

DISSERTATION

Die Anwendung der Magnetokardiographie zur Detektion von
nicht-ischämischen Kardiomyopathien und deren
Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index

The application of magnetocardiography for the detection of
non-ischemic cardiomyopathies and their association with age,
sex, and body mass index

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Hendrikje Dorothea Bergs

Erstbetreuung: PD Dr. med. Bettina Heidecker

Datum der Promotion: 30. Juni 2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Brala D, Thevathasan T, Grahl S, Barrow S, Violano M, **Bergs H**, Golpour A, Suwalski P, Poller W, Skurk C, Landmesser U, Heidecker B. Application of Magnetocardiography to Screen for Inflammatory Cardiomyopathy and Monitor Treatment Response. J Am Heart Assoc. 2023:e027619. 06. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Kurzzusammenfassung	8
Abstract	10
1 Einleitung	12
1.1 Kardiomyopathien.....	12
1.1.1 Problematik in der Diagnostik im Klinikalltag	14
1.2 Magnetokardiographie.....	15
1.2.1 Funktionsweise der Magnetokardiographie	15
1.2.2 Der magnetische Vektor.....	18
1.2.3 Forschungsstand	20
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	21
2 Material und Methodik.....	23
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Beschreibung Patienten- und Probandenkohorte	23
2.2.1 Einschlusskriterien	24
2.2.2 Ausschlusskriterien	24
2.3 Studiendurchführung	24
2.3.1 Subgruppeneinteilung des Patientenkollektivs.....	24
2.3.2 Verwendete Parameter	25
2.3.3 Durchführung der Magnetokardiographie	25
2.3.4 Auswertung der Magnetokardiographie	25
2.3.5 Echokardiographie im Probandenkollektiv	26
2.4 Statistische Auswertung	26
2.5 Ethikvotum und Registrierung	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Patienten- und Probandencharakteristika.....	28
3.2 MKG-Vektor-Wert: Grenzwertbestimmung und Auswertung.....	30
3.3 Untersuchung der Subgruppen	33
3.4 Geschlechtsspezifischer Vektor.....	35
3.5 Analyse eines altersspezifischen Vektors.....	37

3.6	Assoziation von BMI und Vektor	39
3.7	Korrelation von LVEF und Vektor.....	40
4	Diskussion.....	42
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	42
4.2	Diskussion und Limitationen der Methodik	43
4.3	Diskussion der Ergebnisse	45
4.4	Fazit und Ausblick.....	46
5	Literaturverzeichnis	48
	Eidesstattliche Versicherung.....	55
	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	57
	Lebenslauf	58
	Publikationsliste	59
	Danksagung	60
	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	61

Abkürzungsverzeichnis

ARCM	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AUC	„Area Under the Curve“
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
EMB	Endomyokardbiopsie
fMKG	fetale Magnetokardiographie
Hb	Hämoglobin
HFpEF	„ Heart Failure with preserved Ejection Fraction “
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	„ Implantable Cardioverter Defibrillator“
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MKG	Magnetokardiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSR	„ Magnetically shielded room “
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
OPM	„ Optically pumped magnetometers “
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
ROC	„ Receiver Operating Characteristic “
SQUIDs	„ Superconducting Quantum Interference Device “
TMRs	„ Tunneling magnetoresistance sensors “
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
WCD	„Wearable Cardioverter Defibrillator “
¹⁸ F-FDG-PET	Positronenemissionstomographie mit ¹⁸ F-Fluordesoxyglukose

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: MKG-Gerät.....	17
Abb. 2: Schematische Darstellung der Anordnung der 64 Messsensoren.....	18
Abb. 3: Visualisierung des MKG-Vektors bzw. der Vektorschleife.....	19
Abb. 4: Einteilung der Erregungsabschnitte.....	19
Abb. 5: Exemplarische Darstellung des MKG-Vektors beim Gesunden.....	20
Abb. 6: Übersicht über exkludierte und inkludierte Patient*innen und Proband*innen.....	28
Abb. 7: ROC-Analyse Vergleich Proband*innen vs. Patient*innen.....	30
Abb. 8: Beispielhafte Darstellung des magnetischen Feldes sowie des MKG-Vektors und seiner Ausrichtung	32
Abb. 9: ROC-Analyse zur geschlechtsspezifischen Grenzwertbestimmung des MKG-Vektors mittels Vergleich weibliche Probandinnen vs. Patientinnen.....	36
Abb. 10: ROC-Analyse zur geschlechtsspezifischen Grenzwertbestimmung des MKG-Vektors mittels Vergleich männliche Probanden vs. Patienten.....	36
Abb. 11: Streudiagramm zur Darstellung eines linearen Zusammenhangs zwischen Alter und MKG-Vektor.....	37
Abb. 12: ROC-Analyse zur altersspezifischen Grenzwertbestimmung des MKG-Vektors bei der Kohorte im Alter von < 50 Jahren	38
Abb. 13: ROC-Analyse zur altersspezifischen Grenzwertbestimmung des MKG-Vektors bei der Kohorte im Alter von ≥ 50 Jahren	39
Abb. 14: Streudiagramm zur Darstellung eines linearen Zusammenhangs zwischen BMI und MKG-Vektor.....	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline-Daten.....	29
Tabelle 2: Subgruppen-Daten.....	29
Tabelle 3: MKG-Vektor und Vektorausrichtung.....	31
Tabelle 4: Subgruppenanalyse Teil 1.....	33
Tabelle 5: Subgruppenanalyse Teil 2.....	34
Tabelle 6: Altersaufteilung MKG-Vektor.....	37
Tabelle 7: LVEF und MKG-Vektor.....	40

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Nicht-ischämische Kardiomyopathien bilden eine große und heterogene Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen des Herzmuskels. Aufgrund der variablen Symptompräsentation und Ursachen der Erkrankungen stellen sie im klinischen Alltag eine diagnostische Herausforderung dar und werden nicht immer frühzeitig erkannt. Dennoch sind schwere Komplikationen wie plötzlicher Herztod, chronische Herzinsuffizienz oder die Notwendigkeit einer Herztransplantation mögliche schwerwiegende Komplikationen, die es zu verhindern gilt. In dieser Studie wurde daher die Anwendung der Magnetokardiographie als neue, zusätzliche diagnostische Methode zur Erkennung nicht-ischämischer Kardiomyopathien untersucht.

Methodik: In diese prospektive kontrollierte Studie wurden zwischen Januar 2019 und August 2020 141 Patient*innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und 91 gesunde Proband*innen eingeschlossen. Die Kohorte der Patient*innen wurde retrospektiv in die Subgruppen inflammatorische Kardiomyopathie (n = 58), Amyloidose (n=17), dilatative Kardiomyopathie (n = 13), hypertrophe Kardiomyopathie mit Obstruktion (n = 7), „heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF) ohne spezifische Ätiologie (n = 4) und andere Formen der Kardiomyopathie (n = 42) eingeteilt sowie nach Geschlecht, Alter, BMI und LVEF untersucht. Patient*innen und Proband*innen erhielten eine MKG-Messung über 60 Sekunden in Ruhe. Anschließend erfolgte die Bestimmung des MKG-Vektor-Wertes und seiner Ausrichtung. Die Abwesenheit von Kardiomyopathie bei den Proband*innen, die in der Kontrollgruppe analysiert wurden, wurde mittels Anamnese und Echokardiographie überprüft.

Ergebnisse: Eine Grenzwertbestimmung erbrachte einen optimalen Cut-off-Wert für den MKG-Vektor von 0,051 ($p < 0,01$; Sensitivität 0,53; Spezifität 0,92). Alter, Geschlecht und BMI hatten keinen relevanten Einfluss auf den Grenzwert. Die Subgruppen inflammatorische Kardiomyopathie, Amyloidose und andere Kardiomyopathien unterschieden sich anhand dieses Grenzwertes hochsignifikant ($p \leq 0,001$) von den gesunden Proband*innen. Die Einbeziehung der Vektorausrichtung führte im Vergleich

zur alleinigen Betrachtung des MKG-Vektor-Wertes zu einem signifikanten Vorteil bei der Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Patient*innen.

Schlussfolgerung: Die Analyse des MKG-Vektor-Wertes und dessen Ausrichtung stellt eine zuverlässige Methode zur Unterscheidung zwischen gesunden und erkrankten Patient*innen dar und könnte zukünftig eine nützliche diagnostische Ergänzung zur frühzeitigen Erkennung des heterogenen Krankheitsbildes der nicht-ischämischen Kardiomyopathie im klinischen Alltag sein.

Abstract

Background: Non-ischemic cardiomyopathies constitute a large and heterogeneous group of diseases. Due to the variable symptom presentation and etiology, they pose a challenge for diagnosis in clinical practice and are not always detected early. Severe complications such as sudden cardiac death, chronic heart failure, or the need for heart transplantation may result. The goal of this study is early detection to prevent such complications. The application of magnetocardiography as a novel additional diagnostic method for the detection of non-ischemic cardiomyopathies was examined.

Methods: In this prospective controlled study, between January 2019 and August 2020, 141 patients with non-ischemic cardiomyopathy and 91 healthy volunteers were enrolled. The cohort of patients was retrospectively divided into subgroups of inflammatory cardiomyopathy (n=58), amyloidosis (n=17), dilated cardiomyopathy (DCM) (n=13), hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) (n=7), heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) without specific etiology (n=4), and others (n=42), and examined by sex, age, BMI, and LVEF. Patients and volunteers underwent a 60-second resting magnetocardiography (MCG) measurement, followed by determination of the MCG vector score and its orientation. The cardiac health of the volunteers was evaluated using medical history and echocardiography.

Results: A limit value determination resulted in an optimal cut-off value for the MCG Vector of 0.051 (sensitivity 0.53; specificity 0.92). Age, sex, and BMI had no significant influence on the limit value. The test subjects and patients were significantly different from each other based on this limit value ($p < 0.01$). The subgroups of inflammatory cardiomyopathy, amyloidosis, and others differed significantly ($p \leq 0.001$) from the healthy test subjects. Including vector orientation led to a significant advantage in distinguishing between healthy and sick patients compared to solely considering the MCG vector score.

Conclusion: The analysis of the MCG vector score and its alignment provides a reliable method for distinguishing between healthy and diseased patients and could potentially be a useful additional diagnostic tool for early detection of the heterogeneous disease pattern of non-ischemic cardiomyopathy in clinical practice in the future.

1 Einleitung

1.1 Kardiomyopathien

Unter Kardiomyopathien versteht man verschiedene Formen der Erkrankung des Herzmuskels. Die Ursache der Erkrankung kann auf das Herz beschränkt sein oder in einer systemischen Erkrankung begründet liegen. Durch die Erkrankung des Herzmuskels kommt es zur Störung der mechanischen oder der elektrischen Funktion des Herzens. Dies kann in Folge ohne passende Therapie oder bei unerkannter Erkrankung schwerwiegende Komplikationen wie akute Herzinsuffizienz mit Kreislaufversagen, chronisch-terminale Herzinsuffizienz mit Indikation zur Herztransplantation sowie schwere arrhythmogene Ereignisse mit plötzlichem Herztod nach sich ziehen (1, 2, 3, 4).

Die Klassifikation der Kardiomyopathien ist in den letzten Jahrzehnten häufig und kontrovers diskutiert worden (1, 5, 6, 7, 8). In der Diskussion spielen vor allem die Fragen der Klassifizierung nach genetisch definierbaren Subtypen sowie klinischer Anwendbarkeit eine Rolle.

Die „American Heart Association“ unterscheidet zwischen primären und sekundären Kardiomyopathien (1), während die „European Society of Cardiology“ in einem Statement von 2008 (5) eine Unterteilung nach fünf Hauptgruppen bevorzugt. Diese Unterteilung nach Phänotyp wurde bereits 1995 in der WHO-Klassifikation angewandt (2). Einigkeit besteht inzwischen weitestgehend darin, dass sekundäre Myokarderkrankungen, die im Rahmen von Klappenvitien, arterieller Hypertonie, koronarer Arteriosklerose und angeborenen Herzfehlern entstehen, nicht mehr zur Gruppe der Kardiomyopathien gezählt werden sollten (9). 2018 wurde von Falk et al. in „Braunwald’s Heart Disease“ eine Klassifikation beschrieben, welche versucht, die Kardiomyopathien sowohl nach Phänotyp als auch nach Genotyp zu kategorisieren (9). Für einige Unterformen sind genetische Syndrome wie zum Beispiel Muskeldystrophien bekannt, andere zeigen eine Einzelgenmutation. Aber auch systemische Erkrankungen und Risikofaktoren finden in der Klassifikation Beachtung. Zudem sind auch Überschneidungen durchaus nicht selten. Um einen Überblick über die sehr heterogenen Krankheitsbilder und Untergruppen zu geben, wird im Folgenden kurz beispielhaft näher auf einige der Typen eingegangen.

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) zeigt sich mit mehr als 30 Genen sowie multiplen Muskeldystrophiesyndromen assoziiert und steht mit multiplen Risikofaktoren wie

Alkoholkonsum, persistierender Tachykardie, Chemotherapie oder thyreotoxischer Krise in Verbindung (9). Die restriktive Kardiomyopathie (RCM) zeichnet eine normale Kontraktilität bei erhöhtem enddiastolischem Druck aus. Zu diesem Krankheitsbild werden sowohl Speicherkrankheiten wie die Amyloidose oder die endomyokardiale Fibrose als auch die kardiale Beteiligung bei systemischen Erkrankungen wie bei der Sarkoidose, Lymphomen oder der Sklerodermie gezählt (9). Die infiltrative Kardiomyopathie zeigt häufig einen ähnlichen Phänotyp wie die restriktive Kardiomyopathie (9). Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARCV) ist genetisch bedingt, ebenso in vielen Fällen die hypertrophe Kardiomyopathie mit und ohne Obstruktion (HCM/HOCM) (9).

Eine besondere Gruppe der nicht-ischämischen Kardiomyopathien stellt die der inflammatorischen Kardiomyopathien dar. Allein diese kann aufgrund der heterogenen Ursachen nach Caforio et al. erneut in drei weitere Subgruppen unterteilt werden. Die infektiöse Myokarditis kann durch Viren, Bakterien oder seltener auch Parasiten verursacht sein (10). Die immuninduzierte Myokarditis kann durch Allergenexposition wie durch das Tetanustoxin, Impfstoffe oder Medikamente hervorgerufen werden. Auch Alloantigene, zum Beispiel nach Herztransplantation, und Autoantigene im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel dem systemischem Lupus erythematodes oder dem rheumatischen Fieber können diese Myokarditisform induzieren (10). Als dritte Unterform gilt die toxische Myokarditis. Auslöser hierfür können beispielsweise Drogen wie Kokain, physikalische Strahlung, Hormone oder Gifte wie Arsen sein (10).

Sowohl die vorgenannten Klassifikationen mit ihren Untergruppen als auch die kontroverse Diskussion der letzten Jahre zeigen die Schwierigkeiten bei Definition und Diagnostik der nicht-ischämischen Kardiomyopathien auf. Da genetisch verursachte Untergruppen der Kardiomyopathie sowie auch die inflammatorischen Kardiomyopathien häufig bereits bei jungen Patient*innen bestehen, können schwere Komplikationen Patient*innen jeden Alters betreffen (10, 11). Diese bewirken nicht nur eine massive Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung der Betroffenen (11, 12), sondern stellen durch die lebenslang notwendige, intensive medizinische Versorgung auch eine Belastung für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft dar. Es gilt daher, durch eine suffiziente, spezifische Diagnostik die betroffenen Patient*innen möglichst frühzeitig zu identifizieren und ihnen eine passende Therapie zukommen zu lassen.

1.1.1 Problematik in der Diagnostik im Klinikalltag

Die Symptompräsentation der Patienten mit Herzinsuffizienz kann sich wie oben erwähnt sehr heterogen gestalten und dadurch eine frühzeitige Diagnosefindung deutlich erschweren. So kann ein erster Arztkontakt aufgrund von Brustschmerzen, Arrhythmien, Synkope oder im Rahmen eines Herzstillstands erfolgen. Manche Diagnosen werden, insbesondere im Zusammenhang mit genetischen Erkrankungen, im Rahmen eines Familienscreenings gestellt, bevor die ersten Symptome auftreten (13). Insbesondere die inflammatorischen Kardiomyopathien bieten aufgrund der unterschiedlichen Genese ein sehr umfangreiches Symptomspektrum von fehlenden oder leichten Symptomen wie Müdigkeit über Dyspnoe bis hin zu akuter Herzinsuffizienz mit Herzkreislaufversagen (10, 14).

Routinelaborparameter wie beispielsweise das N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) eignen sich zwar zur Differenzierung zwischen einer kardialen oder extrakardialen Genese von Symptomen wie Dyspnoe. Das NT-proBNP ist jedoch wenig spezifisch und zeigt sich erst im Rahmen einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz erhöht (15). High-sensitiv Troponin ist ein sehr sensibler Marker zur Bestimmung von Myokardzellverletzung und kann im Rahmen einer akuten Myokarditis, Takostubokardiomyopathie, akuter Herzinsuffizienz, aber vor allen Dingen im Rahmen eines Ischämiegeschehens auftreten (16) und ist daher ebenfalls nicht spezifisch für nicht-ischämische Kardiomyopathien.

Ein Elektrokardiogramm sollte bei Verdacht auf eine Kardiomyopathie immer durchgeführt werden. EKG-Veränderungen sind jedoch nicht immer nachweisbar und nicht spezifisch oder sensitiv (10). AV-Blockierungen, Repolarisationsstörungen, Niedervoltage oder Pseudo-Infarktbilder können auftreten (13). Eine eindeutige Diagnosefindung allein durch das EKG ist nicht möglich, Auffälligkeiten sollten immer im Gesamtkontext gesehen und interpretiert werden (13).

Eine erste Bildgebung sollte mittels Echokardiographie erfolgen (13). Insbesondere Dilatation und Hypertrophie sowie eine verminderte LVEF sind hiermit einfach zu detektieren. Auch eine segmentale Akinesie oder Dyskinesie, die keinem arteriellen Versorgungsgebiet zugeordnet werden kann und damit gegen eine ischämische Ursache spricht, kann echokardiographisch imponieren (13). Insbesondere bei inflammatorischen Kardiomyopathien oder auch bei einer kardialen Amyloidose im Anfangsstadium kann das echokardiographische Bild jedoch uneindeutig oder unauffällig sein, was zu Fehldiagnosen führen kann (4, 13). Weiterführende echokardiographische

Untersuchungen sollten zudem stets von geschultem Personal durchgeführt werden (17, 18). Dies ist je nach Situation und Tageszeit, zum Beispiel im Rahmen einer nächtlichen Erstevaluation in einer Notaufnahme, nicht jederzeit umsetzbar.

Die Untersuchung mittels MRT gilt insbesondere bei Myokarditis sowie den inflammatorischen Kardiomyopathien als Goldstandard zur nichtinvasiven Diagnostik (18). Es zeigen sich hierbei allerdings häufig grenzwertige Normalbefunde, so dass falsch-negative Ergebnisse die Diagnosefindung deutlich erschweren können (19). Des Weiteren bestehen, wie in den ESC-Guidelines von 2012 diskutiert, die Limitationen dieser Methode in der fehlenden flächendeckenden Verfügbarkeit und den hohen Kosten (18). Eine Anwendung bei Patient*innen mit Metallimplantaten ist nicht möglich, Patient*innen mit Klaustrophobie sind der Untersuchung zumeist ebenfalls nicht zugänglich (18). Im Klinikalltag scheint zudem die Schwelle zur MRT-Diagnostik häufig zu hoch angesetzt, so dass insbesondere inflammatorische Kardiomyopathien unterdiagnostiziert oder erst spät diagnostiziert werden (20). Eine weitere, invasive diagnostische Maßnahme umfasst die endomyokardiale Biopsie (EMB) (19). Hierbei spielt die richtige Technik eine entscheidende Rolle für das diagnostische Outcome, so sind zum Beispiel rechtsventrikulär entnommene Biopsien häufig weniger aussagekräftig als linksventrikulär entnommene (21). Auch ist auf eine ausreichende Anzahl der Biopsien zu achten, da insbesondere Viren häufig fokal angeordnet sind und eine zu geringe Anzahl an Biopsien zu falsch negativen Ergebnissen führen kann (22). Aufgrund von Sorge vor Komplikationen seitens der Untersucher werden Seite und Anzahl der Biopsien jedoch nicht immer passend gewählt (19, 22). Auch kann zur weiterführenden Diagnostik ein ^{18}F -FDG-PET in Betracht gezogen werden. Verfügbarkeit, Strahlenbelastung und hohe Kosten sind hier jedoch aktuell die limitierenden Faktoren (23).

Eine breit zugängliche, untersucherunabhängige, nebenwirkungsfreie Methode zur Diagnostik von nicht-ischämischen Kardiomyopathien wäre daher insbesondere zu einer ersten Differenzierung zwischen kardial Gesunden und Erkrankten hilfreich. Hierdurch könnten Diagnosen frühzeitig gestellt und Komplikationen vermindert werden.

1.2 Magnetokardiographie

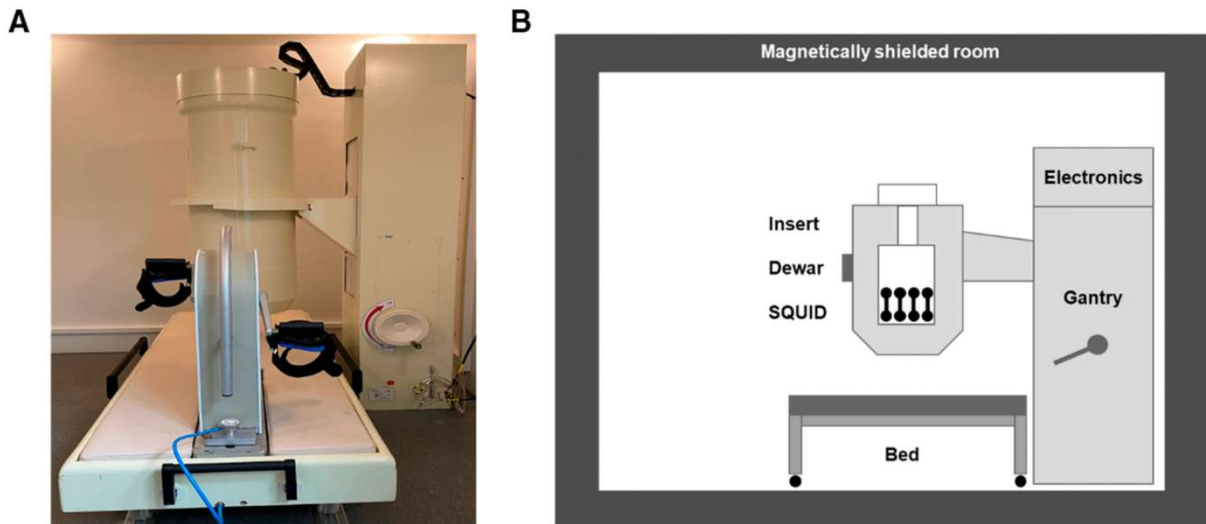
1.2.1 Funktionsweise der Magnetokardiographie

Die Magnetokardiographie bezeichnet eine nicht-invasive, nebenwirkungsfreie Methode zur Messung des magnetischen Feldes des Herzens. Im Gegensatz zum MRT wird

hierbei kein Energiezustand verändert oder erzeugt. Es handelt sich lediglich um eine passive Messung (24).

Im Herzen entsteht ein Magnetfeld dadurch, dass Ionenströme Spannungsschwankungen zwischen nicht-erregtem und erregtem Gewebe erzeugen. Die Ionenströme entstehen im Herzen im Rahmen der Erregungsausbreitung durch Aktionspotentiale (25, 26, 27). Baule und McFee beschrieben das so entstehende Magnetfeld am Herzen 1963 zum ersten Mal genauer (28). Diese biomagnetischen Signale sind um 10^{-6} schwächer als das Erdmagnetfeld und liegen somit bei etwa 10^{-15} – 10^{-11} Tesla. Die Erfassung dieses schwachen Signals erfordert daher zum einen die Messung in einem magnetisch abgeschirmten Raum (magnetically shielded room = MSR); die Abschirmung wird mit Einsatz von Mu-Metall erreicht (27). So können elektromagnetische Störfelder, wie sie zum Beispiel von Funkmasten, Hochspannungsleitungen oder elektronischen Geräten ausgehen, abgehalten werden. Diese Störfelder liegen zudem meist weiter entfernt als das Messfeld und bilden ein homogenes Magnetfeld. Durch Einsatz von Gradiometern können die Störfelder durch digitales Herausfiltern in der Messung vom schwachen, inhomogenen biomagnetischen Magnetfeld des Herzens getrennt werden (27).

Zum anderen erfolgt die Messung selbst mittels hochempfindlicher Magnetfeldsensoren, die sogenannte SQUIDs enthalten (Superconducting Quantum Interference Device = Supraleitende Quanteninterferenzsensoren). Um ihre Supraleitfähigkeit zu erreichen, müssen die SQUIDs auf eine Temperatur von -269°C ($4,2^{\circ}\text{K}$) heruntergekühlt werden. Die Kühlung wird durch flüssiges Helium erreicht, welches sich in einem Vakuummantelgefäß befindet. Dieses bezeichnet man als Dewar (Abbildung 1):



*Abbildung 1: MKG-Gerät. A: Fotografie des genutzten MKG-Gerätes; B: Schematische Darstellung des MKG-Geräts mit SQUIDs und Dewar zu deren Kühlung. Das Gerät befindet sich in einem magnetisch abgeschirmten Raum. Die Patient*in liegt auf der Liege. Der Dewar mit den enthaltenden SQUIDs wird ca. 2cm oberhalb des Thorax ohne Hautkontakt platziert. Quelle: (26), Wiederverwendung mit freundlicher Genehmigung des Journal of the American Heart Association, Inc., Wiley*

Im Gegensatz zu den elektrischen Strömen, die beim EKG gemessen werden, können die magnetischen Felder den Körper ungeschwächt durchqueren. Die Messung ist zudem ohne Kontakt, also ohne das Anbringen von Elektroden, möglich. Hierdurch ergeben sich zwei deutliche Vorteile gegenüber dem EKG. Die Messung ist weniger durch Muskelbewegungsartefakte und Kontaktwiderstände beeinträchtigt, zudem kann an vielen Stellen gleichzeitig gemessen werden, was eine Kartierung des Magnetfeldes ermöglicht (29). Diese Kartierung erfolgt für jeden einzelnen Moment während eines Herzschlags (27). In dem für diese Studie genutzten MKG-Gerät (CS-MAG III, Biomagnetik Park GmbH, Hamburg, Germany) erfolgt die Messung mit insgesamt 64 Kanälen. Hierbei sind die SQUIDs 48mal in tangentialer und 16mal in axialer Richtung angeordnet. Das Magnetfeld wird so in drei Achsen erfasst (x-, y-, z- Komponente), da die tangentialen SQUIDs zusätzlich 24mal in x- und 24mal in y-Richtung angeordnet sind. Die x-y-Achse folgt der Rechte-Hand-Regel, die z-Achse steht senkrecht zur Thoraxebene. Die Empfindlichkeit des Systems beträgt $<6,5 \text{ fTrms}/\sqrt{\text{Hz}}$ über 100 Hz (26).

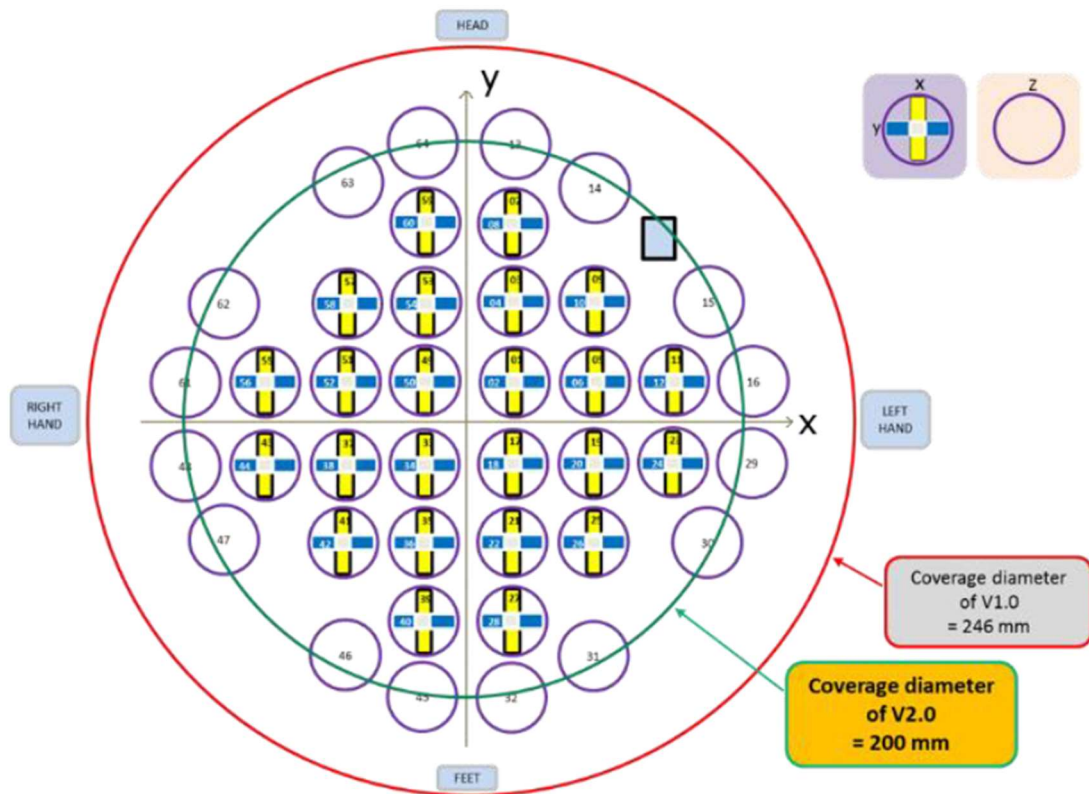


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Anordnung der 64 Messsensoren in axialer und tangentialer Richtung (x-, y- und z-Achse). Der Abstand zwischen den einzelnen Sensoren beträgt etwa 35mm; der Außendurchmesser der Sensoren beträgt 246mm. Quelle: (26), Wiederverwendung mit freundlicher Genehmigung des Journal of the American Heart Association, Inc., Wiley

1.2.2 Der magnetische Vektor

Eine Möglichkeit zur Beschreibung der aufgezeichneten drei orthogonalen Komponenten des Magnetfeldes besteht in der Darstellung als Vektor-Magnetokardiogramme (30). Der räumliche Vektor ergibt sich aus der Summe der drei orthogonalen Komponenten (25). Wie Baule et al. 1970 erklärten, ändert der Vektor, der den Strom zwischen dem Magnetischen Dipol angibt, im Rahmen der Depolarisation und Repolarisation seine Richtung und Stärke (25). Wenn man den Weg über die Sinusrhythmuskurve verfolgt, zeigt jeder Abschnitt der Kurve vom vorherigen Stromvektor zum nachfolgenden Stromvektor, es ergibt sich so eine Vektorschleife. Es wird so die zeitabhängige Ausrichtung bzw. der Weg des berechneten Pseudostroms dargestellt (26). Ein stark vereinfachtes Beispiel zeigt Abbildung 3:

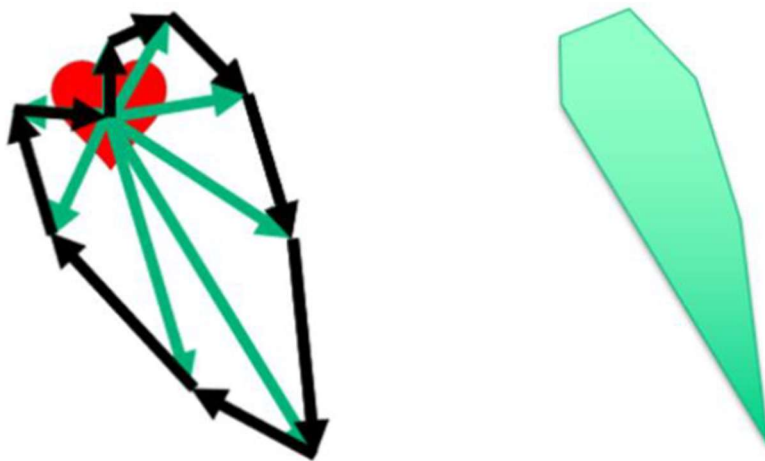


Abbildung 3: Visualisierung des MKG-Vektors bzw. der Vektorschleife. Die Vektorfläche kann mathematisch berechnet werden. Quelle: (26), Wiederverwendung mit freundlicher Genehmigung des Journal of American Heart Association, Inc., Wiley

Die Vektorschleife kann in verschiedenen Abschnitten des Erregungsablaufs gemessen werden. Eingeteilt werden diese nach den gängigen Abschnitten, die aus dem EKG bekannt sind, zum Beispiel: von P-Anfang bis P-Ende, von QRS-Anfang bis QRS-Ende, von ST-Hälfte bis T-Maximum, von T-Beginn bis T-Maximum, von P-Beginn bis T-Ende (Abbildung 4):

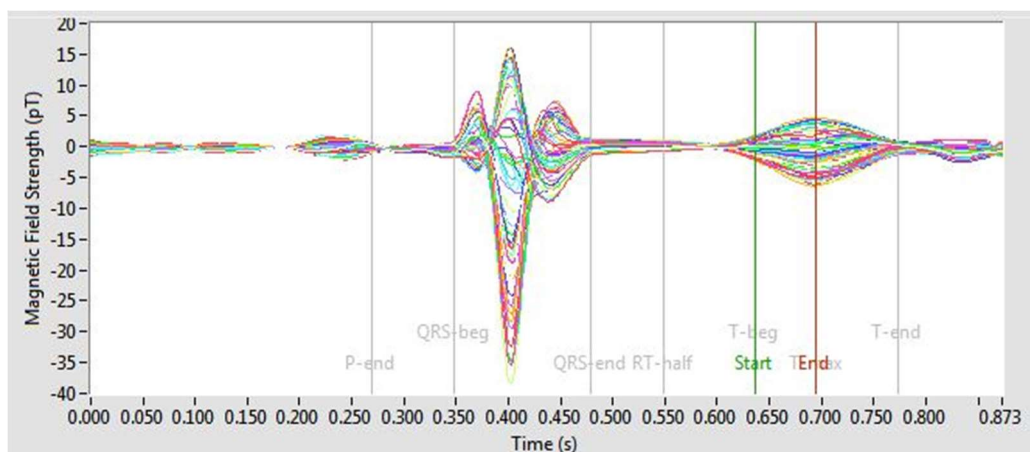


Abbildung 4: Einteilung der einzelnen Erregungsabschnitte bei 64 übereinander gelegten MKG-Wellen. Start und Ende markiert den Abschnitt T-Beginn bis T-Maximum, die Abbildung der Vektorschleife dieses Bereichs ist Grundlage dieser Arbeit.

In Anlehnung an vorangegangene Arbeiten (26, 30, 31, 32) wird in dieser Arbeit auf die Vektorschleife von T-Beginn bis T-Maximum Bezug genommen. In der Visualisierung des dort gemessenen Vektors zeigt sich bei gesunden Proband*innen eine Ausrichtung im ersten Quadranten der Abbildungsfläche, entsprechend einer Ausrichtung im Raum nach hinten, oben und gegen den Uhrzeigersinn (32), siehe Abbildung 5:

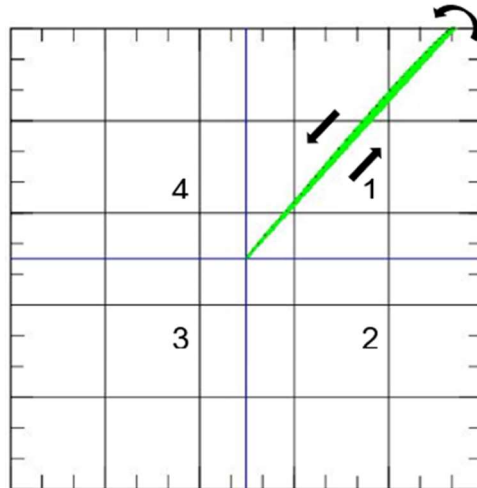


Abbildung 5: exemplarische Darstellung des MKG-Vektors im Abschnitt T-Beginn bis T-Maximum bei einem gesunden männlichen Probanden. Der Vektor ist nach Quadrant 1 ausgerichtet (im dreidimensionalen Raum nach hinten, oben, gegen den Uhrzeigersinn).

Ausrichtung und Größe des Magnetfeldes des Herzens können im Rahmen einer Kardiomyopathie oder bei allgemeinen Pathologien des Herzens schwanken. Hierdurch erscheint der Vektor in der Magnetokardiographanzeige im zweiten oder dritten Quadranten (26, 33).

Es wird in der Bewertung des Vektors in dieser Arbeit zum einen die Größe und zum anderen die Ausrichtung des Vektors betrachtet.

1.2.3 Forschungsstand

Obwohl die Theorie der Magnetokardiographie bereits seit vielen Jahrzehnten erforscht wird (28, 30, 32), wird die Methodik bisher im klinischen Alltag nicht regelhaft angewendet. In verschiedenen Gebieten der Kardiologie konnten Arbeitsgruppen jedoch bereits relevante Vorzüge der Magnetokardiographie beschreiben. Als erstes ist hier vor allem die fetale Magnetokardiographie (fMKG) zu nennen. Da die magnetischen Signale des kindlichen Herzens nicht durch die Leitfähigkeit von Fruchtwasser und mütterlicher Strukturen beeinflusst werden, bietet das fetale Magnetokardiogramm deutliche Vorteile

gegenüber dem fetalen EKG. Bereits 2014 gab es daher eine Kategorie 2a Empfehlung der American Heart Association zum Einsatz der Methode bei vermuteten oder bekannten fetalen Erkrankungen im Bereich Rhythmologie und Erkrankungen des Reizleitungssystem (24). 2022 konnten Wacker-Gussmann et al. belegen, dass die fMKG sowohl auf die Diagnosefindung als auch auf das Therapiemanagement von fetalen Rhythmusstörungen oder familiären Rhythmusstörungen einen deutlich positiveren Einfluss hat als eine Echokardiographie allein. Sie schlussfolgern daher, dass in Zukunft die Kombination der beiden Methoden eine große Rolle zur Optimierung des Diagnose- und Therapiemanagement spielen wird (34).

Auch im Bereich der Rhythmologie bei Erwachsenen wurden bereits Forschungsprojekte zur MKG durchgeführt. Sowohl zur Einschätzung des Risikos von Auftreten und Wiederauftreten von Vorhofflimmern (35) als auch zur Planung von invasiven Interventionen in der Elektrophysiologie wie Ablationen, zum Beispiel im Rahmen der Herkunftsbestimmung spezifischer Rhythmusstörungen (36), zeigt sich die Magnetokardiographie als sensitive diagnostische Methode.

Auch myokardiale Ischämien im Rahmen eines chronischen oder akuten Koronarsyndroms können im MKG als abnorme Vektoren detektiert werden (37, 38).

Bisher gibt es nur wenige Studien im Bereich der nicht-ischämischen Kardiomyopathien. Kimura et al. beschäftigten sich 2017 mit der Risikostratifizierbarkeit von tödlichen Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (39). In einer Studie von Kawakami et al. wurde die Vorhersagbarkeit von schweren kardialen Ereignissen bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie anhand der Magnetokardiographie untersucht (40).

Den bisherigen Studien ist die kleine Fallzahl gemein, auch handelt es sich selten um Multicenter-Studien. Die Autor*innen beschreiben das Problem der unzureichenden Verfügbarkeit der Magnetokardiographie (24, 34, 37) und der damit einhergehenden fehlenden klinischen Daten.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit untersucht die Frage, ob sich der magnetokardiographische Vektor bei Patient*innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathien signifikant vom Vektor gesunder Proband*innen unterscheidet und sich somit zur Detektion und Diagnosefindung nicht-

ischämischer Kardiomyopathien eignet. Die heterogene Gruppe der nicht-ischämischen Kardiomyopathien wird hierbei auch in Untergruppen betrachtet. Es wird des Weiteren untersucht, ob Alter, BMI und Geschlecht einen Einfluss auf den Vektor haben und inwieweit Vektor und LVEF korrelieren.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Die hier vorliegende Studie wurde prospektiv als kontrollierte klinische Studie geplant und ausgeführt. Sie wurde an der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin des Charité Campus Benjamin Franklin in Berlin durchgeführt. Das Patientenkollektiv wurde ausgewählt, nachdem die Anamnese und Diagnosestellung im Rahmen eines stationären Aufenthaltes oder einer Vorstellung in der Spezialsprechstunde für Kardiomyopathien des Instituts erfolgt waren.

Zusätzlich zu den klinisch notwendigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wurde eine Magnetokardiographie in Ruhe über 60 Sekunden unter EKG-Monitoring mittels MRT-tauglichen Elektroden durchgeführt.

Es erfolgte zudem die Erhebung klinischer Daten aus dem elektronischen Dokumentationssystem der Charité (SAP, Waldorf, Deutschland). Hierbei wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht und Größe, Diagnose, diagnosebezogene Medikation, relevante Laborparameter (Troponin-T hs, NT-ProBNP, CK, CRP, Hb, Leukozytenzahl, Kreatinin, TSH), Echokardiographieparameter, Herzkatheterbefunde, Kardio-MRT-Befunde sowie histopathologische Befunde von erfolgten Myokardbiopsien erfasst.

Für das Probandenkollektiv wurden Freiwillige rekrutiert. Mittels Anamnese konnten bekannte kardiologische Vorerkrankung ausgeschlossen werden. Auch in diesem Kollektiv erfolgte eine Magnetokardiographie in Ruhe über 60 Sekunden unter EKG-Monitoring mittels MRT-tauglichen Elektroden. Zusätzlich wurde eine Echokardiographie mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach der biplanaren Simpson-Methode durchgeführt.

2.2 Beschreibung Patienten- und Probandenkohorte

Innerhalb des Zeitraums vom 25. Januar 2019 bis zum 25. August 2020 wurden 166 Patient*innen, die sich aufgrund einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie in der kardiologischen Abteilung des Charité Campus Benjamin Franklin ambulant oder stationär in Behandlung befanden, sowie 101 Freiwillige ohne bekannte kardiologische Vorerkrankungen, nachfolgend Proband*innen genannt, in die Studie eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer*innen erteilten nach entsprechender Aufklärung schriftlich ihr

Einverständnis. Während der Rekrutierung und Durchführung der Studie wurden die Richtlinien der „Good Clinical Practice“ eingehalten.

2.2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für Patient*innen:

- Alter > 16 Jahre
- Bildmorphologischer, bioptischer oder klinischer Nachweis einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie
- Vorliegende Einverständniserklärung

Einschlusskriterien für gesunde Proband*innen (Kontrollgruppe):

- Alter > 18 Jahre
- Unauffällige kardiologische Voranamnese
- Unauffälliger echokardiographischer Untersuchungsbefund
- Vorliegende Einverständniserklärung

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für Patient*innen:

- Schrittmacher, Defibrillatorweste, ICD oder andere thorakale Metallimplantate
- Kreislaufinstabilität
- Ischämische Kardiomyopathie

Ausschlusskriterien für Proband*innen:

- Schrittmacher, ICD oder andere thorakale Metallimplantate
- Nachweis oder Verdacht auf eine kardiale Erkrankung im Rahmen der Studie
- Bekannte kardiologische Vorerkrankungen

2.3 Studiendurchführung

2.3.1 Subgruppeneinteilung des Patientenkollektivs

Aufgrund der heterogenen Ursachen für die nicht-ischämische Kardiomyopathie wurde das Patientenkollektiv retrospektiv anhand der Diagnosen in Subgruppen unterteilt. Hierbei entstanden 6 Untergruppen: Inflammatorische Kardiomyopathien, Amyloidose, Dilatative Kardiomyopathie unklarer Genese, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), Herzinsuffizienz bei erhaltender LVEF (HFpEF) und andere Kardiomyopathien,

nachfolgend „Andere“ genannt. Hinter der letzten Subgruppe verbirgt sich ein heterogenes Patientenkollektiv mit seltenen Erkrankungen wie zum Beispiel die peripartale Kardiomyopathie, Morbus Fabry, Takotsubo-Kardiomyopathie und Perikarditis. Aufgrund der Prävalenz dieser Erkrankungen und der entsprechend geringen Patientenzahl schien hier keine weitere Unterteilung sinnvoll.

2.3.2 Verwendete Parameter

Für die vorliegende Arbeit wurden neben der Diagnose die Parameter Geschlecht, Alter zum Untersuchungszeitpunkt, BMI [Körpergewicht : (Körpergröße in m)²] und LVEF analysiert. Aus der MKG-Auswertung wurden der MKG-Vektor-Score und die Quadrantenausrichtung des Vektors verwendet.

2.3.3 Durchführung der Magnetokardiographie

Vor Beginn der Untersuchung wurden alle metallischen und elektronischen Gegenstände, wie zum Beispiel Schmuck oder Mobiltelefon, von Patient*in oder Proband*in entfernt. Anschließend wurde mit Hilfe MRT-fähiger Elektroden ein EKG-Monitoring zur Überwachung des Herzrhythmus eingerichtet. Die Untersuchung erfolgte in liegender Position im MKG-Raum auf der zum Gerät gehörigen Liege.

Die Messsensoren wurden etwa 2cm oberhalb des Thorax platziert und mit Hilfe der Software erfolgte eine genaue Positionierung der zu untersuchenden Person auf der Liege. Nach dieser Vorbereitung erfolgte die Messung in Ruhe über 60 Sekunden im geschlossenen, abgeschirmten Raum. Um Artefakte zu vermeiden, wurden die Teilnehmer*innen aufgefordert sich während der Messung (60 Sekunden) nicht zu bewegen und ruhig zu atmen. Bei einer Abtastfrequenz von 512 Hz wurden die MKG-Signale aufgezeichnet (26).

2.3.4 Auswertung der Magnetokardiographie

Die Auswertung der Messungen erfolgte im Anschluss an die Untersuchung standardisiert mittels der Software BMP Cardio Expert Version 2.5.1. Die Software übernimmt die Steuerung, Erfassung, Signalverarbeitung und Analysefunktionen. Die Daten aus 64 Kanälen wurden gemittelt, wobei stark Artefakt behaftete Messkanäle herausgefiltert und subtrahiert wurden. Nach der Anwendung einer Basislinienkorrektur wurden die gemittelten Signale analysiert. Es wurden halbautomatisch alle erfassten QRS-Komplexe markiert und der Erregungszyklus in folgende Abschnitte unterteilt: P-Beginn, P-Max, P-Ende, QRS-Beginn, QRS-Ende, ST-Strecke, T-Beginn, T-Max, T-Ende

(siehe auch Abbildung 4 der Einleitung). Relevant für diese Arbeit ist wie zuvor beschrieben die Bestimmung des Vektors im Zeitraum T-Beginn bis T-Maximum. Die Erfassung der QRS-Komplexe sowie die Einteilung der Abschnitte wurde von der auswertenden Person überprüft und gegebenenfalls manuell korrigiert.

2.3.5 Echokardiographie im Probandenkollektiv

Die gesunden Proband*innen der Kontrollgruppe erhielten zum Zeitpunkt der Magnetokardiographie tagesgleich eine Echokardiographie, um eine mögliche bisher unbekannte strukturelle oder funktionelle Herzerkrankung auszuschließen. Dazu wurde die Klappenfunktion, die Kontraktilität und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion durch die biplane Simpson Methode beurteilt. Eine mitrale Regurgitation wurde als Normalbefund eingestuft. Alle Echokardiographien wurden mit dem Gerät Vivid 8 von GE durchgeführt.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in Excel erfasst und dann mit Hilfe von R (Version 4.2.2) und RStudio analysiert. Für metrisch skalierte Variablen wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie Q1 und Q3 berechnet. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Als Tests auf Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden je nach Skalenniveau und Verteilungsform entweder der t-Test, Wilcoxon-Test oder der exakte Test nach Fisher verwendet.

Um Zusammenhänge zu überprüfen, wurden lineare Regressionsanalysen und Korrelationskoeffizienten berechnet, abhängig von der jeweiligen Verteilungsform der Daten.

Die Grenzwertbestimmungen erfolgten mittels ROC-Analysen (Receiver Operating Characteristic), diese wurden mit dem Paket "cutpointr" durchgeführt.

Bei den paarweisen Vergleichen wurde auf eine Adjustierung des p-Wertes verzichtet.

Bei den logistischen Regressionsanalysen wurde jeweils ein Modell mit zwei unabhängigen Variablen berechnet, wobei der Informationsgehalt einer dieser Variablen vollständig in der anderen enthalten war. Dadurch ist entscheidbar, ob das "informationsreichere" Modell die abhängige Variable signifikant besser erklärt.

2.5 Ethikvotum und Registrierung

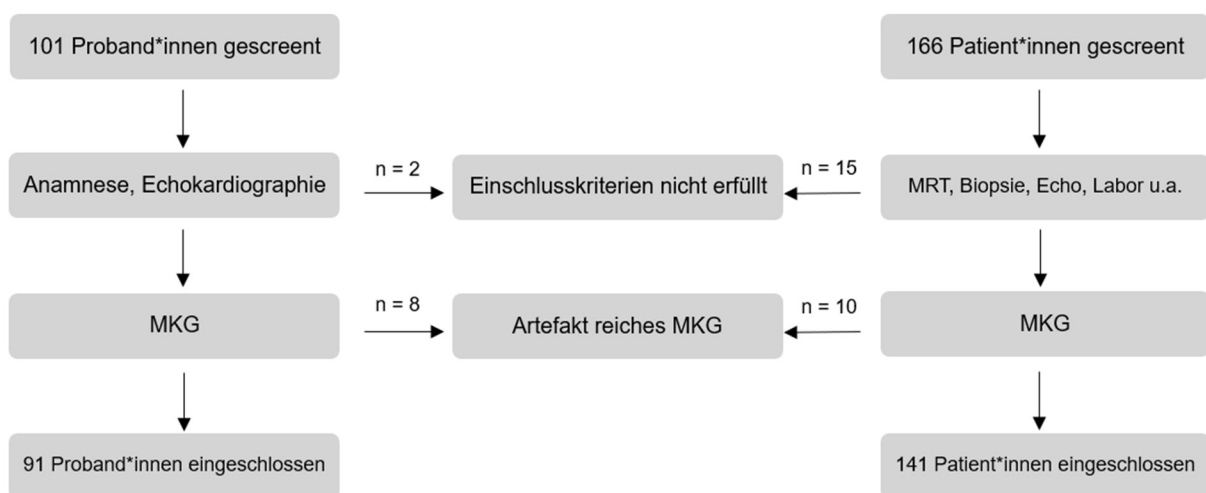
Vor Beginn des Forschungsprojektes wurde die Zustimmung des Ethikkomitees der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt (Ref: EA4/193/17). Die Teilnahme am der

Studie war freiwillig und vertraulich, mündliches und schriftliches Einverständnis wurden vor der Datenerhebung eingeholt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten- und Probandencharakteristika

Insgesamt wurden zwischen Januar 2019 und August 2020 166 Patient*innen für die Studie gescreent, von denen 15 aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien und 10 wegen starker Artefakte in der Magnetokardiographie ausgeschlossen wurden. 101 Proband*innen wurden für die Kontrollkohorte gescreent, hiervon wurden 2 aufgrund auffälliger kardiologischer Befunde und 8 wegen starker Artefakte in der Magnetokardiographie ausgeschlossen (Abbildung 6):



*Abbildung 6: Übersicht über exkludierte und inkludierte Patient*innen und Proband*innen. MKG = Magnetokardiographie. Einschlusskriterien siehe Methodenteil.*

Die wichtigsten erhobenen Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen und Proband*innen lassen sich folgender Tabelle entnehmen (Tabelle 1):

Tabelle 1: Baseline Daten

	Proband*innen (n = 91)	Patient*innen (n = 141)	Gesamt (n = 232)	Signifikanz
Alter in Jahren (SD)	35,6 (13,9)	51,1 (18,0)	45 (18,1)	$p < 0,01$
minimales Alter	19	16	16	
maximales Alter	73	86	86	
Geschlecht				
Weiblich (%)	48 (52,7)	62 (44,0)	110 (47,4)	$p = 0,19$
Männlich (%)	43 (47,3)	79 (56,0)	122 (52,6)	
BMI kg/m² (SD)	24,2 (3,9)	26,5 (5,0)	25,6 (4,7)	$p < 0,01$
Gewicht in kg (SD)	74,8 (13,0)	79,5 (17,6)	77,5 (16)	$p = 0,03$
Größe in cm (SD)	175,8 (10,0)	173,2 (9,9)	174,3 (10)	$p = 0,06$
LVEF in % (SD)	60,9 (2,2)	53,1 (15,2)	56,2 (12,4)	$p < 0,01$

Es zeigt sich in der Patientengruppe ein höheres und Durchschnitts- und Höchstalter. Außerdem zeigt sich ein höherer BMI in der Patientengruppe im Vergleich zu den gesunden Proband*innen. Die LVEF unterscheidet sich ebenfalls deutlich. Normale und somit höhere Werte bei den kardial gesunden Proband*innen bestätigen die Validität der Daten.

Zur weiteren Analyse des heterogenen Patientenkollektivs erfolgte, wie im Methodenteil näher erläutert, eine Subgruppenunterteilung nach Diagnosegruppe, eine Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 2:

Tabelle 2: Subgruppendaten

	Weiblich (n = 62)	Männlich (n = 79)	Gesamt (n = 141)
Inflammatorische			
Kardiomyopathie, n (%)	20 (34,5)	38 (65,5)	58
Amyloidose, n (%)	6 (35,3)	11 (64,7)	17
DCM, n (%)	6 (46,2)	7 (53,8)	13
HOCM, n (%)	5 (71,4)	2 (28,6)	7
HFpEF, n (%)	4 (100)	0 (0)	4
Andere *, n (%)	21 (50)	21 (50)	42

*zur Einteilung der Subgruppen siehe Methodenteil

Die beiden größten Subgruppen bilden die inflammatorische Kardiomyopathie sowie die heterogene Diagnosegruppe „Andere“. Das männliche Geschlecht war in den Gruppen inflammatorische Kardiomyopathie, Amyloidose und DCM häufiger vertreten, während Frauen in den Gruppen HOCM und HFpEF stärker repräsentiert waren. In der Gruppe „Andere“ war das Geschlechterverhältnis gleichmäßig verteilt.

3.2 MKG-Vektor-Wert: Grenzwertbestimmung und Auswertung

Zunächst wurde eine ROC-Analyse zur Grenzwertbestimmung des magnetokardiographischen Vektors verwendet, um einen normalen MKG-Vektor von einem pathologischen MKG-Vektor bei Proband*innen und Patient*innen zu unterscheiden (Abbildung 7). Hierbei ergab sich ein optimaler Cut-off-Wert von 0,051 (AUC 0,75; Sensitivität 0,53; Spezifität 0,92; positiv prädiktiver Wert 91,5%, negativ prädiktiver Wert 56%).

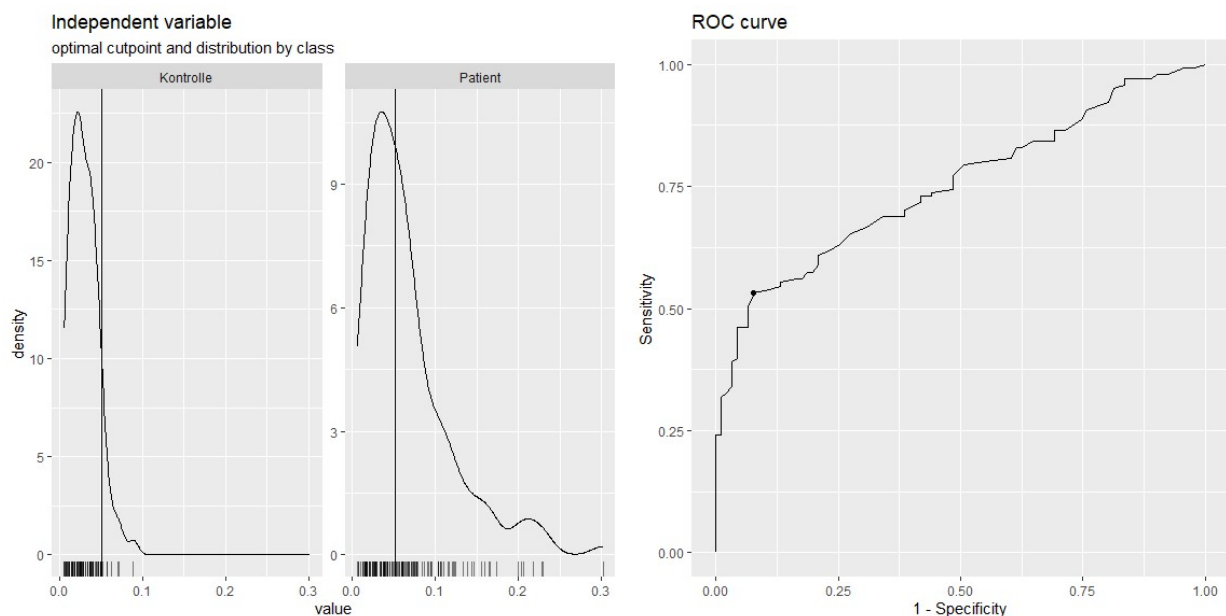


Abbildung 7: ROC-Analyse zur Grenzwertbestimmung des MKG-Vektor-Werts mittels Vergleich Proband*innen vs. Patient*innen.

Hiernach wurden die MKG-Vektor-Werte der beiden Kohorten entsprechend analysiert und als pathologisch bzw. nicht pathologisch eingestuft, wie in Tabelle 3 dargestellt. Ebenfalls in dieser Tabelle findet sich die Darstellung der Vektorausrichtung nach Quadranten sowie die Zusammenfassung, ob mindestens einer dieser beiden Parameter pathologisch war.

Tabelle 3: MKG-Vektor und Vektorausrichtung

	Proband*innen (n = 91)	Patient*innen (n = 141)	Gesamt (n = 232)	Signifikanz
MKG-Vektor-Wert (SD)	0,030 (0,016)	0,067 (0,053)	0,052 (0,046)	$p < 0,01$
Median	0,027	0,053	0,039	
(Q1; Q3)	(0,018; 0,040)	(0,028; 0,084)	(0,023; 0,062)	
Pathologisch ¹	7 (7.7%)	75 (53.2%)	82 (35.3%)	$p < 0,01$
Nicht pathologisch	84 (92.3%)	66 (46.8%)	150 (64.7%)	
Vektorausrichtung²				
Pathologisch	0 (0%)	55 (39,0%)	55 (23,7%)	$p < 0,01$
Nicht pathologisch	91 (100%)	86 (61,0%)	177 (76,3%)	
Gesamt³				
Pathologisch	7 (7.7%)	97 (68.8%)	104 (44.8%)	$p < 0,01$
Nicht pathologisch	84 (92.3%)	44 (31.2%)	128 (55.2%)	

¹ nach dem mittels ROC-Analyse ermittelten Grenzwert von 0,051 (s.o.); ² eine Vektorausrichtung in Quadrant 1 galt als nicht pathologisch, die Ausrichtung in den Quadranten 2-4 als pathologisch; ³ als pathologisch gilt hier ein pathologischer MKG-Vektor und/oder eine pathologische Vektorausrichtung

Die MKG-Vektor-Werte der Patient*innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie unterschieden sich signifikant von denen der Proband*innen. Ebenso verhielt es sich mit der Vektorausrichtung. Beispielhaft findet sich in Abbildung 8 die Darstellung des Vektors sowie seiner Ausrichtung von je eine*r Patient*in und eine*r Proband*in.

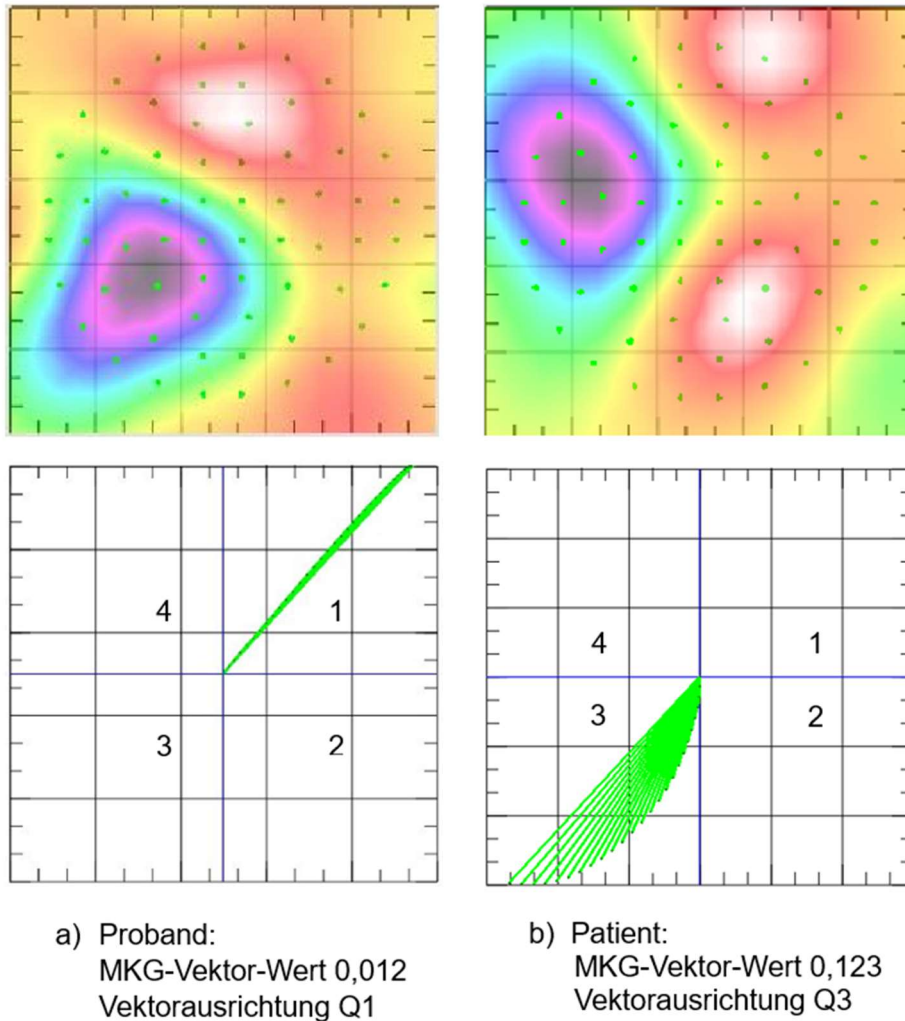


Abbildung 8: Darstellung des magnetischen Feldes sowie des MKG-Vektors und seiner Ausrichtung von a) einem Probanden und b) einem Patienten. Oben: Das magnetische Feld des Herzens wird in drei Achsen gemessen (x, y und z). Die minimale magnetische Feldstärke, also der negative Pol, wird schwarz dargestellt, die maximale Feldstärke, also der positive Pol, weiß. Die Stärken dazwischen werden nach dem Jet-Farbschema dargestellt. Beim Bild des Patienten zeigt sich charakteristisch eine Multipolarität mit zwei positiven Polen (in rot) und einem negativen Pol. Dies ist beim gesunden Probanden nicht zu sehen. Die Positionen und Größen sind in Millimetern angegeben. Unten: Darstellung des MKG-Vektors. Beim Probanden zeigt sich ein kleiner Vektor von 0,012, der Vektor ist sehr schmal und nach Quadrant 1 ausgerichtet. Der Vektor des Patienten ist mit 0,123 deutlich größer, weit gefächert, breit und nach Quadrant 3 ausgerichtet.

Zur Klärung der Frage, ob die Hinzunahme der Vektorausrichtung (pathologisch vs. normal) zum MKG-Vektor-Wert einen Einfluss auf die Differenzierung zwischen gesund

und pathologisch hat, erfolgte eine logistische Regressionsanalyse. Als pathologisch galt hierbei ein MKG-Vektor-Wert $> 0,051$ und/oder eine pathologische Vektorausrichtung in Quadrant 2-4. Die Zusammenführung beider Werte ergab hierbei einen signifikanten Vorteil zur Differenzierung zwischen gesund und pathologisch gegenüber der alleinigen Betrachtung des MKG-Vektor-Wertes ($p < 0,001$; Regressionskoeffizient 2,854; Standardfehler 0,529).

3.3 Untersuchung der Subgruppen

Wie im Methodenteil erläutert, wurden die Patient*innen anhand ihrer Diagnose in Subgruppen unterteilt. Die Subgruppen wurden anschließend anhand des zuvor erhobenen MKG-Vektor-Grenzwertes von 0,051 analysiert und jeweils mit der Probandengruppe verglichen. Ebenfalls auf diese Weise verglichen wurde die Vektorausrichtung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

Tabelle 4: Subgruppenanalyse Teil 1

	Infl. KMP (n = 58)	Amyloidose (n = 17)	DCM (n = 13)
MKG-Vektor-Wert (SD)	0,075 (0,063)	0,049 (0,020)	0,043 (0,028)
Median	0,054	0,052	0,038
(Q1; Q3)	(0,034; 0,083)	(0,037; 0,061)	(0,024; 0,054)
Pathologisch ¹	32 (55,2%)	10 (58,8%)	4 (30,8%)
Nicht pathologisch	26 (44,8%)	7 (41,2%)	9 (69,2%)
Signifikanz*	$p < 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,12$
Vektorausrichtung²			
Pathologisch	26 (44,8%)	5 (29,4 %)	6 (46,2%)
Nicht pathologisch	32 (55,2%)	12 (70,6%)	7 (53,8%)
Signifikanz*	$p < 0,001$	$p = 0,02$	$p < 0,01$
Gesamt³			
Pathologisch	41 (70,7%)	11 (64,4%)	9 (69,2%)
Nicht pathologisch	17 (29,3%)	6 (35,3%)	4 (30,8%)
Signifikanz*	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

*Infl. KMP = inflammatorische Kardiomyopathie; DCM = dilatative Kardiomyopathie; * Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der jeweiligen Subgruppe mit dem Kollektiv der gesunden Proband*innen (siehe Tabelle 3); ¹ nach dem mittels ROC-Analyse ermittelten Grenzwert von 0,051 (s.o.); ² eine Vektorausrichtung in Quadrant 1 galt als nicht pathologisch, die Ausrichtung in den Quadranten 2-4 als pathologisch; ³ als pathologisch gilt hier ein pathologischer MKG-Vektor-Wert und/oder eine pathologische Vektorausrichtung*

Tabelle 5: Subgruppenanalyse Teil 2

	HOCM (n = 7)	HFpEF (n = 4)	Andere (n = 42)
MKG-Vektor-Wert (SD)	0,077 (0,065)	0,048 (0,027)	0,070 (0,052)
Median	0,053	0,052	0,064
(Q1; Q3)	(0,036; 0,093)	(0,033; 0,066)	(0,027; 0,104)
Pathologisch ¹	4 (57,1%)	2 (50%)	23 (54,8%)
Nicht pathologisch	3 (42,9%)	2 (50%)	19 (45,2%)
Signifikanz*	p = 0,1	p = 0,29	p < 0,001
Vektorausrichtung²			
Pathologisch	5 (71,4%)	0 (0%)	13 (31%)
Nicht pathologisch	2 (28,6%)	4 (100%)	29 (69,0%)
Signifikanz*	p < 0,01	nicht möglich⁴	p < 0,001
Gesamt³			
Pathologisch	6 (85,7%)	2 (50%)	28 (66,7%)
Nicht pathologisch	1 (14,3%)	2 (50%)	14 (33,3%)
Signifikanz*	p = 0,001	p = 0,24	p < 0,001

HOCM = hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie; HFpEF = "Heart Failure with preserved Ejection Fraction"; Andere = Gruppe heterogener Kardiomyopathien, siehe Methodenteil;
** Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der jeweiligen Subgruppe mit dem Kollektiv der gesunden Proband*innen (siehe Tabelle 3); ¹ nach dem mittels ROC-Analyse ermittelten Grenzwert von 0,051 (s.o.); ² eine Vektorausrichtung in Quadrant 1 galt als nicht pathologisch, die Ausrichtung in den Quadranten 2-4 als pathologisch; ³ als pathologisch gilt hier ein pathologischer MKG-Vektor-Wert und/oder eine pathologische Vektorausrichtung; ⁴ da kein Wert in dieser Gruppe pathologisch war, ist eine Signifikanz nicht errechenbar*

In Bezug auf die MKG-Vektorwertgröße zeigt sich in den Subgruppen inflammatorische Kardiomyopathie, Amyloidose und „Andere“ ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Probandengruppe. In den Subgruppen HOCM, DCM und HFpEF ließ sich kein signifikanter Unterschied des Vektors im Vergleich zur Probandengruppe ermitteln, was auf die kleine Anzahl der Patient*innen in den jeweiligen Gruppen zurückzuführen ist.

Beim Vergleich der Vektorausrichtung zwischen Proband*innen und Subgruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Gruppen inflammatorische Kardiomyopathie, DCM, HOCM und „Andere“. Eine Untersuchung der Signifikanz in der Gruppe HFpEF war aufgrund der kleinen Gruppengröße und bei fehlender pathologischer Vektorausrichtung in dieser Gruppe nicht möglich.

Eine logistische Regressionsanalyse zur Klärung der Frage, ob die Hinzunahme der Vektorausrichtung (pathologisch vs. normal) zum MKG-Vektor-Wert einen Einfluss auf die Differenzierung zwischen gesund und der jeweiligen Subgruppe hat, erfolgte auch hier. Aufgrund der Subgruppengrößen wurde diese jedoch nur für die Gruppen der inflammatorischen Kardiomyopathie, Amyloidose und „Andere“ durchgeführt, da die anderen Gruppen eine zu geringe Teilnehmerzahl für die Analyse aufwiesen.

Als pathologisch galt auch hierbei ein MKG-Vektor-Wert $> 0,051$ und/oder eine pathologische Vektorausrichtung in Quadrant 2-4. Die Zusammenführung beider Werte ergab auch hierbei in allen drei Gruppen einen signifikanten Vorteil zur Differenzierung zwischen gesund und pathologisch gegenüber der alleinigen Betrachtung des MKG-Vektor-Wertes. Bei Betrachtung der inflammatorischen Kardiomyopathien ergab sich eine Signifikanz von $p < 0,001$ (Regressionskoeffizient 2,812; Standardfehler 0,609); ebenso bei der Amyloidose ($p < 0,001$, Regressionskoeffizient 3,303; Standardfehler 1,089) sowie auch bei der Gruppe „Andere“ ($p < 0,001$; Regressionskoeffizient 2,457; Standardfehler 0,675).

3.4 Geschlechtsspezifischer Vektor

Zur Klärung der Frage, ob es geschlechterspezifische Grenzwerte für den MKG-Vektor gibt, erfolgte eine ROC-Analyse für die weiblichen Probandinnen und Patientinnen. Auch hier ergab sich ein optimaler Cut-off-Wert von 0,051 (AUC 0,77; Sensitivität 0,58; Spezifität 0,94; positiv prädiktiver Wert 92 %, negativ prädiktiver Wert 63 %), siehe Abbildung 9:

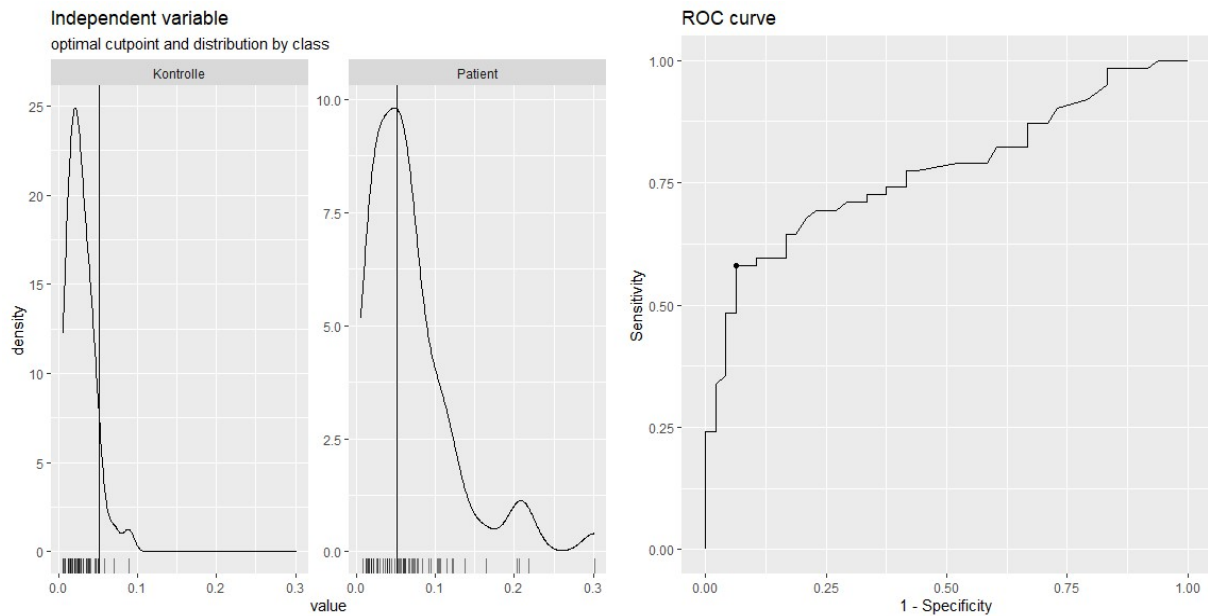


Abbildung 9: ROC-Analyse zur geschlechtsspezifischen Grenzwertbestimmung des MKG-Vektors mittels Vergleich von weiblichen Probandinnen vs. Patientinnen.

Die Analyse für männliche Probanden und Patienten ergab einen optimalen Cut-off-Wert von 0,052 (AUC 0,73; Sensitivität 0,49; Spezifität 0,91; positiv prädiktiver Wert 90,7 %, negativ prädiktiver Wert 49,4 %), siehe Abbildung 10:

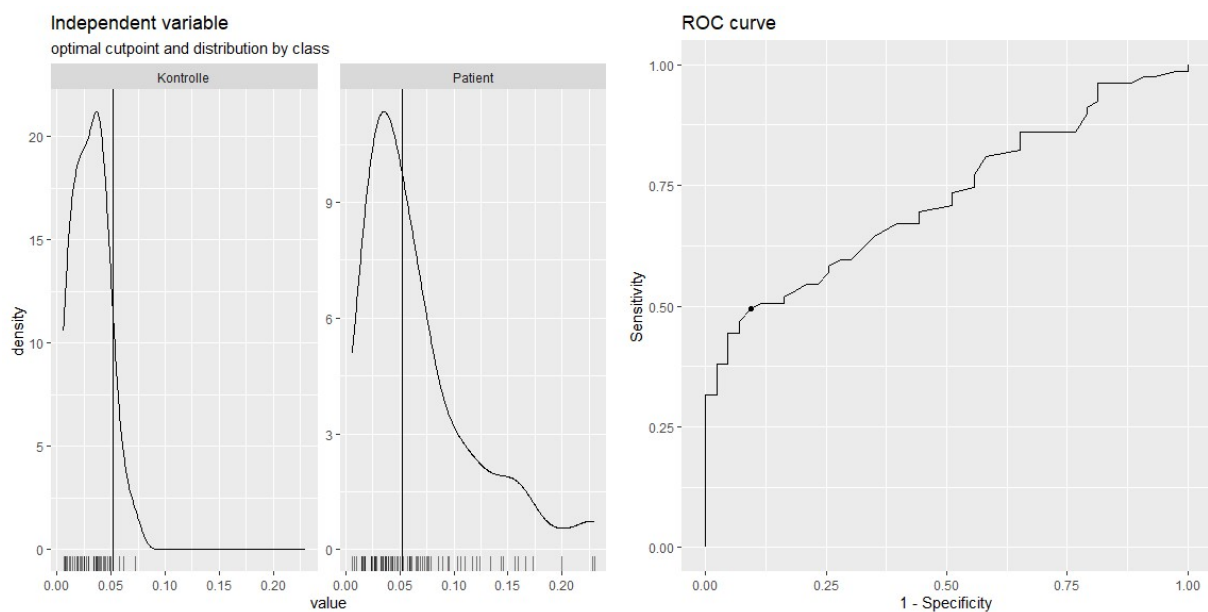


Abbildung 10: ROC-Analyse zur geschlechtsspezifischen Grenzwertbestimmung des MKG-Vektors mittels Vergleichs männliche Probanden vs. Patienten.

3.5 Analyse eines altersspezifischen Vektors

Die vorhandenen Daten wurden auch dahingehend untersucht, ob für verschiedene Altersgruppen unterschiedliche Grenzwerte anzusetzen sind. Hierzu erfolgte zunächst die Darstellung der Altersverteilung mittels Streudiagramm (Abbildung 11):

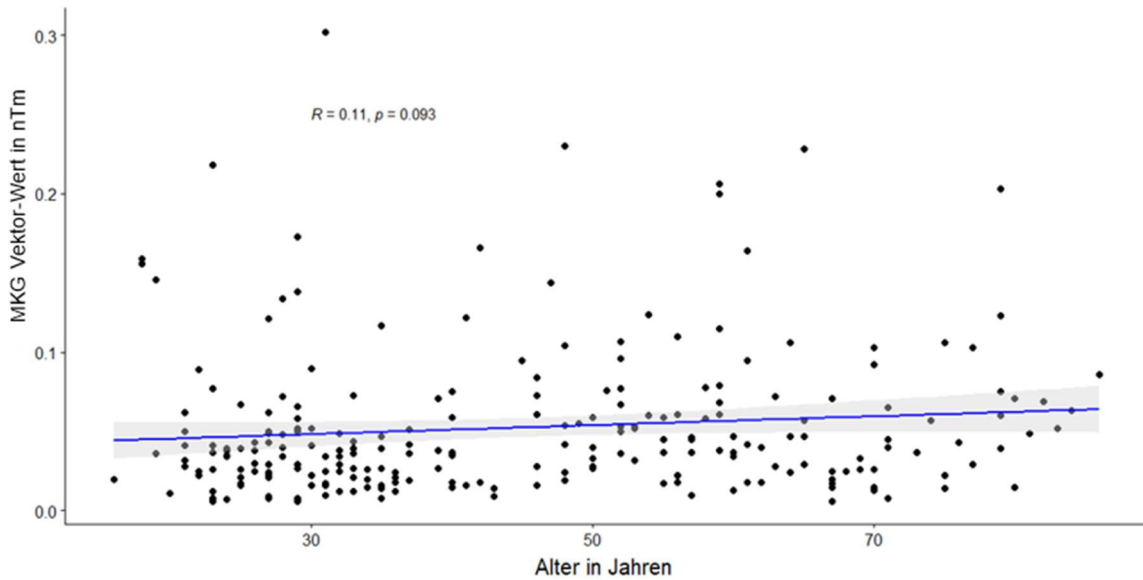


Abbildung 11: Streudiagramm zur Darstellung eines linearen Zusammenhangs zwischen Alter und MKG-Vektor.

Hierbei zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von $R = 0,11$. Es ließ sich also kein deutlicher linearer Zusammenhang zwischen dem magnetokardiographischen Vektor und dem Alter nachweisen.

Zur weiteren Prüfung eines altersspezifischen optimalen Grenzwerts wurde die Kohorte nach Alter in zwei Gruppen eingeteilt. Die Unterteilung erfolgte in eine Kohorte mit Alter < 50 Jahre sowie einer Kohorte mit Alter ≥ 50 Jahre, siehe Tabelle 6:

Tabelle 6: Altersaufteilung und MKG-Vektor

	Alter < 50 Jahre (n = 135)	Alter ≥ 50 Jahre (n = 97)	Signifikanz
MKG-Vektor-Wert (SD)	0,048 (0,048)	0,058 (0,044)	$p = 0,11$
Median	0,035	0,047	
(Q1; Q3)	(0,020; 0,053)	(0,028; 0,071)	

Im Anschluss daran erfolgte auch hier die Bestimmung des optimalen Grenzwerts, zunächst für die Kohorte der unter 50-Jährigen (siehe Abbildung 12). Auch hier ergab sich

ein optimaler Cut-off-Wert für dem MKG-Vektor von 0,051 (AUC 0,77; Sensitivität 0,51; Spezifität 0,92; positiv prädiktiver Wert 83,8 %, negativ prädiktiver Wert 70,4 %).

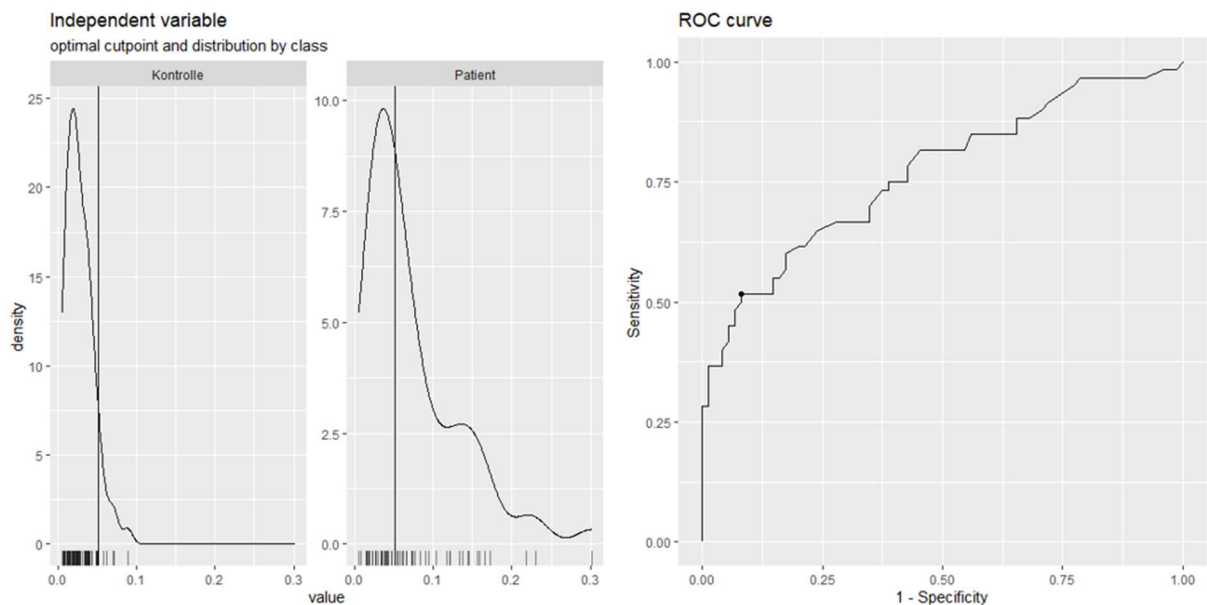


Abbildung 12: ROC-Analyse zur altersspezifischen Grenzwertbestimmung des MKG-Vektors bei der Kohorte < 50 Jahren.

Die Grenzwertbestimmung für die Kohorte der über 50-Jährigen ergab einen optimalen Cut-off-Wert für den MKG-Vektor von 0,049 (AUC 0,68; Sensitivität 0,57; Spezifität 0,94; positiv prädiktiver Wert 97,9 %, negativ prädiktiver Wert 30 %). Die entsprechende Analyse ist in Abbildung 13 dargestellt:

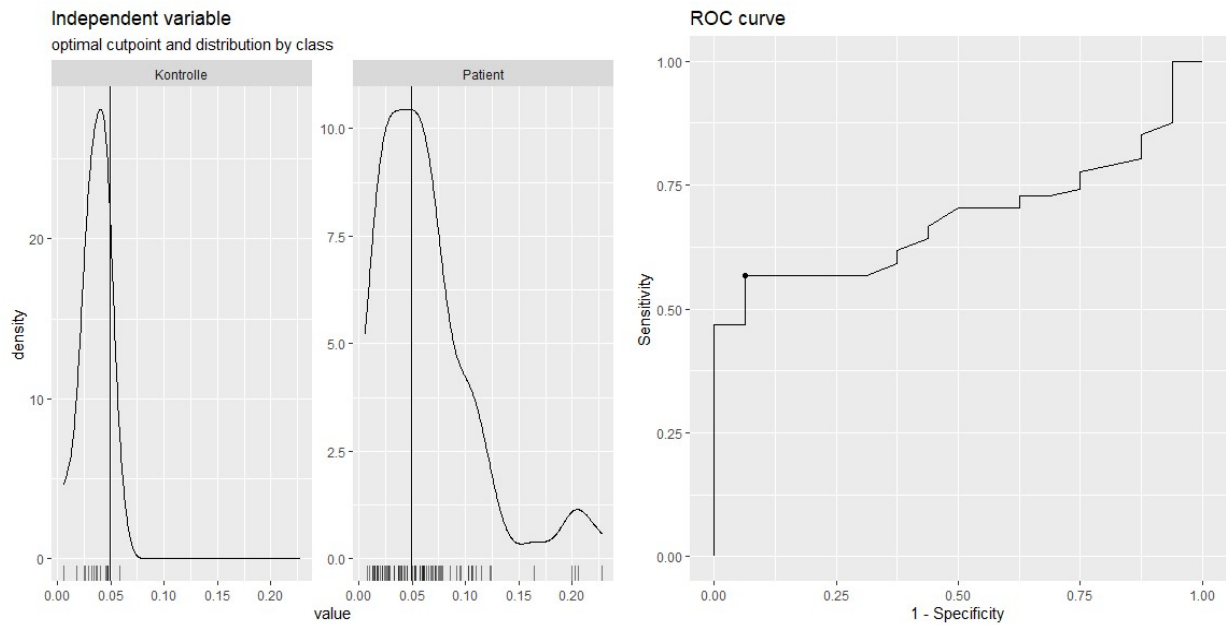


Abbildung 13: ROC-Analyse zur altersspezifischen Grenzwertbestimmung des MKG-Vektors bei der Kohorte ≥ 50 Jahren.

3.6 Assoziation von BMI und Vektor

Die Analyse der Assoziation zwischen BMI und MKG-Vektor ergab einen Korrelationskoeffizienten von $R = 0,016$. Bei fehlendem linearem Zusammenhang zwischen BMI und MKG-Vektor wurde auf eine weitere Analyse verzichtet (siehe Abbildung 14).

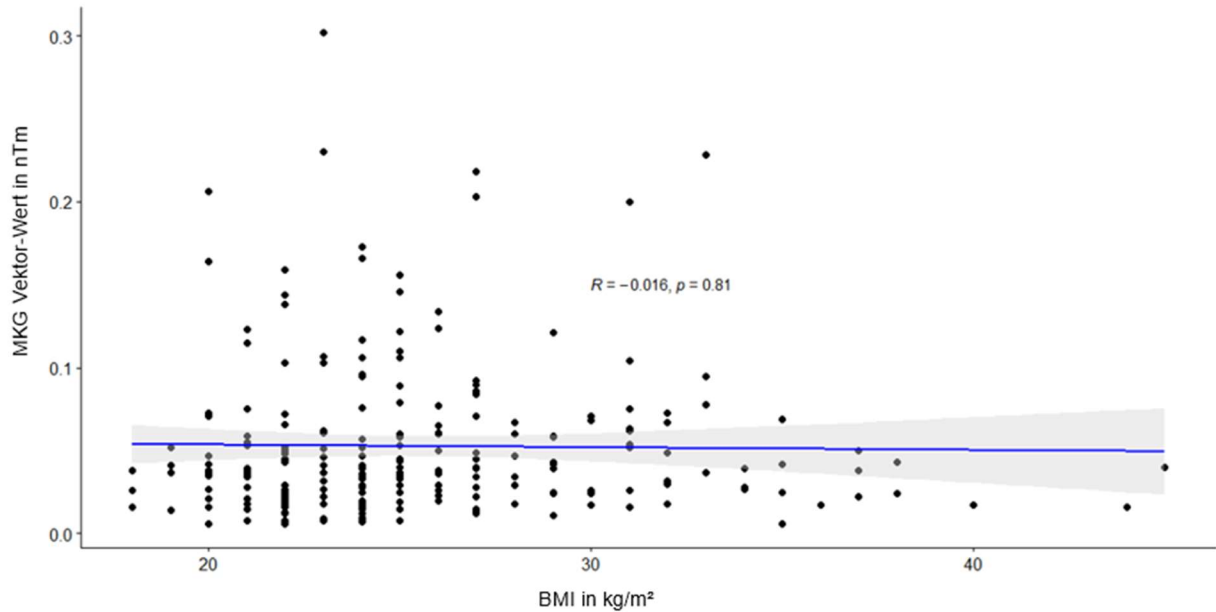


Abbildung 14: Streudiagramm zur Darstellung eines linearen Zusammenhangs zwischen BMI und MKG-Vektor.

3.7 Korrelation von LVEF und Vektor

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen LVEF und Vektor besteht. Hierfür wurde ein Grenzwert für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\geq 55\%$ genutzt (41). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt:

Tabelle 7: LVEF und MKG-Vektor

	LVEF < 55% (n = 56)	LVEF ≥ 55 (n = 172)	Gesamt (n = 228)	Signifikanz
MKG-Vektor-Wert (SD)	0,068 (0,051)	0,048 (0,044)	0,053 (0,047)	$p < 0,01$
Median	0,053	0,037	0,039	
(Q1; Q3)	(0,034; 0,078)	(0,021; 0,058)	(0,024; 0,064)	
Pathologisch ¹	30 (53,6%)	51 (29,7%)	81 (35,5%)	
Nicht pathologisch	26 (46,4%)	121 (70,3%)	147 (64,5%)	$p < 0,01$
Vektorausrichtung²				
Pathologisch	29 (51,8%)	24 (14%)	53 (23,2%)	$p < 0,01$
Nicht pathologisch	27 (48,2%)	148 (86%)	175 (76,8%)	
Gesamt³				
Pathologisch	42 (75%)	60 (34,9%)	102 (44,7%)	$p < 0,01$
Nicht pathologisch	14 (25%)	112 (65,1%)	126 (55,3%)	

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ¹ nach dem mittels ROC-Analyse ermittelten Grenzwert von 0,051 (s.o.); ² eine Vektorausrichtung in Quadrant 1 galt als nicht pathologisch, die Ausrichtung in den Quadranten 2-4 als pathologisch; ³ als pathologisch gilt hier ein pathologischer MKG-Vektor und/oder eine pathologische Vektorausrichtung

Sowohl der Vektor als auch die Vektorausrichtung unterschieden sich in den beiden Gruppen signifikant voneinander. Um den Zusammenhang zwischen MKG-Vektor und LVEF genauer zu analysieren, erfolgte die Aufstellung in einer Vierfeldertafel. Bei der Beurteilung, ob bei einem pathologischen MKG-Vektor auch eine pathologische LVEF zu erwarten ist, zeigte sich eine Sensitivität von 17% (95% CI: 0,12; 0,25) und eine Spezifität von 63% (95% CI: 0,52, 0,73). Der positiv prädiktive Wert war 45%, der negativ prädiktive Wert 31%. Das Testvermögen war damit unzureichend. Um dennoch das Ausmaß des Zusammenhangs zwischen MKG-Vektor und LVEF genauer zu bestimmen, wurde Cohen's Kappa bestimmt. Hierbei ergab sich ein Wert von 0,34. Somit besteht zwar ein Zusammenhang der beiden Parameter, dieser ist jedoch nur schwach ausgeprägt.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurde in dieser Arbeit die Frage untersucht, ob sich der MKG-Vektor bei Patient*innen mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie signifikant vom Vektor gesunder Proband*innen unterscheidet und sich somit zur Detektion und Diagnosefindung nicht-ischämischer Kardiomyopathien eignet. Für den MKG-Vektor wurde in dieser Arbeit der optimale Grenzwert 0,051 bestimmt. Analysiert mit diesem Grenzwert unterschieden sich die Gruppe der Patient*innen und die Gruppe der Proband*innen signifikant voneinander. Es ergab sich für diesen Grenzwert eine hohe Spezifität von 92%. Nach Alter und Geschlecht differenziert ergibt sich keine relevante Variation dieses Wertes. Der gleiche Grenzwert wurde in der Analyse für das weibliche Geschlecht sowie für die Kohorte der Personen unter 50 Jahren gefunden. Die minimale Abweichung des Grenzwertes für das männliche Geschlecht (0,052) sowie für die Menschen über 50 Jahre (0,049) ist bei kleiner Fallzahl als statistisch vernachlässigbar zu interpretieren. Allen Ergebnissen ist eine Spezifität von > 90% gemein. Das Alter hat nur einen minimalen Einfluss auf den Vektor. Es zeigte sich, dass der BMI keinen Einfluss auf den Vektor hat.

Bei Betrachtung der Subgruppen anhand des ermittelten Grenzwertes für den MKG-Vektor zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$) zwischen den Proband*innen und den jeweiligen Gruppen der inflammatorischen Kardiomyopathie, Amyloidose und „Andere“. In den Gruppen DCM ($n = 13$), HOCM ($n = 7$) und HFpEF ($n = 4$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dies ist jedoch am ehesten auf die kleinen Gruppengrößen zurückzuführen.

Durch die Hinzunahme der Beurteilung der Vektorausrichtung zusätzlich zum MKG-Vektor ergibt sich eine signifikant bessere Differenzierung zwischen gesund und pathologisch als durch die Betrachtung des MKG-Vektors allein. Unter Verwendung beider Parameter ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen. Dies ergaben auch die Regressionsanalysen für die Betrachtung der Subgruppen inflammatorische Kardiomyopathie, Amyloidose und „Andere“. Aufgrund der kleinen Gruppengrößen der anderen drei Subgruppen wurde hier auf eine entsprechende Betrachtung verzichtet.

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen LVEF und dem MKG-Vektor zeigte sich nur eine schwache Korrelation. Ein Rückschluss vom MKG-Vektor auf die LVEF kann also nicht gezogen werden.

4.2 Diskussion und Limitationen der Methodik

In der vorliegenden Studie wurden 141 Patient*innen und 91 gesunde Proband*innen untersucht. Die Untersuchung fand als Single-Center-Studie über den Zeitraum von 1,5 Jahren statt. Für die Betrachtung und den Vergleich der Gesamtkohorte ergab sich eine angemessene Fallzahl. Die Subgruppen ergeben jedoch teilweise eine sehr kleine Fallzahl, was auch auf die Seltenheit der Erkrankungen zurückzuführen ist. An dieser Stelle sind weiterführende Studien mit größeren Fallzahlen erstrebenswert, auch im Rahmen von Multi-Center-Studien.

Das Screening der Proband*innen auf kardiale Gesundheit mittels Anamnese sowie Echokardiographie war suffizient. Hierdurch konnten 2 Proband*innen identifiziert werden, welche unwissentlich eine kardiale Vorerkrankung besaßen und somit durch das Screening von der Studie ausgeschlossen wurden. Sie wurden einer adäquaten kardiologischen Diagnostik und Therapie zugeführt. Ein Proband zeigte eine unbekannte, nicht medikamentös eingestellte schwere arterielle Hypertonie, bei dem anderen Proband konnte eine signifikante koronare Herzerkrankung mittels Stenting therapiert werden.

Die Durchführung der Magnetokardiographie ist einfach, schnell, ohne Nebenwirkungen und bedarf bis auf eine ruhige Liegeposition keiner weiteren Mitarbeit seitens des/der Patient*in. Da die Messung nach korrekter Positionierung des/der Patient*in, dem Schließen des MSR und dem Starten der Untersuchung mittels Startknopf automatisiert erfolgt, kann die Magnetokardiographie grundsätzlich auch von nicht-ärztlichem Personal durchgeführt werden. Die Auswertung der Untersuchung mittels Software erfolgt aktuell schon teilautomatisiert und ist daher nur wenig untersucherabhängig. Im Rahmen einer weiteren Entwicklung der Software und nach Festlegung weiterer Grenzwerte und wichtiger Parameter, so wie in dieser Studie erfolgt, ist eine Vollautomatisierung der Auswertung denkbar. Hierdurch wäre der Erhalt von aussagekräftigen, objektiven Befunden innerhalb weniger Minuten möglich.

Die Magnetokardiographie kann aufgrund des Messmechanismus jedoch nicht bei Patienten mit metallischen Implantaten im Thoraxbereich wie zum Beispiel Schrittmacher, ICD oder Eventrecorder eingesetzt werden. Somit konnten entsprechende Patient*innen

in diese Studie nicht eingeschlossen werden. Inwieweit Metallimplantate in weiter entfernten Körperregionen Einfluss auf die Messergebnisse haben, ist bisher nicht genauer untersucht. Auch Patient*innen mit „Wearable Cardioverter Defibrillator (WCD)“ (z.B. LifeVest) wurden in dieser Studie aus Sicherheitsgründen nicht untersucht, da die Patient*innen den WCD für den Zeitraum der Untersuchung im MSR hätten ausziehen müssen. Es wäre aber denkbar, diese in Zukunft für den kurzen Moment der Messung abzunehmen, wenn es zu einer klinischen Anwendung des MKGs nach ausreichender Evidenz kommt. Insbesondere im Rahmen einer schweren inflammatorischen Kardiomyopathie aber auch bei neudiagnostizierten nicht-ischämischen Kardiomyopathien mit hochgradiger Einschränkung der LVEF sollte nach der Leitlinie der American Heart Association 2017 eine vorübergehende Therapie mit WCD erwogen werden (42). Die Betrachtung dieses Patientenkollektivs ist daher eingeschränkt. Dies gilt auch für kardiopulmonal instabile Patienten in intensivmedizinischer Therapie. Unter den aktuell gegebenen Messumständen erscheint die Durchführung einer Magnetokardiographie bei dieser Patientengruppe aufgrund von Transport-/Umlagerungsproblematik in den MSR sowie der Abhängigkeit von Maschinen (Monitor, Beatmungssysteme etc.) erst nach Wiedererlangung eines stabilen Kreislaufs möglich.

In der vorliegenden Studie mussten 10 Patient*innen und 8 Proband*innen aufgrund von Artefakt reichen Messungen nachträglich ausgeschlossen werden. Die Artefakte traten trotz der Einhaltung der standardisierten Untersuchungsmethodik auf, also trotz Entfernen aller metallischen und elektrischen Gegenstände von Patient*innen und Proband*innen. Ein möglicher Grund für die Artefakte könnte darin liegen, dass trotz Anordnung einer ruhigen Liegeposition eine vermehrte Bewegung durch die zu untersuchenden Personen bestand. Der genaue Grund für die Artefakte bleibt jedoch zunächst unklar. Eine Analyse möglicher Artefaktursachen im Rahmen weiterer Studien ist erstrebenswert.

In dieser Arbeit wurde die Vektorschleife von T-Beginn bis T-Maximum sowie deren Ausrichtung analysiert. Wie eingangs erläutert, kann die Vektorschleife in verschiedenen Abschnitten des Erregungsablaufs gemessen werden. Tolstrup et al. erklärten, dass Repolarisationsanomalien in direktem Zusammenhang mit der Richtung und der dynamischen Bewegung des magnetischen Vektors um die Spitze der T-Welle stehen (33), und nutzten daher ebenfalls diesen Abschnitt in ihrer Arbeit zur Untersuchung der Frage nach Detektion von Ischämien im MKG. Ebenso betrachteten Fenici et al. den

Bereich der T-Welle in ihren Analysen (43). Die Phase der T-Welle im EKG, also die Phase der terminalen Repolarisation des Aktionspotentials, ist im Rahmen vieler Arten von Kardiomyopathien verändert (44, 45, 46), weshalb die Wahl dieses Abschnittes für die hier vorliegende Analyse sinnvoll war.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Insgesamt erscheint die Nutzung des MKG-Vektors mit dem hier bestimmten Grenzwert von 0,051 als valide Methode mit hoher Spezifität zur Differenzierung zwischen gesunden Proband*innen und Patient*innen mit nicht-ischämischen Kardiomyopathien. Die Sensitivität der Methode ist jedoch eher niedrig (je nach Kohorte 51-58%); eine eindeutige Differenzierung der unterschiedlichen Subgruppen gelang nicht. Die Hinzunahme der Vektorausrichtung bietet einen Vorteil gegenüber der alleinigen Betrachtung des MKG-Vektor-Wertes. BMI, Alter und Geschlecht haben keinen relevanten Einfluss auf den MKG-Vektor-Wert.

Insgesamt gibt es bisher nur einzelne Untersuchungen zum Einsatz der Magnetokardiographie im Rahmen von nicht-ischämischen Kardiomyopathien. In den vorhandenen Arbeiten wird vor allem der Nutzen der Magnetokardiographie zur Risikostratifizierung von späteren kardialen Ereignissen, insbesondere von ventrikulären Arrhythmien, geprüft (39, 40, 47, 48). Die beiden hier vorrangig betrachteten Subgruppen der Kardiomyopathien sind die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie und die DCM. In einer sehr kleinen Studie untersuchten Nikitin et al. 8 Patienten mit Kardiomyopathie im Vergleich zu 28 gesunden, männlichen Probanden und zeigten hierbei Veränderungen der MKG-Kurve im Rahmen von linksventrikulären Hypertrophien auf (49). Die Anwendung der Magnetokardiographie zur Diagnostik von nicht-ischämischen Kardiomyopathien wurde somit bis zu diesem Zeitpunkt nicht aussagekräftig analysiert.

Im Rahmen der Untersuchung anderer Erkrankungsgruppen zeigte sich jedoch ein ähnliches Ergebnis zu Sensitivität und Spezifität der Magnetokardiographie als diagnostische Methode. Fenici et al. zeigten in einer Studie, die 51 Patienten mit koronarer Herzkrankheit und 52 gesunde Freiwillige umfasste, eine Sensitivität von 56% und eine Spezifität von 96% für die Magnetokardiographie, was den Ergebnissen dieser Arbeit entspricht (26, 43). Ähnliche MKG-Vektor-Werte im Rahmen der Untersuchung der Repolarisationsphase wie in der hier vorliegenden Arbeit zeigten sich bei Tolstrup et al..

Diese Arbeitsgruppe verglich Patient*innen mit nachgewiesener kardialer Ischämie mit einer Gruppe ohne Ischämie. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied der beiden Gruppen; ein Grenzwert wurde jedoch nicht bestimmt (33).

Wie initial erläutert, ergeben sich im Rahmen der Diagnostik von nicht-ischämischen Kardiomyopathien multiple Herausforderungen. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Komplikationen dieser Erkrankungen ist eine suffiziente Diagnostik und Therapie jedoch unabdingbar.

Tschöpe et al. betonen die Notwendigkeit einer Entwicklung von weiteren diagnostischen Methoden insbesondere zur Detektion von „low risk“ Patient*innen mit inflammatorischen Kardiomyopathien (19). Sie fordern zudem Studien zur Evaluierung der Kombination verschiedener bildgebender Verfahren für die Diagnostik und Therapieüberwachung (19). Die vorliegende Arbeit präsentiert eine gute Ergänzung zu den bisherigen diagnostischen Methoden und ist daher auch für den klinischen Alltag relevant.

Ein aktuelles Problem für die alltägliche Nutzung im klinischen Gebrauch stellt allerdings die eingeschränkte Verfügbarkeit der Magnetokardiographie dar. Aufgrund fehlender flächendeckender Studien auf diesem Gebiet sowie der hohen Anschaffungs- und Betriebskosten war die klinische Nutzung der Methode bisher nur eingeschränkt möglich (37). Insbesondere im Rahmen der fetalen Magnetokardiographie wird daher an verschiedenen Optionen zur Verbesserung der Nutzbarkeit der Magnetokardiographie geforscht. So gehen Wacker-Gussmann et al. davon aus, dass qualitativ hochwertige MKGs in naher Zukunft durch die Umstellung auf kostengünstige OPMs (optically pumped magnetometers) und Verbesserung der Messabschirmungsmethoden möglich sein wird (34). Auch mittels tunneling magnetoresistance sensors (TMRs) kann zukünftig möglicherweise auf das SQUID-System verzichtet werden, so dass insbesondere durch die Einsparung des kühlenden Heliums Kosten deutlich reduziert werden könnten. Kurashima et al. berichteten kürzlich über die Nutzung eines solchen Systems, die Arbeitsgruppe verzichtete in ihrer Studie auch vollständig auf den MSR (50). Im Rahmen dieser Veränderungen sind auch mobile Magnetokardiographen für Messungen am Patientenbett denkbar (24).

4.4 Fazit und Ausblick

In dieser Studie wurde die Bestimmung des magnetokardiographischen Vektors zur Differenzierung zwischen Patient*innen mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie

und gesunden Proband*innen zum ersten Mal getestet. Mithilfe des hier ermittelten Vektorgrenzwertes sowie seiner Ausrichtung lassen sich gesunde Proband*innen mit hoher Spezifität von erkrankten Personen unterscheiden, wobei Alter, Geschlecht und BMI keinen signifikanten Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben. Eine genaue Unterscheidung zwischen den Subgruppen der nicht-ischämischen Kardiomyopathien scheint hingegen durch die Vektorbestimmung allein nicht möglich. Die Magnetokardiographie mit Bestimmung des MKG-Vektors könnte zukünftig insbesondere bei der Diagnosefindung als schnelles und objektives Screening-Verfahren dienen, um Ärzt*innen bei der Entscheidung über eine weiterführende kardiologische Diagnostik oder eine rasche Entlassung zu unterstützen. Es ist anzunehmen, dass hierdurch auch bei sehr unspezifischen Symptomen Krankheitsfälle detektiert werden könnten, die ansonsten unerkannt und unbehandelt blieben. Aufgrund der schnellen Durchführbarkeit und fehlender Nebenwirkungen kann die wiederholte Bestimmung des MKG-Vektors auch zur Therapieüberwachung angewandt werden, wodurch die Magnetokardiographie einen deutlichen Vorteil gegenüber anderen diagnostischen Methoden bietet (26). Die hier erstmals beschriebenen Ergebnisse sollten im Rahmen von weiteren Studien mit größeren Kohorten bestätigt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB, American Heart A, Council on Clinical Cardiology HF, Transplantation C, Quality of C, Outcomes R, Functional G, Translational Biology Interdisciplinary Working G, Council on E, Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
3. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, Mantovani R, Varrenti M, Pedrotti P, Conca C, Mafrici A, Grosu A, Briguglia D, Guglielmetto S, Perego GB, Colombo S, Caico SI, Giannattasio C, Maestroni A, Carubelli V, Metra M, Lombardi C, Campodonico J, Agostoni P, Peretto G, Scelsi L, Turco A, Di Tano G, Campana C, Belloni A, Morandi F, Mortara A, Ciro A, Senni M, Gavazzi A, Frigerio M, Oliva F, Camici PG, Registro Lombardo delle M. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018;138(11):1088-99.
4. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16.
5. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-6.
6. Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2017;96(10):640-6.

7. Chien KR. Genotype, phenotype: upstairs, downstairs in the family of cardiomyopathies. *J Clin Invest*. 2003;111(2):175-8.
8. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RO, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-18.
9. Falk RH, Hershberger RE. The Dilated, Restrictive, and Infiltrative Cardiomyopathies. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Mann DL, Tomaselli GF, editors. *Braunwald's Heart Disease - A textbook of cardiovascular medicine*. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1580-601.
10. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Helio T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM, European Society of Cardiology Working Group on M, Pericardial D. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
11. Rimac G, Poulakos N, Beaulieu-Shearer A, Dupuis C, Beaudoin J, Lemay S, Lalancette JS, Trahan S, Racine HP, Steinberg C, Senechal M, Turgeon PY. Clinical and echocardiographic evolution of patients with arrhythmogenic cardiomyopathy before heart transplantation. *Clin Transplant*. 2023;37(2):e14869.
12. Akintoye E, Salih M, Aje K, Alvarez P, Sellke F, Briasoulis A, Dorbala S. Trends and Outcomes of Patients With Amyloid Cardiomyopathy Listed for Heart Transplantation. *Can J Cardiol*. 2022;38(8):1263-70.
13. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58.
14. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G, Vardeny O, American Heart Association Heart F, Transplantation Committee of the Council on Clinical C. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(6):e69-e92.

15. Sergi CM. Point of care with serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for heart failure in patients with acute decompensation. An invited commentary. *Contemp Clin Trials Commun.* 2022;26:100889.
16. Gassenmaier T, Buchner S, Birner C, Jungbauer CG, Resch M, Debl K, Endemann DH, Riegger GA, Lehn P, Schmitz G, Luchner A. High-sensitive Troponin I in acute cardiac conditions: implications of baseline and sequential measurements for diagnosis of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2012;222(1):116-22.
17. Popescu BA, Stefanidis A, Fox KF, Cosyns B, Delgado V, Di Salvo GD, Donal E, Flachskampf FA, Galderisi M, Lancellotti P, Muraru D, Sade LE, Edvardsen T, Reviewers: This document was reviewed by members of the - Eacvi Scientific Documents Committee: Philippe Bertrand MDBGIS. Training, competence, and quality improvement in echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging Recommendations: update 2020. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(12):1305-19.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Task Force for the D, Treatment of A, Chronic Heart Failure of the European Society of C, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P, Guidelines ESCCfP. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(8):803-69.
19. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, Hare JM, Heidecker B, Heymans S, Hubner N, Kelle S, Klingel K, Maatz H, Parwani AS, Spillmann F, Starling RC, Tsutsui H, Seferovic P, Van Linthout S. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):169-93.

20. Heidecker B, Ruedi G, Baltensperger N, Gresser E, Kottwitz J, Berg J, Manka R, Landmesser U, Luscher TF, Patriki D. Systematic use of cardiac magnetic resonance imaging in MINOCA led to a five-fold increase in the detection rate of myocarditis: a retrospective study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20098.
21. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Sechtem U. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900-9.
22. Frey N, Meder B, Katus HA. Left Ventricular Biopsy in the Diagnosis of Myocardial Diseases. *Circulation*. 2018;137(10):993-5.
23. Nensa F, Bamberg F, Rischpler C, Menezes L, Poepfel TD, la Fougere C, Beitzke D, Rasul S, Loewe C, Nikolaou K, Bucerius J, Kjaer A, Gutberlet M, Prakken NH, Vliedgenhart R, Slart R, Nekolla SG, Lassen ML, Pichler BJ, Schlosser T, Jacquier A, Quick HH, Schafers M, Hacker M, European Society of Cardiovascular R, European Association of Nuclear Medicine Cardiovascular C. Hybrid cardiac imaging using PET/MRI: a joint position statement by the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Radiol*. 2018;28(10):4086-101.
24. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, Lacey S, Lee W, Michelfelder EC, Sr., Rempel GR, Silverman NH, Spray TL, Strasburger JF, Tworetzky W, Rychik J, American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Y, Council on Clinical Cardiology CoCS, Anesthesia, Council on C, Stroke N. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-242.
25. Baule GM, McFee R. The magnetic heart vector. *Am Heart J*. 1970;79(2):223-36.
26. Brala D, Thevathasan T, Grahl S, Barrow S, Violano M, Bergs H, Golpour A, Suwalski P, Poller W, Skurk C, Landmesser U, Heidecker B. Application of Magnetocardiography to Screen for Inflammatory Cardiomyopathy and Monitor Treatment Response. *J Am Heart Assoc*. 2023:e027619.
27. Koch H. SQUID magnetocardiography: Status and perspectives. *IEEE T Appl Supercon*. 2001;11(1):49-59.
28. Baule G, McFee R. Detection of the Magnetic Field of the Heart. *Am Heart J*. 1963;66:95-6.

29. Chen J, Thomson PD, Nolan V, Clarke J. Age and sex dependent variations in the normal magnetocardiogram compared with changes associated with ischemia. *Ann Biomed Eng.* 2004;32(8):1088-99.
30. Nousiainen J, Oja S, Malmivuo J. Normal vector magnetocardiogram. I. Correlation with the normal vector ECG. *J Electrocardiol.* 1994;27(3):221-31.
31. Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Watanabe Y, Tanaka K, Murakami M, Oka Y, Takaki H, Hashimoto S, Yamada Y, Komamura K, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Yamaguchi I. Standard template of adult magnetocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(4):391-400.
32. Nousiainen JJ, Lekkala JO, Malmivuo JA. Comparative study of the normal vector magnetocardiogram and vector electrocardiogram. *J Electrocardiol.* 1986;19(3):275-90.
33. Tolstrup K, Madsen BE, Ruiz JA, Greenwood SD, Camacho J, Siegel RJ, Gertzen HC, Park JW, Smars PA. Non-invasive resting magnetocardiographic imaging for the rapid detection of ischemia in subjects presenting with chest pain. *Cardiology.* 2006;106(4):270-6.
34. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Wakai RT. Contribution of Fetal Magnetocardiography to Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Fetal Arrhythmia. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(15):e025224.
35. Guida G, Sorbo AR, Fenici R, Brisinda D. Predictive value of unshielded magnetocardiographic mapping to differentiate atrial fibrillation patients from healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(6):e12569.
36. Ito Y, Shiga K, Yoshida K, Ogata K, Kandori A, Inaba T, Nakazawa Y, Sekiguchi Y, Tada H, Sekihara K, Aonuma K. Development of a magnetocardiography-based algorithm for discrimination between ventricular arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract and those originating from the aortic sinus cusp: a pilot study. *Heart Rhythm.* 2014;11(9):1605-12.
37. Camm AJ, Henderson R, Brisinda D, Body R, Charles RG, Varcoe B, Fenici R. Clinical utility of magnetocardiography in cardiology for the detection of myocardial ischemia. *J Electrocardiol.* 2019;57:10-7.
38. Huang X, Chen P, Tang F, Hua N. Detection of coronary artery disease in patients with chest pain: A machine learning model based on magnetocardiography parameters. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;78(3):227-36.
39. Kimura Y, Takaki H, Inoue YY, Oguchi Y, Nagayama T, Nakashima T, Kawakami S, Nagase S, Noda T, Aiba T, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M, Yasuda S, Shimokawa

- H, Kusano K. Isolated Late Activation Detected by Magnetocardiography Predicts Future Lethal Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ J*. 2017;82(1):78-86.
40. Kawakami S, Takaki H, Hashimoto S, Kimura Y, Nakashima T, Aiba T, Kusano KF, Kamakura S, Yasuda S, Sugimachi M. Utility of High-Resolution Magnetocardiography to Predict Later Cardiac Events in Nonischemic Cardiomyopathy Patients With Normal QRS Duration. *Circ J*. 2016;81(1):44-51.
41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
42. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e190-e252.
43. Fenici R, Brisinda D. Predictive value of rest magnetocardiography in patients with stable angina. *International Congress Series*. 2007;1300(June 2007):737-40.
44. Sato A, Saiki H, Kudo M, Takizawa Y, Kuwata S, Nakano S, Sato Y, Miura K, Oyama K, Akasaka M. Chronological T-wave alternation before and after the onset of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(6):e12965.
45. Kang S, Choi WH. Pseudonormalization of negative T wave during stress test in asymptomatic patients without ischemic heart disease: a clue to apical hypertrophic cardiomyopathy? *Cardiology*. 2013;124(2):91-6.
46. Ghoraani B, Suszko AM, Selvaraj RJ, Subramanian A, Krishnan S, Chauhan VS. Body surface distribution of T wave alternans is modulated by heart rate and ventricular activation sequence in patients with cardiomyopathy. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214729.
47. Agren PL, Goranson H, Jonsson H, Bergfeldt L. Magnetocardiographic and magnetic resonance imaging for noninvasive localization of ventricular arrhythmia origin

in a model of nonischemic cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(2):161-6.

48. Korhonen P, Vaananen H, Makijarvi M, Katila T, Toivonen L. Repolarization abnormalities detected by magnetocardiography in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12(7):772-7.

49. Nikitin Iu P, Shabalin AV, Kytmanov AV, Ermakova EN, Tsel'man SG, Golyshev NV, Motorin SV, Rogachevskii BM. [The diagnostic potentials of magnetocardiography in the combined examination of patients with cardiomyopathies]. *Ter Arkh.* 1996;68(1):45-9.

50. Kurashima K, Kataoka M, Nakano T, Fujiwara K, Kato S, Nakamura T, Yuzawa M, Masuda M, Ichimura K, Okatake S, Moriyasu Y, Sugiyama K, Oogane M, Ando Y, Kumagai S, Matsuzaki H, Mochizuki H. Development of Magnetocardiograph without Magnetically Shielded Room Using High-Detectivity TMR Sensors. *Sensors (Basel).* 2023;23(2).

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Hendrikje Dorothea Bergs, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Anwendung der Magnetokardiographie zur Detektion von nicht-ischämischen Kardiomyopathien und deren Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index / The application of magnetocardiography for the detection of non-ischemic cardiomyopathies and their association with age, sex, and body mass index selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Hendrikje Dorothea Bergs hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1:

Brala D, Thevathasan T, Grahl S, Barrow S, Violano M, **Bergs H**, Golpour A, Suwalski P, Poller W, Skurk C, Landmesser U, Heidecker B. Application of Magnetocardiography to Screen for Inflammatory Cardiomyopathy and Monitor Treatment Response. J Am Heart Assoc. 2023:e027619

Beitrag im Einzelnen:

- Durchführung der Messungen und Auswertung der MKG-Messung bei Patient*innen
- Akquise, Durchführung der Messungen und Auswertung der MKG-Messung aller Proband*innen
- Zusammenstellung der klinischen Daten aus dem Medizinischen Dokumentationssystem der Klinik (SAP)
- Literaturrecherche und Manuskripterstellung

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- Brala D, Thevathasan T, Grahl S, Barrow S, Violano M, **Bergs H**, Golpour A, Suwalski P, Poller W, Skurk C, Landmesser U, Heidecker B. Application of Magnetocardiography to Screen for Inflammatory Cardiomyopathy and Monitor Treatment Response. J Am Heart Assoc. 2023:e027619. 06. Februar 2023

Danksagung

Ich danke Frau PD Dr. med. Bettina Heidecker für die Überlassung des Themas.

Außerdem möchte ich Frau PD Dr. med. Bettina Heidecker für ihre Ausdauer, Motivation und vielfache konstruktive Kritik und wissenschaftliche Expertise danken.

Der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Bettina Heidecker, insbesondere Dr. med. Debora Brala, Simon Grahl, Dr. med. Philip Suwalski und Ainoosh Golpour danke ich für die gute Zusammenarbeit und informative inhaltliche Diskussionen.

Meinem Ehemann danke ich für seine Geduld und bedingungslose Unterstützung.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



Dr. Ulrich Gauger
Pappelallee 72 • 10437 Berlin
Fon 030/4459882 • Mobil 0160/97936812
ulrich.gauger@gmail.com

Dr. Ulrich Gauger • Pappelallee 72 • 10437 Berlin

Name, Vorname: Hendrikje Dorothea Bergs
Emailadresse: hendrikje.bergs@charite.de
Matrikelnummer: 212927
Promotionsbetreuerin: Bettina Heidecker
Promotionsinstitution: CBF, Medizinische
Klinik für Kardiologie

statistikhilfe.de
medizin-statistik.de

16. April 2023

Bestätigung für Hendrikje Bergs, geb. am [REDACTED] in Berlin

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Hendrikje Bergs bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben:

Die Anwendung der Magnetokardiographie zur Detektion von Nicht-ischämischen Kardiomyopathien und deren Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index

zu folgenden Terminen wahrgenommen hat:

Termin 1: 7.12.2022

Termin 2: 06.01.2023

Termin 3: 11.01.2023

Termin 4: 04.02.2023

Termin 5: 15.02.2023

Folgende Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen und adäquaten Auswertung und Interpretation der vorgelegten Daten wurden hierbei erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Darstellung der Patientengruppen mittels geeigneter statistischer Parameter und Grafiken (abhängig von Skalenniveau und Verteilungseigenschaft der Merkmale).
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung statistischer Verfahren in Abhängigkeit der Fragestellung (t-Test, Wilcoxon-Test, lineare Regressionsanalyse, ROC-Analysen inkl.



Dr. Ulrich Gauger
Pappelallee 72 • 10437 Berlin
Fon 030/4459882 • Mobil 0160/97936812
ulrich.gauger@gmail.com

Berechnung der relevanten Kennwerte wie Sensitivität, Spezifität, npV, ppV).

- Empfehlungen zur Adjustierung des p-Wertes (Bonferroni-Korrektur) bei multiplem Testen.
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der Empfehlungen. Die korrekte Umsetzung obliegt der Promovierenden.

Berlin, den 19. April 2023



Dr. Ulrich Gauger, akkreditierter Statistiker am Promotionsbüro der Charité Berlin.