

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Die koronare Herzkrankheit

Bei der koronaren Herzkrankheit ruft eine Stenosierung von Herzkranzgefäßen eine Verminderung der Blut- und damit der Sauerstoffzufuhr im Herzmuskel hervor, woraus ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf resultiert.

Weltweit sterben 6,9 Millionen Menschen pro Jahr an der koronaren Herzkrankheit, was insbesondere auf die hohe Prävalenz dieser Erkrankung und deren Mortalität in den hochindustrialisierten Ländern zurückzuführen ist.^{1, 2} Nach neueren Prognosen wird diese Erkrankung bis zum Jahre 2020 als Invaliditätsursache vom 6. auf den 1. Rang aufsteigen.^{1, 3}

Die Myokardischämie kann klinisch stumm auftreten oder sich in folgender Weise zeigen:

- Angina pectoris,
- Herzinfarkt,
- ischämische Herzmuskelschädigung mit Linksherzinsuffizienz,
- Herzrhythmusstörung oder
- plötzlicher Herztod.

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist die Prognose von der Ausdehnung der Nekrose abhängig, sodass mit den therapeutischen Maßnahmen eine möglichst frühzeitige Reperfusion der entsprechenden Myokardareale angestrebt wird und dadurch oft eine volle Nekroseausbildung eingedämmt werden kann. Daraus kann ein inkomplettes Infarktgeschehen resultieren, sodass im Myokard gleichzeitig vernarbte und vitale kontraktionsgestörte Areale vorhanden sein können. Nach Wiederherstellung der Perfusion ist eine lokale oder globale Verbesserung der Kontraktionsfähigkeit des Myokards Ausdruck vitalen Gewebes. Im subakuten Infarktstadium ist der Vitalitätsnachweis des Myokards für das weitere therapeutische Vorgehen von eminenter Bedeutung, denn nur bei vitalem Myokard kann durch Revaskularisationsmaßnahmen die Symptomatik der Patienten verbessert werden.

Myokardiale Vitalitätsstudien mittels Dobutamin-Echokardiographie,^{4,7} Thallium-201-Myokardszintigraphie^{8, 9} oder Positronen-Emissions-Tomographie¹⁰⁻¹⁵ belegten, dass bei Patienten mit KHK und mittlerer bis schwerer linksventrikulärer Dysfunktion das kurz- und langfristige postoperative Ergebnis von der Anzahl der dysfunktionalen, aber vitalen Myokardsegmente abhängig ist. So zeigten z. B. Senior et al.⁴ mittels niedrig dosierter Dobutamin-Echokardiographie, dass bei revaskularisierten Patienten mit mindestens 5 vitalen Segmenten (ausgehend von einem 12-Segment-Modell) die niedrigste Mortalitätsrate vorlag, verbunden mit einer Verbesserung der Herzinsuffizienz und der globalen Kontraktilität. Mehrere PET-Studien an insgesamt über 600 Patienten zeigten, dass Patienten mit dysfunktionalem, ischämischem, aber vitalem Myokard, die medikamentös behandelt wurden, ein hohes Risiko hatten, ein kardiales Ereignis (kardiale Todesfälle, erneute Myokardinfarkte, erneute Revaskularisationsmaßnahmen, instabile Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen) zu erfahren und dass Revaskularisationsmaßnahmen ihre Überlebenschancen deutlich verbesserten. Infolge unterschiedlicher Patientenzahlen (35 - 161 Patienten) und Einschlusskriterien, verschieden langer Nachbeobachtungszeiten (von 12 bis 29 Monaten) und differenter Definitionen kardialer Ereignisse ließen sich Unterschiede in der Anzahl kardialer Ereignisse in der Patientengruppe mit vitalem Myokard und medikamentöser Therapie verzeichnen (0 - 61,9 %). Insgesamt zeigten diese Studien eine durchschnittliche Rate an kardialen Ereignissen bei diesen Patienten mit einer kontraktiven Dysfunktion und nicht revaskularisiertem vitalem Myokard von 44,8 % (Tab. 1).¹⁰⁻¹⁵ Es ist davon auszugehen, dass solches vitales, metabolisch aktives, aber dysfunktionales Myokard ein instabiles Substrat ist, bei dem die Wahrscheinlichkeit größer ist, dass es zu ischämischen Ereignissen führt.^{5, 7} Wurden die Koronarstenosen der Patienten mit nachgewiesener Vitalität durch eine Bypass-Operation oder eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) revaskularisiert, so lag in dieser Patientengruppe die niedrigste Rate an kardiovaskulären Ereignissen von durchschnittlich 9,1 % vor.

Viele Autoren kamen umgekehrt zu dem Ergebnis, dass ein Verzicht auf Revaskularisationsmaßnahmen bei Patienten mit nachgewiesener Myokardnarbe kein erhöhtes Risiko für ein myokardiales Ereignis darstellt.^{6, 14, 15} Diese Patientengruppe wird wahrscheinlich weniger von einer Bypassoperation profitieren und könnte besser medikamentös therapiert oder einer Herztransplantation zugeführt werden.⁸

Tab. 1: Kardiovaskuläre Ereignisse in Abhängigkeit vom Vitalitätszustand des Myokards und von Revaskularisationsmaßnahmen bzw. medikamentöser Therapie

Autor	n	Patientengruppe	NU [Mon]	Kardiovaskuläre Ereignisse	F+/R+			F+/M+			F-/R+			F-/M+		
					P. Z.	E	[%]	P. Z.	E	[%]	P. Z.	E	[%]	P. Z.	E	[%]
Eitzmann, D ¹⁰	82	KHK EF < 40 %	12	kardialer Tod Herzrhythmusstörung Herzinfarkt spätere Revaskularisation	26	3	11,5	18	9	50,0	14	1	7,1	24	3	12,5
Yoshida, K ¹¹	35	kürzlicher und weiter zurückliegender Herzinfarkt	36	kardialer Tod	20	2	10,0	5	0	0	6	3	50,0	4	2	50,0
Di Carli, MF ¹²	93	KHK EF < 40 %	14	kardialer Tod	26	3	11,5	17	7	41,2	17	1	5,9	33	3	9,1
Lee, KS ¹³	129	weiter zurückliegender Herzinfarkt	17±9	kardialer Tod Herzinfarkt instabile Angina pectoris	49	8	16,3	21	13	61,9	19	2	10,5	40	7	17,5
vom Dahl, J ¹⁴	161	stabile Angina pectoris	29±6	kardialer Tod Herzinfarkt instabile Angina pectoris Herztransplantation überlebte Reanimation	57	3	5,3	14	3	21,4	27	5	18,5	63	12	19,0
Zhang, X ¹⁵	123	weiter zurückliegender Herzinfarkt, EF ≤ 45 %	26±10	kardialer Tod Herzinfarkt instabile Angina pectoris spätere Revaskularisation	42	1	2,4	30	15	50,0	25	3	12,0	26	3	11,5
Total	623				220	20	9,1	105	47	44,8	108	15	13,9	190	30	15,8

E = Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse, **EF** = Auswurf-Fraktion, **F+** = vitales Myokard nachgewiesen mit F-18-FDG-PET, **F-** = Myokardnarbe nachgewiesen mit F-18-FDG-PET, **KHK** = koronare Herzkrankheit, **M+** = konservative, medikamentöse Therapie, **n** = Gesamtanzahl der Patienten in der Studie, **NU [Mon]** = Nachuntersuchung in Monaten, **P. Z.** = Patientenzahl, **R+** = Revaskularisation

1.2 Untersuchungsverfahren zum Nachweis vitalen Myokards

In einem dysfunktionalen, ischämischen Myokardsegment ist eine Funktionsverbesserung nach Wiederherstellung der Perfusion beweisend für das Vorliegen vitalen Myokards.

Da für das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit neben der klinischen Symptomatik des Patienten das Wissen um den Vitalitätszustand des Herzens von maßgeblicher Bedeutung ist, wurden verschiedene Untersuchungsmethoden entwickelt, die präinterventionell versuchen, die Verbesserung der myokardialen Funktion vorauszusagen.

Bisherige klinisch etablierte Referenzmethoden zur Unterscheidung von vitalem Myokard und Narbengewebe beurteilen:

- die regionale systolische Funktion in einem kontraktionsgestörten Segment unter niedriger Katecholamindosierung (Stress-Echokardiographie),
- die myokardiale Perfusion sowie die kardiomyozytäre Membranintegrität, (Thallium-201-Single-Photon-Emissions-Computertomographie [Tl-201-SPECT]),
- den myokardialen Energiestoffwechsel (Fluor-18-Desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie [F-18-FDG-PET]).

Die in dieser Studie zur Anwendung gelangten Untersuchungsmethoden werden nachfolgend näher erläutert.

1.2.1 *Thallium-201-Myokardszintigraphie*

Das Kation Thallium-201 ist ein Kalium-Analogon. Mit dem Blutfluss gelangt Thallium nach intravenöser Applikation zu den Organen. Die Extraktionsfraktion bei durchschnittlichen Blutflussraten liegt in Ruhe zwischen 85 % und 95 %. Während es bei sehr niedrigem Blutfluss zu einem relativen Anstieg der Extraktionsfraktion kommt, ist bei hohen Flussraten ein Abfall der Extraktionsfraktion zu verzeichnen, sodass es bei hohen Flowsituationen zu einer Unterschätzung des realen myokardialen Blutflusses kommen kann.¹⁶ Die intrazelluläre Aufnahme von Tl-201 erfolgt durch einen aktiven metabolischen Prozess und setzt eine intakte Na⁺/K⁺-ATPase voraus.¹⁷ Unter Emission von γ -Quanten (135 keV und 167 keV) zerfällt Tl-201 in das stabile Hg-201. Da für diese γ -Strahlung nur eine geringe

Emissionswahrscheinlichkeit besteht, wird zusätzlich die vom angeregten Zustand des Hg-201 ausgesandte Röntgenstrahlung (70 - 80 keV) mit der Gammakamera registriert. Das geschieht vorzugsweise mit der Single-Photon-Emissions-Computertomographie-Technik (SPECT-Technik).¹⁸

In der Vergangenheit kamen unterschiedliche Untersuchungsprotokolle (z. B. Stress-24h-Redistributionsprotokolle, Stress-24h-Reinjektionsprotokolle, Stress-4h-Reinjektionsprotokolle, Stress-4h-Redistributions-Reinjektionsprotokolle, Ruhe-Redistributionsprotokolle oder Ruhe-Reinjektionsprotokolle) zur Anwendung, um damit vorauszusagen, ob sich nach Revaskularisation die regionale linksventrikuläre Dysfunktion verbessern wird.¹⁹

In einer Metaanalyse von Bax et al.²⁰ wurden für die Vorhersage der myokardialen Funktionsverbesserung mittels Thallium-201-Myokardszintigraphie nach dem Ruhe-Redistributionsprotokoll die durchschnittliche Sensitivität bzw. Spezifität mit 90 % bzw. 54 % und nach dem Stress-Redistributions-Reinjektionsprotokoll mit 86 % bzw. 47 % angegeben.

1.2.2 Fluor-18-Desoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie

Die F-18-FDG-PET gilt als Goldstandard für den Nachweis vitalen Gewebes. Ihre Sensitivität zur Detektion von vitalem Myokardgewebe wird zwischen 73 % und 95 % und ihre Spezifität zwischen 74 % und 92 % angegeben.

In einem Zyklotron wird Fluor-18-Desoxyglucose, ein Positronen emittierender Stoffwechseltracer, erzeugt. Nach intravenöser Injektion kommt es dann zur Kollision eines emittierten Positrons mit einem Elektron im Gewebe, wobei eine Vernichtungsstrahlung unter Abgabe zweier Photonen mit einer Energie von 511 keV entsteht und sich die Photonen in einem Winkel von 180° auseinanderbewegen. Diese Strahlung wird von ringförmig angeordneten Detektoren eines Tomographen gemessen. Ähnlich wie in anderen Schnittbildverfahren werden unter Verwendung einer gefilterten Rückprojektion transversale Schichten rekonstruiert und als Schnittbilder auf einem Rechner wiedergegeben.

Gesunde Myokardzellen verstoffwechseln vorwiegend freie Fettsäuren. Bei Sauerstoffmangel kommt es zur Abnahme der myokardialen β -Oxidation freier Fettsäuren. Gleichzeitig ist eine

vermehrte Glykolyse zu verzeichnen. F-18-FDG wird wie Glucose passiv transmembranös über erleichterte Diffusionsvorgänge aufgenommen. Am gesunden Sarkolemm ermöglicht das insulinsensitive Carrierprotein GLUT 4 diesen passiven Transport.²¹ Nach intravenöser Gabe von F-18-FDG konkurriert diese Substanz mit Glucose um die Aufnahme in die Myozyten. Glucose und F-18-FDG werden im Zytosol einem ersten Glykolyseschritt unterzogen und durch die Hexokinase phosphoryliert. Das entstandene Glucose-6-Phosphat unterliegt nun den weiteren Glykolyseschritten, während das FDG-6-Phosphat von der entsprechenden Glucose-6-Phosphat-Isomerase nicht umgesetzt wird, sodass FDG-6-Phosphat intrazellulär akkumuliert.²²

In vielen PET-Zentren wird die myokardiale Glucoseaufnahme vor F-18-FDG-Gabe gesteigert. Dieses kann durch orale Glucosegabe oder durch Einsatz von Insulin-Glucose-Clamp erfolgen. Während die orale Glucosegabe zur Steigerung der endogenen pankreatischen Insulinsekretion führt, wird bei der Clamp-Technik Insulin und Glucose injiziert. So kommt es auch in gesundem Myokardgewebe in größerem Maße zur Glucoseaufnahme und nach F-18-FDG-Injektion zur vermehrten Anreicherung derselben, woraus aussagekräftigere Ergebnisse resultieren.²¹

Weitere nichtinvasive Verfahren zur Bestimmung der Myokardvitalität, wie die Bestimmung der systolischen Wanddickenzunahme mithilfe der Magnetresonanztomographie, oder invasive Methoden, wie das endokardiale elektroanatomische Mapping, sind bislang nicht in die klinische Routine eingegangen und sollen deswegen hier nicht näher dargestellt werden.

1.3 Beurteilung der Myokardvitalität

Zur Beurteilung der myokardialen Vitalität und der Ischämie werden üblicherweise neben dem Myokardstoffwechsel auch die Perfusion und die myokardiale Kontraktionsfähigkeit untersucht. Daraus ergeben sich folgende mögliche myokardiale Reaktionsformen: Normales Myokard ist vitales Myokard, das sich normal kontrahiert und gut perfundiert ist. Ischämisches Myokard hingegen ist durch eine reduzierte Perfusion gekennzeichnet. Als *hibernating myocardium* (im Winterschlaf) wird Myokard bezeichnet, das im Versorgungsgebiet hochgradig stenosierter oder verschlossener Koronargefäße liegt und eingeschränkt kontraktile, aber nicht nekrotisch oder narbig verändert ist. Als *stunned*

myocardium (benommen) sind vitale Myokardsegmente anzusehen, die postischämisch trotz erfolgreicher Reperfusion eine prolongierte Dysfunktion zeigen.²³ Irreversibel geschädigtes, mit Narben durchzogenes Myokard weist einen deutlich reduzierten myokardialen Energiestoffwechsel auf.

1.4 Die Magnetokardiographie

1.4.1 Messtechnische Grundlagen der Magnetokardiographie

Am Herzen resultieren die Spannungsschwankungen der Aktionspotentiale der Herzmuskelzellen bzw. der Zellen des Erregungsbildungs- und -leitungssystems aus Ionenströmen. Diese führen zu Potentialdifferenzen zwischen erregtem und noch nicht erregtem Gewebe. Das mit den Ionenströmen am Herzen entstehende Magnetfeld wurde erstmalig von Baule und Mc Fee 1963 genauer charakterisiert.²⁴ Magnetische Biosignale sind sehr schwache Signale im Femto- bis Picoteslabereich (10^{-15} - 10^{-12} Tesla) und viel schwächer als das Erdmagnetfeld (ca. ein Millionstel). Sie können dennoch gemessen werden. Bereits 1831 wies Faraday nach, dass Magnetfelder Strom erzeugen.

Das Magnetfeld kann mit Magnetfeldsensoren gemessen werden, die höchst empfindliche *Superconducting QUantum Interference Device*-Elemente (SQUID-Elemente) enthalten. SQUIDs bestehen aus einem supraleitenden Ring, der an ein bis zwei Stellen durch einen Josephson-Tunnelkontakt unterbrochen ist und so als Magnetometer Magnetfeldänderungen registrieren kann. (Abb. 1).

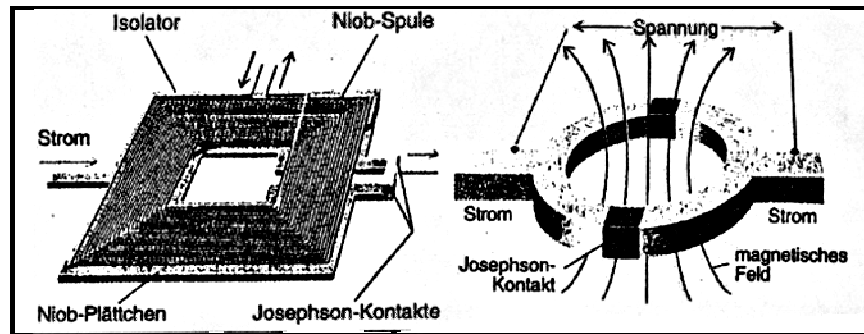


Abb. 1: Aufbau eines SQUID-Elementes ²⁵

Bei einer Temperatur von 4,2 K (-269 °C) erreichen LT-SQUIDs (*low temperature-SQUIDs*) ihre Supraleitfähigkeit. Diese niedrige Temperatur wird durch eine Kühlung der SQUID-Elemente mit Helium erreicht, die sich in einem umgebenden Vakuummantelgefäß (superisolierter Epoxyd-Dewar) befinden. Neuere so genannte Hochtemperatur-Supraleiter (HT-SQUIDs) können auch mit billigerem und leichter verfügbarem Stickstoff auf 77 K (-196 °C) gekühlt werden.

Elektromagnetische Störfelder, beispielsweise hervorgerufen durch Hochspannungsleitungen, vorüberfahrende Autos oder Fahrstühle, haben einen Einfluss auf die magnetokardiographische Messung. Zur Minimierung des Einflusses magnetischer Störfelder auf die zu detektierenden gewünschten myokardialen Signalfelder ist es in der Regel erforderlich, die Untersuchung in magnetisch abgeschirmter Umgebung durchzuführen.²⁶ Mithilfe so genannter Gradiometeranordnungen supraleitender Magnetometer können Störfelder von weiter entfernten Quellen unterdrückt werden. Dazu werden zwei gegensinnig gewickelte supraleitende Spulen parallel zueinander angeordnet. Es heben sich die induzierten Spannungen solange auf, wie das magnetische Feld in beiden Spulen gleich groß ist. Das ist bei Störfeldern der Fall, deren Quelle sich relativ weit entfernt vom Gradiometer befindet, z. B. das Erdmagnetfeld. Für die Untersuchung magnetischer Felder biologischer Prozesse ist die Aufnahmespule des Gradiometers nur wenige Zentimeter von dem Untersuchungsobjekt entfernt. Dieses führt zu einem stark inhomogenen Messfeld zwischen den beiden (beim Gradiometer 1. Ordnung) bzw. den drei (beim Gradiometer 2. Ordnung) Spulen. Die magnetische Induktion nimmt mit dem Quadrat des Abstandes ab. Deshalb kann die Wirkung des inhomogenen biomagnetischen Feldes auf die weiter entfernt liegende Kompensations-

spule des Gradiometers vernachlässigt werden.²⁷ So werden die schwachen magnetischen Signalfelder registriert und der Einfluss der magnetischen Störfelder durch die Gradiometeranordnung wirkungsvoll reduziert.

1.4.2 Grundannahmen zur magnetokardiographischen Vitalitätsdiagnostik

Bisherige Methoden zur Beurteilung des myokardialen Vitalitätszustandes beruhen auf Veränderungen der Membranintegrität, des Energiestoffwechsels oder der Kontraktilität. Die Magnetokardiographie erfasst hingegen biomagnetische Signale mit guter örtlicher und zeitlicher Auflösung und Empfindlichkeit. Analog dem EKG enthält auch das MKG einen Kurvenverlauf, bestehend aus P-Welle, QRS-Komplex, T-Welle und U-Welle.²⁸ Die Möglichkeit der Magnetokardiographie zur Vitalitätsdiagnostik beruht auf der Annahme, dass vitales Myokard im Gegensatz zu Narbengewebe ein Magnetfeld generiert. Einschränkungen der Vitalität müssten dann zu einer Änderung des Magnetfeldes oder der Stromdichteverteilung führen. Elektrokardiographische Studien unterstützen diesen Ansatz, indem in ihnen als Vitalitätsmarker die Q-Zacke,^{29, 30} die QT-Dispersion,³¹⁻³³ die belastungsinduzierte ST-Strecken-Hebung,³⁴⁻⁴³ die T-Wellen-Normalisierung⁴⁴⁻⁵¹ im Belastungs-EKG bzw. während Dobutamin-Echokardiographie oder auch die U-Welle⁵² untersucht wurden.

Systematische Studien zur magnetokardiographischen Vitalitätsdiagnostik sind bislang noch nicht publiziert worden.

1.4.3 Bisherige magnetokardiographische Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit

1.4.3.1 Magnetokardiographische Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes

In bisherigen magnetokardiographischen Studien an Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit konnten Spätpotentiale, QT-Dispersion oder Scores zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes gemessen bzw. berechnet werden. Es zeigte sich, dass die QRS-Dauer im Magnetokardiogramm bei Patienten mit ventrikulären Tachykardien nach einem alten Myokardinfarkt länger ist als bei Patienten ohne ventrikuläre Tachykardien (144 ms versus

109 ms). Mäkijärvi et al.⁵³ konnten an einer kleinen Patientengruppe anhand der QRS-Dauer eine Sensitivität und Spezifität von ca. 80 % bezüglich des Auftretens von ventrikulären Tachykardien finden. Eine Erlangerer Arbeitsgruppe⁵⁴ zeigte, dass die Berechnung der QT-Dispersion mit dem biplanen Magnetokardiogramm im Vergleich zur Analyse im Oberflächen-EKG eine bessere Identifizierung von Patienten mit hochgradigen ventrikulären Arrhythmien ermöglichte. In der Berliner Studiengruppe um Leder et al.⁵⁵ wurde bereits einige Jahre zuvor die QT-Dispersion als Zeichen der Inhomogenität der ventrikulären Repolarisation zur Identifizierung von Patienten mit malignen ventrikulären Tachykardien genutzt. Korhonen et al.⁵⁶ untersuchten 100 Myokardinfarktpatienten magnetokardiographisch, von denen 38 bei der programmierten Ventrikelstimulation anhaltende ventrikuläre Tachykardien entwickelten. Anhand einer Parameterkombination aus QRS-Dauer und niedrigem Amplitudensignal konnten sie eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 61 % in Bezug auf das Auftreten ventrikulärer Tachykardien finden. Die Depolarisationsphase des MKG wurde in der Berliner Arbeitsgruppe der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt untersucht. Mithilfe eines QRS-Fragmentations-Scores (Berechnung: Anzahl der Extremwerte multipliziert mit der Summe der Beträge der Amplitudendifferenz benachbarter Extremwerte) konnten KHK-Patienten mit ventrikulären Tachykardien von KHK-Patienten ohne maligne Herzrhythmusstörungen sowie von Herzgesunden mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 63 % ermittelt werden.^{57, 58} Die Differenzierung zwischen Herzgesunden und KHK-Patienten mit ventrikulären Tachykardien war sogar mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 96 % möglich.^{59, 60} Ein weiteres Verfahren dieser Arbeitsgruppe zur Identifizierung von Arrhythmiepatienten kombiniert die Herzfrequenz mit der Varianz der QRS-Signale.⁶¹

1.4.3.2 Magnetokardiographische Diagnose der koronaren Herzkrankheit

In einer Essener Arbeitsgruppe prüften Chaikovsky et al.⁶² die Möglichkeit der Ischämiedetektion bei der koronaren Herzkrankheit mittels MKG. Sie untersuchten 47 Patienten mit einer koronaren Eingefäßerkrankung (≥ 75 %ige Stenose), die im Vergleich zu 51 herzgesunden Probanden allenfalls unspezifische Repolarisationsstörungen im EKG aufwiesen. Trotz Messung mit einem Ein-Kanal-SQUID-Gerät in einer nichtmagnetisch

abgeschirmten Umgebung konnten KHK-Patienten mit einer Sensitivität von 92 % identifiziert werden.⁶²

1.4.3.3 Magnetokardiographische Myokardinfarkt Diagnostik

In älteren Studien erfolgte die magnetokardiographische Lokalisation von Myokardinfarkten mithilfe des Saarinen-Gitters. Bei Patienten mit Vorderwandinfarkten nahm die Anzahl und Tiefe von Q-Zacken in den oberen rechten frontalen Registrierpositionen des Saarinen-Gitters zu, was einem linkswärts gerichteten initialen QRS-Vektor entsprach. Hingegen fanden sich bei Patienten mit Hinterwandinfarkt häufiger Q-Zacken in den rechts-mittleren Positionen, sodass dies einem nach oben gerichteten Infarktvektor zugeordnet wurde.⁶³ Mitte der 80er Jahre erfolgte die Untersuchung zur Lokalisation des Myokardinfarktes durch Subtraktion der Magnetfeldverteilung bei Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Zur Infarktcharakterisierung wurde dann das verbleibende dipolare Muster analysiert. Aufbauend auf diese Studie entwickelten Stroink et al. dieses Verfahren weiter.⁶⁴ Anhand der Datensätze gesunder Probanden ermittelte seine Arbeitsgruppe Eigenfunktionen. Berücksichtigung fanden nur die hohen Werte der Eigenfunktionen während des QRS-Komplexes, da sie nach Ansicht der Autoren die entscheidenden Muster der Myokardaktivierung zum Ausdruck bringen. Aus der Summe der quadrierten Differenzen zwischen rekonstruierten normalen Magnetfeldverteilungen und der jeweils aktuell zu untersuchenden Feldverteilung wurde ein so genannter *normalized error total*-Wert (NET-Wert) errechnet. In einem Zeitintervall zwischen 54 und 80 ms nach Beginn des QRS-Komplexes ergab sich die größte Differenz zwischen Infarktpatienten und Gesunden. Die Konstruktion von Isointegralfeldern von Stroink et al.⁶⁵ ermöglichte eine klare Trennung von Gesunden und Myokardinfarktpatienten sowie die Differenzierung in Vorder-, Hinter- und Non-Q-Wave-Infarkten. In späteren Studien der Bochumer Arbeitsgruppe wurde zur Infarkt Diagnostik einerseits die QT-Dispersion und andererseits die Magnetfeldverteilung anhand der Feldstärke, der Orientierung des Feldes und der Feldbreite genutzt.^{27, 66} So untersuchten van Leeuwen et al.⁶⁷ 10 herzgesunde Probanden und 10 Patienten, von denen 5 einen Hinterwand- und 5 einen Vorderwandinfarkt aufwiesen, der nicht länger als 4 Wochen zurücklag. Die QT-Dispersion erlaubte nur eine signifikante Trennung von herzgesunden Probanden und Patienten mit anteriorem Myokardinfarkt. Das ist möglicherweise auf einen größeren myokardialen

Schaden durch einen Vorderwandinfarkt mit linksventrikulärer Dysfunktion im Vergleich zu einem Hinterwandinfarkt zurückzuführen. Es wurde hier ein Smoothness-Index (SI) berechnet, der die lokale Variabilität der QT-Dispersion widerspiegelt. Dann erfolgte eine Normalisierung des Smoothness-Index (SIn), um die globale Heterogenität der Repolarisation zu ermitteln. Beide Indices (SI und SIn) führten zu einer besseren Separation der Gruppen.

1.4.3.4 Magnetokardiographischer Ischämienachweis

Tierexperimentelle Studien belegen, dass es nach einem plötzlichen Gefäßverschluss am Herzen zu einer Änderung des Magnetfeldes kommt. Cohen⁶⁸ untersuchte an 7 Hunden die magnetokardiographischen Veränderungen der ST-Strecke vor und nach Gefäßverschluss und kam zu dem Ergebnis, dass es innerhalb von 20 Sekunden nach einer Unterbindung des Blutzufusses zur ST- und Grundlinien-Verschiebung (*shift*) kommt. Monteiro et al.⁶⁹ untersuchten im Magnetokardiogramm von Kaninchen den ST-Strecken-Shift unter unterschiedlichen Ischämiebedingungen ohne magnetische Abschirmung. Die Arbeitsgruppe kam zu der Schlussfolgerung, dass der ST-Strecken-Shift bei akut induzierter Ischämie in vorgeschädigtem Myokard früher beginnt, als in Herzen, in denen die Ischämie zum ersten Mal auftritt. Uchida et al.⁷⁰ zeichneten die Veränderungen der ST-Strecke und des Magnetfeldes bei 5 Ratten vor und nach Okklusion des RIVA auf. Während der ST-Strecke änderte sich in dem geschädigten Gewebe die Stromquellenverteilung. Gleichzeitig stieg nach dem Koronarverschluss in dem geschädigten Myokardgewebe die Amplitude eines aus der magnetischen Feldstärke berechneten Parameters signifikant an. (Der Parameter entsprach der Verteilung des Oberflächenstroms in der Messebene.)

Die Helsinkier Arbeitsgruppe um Hänninen et al.⁷¹ konnte bei Koronarpatienten magnetokardiographisch eine Ischämiereaktion unter fahrradergometrischer Belastung nachweisen. Dazu untersuchte sie 27 Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung im Vergleich zu 17 herzgesunden Probanden. Anhand des Magnetfeldgradienten während der ST-Strecke und der T-Welle bei Belastung und 4 min danach konnten beide Gruppen gut separiert werden. Auch die Lokalisation der betroffenen Koronarstenose ließ sich ermitteln. In derselben Arbeitsgruppe wurde eine Schlag-zu-Schlag-Analyse des Magnetokardiogramms zur Ischämiediagnostik durchgeführt (Takala et al.⁷²). An 5 Personen (je 1 Patient mit einer ≥ 50 %igen

Stenose von RIVA, RCX bzw. RCA und 2 herzgesunde Probanden) wurden kontinuierlich ein bis zehn Minuten nach fahrradergometrischer Belastung die kardialen biomagnetischen Signale gemessen und ein Richtungswechsel des Magnetfeldes in Abhängigkeit von der Herzfrequenz erkannt. Um die Richtung des Magnetfeldes anzugeben, erfolgte während der ST-Strecke und der T-Welle die Messung eines *magnetic field map*-Winkels (Magnetfeldkarte, MFM-Winkel). Er entsprach der Rotation des Magnetfeldes zu diesen Zeiten. Während die Kontrollpersonen nur eine geringe Rotation des Magnetfeldes erkennen ließen, zeigte sich bei den KHK-Patienten in Abhängigkeit vom jeweils betroffenen Koronargefäß eine deutliche Zunahme der Magnetfeldrotation, insbesondere während der ST-Strecke. In der japanischen Arbeitsgruppe um Kandori et al. konnten Patienten mit Angina pectoris unter Belastung von gesunden Probanden aufgrund einer Strom-Verhältnis-Karte (*current ratio map*) separiert werden.⁷³ Ein Überschreiten des Maximums der *current ratio* auf 0,4 - 0,5 wurde zur Trennung der erkrankten von den gesunden Personen herangezogen. Dadurch ließen sich beide Gruppen gut diskriminieren. Personen mit atypischen Angina-pectoris-Beschwerden konnten jedoch nicht von den gesunden Probanden mittels Stromverhältniskarte abgegrenzt werden. Nach Revaskularisation sank die *current ratio* bei allen Patienten.

1.5 Ziele dieser Studie

Mit der vorliegenden prospektiven klinischen Studie sollte erstmals systematisch untersucht werden, ob die Magnetokardiographie dazu beitragen kann, Myokardvitalität zu erkennen. Dazu sollten von einer kleinen invasiv kardiologisch untersuchten und gut charakterisierten Patientengruppe mit koronarer Herzerkrankung und engen Einschlusskriterien die biomagnetischen Signale der Erregungsausbreitung und -rückbildung aufgezeichnet werden. Für die Charakterisierung des Myokardgewebes und die Bestimmung der Myokardvitalität sollten bislang klinisch etablierte Verfahren, insbesondere die Untersuchung der Glucoseutilisation mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie herangezogen werden. Danach sollte geprüft werden, ob sich in den gewonnenen Daten Signaturen erkennen lassen, die Rückschlüsse auf die myokardiale Vitalität zulassen. Dazu sollten eine Reihe

magnetokardiographischer Parameter erstellt werden, die potenziell geeignet schienen, vitales von vernarbtem, irreversibel geschädigtem Myokard zu differenzieren.

Die Arbeitshypothese lautete folglich: „Durch die Analyse magnetokardiographischer Parameter ist es möglich, nichtinvasiv vitales Myokard zu detektieren.“

Es sollte mit dieser Arbeit ein klinischer Datensatz erstellt werden, der als Grundlage für weitere Studien zur magnetokardiographischen Vitalitätsdiagnostik dienen könnte. Letztlich sollte überprüft werden, ob die Magnetokardiographie in der Lage ist, über die bislang bearbeiteten rhythmologischen Fragestellungen hinaus weitere klinische Beiträge zu leisten.