Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie (Prof. Dr. med. G. Hasenfuß) der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Funktionelle und prognostische Bedeutung Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking basierter Analyse des myokardialen Remote Strains nach akutem Myokardinfarkt

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Patricia Charlotte Boom

aus Wolfenbüttel

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. med. W. Brück	
Betreuungsausschuss		
Betreuer/in:	Prof. Dr. Dr. med. A. Schuster	
Ko-Betreuer/in:	PD Dr. med. J. T. Kowallick	
Prüfungskommission		
Referent/in:	Prof. Dr. Dr. med. A. Schuster	
Ko-Referent/in:		
Drittreferent/in:		
Datum der mündlichen Prüfung:		

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Funktionelle und prognostische Bedeutung *Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking* basierter Analyse des myokardialen Remote Strains nach akutem Myokardinfarkt" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Schuster A, Lange T, Backhaus SJ, Strohmeyer C, **Boom PC**, Matz J, Kowallick JT, Lotz J, Steinmetz M, Kutty S et al. (2020): Fully automated cardiac assessment for diagnostic and prognostic stratification following myocardial infarction. J Am Heart Assoc <u>9</u>, e016612

Lange T, Stiermaier T, Backhaus SJ, **Boom PC**, Kowallick JT, de Waha-Thiele S, Lotz J, Kutty S, Bigalke B, Gutberlet M et al. (2021): Functional and prognostic implications of cardiac magnetic resonance feature tracking-derived remote myocardial strain analyses in patients following acute myocardial infarction. Clin Res Cardiol <u>110</u>, 270-280

Inhaltsverzeichnis

AbbildungsverzeichnisIII		
TabellenverzeichnisIV		
Abkürzungsverzeichnis V		
1 Einleitung1		
1.1 Das akute Koronarsyndrom		
1.1.1 Atherosklerose		
1.1.2Der akute Myokardinfarkt5		
1.1.2.1 Epidemiologie		
1.1.2.2 Klinisches Management		
1.1.2.3 Komplikationen und Prognose7		
1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie7		
1.2.1 Physikalische Grundlagen der MRT8		
1.2.2 Infarktdiagnostik		
1.2.3 CMR Feature Tracking		
1.2.4 AI-Lösungen in der CMR 11		
1.2.5 Klinische Relevanz der CMR-Diagnostik 12		
1.3 Zielsetzung der Studie		
2 Material und Methoden15		
2.1 Patientenkollektiv15		
2.2 CMR-Protokoll		
2.3 Klinische Endpunkte		
2.4 Analyse des RNMs17		
2.4.1 Narbenquantifizierung		
2.4.2 <i>Feature Tracking</i> des linken Ventrikels		

	2.5	Ve	rgleich der manuellen mit der automatischen Software	
	2.5	.1	Manuelle Analyse der IS	
	2.5	.2	Automatische Analyse der IS	
	2.6	Sta	tistik	24
3	Er	gebr	nisse	27
	3.1	An	alyse des RNMs	27
	3.1	.1	Funktionelle Analyse des RNMs	
	3.1	.2	Prognostische Auswirkung des RNM CS	
	3.2	Ve	rgleich der manuellen mit der automatischen Software	
	3.2	.1	Manuelle und automatische Narbenquantifizierung	40
	3.2	.2	Prognostische Relevanz	45
	3.2	.3	Postprocessing-Routine	
4	Dis	skus	sion	50
	4.1	An	alyse des RNMs	50
	4.2	Ve	rgleich der manuellen mit der automatischen Software	54
	4.3	Stu	dienlimitationen	58
5	Zu	sam	menfassung	60
6	Lit	erat	urverzeichnis	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der kardiovaskulären Risikofaktoren4
Abbildung 2: Veranschaulichung des GLS, GCS und GRS im LV
Abbildung 3: Das 17-Segment-Modell nach AHA
Abbildung 4: Definition des RNMs anhand des LGE
Abbildung 5: Darstellung des Layouts der Software 2D CPA MR
Abbildung 6: Übersicht der manuellen und automatischen Myokardmarkierung und
Narbenquantifizierung
Abbildung 7: Flowchart zur Studie: Analyse des RNMs
Abbildung 8: Korrelation des RNM CS mit der LVEF und der IS
Abbildung 9: RNM CS und Überleben nach AMI
Abbildung 10: RNM CS und Überleben in einer Subgruppen-Analyse
Abbildung 11: Flowchart zur Studie: Vergleich der manuellen mit der automatischen
Software
Abbildung 12: Bland-Altman-Plots zur Verdeutlichung der Übereinstimmung der
Ansätze
Abbildung 13: Korrelationen der IS mit LVEF und GLS
Abbildung 14: ROC-Kurven der manuellen, automatischen und automatisch
korrigierten Narbenquantifizierung

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienkohorte
Tabelle 2: Ergebnisse der CMR-Analyse 31
Tabelle 3: Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse für die Vorhersage von
MACE
Tabelle 4: Basischarakteristika der Studienkohorte
Tabelle 5: Unterschiede bezüglich der MVO und IS zwischen automatischer und
manueller Software
Tabelle 6: Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer Analyse
Tabelle 7: Korrelationen der manuellen, automatischen und automatisch korrigierten
Infarktcharakteristika mit LVEF, GLS und GCS44
Tabelle 8: Intra- und interobserver-Übereinstimmung
Tabelle 9: IS bei Patienten mit und ohne MACE
Tabelle 10: Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage von
MACE

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
AI	Artificial intelligence
AIDA	Abciximab Intracoronary versus intravenous Drug Application
	in ST-Elevation Myocardial Infarction
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina Pectoris
AUC	Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristics-Kurve
CABG	Koronararterielle Bypass-Operation (Coronary Artery Bypass Grafting)
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie (Cardiovascular Magnetic Resonance)
CMR-FT	Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking
CoV	Variationskoeffizient
CS	Circumferentieller Strain
EF	Ejektionsfraktion
FWHM	Full Width at Half Max
GCS	Globaler circumferentieller Strain
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GRS	Globaler radialer Strain
HR	Hazard ratio
ICC	Intra-class Correlation Coefficient
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR	Interquartilsabstand
IS	Infarktgröße (Infarct Size)
KI	Konfidenzintervall
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Adverse Clinical Events
MRT	Magnetresonanztomographie
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt

PCI	Perkutane Koronare Intervention
RMN CS	Circumferentieller Strain des Remote Non-infarcted Myocardiums
RNM	Remote Non-infarcted Myocardium
ROC	Receiver Operating Characteristics
SAX	Kurzachsen-Stapel (Short Axis)
SSFP	Steady State Free Precession sequences
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TATORT	Thrombus Aspiration in Thrombus COntaining CulpRiT Lesions in
	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
TE	Time of Echo
TR	Time of Repetition

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache (Smith et al. 2012). Laut World Health Organization 2017 sterben jährlich rund 17,9 Millionen Menschen an den Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dies entspricht ca. 31 % aller Todesfälle.

Aufgrund vielfältiger Forschung und neuer medizinischer Erkenntnisse ist die Mortalität von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den letzten Jahren vor allem innerhalb der westlichen Welt gesunken. Um diese positive Tendenz fortzuführen, sind sowohl die Risikostratifizierung als auch die Behandlungsmethoden stetig zu verbessern.

Eine aktuelle Grundlage der Risiko- und Prognosebewertung nach einem kardiovaskulären Ereignis stellt die *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) dar (Wood et al. 2014). Wird im Verlauf nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) eine LVEF von < 35 % festgestellt, wird oft zu einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) geraten, welcher den Herzrhythmus überwacht und im Fall des Auftretens von Kammerflimmern den Sinusrhythmus mittels elektrischer Defibrillation wiederherstellen kann. Allerdings kommt es im klinischen Alltag auch bei einigen Patienten mit einer LVEF von über 35 % nach Infarkt zu Komplikationen und Folgeereignissen (MACE; *major adverse clinical events*). Folglich ist es nicht ausreichend, für die Wahl der Therapie und die Erwägung eines ICDs lediglich die LVEF zu betrachten.

Diese Tatsache verdeutlicht die Notwendigkeit, weitere prognostisch signifikante Parameter zu identifizieren, um die Risiko- und Prognosebewertung zu optimieren und somit für jeden Patienten die bestmögliche Therapieform zu eruieren.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR; *Cardiovascular Magnetic Resonance*) hat in den letzten Jahren einen immer größeren Stellenwert erlangt, da sie eine vielversprechende, neue Untersuchungsmethode ist und die Quantifizierung vieler aussagekräftiger Parameter nach einem Myokardinfarkt erlaubt. Zu diesen gehören unter anderem die endsystolischen und enddiastolischen Volumina, das Vorliegen von Ödemen und die Infarktgröße (IS, *infarct size*).

Neue Studien zeigen außerdem, dass mithilfe von *Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking* (CMR-FT) Aussagen getroffen werden können, die der Beurteilung der Ejektionsfraktion (EF) überlegen sind (Eitel et al. 2018). Bislang gibt es jedoch nur wenige Daten bezüglich der Rolle des nicht infarzierten Herzgewebes (RNM; remote non-

infarcted myocardium) und des potentiellen Nutzens einer regionalen Analyse mittels CMR-FT in diesen Arealen.

Aus diesem Grund war das Ziel dieser Arbeit, die Rolle des RNMs zu beleuchten und Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob nach einem Infarkt eine kompensatorische, prognostisch günstige Funktion vorliegt und ob die Risikostratifizierung mittels der Durchführung von CMR-FT verbessert werden kann.

Ein weiterer Teil dieser Arbeit bestand darin, die Funktionen und die Verlässlichkeit einer vollautomatischen Software zur Narbenquantifizierung zu prüfen. *Artificial-intelligence*(AI)-Lösungen gewinnen in der Medizin und vor allem in der Bildgebung und Magnetresonanztomographie (MRT) immer mehr an Bedeutung. Das sogenannte *postprocessing*, also die manuelle Nachbearbeitung und Analyse von CMR-Aufnahmen, nimmt häufig sehr viel Zeit in Anspruch. Aus diesem Grund steigt die Nachfrage nach AI-Software, mit welcher sich das *postprocessing* beschleunigen, vereinfachen und optimieren lässt. Im Rahmen der Risikostratifizierung mittels CMR ist vor allem die Bestimmung der IS von Bedeutung, da diese einen unabhängigen und relevanten Faktor für das Auftreten von MACE darstellt (Kelle et al. 2009). Da allerdings kein einheitliches Standardprozedere zur Beurteilung der IS existiert, kommt es bei der Narbenquantifizierung je nach Methode und Untersucher zu signifikanten Unterschieden (Bondarenko et al. 2005; Schulz-Menger et al. 2013). Daher besteht die Notwendigkeit, einheitliche und anwenderunabhängige Möglichkeiten in Form von AI-Lösungen zu etablieren.

Zielsetzung dieses Teils der Arbeit war es, die klinische Umsetzbarkeit und Zuverlässigkeit bezüglich der prognostischen Aussagekraft einer auf AI basierenden automatischen Software zur Narbenquantifizierung zu beurteilen.

Grundlage der Datenerhebungen und -analysen waren in beiden Teilen der Arbeit Herzinfarkt-Patienten, bei denen im Rahmen zweier nationaler, multizentrischer Studien eine CMR-Untersuchung durchgeführt wurde.

Obwohl aus Gründen der besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Arbeit zur Bezeichnung von Personen die maskuline Form gewählt wurde, beziehen sich die Angaben selbstverständlich auf Angehörige aller Geschlechter.

1.1 Das akute Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom beinhaltet den ST-Hebungsinfarkt (STEMI), den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina Pectoris (AP). Bei allen drei Formen kommt es durch die Ruptur oder Erosion eines atheromatösen Plaques zum kompletten oder partiellen Verschluss einer Herzkranzarterie. Dies führt typischerweise zu pectanginösen Beschwerden, welche sich zumeist durch ein Engegefühl in der Brust, eine Dyspnoe sowie einen substernalen Dauerschmerz mit eventueller Ausstrahlung in den Hals, den linken Arm oder den Oberbauch äußern. Vom akuten Koronarsyndrom abzugrenzen ist die stabile AP (oder: chronisches Koronarsyndrom), welche durch Beschwerdefreiheit im Ruhezustand gekennzeichnet ist.

Eine instabile AP manifestiert sich symptomatisch in Form einer neu auftretenden oder rasch fortschreitenden AP ohne Besserung der Beschwerden bei Ruhe. Es treten weder spezifische EKG-Veränderungen noch pathologische Laborveränderungen auf. Da die Beschwerden typischerweise durch eine koronare Herzkrankheit mit stenosierten Herzkranzgefäßen verursacht werden, gilt die instabile AP als Vorbote und Risikofaktor für einen Myokardinfarkt.

Bei einem NSTEMI kommt es aufgrund einer signifikanten Stenosierung zur Ischämie und somit zum Untergang von Herzmuskelzellen. In diesem Fall sind die herzspezifischen Enzyme Troponin T, Troponin I und Creatinkinase erhöht. Im EKG treten keine oder nur unspezifische Veränderungen auf.

Ein STEMI ist als ein akuter thrombotischer Verschluss einer Koronararterie mit charakteristischen EKG-Veränderungen, in Form von ST-Hebungen $\ge 0,1$ mV in den Extremitätenableitungen oder $\ge 0,2$ mV in den Brustwandableitungen in jeweils mindestens zwei benachbarten Ableitungen, definiert.

Klinisch manifestiert sich ein STEMI häufig durch starke AP-Beschwerden ("Vernichtungsschmerz", retrosternales Brennen), Angst, Kaltschweißigkeit und Dyspnoe. Allerdings kann ein STEMI auch stumm und ohne klinische Symptome verlaufen. Dies ist bei 20-30 % der Patienten der Fall und lässt sich durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Herzinsuffizienz erklären.

Aus diesem Grund und weil ein STEMI meist eine rasche Progredienz aufweist, liegt die Mortalität des STEMI weiterhin bei über 20 % (Kudaibergenov et al. 2018).

1.1.1 Atherosklerose

Allgemein unterscheidet man bei der Atherosklerose zwischen stabilen, stenosierenden und instabilen, nicht stenosierenden Plaques.

Die stabilen Plaques zeichnen sich dadurch aus, dass sie zwar zu einer Lumenverengung führen, jedoch aufgrund ihrer stark fibrosierten Kappe, ihres kleinen Lipidkerns und weniger Läsionen seltener zu einer Ruptur neigen. Die Funktionseinschränkung aufgrund der von stabilen Plaques verursachten Blutflussminderung führt zu den klinischen Symptomen einer belastungsabhängigen, stabilen AP.

Instabile Plaques hingegen wachsen eher nach abluminal und sind daher nicht stenosierend. Allerdings weisen sie eine dünne fibröse Kappe, einen lipidreichen Kern und viele Läsionen auf, wodurch sie außerordentlich rupturgefährdet sind. Die Ruptur von instabilen Plaques verursacht ein akutes Koronarsyndrom und somit im gravierendsten Fall einen STEMI.

Heutzutage sind zahlreiche beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren bekannt, die zur Entstehung von Atherosklerose führen können. Eine Übersicht dieser befindet sich in Abbildung 1.



Abbildung 1: Übersicht der kardiovaskulären Risikofaktoren

Zu den unbeeinflussbaren Variablen zählen Alter, genetische Disposition und männliches Geschlecht. Etwa 80 % der tödlich verlaufenden Myokardinfarkte treten in der

Altersgruppe der über 65-Jährigen auf. Außerdem kommt es bei Männern ca. zehn Jahre früher zu einer Atherosklerose als bei Frauen. Liegt zusätzlich eine positive Familienanamnese bei einem Verwandten ersten Grades vor, kann sich das Herzinfarktrisiko abermals um bis zu 100 % erhöhen (Rosenkranz et al. 2007: 16).

Neben diesen nicht beeinflussbaren Umständen existiert eine Reihe von beeinflussbaren Faktoren, von denen die wichtigsten im Folgenden aufgezeigt werden.

Einen Hauptrisikofaktor stellt die Volkskrankheit Arterielle Hypertonie dar. Definitionsgemäß spricht man ab einem Ruheblutdruck über 140/90 mmHg von einem Arteriellen Hypertonus. Dies ist bei fast zwei Dritteln der deutschen Bevölkerung über 65 Jahren der Fall (Neuhauser et al. 2017).

Darüber hinaus zählen Fettstoffwechselstörungen zu den bedeutsamsten Atherosklerose-Risikofaktoren. In Deutschland leiden ca. 65,1 % der erwachsenen Gesamtbevölkerung an einer Dyslipoproteinämie (Scheidt-Nave et al. 2013).

Auch Rauchen erhöht das kardiovaskuläre Risiko. 50 % der vermeidbaren Todesfälle sind durch Nikotinkonsum verursacht, wiederum die Hälfte hiervon ist auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (Bartecchi et al. 1994).

Ein weiterer Risikofaktor ist der Diabetes mellitus Typ 2. In Deutschland leiden ca. 7-8 % der Gesamtbevölkerung an einem Typ-2-Diabetes und 16 % aller Todesfälle sind mit dieser Erkrankung assoziiert. Todesursache bei Diabetikern ist in 80 % der Fälle eine Atherosklerose sowie deren Folgeerscheinungen (Jacobs und Rathmann 2019).

Als konservative Präventionsmaßnahme der Atherosklerose empfiehlt es sich, das Ausmaß der Risikofaktoren mittels Lebensstiländerung, Ernährungsumstellung und gegebenenfalls medikamentös zu minimieren.

1.1.2 Der akute Myokardinfarkt

Als AMI bezeichnet man eine lokale Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels aufgrund einer Verengung eines oder mehrerer Koronargefäße. Ursache hierfür ist in 95 % der Fälle eine Plaqueruptur mit rascher Thrombusbildung, die zu einer partiellen oder kompletten Okklusion des Gefäßes führt.

Aufgrund des Sauerstoffmangels kommt es zum Untergang von Herzmuskelzellen, was bei zu später Reperfusion zu Nekrose und Narbenbildung führen kann. Die Folgen eines Myokardinfarkts und das Ausmaß der Nekrose, welche sich von subendo- nach

subepikardial ausbreitet, sind von Faktoren, wie Größe und Lokalisation des betroffenen Gefäßes sowie Grad und Dauer des Gefäßverschlusses, abhängig.

Da die Herzmuskulatur stark energieabhängig ist, verliert sie im Fall einer Myokardischämie ihre Kontraktilität. Dies führt zu einer Verschlechterung der Pumpfunktion, des Schlagvolumens, der EF sowie des Herzzeitvolumens.

1.1.2.1 Epidemiologie

Heutzutage sind ca. 13,6 % aller Todesfälle in Deutschland auf einen AMI zurückzuführen. Männer sind im Verhältnis 3:2 weitaus häufiger betroffen als Frauen.

Während es 1980 noch ca. 92.800 mit einem Herzinfarkt assoziierte Todesfälle gab, ging die Zahl im Jahr 2017 auf 47.000 zurück (Statistisches Bundesamt 2017). Innerhalb der letzten 30 Jahre lässt sich außerdem eine geschlechtsunabhängige Abnahme der Myokardinfarkt-Inzidenz um etwa 40 % verzeichnen. Die Ursachen hierfür sind das verbesserte Gesundheitsverhalten der Bevölkerung, die Einführung von *Chest Pain Units* und die optimierte Behandlung von Risikofaktoren.

1.1.2.2 Klinisches Management

Bei einem AMI wird die Beschwerde- und Schmerzkontrolle mittels Nitroglycerin und Morphin als erste therapeutische Maßnahme durchgeführt. Des Weiteren werden antithrombotische Medikamente, wie ASS und Heparin, verabreicht.

Da die Dauer des Gefäßverschlusses erheblichen Einfluss auf den Verlauf und die Prognose des Patienten hat, sollte die Reperfusion schnellstmöglich erfolgen. Sofern keine Kontraindikationen bestehen, wird hierbei die kathetergestützte, perkutane koronare Intervention (PCI) gegenüber der medikamentösen Fibrinolyse bevorzugt, da erstere die wirksamere Methode zur Wiedereröffnung des Gefäßes darstellt. Bei der PCI sollte möglichst der radiale Zugang gewählt werden, da dieser ein geringeres Blutungsrisiko birgt als das Einführen des Katheters über die Leiste und prognostisch günstiger ist (Jolly et al. 2011). In beiden Fällen wird der Katheter bis zu dem betroffenen Herzkranzgefäß, welches über Röntgen mit Kontrastmittelgabe identifiziert wird, vorgeschoben. Am Ort der Okklusion wird das Gefäß mittels Ballondilatation geweitet, woraufhin in den meisten Fällen eine Sicherung des Angioplastieerfolges via Stenting durchgeführt wird. Hierbei wird vorzugsweise ein *Drug-eluting*-Stent verwendet. Im Anschluss muss eine medikamentöse, duale Plättchenhemmung über mehrere Monate durchgeführt werden.

Bei hoher Thrombuslast besteht die Option zusätzlich zur Ballondilation während der PCI eine Thrombusaspiration durchzuführen, bei welcher das Thrombusmaterial über den Herzkatheter aus der Koronararterie abgesaugt wird (Thiele et al. 2014).

1.1.2.3 Komplikationen und Prognose

Bei rascher Reperfusion und somit kurzer Ischämiephase ist die myokardiale Dysfunktion in vielen Fällen reversibel und das infarzierte Gewebe kann sich nach erfolgter Revaskularisierung erholen. Erfolgt die Reperfusion nicht rechtzeitig, kommt es im Allgemeinen zu einer irreversiblen Nekrose und Narbenbildung. Dies führt zu einem Verlust der Kontraktilität und in vielen Fällen zu einer Ausdünnung des myokardialen Gewebes. Allerdings ist es ebenfalls möglich, dass chronisch ischämisches "hibernierendes Myokard" trotz Ischämie vital bleibt und nach Reperfusion das Potential besitzt, seine Kontraktilität zurück zu erlangen (Nagel und Schuster 2012).

Die meisten Komplikationen nach einem Herzinfarkt treten innerhalb der ersten 48 Stunden auf und bestehen zum Großteil in Herzrhythmusstörungen. Eine weitere Komplikation ist die durch einen myokardialen Funktionsausfall bedingte Herzinsuffizienz, welche meist ab einer zwanzigprozentigen Infarzierung des linken Ventrikels (LV) auftritt. Sind über 40 % des LV infarziert, kommt es in der Regel zu einem kardiogenen Schock, der häufig letal endet.

Ausschlaggebend für die Prognose nach einem Myokardinfarkt sind Faktoren wie beispielsweise die IS, die Lokalisation des Gefäßverschlusses und die EF. Die genannten Parameter können mittels kardialer Bildgebung beurteilt werden, was für die Diagnostik und Prognose von entscheidender Bedeutung ist.

1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

Nicht invasive Bildgebungsverfahren wie die Echokardiographie sind für die Herzinfarktdiagnostik und Risikostratifizierung unentbehrlich. In den letzten Jahren hat sich zusätzlich die CMR als wichtige nicht invasive Methode etabliert, da sie unter den Bildgebungsverfahren zwar die technisch aufwendigste ist, aber auch das größte diagnostische Potential besitzt und keine Strahlenbelastung für die Patienten darstellt.

Zu den klinischen Indikationen für eine MRT des Herzens zählen, neben dem akuten Koronarsyndrom und der Myokardischämie, verschiedene Krankheitsbilder wie die Myokarditis, die Kardiomyopathie, der Perikarderguss, Herztumoren und angeborene

Herzfehler. Das Vorhandensein eines Herzschrittmachers, eines Defibrillators oder eines zerebralen Aneurysma-Clips spricht hingegen eher gegen eine MRT-Bildgebung. Allerdings ist zu erwähnen, dass bereits moderne Geräte zur Verfügung stehen, für deren Nutzung keine absoluten Kontraindikationen existieren.

1.2.1 Physikalische Grundlagen der MRT

Die MRT beruht auf der Ausrichtung von Wasserstoffprotonen entlang einer magnetischen Achse. Die Kreiselbewegung, mit der sich die Protonen um ihre eigene Achse drehen, wird Präzessionsbewegung genannt. Es entsteht zum einen ein äußeres, permanentes Magnetfeld, das heutzutage meist 1,5 oder 3 Tesla groß ist und zum anderen ein inneres Magnetfeld, das sich aufgrund der Protonenausrichtung im Körper bildet. Die Protonen werden über einen Hochfrequenzpuls entsprechend ihrer Präzessionsfrequenz angeregt, wodurch die Kreiselachse abhängig von der Dauer des Impulses immer stärker von ihrem Ausgangszustand abweicht. Bei der Rückkehr in ihre Grundposition, auch Relaxation genannt, wird Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung abgegeben, die mithilfe einer Antenne gemessen und für die Bildberechnung genutzt wird. Die gemessene Energiestärke ist abhängig von der gewebsspezifischen Protonendichte, was dazu führt, dass unterschiedliche Strukturen verschieden kontrastreich dargestellt werden.

Außerdem können MRT-Bilder abhängig von der Art der Protonenrelaxation entweder T1- oder T2-gewichtet sein. Hierbei wird zwischen der longitudinalen und der transversalen Relaxation unterschieden. Die longitudinale Relaxation, die durch den T1-Wert angegeben wird, entspricht dem Vorgang, bei dem sich das innere Magnetfeld wieder an der Achse des äußeren Magnetfelds entlang orientiert.

Da die kreiselnden Atome ihre Synchronisation verlieren, nimmt die Stärke des inneren Magnetfeldes ab, was als transversale Relaxation bezeichnet und durch den T2-Wert angegeben wird.

Der gute Weichteilkontrast der MRT beruht darauf, dass sich die T1- und T2-Werte unterschiedlicher Gewebe deutlich voneinander unterscheiden.

Bei einer T1-gewichteten Aufnahme erscheinen fettreiche Strukturen heller, da sie eine kurze longitudinale Relaxation haben. Flüssigkeitsgefüllte Strukturen hingegen sind eher mit einer T2-Gewichtung darstellbar.

Des Weiteren wird die Bildgebung von Organen und Gefäßen durch die Anwendung von T1-Zeit verkürzenden Kontrastmitteln wie Gadolinium verbessert, was auch bei der Herzinfarktdiagnostik von großer Bedeutung ist.

1.2.2 Infarktdiagnostik

Zum Standard-MRT-Protokoll bei Myokardinfarkt zählt die Volumetrie in sogenannten Cinesequenzen, bei denen Bilder aus unterschiedlichen Herzzyklen zu einem zusammengesetzten Zyklus kombiniert werden. Da sich das Herz und die Koronargefäße schnell bewegen, sind EKG-Triggerung und Atemanhaltemanöver wichtige Voraussetzungen für qualitativ hochwertige kardiale MRT-Aufnahmen. Bei der Volumetrie werden die EF, der Blutfluss sowie enddiastolische und endsystolische Volumina beurteilt.

Zudem erfolgt eine Nekrosedarstellung über das enhancement des Kontrastmittels Gadolinium, welches bei der Beurteilung von akuten und chronischen Infarkten eine sehr hohe Reproduzierbarkeit aufweist (Thiele et al. 2006). Das Gadolinium, das sich normalerweise durch passive Diffusion im Extrazellularraum verteilt, akkumuliert im Fall einer Myokardnekrose im durch die Zellwandruptur von Kardiomyozyten vergrößerten Extrazellularraum. Es wird zwischen dem early gadolinium enhancement, welches drei Minuten nach Kontrastmittelgabe gemessen wird, und dem late gadolinium enhancement (LGE, ca. 10 bis 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe) unterschieden (Hammer-Hansen et al. 2017). Das LGE gilt als Goldstandard zur Narbenquantifizierung mittels CMR (White et al. 2013). Das Infarktareal stellt sich durch die erhöhte Gadolinium-Konzentration hyperintens in T1-gewichteten Aufnahmen dar (Pennell 2010). Diese Areale sind als enhanced myocardium definiert, während Bereiche, in denen sich kein Kontrastmittel anreichert, als non-enhanced bezeichnet werden. Mithilfe spezieller Software lässt sich somit der Anteil an infarziertem Gewebe bezogen auf die gesamte Masse des LV berechnen. Außerdem ermöglicht die Differenzierung zwischen enhanced und non-enhanced myocardium die Bestimmung des RNMs.

In einigen Fällen zeigt sich innerhalb des Infarkts eine Mikrovaskuläre Obstruktion (MVO), die sich als hypointense Zone ohne Kontrastmittelanreicherung darstellt. Aufgrund von Mikroembolisationen durch thrombotisches oder nekrotisches Material wird dieses Gewebe trotz Revaskularisation nicht perfundiert (Pennell 2010).

In älteren Infarkten kommt es zu einer fibrotischen Narbenbildung, die sich in LGE-Aufnahmen wie die akute Nekrose hyperintens darstellt, weil sich das Gadolinium in dem

vergrößerten Extrazellularraum anreichert. Ältere Infarkte sind durch die Abwesenheit von MVO gekennzeichnet, da sich diese im Verlauf zurückbildet. Eine weitere Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Infarkten ist die T2-gewichtete Ödemdarstellung. Bei akuten Infarkten kommt es aufgrund von Entzündungsprozessen zu Ödemen. Da die Schäden innerhalb des Ödems reversibel sind, ist die ödematöse Zone um den Infarkt mit der *area at risk* gleichzusetzen, welche dem gesamten Perfusionsgebiet distal einer verschlossenen Koronararterie entspricht. Subtrahiert man die IS von der *area at risk*, ergibt dies den *myocardial salvage index*. Dieser entspricht dem Verhältnis von initial ischämisch betroffenem, aber nicht nekrotischen Myokard zum endgültigen Infarktbereich (Pennell 2010).

Sowohl die auf LGE basierende IS als auch die MVO stellen bezüglich der Risikostratifizierung und des klinischen Managements wichtige unabhängige Faktoren dar (Kelle et al. 2009; van Kranenburg et al. 2014). Zudem besitzt auch die Analyse des RNMs einen hohen prognostischen Wert bezüglich des Auftretens von MACE (Reinstadler et al. 2018).

1.2.3 CMR Feature Tracking

Das CMR-FT ist eine neue Methode, bei der die globale und regionale myokardiale Deformation gemessen und bewertet wird (Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2013). Mit einem Algorithmus, der auf der Lageveränderung bestimmter Punkte während einer Herzaktion beruht, wird die Deformation (Strain) beziehungsweise die Deformation pro Zeit (Strainrate) berechnet.

Hierfür werden die epi- und endokardialen Myokardgrenzen markiert und deren zeitliche Änderung verfolgt. Dies gewährleistet eine umfangreiche Bewertung der globalen und regionalen Deformation. Mit Strain-Messungen kann sowohl die diastolische als auch die systolische Funktion des LV eingeschätzt werden (Kowallick et al. 2014a; Kowallick et al. 2014b; Schuster et al. 2016).

Der Grad der Deformation kann linksventrikulär in longitudinaler, circumferentieller und radialer Richtung gemessen werden. Der globale longitudinale Strain (GLS) und der globale circumferentielle Strain (GCS) sind in der Regel negativ, da es während der Kontraktion zu einer Verkürzung in der Längsachse und einer Torsion um diese kommt (Kowallick et al. 2014b). Der Radius des Ventrikels hingegen nimmt zu, was zu einem stets positiven globalen radialen Strain (GRS) führt. Der GCS und GRS werden in Kurzachsen-

Schnitten analysiert, der GLS in Aufnahmen mit Zwei- oder Vier-Kammerblick. Ist der Betrag des Strains hoch, entspricht dies einer guten Funktion des LV. Je mehr sich der Betrag der Null annähert, desto schlechter ist die Kontraktionskraft und desto größer ist das Risiko kardiovaskulärer Folgeereignisse nach einem Infarkt (Eitel et al. 2018). Die drei Formen des Strains sind in Abbildung 2 dargestellt.



Abbildung 2: Veranschaulichung des GLS, GCS und GRS im LV basierend auf (Scatteia et al. 2017) (CC BY 4.0)

1.2.4 AI-Lösungen in der CMR

Wie in allen Bereichen der modernen Gesellschaft nehmen auch in der Medizin Konzepte der sogenannten künstlichen Intelligenz einen ständig steigenden Stellenwert ein. Um derartige Programme herzustellen, existieren verschiedene Methoden wie das *deep learning*. Dieses wird unter Verwendung neuronaler Netze genutzt, um beispielsweise Patienten zu identifizieren, Untersuchungstermine zu vergeben oder logistische Prozesse in einer Klinik zu verwalten (Petersen et al. 2019).

Des Weiteren existieren neue AI-Softwarelösungen auch im Bereich der kardialen Bildgebung, zum Beispiel zur automatischen Analyse von CMR-Aufnahmen bezüglich der myokardialen Konstitution und Funktion (Backhaus et al. 2019; Leiner et al. 2019; Schuster et al. 2020).

Um die Analyse von CMR-Aufnahmen zu optimieren und zu beschleunigen, wird im Bereich der CMR verstärkt auf dem Gebiet der AI geforscht.

In einer vorangegangen Studie von Backhaus et al. (2019) wurde eine AI-Software zur Beurteilung der biventrikulären Morphologie und Funktion erprobt. Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen manueller und vollautomatischer Software, vor allem

im Hinblick auf die Volumetrie des LV. Bei guter Bildqualität war eine exakte Analyse ohne anschließende Sichtung und Korrektur möglich.

Überdies existieren *Deep-learning*-Lösungen zur Bestimmung der IS mittels automatischer Identifizierung von LGE-Arealen. Hierzu werden die epi- und endokardialen Grenzen automatisch markiert, Kontraste zwischen *enhanced* und *non-enhanced* Arealen erkannt und somit eine Unterscheidung von lebensfähigem und nicht lebensfähigem Myokard ermöglicht. Die anschließende Begutachtung und eventuelle Korrektur durch ausgebildetes Personal kosten im Optimalfall nur einen Bruchteil der Zeit, die für eine manuelle Markierung der Myokardgrenzen und LGE-Areale notwendig wäre. Da es zur Aussagekraft und Verlässlichkeit der LGE-basierten Narbenquantifizierung mittels AI-Software bis dato nur wenige Studien und Belege gibt, umfasst ein Teil der vorliegenden Arbeit den Vergleich einer automatischen mit einer konventionellen Software bezüglich der Erkennung und Quantifizierung von myokardialen Narben.

1.2.5 Klinische Relevanz der CMR-Diagnostik

Mit der CMR können viele Parameter zur Risikostratifizierung sowie die morphologischen, funktionellen und vaskulären Eigenschaften des Myokards dargestellt werden. Wichtige, prognostisch wertvolle Kennzeichen der Gewebeschädigung wie IS, MVO, *myocardial salvage index* und *area at risk* können innerhalb derselben Untersuchung akquiriert und evaluiert werden. Die CMR gewährleistet die Beurteilung chronischer Infarktnarben sowie frischer Myokardnekrosen. Hierbei korreliert die IS mit dem Anstieg der Herzenzyme Troponin I und T (Kim et al. 2009).

Bei Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit kann eine MRT unter Berücksichtigung der Vortestwahrscheinlichkeit vor allem dann Klarheit schaffen, wenn die kardialen Biomarker nicht im pathologischen Bereich liegen. In der CMR können außerdem besonders kleine oder subendotheliale Infarzierungen detektiert werden (Wagner et al. 2003). Da bei einer Koronarangiographie lediglich der Zustand der Gefäße beurteilt wird, bietet die CMR als ergänzendes Mittel zusätzliche Informationen über Gewebebeschaffenheit, Funktion und Kontraktilität.

Auch die Differentialdiagnose zu anderen kardialen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen, wie der Myokarditis oder der Takotsubo-Kardiomyopathie, kann mithilfe der MRT erfolgen (Stiermaier et al. 2018).

Des Weiteren kann mittels CMR-Volumetrie die LVEF berechnet werden, welche zusammen mit IS und MVO sehr aussagekräftig in Bezug auf das Auftreten von MACE ist. In einer Studie von Eitel et al. (2014) ging beispielsweise die große Mehrheit der MACE-Fälle mit der Kombination aus einer LVEF \leq 47 %, einer IS \geq 19 % und dem Vorhandensein einer MVO einher.

Außerdem zeigte sich die große prognostische Aussagekraft der globalen und regionalen Strainanalyse. Vor allem der GLS erwies sich dabei als ein unabhängiger Prädiktor kardialer Ereignisse nach einem Myokardinfarkt (Eitel et al. 2018).

Eine Studie von Schuster et al. (2019) dokumentierte außerdem, dass die *Fast-manuallong-axis-strain-measurement*-Methode zur schnellen und einfachen Evaluierung der myokardialen Deformation einen großen prognostischen Beitrag zur Risikostratifizierung nach AMI leistet.

Unabhängig von Strainanalysen konnte eine Studie von Reinstadler et al. (2018) den prognostischen Wert der Analyse des RNMs darlegen, da in dieser erhöhte native T1-Werte im RNM mit dem vermehrten Auftreten von MACE und somit einem schlechteren klinischen Verlauf assoziiert waren.

Insgesamt gewinnt die CMR bei der Beurteilung der prognostischen Konsequenzen des Herzinfarktes einen immer größer werdenden Stellenwert. Neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet der Medizin optimieren stetig die Risikostratifizierung nach einem AMI.

1.3 Zielsetzung der Studie

Die Beurteilung der LVEF und die Narbenquantifizierung mittels LGE stellen bereits etablierte Methoden zur Risikostratifizierung nach AMI dar. Auch das CMR-FT ist eine klinisch anerkannte Vorgehensweise zur Bewertung der linksventrikulären myokardialen Deformation. Dass besonders der GLS als unabhängiger Prädiktor für MACE eine bessere Aussagekraft hat als die Evaluierung der LVEF oder der IS, wurde in einer bereits publizierten Studie gezeigt (Eitel et al. 2018). Allerdings ist es unbekannt, ob das RNM bei AMI-Patienten eine kompensatorische Funktion aufweist und somit Strainanalysen des RNMs einen zusätzlichen prognostischen Wert besitzen.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit die Relation zwischen regionalen Strainwerten von RNM-Segmenten und dem Auftreten von MACE nach Myokardinfarkt in einer großen Kohorte untersucht. Ein Ziel dabei war, aus dem CMR-FT aussagekräftige

Strainmuster abzuleiten und Zusammenhänge zwischen der Funktion des lebensfähigen Myokards und dem Krankheitsverlauf von AMI-Patienten zu prüfen. Auf diese Weise erfolgte die Evaluation der kompensatorischen Funktion des RNMs und der damit einhergehenden prognostischen Aussagekraft in Bezug auf die Risikostratifizierung und Therapieplanung nach AMI.

Der zweite Teil dieser Arbeit beinhaltet den Vergleich einer automatischen und einer manuellen Software zur Bestimmung der IS anhand von LGE. Es wurde untersucht, ob die AI-Software zur Narbenquantifizierung das Auftreten von MACE zuverlässig voraussagen kann. Der Vergleich mit der manuellen Software beleuchtet die Kriterien Zeitaufwand, Erforderlichkeit und Anzahl der Korrekturen sowie prognostische Aussagekraft. Hauptziel dieses Teils der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung, ob AI-Softwarelösungen gleichwertig mit den etablierten sind und, inwiefern sie in Zukunft im klinischen Alltag Anwendung finden sollten und diesen erleichtern könnten.

2 Material und Methoden

Die folgenden Kapitel beschreiben die Vorgehensweisen zur Analyse des RNMs mittels CMR-FT und LGE-basierter Segmentierung sowie die Methoden zum Vergleich von automatischer und manueller Narbenquantifizierung.

Sämtliche an dieser Studie beteiligten Patienten wurden über das Prozedere aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die vorliegende Arbeit entspricht den Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen der Deklaration von Helsinki.

2.1 Patientenkollektiv

Die dieser Arbeit als Grundlage dienenden CMR-Aufnahmen stammen von AMI-Patienten aus den vorausgegangen AIDA- und TATORT-Studien.

Der Großteil der Patienten wurde im Rahmen der AIDA-Studie (*Abciximab Intracoronary versus intravenous Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction*) (Registrierungsnummer: NCT00712101) untersucht. Bei dieser wurde die intrakoronare mit der herkömmlichen, intravenösen Gabe des Thrombozytenaggregationshemmers Abciximab nach einem STEMI verglichen. Bei beiden Gruppen folgte als Sekundärtherapie eine kontinuierliche intravenöse Abciximab-Infusion über zwölf Stunden. Es wurde kein Unterschied bezüglich des Myokardschadens und des klinischen Verlaufs und somit kein Vorteil der intrakoronaren Gabe festgestellt.

Die Rekrutierung von insgesamt 795 Patienten mit STEMI für die AIDA-Studie fand im Zeitraum zwischen Juli 2008 und April 2011 statt.

Die Patientendaten wurden an folgenden elf medizinischen Zentren in Deutschland akquiriert: Der Zentralklinik Bad Berka, der Herz- und Gefäß-Klinik Bad Neustadt, dem Herz- und Dialysezentrum Bad Oeynhausen, dem Klinikum Links der Weser Bremen, dem Klinikum Coburg, dem Universitätsklinikum Leipzig, dem Carl-von-Basedow-Klinikum Merseburg, dem Klinikum Pirna, dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg, der Universitätsklinik Ulm und dem Klinikum der Stadt Villingen-Schwenningen (Thiele et al. 2012).

Der zweite Teil der Aufnahmen entstammt der TATORT-Studie (*Thrombus Aspiration in Thrombus COntaining CulpRiT Lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) (Registrierungsnummer: NCT01612312), in welcher die Auswirkungen einer PCI mit

Thrombusaspiration mit denen einer konventionellen PCI bei Patienten mit Nicht-Hebungsinfarkt verglichen wurden. Auch hierbei wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Strategien in Bezug auf IS, MVO oder klinisches Resultat festgestellt.

Zwischen März 2011 und Dezember 2012 wurden 440 Patienten für die TATORT-Studie an folgenden medizinischen Einrichtungen rekrutiert: Der Zentralklinik Bad Berka, dem Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen, dem Unfallkrankenhaus Berlin, dem Klinikum Frankfurt/Oder und den Universitätskliniken Leipzig, Homburg und Tübingen (Thiele et al. 2014).

Die 795 STEMI-Patienten aus der AIDA-Studie und die 440 NSTEMI-Patienten aus der TATORT-Studie bildeten ein Patientenkollektiv von insgesamt 1.235 Patienten. Bei 1.168 Patienten erfolgte eine CMR-Untersuchung, wobei 795 davon der AIDA- und 373 der TATORT-Studie angehörten. Das Auftreten von MACE wurde bei insgesamt 94 Patienten dokumentiert.

Beide Studien wurden prospektiv, randomisiert, open-label und multizentrisch durchgeführt. Detaillierte Angaben zu den Studienprotokollen wurden bereits publiziert (Thiele et al. 2012; Thiele et al. 2014).

2.2 CMR-Protokoll

Die innerhalb beider Studien maximal zehn Tage nach Infarkt erfolgten CMR-Untersuchungen wurden bei allen Patienten nach einem identischen Protokoll durchgeführt.

Dieses Protokoll wurde an allen teilnehmenden Zentren an 1,5 oder 3,0 Tesla MRT-Scannern angewandt und beinhaltete balancierte *steady-state free precession sequences* (SSFP) sowohl in Form von Zwei- und Vier-Kammerblicken in der langen Achse als auch als Kurzachsen-Stapel (SAX, *short axis*). Zu den typischen SSFP-Sequenzparametern zählten eine *time of repetition* (TR) von 3,2 ms, eine *time of echo* (TE) von 1,2 ms, ein Flipwinkel von 60° sowie eine SAX-Schichtdicke von 8 mm. Außerdem wurden T2-gewichtete dreifache *Short-Tau-Inversion-Recovery*-Sequenzen mit einer TR von zwei RR Intervallen, einer TE von 80 ms und einem Flipwinkel von 90° generiert. Für die Analyse von *myocardial salvage*, IS und MVO wurden *Inversion-Recovery*-Echosequenzen direkt nach einer Gadolinium-Bolusinjektion (Gadovist, Schering, Deutschland) (*early enhancement*) und 10 bis 20 Minuten später (*late enhancement*) aufgenommen (0,15 mmol/kg Körpergewicht, TR 2,8 ms, TE 1,1 ms, Flipwinkel 15°, Schichtdicke 8 mm, individuell angepasste Inversionszeiten typischerweise zwischen 200 und 300 ms). Weitere, detailliertere Angaben bezüglich des Scan-Protokolls wurden bereits veröffentlicht (Thiele et al. 2012; Thiele et al. 2014).

2.3 Klinische Endpunkte

Als klinischer Endpunkt wurde das Auftreten eines MACE innerhalb eines Jahrs nach AMI gewertet. Zu diesen MACE zählten Tod, Reinfarkt und Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz. Im Fall des Vorkommens von mehr als einem MACE, wurden diese priorisiert (Tod > Reinfarkt > Herzinsuffizienz), sodass jedem Patienten lediglich ein Ereignis zuzuordnen war.

2.4 Analyse des RNMs

Die für die Analyse des RNMs verwendeten SAX-Aufnahmen beinhalteten Scans von der Herzspitze bis zur Basis. In der apikalsten Schicht war dabei noch ein intrakardialer Blutpool, in den midventrikulären Schichten die Papillarmuskeln und in der basalsten Schicht der Ausflusstrakt, nicht jedoch die Klappenebene, sichtbar.

Grundlage der Analyse war das 17-Segment-Modell der *American Heart Association* (AHA) (Cerqueira et al. 2002), welches jeweils sechs Segmente in der basalen und midventrikulären sowie fünf Segmente in der apikalen Schicht beinhaltet und in Abbildung 3 dargestellt ist. Die Nummerierung der Segmente erfolgt entgegen des Uhrzeigersinns, wobei die Grenze zwischen dem ersten und dem zweiten Segment vom anterioren Insertionspunkt des rechten Ventrikels gekennzeichnet wird. Die sechs jeweiligen Segmente in der basalen und midventrikulären Schicht sind mit anterior, anteroseptal, inferoseptal, inferior, inferolateral und anterolateral betitelt. Die Bezeichnungen für die apikalen Segmente lauten anterior, septal, inferior und lateral. Da im Rahmen der Analysen apikal noch ein intrakardialer Blutpool vorhanden war, wird das 17. Segment (Apex) in dieser Arbeit außer Acht gelassen.



Abbildung 3: Das 17-Segment-Modell nach AHA

(Cerqueira et al. 2002) (mit freundlicher Genehmigung des Wolters Kluwer Health Verlags)

2.4.1 Narbenquantifizierung

Die myokardialen Narben wurden anhand von LGE-Aufnahmen in der kurzen Achse mithilfe der Software QMass (MEDIS, Version 3.1.16.0, Medical Imaging Systems BV, Leiden, Niederlande) beurteilt. Im ersten Schritt wurden die epi- und endokardialen Grenzen manuell in die SAX-Aufnahmen eingezeichnet. Danach erfolgte die Bestimmung von Referenzpunkten in der signalintensivsten Schicht mit sowohl infarziertem als auch gesundem Myokard. Es wurde jeweils ein Referenzpunkt innerhalb einer hyper- und einer hypointensen Zone festgelegt, um Grenzwerte für das *enhanced* beziehungsweise *non-enhanced myocardium* zu definieren. Die Bestimmung der LGE-Segmente erfolgte über die *Full-width-at-half-max*(FWHM)-Technik, bei welcher die Hälfte der Maximalintensität dem Schwellenwert entspricht und welche über eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit verfügt (Flett et al. 2011). Im Anschluss an die halbautomatische Narbenquantifizierung erfolgte die verblindete Beurteilung. Soweit erforderlich, wurden manuelle Korrekturen vorgenommen. Da der Ausflusstrakt aufgrund seiner hohen Signalintensität von der Software als *enhanced myocardium* gewertet wurde, war ein händisches Ausradieren dieses Bereich stets vorzunehmen. Außerdem wurden Regionen mit MVO von Hand eingezeichnet, weil diese kein LGE-Signal aufweisen.

Anhand der von der Software erstellten *Bull's-eye*-Diagramme (siehe Abbildung 4) erfolgte die Einteilung der Segmente in die drei Kategorien Infarktsegment, RNM-Segment und Zwischensegment. Abhängig von der Größe der Narbe variierte die Anzahl der Infarkt- und RNM-Segmente innerhalb der untersuchten Gruppe.

Als Infarktsegment zählte jedes Segment, das unabhängig vom Ausmaß der Narbe einen Anteil am infarzierten Gewebe hatte. Das RNM musste per definitionem wenigstens ein Segment Abstand von einem infarzierten Segment haben. All jene Segmente, auf die keine der oben genannten Kriterien zutrafen und somit weder Infarkt- noch RNM-Segment waren, erhielten die Bezeichnung Zwischensegment.

Abbildung 4 veranschaulicht die Definition der Segmente anhand eines Beispiels: Basierend auf dem 17-Segment-Modell nach AHA erfolgte die Klassifizierung in Infarkt(I)oder Remote(R)-Segmente. Auf das Einzeichnen der epi- (grün) und endokardialen (rot) Grenzen folgte die Markierung der Narbe (roter Bereich innerhalb des Myokards) und die Generierung eines *Bull 's-eye*-Diagramms. Die darin enthaltenen Zahlen geben den Anteil des betroffenen Myokards in Prozent an.

In dem dargestellten Beispiel sind in der basalen Schicht die Segmente drei, vier und fünf infarziert. Dementsprechend sind die angrenzenden Segmente zwei und sechs als Zwischensegmente und das anteriore Segment eins als RNM definiert. Das gleiche Schema lässt sich auch für die midventrikuläre Schicht anwenden. Hier sind die Segmente neun, zehn und elf Infarktsegmente, acht und zwölf Zwischensegmente und somit Segment sieben RNM. In der apikalen Schicht muss beachtet werden, dass nur das anteriore Segment ein RNM-Segment ist, da die anderen drei Segmente in direkter Nachbarschaft zu den infarzierten Regionen der midventrikulären Schicht stehen.



Abbildung 4: Definition des RNMs anhand des LGE I: Infarktsegment; R: Remote-Segment; S: septal; L: lateral (Lange et al. 2021) (CC BY 4.0)

2.4.2 Feature Tracking des linken Ventrikels

Das CMR-FT wurde in balancierten SSFP-Aufnahmen der kurzen Achse mit einer klinisch etablierten Software (2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2, Tom-Tec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) am Universitätsklinikum Göttingen durchgeführt. Die Software wurde bereits in zahlreichen Studien validiert (Schuster et al. 2015a; Schuster et al. 2015b; Schuster et al. 2016; Gertz et al. 2018; Stiermaier et al. 2018) und ist in Abbildung 5 dargestellt.

Zunächst erfolgte der Ausschluss qualitativ unzureichender Scans von der Studie. Anschließend wurden die epi- und endokardialen Myokardgrenzen jeweils in einer basalen, einer midventrikulären und einer apikalen Schicht der Enddiastole manuell eingezeichnet. Mittels des halbautomatischen Algorithmus der Software wurden die festgelegten Punkte im Verlauf eines Herzzyklus verfolgt, um sowohl regionale als auch globale Strainwerte zu ermitteln. Die Ergebnisse wurden verblindet gesichtet und gegebenenfalls korrigiert. Bei mangelhaftem Tracking der Myokardgrenzen wurden die Konturen händisch angeglichen und der Algorithmus daraufhin erneut angewandt.

Alle Strain-Messwerte sind in Prozent angegeben und basieren auf dem Mittelwert der Ergebnisse von drei unabhängigen Tracking-Durchläufen.

Für die vorliegende Arbeit war der circumferentielle Strain (CS) von Relevanz, da dieser auf regionalem Level über die größte Reproduzierbarkeit verfügt (Morton et al. 2012; Gertz et al. 2018).

Der höchste CS innerhalb eines Segments entsprach dem Peak CS, welcher für die Analyse des RNMs genutzt und in Prozent angegeben wurde (Eitel et al. 2018).

Nachfolgend wird der CS in RNM-Segmenten als RNM CS beziehungsweise Remote CS und der CS von Infarktsegmenten als Infarkt CS bezeichnet.

Da der CS stets negative Werte annimmt, beziehen sich die Angaben in den folgenden Kapiteln auf den mathematischen Betrag des CS. Somit wird ein negativerer Wert aufgrund seines höheren Betrags als höherer Strain definiert.



Abbildung 5: Darstellung des Layouts der Software 2D CPA MR

(Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2, Tom-Tec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) Basierend auf der manuellen Markierung der endo- und epikardialen Grenzen wird der CS berechnet und grafisch dargestellt

2.5 Vergleich der manuellen mit der automatischen Software

Unter Verwendung einer konventionellen und einer AI-Software erfolgte die manuelle und automatische Bewertung der IS und der MVO anhand von SAX-LGE-Sequenzen innerhalb der AIDA- und TATORT-Kohorten.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Datensätze mit einer ungeraden Anzahl an Herzzyklen innerhalb der betroffenen Schichten oder einer unvollständigen Erfassung des LV sowie Patienten ohne myokardiale Narbe.

Im Anschluss an die manuelle und automatische Analyse erfolgte die Prüfung der Daten auf Übereinstimmung, Zeitfaktor, Korrelation und Verlässlichkeit der Vorhersage von MACE.

2.5.1 Manuelle Analyse der IS

Die manuelle Narbenquantifizierung wurde mit der Software QMass (Version 3.1.16.0, Medis Medical Imaging Systems BV, Leiden, Niederlande) vorgenommen. Die Markierung der epi- und endokardialen Grenzen in den basalen, midventrikulären und apikalen Schichten erfolgte händisch entsprechend allgemein gültiger Empfehlungen (Schulz-Menger et al. 2013). Anschließend wurde in ein kontrastreiches Bild jeweils ein Referenzpunkt in ein infarziertes und in ein intaktes Areal gesetzt. Über den FWHM-Algorithmus der Software wurden die hyperintensen LGE-Zonen in allen Schichten erkannt und rot eingefärbt. Diese gekennzeichnete Fläche stellte die myokardiale Narbe dar. Die Software berechnete außerdem den prozentualen Anteil des Narbengewebes bezogen auf die gesamte Ventrikelmasse. Die Analyse wurde verblindet gesichtet und falls nötig korrigiert. Die Korrektur beinhaltete im Allgemeinen die Eradikation des Ausflusstraktes und weiterer Artefakte. Bei einigen Patienten wurde zudem die für die Korrektur aufgewandte Zeit notiert.

2.5.2 Automatische Analyse der IS

Die automatische Analyse der IS wurde mit der AI-Software suiteHEART (NeoSoft LLC, Version 4.0.7, Pewaukee, Wisconsin, USA) durchgeführt. Zur Narbenquantifizierung wurde der FWHM-Ansatz gewählt, da dieser der manuellen LGE-Beurteilung am nächsten kommt (Flett et al. 2011). Auf das automatische Einzeichnen der Myokardgrenzen in allen drei Schichten folgte die auf dem *Deep-learning*-Algorithmus basierende Analyse des Ausmaßes der myokardialen Narbe. Dem FWHM-Ansatz entsprechend wurden

hierbei automatisch Grenzwerte für die LGE-Kontrastierung ermittelt. Außerdem wurde der prozentuale Anteil der Narbe am Gesamtmyokard des LV automatisch berechnet.

Die Analyse der gesamten Kohorte erfolgte automatisch ohne primäre Software-Nutzer-Interaktion. Hierfür mussten lediglich die Dateien hochgeladen und innerhalb der Software ausgewählt werden.

Im nächsten Schritt wurde die Sichtung und eventuelle Berichtigung der Konturen sowie der von der Software als LGE gewerteten Areale verblindet vorgenommen. Die Korrektur umfasste mehrere Schritte: Zuerst wurde die von der Software berechnete IS notiert. Dieser Wert wurde für die Zwecke dieser Studie als "automatisch unkorrigiert" definiert. Da sich in Bereichen der MVO kein Kontrastmittel anlagerte, wurden diese von der Software nicht erkannt und mussten manuell eingezeichnet werden. Die Konturen und Werte nach händischer Markierung der MVO werden im Folgenden als "automatisch" bezeichnet. Soweit nötig erfolgte zusätzlich eine Anpassung der gelegten Myokardkonturen. Falls hyperintense Artefakte oder der Blutpool fälschlicherweise als Narbe gewertet wurden, erfolgte eine manuelle Berichtigung. Die Konturen und Werte nach Korrektur werden im Folgenden als "automatisch korrigiert" bezeichnet. Des Weiteren wurde die für den gesamten Sichtungs- und Korrekturprozess benötigte Zeit pro Patienten festgehalten. Außerdem wurde notiert, ob und in welchen Schichten Änderungen der Konturen und der LGE-Areale vorgenommen wurden.

Abbildung 6 zeigt die SAX-Aufnahmen von einem Patienten mit und einem Patienten ohne MACE in jeweils fünf Schichten. Es sind sowohl die nativen als auch die mittels der beiden Softwarelösungen bearbeiteten Bilder dargestellt. Die Spalte "Manuell" bildet die Narbenquantifizierung ab, die auf der konventionellen Methode unter Einsatz der Software QMass (Version 3.1.16.0, Medis Medical Imaging Systems BV, Leiden, Niederlande) beruht. Dem gegenüber stehen die beiden Spalten "Automatisch unkorrigiert" und "Automatisch korrigiert", welche die Narbenquantifizierung mittels der automatischen Software suiteHEART (NeoSoft LLC, Version 4.0.7, Pewaukee, Wisconsin, USA) abbilden. Die Spalte "Automatisch unkorrigiert" zeigt die von der Software gelegten Konturen und die auf dem FWMH-Algorithmus beruhende Narbenquantifizierung ohne jegliche Korrektur. Das Ergebnis nach händischer Korrektur der Myokardgrenzen, Eradikation von Artefakten sowie der Einzeichnung fehlender Infarktareale und MVO ist in der Spalte "Automatisch korrigiert" dargestellt.



Abbildung 6: Übersicht der manuellen und automatischen Myokardmarkierung und Narbenquantifizierung

Manuelle sowie automatische Konturen ohne jegliche Korrektur und automatische Konturen nach erfolgter Anpassung der epi- und endokardialen Grenzen, der Infarktnarbe (rot bzw. pink) und der MVO (blau) (Schuster et al. 2020) (CC BY-NC 4.0)

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Programme IBM SPSS Statistic Software Version 24 (International Business Machines, Armonk, New York, USA) und Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA). In den folgenden Kapiteln sind kategoriale Variablen als absolute Zahlen oder als Prozentwerte angegeben. Kontinuierliche Parameter wurden unter Verwendung des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet und sind als Median und Mittelwert mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Abhängige Variablen wurden anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests untersucht. Weiterhin wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für die Bewertung von Korrelationen verwendet. Während der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test dem Vergleich kontinuierlicher Datensätze diente, wurden kategoriale Werte mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Die Kaplan-Meyer-Methode wurde angewandt, um vordefinierte Gruppen bezüglich des Auftretens von MACE zu analysieren. Unterschiede zwischen diesen Gruppen wurden anhand des Log-Rank-Tests beurteilt. Hazard Ratios (HR) basierend auf eindimensionalen und multivariaten Cox-Proportional-Regressionsmodellen wurden im Rahmen der MACE- und Mortalitätsbewertung berechnet, da sie als deskriptives Maß zur Überlebenszeitanalyse fungieren. Hierbei wurden lediglich Variablen mit einem p-Wert < 0,05 in weitere multivariate Regressionsberechnungen einbezogen. Diese umfassten einen schrittweisen Ansatz mit Schwellenwerten von 0,05 und 0,1 für p-Werte zum Beibehalten beziehungsweise Entfernen von Variablen.

Darüber hinaus wurde im Rahmen von *Receiver Operating Characteristics* (ROC) die Fläche unter der Kurve (AUC) kalkuliert und die darauf basierende Statistik unter Verwendung des nichtparametrischen Ansatzes von DeLong et al. (1988) verglichen. Die AUC ist ein Maß für die Güte eines Tests beziehungsweise einer Methode und kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen.

Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig, wobei ein Alpha-Wert < 0.05 als statistisch signifikant angesehen wurde.

Im ersten Teil der Arbeit erfolgte im Anschluss an die Narbenquantifizierung und das Feature Tracking die statistische Analyse von Zusammenhängen zwischen dem CS in RNM-Segmenten und dem Auftreten von MACE. Hierbei wurde ein zuvor ermittelter Grenzwert für den GCS (-18,3 %) verwendet (Eitel et al. 2018). Mithilfe des Youden-Indexes wurden ebenfalls optimale Dichotomisierungsgrenzwerte als Cut-off-Werte für IS und MVO bestimmt. Bezüglich der LVEF wurde gemäß klinisch etablierter Anwendung in die beiden Subgruppen LVEF < 35 % und LVEF > 35 % unterteilt. Derart ließen sich für die drei Parameter IS, MVO und LVEF Hoch- und Niedrigrisikogruppen kategorisieren.

Des Weiteren wurde aufgrund signifikanter Korrelationen von CS-Werten und LVEF nur jeweils einer der beiden Parameter in multivariate Regressionsmodelle einbezogen.

Für den Vergleich der automatischen und der manuellen Narbenquantifizierung wurden folgende statistische Methoden angewandt. Um die mittlere Differenz zwischen Messungen mit der konventionellen und der automatischen Software zu bestimmen, wurden Bland-Altman-Analysen mit einem 95 % Konfidenzintervall (KI) durchgeführt (Bland und Altman 1986). Außerdem wurden unter Verwendung eines Modells der absoluten Übereinstimmung *intra-class correlation coefficients* (ICC) berechnet. Hierbei galt ein ICC > 0,74 als exzellent, zwischen 0,6 und 0,74 als gut, zwischen 0,4 und 0,59 als ausreichend und unter 0,4 als schlecht (Kowallick et al. 2016; Gertz et al. 2018). Der Quotient aus der Standardabweichung (SD) der Differenzen und dem Mittelwert entspricht

definitionsgemäß dem Variationskoeffizienten (CoV), welcher das relative Verhältnis der Streuung zum Mittelwert ausdrückt (Grothues et al. 2002).
3 Ergebnisse

3.1 Analyse des RNMs

Abbildung 7 stellt ein Flowchart dar, welches das Patientenkollektiv der Studie veranschaulicht.

Von den 1.168 AIDA- und TATORT-Studienpatienten mit CMR-Untersuchung mussten 134 wegen inkompletten Protokolls oder ungenügender Bildqualität aus der Studie ausgeschlossen werden. 58 weitere Patienten wurden exkludiert, da sie derart große Narben hatten, dass kein RNM analysierbar war. Weiterhin erfolgte der Ausschluss von 107 Patienten ohne Narbe, da diese definitionsgemäß über keine RNM-Segmente verfügen. Folglich lag bei insgesamt 869 Patienten (STEMI = 648; NSTEMI = 221) sowohl eine Strainanalyse als auch eine Kategorisierung der Segmente vor. Ein kardiales Folgeereignis (MACE) trat bei 58 dieser Patienten ein.



Abbildung 7: Flowchart zur Studie: Analyse des RNMs (Lange et al. 2021) (CC BY 4.0)

Die Studienkohorte war hauptsächlich männlich (73,4 %) und das durchschnittliche Alter betrug 64 Jahre (IQR 52-72). Bei einer Vielzahl der Patienten waren kardiovaskuläre Risikofaktoren zu verzeichnen. So litten zum Beispiel 70,6 % aller Patienten an Arterieller Hypertonie; 37,3 % an Hyperlipidämie und 22,9 % an Diabetes mellitus. Bei 44,2 % der Patienten handelte es sich um aktive Raucher und der durchschnittliche BMI der Kohorte betrug 27,5 kg/m².

Innerhalb der Subgruppe der Patienten mit MACE waren Hypertonus (p = 0,007) und Diabetes (p = 0,03) häufiger, während männliche Patienten (p = 0,008) und Raucher (p = 0,03) seltener waren als in der ohne MACE. Die Killip Klasse bei Krankenhausaufnahme (p < 0,001) und die Anzahl der infarzierten Gefäße (p = 0,015) waren bei Patienten mit MACE signifikant höher.

Weitere Basischarakteristika der AMI-Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Parameter	Alle Patienten	MACE	No MACE	p-Wert
	(n = 869)	(n = 58)	(n = 811)	
Alter in Jahren	64 (52-72)	72 (61,8-77,3)	63 (52-72)	< 0,001
Geschlecht (männlich)	638/869 (73,4)	34/58 (58,6)	604/811 (74,5)	0,008
Kardiovaskuläre Risikofakto- ren				
Aktives Rauchen	354/801 (44,2)	14/51 (27,5)	340/750 (45,3)	0,013
Arterieller Hypertonus	613/868 (70,6)	50/58 (86,2)	563/810 (69,5)	0,007
Hyperlipoproteinämie	322/864 (37,3)	19/58 (32,8)	303/806 (37,6)	0,462
Diabetes	199/868 (22,9)	20/58 (34,5)	179/810 (22,0)	0,03
Body mass index (kg/m ²)	27,5 (25-30,5)	27 (25,2-31,2)	27,5 (25,0-30,5)	0,977
Vorherige Herzinfarkte	59/869 (6,8)	5/58 (8,6)	54/811 (6,7)	0,566
Vorherige PCI	67/869 (7,7)	4/58 (6,9)	63/811 (7,8)	0,81
Vorherige CABG	14/869 (1,6)	1/58 (1,7)	13/811 (1,6)	0,944
ST-Hebung	648/869 (74,6)	40/58 (69,0)	608/811 (75,0)	0,31
Systolischer Blutdruck (mmHg)	132 (117-150)	129 (104-144)	133 (118-150)	0,024
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80 (70-88)	75,5 (62-84)	80 (70-89)	0,025

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienkohorte

Ergebnisse

Parameter	Alle Patienten	MACE	No MACE	p-Wert
	(n = 869)	(n = 58)	(n = 811)	
Herzfrequenz (bpm)	76 (68-86)	80 (70-96)	76 (67-86)	0,001
Symptome-bis-Ballon-Zeit (min)	180 (110-315)	191 (120-370)	180 (109-310)	0,354
Tür-bis-Ballon Zeit (min)	30 (22-42)	28,5 (21,7-40)	30 (22-42)	0,609
Killip Klasse bei Ein- lieferung				< 0,001
1	772/869 (88,8)	39/58 (67,2)	733/811 (90,4)	
2	67/869 (7,7)	12/58 (20,7)	55/811 (6,8)	
3	18/869 (2,1)	3/58 (5,2)	15/811 (1,8)	
4	12/869 (1,4)	4/58 (6,9)	8/811 (1,0)	
Infarzierte Gefäße				0,015
1	444/869 (51,1)	23/58 (39,7)	421/811 (51,9)	
2	263/869 (30,3)	16/58 (27,6)	247/811 (30,5)	
3	162/869 (18,6)	19/58 (32,8)	143/811 (17,6)	
Betroffene Arterie				0,089
LAD	360/869 (41,4)	29/58 (50,0)	331/811 (40,8)	
LCX	162/869 (18,6)	13/58 (22,4)	149/811 (18,4)	
Linker Hauptstamm	4/869 (0,5)	0/58 (0,0)	4/811 (0,5)	
Rechte Koronararterie	340/869 (39,1)	15/58 (25,9)	325/811 (40,1)	
Bypass Gefäß	3/869 (0,3)	1/58 (1,7)	2/811 (0,2)	
TIMI Klassifikation vor PCI				0,81
0	489/869 (56,3)	36/58 (62,1)	453/811 (55,9)	
1	93/869 (10,7)	5/58 (8,6)	88/811 (10,9)	
2	162/869 (18,6)	9/58 (15,5)	153/811 (18,9)	
3	125/869 (14,4)	8/58 (13,8)	117/811 (14,4)	
Stent Implantation	853/869 (98,2)	57/58 (98,3)	796/811 (98,2)	0,485
TIMI Klassifikation nach PCI				0,314
0	16/869 (1,8)	0/58 (0,0)	16/811 (2,0)	
1	19/869 (2,2)	2/58 (3,4)	17/811 (2,1)	
2	76/869 (8,7)	8/58 (13,8)	68/811 (8,4)	

Parameter	Alle Patienten	MACE	No MACE	p-Wert
	(n = 869)	(n = 58)	(n = 811)	
3	758/869 (87,2)	48/58 (82,8)	710/811 (87,5)	
Medikation				
Aspirin	869/869 (100,0)	58/58 (100,0)	811/811 (99,9)	
Clopidogrel/Prasugrel/ Ticagrelor	869/869 (100,0)	58/58 (100,0)	811/811 (100,0)	
Betablocker	829/867 (95,6)	56/58 (96,6)	773/809 (95,6)	0,719
ACE-Inhibitor/AT-1 Antagonist	813/867 (93,8)	55/58 (94,8)	758/809 (93,5)	0,73
Aldosteron Antagonist	111/867 (12,8)	21/58 (36,2)	90/809 (11,1)	< 0,001
Statin	828/867 (95,5)	55/58 (94,8)	773/809 (95,6)	0,798
Zeit bis MRT (Tagen)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,262

Die Daten angegeben als n/N (%) oder Median (IQR).

Für den Vergleich der Patienten mit und ohne MACE wurden p-Werte berechnet, **fett gedruckt**: statistisch signifikant

Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen; Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen CABG: Koronaraterielle Bypass-Operation; LAD: Ramus interventricularis anterior; LCX: Ramus circumflexus; MACE: *major adverse cardiac event;* PCI: perkutane koronare Intervention; TIMI: *thrombolysis in myocardial infarction* (Lange et al. 2021) (CC BY 4.0)

3.1.1 Funktionelle Analyse des RNMs

In der funktionellen Analyse zeigte sich, dass der Median des GCS aller Patienten -23,8 (-19,4 bis -28,2) beträgt. Der GCS war in RNM-Segmenten signifikant höher (-29,7 [-25,0 bis -34,4]) und in Infarktsegmenten signifikant niedriger (-18,7 [-14,7 bis -23,2]). Der p-Wert war für beide < 0,001.

Bei Patienten mit MACE waren IS und MVO signifikant größer (20,6 % vs. 14,2 % bei IS; p = 0,001 und 1,5 % vs. 0,4 % bei MVO; p = 0,01) und der *myocardial salvage index* signifikant niedriger (41,8 vs. 53,1; p = 0,01) als bei Patienten ohne MACE.

Auch bei der Analyse des CS der RNM- und Infarktsegmente zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit beziehungsweise ohne MACE.

Der GCS betrug in der MACE-Gruppe -18,3 % (-14,4 % bis -22,3 %) und war somit signifikant niedriger als der GCS in der No-MACE-Gruppe (-24,2 % [-19,8 % bis -28,6 %]) (p < 0,001). Auch der Remote CS war bei der MACE-Gruppe signifikant niedriger als bei No-MACE-Gruppe (-26,0 % [-20,6 % bis -33,8 %] bei MACE vs. -30,0 % [-25,2 % bis -34,5 %]) bei No MACE (p = 0,007). Entsprechendes galt für

den Infarkt CS. Dieser war innerhalb der MACE-Gruppe mit -14,5 % (-11,1 % bis -19,0 %) signifikant niedriger als in der Gruppe ohne MACE (-19,0 % [-15,1 % bis -23,4 %]) (p < 0,001). Zusammenfassend war festzustellen, dass sämtliche CS-Werte bei MACE-Patienten im Vergleich zu der No-MACE-Gruppe signifikant reduziert waren. Eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse befindet sich in Tabelle 2.

	Alle Patienten	MACE	No MACE	p-Wert
GCS (%)	-23,8 (-19,4 bis -28,2)	-18,3 (-14,4 bis -22,3)	-24,2 (-19,8 bis -28,6)	< 0,001
Remote CS (%)	-29,7 (-25,0 bis -34,4)	-26,0 (-20,6 bis -33,8)	-30,0 (-25,2 bis -34,5)	0,007
Infarkt CS (%)	-18,7 (-14,7 bis -23,2)	-14,5 (-11,1 bis -19,0)	-19,0 (-15,1 bis -23,4)	< 0,001
Area at risk (% LV)	30,4 (21,5 bis 43,6)	33,9 (24,7 bis 46,2)	30,2 (21,2 bis 43,2)	0,105
IS (% LV)	14,5 (7,7 bis 22,0)	20,6 (10,7 bis 28,9)	14,2 (7,5 bis 21,7)	0,001
MVO (% LV)	0,4 (0,0 bis 2,0)	1,5 (0,0 bis 3,3)	0,4 (0,0 bis 1,9)	0,011
Myocardial salvage (% LV)	14,3 (8,2 bis 23,1)	15,2 (7,8 bis 19,7)	14,2 (8,3 bis 23,6)	0,525
Myocardial salvage index	52,6 (33,6 bis 68,4)	41,8 (22,8 bis 59,7)	53,1 (35,0 bis 68,8)	0,012

Tabelle 2: Ergebnisse der CMR-Analyse

Werte angegeben als Median (IQR). P-Werte wurden für den Vergleich von Patienten mit und ohne MACE unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests berechnet,

fett gedruckt: statistisch signifikant

CS: circumferential strain; GCS: global circumferential strain; IS: Infarktgröße; LV: linker Ventrikel; MVO: Mikrovaskuläre Obstruktion

(Lange et al. 2021) (CC BY 4.0)

Abbildung 8 stellt die Korrelation zwischen dem Remote CS und der LVEF beziehungsweise der IS dar. Die Korrelation zwischen Remote CS und IS war nicht signifikant (p = 0,257; r = -0,04). Allerdings bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Remote CS und der LVEF (p < 0,001; r = -0,3).



Abbildung 8: Korrelation des RNM CS mit der LVEF und der IS

3.1.2 Prognostische Auswirkung des RNM CS

Insgesamt wurden 58 MACE-Fälle innerhalb eines Jahres nach AMI dokumentiert. Die beste Klassifizierung der Kohorte in Hoch- und Niedrigrisikogruppen gelang anhand des RNM CS Grenzwertes von -25,8 % (p < 0,001), der mithilfe des Youden-Indexes ermittelt wurde. Abbildung 9 veranschaulicht, dass Patienten mit einem höheren (negativeren) Strain (grüner Graph) ein niedrigeres Risiko für MACE haben, als jene mit einem niedrigeren (weniger negativen) Strain (roter Graph). In der Gruppe mit RNM CS > -25,8 % (roter Graph) erlitten 29 von 251 Patienten innerhalb von zwölf Monaten ein klinisches Folgeereignis. Dies entsprach einer Quote von 11,6 %. Dem gegenüber stand die Gruppe mit einem RNM CS < -25,8 % (grüner Graph), in welcher bei lediglich 29 von 589 Patienten ein MACE auftrat, also bei einem Anteil von 4,9 %.

Eine Dichotomisierung in Hoch- und Niedrigrisiko wurde außerdem mittels weiterer Infarktcharakteristika erzielt. Hierbei entsprachen eine IS von 19,2 % und eine MVO von 1,46 %, beide bezogen auf die LV Masse, den optimalen Grenzwerten.

LVEF (links); Infarktgröße (rechts); % LV: Anteil an der Masse des linken Ventrikels; CS: circumferentieller Strain (Lange et al. 2021) (CC BY 4.0)



Abbildung 9: RNM CS und Überleben nach AMI Auftreten von MACE in Abhängigkeit von hohem bzw. niedrigem CS (Lange et al. 2021) (CC BY 4.0)

Innerhalb der Gruppe von Patienten, die aufgrund von etablierten Parametern ein hohes Risiko für MACE hatten, war der RNM CS gemäß univariater Regressionsanalyse ein starker Prädiktor für klinische Folgeereignisse. Folgende Dichotomisierungsgrenzwerte galten für die jeweiligen Parameter: GCS > -18,2 % (HR 1,05; 95 % KI: 1,02-1,09; p = 0,03); LVEF ≤ 35 % (HR 1,07; 95 % KI: 1,02-1,13; p = 0,01) und MVO > 1,46 % (HR 1,07; 95 % KI: 1,02-1,1; p = 0,003). Bezüglich der IS war der RNM CS in der Gruppe IS < 19,2 % (HR 1,07; 95 % KI: 1,04-1,2; p = 0,001) ein starker Prädiktor für MACE.

Hierauf basierend ergaben sich Subgruppen, die sich jeweils ober- beziehungsweise unterhalb der genannten Grenzwerte befinden. Die Kaplan-Meyer-Kurven in Abbildung 10 stellen das Auftreten von MACE innerhalb dieser Subgruppen dar, wobei jeweils eine weitere auf dem RNM CS Grenzwert von -25,8 % beruhende Dichotomisierung erfolgte. Der rote Graph entspricht der Gruppe mit niedrigen Strainwerten (0 > RNM CS> -25,8 %), der grüne Graph entspricht der mit hohen (negativeren) Strainwerten (RNM CS < -25,8 %).

Die Kaplan-Meyer-Kurven innerhalb der Subgruppe GCS > -18,3 % unterschieden sich signifikant (p = 0,015). Während 24,1 % der Patienten in der Gruppe mit niedrigem RNM CS ein MACE erlitten, waren es in der Gruppe mit hohem RNM CS lediglich 10,1 %.

Ergebnisse

Im Gegensatz dazu verlaufen die beiden Kurven innerhalb der Subgruppe mit einem GCS < -18,3 % nahezu identisch. Es existierte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von MACE (p = 0,367), wodurch hier keine Dichotomisierung anhand des RNM CS möglich war.

Die Kurven bezüglich der LVEF verhalten sich äquivalent. In der Subgruppe mit einer LVEF ≤ 35 % bestand ein signifikanter Unterschied (p = 0,038) zwischen dem Auftreten von MACE bei Patienten mit einem RNM CS > -25,8 % (15 von 44 Patienten erlitten ein MACE = 34,1 %) und bei Patienten mit einem RNM CS < -25,8 % (4 von 32 Patienten erlitten ein MACE = 12,5 %). Dem gegenüber stehen die sehr nah beieinander verlaufenden Kurven innerhalb der Subgruppe mit einer LVEF > 35 %, bei denen sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens von MACE zeigte (p = 0,155).

In der Gruppe mit einer MVO \geq 1,46 % erlitten 16,4 % der Patienten mit niedrigem RNM CS und 6,2 % der Patienten mit hohem RNM CS ein MACE. Anhand des Log-rank-Tests zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Subgruppen (p = 0,002). Bei den Patienten mit einer MVO < 1,46 % hingegen bestand kein signifikanter Unterschied, jedoch ein Trend zur statistischen Signifikanz bezüglich des Auftretens von MACE (p = 0,074).

Während sich innerhalb der Subgruppe mit einer IS $\geq 19,2$ % kein signifikanter Unterschied (p = 0,085) zeigte, ließen sich bei Patienten mit kleineren Narben anhand des RNM CS Hochrisikopatienten identifizieren. Hier trat bei 8,6 % der Patienten mit niedrigem RNM CS und bei 2,2 % der Patienten mit hohem RNM CS ein MACE auf (p = 0,001).



Abbildung 10: RNM CS und Überleben in einer Subgruppen-Analyse

Auftreten von MACE in Abhängigkeit von hohem bzw. niedrigem CS (Grenzwert: -25,8 %) in folgenden Subgruppen: GCS: Globaler circumferentieller Strain; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Infarktgröße und MVO: Mikrovaskuläre Obstruktion dichotomisiert in Hoch- und Niedrigrisikokohorten unter Verwendung von optimalen Grenzwerten (Lange et al. 2021) (CC BY 4.0) Ergebnisse

Tabelle 3 veranschaulicht die univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage von MACE.

Unter Verwendung einer univariaten Cox-Regressionsanalyse in der gesamten Kohorte konnte eine Assoziation des RNM CS mit MACE verdeutlicht werden (HR 1,05; 95 % KI: 1,07-1,17 p = 0,003). Weitere im Zusammenhang mit MACE stehende Parameter waren die IS (HR 1,04; 95 % KI: 1,02-1,06; p < 0,001), die MVO (HR 1,1; 95 % KI: 1,03-1,17; p = 0,004), die LVEF (HR 0,93; 95 % KI: 0,91-0,95; p < 0,001) und der *myocardial salvage index* (HR 0,99; 95 % KI: 0,97-1,0; p = 0,013). Folglich war festzustellen, dass das Auftreten von MACE wahrscheinlicher ist, wenn die IS und die MVO hoch und die LVEF und der *myocardial salvage index* niedrig waren.

In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich bei allen der in Tabelle 3 dargestellten Parametern ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von MACE. Nach Anwendung der multivariaten Regressionsanalyse verblieben als signifikante Parameter lediglich die Killip Klasse (HR 1,49; 95 % KI: 1,0-2,22; p = 0,048) und die LVEF (HR 0,93; 95 % KI: 0,9-0,96; p < 0,001).

Darüber hinaus zeigten zusätzliche multivariate Modelle, die den RNM CS sowie entweder die IS oder die MVO beinhalteten, dass jeweils eine unabhängige Assoziation des RNM CS mit dem Auftreten von MACE bestand (p = 0,003 Modell mit IS; p = 0,032Modell mit MVO).

Variablen	Univariate p-Wert		Multivariate	p-Wert
	Hazard ratio (KI)		Hazard ratio (KI)	
Alter	1,06 (1,03-1,08)	< 0,001		
Geschlecht (männlich)	2,0 (1,19-3,37)	0,009		
Rauchen	0,47 (0,26-0,87)	0,017		
Arterieller Hypertonus	2,66 (1,26-5,61)	0,01		
Diabetes	1,80 (1,05-3,1)	0,033		
Systolischer Blutdruck (mmHg)	0,98 (0,97-1,0)	0,008		
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	0,98 (0,96-1,0)	0,048		
Herzfrequenz (bpm)	1,03 (1,01-1,04)	< 0,001		
Killip Klasse bei Einlieferung	2,08 (1,59-2,74)	< 0,001	1,49 (1,0-2,22)	0,048
Anzahl der infarzierten Gefäße	1,51 (1,1-2,07)	0,01		
IS (% LV)	1,04 (1,02-1,06)	< 0,001		
MVO (% LV)	1,01 (1,03-1,17)	0,004		
Myocardial salvage index	0,99 (0,97-1,0)	0,013		
LVEF (%)	0,93 (0,91-0,95)	< 0,001	0,93 (0,9-0,96)	< 0,001
GCS (%)	1,11 (1,07-1,14)	< 0,001		
Remote CS (%)	1,05 (1,07-1,17)	0,003		
Infarkt CS (%)	1,12 (1,07-1,17)	< 0,001		

Tabelle 3: Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse für die Vorhersage von

 MACE

KI: Konfidenzintervall; IS: Infarktgröße; LV: Linker Ventrikel; MVO: Mikrovaskuläre Obstruktion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; GCS: globaler circumferentieller Strain; CS: circumferentieller Strain (Lange et al. 2021) (CC BY 4.0)

3.2 Vergleich der manuellen mit der automatischen Software

Abbildung 11 stellt ein Flowchart dar, welches das Patientenkollektiv der Analyse veranschaulicht.

Von den 1.168 Patienten, die sich im Rahmen der AIDA- und TATORT-Studien einer CMR-Untersuchung unterzogen haben, wurden 211 aufgrund eines inkompletten Protokolls, unzureichender Bildqualität oder des Fehlens einer myokardialen Narbe ausgeschlossen. Eine LGE-Analyse durch die Software Medis Qmass (Version 3.1.16.0, Medis Medical Imaging Systems BV, Leiden, Niederlande) erfolgte somit in 957 Fällen. Bedingt durch eine unterschiedliche Anzahl an Frames in einzelnen Schichten war bei weiteren 41 der verbliebenen Patienten die Auswertung mit der Software suiteHEART (NeoSoft LLC, Version 4.0.7, Pewaukee, Wisconsin, USA) nicht durchführbar. Außerdem kam es bei drei Datensätzen zu einem *major tracking failure*, weshalb auch diese von der Studie ausgeschlossen wurden.

Folglich war bei insgesamt 913 Patienten (STEMI = 668 und NSTEMI = 245) der Vergleich zwischen der manuellen und der automatischen Software möglich. Bei diesen trat in 63 Fällen ein MACE innerhalb von zwölf Monaten auf.



Abbildung 11: Flowchart zur Studie: Vergleich der manuellen mit der automatischen Software

basierend auf (Schuster et al. 2020) (CC BY-NC 4.0)

Die CMR-Untersuchung der Patienten erfolgte im Mittel drei Tage nach deren AMI (IQR 2-4).

Ergebnisse

Die Studienkohorte war hauptsächlich männlich (74,2 %) und das durchschnittliche Alter betrug 63 Jahre (IQR 52-72). Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren in einer Vielzahl der Fälle zu verzeichnen. 71,2 % der Kohorte litten an Arteriellem Hypertonus und 44,3 % waren aktive Raucher. Weitere Basiswerte befinden sich in Tabelle 4.

Parameter	Studienpopulation
Alter in Jahren	63 (52-72)
Geschlecht (männlich)	677/913 (74,2)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Aktives Rauchen	373/842 (44,3)
Arterieller Hypertonus	649/912 (71,2)
Hyperlipoproteinämie	336/907 (37,0)
Diabetes	207/912 (22,7)
ST-Hebung	668/913 (73,2)
Killip Klasse bei Einlieferung	
1	808/913 (88,5)
2	71/913 (7,8)
3	21/913 (2,3)
4	13/913 (1,4)
Anzahl der infarzierten Gefäße	
1	451/913 (49,4)
2	275/913 (30,1)
3	187/913 (15,1)
Vorherige Herzinfarkte	67/913 (7,3)
Vorherige PCI	75/913 (8,2)
Vorherige CABG	18/913 (2,0)
LV Masse (g)	130,4 (109,5-154,2)

Tabelle 4: Basischarakteristika der Studienkohorte

Die Daten sind angegeben als n/N (%) oder Median (IQR).

PCI: perkutane koronare Intervention; CABG: Koronararterielle Bypass-Operation; LV: linker Ventrikel; basierend auf (Schuster et al. 2020) (CC BY-NC 4.0)

3.2.1 Manuelle und automatische Narbenquantifizierung

Die automatische Software konnte hyperintense Narben in allen analysierbaren Datensätzen detektieren.

Die Unterschiede bezüglich der MVO und der IS zwischen der automatischen und der manuellen Software sind in Tabelle 5 dargestellt. Während die MVO bei der Analyse mittels automatischer Software durchschnittlich 0,3 % (95 % KI: 0,0-2,5 %) des LV betrug, machte sie bei der manuellen Analyse 0,5 % (95 % KI: 0,0-2,1 %) des LV aus. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Ansätze war statistisch signifikant (p < 0,001).

Auch zwischen der automatischen und der manuellen Narbenquantifizierung bestand ein signifikanter Unterschied (p < 0,001). Die mittels automatischer Software ermittelte IS lag im Durchschnitt bei 24,8 % (95 % KI: 17,8-32,1 %), bei der manuellen Software hingegen betrug sie 15,8 % (95 % KI: 8,3-23,5 %) des LV.

Dieser Unterschied konnte jedoch durch die händische Korrektur der automatischen Narbenquantifizierung egalisiert werden: Der automatisch korrigierte Durchschnittswert von 16,3 % (95 % KI: 9,0-24,9 %) unterschied sich nicht signifikant vom Ergebnis der manuellen Analyse (p = 0,07).

Tabelle 5: Unterschiede bezüglich der MVO und IS zwischen automatischer und manueller Software

	Automatisch	Automatisch korri- giert	Manuell	p-Wert
MVO (%)	0,3 (0,0-2,5)	0,3 (0,0-2,5)	0,5 (0,0-2,1)	< 0,001
IS (%)	24,8 (17,8-32,1)	16,3 (9,0-24,0)	15,8 (8,3-23,5)	< 0,001 / 0,07

Werte in % des linken Ventrikels

Die Daten sind angegeben als Median (IQR). MVO: Mikrovaskuläre Obstruktion; IS: Infarktgröße; basierend auf (Schuster et al. 2020) (CC BY-NC 4.0)

Die Übereinstimmung der manuellen mit der automatischen Analyse ist in Tabelle 6 dargestellt. Während die mittlere Differenz zwischen der manuellen und der automatischen Narbenquantifizierung -7,98 betrug, gelang durch die händische Korrektur eine Annäherung mit einer daraus resultierenden mittleren Differenz von -0,2. Die bereits in der automatischen Version exzellente Übereinstimmung mit dem manuellen Ansatz (ICC: 0,75) wurde mittels Korrektur auf einen ICC von 0,98 verbessert. Der CoV für den Vergleich der manuellen mit der automatischen IS betrug 36 %, während der Wert bei der Gegenüberstellung des manuellen und des automatisch korrigierten Ansatzes bei 19,4 % lag.

Methode	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95% KI)	CoV (%)
Manuelle IS vs. Automatische IS	-7,98 (7,59)	0,75 (0,07-0,89)	36,0
Manuelle IS vs. Automatisch korri- gierte IS	-0,2 (3,34)	0,98 (0,97-0,98)	19,4

Tabelle 6: Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer Analyse

CoV: Variationskoeffizient; ICC: *intra-class correlation coefficient*; IS: Infarktgröße; SD: Standardabweichung; basierend auf (Schuster et al. 2020) (CC BY-NC 4.0)

Abbildung 12 zeigt die Übereinstimmung zwischen dem manuellen und dem automatischen (oben) beziehungsweise automatisch korrigierten (unten) Ansatz in Form von Bland-Altman-Plots. Dargestellt wird die jeweilige Differenz zwischen den Infarktgrößen der entsprechenden Methoden. Hierbei entsprechen der rote Graph dem Mittelwert und die grünen Graphen dem 95 % KI. Die mittlere Differenz zwischen der automatischen und manuellen Analyse betrug -7,98 und die zwischen der automatisch korrigierten und manuellen -0,2. Außerdem weist die Grafik der automatisch korrigierten Analyse eine geringere Streuung der Werte auf als die der automatischen.



Abbildung 12: Bland-Altman-Plots zur Verdeutlichung der Übereinstimmung der Ansätze

Übereinstimmung zwischen automatischer (oben) beziehungsweise automatisch korrigierter (unten) IS und der manuellen Methode

Abbildung 13 stellt die Korrelation der automatischen beziehungsweise automatisch korrigierten Analyse mit der manuellen IS, der LVEF und dem GLS dar.

Die Korrelation mit der manuellen IS war bei der automatischen Analyse mit r = 0,71bereits hoch und konnte mittels Korrektur auf einen Wert von r = 0,94 gesteigert werden (p < 0,001 für beide).

Bezüglich der LVEF bestand sowohl bei der automatischen als auch bei der automatisch korrigierten Analyse eine signifikante negative Korrelation. Außerdem führte die händische Korrektur zu einer leichten Verbesserung der Korrelation (r = -0,48 für automatisch; r = -0,52 für automatisch korrigiert; p < 0,001 für beide).

Entsprechendes galt für die Korrelation mit dem GLS. Die Korrelation war in beiden Fällen signifikant und wurde durch die Korrektur leicht verbessert (r = 0,37 für automatisch; r = 0,39 für automatisch korrigiert; p < 0,001 für beide). Zusammenfassend war festzustellen, dass sowohl die automatische als auch die automatisch korrigierte Narbenquantifizierung stark mit funktionellen Parametern wie der LVEF und dem GLS korrelierten.



Abbildung 13: Korrelationen der IS mit LVEF und GLS

Korrelationen der automatischen und automatisch korrigierten IS mit der manuellen IS, der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und dem globalen longitudinalen Strain (GLS). LV: linker Ventrikel In Tabelle 7 sind neben den bereits beschriebenen Korrelationen zwischen automatischer Analyse und LVEF und GLS weitere statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Infarktcharakteristika und LVEF, GLS und GCS dargestellt. Für alle Parameter galt p < 0,001.

Die Korrelation der manuellen MVO mit der LVEF betrug -0,44; mit dem GLS 0,27 und mit dem GCS 0,34. Dem gegenüber stand die automatische MVO, bei welcher folgende Werte für die jeweilige Korrelation bestanden: LVEF: r = -0,33; GLS: r = 0,23 und GCS: r = 0,27.

Darüber hinaus betrug die Korrelation der automatischen IS mit der LVEF -0,48; mit dem GLS 0,37 und mit dem GCS 0,44.

Die Korrelationen zwischen IS und den drei beschriebenen Parametern lauteten sowohl bei manuell als auch automatisch korrigiert: LVEF: r = -0.52; GLS: $r \approx 0.4$; GCS: $r \approx 0.5$.

Methode	LVEF		GLS		GCS	
	r	р	r	р	r	р
Manuelle MVO	-0,44	< 0,001	0,27	< 0,001	0,34	< 0,001
Automatische MVO	-0,33	< 0,001	0,23	< 0,001	0,27	< 0,001
Manuelle IS	-0,52	< 0,001	0,4	< 0,001	0,51	< 0,001
Automatische IS	-0,48	< 0,001	0,37	< 0,001	0,44	< 0,001
Automatisch korrigierte IS	-0,52	< 0,001	0,39	< 0,001	0,5	< 0,001

Tabelle 7: Korrelationen der manuellen, automatischen und automatisch korrigierten Infarktcharakteristika mit LVEF, GLS und GCS

GCS: globaler circumferentieller Strain; GLS: globaler longitudinaler Strain; IS: Infarktgröße; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MVO: Mikrovaskuläre Obstruktion

Wie Tabelle 8 zeigt, waren die intra- und interobserver-Übereinstimmungen von der manuellen, automatischen und automatisch korrigierten Methode exzellent. Der ICC bei der manuellen Software betrug sowohl im intra- als auch im interobserver-Vergleich 0,93. Der automatische Ansatz wies die höchste intra- und interobserver-Übereinstimmung auf (ICC bei beiden: 0,99). Durch die Korrektur verringerte sich die Übereinstimmung geringfügig auf einen ICC von 0,95 beim intraobserver- und 0,97 bei interobserver-Vergleich.

	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 % KI)	CoV (%)
Intraobserver			
Manuelle IS	-1,23 (3,98)	0,93 (0,82-0,97)	16,93
Automatische IS	-0,9 (1,81)	0,99 (0,96-1,0)	5,78
Automatisch korrigierte IS	1,98 (2,67)	0,95 (0,78-0,98)	12,18
Interobserver			
Manuelle IS	0,26 (3,91)	0,93 (0,83-0,97)	17,16
Automatische IS	-0,18 (1,28)	0,99 (0,99-1,0)	4,14
Automatisch korrigierte IS	0,77 (2,53)	0,97 (0,91-0,99)	11,25

Tabelle 8: Intra- und interobserver-Übereinstimmung

KI: Konfidenzintervall; CoV: Variationskoeffizient; IS: Infarktgröße; ICC: intra-class correlation coefficient

3.2.2 Prognostische Relevanz

Innerhalb eines Jahres nach AMI trat in 63 Fällen ein MACE auf. Darunter waren 27 Todesfälle, 19 Reinfarkte und 17 Fälle von Herzinsuffizienz. Alle drei Softwareansätze dokumentierten signifikant größere Narben bei Patienten mit MACE verglichen mit der Gruppe ohne klinische Folgeereignisse (jeweils p < 0,001). Dies ist in Tabelle 9 dargestellt. Wie bereits Tabelle 5 zeigt, war die automatische IS mit durchschnittlich 24,8 % am größten. Eine Annäherung an den Durchschnittswert der manuellen Software von 15,8 % gelang mittels händischer Korrektur der automatischen IS, was zu einer Durchschnittsgröße von 16,3 % führte.

In der Gruppe mit MACE ergab sich im Mittel eine automatische IS von 30,1 %; eine automatisch korrigierte IS von 23,0 % und eine manuelle IS von 23,6 %.

Bei den Patienten ohne MACE betrug die durchschnittliche IS 24,4 % im automatischen Ansatz; 15,8 % im automatisch korrigierten und 15,3 % im manuellen.

Auch in den Subgruppen MACE beziehungsweise No MACE zeigte sich somit nach händischer Korrektur der automatischen Narbenquantifizierung eine starke Tendenz der Annäherung des automatischen Wertes an den der manuellen Software.

Methode	Alle Patienten (n = 913)	MACE (n = 63)	No MACE (n = 849)	p-Wert
Automatische IS (%)	24,8 (17,8-32,1)	30,1 (22,5-37,0)	24,4 (17,2-31,3)	< 0,001
Automatisch korrigierte IS (%)	16,3 (9,0-24,0)	23,0 (16,9-29,4)	15,8 (8,8-23-3)	< 0,001
Manuelle IS (%)	15,8 (8,3-23,5)	23,6 (15,7-30,2)	15,3 (8,2-22,4)	< 0,001

Tabelle 9: IS bei Patienten mit und ohne MACE

IS: Infarktgröße; MACE: major adverse clinical events;

basierend auf (Schuster et al. 2020) (CC BY-NC 4.0)

Tabelle 10 stellt die univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage von MACE dar. Alle drei Ansätze zur Narbenquantifizierung besaßen einen signifikanten prognostischen Wert bezüglich des Auftretens von MACE (jeweils p < 0,001). Das HR für die manuelle IS betrug 1,04 (95 % KI: 1,02-1,06 %), für die automatische 1,05 (95 % KI: 1,02-1,07) und für die automatisch korrigierte 1,05 (95 % KI: 1,03-1,07).

Darüber hinaus hatten die manuelle, die automatische und die automatisch korrigierte IS auch nach Korrektur für Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Killip-Klasse und Anzahl infarzierter Gefäße signifikante Assoziationen mit dem Auftreten von MACE in multivariaten Regressionsanalysemodellen.

Variablen	Univariate Hazard ratio (KI)	p-Wert	Multivariate Hazard ratio (KI) Manuell	p-Wert	Multivariate Hazard ratio (KI) Automatisch	p-Wert
Alter	1,04 (1,02-1,07)	< 0,001	1,03 (1,01-1,06)	0,003	1,031 (1,0-1,06)	0,01
Geschlecht (männlich)	1,81 (1,09-3,0)	0,02				
Arterieller Hy- pertonus	2,5 (1,23-5,06)	0,011				
Diabetes mel- litus	1,87 (1,11-3,13)	0,018				
Killip Klasse bei Einliefe- rung	2,05 (1,58-2,66)	< 0,001				
Anzahl der in- farzierten Ge- fäße	1,61 (1,19-2,18)	0,002				
Manuelle IS ^a	1,04 (1,02-1,06)	< 0,001	1,04 (1,02-1,06)	< 0,001		
Automatische IS ^a	1,05 (1,02-1,07)	< 0,001			1,04 (1,01-1,06)	0,002
Automatisch korrigierte IS ^a	1,05 (1,03-1,07)	< 0,001			1,04 (1,02-1,06)	< 0,001
Manuelle MVO	1,09 (1,03-1,15)	0,003				
Automatische MVO	1,07 (1,01-1,1)	0,016				
Myocardial salvage index	0,99 (0,98-1,0)	0,048				

Tabelle 10: Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage von MACE

KI: Konfidenzintervall; IS: Infarktgröße; MVO: Mikrovaskuläre Obstruktion.

^a Nur univariat signifikante Parameter gingen in die multivariate Analyse ein. Aufgrund der hohen gegenseitigen Korrelationen enthielten multivariate Modelle jeweils nur die manuelle, automatische oder automatisch korrigierte IS; basierend auf (Schuster et al. 2020) (CC BY-NC 4.0)

Abbildung 14 stellt die ROC-Kurven der manuellen (blaue Kurve), automatischen (rote Kurve) und automatisch korrigierten (grüne Kurve) Validität für die Voraussage von MACE dar. Mittels C-Statistik wurde die AUC ermittelt. Diese betrug im manuellen Ansatz 0,66 und im automatischen 0,65. Die beiden Wert unterschieden sich nicht signifikant voneinander (p = 0,72).

Die AUC im automatisch korrigierten Ansatz betrug 0,66 und unterschied sich ebenfalls nicht signifikant von der AUC des manuellen Ansatzes (p = 0,53).

Die händische Korrektur der automatischen Narbenquantifizierung führte somit zu einer Zunahme der AUC von 0,65 auf 0,66, was jedoch nicht statistisch signifikant war (p = 0,43).





ROC: Receiver Operating Characteristics; AUC: Fläche unter der Kurve

3.2.3 *Postprocessing*-Routine

Die manuelle Analyse einer Kurzachsen-Sequenz umfasste die Markierung der epi- und endokardialen Grenzen sowie der hyperintensen Narbe. Bei einem erfahrenen Untersucher betrug die Analysezeit ca. zehn Minuten pro Patienten. Die nötige Zeit zur Ansicht und eventuellen Korrektur der automatischen Narbenquantifizierung hat sich in der

Ergebnisse

vorliegenden Studie als bedeutend kürzer erwiesen. So erfolgten die Inspektion der markierten Myokardgrenzen sowie der erkannten Infarktbereiche in weniger als einer Minute pro Patienten. Das Einzeichnen der MVO und die genaue Anpassung der Grenze sowie der hyperintensen Zonen konnten in einer durchschnittlichen Zeit von einer Minute und 59 Sekunden durchgeführt werden. Die Differenz zwischen der notwendigen Zeit für die manuelle und die automatische Analyse betrug folglich ca. acht Minuten.

Bei 416 Patienten wurde die MVO nach Anwendung des automatischen Algorithmus manuell eingezeichnet. Außerdem waren bei 169 Datensätzen minimale Konturanpassungen notwendig. Dabei erfolgten die Korrekturen in 142 Fällen in den basalen und midventrikulären Schichten sowie bei 65 Patienten in den apikalen Schichten.

In 896 von 913 Fällen wurden Angleichungen der vom Algorithmus detektierten Narbe durchgeführt. Hauptsächlich bestanden die Korrekturen im Ausradieren von hyperintensen Arealen, die unzutreffend von der Software als Narbe gewertet worden waren. Die mittlere radierte Fläche betrug 7,91 % der gesamten Masse des LV. Ursächlich für nicht korrekt detektierte Narben waren Artefakte sowie unzureichend markierte Myokardgrenzen, die zu einer Inklusion von Teilen des Blutpools in den Infarktbereich führten. Darüber hinaus war das Radieren häufig in Schichten des linksventrikulären Ausflusstraktes notwendig. Erforderlich waren diese Korrekturen, weil sich Blut in LGE-Aufnahmen ebenfalls hyperintens darstellt und der Ausflusstrakt somit von der Software als Narbengewebe gewertet wurde.

Ziel dieser Arbeit war die kompensatorische Funktion und den damit verbundenen prognostischen Wert des RNMs zu evaluieren. Außerdem war eine auf AI basierende Software zu erproben sowie deren Verlässlichkeit und Anwendbarkeit im klinischen Alltag zu bewerten.

Die Ergebnisse beider Teile der vorliegenden Arbeit werden im Folgenden zusammengefasst und diskutiert.

4.1 Analyse des RNMs

Im Rahmen der an einer großen Patientenkohorte erfolgten Analyse des RNMs zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem CS in den nicht infarzierten RNM-Segmenten und dem Auftreten von MACE. Neben der Evaluierung etablierter Faktoren wie der IS, der MVO, dem *myocardial salvage index* sowie globaler Funktionsparameter wie der LVEF und dem globalen Strain erfolgte die Beurteilung des regionalen CS in Remote-Segmenten. Dass bei Patienten mit MACE die IS und MVO signifikant größer und der *myocardial salvage index* signifikant niedriger sind, war aus einer vorhergehenden Studie der AIDA- und TATORT-Kohorten (Eitel et al. 2014) bekannt und wurde in der vorliegenden Arbeit bestätigt.

Darüber hinaus zeigte sich im Rahmen dieser Studie, dass der RNM CS bei Patienten mit MACE signifikant reduziert ist. Folglich entsprach ein niedriger RNM CS einer geringen Kompensationsleistung des lebensfähigen Myokards nach AMI.

Patienten mit einem hohen RNM CS hingegen hatten aufgrund der guten Gewebefunktion der nicht infarzierten Segmente ein geringeres Risiko, ein MACE zu erleiden. Diese Tatsache verdeutlicht den prognostischen Wert, den die Analyse des RNM CS darstellt. Dementsprechend kann der Zustand des RNMs ein wichtiges Kriterium für die Festlegung der weiteren therapeutischen Behandlung unter Verwendung einer Medikation gegen Herzinsuffizienz oder einer Gerätetherapie nach AMI darstellen. Die Funktion des RNMs kann auf der Grundlage routinemäßig erfasster MRT-Aufnahmen bewertet werden, was die zukünftige Implementierung in die klinische Praxis erleichtert.

Des Weiteren ermöglicht die Bewertung des RNM CS aufgrund der erweiterten Klassifizierung von Hochrisikopatienten, verglichen mit der alleinigen Einteilung anhand der

globalen Leistung, eine verbesserte Risikostratifizierung. Für die Therapieplanung nach AMI ist die hierdurch mögliche Identifikation von besonders gefährdeten Patienten innerhalb der Hochrisikogruppe von Relevanz.

Bislang basiert die Entscheidung über die Implantation eines ICDs nach AMI vor allem auf der LVEF. Neue Studien zeigen jedoch, dass eine LVEF < 35 % als alleiniger Parameter bezüglich dieser Intention nicht ausreicht (Bauer et al. 2019). Die vorliegende Studie zeigt, dass es möglich ist, Hochrisikopatienten anhand des RNM CS nochmals zu klassifizieren. Innerhalb der Gruppe mit einer LVEF < 35 % hatten die Patienten mit einem RNM CS > -25,8 % ein signifikant erhöhtes Risiko für MACE verglichen mit jenen mit einem niedrigeren Wert.

Auch bei Patienten, die aufgrund eines niedrigen GCS oder einer großen MVO als Risikopatienten klassifiziert wurden, gelang jeweils mithilfe des RNM CS eine erweiterte Unterteilung in Hoch- und Niedrigrisikopatienten.

Da diese optimierte Risikostratifizierung jene Patienten mit einem besonders hohen Risiko für MACE identifiziert, ist sie für die Therapieplanung besonders wertvoll. So sollte beispielsweise zukünftig in die Überlegung bezüglich der Implantation eines ICDs bei Patienten mit einer LVEF < 35 % zusätzlich die Funktion des RNMs in Form des RNM CS einbezogen werden. Zudem ermöglicht eine um die Analyse des RNMs ergänzte Risikostratifizierung eine eingehendere funktionelle und prognostische Charakterisierung des Myokards nach AMI.

In der vorliegenden Studie stellte die IS den einzigen Parameter dar, bei welchem eine erweiterte Risikostratifizierung anhand des RNM CS nicht möglich war. Bei Patienten mit einer großen myokardialen Narbe zeigte sich lediglich ein Trend, Hochrisikopatienten in dieser Patientengruppe zu identifizieren, jedoch keine signifikant bessere Klassifizierung. Ein Grund für diese Tatsache ist, dass bei Patienten mit großen Infarkten in vielen Fällen nur wenige bis keine Remote-Segmente vorhanden sind. Ursächlich hierfür ist, dass das RNM per definitionem mindestens ein Segment Abstand zu einem infarzierten Segment aufweisen muss und somit die Anzahl von RNM-Segmenten vor allem bei Patienten mit großen Narben limitiert ist.

Ungeachtet dessen zeigte sich in der vorliegenden Studie keine Assoziation von Remote CS und IS. Dies deutet daraufhin, dass die kompensatorische Funktion des RNMs ein offenbar pathophysiologisches, von der IS unabhängiges Phänomen darstellt.

Ein wichtiger Ansatz zur Beurteilung der Viabilität des Myokards ist die Evaluierung des sogenannten hibernating myocardiums. Während der Phase der Hypoperfusion ist dieses zeitweise hypokontraktil, jedoch noch lebensfähig, sodass nach Revaskularisierung eine funktionelle Erholung möglich ist. Um das hibernating myocardium zu erfassen, ist sowohl die Narbenquantifizierung mittels LGE als auch die Dobutamin-induzierte Funktionsanalyse des lebensfähigen Gewebes von Bedeutung (Nagel und Schuster 2010, 2012). Gegenwärtig herrscht eine fundamentale Debatte darüber, welche der beiden Methoden bei der Beurteilung der Viabilität des Myokards überlegen ist. In einer Studie von Kim et al. (2000) wurden bei 50 Patienten mit koronarer Herzkrankheit LGE-Analysen vor der interventionellen oder chirurgischen Revaskularisierung durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass das transmurale Ausmaß der ischämischen Bereiche einen Einfluss auf die Kontraktilität des Myokards nach Revaskularisierung hat. Dieses Ergebnis unterstützt dementsprechend den Ansatz, dass vor allem die Konstitution des Gewebes ausschlaggebend für die Lebensfähigkeit des Myokards ist. Dem gegenüber steht eine Studie von Wellnhofer et al. (2004), in welcher 29 Patienten mit koronarer Herzkrankheit vor und drei Monate nach Revaskularisierung mittels CMR untersucht wurden. Laut dieser Studie ist die Beurteilung der myokardialen Funktion mittels Dobutamin-Stresstest der Narbenquantifizierung überlegen.

Die Erkenntnisse bezüglich der Diagnose von lebensfähigem Gewebe und der Erholung des *hibernating myocardiums* bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit lassen sich auf den Kontext des Herzinfarktes übertragen. Wie sich zeigte, war es auch in diesem Fall nicht ausreichend, lediglich das Ausmaß der Schädigung in Form von IS, MVO und *myocardial salvage* zu erfassen. Die Betrachtung der globalen Funktion mittels LVEF und GCS ist zwar aussagekräftig, sollte jedoch durch die Evaluierung der regionalen Funktion ergänzt werden. Die regionale Strainanalyse der RNM-Segmente hat prognostischen Wert und ermöglicht in Kombination mit den oben genannten morphologischen Parametern eine detaillierte Charakterisierung des durch den Herzinfarkt verursachten Schadens.

Während globale Strainwerte oder die IS die kompensatorische Funktion des verbleibenden Myokards nach AMI nur indirekt darstellen können, wäre mittels RNM-Strainanalyse die Identifizierung von Patienten möglich, welche aufgrund von schlechter Remote-Funktion ein hohes Risiko für MACE haben und jener, die dank guter kompensatorischer Leistung des RNMs voraussichtlich ohne klinische Folgeereignisse überleben. Diese ausgleichende Funktion des RNMs wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So konnte

beispielweise in einer Studie von Husser et al. (2012) weder ein Unterschied zwischen Remote und Kontrolle noch eine Steigerung der Kontraktilität des RNMs sechs Monate nach STEMI festgestellt werden. Pathophysiologisch kann das Ausmaß der Entzündung in RNM-Bereichen potentiell den Myokardumbauprozess nachteilig beeinflussen, wodurch das Leistungsvermögen des RNMs nachlässt und folglich die Prognose von Patienten nach AMI beeinträchtigt wird (Carrick et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit hingegen ließen sich sowohl deutliche Unterschiede zwischen Remote-, Infarkt- und globalem Strain als auch die Assoziation von hohem RNM CS und günstiger Prognose feststellen. Somit stützt diese Arbeit die Ansicht, dass das RNM über ein kompensatorisches Potential verfügt und deshalb im Rahmen der Risikostratifizierung analysiert werden sollte.

Es existieren verschiedene Ansätze über die Bedeutung des RNMs als potentielles Ziel von Behandlungsstrategien. So konnten etwa O'Connor et al. (2016) einen vorteilhaften Effekt der Steigerung der Myokardleistung in RNM-Segmenten durch Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin nach AMI darlegen. Ursächlich hierfür ist, dass eine niedrige Herzfrequenz zu verringerten Umbauprozessen und somit zu einer optimierten Herzleistung führt.

Durch die Post-Infarkt-Behandlung von Ratten mit Ghrelin konnten Eid et al. (2018) den anti-apoptotischen Effekt dieses Peptids innerhalb des RNMs beweisen und damit einen zusätzlichen Therapieansatz liefern.

In einer weiteren Studie wurde die Aktivierung der Proteinkinase C, die als eventueller Trigger für Hypertrophie und Herzinsuffizienz gilt, in RNM-Segmenten nachgewiesen. Indem die Aktivierung der Proteinkinase C mittels Inhibition des Angiotension-konvertierenden Enzymes blockiert wurde, konnten potentiell zu Herzinsuffizienz führende Umbauprozesse verhindert werden (Simonis 2003).

Zusammenfassend zeigen die genannten Studien, dass verschiedene Therapiemöglichkeiten bezüglich der Funktion des RNMs existieren, von denen AMI-Patienten in Zukunft profitieren könnten. Im Rahmen von zukünftigen Studien sind jedoch weitere Untersuchungen der RNM-Eigenschaften und ihrer Eignung als Ziel der pharmakologischen Behandlung erforderlich.

Die Strainanalyse ist eine etablierte Methode zur Beurteilung der myokardialen Funktion, deren Relevanz in Bezug auf die Diagnostik und Prognose verschiedener kardialer Erkrankungen weiter zunimmt (Schuster et al. 2016).

Um die Analyse des RNM CS erfolgreich in den klinischen Alltag zu integrieren, ist eine einfache und effiziente Handhabung erforderlich. Da die Strainanalyse im Rahmen des *postprocessings* von Routine-SSFP-Aufnahmen durchgeführt werden kann, sind weder zusätzliche CMR-Sequenzen noch spezielle Softwarelösungen notwendig. Insbesondere Hochrisikopatienten mit verminderter Herzleistung können präzise und effizient beurteilt werden, da anhand von RNM CS eine erweiterte Klassifizierung dieser Kohorte und eine optimierte Risikostratifizierung möglich ist.

Durch den Einsatz von vollautomatischer, auf AI basierender Software kann die Strainanalyse außerdem optimiert und beschleunigt werden. Ansätze hierzu wurden bereits untersucht, wobei sich eine gute Reliabilität der automatischen Strainanalyse zeigte (Backhaus et al. 2021). Die *Postprocessing*-Lösungen zur Narbenquantifizierung und Funktionsanalyse stellen sowohl zeitsparende als auch sehr gut reproduzierbare Methoden dar, die sich leicht in den klinischen Alltag integrieren lassen (Backhaus et al. 2019).

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass besonders bei AMI-Patienten, die aufgrund etablierter Parameter zur Hochrisikogruppe zählen, eine Analyse des RNMs hohen prognostischen Wert besitzt.

4.2 Vergleich der manuellen mit der automatischen Software

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die Durchführbarkeit und Nützlichkeit einer neuartigen AI-Software zur Narbenquantifizierung anhand einer großen Kohorte von AMI-Patienten untersucht.

Obwohl eine gute Übereinstimmung bezüglich der Risikostratifizierung zwischen dem automatischen und korrigierten Ansatz belegt werden konnte, war weiterhin eine Benutzerinteraktion, u. a. zur Markierung der MVO, notwendig. Dementsprechend lässt die AI-Software keine vollautomatische, benutzerunabhängige Narbenquantifizierung zu und eine klinische Etablierung ist in dieser Form folglich zum jetzigen Zeitpunkt nicht sinnvoll.

AI- und *Deep-learning*-Softwarelösungen bergen ein großes Potential und werden in der kardiovaskulären Medizin bezüglich Diagnostik und Prognose anhand von CMR-Aufnahmen immer wichtiger (Krittanawong et al. 2017).

In einigen Teilbereichen der CMR konnten bereits Erfolge von AI-Software verzeichnet werden. So wurden etwa mittels einer vollautomatischen biventrikulären

Volumenanalyse bei verschiedenen kardialen Erkrankungen aussagekräftige und präzise Daten ohne jegliche Benutzer-Interaktion erzeugt (Backhaus et al. 2019). Eine weitere Studie zeigte, dass die Volumetrie-Ergebnisse einer AI-Software vergleichbar mit denen einer manuellen Analyse sind (Bai et al. 2018).

Im Rahmen der ROC-Analyse konnte eine Gleichwertigkeit der automatischen und der manuellen Methode bezüglich der Vorhersagekraft von MACE konstatiert werden, weil sich deren AUCs nicht signifikant voneinander unterschieden. Folglich entsprach die Validität des automatischen Ansatzes nach händischer Markierung der MVO derer des manuellen Ansatzes. Überdies zeigte sich in der C-Statistik kein signifikanter Unterschied zwischen der AUC der automatischen und der automatisch korrigierten Analyse. Dementsprechend existierte keine statistisch signifikante Verbesserung der Vorhersagekraft für MACE durch die händische Korrektur der Myokardkonturen und Narbenausdehnung.

Um eine akkurate Bestimmung der IS zu gewährleisten, ist eine händische Korrektur der von der AI-Software markierten Myokardgrenzen und Narbenareale jedoch erforderlich. In der vorliegenden Arbeit führte die Korrektur sowohl zu einer Verringerung der mittleren Differenz zwischen der manuellen und automatischen IS als auch zu einer Verbesserung des auf der Übereinstimmung der Ansätze basierenden ICCs.

Die Optimierung der automatischen Analyse durch die händische Korrektur wurde außerdem durch die erfolgte Anwendung von Bland-Altman-Plots veranschaulicht. Beim automatisch korrigierten Ansatz lag sowohl eine geringere Streuung der Werte als auch ein niedrigerer CoV als beim automatischen Ansatz vor, was eine starke Annäherung an die Werte der manuellen Analyse durch die vorgenommenen Korrekturen verdeutlicht.

Die in dieser Studie festgestellte hohe intra- und interobserver-Übereinstimmung innerhalb des manuellen Ansatzes zeigte die Genauigkeit dieser Art der Narbenquantifizierung. Darüber hinaus wiesen die automatischen und die automatisch korrigierten Analysen aufgrund ihrer niedrigeren intra- und interobserver-Variabilität eine noch bessere Beobachterzuverlässigkeit auf als der manuelle Ansatz. Die automatische IS entsprach dem Wert der AI-Software nach händischer Markierung der MVO. Hier fand folglich die geringste menschliche Intervention statt, was sowohl die annährend hundertprozentige Übereinstimmung als auch den niedrigen CoV erklärt. Dementsprechend existierten bei der AI-Software weniger intra- beziehungsweise interobserver-Abweichungen bei der Narbenquantifizierung. Auch die händischen Korrekturen der automatischen Analyse hatten nur einen minimalen Einfluss auf die Nutzer-Übereinstimmung. In der vorliegenden Arbeit wurde eine erhebliche Zeitersparnis von ca. acht Minuten pro Patienten durch die automatische Software verglichen mit der manuellen erzielt.

Allerdings könnte die Zeiteffizienz abermals verbessert werden, würde die Datenbewertung bereits während der Bildaufnahme erfolgen. Außerdem würde die allgemeine Kosteneffizienz steigen, wenn mittels AI-basierter Software eine verlässliche Segmentierung und Narbenquantifizierung ohne Notwendigkeit einer Nutzerinteraktion erfolgen könnte (Hegde et al. 2017).

Die automatische Software übernahm die mühsamsten Arbeitsschritte der Analyse, wie die Markierung der epi- und endokardialen Grenzen sowie die Narbenerfassung in jeder Schicht. Jedoch gelang es nicht, die MVO zu erkennen und zu markieren. Deshalb musste eine manuelle Einzeichnung durch den Untersucher vorgenommen werden. Die automatische Erkennung konnte nicht erfolgen, weil sich in den Bereichen mit MVO kein Kontrastmittel anreichert, sodass die Signalintensität mit der des gesunden Myokards übereinstimmt.

In Zukunft sollte die Software dahingehend verbessert werden, dass die Erkennung der MVO durch einen speziellen, nicht allein auf Signalintensität beruhenden Algorithmus möglich wird. Die MVO befindet sich stets innerhalb der Narbe und ist von einem hyperintensen Saum begrenzt, was die Grundlage für den Algorithmus darstellen könnte. Dementsprechend würde der Algorithmus jede hypointense Zone, die von einem Bereich mit hoher Signalintensität umrandet ist, als MVO deklarieren. Durch eine solche Optimierung könnte die Narbenquantifizierung vollautomatisch und benutzerunabhängig ablaufen, wodurch eine Etablierung der AI-Software im klinischen Alltag möglich wäre.

Je nach Lokalisation der Narbe zeigten sich Unterschiede bezüglich der Genauigkeit der automatischen Narbenquantifizierung. So war zum Beispiel die Erkennung von subendokardialen Narben mit hoher Signalintensität durch deren direkten Kontakt zum ebenfalls hyperintensen Blutpool erschwert.

Darüber hinaus können verschiedene Strukturen mit hoher Signalintensität den LV umgeben, was eine erschwerte AI-basierte Erkennung von Konturen und Narben verursacht (Moccia et al. 2019).

Eine Möglichkeit zur Optimierung der automatischen Bestimmung der Myokardgrenzen besteht darin, im Rahmen des *postprocessings* SSFP-basierte Myokardkonturen auf *Inversion-Recovery*-Sequenzen mit höherer Segmentierungsgenauigkeit zu übertragen.

Da die Gabe von Gadolinium die automatische Erkennung der epi- und endokardialen Grenzen beeinträchtigt (Fathi et al. 2018), werden die SSFP-Cinesequenzen vor der Kontrastmittelgabe generiert. Die Kombination mit den anschließend erstellten, kontrastmittelabhängigen *Inversion-Recovery*-Sequenzen könnte die Markierung der Myokardgrenzen verbessern und somit Über- oder Unterschätzungen von *Enhancement*-Arealen vermeiden (Tao et al. 2015).

Zusätzliche Fehlerquellen lagen hauptsächlich in den basalen Schichten, da sich hier der myokardiale Ausflusstrakt befindet. Dieser stellt sich in LGE-Aufnahmen ebenfalls hyperintens dar und wurde somit von der automatischen Software fälschlicherweise als Narbe identifiziert. Um dieses Problem zu umgehen, könnte eine Vorauswahl der basalsten Schicht zu einer geringeren Verfälschung der Werte führen. Darüber hinaus könnte die Verlässlichkeit der AI-Software durch eine Vorbearbeitung der Datensätze optimiert werden. Eine solche Anwendung erfolgte bereits in verschiedenen Studien, indem die basalste Schicht bestimmt, die myokardialen Grenzen vordefiniert und/oder nur Aufnahmen mit LGE-Arealen für die Analyse ausgewählt wurden (Flett et al. 2011; Queirós et al. 2016). Allerdings ist die beschriebene Vorbereitung der Datensätze sehr zeitaufwendig, was den großen Vorteil der Zeitersparnis durch *Deep-learning*-Lösungen egalisieren würde. Außerdem ist die Realisierung, genau wie die händische Korrektur der Konturen und Narben, vom jeweiligen Nutzer abhängig.

Ein weiterer Ansatz zur Optimierung der automatischen Narbenquantifizierung besteht in der Nutzung von sogenannten *Convolutional Neural Networks*, die in den Bereich des *deep learnings* einzuordnen sind. Diese können 3D-Modelle von LGE-Narben berechnen und erstellen, indem sie herkömmliche 2D-Stapel zusammenführen. In einer Studie zeigte sich bereits, dass 3D *Convolutional Neural Networks* eine schnelle und genaue LGE-Analyse ermöglichen und außerdem die Leistung von 2D-*Enhancement*-Analysen übertreffen (Fahmy et al. 2020). Die *Enhancement*-Analyse mittels 3D *Convolutional Neural Networks* ist weniger zeitaufwendig als der konventionelle Ansatz und die IS korreliert noch stärker mit ventrikulären Funktionsparametern. Somit stellen 3D *Convolutional Neural Networks* eine vielversprechende Möglichkeit für die weitere Verbesserung von automatischer Software zur Narbenquantifizierung dar (Woie et al. 2014).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die auf AI basierende Narbenquantifizierung zwar ein großes Potential birgt, aber zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht klinisch anwendbar ist. Die Optimierung der oben genannten Aspekte könnte dazu führen, dass in Zukunft eine vollautomatische, benutzerunabhängige Narbenquantifizierung mittels AI-Software möglich sein wird.

4.3 Studienlimitationen

Diese Studie wurde an verschiedenen Standorten mit unterschiedlichen MRT-Geräten durchgeführt. Dennoch folgten alle Zentren dem gleichen Studienprotokoll und die Bildnachbearbeitung wurde zentral in einem erfahrenen Labor durchgeführt. Da der Zeitpunkt der CMR-Untersuchung innerhalb weniger Tage nach dem akuten Ereignis lag, sind Änderungen des Narbenausmaßes oder des Strains während dieser Zeit nicht ausgeschlossen. Bis dato fehlen Empfehlungen bezüglich des optimalen Zeitpunkts für die CMR-Untersuchung. Trotzdem wurden hohe Korrelationen zwischen der IS und funktionellen Parametern wie LVEF und GLS festgestellt, was bereits aktuell auf eine gute Verwertbarkeit der Infarktanalyse hindeutet. Dennoch könnte eine einheitliche Vorgabe die Risikostratifizierung abermals verbessern.

Limitiert wurden beide Teilstudien auch insofern, als dass nur stabile Patienten ohne Kontraindikationen in die Studie aufgenommen und somit Patienten mit potentiell größeren Narben davon ausgeschlossen wurden. Dies impliziert, dass die MACE-Rate in der untersuchten Kohorte niedriger war als in der Gesamtheit aller AMI-Patienten.

Bei der RNM-Strainanalyse verfügt der regionale Strain zwar generell über eine geringere Reproduzierbarkeit als der globale (Morton et al. 2012), jedoch ist der für die Analyse verwendete CS auf regionalem Level der am besten reproduzierbare Wert (Gertz et al. 2018). Außerdem korreliert er am stärksten mit der auf LGE basierenden Narbenquantifizierung (Erley et al. 2019). Daher handelt es sich beim CS um den potentiell validesten Parameter für die Analyse des RNMs.

Eine weitere Limitation der Studie bestand darin, dass das Ausmaß der Narbe innerhalb eines Segments für dessen Kategorisierung als Infarktsegment irrelevant war. Per definitionem galten auch Segmente mit einem nur minimalen Narbenanteil als Infarktsegmente. Die Funktion schwach infarzierter Segmente könnte sich wesentlich von der stark infarzierter Segmente unterscheiden. Folglich könnte die Nichtberücksichtigung von minimal infarzierten Segmenten als Infarktsegmente zu einer größeren Anzahl an RNM-Segmenten und somit zu einem abweichenden Analyseergebnis führen.

Demgegenüber ist jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund der oben genannten Definition eine objektive und standardisierte Segmentklassifikation basierend auf dem 17-Segment-Modell nach AHA möglich war. Durch Verwendung dieser Klassifikation ist eine Einheitlichkeit und bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien gegeben.

Eine Limitation der Analyse der vollautomatischen Narbenquantifizierung war das Fehlen von detaillierten Angaben des Softwareherstellers bezüglich des auf AI basierenden Algorithmus, sodass sich dessen Funktionsweise nicht im Detail nachvollziehen ließ.

5 Zusammenfassung

Die Rolle des *remote non-infarcted myocardiums* (RNM) bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist bislang unzureichend untersucht. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Funktion des RNMs als Parameter zur erweiterten Risikostratifizierung nach akutem Myokardinfarkt zu evaluieren.

Zu diesem Zweck erwies sich das Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking, welches der Analyse von myokardialen Wandbewegungen dient, als aussagekräftige Methode. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass der circumferentielle Strain in RNM-Segmenten (RNM CS) sowohl einen nützlichen Parameter zur Beurteilung der Ventrikelfunktion als auch eine Möglichkeit zur Optimierung der Risikostratifizierung darstellt. Besonders aussagekräftig ist der RNM CS bezüglich der Identifizierung von Subgruppen mit besonders hohem Risiko eines klinischen Folgeereignisses. Bei Patienten, die bereits aufgrund von konventionellen Parametern wie der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) als Hochrisikopatienten gelten, erlaubt der RNM CS eine weitere Klassifikation jener Patienten mit besonders hohem Gefährdungsgrad. Dadurch kann die Behandlung in Zukunft individueller an den jeweiligen Patienten angepasst werden, was dessen Prognose und Überlebenschancen erheblich verbessern könnte. Bislang werden Patienten mit einer LVEF < 35 % nach akutem Myokardinfarkt mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator therapiert. Die vorliegende Studie legt jedoch nahe, dass die alleinig auf der LVEF basierende Identifikation von Risikopatienten nicht präzise genug ist. Innerhalb der Subgruppe mit einer niedrigen Auswurfleistung des linken Ventrikels sollte in Zukunft die Analyse des RNM CS indiziert sein, da hierdurch eine Identifikation jener Patienten gelingen kann, die tatsächlich von einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator profitieren würden. Folglich müssten sich weniger Patienten einem für sie nicht notwendigen Eingriff unterziehen und umgekehrt könnten mehr Menschenleben durch eine optimierte Risikostratifizierung und darauf basierender Therapie erhalten werden.

Der zweite Teil dieser Arbeit befasste sich mit dem Vergleich einer konventionellen und einer automatischen Software zur Narbenquantifizierung. Es wurde die Verlässlichkeit der *Deep-learning*-Software und deren Anwendbarkeit im klinischen Alltag bewertet. Aufgrund der Notwendigkeit einer Benutzer-Interaktion zur manuellen Markierung der Mikrovaskulären Obstruktion (MVO) ist die Artificial-intelligence-Software zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht in den klinischen Alltag integrierbar. Nach dem händischen Einzeichnen der MVO ist der prognostische Wert bezüglich des Auftretens von *major adverse clinical events* jedoch gleichwertig mit dem konventionellen Ansatz. Hieraus resultiert, dass die Software nach Optimierung der automatischen Erkennung von MVO in Zukunft ohne jegliche Nutzer-Interaktion angewandt werden könnte.

Die in der vorliegenden Studie genutzte Version der Softwarelösung liefert nach händischer Korrektur der MVO bereits prognostisch mit dem manuellen Ansatz vergleichbare Daten und stellt eine Erleichterung und Beschleunigung der Narbenquantifizierung dar.

Sowohl für die erweiterte Risikostratifizierung mittels RNM CS als auch für die Anwendung *Artificial-intelligence-*basierter Software zur Narbenquantifizierung sind künftig weitere Studien notwendig, um den klinischen Wert und die Validität der Daten noch besser beurteilen zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Backhaus SJ, Staab W, Steinmetz M, Ritter CO, Lotz J, Hasenfuß G, Schuster A, Kowallick JT (2019): Fully automated quantification of biventricular volumes and function in cardiovascular magnetic resonance: applicability to clinical routine settings. J Cardiovasc Magn Reson <u>21</u>, 24
- Backhaus SJ, Metschies G, Zieschang V, Erley J, Mahsa Zamani S, Kowallick JT, Lapinskas T, Pieske B, Lotz J, Kutty S et al. (2021): Head-to-head comparison of cardiovascular MR feature tracking cine versus acquisition-based deformation strain imaging using myocardial tagging and strain encoding. Magn Reson Med <u>85</u>, 357-368
- Bai W, Sinclair M, Tarroni G, Oktay O, Rajchl M, Vaillant G, Lee AM, Aung N, Lukaschuk E, Sanghvi MM et al. (2018): Automated cardiovascular magnetic resonance image analysis with fully convolutional networks. J Cardiovasc Magn Reson <u>20</u>, 65
- Bartecchi CE, MacKenzie TD, Schrier RW (1994): The human costs of tobacco use (1). N Engl J Med <u>330</u>, 907–912
- Bauer A, Klemm M, Rizas KD, Hamm W, von Stülpnagel L, Dommasch M, Steger A, Lubinski A, Flevari P, Harden M et al. (2019): Prediction of mortality benefit based on periodic repolarisation dynamics in patients undergoing prophylactic implantation of a defibrillator: a prospective, controlled, multicentre cohort study. Lancet <u>394</u>, 1344–1351
- Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet <u>1</u>, 307–310
- Bondarenko O, Beek AM, Hofman MBM, Kühl HP, Twisk JWR, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC (2005): Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. J Cardiovasc Magn Reson <u>7</u>, 481–485
- Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Watkins S et al. (2015): Pathophysiology of LV remodeling in survivors of STEMI: Inflammation, remote myocardium, and prognosis. JACC Cardiovasc Imaging <u>8</u>, 779–789
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS (2002): Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation <u>105</u>, 539–542
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988): Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics <u>44</u>, 837–845
- Eid RA, Zaki MSA, Al-Shraim M, Eleawa SM, El-Kott AF, Al-Hashem FH, Eldeen MA, Ibrahim H, Aldera H, Alkhateeb MA (2018): Subacute ghrelin administration inhibits apoptosis and improves ultrastructural abnormalities in remote myocardium post-myocardial infarction. Biomed Pharmacother <u>101</u>, 920–928
- Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H (2014): Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol <u>64</u>, 1217–1226
- Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, Lotz J, Kutty S, Gutberlet M, Hasenfuß G et al. (2018): Cardiac magnetic resonance myocardial feature tracking for optimized prediction of cardiovascular events following myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging <u>11</u>, 1433–1444
- Erley J, Genovese D, Tapaskar N, Alvi N, Rashedi N, Besser SA, Kawaji K, Goyal N, Kelle S, Lang RM et al. (2019): Echocardiography and cardiovascular magnetic resonance based evaluation of myocardial strain and relationship with late gadolinium enhancement. J Cardiovasc Magn Reson <u>21</u>, 46
- Fahmy AS, Neisius U, Chan RH, Rowin EJ, Manning WJ, Maron MS, Nezafat R (2020): Threedimensional deep convolutional neural networks for automated myocardial scar quantification in hypertrophic cardiomyopathy: A multicenter multivendor study. Radiology <u>294</u>, 52– 60
- Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, Muthurangu V, Moon JC (2011): Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging <u>4</u>, 150–156
- Gertz RJ, Lange T, Kowallick JT, Backhaus SJ, Steinmetz M, Staab W, Kutty S, Hasenfuß G, Lotz J, Schuster A (2018): Inter-vendor reproducibility of left and right ventricular cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. PLoS One <u>13</u>, e0193746
- Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ (2002): Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. Am J Cardiol <u>90</u>, 29–34

- Hammer-Hansen S, Leung SW, Hsu LY, Wilson JR, Taylor J, Greve AM, Thune JJ, Køber L,Kellman P, Arai AE (2017): Early gadolinium enhancement for determination of area at risk:A preclinical validation study. JACC Cardiovasc Imaging <u>10</u>, 130–139
- Hegde VA, Biederman RW, Mikolich JR (2017): Cardiovascular magnetic resonance imagingincremental value in a series of 361 patients demonstrating cost savings and clinical benefits: An outcome-based study. Clin Med Insights Cardiol <u>11</u>, 1179546817710026
- Husser O, Chaustre F, Sanchis J, Nunez J, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, Bonanad C, Gomez C, Oltra R, Llacer A et al. (2012): Function of remote non-infarcted myocardium after STEMI: analysis with cardiovascular magnetic resonance. Int J Cardiovasc Imaging <u>28</u>, 2057–2064
- Jacobs E, Rathmann W: Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2018. Kirchheim + Co GmbH, Mainz 2018, 9–22
- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemelä M, Valentin V, Lewis BS et al. (2011): Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet <u>377</u>, 1409–1420
- Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, Bax JJ, Nagel E (2009): Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol <u>54</u>, 1770–1777
- Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ (2009): Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. J Am Coll Cardiol <u>55</u>, 1–16
- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM (2000): The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med <u>343</u>, 1445–1453
- Kowallick JT, Edelmann F, Lotz J, Lamata P, Schuster A (2014a): Imaging diastolic dysfunction with cardiovascular magnetic resonance. J Cardiol Ther <u>1</u>, 4
- Kowallick JT, Lamata P, Hussain ST, Kutty S, Steinmetz M, Sohns JM, Fasshauer M, Staab W, Unterberg-Buchwald C, Bigalke B et al. (2014b): Quantification of left ventricular torsion and diastolic recoil using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking.
 PLoS One <u>9</u>, e109164

- Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Lotz J, Hasenfuß G, Nagel E, Chiribiri A, Schuster A (2016): Inter-study reproducibility of left ventricular torsion and torsion rate quantification using MR myocardial feature tracking. J Magn Reson Imaging <u>43</u>, 128–137
- Krittanawong C, Zhang H, Wang Z, Aydar M, Kitai T (2017): Artificial intelligence in precision cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol <u>69</u>, 2657–2664
- Kudaibergenov A, Wienbergen H, Fach A, Schmucker J, Garstka D, Hamann J, Backhaus T, Osteresch R, Hambrecht R (2018): 5-Jahres-Outcome nach STEMI - Welche Patienten haben den besten Langzeit-Verlauf? im Rahmen der 84. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung, Mannheim, 04.-07.04.18. Clin Res Cardiol <u>107</u>, 1
- Lange T, Stiermaier T, Backhaus SJ, Boom PC, Kowallick JT, de Waha-Thiele S, Lotz J, Kutty S, Bigalke B, Gutberlet M et al. (2021): Functional and prognostic implications of cardiac magnetic resonance feature tracking-derived remote myocardial strain analyses in patients following acute myocardial infarction. Clin Res Cardiol <u>110</u>, 270-280
- Leiner T, Rueckert D, Suinesiaputra A, Baeßler B, Nezafat R, Išgum I, Young AA (2019): Machine learning in cardiovascular magnetic resonance: basic concepts and applications. J Cardiovasc Magn Reson <u>21</u>, 61
- Moccia S, Banali R, Martini C, Muscogiuri G, Pontone G, Pepi M, Caiani EG (2019): Development and testing of a deep learning-based strategy for scar segmentation on CMR-LGE images. MAGMA <u>32</u>, 187–195
- Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E (2012): Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. J Cardiovasc Magn Reson <u>14</u>, 43
- Nagel E, Schuster A (2010): Shortening without contraction: new insights into hibernating myocardium. JACC Cardiovasc Imaging <u>3</u>, 731–733
- Nagel E, Schuster A (2012): Myocardial viability: dead or alive is not the question! JACC Cardiovasc Imaging <u>5</u>, 509–512
- Neuhauser H, Kuhnert R, Born S: 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck. In: Robert-Koch-Institut (Hrsg): Journal of Health Monitoring. Robert-Koch-Institut, Berlin 2017, 57-62
- O'Connor DM, Smith RS, Piras BA, Beyers RJ, Lin D, Hossack JA, French BA (2016): Heart rate reduction with ivabradine protects against left ventricular remodeling by attenuating infarct expansion and preserving remote-zone contractile function and synchrony in a mouse model of reperfused myocardial infarction. J Am Heart Assoc <u>5</u>, e002989

Pennell DJ (2010): Cardiovascular magnetic resonance. Circulation 121, 692-705

- Petersen SE, Abdulkareem M, Leiner T (2019): Artificial intelligence will transform cardiac imaging opportunities and challenges. Front Cardiovasc Med <u>6</u>, 133
- Queirós S, Barbosa D, Engvall J, Ebbers T, Nagel E, Sarvari SI, Claus P, Fonseca JC, Vilaça JL, D'hooge J (2016): Multi-centre validation of an automatic algorithm for fast 4D myocardial segmentation in cine CMR datasets. Eur Heart J Cardiovasc Imaging <u>17</u>, 1118–1127
- Reinstadler SJ, Stiermaier T, Liebetrau J, Fuernau G, Eitel C, de Waha S, Desch S, Reil JC,
 Pöss J, Metzler B et al. (2018): Prognostic significance of remote myocardium alterations assessed by quantitative noncontrast T1 mapping in ST-segment elevation myocardial infarction. JACC Cardiovasc Imaging <u>11</u>, 411–419
- Rosenkranz S, Schneider CA, Erdmann E (Hrsg.): Prävention atherosklerotischer Erkrankungen. 1. Auflage; Thieme, Stuttgart 2007
- Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C (2017): Strain imaging using cardiac magnetic resonance. Heart Fail Rev 22, 465–476
- Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A,
 Busch MA: Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. In:
 Robert-Koch-Institut (Hrsg.): Bundesgesundheitsblatt 56. Springer, Berlin 2013, 661–667
- Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ et al. (2013): Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. J Cardiovasc Magn Reson <u>15</u>, 35
- Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, Makowski MR, Bigalke B, Beerbaum P, Nagel E (2011): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. J Cardiovasc Magn Reson <u>13</u>, 58
- Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Morton G, Chiribiri A, Ishida M, Hussain S, Jogiya R, Kutty S, Bigalke B et al. (2013): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking for quantitative viability assessment in ischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol <u>166</u>, 413–420
- Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E et al. (2015a): Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. PLoS One <u>10</u>, e0122858

- Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM et al. (2015b): Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. Clin Radiol <u>70</u>, 989–998
- Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking: Concepts and clinical applications. Circ Cardiovasc Imaging <u>9</u>, e004077
- Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, Kowallick JT, Stulle A, Koschalka A, Lotz J, Kutty S, Bigalke B, Gutberlet M et al. (2019): Fast manual long-axis strain assessment provides optimized cardiovascular event prediction following myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging <u>20</u>, 1262–1270
- Schuster A, Lange T, Backhaus SJ, Strohmeyer C, Boom PC, Matz J, Kowallick JT, Lotz J, Steinmetz M, Kutty S et al. (2020): Fully automated cardiac assessment for diagnostic and prognostic stratification following myocardial infarction. J Am Heart Assoc <u>9</u>, e016612
- Simonis G, Dahlem MHM, Hohlfeld T, Yu X, Marquetant R, Strasser RH (2003): A novel activation process of protein kinase C in the remote, non-ischemic area of an infarcted heart is mediated by angiotensin-AT1 receptors. J Mol Cell Cardiol <u>35</u>, 1349–1358
- Smith SC, Collins A, Ferrari R, Holmes DR, Logstrup S, McGhie DV, Ralston J, Sacco RL, Stam H, Taubert K et al. (2012): Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). Circulation <u>126</u>, 2769–2775
- Statistisches Bundesamt (2017): Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html; abgerufen am 01.09.2019
- Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Villnow C, Raaz U, Villa A, Kowallick JT, Lotz J et al. (2018): Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. Eur Radiol <u>28</u>, 5160–5170
- Tao Q, Piers SRD, Lamb HJ, van der Geest RJ (2015): Automated left ventricle segmentation in late gadolinium-enhanced MRI for objective myocardial scar assessment. J Magn Reson Imaging <u>42</u>, 390–399
- Thiele H, Kappl MJE, Conradi S, Niebauer J, Hambrecht R, Schuler G (2006): Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol <u>47</u>, 1641–1645

- Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M et al. (2012): Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. Lancet <u>379</u>, 923–931
- Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, Geisler T, Gawaz M, Gunkel O,
 Bruch L et al. (2014): Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in
 NSTEMI patients: The TATORT-NSTEMI trial. J Am Coll Cardiol <u>64</u>, 1117–1124
- van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, Cottin Y, Atar D, Buser P, Wu E et al. (2014): Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. JACC Cardiovasc Imaging <u>7</u>, 930–939
- Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM (2003): Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. Lancet <u>361</u>, 374–379
- Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, Gräfe M, Wahl A, Fleck E, Nagel E (2004): Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. Circulation <u>109</u>, 2172–2174
- White SK, Flett AS, Moon JC (2013): Automated scar quantification by CMR: a step in the right direction. J Thorac Dis <u>5</u>, 381–382
- Woie L, Måløy F, Eftestøl T, Engan K, Edvardsen T, Kvaløy JT, Ørn S (2014): Comparing a novel automatic 3D method for LGE-CMR quantification of scar size with established methods. Int J Cardiovasc Imaging <u>30</u>, 339–347
- Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H (2014): Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. Echocardiography <u>31</u>, 87–100
- World Health Organization (2017): Cardiovascular diseases (CVDs). https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds); abgerufen am 01.09.2019

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Schuster herzlich für die Überlassung des Themas, seine umfangreiche Betreuung sowie die hilfreichen Anregungen und die fortlaufende Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Herrn Dr. Torben Lange für seine stetige Bereitschaft zur fachlichen Unterstützung meiner Arbeit und die unkomplizierte und harmonische Zusammenarbeit.

Außerdem danke ich Herrn PD Dr. Sören Backhaus und Herrn PD Dr. Johannes Kowallick für die Einführung in die Arbeitsgruppe, ihre fachliche Hilfe und Unterstützung.

Zusätzlich bedanke ich mich bei meiner Ko-Doktorandin Frau Carolin Strohmeyer für die angenehme Zusammenarbeit.

Dem gesamten Team der interdisziplinären Arbeitsgruppe "Kardiovaskuläre Bildgebung" gilt mein Dank für das motivierende und kollegiale Arbeitsklima und die Möglichkeit, viele Facetten der Wissenschaft im Austausch mitzuerleben. Insbesondere möchte ich an dieser Stelle Frau Tanja Otto und Frau Ulrike Köchermann für die freundliche Zusammenarbeit und fachliche Unterstützung danken.

Beim Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung bedanke ich herzlich für die Unterstützung durch die Gewährung eines Promotionsstipendiums.

Lebenslauf

Ich wurde am 14.09.1997 als erstes von zwei Kindern meiner Eltern Stephanie Boom, geb. Kees, und Andreas Boom in Wolfenbüttel geboren.

Von 2003 bis 2007 besuchte ich die Grundschule am Geitelplatz in Wolfenbüttel und ab 2007 das Gymnasium im Schloss, Wolfenbüttel. 2015 erwarb ich dort die allgemeine Hochschulreife.

Mein Medizinstudium an der Georg-August-Universität habe ich zum Wintersemester 2015/2016 aufgenommen. Den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung absolvierte ich im August 2017.

Im April 2019 begann ich als Doktorandin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Schuster in der Arbeitsgruppe "Klinische und experimentelle kardiale Bildgebung" an meiner Dissertation zu arbeiten. Für die Arbeit an meiner Promotion erhielt ich im Sommersemester 2019 ein Vollstipendium vom Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), in dessen Rahmen ich ein Forschungssemester einlegen konnte.

Nach dem Absolvieren meines zweiten Staatsexamens, werde ich im Herbst 2021 mein Praktisches Jahr beginnen.