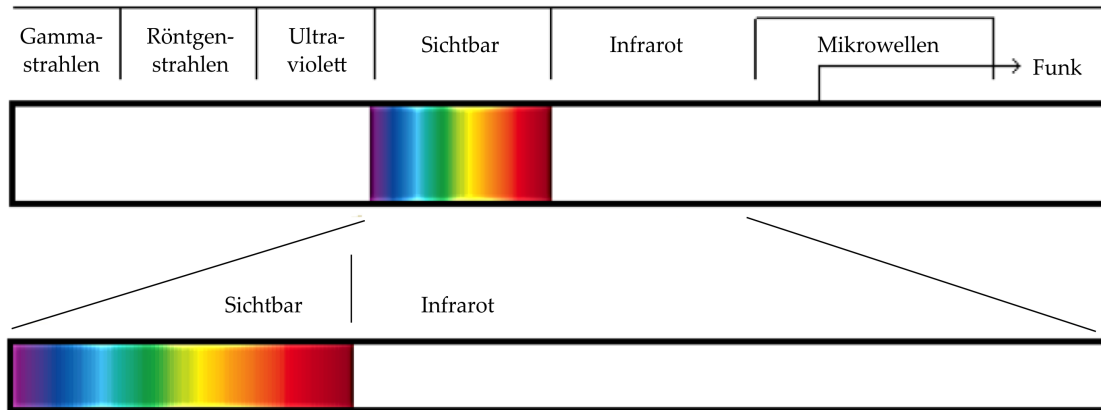


Abbildung 2: Elektromagnetisches Spektrum

Das Infrarotspektrum liegt zwischen dem für das menschliche Auge sichtbaren Bereich und den Mikrowellen⁴¹. Eigene Abbildung – in Anlehnung an FLIR Systems (Wärmebild-, Nachtsicht- und Infrarotkamarasysteme).

Die Infrarotenergie eines Objekts (A) wird von der Optik (B) der Kamera auf einen Infrarotdetektor (C) gerichtet und an eine Sensorelektronik (D) weitergeleitet. Dieser Sensor verarbeitet die eintreffenden Daten zu einem Thermogramm, das auf dem Bildschirm (E) der Kamera betrachtet werden kann (siehe Abbildung 3). Diese farbliche Darstellung erleichtert die Interpretation der Temperaturwerte wesentlich^{41,43}. Ein weiterer Vorteil sind verschiedene Farbpaletten, die auf dem Bildschirm individuell ausgewählt werden können. Hierbei wird jedem gemessenen Temperaturwert eine definierte Farbe zugeordnet. Die Farbpalette "rainbow" wird in medizinischen Bereichen bevorzugt, da hier der abgebildete Temperaturbereich auf circa 10 °C limitiert ist. Daher können innerhalb des engen Körpertemperaturbereichs homoiothermer Lebewesen geringe Temperaturunterschiede differenziert werden^{21,22}.

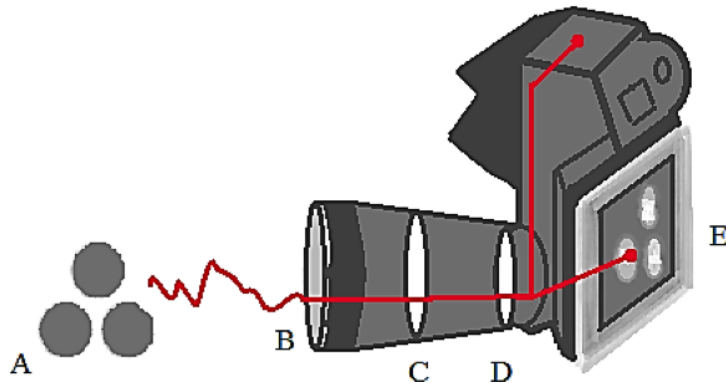


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Bildentstehung bei einer Wärmebildkamera⁴¹

A = Objekt; B = Optik; C = Infrarotdetektor; D: Sensorelektronik; E: Bildschirm. Eigene Abbildung - in Anlehnung an FLIR-Systeme (Wärmebild-, Nachtsicht- und Infrarotkamarasysteme).

Die Wärmestrahlung unterliegt atmosphärischen Einflüssen und verliert daher auf dem Weg von Objekt zu Objektiv an Sensitivität. Hierbei reduziert sich die absolute thermische Sensitivität proportional zum Abstand des emittierenden Objekts⁴⁸. Um diesen Sensitivitäts- bzw. Temperaturverlust zu umgehen, wurde für diese Studie eine bikonvexe Makrolinse verwendet. Hierfür wurde mit einem 3D-Drucker des Rechenzentrums der Universität Würzburg ein Linsenhalter aus schwarzem ABS Polymer angefertigt (Vorlage von Thingiverse: <http://www.thingiverse.com/thing:187166>). Der Linsenhalter wurde mit einer bikonvexen Zinkselenid-Linse (100% ZnSe, Durchmesser: 20 mm, Brennweite: 56 mm, EPSYS invent, Nürnberg / 30 €) ausgestattet und konnte reversibel auf die Wärmebildkamera aufgesetzt werden. Diese Makrolinse verfügte bei einer Entfernung zum Objekt von 56 mm über eine Pixelgröße von 125 µm x 125 µm. Im Vergleich zu einer Standardoptik, die bei einer Entfernung von 500 mm auf eine Pixelgröße von 1 mm x 1 mm kommt, konnte durch diesen Versuchsaufbau eine achtfache Vergrößerung erzielt werden. Bei der Verwendung der Zusatzlinse wurde ein scharfes Bild bei einem Abstand zwischen Objekt und Objektiv von 4,0–6,0 cm (56 mm) erzeugt (siehe Abbildung 4). Dadurch konnten die atmosphärischen Einflüsse bei den Messungen konstant niedrig gehalten werden und somit die physiologischen Temperaturwerte präziser abgebildet werden⁴⁸. Der Emissionskoeffizient wurde für alle Aufnahmen bei 0,95 eingestellt.

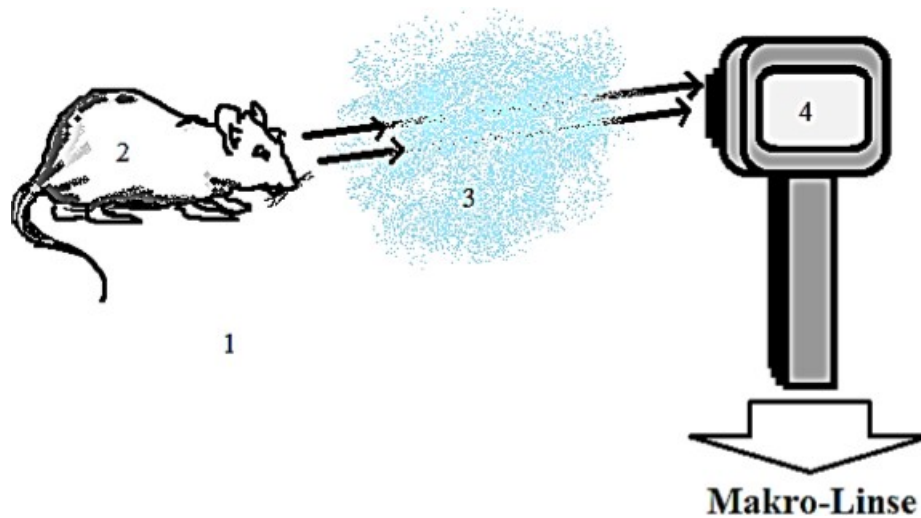


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Messung mittels Thermographie

1 = Umgebung, 2 = Objekt, 3 = Atmosphäre, 4 = Kamera⁴³. Die konstant niedrige Distanz zum Objekt von 56 mm reduziert die atmosphärischen Einflüsse. Eigene Abbildung - in Anlehnung an Gaussorgues, G. Infrared thermography (Chapman & Hall, 1994).

Ein großer Vorteil dieser Messmethode besteht darin, dass mit der Wärmebildkamera ganze Bereiche gleichzeitig erfasst und nicht nur punktuelle Temperaturwerte gemessen werden können (siehe Abbildung 5). In Vorversuchen (Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S., Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin [ZEMM]) zum MI-Modell wurden die Augen der Maus als einer der wärmsten Orte mit gut darstellbarer Oberflächentemperatur identifiziert⁴⁹.

Mithilfe der Makrolinse war es bei geringem Messabstand möglich, scharfe Aufnahmen der Augen zu machen, die im Anschluss von der Promovendin mit dem Analyseprogramm (BFIC; Batch Flir Images Converter, Dave Spilka sowie FLIR Systems, Inc.) schnell und zuverlässig ausgewertet werden konnten. Zudem ließen sich mit dieser Software die Farbpaletten variieren.

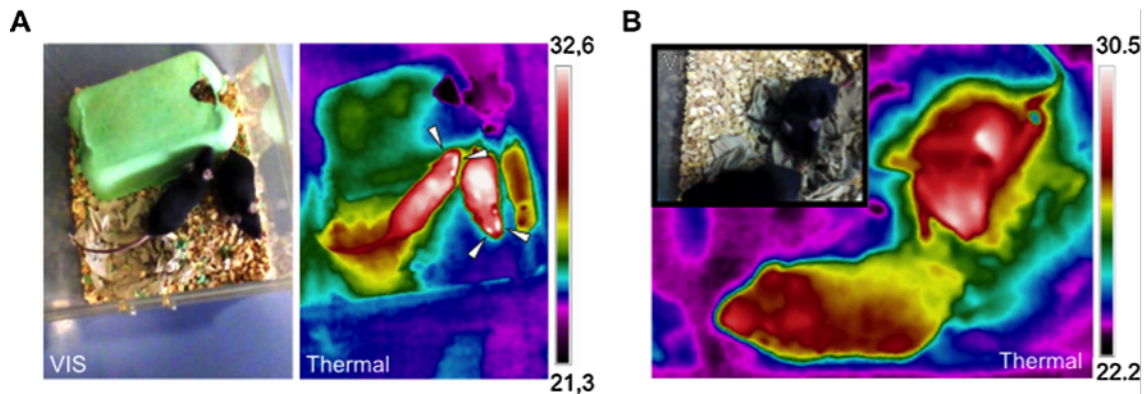


Abbildung 5: Thermogramm einer Maus im Käfig (ohne Makrolinse)

A: links: visuelles Bild (VIS; visual image), rechts: entsprechendes Wärmebild (Thermal; thermal image). Die Augen der Maus bilden die wärmste Stelle der Körperoberfläche (Pfeile).

B: Visuelles Bild und Wärmebild derselben Maus wie in A. Für diese Aufnahmen wurde ein Abstand von 0,5 m gewählt. Zu erkennen ist, dass das Bild unschärfer ist und die maximal detektierte Temperatur im Vergleich zu A circa 2 °C niedriger liegt (32,6 °C vs. 30,5 °C). Verwendete Farbpalette: rainbow high contrast. Die Skala jeweils rechts gibt die Temperaturen in Grad Celsius an.

Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

Der OST-Wert wurde für den MI-Langzeitversuch als der maximal ermittelte Temperaturwert innerhalb der Augenoberfläche definiert. Um diesen Wert zu bestimmen, wurden von der Promovendin jeweils die gesamten Augenflächen mit dem Analyseprogramm markiert (siehe Abbildung 6 und 7). Hierbei mussten die automatisch angezeigten Maximalwerte der Temperatur innerhalb des markierten Rechtecks liegen. Andernfalls wurden die Augenflächen erneut markiert. Die ermittelten Maximalwerte wurden im Anschluss von der Promovendin in eine Excel-Tabelle übertragen. Aus allen Messwerten eines Versuchstiers wurde der Mittelwert ($n = 6-10$ bei 3-5 Bildaufnahmen) berechnet.

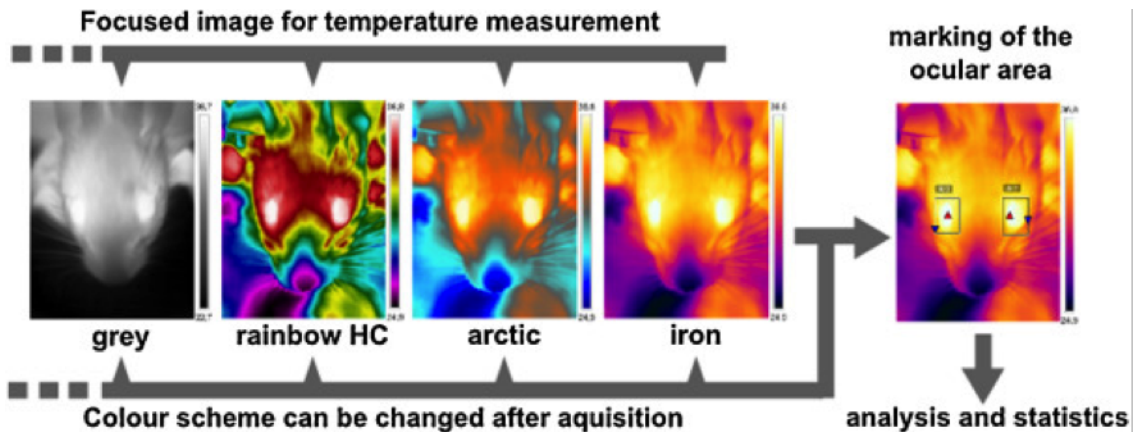


Abbildung 6: Arbeitsablauf zur Ermittlung der Augenoberflächentemperatur (OST)

Abgebildet sind fokussierte Makroaufnahmen des Gesichtsfeldes einer Maus in verschiedenen Farbpaletten. Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

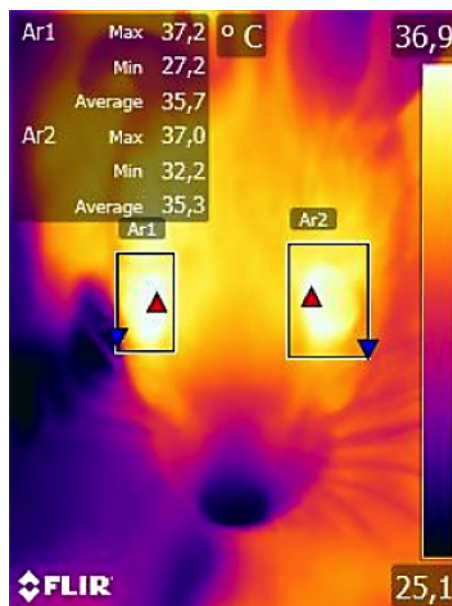


Abbildung 7: Wärmebildaufnahme einer Maus

In dem Analyseprogramm BFIC (Batch Flir Images Converter, Dave Spilka sowie FLIR Systems, Inc.) wurde jeweils die gesamte Augenfläche markiert. Angegeben wird die Maximal- (rotes Dreieck) / Minimaltemperatur (blaues Dreieck) und der Durchschnittswert des ausgewählten Bereichs. Die Höchsttemperatur wurde dabei als OST definiert. Verwendete Bilddarstellung: Lava colour scheme. Aufnahme mit Makrolinse bei einem Abstand zum Objekt von circa 60 mm. Die Temperaturskala wird in Grad Celsius angezeigt. Eigene Abbildung.

Zur Validierung der OST als Messmethode wurden im Rahmen der vorliegenden Studie innerhalb der Arbeitsgruppe verschiedene Tests durchgeführt (Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S., Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin [ZEMM]). Dabei wurde bei Mäusen eine hohe Korrelation zwischen der rektal gemessenen Körpertemperatur und der am Auge ermittelten Temperatur gefunden (Pearson; $r = 0,84$; two-tailed t-test, $p = 0,1206$, $n = 16$; rektale Temperatur vs. EST: $37,5 \pm 0,2 \text{ °C}$ vs. $37,2 \pm 0,2 \text{ °C}$)⁴⁹. Damit wurde die OST als reproduzierbare Messmethode identifiziert (Abweichung zur rektalen Sondenmessung von nur $1,4 \pm 0,1 \text{ °C}$, siehe Abbildung 8)⁴⁸.

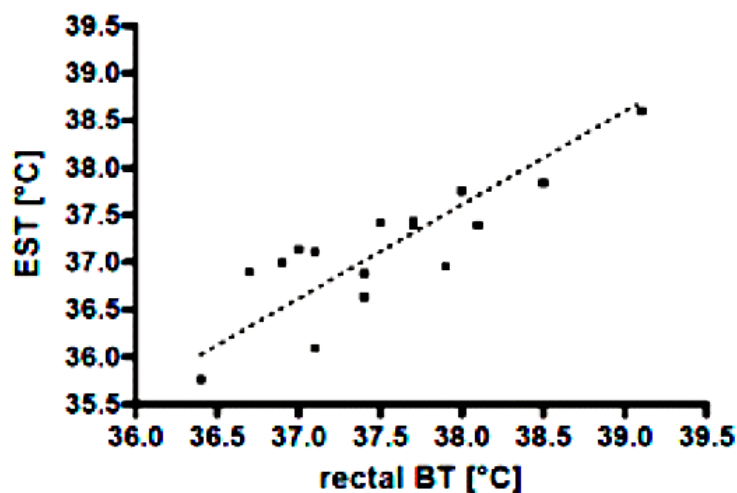


Abbildung 8: Pearson-Korrelation zwischen EST und der rektalen Körpertemperatur der Maus unter Standardbedingungen

$r = 0,8389$; $n = 16$; two-tailed t-test: $p = 0,1206$.

Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

Auch wurde gezeigt, dass die mit der Makrolinse erhobenen Daten im Vergleich zu den Messwerten ohne Linse im Messbereich von 34–50 °C keine Veränderungen der absoluten Temperaturwerte aufweisen (siehe Abbildung 9)⁴⁹.

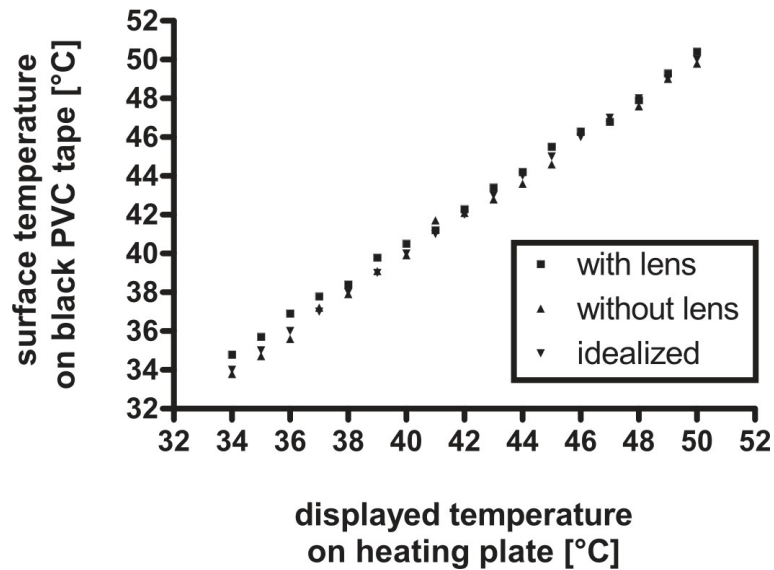


Abbildung 9: Validierung der Makrolinse⁵⁸

XY-Graph mit Sollwerttemperatur (X-Achse) und die mit der Wärmebildkamera gemessene Oberflächentemperatur einer digital kontrollierten Heizplatte (Y-Achse; markiert mit einem schwarzen Polyvinylchlorid-(PVC-Tape), 34–50°C, 1°C Schritte). Pearson-Korrelation, $n = 17$. Korrelation mit Makrolinse: $r = 0,9991$; Korrelation ohne Makrolinse = $0,9983$.

Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

Die Kamera wurde im MI-Modell jeweils 60 Minuten vor der ersten Messung von der Promovendin in Betrieb genommen, um den Sensor auf die Arbeitstemperatur zu erwärmen und instabile und erniedrigte Temperaturwerte ("Warm-up Effekt") zu vermeiden (siehe Abbildung 10).

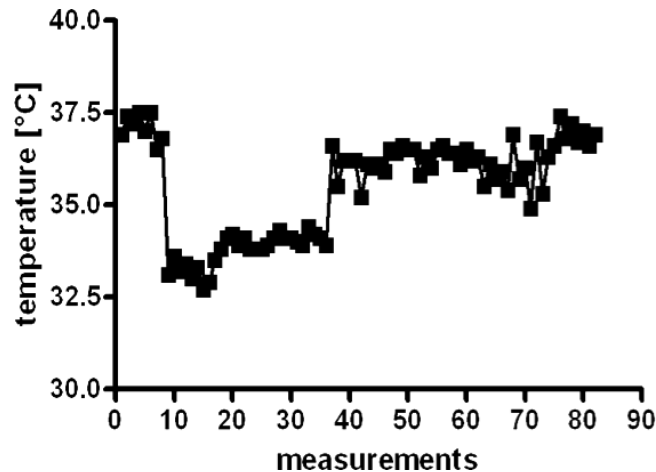


Abbildung 10: Warm-up Effekt⁵⁸

Der Warm-up Effekt tritt 10–20 Minuten nach Anschalten der Kamera auf und geht einher mit instabilen und erniedrigten Temperaturwerten. Die Wiedergabe der Abbildung wurde freundlicherweise von Benjamin Vogel (Julius-Maximilians-Universität, Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin [ZEMM]) genehmigt.

Zum besseren Vergleich der Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten und der beiden Studiengruppen wurde der relative OST-Abfall (rOSTd) ermittelt ($rOSTd = [OST \text{ (vor OP)} - OST \text{ (nach OP)}] / [OST \text{ (vor OP)} \times 100\%]$). Alle Messungen wurden unter kontrollierter Umgebungstemperatur (22 °C) im ZEMM (Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin, Universität Würzburg) durchgeführt.

2.6 Echokardiographie

Als weitere nicht-invasive Untersuchungsmethode für das MI-Modell wurde die Echokardiographie (Vevo 1100 system; Visual Sonics) gewählt. Die Methode erlaubt Aussagen zur Funktion, Struktur und Anatomie des Herzens und kann Langzeitveränderungen quantifizieren¹⁹. Die physiologisch hohe Herzfrequenz von 310–840 pro Minute bei Mäusen erforderte eine hohe zeitliche Auflösung der Daten^{50,51}.

Die Echokardiographie ist ein Schnittbildverfahren, mit dem Weichteile gut dargestellt werden können⁵¹⁻⁵³. Für die Darstellung der inneren Organe werden Ultraschallwellen eingesetzt, die in einem Frequenzbereich oberhalb der menschlichen Hörgrenze liegen (>20000 Hz)^{52,54-56}. Diese mechanischen Wellen werden mit piezoelektrischen Kristallen im Schallkopf des Ultraschallgerätes aus

elektrischer Spannung erzeugt (Piezoelektrischer Effekt)⁵²⁻⁵⁷. Diese Umwandlung ist in beide Richtungen möglich, sodass die in Abhängigkeit von der Dichte der Gewebe reflektierten Schallwellen wieder vom Schallkopf aufgenommen und als Sonogramm dargestellt werden^{52-54,56}. Da die Schallwellen an den Grenzflächen je nach Dichte des Gewebes reflektiert werden, kann die Echogenität des Gewebes ermittelt werden. Des Weiteren kann durch die Laufzeitunterschiede bei bekannter Ausbreitungsgeschwindigkeit (1540 m/s) die Tiefe der Lage der reflektierten Strukturen wiedergegeben werden^{51-53,55,56}. Durch diese beiden Parameter entsteht ein Abbild der Morphologie, das verschieden dargestellt werden kann: Der B-Mode (brightness mode) liefert ein zweidimensionales Graustufenbild (256 Graustufen⁵¹), während beim M-Mode (motion mode) ein schmaler Bildausschnitt im zeitlichen Verlauf erfasst wird⁵¹⁻⁵⁵. Die Mäuse wurden am 21. und 56. postoperativen Tag unter Mithilfe der Promovendin einer Echokardiographie unterzogen. Dazu wurden die Tiere zunächst über eine Maske mit 2% Isofluran beatmet. Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe wurde das Isofluran auf circa 0,2% reduziert, um bei anhaltender flacher Narkose die Spontanatmung der Mäuse zu gewährleisten. Um eine Auskühlung und damit einen kardiodepressiven Effekt zu verhindern, wurden die Tiere während der echokardiographischen Untersuchung dorsal auf einem Wärmepad (40 °C) mittels Klebestreifen auf Höhe der vier Extremitäten fixiert. Es wurde ein Schallkopf mit einer Pulsfrequenz von 30 MHz verwendet. Die Echokardiographie-Daten wurden von einer Mitarbeiterin des Zentrums für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) jeweils im B-Mode und M-Mode auf Höhe des mittleren Papillarmuskels (PA) sowie auf apikaler Ebene des linken Ventrikels (AP) erhoben und digital gespeichert. Im Anschluss wurden die Daten mit einem Analyseprogramm (Vevo LAB 1100/2100/LAZR; High-Resolution; Imaging System; Version 1.7.0) von der Promovendin ausgewertet. Hierbei wurden bei den B-Mode-Aufnahmen die endokardialen Ränder am Ende der Systole und am Ende der Diastole mit Hilfe des Analysesystems eingezeichnet und die umrandete Fläche automatisch berechnet. Mithilfe der so ermittelten endsystolischen und enddiastolischen Fläche des Ventrikels (ESA und EDA) wurde die fraktionelle Flächenänderung berechnet ($[EDA-ESA] / EDA$, siehe

Abbildung 11). Aus den Daten des M-Modes wurde der endsystolische und enddiastolische Durchmesser (LVEDD und LVESD) und die fraktionelle Verkürzung (FS; Fractional Shortening) ermittelt ($[FS (\%) = (LVEDD - LVESD) / LVEDD \times 100]$, siehe Abbildung 12). Jeder Messwert entsprach einem Mittelwert aus drei separaten Messungen.

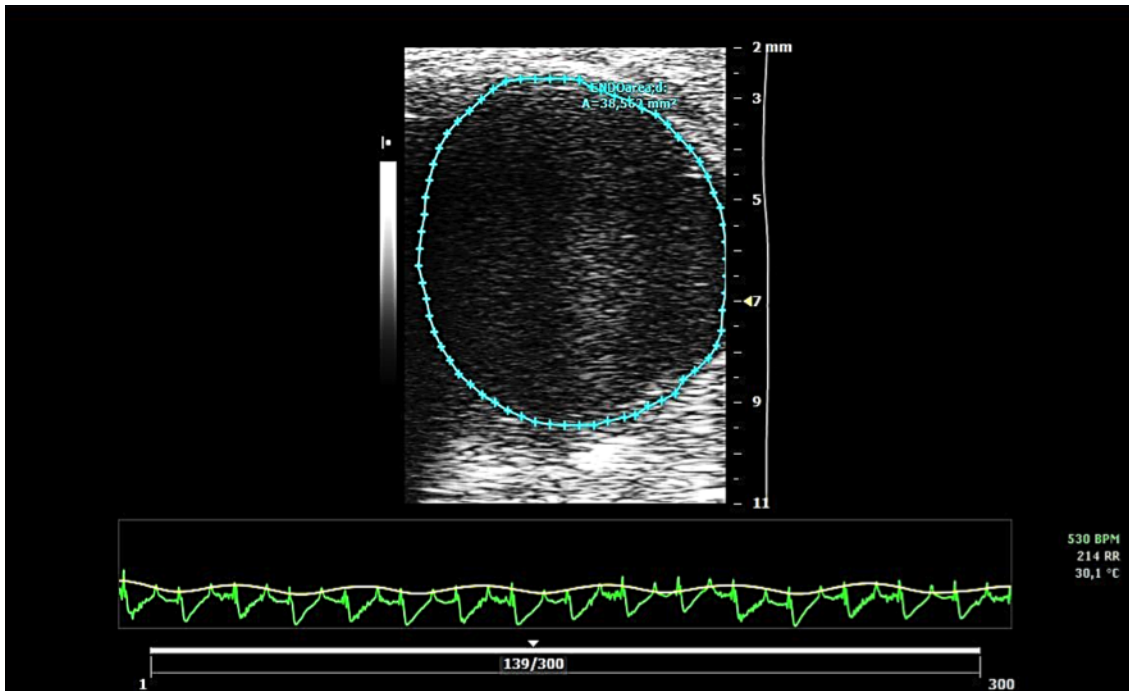


Abbildung 11: Echokardiographische Aufnahme im B-Mode (=2D-Mode)

ENDOarea d (EDA); ENDOarea s (ESA): diastolischer beziehungsweise systolischer Umfang des linken Ventrikels. Die Abbildung zeigt einen großen Infarkt in der Diastole wobei die türkisen Linie den diastolischen Umfang des linken Ventrikels markiert (= ENDOarea d). Eigene Abbildung.

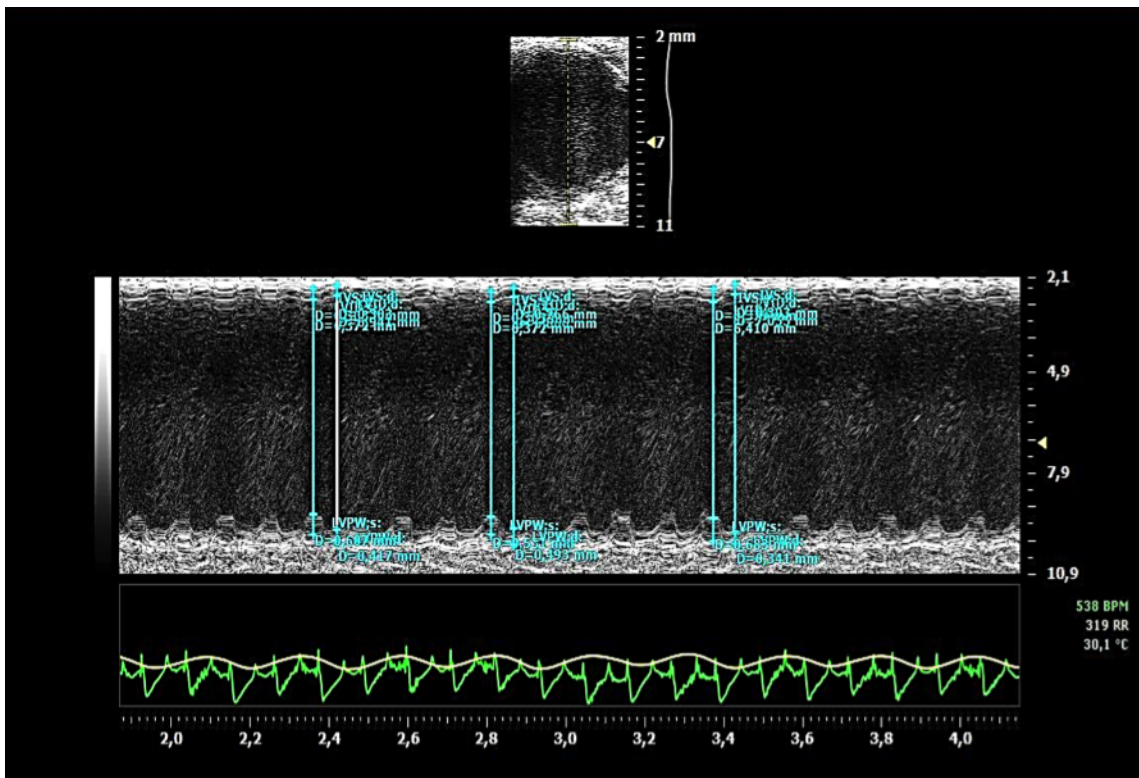


Abbildung 12: Echokardiographische Aufnahme im M-Mode (linker Ventrikel)

IVS;d, LW;d: Wanddicke in der Diastole, analog dazu IVS;s, LW;s: Wanddicke in der Systole; LVID;d, LVID;s: Kammerdurchmesser in der Diastole beziehungsweise Systole. Die Abbildung zeigt einen großen Infarkt. Eigene Abbildung.

2.7 Organentnahme

Für die Organentnahme wurden die Mäuse mit einer Überdosis Isofluran getötet. Im Anschluss wurden das Herz und die Lunge der Tiere von der Promovendin unter Mithilfe einer Mitarbeiterin des Zentrums für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) freipräpariert. Im Anschluss wurde das Gewicht des linken Ventrikels und das des Lungengewebes erfasst und auf das jeweilige Körpergewicht der Versuchstiere normiert.

2.8 Picro-Siriusrot (PSR)-Färbung

Die verwendete PSR-Färbung färbte das Kollagen rot an und konnte die im Herzmuskelgewebe entstandenen Infarktfolgen gut darstellen. Die aus dem Herzmuskelgewebe gewonnenen Paraffinschnitte wurden über Nacht bei 60,5 °C

in einem Trockenschrank getrocknet und am Folgetag unter Mithilfe einer Mitarbeiterin des Zentrums für für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) von der Promovendin entparaffiniert (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Vorschrift zur Entparaffinierung von Paraffinschnitten (Eigene Tabelle)

1.	Rotihistol a	5 min
2.	Rotihistol b	5 min
3.	Xylol	5 min
4.	Xylol/Ethanol 1:1	5 min
5.	Ethanol 96%	5 min
6.	Ethanol 75%	5 min
7.	Ethanol 50%	5 min
8.	Aqua dest	2-3x Eintauchen

Die Paraffinschnitte wurden anschließend für 20 Minuten mit PSR-Lösung gefärbt und danach entwässert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Vorschrift zum Entwässern von Paraffinschnitten (Eigene Tabelle)

1.	Aqua dest	2-3x Eintauchen
2.	Ethanol 50%	1 min
3.	Ethanol 75%	1 min
4.	Ethanol 96%	1 min
5.	Xylol/Ethanol 1:1	5 min
6.	Xylol/Ethanol 1:1	5 min
7.	Rotihistol a	5 min
8.	Rotihistol b	5 min

Im letzten Schritt wurden die Paraffinschnitte in Entellan eingebettet. Hierfür wurden die Schnitte aus dem Rotihistol entnommen. Die Flüssigkeit wurde durch Abtropfen entfernt. Auf den auf einem Objektträger liegenden Gewebeschnitt wurde ein Tropfen Entellan gegeben. Anschließend wurde der Gewebeschnitt mit einem Deckglas blasenfrei verschlossen. Zum Schluss wurde der Objektträger unter einem Abzug getrocknet.

Zur Bestimmung der Infarktgröße wurde von einer Mitarbeiterin des Zentrums für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) zunächst der äußere und innere

Umfang des linken Ventrikels entlang des Endo- und Epikards planimetrisch ausgemessen. Anschließend wurde endo- und epikardial die Länge der Infarkt Narbe gemessen, in Beziehung zum Gesamtumfang des linken Ventrikels gesetzt und mithilfe der Metamorph 2.0 Software als prozentualer Anteil des linken Ventrikels angegeben.

2.9 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm Graphpad Prism 4.0 verwendet. Hierbei wurden alle Werte als Mittelwerte mit Standardabweichungen (MW \pm SD) angegeben. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde der Student's t-test benutzt. Mehrere Gruppen wurden mittels Varianzanalyse (one-way ANOVA) und post-hoc Tests analysiert. Korrelationsanalysen wurden mit der Pearson-Korrelation durchgeführt (Korrelationskoeffizient (r) >0,3: geringe Korrelation; r>0,5: gute Korrelation, r>0,7 sehr gute Korrelation). Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden bei einem p-Wert von <0,05 (*), <0,01 (**) bzw. <0,001 (***) als signifikant betrachtet. Werte \geq 0,05 als nicht signifikant (ns).

Ergebnisse

4.2 Mortalität

Von den insgesamt 36 Versuchstieren des MI-Langzeitmodells verstarben 14 Tiere vor Beendigung der Versuche. Davon gehörten zwei Versuchstiere der Sham-Gruppe (n = 12) und 12 Tiere der MI-Gruppe (n = 24) an. In der Sham-Gruppe verstarben die Tiere an Tag 6 bzw. Tag 8 nach der Operation. Als mögliche Todesursache kamen Operationsfolgen, Blutungen und weitere nicht nachweisbare Ursachen in Frage. In der Gruppe der MI-Tiere wurde als Todesursache bei elf Mäusen eine Ruptur des Herzens diagnostiziert. Die Tiere dieser Gruppe verstarben mehrheitlich zwischen dem vierten und siebten postoperativen Tag (n = 11). Die Mortalität im Gesamtkollektiv betrug 39% (14 / 36 Tieren). In der Sham-Gruppe lag die Mortalitätsrate bei 17% (2 / 12 Tieren) und in der MI-Gruppe bei 50% (12 / 24 Tieren).

4.2 Echokardiographie

Eine echokardiographische Untersuchung der Versuchstiere erfolgte durch eine Mitarbeiterin des Zentrums für für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) an Tag 21 und Tag 56 nach der Operation. Hierbei wurden die apikale Ebene sowie die Ebene auf Höhe des mittleren Papillarmuskels erfasst. Die Aufnahmen auf apikaler Ebene stellen das infarzierte Areal dar, während die Aufnahmen auf Höhe des mittleren Papillarmuskels die Folgen des Myokardinfarktes auf das nicht-infarzierte Myokard abbilden. Zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung fanden Remodelingprozesse statt, die mit einer linksventrikulären Dilatation und einer eingeschränkten Herzfunktion einhergehen und für die Herzinsuffizienz charakteristisch sind^{9,18}.

Die echokardiographischen Daten (Tabelle 3; oberer Teil: 21. postoperativer Tag, unterer Teil: 56. postoperativer Tag) der MI-Gruppe beinhalten die Werte von n = 12 Tieren, die der Sham-Gruppe von n = 10 Tieren. Für den Gruppenvergleich wurde der student's t-test verwendet.

Tabelle 3: Echokardiographische Analyse der linksventrikulären Funktion 21 und 56 Tage (d) nach der Operation⁴⁹

Abkürzungen: AP: apikal, EDA: enddiastolische Fläche [mm²], EDAW: enddiastolische anteriore Wand [cm], EDD: enddiastolischer Durchmesser [cm], EDPW: enddiastolische posteriore Wand [cm], ESA: endsystolische Fläche [mm²], ESD: endsystolischer Durchmesser [cm], FS: Fractional Shortening, M: Mittelwert, MI: Myokardinfarkt-Gruppe, MM: M-Mode, ns: nicht signifikant, PA: papillär, SD: Standardabweichung. Für den Vergleich der beiden Gruppen (MI- vs. Sham) wurde der Student's t-test verwendet. Auf die rot umrandeten Bereiche wird im Diskussionsteil näher eingegangen. (Eigene Tabelle)

21d		PA ESA	PA EDA	AP ESA	AP EDA	PA EDD	PA ESD	PA EDVW	PA EDPW	AP EDD	AP ESD	AP EDVW	AP EDPW	PA 2D FS	AP 2D FS	PA MM FS	AP MM FS
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
MI	M	18,66	21,66	18,46	21,41	0,5464	0,4858	0,05194	0,06278	0,5492	0,4917	0,05056	0,0625	21,98	21,68	13,34	12,88
	SD	2,923	2,513	2,903	2,574	0,03196	0,04334	0,004577	0,005683	0,03083	0,04474	0,004693	0,006681	7,283	7,066	3,824	4,252
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Sham	M	3,151	7,934	3,099	7,74	0,3597	0,2267	0,072	0,08767	0,3607	0,2313	0,07	0,08467	60,89	61,56	37,27	36,96
	SD	0,423	0,3774	0,4469	0,4042	0,00726	0,01328	0,002639	0,001863	0,01287	0,02044	0,003514	0,001805	3,962	4,248	2,791	4,28
	p (MI vs Sham)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
56d		PA ESA	PA EDA	AP ESA	AP EDA	PA EDD	PA ESD	PA EDVW	PA EDPW	AP EDD	AP ESD	AP EDVW	AP EDPW	PA 2D FS	AP 2D FS	PA MM FS	AP MM FS
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
MI	M	23,62	26,74	23,16	26,92	0,57	0,5431	0,04167	0,05194	0,6058	0,7178	0,04157	0,05111	17,2	19,17	11,04	11,97
	SD	3,468	3,126	3,519	3,335	0,05311	0,0439	0,003658	0,006685	0,03336	0,1748	0,004723	0,006132	5,066	4,547	2,796	3,006
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Sham	M	4,459	9,552	4,571	9,562	0,3687	0,249	0,06733	0,08233	0,3883	0,3477	0,06367	0,079	53,68	52,9	32,53	31,47
	SD	0,368	0,4334	0,4972	0,4187	0,007083	0,008389	0,003135	0,001795	0,01314	0,08623	0,002742	0,002386	2,313	3,457	1,467	2,35
	p (MI vs Sham)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	ns	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

4.2 Körpergewicht und Organgewichte

Die folgenden beiden Abbildungen (Abbildung 13, Abbildung 14) zeigen den Vergleich der beiden Versuchsgruppen, wobei ein Versuchstier der MI-Gruppe, das im Anschluss an die Operation nachweislich keinen Infarkt ausgebildet hatte (PSR-Färbung), exkludiert wurde (MI-Tiere: n = 11, Sham-Tiere: n = 10).

Die MI-Tiere ($4,429 \pm 0,165$) zeigten im Vergleich zu den Sham-Tieren ($3,315 \pm 0,061$) ein signifikant größeres Gewicht des linken Ventrikels ($p < 0,0001$, two-tailed t-test). Darüber hinaus war auch das Gewicht der Lungen bei den MI-Tieren ($8,856 \pm 0,660$) signifikant größer als bei den Sham-Tieren ($6,296 \pm 0,203$; $p < 0,002$; two-tailed t-test).

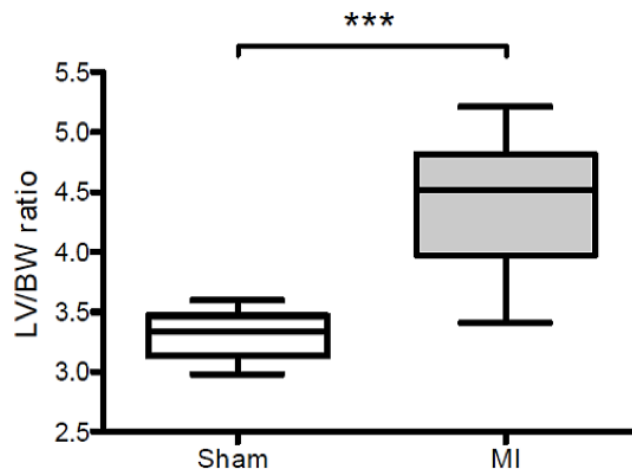


Abbildung 13: Auf das Körpergewicht normierte Gewicht des linken Ventrikels (LV/BW) der MI-Tiere (n = 11) und Sham-Tiere (n = 10) 56 Tage nach Operation

*** $p < 0,0001$, zweiarmiger t-test.

Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

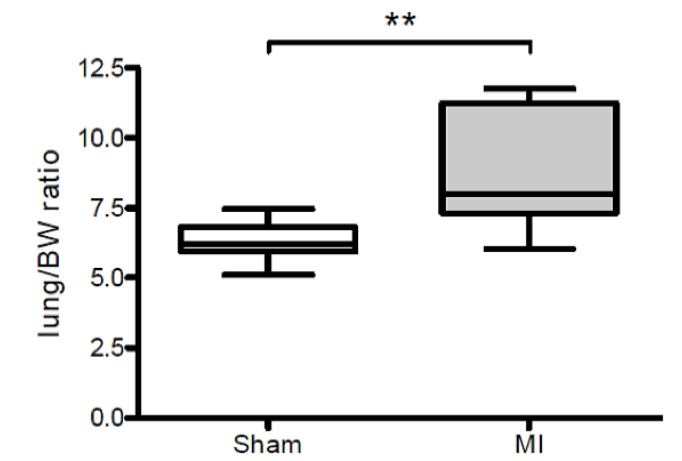


Abbildung 14: Auf das Körpergewicht normierte Gewicht der Lunge (lung/BW) der MI-Tiere (n = 11) und Sham-Tiere (n = 10) 56 Tage nach Operation

** p<0,002, zweiarmiger t-test.

Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

4.2 Thermographie

Mittels Wärmebildkamera wurde durch die Promovendin bei jedem Versuchstier vor der Operation und im stündlichen Intervall bis 6 h nach der Operation die OST-Messung durchgeführt. Die Ergebnisse beider Versuchsgruppen sind in Abbildung 15 dargestellt.

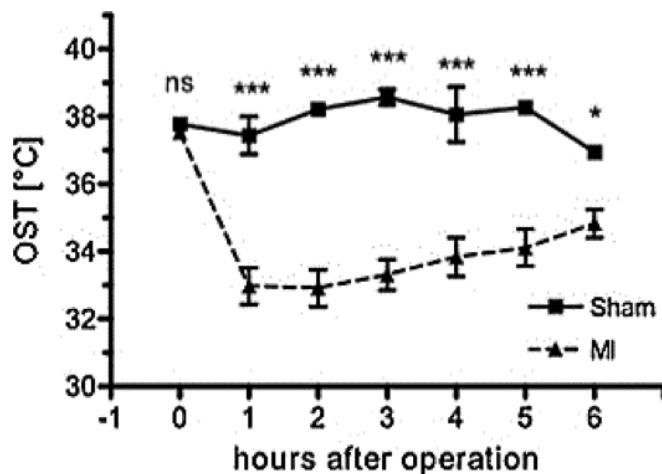


Abbildung 15: OST-Messungen im MI-Modell

Wiederholte Messungen, Sham-Gruppe n = 8 vs. MI-Gruppe n = 16. Durch den Warm-up Effekt verfälschte Messungen wurden nicht berücksichtigt.

Two-way ANOVA Sham-Gruppe vs. MI-Gruppe; die p-Werte gelten für den Vergleich der beiden Gruppen zu einem Zeitpunkt (p-Wert <0,05 (*), <0,01 (**), <0,001 (***)).

Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löscherger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

In der Gruppe der MI-Tiere wurden acht Versuchstiere aufgrund der durch den beschriebenen Warm-up Effekt verfälschten Werte nicht berücksichtigt (n = 16). Bei der Kontrollgruppe mussten vier Versuchstiere aufgrund des Warm-up Effekts exkludiert werden (n = 8). Da sich die OST-Werte der im Verlauf des Langzeitversuchs verstorbenen MI-Tiere nicht signifikant von den OST-Werten der überlebenden MI-Tiere unterschieden, wurden die Messdaten der verstorbenen Versuchstiere inkludiert (siehe Anhang 1). Die präoperativ gemessenen OST-Werte beider Versuchsgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied (Sham-Gruppe (0 h): 37,8 ± 0,1 °C vs. MI-Gruppe (0 h): 37,5 ± 0,1 °C). Die Tiere der MI-Gruppe wiesen eine Stunde nach Durchführung der Operation bereits signifikant niedrigere OST-Werte auf (Sham-Gruppe (1 h): 37,4 ± 0,6 °C vs. MI-Gruppe (1 h): 33,0 ± 0,5 °C; p <0,001). Auch zu den anderen Messzeitpunkten waren die OST-Werte in der MI-Gruppe signifikant erniedrigt. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den Sham-Tieren kein Abfall der Temperaturwerte. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren mit

einem $p < 0,001$ bis zur fünften postoperativen Stunde hochsignifikant (jeweils Sham-Gruppe vs. MI-Gruppe (2 h): $38,2 \pm 0,2$ °C vs. $32,9 \pm 0,6$ °C, (3 h): $38,6 \pm 0,2$ °C vs. $33,3 \pm 0,5$ °C, (4 h): $38,1 \pm 0,8$ °C vs. $33,8 \pm 0,6$ °C, (5 h): $38,3 \pm 0,2$ °C vs. $34,1 \pm 0,6$ °C). Die Werte 6 h nach der Operation unterschieden sich mit einem $p < 0,05$ ebenfalls signifikant.

In der folgenden Abbildung 16 werden die postoperativen OST-Werte beider Versuchsgruppen jeweils mit dem präoperativ erhobenen OST-Basalwert verglichen.

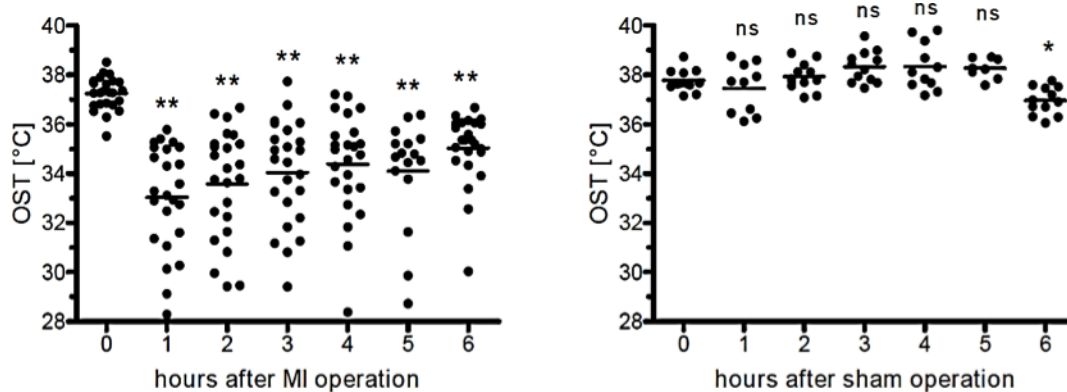


Abbildung 16: Verlauf der OST-Werte im Langzeitverlauf – MI-Gruppe (links) vs. Sham-Gruppe (rechts)

Durch den Warm-up Effekt verfälschte Messungen wurden nicht berücksichtigt.

MI-Gruppe – 0 h (präoperativ) / 1 h / 2 h / 3 h / 4 h / 6 h: n=24; 5 h: n=16;

Sham-Gruppe – 0 h (präoperativ) / 2 h / 3 h / 6 h: n=12; 1 h: n=10; 4 h: n=11; 5 h: n=8.

One-way ANOVA, Dunnett's post-test (postoperative Zeitpunkt vs. 0 h) p-Wert $< 0,05$ (*), $< 0,01$ (**)

Die Abbildung wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

Aufgrund des zu einigen Messzeitpunkten aufgetretenen Warm-up Effekts wurden teilweise Daten ausgeschlossen, was die unterschiedlich große Stichprobengröße erklärt. Das linke Streudiagramm zeigt die OST-Werte der MI-Tiere, die im Anschluss an die Operation signifikant (jeweils $p < 0,01$) abfielen (prä-OP (0 h): $37,3 \pm 0,14$ °C; (1 h): $33,1 \pm 0,44$ °C, (2 h): $33,6 \pm 0,45$ °C; (3 h): $34,1 \pm 0,4$ °C; (4 h): $34,4 \pm 0,42$ °C; (5 h): $34,1 \pm 0,55$ °C; (6 h): $35,0 \pm$

0,30 °C). In der Sham-Gruppe blieben die OST-Werte im Anschluss an die Sham-Operation dagegen weitgehend konstant (prä-OP (0 h): $37,8 \pm 0,13$ °C; (1 h): $37,5 \pm 0,32$ °C; (2 h): $37,9 \pm 0,16$ °C; (3 h): $38,3 \pm 0,18$ °C; (4 h): $38,3 \pm 0,29$ °C; (5 h): $38,3 \pm 0,15$ °C; (6 h): $37,0 \pm 0,16$ °C) und zeigten keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu dem basalen OST-Wert (Ausnahme: (6 h) $p < 0,05$).

Im Folgenden werden die Zusammenhänge zwischen der unmittelbaren postoperativen Abnahme der OST-Werte (1–6 h) und den mit einem Myokardinfarkt verbundenen Langzeitveränderungen bei den MI-Tieren dargestellt (auf das Körpergewicht normierte Organgewicht, Echokardiographie). Die MI-Tiere zeigten im Untersuchungsverlauf einen rOSTd von $10,8 \pm 2,0\%$ (1 h), $8,7 \pm 2,0\%$ (2 h), $6,9 \pm 1,9\%$ (3 h), $6,9 \pm 1,5\%$ (4 h), $8,9 \pm 1,1\%$ (5 h) und $5,4 \pm 1,1\%$ (6 h). Der rOSTd der Sham-Tiere war dagegen mit $2,9 \pm 1,5\%$ (1 h), $-0,4 \pm 0,5\%$ (2 h), $-1,1 \pm 0,4\%$ (3 h), $-1,5 \pm 0,8\%$ (4 h), $1,6 \pm 1,4\%$ (5 h), $2,0 \pm 0,5\%$ (6 h) deutlich geringer bzw. nicht vorhanden.

Bei der Analyse der Korrelation des rOSTd 4, 5 und 6 h nach der MI-Operation mit den auf das Körpergewicht normierten Organgewichten an Tag 56 fiel ein enger Zusammenhang zwischen den rOSTd-Werten 5 und 6 h nach der Operation und dem auf das Körpergewicht normierten Gewicht des linken Ventrikels (LV/BW) auf ($r = 0,7428$ bzw. $r = 0,7429$). Diese Korrelation erreichte jeweils eine hohe statistische Signifikanz ($p = 0,088$). Zwischen dem auf das Körpergewicht normierte Gewicht der Lunge (Lunge/BW) und den rOSTd-Werten zu den verschiedenen Zeitpunkten waren allenfalls niedrige Korrelationen zu erkennen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Korrelation des relativen OST-Abfalls (rOSTd) 4, 5 und 6 h nach der MI-Operation mit den auf das Körpergewicht normierten Organgewichten an Tag 56⁴⁹.

Pearson-Korrelation, n = 11. Lunge/BW: Auf das Körpergewicht normierte Gewicht der Lunge. LV/BW: Auf das Körpergewicht normierte Gewicht des linken Ventrikels. Die im Verlauf verstorbenen Tiere, wurden nicht mit in die Analyse einbezogen. Das gleiche galt für die Maus, die laut PSR-Färbung keinen Infarkt ausgebildet hatte. Hohe Korrelationen ($r > 0,7$) sind rot hinterlegt. (Eigene Tabelle)

Organgewichte (56d) und rOSTd (4h)		
<i>Parameter</i>	<i>Lunge/BW</i>	<i>LV/BW</i>
Anzahl der XY-Paare	11	11
Pearson r	-0,2475	0,3041
P value (two-tailed)	0,4631	0,3632
R squared	0,06127	0,09248
Organgewichte (56d) und rOSTd (5h)		
<i>Parameter</i>	<i>Lunge/BW</i>	<i>LV/BW</i>
Anzahl der XY-Paare	11	11
Pearson r	0,2776	0,7428
P value (two-tailed)	0,4086	0,0088
R squared	0,07704	0,5518
Organgewichte (56d) und rOSTd (6h)		
<i>Parameter</i>	<i>Lunge/BW</i>	<i>LV/BW</i>
Anzahl der XY-Paare	11	11
Pearson r	0,4817	0,7429
P value (two-tailed)	0,1336	0,0088
R squared	0,232	0,552

Zudem wurden die potentiellen Korrelationen des relativen OST-Abfalls (rOSTd) 4, 5 und 6 h und den Echokardiographie-Daten 21 und 56 Tage nach der MI-Operation analysiert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Korrelation der rOSTd 4, 5 und 6 h mit den Echokardiographie-Daten von Tag 21 und Tag 56 nach MI-Operation

Pearson-Korrelation, n = 12. Die im Verlauf verstorbenen Tiere, wurden nicht mit in die Analyse einbezogen. AP: apikal, EDA: enddiastolische Fläche, EDAW: enddiastolische anteriore Wand, EDD: enddiastolischer Durchmesser, EDPW: enddiastolische posteriore Wand, ESA: endsystolische Fläche, ESD: endsystolischer Durchmesser, FS: Fractional Shortening, MM: M-Mode, PA: papillär. Gelbe Markierung: $r < -0,5$ oder $> 0,5$. Orange Markierung: $r < -0,6$ oder $> 0,6$. Rote Markierung: $r < -0,7$ oder $> 0,7$. Die Tabelle wurde mit Genehmigung aller Autoren der gemeinsam erarbeiteten Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, MethodsX, 3, 407-416"⁴⁹ entnommen.

Echocardiography 21d and 4h rOSTd																
Parameter	PA ESA	PA EDA	AP ESA	AP EDA	PA EDD	PA ESD	PA EDAW	PA EDPW	AP EDD	AP ESD	AP EDAW	AP EDPW	PA 2D FS	AP 2D FS	PA MM FS	AP MM FS
Number of XY Pairs	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pearson r	0,3015	0,298	0,3063	0,2839	0,3359	0,3596	-0,366	-0,4652	0,3455	0,3567	-0,3996	-0,4913	-0,491	-0,5214	-0,4814	-0,4579
P value (two-tailed)	0,3409	0,3468	0,3328	0,3712	0,2858	0,251	0,2419	0,1275	0,2714	0,255	0,1981	0,1048	0,1051	0,0821	0,113	0,1344
R squared	0,09091	0,08883	0,09384	0,0806	0,1128	0,1293	0,134	0,2165	0,1194	0,1272	0,1597	0,2414	0,241	0,2719	0,2318	0,2097
Echocardiography 21d and 5h rOSTd																
Number of XY Pairs	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pearson r	0,6956	0,7018	0,6859	0,7079	0,5049	0,4733	-0,2039	-0,3806	0,5178	0,5156	-0,2786	-0,3604	-0,5374	-0,5016	-0,4112	-0,484
P value (two-tailed)	0,012	0,011	0,0138	0,01	0,0941	0,1202	0,525	0,2223	0,0846	0,0862	0,3805	0,2497	0,0715	0,0966	0,1842	0,1109
R squared	0,4839	0,4925	0,4704	0,5011	0,2549	0,224	0,04157	0,1449	0,2682	0,2659	0,07763	0,1299	0,2888	0,2516	0,1691	0,2343
Echocardiography 21d and 6h rOSTd																
Number of XY Pairs	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pearson r	0,7149	0,7152	0,7272	0,7264	0,6809	0,6607	-0,3721	-0,577	0,7128	0,6868	-0,4785	-0,4974	-0,6444	-0,6358	-0,6104	-0,6224
P value (two-tailed)	0,009	0,0089	0,0074	0,0075	0,0148	0,0193	0,2336	0,0495	0,0093	0,0136	0,1156	0,0999	0,0237	0,0263	0,035	0,0307
R squared	0,511	0,5115	0,5288	0,5277	0,4636	0,4366	0,1385	0,3329	0,508	0,4717	0,229	0,2474	0,4152	0,4043	0,3726	0,3874
Echocardiography 56d and 4h rOSTd																
Parameter	PA ESA	PA EDA	AP ESA	AP EDA	PA EDD	PA ESD	PA EDAW	PA EDPW	AP EDD	AP ESD	AP EDAW	AP EDPW	PA 2D FS	AP 2D FS	PA MM FS	AP MM FS
Number of XY Pairs	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pearson r	0,2503	0,2422	0,2019	0,1727	0,2678	0,2544	-0,2031	-0,02382	0,3201	-0,06793	-0,3363	-0,3424	-0,4872	-0,4583	-0,261	-0,3765
P value (two-tailed)	0,4326	0,4482	0,5291	0,5916	0,4	0,4249	0,5267	0,9414	0,3105	0,8339	0,2852	0,2759	0,1082	0,1341	0,4126	0,2278
R squared	0,06267	0,05865	0,04078	0,02981	0,07174	0,06473	0,04124	0,0005676	0,1024	0,004614	0,1131	0,1173	0,2374	0,21	0,06811	0,1417
Echocardiography 56d and 5h rOSTd																
Number of XY Pairs	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pearson r	0,7603	0,7614	0,7278	0,7354	0,5797	0,6446	-0,6462	-0,4723	0,681	0,4647	-0,5835	-0,6132	-0,5747	-0,5481	-0,5592	-0,2528
P value (two-tailed)	0,0041	0,004	0,0073	0,0064	0,0482	0,0236	0,0232	0,121	0,0148	0,128	0,0464	0,034	0,0506	0,065	0,0587	0,4279
R squared	0,578	0,5797	0,5297	0,5408	0,336	0,4155	0,4176	0,2231	0,4638	0,2159	0,3405	0,376	0,3303	0,3004	0,3127	0,06391
Echocardiography 56d and 6h rOSTd																
Number of XY Pairs	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pearson r	0,7372	0,7418	0,738	0,7336	0,5122	0,7061	-0,594	-0,265	0,7851	0,2851	-0,5818	-0,6002	-0,6748	-0,6867	-0,6064	-0,4422
P value (two-tailed)	0,0062	0,0057	0,0061	0,0066	0,0887	0,0103	0,0417	0,4052	0,0025	0,369	0,0472	0,0391	0,0161	0,0136	0,0366	0,15
R squared	0,5435	0,5502	0,5447	0,5382	0,2623	0,4985	0,3528	0,07023	0,6163	0,08129	0,3385	0,3603	0,4553	0,4716	0,3677	0,1956

Die rOSTd 6 h nach der MI-Operation und die enddiastolische Fläche des linken Ventrikels auf papillärer Ebene zeigten zu beiden Zeitpunkten stark positive Korrelationen (PA EDA: $r(21\text{ d}) = 0,7152$, $r(56\text{ d}) = 0,7418$). Stark negative Korrelationen fanden sich bei der rOSTd 6 h nach der Operation und der Verkürzung des Herzens (FS) während des systolischen und diastolischen Kontraktionsvorganges (PA 2D FS: $r(21\text{ d}) = -0,6444$, $r(56\text{ d}) = -0,6748$).

Die in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellten Korrelationen werden in den folgenden Graphiken (Abbildung 17, A-C) nochmals veranschaulicht. Zusätzlich wird in Abbildung 17, D die negative Korrelation der am siebten postoperativen Tag ermittelten relativen Gewichtsabnahme und der rOSTd 6 h nach MI-Operation dargestellt.

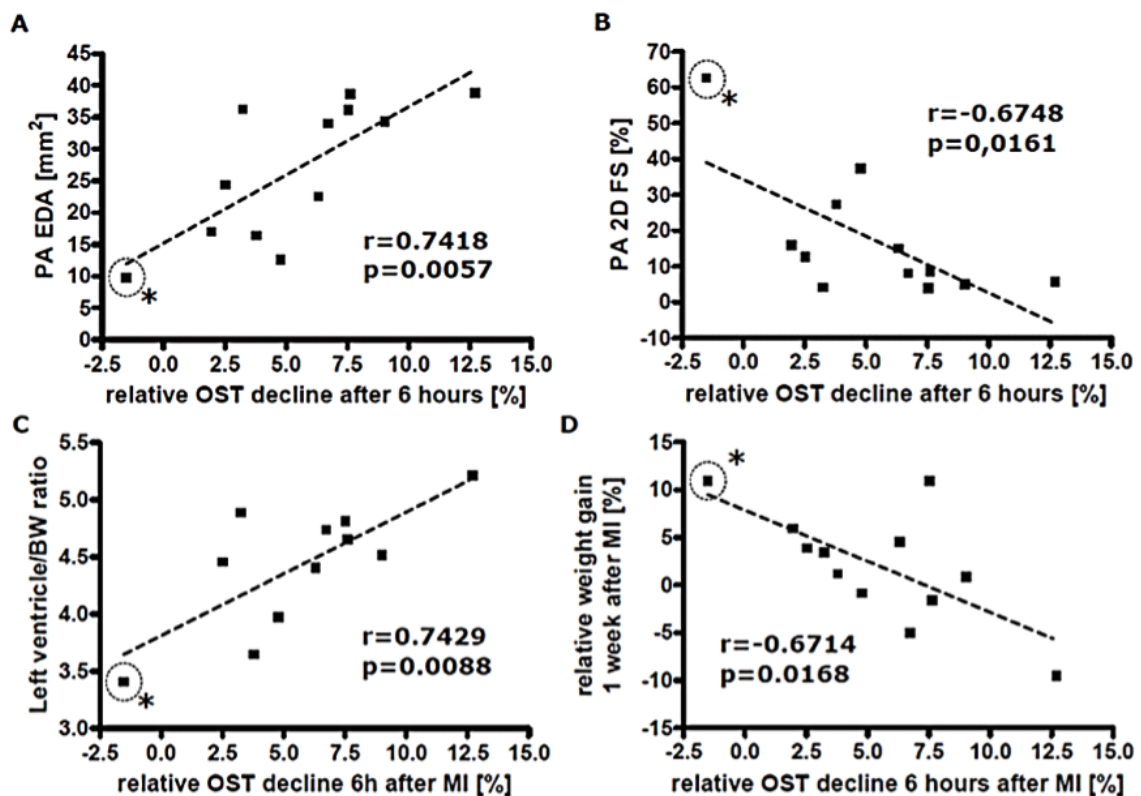


Abbildung 17: Pearson-Korrelation relevanter Herzinsuffizienzparameter mit der relativen OST-Abnahme 6 h nach MI-Operation⁵⁸.

A: Positive Korrelation der enddiastolischen Fläche des linken Ventrikels auf papillärer Ebene (PA EDA) 56 Tage nach MI und rOSTd 6 h nach MI ($r = 0,7418$, $n = 12$);

B: Negative Korrelation der Verkürzung des Herzens (Fractional Shortening, FS) während des systolischen und diastolischen Kontraktionsvorganges (PA 2D) FS 56 Tage nach MI und rOSTd 6 h nach MI ($r = -0,6748$, $n = 12$);

C: Positive Korrelation des auf das Körpergewicht bezogene Gewicht des linken Ventrikels (LV/BW-Verhältnis) 56 Tage nach MI und rOSTd 6 h nach MI ($r = 0,7429$, $n = 11$);

D: Negative Korrelation der relativen Gewichtszunahme 7 Tage nach MI und rOSTd 6 h nach MI ($r = -0,6714$, $n = 12$)

Die gestrichelten Linien stellen lineare Regressionen aller Werte dar.

Die mit einem Stern markierten Punkte (*) entsprechen den Werten einer Maus der MI-Gruppe, die keinen Infarkt ausgebildet hat (PSR-Färbung) und demnach eigentlich zur Gruppe der Sham-Tiere gezählt werden muss.

Die Abbildung ist im Rahmen der Ausarbeitung der Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entstanden.

4

Diskussion

Im Folgenden werden die experimentellen Daten der vorliegenden Arbeit kritisch bewertet und mit den in der Literatur vorhandenen Daten verglichen. Weiter wird eine mögliche Anwendung der OST-Messung mit der Wärmebildkamera im Rahmen von Tierversuchen beurteilt.

4.1 Mögliche Störfaktoren des MI-Modells

Ein Zusammenhang zwischen der Narkose und dem Absinken der Körpertemperatur wurde bereits mehrfach beschrieben^{24,27,28,45}. Auch in Vorversuchen zu dem MI-Langzeitversuch konnte ein von der Isofluran-Menge abhängiger OST-Abfall nachgewiesen werden (siehe Anhang 2)⁴⁹. Um zu vermeiden, dass diese unphysiologisch niedrigen Temperaturwerte mit in die Ergebnisse des MI-Langzeitversuchs einfließen, wurde der Zeitpunkt der ersten Temperaturmessung eine Stunde nach der Narkoseausleitung festgesetzt. Zudem wurden die Versuchstiere während der Operation standardmäßig auf einer Heizplatte gelagert. So konnten mögliche schädliche Folgen durch zu starkes Absinken der Körpertemperatur während der Operation, beispielsweise durch Wärmekonvektion bei der Eröffnung des Thorax, vermieden werden^{24,28}. Neben der Anästhesie stellt auch die Handhabung der Mäuse einen potentiellen Störfaktor dar^{27,39}. In vorangehenden Versuchen unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass die verwendete dorsale Fixierung der Mäuse keinen Einfluss auf die OST hatte (siehe Anhang 3)⁵⁸.

Einige Studien beschreiben einen Unterschied der mittels Infrarotkamera gemessenen Temperaturwerte zwischen der rechten und linken Körperseite²¹. Daher wurde in einem Vorversuch geprüft, ob bei der OST Unterschiede

zwischen dem rechten und linken Auge bestehen. Dabei ließen sich unter Standardbedingungen keine Unterschiede feststellen (siehe Anhang 4)^{48,49}. Aus diesem Grund konnten die OST-Werte beider Augen in den MI-Langzeitversuch eingeschlossen werden.

Des Weiteren haben der Abstand zwischen dem Kameraobjektiv und der Augenoberfläche sowie die korrekte und reproduzierbare Fokussierung einen Einfluss auf die gemessenen OST-Werte. Durch die für das MI-Modell verwendete Makrolinse wurden diese Parameter jedoch weitestgehend konstant gehalten und können daher vernachlässigt werden.

4.2 Einordnung der eigenen Ergebnisse in den Forschungsstand

Hypothermie und Myokardinfarkt

Obwohl die Körpertemperatur die Entstehung und den Verlauf eines Myokardinfarktes beeinflusst, wird dieser Parameter in der kardiovaskulären Forschung kaum beachtet^{13,32,59-65}. Einige Studien untersuchten den Einfluss einer Hypothermie auf das Ausmaß eines Myokardinfarktes^{59,61,62,66}. In verschiedenen Modellen (Hasen, Schweine, Hunde) wurde durch eine lokale Kühlung des von einem Infarkt betroffenen Myokards eine Reduktion der Infarktgröße erzielt^{59,60,66-68}. Die Korrelation zwischen der lokalen Körpertemperatur und Infarktgröße hängt vermutlich mit dem durch die Temperaturreduktion herabgesetzten Metabolismus und Sauerstoffbedarf des Herzmuskels zusammen^{31,60,63,66}. Im Umkehrschluss bedeutet eine erhöhte Körpertemperatur einen erhöhten Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels, der das Ausmaß der Infarktgröße negativ beeinflusst^{13,30-32}. Beim Menschen konnte ein Körpertemperaturanstieg im Anschluss an ein akutes Infarktereignis beobachtet werden, wobei der zugrundeliegende Mechanismus ungeklärt ist^{32,33}. Ein Anstieg der Körpertemperatur stellt eine natürliche Reaktion des Organismus auf ein entzündliches Ereignis dar^{13,31}. Bei diesem Prozess spielen verschiedene endogene Mediatoren (z.B. Zytokine), die auch im Laufe eines Myokardinfarktes freigesetzt werden, eine Rolle⁶⁹⁻⁷². Des Weiteren geht man von einer erhöhten Aktivität des Immunsystems aus, die das im Anschluss an einen Myokardinfarkt

stattfindende Remodeling mit Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels begünstigt^{9,13,18,20}. Die Prognose verschlechtert sich zudem durch die ebenfalls mit der Temperaturerhöhung in Verbindung stehende vermehrte Freisetzung herzspezifischer Enzyme. Demgegenüber steht eine verminderte Enzymfreisetzung und bessere linksventrikuläre Funktion (LVEF) bei erniedrigten Körpertemperaturwerten nach akutem Infarkt ereignis¹³.

Anders als beim Menschen zeigen Schweine eine erniedrigte Körpertemperatur im Anschluss an eine Okklusion der Herzkranzgefäße ($36,9 \pm 0,6$ °C vs. $35,7 \pm 1,1$ °C)⁶⁰. Möglicherweise beruht dieser Unterschied auf der Tatsache, dass einzelne Entzündungsmediatoren sowohl Fieber als auch Hypothermie verursachen können⁷³. Auch bei Mäusen wurde ein Abfall der Körpertemperatur im Anschluss an einen Myokardinfarkt detektiert. Die Tiere der MI-Gruppe wiesen eine Stunde nach Durchführung der Operation bereits signifikant niedrigere OST-Werte auf (Sham-Gruppe (1 h): $37,4 \pm 0,6$ °C vs. MI-Gruppe (1 h): $33,0 \pm 0,5$ °C; $p < 0,001$). Auch zu den anderen Messzeitpunkten waren die OST-Werte in der MI-Gruppe signifikant erniedrigt (jeweils Sham-Gruppe vs. MI-Gruppe (2 h): $38,2 \pm 0,2$ °C vs. $32,9 \pm 0,6$ °C, (3 h): $38,6 \pm 0,2$ °C vs. $33,3 \pm 0,5$ °C, (4 h): $38,1 \pm 0,8$ °C vs. $33,8 \pm 0,6$ °C, (5 h): $38,3 \pm 0,2$ °C vs. $34,1 \pm 0,6$ °C, (6 h):). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass weder die Anästhesie noch die Thorakotomie, sondern allein die Ligatur der vorderen absteigenden Koronararterie für den Temperaturabfall der MI-Tiere verantwortlich war.

OST-Messung als Alternative zu anderen Methoden der Körpertemperaturmessung

Der Grundgedanke, die Augen für die Messung der Körpertemperatur zu verwenden, existiert seit über 130 Jahren⁴². Eine OST-Messung wurde bereits in diversen Studienmodellen verwendet^{42,74,75}. In einer aktuellen Studie wurde die OST an trockenen Augen gemessen, um den Einfluss des Tränenfilms auf die verschiedenen Bereiche der Augenoberfläche zu analysieren⁷⁵. Bei Versuchen, die Körpertemperatur des Menschen mittels dieser Methode zu bestimmen, wurden jedoch unphysiologisch niedrige Werte detektiert⁷⁶. Mögliche Gründe für diese Abweichungen sind die Verwendung einer ungeeigneten Optik und ein

großer Abstand zwischen Objekt und Objektiv, wodurch sich der atmosphärische Einfluss auf die Messwerte verstärkt. Die Eignung der Augen als Messort für die Körpertemperatur ergibt sich aus der Blutversorgung dieser Sinnesorgane über die Arteria ophthalmica, einem Ast der Arteria carotis interna¹². Diese Gefäße stehen in direkter Verbindung zum Herzen und sind somit Teil der als wärmste Region des Körpers beschriebenen Cephalo-Thorakalen-Achse^{22,47,77}. Daher bildet die OST im Vergleich zur rektalen Messung die Körperkerntemperatur auch unter schnell wechselnden Kreislaufbedingungen zuverlässiger ab⁴⁹. Mäuse verfügen im Vergleich zu Ratten und Menschen aufgrund ihrer signifikant höheren Herzrate über ein hohes Herzzeitvolumen^{49,78,79}. Daraus resultiert eine schnellere Wärmeverteilung in die Peripherie des Körpers und eine raschere Adaption an äußere Temperaturveränderungen⁴⁹. Im Zusammenhang mit dem akuten Myokardinfarkt sind diese Speziesunterschiede möglicherweise von Bedeutung, da die Herzrate und infolgedessen das Herzzeitvolumen bei einem akuten Herzinfarkt ereignis deutlich absinkt^{49,80}.

Unsere Arbeitsgruppe hat in der Vergangenheit verschiedene Studien durchgeführt, um die Augenoberfläche als geeigneten Messort der Körpertemperatur auch in anderen Organismen zu validieren⁴⁹. Dazu wurde die OST bei Ratten, Kaninchen und Menschen mit rektalen (Ratten, Kaninchen) und tympanalen Messwerten (Mensch) verglichen⁴⁹. Dabei waren die OST-Werte der Ratten und Kaninchen signifikant höher als die rektal gemessenen Temperaturwerte (Ratte: rektal vs. OST: $35,7 \pm 0,1$ °C vs. $36,5 \pm 0,2$ °C, $n = 15$, two-tailed t-test, $p < 0,001$; Kaninchen: rektal vs. OST: $38,2 \pm 0,2$ °C vs. $39,1 \pm 0,2$ °C, $n = 18$, two-tailed t-test, $p < 0,01$)⁴⁹. Beim Menschen lagen die OST-Werte zwar auch oberhalb der tympanalen Werte, allerdings bestand kein signifikanter Unterschied (Ohr vs. OST: $36,9 \pm 0,1$ °C vs. $37,1 \pm 0,1$ °C, $n = 33$, two-tailed t-test, $p = 0,4738$) (Anhang 5)⁴⁹. Diese Ergebnisse unterstreichen die These, dass die cephalo-thorakale Region, die durch die OST- bzw. tympanalen Messwerte repräsentiert wird, höhere Temperaturwerte als die abdominopelvine Region aufweist (rektal gemessene Temperaturwerte).

Wärmebildtechnologie

Im Rahmen der tierexperimentellen Forschung stellt die Wärmebildtechnologie derzeit noch eine kaum verbreitete Methode dar. Ein möglicher Grund für die fehlende Etablierung dieser Technologie sind die hohen Kosten für die Wärmebildkamera und das Equipment. In den vorliegenden Versuchen wurden kostengünstige Alternativen genutzt. Die für den MI-Langzeitversuch verwendete Makrolinse verbesserte die qualitative und quantitative Datenerhebung und stellt ein hilfreiches Werkzeug nicht nur für die tierexperimentelle Forschung dar. Durch die verwendete flexible Handkamera war eine schnelle Reaktion bei Bewegungen der Tiere möglich, was den zeitlichen Aufwand für die Erstellung der Wärmebilddaten minimierte. Mit der Version des vorgestellten Analyseprogramms konnten die Wärmebilddaten ohne großen technischen Aufwand ausgewertet werden. In Anbetracht der schnell fortschreitenden Technik wird es in Zukunft durch weitere Ergänzungen des Programms möglich sein, die Bilder automatisch auszuwerten und im Anschluss direkt in einer Excel-Tabelle anzuzeigen. Ein weiterer Vorteil dieser nicht-invasiven Messmethode ist die Verhinderung einer Keimverschleppung, da kein direkter Kontakt mit den Versuchstieren erforderlich ist.

Die in der vorliegenden Studie verwendete Methode der Temperaturmessung über die Augenoberfläche mittels Wärmebildkamera ist eine exakte und für die Versuchstiere stressarme Messmethode. Die Technologie wurde in dieser Art noch nie zuvor verwendet. Basierend auf den Fortschritten bei der Gesichtserkennung ist es in Zukunft vielleicht möglich, die OST, jedesmal wenn eine Maus eine im Käfig installierte Wärmebildkamera im geeigneten Abstand passiert, automatisch zu bestimmen. Auf diese Weise könnte der Gesundheitszustand der Versuchstiere ohne zusätzlichen Arbeitsaufwand laufend überwacht werden.

4.3 Oberflächen-Volumen-Verhältnis

Das Oberflächen-Volumen-Verhältnis spielt für die Thermoregulation eines Organismus eine entscheidende Rolle^{28,36}. Allgemein gilt, dass das Oberflächen-Volumen-Verhältnis mit zunehmender Größe des Organismus abnimmt

(Bergmannsche Regel)³⁶. Das im Vergleich zu größeren Säugetieren besonders große Verhältnis zwischen Oberfläche und Volumen bei Mäusen prädestiniert für eine Hypothermie, da die Wärmeabgabe mit zunehmendem Oberflächen-Volumen-Verhältnis ebenfalls zunimmt. Mäusen fällt es somit schwerer, die Temperatur im Körperinneren bei einer abweichenden Umgebungstemperatur konstant zu halten^{28,36}. Der bei kleineren Lebewesen geringere isolierende Effekt der Körperhülle begünstigt eine Unterkühlung zusätzlich³⁶. Mäuse reagieren daher bereits auf kleine Wärmeverluste, wie bei einer Operation, mit einem starken Temperaturabfall. Diese Zusammenhänge spielen auch für die OST-Messung eine Rolle⁸¹.

Anders als bei größeren Organismen mit kleinerem Oberflächen-Volumen-Verhältnis unterscheiden sich bei der Maus die OST-Werte nicht signifikant von rektalen Messwerten⁴⁹. Bei größeren Tieren (z.B. Kaninchen, Ratten) liegen die OST-Werte signifikant höher als rektal gemessene Temperaturwerte⁴⁹, da sie die Körperwärme besser speichern können. Unter der Prämisse, dass die cephalothorakale Region die wärmste Körperregion darstellt, ist davon auszugehen, dass die OST näher an der Körperkerntemperatur liegt als die niedrigeren rektal erhobenen Temperaturwerte. Gestärkt wird diese Überlegung durch den Befund, dass unter veränderten Kreislaufbedingungen – beispielsweise nach einem Schock, bei dem es zu einer Zentralisation der Blutzirkulation kommt – die OST weiterhin zuverlässige Werte liefert⁴⁷. Folglich scheint die OST die Körperkerntemperatur bei Mäusen besser zu repräsentieren als die rektale Messung und hat somit eine hohe physiologische Relevanz. Auch in der vorliegenden Studie konnte vermutlich aufgrund der großen Wärmeabgabe kein signifikanter Unterschied zwischen der rektalen und der OST-Messung detektiert werden.

4.4 Schlussfolgerungen und Anregungen für weiterführende Arbeiten

Zentraler Bestandteil der vorliegenden Arbeit war die Analyse des potentiellen Zusammenhangs zwischen der Körpertemperatur und dem Myokardinfarkt, der bereits von anderen Forschungsgruppen untersucht wurde^{30,32}. Laut einer

großen Mausstudie stellt die Ausgangstemperatur einen wichtigen prognostischen Faktor für das Outcome nach einem akuten Myokardinfarkt ereignis dar⁶³. Eine Hypothermie im Anschluss an einen Herzinfarkt wurde ebenfalls beschrieben⁶⁰ und konnte durch die vorliegenden Beobachtungen bestätigt werden. Bislang fehlten aber kontrollierte Studien, die den Effekt der operativen MI-Induktion im Vergleich zu einem Sham-Eingriff untersuchten. Diese Lücke konnte durch die vorliegende Analyse geschlossen werden. Ebenso gab es bislang keine Studien, die die mögliche Korrelation zwischen der rOSTd und der Größe des Infarktes thematisierte.

Die Hypertrophie und Dilatation des nicht-infarzierten Myokards ist Teil des komplexen Remodelings im Anschluss an einen Myokardinfarkt und spiegelt sich in dem vergrößerten Ventrikelgewicht der MI-Tiere wieder, welches als Folge der eingeschränkten Herzfunktion gewertet werden kann^{9,14,18,20}. Ebenso lässt sich das erhöhte Lungengewicht in der Gruppe der MI-Tiere als Zeichen der Fehlfunktion des Herzens und der resultierenden Stauung der Lunge interpretieren¹⁰.

In der vorliegenden Arbeit wurde nach der MI-Operation eine hohe Korrelation zwischen dem auf das Körpergewicht normierten Gewicht des linken Ventrikels 56 Tage postoperativ und der rOSTd (im Verhältnis zum präoperativen Wert) 6 h postoperativ gefunden (Abbildung 17, C: $r = 0,7429$, Pearson, $n = 11$). Dieses Ergebnis belegt einen Zusammenhang zwischen der Abnahme der Körpertemperatur im Anschluss an ein akutes Infarkt ereignis und der darauffolgenden Herzdekompensation. Zudem konnte belegt werden, dass die intraoperative Induktion eines Myokardinfarktes einen signifikanten Einfluss auf die Verkürzung des Herzens (Fractional Shortening, FS) während des systolischen und diastolischen Kontraktionsvorganges hatte (MI-Gruppe vs. Sham-Gruppe $p < 0,001$) hat (siehe Tabelle 3). Dieser Effekt konnte sowohl auf apikaler (AP 2D FS, AP MM FS) als auch auf papillärer Ebene (PA 2D FS, PA MM FS) nachgewiesen werden. Auch die übrigen Parameter unterschieden sich mit Ausnahme der am 56. postoperativen Tag auf apikaler Ebene gemessenen endsystolischen Fläche (AP ESD) signifikant zwischen der MI-Gruppe und der Sham-Gruppe ($p \leq 0,01$).

Andere Versuche unserer Arbeitsgruppe belegen, dass die Gewichtszunahme in den ersten Wochen nach Induktion eines Myokardinfarkts das Outcome der Versuchstiere prognostiziert⁴. In den vorliegenden Versuchen wurde eine starke Korrelation zwischen der rOSTd 6 h postoperativ und der Körpergewichtszunahme eine Woche nach MI-Operation festgestellt (Abbildung 17, D: $r = -0,6714$, Pearson, $n = 12$).

Die Bestimmung der Infarktgröße über die PSR-Färbung ist eine etablierte Methode in der kardiovaskulären Forschung. Allerdings kann mit dieser Methode nur ein begrenztes Areal des gesamten Infarktes dargestellt werden. Dies ist möglicherweise der Grund dafür, weswegen keine signifikante Korrelation zwischen der mittels PSR-Färbung ermittelten Infarktgröße und der rOSTd 6 h nach MI gefunden werden konnte. Nahezu alle Mäuse der MI-Gruppe zeigten in der vorliegenden Studie einen deutlichen Infarkt mit einer Infarktgröße von >50% mit Ausnahme eines MI-Versuchstieres. Der fehlende Infarkt lässt sich mutmaßlich auf eine zu lockere Ligatur der linken absteigenden Koronararterie während der MI-Operation zurückführen. Das Versuchstier konnte aufgrund seiner rOSTd-Werte als Ausreißer innerhalb der MI-Gruppe identifiziert werden (Abbildung 17). Zudem wies das Tier die gleichen physiologischen und echokardiographischen Parameter wie die Versuchstiere der Sham-Gruppe auf. Die vorliegenden Daten zeigen, dass die OST-Messung bei Mäusen bereits 5–6 h nach einem akuten Infarkt ereignis das langfristige kardiale Outcome vorhersagen kann. Zudem konnten hohe Korrelationen zwischen der rOSTd und der Langzeitdilataion des linken Ventrikels, der Hypertrophie, der systolischen Herzfunktion und der Herzinsuffizienz in der MI-Gruppe gefunden werden. Die Möglichkeit der Differenzierung von infarzierten und nicht-infarzierten Mäusen mittels der OST-Messung unmittelbar nach einem potentiellen Myokardinfarkt ist beeindruckend und stellt ein Werkzeug für eine schnelle Vorselektierung der Versuchstiere dar. Diese Methode könnte damit in Abhängigkeit vom Versuchsstudienmodell die zeitaufwändige und teure Echokardiographie mit der dazu notwendigen Anästhesie ablösen. Auch könnte der Zeitpunkt der Identifizierung eines Infarktes von 24 h auf 1 h nach der MI-Operation vorverlegt werden⁴⁹. Durch die Möglichkeit dieser frühen Zuteilung der Versuchstiere in MI-

bzw. Sham-Gruppen könnten in zukünftigen MI-Modellstudien die Anzahl der benötigten Versuchstiere ohne große zeitliche Verzögerung nachoperiert und Versuche dadurch optimiert werden.

Die Körpertemperatur stellt einen sehr frühen prognostischen Indikator für einen bevorstehenden Tod dar⁸². Daher kann dieser Parameter in Tierversuchen als ethischer Endpunkt in Betracht gezogen werden. Ein solcher alternativer Endpunkt zum natürlichen Tod wurde bereits für Sepsis- und Infektionsversuche diskutiert^{24,83}. In den Versuchen konnte eine Körpertemperatur festgelegt werden, bei deren Unterschreiten der Todeszeitpunkt der Versuchstiere vorausgesagt werden konnte^{24,83}. Ziel solcher Überlegungen ist es, Versuchstieren im Sinne des Konzepts der 3 Rs nach Russel und Burch Leid und Stress zu ersparen und zugleich die Qualität der Forschungsergebnisse zu optimieren^{24,40,82,84,85}. In dem vorliegenden MI-Versuch konnten zwar niedrigere Temperaturwerte bei den verstorbenen MI-Tieren aufgewiesen werden, als bei den überlebenden MI-Versuchstieren, jedoch bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der OST und dem Todeszeitpunkt der Mäuse (siehe Anhang 1: MI verstorben n = 7 vs. MI nicht verstorben n= 9). Um die OST als prognostischen Mortalitätsmarker einzusetzen, müsste die Messung möglicherweise mit weiteren Indikatoren (z.B. Körpergewicht, Trinkmenge der Tiere) kombiniert werden.

Auch beim Menschen lassen sich mittels OST-Messung zuverlässige Temperaturwerte erheben⁴⁹. Unter der Prämisse, dass beim Menschen der Myokardinfarkt wie bei der Maus durch eine rOSTd angezeigt wird, ließe sich durch eine an die Infarktgröße angepasste Therapie die Prognose der Myokardinfarktpatienten verbessern^{9,13,86}. In der Vergangenheit wurden bereits die Elektrokardiographie, die Bestimmung herzspezifischer Enzyme und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) auf ihre Aussagekraft bezüglich der Infarktgröße untersucht^{13,86}. Mit diesen Methoden war es aber nicht möglich, vergleichbar frühe Aussagen über die Infarktgröße zu machen⁹.

5

Zusammenfassung

Die Körpertemperatur kann als Marker für den gesundheitlichen Zustand eines Organismus genutzt werden⁸⁷. Auch beim akuten Myokardinfarkt spielt die Körpertemperatur eine Rolle³⁰⁻³². Die Aussagekraft von Temperaturdaten hängt dabei von der gewählten Körperstelle und weiteren thermodynamischen Aspekten ab⁸³. Die rektale Standardmessung ist nicht in der Lage, schnelle Veränderungen der Körpertemperatur zu erfassen, was insbesondere in akuten Krankheitsphasen wichtig sein kann^{22,29,39}. Dagegen kann die in dem vorliegenden Myokardinfarkt-(MI)-Langzeitversuch genutzte Messung der Augenoberflächentemperatur (OST) mit einer flexiblen Wärmebildkamera auch schnelle Veränderungen der Körpertemperatur mit hoher Sensitivität erfassen.

In dem murinen MI-Modell wurde ein signifikanter Abfall der OST der MI-Tiere bereits eine Stunde nach Operation beobachtet. Im Vergleich zeigten Sham-Tiere im Anschluss an die Operation einen konstanten Temperaturverlauf. Zwischen den rOSTd-Werten 6 h nach der Operation und an Tag 21 sowie Tag 56 erhobenen echokardiographischen Parametern bestanden deutliche Korrelationen. OST-Verlaufsmessungen im Anschluss an einen MI-Eingriff erlauben somit Aussagen über das Outcome der Versuchsmäuse.

Zusammenfassend stellt die hier vorgestellte Wärmebildkamera mit aufgesetzter Makrolinse ein hilfreiches Werkzeug für Tierversuche dar. Das flexible Setup eignet sich nicht nur für OST-Messungen, sondern kann auch für exakte thermische Untersuchungen von Versuchstieren und andere qualitative und quantitative Zwecke genutzt werden. Die durch den vorgestellten Ansatz erzielte Stressreduktion bei Temperaturmessungen folgt den etablierten Regeln der 3 R's für Tierexperimente und erhöht so die wissenschaftliche Qualität von Versuchsergebnissen⁴⁰.

6

Literaturverzeichnis

1. **Dorner, T.; Rieder, A. (2005):** Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit und Bedeutung für die Prävention. *Journal für Kardiologie - Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen*, 12, S. 13-15.
2. **Statistisches Bundesamt (2015):** Gesundheit - Todesursachen in Deutschland
(<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>, Zugriff: 19.08.2015).
3. **Wichmann, J.; Rosengren, A.; Sjöberg, K.; Barregard, L.; Sallsten, G. (2013):** Association between Ambient Temperature and Acute Myocardial Infarction Hospitalisations in Gothenburg, Sweden: 1985-2010. *PLoS ONE*, 8, e62059.
4. **Vogel, B.; Shinagawa, H.; Hofmann, U.; Ertl, G.; Frantz, S. (2015):** Acute DNase1 treatment improves left ventricular remodeling after myocardial infarction by disruption of free chromatin. *Basic Res. Cardiol.*, 110, S. 1-15.
5. **Gößwald, A.; Schienkiewitz, A.; Nowossadeck, E.; Busch, M. A. (2013):** Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56, S. 650-655.

6. **Löwel, H. (2006):** Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. *Robert-Koch-Institut - Statistisches Bundesamt*, Heft 33, S. 1-39.
7. **Hennekens, C. (2018):** Overview of primary prevention of coronary heart disease and stroke. (<http://www.uptodate.com/contents/overview-of-primary-prevention-of-coronary-heart-disease-and-stroke>, Zugriff: 21.06.2016).
8. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2016):** Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK - Kurzfassung, 4. Auflage, Version 1. (www.khk.versorgungsleitlinien.de).
9. **French, B. A.; Kramer, C. M. (2007):** Mechanisms of Post-Infarct Left Ventricular Remodeling. *Drug Discov. Today Dis. Mech.*, 4, S. 185-196.
10. **Herold, G. (2016):** Innere Medizin 2016. *Herold*, Ausgabe 2018, Köln.
11. **Hofmann, U.; Frantz, S. (2013):** How can we cure a heart 'in flame'? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res. Cardiol.*, 108, S. 356.
12. **Benninghoff, A.; Drenckhahn, D. (2008):** Taschenbuch Anatomie. *Elsevier, Urban & Fischer*, München.
13. **Qian, Y.; Liu, J.; Ma, J.; Meng, Q.; Peng, C. (2014):** Effect of initial temperature changes on myocardial enzyme levels and cardiac function in acute myocardial infarction. *Exp. Ther. Med.*, 8, S. 243-247.
14. **Greten, H.; Rinninger, F.; Greten, T. F.; Amling, M. (2010):** Innere Medizin: 395 Tabellen. *Thieme*, 13., vollst. überarb. und erw. Aufl, Stuttgart.

15. **Erbel, R. (2012):** Herzkatheter-Manual: Diagnostik und interventionelle Therapie; mit 211 Tabellen; Patientenbroschüren und das Handbuch des Herzinfarktverbundes Essen auf CD-ROM. *Deutscher Ärzteverlag*, Köln.
16. **Finn, A. V.; Nakazawa, G.; Narula, J.; Virmani, R. (2007):** Culprit Plaque in Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 50, S. 2204-2206.
17. **Frantz, S.; Bauersachs, J.; Ertl, G. (2009):** Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation. *Cardiovasc. Res.*, 81, S. 474-481.
18. **Sutton, M. G. S. J.; Sharpe, N. (2000):** Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy. *Circulation*, 101, S. 2981-2988.
19. **Litwin, S. E.; Katz, S. E.; Morgan, J. P.; Douglas, P. S. (1994):** Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation*, 89, S. 345-354.
20. **Roskamm, H.; Neumann, F. J.; Kalusche, D.; Bestehorn, H. P. (2004):** Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie; mit 138 Tabellen. *Springer*, Berlin Heidelberg.
21. **Ring, E. F. J.; Ammer, K. (2012):** Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol. Meas.*, 33, S. R33-R46.
22. **Taylor, N. A. S.; Tipton, M. J.; Kenny, G. P. (2014):** Considerations for the measurement of core, skin and mean body temperatures. *J. Therm. Biol.*, 46, S. 72-101.

23. **Bach, A. J. E.; Stewart, I. B.; Minett, G. M.; Costello, J. T. (2015):** Does the technique employed for skin temperature assessment alter outcomes? A systematic review. *Physiol. Meas.*, 36, S. R27-51.
24. **Hershey, J. D.; Aler, D.; Miller, S. (2014):** Surface Temperature Correlates to Core Body Temperature in Mice across a Wide Range of Values. *Lab. Anim. Sci. Prof.*, 4, 44-46.
25. **Chatproedprai, S.; Heamawanachai, K.; Tempark, T.; Wananukul, S. (2016):** A Comparative Study of 3 Different Methods of Temperature Measurement in Children. *J. Med. Assoc. Thail. Chotmaihet Thangphaet*, 99, S. 142-149.
26. **Salota, V.; Slovakova, Z.; Panes, C.; Nundlall, A.; Goonasekera, C. (2016):** Is postoperative tympanic membrane temperature measurement effective? *Br. J. Nurs. Mark Allen Publ.*, 25, S. 490-493.
27. **Clement, J. G.; Mills, P.; Brockway, B. (1989):** Use of telemetry to record body temperature and activity in mice. *J. Pharmacol. Methods*, 21, S. 129-140.
28. **Caro, A. C.; Hankenson, F. C.; Marx, J. O. (2013):** Comparison of Thermoregulatory Devices Used during Anesthesia of C57BL/6 Mice and Correlations between Body Temperature and Physiologic Parameters. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. JAALAS*, 52, S. 577-583.
29. **Eichna, L. W.; Berger, A. R.; Rader, B.; Becker, W. H. (1951):** Comparison of Intracardiac and Intravascular Temperatures with Rectal Temperatures in Man. *J. Clin. Invest.*, 30, S. 353-359.

30. **Cho, H.-O.; Nam, C. W.; Lee, H. M.; Shin, H. W.; Cho, Y. K.; Yoon, H. J.; Park, H. S.; Kim, H.; Chung, I. S.; Hur, S. H.; Kim, Y. N.; Kim, K. B. (2014):** Fever after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction is associated with adverse outcomes. *Int. J. Cardiol.*, 170, S. 376-380.
31. **Naito, K.; Anzai, T.; Yoshikawa, T.; Maekawa, Y.; Sugano, Y.; Kohno, T.; Mahara, K.; Okabe, T.; Asakura, Y.; Ogawa, S. (2007):** Increased Body Temperature After Reperfused Acute Myocardial Infarction Is Associated with Adverse Left Ventricular Remodeling. *J. Card. Fail.*, 13, S. 25-33.
32. **Ben-Dor, I.; Haim, M.; Rechavia, E.; Murininkas, D.; Nahon, M.; Harell, D.; Porter, A.; Iakobishvili, Z.; Scapa, E.; Battler, A.; Hasdai, D. (2005):** Body Temperature - A Marker of Infarct Size in the Era of Early Reperfusion. *Cardiology*, 103, S. 169-173.
33. **Löfmark, R.; Nordlander, R.; Orinius, E. (1978):** The temperature course in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.*, 96, S. 153-156.
34. **Patel, M. R.; Mahaffey, K. W.; Armstrong, P. W.; Weaver, W. D.; Tasissa, G.; Hochman, J. S.; Todaro, T. G.; Malloy, K. J.; Rollins, S.; Theroux, P.; Ruzyllo, W.; Nicolau, J. C.; Granger, C. B. (2005):** Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). *Am. J. Cardiol.*, 95, S. 614-618.
35. **Young, P. J.; Bellomo, R. (2014):** Fever in sepsis: is it cool to be hot? *Crit. Care*, 18, S. 109.
36. **Brück, K. (1985):** Physiologie des Menschen. *Springer*, Berlin Heidelberg, S. 583-601.

37. **Flecknell, P. (2002):** Replacement, reduction and refinement. *ALTEX*, 19, S. 73-78.
38. **Warren, D. J. (1974):** A thermistor probe for measurement of blood temperature and cardiac output in small animals. *Cardiovasc. Res.*, 8, S. 566-569.
39. **Tanabe, K.; Takaori, S. (1964):** Effects of Cooling and Warming of the Common Carotid Arteries on the Brain and Tympanic Membrane Temperatures in the Rabbit. *Jpn. J. Pharmacol.*, 14, S. 67-79.
40. **Tannenbaum, J.; Bennett, B. T. (2015):** Russell and Burch's 3Rs Then and Now: The Need for Clarity in Definition and Purpose. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 54, S. 120-132.
41. **FLIR Systems:** Wärmebild-, Nachtsicht- und Infrarotkamarasysteme. *dataTec* (<http://www.flir.de/home/>, Zugriff: 29.05.2015).
42. **Purslow, C.; Wolffsohn, J. S. (2005):** Ocular surface temperature: a review. *Eye Contact Lens*, 31, S: 117-123.
43. **Gaussorgues, G. (1994):** Infrared thermography. *Chapman & Hall*, Dordrecht.
44. **Sollai, S.; Dani, C.; Berti, E.; Fancelli, C.; Galli, L.; de Martino, M.; Chiappini, E. (2016):** Performance of a non-contact infrared thermometer in healthy newborns. *BMJ Open*, 6, e008695.
45. **Imani, F.; Karimi Rouzbahani, H. R.; Goudarzi, M.; Tarrahi, M. J.; Ebrahim Soltani, A. (2016):** Skin Temperature Over the Carotid Artery, an Accurate Non-invasive Estimation of Near Core Temperature. *Anesthesiol. Pain Med.*, 6, e31046.

46. **Fenner, K.; Yoon, S.; White, P.; Starling, M.; McGreevy, P. (2016):** The Effect of Noseband Tightening on Horses' Behavior, Eye Temperature, and Cardiac Responses. *PLoS ONE*, 11, e0154179.
47. **Pereira, C. B.; Czaplik, M.; Blanik, N.; Rossaint, R.; Blazek, V.; Leonhardt, S. (2014):** Contact-free monitoring of circulation and perfusion dynamics based on the analysis of thermal imagery. *Biomed. Opt. Express*, 5, S. 1075-1089.
48. **Vogel, B.; Wagner, H.; Frantz, S. (2016):** Poster: Non-invasive temperature measurement: Thermal macro imaging of the mouse eye. Würzburg.
49. **Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löscherberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016):** Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface. *MethodsX*, 3, S. 407-416.
50. **Wolfensohn, S.; Lloyd, M. (2003):** Handbook of Laboratory Animal – Management and Welfare. *Wiley-Blackwell*, Oxford.
51. **Bartel, T.; Müller, S. (2013):** Echokardiographie: Lehrbuch und Atlas. *Elsevier, Urban & Fischer Verlag*, München.
52. **Bücheler, E.; Lackner, K.-J.; Thellen, M. (2016):** Einführung in die Radiologie: Diagnostik und Interventionen. *Thieme*, Stuttgart.
53. **Genzwürker, H.; Hinkelbein, J.; Keil, J.; Zimmer, G.; Ackermann, H. (2012):** AllEx - Alles fürs Examen: das Kompendium für die 2. ÄP. *Thieme*, Stuttgart.
54. **Mantke, R.; Peitz, U. (2001):** Sonographie für Chirurgen. *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart.

55. **Hammentgen, D. (1991):** Transösophageale Echokardiographie monoplan/biplan. *Springer*, Berlin Heidelberg, 4-16.
56. **Flachskampf, F. A. (2008):** Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart.
57. **Becker-Gaab, C. (2001):** Indikationen zur bildgebenden Diagnostik *Springer*, Berlin Heidelberg, S. 3-7.
58. **Benjamin Vogel (2015):** Wissenschaftliche Forschungen, Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM), Würzburg.
59. **Hale, S. L.; Kloner, R. A. (1999):** Ischemic preconditioning and myocardial hypothermia in rabbits with prolonged coronary artery occlusion. *Am. J. Physiol.*, 276, S. H2029-H2034.
60. **Schwartz, D. S.; Bremner, R. M.; Baker, C. J.; Uppal, K. M.; Barr, M. L.; Cohen, R. G.; Starnes, V. A. (2001):** Regional topical hypothermia of the beating heart: preservation of function and tissue. *Ann. Thorac. Surg.*, 72, S. 804-809.
61. **Tissier, R.; Chenoune, M.; Ghaleh, B.; Cohen, M. V.; Downey, J. M.; Berdeaux, A. (2010):** The small chill: mild hypothermia for cardioprotection? *Cardiovasc. Res.*, 88, S. 406-414.
62. **Dai, W.; Herring, M. J.; Hale, S. L.; Kloner, R. A. (2015):** Rapid Surface Cooling by ThermoSuit System Dramatically Reduces Scar Size, Prevents Post-Infarction Adverse Left Ventricular Remodeling, and Improves Cardiac Function in Rats. *Am. Heart Assoc.*, 4, e002265.

63. **Guo, Y.; Flaherty, M. P.; Wu, W. J.; Tan, W.; Zhu, X.; Li, Q.; Bolli, R. (2012):** Genetic background, gender, age, body temperature, and arterial blood pH have a major impact on myocardial infarct size in the mouse and need to be carefully measured and/or taken into account: results of a comprehensive analysis of determinants of infarct size in 1,074 mice. *Basic Res. Cardiol.*, 107, S. 288.
64. **Verberkmoes, N. J.; Soliman Hamad, M. A.; Ter Woorst, J. F.; Tan, M. E.; Peels, C. H.; van Straten, A. H. (2012):** Impact of temperature and atmospheric pressure on the incidence of major acute cardiovascular events. *Neth. Heart J.*, 20, S. 193-196.
65. **Kacprzak, M.; Kidawa, M.; Zielinska, M. (2012):** Fever in myocardial infarction: is it still common, is it still predictive? *Cardiol. J.*, 19, S. 369-373.
66. **Hale, S. L.; Kloner, R. A. (1997):** Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 273, S. H220-H227.
67. **Dave, R. H.; Hale, S. L.; Kloner, R. A. (1998):** Hypothermic, Closed Circuit Pericardioperfusion: A Potential Cardioprotective Technique in Acute Regional Ischemia. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 31, S. 1667-1671.
68. **Hale, S. L.; Kloner, R. A. (1999):** Myocardial hypothermia: a potential therapeutic technique for acute regional myocardial ischemia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 10, S. 405-413.
69. **Blatteis, C. M.; Li, S.; Li, Z.; Feleder, C.; Perlik, V. (2005):** Cytokines, PGE2 and endotoxic fever: a re-assessment. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 76, S. 1-18.

70. **Fraifeld, V.; Kaplanski, J. (1998):** Brain eicosanoids and LPS fever: species and age differences. *Prog. Brain Res.*, 115, S. 141-157.
71. **Dinarello, C. A. (2004):** Review: Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J. Endotoxin Res.*, 10, S. 201-222.
72. **Li, S.; Ballou, L. R.; Morham, S. G.; Blatteis, C. M. (2001):** Cyclooxygenase-2 mediates the febrile response of mice to interleukin-1beta. *Brain Res.*, 910, S. 163-173.
73. **Romanovsky, A. A.; Almeida, M. C.; Aronoff, D. M.; Ivanov, A. I.; Konsman, J. P.; Steiner, A. A.; Turek, V. F. (2005):** Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. *Front. Biosci.*, 10, S. 2193-2216.
74. **Carracedo, G.; Wang, Z.; Serramito-Blanco, M.; Martin-Gil, A.; Carballo-Alvarez, J.; Pintor, J. (2016):** Ocular Surface Temperature During Scleral Lens Wearing in Patients With Keratoconus. *Eye Contact Lens*, 43, S. 346-351.
75. **Tan, L. L.; Sanjay, S.; Morgan, P. B. (2016):** Static and Dynamic Measurement of Ocular Surface Temperature in Dry Eyes. *J. Ophthalmol.*, 7285132.
76. **Tan, L.; Cai, Z.-Q.; Lai, N.-S. (2009):** Accuracy and sensitivity of the dynamic ocular thermography and inter-subjects ocular surface temperature (OST) in Chinese young adults. *Contact Lens Anterior Eye*, 32, S. 78-83.
77. **Lujan, H. L.; DiCarlo, S. E. (2013):** Cardiac output, at rest and during exercise, before and during myocardial ischemia, reperfusion, and infarction in conscious mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 304, S. R286-295.

78. **Fox, J.; Barthold, M. D.; Newcomer, C.; Quimby, F.; Smith, A. (2006):** The Mouse in Biomedical Research: Normative Biology, Husbandry, and Models. *Academic Press, Elsevier, United States.*
79. **Janssen, B. J. A.; Smits, J. F. (2002):** Autonomic control of blood pressure in mice: basic physiology and effects of genetic modification. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 282, S. R1545-R1564.
80. **Janssen, B.; Debets, J.; Leenders, P.; Smits, J. (2002):** Chronic measurement of cardiac output in conscious mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 282, S. R928-935.
81. **Hesse, R. (2002):** Die Bergmannsche Regel. *Naturwissenschaften*, 13, S. 675-680.
82. **Nemzek, J. A.; Xiao, H.-Y.; Minard, A. E.; Bolgos, G. L.; Remick, D. G. (2004):** Humane Endpoints in Shock Research. *Shock*, 21, S. 17-25.
83. **Hankenson, F. C.; Ruskoski, N.; van Saun, M.; Ying, G. S.; Oh, J.; Fraser, N. W. (2013):** Weight Loss and Reduced Body Temperature Determine Humane Endpoints in a Mouse Model of Ocular Herpesvirus Infection. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.*, 52, S. 277-285.
84. **Molins, C. R.; Delorey, M. J.; Young, J. W.; Yockey, B. M.; Belisle, J. T.; Schriefer, M. E.; Petersen, J. M. (2012):** Use of Temperature for Standardizing the Progression of *Francisella tularensis* in Mice. *PLoS ONE*, 7, e45310.
85. **Hedich, J. (2012):** The Laboratory Mouse
<http://www.nwcbooks.com/download/the-laboratory-mouse-handbook-of-experimental-animals/>

86. **Ibrahim, T. et al. (2005):** Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: Comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45, S. 544-552.
87. **Redaelli, V.; Grignaschi, G.; Luzi, F. (2014):** Body Temperature Measurement with Infrared Thermography (IRT).
<https://www.laboratoryequipment.com/article/2014/10/body-temperature-measurement-infrared-thermography-irt>
88. **Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2015-2016):** Wissenschaftliche Forschungen, Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM), Würzburg.

Anhang – zusätzliche Abbildungen

7.1 Anhang 1

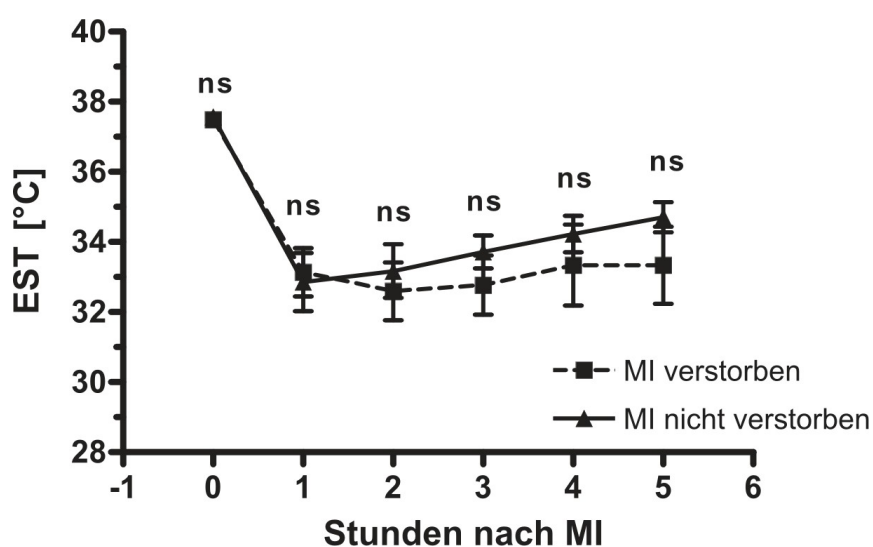


Abbildung 18: Vergleich der EST der verstorbenen / nicht-verstorbenen MI-Tiere im postoperativen Verlauf⁵⁸

Die im Verlauf des Langzeitversuchs verstorbenen MI-Tiere wiesen niedrigere Temperaturwerte als die überlebenden Versuchstiere auf, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Temperaturwerte, die durch den Warm-up Effekt verfälscht wurden, sind nicht mit in der Grafik enthalten. Two-way ANOVA, Bonferroni post-test (MI verstorben $n = 7$ vs. MI nicht verstorben $n = 9$): $p > 0,05$ (ns), $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Die Wiedergabe der Abbildung wurde freundlicherweise von Benjamin Vogel (Julius-Maximilians-Universität, Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin [ZEMM]) genehmigt.

7.2 Anhang 2

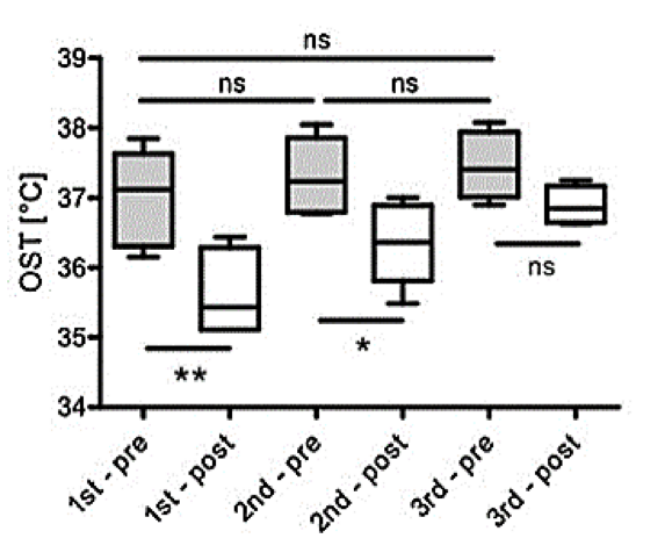


Abbildung 19: Isofluran-Einfluss auf die Körpertemperatur bei Mäusen – OST-Bestimmung vor und nach Inkubation mit stetig abfallenden Isofluran-Konzentrationen⁴⁹

Die grauen Box-Plots stellen die OST-Werte vor der Isofluran-Inkubation dar, die weißen Box-Plots die OST nach Isofluran-Inkubation. Die OST-Werte vor der Inkubation mit Isofluran zeigten für die drei Versuchsgruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=ns$). Im Anschluss an diese basale Temperaturwerterhebung wurden die Tiere mit unterschiedlichen Isofluran-Konzentrationen inkubiert. Hierfür wurden 200 μ l verdampftes Isofluran in ein 1000 ml Becherglas gegeben und jede Versuchsgruppe (jeweils $n=6$) der Reihe nach (1st, 2nd, 3rd, für jeweils eine Minute inkubiert. Die Messungen ergaben einen konzentrationsabhängigen linearen Abfall der OST-Werte, der mit der abnehmenden Isofluran-Konzentration im Becherglas korrelierte (post-test for linear Trend, $p=0,004$).

Die Abbildung ist im Rahmen der Ausarbeitung der Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entstanden.

7.3 Anhang 3

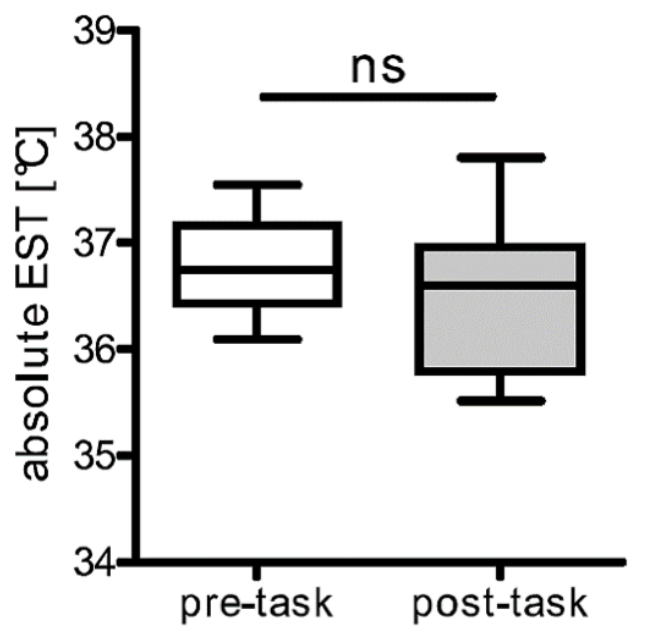


Abbildung 20: Einfluss der Handhabung der Mäuse auf die absoluten EST-Werte⁴⁹

Die Mäuse wurden für die EST-Messungen aus dem Käfig genommen und von dorsal fixiert (pre-task). Anschließend wurden die Versuchstiere abgesetzt und wiederholt auf diese Weise gemessen (post-task).

Die Messungen vor und nach Fixierung der Mäuse zeigte keinen signifikanten Unterschied: pre-task: $36,8 \pm 0,2$ °C vs. post-task: $36,6 \pm 0,3$ °C; $n = 8$, $p = 0,2759$; two-tailed t-test⁴⁹.

Die Abbildung ist im Rahmen der Ausarbeitung der Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entstanden.

7.4 Anhang 4

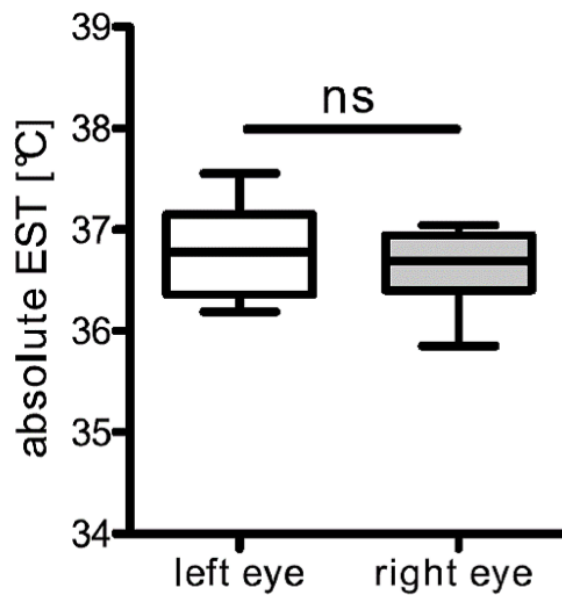


Abbildung 21: Vergleich der absoluten OST-Werte des rechten und linken Auges unter Standardbedingungen⁴⁹

Die durchschnittlichen OST-Werte betragen am linken Auge $36,9 \pm 0,1$ °C und am rechten Auge $36,9 \pm 0,1$ °C ($n = 25$, $p = 0.8416$, two-tailed t-test). Zwischen den beiden Augen bestand kein signifikanter Unterschied. Daher konnten die OST-Werte beider Augen für die Analysen verwendet werden.

Die Abbildung ist im Rahmen der Ausarbeitung der Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entstanden.

7.5 Anhang 5

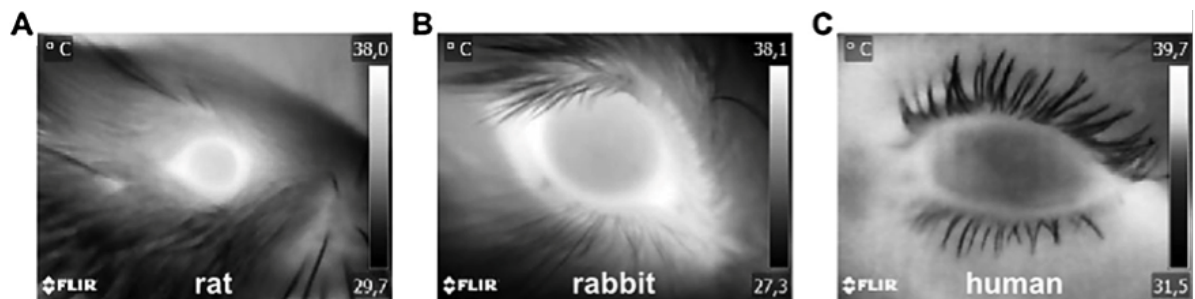


Abbildung 22: Repräsentative Aufnahmen der OST bei Ratten (A), Kaninchen (B) und Menschen (C)⁴⁹

Die Thermogramme veranschaulichen, dass bei den Versuchstieren die Augenoberfläche am wärmsten ist. Beim Menschen lassen sich hingegen auch außerhalb der Augenoberfläche warme Regionen erkennen. Eine wahrscheinliche Erklärung für diesen Unterschied ist die Isolation durch das Fell der Versuchstiere, die beim Menschen entfällt. Für die Ermittlung der OST-Daten der verschiedenen Spezies wurde das gleiche Analyseverfahren verwendet.

Verwendete Farbskala: Gray.

Die Abbildung ist im Rahmen der Ausarbeitung der Publikation "Vogel, B.; Wagner, H.; Gmoser, J.; Wörner, A.; Löschberger, A.; Peters, L.; Frey, A.; Hofmann, U.; Frantz, S. (2016): Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface, *MethodsX*, 3, 407-416"⁴⁹ entstanden.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Hofmann bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ihm möchte ich besonders für die gute Betreuung, seine ständige Hilfsbereitschaft und die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens danken.

Besonderen Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Hervorheben möchte ich hier vor allem Dr. Benjamin Vogel und Sandra Umbenhauer, die stets ein offenes Ohr für all meine Fragen hatten und die Arbeit im Labor zu etwas Besonderem gemacht haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken, die immer für mich da sind.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Geburtsort: Freiburg im Breisgau

Staatsangehörigkeit: deutsch

SCHULBILDUNG:

1996-2000

2000-2009

Grundschule, Stegen

Gymnasium Kolleg St. Sebastian, Stegen

Abitur mit der Note 1,5

Sprachenfolge während der Gymnasialzeit:

3.-4. und 9.-11. Klasse Französisch

7.-11. Klasse Englisch

5.-13. Klasse Latein, Erhalt des Großen Latinums

SCHULBEGLEITEND:

2002, 2003	Teilnahme an einem je zweiwöchigen intensiven Englisch- und Technologiekurs „Hometown Europe“, Concordia Language Villages ®
2005	Kursus Medizinische Erstversorgung mit Selbstschutzhinhalten (anerkannt vom DRK-Kreisverband)
2006	Zweiwöchiger Schüleraustausch nach Périgueux, Frankreich
2008	Kursleiterin des Projekts Jazz-Dance für Kinder der <i>VHS Dreisamtal</i>

BERUFS- UND SOZIAL-ORIENTIERTE PRAKTIKA:

2005	Praktikum zur Berufsorientierung („BOGY“) Praxis Dr. med. Rolf Zaum, Facharzt für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Freiburg
2009	Dreimonatiges Pflegepraktikum im <i>St. Josefs-Krankenhaus - Orthopädie</i> , Freiburg
2011-2018	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung „gut“ (2,50)
Seit März 2018	Assistenzärztin der Allgemeinradiologie, Katharinenhospital Stuttgart