

**Medizinische Klinik für Kardiologie und Pulmologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**„Magnetkardiographische Verlaufskontrollen nach kathetergestützter
Ablationstherapie bei Patienten mit idiopathischen ventrikulären
Tachyarrhythmien“**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Andrea Marek
aus Berlin

Gutachter/in: 1. Herr Prof. H.-P. Schultheiss
 2. Frau Prof. V. Stangl
 3. Frau Prof. B. Hailer

Datum der Promotion: 03.09.2010

Gewidmet:

Frau Dr. med. Ruth Radvanyi

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	1
1.1. Ventrikuläre Tachykardie	3
1.1.1. Definition, Mechanismus und Rationale für die Ablationstherapie	3
1.1.2. Tachykardiomyopathie	8
1.1.3. Remodeling und Entstehung tachykarder Kardiomyopathien	10
1.1.4. Ablationstherapie idiopathischer ventrikulärer Tachykardien und deren Einfluß auf das Remodeling	15
1.2. Die Magnetokardiographie als nichtinvasive elektrophysiologische Untersuchungsmethode	19
1.2.1. Funktionsweise der Magnetokardiographie.....	19
1.2.2. Historie und Entwicklung der Magnetokardiographie	21
1.3. Zielsetzung der Arbeit	24
2. Methodik	27
2.1. Patienten.....	27
2.2. Die MKG Messung	28
2.3. Ablationstherapie und Follow up	32
2.4. Auswertung der Magnetokardiographie	35
2.5. Statistische Analyse	37
3. Ergebnisse	39
3.1. Patientencharakteristik.....	39
3.1.1. Das "normale" magnetokardiographische Bild	43
3.2. Magnetfeldverteilung vor und nach Ablation	46
3.3. Magnetokardiographische Unterschiede bei idiopathischen links- und rechtsventrikulären Arrhythmien	64
3.4. MKG Effekte - elektrisches Remodeling in der Verlaufsbeobachtung.....	72
4. Diskussion	75
4.1. Magnetokardiographische Veränderung	75
4.2. Magnetokardiographische Veränderungen – Hinweis auf Remodeling?.....	77
4.3. Die Möglichkeit der Magnetokardiographie als nicht-invasive elektro- physiologische Methode und deren Aussagekraft im Vergleich zum EKG...	83
4.4. Limitation der vorliegenden Studie	86
5. Zusammenfassung	88
6. Danksagung	92
7. Eidesstattliche Erklärung	93
8. Literaturverzeichnis	94
9. Curriculum vitae	104
10. Publikationsliste	105

Abkürzungsverzeichnis

AA	antiarrhythmische Medikation/Antiarrhythmika
EKG	Elektrokardiogramm
IHi	Inhomogenitätsindex
LDA	linear discriminant analyse Score
LSB	Linksschenkelblock
LV	linker Ventrikel
LV EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDD	enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser
LVESD	endsystolischer linksventrikulärer Durchmesser
max-min	Addition der Beträge von den Magnetfeldstärken Vmin und Vmax
MKG	Magnetokardiogramm
MKG I	1. magnetokardiographische Messung (vor Ablation)
MKG II	2. magnetokardiographische Messung (nach Ablation)
M-Mode	Ultraschalldiagnostikverfahren mit Motion-Modulation
MRT	Magnetoressonanztomographie
OT	Ausflusstrakt
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	rechter Ventrikel
SQUID	Supraleitender Quanten-Interferenz-Detektor
ST	Zeitintervall
TCMP	Tachycardiomyopathie
Vmin/max	Magnetfeldstärkenminimum/–maximum
VT	ventrikuläre Tachykardie
VES	ventrikuläre Extrasystole
Xmin/max	Minimum/Maximum der X-Koordinate des Magnetfeldes
Ymin/max	Minimum/Maximum der Y-Koordinate des Magnetfeldes
n	Anzahl

1. Einleitung

Die kardiovaskulären Erkrankungen spielen in der Bevölkerung eine sehr große Rolle. Auf der Todesursachenstatistik belegen sie in den Industriestaaten seit mehreren Jahrzehnten unangefochten den ersten Platz. Im Jahr 2008 starben laut statistischem Bundesamt in Deutschland insgesamt 844.439 Menschen (397.651 Männer und 446.788 Frauen), dies waren 2% mehr als 2007. Die häufigste Todesursache, ca. 43 % aller Verstorbenen, war eine Erkrankung des Herz-Kreislaufsystems.

Herzrhythmusstörungen als eigenständige Entität mit primärer und/oder sekundärer Ursache kardiovaskulärer Erkrankungen erringen dabei eine immer größere pathognomische Bedeutung. Die Versorgung der Patienten, die Art der klinischen Symptomatik sowie die damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität und Folgeerkrankungen sind daher die Basis umfangreicher Diagnostik, gezielter individueller Therapieformen und weiterer Forschung zur Ermittlung spezifischer kurativer Behandlungsstrategien und ihrer Effizienzkontrolle.

Bei der Risikostratifizierung von Herzrhythmusstörungen ist ein wichtiger Aspekt, da oftmals auch sehr junge Patienten betroffen sind, die Prognose, die eng verbunden mit Beruf, Lebensqualität und persönlicher Lebensplanung ist. Dabei gilt die Aufmerksamkeit der Entwicklung einer Tachykardiomyopathie durch Herzrhythmusstörungen. Diese beruht auf einem elektrischen und daraus resultierend einem strukturellen Remodeling mit Verschlechterung der individuellen Prognose.

In den Untersuchungen sind Patienten mit symptomatischen ventrikulären Tachyarrhythmien eingeschlossen worden, denen keine strukturelle Herzerkrankung zugrunde liegt, sogenannte idiopathische ventrikuläre Tachykardien.

Die Diagnostik beruht heute zur Evaluierung dieser Krankheitsentität auf Anamnese, Ruhe-12-Kanal-EKG, 24-Stunden-EKG, Echokardiographie, Ergometrie, Myokardszintigraphie und bei einigen Patienten die Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie. Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird zusätzlich bei

unklarem Echokardiographiebefund beziehungsweise bei Verdacht auf eine Myokarditis oder eine arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie angewendet.

Eine weitere Untersuchungsmethode stellt die Magnetkardiographie (MKG) dar.

Die Magnetkardiographie ermöglicht die Detektion der normalen elektrischen Herzaktivität und deren Veränderungen im Rahmen verschiedener kardialer Krankheitsbedingungen (elektrisches Remodeling). Dies konnte sowohl in experimentellen Tiermodellen als auch klinisch für Tachyarrhythmien bei Untersuchungen z.B. von Infarktpatienten und bei Patienten mit WPW Syndrom gezeigt werden. Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Charakterisierung der elektrischen Veränderungen im MKG bei Patienten mit idiopathischen ventrikulären Arrhythmien. Eine erfolgreiche elektrophysiologische Intervention durch kathetergestützte Hochfrequenzstromablation bietet die Basis den elektrischen Remodelingprozeß therapeutisch zu beeinflussen. Mit Hilfe der magnetokardiographischen Untersuchungstechnik soll dieser Therapieeffekt im Sinne eines Imaging dargestellt werden. Das elektrische Remodeling ermöglicht indirekt Rückschlüsse auf das strukturelle Remodeling zu ziehen und damit den Nachweis zu bringen, dass eine Tachykardiomyopathie erfolgreich durch frühzeitige Therapie verhindert beziehungsweise behandelt werden kann. Diese frühzeitige Therapie der Tachykardiomyopathie soll die Entwicklung einer Herzinsuffizienz als Folge der tachykardiebedingten linksventrikulären Funktionseinschränkung verhindern. Die Behandlung der Herzinsuffizienz ist aufgrund der steigenden Prävalenz, hoher Morbidität und Mortalität eine medizinische, wie auch gesamtgesellschaftliche Herausforderung. Die Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen stellen den Schlüssel zur Therapie dar.

Mit der Katheterablation steht ein therapeutisches Verfahren zur Verfügung, welches sich in den letzten Jahren enorm entwickelt hat und durch technische Innovationen eine Perspektive in der kurativen Therapie von Herzrhythmusstörungen darstellt. Diese Behandlung ist für Patienten mit ventrikulären Arrhythmien ohne strukturelle Herzerkrankung oft die einzige Option einer erfolgreichen Therapie. Alternativ existieren die Möglichkeiten medikamentöser Behandlungsansätze, die sich individuell unterschiedlich effizient darstellen. Gleichzeitig sind idiopathische tachykarde Rhythmusstörungen ein geeignetes Modell, den tachykardieinduzierten elektrischen Remodelingprozess und seine therapeutischen Modifikationen zu studieren.

1.1. Ventrikuläre Tachykardie

1.1.1. Definition, Mechanismus und Rationale für die Ablationstherapie

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC), hat in Zusammenarbeit mit der amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie (ACC und AHA) ein Konsensus Papier entwickelt. In diesem wurde die Definition einer ventrikulären Tachykardie, die Indikation zur Ablation sowie die notwendige Kathetertechnik und die Ergebnisskontrolle formuliert [1]. Die Diagnose ventrikuläre Tachyarrhythmie beinhaltet verschiedene klinische und morphologische Charakteristika. Dabei spielt die Pathogenese eine wichtige Rolle, da sie die Basis für die elektrophysiologischen Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten darstellt.

Eine ventrikuläre Tachykardie/VT besteht per definitionem, wenn mehr als 3 QRS Komplexe folgend unabhängig von Vorhof und/oder AV-Knoten Region mit einer Herzfrequenz von größer 100 Schlägen/Minute auftritt. Als nichtanhaltende VT wird die Tachykardie bezeichnet, die weniger als 30 Sekunden andauert. Dementsprechend dauert eine anhaltende VT länger als 30 Sekunden an.

Die klinisch wirksame VT ist die ventrikuläre Tachykardie, welche spontan auftritt und durch Aufzeichnung mit einem 12-Kanal-Ruhe-EKG und/oder 24 Stunden Langzeit EKG identifiziert werden kann. Ein wichtiger Aspekt ist die Unterscheidung in eine hämodynamisch stabile und instabile Tachykardieform für das weitere Vorgehen.

Ventrikuläre Tachyarrhythmien entstehen meistens in Zusammenhang mit strukturellen Herzerkrankungen. Primäre elektrische Erkrankungen stellen eine weitere Ursache dar.

Ein Anteil der Patienten mit symptomatischen ventrikulären Tachyarrhythmien zeigt keinen Hinweis auf eine strukturelle oder primär elektrische Genese. Diese Kammertachykardien werden als idiopathische Kammertachykardien bezeichnet [2].

Der Ausschluß struktureller Veränderungen wird in erster Linie durch echokardiographische Untersuchungen mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektions-

fraktion, der Wandkinetik und der Doppleruntersuchungen zum Ausschluß eines relevanten Klappenitiums durchgeführt.

Bei anamnestischen Verdacht auf eine Myokarditis erfolgt die Kardio-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT), welche bei einigen Patienten auch zum Ausschluß einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie durchgeführt wird, da diese durch spezifische Veränderungen des rechten Ventrikel definiert ist [3]. Die Myokardbiopsie stellt zur Differentialdiagnose von Myokarditis und ARVC ein hilfreiches Verfahren dar.

Weiterhin sollte insbesondere bei idiopathischen linksventrikulären Tachykardien der Ausschluß einer relevanten koronaren Herzerkrankung als Genese der ventrikulären Tachykardien erfolgen. Es wurde die Ergometrie und bei indifferenten Befundergebnissen, auch die Myokardszintigraphie als Detektionsmethode einer relevanten Koronarischämie verwendet. In einigen Fällen war die Linksherzkatheteruntersuchung eine notwendige invasive diagnostische Maßnahme.

Arrhythmien und insbesondere Kammertachykardien entstehen auf Grund von Störungen der Erregungsbildung, der Erregungsleitung oder Erregungsrückbildung [4]. Dabei können diese auch in Kombination auftreten.

Störungen	Mechanismus
▶	Erregungsbildung/Automatie
▶	Erregungsleitung/kreisende Erregungen-Reentry
▶	Erregungsrückbildung/getriggerte Aktivität

Störungen der Erregungsbildung betreffen die Automatie. Dabei wird in eine normale, gesteigerte und abnorme Automatie unterschieden. Ein Störmechanismus erklärt sich durch eine abnorme Automatie. Diese beruht auf einer Verminderung des Ruhemembranpotentials auf Werte von 40-50 mV in der ventrikulären Arbeitsmuskulatur, dabei kommt es zu einer spontanen Depolarisation, welche von Kalziumionen getragen wird [5].

Erregungsleitungsstörungen, wie Leitungsblockierungen und Kreiserregungen durch Wiedereintritt (Reentry) sind schon seit längerer Zeit als Ursache ventrikulärer

Arrhythmien bekannt [6]. Grundlage ist das Vorhandensein eines Myokardareals, welches ein Hindernis in funktioneller und/oder anatomischer Hinsicht darstellt und bestimmte Bedingungen erfüllt. Unterschieden werden Makro-Reentry Tachykardien wie z.B. nach Myokardinfarkt und Tachykardien, welche durch Mikro-Reentry ausgelöst werden [7].

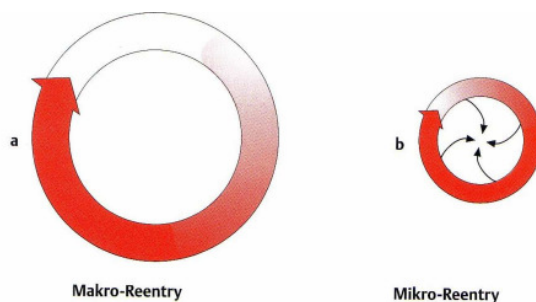


Abb. 1: Schematische Darstellung vom Mechanismus des Wiedereintritt aus Pathogenese von Herzrhythmusstörungen (Haverkamp W und Breithardt G Moderne Herzrhythmus therapie 2003).

Eine Störung der Erregungsrückbildung wird als getriggerte Aktivität bezeichnet. Unterschieden wird in eine frühe und späte Nachdepolarisation. Die frühe Nachdepolarisation entsteht vor Abschluß der Repolarisation, während der Plateauphase des Aktionspotentials. Bevorzugt tritt dies bei Bradykardien auf, da durch Verlängerung des Aktionspotentials eine Membranstabilität hervorgerufen wird [8].

Dagegen stellen späte Nachdepolarisationen Nachschwankungen des Aktionspotentials dar, die nach Abschluss der normalen Repolarisationsphase auftreten. Erreichen die Nachdepolarisationen die Schwelle zur Auslösung eines neuen Aktionspotentials resultiert eine getriggerte Aktivität [9]. Als Mechanismus wird ein gesteigerter Kalziumioneneinstrom zugrunde gelegt, beeinflussbar durch Steigerung der Herzfrequenz, der betaadrenergen Stimulation und durch Digitalis. Der betaadrenerge Effekt wird durch cAMP getragen und ist durch Adenosin antagonisierbar. Auch zeigt sich ein effektiver medikamentöser Einsatz durch Kalziumantagonisten, der die Hypothese der Kalziumabhängigkeit unterstützt [10].

Idiopathische ventrikuläre Arrhythmien können als Entstehungsmechanismus eine getriggerte Aktivität, wie z.B. die RVOT-Tachykardie aufweisen, aber auch eine abnorme Automatie kann in der Genese von ventrikulären Arrhythmien durch Bildung einer ventrikulären Extrasystole mit Initialisierung eines Reentrymechanismus ursächlich sein [11].

Aus der immer stabil auftretenden Morphologie der ventrikulären Tachykardie ergibt sich die Zuordnung zu einer monomorphen versus polymorphen Tachykardie. Polymorphe ventrikuläre Tachykardien zeigen einen Wechsel der QRS Morphologie. Der Entstehungsmechanismus einer monomorphen ventrikulären Tachykardie ermöglicht den Einsatz eines katheterablativen Therapieverfahrens [12]. Der arrhythmogene Fokus bei idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien kann durch eine abgelaufene Myokarditis beziehungsweise Perimyokarditis entstehen. Die Myokarditis ist eine entzündliche Erkrankung des Myokards mit unterschiedlich klinischer Ausprägung und Verlauf sowie variablem histologischen Bild [13]. Hervorgerufen wird sie durch kardiotope Erreger, deren klinische Wichtigkeit in den letzten Jahren einen Wandel gezeigt hat.

Führend in Europa ist Parvo B 19 neben Coxsackie A und B-, Influenza A und B, Echo-, Adeno-, Parainfluenza-, und Zytomegalieviren [14]. Die viralen Infektionen mit kardialer Begleitreaktion gewinnen zunehmend an Bedeutung, da die kardiale Symptomatik nicht die führende Klinik bildet und so oft die myokardiale Beteiligung vernachlässigt wird. Ein weiterer Aspekt bei dem Entstehen einer Arrhythmie auf der Basis einer Entzündungsreaktion sind die sekundären Immunantworten z.B. die zelluläre Immunantwort oder die Antikörperreaktion [15]. Die häufigste Pathogenese in der Myokarditis ist die autoreaktive Form, die meist folgenlos oder mit geringem residualem Defekt (Myozytenverlust und Fibrose) einhergeht, aber auch zu einer postendzündlichen dilatativen Kardiomyopathie führen kann. Die Diagnostik beruht auf bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie aber auch das MRT mit Nachweis eines myokardialen Ödems oder einer Fibrose. Die ätiologische Diagnose basiert auf dem Ergebnis einer Endomyokardbiopsie durch Anwendung molekularbiologischer Untersuchungen wie die PCR und/oder in situ Hybridisierung. Die Entzündung wird quantitativ definiert nach Task Force ≥ 14 Lymphozyten und Makrophagen/mm² [16].

Die idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien können nach morphologischen Kriterien z.B. durch die QRS Konfiguration im 12-Kanal-EKG unterschieden werden [17]. Erstens bestimmt die Persistenz einer R- oder S-Zacke in V1, die Schenkelblockmorphologie. Dabei wird der R-Zacken-Persistenz in V1 eine Rechtschenkelblockmorphologie und der S-Zacken-Persistenz in V1 eine Linksschenkelblockmorphologie zugeordnet. Weist die elektrische Herzachse während der Tachyarrhythmie eine

Abweichung nach inferior (Steil-oder Rechtstyp) auf, so wird der Arrhythmieursprung im ventrikulären Ausflußtrakt vermutet [18], [19].

Es finden sich eine große Anzahl von ventrikulären Extrasystolen im 24 Stunden Langzeit-EKG, als langanhaltende Bigeminusepisoden, ventrikuläre Salven sowie nichtanhaltende monomorphe ventrikuläre Tachykardien. Typischerweise besteht eine belastungsabhängige Komponente beim Auftreten der Rhythmusstörung [20].

Linksventrikuläre idiopathische Tachykardien, die keinen Ursprung im Ausflußtrakt haben, zeigen im 12-Kanal-EKG keine inferiore Achse. Ihr arrhythmogener Fokus ist meistens im LV Apex sowie inferior und mittseptal lokalisiert. Der Pathomechanismus beruht wahrscheinlich auf einem Reentry und/oder einer getriggerten Aktivität [21].

Ausflußtrakttachykardien können nach Dokumentation durch ein 12-Kanal-EKG entsprechend ihrer Morphologie einem konkreten Ursprungsort zugeordnet werden [22]. Dabei bestimmt die Schenkelblockmorphologie die rechts- oder linksventrikuläre Lokalisation [23].

Typischerweise bestehen Symptome wie Palpitationen, Schwindel, Präsynkopen und selten Synkopen. Hormonelle Einflüsse sind aufgrund der ausgeprägten Belastungsabhängigkeit, der Induktion durch Stress zu vermuten [24]. Auch wurde bei Frauen das vermehrte Auftreten in prämenstruellen und perimenopausalen Phasen beobachtet [25].

Differentialdiagnostisch sollte bei einem Verdacht auf eine rechtsventrikuläre Ausflußtrakttachykardie die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ausgeschlossen werden [26].

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) ist gekennzeichnet von einer zunächst fokal, später auch ausgedehnten fibrolipomatösen Degeneration vor allem des rechten Ventrikel, die das arrhythmogene Substrat bei der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien darstellt [27]. Bei der Dokumentation einer linksschenkelblockartig konfigurierten ventrikulären Tachykardie im 12-Kanal-Ruhe-EKG sollte differentialdiagnostisch eine ARVC ausgeschlossen werden, da diese bei Lokalisation des Fokus im RVOT die gleichen EKG Veränderungen aufweisen kann [28].

Weitere Foci bei ARVC sind die RV-Spitze und die freie Wand (subtrikuspidale Region). Die ARVC ist eine genetisch bedingte Kardiomyopathie mit autosomal dominantem Vererbungsweg mit inkompletter Penetration sowie rezessivem Vererbungsmodus. Sie stellt eine Kardiomyopathie mit schlechter Prognose hinsichtlich des plötzlichen Herztodes dar [29]. Die jährliche Mortalität wird auf 1-3% geschätzt, wobei Männer gegenüber Frauen doppelt so häufig betroffen sind. Das Manifestationsalter liegt geschlechtsunabhängig zwischen dem 15 bis 35 Lebensjahr. Es existieren diagnostische Richtlinien für die ARVC in denen die Konstellation von Minor- und Major-Kriterien die Diagnose sichern. Dabei gelingt es in der Echokardiographie, im 12-Kanal-EKG, in der rechtsventrikulären Angiographie und im Kardio-MRT die typischen Veränderungen zu identifizieren (RV Dyskinesie, RV Dilatation, RV Aneurysma, RV Kontraktionsstörung) [30].

1.1.2. Tachykardiomyopathie

Die Tachykardiomyopathie (TCMP) wurde durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2008 in die Gruppe der primären Kardiomyopathien eingeordnet [31].

Die TCMP wird unterhalten durch das Auftreten und Persistieren der Tachyarrhythmien. Funktionelle und strukturelle myokardiale Veränderungen können nur transient auftreten, im Verlauf auch zu progredienten anhaltenden Veränderungen führen.

Als Kardiomyopathien nach ESC Klassifikation wird eine heterogene Gruppe von Krankheiten des Herzmuskels bezeichnet, die mit mechanischen und/oder elektrischen Funktionsstörungen einhergehen und üblicherweise - aber nicht zwingend - eine unangemessene Hypertrophie oder Dilatation der Herzkammern verursachen [32]. Die Ursachen sind vielfältig und oft genetisch bedingt [33]. Kardiomyopathien begrenzen sich auf das Herz oder sind Teil einer Systemerkrankung, diese führen oft zu kardiovaskulär bedingten Todesfällen oder zu einer fortschreitenden Behinderung durch Herzversagen [34].

Die Klassifikation in primäre und sekundäre Kardiomyopathien besteht seit 2006 und wurde von der American Heart Association definiert [35]. Sekundäre Kardiomyopathien entstehen durch toxische, entzündliche und autoimmune Erkrankungen, aber auch durch Speichererkrankungen.

Die primären Kardiomyopathien werden unterteilt nach ihrer Genese in genetisch, gemischt-genetisch und nicht genetisch sowie erworbene Kardiomyopathien. Der Gruppe der genetisch verursachten Herzmuskelerkrankungen werden die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) sowie durch Ionenkanalerkrankungen hervorgerufene Kardiomyopathien wie das Long QT aber auch das Brugada Syndrom zugeordnet.

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) und auch die restriktive Kardiomyopathie (RCM) gehören der gemischten Gruppe an.

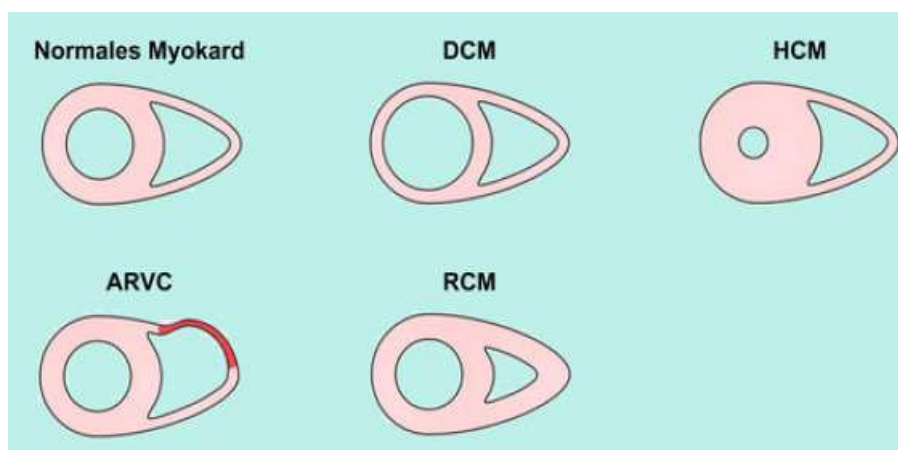


Abb. 2: Morphologische Charakteristika der Kardiomyopathien. DCM-Dilatative Kardiomyopathie, HCM-Hypertrophe Kardiomyopathie, RCM-Restriktive Kardiomyopathie, ARVC-Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (Modifizierte Abbildung aus Davies MJ 2000).

Als erworbene Kardiomyopathien werden die Kardiomyopathie durch Myokarditis, die Tako-Tsubo Kardiomyopathie (Stresskardiomyopathie), die peripartale Schwangerschaftskardiomyopathie aber auch die Tachykardiomyopathie (TCMP) klassifiziert.

Die Tachykardiomyopathie ist eine tachykardiebedingte, linksventrikuläre Funktionseinschränkung des Herzens, die als Resultat hämodynamischer, elektrophysiologischer, metabolischer und histologischer Veränderungen auftritt [36]. Dabei können diese

Veränderungen zu einer Herzinsuffizienz führen [37]. Diese entspricht funktionell dem Unvermögen des Herzens sich selbst und die extrakardialen Organstrombahngebiete ausreichend mit Blut, Sauerstoff und Substraten zu versorgen. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz beträgt in Europa 1-2%.

1.1.3. Remodeling und Entstehung tachykarder Kardiomyopathien

Die Tachykardiomyopathie als tachykardiebedingte linksventrikuläre Funktionseinschränkung des Herzens äußert sich in der zunehmenden Entwicklung einer Herzinsuffizienz [38].

Dabei werden die Vorgänge, die zur Ausbildung einer tachykardiebedingten KMP führen durch den Begriff „Remodeling“ beschrieben, welcher den Prozess der elektrischen und strukturellen Veränderungen des Ventrikels umfasst. Eine Unterscheidung erfolgt in ein elektrisches und strukturelles Remodeling. Diese beiden Vorgänge beeinflussen sich gegenseitig.

Die elektrische Aktivität der Myokardzelle wird hauptsächlich durch die aktiven und passiven Eigenschaften der Zellmembran bestimmt, die den Einwärts- und Auswärtsstrom der Ionen regulieren [39]. Dabei bilden Ionenkanäle, welche als porenbildende Kanalproteine eine Selektivität für bestimmte Ionen aufweisen, die Grundlage für die elektrischen Phänomene sowie für die Pathogenese von Herzrhythmusstörungen [40]. Die kardialen Ionenkanäle sind Proteingemische, die auf unterschiedlichen Chromosomen exprimiert werden. Der Natriumkanal wird dem SCN5A Gen auf Chromosom 3 und der wichtige Kaliumkanal den Genen KCNQ1 (Chromosom 11) und KCNE1 (Chromosom 21) zugeordnet. Diese spielen eine grundlegende Rolle in der Genese der primären Kardiomyopathien durch Ionenkanalerkrankungen [41]. Bei einer gesunden Herzmuskelzelle wird das Ruhemembranpotential zum größten Teil durch den Konzentrationsgradienten von Natrium (Na^+), Kalzium (Ca^{2+}) und Kalium (K^+) hervorgerufen [42]. Es liegt bei circa -78 mV und wird durch die aktive Na^+/K^+ -Pumpe aufrechterhalten. Bei der Depolarisation der kardialen Zelle findet eine schnelle Veränderung des Membranpotentials statt (s. Abb. 3). Da hier die Zunahme der Na^+ -Leitfähigkeit die Hauptrolle spielt, nähert sich das Aktionspotential dem Na^+ -Potential an.

Die Na^+ -Ionen fließen in die Zelle und depolarisieren sie. In den ventrikulären Zellen schließt sich die Plateauphase an, in der sich der Aus- und Einwärtsstrom die Waage halten. Diese Phase wird durch die Ca^{2+} -Ströme aufrechterhalten und ist der Beginn der Repolarisationsphase. Der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Austauscher hat die Aufgabe der Aufrechterhaltung der intrazellulären Kalziumhomöostase [43]. Diese ist wichtig, da eine Abhängigkeit der Freisetzung des Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum direkt in Verbindung zur Steigerung der myokardialen Kontraktionskraft steht. Auch eine Bedeutung in der Pathogenese von Herzrhythmusstörungen auf der Basis einer getriggerten Aktivität in der Nachdepolarisation wird vermutet. Die folgende Repolarisation wird primär durch den passiven K^+ -Auswärtsstrom (IK_1 , IK_s , IK_r) hervorgerufen. Besonderheiten in der Form des Aktionspotentials sind abhängig von Zelltyp und der Lokalisation in der Myokardwand. Dabei haben die M-Zellen, welche mittmyokardial lokalisiert und oft durch die besonders lange Aktionspotentialdauer, Ursache von frühen Nachdepolarisationen sind, eine Bedeutung in der Arrhythmogenese von ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Die Erregungsfortleitung zwischen den Herzmuskelzellen erfolgt über sogenannte Gap junctions, besondere Proteine (Connexine), welche Strukturen der hochspezialisierten Zellgrenzen darstellen, die durch die intrazelluläre Kalziumkonzentration und pH- Wert beeinflussbar sind [44].

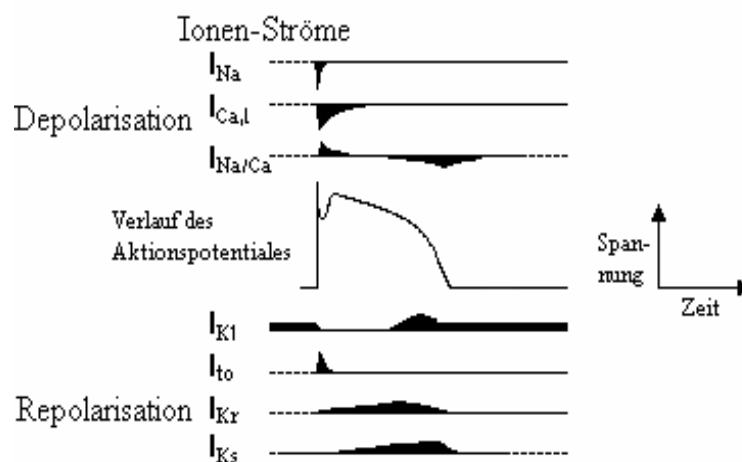


Abb. 3: Darstellung der am Aktionspotential beteiligten Ionenkanäle in der De- und Repolarisationsphase mit dem normalen Verlauf des Aktionspotentials (nach Katz A M, 2000).

Die Tachykardiomyopathie ist gekennzeichnet durch ein elektrisches und strukturelles Remodeling und führt durch die Störung der neurohormonalen Regulation zu einer progredienten Herzinsuffizienz. Diese Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom und

kann trotz struktureller Veränderungen zunächst asymptomatisch erscheinen, dann aber zu Symptomen von Leistungsinsuffizienz und Belastungsdyspnoe führen [45]. Neben Störungen der systolischen Funktion sind die lusitropen Mechanismen (Diastole) von ebenso wichtiger Bedeutung bei dem klinischen Bild der Herzinsuffizienz. Die initiale Schädigung des Herzens (Indexevent) löst eine progrediente Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion aus, die unabhängig von erneuten Schädigungen fortschreitet. Es kommt zur Aktivierung pathophysiologischer Mechanismen, welche den strukturellen Umbauprozess einleiten beziehungsweise unterhalten [46].

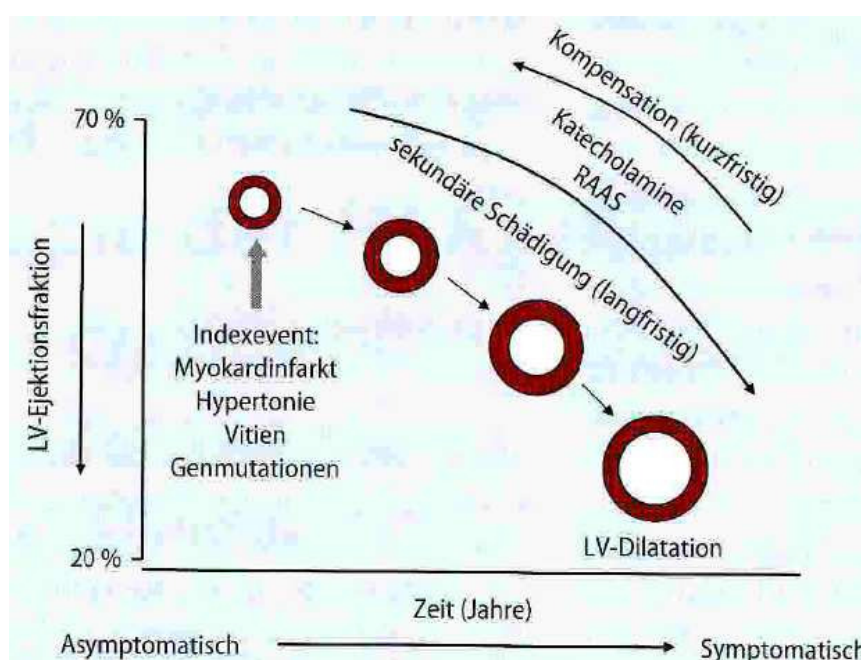


Abb. 4: Pathogenese der Herzinsuffizienz, die initiale Schädigung (Indexevent) löst eine progrediente Verschlechterung der Pumpfunktion aus (nach Mann DL, et al. „Mechanismus and models in heart failure“; Circulation; 111:2837-2849).

Initial treten diese Mechanismen als kompensatorische Maßnahme auf, dabei spielt das sympathoadrenerge System und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eine bedeutende Rolle [47]. Die systemische Aktivierung des RAAS bedingt eine Vasokonstriktion mit Erhöhung des peripheren Widerstands und Anstieg des arteriellen Blutdruck sowie über eine gesteigerte renale Natrium- und Flüssigkeitsretention eine Erhöhung des zirkulierenden Plasmavolumens und der Vorlast. Dies führt chronisch zu negativen funktionellen und strukturellen Veränderungen z.B. kardiale Hypertrophie und interstitielle Fibrose [48]. Die sympathoadrenerge Systemaktivierung bei Herzin-

suffizienz ist durch eine Desensitivierung des Beta-Adrenorezeptor gekennzeichnet [49].

Ventrikuläres Remodeling ist die Summe der Veränderungen in Größe und Geometrie des Herzens. Die Grundlage entspricht Anpassungsvorgängen, die adaptiven und maladaptiven Veränderungen entsprechen. Verschiedene Signaltransduktionskaskaden regulieren auf der Ebene der Kardiomyozyten diese Vorgänge. Dabei spielen Kinasen und/oder Phosphatasen, welche Transkriptionsfaktoren im Zellkern aktivieren und damit bestimmte Gene an- oder abschalten d.h. spezifische Genexpressionsmuster im Kardiomyozyten initialisieren, die bestimmende Rolle.

Die Signalwege werden durch die Aktivierung von Angiotensin II, Katecholaminen und Endothelin 1 induziert [50]. Diese proteinabhängigen Signalwege bestimmen die entscheidenden Wege des ventrikulären Remodeling, resultierend daraus entstehen eine vermehrte interstitielle Fibrose, eine verringerte Kapillardichte und eine Abnahme der Kontraktilität des linken Ventrikel [51].

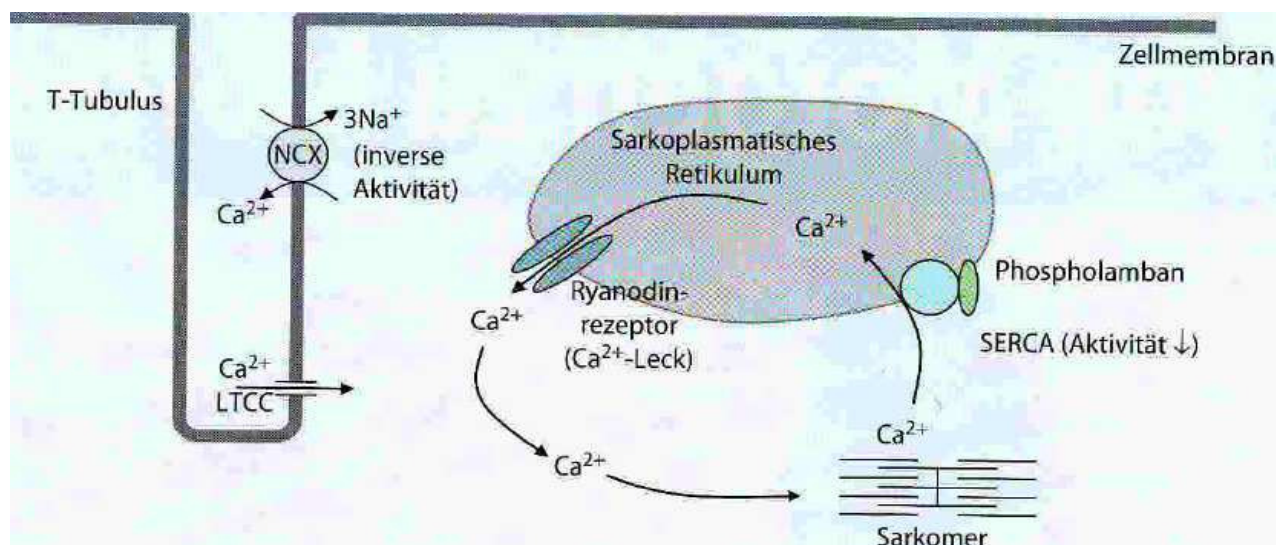


Abb. 5: Kalziumhomöostase mit reduzierter Aktivität der Kalziumpumpe des sarkoplasmatischen Retikulums (SERCA) und Darstellung des Natrium/Kalzium Austauschers (NCX) und der gestörten Fkt. des Ryanodinrezeptors bei Herzinsuffizienz (aus Yako M, et al.2005; J Invest 115:556-564).

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind die komplexen Veränderungen der Kalziumhomöostase, die wie schon erwähnt mitverantwortlich für die verminderte Kontraktilität und Relaxation und das Auftreten von Arrhythmien ist [52]. Die gestörte Funktion der Kalziumpumpe (SERCA) des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) ist

bedingt durch eine verminderte Expression und führt zu einer reduzierten Aktivität. Dies führt dazu, dass Kalzium weniger aus dem SR freigesetzt wird und mehr im Cytosol vorliegt. Diese Veränderungen sind grundlegend reversibel. Die Folgen der gestörten Kalziumhomöostase sind eine diastolische und systolische Funktionsstörung. Die diastolische Dysfunktion ist gekennzeichnet durch eine Verschlechterung der isovolumetrischen Relaxation, bedingt durch einen verminderten Kalziumtransport durch das sarkoplasmatische Retikulum. Es besteht eine vermehrte Kalziumaffinität an das Troponin und eine Verlängerung des Exzitation-Kontraktions-Mechanismus. Die Störung der Relaxation führt zu einer Verlängerung der isovolumetrischen Phase, zu einer Verlangsamung der frühdiastolischen Füllung und damit zu einer reduzierten Ventrikelfüllung [53]. Dies kann eine klinische Symptomatik bei normal systolischer linksventrikulärer Funktion hervorrufen. Dabei kommt es durch Abnahme des enddiastolischen Volumens und Zunahme des enddiastolischen Drucks besonders bei körperlicher Belastung zu einer inadäquaten Steigerung des Schlagvolumens. Kompensatorisch erfolgt eine Herzfrequenzsteigerung, die wiederum eine Verschlechterung der diastolischen Funktion hervorruft.

Die systolische Herzinsuffizienz zeigt Veränderungen der myokardialen Kontraktilität und der ventrikulären Geometrie bedingt durch Myokardfibrose sowie mikro- und makrovaskulären Faktoren. Durch Gefügedilatation, hervorgerufen durch eine Umorganisation der Sarkomere, resultiert eine relative Wanddickenabnahme und Vergrößerung des Ventrikeldurchmessers mit Zunahme der Nachlast.

Dies führt progredient zur Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion und damit zu den klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz. Die klinische Symptomatik wird heute nach der New York Heart Association in eine NYHA Klassifikation eingeteilt, welche auch die Basis für das medikamentös-therapeutische Vorgehen darstellt. Die NYHA-Klassifikation beinhaltet 4 Grade. Dem NYHA I Stadium ist eine nur belastungsabhängige Dyspnoe zugeordnet. Dennoch ist aus den Leitlinien eine frühzeitige medikamentöse Behandlung mit ACE Inhibitoren („First Line“) oder AT1-Antagonisten einzuleiten, da der ventrikuläre Remodelingprozeß positiv beeinflusst werden kann [54].

1.1.4. Ablationstherapie idiopathischer ventrikulärer Tachykardien und deren Einfluß auf das Remodeling

Die Behandlung insbesondere die Katheterablation ventrikulärer Tachyarrhythmien setzt die Abklärung einer kausalen oder arrhythmiefördernden kardialen und extrakardialen Grunderkrankung voraus.

Auf Grund der typischen EKG Morphologie der idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien sind diese einer kurativen Ablationstherapie zugänglich. Dabei ist die Identifizierung der Lokalisation des arrhythmogenen Focus durch das 12-Kanal- Ruhe EKG eine Basis für den Ablationserfolg [55]. Die Grundlage bildet ein Lokalisierungsalgorithmus, der bei monomorphen ventrikulären Arrhythmien die Unterscheidung primär durch die dokumentierte Schenkelblockmorphologie und Darstellung der Herzachse in Ableitung II, III und AVF einleitet [56].

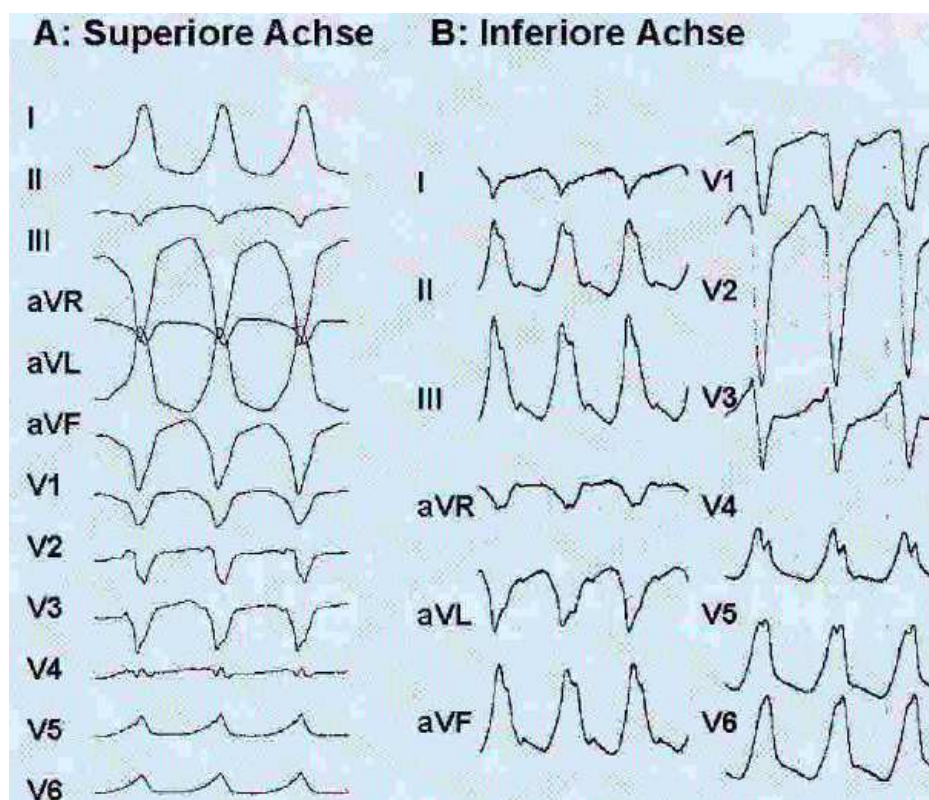


Abb. 6: Ventrikuläre Tachykardie mit LSB, dargestellt die superiore (A) und die inferiore (B) Achse im 12-Kanal-EKG (aus Internist 2004 Wichter T, et al.).

Bei Erfolgsquoten von > 80% stellt die Ablation das therapeutische Mittel der ersten Wahl insbesondere bei den rechtsventrikulären Ausflußtrakttachykardie dar [57].

Die Hochfrequenzstromkatheterablation bei der rechtsventrikulären Ausflußtrakttachykardie ist durch den unkomplizierten Zugangsweg und der zielgerichteten Durchführung (Standardmappingpositionen) nach elektrokardiographischer Identifizierung des Focus ein effektives risikoarmes Therapieverfahren [58].

Ebenso ist die linksventrikuläre Ausflußtrakttachykardie mit Fokus im Aortenbulbus elektrophysiologisch einer katheterablativen Behandlung zugänglich [59].

Eine idiopathische linksventrikuläre Tachykardie mit rechtsschenkelblockartiger QRS Konfiguration aber linkstypischer Achse des QRS Vektor ist eine weitere Indikation für ein ablatives Verfahren [60].

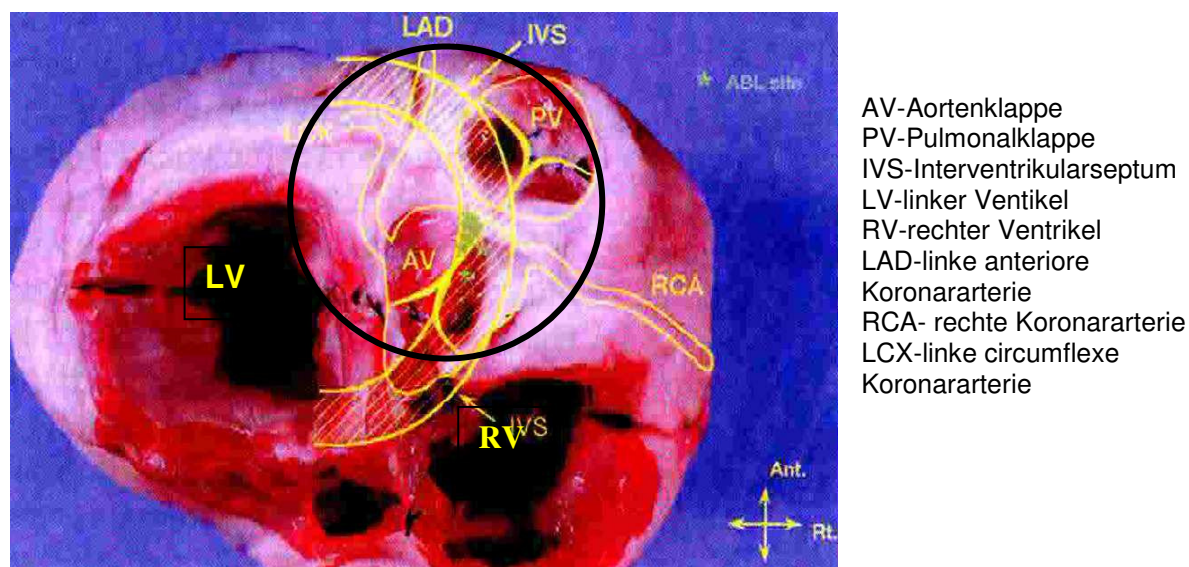


Abb. 7: Blick auf den links- und rechtsventrikulären Ausflusstrakt eines präparierten Schweineherzens, der eine enge Beziehung des Ausflußtraktes zum Septum, dem Koronarsystem und den Taschenklappen der Pulmonal- und Aortenklappe darstellt. Dabei Identifizierung der links-, rechts- und nonkoronaren Taschen als Lokalisationsareale des arrhythmogenen Fokus (aus Hachiya, H et al.: J Cardiovasc Electrophysiol 2002).

Die elektrophysiologische Untersuchung und die kathetergeführte Ablation sind ein invasives Verfahren. Die Katheterplatzierung von verschiedenen Elektrodenkathetern erfolgt via Venenzugang größtenteils über die Vena femoralis unter sterilen Kautelen. Dabei erfolgt die Platzierung endokardial in Abhängigkeit von verschiedenen Untersuchungsprotokollen je nach der zu untersuchenden Herzrhythmusstörung. Intrakardiale EKG Ableitungen sind notwendig für das elektrophysiologische Mapping und

für die programmierte Stimulation zur Induktion der Tachyarrhythmie. Die Hochfrequenzstromkatheterablation hat sich als kuratives Verfahren bei verschiedenen Herzrhythmusstörungen etabliert und profitiert in seiner Effizienz von weiteren technischen Verbesserungen beispielsweise durch neuere Mappingsysteme (CARTO) [61].

Perkutane Katheterablationsverfahren wurden zuerst durch die Nutzung von Gleichstrom durchgeführt, zeigten aber eine hohe Zahl schwerwiegender Komplikationen. Die Entwicklung der Hochfrequenzstrommethode konnte dann erfolgreich ab 1985 angewendet werden [62]. Dabei wird durch Hochfrequenzstrom das Gewebe erwärmt und in Folge dessen resultiert beim Erreichen einer Gewebetemperatur von $>50^{\circ}\text{C}$ eine irreversible Gewebeschädigung durch Denaturierung von Proteinen [63]. Heute erfolgt die Katheterablation temperaturgesteuert durch integrierte Thermoelemente in der Katheterelektrode, welche die Erwärmung steuern und damit die Ausdehnung der Gewebeläsion bestimmen [64], [65].

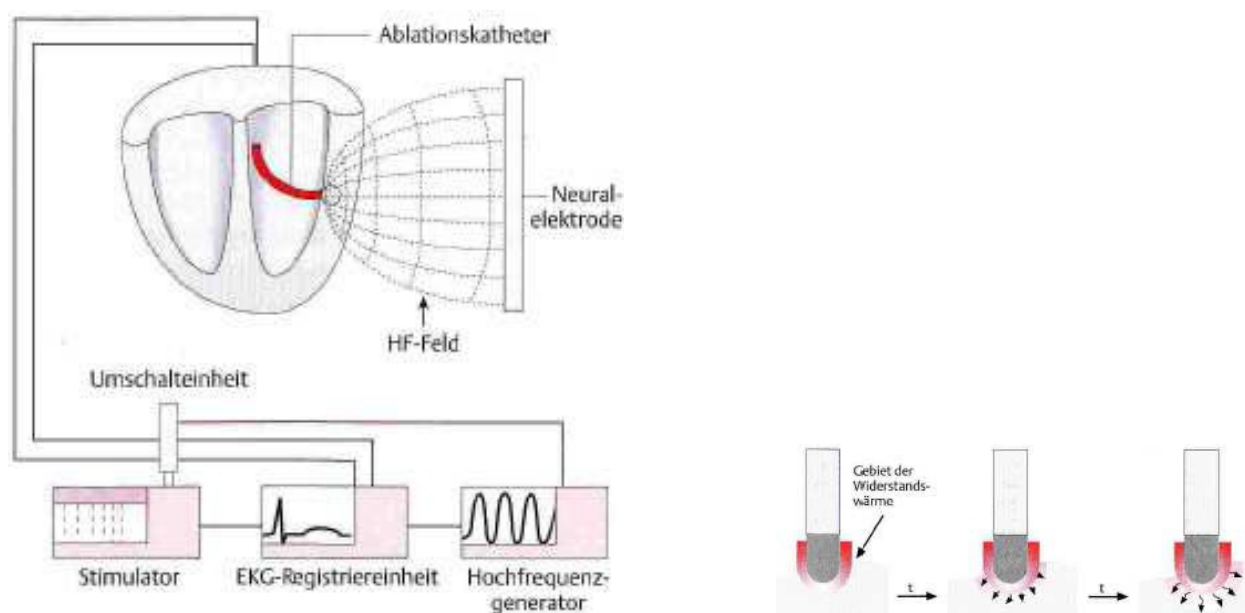


Abb. 8: Hochfrequenzstromkreis und Mechanismus der Entstehung von Gewebeläsion bei der Hochfrequenzstrom-Katheterablation. Wärmeentwicklung durch Widerstandswärme, welche am Übergang von der Elektrode zum Gewebe aufgrund des hohen Übergangswiderstandes entsteht. Die Wärmeleitung in tiefere Gewebeschichten erfolgt durch Konvektion (aus „Moderne Herzrhythmusstörungen“ W. Haverkamp, G. Breithardt 2003).

Die Identifizierung des arrhythmogenen Focus bei ventrikulären Arrhythmien erfolgt elektrophysiologisch durch das Aktivierungs-Mapping und/oder durch das Pace-Mapping [66].

Beim Aktivierungs-Mapping wird das zeitliche Auftreten lokaler endokardialer Elektrogramme zu einem Referenzpunkt, in der Regel der Beginn des QRS Komplexes im Oberflächen-EKG, sequentiell bestimmt. Dabei sind Vorzeitigkeiten von – 30 msec anzustreben, um den Ablationserfolg zu sichern.

Das Pace- Mapping erfolgt über eine Stimulation des platzierten Katheter in der Nähe eines möglichen arrhythmogenen Focus mit einer bestimmten Stimulationsfrequenz.

Die Morphologie des stimulierten QRS-Komplexes im 12-Kanal-EKG sollte mit der QRS Komplexmorphologie der dokumentierten klinischen ventrikulären Arrhythmie übereinstimmen [67].

Es erfolgt dann die Katheterablation mittels Hochfrequenz oder alternativer Energien, welche größtenteils erfolgreich durchgeführt werden kann [68]. Die linksventrikuläre Ablation benötigt dafür den retrograden Zugang über die Punktion der Arteria femoralis, um den Katheter in der Aortenwurzel zu positionieren [69]. Der arrhythmogene Fokus findet sich unterhalb der Aortenklappe der rechtskoronaren, linkskoronaren und nicht-koronaren Aortenklappentasche. Einige idiopathische linksventrikuläre Arrhythmien entstehen im basalen Anteil des linken Ventrikel, dabei spielen die septal-parahissäre Region, die superiore und superolaterale Region um die Mitralklappe, sowie die aortomitrale Kontinuität ebenso eine Rolle [70]. Die Positionierung der Katheter erfolgt unter röntgenologischer und/oder elektroanatomischer Kontrolle. In der Regel werden Katheter mit einer 4 mm Spitze benutzt. Zur Induktion der klinisch relevanten ventrikulären Tachykardie ist die Applikation von Isoproterenol oder Orciprenalin möglich. Der Anstieg der Herzfrequenz führt zur getriggerten Aktivität, induziert die Rhythmusstörung und identifiziert den arrhythmogenen Fokus, welcher eine nur geringe Ausbreitung von 2-4 mm hat. Eine erfolgreiche Ablation führt bei > 80% der Patienten zur Verringerung beziehungsweise zum Sistieren der ventrikulären Arrhythmien [71].

Eine Effizienzkontrolle erfolgt durch Verlaufskontrollen von klinischer Symptomatik und in Abständen durchgeführten 24 Stunden Langzeit EKG Kontrollen. Daraus resultiert die Vermutung der erfolgreichen elektrischen Therapie des arrhythmogenen Fokus und entspricht damit der Beseitigung des Initialereignisses für das Remodeling.

Die Magnetokardiographie kann diese stattfindenden elektrischen Veränderungen registrieren [72].

1.2. Die Magnetokardiographie als nichtinvasive elektrophysiologische Untersuchungsmethode

1.2.1. Funktionsweise der Magnetokardiographie

Die Magnetfelder des Körpers entstehen durch die Ströme und das Gewebe des Körperinneren. Physikalische Grundlagen des MKG wurden im 19. Jahrhundert durch die Entdeckung des Zusammenhangs zwischen elektrischem Strom und Magnetismus geschaffen. Der dänische Chemiker Hans Christian Orsted konnte um 1821 das Phänomen des Elektromagnetismus beschreiben und durch Andre Marie Ampere (1775-1836) wurde die Hypothese, dass jeder Magnetismus seine Ursache in elektrischen Strömen habe und Ströme Magnetfelder erzeugen, aufgestellt. Er postulierte, dass die fließende Elektrizität die eigentliche Ursache des Magnetismus ist. Michael Faraday konnte zehn Jahre später im Jahr 1831, nach einer Serie von Experimenten, die Entdeckung der elektromagnetischen Induktion veröffentlichen. Diese Experimente bildeten die Grundlage der modernen elektromagnetischen Technologie [73].

Elektrische Aktivität im menschlichen Körper erzeugt elektrische und magnetische Felder. Diese biomagnetischen Felder sind um ein vielfaches kleiner als das Magnetfeld der Erde [74]. Während für die Erde ein Magnetfeld von 7×10^{-5} Tesla kalkuliert wurde, liegt das Magnetfeld des Herzens bei weniger als 10^{-11} pT (picotesla), das entspricht $10^{-11} \times 10^{-12}$ Tesla. Dies zeigt die Schwierigkeiten bei der Messung des Herzmagnetfeldes. Die Einheit „Tesla“ kennzeichnet die magnetische Induktion und ist ein Maß für die Stärke eines Magnetfeldes. Erzeugt wird das Magnetfeld durch die gleichzeitige Aktivierung mehrerer tausend Zellen. Um dieses schwache Feld zu erfassen, werden ultrasensible Magnetfeldsensoren benötigt, sogenannte supraleitende Quanten-Interferenz-Detektoren – SQUIDs, die aufgrund ihres fehlenden Widerstandes nahezu ohne Stromverluste messen können [75]. Ein SQUID ist somit ein Sensor zur präzisen Messung extrem geringer Magnetfeldänderungen. Die SQUIDs sind das Herzstück eines Magnetokardiographen. Sie basieren auf dem Phänomen der Supraleitung, welches durch den holländischen Physiker Onnes 1911 entdeckt wurde. Diese SQUID Sensoren arbeiten mit flüssigem Helium, welches die Sensoren auf eine Temperatur von 4,2 Kelvin (-269°C) kühlen und so in einen supraleitenden Zustand versetzen (LT-

SQUIDs (=low temperature-SQUIDs). Neuere Generationen von Magnetokardiographen arbeiten auf der Basis von HT-SQUIDs (high temperature-SQUIDs) [76]. Sie benötigen nur noch eine Temperatur von 77 Kelvin (-196 °C) zur Abkühlung, welches durch den wesentlich günstigeren und leichter verfügbaren Stickstoff zu erreichen ist [77]. Ein weiteres Problem ist neben der geringen Magnetfeldstärke, die leichte Beeinflussbarkeit des Feldes durch andere elektromagnetische Felder. Ursachen für solche Störungen liegen z.B. in Hochspannungsleitungen und Mobiltelefonen. Durch die Verwendung von Gradiometern wird versucht den Störfeldern entgegen zu wirken. Das Prinzip beruht darauf, dass die Störfelder meist sehr weit vom Gradiometer entfernt liegen und ein homogenes Magnetfeld bilden. Dies unterscheidet sich vom biomagnetischen Feld, welches nah an dem Mess-Sensor liegt und stark inhomogen ist. Dadurch lässt sich das homogene Feld digital herausfiltern. Eine weitere Möglichkeit zur Minimierung der Interferenz von ungewollten elektromagnetischen Feldern, ist die Verwendung einer Abschirmkammer, die durch ihre spezielle Wandgestaltung aus Metallen, z.B. Mumetallen, eine eisenhaltige Nickellegierung, in der Lage ist Störfelder abzuschirmen [78]. In den folgenden Abbildungen ist der schematische Aufbau einer magneto-kardiographischen Meßapparatur und eines SQUID-Sensors mit den supraleitenden Magnetspulen dargestellt.

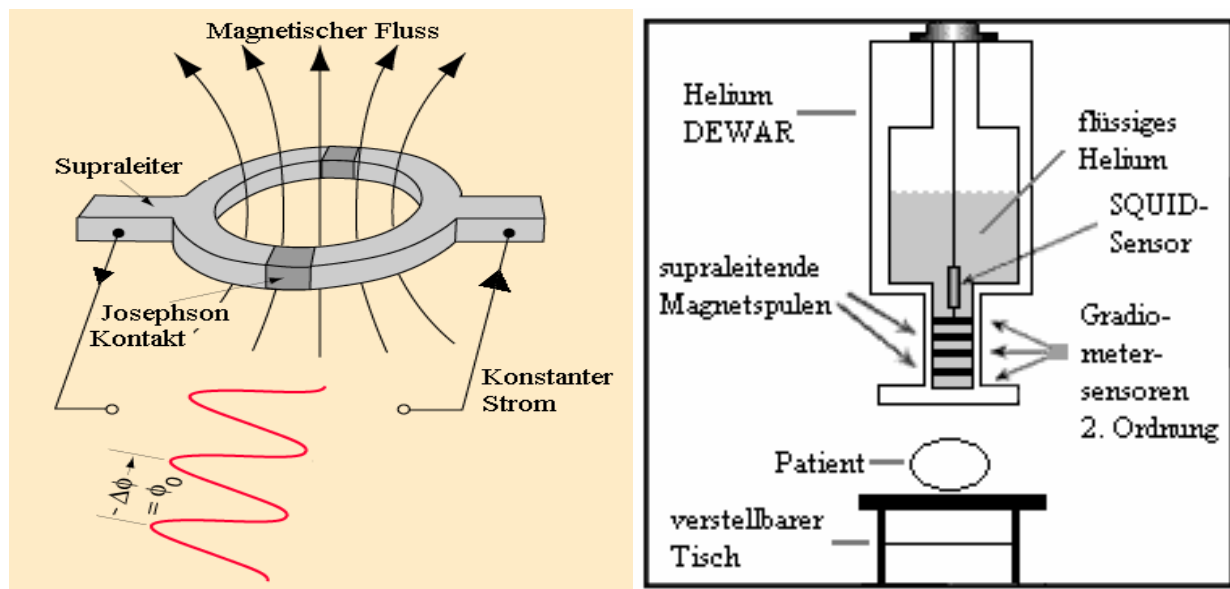


Abb. 9: Schematische Darstellung eines SQUID Sensors sowie Aufbau und Anordnung eines Magnetokardiographen in der Messkammer (aus John Clarke, Axel Braginsky: The SQUID Handbook Volume 1 and 2; 2004; Wiley-VCH).

1.2.2. Historie und Entwicklung der Magnetokardiographie

Die Magnetfelder des Herzens entstehen durch die Erregungsausbreitung im Herzmuskel. Dabei bilden physiologische Prozesse, wie bei der Elektrokardiographie, aber mit unterschiedlichen Informationen, die Basis der Magnetokardiographie/MKG. Diese registriert nichtinvasiv, kontaktlos die magnetische Aktivität des Herzens.

Erst 1963 gelang es den Physikern Gerhard Baule und Richard McFee an der Universität in Syracuse im Bundesstaat New York durch entsprechende messtechnische Voraussetzungen dieses extrem schwache, vom menschlichen Herzen generierte Magnetfeld zu messen (Magnetometerspulen-Messgerät) [79]. Dieses Magnetfeld ist 1.000.000 mal geringer, als das Erdmagnetfeld.

Bei der Magnetokardiographie werden die Magnetfelder als sogenannte „Kreisströme“, welche elektrokardiographisch auf der Körperoberfläche als stumm detektiert werden, gemessen [80], [81].

Erst durch die SQUID-Erfindung, die den Josephson-Effekt ausnutzende Magnetfeldsensoren, kam es Mitte der 70-er Jahre zu einem großen Fortschritt in der Magnetokardiographie durch die Möglichkeit der Quantifizierung des Magnetfeldes.

Dies nutzten Cohen et al. zu ersten Untersuchungen des Biomagnetismus, welche durch die Entwicklung einer Abschirmkammer möglich wurde [82], [83].

Neben Messungen am Herzen bei Erwachsenen führten 1974 Kariniemi et al. zum ersten Mal ein fetales Magnetokardiogramm durch [84].

Die magnetische Aktivität des fetalen Herzens kann in der gesamten Fetalperiode registriert werden. Der Vorteil der Untersuchung ist die Risikofreiheit und die Nicht-Invasivität. Das Magnetfeld bleibt unbeeinflusst von der Vernix caseosa, die eine Abschwächung des elektrischen Signals bis hin zu einer elektrischen stummen Phase beim fetalen EKG bedingt.

In den achtziger Jahren entwickelte sich schließlich das Mehrkanalsystem [85]. Schneider et al. konnten damit zum ersten Mal die thorakalen Hauptmagnetfelder simultan erfassen [86].

In der Kardiologie wurde frühzeitig die Magnetkardiographie hauptsächlich für die Lokalisation der akzessorischen Leitungsbahn beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom [87], [88], [89], [90], [91], [92]. und für die Lokalisation kardialer Arrhythmien eingesetzt (ventrikuläre Tachykardie, supraventrikuläre Arrhythmie) [93], [94], [95], [96], [97]. Studien zur ventrikulären Repolarisation (QT-Verlängerung und -Streuung) [98], [99], [100], [101] wurden zahlreich im Vergleich zu bekannten EKG Ergebnissen durchgeführt.

Es zeigten sich auch Möglichkeiten der Nutzung des MKG zum Monitoring der Organabstoßung nach Herztransplantation [102], [103] und zur Detektion von Veränderungen bei ventrikulärer Hypertrophie z.B. Hypertensiver Herzerkrankung [104], Hypertropher Kardiomyopathie [105].

Die koronare Herzerkrankung ist ein Gebiet in der die Magnetokardiographie umfangreiche Möglichkeiten bietet, sich als diagnostisches Werkzeug zu etablieren [106]. Dabei steht die Detektion von Myokardischämien einschließlich Myokardinfarkt und das arrhythmogene Potential zur Risikostratifizierung im Vordergrund. Um Pathologien aufzuzeigen wurde in zahlreichen Studien das „normale“ Magnetkardiogramm erstellt. Dafür wurden gesunde Probanden untersucht [107], [108], [109].

Das MKG liefert Informationen, die eine Rekonstruktion der Stromdichteverteilung im Myokard ermöglichen, wie auch die Erstellung eines magnetischen Feldes und dessen Änderung während der kardialen De- und Repolarisation aufzeigen [110].

Die magnetischen Felder können vereinfacht als ein äquivalenter Stromdipol dargestellt werden, der als Zusammenfassung von Richtung und Stärke der gesamten elektrischen beziehungsweise magnetischen Aktivität betrachtet werden kann. Der Dipolcharakter bildet eine Basis zur Identifizierung von Pathologien [111].

Mehrere magnetische Felder über definierte Zeitintervalle können in Form von Isointegralfeldern zusammengeführt werden und charakterisieren bestimmte Abschnitte der Re- und Depolarisation. Definierte Zeitintervalle wurden anhand des Oberflächen EKG festgelegt: P-Welle, Q- Zacke, QRS Komplex, ST Segment und T Welle [112].

Postinfarktpatienten und an chronischer Koronarkrankheit (KHK) leidende Patienten lassen sich von Gesunden durch den weniger gleichförmigen Stromverlauf trennen. Ihr Magnetfeld des Herzens ist abgeschwächt. Die Stärke des Magnetfeldes wird dabei durch das maximale Integral aus den Isointegral Mappen, in denen die Orte gleicher Magnetfeldstärken aufgezeichnet sind, in den beiden relevanten Zeitintervallen QRS und ST-T errechnet. Die Magnetfeldmappen zeigen beim gesunden Probanden eine homogene Verteilung der Ströme [113]. Patienten mit KHK weisen zusätzliche Ströme mit abweichenden Richtungen auf. Die Magnetfeldorientierung (Winkel) kann die beiden Gruppen ebenfalls deutlich unterscheiden, wobei der Unterschied bei schwerer Krankheit am stärksten ausgeprägt ist. Ein weiterer Parameter zu Trennung von Gesunden und KHK-Patienten ist die QT-Dispersion [114].

Stroink et al. gelang es durch eine Konstruktion von Isointegralfeldern nicht nur eine deutliche Unterscheidung von Gesunden und Myokardinfarktpatienten, sondern auch eine Differenzierung in Vorder-, Hinter- und Non-Q-Wave-Infarkten vorzunehmen [115], [116].

Später zeigten Studien, wie die QT-Dispersion und die Magnetfeldverteilung mit Hilfe der Feldstärke, der Orientierung des Feldes und der Feldbreite zur Infarktdiagnostik genutzt werden konnte [117], [118]. Diese Parameter konnten eine signifikante Trennung von herzgesunden Probanden und Patienten mit einem Vorderwandinfarkt erbringen.

Weitere Einsatzgebiete sind die Risikostratifizierung nach einem Myokardinfarkt [119]. Es erfolgt die Analyse von Spätpotentialen, die als elektrische Potentialdifferenzen nach der Depolarisation, d.h. nach dem QRS-Komplex auftreten und durch pathologische Leitungsverzögerungen gekennzeichnet sind. Dabei versucht man ventrikuläre Spätfelder zu erfassen und ihren Ursprung zu lokalisieren [120].

Die Diagnostik der myokardialen Ischämie (Ruhe- und Belastungs-MKG) und Vitalität sind weitere Aufgabengebiete der Magnetokardiographie, dabei steht im Vergleich zu standardisierten Belastungstesten, die Sensitivität im Vordergrund [121], [122], [123], [124], [125].

1.3. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es tachykardie- bzw repetitiv-ektopie-bedingte Veränderungen der ventrikulären Heterogenität im Sinne eines elektrischen Remodeling mit Hilfe der Magnetokardiographie als nichtinvasive elektrophysiologische Untersuchungsmethode bei Patienten mit idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien zu charakterisieren und durch magnetokardiographische Verlaufskontrollen den Einfluss des Ergebnisses einer Katheterablationsbehandlung auf dieses Remodeling zu untersuchen. Der Entwicklung einer Tachykardiomyopathie auf dem Boden eines durch die Tachyarrhythmie induzierten elektrischen Remodelings gilt unser Interesse.

Das Remodeling ist das Ergebnis einer Folge von Veränderungen in Funktion und Expression von Ionenkanälen, gap junction proteins, Kalziumregulationsproteinen und von extrazellulären Komponenten. Es kann die Genese von Arrhythmien durch frühe und späte Nachdepolarisationen und Reentrymechanismen unterhalten. Tierexperimentell zeigten sich Veränderungen der Expression von Kv4,3 (Kaliumkanal mRNA) und Connexin 43 (gap-junction protein) mit Nachweis der Entwicklung von perivaskulärer und interstitieller Fibrose. [126].

Magnetokardiographische Untersuchungen konnten die Inhomogenität in De- und Repolarisation als Korrelat des elektrischen Remodeling bei Tachykardiomyopathie nachweisen [127].

Das idiopathische ventrikuläre Tachyarrhythmien zum klinischen Erscheinungsbild einer Tachykardiomyopathie (TCMP) führen können, wurde in einigen Studien und Fallberichten gezeigt [128].

Der Entstehungsmechanismus einer tachykardiebedingten Kardiomyopathie mit ventrikulärer Dysfunktion erklärt sich durch das Auftreten von zahlreichen ventrikulären Extrasystolen und ventrikulären Tachykardien [129].

Eine erfolgreiche Radiofrequenzablation dieser ventrikulären Arrhythmien führte zur Reversibilität der tachykardiomyopathischen Veränderungen [130].

Grimm et al untersuchte Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und Nachweis von monomorphen ventrikulären Extrasystolen isoliert mit einer Anzahl von > 20000 VES

in 24 Stunden sowie als Salven und nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardien. Es erfolgte bei allen Patienten der Ausschluß einer strukturellen Herzerkrankung durch Katheteruntersuchung, teils mit Durchführung einer Endomyokardbiopsie zum Ausschluß einer Myokarditis und ARVC. Diese wenigen Patienten konnten erfolgreich durch Hochfrequenzstromkatheterablation behandelt werden, so dass die linksventrikulären Parameter wie LVEF und LVEDD in der Echokardiographie im Verlauf eine Normalisierung aufwiesen [131].

Gleiches zeigte sich bei der Katheterablation von linksventrikulären monomorphen Tachyarrhythmien [132].

Die Reversibilität eines strukturellen Remodeling ist bei Patienten nach Myokardinfarkt nachweisbar [133]. Basierend auf Daten aus Studien bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die vor perkutaner Angioplastie inhomogene Stromdichteverteilungen in den MKG-Untersuchungen und nach erfolgreicher Katheterintervention eine Homogenisierung zum Gesunden aufwiesen [134], sollen die magnetokardiographischen Untersuchungen der Patienten mit idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien zeigen, dass eine vor Ablation pathologisch auffällige magnetokardiographische Feldverteilung nach erfolgreicher Behandlung eine Veränderung zur Normalisierung aufweist, ein sogenanntes „Reverses elektrisches Remodeling“. Dies entspricht einer Verlaufs- und Effizienzkontrolle der durchgeführten Ablationstherapie.

Eine magnetokardiographische Verlaufskontrolle bei Myokarditis wurde schon 2001 eingesetzt [135]. Dabei stand die Notwendigkeit geeigneter magnetokardiographischer Parameter zur Darstellung der elektrisch-magnetischen Verhältnisse zu definieren im Vordergrund.

Die Möglichkeit ein reverses elektrisches Remodeling mittels magnetokardiographischer Untersuchungen zu erfassen, zeigte eine Studie, in der Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion in einigen Fällen ein reverses elektrisches Remodeling im Verlaufs MKG („Normalisierung“) aufwiesen [136].

Daraus resultiert folgende Fragestellung:

Wird die ventrikuläre Heterogenität im Sinne eines Remodeling durch eine erfolgreiche Ablationstherapie verändert und kann durch die Analyse magnetokardiographischer

Parameter diese den Ablationserfolg dokumentieren d.h. das elektrische Remodeling und seine therapievermittelte Umkehr nicht-invasiv detektiert werden?

2. Methodik

Der Ablauf der Untersuchungen ist im Flow Chart in Abb. 10 dargestellt und wird in den nachfolgenden Abschnitten im Einzelnen ausgeführt:

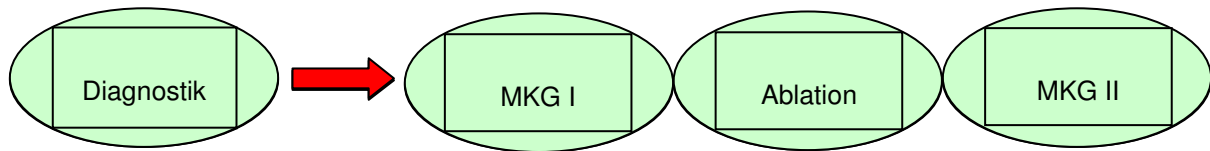


Abb. 10: Untersuchungsablauf der magnetokardiographischen Messungen.

2.1. Patienten

Um Patienten mit veränderten elektrischen Vorgängen - elektrischem Remodeling - durch ein pathologisches MKG-MAP zu identifizieren, musste die Ermittlung eines "normalen", also gesunden MKG MAP erfolgen. Dabei wurden die detektierten Magnetfeldströme in Form von Magnetfeldkarten/MAP für bestimmte Zeitintervalle dargestellt. Wir untersuchten zunächst 45 Probanden, welche durch Anamnese, 12-Kanal-Ruhe-EKG, 24 Stunden Langzeit-EKG und Echokardiographie als gesund definiert wurden. Bei den symptomatischen Patienten mit Herzrhythmusstörungen und der Dokumentation dieser im 12-Kanal-Ruhe-EKG sowie im 24 Stunden Langzeit- EKG war der Ausschluß einer strukturellen Herzerkrankung zur Klassifizierung der idopathischen ventrikulären Arrhythmien grundlegend. Dafür erfolgten echokardiographische Messungen, um den Hinweis auf strukturelle Veränderungen als Genese der symptomatischen ventrikulären Arrhythmien auszuschließen. Dabei war die Ermittlung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Normwert: 55-65%), der linksventrikulären Diameter (LVEDD/ Normwert: 40-56mm, LVESD/Normwert: 21-41mm) und Ausschluß lokaler Kinetikstörungen des linken Ventrikels die Basis zur Definition der idiopathischen Genese der Arrhythmien. Eine Hypertrophie wurde ebenso identifiziert, da aus Studien bekannt ist, dass auch diese strukturellen Veränderungen zu einer Veränderung des „normalen MKG“ führen können. Die echokardiographische Untersuchung entspricht dabei einer Standarduntersuchung mit Informationen aus den linksparasternalen und apikalen Anlotungen.

Auch eine koronarischämische Genese der ventrikulären Arrhythmien, insbesondere bei linksventrikulären Ursprung und kardiovaskulärem Risikoprofil wurde ausgeschlossen. Als Ischämiediagnostik wurden die Ergometrie, die Myokardszintigraphie und bei relevantem Hinweis auf eine koronare Herzerkrankung eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie durchgeführt. Bei Verdacht auf eine myokardiale Genese auf der Basis einer möglichen Myokarditis erfolgte in einigen Fällen eine Endomyokardbiopsie zur weiteren Evaluierung.

2.2. Die MKG-Messung

Die Registrierung erfolgte in Rückenlage, kontaktlos über der vorderen Thoraxwand. Die Mehrkanalmagnetokardiographie (MKG) registriert die magnetische Aktivität an verschiedenen Positionen. Diese sind für jede Untersuchung auf der linken Seite des Thorax spezifiziert. Kandori entwickelte 2008 einen sogenannten Standard für die Magnetokardiographie von Erwachsenen [137]. Je nach Anzahl der Multikanal-Magnetkardiometer werden in jedem einzelnen Kanal zu einem bestimmten Zeitpunkt unterschiedliche Feldstärken gemessen, aus deren Werten ein magnetisches Feld/MAP rekonstruiert wird. Das Summationsmagnetfeld des Herzens ist dipolartig, und seine Feldstärke nimmt exponential ($1/r^2-1/r^3$) mit der Entfernung ab d.h. die Amplitude sinkt mit zunehmender Entfernung der Quelle.

Die Patientenliege ist verschiebbar, so dass eine definierte Startposition für die Messung eingenommen werden kann. Die Komplettmessung des Magnetfeldes des Herzens beinhaltet 6 Messpunkte in einem 20x20 cm großen Raster, die über dem Brustkorb berührungslos detektiert werden. Für die magnetokardiographischen Messungen wurde eine Sieben-Kanal-Magnet-Messanlage benutzt (Kryoton Ltd. Moscow) siehe Abb. 11. Die Messvorrichtung bestand aus SQUIDs. Es handelte sich dabei um höchst empfindliche Induktionselemente im supraleitenden heliumgekühlten Zustand (niedrige Temperatur). Dieser Zustand wird bei einer Temperatur von 4,2 K (-269°C) erreicht. Das SQUID wurde mit einem axialen Gradiometer zweiter Ordnung gekoppelt. Der Durchmesser der Pickup-Spulen lag bei 2cm.

Alle Messungen fanden in einem magnetisch abgeschirmten Raum (Vakuumschmelze Akb3b) statt. Es handelt sich um einen Messraum, der aus zwei Wänden eines

nichtmagnetischen Mumetalls, einer Legierung aus Eisen und Nickel, sowie zwischen diesen beiden Wänden mit einem inneren Leitfähigkeitsschirm aus Aluminium versehen ist. Die Abschirmeigenschaften der Schutzkammer sind von der Frequenz abhängig. So ist der Abschirmfaktor bei einer Frequenz von 10 Hz größer als 10.000 Hz. Die Patienten und Probanden mussten vor Eintritt in den abgeschirmten Raum metallische Schmuckgegenstände entfernen. Der Magnetdetektor hat eine hohe Sensibilität, jeder metallische Gegenstand kann zu einer gravierenden Abweichung der Magnetkurve führen.

Es wurden EKG-Elektroden fixiert, um ein EKG während der Untersuchung fortlaufend aufzuzeichnen. Das kardiale Magnetfeld wurde über der anterioren Thoraxwand des Probanden registriert und die magnetokardiographischen Daten in der Frontalebene erfasst. Die Messplattenvorrichtung hat einen Abstand von 5,5 cm zum Sensor. Die Komponenten des magnetischen Feldes, die sich senkrecht zum Thorax ausbreiteten, wurden in einem entsprechenden Gitter registriert. Die Frequenzbreite betrug von 0,01-130 Hz. Die Dauer jeder einzelnen der sechs Einzelmessungen betrug ca. 30 Sek.. Die Abtastrate (sampling rate) lag bei 1000 Hz. Die erste MKG-Registrierung begann in der Ausgangsposition. Danach wurde die 7-Kanalanlage vom Ausgangspunkt um jeweils 2 cm im Uhrzeigersinn verschoben und die Parameter wieder gemessen, so dass durch die sechs Messpunktstationen insgesamt ein 36-Punkte-Gitter erreicht werden konnte [138].

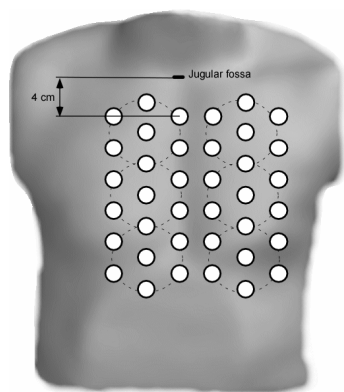


Abb. 11: Messanordnung auf der Thoraxoberfläche und Abbildung des 7 Kanal-Magnetographen (Campus Berlin-Buch aus „Cardiac magnetic field map topology quantified by Kullback-Leiber“; Schirdewan A, et al; 2007; American Institute of Physics; 17,015118-1).

Zur Darstellung der magnetischen Feldverteilungen wurde die Repolarisation des physiologischen Herzrhythmus mit Beginn und bis zum Ende des ST Intervall gewählt. Folgende Parameter wurden zur Analyse der Magnetfeldverteilung in den definierten Beobachtungszeiträumen bestimmt:

1. **nmin und nmax** . Angabe der Anzahl der maximalen und minimalen Extremata.
2. **Xmin und Xmax**: Sie geben die Positionen der X-Koordinate für das Minimum bzw. für das Maximum des Magnetfeldes wider. Die Einheit wird in cm angegeben.
3. **Ymin und Ymax**: Diese Werte zeigen die Lage der Y-Koordinate für das Minimum bzw. für das Maximum des Magnetfeldes an. Die Einheit beträgt cm.
4. **Valmin und Valmax**: Sie stellen das Magnetfeldstärkenminimum und –maximum dar. Angegeben werden sie in der Einheit picoTesla (pico = 10^{-12}).
5. **nsimmin und nsimmax**: Diese Werte, entsprechen der Darstellung der Asymmetrie.
6. **distance**: Verbindungslinie zwischen Valmin und Valmax.
7. **max/min**: Werte aus der Berechnung von Valmax durch Valmin.
8. **sd und cor**: Werte zur Aussage der Inhomogenität.
9. **angle/ Winkel**: Der Winkel ergibt sich aus der gedachten Verbindungslinie zwischen dem Magnetfeldfeldmaximum und dem –minimum sowie der Geraden, die durch die rechts-links Linie des Torsos (entspricht der X-Koordinate der Magnetfeldmappe) bestimmt wird. Dies wird in Abb. 12 ersichtlich. Durch den Winkel wird die Magnetfeldorientierung definiert. Er wird in der Einheit Grad angegeben.

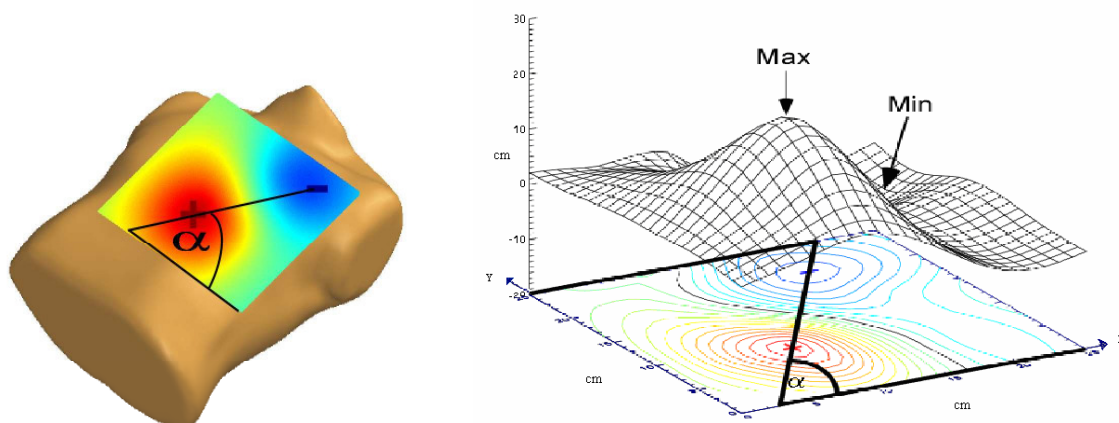


Abb. 12: Darstellung der Parameter des Magnetfeldmaximums und –minimums und des Winkels. Die graphische Darstellung stellt die zweidimensionale Anordnung des Magnetfeldes mit den Extremata dar. Hieraus ergibt sich die darüber befindliche dreidimensionale Abbildung. Dies führt zu einer besseren visuellen Verdeutlichung. Der Winkel ergibt sich aus der gedachten Verbindungslinie zwischen dem Magnetfeldfeldmaximum und dem –minimum sowie der Geraden, die durch die rechts-links Linie des Torsos (entspricht der X-Koordinate der Magnetfeldmappe) bestimmt wird (aus „Detection of Patients with coronary artery disease“ Gapelyuk A, et al;2007: Journal of Electrocardiology, 40;5; 401-407).

Die an 36 Positionen registrierten magnetischen Herzsignale wurden in eine Darstellung von Isfeldlinien transformiert. Dies sind Feldlinien gleicher Magnetfeldstärke. Durch die Berechnung dieser Werte konnten Isfeldmappen erstellt werden. Isfeldmappen wurden im Abstand von 3 ms für den Bereich der Repolarisation (beginnend mit J Punkt und endend mit dem Peak der T-Welle), wie in Abb. 17 gezeigt wird, aufgezeichnet.

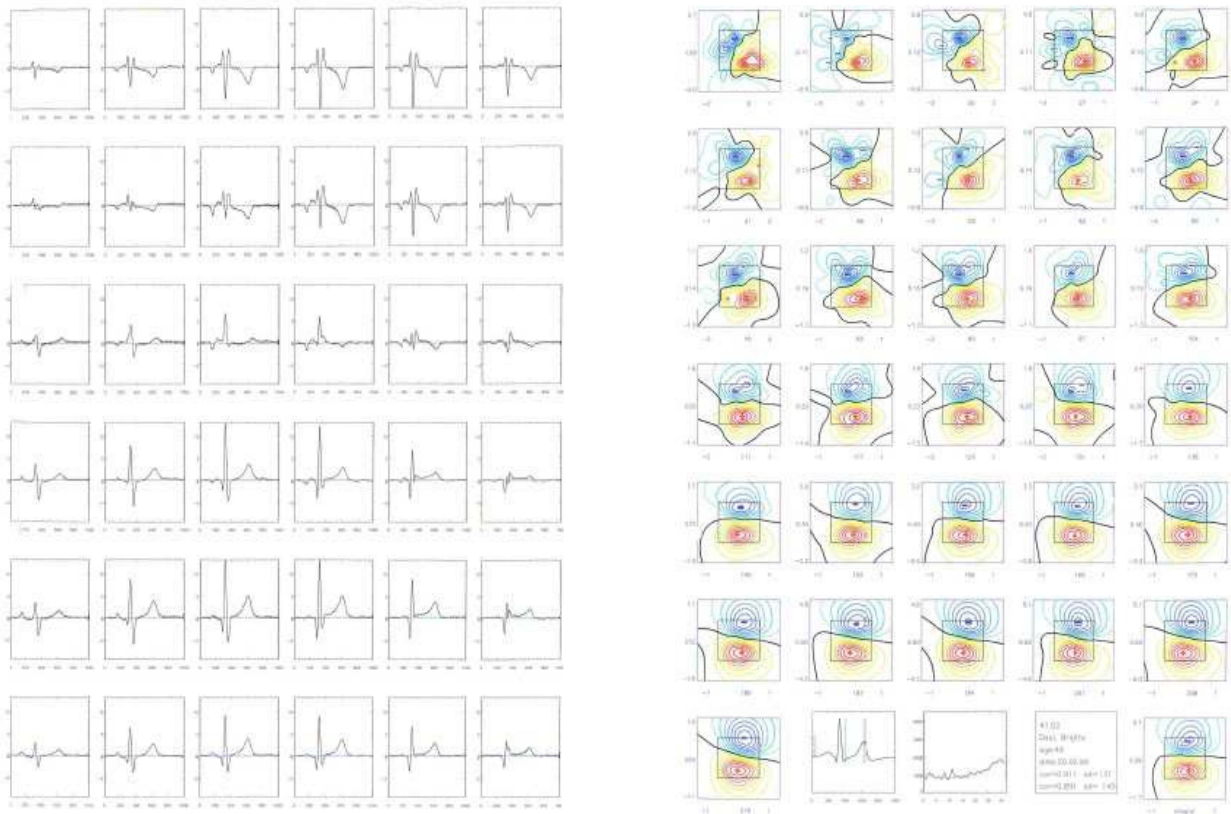


Abb. 13: Darstellung der Standard-Messgitter (Grid) von 6x6 Punkten und der MKG-Isfeldlinienmappe. Der Abstand zwischen den Isfeldlinien beträgt 0,3 pT. Der rot dargestellte Bereich steht für den Pluspol des Magnetfeldes, die blau gefärbten Linien für den Minuspol. Der Zeitpunkt des jeweiligen Bildes steht in Millisekunden mittig unter jedem Bild.

Zur Charakterisierung der Fragestellung wurden die Parameter der Isosfeldmappen ausgewertet, die für folgende Bereiche der ST- Strecke zeitlich definiert waren:

Bereich A: erste Drittel der gesamten ST Strecke,

Bereich B: zweite Drittel der gesamten ST Strecke,

Bereich C: letzte Drittel der gesamten ST Strecke und

Bereich D: ST-Integral.

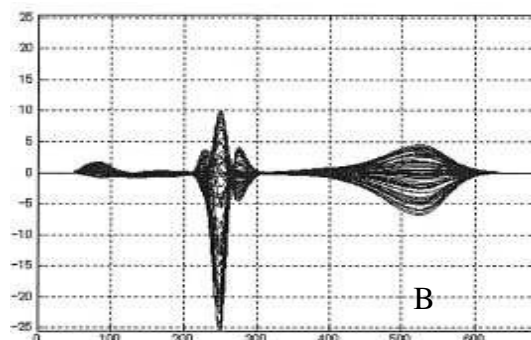
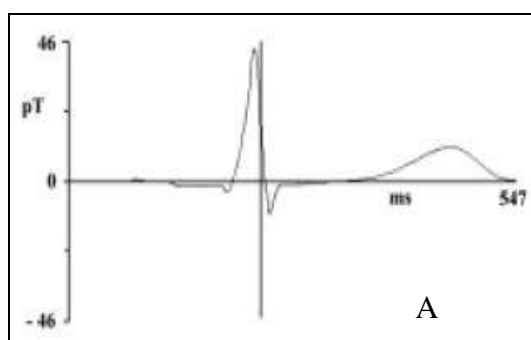


Abb. 14: Magnetokardiographische Aufzeichnung von einem Kanal A und Mehrkanal B (sogenannter „butterfly plot“) gekennzeichnet durch den zeitlichen Ablauf und die Messung der Feldstärke in picotesla (pT).

2.3. Ablationstherapie und Follow up

Von den 40 untersuchten Patienten erhielten 35 Patienten eine elektrophysiologische Untersuchung und Hochfrequenzstromkatheterablation. Es waren diese Patienten, die sich aufgrund der klinischen Symptomatik für die invasive Therapie entschieden. Anhand der Dokumentation der ventrikulären Arrhythmien im 12-Kanal-Ruhe EKG erfolgte vor der Ablationstherapie die Lokalisationsdiagnostik und Einteilung in einen rechts- oder linksventrikulären Ursprung. Dabei wurden rechts- und linksventrikuläre Ausflußtrakttachykardien sowie weitere linksventrikuläre Tachykardien nach dem abgebildeten Logarithmus in Abb.15 vorab identifiziert

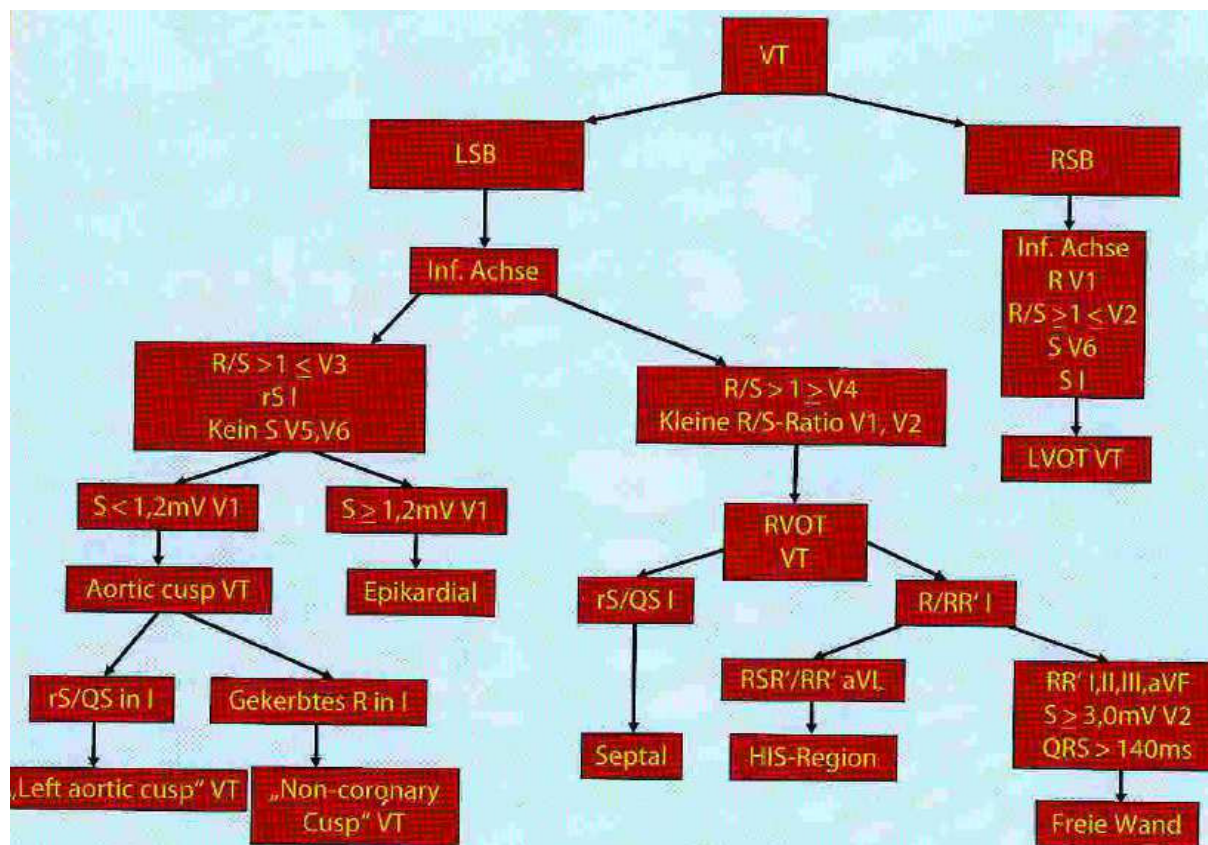


Abb. 15: Lokalisationsalgorithmus idiopathischer ventrikulärer Arrhythmien. (LSB-Linksschenkelblock, RSB-Rechtsschenkelblock nach Ito S. et al. 2003; J Cardiovasc.)

Die Hochfrequenzstromablation durch perkutane Kathetertechnik erfolgte nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Nach Aufklärung der Patienten wurde die elektrophysiologische Untersuchung im Herzkatheterlabor mit entsprechend technischer Ausstattung (Röntgenanlage, Stimulator, Ablationsgenerator und Monitor-system zur Überwachung des Patienten) durchgeführt. Die Patienten waren nüchtern und erhielten vor Beginn der Untersuchung einen peripheren venösen Zugang mittels Verweilkanüle. Es erfolgten unter sterilen Bedingungen die Punktionen der Vena femoralis sowie bei linksventrikulären Arrhythmien die Punktion der A. femoralis. Dabei wurden Punktionssysteme sogenannte „Sheets“ mit einem Durchmesser von 7 French verwendet. Über diese erfolgte die Platzierung der EPU- und Ablationskatheter. Je nach Lokalisation des arrhythmogenen Focus war die zusätzliche Verwendung von weiteren Kathetern z.B. zum Mapping des Koronarsinus, der His-Bündel-Region notwendig. Es wurden bipolare Katheter verwendet, der Ablationskatheter ist steuerbar und besitzt eine 4mm Spitze, über diese fließt, der durch einen Ablationsgenerator geregelte

hochfrequente Strom. Dieser bewirkt die Wärmeabgabe bei myokardialen Kontakt. Die Prozedur wird temperaturgeregelt und zeitlich begrenzt durchgeführt. Wir abladierten mit einem Temperaturgrenzwert von 50°C. Weitere Überwachung erfolgte über die Impedanz und Stromstärkemessung des Generators.

Der Ablationskatheter wurde unter Röntgenkontrolle positioniert und durch elektrophysiologisches Mapping kontrolliert. Das elektrophysiologische Mapping erfolgte durch das Aktivierungs-Mapping mit dem Ziel einer Vorzeitigkeit von - 30 msec. Weiterhin wurde ein Pace-Mapping durchgeführt, so dass bei allen Patienten der arrhythmogene Fokus genau identifiziert werden konnte.

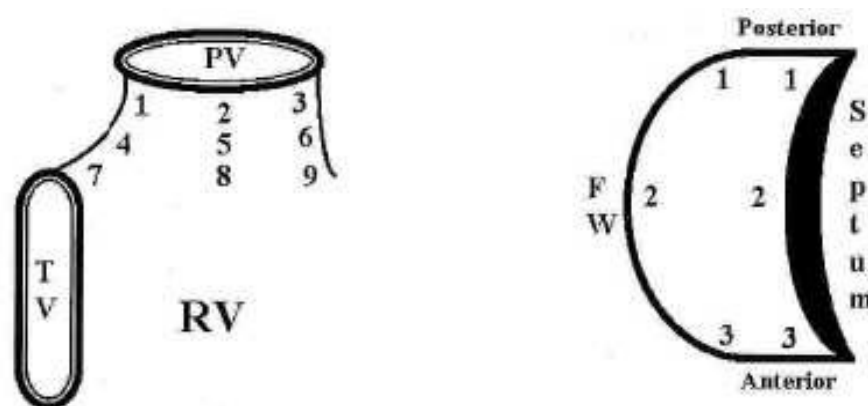


Abb. 16: Schema des rechtsventrikulären Ausflußtrakt und der Standardmappingpositionen entlang des septalen Anteils des RVOT aus röntgenologischer RAO Position und koronarem Blick. 1-3 zeigt den Fokus unterhalb der Pumonalklappe und im koronaren Blick die Verteilung in posteriorer, anteriorer sowie lateraler (FW-freie Wand, Septum) Lage (aus Shoei K et al.: Catheter ablation of cardiac arrhythmias, 2006 Saunders Elsevier).

Erst dann erfolgte die Abgabe von Hochfrequenzstrom. Einige Patienten bekamen zur Induktion der ventrikulären Arrhythmien eine Orciprenalinapplikation, die zu einem Anstieg der Herzfrequenz und unter Ventrikelstimulation über den EPU Katheter in der RV-Spitze oder Ablationskatheter, zur Induktion der ventrikulären Arrhythmie führte.

Auch zur kurzfristigen Effizienzkontrolle des Ablationsergebnisses wurde dies zielgerichtet durchgeführt. Nach einer Wartezeit von 30 min wurden bei Arrhythmiefreiheit die Katheter und die Schleusen entfernt. Mit einem Pflasterverband/ Druckverband und einigen Stunden (je nach Puntionsart) Bettruhe wurde der Patient auf der Station überwacht. Zur weiteren Effizienzkontrolle erfolgten kurz- und langfristig mehrfach 24 Stunden Langzeit EKG Kontrollen.

2.4. Auswertung der Magnetokardiographie

Um die MKG-Rohdaten auszuwerten, mussten mehrere Arbeitsgänge durchlaufen werden. Zuerst erfolgte die digitale Filterung der Rohdaten aller Kanäle. Danach wurde eine Nulllinienkorrektur vorgenommen. Die Mittelung der Signalkurven für QRS bis zur T-Welle erfolgte getriggert durch die R-Zacke des EKG-Signals. Das registrierte MKG im 36-Punkte-Gitter ist in Abb. 13 in Kapitel 2.2. zu sehen.

Um die Magnetfeldsignale in der Phase der Erregungsrückbildung beschreiben zu können, wurden das Zeitintervall ST-Strecke mit Höhepunkt der T-Welle gewählt. Dieser Bereich der Mess-Strecke wurde ST genannt. Zu diesen Zeitintervallen wurde das gemittelte Integral der MKG-Zeitverlaufskurve bestimmt.

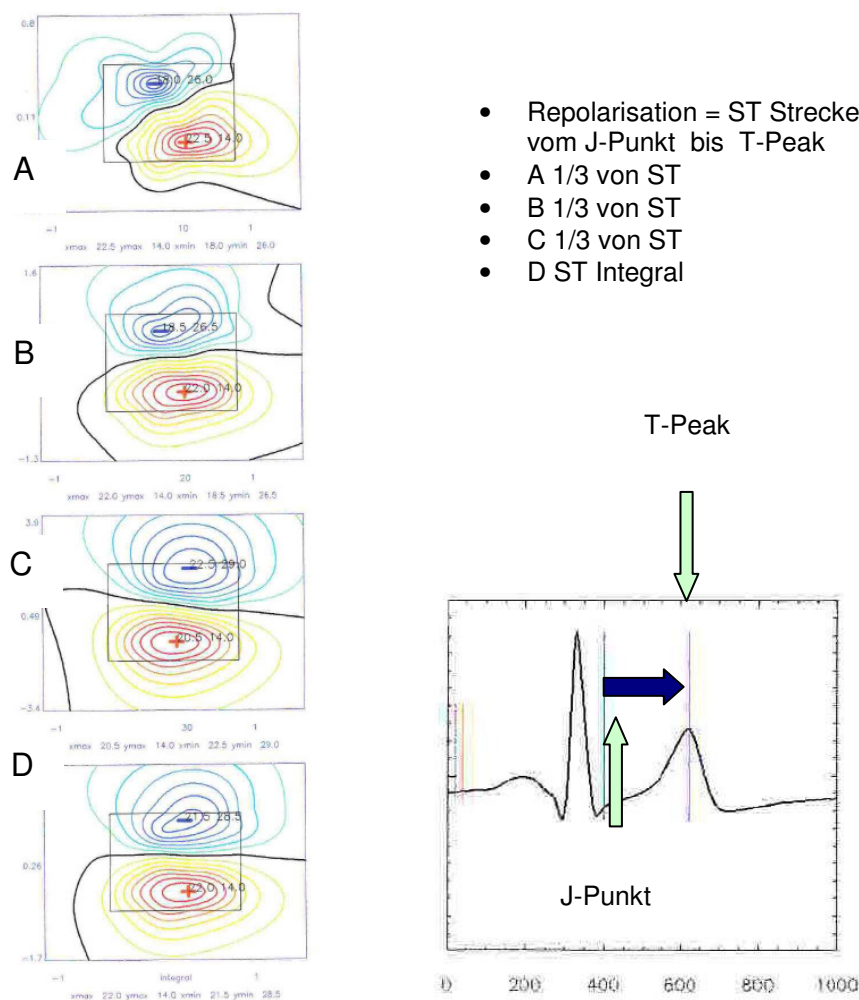


Abb. 17: MKG-MAP's zur Ermittlung der Magnetfeldverteilung.

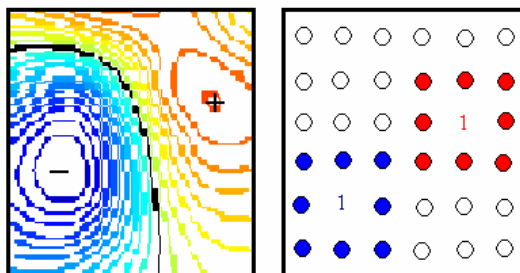


Abb. 18: Die linke Abbildung zeigt schematisch eine einzelne MKG-Isfeldlinienmappe aus einer Gesamtmappe. Dabei stellt die blaue Farbe den negativen Pol und die rote Farbe den positiven Pol des Magnetfeldes im 6 x 6 Gitter dar. Die vorhandenen Extremata sind hier mit der roten „1“ für das Maximum und für das Minimum mit der blauen „1“ gekennzeichnet. Die neben den Zahlen rot bzw. blau markierten Kreise geben die direkten Nachbarpunkte zu den Extremata an.

In die Vorgehensweise zur Analyse der Asymmetrie des Magnetfeldes wurde der maximale Wert der feldstärke des positiven Pols einer definierten Asymmetriemessung unterzogen. Die schematische Darstellung (Abb.18) soll die Homogenitätsannahme, das ein „gesundes“ MKG-MAP Kriterien der Homogenität und „kranke“ MKG-MAP eher eine inhomogene Magnetfeldverteilung aufweisen, vermitteln.

Die maximale Magnetfeldstärke wird als valmax und die minimale Magnetfeldstärke als valmin ermittelt. Die Anzahl der positiven und negativen Pole wird durch nmin und nmax ausgewiesen.

```

nmin          1
valmin       -0.83
xmin         18.0
ymin         26.0
nmax          1
valmax        0.84
xmax         22.5
ymax         14.0
angle=       20.6
distance=    12.8
n_sim_min%=  22.4
n_sim_max%=  48.9
max/min      =-1.01

```

Alle Patienten mit MKG vor und nach Ablation wurden untersucht. Die Abbildung 19 zeigt die Vorgehensweise zur Ermittlung der Asymmetrie.

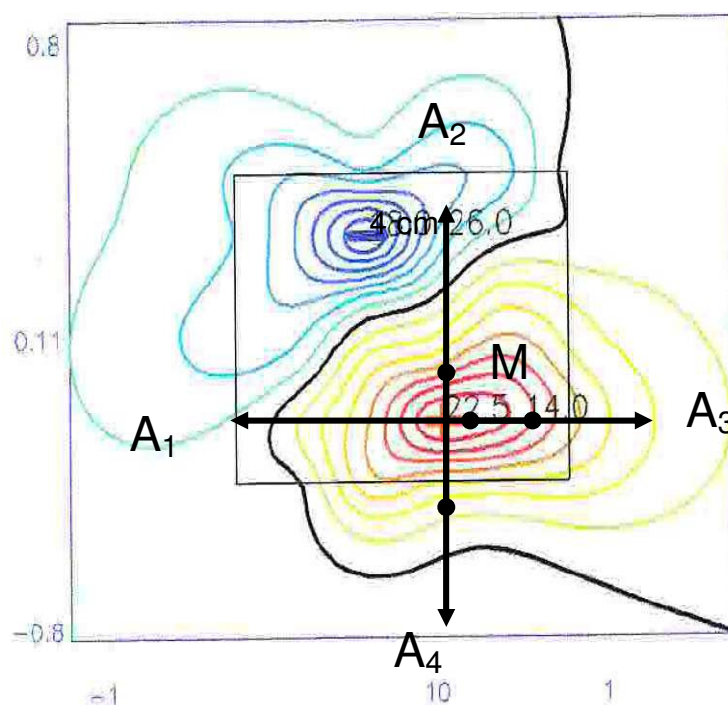


Abb. 19: Valmax (Value of magnetic field maximum) = M
 Wert des positiven Magnetfeldpunkt der 4 cm entfernt von M ist: A1 – A4
 $\text{Diff}_i = \text{abs}(M - A_i)$ Asymmetrie des Maximum und Minimum ist die Standardabweichung von Diff

2.5. Statistische Analyse

Für die Prüfung der statistischen Signifikanz der erhobenen Daten diente das Statistikprogramm SPSS Version 14. Es wurden die Mittelwerte und die dazugehörige normale Standardabweichung berechnet. Die Ergebnisse für die klinischen Parameter und für die Verlaufsergebnisse von Ablation wurden statistisch durch die Anwendung des „Chi Square Tests“ – und des „T-Tests“ verglichen.

Zuerst erfolgte die Erfassung und Analyse der MKG Parameter der Patienten, welche eine MKG- Untersuchung - vor und nach Ablation - erhielten. Dafür wurde der „Paired T-Test“ verwendet.

Zur Identifizierung der MKG Parameter, die die Homogenität des Repolarisationsvorganges am Herzen beschreiben, wurde der komplette Datensatz der gesunden Probanden und der Patienten analysiert. Hier wurde der „Mann-Whitney-Test“

verwendet. Die MKG-Gruppen vor und nach Ablation sind durch den „Paired-Sample-Test“ (nsimmax 1) auf Signifikanz überprüft worden.

Die Einteilung in ein MKG-MAP Modell mit dem Status „gesund“ oder „krank“ erfolgte durch die „Linear Discriminant Analyse“ (LDA) anhand eines Modells aus 3 Parametern: **nmin4, nsimmax1 und nmin1**. Der Score (LDA-Score) wurde für jeden Probanden und jeden MKG-Patienten bestimmt. Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Chi Square Test und dem Mann-Whitney-Test.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik

Die demographischen Daten der Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt:

Anzahl	Alter/Bereich (Jahre)	Alter im Durchschnitt/Jahre	Geschlecht m/w	Status
45	18-50	30	20/25	Gesund
40	19-70	44	18/22	Patienten

Tab. 1: Charakterisierung der gesunden Probanden und Patienten.

Die Geschlechtsverteilung war bei den gesunden Probanden und den Patienten gleich (45% männlich). Die Patienten waren in der Altersverteilung im Durchschnitt älter. Nach der Morphologie der ventrikulären Arrhythmien mit hoher pathologischer Anzahl von ventrikulären Extrasystolen und/oder symptomatischer VT konnten die Patienten in einen links-oder rechtsventrikulären Ursprung eingeteilt werden.

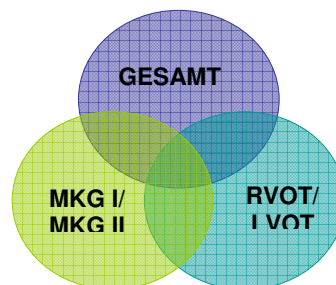
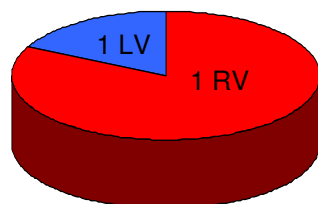


Abb. 20 und 21: Gesamtpatienten, Anteil der RVOT und LVOT Tachyarrhythmien nach EKG Analyse. Patienten mit MKG vor und nach Ablation.

Von den insgesamt 40 Patienten zeigt die Tabelle 2 einen Überblick über die erhobenen Parameter. Alle Patienten waren hinsichtlich ihrer ventrikulären Herzrhythmusstörungen symptomatisch. Dabei standen Palpitationen, Herzrasen, Leistungseinschränkung verbunden mit reduzierter Lebensqualität im Vordergrund.

	Gesamtpatienten	
Anzahl	40	
Geschlecht m/w	18/22	(p= 0,605)
Alter/Jahre	44 (19-70)	
Dauer der HRST/Jahre	3,9 (0-20)	
Antiarrhythmika vor Ablation/EPU	25/ 15	(p= 0,195)
Antiarrhythmika im Verlauf	5/35	(p= 0,000)
Myokarditis anamnestisch	15/25	(p= 0,195)
Art. Hypertonus	12/28	(p= 0,349)
LVEF Funktion/%	58 (45-60)	
VT	18/22	(p= 0,605)
VES / Anzahl	21079 (0-49400)	
MRT Diagnostik	19/21	(p= 0,796)
KHK Ausschluß	3/37	(p= 0,000)
Schwindel	21/19	(p= 0,79)
Synkope	7/33	(p= 0,001)
Ablation	35/5	(p= 0,000)
Erfolg	31/9	(p= 0,004)
Rezidiv	13/27	(p= 0,069)
Reablation	6/34	(p= 0,000)
Verlaufsymptomatik	9/31	(p= 0,004)
AT/ ACE Medikation	16/24	(p= 0,301)
Lebensqualitätsverbesserung	34/6	(p= 0,000)

Tab. 2: Charakterisierung der Gruppe der Gesamtpatienten.

35 Patienten von 40 sind durch Hochfrequenzstromkatheterablation behandelt worden. Diese war bei 30 Patienten erfolgreich. Die Ablationsergebnisse zeigt die Abbildung 22 auf.

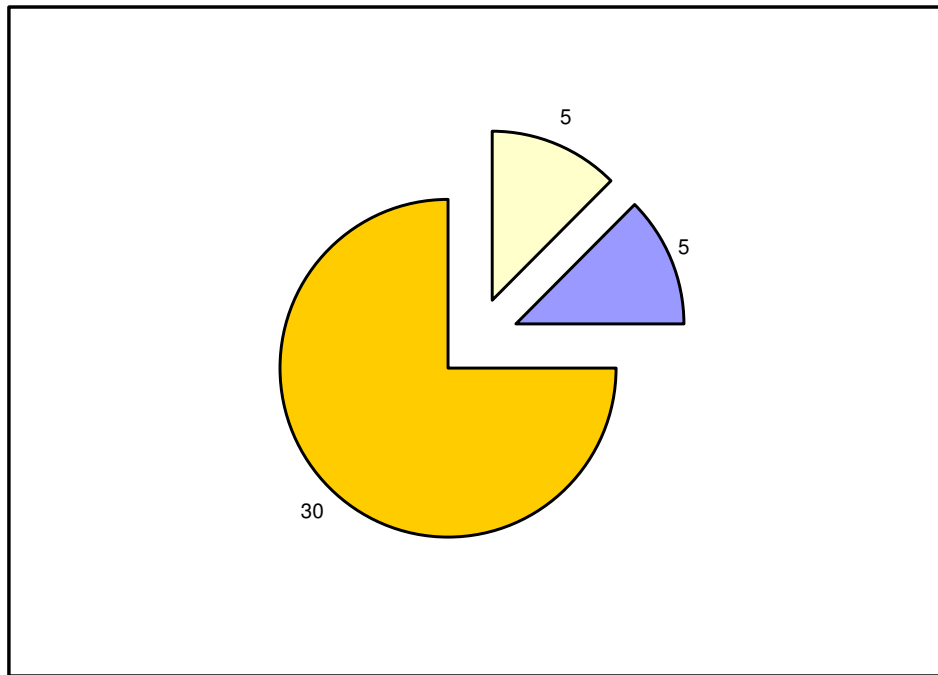


Abb. 22: Anteil der ablatierten Patienten und der Anteil der erfolgreich ablatierten Patienten. 35 Patienten von 40 sind durch Hochfrequenzstromkatheterablation behandelt worden. Diese zeigte bei 30 Patienten einen Erfolg.

In den folgenden Diagrammen werden Unterschiede wie Geschlecht, Lokalisation, Rezidiv- und Reablationshäufigkeit sowie weitere klinische Parameter in Abhängigkeit des Ablationsergebnisses verglichen.

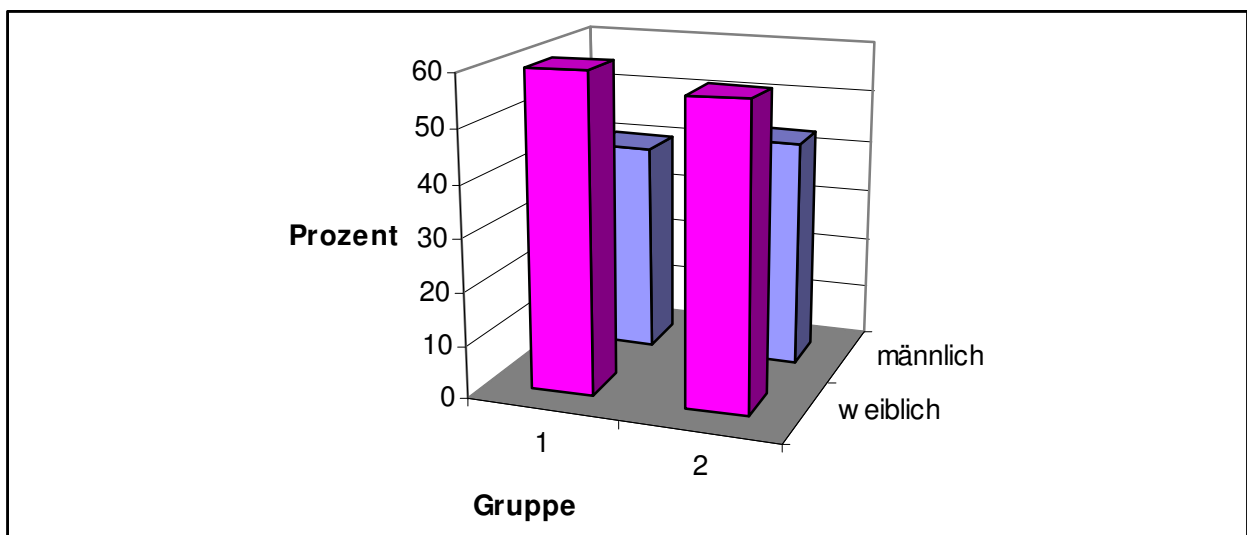


Abb. 23: Geschlechtsverteilung in den Ablationsgruppen: Gruppe 1 nicht erfolgreich und Gruppe 2 erfolgreich ablatiert. Es zeigte sich eine Gleichverteilung von weiblichen und männlichen Patienten. In beiden Gruppen waren die weiblichen Patienten stärker vertreten.

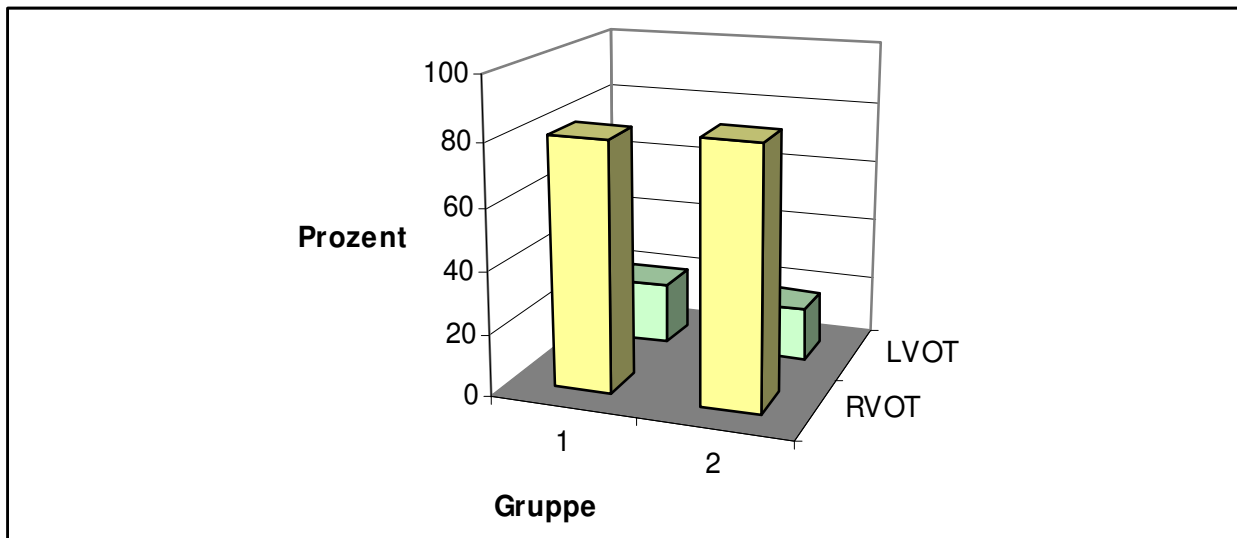


Abb. 24: Lokalisation des arrhythmogenen Focus in den Gruppen der nicht erfolgreich (Gruppe 1) und erfolgreich behandelten Patienten (Gruppe 2). Die Lokalisation linksventrikulär zeigte in beiden Gruppen eine Gleichverteilung.

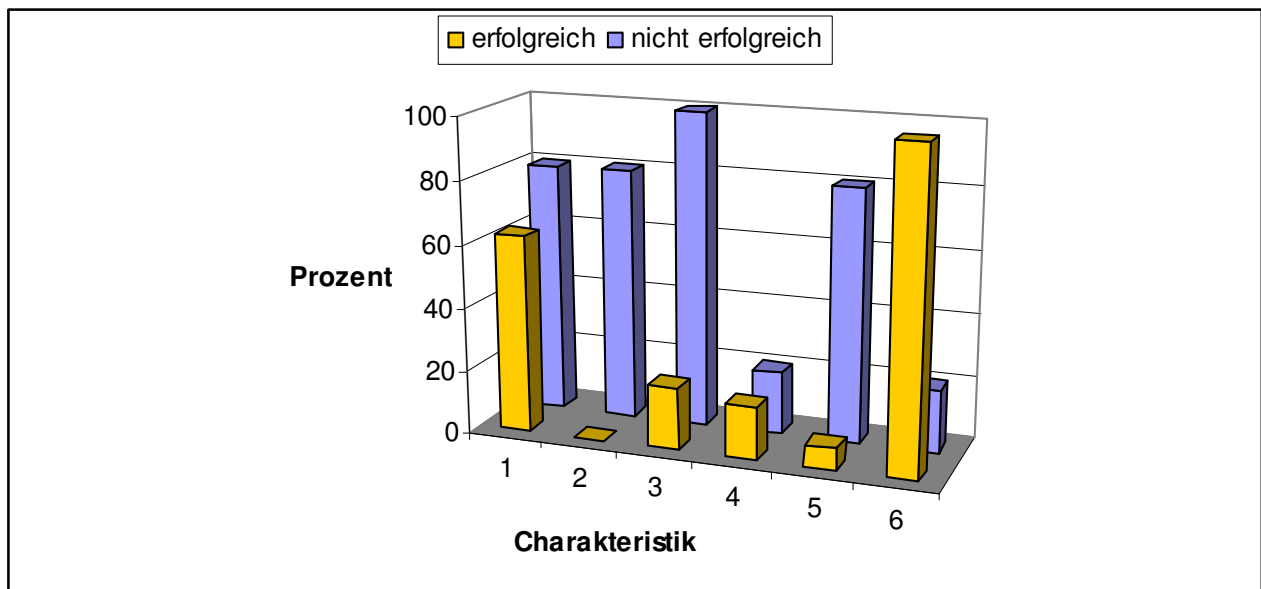


Abb. 25: Von 30 erfolgreich ablativ behandelten Patienten wurden 19 Patienten antiarrhythmisch (1) vorbehandelt, nach Ablation wurde kein Patient (2) mit Antiarrhythmika therapiert. Insgesamt erlitten 6 Patienten ein Rezidiv (3) und von diesen wurden 5 Patienten (4) reablatiert. Es zeigten 2 Patienten Verlaufssymptome (5), trotz einer Verbesserung der Lebensqualität (6). Vergleichend die Gruppe der nichterfolgreich therapierten Patienten in zweiter Position. Die statistische Signifikanz waren für die Parameter antiarrhythmische Medikation nach Ablation (2), Rezidiv (3) und Verlaufssymptomatik (5) sowie Verbesserung der Lebensqualität (6) gegeben.

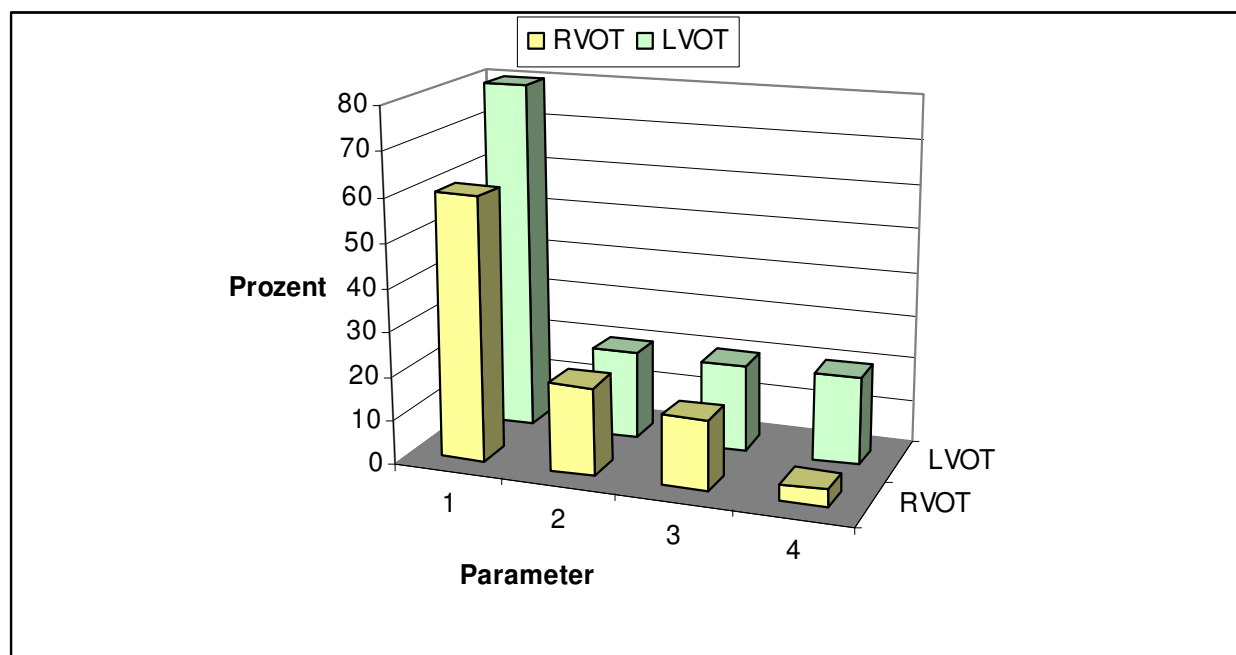


Abb. 26: Verlaufparameter bei den erfolgreich ablatierten Patienten nach Lokalisation des arrhythmogenen Fokus links-oder rechtsventrikulär. Die antiarrhythmische Medikation war bei den rechtsventrikulären Arrhythmien weniger vor (1) Ablationstherapie verordnet worden. Die Rezidiv (2) und die Reablationrate (3) war gleichhäufig vertreten und etwas weniger Verlaufssymptomatik (4) war bei den RVOT Arrhythmien zu verzeichnen.

3.1.1. Das "normale" magnetokardiographische Bild

Die magnetokardiographische Registrierung der gesunden Probanden wurde mit Hilfe der im Kapitel 2.2.und 2.4. erwähnten Parameter durchgeführt.

Die Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der magnetokardiographischen Untersuchung der 45 Probanden. Dabei entspricht die Ziffer 1 dem "pathologischen" und die Ziffer 3 dem "gesunden" Status. Die Auswertung der MKG-MAP's der Gesunden erfolgte durch die Ermittlung des LDA Scores. Er diente zur Identifizierung eines pathologischen MKG als Darstellung der Inhomogenität sowie deren Veränderung vor und nach Ablation bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien. Der LDA-Score konnte bei den insgesamt 45 Probanden den klinischen Status „gesund“ mit dem MKG-Status "gesund/homogen" bei 44 Probanden bestätigen. Der Status der MKG-MAP Analyse ist entweder Ausdruck der Inhomogenität oder Homogenität der elektrischen Vorgänge, die als magnetisches Feld durch unterschiedliche minimale und maximale Extremata gekennzeichnet sind (nmin, nmax, valmin, valmax). Das gesunde MKG-MAP weist ein Dipolcharakter mit den

beiden Extremata des negativen und positiven Pol auf. Einige vergleichende Beispiele werden in dem nächsten Kapitel aufgezeigt:

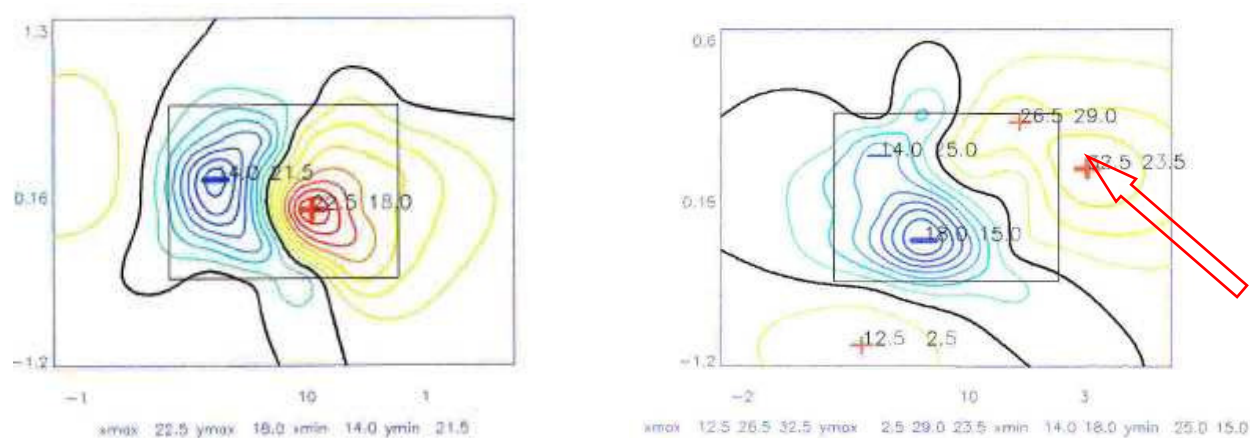


Abb. 27: Vergleich MKG-MAP des ST-Intervalls (erstes Drittel) zwischen homogener und inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung.

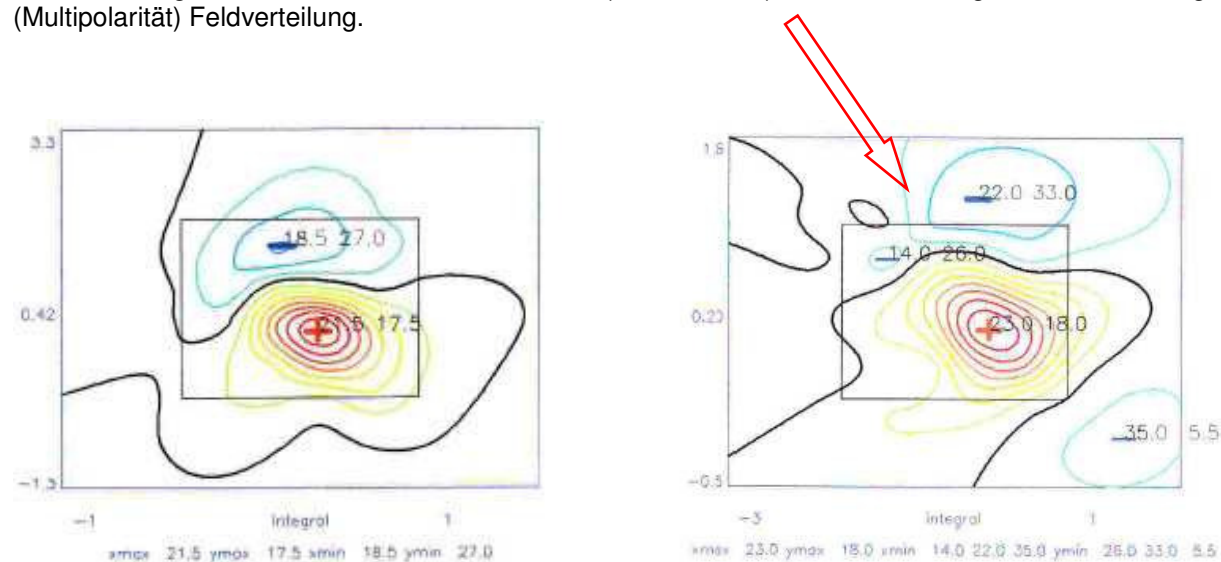


Abb. 28: Vergleich MKG-MAP des ST-Integrals zwischen homogener und inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung.

Die Abbildung 27 und 28 zeigt die homogene Verteilung der magnetischen Signale, die als „normal/homogen“ im Vergleich zu einer inhomogen/pathologischen Verteilung gewertet wird.

Diese „normal/homogene“ Feldverteilung basiert auf der LDA- Analyse mit Ermittlung des LDA Score und ist in der folgenden Tabelle für die gesunden Probanden dargestellt.

Probanden	Klin. Status	LDA- Score	MKG Status
1	gesund	-0,91618	3
2	gesund	-0,22618	3
3	gesund	-1,20866	3
4	gesund	-0,9495	3
5	gesund	-1,51225	3
6	gesund	-0,85695	3
7	gesund	-1,02587	3
8	gesund	0,8239	1
9	gesund	-0,18915	3
10	gesund	-1,25309	3
11	gesund	-1,08649	3
12	gesund	0,25142	3
13	gesund	-0,34973	3
14	gesund	-1,30122	3
15	gesund	-1,62332	3
16	gesund	-0,67045	3
17	gesund	-0,7792	3
18	gesund	-0,98282	3
19	gesund	-1,11611	3
20	gesund	-1,074	3
21	gesund	-1,19386	3
22	gesund	-0,82362	3
23	gesund	-0,77549	3
24	gesund	-0,68526	3
25	gesund	-0,50152	3
26	gesund	-1,02725	3
27	gesund	-0,77782	3
28	gesund	-0,53114	3
29	gesund	-0,62973	3
30	gesund	-1,105	3
31	gesund	-1,06057	3
32	gesund	-0,87778	3
33	gesund	-0,82225	3
34	gesund	-1,46783	3
35	gesund	-0,9495	3
36	gesund	-0,78152	3
37	gesund	-0,50755	3
38	gesund	-0,75698	3
39	gesund	-0,79401	3
40	gesund	-0,34232	3
41	gesund	0,19219	3
42	gesund	-0,47561	3
43	gesund	-0,81114	3
44	gesund	-0,39416	3
45	gesund	-1,05317	3

Tab. 3: LDA-Score Verteilung gesunder Probanden.

3.2. Magnetfeldverteilung vor und nach Ablation

Vor und nach kathetergestützter Ablation der idiopathischen ventrikulären Arrhythmien wurden die Patienten (n = 28) magnetokardiographisch untersucht.

Parameter	MKG-Patienten
Anzahl	28
Geschlecht m/w	13/15 (p=0,758)
Alter/Jahre	43 (28-70)
Dauer der HRST/Jahre	4,5 (0-20)
Antiarrhythmika vor Ablation/EPU	19/9 (p=0,12)
Antiarrhythmika im Verlauf	0
Myokarditis anamnestisch	11/17 (p=0,353)
Art. Hypertonus	7/21 (p=0,028)
LVEF Funktion/%	57 (45-60)
VT	14/14 (p=1,00)
VES / Anzahl	22517 (0-48000)
MRT	13/15 (p=0,758)
KHK	2/26 (p=0,000)
Schwindel	16/12 (p=0,537)
Synkope	3/25 (p=0,000)
Ablation	28
Erfolg	24/4 (p=0,001)
Rezidiv	7/21 (p=0,028)
Reablation	4/24 (p=0,001)
Verlaufsymptomatik	6/22 (p=0,012)
AT/ ACE Medikation	12/16 (p=0,537)
Lebensqualitätsverbesserung	26/2 (p=0,000)

Tab. 4: Patientencharakteristik nach klinischen Parametern.

In der Patientencharakteristik zeigt sich eine gleichmäßige Geschlechterverteilung mit durchschnittlichem Alter von 43 Jahren. Es wurden die gleichen magnetokardiographischen Parameter wie in Kapitel 2.2. und 2.4. verwendet. Für die Gruppe der

gesunden Probanden und der Patienten mit MKG vor Ablation wurden 40 Parameter durch die Asymmetrieanalyse untersucht, um die geeigneten Parameter zur Quantifizierung der Inhomogenität in der Repolarisationsphase zu ermitteln. Dabei zeigte sich keine Signifikanz geeigneter Parameter zur Detektion der Inhomogenität durch den Paired T-Test.

Es wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung erfasst.

T-TEST

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	nmin1.1.00 - nmin1.2.00	,26923	1,82335	,35759	-,46724	1,00570	,753	25	,459
Pair 2	valmin1.1.00 - valmin1.2.00	-,03769	,98020	,19223	-,43360	,35822	-,196	25	,846
Pair 3	xmin1.1.00 - xmin1.2.00	-10,65385	68,04907	13,34552	-38,13946	16,83177	-,798	25	,432
Pair 4	ymin1.1.00 - ymin1.2.00	-1,00000	7,10915	1,39422	-3,87145	1,87145	-,717	25	,480
Pair 5	nmax1.1.00 - nmax1.2.00	-,65385	4,82446	,94615	-2,60249	1,29479	-,691	25	,496
Pair 6	valmax1.1.00 - valmax1.2.00	,04115	1,29073	,25313	-,48018	,56249	,163	25	,872
Pair 7	xmax1.1.00 - xmax1.2.00	1,09346	7,50834	1,47251	-1,93922	4,12614	,743	25	,465
Pair 8	ymax1.1.00 - ymax1.2.00	,11538	7,21430	1,41484	-2,79854	3,02930	,082	25	,936
Pair 9	angle1.1.00 - angle1.2.00	9,82423	133,04188	26,09166	-43,91255	63,56101	,377	25	,710
Pair 10	distance1.1.00 - distance1.2.00	-,68077	3,65896	,71758	-2,15866	,79712	-,949	25	,352
Pair 11	nsimmin1.1.00 - nsimmin1.2.00	1,30385	21,83329	4,28186	-7,51481	10,12250	,305	25	,763
Pair 12	nsimmax1.1.00 - nsimmax1.2.00	11,07692	20,26878	3,97503	2,89019	19,26366	2,787	25	,010
Pair 13	max_min1.1.00 - max_min1.2.00	-,12885	1,25944	,24700	-,63754	,37985	-,522	25	,607
Pair 14	nmin2.1.00 - nmin2.2.00	,23077	1,39449	,27348	-,33248	,79402	,844	25	,407
Pair 15	valmin2.1.00 - valmin2.2.00	,07731	1,96872	,38610	-,71787	,87249	,200	25	,843
Pair 16	xmin2.1.00 - xmin2.2.00	1,65385	6,02954	1,18249	-,78154	4,08923	1,399	25	,174
Pair 17	ymin2.1.00 - ymin2.2.00	-1,64038	8,05459	1,57963	-4,89370	1,61293	-1,038	25	,309
Pair 18	nmax2.1.00 - nmax2.2.00	,15385	1,15559	,22663	-,31291	,62060	,679	25	,503
Pair 19	valmax2.1.00 - valmax2.2.00	,12192	2,15508	,42265	-,74853	,99238	,288	25	,775
Pair 20	xmax2.1.00 - xmax2.2.00	-,25000	4,31103	,84546	-1,99126	1,49126	-,296	25	,770
Pair 21	ymax2.1.00 - ymax2.2.00	,38462	7,16423	1,40502	-2,50908	3,27831	,274	25	,787
Pair 22	angle2.1.00 - angle2.2.00	17,63462	100,42933	19,69581	-22,92967	58,19890	,895	25	,379
Pair 23	distance2.1.00 - distance2.2.00	-,78462	5,19951	1,01971	-2,88474	1,31551	-,769	25	,449
Pair 24	nsimmin2.1.00 - nsimmin2.2.00	2,95038	24,69907	4,84389	-7,02579	12,92656	,609	25	,548

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 25	nsimax2.1.00 - nsimax2.2.00	4,67692	20,46039	4,01261	-3,58721	12,94105	1,166	25	,255
Pair 26	max_min2.1.00 - max_min2.2.00	-,01115	,93768	,18389	-,38989	,36758	-,061	25	,952
Pair 27	nmin3.1.00 - nmin3.2.00	,23077	,65163	,12779	-,03243	,49397	1,806	25	,083
Pair 28	valmin3.1.00 - valmin3.2.00	,64346	7,22844	1,41761	-2,27617	3,56309	,454	25	,654
Pair 29	xmin3.1.00 - xmin3.2.00	,30769	3,63614	,71311	-1,16098	1,77636	,431	25	,670
Pair 30	ymin3.1.00 - ymin3.2.00	-1,08269	4,85673	,95248	-3,04437	,87898	-1,137	25	,266
Pair 31	nmax3.1.00 - nmax3.2.00	1,26923	6,08314	1,19300	-1,18780	3,72626	1,064	25	,298
Pair 32	valmax3.1.00 - valmax3.2.00	,82038	7,31723	1,43503	-2,13511	3,77588	,572	25	,573
Pair 33	xmax3.1.00 - xmax3.2.00	-1,48308	5,73315	1,12436	-3,79875	,83259	-1,319	25	,199
Pair 34	ymax3.1.00 - ymax3.2.00	-,21154	4,42984	,86876	-2,00079	1,57771	-,243	25	,810
Pair 35	angle3.1.00 - angle3.2.00	-27,43077	86,35126	16,93488	-62,30880	7,44726	-1,620	25	,118
Pair 36	distance3.1.00 - distance3.2.00	-,29231	2,61670	,51318	-1,34922	,76460	-,570	25	,574
Pair 37	nsimmin3.1.00 - nsimmin3.2.00	4,64615	22,90503	4,49205	-4,60539	13,89769	1,034	25	,311
Pair 38	nsimax3.1.00 - nsimax3.2.00	5,77692	16,15939	3,16912	-,75000	12,30384	1,823	25	,080
Pair 39	max_min3.1.00 - max_min3.2.00	-,02231	,56693	,11118	-,25130	,20668	-,201	25	,843
Pair 40	nmin4.1.00 - nmin4.2.00	,19231	1,02056	,20015	-,21990	,60452	,961	25	,346
Pair 41	valmin4.1.00 - valmin4.2.00	,06692	2,90740	,57019	-1,10740	1,24125	,117	25	,908
Pair 42	xmin4.1.00 - xmin4.2.00	,09923	4,44000	,87076	-1,69412	1,89259	,114	25	,910
Pair 43	ymin4.1.00 - ymin4.2.00	-,25000	6,63061	1,30037	-2,92816	2,42816	-,192	25	,849
Pair 44	nmax4.1.00 - nmax4.2.00	-,03846	,66216	,12986	-,30592	,22899	-,296	25	,770
Pair 45	valmax4.1.00 - valmax4.2.00	,38077	3,35099	,65718	-,97273	1,73427	,579	25	,568
Pair 46	xmax4.1.00 - xmax4.2.00	-1,01923	4,58362	,89892	-2,87060	,83214	-1,134	25	,268
Pair 47	ymax4.1.00 - ymax4.2.00	-,40385	6,11885	1,20001	-2,87531	2,06761	-,337	25	,739
Pair 48	angle4.1.00 - angle4.2.00	-13,70769	140,65152	27,58403	-70,51807	43,10269	-,497	25	,624
Pair 49	distance4.1.00 - distance4.2.00	-1,01154	5,17782	1,01545	-3,10291	1,07983	-,996	25	,329
Pair 50	nsimmin4.1.00 - nsimmin4.2.00	4,06154	24,41254	4,78769	-5,79890	13,92198	,848	25	,404
Pair 51	nsimax4.1.00 - nsimax4.2.00	2,83462	16,79717	3,29420	-3,94991	9,61914	,860	25	,398
Pair 52	max_min4.1.00 - max_min4.2.00	-,05462	,75720	,14850	-,36046	,25122	-,368	25	,716
Pair 53	cor1.1.00 - cor1.2.00	-,02865	,24902	,04884	-,12923	,07193	-,587	25	,563
Pair 54	sd1.1.00 - sd1.2.00	12,88462	159,20360	31,22239	-51,41911	77,18834	,413	25	,683
Pair 55	cor2.1.00 - cor2.2.00	,00192	,25456	,04992	-,10089	,10474	,039	25	,970
Pair 56	sd2.1.00 - sd2.2.00	37,53846	200,57183	39,33537	-43,47425	118,55118	,954	25	,349

Tab.: 5: Paired T-Test zur Ermittlung geeigneter Parameter.


In einem nächsten Schritt wurden die Parameter der Probanden, wie auch der Patienten vor und nach Ablation einer weiteren Analyse unterworfen. Von 20 Parametern eignete sich nsimax1 (Asymmetrie) zur Bearbeitung der weiteren Problemstellung.

			nmin1	nmax1	nsimmin1	nsimax1	nmin2	nmax2
Mann-Whitney U			335,500	350,500	354,500	252,000	328,500	353,000
Wilcoxon W			741,500	756,500	760,500	658,000	734,500	759,000
Z			-,746	-,501	-,396	-2,121	-,959	-,480
Asymp. Sig. (2-tailed)			,456	,616	,692	,034	,338	,631
Monte Carlo Sig. (2-tailed)	Sig.		,459 ^a	,615 ^a	,699 ^a	,033 ^a	,342 ^a	,631 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,446	,603	,687	,029	,329	,619
		Upper Bound	,471	,628	,711	,038	,354	,644
Monte Carlo Sig. (1-tailed)	Sig.		,234 ^a	,306 ^a	,348 ^a	,016 ^a	,164 ^a	,318 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,223	,294	,336	,012	,154	,306
		Upper Bound	,245	,318	,361	,019	,174	,330

			nsimmin2	nsimax2	nmin3	nmax3	nsimmin3	nsimax3
Mann-Whitney U			317,000	261,000	312,000	361,000	349,500	307,500
Wilcoxon W			723,000	667,000	718,000	767,000	755,500	713,500
Z			-1,027	-1,970	-1,312	-,574	-,480	-1,187
Asymp. Sig. (2-tailed)			,304	,049	,190	,566	,631	,235
Monte Carlo Sig. (2-tailed)	Sig.		,314 ^a	,049 ^a	,212 ^a	,440 ^a	,633 ^a	,240 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,302	,044	,201	,427	,621	,229
		Upper Bound	,326	,055	,222	,453	,646	,251
Monte Carlo Sig. (1-tailed)	Sig.		,155 ^a	,024 ^a	,113 ^a	,253 ^a	,311 ^a	,119 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,146	,020	,105	,242	,299	,110
		Upper Bound	,165	,028	,122	,264	,323	,127

			nmin4	nmax4	nsimmin4	nsimax4	cor1	sd1
Mann-Whitney U			316,500	375,500	350,500	325,500	320,000	331,000
Wilcoxon W			722,500	781,500	756,500	731,500	698,000	737,000
Z			-1,161	-,063	-,463	-,884	-,977	-,791
Asymp. Sig. (2-tailed)			,246	,950	,643	,377	,329	,429
Monte Carlo Sig. (2-tailed)	Sig.		,266 ^a	1,000 ^a	,643 ^a	,383 ^a	,334 ^a	,436 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,255	1,000	,631	,370	,322	,423
		Upper Bound	,277	1,000	,655	,395	,346	,449
Monte Carlo Sig. (1-tailed)	Sig.		,135 ^a	,553 ^a	,328 ^a	,194 ^a	,168 ^a	,217 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,126	,540	,316	,184	,159	,206
		Upper Bound	,144	,565	,340	,204	,178	,228

			cor2	sd2
Mann-Whitney U			351,500	334,500
Wilcoxon W			729,500	740,500
Z			-,446	-,732
Asymp. Sig. (2-tailed)			,655	,464
Monte Carlo Sig. (2-tailed)	Sig.		,663 ^a	,467 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,651	,454
		Upper Bound	,675	,480
Monte Carlo Sig. (1-tailed)	Sig.		,329 ^a	,236 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,317	,225
		Upper Bound	,341	,247

 Parameter: nsimax1

Tab. 6: Statistische Signifikanz für Wert nsimax 1.

Aus diesem Parameter wurde ein Modell: nmin4-nsimax1-nmin1 erarbeitet und mittels der „Linear Discriminant Analyse“ (LDA) der Score (LDA-Score) für die Probandengruppe, die Patientengruppe vor Ablation und die Patientengruppe nach Ablation ermittelt.

			Predicted Group for Analysis 1		Total
			Before abl	gesund	
EXamination	Before abl	Count	20	7	27
		% within EXamination	74,1%	25,9%	100,0%
	after abl	Count	13	15	28
		% within EXamination	46,4%	53,6%	100,0%
	gesund	Count	1	44	45
		% within EXamination	2,2%	97,8%	100,0%
Total	Count	34	66	100	
	% within EXamination	34,0%	66,0%	100,0%	

Tab. 7: Vergleich der Gruppen nach der Analyse.

			LDA score
Mann-Whitney U			247,000
Wilcoxon W			653,000
Z			-2,205
Asymp. Sig. (2-tailed)			,027
Monte Carlo Sig. (2-tailed)	Sig.		,025 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,021
		Upper Bound	,028
Monte Carlo Sig. (1-tailed)	Sig.		,014 ^a
	99% Confidence Interval	Lower Bound	,011
		Upper Bound	,017

a. Based on 10000 sampled tables with starting seed 1229094791.

b. Grouping Variable: EXamination

Tab. 8: Signifikanzanalyse der ermittelten LDA-Scores für die Gruppen.

Die LDA-Score Werte für die magnetische Feldverteilung in der Repolarisation der Patienten - vor und nach Ablation - sind statistisch signifikant ($p=0,021$) und konnten damit unsere Hypothese bestätigen, dass die Veränderung des magnetischen Feldes als eine Darstellung der elektrischen Leitungsveränderungen betrachtet werden kann.

Es konnten geeignete Parameter zur Identifizierung der Inhomogenität der Repolarisation mit Beschreibung der Asymmetrie und der Multipolarität der Feldverteilung gefunden werden.

Dadurch konnte das Patientenkollektiv einer homogenen und inhomogenen Magnetfeldverteilung zugeordnet werden. Die homogene Magnetfelddarstellung erwies sich als gesundes MKG. Einige Patienten ($n=8$) wiesen nach Ablation der ventrikulären Arrhythmien ein homogenes MKG-MAP im Vergleich zum inhomogenen MKG-MAP vor Therapie auf, so dass bei diesen Patienten von einem reversen elektrischen Remodeling auszugehen ist.

Das MKG-MAP von 7 Patienten zeigte eine homogene Feldverteilung vor und nach Ablation. Diese wurden hinsichtlich der klinischen Parameter analysiert.

Als letzte Gruppe der Patienten (n=12) sind diejenigen zu nennen, welche ein inhomogenes MKG-MAP vor und nach Ablation zeigten. Auch diese wurden insbesondere in Bezug auf eine erfolgreiche Behandlung und/oder Komorbiditäten, welche Einfluß auf die magnetische Feldverteilung besitzen, evaluiert.

Ein Patient (Gruppe D) zeigte im Verlauf eine Veränderung der magnetokardiographischen Untersuchung von einer homogenen zu inhomogenen Feldverteilung.

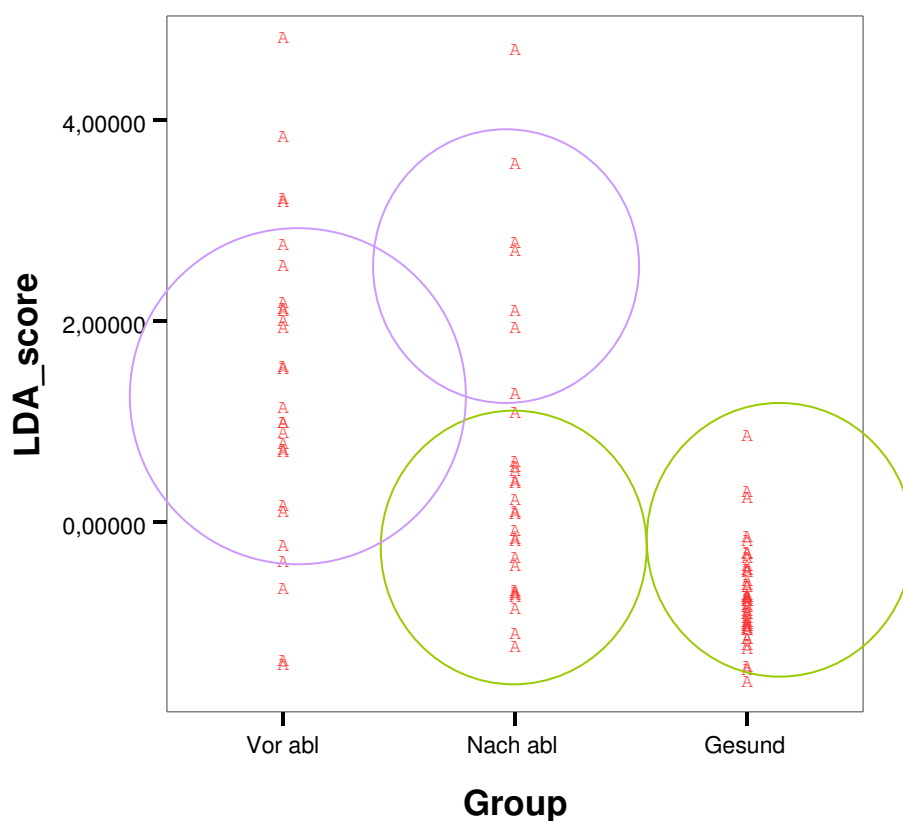


Abb. 29: Diagramm der LDA Score Wertanalyse in den einzelnen Patientengruppen.

Die dargestellten Ergebnisse führen zur folgender Klassifizierung:

- Gruppe A: Inhomogenes MKG-MAP vor und nach Ablation
- Gruppe B: Inhomogenes vor und homogenes MKG-MAP nach Ablation
- Gruppe C: Homogenes MKG-MAP vor und nach Ablation
- Gruppe D: Homogenes vor und inhomogenes MKG-MAP nach Ablauf

Gruppe/Status	A	B	C	D
Gesamt 28	12	8	7	1
männlich	4	3	4	1
weiblich	8	5	3	
LVOT	1	2	2	1
RVOT	11	6	5	

Tab. 9: Gruppenunterscheidung nach Geschlecht und Lokalisation.

In der Gruppe B wiesen 8 Patienten nach Ablation der idiopathischen ventrikulären Arrhythmien eine Homogenisierung ihrer MKG Feldverteilung auf.

Darunter befanden sich 2 Patienten mit LVOT und 6 Patienten mit RVOT Tachyarrhythmien. Die Gruppe A zeigte keine Homogenisierung im Verlauf. Diese Patienten hatten vor Ablation und nach Ablation eine inhomogene magnetische Feldverteilung mit Multipolarität. In der statistischen Analyse der Gruppen konnte hier eine signifikante Altersabhängigkeit gezeigt werden. Eine unverändert homogene MKG-MAP Analyse wurde bei insgesamt 7 Patienten beobachtet. Dafür konnte in der Analyse der klinischen Parameter keine Signifikanz für Parameter wie medikamentöse Therapie mit ACE Inhibitoren oder AT 1 Rezeptorantagonisten, Dauer der Herzrhythmusstörung oder Komorbiditäten wie arterieller Hypertonus erbracht werden.

In allen Gruppen waren die Anzahl der ventrikulären Tachyarrhythmien in der Verlaufskontrolle signifikant reduziert wie in Tabelle 10 ersichtlich.

Gruppe	VES vor Ablation (Mittelwert+STD)	VES nach Ablation (Mittelwert+STD)
A	22877,45 + 14127,086	121,99 + 173,543
B	27458,00 + 13844,23	6,63 + 12,011
C	14325 + 12472,60	216,83 + 265,265

Tab. 10: VES Verlauf in den Gruppen A-C als Mittelwert mit Standardabweichung.

Folgend werden zur Verdeutlichung der magnetokardiographischen Ergebnisse einige Patientenbeispiele mit EKG und MKG-MAP's der verschiedenen Gruppen abgebildet:

Gruppe A: Inhomogenes MKG-MAP vor und nach Ablation:

Beispiel 1: Idiopathische RVOT Tachyarrhythmie mit Dokumentation der ventrikulären Extrasystolie und inhomogener magnetischer Feldverteilung in den MKG MAP's.

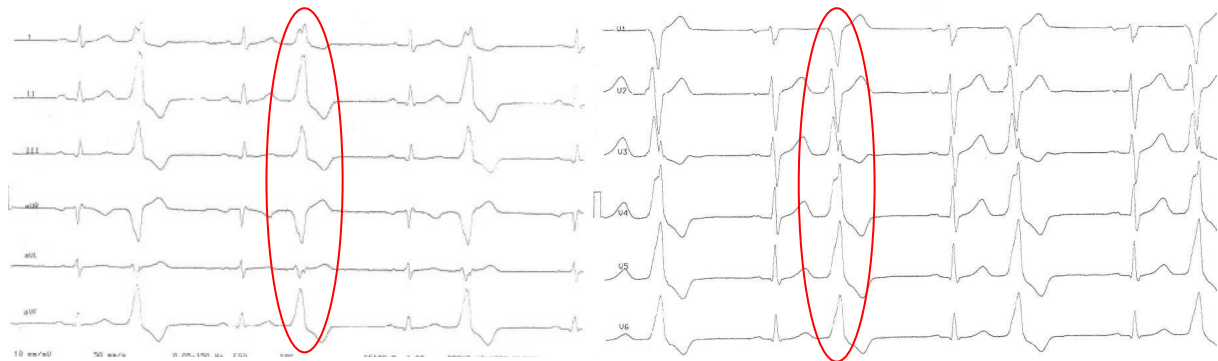


Abb. 30: 12-Kanal EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse. Daneben Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.

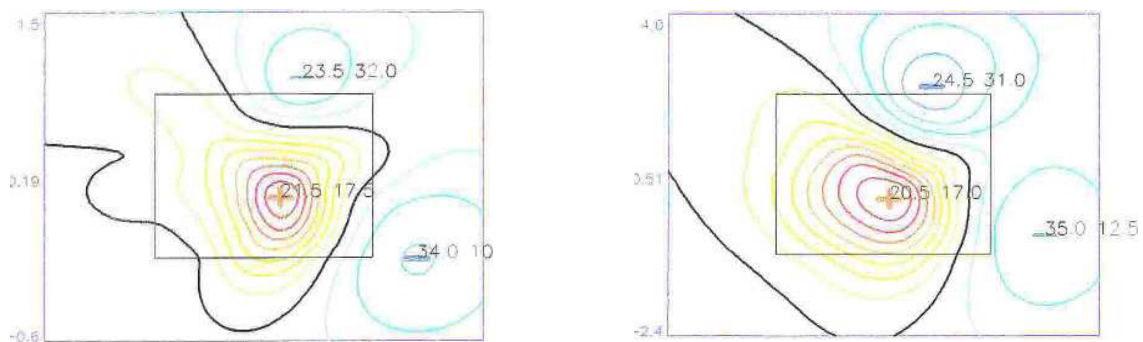


Abb. 31: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung vor Ablation.

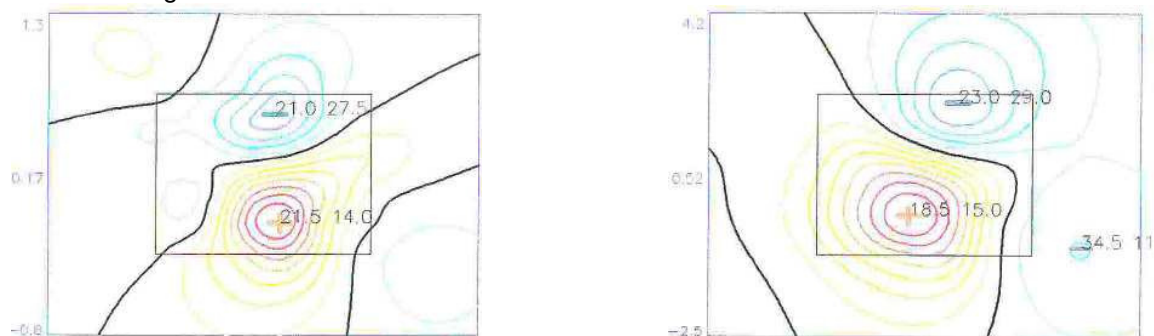


Abb. 32: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung nach Ablation.

Beispiel 2: Idiopathische RVOT Tachyarrhythmie mit Dokumentation der ventrikulären Extrasystolie als persistierender Bigeminus und inhomogener magnetischer Feldverteilung in den MKG MAP's.

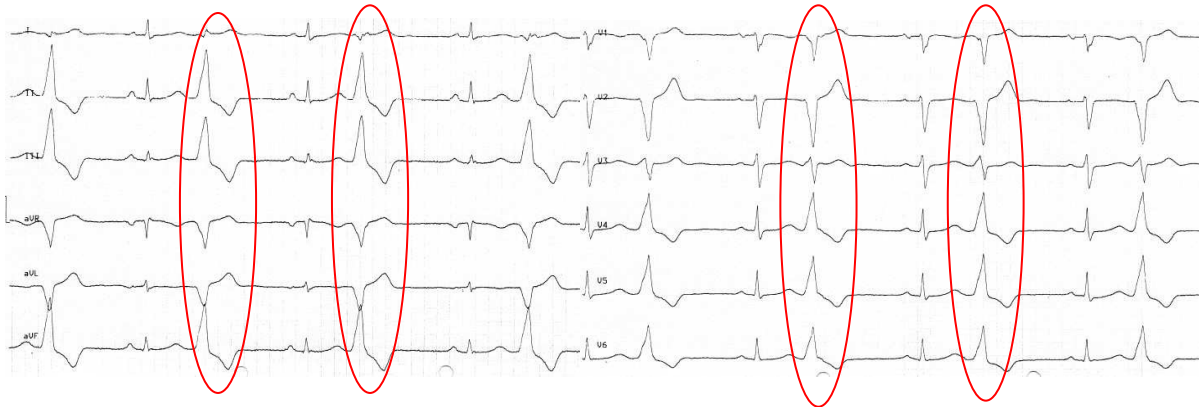


Abb. 33: 12-Kanal EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse. Daneben Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.

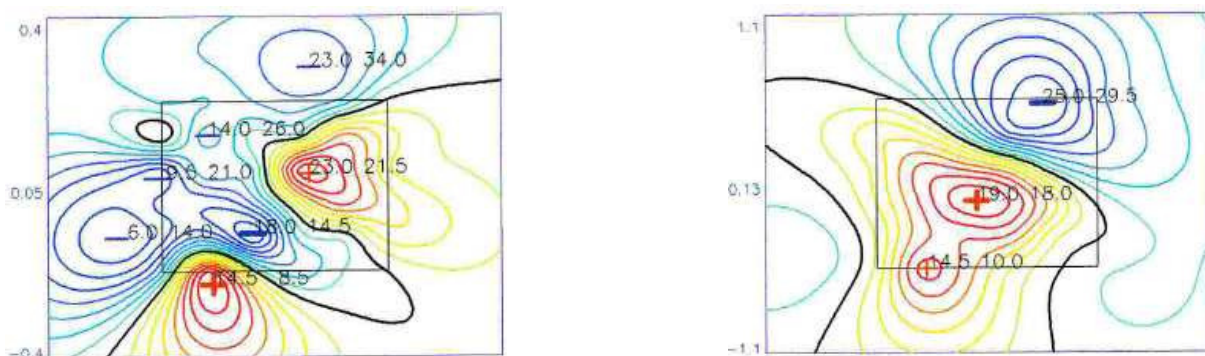


Abb. 34: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener Feldverteilung vor Ablation.

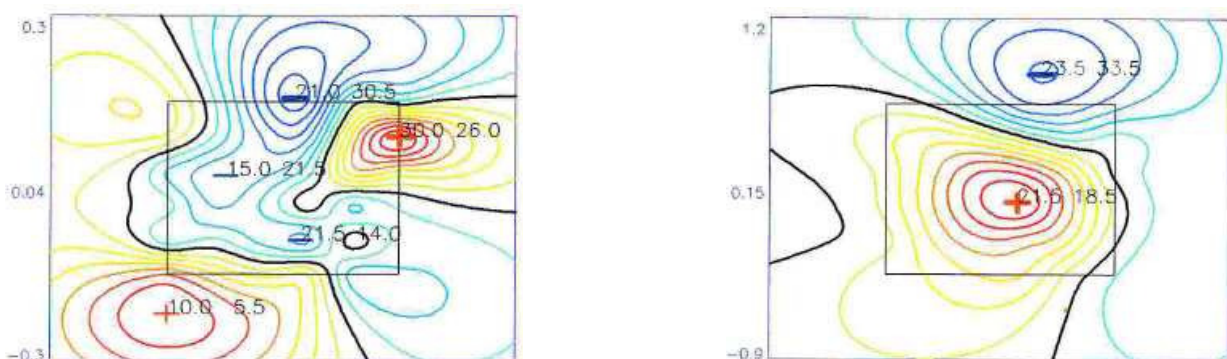


Abb. 35: MKG-MAP ST- Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener Feldverteilung nach Ablation.

Gruppe B: Inhomogenes MKG-MAP vor und homogenes MKG-MAP nach Ablation.

Beispiel 1: Idiopathische RVOT Tachyarrhythmie mit Dokumentation der ventrikulären Extrasystolie teils als Bigeminus und inhomogener vor und homogener magnetischer Feldverteilung nach Ablation in den MKG MAP's.

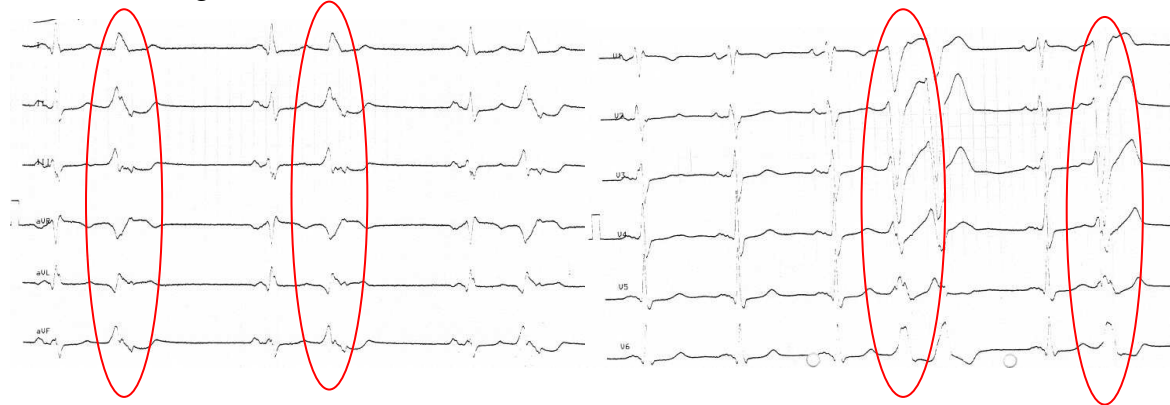


Abb. 36: 12-Kanal-EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse. Daneben Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.

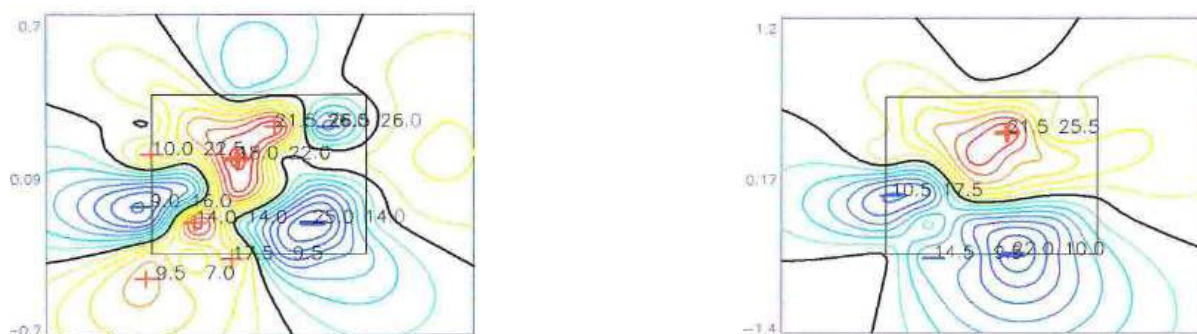


Abb. 37: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung vor Ablation.



Abb. 38: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit homogener Feldverteilung nach Ablation.

Beispiel 2: Idiopathische RVOT Tachyarrhythmie mit Dokumentation der ventrikulären Extrasystolie und inhomogener vor und homogener magnetischer Feldverteilung nach Ablation in den MKG-MAP's.

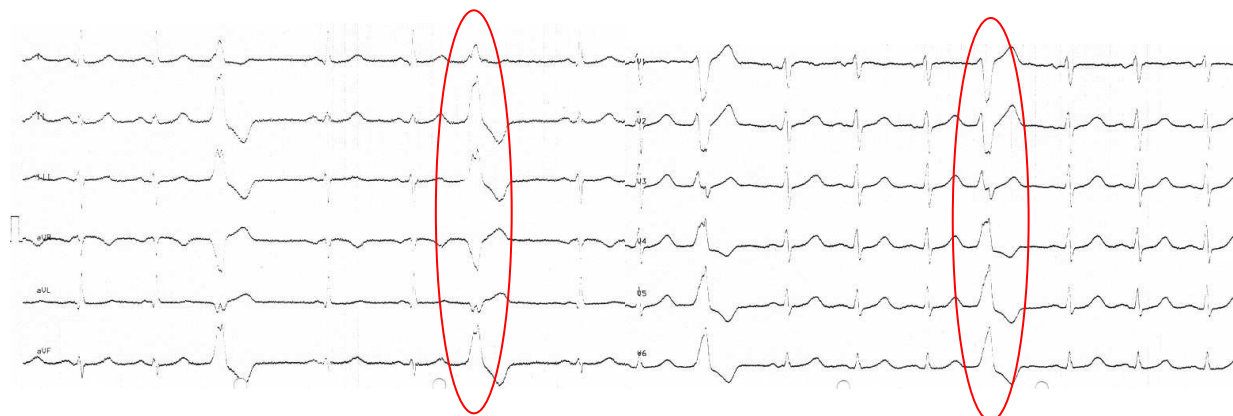


Abb. 39: 12-Kanal EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse. Daneben Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.

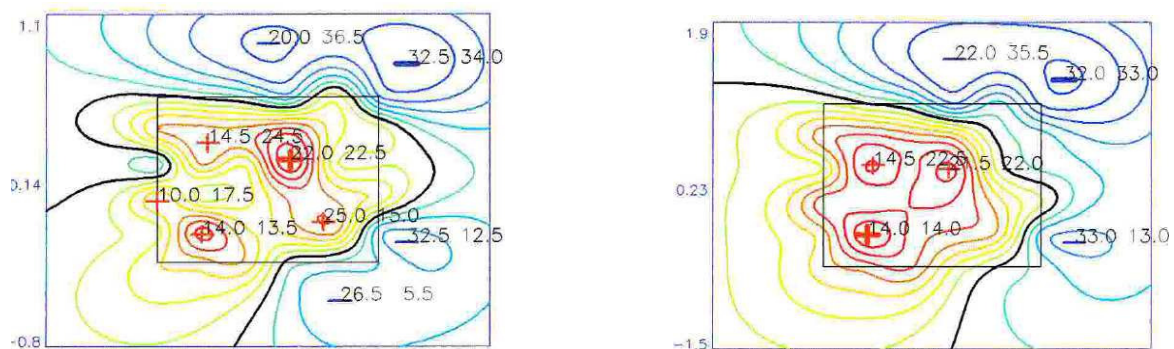


Abb. 40: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung vor Ablation.

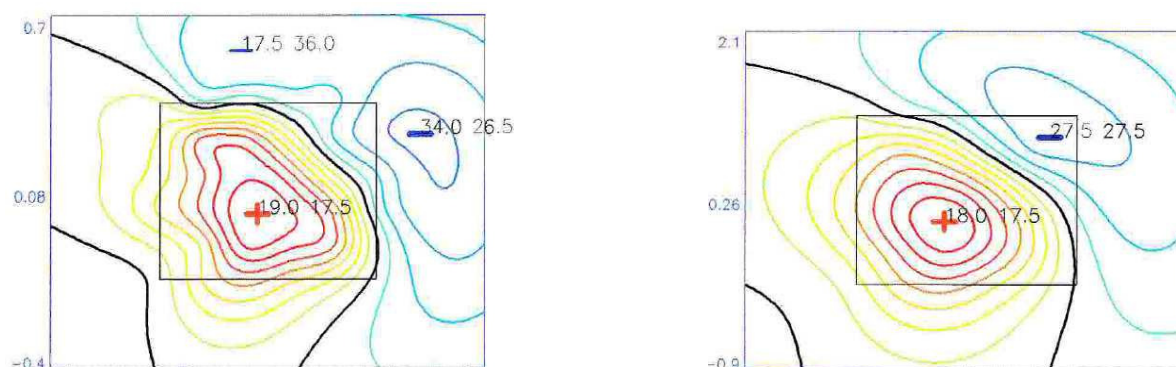


Abb. 41: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit homogener Feldverteilung nach Ablation.

Beispiel 3: Idiopathische RVOT Tachyarrhythmie mit Dokumentation der ventrikulären Extrasystolie als Bigeminus und inhomogener vor und homogener magnetischer Feldverteilung nach Ablation in den MKG-MAP's.



Abb. 42: 12-Kanal-EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse. Daneben Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.

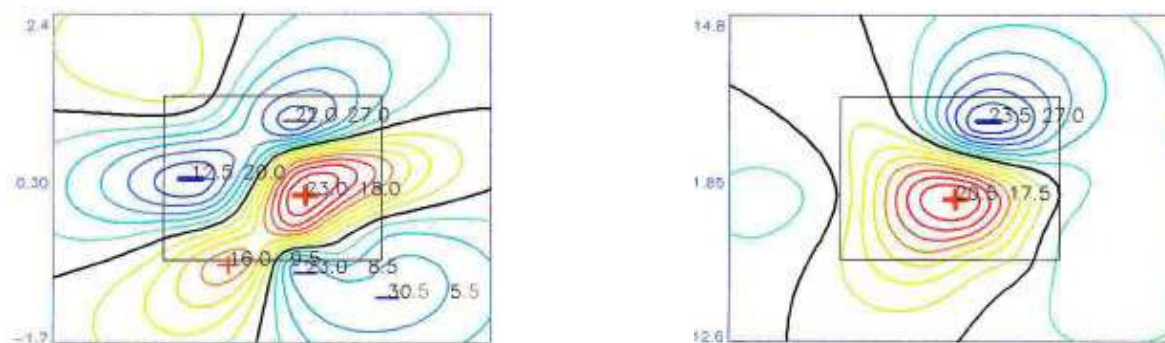


Abb. 43: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST- Integral mit inhomogener Feldverteilung vor Ablation.

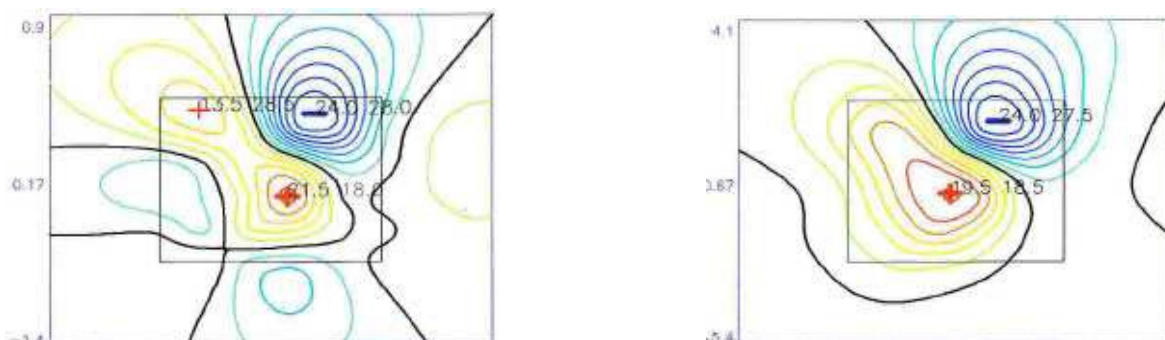


Abb. 44: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST- Integral mit homogener Feldverteilung nach Ablation.

Beispiel 4: Idiopathische RVOT Tachyarrhythmie mit Dokumentation der ventrikulären Extrasystolie mit persistierendem Bigeminus im 24 Stunden Holter-EKG und inhomogener vor und homogener magnetischer Feldverteilung nach Ablation in den MKG MAP's.

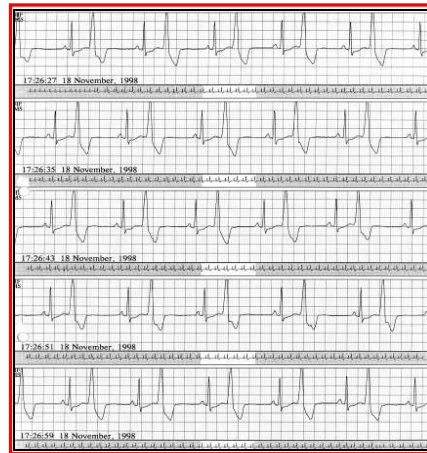


Abb. 45: Holter-24-Stunden-EKG mit Nachweis eines persistierenden ventrikulären Bigeminus.



Abb. 46: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener Feldverteilung vor Ablation.



Abb. 47: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit homogener Feldverteilung nach Ablation.

Diese Beispiele zeigen, dass eine erfolgreiche Katheterablation das inhomogene magnetische Verteilungsmuster als Ausdruck des elektrischen Remodeling, welches Folge der ventrikulären Tachyarrhythmie, bedingt durch den arrhythmogenen Fokus im RVOT oder LVOT, zu einer Reversibilität, d.h. zu einem homogenen elektrisch-magnetischen Feld als Ausdruck der elektrophysiologischen Leitungsvorgänge verändert. Dies entspricht der Fragestellung dieser Arbeit.

Weiterhin konnte eine Gruppe von Patienten ermittelt werden, die trotz symptomatisch ventrikulärer Tachyarrhythmien, welche erfolgreich katheterablativ behandelt wurden, eine homogene magnetische Feldverteilung vor und nach Ablation aufweisen. Es zeigten sich in der Analyse der klinischen Parameter keine Auffälligkeiten, die dies erklären können, insbesondere war die medikamentöse Behandlung in dieser Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen gleich verteilt (statistisch nicht signifikant).

Es folgen auch dazu Patientenbeispiele:

Gruppe C: Patienten mit homogenen MKG-MAP vor und nach Ablation.

Beispiel 1: Idiopathische RVOT Tachyarrhythmie mit Dokumentation der ventrikulären Extrasystolie und homogener vor und homogener magnetischer Feldverteilung nach Ablation in den MKG MAP's.



Abb. 48: 12-Kanal-EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse. Daneben Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.



Abb. 49: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit homogener Feldverteilung vor Ablation.

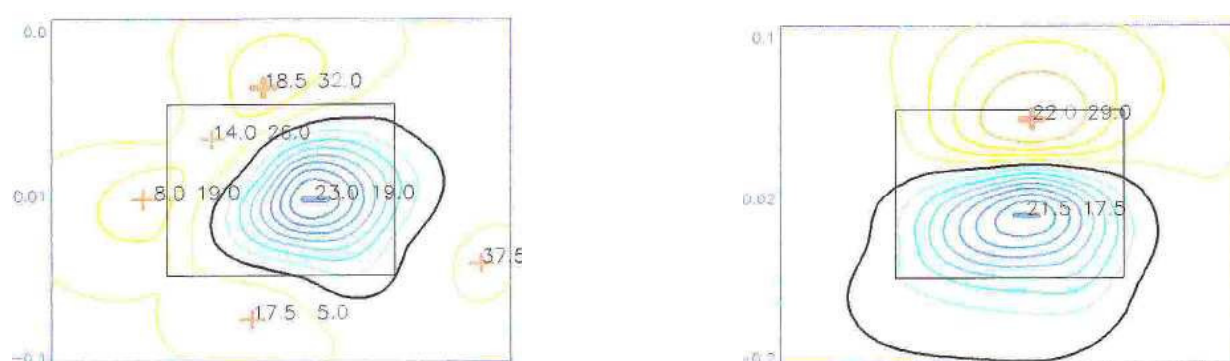


Abb. 50: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit homogener Feldverteilung nach Ablation.

Beispiel 2: Idiopathische LV Tachykardie mit Dokumentation im Anfalls EKG und homogener vor und homogener magnetischer Feldverteilung nach Ablation in den MKG-MAP's.

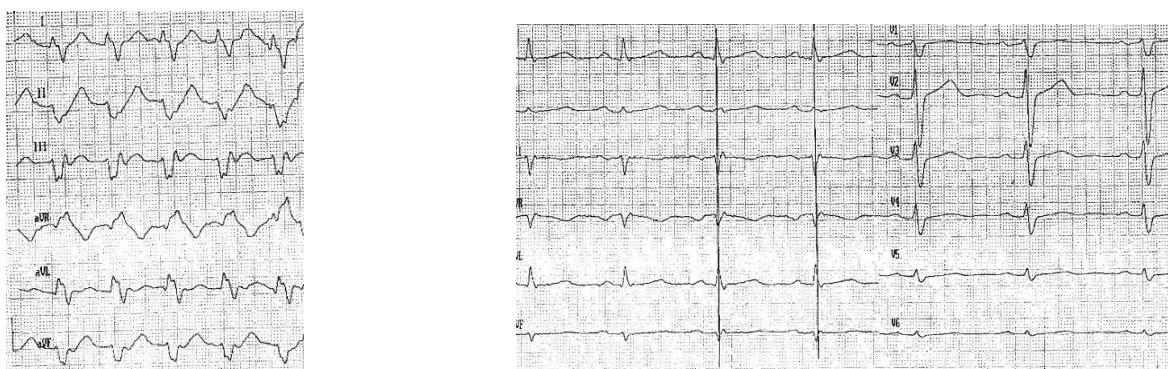


Abb. 51: Breittkomplextachykardie im Anfalls-EKG und 12-Kanal-EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF sowie Brustwandableitungen V1-V6 ohne LSB.

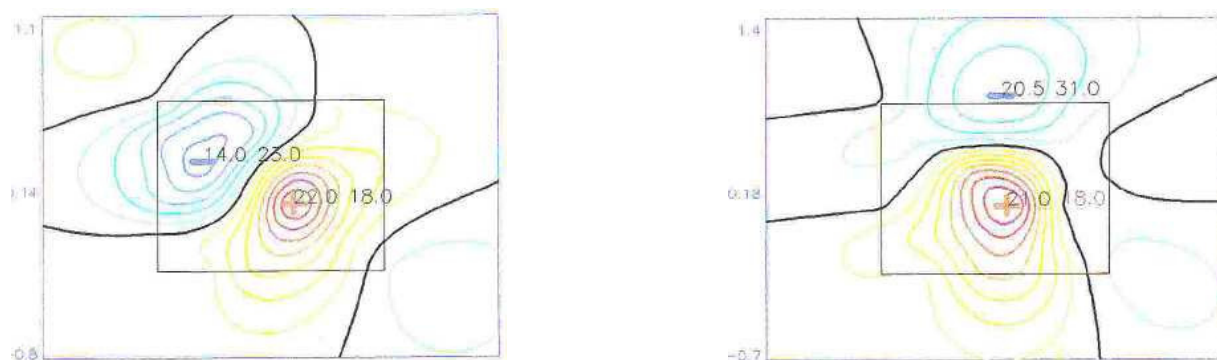


Abb. 52: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit homogener Feldverteilung vor Ablation.

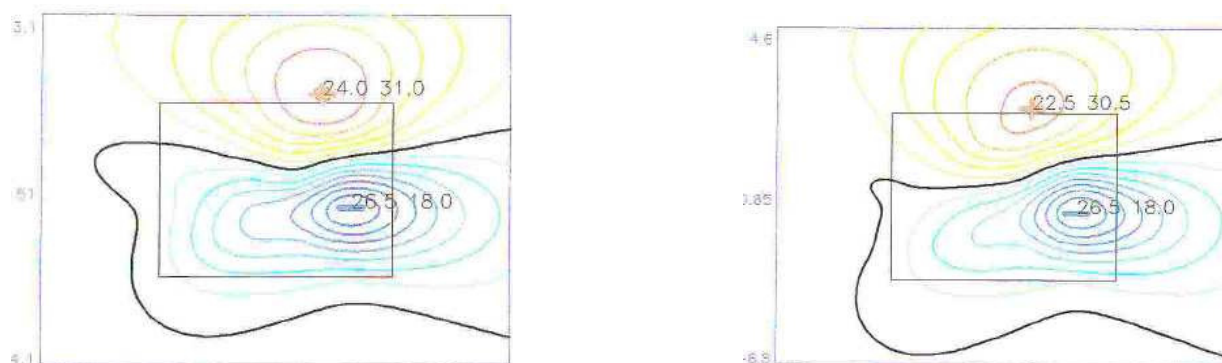


Abb. 53: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit homogener Feldverteilung nach Ablation.



Abb. 54: 12-Kanal-EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF und Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.

Bei dem letzten Beispiel – Abbildungen 53 und 54 - wurde nach erfolgreicher Ablation in den Verlaufskontrollen ein persistierender Linksschenkelblock in den Kontroll-EKG's

dokumentiert. Als Ausdruck der veränderten elektrisch-magnetischen Ströme zeigt sich in dem Verlauf der MKG-MAP eine Rotation des Vektors. Die Homogenität bleibt dabei unbeeinflusst.

In den folgenden Tabellen wurden klinische Parameter und LDA-Score zwischen den Gruppen A-C statistisch verglichen. Die Auswertung erbrachte, die schon erwähnten signifikanten Unterschiede im LDA-Score und als weiteren moderat signifikanten Parameter die Altersverteilung. Bei den anderen Parametern ergab sich eine Gleichverteilung, so dass von einer Homogenität der Gruppen ausgegangen werden kann.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
LDAI	Equal variances assumed	7.043	.021	4.188	12	.001	2.29873208	.54888807	1.1028077	3.4046565
	Equal variances not assumed			4.632	10.330	.001	2.29873208	.49631254	1.1976432	3.3998210
LDAII	Equal variances assumed	.167	.690	-1.235	12	.241	-.30144500	.24410577	-.83330678	.23041578
	Equal variances not assumed			-1.222	10.488	.248	-.30144500	.24885704	-.84759758	.24470758
Alter	Equal variances assumed	3.181	.100	-.707	12	.493	-3.458	4.891	-14.115	7.198
	Equal variances not assumed			-.771	11.034	.457	-3.458	4.484	-13.323	6.408
Dauer	Equal variances assumed	2.089	.176	-.702	12	.496	-2.083	2.967	-8.548	4.381
	Equal variances not assumed			-.634	6.563	.548	-2.083	3.288	-9.965	5.798
ves_vor	Equal variances assumed	.014	.907	1.830	12	.092	13133.000	7177.388	-2505.186	28771.186
	Equal variances not assumed			1.859	11.497	.089	13133.000	7062.967	-2330.824	28596.824
VES_nach	Equal variances assumed	24.368	.000	-2.270	12	.042	-210.208	92.606	-411.980	-8.436
	Equal variances not assumed			-1.940	5.015	.110	-210.208	108.377	-488.545	68.128
MKGAbstand	Equal variances assumed	.100	.757	1.615	12	.132	19.917	12.332	-8.952	48.786
	Equal variances not assumed			1.638	11.433	.129	19.917	12.160	-8.725	48.558
LVEF	Equal variances assumed	.015	.905	.930	12	.371	2.375	2.554	-3.190	7.940
	Equal variances not assumed			.973	11.998	.350	2.375	2.441	-2.945	7.695
lebensqual	Equal variances assumed	54.857	.000	1.852	12	.089	.333	.180	-.059	.726
	Equal variances not assumed			1.581	5.000	.175	.333	.211	-.209	.875
ATACE	Equal variances assumed	.092	.767	.149	12	.884	.042	.279	-.567	.650
	Equal variances not assumed			.149	10.937	.884	.042	.279	-.573	.657
RR	Equal variances assumed	77.143	.000	1.757	12	.104	.375	.213	-.090	.840
	Equal variances not assumed			2.049	7.000	.080	.375	.183	-.058	.808

Tab. 11: Test der Parameter für Gruppe B und C.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
LDAI	Equal variances assumed	.689	.461	-.282	17	.781	-.15649261	.56524575	-1.327959	1.0149735
LDAI	Equal variances not assumed			-.279	14.610	.784	-.15649261	.56141678	-1.355913	1.0429278
LDAII	Equal variances assumed	8.297	.010	-4.256	17	.001	2.27079318	.53358705	-3.396563	-1.145023
	Equal variances not assumed			-4.890	12.394	.000	2.27079318	.46435278	-3.278976	-1.262610
Alter	Equal variances assumed	.270	.610	-2.623	17	.018	-14.761	5.627	-26.634	-2.889
	Equal variances not assumed			-2.701	16.572	.015	-14.761	5.465	-26.314	-3.209
Dauer	Equal variances assumed	.256	.620	-1.295	17	.213	-2.409	1.860	-6.333	1.515
	Equal variances not assumed			-1.349	16.863	.195	-2.409	1.786	-6.180	1.362
ves_vor	Equal variances assumed	.216	.648	.704	17	.491	4580.545	6510.499	-9155.407	18316.498
	Equal variances not assumed			.706	15.424	.491	4580.545	6488.530	-9216.354	18377.445
VES_nach	Equal variances assumed	15.569	.001	-1.848	17	.082	-114.466	61.950	-245.170	16.238
	Equal variances not assumed			-2.180	10.132	.054	-114.466	62.497	-231.231	2.300
MKGAbstand	Equal variances assumed	1.164	.296	.373	17	.714	4.614	12.359	-21.461	30.688
	Equal variances not assumed			.385	16.609	.705	4.614	11.988	-20.724	29.951
LVEF	Equal variances assumed	3.045	.099	-8.96	17	.383	-1.489	1.662	-4.995	2.017
ATACE	Equal variances not assumed			-7.77	7.913	.460	-1.489	1.915	-5.913	2.936
	Equal variances assumed	.414	.528	-3.329	17	.746	-.080	.242	-.590	.431
	Equal variances not assumed			-3.330	15.324	.746	-.080	.241	-.593	.434
RR	Equal variances assumed	.720	.408	.451	17	.658	.102	.227	-.377	.581
	Equal variances not assumed			.443	14.250	.664	.102	.231	-.392	.597

Tab. 12: Test der Parameter für Gruppe B und A.

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
LDAI	Equal variances assumed	1.424	.251	-4.821	15	.000	-2.45522470	.50932625	-3.540828	-1.369621
	Equal variances not assumed			-5.845	14.948	.000	-2.45522470	.42007652	-3.350881	-1.559569
LDAII	Equal variances assumed	5.708	.030	-3.192	15	.006	-1.96934818	.81701725	-3.284489	-.65420704
	Equal variances not assumed			-4.122	13.231	.001	-1.96934818	.47778392	-2.999707	-.93898922
Alter	Equal variances assumed	3.608	.077	-2.013	15	.062	-11.303	5.615	-23.271	.864
	Equal variances not assumed			-2.487	14.679	.025	-11.303	4.544	-21.007	-1.599
Dauer	Equal variances assumed	1.305	.271	-.114	15	.910	-.326	2.848	-8.391	5.740
	Equal variances not assumed			-.098	6.908	.925	-.326	3.331	-8.223	7.571
ves_vor	Equal variances assumed	.378	.548	-1.239	15	.234	-8552.455	6901.234	-23262.087	6157.178
	Equal variances not assumed			-1.288	11.605	.223	-8552.455	6638.582	-23071.513	5966.604
VES_nach	Equal variances assumed	2.127	.165	.904	15	.380	95.742	105.892	-129.961	321.446
	Equal variances not assumed			.796	7.405	.451	95.742	120.273	-185.532	377.017
MKGAbstand	Equal variances assumed	1.897	.189	-1.143	15	.271	-15.303	13.389	-43.841	13.235
	Equal variances not assumed			-1.243	13.084	.236	-15.303	12.309	-41.879	11.273
LVEF	Equal variances assumed	6.548	.022	-2.948	15	.010	-3.864	1.311	-8.657	-1.070
	Equal variances not assumed			-2.334	5.903	.059	-3.864	1.655	-7.930	.203
lebensqual	Equal variances assumed	77.647	.000	-2.203	15	.044	-.333	.151	-.656	-.011
	Equal variances not assumed			-1.581	5.000	.175	-.333	.211	-.875	.209
ATACE	Equal variances assumed	.902	.357	-.459	15	.653	-.121	.264	-.684	.442
	Equal variances not assumed			-.461	10.501	.654	-.121	.263	-.704	.461
RR	Equal variances assumed	20.329	.000	-1.409	15	.179	-.273	.194	-.685	.140
	Equal variances not assumed			-1.936	10.000	.082	-.273	.141	-.587	.041

Tab. 13: Test der Parameter für Gruppe A und C.

3.3. Magnetokardiographische Unterschiede bei idiopathischen links- und rechtsventrikulären Arrhythmien

In der Auswertung der magnetischen Feldverteilung, dargestellt in den MKG-MAP's, nach Ursprung der idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien, ergab sich eine Zuordnung von 6 Patienten mit LVOT/LV- und 22 Patienten mit RVOT Ursprung. Die Verteilung zwischen den beiden OT Lokalisationen ergab für die Gruppe mit unveränderter inhomogener Magnetfeldverteilung (A) - vor und nach Ablation - einen signifikanten Unterschied, bei den anderen Gruppen zeigte sich eine Gleichverteilung.

Die Auswertung der MKG-MAP's ergab keinen Unterschied in der Darstellung der inhomogenen und homogenen Magnetfeldverteilung. Die folgenden Abbildungen zeigen die EKG Dokumentation einer idiopathischen linksventrikulären (A) und rechtsventrikulären (B) Tachyarrhythmie:



Abb. 55: 12-Kanal EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der superioren Achse (A) und Brustwandableitungen V1-V6 mit RSB Morphologie. Daneben 12-Kanal-EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse (B) und Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.

Die Darstellung der Magnetfeldverteilung bei idiopathischer linksventrikulärer und rechtsventrikulärer Tachyarrhythmie zeigten in den MKG-MAP's keinen Unterschied.

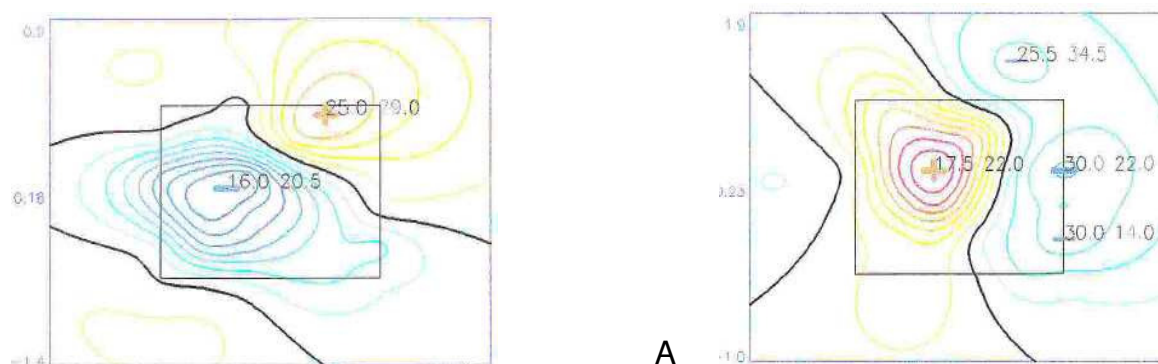


Abb. 56: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung bei idiopathischer LV Tachyarrhythmie (A).

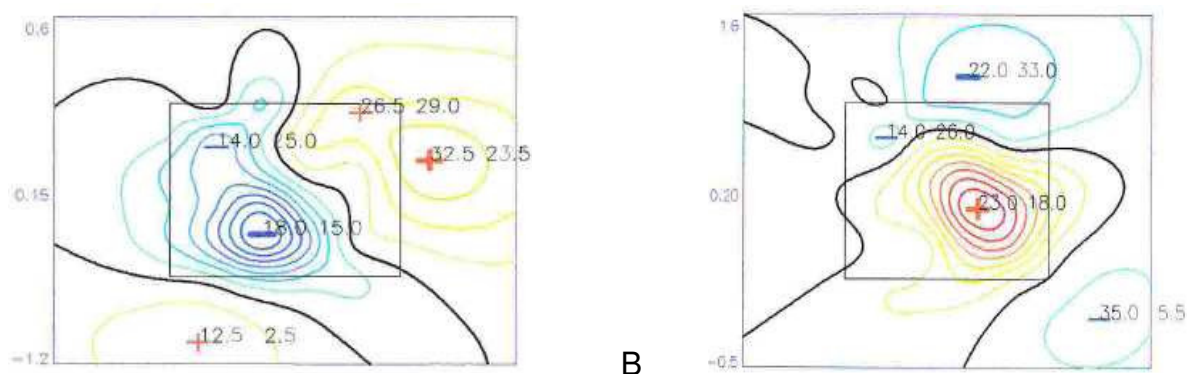


Abb. 57: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung bei idiopathischer RV Tachyarrhythmie (B).

In den folgenden Diagrammen wird ein Überblick über die Verteilung der Gruppen mit unterschiedlichen MKG-MAP Homogenitäten (A-D) nach links- und rechtsventrikulärer Genese der Tachyarrhythmien gegeben. Dabei wurden 6 Patienten mit LV und 22 Patienten mit RV Tachyarrhythmie analysiert.

Auch hier konnte kein Unterschied gezeigt werden (siehe Abbildung 62).

Bei allen Patienten konnte ein signifikanter Abfall der ventrikulären Extrasystolen nach Ablation ermittelt werden. In der linksventrikulären Patientengruppe waren 2 Patienten mit symptomatisch anhaltender, ventrikulärer Tachykardie, die im Verlauf nicht mehr auftraten.

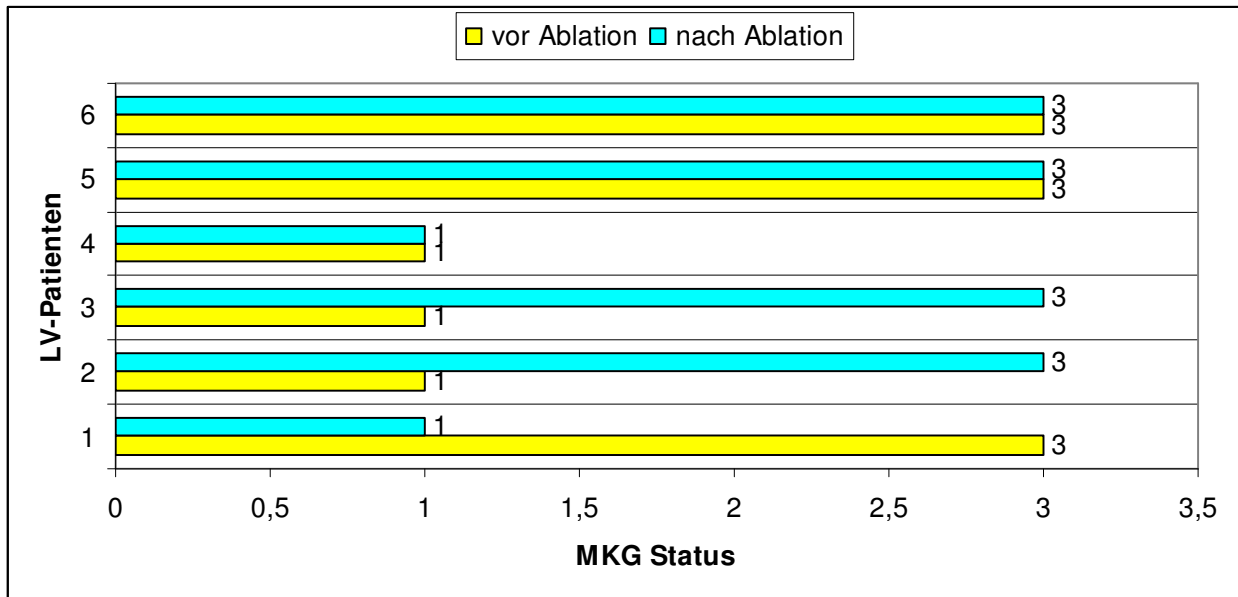


Abb. 58: Veränderungen der MKG-MAP im Verlauf vor und nach Ablation. Dabei steht die Ziffer 1 für den MKG-Status „inhomogen“ und die Ziffer 3 für den MKG Status „homogen“.
1-1- Gruppe A, 1-3 Gruppe B, 3-3 Gruppe C, 3-1 Gruppe D.

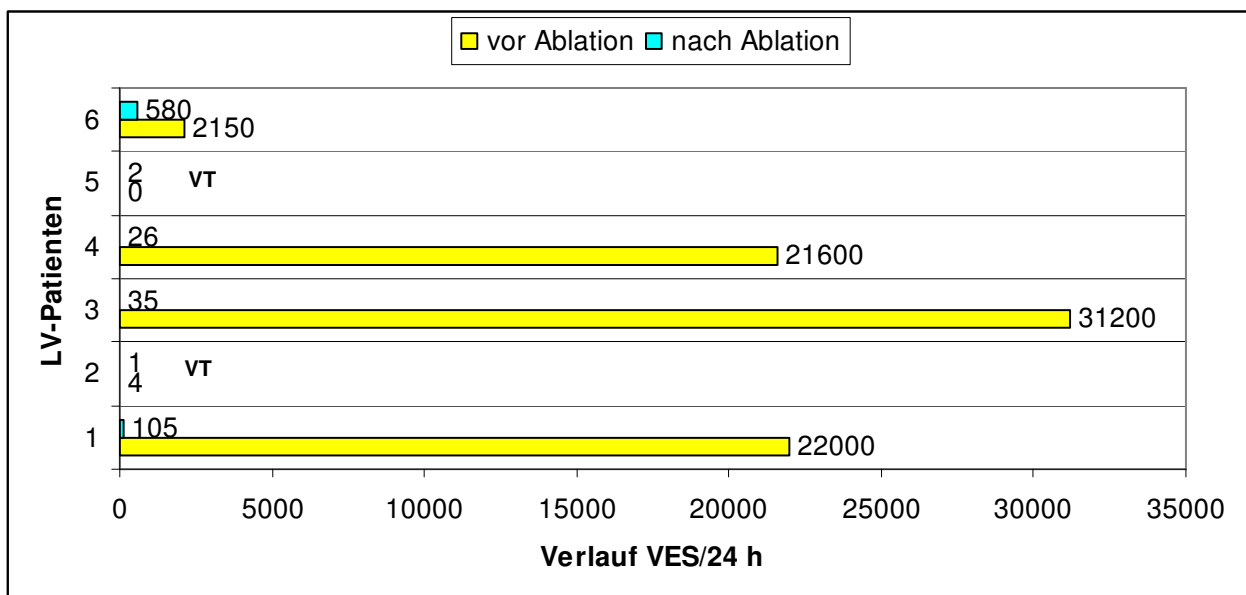


Abb. 59: Vergleich der Patienten unter dem Aspekt der Reduktion der ventrikulären Arrhythmien mit idiopathischen linksventrikulären Tachykardien nach Ablation. Zwei Patienten hatten symptomatisch anhaltende ventrikuläre Tachykardien, die in der Verlaufskontrolle nicht mehr auftraten.

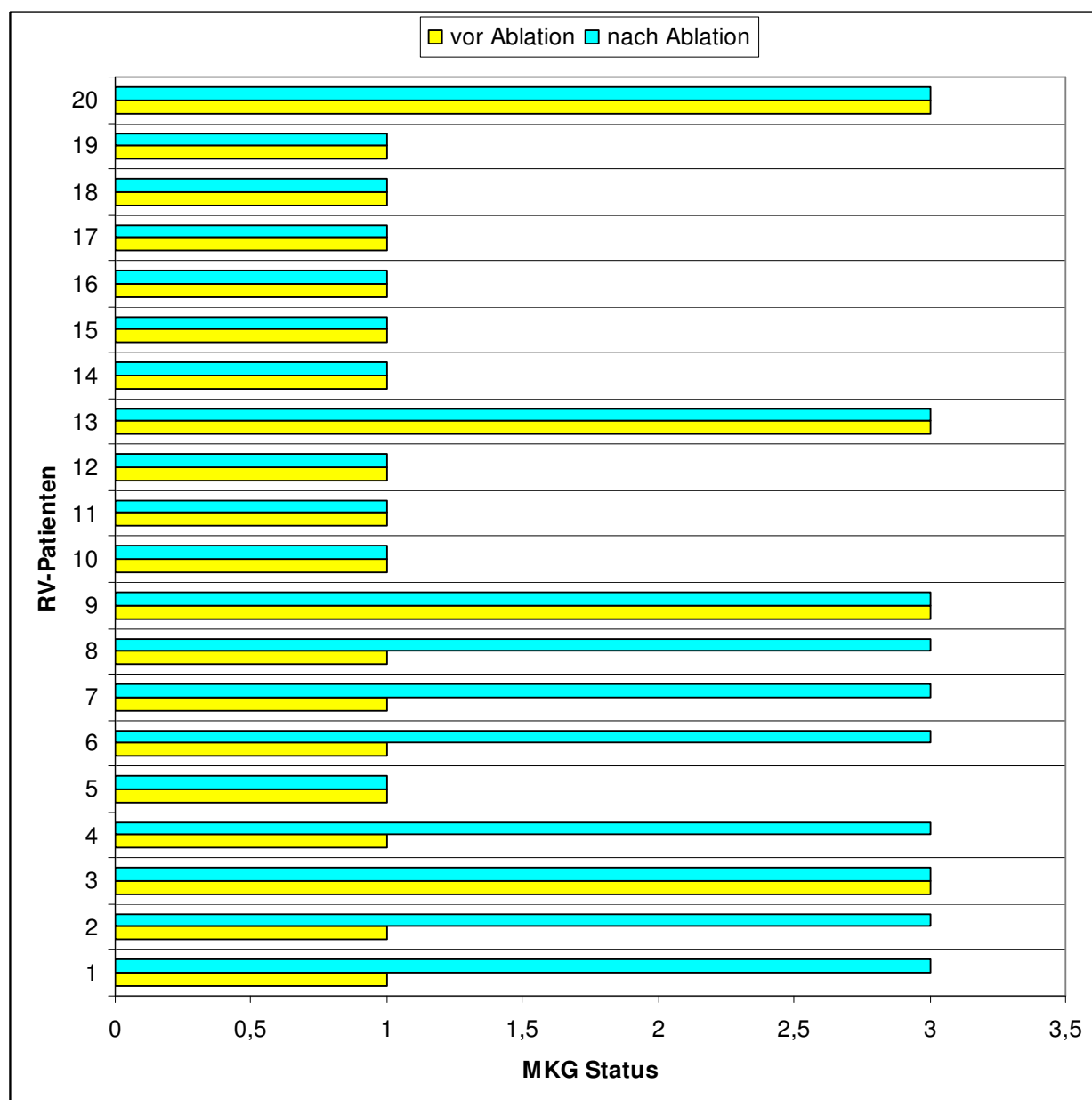


Abb. 60: Veränderungen der MKG-MAP's im Verlauf - vor und nach Ablation - bei idiopathischen rechtsventrikulären Tachyarrhythmien. Dabei steht die Ziffer 1 für den MKG Status "inhomogen" und die Ziffer 3 für den MKG Status „homogen“.

1-1- Gruppe A, 1-3 Gruppe B, 3-3- Gruppe C, 3-1 Gruppe D.

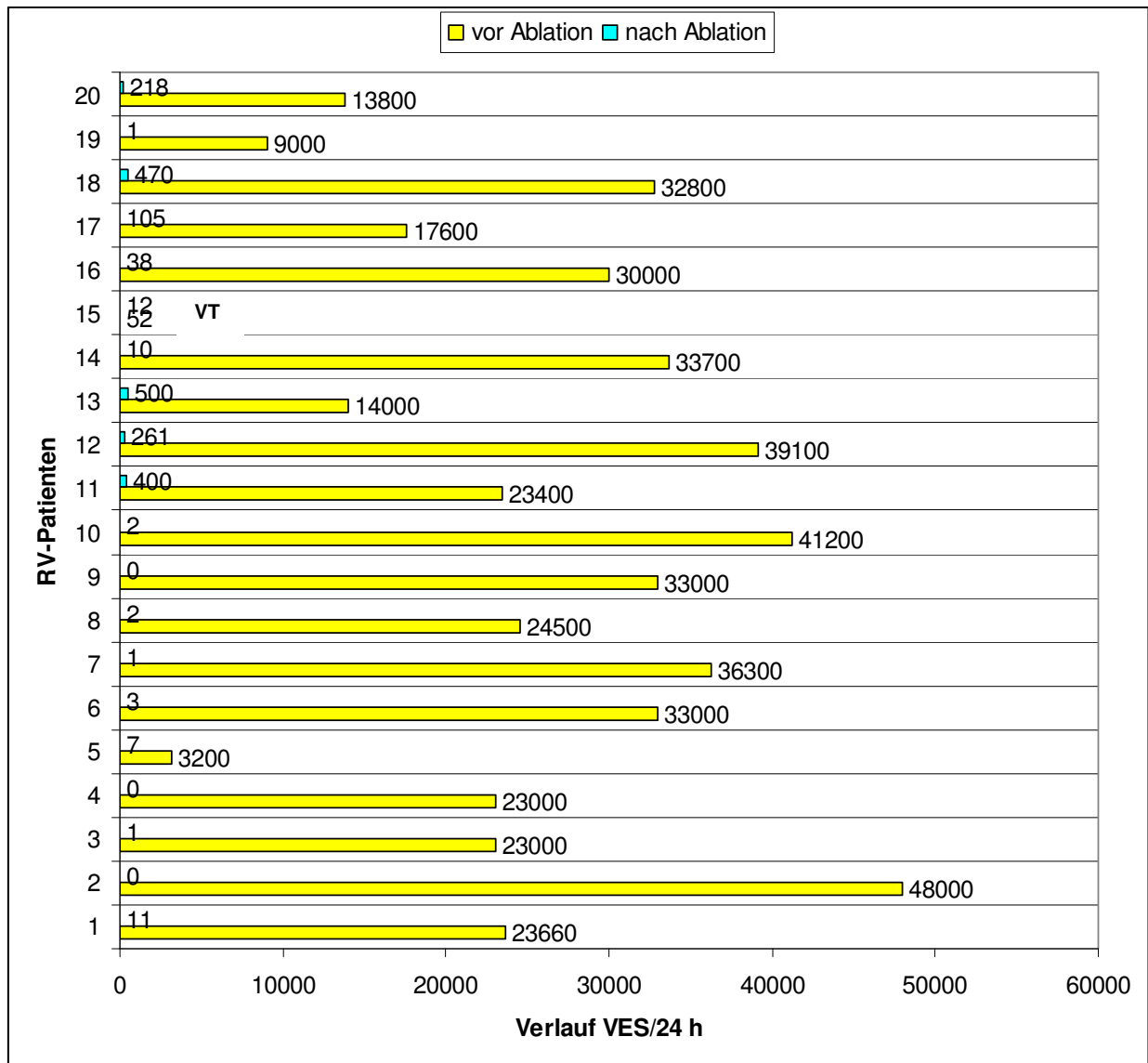


Abb. 61: Vergleich der Patienten unter dem Aspekt der Reduktion der ventrikulären Arrhythmien bei idiopathischen rechtsventrikulären Tachyarrhythmien nach Ablation. Ein Patient hatte eine symptomatisch anhaltende ventrikuläre Tachykardie, die in der Verlaufskontrolle nicht mehr auftrat.

Es zeigte sich ein Patient mit LV Tachyarrhythmie und einem inhomogenen MKG-MAP im Verlauf nach Ablation und homogenen MKG-MAP vor Ablation.

Die prozentuale Verteilung der Gruppen A-D in der Unterscheidung LVOT und RVOT Tachyarrhythmie zeigt das folgende Diagramm in der Abbildung 62: (Gruppe A: inhomogen-inhomogen, Gruppe B: inhomogen-homogen, Gruppe C: homogen-homogen, Gruppe D: homogen-inhomogen).

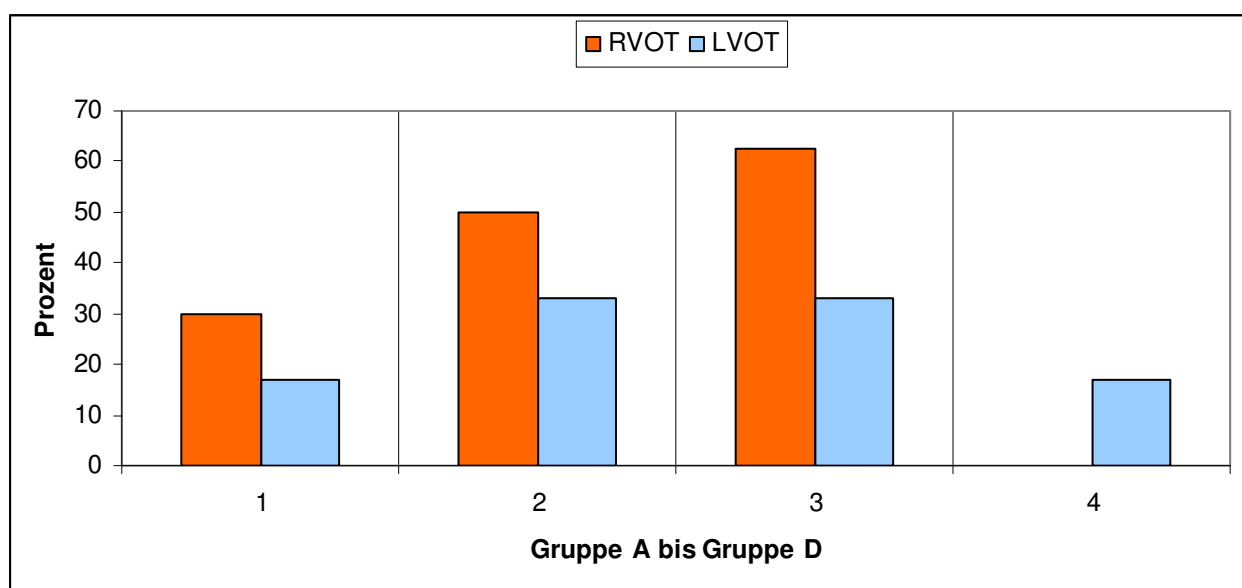


Abb. 62: Gruppenverteilung nach LDA-Score .

Die Charakteristik des Patienten der Gruppe D mit 12-Kanal-EKG Dokumentation und Zuordnung zu den idiopathischen LVOT Tachyarrhythmien.

Im weiteren Darstellung der MKG MAP's vor und nach Ablation im Verlauf.

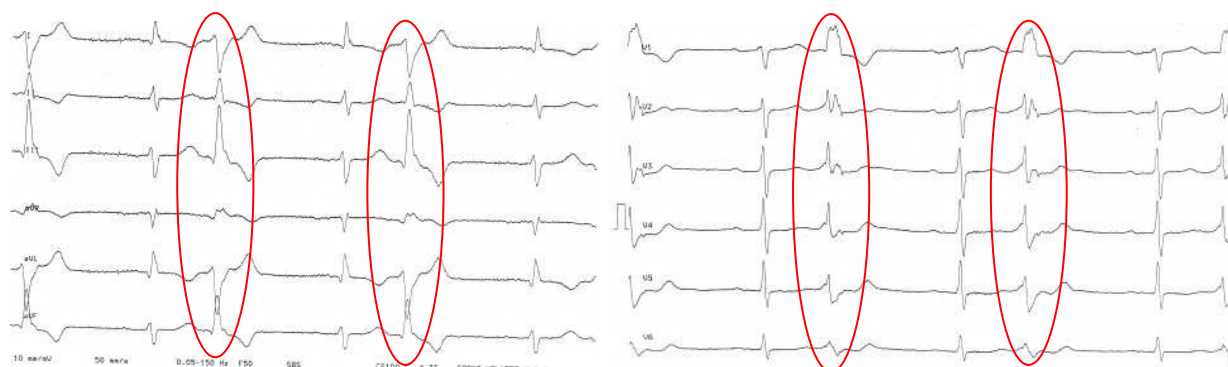


Abb. 63: 12-Kanal-EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse. Daneben Brustwandableitungen V1-V6 mit RSB Morphologie.

Aus der Patientencharakteristik ergibt sich eine ventrikuläre Extrasystolie mit nicht anhaltender VT, die mit Schwindel und Palpitationen als symptomatisch beklagt wurde. Eine schwere koronare 3 Gefäßerkrankung war ca. 1 Jahr vor Ablation und MKG koronarangiographisch diagnostiziert worden. Es erfolgte die operative Revaskularisierung durch aortokoronare Bypassversorgung. Vor Ablation zeigte sich

der Ischämietest ohne Nachweis einer myokardialen Ischämie und die Echokardiographie ergab eine nur gering reduzierte LV Funktion ohne Wandbewegungsstörungen. Der Verlauf der Magnetkardiographie erfolgte im Abstand von 3 Jahren. Die Echokardiographie zum Zeitpunkt der Verlaufsmagnetokardiographie war weitestgehend bei reduzierten Schallbedingungen unverändert (gering bis mäßig reduzierte LV-Funktion). Die inhomogene MKG-Feldverteilung könnte als Ergebnis eines Progress der bekannten koronaren Herzerkrankung bei ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil mit Entwicklung einer linksventrikulären kontraktiven Dysfunktion auf der Basis eines strukturellen Remodeling des Myokards durch Ischämie interpretiert werden.

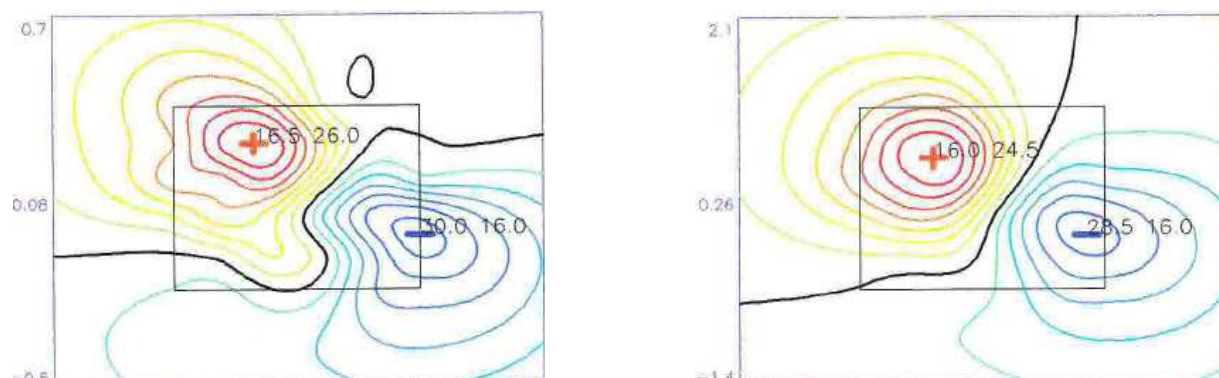


Abb. 64: MKG-MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit homogener Feldverteilung vor Ablation.

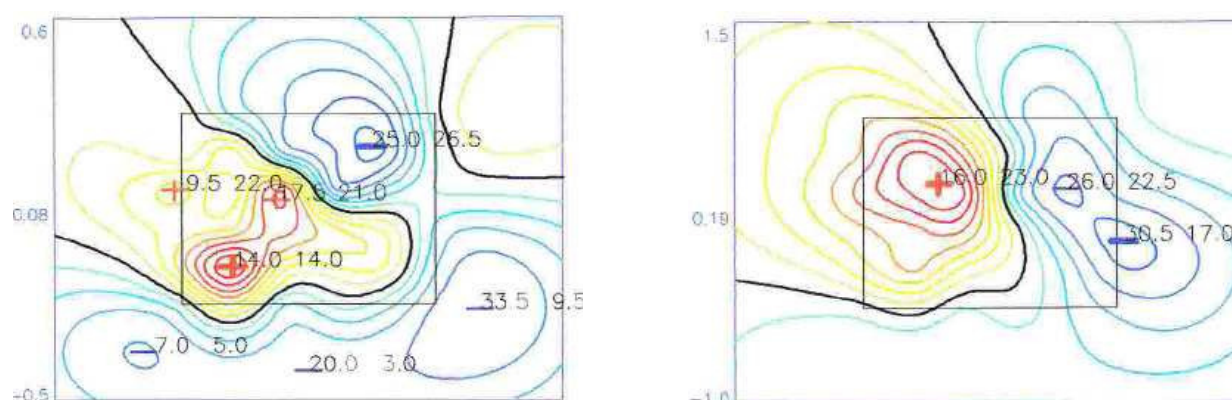


Abb. 65: MKG- MAP ST-Intervall (erstes Drittel) und ST-Integral mit inhomogener Feldverteilung nach Ablation.

3.4. MKG Effekte - elektrisches Remodeling in der Verlaufsbeobachtung

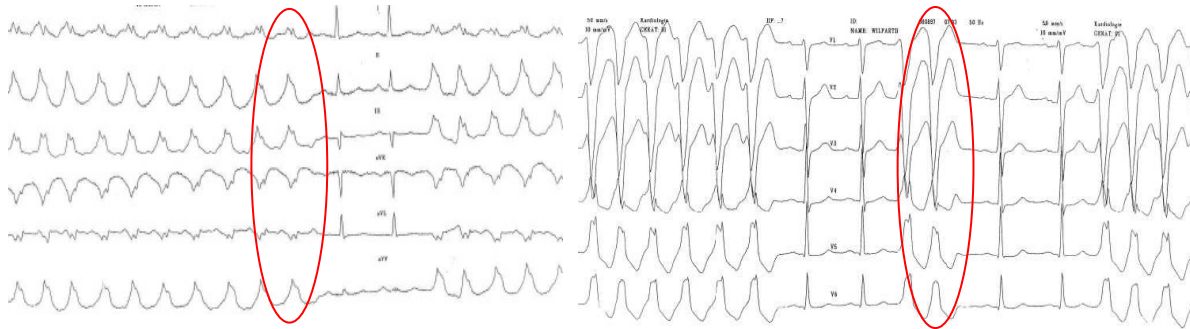


Abb. 66: Nichtanhaltende VT im 12-Kanal-EKG mit Extremitätenableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit Darstellung der inferioren Achse. Daneben Brustwandableitungen V1-V6 mit LSB Morphologie.

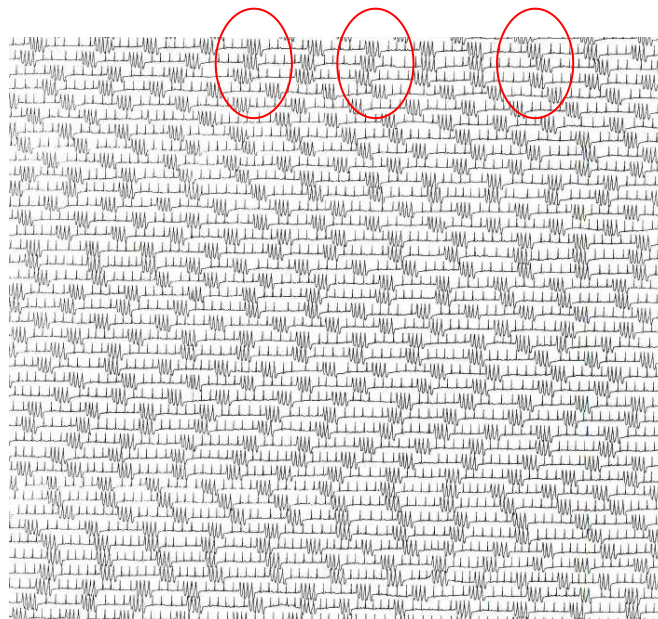


Abb. 67: Darstellung der monomorphen ventrikulären Extrasystolie/Salven im Holter 24-Stunden-EKG.

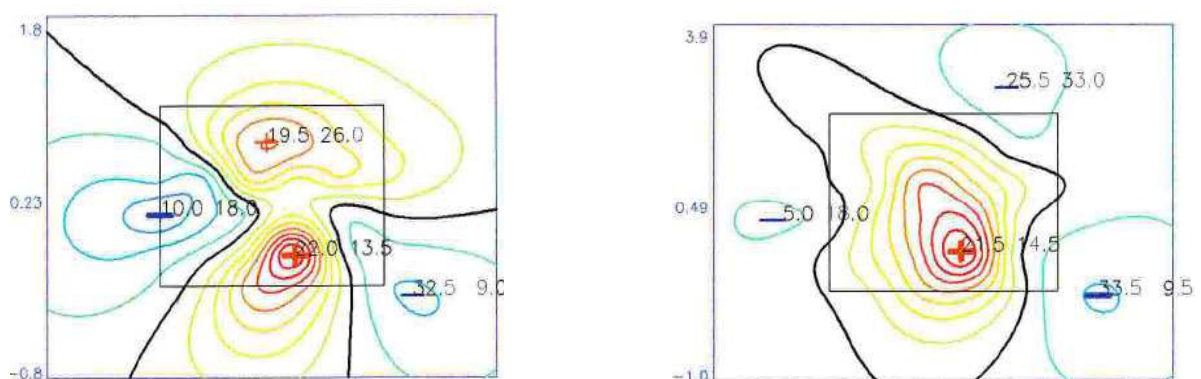


Abb. 68: MKG-MAP des ST-Intervall (erstes Drittel) und des ST-Integral mit inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung vor Ablation.

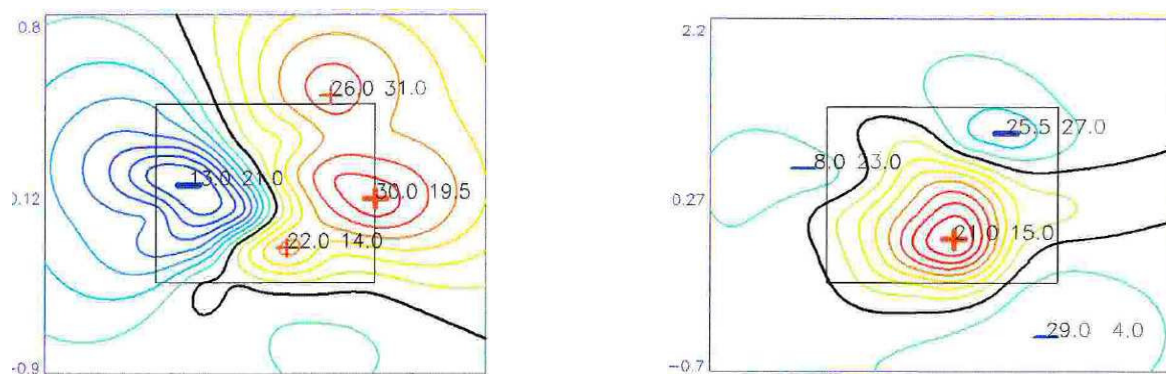


Abb. 69: MKG-MAP des ST-Intervall (erstes Drittel) und des ST-Integral mit inhomogener (Multipolarität) Feldverteilung kurz nach Ablation.

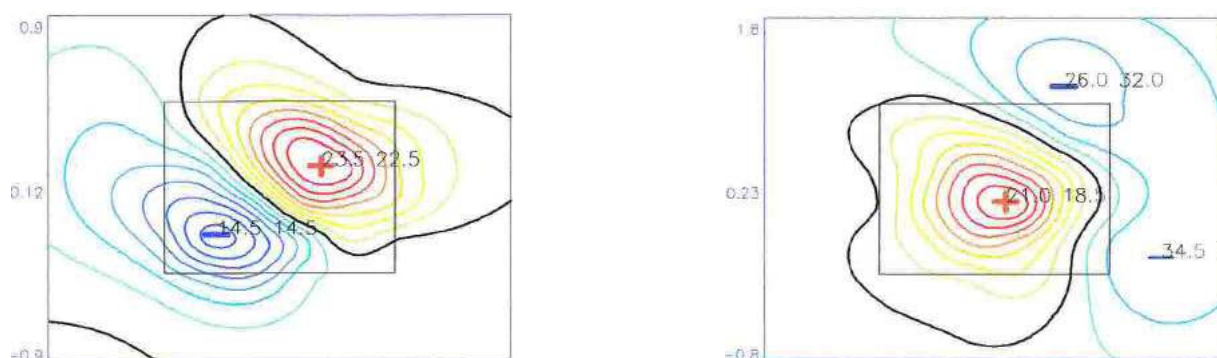


Abb. 70: MKG-MAP, langfristig im Verlauf des ST-Intervall (erstes Drittel) und des ST-Integral mit homogener Feldverteilung nach Ablation.

Die Patienten der Studie zeigten insgesamt keine signifikanten pathologischen echokardiographischen Veränderungen insbesondere keine Reduktion der LV Funktion. Eine reduzierte LV-Funktion von 45% konnte bei einem Patienten mit Dokumentation ventrikulärer Tachyarrhythmien echokardiographisch und in der Herzkatheteruntersuchung angiographisch ermittelt werden. Es bestand keine relevante koronare Herzkrankung. Die ventrikulären Tachyarrhythmien traten mit einer Herzfrequenz von 170-180 Schlägen/min auf und zeigten die im abgebildeten EKG (siehe Abbildung 66) typische RVOT Morphologie.

Die oberen MKG-MAP's wurden unmittelbar vor und nach erfolgreicher Ablation erstellt. Die untere Darstellung zeigt den Verlauf nach 6 Jahren. Als Ausdruck des elektrischen und strukturellen Remodeling konnten vor Ablation und sehr kurz danach inhomogene magnetische Feldverteilungen abgeleitet werden.

Die Verlaufskontrolle nach 6 Jahren erbrachte eine homogene Registrierung der Magnetfeldverteilung. Dies korreliert mit einer echokardiographisch nachweisbaren Verbesserung der linksventrikulären Herzfunktion von LVEF 55%. Der Ausschluß ventrikulärer Arrhythmien in den Verlaufs-Langzeit-EKG Kontrollen sowie die verbesserte Lebensqualität ist ein weiterer Aspekt der erfolgreichen Behandlung. Die Analyse und Dokumentation der magnetkardiographischen Verlaufskontrollen sind ein Beweis für die Reversibilität der Tachykardiomyopathie (TCMP) nach Beseitigung des Indexevents und zeigen deren Bedeutung bei der Registrierung des elektrischen Remodeling.

4. Diskussion

4.1. Magnetokardiographische Veränderung

In der vorliegenden Arbeit wurden magnetkardiographische Untersuchungen bei gesunden Probanden und bei Patienten mit idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien vor und nach Ablation durchgeführt und deren Änderung im Verlauf untersucht. Das Interesse galt dem Nachweis der Möglichkeit des nichtinvasiven Imaging des elektrischen Remodeling

Magnetkardiographische Untersuchungen auf diesem Gebiet konnten durch die technischen Möglichkeiten den Kardiomagnetismus mit hochsensiblen Meßmethoden zu erfassen bereits vorgenommen werden [139], [140].

Der Nutzen des MKG wurde zunächst bei der Infarktlokalisierung bei koronarer Herzkrankung untersucht [141]. Später war es auch möglich Patienten mit koronarer Herzkrankung von Patienten ohne koronare Herzkrankung zu identifizieren [142].

Die magnetkardiographische Abbildung eines arrhythmogenen Focus ermöglichte die konkrete Fragestellung, ob ventrikuläre Arrhythmien auch in Form monomorpher ventrikulärer Extrasystolen abzubilden sind [143], [144], [145].

Voraussetzung war die Erstellung von normalen Magnetfeldverteilungen, die durch Untersuchung von gesunden Probanden erstellt wurden [146], [147].

Neben der Konstruktion von Isointegralfeldern über definierte Zeitintervalle wird die magnetische Feldverteilung in der QRS- und STT-Phase durch lokale Minima und Maxima und deren Potentialänderung (Trajektorien) über die Zeit analysiert [148], [149]. Die Auswertung von Isointegralfeldverteilung und "trajectory plots" wurde bei Patienten zur Unterscheidung von Patienten - mit und ohne Myokardinfarkt/MI - sowie Patienten mit ventrikulären Tachykardien - nach und ohne MI - verwendet. Trajectory plots erbrachten eine genaue Trennung der einzelnen Patientengruppen. Auch eine Identifizierung von Patienten mit relevanter koronarer Herzkrankung ohne

Belastungstest gelang durch die Auswertung des MKG, dabei zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität von 80% [150]. Diese Ergebnisse bildeten auch die Grundlage die untersuchten Patienten mit idiopathischen ventrikulären Arrhythmien vor und nach erfolgreicher Hochfrequenzstrom-Katheterablation zu differenzieren.

Im Blickpunkt sind elektrophysiologische Phänomene, welche ein Arrhythmiepotential im Zusammenhang mit morphologischen Substraten und klinischer Bedeutung aufweisen.

Die Veränderungen der elektrisch-magnetischen Feldverteilung konnte durch Abbildung in MKG-MAP's und der ermittelten, im Methodikteil beschriebenen, magnetkardiographischen Parameter dargestellt werden. Dabei zeigten sich derzeit nur insgesamt 4 Parameter als nützlich, die Asymmetrie und Heterogenität der elektrisch-magnetischen Leitungsvorgänge zu beschreiben. In einem analytischen Modell erbrachten diese nach statistischer Auswertung einen Score, der es ermöglichte die Frage zu beantworten, ob das elektrische Remodeling bei idiopathischen ventrikulären Arrhythmien und der tachykardiebedingten Kardiomyopathie abgebildet werden kann.

Dafür erfolgte die magnetkardiographische Analyse der Repolarisation des Herzzyklus. Wie im Kapitel 1.1.3. beschrieben, beginnen die elektrischen zellulären Vorgänge in der gesunden Ventrikelmyokardzelle mit dem schnellen Depolarisationsaufstrich des Aktionspotentials durch die erregungsbedingte Na^+ -Leitfähigkeitsveränderung. Dieser geht in die Plateauphase über, die durch spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle getragen wird. Zusätzlich strömt Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum aus, und die Kontraktion findet statt.

Die Repolarisation wird zum Hauptteil durch die K^+ -selektiven Ionenströme getragen, die sich in mehrere Subgruppen aufgliedern lassen. Beispiele sind der „inward rectifier“, K^+ -Strom I_{K1} , der Ca^{2+} abhängige transiente Auswärtsstrom I_{t0} und der „delayed rectifier“ K^+ -Strom I_K .

Diese elektrischen zellulären Vorgänge bilden die Basis ventrikuläre Tachyarrhythmien mit klinischer Wertigkeit über das MKG als elektrische Störungen zu identifizieren und zu lokalisieren. Dies konnte in verschiedenen wissenschaftlichen Untersuchungen gezeigt werden [151].

4.2. Magnetokardiographische Veränderungen – Hinweis auf Remodeling?

Mit dem Auftreten von symptomatischen ventrikulären Arrhythmien kommt es zum elektrischen und folgend zum strukturellen Remodeling. Die Ursachen sind multifaktoriell und basieren auf komplexen Signalwegen. Dabei nehmen elektrische Veränderungen Einfluß auf zelluläre Strukturen und umgekehrt. Die molekulare Ebene bilden dabei veränderte Expressionsmuster von spezifischen Strukturen. Ein Schema der komplexen Expressionsvorgänge sind in der Abbildung 71 dargestellt:

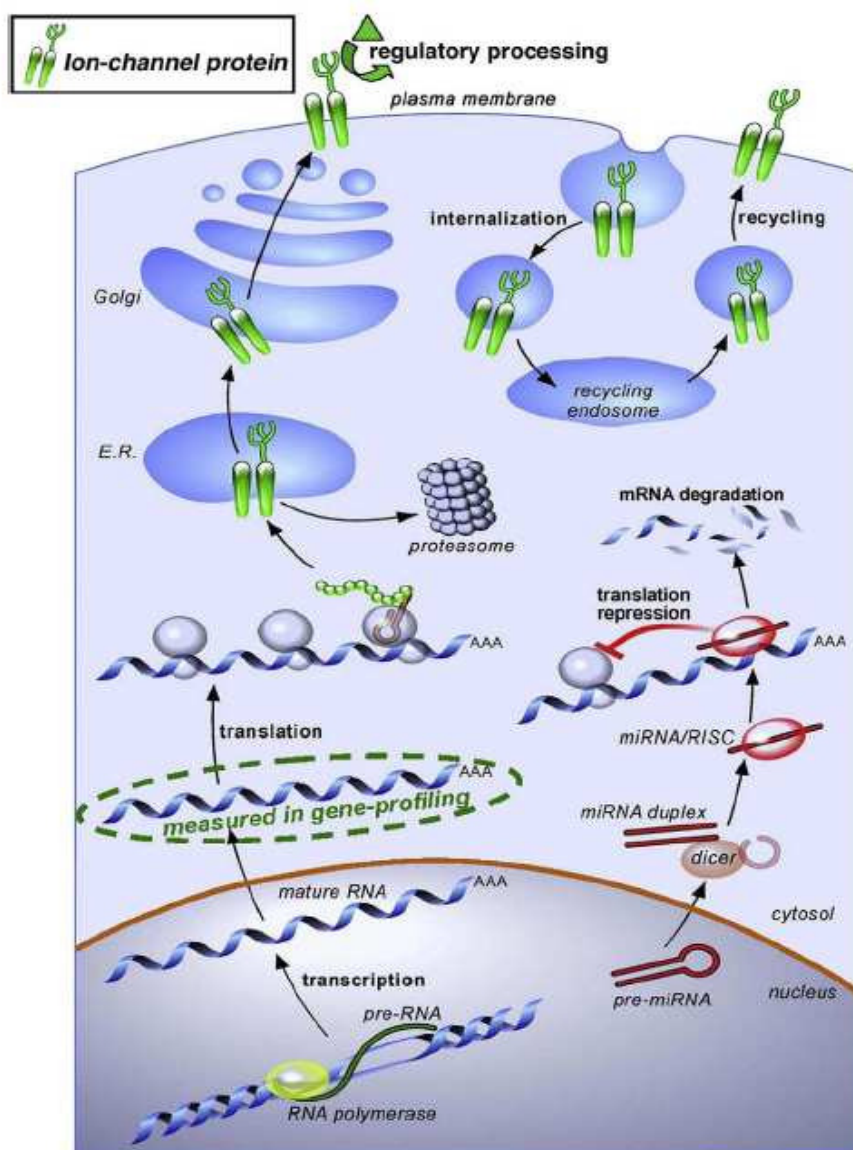


Abb. 71: Darstellung der molekularen Faktoren, welche die Ionenkanalfunktion determinieren. Transkription von messenger RNA und der Weg bis zur Bildung der Ionenkanalproteine (aus Nattel S.: Ion-channel m RNA-expression profiling: 2009; J Mol Cell Cardiol: 10).

Durch diese molekularen Steuerungsvorgänge werden Änderungen in den Ionenkanalstrukturen sowie der Gap Junction initialisiert. Gap Junctions sind kanalartige Zell-Zell-Verbindungen im Bereich bestimmter Membranareale, die Zellen zu einem elektrischen und metabolischen Synzytium koppeln. Bei Veränderungen dieser Zellwege kommt es zu veränderten Ionenströmen, diese führen zu Störungen der Erregungsbildung, Erregungsleitung und Erregungsausbreitung wie in der Einleitung beschrieben.

Der physiologische normale Herzzyklus ist determiniert von einem charakteristischen Expressionsmuster für kardiale Ionenkanäle und Transportsysteme. Bei kardialen Erkrankungen entstehen Mechanismen, welche zur Genese von Arrhythmien und kontraktile Dysfunktion führen können. Die unterschiedlichen kardialen Regionen besitzen unterschiedliche hochspezialisierte elektrische Funktionen, die auf unterschiedliche Ionenkanaleigenschaften beruhen. Veränderte Expression führt zu Veränderungen des Aktionspotentials sowie der Leitungseigenschaften.

Ein Schema der veränderten Ionenströme durch veränderte Expression bei Herzinsuffizienz zeigt folgende Abbildung 72.

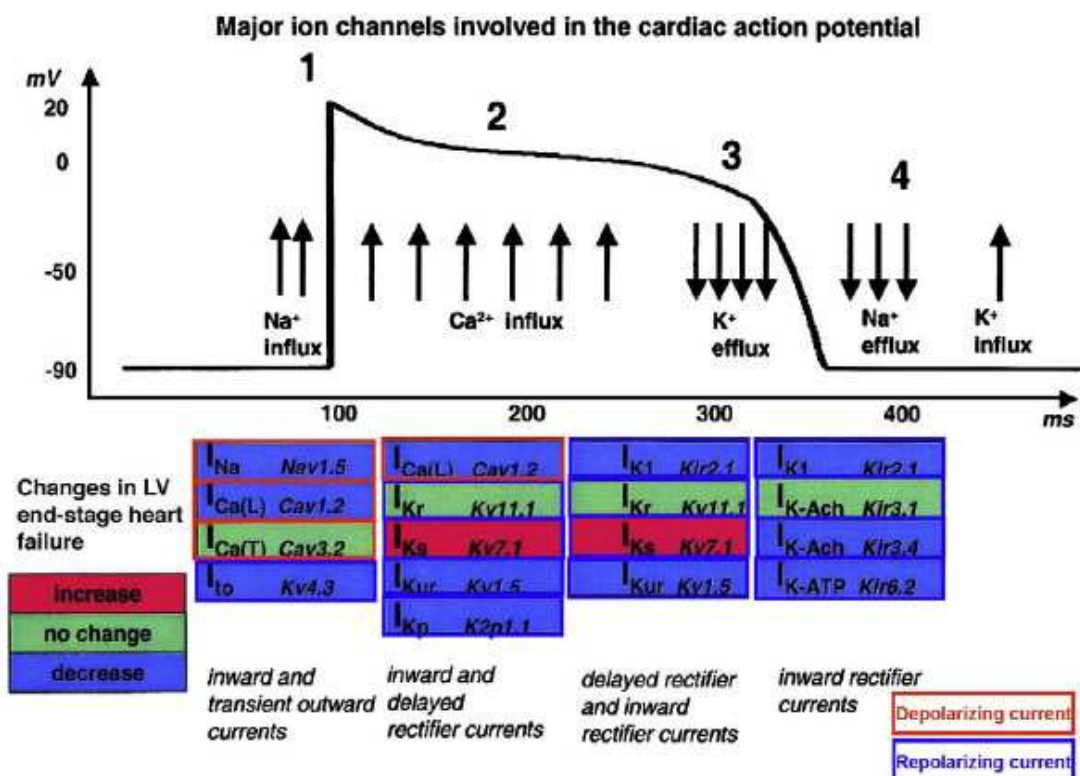


Abb. 72: Ionenkanalexpression und die Veränderungen bei der Entwicklung einer kontraktile Dysfunktion im Rahmen einer Herzinsuffizienz nach Borlak et al. FASEB J: 2003.

In den Untersuchungen von Borlak et al. [152] konnte bei Herzinsuffizienzpatienten eine Downregulation von verschiedenen Ionenkanalgenen mit Verringerung der Expression von Kaliumkanal-Untergruppen (Kir2.1 und Kv4,3), Kalziumkanal-Untergruppen (Cav1.2/lcalc) und Natriumkanal-Untergruppen (Nav1.5/INa), abgebildet im Schema als blauunterlegte Darstellung, nachgewiesen werden.

Dieses elektrische Remodeling führt zur Initiierung struktureller Veränderungen. Ein Pathomechanismus könnte durch eine auftretende Dehnung der Kardiomyozyten mit resultierender Wandspannungszunahme, die zu einer Steigerung der Adrenalin-, Angiotensin- und Endothelin-Freisetzung durch neurohumorale Signalwege führt, erklärt werden [153].

Wie bereits in der Einleitung erläutert, spielt Angiotensin II dabei eine grundlegende Rolle. Es kommt zu Veränderungen an den Myozyten, dem Interstitium, den Fibroblasten, dem Kollagen und den koronaren Gefäßstrukturen. Über diesen Mechanismus soll die kardiale Funktion aufrechterhalten werden. Unter bestimmten Bedingungen führen diese strukturellen Veränderungen des Myokards zu einer Maladaptation, die zur progressiven Dekompensation des Herzens führen kann [154].

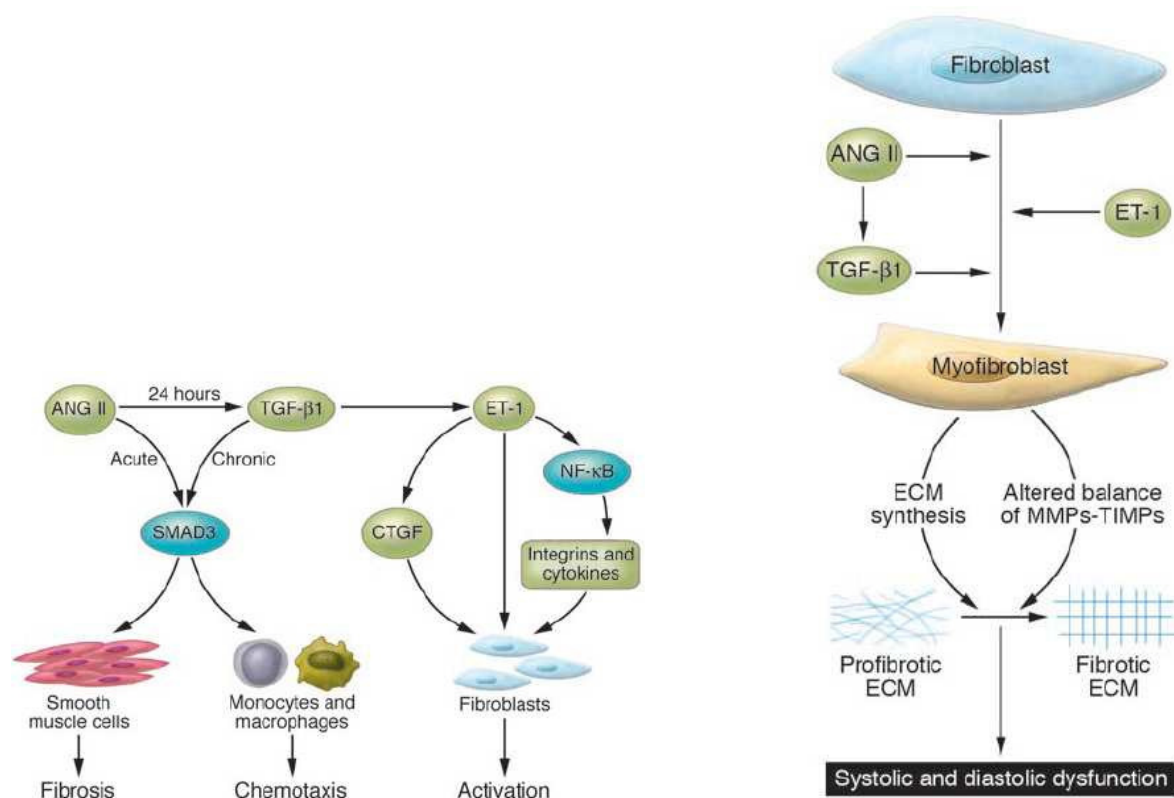


Abb. 73: Angiotensin II basierte Steuerung des Remodeling aus J Clin Invest: 2007; Berk B.C. ECM Remodeling.

Diese strukturellen Veränderungen zeigen einen direkten Einfluß auf die elektrischen Vorgänge, welche somit zu einer elektrischen Instabilität führen können.

Die Initialisierung des strukturellen Remodeling ist durch Angiotensin II (AT) über die Aktivierung des AT₁-Rezeptors als Wachstumsfaktor bereits untersucht worden (Abbildung 73). Angiotensin II trägt ebenfalls über den AT₁-Rezeptor zur Depolarisationsverlängerung durch die Leitfähigkeitsabnahme des Na⁺-Einwärtsstroms bei.

Ein weiterer Mediator im RAAS ist das Aldosteron [155]. Seine Funktion beinhaltet u.a. die erhöhte Na⁺-Aufnahme, die zur sukzessiven Volumenzunahme des Extrazellulär-raums führt. Dadurch ist Aldosteron zusammen mit Angiotensin II (Abb. 73) ein Stimulus für die reparative Fibrose und Hypertrophieentwicklung [156].

Das strukturelle Remodeling des Myokards führt zeitabhängig zu einer kontraktile Dysfunktion und im Verlauf zu einer Herzinsuffizienz. Dies bildet die Grundlage für die Genese der tachykardiebedingten Kardiomyopathie.

Die folgende Abbildung zeigt die Stadien der Entwicklung einer symptomatischen Herzinsuffizienz.

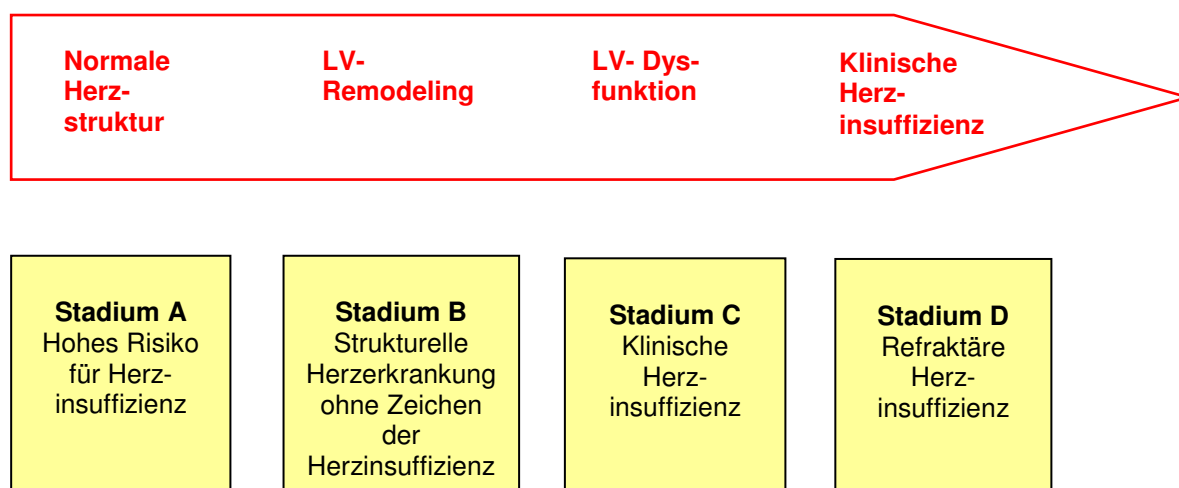


Abb. 74: Entwicklung der Herzinsuffizienz modifiziert nach ACC Guidelines: 2005.

In dieser Arbeit stellte sich die Frage, ob das elektrische Remodeling und deren Reversibilität nichtinvasiv magnetokardiographisch detektiert werden kann. Bisher war dieser Remodelingprozess bei ventrikulären Tachyarrhythmien als Genese einer Tachykardiomyopathie mit Entwicklung einer Herzinsuffizienz noch nicht Gegenstand magnetokardiographischer Forschung.

Es gelang bei Patienten mit ventrikulären Tachyarrhythmien ein elektrisches Remodeling als pathogenes Muster veränderter Leitungseigenschaften auf der Basis ventrikulärer Arrhythmien magnetkardiographisch vor Therapie durch Hochfrequenzstrom-Katheterablation nachzuweisen. Ähnliches gelang bei der magnetkardiographischen Verlaufskontrolle von Patienten mit stressinduzierter Kardiomyopathie (Tako-Tsubo) bei denen die MKG Verlaufskontrollen in Abständen von 6 und 12 Monaten erbrachten, dass die elektrischen Leitungsstörungen in der Repolarisationsphase länger magnetkardiographisch zu detektieren waren, als die strukturellen Veränderungen, die sich in den Verlaufs MRT zeigten [157].

In der vorliegenden Untersuchung konnten basierend auf den Veränderungen des kardialen Magnetfeldes drei unterschiedliche Verlaufsmuster charakterisiert werden. Eine Gruppe der Patienten zeigte nach erfolgreicher Behandlung durch eine effektive Hochfrequenzstromkatheterablation in der Verlaufsmagnetkardiographie eine Normalisierung der zuvor pathologischen Magnetfeldkarten. Wir interpretieren dieses Verhalten als magnetkardiographischen Ausdruck eines reversen elektrischen Remodeling.

In einer zweiten Patientengruppe konnte keine Veränderung der magnetischen Feldverteilung im Verlauf nachgewiesen werden. Es zeigt sich in der Analyse der MKG-MAP's eine fortbestehende inhomogene multipolare magnetkardiographische Feldverteilung, trotz erfolgreicher Hochfrequenzstromkatheterablation mit Sistieren der ventrikulären Arrhythmien und Verbesserung der Lebensqualität. Hier müssen relevante Komorbiditäten (koronare Herzerkrankung usw.), welche klinisch stumm erscheinen als ursächlich vermutet werden. Dies führt zur Hypothese, dass die Tachyarrhythmie nicht als einziger Faktor bei diesen Patienten existierte, welcher zu einem elektrischen Remodeling führte. Auch sollte die Möglichkeit des länger persistierenden elektrischen

Remodeling nach reversem strukturellen Remodeling, wie in der Arbeit über die Tako Tsubo Kardiomyopathie beschrieben, diskutiert werden.

Andererseits wäre hier die hypothetische Interpretation zu prüfen, dass eine über lange Zeit bestehende Arrhythmie den Remodelingprozess unumkehrbar machen kann und eine frühe Intervention mittels Katheterablation zum reversen Remodeling führen kann. Analog zu ebensolchen Überlegungen bezüglich des permanenten Vorhofflimmerns.

Der Patient, der ein elektrisches Remodeling mit Detektion durch eine inhomogene Magnetkardiographie im Verlauf nach Ablation entwickelte, hatte eine koronare 3 Gefäßerkrankung, die vor Ablation effizient operativ revaskularisiert wurde. Dem elektrischen Remodeling können über Jahre auftretende klinisch stumme Koronarischämien mit strukturell veränderten Myokardarealen zugrunde liegen. Diese spezifischen magnetkardiographischen Veränderungen sind ausführlich in Studien belegt worden.

Ein drittes Muster der Magnetfeldentwicklung weist eine weitere Anzahl von Patienten auf, die nachweislich an symptomatisch ventrikulären Tachyarrhythmien als Ursache ihrer Beschwerden litten. Sie boten in den analysierten MKG MAP's eine homogene magnetische Feldverteilung vor und nach Ablation, das heißt es konnte kein elektrisches Remodeling magnetkardiographisch nachgewiesen werden. Die MKG MAP bildete ein sogenanntes normales Muster ab. Die klinischen Parameter wiesen im Vergleich zu den anderen Patienten keine Auffälligkeiten auf. Insbesondere konnte kein Hinweis auf einen protektiven Einfluß durch medikamentöse Therapie mit ACE oder ATI- Rezeptorantagonisten gezeigt werden. In der schon erwähnten tierexperimentellen Untersuchung von Ratten mit induzierter Tachykardiomyopathie von Fischer et al konnte durch die Applikation des AT I Rezeptorantagonisten Lorsatan ein solch positiver Einfluß auf das elektrische Remodeling nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass mittels magnetokardiographischer Verlaufsbeurteilung diese Patientengruppe definiert werden könnte, als eine Gruppe bei denen die Arrhythmie nicht zu einem elektrischen Remodeling führt und damit eine bessere Prognose angenommen werden kann. Dies wäre ein hochinteressanter Ansatz für eine größere Studie an Patienten mit Arrhythmien bezüglich der Wahl therapeutischer Alternativen.

Die Entwicklung einer tachykardiebedingten Kardiomyopathie erklärt sich durch die schon erwähnten Veränderungen in den elektrischen und strukturellen Regelmechanismen. Dem sogenannten Indexevent für die Entstehung einer Tachykardiomyopathie entspricht die Tachyarrhythmie selbst, auf der Basis der Initialisierung der Herzrhythmusstörungen durch einen arrhythmogenen Fokus mit rechts-oder linksventrikulärer Lokalisation. Die Durchführung einer erfolgreichen Katheterablation des arrhythmogenen Fokus mit Sistieren der ventrikulären Arrhythmien führt zum Verlust des Indexevents, welcher zur Erhaltung oder Initialisierung einer Herzinsuffizienz notwendig erscheint. Dies bildet die Basis für die Möglichkeit einer Reversibilität der Tachykardiomyopathie.

Dabei tragen viele Faktoren zum elektrischen Remodelingprozess bei. Wie die vorliegende Arbeit zeigt, ist das Magnetokardiogramm in der Lage, diesen Remodelingprozess zu detektieren. Es kann daher als Nachweismethode für das elektrische Remodeling dienen, das heißt elektrophysiologische Phänomene und deren Veränderungen darstellen.

Dafür konnten magnetkardiographische Parameter ermittelt werden, die eine Identifizierung von Patienten mit heterogener Magnetfeldverteilung erlauben.

Die Ergebnisse zeigen das noch einige Fragen zu beantworten sind. Eine dieser Fragen könnten die Geschlechts- und Altersunterschiede in der Darstellung der magnetkardiographischen Feldverteilung betreffen, die sich in einer Untersuchung von Chen et al. als signifikante MKG-Parameter andeuten [158]. Zur Bestätigung der Ergebnisse dieser Arbeit sollte eine größere Anzahl von Patienten mit einem standardisierten Protokoll für die verlaufsmagnetkardiographischen Untersuchungen eingeschlossen sowie Komorbiditäten evaluiert und hinsichtlich ihrer Signifikanz ausgewertet werden.

4.3. Die Möglichkeit der Magnetkardiographie als nicht-invasive elektrophysiologische Methode und deren Aussagekraft im Vergleich zum EKG

Die Basis für magneto- und elektrokardiographische Messungen sind die Ionenströme der Myokardzellen während des Aktionspotentials. Beide Untersuchungen registrieren jedoch nicht die gleichen Signale. Während bei der Elektrokardiographie die Isopotentiallinien senkrecht zur Achse des Stromdipols verlaufen, sind die magnetischen Feldlinien, die durch das MKG aufgenommen werden, parallel zur Stromdipolachse angeordnet (siehe Abb. 75).

Hierauf begründet sich der große Unterschied zwischen dem EKG und dem MKG. Er liegt in der Sensitivität des MKG's für die Erfassung von tangential zum Thorax verlaufenden Strömen und dem Erkennen von zirkulären Vortexströmen, die im EKG nicht erfasst werden [159]. Dahingegen ist das EKG eher sensitiv für radiale Ströme. Vor diesem Hintergrund ergibt sich, dass das MKG auf eine andere Art und Weise im Vergleich zum EKG pathologische Veränderungen während der De- und Repolarisation registriert.

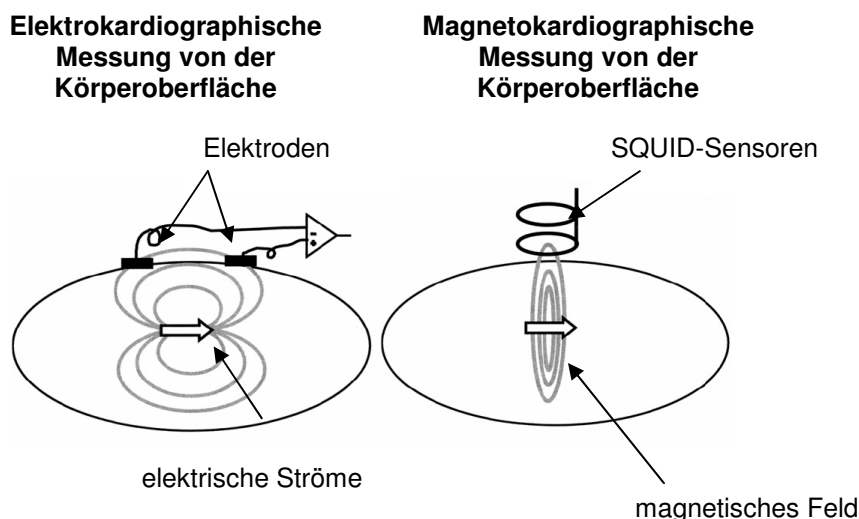


Abb. 75: Die Aufnahme der elektrischen EKG-Signale (links im Bild) beruht auf dem vor allem radial verlaufenden elektrischen Hauptvektor. Die MKG-Signale (rechts) verlaufen tangential zum Thorax.

Die elektrokardiographische Untersuchung wird beeinflusst durch die Leitfähigkeitsveränderungen, die durch die Lunge, die Muskeln und die Haut hervorgerufen werden. Dies erklärt sich durch die physikalische Beobachtung, dass sich der Strom den Weg des geringsten Widerstandes sucht. In der Gegenüberstellung zum EKG werden die magnetokardiographischen Messungen nicht durch Leitfähigkeitsveränderungen interferiert. Die unterschiedlichen Gewebe beeinflussen die Ausbreitung des Magnetfeldes nur wenig. Auch die berührungslose Ableitung des MKG bewirkt, dass der Hautwiderstand keinen Einfluß auf die Messung hat und das Magnetfeld referenzfrei

aufgezeichnet werden kann. Nur der Abstand der Thoraxoberfläche zum magnetischen Sensor hat einen Einfluß auf die Signalstärke wie bereits in Kapitel 2.2. beschrieben. Somit ist die Einhaltung eines konstant stabilen Messabstandes eine dringende Notwendigkeit.

Morphologisch ist das MKG dem EKG ähnlich (siehe Abbildung 76). Ähnlichkeit besteht z.B. beim QRS-Komplex, der P-, und T- Welle, wie auch der zeitlichen Beziehung zwischen diesen Parametern. Erne et al. konnte z.B. niedrigamplitudige Signale im ST-Segment nachweisen, die im EKG nicht detektierbar waren [160]. Dadurch konnte das MKG seine Überlegenheit in der Erkennung von Patienten mit ventrikulären Tachykardien zeigen, die sich in ersten Untersuchungen hinsichtlich der Detektion von Spätfeldern im MKG im Vergleich zur Erfassung von Spätpotentialen bestätigte [161]. Im MKG konnte das Arrhythmiepotential durch die Wahrnehmung oberflächlich stummer elektrischer Ströme sowie durch Nachweis niedrigamplitudiger Signale im ST-Segment bei einer spezifischen Gruppe von Patienten erfasst werden [162].

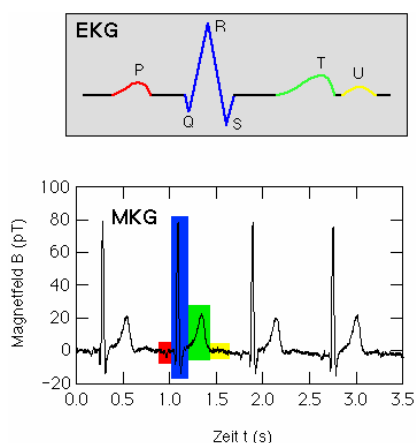


Abb. 76: Gegenüberstellung vom elektro- und magnetokardiographischem Signalbild. Die farblich markierten Bereiche im EKG entsprechen denen im MKG (nach Reimer, 1997) [163].

Bei der Diagnostik ist das MKG sensitiver im Erkennen von elektrischen Leitungsveränderungen auf der Basis krankhaft kardialer Zustände. Dies entsteht vornehmlich durch die Aufzeichnung von sogenannten Vortexströmen, wie schon erläutert. Diese sind schwache elektrisch stumme Kreisströme, die bei der Aufzeichnung durch ein 12-Kanal-Ruhe-EKG nicht detektiert werden, da in diesem nur die Potentialdifferenzen dokumentiert werden können (siehe Abb. 77).

Die Vortexströme können aktiv, d.h. quellen- und passiv leitfähigkeitsbasiert entstehen. Die höhere Empfindlichkeit des MKG und deren Quantifizierung konnte durch experimentelle Arbeiten z.B. von Bellermaun et al. von der Universität Jena am Thoraxphantommodell nachgewiesen werden. Als Basis der Repolarisationsstörungen durch ein arrhythmogenes Substrat sind diese durch Detektion mittels MKG nutzbar.

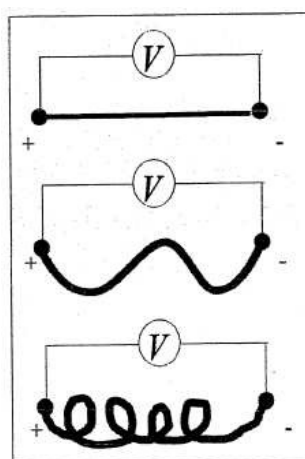


Abb. 77: Verschiedene Stromverläufe, die bei gleicher Potentialdifferenz verschiedene Magnetfelder erzeugen (aus Haas J, et al. Z Kardiol 88:566-573 (1999).

Die Magnetkardiographie ist als diagnostisches Verfahren noch sehr teuer und als bedside Untersuchung noch nicht etabliert. Dies liegt vor allem an der Notwendigkeit eines speziellen Raumes zur Abschirmung von Störfeldern bei der Anwendung der Multikanalsysteme. Auch die Sensitivität gegenüber metallischen Gegenständen und Schrittmachern sowie Defibrillatoren ist zu berücksichtigen. Einige technische Entwicklungen wie bedside Geräte [164], Magnetkardiometer ohne Notwendigkeit einer Abschirmung [165] sowie die Entwicklung von Hochtemperatur-SQUID's durch Verwendung von Stickstoff erleichtert die Handhabung im klinischen Einsatz, wodurch sich diese Methode in Zukunft als weiteres wichtiges diagnostisches Mittel durchsetzen könnte.

4.4. Limitation der vorliegenden Studie

Es konnte in dieser Arbeit eine elektrophysiologische Aussage über den Verlauf erfolgreicher kathetergestützter Hochfrequenzstromablationen bei idio-

pathischen ventrikulären Tachyarrhythmien und dem anschließenden Verlauf des Remodelings gemacht werden. Diese Ergebnisse wurden durch die Verwendung des Magnetokardiogramms gewonnen.

Um eine noch genauere Registrierung der Daten zu erreichen, wäre eine Mehr-Kanalanlage (z.B. 32 Kanal), mit einer entsprechenden gleichmäßigen Sensor-konfiguration, einer 7 Kanalanlage vorzuziehen [166]. Der Vorteil ist, dass die Messung der Magnetfeldverteilung ohne Umpositionierung des Magnetkardiometer vorgenommen werden kann.

Diese Arbeit basiert auf magnetokardiographischen Messungen und läßt elektrophysiologische Rückschlüsse über das elektrische Remodeling zu.

Gesonderte Fragestellungen müssten durch andere speziellere Verfahren beziehungsweise Untersuchungen ergänzend geklärt werden z.B. zelluläre Veränderungen.

Unsere Ergebnisse sind statistisch durch die geringe Anzahl der untersuchten Patienten limitiert, aber es konnte aufgezeigt werden, dass es möglich ist Parameter in der MKG-Analyse zur Beurteilung klinischer Fragestellungen zu ermitteln.

In weiteren Schritten wird es darauf ankommen, die verwendeten Parameter auf ein größeres Patientenkollektiv standardisiert anzuwenden und unter Berücksichtigung der hier beschriebenen Ergebnisse zu beurteilen.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es die Magnetokardiographie als nichtinvasive elektrophysiologische Untersuchungsmethode zur Verlaufskontrolle des Ablationsergebnisses durch Hochfrequenzstrom bei der Behandlung idiopathischer ventrikulärer Tachyarrhythmien einzusetzen, um die Veränderung der ventrikulären Heterogenität im Sinne eines elektrischen Remodelings nachzuweisen.

Das elektrische Remodeling, welches durch verschiedene tachyarrhythmiebedingte molekulare, zelluläre und mechanische Faktoren bedingt ist, kann zu einer Tachykardiomyopathie mit Entwicklung einer Herzinsuffizienz führen. Dieser Hintergrund bildet die Rationale für die magnetokardiographischen Untersuchungen, da insbesondere auch jüngere Patienten von idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien betroffen sind. Die symptomatische Herzinsuffizienz als Folge der Tachykardiomyopathie ist eine Komplikation, welche in Prognose und Lebensqualität eine deutliche Einschränkung hervorruft.

Die Magnetkardiographie als diagnostische Untersuchung ist unproblematisch durchzuführen und hat als klinische Limitation nur aktuell die Kontraindikation bei Schrittmacher- und ICD Patienten. Technische Entwicklungen und Kostenfragen werden perspektivisch eine weitere Innovation zeigen.

Insgesamt wurden in dieser Studie Patienten untersucht, die eine homogene Verteilung in der klinischen Charakteristik aufwiesen. Allen gemeinsam war der Ausschluß einer strukturellen Herzerkrankung. Dies erfolgte zu hundert Prozent durch die Echokardiographie mit Ermittlung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der Parameter LVEDD und LVESD für die Herzgröße, dem Ausschluß relevanter Klappenvitien durch Dopplermessungen sowie der virtuellen Beurteilung der Wandkinetik. Zudem wurde die Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und kardiovaskulärem Risikoprofil zum Ausschluß einer relevanten koronaren Herzerkrankung durchgeführt. Bei einem anamnestischen Verdacht auf eine Myokarditis und bei einigen Patienten mit RVOT Tachykardie wurde zum differentialdiagnostischen Ausschluß einer arrhythmogenen

rechtsventrikulären Kardiomyopathie das Kardio-MRT veranlasst. Weitere Untersuchungen bestanden aus Ergometrie und Myokardszintigraphie.

Die ventrikulären Arrhythmien wurden durch ein 12-Kanal-Ruhe-EKG und Holter 24 Stunden-EKG aufgezeichnet und zeigten, bei allen erfolgreich durch Hochfrequenzstromkatheterablation behandelten Patienten, eine deutlich stabile Verringerung im Verlauf der ventrikulären Extrasystolen und/oder des Sistierens der ventrikulären Tachykardien.

Die Entscheidung zur Katheterablation erfolgte aufgrund klinischer Symptomatik und Inzidenz der ventrikulären Arrhythmien. Die idiopathischen rechtsventrikulären Tachyarrhythmien und das weibliche Geschlecht waren stärker vertreten. Die Altersverteilung lag im Mittel bei 43 Jahren.

Die gesunde Probandengruppe diente zur Ermittlung einer normal magnetischen Feldverteilung der elektrischen Leitungsvorgänge in der Repolarisation.

Die magnetkardiographischen Untersuchungen wurden bei allen Patienten und Probanden durchgeführt. Zur Klärung unserer Fragestellung waren nur diese Patienten interessant, welche eine erfolgreiche Katheterablation und damit eine MKG Analyse vor und nach Ablation erhielten.

In den Verlaufskontrollen wurden die verbesserte Lebensqualität, die medikamentöse Folgetherapie, die klinische Symptomatik und der Nachweis der Reduktion der ventrikulären Arrhythmien sowie die echokardiographische Einschätzung der Herzfunktion evaluiert.

Mit dieser Studie konnten zum ersten Mal systematisch magnetokardiographische Parameter für den ablativen Therapieerfolg durch Hochfrequenzstrom der ventrikulären Tachyarrhythmien und dem elektrischen Remodeling gefunden und registriert werden.

Zur Darstellung des elektrischen Remodeling bei idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien waren magnetkardiographische Parameter für die Repolarisation zeitabhängig zu detektieren. Im Zeitintervall der ST-Strecke erfolgte die Abbildung der Isointegralmappen mit den entsprechend ermittelten Parametern. Zur Analyse der

Homogenität wurden die MKG-MAP's des ersten Drittels der ST-Strecke und des ST-Integrals verwendet. Dabei war die Asymmetriemessung die Basis zur Ermittlung grundlegender Differenzierungsmöglichkeiten.

Basierend auf dieser Asymmetrie zeigten sich Parameter relevant zur Beantwortung der Fragestellung hinsichtlich der Einschätzung der Heterogenität der elektrisch-magnetischen Ströme bei den gesunden Probanden und bei den Patienten mit idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien. Es folgte die Ermittlung eines Score (LDA) zur Abbildung eines homogenen und inhomogenen MKG MAP. Die homogene Abbildung entsprach den normal-gesunden elektrischen Leitungsvorgängen im untersuchten Zeitintervall des Herzrhythmus. Mit Hilfe des LDA-Scores konnten die Patienten in unterschiedliche Gruppen klassifiziert werden. Einige zeigten unabhängig von der erfolgreichen Katheterablation und klinischer Symptomatik eine homogene magnetische Feldverteilung - vor und nach Ablation - und damit keine veränderten pathologischen Leitungsvorgänge.

Ein Anteil der Patienten zeigten inhomogene MKG-MAP's mit Multipolarität - vor und nach Ablation - der ventrikulären Arrhythmien. Dabei konnte eine signifikante Altersabhängigkeit ermittelt werden, die auch den Rückschluß vermittelt, dass nicht nur die Tachyarrhythmie eine Ursache des nachgewiesenen elektrischen Remodelings darstellt.

Bei den Patienten, die die Fragestellung dieser Arbeit beantworten, wiesen die MKG-MAP's eine inhomogene Verteilung, als Darstellung des elektrischen Remodeling, induziert durch ventrikuläre Tachyarrhythmien vor einer Katheterablation durch Hochfrequenzstrom und eine homogene magnetische Feldverteilung nach erfolgreicher Katheterbehandlung, auf. Diese Veränderung der inhomogenen zur homogenen Magnetfeldverteilung entspricht einem reversen elektrischen Remodeling und lässt indirekt damit auch einen Rückschluß auf das reverse strukturelle myokardiale Remodeling zu. In einer Patientenkasuistik konnte dies durch die Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach erfolgreicher Katheterablation und durch Darstellung der MKG-MAP's mit einer Homogenisierung der magnetischen Feldverteilung und der Normalisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nachgewiesen werden.

Zusammenfassend konnte durch diese Arbeit gezeigt werden, dass die Magnetokardiographie als Detektionsmethode bei idiopathischen ventrikulären Tachyarrhythmien vor und nach kathetergestützter Hochfrequenzstromablation zur Abbildung des elektrischen Remodelings geeignet ist. Es können indirekt Rückschlüsse auf das strukturelle Remodeling geschlossen werden. Perspektivisch weist die Arbeit darauf hin, dass mittels Magnetkardiographie ein Monitoring elektrischer Remodelingprozesse und deren therapeutische Beeinflussung ermöglicht wird und prognostisch relevante neue Ansätze für die Risikostratifizierung von ventrikulären Arrhythmien damit erarbeitet werden könnte.

6. Danksagung

Ich möchte Herrn Professor Dr. med. H. P. Schultheiß und Herrn Dr. med. A. Schirdewan meinen besonderen Dank für die Betreuung und die Unterstützung meiner Dissertationsarbeit aussprechen.

Für die Bearbeitung meines Dissertationsthemas habe ich durch Herrn Andrej Gapelyuk wissenschaftliche Beratung hinsichtlich der Durchführung und Auswertung der magnetokardiographischen Daten erfahren und möchte auch Ihm dafür danken.

Ausserdem möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. G. Baumann für sein in mich gesetztes Vertrauen bedanken.

Meinen Eltern, die mich auf dem zurückgelegten Weg, stets bedingungslos unterstützt haben, gebührt ein besonderer Dank.

Abschließend danke ich meinem Partner Herrn Rainer Rückert für sein Engagement und seine Geduld.

Andrea Marek

7. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Andrea Marek, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Magnetkardiographische Verlaufskontrollen nach kathetergestützter Ablationstherapie bei Patienten mit idiopathischen ventrikulären Arrhythmien“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 15. Februar 2010

Andrea Marek

8. Literaturverzeichnis

-
- ¹ Aliot EM, Stevenson WG.: "EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias." - European Society of Cardiology published by Elsevier Inc.: 2009.04.030.
- ² Lerman BB, Stein SM, Markowitz SM, et al.: "Ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts" - Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: Saunders: 1999; pp 640-656.
- ³ Markowitz SM, Litvak BL, Ramirez de Arellano EA, et al.: "Adenosine sensitive ventricular tachycardia. Right ventricular abnormalities delineated by magnetic resonance imaging" - *Circulation* 96: 1192-1200, 1997.
- ⁴ Borchardt U, Hafner D.: "Ionenkanäle und Herzrhythmusstörungen." - *Z. Kardiol.*: 2000; 89: 6-12.
- ⁵ Surawicz B.: "Electrophysiologic basis of ECG and arrhythmias." - William & Wilkins, Malvern, PA, USA 1995.
- ⁶ El Sherif N.: "Reentry revisited." - *Pacing Clin Electrophysiol.*: 1988; 11: 1358-1368.
- ⁷ Janse MJ.: "Rentry rhythms." - Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, eds.: "The heart and cardiovascular system" - *Scientific foundations*. New York: Raven Press; 1989; 1039-1058.
- ⁸ El-Sherif N, Boutjdir M, Gough WB.: "Early afterdepolarizations and arrhythmogenesis." - *J Cardiovasc Electrophysiol.*: 1990; 1: 145-160.
- ⁹ January CT, Riddle JM.: "Early afterdepolarizations: mechanism of induction and block." - A role for L-type Ca current. *Circ Res.*: 1989; 64: 977-990.
- ¹⁰ Gill JS, Mehta D, Ward DE, et al.: "Efficacy of Flecainide, sotalol and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality." - *Br Heart J*: 68: 392-397, 1992.
- ¹¹ Wit AL, Rosen MR.: "Afterdepolarizations and triggered activity." - Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, eds. "The heart and cardiovascular system." - *Scientific foundations*. New York: Raven Press. 1986; 447-1448.
- ¹² Morady F.: "Radio-frequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias." - *N Engl J Med.*: 1999; 340: 534-544.
- ¹³ Calabrese F, Thiene G.: "Myokarditis and inflammatory cardiomyopathy." "Microbiological and molecular aspects." 2003; - *Cardiovasc Res*: 60: 11-25.
- ¹⁴ Escher F, Modrow S, Schultheiß HP, et al.: "parvovirus B19 profiles in patients presenting with acute myokarditis and chronic dilated cardiomyopathy." -*Med Sci Monit*: 2008; 14(12): CR589.97.
- ¹⁵ Dörner A, Kühl U, Schultheiß HP, et al.: „Cardiac antibodies in viral myocarditis." - *Heart Failure Clinics* 2005; 1(3), 333-343.
- ¹⁶ Maisch B.: „Entzündliche Herzerkrankungen.“ - Claasen M, Diehl V, Kochsiek K, et al.: - *Innere Medizin*: 2003; S. 1156-1166.
- ¹⁷ Jadonath RL, Schwartzman DS, Preminger MW, et al.: "Utility of 12- lead electrocardiogram in localizing the origin of right ventricular outflow tract tachycardia." - *Am Heart J* 130: 1107-1113, 1995.
- ¹⁸ Lerman BB, Stein KM, Markowitz SM.: "Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia." - A clinical approach. *Pacing Clin Electrophysiol*: 19: 2120-2137, 1996.

-
- ¹⁹ Callans DJ, Menz V, Schwartzman D, et al.: "Repetitive monomorphic tachycardia from left ventricular outflow tract."/" Electrocardiographic patterns consistent with a left ventricular site of origin." - J Am Coll Cardiol: 29: 1023-1027, 1997.
- ²⁰ Mont L, Seixas T, Brugada P, et al.: "Clinical and electrophysiologic characteristics of exercise-related idiopathic ventricular tachycardia." - Am J Cardiol: 68: 897-900, 1991.
- ²¹ Josephson ME: "Recurrent ventricular tachycardia. Clinical cardiac electrophysiology." - Lippincott Williams and Wilkins: 2002; 425-610.
- ²² Cole RC, Marrouche NF, Natale A.: "Evaluation and management of ventricular outflow tract tachycardia." - Card Electrophysiol Rev: 6: 442-447, 2002.
- ²³ Ito H, Tada H, Naito S, et al.: "Development and validation of an ECG algorithm for identifying the optimal ablation site for idiopathic ventricular outflow tract tachycardia." - J Cardiovasc Electrophysiol: 14: 1280-1286, 2003.
- ²⁴ Hayashi H, Fujiki A, Tani M, et al.: "Role of sympathovagal balance in the initiation of idiopathic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract." - Pacing Clin Electrophysiol: 20: 2371-2377, 1997.
- ²⁵ Marchlinski FE, Deely MP, Zado ES.: "Gender specific triggers of right ventricular outflow tract tachycardias." - Am Heart J: 139: 1009-1013, 2000.
- ²⁶ O'Donnell D, Cox D, Borke J, Mitchell, Furniss S.: "Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia." - 2003; Eur Heart J: 24: 801-810.
- ²⁷ Meyerfeldt U, Schirdewan A, Wiedemann M, et al. Magnetocardiography- a new approach for early detection of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Biomag: 1996; Proceeding of the 10th International Conference on Biomagnetism. New York, NY: Springer: 1999; 491-493
- ²⁸ Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, et al.: "Right ventricular tachycardia with left bundle branch block and inferior axis morphology"/"Clinical and arrhythmological characteristics in 15 patients." - Pacing Clin Electrophysiol: 12: 977-988, 1989.
- ²⁹ Corrado D, Leoni L, Link MS et al.: "Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia." - Circulation: 2003; 108: 3084-3091.
- ³⁰ McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al.: "Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy."/"Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology." - Br Heart J: 1994; 215-218.
- ³¹ Elliot P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, et al.: "Classification of cardiomyopathies-" - ESC cardiology working group: Eur Heart J: 2008; 29: 270-276.
- ³² Tomaselli GF, Marban E: "Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure." - Cardiovasc Res.: 1999; 42: 270-283.
- ³³ Davies MJ: "The cardiomyopathies: An overview." - Heart: 2000; 83: 469-474.
- ³⁴ Mann DL, Bristow MR: "Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond." - Circulation: 2005; 111: 2837-2849.
- ³⁵ Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzevich C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidmann CE, Young JB: "Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies." - Circulation: 2006; 113: 1807-1816.

-
- ³⁶ Fenelon G, Wijns W, Andries E, Brugada P: "Tachykardiomyopathy: Mechanisms and clinical implications." - *Pacing Clin Electrophysiol*: 1996; 19: 95-106.
- ³⁷ Aroundas AA, Wu R, Juang G, Marbán E, Tomaselli GF: "Electrical and structural remodeling of the failing ventricle." - *Pharmacology & Therapeutics*: 2001; 92: 213-230.
- ³⁸ Zellner JL, Sponale FG, Eble DM, Hewett KW et al.: "Alterations in myocyte shape and basement attachment with tachycardia induced heart failure." - *Circ Res*: 1991; 69: 590-600.
- ³⁹ Peters NS, Wit AL: "Myocardial Architecture and Ventricular Arrhythmogenesis." - *Circulation* 1998; 97: 1746-1754.
- ⁴⁰ Haverkamp W, Eckart L, Kirchhof P, et al.: "Neue Aspekte in der Arrhythmiegenese: Die Rolle der Ionenkanäle und genetische Aspekte." - *Z Kardiol*: 2000; 89: 2-10.
- ⁴¹ Gülker H, Haverkamp W, Hindricks G: "Störungen der ionalen Regulation und Rhythmusstörungen. Bedeutung von Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium." - *Drug res*: 1989; 39: 130-134.
- ⁴² Katz AM: "Physiology of the heart." - 3rd ed. Philadelphia: Lippincorr Williams & Wilkins; 2000.
- ⁴³ Nattel S, Roden DM, Escande D: "A spotlight on electrophysiological remodelling and the molecular biology of ion channels." - *Cardiovasc Res*: 1999; 42: 267-269.
- ⁴⁴ Jongsma HJ, Rook MB: "Biophysics of cardiac gap junction channels. - Zipes DP, Jalife J, eds.: "Cardiac electrophysiology. From cell to bedside." - 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders Company: 2000; 119.
- ⁴⁵ Packer DL, Bardy, GH, Worley SJ, et al.: "Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of LV dysfunction." - *Am Cardiol*: 1986; 57: 563-570.
- ⁴⁶ Hilfiker-Kleiner D, Landmesser U, Drexler H: "Molecular mechanisms in heart failure focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis and apoptosis." - *J Am Coll Cardiol*: 2006; 48: A56-A66.
- ⁴⁷ Schunkert H, Sadoshima JI, et al.: "Angiotensin II-induced growth responses in isolated adult rat hearts: Evidence for load-independent induction of cardiac protein synthesis by angiotensin II." - *Circ Res*: 1995; 76: 489-497.
- ⁴⁸ Sadoshima J, Izumo S: "Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype." - *Circ Res*: 1993; 73: 413-423.
- ⁴⁹ Burchell S, Spinale F, Crawford F, et al.: "Effects of chronic tachycardia induced cardiomyopathy on the beta adrenergic receptor system." - *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1006-1012.
- ⁵⁰ Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, et al.: "Endothelin - I is involved in mechanical stress-induced cardiomyocyte hypertrophy." - *J Biol Chem*: 1996; 271: 3221-3227.
- ⁵¹ Sadoshima J, Izumo S: "Mechanical stretch rapidly activates multiple signal transduction pathways in cardiac myocytes: Potential involvement of an autocrine/paracrine mechanism." - *EMBO Journal*: 1993; 12: 1681-1692.
- ⁵² Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh YH: "Arrhythmogenic ion-channel remodelling in the heart: Heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation." - *Physiol Rev* 2007; 87 (2): 425-456.
- ⁵³ Zile MR, Brutsaert DL: "New Concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I and Part II: Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function." - *Circulation*: 2002; 105: 1387-1393, 1503-1508.

-
- ⁵⁴ Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al.: "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology." - Eur Heart J: 26: 1115-1140.
- ⁵⁵ Tanner H, Wolber T, Schwick N et al.: "Electrocardiographic pattern as a guide for management and radiofrequency ablation of idiopathic ventricular tachycardia." - Cardiology: 2005; 103:30-36.
- ⁵⁶ Lin FC, Finley CD, Rahimtoola SH et al.: "Idiopathic paroxysmal ventricular tachycardia with QRS pattern of right bundle branch block and left axis deviation: A unique clinical entity with specific properties." Am J Cardiol: 1983; 52: 95-100.
- ⁵⁷ Paul M, Schulze Bahr E, Eckhardt L, et al.: „Rechtsventrikuläre Tachyarrhythmien- Diagnostik und Therapie.“ - Herzschr Electrophys: 16: 260-269.
- ⁵⁸ Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ et al.: "Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: Narrowing the anatomic location for successful ablation." - Am Heart J: 1996; 930-936.
- ⁵⁹ Ouyang F, Fotuhi P, Ho SY, et al.: "Repetitive monomorphic ventricular tachycardia originating from the aortic sinus cusp." - J Am Coll Cardiol: 39: 500-508, 2002.
- ⁶⁰ Lerman BB, Kenneth SM, Markowitz SM: "Mechanism of idiopathic left ventricular tachycardia." - J Cardiovasc Electrophysiol: 8: 571-583, 1997.
- ⁶¹ Gonska BD: "Neue Ablationstechniken bei ventrikulären Tachykardien." - Z Kardiol: 2000; 3: 171-176.
- ⁶² Haverkamp W, Hindricks G, Gülker H et al.: "Coagulation of ventrikulär myocardium using radiofrequency alternatine current: Bio-physical aspects and experimental finding." - PACE: 1989; 12: 187-195.
- ⁶³ Joshi S, Wilber DJ: "Ablation of idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: current perspective." - J Cardiovasc Electrophysiol 2005; 16 (Suppl 1): S52-58.
- ⁶⁴ Budde T, Breithardt G, Borggrefe M, Podzeck A, Langwasser J: „Erste Erfahrungen mit der Hochfrequenzstromablation des AV- Leitungssystems beim Menschen.“ - Z. Kardiol. 1987; 76: 262-270.
- ⁶⁵ Hindricks G, Haverkamp W, Gülker H, et al.: "Radiofrequency coagulation of ventricular myocardium: Improved prediction of lesion size by monitoring catheter Tapp temperature." - Eur Heart J: 1989; 10: 972-984.
- ⁶⁶ Haverkamp W, Chen X, Kottkamp H, et al.: "Hochfrequenzstrom-Katheterablation bei ventrikulären Tachykardien." - Z Kardiol: 1995; 84: 83-102.
- ⁶⁷ Callans DJ, Schwartzman, Gottlieb CD, Marchlinski FE: "Insights into the electrophysiology of ventricular tachycardia gained by the catheter ablation experience: "learning while burning". - J Cardiovasc Electrophysiol: 1994; 5: 877-894
- ⁶⁸ Dixit S, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE: "Electrocardiographic patterns of superior right ventricular outflow tract tachycardias: Distinguishing septal and free wall sites of origin." - J Cardiovasc Electrophysiol: 13: 1-7, 2003.
- ⁶⁹ Dixit S, Marchlinski FE: "Clinical characteristics and catheter ablation of left ventricular outflow tract tachycardia." - Curr Cardiol Rep: 3: 305-313, 2001.
- ⁷⁰ Kottkamp H, Chen X, Hindricks G, Willems S, Borggrefe M, Breithardt G: "Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia: Further evidence for microreentry as the underlying mechanism." - J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5: 268-273.
- ⁷¹ Coggins DL, Lee RJ, Sweeney J, et al.: "Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin." - J Am Coll Cardiol 23: 1333-1341, 1994.

-
- ⁷² Nakaya Y, Nomura M: "Magnetocardiography- an Useful Tool for the Study of Electromotive Forces." 1999; Tohoku University Press: "Recent Advances in Biomagnetism."
- ⁷³ Théorie mathématique des phénomènes électro-dynamiques uniquement déduite de l'expérience (1827).
- ⁷⁴ Wilkswo JR, Barach JP: "Possible Sources of new information in the magnetocardiogram." - J Theor Biol: 1982; 95: 721-729.
- ⁷⁵ Cohen D, 1983: "Steady fields of the heart." - Williamson S, Romani GL, Kaufman L, Modena I eds.: "Biomagnetism. An Interdisciplinary Approach Plenum." - New York, pp 265-274.
- ⁷⁶ Nagaishi T. et al.: "16ch High Tc SQUID MCG System." - Tohoku University Press 1996: "Recent Advances in Biomagnetism."
- ⁷⁷ Braginski AI, Borgmann J, Bousack H et al.: " (1996) "Status and trends in liquid nitrogen cooled rf SQUID systems for biomagnetic applications." - Biomag 1996, 19th International Conference on Biomagnetism, Book of Abstracts, p 307
- ⁷⁸ Cohen D, Edelsack EA, Zimmermann JE: "Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer." - Appl Phys Lett 1970; 16: 278-80.
- ⁷⁹ Baule G, Mc Fee R: "Detection of the magnetic field in the heart." - Am Heart J.; 1996, 66: 95-96.
- ⁸⁰ Plonsey R: "Comparative capabilities of electrocardiography and magnetocardiography." - Am J Cardiol: 1972; 29: 735-736.
- ⁸¹ Saarinen M, Karp P, Katila T, Siltanen P: "The magnetocardiogram in cardiac disorders." - Cardiovasc Res: 1974; 8: 820-34.
- ⁸² Cohen D, Edelsack EA, Zimmermann JE: "Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer." - Appl Phys Lett: 1970; 16: 278-80.
- ⁸³ Cohen D, Kaufmann L: "Magnetic determination of the relationship between the S-T segment shift and the injuri current produced by coronary artery occlusion." - Circ Res: 1975; 36: 414-424
- ⁸⁴ Kariniemi V, Ahopelto J, Karp PJ, Katila TE: "The fetal magnetocariogram." J Perinat Med: 1974; 2: 214-216.
- ⁸⁵ Gudden F, Hoenig E, Reichenberger H, Schittenhelm R, Schneider A: "A multichannel system for use in biomagnetic diagnosis." - Electromedica: 1989; 57: 2-7.
- ⁸⁶ Schneider S, Hoenig E, Reichenberger H, Abraham-Fuchs, Moshage W, Oppelt W, Stefan A, Weigl A, Wirth A: "Multichannel biomagnetic system for study of electrical activity of the brain and the heart." - Radiology 1990: 176: 825-830.
- ⁸⁷ Fenici RR, Melillo G, Cappelli A, De Luca C, Masselli M: "Magnetocardiographic localization of Kent bundles."- Williamson S, Hoke M, Stroink G, Kotani M, eds.: "Advances in biomagnetism." - New York, NY: Plenum Press: 1989; 365-368.
- ⁸⁸ Mäkijärvi M, Nenonen J, Leinio M, et al.: "High resolution magnetocardiographic mapping of pre-excitation in Wolff-Parkinson-White syndrome." - Hoke M, Stroink G, Kotani M, eds.: "Advances in biomagnetism." - New York, NY: Plenum Press: 1990; 381-383.
- ⁸⁹ Weismüller P, Abraham- Fuchs K, Schneider S, et al.: "Magnetocardiographic non-invasive localization of accessory pathways in then Wolff-Parkinson-White Syndrome by a multichannel system." - Eur Heart J: 1992; 13: 616-626.

- ⁹⁰ Mäkijärvi M, Nenonen J, Leiniö M, et al.: "Localization of accessory pathways in Wolff-Parkinson-White syndrome by high resolution magnetocardiographic mapping." - J Electrocardiol:1992; 25: 143-155.
- ⁹¹ Oeff M, M. Burghoff: "Magnetocardiographic Localization of the Origin of ventricular ectopic beats." Z - PACE: 1994; 17: Part II.
- ⁹² Moshage W, Achenbach S, Weigl A et al.: "Progress in biomagnetic imaging of heart arrhythmias." - Front Eur Radiol: 1994; 8: 1-19.
- ⁹³ Moshage W, Achenbach S, Gohl K et al.: "Biomagnetic localization of ventricular arrhythmias." - Z Radiology 1991; 180: 685-692.
- ⁹⁴ Fenici RR, Masselli M, Lopez L, Melillo G: "Clinical magnetocardiography. Localization of arrhythmogenic structures. - Erné S, Romani G, eds. "Advances in biomagnetism: functional localization. A challenge for biomagnetism." - Singapore World Scientific: 1989; 103-118.
- ⁹⁵ Fenici RR, Melillo M: "Biomagnetic study of cardiac arrhythmias." - Clin Phys Physiol Meas: 1991; 12: A5-A10.
- ⁹⁶ Achenbach S, Moshage W, Gohl K, Abraham-Fuchs K, Schneider S, Backmann K: "Magnetocardiographic investigation of the origin and propagation of cardiac arrhythmias." - Hoke M, Erné SN, Okada YC, Romani GL, eds. "Biomagnetism: clinical aspects." - Amsterdam: Elsevier: 1992; 453-457.
- ⁹⁷ Moshage W, Achenbach S, Gohl K, Bachmann K: "Evaluation of the noninvasive localization accuracy of cardiac arrhythmias attainable by multichannel magnetocardiography." - Int J Card Imaging: 1996; 12: 47-59.
- ⁹⁸ Yukinaka M., et al.. "QTc Dispersion Using Magnetocardiogram: Analysis in Patients with Myocardial Infarction." - Tohoku University Press: 1999; "Recent Advances in Biomagnetism."
- ⁹⁹ Oikarinen L, M. Paavola, J. Montonen, M. Viitasalo, M. Mäkkijärvi, L. Toivonen, T. Katila: "Magnetocardiographic QT Interval Dispersion in postmyocardial Infarction Patients with sustained ventricular Tachykardia." - Z PACE: 1998; 21: 1934-1942.
- ¹⁰⁰ Hailer B, Van Leeuwen P, Lange S, Wehr M: "Spatial distribution of QT dispersion measured by magnetocardiography under stress in coronary artery disease." - J Electrocardiol: 1999; 32: 207-216.
- ¹⁰¹ Chaikovsky L, Lutay M, Lomakovsky A, Sosnitsky V, Gushcha B, Minov Y: "Ventricular repolarization disturbances diagnostics in chronic ischemia patients evidence derived from MCG" - Biomag 1996: 10th International Conference on Biomagnetism: Book of abstracts: p 210.
- ¹⁰² Schmitz L, Koch H, Brockmeier K, et al.: "Magnetocardiographic diagnosis of graft rejection after heart transplantation." - Hoke M, Erné S, Okada YC, Romani GL, eds.: "Biomagnetism: clinical aspects." - Amsterdam: Elsevier, 1992; 555-561.
- ¹⁰³ Achenbach S: "Investigation of magnetocardiographic parameters for the detection of graft rejection after heart transplantation. In: Baumgartner C, Deecke L, Stroink G, Williamson S, eds. Biomagnetism: fundamentals, research and clinical applications. Amsterdam: IOS Press, 1995: 619-23.
- ¹⁰⁴ Nikitin IP, Shabalin AV, Ermakova EN, et al.: "Magneto-, electro- and echocardiography in detecting symptoms of the „hypertensive heart“." - Clin Med: 1996; 74: 29-31.
- ¹⁰⁵ Schirdewan A, Gapelyuk A, Fischer R, et al.: "Cardiac magnetic field map topology quantified by Kullback-Leibler entropy identifies patients with hypertrophic cardiomyopathy." - American Institut of physics: 2007; 17, 1.
- ¹⁰⁶ Hailer B: "Die Bedeutung der Magnetokardiographie bei koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt" - Z Elektrophysiol: 1997; 8: 167-177.

-
- ¹⁰⁷ Trahms L, Birghoff M, Koch H, Zimmermann R, Brockmeier K, Schmitz L: "Im Gegensatz zum EKG zeigt das MKG von Herzgesunden deutliche Veränderungen unter Belastung." *Biomed Tech*: 1997; 40: 257.
- ¹⁰⁸ Takala P, Hänninen H, Montonen J, Mäkijärvi M, Nenonen J, Oikarinen L, et al.: „Magnetocardiographic and electrocardiographic exercise mapping in healthy subjects.“ - *Ann biomed Eng*: 2001; 29: 501-509.
- ¹⁰⁹ Saarinen M, Siltanen P, Karp PJ, Katila TE: „The normal magnetocardiogram: I Morphology.“ - *Ann Clin Res*: 1978; 10 (suppl 21): 1-22.
- ¹¹⁰ Stroink G, Mac Aulay C, Montague TJ, Horacek BM: "Normal and abnormal components in magnetocardiographic maps of a subject with myocardial infarction." - *Z 1985; Med Biol: Comp* 23: 61-62.
- ¹¹¹ Chen J.G, et al.: "The Effects of Inhomogeneities and Geometry on MCG due to a Single Current Dipole." - Tohoku University Press: "Recent Advances in Biomagnetism." 1999.
- ¹¹² Chaikovsky I, Hohler J, Hecker T, et al.: „Detection of coronary artery disease in patients with normal or unspecifically changed ECG on the basis of magneto-cardiography. - *Biomag 2000 Proceedings of the 12th International Conference on Biomagnetism.* - Helsinki: University of Technology: Espoo, 2001; 565-568.
- ¹¹³ Lant J, Stroink G, Montague TJ, Gardner MJ, Mieszokowski M: "Discrimination between myocardial infarct groups through the use of isointegral magnetic field maps." - *Z Am J Noninvas Cardiol*: 1991; 5: 215-222.
- ¹¹⁴ Hailer B, Van Leeuwen P, Donker D, Grönemeyer D, Seibel R, Wehr M: "Die Anwendung des Biomagnetismus in der Kardiologie." - *Herzschrittmacher*: 1995; 15: 90-103.
- ¹¹⁵ Stroink G, Lant J, Elliott P, Charlebois P, Gardner MJ: "Discrimination between myocardial infarct and ventricular tachycardia patients using magnetocardiographic trajectory plots and iso-integral maps." - *Z J Electrocardiol*: 1992; 25: 129-142
- ¹¹⁶ Oja O, Nousianen J, Malmivuo J, Uusitalo A: "Comparison of the diagnostic performance of magnetocardiography and electrocardiography in anteroseptal and inferior infarctions." - Baumgartner C, Deecke L, Stroink G, Williamson SJ, (eds) *Biomagnetism: Fundamental research and clinical applications.* Elsevier Science: 1995; Amsterdam, pp 595-598.
- ¹¹⁷ Hailer B, Van Leeuwen P, Donker D, Rahn N, Lange S, Wehr M: "Changes in magnetic field maps at QRS-onset after myocardial infarction." - *Biomag*: 1996; 10th International Conference on Biomagnetism, Book of Abstracts, p 215.
- ¹¹⁸ Van Leeuwen P, Hailer B, Lange S, Donker D, Grönemeyer D: "Spatial and temporal changes during the QT-Intervall in the magnetic field of patients with coronary artery disease." - *Biomed Tech*: 1999; 44: 139-42.
- ¹¹⁹ Mäkijärvi M, Montonen J, Toivonen L, et al.: "Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction by high resolution magnetocardiography and electrocardiography." - *J.of Electrocard.*: 26(2): 117-124, 1993.
- ¹²⁰ Gapelyuk A, et al.: "Magnetocardiographic Evaluation of Repolarization Process in Coronary Artery Disease Patients Prone to Malignant Ventricular Tachykardia." - *World Congress on Medical Physics and Biomed. Ing (Nice; France), Sept. 1997; 14-19: p. 16.*
- ¹²¹ Adams A, et al.: "KLT-analysis of QRST integral magnetic field maps of patients with and without coronary artery disease at rest and during pharmacological stress." - Tohoku University Press: "Recent Advances in Biomagnetism", 1999.

- ¹²² Brockmeier K, Comani S, Erne S, Di Luzio S, Pasquarelli A, Romani GL: "Magnetocardiography and exercise testing." - J Electrocardiol: 1994; 27: 137-42.
- ¹²³ Brockmeier K, Schmitz L, Bobadilla-Chavez JD, Burghoff M, Koch H, Zimmermann R, Trahms L: "Magnetocardiography and 32 lead potential mapping: repolarization in normal subjects during pharmacologically induced stress." - J Cardiovasc Electrophysiol: 1997; 8: 615-26.
- ¹²⁴ Cohen D, Savard P, Rifkin RD, Lepschkin E, Strauss WE: "Magnetic Measurement of ST and QT segment shifts in humans, Part II: Exercise induced ST segment depression." - Circ Res: 1983; 53: 274-279.
- ¹²⁵ Hänninen H, Takala P, Korhonen P, Oikarinen L, Mäkijärvi M, Nenonen J, Katila T, Toivonen L. Features of ST-Segment and T-Wave in exercise- induced myocardial ischemia evaluated with multichannel magnetocardiography." - Taylor& Francis ISSN 0785-3890, Ann Med: 2002; 34: 120-129.
- ¹²⁶ Kääh S, Dixon J, Duc J, et al.: "Molecular basis of transient outward potassium current downregulation in human heart failure: A decrease in Kv4,3 mRNA correlates with a reduction in current density." - Circulation: 1998; 98: 1383-1393.
- ¹²⁷ Fischer R, Dechend R, Gapelyuk A, Schirdewan, A, et al.: "Angiotensin II-induced sudden arrhythmic death and electrical remodelling." - Am J Physiol Heart Circ Physiol: 2007; 293: H1242-H1253.
- ¹²⁸ Vijgen J, Hill P, Biblo LA, Carlson MD. Tachycardia- induced Cardiomyopathy secondary to right ventricular outflow tract ventricular tachycardia. - J Cardiovasc Electrophysiol: 1997; 8: 445-450.
- ¹²⁹ Chugh SS, Shen WK, Luria DM, et al.: "First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: areversible cause of heart failure." - J Cardiovasc Electrophysiol: 2002; 11: 328-329.
- ¹³⁰ Jaggaro N, Nanda AS, Daubert JP. Ventricular tachycardia induced cardiomyopathy: improvement with radiofrequency ablation. - PACE 1996; 19: 2073-2078.
- ¹³¹ Grimm W, Menz V, Hoffmann J, et al.: "Reversal of tachycardia induced cardiomyopathy following ablation of repetitive monomorphic right ventricular outflow tract tachycardia." - PACE: 2001; 24: 166-171.
- ¹³² Singh B, Kaul U, Talwar KK, et al.: "Reversibility of tachycardia induced cardiomyopathy following the cure of idiopathic left ventricular tachycardia using radiofrequency energy." - PACE: 1996; 19: 1391-1392.
- ¹³³ Solomon SD: "Remodeling and recovery following myocardial infarction." - Ital Heart J: 2003; 4 (6): 379-382.
- ¹³⁴ Hecker T, Auth-Eisernitz S, Chaikovsky I, et al.: "Magnetocardiographic mapping: a noninvasive approach to follow up percutaneous transluminal coronary angioplasty results." - Biomag: 2000; Proceedings of the 12th International Conference ofn Biomagnetism. Helsinki: University of Technology, Espoo, 2001; 572-575.
- ¹³⁵ Agrawal R, Goedde P, Kuehl U, Schultheiß HP, et al.: "Non invasive follow up of evolution of myocarditis with magnetocardiography." - Biomag: 2000; Proceedings of the 12th International Conference on Biomagnetism, Helsinki: University of Technology, Espoo, 2001; 527-529.
- ¹³⁶ Lehto M, Jurrko R, Parikka H, et al.: "Reversal of atrial Remodeling after Cardioversion of persistent atrial fibrillation Measured with Magnetocardiography." - PACE: 2009; 32: 217-223.
- ¹³⁷ Kandori A, Kuniomi Ogata MS, et al.: "Standard Template of Adult Magnetocardiogram: - Ann Noninvasive Electrocardiol: 2008; 134: 391-400.
- ¹³⁸ Numminen J, Ahlfors S, Ilmoniemi R, Montonen J, Nenonen J: "Transformation of multichannel magnetocardiographic signals to standard grid form." - IEEE Trans Biomed Eng: 1995; 42: 72-78.

-
- ¹³⁹ Nakaya Y, Sumi M, Saito K, Fujino K, Murakami M, Mori H: "Analysis of current source of the heart using in isomagnetic and vector arrow maps." - JPN Heart J: 1984; 25: 701-711.
- ¹⁴⁰ Stroink G, Lamothe R, Gardner MJ: "Magnetocardiographic and electrocardio-graphic mapping studies." - H Weinstock (ed): SQUID Sensors: Fundamentals, Fabrication and Applications: Amsterdam, Kluwer: 1995; pp. 413-444.
- ¹⁴¹ Gonelli R, Galeone P, Sicuro M, Tartaglia A: "Magnetocardiographic isofield mapping in the characterization of the infarct area." - Z Med Biol Comput: 1985; 23(1): 59.
- ¹⁴² Van Leeuwen, Hailer B, Lange S, Grönemeyer D: "Identification of patients with coronary artery disease using magnetocardiographic signal analysis." - Biomedizinische Technik, Biomedical engineering: 2006; 51(2): 83-8.
- ¹⁴³ Hren R., Stroink G; "Value of magnetocardiographic QRS integral maps in localizing ventricular foci" - Tohoku University Press: "Recent Advances in Biomagnetism", 1999.
- ¹⁴⁴ Montonen J, Leiniö M, Mäkinemi K, et al.: "Analysis of high resolution MCG recordings of Patients with ventricular tachycardia." - "Advances in Biomagnetism" - New York Press: 1989; 385-388.
- ¹⁴⁵ Hennig L, Oeff M, Burghoff M, Brockmeier K, Zimmermann R, Agrawal R, Schröder R: "Magnetocardiographic Mapping of Patients with ventricular Tachycardia (VT) or ventricular Fibrillation (VF) and healthy volunteers." JACC: 1993; Vol. 21, No. 2: 405 A
- ¹⁴⁶ Hiyoshi Y, Sakurada H, Izumida N, Kawano S, Sawanobori T, Hiraoka M: "Moving dipole analysis of normal and abnormal ventricular activation by magneto-cardiography." - J Electrocardio: 2002 Apr; 35(2): 105-113.
- ¹⁴⁷ Saarinen M, et al.: "Simulated and measured magnetocardiograms in localized myocardial abnormalities." - Biomagnetism: "Applications and Theory" Pergamon Press: 1984; 159-163.
- ¹⁴⁸ Lant J, Stroink G, Vardy D, Gardner M: "Discrimination between patients with myocardial infarction and those with ventricular tachycardia using magnetic and potential map extrema and trajectory plots." Williams SJ, Hoke M, Stroink G, Kotani M: - "Advances in Biomagnetism", Plenum Press New York: 1984; pp 433-436.
- ¹⁴⁹ Tsukada K, Miyashita T, Kandori A, Mitsui T, Tearda Y, Sato M, et al.: "An iso-integral mapping technique using magnetocardiogram." - Int J Card: Imaging 2000; 16: 55-66.
- ¹⁵⁰ Gapelyuk A, Schirdewan A, Wessel N, et al.: "Detection of patients with coronary artery disease using cardiac magnetic field mapping in rest." - J of Electrocardiology: 2007; 40(5), 401-407.
- ¹⁵¹ Hren R, Steinhoff U, Gessner C, Endt P, Goedde P, Agrawal R, Oeff M, Lux R, Trahms L. "Value of Magnetocardiographic QRST Integral Maps in the Identification of Patients at Risk of Ventricular Arrhythmias" - PACE Clin Electrophysiol: 1999; Sep, 22(9) 1292-1304.
- ¹⁵² Borlak J, Thum T: "Hallmarks of ion channel gene expression in end – stage heart failure." - FASEB J: 2003; 17(12): 1592-1608.
- ¹⁵³ Sadoshima JI, Xu Y, Slayter HS and Izumo S: "Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro." – Cell: 1993; 75: 977–984.
- ¹⁵⁴ Nattel S, Khairy P, Schram G: "Arrhythmogenic ionic remodeling: adaptive responses with maladaptive consequences." - Trends Cardiovasc Med: 2001; 11(7): 295-301.
- ¹⁵⁵ Delpón E, Caballero R, Gómez R, Núñez L, Tamargo J: "Angiotensin II, angiotensin II antagonists and spironolactone and their modulation of cardiac repolarization." - Trends in Pharmacological Sciences 2005; 26(3): 155-161.

-
- ¹⁵⁶ De Angelis N, Fiordaliso F, Latini R et al.: "Appraisal of the role of angiotensin II and aldosterone in ventricular myocyte apoptosis in adult normotensive rat." - J. Mol. Cell. Cardiol: 2002; 34: pp 1655-1665.
- ¹⁵⁷ Fischer R, Schirdewan A, Kumar A, et al.: "Cardiac Magnetic Resonance and cardiac magnetic field Mapping in a patient with stress-induced cardiomyopathy (Tako Tsubo)." - PACE: 2006; 29: 1442-1444.
- ¹⁵⁸ Chen J, Thomson P, Nolan V et al.: "Age and sex dependent Variations in the Normal Magnetocardiogram compared with changes associated with ischemia." - Annuals of Biomedical Engineering: 2004; 32(8): 1088-1099.
- ¹⁵⁹ Bellermann ME, Haneisen J, Dutz S: "Quantitative Charakterisierung von passiven Vortexströmen in der Magnetkardiographie." - Universität Jena: 2000.
- ¹⁶⁰ Erne SN, Fenici RR, Hahlbohm HD; Jaszuk W, et al.: "High resolution isofield mapping in magnetocardiography. Il Nuovo Cimento 2D." - Editrice compositori Bologna: pp 291-300.
- ¹⁶¹ Haas J, U. Leder, M. Heinke, H. Nowak, H. Kühnert, H.-R. Figulla: "Late fields in magnetocardiography and late potentials in electrocardiography after acute myocardial infarction." - Z.Kardiol: 1999; 88: 566-573.
- ¹⁶² Weismüller P: "Magnetocardiographic Diagnostic of late fields. Current State and Future Perspectives." - Herschr Electrophys: 1997; 8: 159-166.
- ¹⁶³ Reimer KA, Ideker B: "Myokardial ischemia and infarction." - Human-Pathol: 1987; 18: 462-475.
- ¹⁶⁴ Weidl R, et al.: "First results with a clinical high-Tc-SQUID system for bedside cardiology." Tohoku University Press: "Recent Advances in Biomagnetism", 1999.
- ¹⁶⁵ Hailer B, Chaikovsky I, Auth-Eisernitz S, Schäfer H, Van Leeuwen P: "The Value of magnetocardiography in patients with and without relevant stenosis of the coronary arteries using an unshielded System." - PACE: 2005; Vol. 28: 8-16.
- ¹⁶⁶ Van Leeuwen P, et al.: "A 67-Channel Biomagnetometer designed for Cardiology and other Applications:" - Tohoku University Press: "Recent Advances in Biomagnetism", 1999.

9. Curriculum Vitae

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

10. Publikationsliste

Deger FT.; Marek A.; Lanzer P.; „Elektrophysiologische Evaluation und Therapie der Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung.“: Ärzteblatt Sachsen Anhalt 11/2000; Seite 43-44.

Marek A.; Gomer M.; Stiller S., et al. „MoniC-Modellprojekt Monitor Center-Zentrale Befundung von Home Monitoring Daten durch ein Monitor Center“. 72 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2006 P 1627.

Spencker S, Marek A, Westermann D, et al.: „Angina pectoris und ST-Hebungen nach Chemotherapie mit 5 FU.“ Internist Band 48, Heft 1, Januar 2007,69-74.