

4 Diskussion

4.1 Bedeutung der Vitalitätsdiagnostik

Revaskularisation von dysfunktionalem, aber vitalem Myokard führt zu einer Verbesserung der Herzfunktion,⁸⁹⁻⁹² der Herzinsuffizienzsymptomatik^{4, 93} und der Prognose^{10, 12, 13, 94} bei Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit leiden. Da jede Koronarintervention, insbesondere aber eine Bypassoperation, Risiken in sich birgt, sollten nur die Myokardregionen revaskularisiert werden, die von der Maßnahme profitieren. Dies sind in erster Linie Regionen mit ischämischem, aber vitalem Myokard.

4.2 Magnetokardiographie als nichtinvasive Methode zur Untersuchung der myokardialen Vitalität

In der vorliegenden Studie wurde erstmals systematisch an 15 Patienten mit koronarer Herzerkrankung untersucht, ob die Magnetokardiographie zur Beurteilung der myokardialen Vitalität geeignet ist. Die Kombination aus den 3 magnetokardiographischen Parametern R_{\max} (Maximalamplitude der R-Zacke in der Maximalwertkurve aller 49 Messkanäle des MKG-Systems), T_{\max} (Maximalamplitude der T-Welle in der Maximalwertkurve aller 49 Kanäle) und T_{\min} (Minimalamplitude der T-Welle in der Minimalwertkurve aller 49 Kanäle) erlaubte eine klare Zuweisung der Patienten zu 3 Vitalitätsgruppen A^a, B^b und C^c im Hinblick auf die Ausdehnung linksventrikulärer Myokardnarben.

Es wurde im Voraus angenommen, dass Amplitudenwerte und Zeitdauern aus der MKG-Kurve im Zusammenhang mit der Vitalitätsdiagnostik bedeutsam sein könnten. Die 3 schließlich gefundenen Parameter mit der besten Trennschärfe erscheinen aus pathophysiologischer Sicht plausibel, denn auch in der Elektrokardiographie sind z. B. eine Reduktion der R-Zacke bzw. die Ausbildung einer Q-Zacke Hinweise auf myokardiale Nekrosen. Weiterhin ist die T-Wellen-Negativierung ein sehr sensitiver Marker für einen myokardialen Schaden.

^a nur vitale linksventrikuläre Myokardsegmente

^b 1-3 linksventrikuläre Narbensegmente

^c ≥ 4 linksventrikuläre Narbensegmente

Eine Voraussetzung für myokardiale Vitalität ist unter anderem ein intaktes Sarkolemm der Kardiomyozyten. Nur so ist es möglich, dass Aktionspotentiale erzeugt werden können. Beim Zustandekommen derselben wirken Membranpotentialänderungen, Veränderungen der Ionenleitfähigkeiten und somit Ionenströme zusammen. Zur schnellen Depolarisation (Aufstrichphase des Aktionspotentials) kommt es aufgrund einer kräftigen kurzdauernden Erhöhung der Natriumleitfähigkeit, die zu einem schnellen Na^+ -Einwärtsstrom führt. Die Repolarisation der Kardiomyozyten durch einen K^+ -Auswärtsstrom wird verzögert zum einen durch eine mit einer gewissen Latenz einsetzende und langsam abklingende Erhöhung der Ca^{2+} -Leitfähigkeit, die zu einem depolarisierenden Ca^{2+} -Einwärtsstrom führt, und zum anderen durch eine vorübergehende Verringerung der K^+ -Leitfähigkeit. Da die Ca^{2+} -Leitfähigkeit im weiteren Verlauf des Aktionspotentials wieder abnimmt und die K^+ -Leitfähigkeit bei stärker negativem Membranpotential wieder zunimmt, kommt es schließlich doch zur Repolarisation.

Bei der Erregungsausbreitung und -rückbildung am Herzen treten durch die Potentialdifferenzen bzw. Ionenströme elektrische und magnetische Felder auf, die mittels EKG bzw. MKG erfasst werden können. Die zeitlichen Veränderungen der Stärke und Richtung dieser elektrischen bzw. magnetischen Felder sind Ausdruck der myokardialen Erregungsvorgänge und nicht der kardialen Kontraktion.

Je mehr vitales Myokard in einem bestimmten Myokardareal vorhanden ist, desto größer ist die Summenpotentialdifferenz in diesem Gebiet. Dies führt zu größeren magnetischen Feldstärken und somit zu größeren gemessenen magnetokardiographischen Amplituden, insbesondere während der Erregungsausbreitung, die z. B. die R-Zacke einschließt. Eine myokardiale Narbe wird zu einer Reduktion der R-Zacken-Amplitude in der Summenkurve führen. Die T-Welle spiegelt die Repolarisation des Ventrikelmyokards wider. Eine Myokardschädigung kann bereits den normalen Verlauf der Erregungsausbreitung stören, sodass dann auch die Repolarisation pathologisch verändert ist.

4.2.1 Beziehungen zwischen magnetokardiographischer und elektrokardiographischer Vitalitätsdiagnostik

Sowohl magnetokardiographische als auch elektrokardiographische Messungen stehen letztlich im Zusammenhang mit den Ionenströmen am Herzen während der Aktionspotentiale. Dennoch weisen sie aus physikalischen Gründen voneinander abweichende Signalformen auf. Das *body surface potential mapping* (BSPM) misst die räumliche und zeitliche Verteilung der Potentialdifferenzen an der Körperoberfläche, während das MKG die hoch sensitiven *Superconducting Quantum Interference Device*-Systeme nutzt, um die B_z -Komponente des sich zeitlich ändernden Magnetfeldes $B(t)$ zu messen.

Die Abweichungen in den Signalformen sind besonders ausgeprägt an den Elektroden- bzw. Magnetfeldsensorpositionen mit den höchsten Signalamplituden. Ein Vergleich mit einem Stromdipol („Herzvektor“ in der Elektrokardiographie) zeigt, dass in der Magnetokardiographie unterschiedliche Stromverläufe zwischen 2 Punkten (Elektrodenpositionen auf dem Torso) trotz gleicher Potentialdifferenz auch verschiedene Magnetfelder induzieren.⁹⁵ Im Gegensatz dazu wird im EKG aufgrund der gleichen Potentialdifferenz das gleiche Signal abgeleitet. Während die für das EKG wichtigen Isopotentiallinien senkrecht zur Achse des Stromdipols verlaufen, liegen die für das MKG relevanten magnetischen Feldlinien parallel zur Achse des Stromdipols und die Magnetfeldsensoren registrieren in Richtung dieser Achse sehr niedrige Werte (Abb. 14). Durch simultane BSPM- und MKG-Registrierung konnte nachgewiesen werden, dass bestimmte Stromdichteverläufe (Vortexströme) existieren, die nur mittels MKG, jedoch nicht mit BSPM erfasst werden können.^{96, 97}

Bei der Magnetokardiographie hat Gewebe, das zwischen dem Sensor und der Signalquelle (dem Herzen) liegt, bei der Messung aufgrund der physikalischen Eigenschaften von Magnetfeldern einen wesentlich geringeren Einfluss auf das Messergebnis, als dies bei elektrischen Feldern der Fall wäre. Der elektrische Strom nimmt den Weg mit dem geringsten Widerstand durch das Gewebe. Die Ausbreitung des Magnetfeldes wird durch unterschiedliche Gewebe nur sehr gering beeinflusst. Zudem kann das Magnetfeld berührungsfrei über der präkordialen Region erfasst werden, sodass der elektrische Hautwiderstand keinen Einfluss auf das Messergebnis hat. Bei herzgesunden Probanden zeigte sich in der magnetokardiographischen Stressuntersuchung während der Repolarisation

eine T-Wellen-Inversion im Vergleich zu Ruhemessdaten, während in der Elektrokardiographie lediglich eine ST-T-Segment-Verschiebung (*shift*) erkannt wurde.⁹⁶

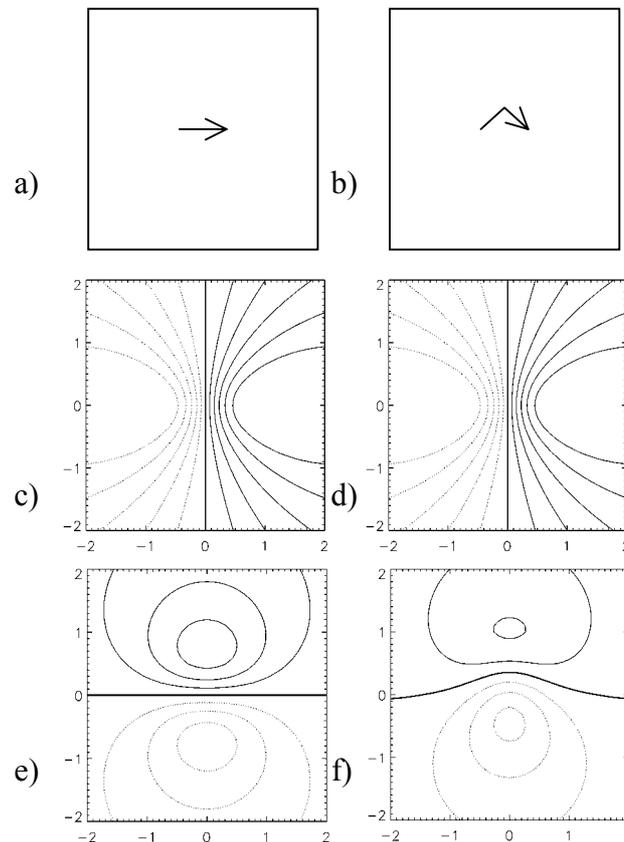


Abb. 14: Gerader und gekrümmter Stromdipol, Isopotentiallinien im EKG und isomagnetische Linien in der MKG

a) gerader Stromdipol, b) gekrümmter Stromdipol, c-d) im EKG zeigen sich aufgrund der gleichen Potentialdifferenz zwischen geradem und gekrümmtem Stromdipol die gleichen Isopotentiallinien, e) Isomagnetische Linien bei geradem Stromdipol, f) Isomagnetische Linien bei gekrümmtem Stromdipol (nach Koch et al.)⁹⁷

Die magnetischen und elektrokardiographischen Biosignale sind allerdings auch wiederum komplementär zueinander. Somit erscheint es durchaus angebracht, Ergebnisse bisheriger elektrokardiographischer Studien zur Vitalitätsdiagnostik mit den magnetokardiographischen Resultaten der vorliegenden magnetokardiographischen Untersuchungen zu vergleichen. In bisherigen elektrokardiographischen Studien wurden die Q-Zacke,^{29,30} die QT-Dispersion,³¹⁻³³

die belastungsinduzierte ST-Strecken-Hebung,³⁴⁻⁴³ die T-Wellen-Normalisierung im Belastungs-EKG bzw. während der Dobutamin-Echokardiographie⁴⁴⁻⁵¹ oder auch die U-Welle⁵² als Indikatoren für die myokardiale Vitalität untersucht.

Die Autoren, die die Q-Zacke als Vitalitätsparameter untersuchten, kamen zu dem Schluss, dass die dysfunktionalen Myokardsegmente in diesen infarktassoziierten Arealen eher vernarbt waren als sonstige dysfunktionale Segmente. Dennoch konnte in einer Studie an 148 Patienten in 61 % der Fälle szintigraphisch eine Restvitalität in den Q-Zacken-assoziierten Segmenten nachgewiesen werden, sodass die Ausbildung einer Q-Zacke nicht notwendigerweise irreversibel geschädigtes Myokard anzeigt.²⁹

Insbesondere in den letzten 10 Jahren fanden einige Untersucher, dass die belastungsinduzierte ST-Hebung im EKG ein Indikator für die Myokardvitalität sei,³⁴⁻⁴¹ während andere zu konträren Schlüssen kamen.⁹⁸⁻¹⁰⁷ In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die belastungsinduzierte ST-Hebung in den EKG-Ableitungen, die auch Q-Zacken zeigten, stärkere Wandbewegungsstörungen aufwiesen.^{98-100, 108-113} Andere Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die belastungsinduzierte ST-Hebung mit myokardialer Ischämie assoziiert sei.^{98-101, 114-116} Wiederum andere Untersucher fanden, dass eine belastungsinduzierte ST-Hebung sowohl mit einer Wandbewegungsstörung als auch einer Ischämie verbunden sei¹¹⁷⁻¹²¹ während in 3 weiteren Studien dies nicht bestätigt werden konnte.¹²²⁻¹²⁴ Auf die ST-Strecke wurde in bisherigen magnetokardiographischen Untersuchungen sowohl in Tierexperimenten⁶⁸⁻⁷⁰ als auch in klinischen Studien^{71, 72} besonderes Augenmerk gelegt. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine magnetokardiographische ST-Strecken-Verschiebung (*shift*) bzw. eine Änderung der Magnetfeldgradienten während der ST-Strecke mit myokardialer Ischämie verbunden sei, was mit den bekannten Ergebnissen älterer elektrokardiographischer Untersuchungen zur myokardialen Ischämie gut zu vereinbaren ist. Während also die ST-Strecken-Verschiebung unter Belastung sowohl in der Elektrokardiographie als auch in der MKG eine Myokardischämie anzeigt, ist ihre Bedeutung als Indikator für die Myokardvitalität im EKG umstritten und im Magnetokardiogramm nicht bekannt. In der vorliegenden Studie erlaubte dieser Parameter zumindest in der Ruhe-MKG keine Rückschlüsse auf die myokardiale Vitalität.

In der Elektrokardiographie wurde die Normalisierung einer negativen T-Welle zum Teil als Hinweis auf myokardiale Vitalität angesehen,⁴⁴⁻⁴⁸ wobei andere Autoren dieser Auffassung widersprachen.⁴⁹⁻⁵¹ Während Mobilia et al. eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 67 % angaben,⁴⁷ lagen die Werte für Sensitivität bzw. Spezifität bei De Felice et al. bei nur 27 % bzw. bei 80 %.¹²⁵ In der MKG unter Belastung ließen sich auch anhand der T-Welle Patienten mit Ischämie von gesunden Probanden unterscheiden.⁷¹ In der vorliegenden Studie trugen auch Amplitudenwerte der T-Welle in der Ruhe-MKG zur Klassifizierung der Patienten hinsichtlich Myokardvitalität bei. Elektrophysiologisch ist dies ohne weiteres nachvollziehbar, da auch im EKG T-Wellen-Veränderungen empfindlich eine Myokardschädigung anzeigen.

Als weiterer Indikator für Myokardvitalität kristallisierte sich in der vorliegenden Arbeit die maximale Amplitude der R-Zacke R_{\max} heraus. Aus pathophysiologischer Sicht erscheint dies plausibel, da eine myokardiale Narbe unter anderem auch die Erregungsausbreitung stören wird. Eine kürzlich veröffentlichte elektrokardiographische Studie zeigte, dass eine Zunahme der R-Zacken-Amplitude innerhalb von 4 Wochen nach Myokardinfarkt mit einer kardialen Funktionsverbesserung – einer Verbesserung von Δ EF und der Myokardperfusion – einhergeht.¹²⁶ Somit standen auch in dieser Untersuchung Veränderungen der Amplitude der R-Zacke im EKG im Zusammenhang mit der myokardialen Vitalität. Auch für die MKG gibt es in der Literatur Hinweise für die Bedeutung der R-Zacke für die Beurteilung der Myokardvitalität. Eine Bochumer Arbeitsgruppe charakterisierte die Magnetfeldverteilung von Myokardinfarktpatienten unter anderem anhand der Feldstärke und der Orientierung des Feldes.^{27, 66} Bei Myokardinfarktpatienten zeigten diese Parameter im Vergleich zu gesunden Probanden ein sehr heterogenes Bild. Anhand einer eindeutigen Verlaufsabweichung während der QR-Phase kurz vor und zum Zeitpunkt von R_{\max} ließen sich die Infarktpatienten eindeutig identifizieren.⁶⁴

Die genannten Studien unterstreichen, dass grundsätzlich Parameter der Erregungsausbreitung (z. B. Morphologie der R-Zacke) und Repolarisation (z. B. Morphologie der T-Welle) zur magnetokardiographischen Vitalitätsdiagnostik herangezogen werden können. Insofern stützen sie die Ergebnisse der vorliegenden Studie, bei der solche Parameter geeignet waren, bereits in Ruhe vitales Myokard zu erkennen.

4.3 Charakterisierung vitaler Myokardsegmente

Insgesamt zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung in 29/117 (25 %) von einer signifikanten Koronarstenose abhängigen linksventrikulären Myokardsegmenten eine Myokardnarbe mit eingeschränkter F-18-FDG-Akkumulation und in 88/117 (75 %) Segmenten vitales Myokard.

Kennzeichnend für *stunned myocardium* ist eine reversible postischämische Dysfunktion, bei der das Myokard trotz Wiederherstellung der Perfusion nur verzögert seine kontraktile Funktion wieder aufnimmt.¹²⁷ Verschiedene Hypothesen versuchen die dem *stunned myocardium* zugrunde liegenden Pathomechanismen zu erklären. So gibt es u. a. die Auffassung, dass es nach einer Ischämie zu einer Freisetzung von freien Radikalen im Myokard kommt, die dann zu einer Schädigung von Membranen und Enzymen führt.¹²⁸ In der vorliegenden Studie präsentierten sich insgesamt 33 Segmente als *stunned myocardium*; allein Patient Nr. 9 wies 7 solcher Segmente auf.

Unter *hibernating myocardium* versteht man vitales, aber chronisch ischämisches Myokard mit anhaltender kontraktilem Dysfunktion, die sich nach Reperfusion normalisiert.^{127, 129} In der vorliegenden Studie zeigte sich bei Aufnahme in die Studie in 26 Segmenten *hibernating myocardium*. Es ist anzunehmen, dass es bei länger bestehender koronarer Herzkrankheit mit rezidivierenden Ischämien dann schließlich zu strukturellen Veränderungen des Myokards kommen wird im Sinne einer Reduktion der Anzahl kontraktile Myofibrillen und einer Zunahme kollagenen Gewebes (Myokardfibrose).¹³⁰

4.4 Diskordanz zwischen Myokardperfusion und Glucoseutilisation

In der Thallium-201-Szintigraphie zeigten neben den 29/117 (25 %) Segmenten mit Myokardnarbe noch weitere 26/117 (22 %) Myokardsegmente einen persistierenden Speicherdefekt bei erhaltener Glucoseutilisation. Segmente mit einem solchen *perfusion-metabolism mismatch* wurden als vital betrachtet. So berichteten z. B. Tillisch et al. von Patienten, bei denen in mindestens 2 Segmenten ein Missverhältnis zwischen Durchblutung und Stoffwechsel vorlag, dass es zu einer Verbesserung der linksventrikulären

Ejektionsfraktion von $30 \pm 11 \%$ auf $45 \pm 14 \%$ 6 Wochen nach einer Bypass-Operation gekommen war.¹³¹ Retrospektive Untersuchungen fanden eine hohe Inzidenz von kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten, die einen verminderten Blutfluss bei jedoch erhaltener FDG-Aufnahme aufwiesen und sich keiner Myokardrevaskularisation unterzogen. Keine Unterschiede in der Prognose zeigten sich zwischen Patienten mit normalem Myokard und Narbengewebe unabhängig von revaskularisierenden Maßnahmen.¹³²

4.5 Ermittlung magnetokardiographischer Vitalitätsparameter

Von den 117 stenoseabhängigen Myokardsegmenten waren 88 vital und 29 vernarbt. Um die konventionell erhobenen Vitalitätsbefunde mit den magnetokardiographischen Daten in Beziehung zu setzen, wurden die Patienten entsprechend ihrem Anteil linksventrikulärer Narbensegmente in 3 Vitalitätsgruppen eingeteilt (siehe 2.6.2 *Auswertung der Positronen-Emissions-Tomographie*).

Die mit einer linearen Diskriminanzanalyse mit Vorwärtseinschluss ermittelten Parameter führten zu einer höheren „Trefferquote“ (alle Patienten wurden korrekt klassifiziert), als es nach dem Zufallsprinzip zu erwarten gewesen wäre. Dies zeigt, dass sich die 3 Vitalitätsgruppen hinsichtlich einer Diskriminanzfunktion statistisch signifikant unterscheiden. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass anhand ein und derselben Patientenstichprobe einerseits die Ermittlung der Diskriminanzfunktionen erfolgte und andererseits an ihr eine Klassifizierung der Patienten vorgenommen wurde (siehe 4.7 Limitationen der vorliegenden Studie).

4.6 Restenoserate

In der vorliegenden Arbeit war bei 7/13 (54 %) der angiokardiographisch kontrollierten Patienten eine signifikante Rezidivstenose ($\geq 50 \%$) zu finden. Vergleicht man diese Restenoserate etwa mit den Raten von 12 – 58 % in einem Editorial von Serruys et al.,¹³³ muss festgestellt werden, dass diese Rate im oberen Bereich einzuordnen wäre. Allerdings basieren die Daten in der angegebenen Übersichtsarbeit auf verschiedenen

Restenosedefinitionen (z. B. eine Diameter-Stenose von ≥ 20 % bis ≥ 70 %), einer unterschiedlichen Reangiographierate zwischen 57 % und 100 %, Nachuntersuchungen zwischen 1 und 9 Monaten und einer unterschiedlich hohen Rate von Stentimplantationen. Dies erklärt die große Schwankungsbreite der angegebenen Restenoseraten. Von den Patienten in der vorliegenden Studie hatten bereits 9/15 (60 %) anamnestisch mindestens eine PTCA. Mehrfache Interventionen im gleichen Koronarsegment erhöhen per se die Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Restenose. Rekanalisierte Koronarien zeigen ebenfalls eine erhöhte Restenoserate von 41 – 75 %.^{134, 135} In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von Salvioni et al. interessant, die zeigten, dass eine erhöhte Thrombinaktivität nach PTCA zu einer höheren Restenoserate führte.¹³⁶ Einschränkungen der regionalen linksventrikulären Kontraktilität mit Narbenbildung nach einem Myokardinfarkt senken den Blutbedarf in dem betreffenden narbigen Myokardabschnitt. Die Reduktion des koronaren Blutflusses begünstigt die intravasale Thrombenbildung. Dies führt zu einer erhöhten Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie *platelet derived growth factor* (PDGF), die einen Stimulus für das Wachstum der glatten Muskelzellen der Gefäßmedia darstellen. Dadurch wird dann die Neointimaprolieration verstärkt, woraus eine erhöhte Restenoserate resultiert.^{137, 138} In der vorliegenden Studie hatten immerhin 5/15 Patienten einen Gefäßverschluss und 6 Patienten eine subtotale Stenose, sodass auch aufgrund der Stenosemorphologie mit einer hohen Restenoserate zu rechnen war.

Aufgrund der hohen Rezidivstenoserate erschien es in der vorliegenden Untersuchung trotz der konsequent durchgeführten Nachuntersuchungen nicht sinnvoll, die Verbesserung der regionalen Funktion im Intervall als Kriterium für die Myokardvitalität heranzuziehen. Stattdessen diene als Hauptkriterium zur Beurteilung der Myokardvitalität a priori die regionale Glucoseutilisation in der myokardialen Positronen-Emissions-Tomographie.

4.7 Limitationen der vorliegenden Studie

Die meisten Patienten in der vorliegenden Studie hatten eine Stenose des RIVA und eine Kontraktionsstörung im Bereich der Vorderwand. Es ist unklar, welchen Einfluss die Lokalisation von vernarbten Myokardsegmenten in unterschiedlichen linksventrikulären Regionen auf die Güte der Patientenklassifikation haben wird. Es könnte sich herausstellen,

dass allein aus anatomisch-geometrischen Gründen im Hinblick auf die magnetokardiographische Registrierung in der Frontalebene, die Beurteilung der Herzhinterwand oder der posterioren Wandsegmente erschwert ist. Andererseits wäre grundsätzlich bei der MKG auch eine dreidimensionale Datenakquisition möglich.

Mit großer Wahrscheinlichkeit werden sich Patienten mit Linksschenkelblock durch die gefundenen Parameter nicht zuverlässig klassifizieren lassen.

Nicht unproblematisch ist die Kombination solch unterschiedlicher bildgebender Verfahren wie Angiographie, Echokardiographie, Myokardszintigraphie und Positronen-Emissions-Tomographie im Hinblick auf die Genauigkeit der Befundlokalisation. Zwar wurde allen Untersuchungen das 16-Segment-Modell der *American Society of Echocardiography* zugrunde gelegt,⁷⁶ jedoch fiel auf, dass in 10 von 117 Segmenten, obwohl sie nach Einschätzung vonseiten der Angiographie von einer Koronarstenose betroffen waren, bei den nachfolgenden Untersuchungen weder Perfusions- noch Kontraktions- noch Stoffwechselstörungen nachweisbar waren. Dies könnte auf Ungenauigkeiten in der Segmentlokalisation vor allem in den Randbezirken des interessierenden Myokardareals zurückzuführen sein.

In der vorliegenden Arbeit konnten erstmals systematisch magnetokardiographische Parameter identifiziert werden, die zu einer Unterscheidung von Patienten mit vitalem bzw. vernarbtem Myokard beitragen. Die mit der Diskriminanzanalyse ermittelten Parameter wurden dann jedoch, wie oben dargestellt, auch auf die Lernstichprobe angewendet. Als Nächstes müssten die gefundenen Diskriminanzfunktionen an einem größeren Patientenkollektiv in einer multizentrischen Studie überprüft werden.