

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

**Prognostische Relevanz der  
Magnetresonanztomographie-Feature-Tracking-  
quantifizierten longitudinalen Ventrikelfunktion  
nach Myokardinfarkt**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Alexander Koschalka

aus

Hanau

Göttingen 2019

Die Ergebnisse aus der vorliegenden Dissertation sind im Rahmen einer deutschlandweiten Studie des „Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.“ (DZHK) im *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* unter dem Titel: „*Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for optimized prediction of cardiovascular events following myocardial infarction*“ angenommen worden.

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. Dr. med. A. Schuster
Ko-Referent/in:	PD Dr. Michael Steinmetz
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 08.01.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prognostische Relevanz der Magnetresonanztomographie-Feature-Tracking-quantifizierten longitudinalen Ventrikelfunktion nach Myokardinfarkt" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
.....  
(Unterschrift)

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Koronare Herzerkrankung.....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	1
1.1.2 Klinik der KHK.....	2
1.2 Akutes Koronarsyndrom.....	3
1.2.1 Akutbehandlung .....	4
1.2.2 Kardiale Ereignisse.....	7
1.2.3 Diagnostik und Prognose.....	8
1.3 Magnetresonanztomographie .....	9
1.3.1 Bildgebung am Herzen .....	9
1.3.2 Die Methode des <i>Feature Trackings</i> .....	11
1.3.3 Prognostische Relevanz.....	13
1.4 Ziele der Promotionsarbeit.....	14
<b>2 Methoden .....</b>	<b>15</b>
2.1 Studienkollektiv .....	15
2.1.1 AIDA-STEMI-Studie .....	15
2.1.2 TATORT-NSTEMI-Studie .....	16
2.2 Datensortierung.....	17
2.3 Datenanalyse .....	18
2.3.1 Ablauf der Analyse .....	18
2.3.2 Reproduzierbarkeit und Untersuchervariabilität .....	24
2.3.3 Primärer Endpunkt .....	24
2.3.4 Statistische Auswertung.....	24
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1 Allgemeine Daten .....	27
3.2 Feature Tracking-Ergebnisse.....	29
3.3 Reproduzierbarkeit und Untersuchervariabilität .....	35
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>37</b>
4.1 Prognostische Wertigkeit des CMR-gestützten <i>feature trackings</i> .....	37
4.2 Die Bedeutung des GLS in der Post-Myokardinfarkt-Diagnostik .....	40

---

4.3	Anwendung in der Klinik.....	41
4.4	Limitationen .....	42
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>45</b>

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sterberaten .....	2
Abbildung 2: <i>Akutes Koronarsyndrom</i> : Diagnosestellung und Differenzierung des ACS .....	3
Abbildung 3: STEMI-Algorithmus (Ibanez et al. 2017) .....	6
Abbildung 4: NSTEMI-Algorithmus (Roffi et al. 2015) .....	7
Abbildung 5: Messmethoden .....	12
Abbildung 6: GLS eines Patienten aus der AIDA Studie .....	12
Abbildung 7: <i>Cine</i> Sequenz des linken Ventrikels im 2-Kammerblick. 4-Kammerblick. ....	18
Abbildung 8: Arbeitsmaske des Programms .....	18
Abbildung 9: Auswahl der Sequenzen .....	19
Abbildung 10: Auswahl des Kammerblicks .....	19
Abbildung 11: Markierung der Enddiastole als Startpunkt .....	20
Abbildung 12: 2-Kammerblick .....	21
Abbildung 13: Longitudinaler 4-Kammerblick mit endo- und epikardialer Kontur des linken Ventrikels.....	21
Abbildung 14: Grafische Darstellung des <i>strains</i> der einzelnen Segmente und des GLS während eines Herzzyklus. ....	22
Abbildung 15: Tabellarische Darstellung der endokardialen <i>strain</i> -Werte.....	22
Abbildung 16: Korrektur einer abweichenden Kontur im 2-Kammerblick .....	23
Abbildung 17: Übersicht über den Studienverlauf.....	26
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve aller Studienteilnehmer .....	29
Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve der TATORT-NSTEMI-Patienten.....	30
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der AIDA-STEMI-Patienten.....	30
Abbildung 21: Regressionsanalyse .....	31
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve geschichtet nach EF und GLS, aufgetragen nach dem Auftreten eines MACE und Zeit in Monaten.....	32
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve .....	32

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kohortenmerkmale.....	27
Tabelle 2: Multivariate Cox-Regressionsanalyse .....	33
Tabelle 3: CMR-Ergebnisse .....	35
Tabelle 4: Intra-Observer-Reproduzierbarkeit .....	36
Tabelle 5: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit .....	36

---

## Abkürzungsverzeichnis

AAR	<i>area at risk</i>
ACE	<i>Angiotensin converting enzym</i>
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
AHA	<i>American Heart Association</i>
AIDA	<i>Abiximab intracoronary versus intravenous drug application</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
BMS	<i>bare metal stent</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CI	Konfidenzintervall
CMR	<i>cardiovascular magnetic resonance</i>
CoV	<i>coefficent of variation</i>
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DES	<i>drug eluting stent</i>
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FT	<i>feature tracking</i>
Gd	Gadolinium
GCS	<i>Global Circumferential Strain</i>
GLS	<i>Global Longitudinal Strain</i>
GRS	<i>Global Radial Strain</i>
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
hsTn	hochsensitives Troponin
ICC	<i>inter-class-correlation</i>
ICD	<i>implantable cardioverter defibrillator</i>
IS	<i>infarct size</i>
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Links-Atrial
LGE	<i>late gadolinium enhancement</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	<i>major adverse cardiovascular event</i>
MO	<i>myocardial obstruction</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NSTEMI	<i>non ST-elevation myocardial infarction</i>
NT-proBNP	<i>N-Terminal propeptid Brain Natriuretic Peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PTCA	<i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>
SD	Standardabweichung
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>
STEMI	<i>ST-elevation myocardial infarction</i>
TATORT	<i>thrombus aspiration in thrombus containing culprit lesions</i>
TIMI	<i>thrombolysis in myocardial infarction</i>
VES	Ventrikuläre Extrasystolen

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Koronare Herzerkrankung

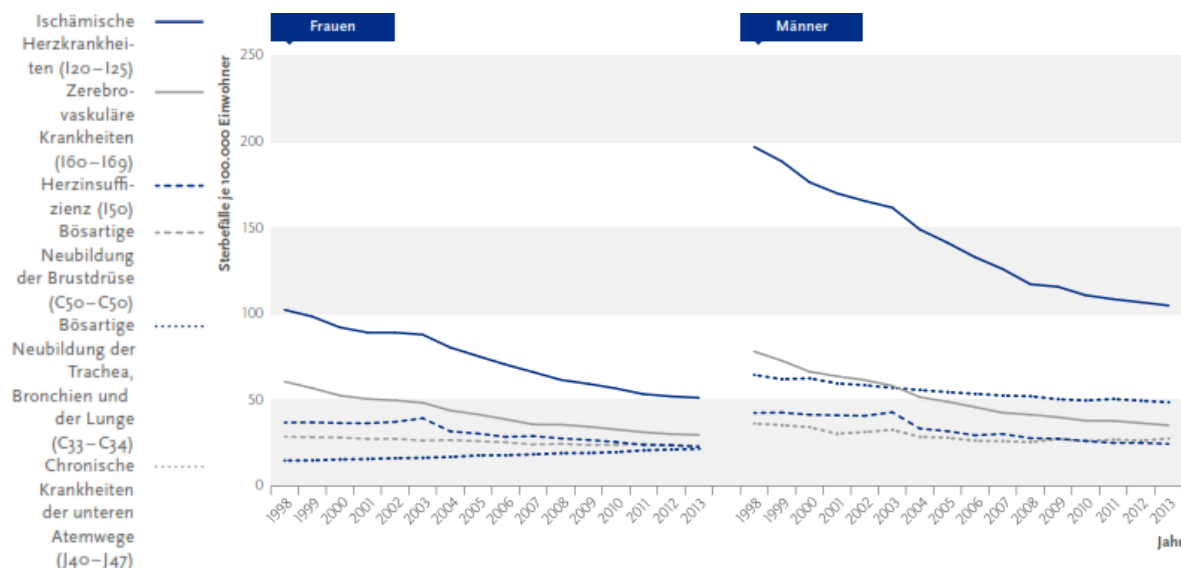
### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung (KHK), auch ischämische Herzkrankheit genannt, bezeichnet die Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen. Diese kann eine Minderperfusion des Herzens bedingen, wodurch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf entsteht, welches zu einer Koronarinsuffizienz führen kann. Die dadurch hervorgerufene Myokardischämie zeigt sich in verschiedenen klinischen Formen: 1. stabile Angina pectoris, 2. akutes Koronarsyndrom (engl.: *acute coronary syndrome* - ACS), 3. ischämische Herzmuskelschädigung, 4. Herzrhythmusstörungen, 5. plötzlicher Herztod (Renz-Polster und Krautzig 2012; Herold 2015).

Trotz eines stetigen Rückgangs der KHK-Inzidenz in Deutschland zählt die Erkrankung weiterhin zu den häufigsten Todesursachen. Im Jahr 2013 machte die KHK 13 % aller Todesfälle bei Frauen bzw. 16% aller Todesfälle bei Männern aus. Davon starben 5,1% der Frauen und 7,2 % der Männer nach einem akuten Myokardinfarkt. In Europa machten im Jahr 2011 kardiovaskuläre Erkrankungen alleine 40% der Todesursachen aus (Robert Koch-Institut 2015a). Die Inzidenz der KHK in Deutschland beträgt, jeweils auf 100.000 Einwohner, bei Männern 253 und bei Frauen 79 Neuerkrankungen pro Jahr. Ende 2010 litten ca. 5,8 Millionen Menschen in Deutschland an einer KHK (Robert Koch-Institut 2015b). Die Lebenszeitprävalenz beträgt für Männer 30% und für Frauen 15%. Wobei Frauen häufiger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen sterben als Männer (43,3% bzw. 35,7%). Weltweit sterben jedes Jahr ca. 17 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen (WHO 2015).



Abbildung 1: Sterberaten



Entwicklung der altersstandardisierten Sterberaten für die fünf häufigsten Todesursachen in Europa. (Robert Koch-Institut 2015b)

### 1.1.2 Klinik der KHK

Das Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris, welche auch als Stenokardie bezeichnet wird. Die Ursache der Angina pectoris ist die Koronarinsuffizienz. Typische Beschwerden sind retrosternaler dumpfer Schmerz, Beklemmungsgefühl, „Herzenge“ mit Ausstrahlung in Hals und Oberkiefer, Oberbauch, Arme (links > rechts) und Rücken. Ausgelöst werden die Beschwerden meist durch körperliche oder psychische Belastungen und klingen in Ruhe nach 5-15 Minuten wieder ab. Die Angina pectoris kann in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Hierbei ist die Klassifizierung der Canadian Cardiovascular Society (CCS) gebräuchlich. Der CCS 1 beschreibt pectanginöse Beschwerden bei starker physischer Belastung, bis hin zum CCS 4 mit Ruhebeschwerden. Hiervon abzugrenzen ist die instabile Angina pectoris. Die Beschwerden können sowohl plötzlich ohne vorherige Vorzeichen als auch aus einer stabilen Angina pectoris entstehen. Die instabile Angina pectoris kann zunächst nicht von einem akuten Myokardinfarkt abgegrenzt werden und ist in der Klinik als ein solcher zu behandeln. Die KHK kann sich jedoch auch durch unspezifische Symptome wie Übelkeit, Schwindel, Atemnot und Unwohlsein äußern. Diese klinische Manifestation ist insbesondere bei Diabetikern, Patienten mit Niereninsuffizienz, Patienten über 75 Jahre und bei Frauen zu beobachten.

## 1.2 Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom ist ein Oberbegriff, welcher die instabile Angina pectoris und den akuten Myokardinfarkt umfasst. Der akute Myokardinfarkt wird des eitem differenziert in STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*), und NSTEMI (*non ST-elevation myocardial infarction*) (siehe Abbildung 2). Der STEMI ist charakterisiert durch ST-Hebungen im Elektrokardiogramm (EKG) und wurde früher auch als transmuraler Infarkt bezeichnet. Der NSTEMI weist keine charakteristischen ST-Hebungen im EKG auf, und wurde auch als nicht-transmuraler oder Innenschicht-Infarkt bezeichnet. Eine Komplikation des ACS bildet der plötzliche Herztod. Der akute Myokardinfarkt entsteht zu 95% aus einem thrombotischen Gefäßverschluss bei bestehender koronarer Herzkrankheit. Aus einer Plaqueruptur mit nachfolgender Thrombusbildung resultiert eine Minderversorgung des Myokards im Einflussgebiet des verschlossenen Gefäßes. Es kommt zunächst zur Ischämie des Myokards, welche nach wenigen Stunden ohne Intervention zu einer Nekrose führt. Nach mehreren Wochen entsteht dann eine Narbe aus dichtem Kollagen.

In beiden Fällen ist serologisch ein Anstieg der herzspezifischen Troponine T und I nachweisbar (hsTn: hochsensitives Troponin) (Renz-Polster und Krautzig 2012). Bei der instabilen Angina pectoris sind die Troponine serologisch nicht erhöht (Ostendorf et al. 2015).

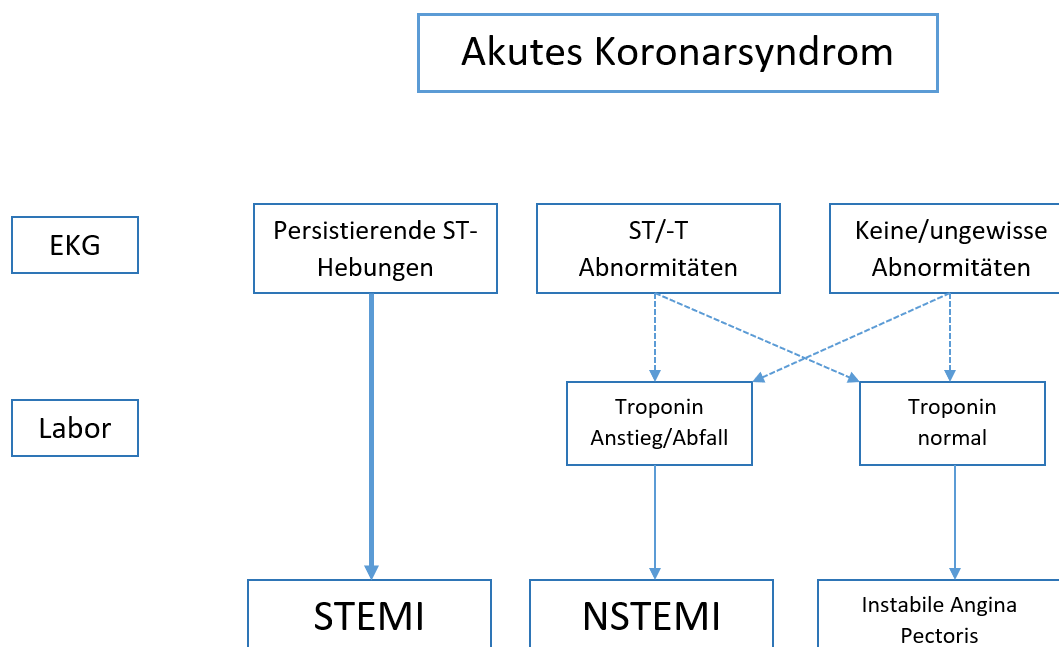


Abbildung 2: Akutes Koronarsyndrom: Diagnosestellung und Differenzierung des ACS

---

### 1.2.1 Akutbehandlung

Die frühzeitige Behandlung des akuten Myokardinfarkts ist von großer Bedeutung und sollte bei Verdacht bereits präklinisch eingeleitet werden. „*Time is muscle*“. Hier steht die medikamentöse Therapie im Vordergrund. Ziel ist es, den Sauerstoffbedarf des Herzens zu verringern und die weitere Thrombusbildung zu verhindern. Neben der Verabreichung von Sauerstoff und Analgosedativa, bilden Nitrate, Betablocker und Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure eine Basistherapie, welche die Infarktletalität senken. Lässt sich mittels 12-Kanal EKG ein STEMI bestätigen, so ist die schnellstmögliche Herzkatheterintervention die Therapie der ersten Wahl (Bhatt 2013; Ibanez et al. 2017). Bei der invasiven Herzkatheteruntersuchung mit Ballondilatation (PTCA, engl.: *percutaneous transluminal coronary angioplasty*), wird über einen arteriellen Zugang ein Führungskatheter bis in die Einmündung der Koronargefäße vorgeschoben. Anschließend wird ein Führungsdraht platziert, über den ein Ballonkatheter in das Gefäß eingeführt und im Bereich der Stenose verortet wird. Es erfolgt die Dilatation der Stenose und im Anschluss eine Stentimplantation.

Die Implantation eines BMS (engl.: *bare metal stent*), eines unbeschichteten Stents, verringert gegenüber der alleinigen Ballondilatation die Wahrscheinlichkeit des Reinfarkts am behandelten Gefäß. Eine Reduktion der Mortalität gegenüber den BMS konnte bei der Implantation von sogenannten DES (engl.: *drug eluting stent*) gezeigt werden (Sabaté et al. 2016). Besonders zu erwähnen gilt hier der Effekt der In-stent-Re-Stenose, also die erneute Einengung des Koronargefäßes am Ort der Stentimplantation. Durch die Ballondilatation und die anschließende BMS Implantation wird eine Gefäßverletzung hervorgerufen, die zu einer intimalen Hyperplasie führt. Dieser physiologische Heilungsprozess wird durch das Einwandern von Myozyten und Entzündungszellen in die Gefäßinnenschicht und eine vermehrte Kollagenproduktion aus den Fibroblasten hervorgerufen (Rogers et al. 1996). Durch den Einsatz von DES konnte das Auftreten von Re-Stenosen signifikant verringert werden (Sabaté et al. 2016; Ibanez et al. 2017). Diese Stents geben ein Medikament mit zytostatischer oder immunmodulatorischer Wirkung ab, welches verhindert, dass es zur erwähnten intimalen Hyperplasie kommt.

Die Herzkatheteruntersuchung dient sowohl der Diagnostik als auch der Therapie, da während des Eingriffs sowohl das Ausmaß der KHK als auch eine intrakoronare thrombozytenhemmende Therapie, Ballondilatation und/oder Stentimplantation erfolgen kann, um eine Reperfusion des betroffenen Gefäßes zu erreichen.

---

Eine weitere Therapieoption ist die Fibrinolyse. Hier wird eine medikamentöse Auflösung des Thrombus angestrebt. Die systemische Gabe von Fibrinolytika muss jedoch nach strengen Kriterien erfolgen, da die erhöhte Blutungsneigung zu schwerwiegenden Komplikationen, wie z.B. intrazerebralen Blutungen führen kann. Ebenfalls dürfen Operationen und Traumata nicht kürzer als 6 Monate zurückliegen, Magen- und Darmulzera, Apoplex und hämorrhagische Diathesen bilden weitere Kontraindikationen (Renz-Polster und Krautzig 2012). Nach der Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) stellt die Fibrinolyse jedoch nur eine Option dar, wenn innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn keine PTCA durchgeführt werden kann. Da im deutschsprachigen Raum eine flächendeckende Versorgung von Herzkatheterlaboren weitestgehend gegeben ist, spielt die Fibrinolyse hier nur eine untergeordnete Rolle und wird der Vollständigkeit halber genannt. Stellt der Notarzt bereits die Diagnose STEMI, sollte ein Transport in ein Zentrum mit Herzkatheterlabor erfolgen. Die Verlegung in ein anderes Krankenhaus sollte angestrebt werden, falls die behandelnde Institution keine invasive Therapie durchführen kann. Wurde eine Lysetherapie durchgeführt, sollte im Verlauf der Behandlung auf jeden Fall eine PTCA erfolgen, denn nach Lyse kann es in bis zu 25% der Fälle zu Reokklusionen kommen. Durch eine anschließende PTCA können betroffene Gefäße identifiziert und eröffnet werden, außerdem kann das Vorhandensein und Ausmaß einer KHK genauer diagnostiziert und das weitere therapeutische Vorgehen wie z.B. Bypass-Operation geplant werden (Herold 2015; Ibanez et al. 2017) (siehe auch Abbildung 3).

Zudem zeigte sich bei der Fibrinolyse vor einer PTCA bei Patienten mit einem STEMI und verschlechtertem Koronarfluss, nach der TIMI-Klassifikation kleiner als 3 (TIMI: Abk.: *thrombolysis in myocardial infarction*-Klassifikation) eine erhöhte postinterventionelle Mortalität (Zeymer et al. 2012). Mit Hilfe der TIMI-Klassifikation lässt sich während einer Koronarangiografie eine Einschätzung über den Koronarfluss treffen. Ein TIMI Fluss von 0 bedeutet hierbei, dass nach einer Kontrastmittelinjektion kein Kontrastmittel hinter der Stenose sichtbar ist. Grad 1 bedeutet eine Passage von Kontrastmittel ohne Perfusion des nachfolgenden Gefäßabschnittes. Die partielle Perfusion in Grad 2 beschreibt einen verlangsamten Fluss des Kontrastmittels im betroffenen Koronargefäß, während Grad 3 einen Normalbefund darstellt.

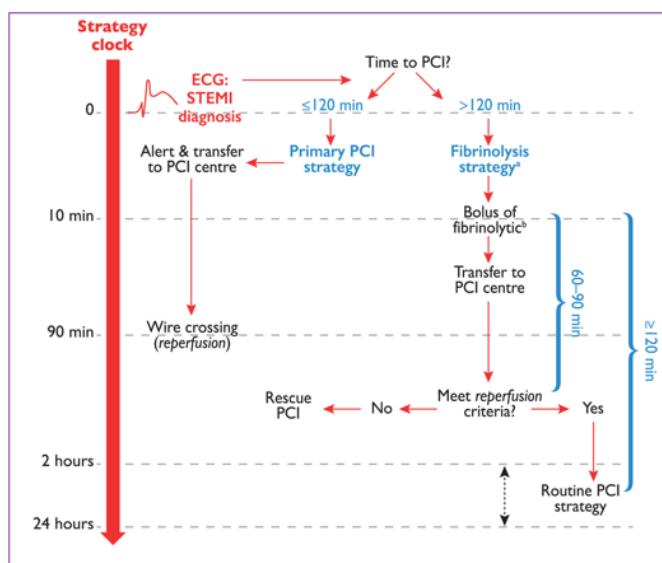


Abbildung 3: STEMI-Algorithmus (Ibanez et al. 2017)

Abbildung 3 aus Ibanez et al. 2017 mit freundlicher Genehmigung von *Oxford Journals*.

ECG= Elektrokardiographie, PCI= Perkutane Koronarintervention, STEMI= ST-Hebungs-Myokardinfarkt

Der NSTEMI zeigt im EKG im Gegensatz zum STEMI keine ST-Streckenhebung. Der hsTn ist aber in jedem Falle positiv und kann damit zum Ausschluss einer instabilen Angina pectoris dienen (siehe Abbildung 2). Entscheidend für das Therapievorgehen ist die Risikoeinschätzung. Ein hohes Risikoprofil, z.B. hämodynamische Instabilität, kardiogener Schock oder Arrhythmien, bedingt eine unmittelbare Revaskularisierung mittels PTCA. Zur optimalen und individuellen Einschätzung des NSTEMI-Patienten hat sich u.a. der GRACE Score (*Global Registry of Acute Coronary Events*) bewährt. Dieser beachtet neben Alter, Herzfrequenz und Blutdruck auch EKG-Veränderungen, hsTn-Anstieg und Kreatinin im Plasma. Je nach Score lässt sich das Risikoprofil des Patienten und die Dringlichkeit der invasiven Intervention einschätzen (Roffi et al. 2015) (siehe auch Abbildung 4).

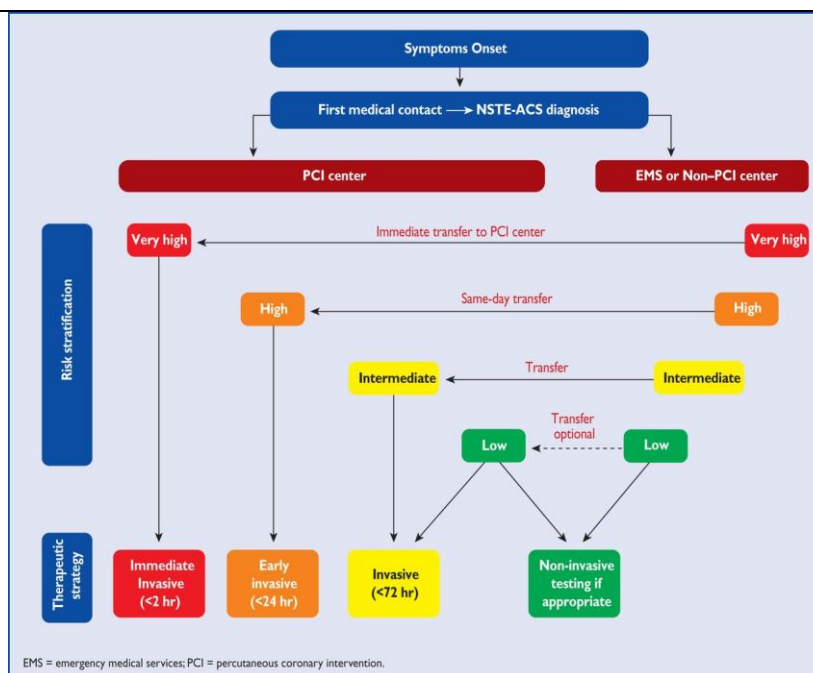


Abbildung 4: NSTEMI-Algorithmus (Roffi et al. 2015)

Abbildung 4 aus Roffi et al. 2015 mit freundlicher Genehmigung von *Oxford Journals*.

PCI= Perkutane Koronarintervention, EMS= Notaufnahme, NSTEMI-ACS= NSTEMI-Akutes Koronarsyndrom

## 1.2.2 Kardiale Ereignisse

Man unterscheidet frühe Ereignisse, welche in den ersten 48 Stunden nach Infarkt auftreten und die gefährlichste Phase darstellen, von Spätfolgen, die nach 48 Stunden zur Ausprägung kommen können.

Besonders häufig sind Herzrhythmusstörungen in der Frühphase, diese bilden gleichzeitig die größte vitale Gefahr. Ventrikuläre Extrasystolen (VES) treten bei über 80% der Patienten auf. Gehäufte VES sowie ventrikuläre Salven und ventrikuläre Tachykardien können in ein Kammerflattern oder -flimmern übergehen. Das Kammerflimmern bildet die häufigste Todesursache nach Myokardinfarkt. Daher sollten Herzrhythmusstörungen früh diagnostiziert und mit z.B. erhöhter Gabe von Betablockern oder Antiarrhythmika wie Amiodaron behandelt werden. Bei Hinterwandinfarkten kann es auch zu Sinusbradykardie und atrioventrikulären Blockbildern kommen. Je nach Ausprägung kann die Anlage eines passagären Schrittmachers indiziert sein. Die Herzinsuffizienz kann sowohl akut in der Frühphase als auch chronisch in der Spätphase auftreten. Die Ausdehnung des Infarktes innerhalb des Myokards und die Größe der zurückbleibenden Narbe korrelieren dabei in hohem Maße mit der Ausprägung der Herzinsuffizienz (Renz-Polster und Krautzig 2012).

---

Bei einer resultierenden Herzinsuffizienz hat sich insbesondere die Gabe von Betablockern und ACE-Hemmern (ACE *engl.: Angiotension converting enzym*) als letalitätssenkend herausgestellt (SOLVD Investigators et al. 1991; Garg und Yusuf 1995; Packer et al. 1999). ACE-Hemmer können die Ausprägung einer ischämischen Kardiomyopathie abschwächen (Sutton und Sharpe 2000). Ebenfalls als prognostisch positiv hat sich die Therapie mit Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten wie Eplerenon und Spironolacton herausgestellt. Patienten mit reduzierter Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach STEMI profitierten dabei durch eine geringere Wahrscheinlichkeit, an einem plötzlichen Herztod zu sterben oder andere kardiale Ereignisse mit notwendiger stationärer Behandlung zu erleiden (Pitt et al. 2003). Kann trotz optimaler Therapie durch die oben genannten Medikamente keine Symptomkontrolle erreicht werden, empfiehlt die ESC, den ACE-Hemmer durch eine Kombination aus Valsartan und Sacubitril zu ersetzen (Ponikowski et al. 2016). Die Therapie mit dem Kombipräparat stellte sich bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz überlegen gegenüber der Therapie mit einem ACE-Hemmer (Enalapril) heraus (McMurray et al. 2014).

### 1.2.3 Diagnostik und Prognose

Um eine prognostische Einschätzung zu treffen und eine adäquate medikamentöse und/oder interventionelle Therapie gewährleisten zu können, stehen verschiedene diagnostische Verfahren zur Verfügung. Als Basisuntersuchungen gelten EKG und Röntgenthorax. Im EKG lassen sich bereits Aussagen über prognostisch ungünstige Herzrhythmusstörungen treffen sowie orientierend die Ausbreitung des Infarktes beurteilen. Das Röntgenbild des Thorax bietet des Weiteren eine Beurteilung der Herzgröße und Silhouette, röntgenologische Stauungszeichen können auf eine akute Herzinsuffizienz hindeuten. Als weiteres Basisverfahren hat sich die Echokardiografie durchgesetzt. Weiterführende diagnostische Möglichkeiten bieten die SPECT (*engl.: single photon emission computed tomography*), Positronen-Emissions-Tomografie und Magnetresonanztomographie (MRT).

Die transthorakale Farbdoppler-Echokardiografie ist eine unkomplizierte und schnell verfügbare Methode, um neben Größe und Funktion der Vorhöfe, Ventrikel, auch die Klappenfunktion und Wanddicken zu messen. Ebenfalls sind regionale Wandbewegungsstörungen, wie sie nach Myokardinfarkt auftreten können, detektierbar. Hier hat sich insbesondere die LVEF als aussagekräftiger prognostischer Parameter herausgestellt (Rouleau et al. 1996). Er wird in den klinischen Leitlinien der ESC als zu erhebender Routineparameter empfohlen und gilt als Hauptindikator für therapeutische

---

Entscheidungen nach Myokardinfarkt (Roffi et al. 2015; Ponikowski et al. 2016; Ibanez et al. 2017). Die LVEF als alleiniger Prädiktor für zukünftige kardiale Ereignisse, wie z.B. Reinfarkt oder plötzlicher Herztod, hat jedoch Limitationen (Gorgels et al. 2003; Mäkitallio et al. 2005; Dagres und Hindricks 2013). Deshalb ist die Suche nach weiteren prognostischen Markern und deren Implementierung in die Klinik unbedingt notwendig, um eine optimale Therapie nach Myokardinfarkt zu erreichen. Hierfür bietet sich insbesondere die kardiale MRT-Diagnostik an, welche in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht hat und als objektives Verfahren hinsichtlich der kardialen Funktion und Gewebebeschaffenheit eine optimale Bildgebung des Herzens ermöglicht.

### **1.3 Magnetresonanztomographie**

Die MRT ist ein Schnittbildverfahren, welches im Gegensatz zur Computertomographie keine ionisierende Strahlung verwendet. Die Bildgebung wird mit Hilfe von Wasserstoffmolekülen erzeugt. Alle Atome besitzen einen sogenannten Kernspin, einen Drehimpuls um die eigene Achse. Dieser kann durch ein starkes Magnetfeld ausgerichtet werden. Im MRT werden die durch das Magnetfeld ausgerichteten Wasserstoffprotonen mit Energie geladen. Dies geschieht durch elektrische Hochfrequenzwellen. Wird dieser Impuls abgeschaltet, geben die Protonen ihre Energie ab. Diese Magnetresonanz ist je nach Gewebe charakteristisch und kann zu der Errechnung eines Bildes verwendet werden. Besonders geeignet ist das MRT zur Darstellung von Weichgewebe (Wetzke et al. 2015).

#### **1.3.1 Bildgebung am Herzen**

Die Bildgebung des Herzens durch die CMR (engl.: *cardiovascular magnetic resonance*) hat sich in den letzten Jahrzehnten entwickelt. Durch das häufige Auftreten von Bewegungsartefakten, verursacht durch die kontinuierliche Herzbewegung, war eine Beurteilung in den Anfängen der MRT eingeschränkt. Erst mit Einführung der EKG-Synchronisation konnten Unschärfen beseitigt werden. Das Dobutamin-Stress CMR etablierte sich als diagnostische Methode zum Nachweis von Koronarstenosen und Wandbewegungsstörungen (Pennell 2010; Schuster et al. 2011). Weitere diagnostische Relevanz hat die CMR auf dem Gebiet der entzündlichen und tumorösen Herzerkrankungen, Herzklappenfehlern sowie angeborenen Herzfehlern. Insbesondere bei der detaillierten Beurteilung der Funktionalität sowohl des gesamten Herzens, als auch in einzelnen Segmenten zeigt das CMR einen deutlichen



---

Vorsprung gegenüber herkömmlicher Verfahren (Lam und Pennell 2015). Vor allem die genaue Beurteilung des Myokards und dessen pathologischer Veränderungen können mittels CMR evaluiert werden. Zur Gewebecharakterisierung werden hier verschiedene Relaxationszeiten für die Bildgebung genutzt. Man unterscheidet zwischen einer T1 und T2 Relaxation. Je nach Beschaffenheit des Gewebes erscheint es hypointens oder hyperintens in der gewählten gewichteten Sequenz. Gewebe mit einem hohen Wasseranteil bzw. Körperflüssigkeiten wie Liquor, Ödeme und Blut erscheinen in der T2 gewichteten Aufnahme hyperintens/hell und in der T1 Gewichtung hypointens/dunkel. Durch das CMR gestützte T1 und T2 Mapping lässt sich die Diagnose und der Verlauf einer kardialen Gewebeschädigung, z.B. bei Myokarditis wesentlich genauer darstellen als durch beispielsweise die Echokardiographie (Lurz et al. 2016). Das gesunde Myokard lässt sich von entzündetem oder bereits fibrotischem Gewebe abgrenzen (Bohnen et al. 2017). Bei der Abklärung und dem möglichen Ausmaß einer Myokardischämie bietet die Perfusions-Stress CMR ein weiteres diagnostisches Mittel (Ishida et al. 2011). Sie erlaubt Rückschlüsse auf die Durchblutung des Myokards. Es wird ein Vasodilatator, z.B. Adenosin, verabreicht, welcher eine kardiale Belastung mit erhöhtem koronarem Blutvolumen simuliert. Durch die anschließende Gabe von Kontrastmittel können ischämische Myokardareale sichtbar gemacht werden. Betroffenes Gewebe nimmt durch den stenosebedingten verringerten Fluss verzögert bzw. weniger Kontrastmittel auf und kann in der zeitlichen Abfolge der CMR Sequenz identifiziert werden.

Durch die Verwendung von Gadolinium (Gd), einer paramagnetischen Substanz, welche aufgrund ihrer Toxizität an ein Chelator gebunden ist, können Gewebekontraste verstärkt werden. Der Chelatkomplex kann keine Zellmembran durchdringen und wird über die Nieren eliminiert. Innerhalb entzündlicher Prozesse oder Infarktarenen reichert sich Gd aufgrund des vergrößerten Extrazellulärraumes an und stellt diese im CMR hyperintens dar (Hühnerbein 2017). Die Anreicherung im Gewebe nach Gd-Applikation benötigt ca. 10 min und wird als „*late gadolinium enhancement*“ (LGE) bezeichnet. Durch das LGE ist es möglich, Infarktareale klar abzugrenzen und ihre Größe zu bestimmen (Schuster et al. 2012a). In der Diagnostik von Kardiomyopathien kann mit dieser Methode zwischen ischämischer und nicht-ischämischer Kardiomyopathie unterschieden werden (Schuster et al. 2012b). Auch bei der Diagnostik des Myokardinfarkts spielt LGE eine Rolle (Lam und Pennell 2015).

Durch den Fortschritt in der CMR-Technik ergeben sich zunehmend Möglichkeiten, das Herz in seiner Funktionalität zu betrachten und bestimmte Werte während des Herzzyklus zu erfassen. Von großem Interesse sind vor allem Parameter mit prognostischer Relevanz.

---

Für die Risikoeinschätzung nach einem STEMI wurden bereits Werte entwickelt, die stark mit dem Auftreten von Reinfarkten, dekompensierter Herzinsuffizienz und dem plötzlichen Herztod korrelieren und eine prognostische Relevanz besitzen. Hierzu gehören die Infarktgröße (*IS: infarct size*) und die mikrovaskuläre Obstruktion (MO), jeweils in Prozent des Gesamtmyokards (Eitel et al. 2014). Die IS wird in der T1-Gewichtung in den kontrastmittelverstärkten Spätaufnahmen (*late enhancement*) erfasst. Durch die Ischämie kommt es zu einem Untergang der Kardiomyozyten, und einer Schädigung der Zellmembranen. Das Kontrastmittel Gd reichert sich in dem nun vergrößerten extrazellulären Raum an und zeigt die Infarktgröße an. Die MO beschreibt ein Infarktareal, welches auch nach Rekanalisierung durch eine PCTCA nicht oder kaum durchblutet wird. Dieses Phänomen wurde bereits in den 70er Jahren als „*no reflow*“ beschrieben. Mithilfe des LGE im CMR kann eine fehlende Anreicherung des Kontrastmittels im Myokard eine MO nachweisen (Wu 2012). Des Weiteren kann der *Myocardial salvage*, erfasst werden. Dieser Wert beschreibt die Größe des „geretteten“ Myokard, also die finale Infarktgröße minus die potentielle Infarktgröße. Die potentielle Infarktgröße (AAR: engl.: *area at risk*) lässt sich im CMR in der T2 gewichteten Sequenz darstellen. Zu Grunde liegt ein myokardiales Ödem, resultierend aus dem akuten Myokardinfarkt, welches sich von intaktem Muskelgewebe abgrenzen und in der T2-Gewichtung hyperintens darstellen lässt (Bøtker et al. 2012).

### 1.3.2 Die Methode des *feature trackings*

Eine weitere, relativ junge Methode der CMR stellt das „*feature tracking*“ (FT) dar (Schuster et al. 2016). Mit dieser Methode lassen sich u.a. die Kontraktilität des Myokards segmentgenau messen. Der sogenannte *strain* (deutsch: dehnen; etwas spannen) berechnet sich hierbei aus der virtuellen Veränderung zweier oder mehrerer gesetzter Punkte zueinander. Der *strain* lässt sich in der longitudinalen, circumferentiellen und radialen Ebene messen und kann segmental oder global auf eine Herzkammer bezogen werden (siehe Abbildung 5).

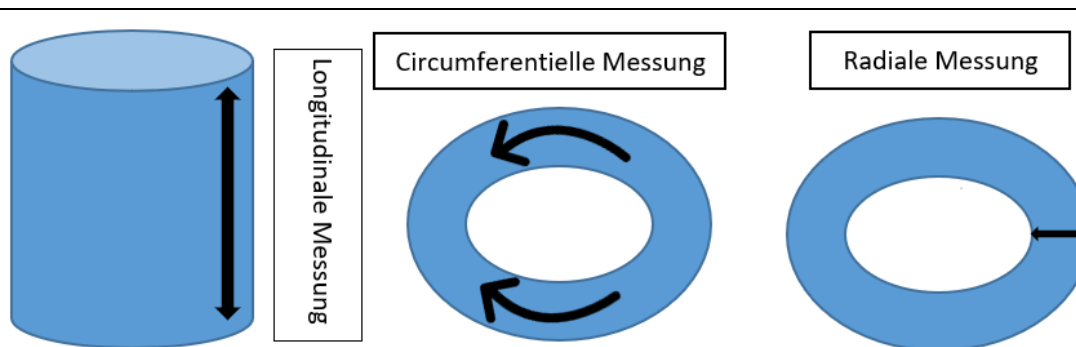


Abbildung 5: Messmethoden

Der hier vereinfacht als doppelwandiger Zylinder dargestellte Herzventrikel und die drei Möglichkeiten der *strain*-Messung.

Bezogen auf das gesamte Myokard ergeben sich der global longitudinale *strain* (GLS), der global circumferentielle *strain* (GCS) und der global radiale *strain* (GRS) aus den Mittelwerten der *strain* Kurven der myokardialen Segmente gemäß des Modelles der *American Heart Association* (AHA) (Cerqueira et al. 2002). Für den GLS und GCS zeigen sich im Normalfall negative Spitzenwerte, da sich die virtuellen Punkte durch Kontraktion des Myokards aufeinander zu bewegen und sich die Strecke verringert (siehe Abbildung 6). Dabei gilt, je stärker die Kontraktion, desto negativer wird der *strain*. Der *peak strain*, der negativste Wert im Verlauf, wird dabei am Ende der Systole erreicht. Während der Diastole nimmt der *strain* langsam wieder zu, bis er die Ausgangsposition von Null zum Ende des Herzzyklus erreicht hat.

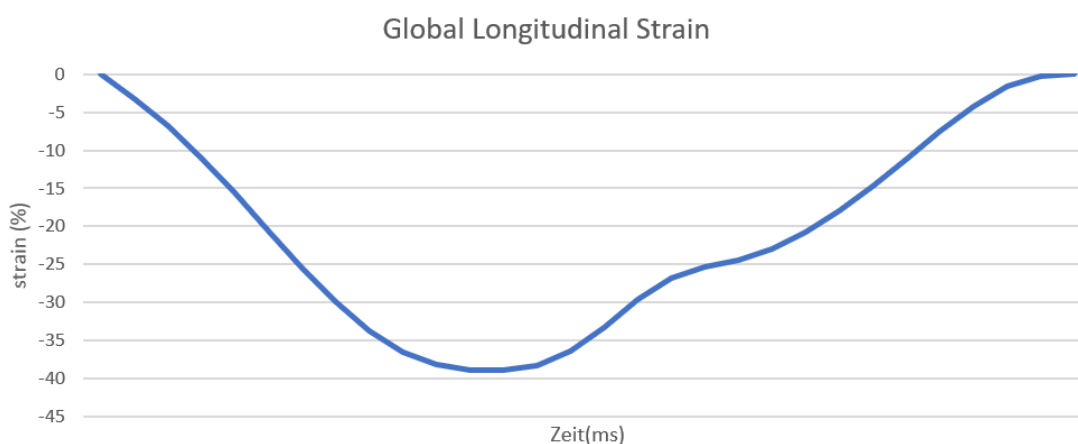


Abbildung 6: GLS eines Patienten aus der AIDA Studie

LVEF 55%; Grafisch dargestellt ist der Verlauf des strains während des Herzzyklus.

---

### 1.3.3 Prognostische Relevanz

Bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie konnte bereits gezeigt werden, dass mit Hilfe des *strains* die Auswurfleistung des Herzens sehr genau beurteilbar ist und insbesondere solche Segmente mit postischämischen Narben einen geringeren *strain* aufweisen als das gesunde Myokard (Schuster et al. 2013). Diese Beobachtung kann für eine genaue Abschätzung der Prognose bei chronischer ischämischer Kardiomyopathie verwendet werden (Romano et al. 2018). Auch bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) konnte der GLS nicht nur eine prognostische Relevanz erreichen, sondern auch eine wesentlich genauere Risikoeinschätzung treffen als bisherige Standardwerte wie die LVEF oder der Score der NYHA (New York Heart Association) (Buss et al. 2015). Die echokardiografische Erfassung des GLS mit Hilfe des *Speckle Trackings* erbrachte ähnliche Ergebnisse. Der GLS war der Ejektionsfraktion (EF) und dem *wall motions score index* in der prognostischen Wertigkeit überlegen (Stanton et al. 2009).

Auch bei Patienten mit operativ versorgter Fallot'schen Tetralogie, einer angeborenen strukturellen Herzerkrankung, konnte nachgewiesen werden, dass eine hohe Korrelation zwischen den erhobenen *strain*-Werten (GLS, GCS, GRS) und dem Risiko eines kardialen Ereignisses oder sogar des plötzlichen Herztodes besteht (Orwat et al. 2016).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass der *strain* eine neue Möglichkeit der Funktionseinschätzung des Herzens bietet und etablierten Parametern überlegen sein kann. Während bei der DCM und der Fallot'schen Tetralogie, beides strukturelle Erkrankungen des gesamten Herzens, eine prognostische Bedeutung des CMR-basierten *feature trackings* bereits nachgewiesen werden konnte, fehlen bisher umfangreiche Studien, um diese Ergebnisse auf den akuten Myokardinfarkt übertragen zu können.

---

## 1.4 Ziele der Promotionsarbeit

Diese wissenschaftliche Arbeit beschäftigt sich mit der Erfassung des longitudinalen *strains* bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt. Die neue Methode des FT ist im Bereich der Infarktdiagnostik noch nicht hinreichend validiert, um die Methode in die klinische Versorgung zu implementieren. Darum ist das Ziel dieser Arbeit:

1. Untersuchung des GLS auf die prognostische Relevanz bei Patienten nach Myokardinfarkt
2. Die Definition des zusätzlichen Nutzens des FT basierten GLS hinsichtlich der Abschätzung der Prognose im Vergleich zu etablierten Parametern

---

## 2 Methoden

### 2.1 Studienkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich aus den Teilnehmern von zwei großen Herzinfarktstudien zusammen und beinhaltet insgesamt 1168 Patienten. Im Rahmen der AIDA STEMI Studie (AIDA: *Abciximab intracoronary versus intravenous drug application in ST-Elevation myocardial infarction*) erhielten 2065 Patienten nach STEMI eine interventionelle Herzkatheteruntersuchung. Davon wurden 795 Patienten innerhalb einer Woche nach Myokardinfarkt mittels CMR untersucht (Eitel et al. 2013).

In der TATORT NSTEMI Studie (TATORT: *Thrombus Aspiration in Thrombus Containing Culprit Lesions*) erhielten 440 Patienten innerhalb von 4 Tagen nach NSTEMI ein CMR (Thiele et al. 2014).

#### 2.1.1 AIDA STEMI Studie

Die AIDA STEMI Studie war eine randomisierte, prospektive, kontrollierte Studie, welche vom 15. Juli 2008 bis 6. April 2011 an 22 Zentren in Deutschland durchgeführt wurde. Gegenstand der Untersuchung war der Wirkstoff Abciximab und seine Applikationsform – intravenös oder intrakoronar- während einer Koronarintervention. Abciximab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher durch die Bindung an Glykoprotein GpIIb/GpIIIa auf der Thrombozytenoberfläche eine Thrombozytenaggregation verhindert. Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose eines STEMI und Symptomen seit weniger als 12 Stunden sowie einer ST- Streckenhebung im EKG von mindestens 0,1 mV in zwei oder mehr Extremitätenableitungen oder 0,2 mV in mindestens zwei Brustwandableitungen. Ausgeschlossen wurden Patienten in der Schwangerschaft und bei bekannten Allergien gegen Abciximab, Aspirin oder Heparin. Bei Kontraindikationen gegen Abciximab wie Magenulzera, chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 4 Wochen, aktuelle intestinale Blutungen, Schlaganfall innerhalb der letzten zwei Jahre, bekannte Gerinnungsstörungen, schwere Leberinsuffizienz, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, hypertensive Retinopathie, Vaskulitis oder Thrombolyse innerhalb der letzten 12 Stunden erfolgte ebenfalls ein Ausschluss. Die Studie wurde durch die Ethikkomitees der teilnehmenden Zentren überprüft und genehmigt. Alle Patienten unterschrieben in Anbetracht der Notfallsituation einen gekürzten Einwilligungsbogen vor der Intervention, welcher innerhalb von 24 Stunden durch eine ausführliche Version bestätigt werden musste. Die Einteilung in die Gruppen intravenöse Abciximab-Gabe und intrakoronare Abciximab-Gabe wurde mit Hilfe eines Computerprogramms auf der Grundlage des Algorithmus nach Pollock vorgenommen, sodass sich die Zusammensetzung der zwei Gruppen in Alter und Geschlecht ähneln. Eine Verblindung des Patienten oder des Interventionsteams fand nicht statt.

---

Die Einteilung in die zwei Gruppen erfolgte im Verhältnis 1:1. So erhielten 1032 Patienten eine intrakoronare Bolusgabe und 1033 Patienten eine intravenöse Gabe von Abciximab. Nach 90 Tagen erfolgte eine Nachuntersuchung. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf Tod, Reinfarkt oder dekompensierte Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (Thiele et al. 2012).

In einer Substudie aus AIDA STEMI erhielten 795 Patienten ein CMR an insgesamt 8 Zentren in Deutschland (Herzzentrum der Universität Leipzig, Universitätsklinik Ulm, Herz- und Gefäß-Klinik Bad Neustadt, Zentralklinik Bad Berka, Klinikum Nürnberg, Schwarzwald-Baar Klinikum Villingen-Schwenningen, Klinikum Pirna, Klinikum Pforzheim). Davon erhielten 401 Patienten eine intravenöse - und 394 Patienten eine intrakoronare Abciximab-Gabe. Die Untersuchung erfolgte zwischen Tag 1 bis 10 nach Herzkatheterintervention an einem 1,5 oder 3,0 Tesla MRT. Die Aufnahmen wurden verblindet im Herzzentrum der Universität Leipzig auf folgende Parameter untersucht: Die IS, der *Myocardial Salvage*, AAR sowie das Vorhandensein und die Ausdehnung des MO. Außerdem wurden die linksventrikuläre EF und die linksventrikulären Volumina verfasst (Eitel et al. 2013). Das Vorliegen einer MO nach akutem Myokardinfarkt hat sich in der oben genannten Studie als prognostisch ungünstig herausgestellt.

### **2.1.2 TATORT NSTEMI Studie**

Die TATORT NSTEMI Studie war eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, Multicenter-Studie. Die Studie untersuchte die prognostische Auswirkung einer Thrombusaspiration während einer Herzkatheteruntersuchung von NSTEMI Patienten. Insbesondere die Tatsache, dass bei 50 – 70% der NSTEMI-Patienten in den betroffenen Koronargefäßen eine hohe Thrombuslast nachzuweisen ist und eine optimale Reperfusion oft nicht möglich ist, führte zu der Hypothese, dass die Verhinderung einer MO zu einer besseren Prognose führen würde. Die Prozedur der Thrombusaspiration wurde zum Zeitpunkt der Studie bei Patienten mit STEMI bereits empfohlen und wurde in dieser Studie auf NSTEMI- Patienten übertragen.

Insgesamt wurden 440 Patienten im Zeitraum zwischen März 2011 bis Oktober 2013 an 7 Standorten in Deutschland eingeschlossen (Herzzentrum Leipzig, Zentralklinik Bad Berka, Unfallkrankenhaus Berlin, Klinikum Frankfurt/Oder, Universität des Saarlands, Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen, Universität Tübingen). Einschlusskriterien waren: Vorliegen von ischämischen Symptomen wie Angina pectoris länger als 20 Minuten, Beginn der Symptome jedoch nicht älter als 72 Stunden, Erhöhung des Troponin T über der 99. Perzentile sowie ein vorhandener Thrombus im Koronargefäß Grad 2- 5 nach TIMI.

Ausgeschlossen wurden Patienten jünger als 18 und älter als 90 Jahre sowie schwangere Patienten. Ein Ausschluss erfolgte ebenfalls bei STEMI, kardiogenem Schock, Indikation einer Bypass-Operation, nicht identifizierbarem Thrombus im betreffenden Gefäß TIMI

---

Grad  $< 2$ , Kontraindikationen für die Behandlung von Heparin, Aspirin und Thienopyridinen, stark gewundener Koronaranatomie, welche eine Thrombektomie unmöglich machen, Komorbiditäten, die zu einer Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten führen, Kontraindikationen eines CMR sowie aktueller Teilnahme an einer anderen Studie.

Alle Patienten unterschrieben vor der Randomisierung eine Einverständniserklärung. Die Studie wurde von den Ethikkomitees der jeweiligen Institute genehmigt.

Insgesamt erhielten 221 Patienten eine Thrombektomie, 219 Patienten erhielten die Standardbehandlung während der Herzkatheteruntersuchung. Ein bis vier Tage nach Intervention erhielten 373 Patienten ein CMR (1,5 oder 3,0 Tesla MRT). Insgesamt 67 Patienten erhielten kein CMR. Der Ausschluss erfolgte aufgrund von Klaustrophobie (n=16), eines vorhandenen Herzschrittmachers (n=5), starkem Übergewicht (n=2), Tod (n=6), Niereninsuffizienz (n=1) oder anderen nicht genauer benannten Gründen (n=37). Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis einer späten mikrovaskulären Obstruktion im CMR. Sekundäre Endpunkte waren die Infarktgröße, der *Myocardial Salvage*, und die LVEF. Es erfolgte eine Nachuntersuchung nach sechs und zwölf Monaten. Abschließend konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die primären und sekundären Endpunkte nachgewiesen werden (de Waha et al. 2013; Thiele et al. 2014; Meyer-Saracai et al. 2015).

## 2.2 Datensortierung

Aufgrund der Studiengröße wurden die gesamten Patientendaten zunächst sortiert, zum einen um die spätere Datenanalyse zu erleichtern, zum anderen um die Vollständigkeit der benötigten CMR Aufnahmen zu prüfen. Für die Analyse mittels FT wurden lediglich die *Cine* Sequenzen der longitudinalen Herzachsen im 2- und 4- Kammerblick des CMR benötigt (siehe Abbildung 7). Eine *Cine* Sequenz besteht dabei aus mehreren Bildern und bildet einen kompletten Herzzyklus ab. Die Anzahl der Bilder innerhalb einer Sequenz variierte dabei zwischen 15 bis 40. Um eine genaue und qualitative Auswertung der Daten zu gewährleisten, wurden Sequenzen, die weniger als 18 Bilder beinhalteten, ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Sequenzen mit schlechter Bildqualität, die ein exaktes *tracking* der Konturen verhinderten. Die Datensortierung erfolgte mit Hilfe einer Software der Firma Softonic (OsiriX 7.0.3).



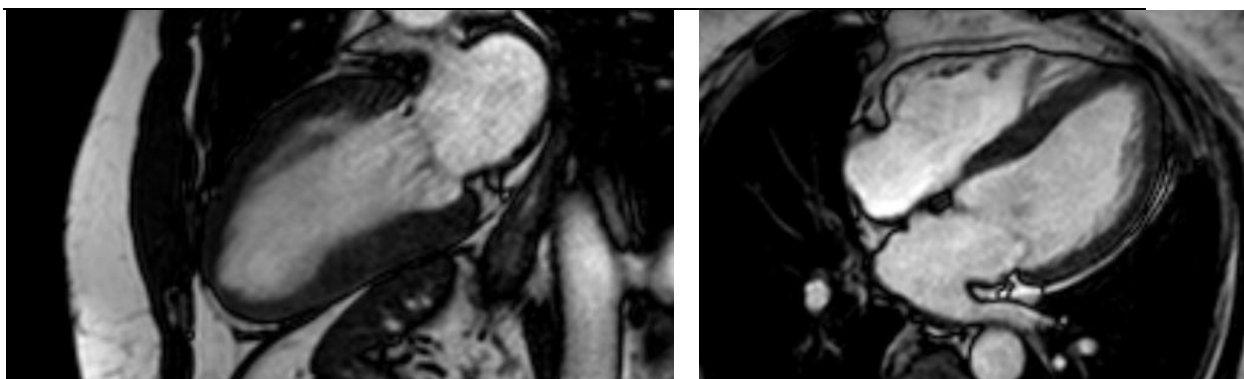


Abbildung 7: Cine Sequenz des linken Ventrikels im 2-Kammerblick. 4-Kammerblick.

Beide Screenshots wurden in der longitudinalen Achse während der Enddiastole festgehalten.

## 2.3 Datenanalyse

Nach der Datensortierung erfolgte die Analyse der Cine Sequenzen mittels FT. Hierfür wurde ein Programm der Firma TomTec (2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim Germany) verwendet.

### 2.3.1 Ablauf der Analyse

Aufgrund der hohen Anzahl an Patienten und Datensätzen wurde eine standardisierte Vorgehensweise entwickelt, die eine möglichst genaue und gleichwertige Bearbeitung aller Daten gewährleistet. Hierbei wurde in folgenden Schritten vorgegangen:

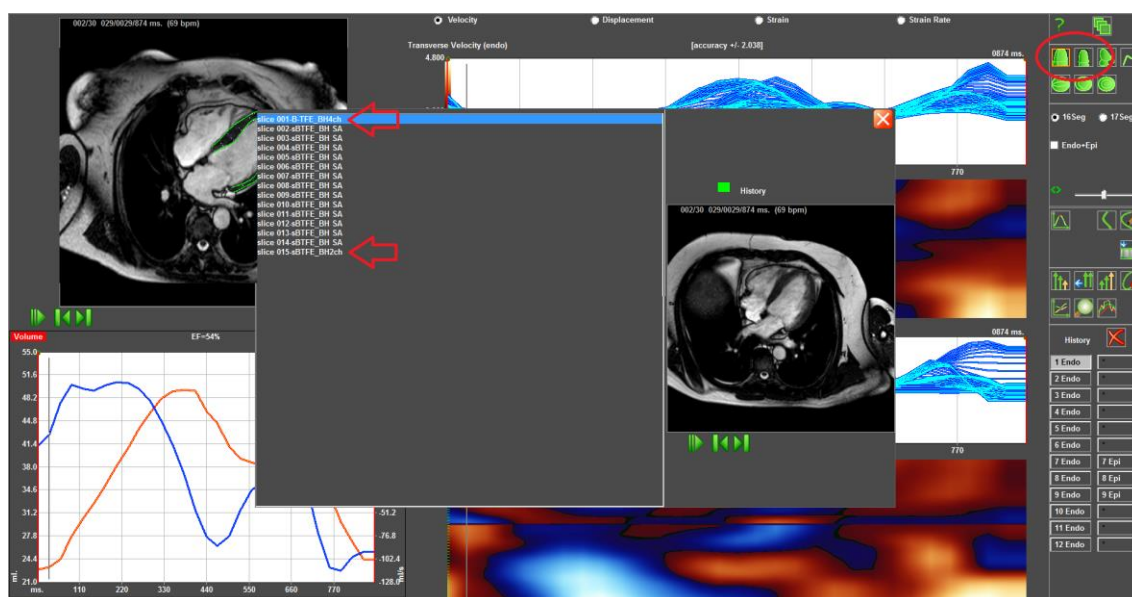
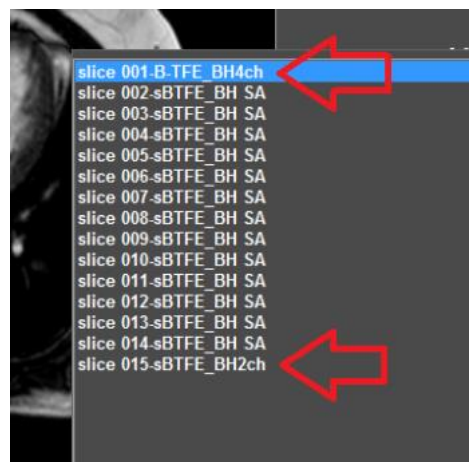


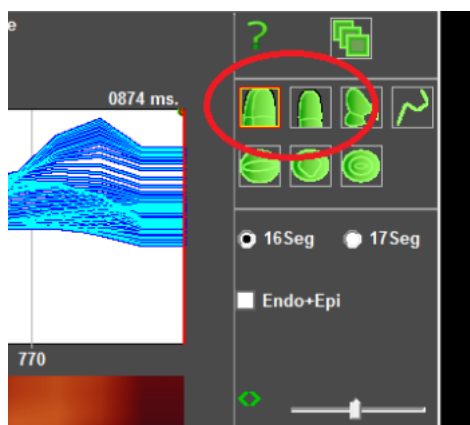
Abbildung 8: Arbeitsmaske des Programms

### 1. Laden und Sichten des Datensatzes

Der zuvor bereits sortierte Datensatz wurde in das Bildverarbeitungsprogramm geladen und auf Vollständigkeit geprüft. In der Regel beinhaltet er mindestens je eine Sequenz aus 2- und 4-Kammerblick in der longitudinalen Achse (siehe Abbildung 8, 9). Lagen mehrere Sequenzen pro Achse vor, so wurde diejenige mit der besseren Bildqualität ausgewählt. Die roten Pfeile markieren die Sequenz eines 2/4-Kammerblicks.



**Abbildung 9: Auswahl der Sequenzen**



### 2. Auswahl des 2/4-Kammerblicks

Nach der Auswahl der Sequenz wurde diese als 2- oder 4-Kammerblick mittels einer Schaltfläche markiert. Dieser Schritt war notwendig, damit das Programm den Algorithmus korrekt segmentgenau anwenden konnte (siehe Abbildung 9, 10).

**Abbildung 10: Auswahl des Kammerblicks**

### 3. Startpunkt festlegen

Eine Sequenz bestand aus 18 bis 40 Einzelbildern und bildete einen Herzzyklus ab. Das Programm ermöglicht es, einfach durch die Einzelbilder zu scrollen oder die gesamte Sequenz als Film anzusehen. Hierbei wurde die Enddiastole des Ventrikels aufgesucht, also die Stelle, an der die linke Kammer ihr maximales Volumen erreicht und gleichzeitig der Vorhof am kleinsten ist. Diese Einschätzung wurde visuell vom Untersucher vorgenommen und als virtueller Startpunkt der Messung markiert (siehe Abbildung 11). Der Startpunkt blieb bei den wiederholten Messungen für die jeweilige Achse bestehen.



**Abbildung 11: Markierung der Enddiastole als Startpunkt**

In der Abbildung 11 ist eine Sequenz aus einem 4-Kammerblick abgebildet. Die Sequenz besteht aus 30 Bildern. Mit Hilfe der grünen Pfeile kann man die gesamte Sequenz durchfahren (roter Kreis). Die Enddiastole befindet sich in dieser Abbildung auf dem zweiten Bild (Herzphase) der Sequenz (roter Pfeil).

#### 4. Konturenzeichnung

In der Enddiastole wurde nun mit der Konturenzeichnung entlang des Ventrikels in der longitudinalen Achse begonnen. Ausgangspunkt war im 2-Kammerblick die Vorderwand direkt an der bindegewebigen Grenze zum Vorhof. Dort, im Bereich des Übergangs zur Mitralklappe, wurde endokardial der erste Punkt gesetzt (siehe Abbildung 13, rote Eins). Entlang des Endokards folgten nun in regelmäßigen Abständen bis zur Herzspitze und weiter entlang der Hinterwand weitere Punkte. Den Endpunkt bildete wieder die Klappenebene (rote Zwei in Abbildung 13). Im Anschluss wurde die epikardiale Kontur gelegt, sodass das Myokard genau zwischen beiden Konturen lag.

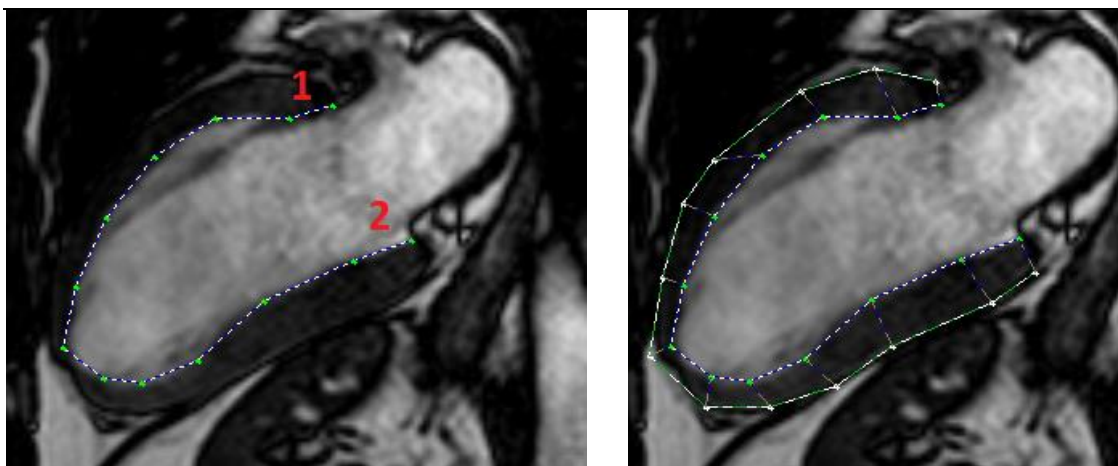


Abbildung 12: 2-Kammerblick

Das linke Bild zeigt eine endokardiale Kontur des linken Ventrikels im 2-Kammerblick. Rechts wurde zusätzlich die epikardiale Kontur gezeichnet. Die rote Eins markiert den Bereich des Ausgangspunkts, die rote Zwei den Endpunkt.

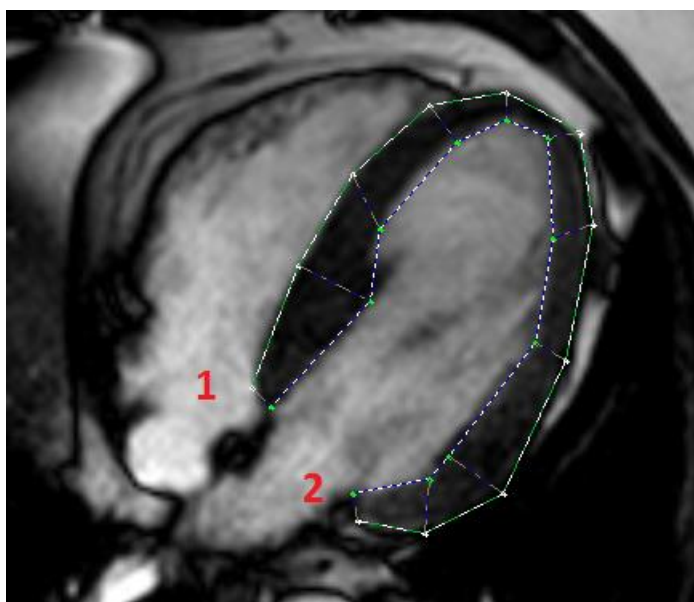


Abbildung 13: Longitudinaler 4-Kammerblick mit endo- und epikardialer Kontur des linken Ventrikels.

Für den linken Ventrikel im 4-Kammerblick begann die Kontur septal (rote Eins) direkt unter der Mitralklappe über den Apex bis zur Außenwand des linken Ventrikels (rote Zwei). Auch hier wurde in einem zweiten Schritt die epikardiale Kontur erstellt (siehe Abbildung 13).

## 5. Anpassen der Konturen

In einem nächsten Schritt wurden die zunächst grob entlang der Innen- und Außenwand verlaufenden Punkte so angepasst, dass sie genau die jeweilige Gewebsschicht begrenzen.

## 6. Berechnung des Algorithmus

Entsprachen die Konturen genau den markierten Grenzen, wurde die Berechnung eingeleitet. Der Algorithmus des Programms übertrug die manuell gesetzten Konturen in der Enddiastole auf den gesamten Herzzyklus und berechnete daraus die *strains* der einzelnen Segmente sowie den GLS für die gesamte Kammer (siehe Abbildung 14,15).

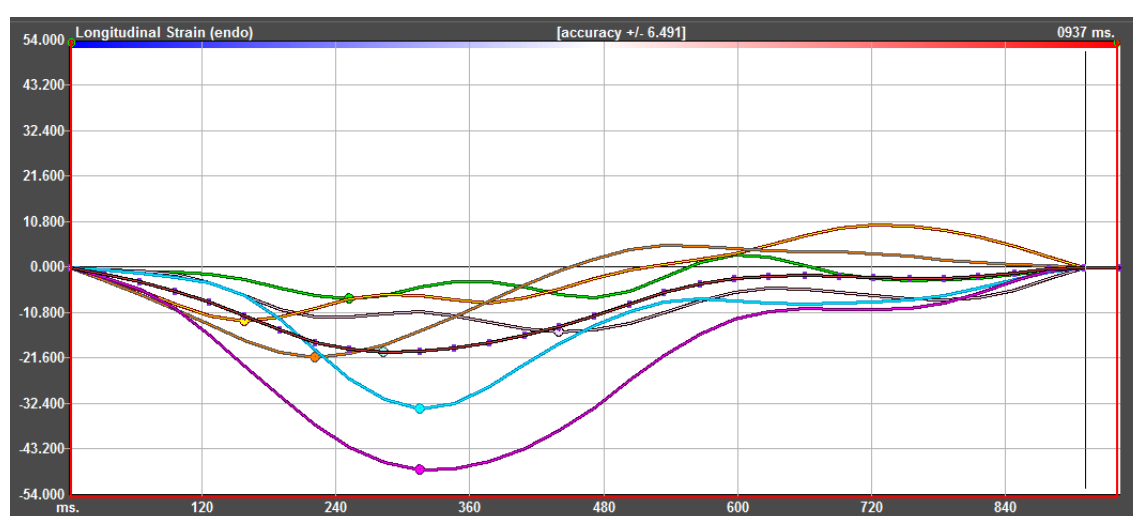


Abbildung 14: Grafische Darstellung des *strains* der einzelnen Segmente und des GLS während eines Herzzyklus.

Zeit in Millisekunden (ms), farbliche Zuordnung siehe Abbildung 15.

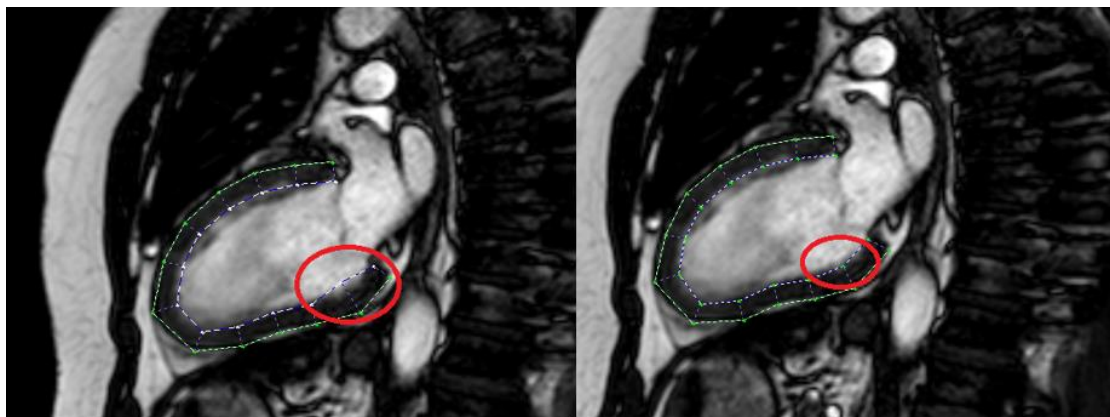
Seg.	Pk %	TPk ms
05-basal inferior	-7.369	250
11-mid inferior	-15.181	438
15-apical inferior	-12.687	156
13-apical anterior	-21.356	219
08-mid anterior	-33.737	313
02-basal anterior	-48.369	313
Average	-20.070	281
GLS	-21.98%	281
Maximum Opposing Wall Delay: 125 ms		

Gezeigt ist jeweils der größte *strain* (Pk=*peak*) in Prozent und der Zeitpunkt des *peak strains* (TPk=*Time to Peak*) für das betreffende Segment (Seg.).

Abbildung 15: Tabellarische Darstellung der endokardialen *strain*-Werte.

## 7. Überprüfung der Konturen

Bei fehlerhaftem *tracking* innerhalb des gesamten Herzzyklus wurde die Kontur entsprechend geändert. Diese Abweichung von Konturen und Ventrikelwänden konnte zum einen in der laufenden Sequenz beobachtet werden, zum anderen zeigte sich die Abweichung auch in den ermittelten Werten. So erschien beispielsweise ein stark kontrahierendes Segment entgegen der visuellen Erwartungen mit einem geringen *strain*. In diesem Fall wurde die Kontur soweit verändert, dass keine Abweichungen mehr innerhalb des Herzzyklus auftraten. Der Tracking Algorithmus wurde danach neu gestartet (siehe Abbildung 17).



**Abbildung 16: Korrektur einer abweichenden Kontur im 2-Kammerblick**

## 8. Speichern und Extrahieren

Stimmten die Kontur und die Ventrikelbewegung innerhalb der Sequenz überein, so wurden die Werte gespeichert. Anschließend wurde die gespeicherte Datei in eine Exceltabelle extrahiert.

Dieser Vorgang wurde ab Punkt 4 noch zweimal wiederholt, sodass am Ende drei Messungen vorlagen. Aus diesen Messungen wurde der Mittelwert für die einzelnen Segmente und den GLS ermittelt. Die Wiederholung von drei Messungen wurde zum einen vorgenommen, um möglichst reproduzierbare Daten zu erheben, und zum anderen, um die Untersucher-Variabilität zu minimieren (Schuster et al. 2015a).

Der Fokus der Analyse lag auf der Ermittlung des GLS, welcher sich aus den longitudinalen einzelnen Segmenten berechnet und am Ende jeder Messung durch das Programm ausgegeben wurde. Lagen nun aus 2- und 4-Kammerblick jeweils 3 Messungen vor, wurde abschließend ein gemittelter GLS berechnet. Hierfür wurde Microsoft Excel 2016 verwendet.

---

### 2.3.2 Reproduzierbarkeit und Untersuchervariabilität

Zur Beurteilung der Objektivität der erhobenen Daten wurden 30 zufällig ausgewählte Patienten (TATORT NSTEMI n=15, AIDA STEMI n=15) nochmals durch den Erstuntersucher analysiert. Um zusätzlich die Untersuchervariabilität einschätzen zu können, wurden eben diese 30 Patienten durch einen Zweituntersucher gemessen. Der Zweituntersucher war mit dem Verfahren des FT vertraut, hatte jedoch keinerlei Einsicht in die Auswertung des Erstuntersuchers. Die Ergebnisse aus den Messungen wurden nach dem gleichen Schema behandelt wie die eigentliche Datenerhebung. Das heißt, die drei Messungen wurden zunächst in eine Exceltabelle transferiert und anschließend gemittelt.

### 2.3.3 Primärer Endpunkt

Den primären Endpunkt der Studie bildete das Vorliegen eines kardialen Ereignisses innerhalb eines Jahres nach dem behandelten Infarkt. Zu den kardialen Ereignissen (MACE engl.: *major adverse cardiovascular event*) gehörten neu aufgetretene Herzinsuffizienz mit notwendiger stationärer Behandlung, Reinfarkt und Tod. Bei Vorliegen von mehreren Ereignissen bei einem Patienten innerhalb eines Jahres wurde nur das schwerste Ereignis gezählt (Thiele et al. 2012; de Waha et al. 2013; Thiele et al. 2014).

### 2.3.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die Programme SPSS IBM Statistics Version 20.0 sowie Microsoft Excel 2016 verwendet. Die Daten wurden alle in Bezug auf das Vorliegen oder nicht Vorliegen eines MACE überprüft und in zwei Gruppen geteilt. Die Unterschiede der zwei Gruppen wurden durch den exakten Fisher-Test bzw. den Chi-Quadrat-Test ermittelt. Die Normalverteilung der Daten wurde durch den Shapiro-Wilk- Test verneint. Der GLS-Wert mit der besten prognostischen Wertigkeit wurde durch die *area under the curve*-Methode (AUC) ermittelt. Hierfür wurde zunächst eine grafische Darstellung, eine sog. *Receiver operation characteristic* (ROC) angefertigt, um die Wertigkeit des GLS hinsichtlich Sensitivität und Spezifität zu beurteilen. Um den zusätzlichen Nutzen des GLS gegenüber IS und LVEF zu demonstrieren, wurde die C-Statistik angewandt. Mit Hilfe der C-Statistik wurde die Wahrscheinlichkeit für ein MACE oder die Sterblichkeit hinsichtlich des GLS und oder LVEF/IS angegeben. Der De-Long-Test wurde angewandt, um die unterschiedlichen AUC zu vergleichen. Die AUC kann einen Wert zwischen null und eins annehmen, ein Wert von 0,5 attestiert dabei einem Test eine reine Zufallswahrscheinlichkeit. Ab einem Wert von 0,7 spricht man von einem guten Testwert, ein Wert von 1 würde den perfekten Test beschreiben. Hier könnte zu 100% ein definiertes Ereignis z.B. ein MACE vorhergesagt werden.

---

Die Spearman Methode wurde angewandt, um LVEF und Infarktgröße mit den ermittelten GLS- Werten zu vergleichen und in Korrelation zu setzen. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die klinischen Endpunkte grafisch aufgetragen. Die gesamte Gruppe wurde anhand des GLS dichotomisiert und auf das Vorliegen eines MACE verglichen. Zur Analyse des besten Prognoseparameters aus allen ermittelten Werten wurde das Cox-Regressionsmodell sowohl univariat als auch multivariat eingesetzt. Für die multivariate Analyse wurden nur Werte verwendet mit einem  $p < 0,05$ . Die *Hazard Ratios* (HR) gaben dabei das relative Risiko eines MACE wieder. Ein *Hazard Ratio* von z.B. 1,1 bedeutet, dass eine Patientengruppe gegenüber einer anderen Population ein 10 Prozent höheres Risiko trägt, an einem Ereignis zu sterben. Ein Wert von 2 bedeutet ein doppelt so hohes Risiko. Als statistisch relevant wurden alle p-Werte  $< 0,05$  definiert.

Außerdem wurde ein Zweistichproben T-Test zur Überprüfung der Übereinstimmung der Mittelwerte aus den zwei unabhängigen Messungen für die Reproduzierbarkeitsanalyse durchgeführt. Um die weitere Übereinstimmung der Daten zu überprüfen, wurden die mittlere Differenz  $\pm$  der Standardabweichung (SD) sowie die *inter-class-correlation* (ICC) und der *coefficient of variation* (CoV) bestimmt. Eine gute Reproduzierbarkeit und Reliabilität ist dabei ein gutes Maß für die Qualität und die Vergleichbarkeit eines Verfahrens, bzw. in diesem Fall einer Messung. Insbesondere bei der Implementierung einer Messung in die Klinik ist eine hohe Reproduzierbarkeit essentiell, so muss das Verfahren von mehreren Untersuchern zu unterschiedlichen Zeitpunkten angewendet werden und dabei stets vergleichbar sein. Der ICC bietet hier eine objektive Beurteilung der Reliabilität. Eine absolute Übereinstimmung zweier erhobener Messungen hätte einen Wert von 1, keine Übereinstimmung einen Wert von 0. Ein ICC  $> 0,9$  wird als exzellente, zwischen 0,75 und 0,9 als gute Reliabilität bezeichnet (Koo und Li 2016). Der CoV hingegen ist ein Maß für die Streuung der erhobenen Werte und wird im Deutschen auch als Abweichungskoeffizient bezeichnet. Der in Prozent angegebene CoV bewegt sich bei einer exakten Messung gegen 0% und ist dementsprechend niedrig anzustreben.



### 3 Ergebnisse

Insgesamt wurden in die beiden Substudien 1235 Patienten eingeschlossen, AIDA STEMI (n=795), und TATORT NSTEMI (n=440). Insgesamt 373 TATORT NSTEMI Patienten erhielten ein CMR. Am Ende der Datensortierung konnten aus der TATORT-NSTEMI Studie 345 Patienten für die Datenanalyse verwendet werden. Insgesamt 28 Patienten wurden aufgrund zu weniger Phasen im Herzzyklus (n=8) und schlechter Bildqualität (n=20) vor der Analyse ausgeschlossen. Aus der AIDA-STEMI Studie konnten 762 Patienten in die Datenanalyse überführt werden. Ausgeschlossen wurden Patienten aufgrund zu weniger Phasen im Herzzyklus (n=4) und schlechter Bildqualität (n=29). So ergab sich eine Anzahl von 1107 Patient, deren CMR Daten für die weitere Analyse verwendet werden konnten. Ein Ausschluss erfolgte insgesamt bei 61 Patienten aufgrund zu schlechter Bildqualität (n=49) und zu kurzer Sequenzen (n=12). Nach einem Jahr wurden die Patienten hinsichtlich des Vorliegens eines MACE eingeteilt. Dieses lag bei insgesamt 94 Patienten vor (Tod n=46; Reinfarkt n=24; Einweisung wegen verschlechterter Herzinsuffizienz n=24) (siehe Abbildung 17).

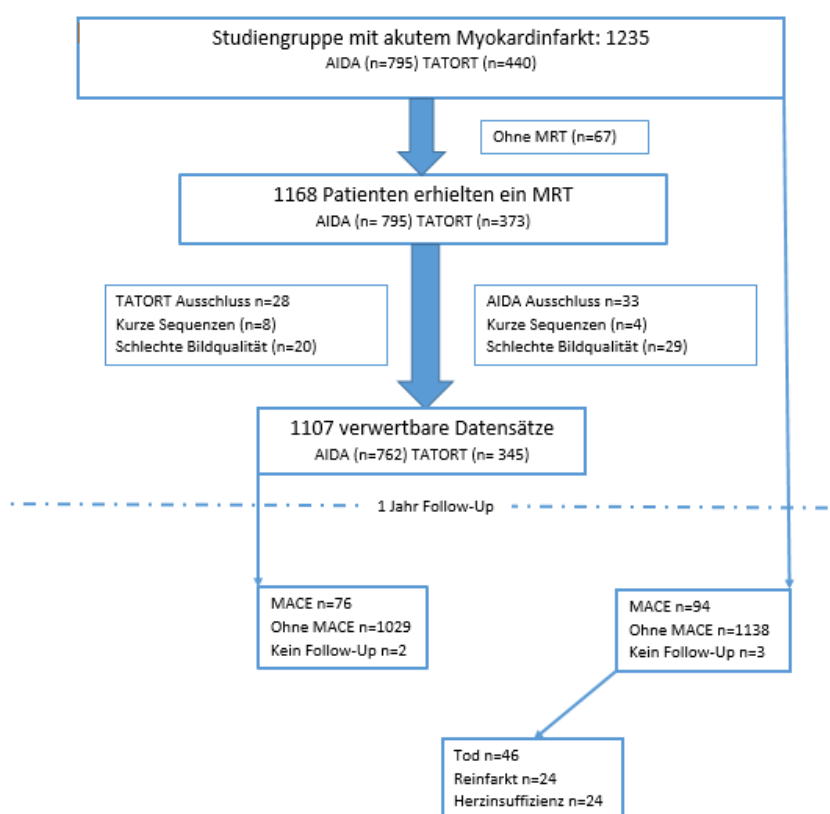


Abbildung 17: Übersicht über den Studienverlauf

### 3.1 Allgemeine Daten

Die Kohortenmerkmale wurden, wie bereits beschrieben, in vorangegangenen Studien veröffentlicht und sind hier der Vollständigkeit halber aufgeführt. Das mittlere Alter der 1235 Patienten betrug 64 Jahre, die Gruppe, unter denen ein MACE auftrat, war im Durchschnitt 73 Jahre und damit signifikant älter. Insgesamt waren 925 Patienten männlichen Geschlechts, das entspricht 75% aller Teilnehmer. Weitere Werte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Kohortenmerkmale**

Variable	Alle Patienten (n=1235)	MACE (n=94)	Kein MACE (n=1138)	<i>p</i> -Wert
Alter in Jahren	64 (53,73)	73 (63, 78)	63 (53, 72)	<b>&lt; 0,01</b>
Männl. Geschlecht	925/1235 (74,9%)	63/94 (67%)	860/1138 (75,6%)	0,07
Kardiovask. Risikofaktoren:				
Raucher (aktuell)	498/1146 (43,5%)	27/85 (32%)	469/1058 (44,3%)	<b>0,03</b>
Hypertonus	886/1232 (71,9%)	79/94 (84%)	804/1134 (70,9%)	<b>&lt;0,01</b>
Hyperlipidämie	470/1227 (38,3%)	34/94 (36,2%)	434/1129 (38,4%)	0,66
Diabetes mellitus	288/1232 (23,4%)	38/94 (40,4%)	249/1134 (22,0%)	<b>&lt;0,01</b>
<i>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</i>	27,5 (25, 30,5)	27,5 (25,2, 31,2)	27,5 (24,9, 30,3)	0,56
Vorheriger Myokardinfarkt	90/1233 (7,3%)	10/94 (10,6%)	78/1136 (6,9%)	0,17
Vorherige PTCA	108/1234 (8,8%)	7/94 (7,4%)	99/1137 (8,7%)	0,68
Vorherige ACVB	28/1234 (2,3%)	4/94 (4,3%)	24/1137 (2,1%)	0,18
ST-Streckenhebung	795/1235 (64,4%)	53/94 (56,4%)	742/1138 (65,2%)	0,09
Systolischer Blutdruck, mmHg	135 (120, 150)	133 (114, 150)	135 (120, 150)	0,25
Diastolischer Blutdruck, mmHg	80 (70, 90)	78 (66, 85)	80 (70, 90)	<b>0,04</b>
Herzfrequenz, Schläge/min	76 (67, 86)	80 (70, 93)	75 (66, 86)	<b>&lt;0,01</b>
Symptombeginn bis PTCA, min *	180 (109, 310)	191 (116, 370)	180 (106, 306)	0,30
<i>Door-to-Balloon-Time</i> , min *	30 (22,42)	28 (23, 40)	30 (22, 43)	0,53

Killip-Class bei Einweisung:				<b>&lt;0,01</b>
1	1088/1235 (88%)	61/94 (64,9%)	1024/1138 (90%)	
2	103/1235 (8,3%)	23/94 (24,5%)	80/1138 (7%)	
3	26/1235 (2,1%)	5/94 (5,3%)	21/1138 (1,8%)	
4	18/1235 (1,5%)	5/94 (5,3%)	13/1138 (1,1%)	
Anzahl betroffener Gefäße:				<b>&lt;0.01</b>
1	614/1235 (49,7%)	35/94 (37,2%)	577/1138 (50,7%)	
2	373/1235 (30,2%)	29/94 (30,9%)	344/1138 (30,2%)	
3	248/1235 (20,1%)	30/94 (31,9%)	217/1138 (19,1%)	
Infarktgefäß				<b>&lt;0,01</b>
RIVA	498/1235 (40,3%)	48/94 (51,1%)	450/1138 (39,5%)	
LCX	270/1235 (21,9%)	19/94 (20,2%)	249/1138 (21,9%)	
linker Hauptstamm	6/1235 (0,5%)	1/94 (1,1%)	5/1138 (0,4%)	
RCA	449/1235 (36,4%)	22/94 (23,4%)	426/1138 (37,4%)	
Bypass	12/1235 (1%)	4/94 (4,3%)	8/1138 (0,7%)	
TIMI Grad vor PTCA				<b>0,78</b>
0	612/1235 (49,6%)	50/94 (53,2%)	560/1138 (49,2%)	
1	138/1235 (11,2%)	8/94 (8,5%)	130/1138 (11,4%)	
2	257/1235 (20,8%)	18/94 (19,1%)	238/1138 (20,9%)	
3	228/1235 (18,5%)	18/94 (19,1%)	210/1138 (18,5%)	
Stentimplantation	1199/1235 (97%)	89/94 (94,7%)	1110/1138 (97,5%)	<b>0,15</b>
TIMI Grad nach PTCA				<b>0,04</b>
0	25/1235 (2%)	3/94 (3,2%)	22/1138 (1,9%)	
1	24/1235 (1,9%)	5/94 (5,3%)	19/1138 (1,7%)	
2	94/1235 (7,6%)	10/94 (10,6%)	84/1138 (7,4%)	
3	1092/1235 (88%)	76/94 (81%)	1013/1138 (89,0%)	
<b>begleitende Medikamente</b>				
Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor	822/1235 (66,6%)	58/94 (61,7%)	764/1138 (67,1%)	<b>0,28</b>
Aspirin	1231/1235(99,7%)	92/94 (97,9%)	1136/1138 (99,8%)	<b>&lt;0,01</b>

Clpidogrel/Prasugrel/ Tigacrelor	1215/1215	93/93	1119/1119	
Betablocker	1173/1233(95%)	85/94 (90,4%)	1085/1136 (95,5%)	<b>0,03</b>
ACE-Blocker/AT-1 Blocker	1126/1233(13,6%)	83/94 (88,3%)	1041/1136 (91,6%)	<b>0,27</b>
Aldosteronantagonist	168/1233 (13,6%)	29/94 (29,8%)	140/1136 (12,3%)	<b>&lt;0,01</b>
Statin	1175/1233(95%)	85/94 (90,4%)	1087/1136 (95,7%)	<b>0,02</b>

Angegebene Werte in () entsprechen dem 95% Konfidenzintervall bzw. dem prozentualen Anteil (%). Die p-Werte wurden aus dem Vergleich zwischen MACE- und nicht MACE Patienten berechnet.

\* Diese Werte wurden nur für STEMI Patienten (n=795) erfasst.

MACE= *major adverse cardiovascular event*, ACVB= aortokoronarer Venenbypass

Door-to-balloon-Time: Zeit zwischen Aufnahme und PTCA im Krankenhaus, RIVA: Ramus interventricularis anterior, LCX: linke circumflex Arterie, RCA: rechte Koronararterie

### 3.2 *feature tracking* Ergebnisse

Der mittlere GLS aller Studienteilnehmer betrug -16,4% mit einem Konfidenzintervall (CI) von (-12,4 bis -20,1). Ein signifikant schlechterer GLS von -11,6% (CI: -8,3 bis -17,1) fand sich bei allen Patienten mit einem MACE. In den Abbildungen 20-22 ist das Risiko eines MACE nach der Kaplan-Meier-Methode aufgetragen. Die Schichtung erfolgte nach dem medianen GLS, jeweils für die gesamte Kohorte, AIDA STEMI und TATORT NSTEMI.

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve aller Studienteilnehmer

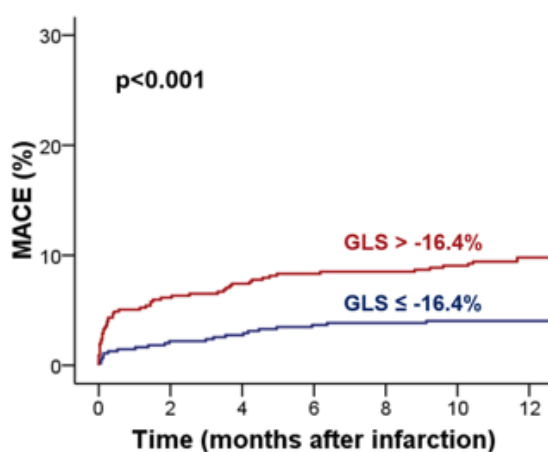


Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve der TATORT-NSTEMI-Patienten

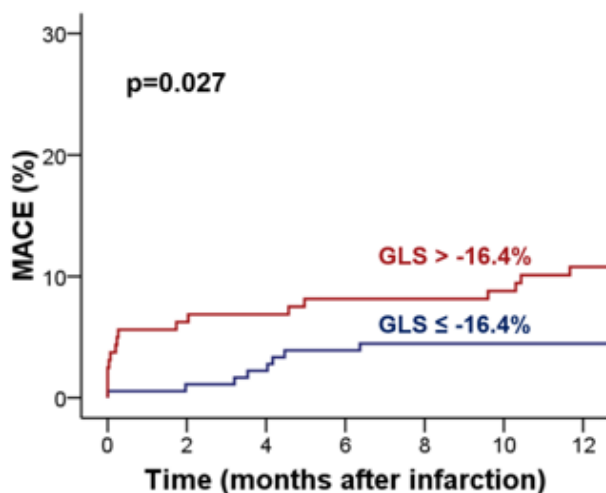
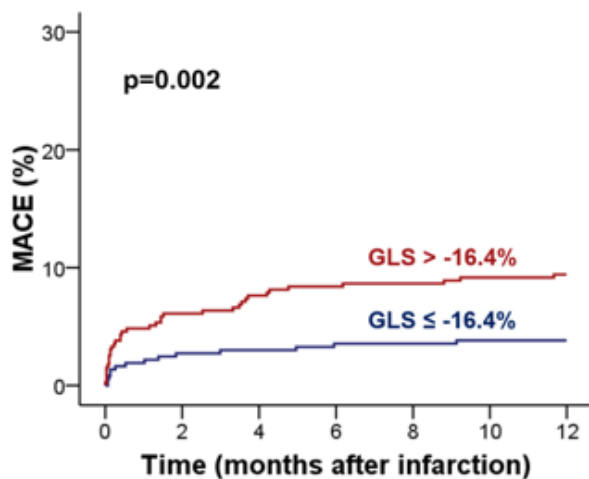


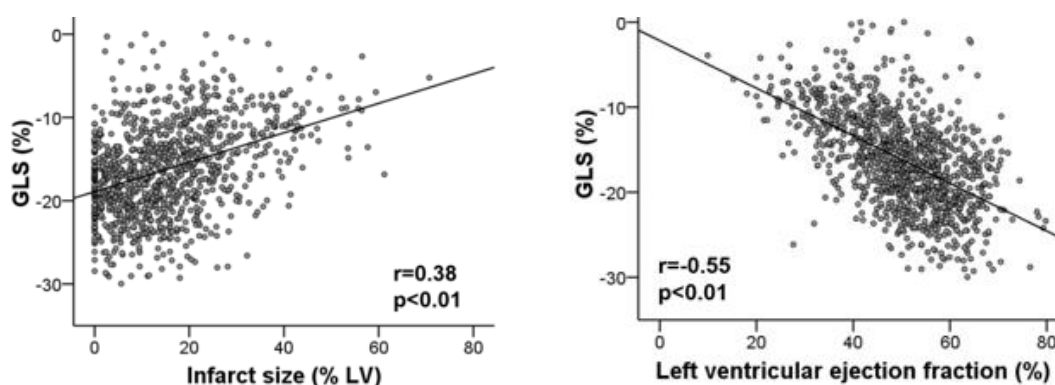
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der AIDA-STEMI-Patienten



Abbildungen 18-20 zeigen Kaplan-Meier-Kurven dichotomisiert nach dem medianen GLS, aufgetragen gegen die Wahrscheinlichkeit eines MACE innerhalb eines Jahres (x-Achse: Zeit in Monaten; y-Achse: MACE= *major adverse cardiovascular event* in Prozent).

Die höchste Vorhersagekraft für ein MACE lag bei einem GLS von  $>-13,2\%$  (AUC 0.70, CI 0,67 bis 0,72,  $p < 0,001$ ). Um eine Überlegenheit des GLS gegenüber anderen CMR-Werten nachzuweisen, wurden Ergebnisse aus vorangegangenen Studien von AIDA STEMI und TATORT NSTEMI herangezogen (Eitel et al. 2013; Thiele et al. 2014). Hier zeigte sich eine Korrelation zur IS sowie der LVEF (siehe Abbildung 21).

**Abbildung 21: Regressionsanalyse**



*Links* aufgetragen die Korrelation von GLS (%) und Infarktgröße (IS) gemessen anhand des prozentualen Anteils des linken Ventrikels (%LV), Korrelationskoeffizient  $r=0,38$ ; p-Wert  $< 0,01$ . *Rechts* wurde der GLS (%) gegen die LVEF (%) aufgetragen. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r=0,55$  bei einem p-Wert  $< 0,01$  GLS= *Global longitudinal strain* LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Die Überlegenheit des GLS gegenüber der LVEF hinsichtlich der Risikoeinschätzung ist in Abbildung 22 und 23 ersichtlich. Die Hälfte der Patienten hatte einen GLS besser als  $-16,4\%$ , d.h. ausgedrückt durch einen negativeren Wert. Die andere Hälfte der Patienten mit einem schlechteren GLS oberhalb des Mittelwertes von  $-16,4\%$  war jedoch mehr gefährdet, ein MACE zu erleiden. Eine Mehrheit aus dieser Gruppe hatte zur selben Zeit eine verminderte LVEF von  $\leq 35\%$  und würde somit nach den aktuellen Leitlinien zur Risikogruppe nach Myokardinfarkt zählen. Diejenigen Patienten mit einer LVEF  $> 35\%$ , welche ein MACE erlitten, konnten mit Hilfe des schlechteren GLS jedoch ebenfalls als Risikopatienten identifiziert werden (Abbildung 23).

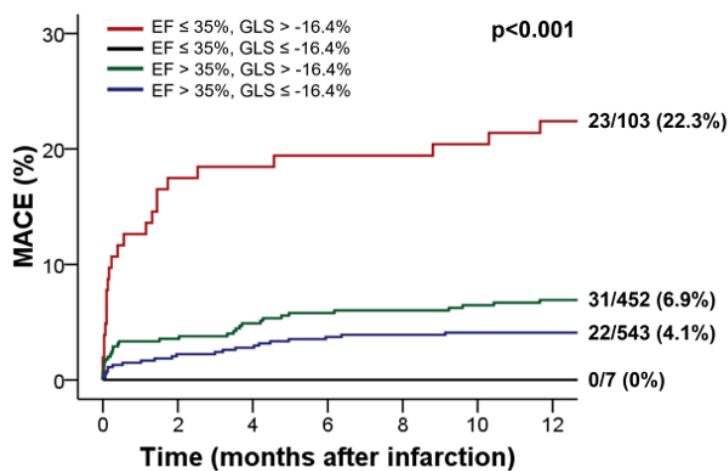


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve geschichtet nach EF und GLS, aufgetragen nach dem Auftreten eines MACE und Zeit in Monaten.

EF= Ejektionsfraktion, GLS= *Global longitudinal strain*, MACE= *major adverse cardiovascular event* in Prozent.

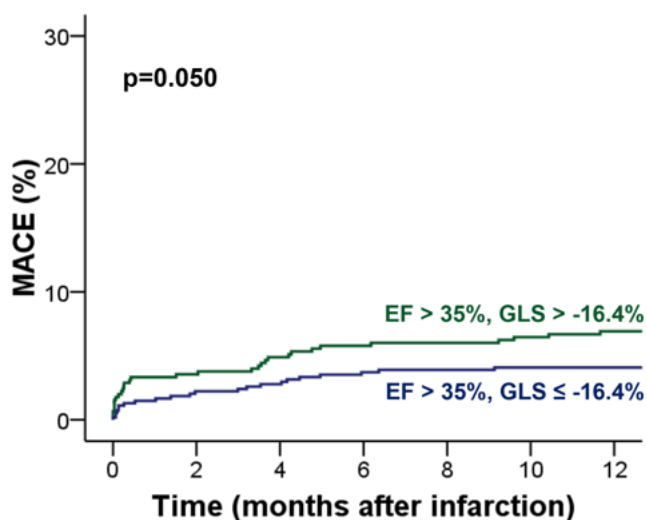


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve

Grafik dichotomisiert nach EF > 35% und GLS ≤ -16,4% in blau sowie GLS > -16,4% in grün. MACE= *major adverse cardiovascular event* in Prozent; Zeit in Monaten.

Zur Ermittlung des besten CMR-Wertes aus allen Messungen und vorangegangenen Erhebungen wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse zur Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Hier zeigte sich, dass der GLS stark mit dem Auftreten von MACE korrelierte (Hazard ratio GLS > -16,4% = 2,38; CI 1,46-3,88). Die Gruppe mit einem eingeschränkten GLS oberhalb des Median hatte ein deutlich höheres Risiko, ein MACE zu erleiden. In Tabelle 2 ist aufgezeigt, dass der GLS im multivariaten Modell zusammen mit Alter Killip Klasse und Anzahl der betroffenen Gefäße signifikant bleibt und den anderen lediglich univariat signifikanten Werten überlegen ist.

**Tabelle 2: Multivariate Cox-Regressionsanalyse**

Variable	Univariat		Multivariat	
	Hazard Ratio (KI)	p	Hazard Ratio (KI)	p
<b>Alter</b>	1,05 (1,03-1,07)	<0,001	1,04 (1,01-1,06)	0,001
<b>Raucher (aktuell)</b>	1,66 (1,05-2,62)	0,03	-	-
<b>Diabetes mellitus</b>	2,31 (1,53-3,49)	<0,001	-	-
<b>Killip Klass bei Einweisung</b>	2,0 (1,62-2,48)	<0,001	1,49 (1,10-2,02)	0,011
<b>TIMI Grad nach PTCA</b>	0,72 (0,55-0,95)	0,02	-	-
<b>Anzahl betroffener Gefäße</b>	1,47 (1,15-1,89)	0,002	1,39 (1,02-1,90)	0,04
<b>Vorderwandinfarkt</b>	1,56 (1,06-2,38)	0,03	-	-
<b>LVEF (%)</b>	0,94 (0,92-0,96)	<0,001	-	-
<b>MO (%LV)</b>	1,09 (1,03-1,15)	0,003	-	-
<b>GLS (%)</b>	<b>1,14 (1,09-1,18)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,13 (1,08-1,18)</b>	<b>&lt;0,001</b>

KI= 95% Konfidenzintervall, LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MO= mikrovaskuläre Obstruktion, LV= Linker Ventrikel, GLS= *Global Longitudinal Strain*

In Tabelle 2 sind die HR für ein MACE der jeweiligen Parameter aufgetragen. Die in der univariaten Analyse signifikanten Parameter wurden in einer weiteren Analyse multivariat analysiert. Der GLS stellte sich als einziger CMR Parameter unabhängig assoziiert mit einem MACE heraus.



---

Um die Überlegenheit des GLS und seinen zusätzlichen Nutzen zur Einschätzung von Risikopatienten und dem Auftreten eines MACE oder gar tödlichen Komplikationen zu demonstrieren, wurde die C-Statistik angewendet. Die Vorhersagekraft der LVEF bezüglich eines MACE lag bei AUC 0,68 (CI 0,65-0,71) und in Hinblick auf die Sterblichkeit bei AUC 0,65 (CI 0,62-0,68). In einer zweiten Analyse wurden die LVEF und der GLS hinsichtlich eines MACE überprüft. Der AUC lag hier nicht signifikant verändert bei 0,71 (CI 0,68-0,73). Hinsichtlich der Sterblichkeit konnte der GLS in Kombination mit der LVEF jedoch eine signifikant bessere Vorhersage treffen. Der AUC erhöhte sich auf 0,73 (CI 0,70-0,76,  $p=0,04$ ).

Des Weiteren wurden die beiden CMR-Parameter IS und GLS analysiert. In Bezug auf ein MACE konnte weder die IS noch die zusätzliche Analyse mit dem GLS eine zufrieden stellende Vorhersage treffen, auch wenn sich durch die Addition des GLS die Testwahrscheinlichkeit erhöhte, AUC 0,62 (CI 0,59-0,65) ohne GLS und AUC 0,66 (CI 0,63-0,69) für IS und GLS. Eine signifikante Verbesserung der C-Statistik konnte jedoch hinsichtlich der Sterblichkeit erreicht werden. Hier erreichte die IS eine AUC von 0,60 (CI 0,57-0,63). Die zusätzliche Analyse des GLS und der IS ergab die beste Vorhersagekraft für eine tödliche Komplikation nach myokardialen Ereignis. AUC 0,78 (CI 0,76-0,81,  $p=0,002$ ).

Tabelle 3: CMR-Ergebnisse

Variable	Alle Patienten	MACE	Ohne MACE	P-Wert
Area at risk (% LV Masse)	29,4 (20,3, 42,6)	33,9 (24,4, 45,7)	29,2 (20,2, 42,4)	0,06
Infarktgröße (%LV Masse)	13,3 (5,4, 21,8)	20,3 (9,0, 28,9)	13,1 (5,3, 21,3)	<b>&lt;0,01</b>
Myocardial salvage (%LV)	14,6 (8,4, 23,4)	15,5 (8,5, 21,6)	14,6 (8,4, 23,8)	0,76
Myocardial salvage index	54,8 (34,2, 75,0)	45,6 (33,1, 52,2)	55,5 (35, 75,1)	<b>0,03</b>
Mikrovaskuläre Obstruktion (%LV)	0,4 (0, 2,0)	0,8 (0, 2,7)	0,3 (0, 1,9)	<b>0,05</b>
LVEF (%)	50,6 (43,5, 57,5)	40,6 (33,1, 52,2)	51 (44,3, 57,6)	<b>&lt;0,01</b>
LV enddiast. Vol. (ml)	143 (117, 171)	144 (123, 169)	143 (117, 171)	0,81
LV endsys. Vol. (ml)	70 (53, 91)	86 (60, 109)	69 (53, 89)	<b>&lt;0,01</b>
GCS (%)	-21 (-16,4, -25,4)	-15,9 (-12,3, -21,5)	-21,3 (-16,8, -25,5)	<b>&lt;0,01</b>
GRS (%)	20,3 (15,4, 25,8)	16,4 (12,4, 22,3)	20,5 (15,8, 26,0)	<b>&lt;0,01</b>
GLS	-16,4 (-12,4, -20,1)	-11,6 (-8,3, -17,1)	-16,6 (-12,9, -20,2)	<b>&lt;0,01</b>

Die angegebenen Werte entsprechen dem Median, () 95% Konfidenzintervall; MACE= *major adverse cardiac event*, *Area at risk* = gefährdetes Muskelgewebe in Prozent der linksventrikulären Masse, LV= linksventrikulär, GCS= *Global circumferential strain*, GRS= *Global radial strain*, GLS= *Global longitudinal strain*, Der P-Wert wurde aus dem Vergleich zwischen MACE und Patienten ohne MACE berechnet, fettgedruckt die signifikanten Werte

### 3.3 Reproduzierbarkeit und Untersuchervariabilität

Die Reproduzierbarkeit der Daten, insbesondere des GLS, ist als sehr hoch einzuschätzen. So konnte zwischen zwei Messungen des gleichen Untersuchers, Intra-Observer, eine mittlere Differenz des GLS von  $0,82 \pm 4,39\%$  SD ermittelt werden. Die ICC lag bei 0,95, wobei das 95% Konfidenzintervall zwischen 0,94 und 0,95 lag. Der CoV betrug 7,9%. Die höchste Genauigkeit konnte die Messung des GLS im 2-Kammerblick mit einer mittleren Differenz von  $0,65 \pm 3,93\%$  SD erreichen.

Des Weiteren wurde die Untersuchervariabilität auf Grundlage des GLS durch einen zweiten Untersucher, Inter-Observer, bestimmt. Hier ergab sich eine mittlere Differenz der gemessenen Werte von  $1,21 \pm 6,67\%$  SD. Der CoV lag bei 10,7% und die ICC bei 0,93 bei einem Konfidenzintervall von 0,929 bis 0,933 (siehe Tabelle 3 und 4).

**Tabelle 4: Intra-Observer-Reproduzierbarkeit**

ACHSE	MITTLERE DIFFERENZ $\pm$ SD	COV %	ICC (KI)
<b>2CV GLS</b>	0,65 $\pm$ 3,93%	7,6	0,95 (0,92-0,97)
<b>4CV GLS</b>	0,66 $\pm$ 4,1%	8,3	0,94 (0,88-0,96)
<b>GESAMT</b>	0,82 $\pm$ 4,39%	7,9	0,95 (0,94-0,95)

SD=Standardabweichung, COV= *Coefficient of variation*, ICC= *Inter-class-correlation*, KI= Konfidenzintervall, 2CV= *2-chamber-view* (2-Kammerblick), 4CV= *4-chamber-view* (4-Kammerblick)

**Tabelle 5: Inter-Observer-Reproduzierbarkeit**

ACHSE	MITTLERE DIFFERENZ $\pm$ SD	COV %	ICC (KI)
<b>2CV GLS</b>	1,53 $\pm$ 8,72%	12,7	0,92 (0,87-0,95)
<b>4CV GLS</b>	0,97 $\pm$ 5,88%	9,7	0,96 (0,93-0,97)
<b>GESAMT</b>	1,21 $\pm$ 6,67%	10,7	0,93 (0,929-0,933)

SD=Standardabweichung, COV= *Coefficient of variation*, ICC= *Inter-class-correlation*, KI= Konfidenzintervall, 2CV= *2-chamber-view* (2-Kammerblick), 4CV= *4-chamber-view* (4-Kammerblick)

---

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war die vollständige Auswertung der bisher größten Anzahl von CMR-FT Daten bei Patienten mit Myokardinfarkt sowie die Bestimmung der prognostischen Wertigkeit des GLS nach Myokardinfarkt. Mit der Analyse von insgesamt 1107 Patienten in der longitudinalen Achse konnte dieses Ziel erreicht werden. Damit gelang eine umfassend große Datenerhebung auf dem Feld des FT. Der GLS erfüllte die Erwartung an einen Parameter mit ausgezeichneter prognostischer Wertigkeit. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit MACE und den Patienten ohne kardiales Ereignis nach einem Jahr. Zudem zeigte sich in den Kaplan-Meier-Kurven und der Überlebenszeitanalyse dichotomisiert im *log rank test* nach GLS ein signifikanter Unterschied. In der statistischen Aufarbeitung und dem Vergleich mit früher erhobenen Daten aus der Studienpopulation konnte außerdem gezeigt werden, dass der GLS anderen Werten, wie der LVEF, überlegen ist. So gelingt mit der Ermittlung des GLS eine wesentlich genauere Risikoeinschätzung bei Patienten mit Myokardinfarkt als mit der LVEF. Auch in Hinsicht auf die Mortalität konnte in der C-Statistik nachgewiesen werden, dass die Addition des GLS zur LVEF und zur IS eine genauere prognostische Wertigkeit besitzt. Die beiden CMR-Werte GLS und IS zeigten die beste Vorhersagekraft hinsichtlich der Mortalität. Jedoch zeigte sich nur der GLS in der multivariaten Analyse als signifikant.

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die gewonnenen Daten eine sehr hohe Reproduzierbarkeit besitzen. Die Methode des FT bietet somit eine validierte, untersucherunabhängige Möglichkeit zur Risikoanalyse bei Patienten nach Myokardinfarkt (Schuster et al. 2015b). Zudem besteht für das FT und das verwendete Programm der Firma TomTec eine hohe Expertise am Standort der Universitätsklinik Göttingen. Dessen hohe Reproduzierbarkeit wurde bereits in vorangegangenen Studien nachgewiesen (Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2015a; Schuster et al. 2015b).

### 4.1 Prognostische Wertigkeit des CMR gestützten *feature trackings*

Wie bereits eingangs beschrieben, ist in einigen Studien bereits nachgewiesen worden, dass die CMR-Diagnostik und die damit erhobenen Parameter aus dem FT signifikante und objektive Werte hervorbringen können, die krankheitsspezifisch prognostische Relevanz haben. Zuvor wurden im Bereich der Grundlagenforschung an gesunden Probanden physiologische Aspekte des Herzens quantifiziert. So konnten Schuster et al. bereits 2011 die Steigerung der Kontraktionskraft durch Dobutamingabe mit Hilfe der ermittelten *strain*-Werte quantitativ und objektiv nachweisen (Schuster et al. 2011). In einer weiteren Studie an Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie konnte darüber hinaus die myokardiale Viabilität quantifiziert werden. Nach stattgefundenem Infarkt konnten unter Dobutaminstress die Narbenareale identifiziert werden, welche keine

---

Kontraktionssteigerung, also eine Verbesserung des radialen oder circumferentiellen *strains*, erfuhren. Da der longitudinale *strain* nicht erfasst wurde, kann über einen signifikanten Nutzen des GLS nur spekuliert werden. Mit dieser Methode können somit Patienten mit signifikanter myokardialer Vitalität identifiziert werden, welche von einer koronaren Reperfusion profitieren würden, sowie diejenigen, welche aufgrund der fortgeschrittenen Narbe und erniedrigten myokardialen Viabilität keinen Benefit erfahren würden (Schuster et al. 2013). Die Überlegenheit und prognostische Relevanz des GLS gegenüber anderen Parametern wie der LVEF konnte erstmals in einer großen prospektiven Studie mit mehr als 200 Patienten, die an einer dilatativen Kardiomyopathie litten, nachgewiesen werden. Initial erfolgte eine Untersuchung mittels CMR sowohl durch LGE als auch eine Analyse nach der Methode des FT. Weitere Parameter wie Ejektionsfraktion und NT-proBNP (Abk.: *N-Terminal propeptid Brain Natriuretic Peptide*) wurden ebenfalls erfasst. Die ermittelten FT Parameter GLS, GCS und GRS waren alle signifikant für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines kardialen Ereignisses innerhalb der Beobachtungszeit von 5,3 Jahren. Als der beste Prognosewert in der multivariaten Analyse konnte ebenfalls der GLS ermittelt werden. Ein  $GLS > -12,5\%$  konnte ein kardiales Ereignis am besten vorhersagen, selbst wenn eine  $EF > 35\%$  vorlag, war das Risiko deutlich erhöht. Eine weitere Überlegenheit zeigte sich gegenüber den LGE gestützten Verfahren wie der linksventrikulären Masse und dem Laborparameter NT-proBNP (Buss et al. 2015). Eitel et. al konnten in der AIDA-STEMI Studie bereits nachweisen, dass die IS und MO bei Patienten mit MACE signifikant verändert waren und eine wesentlich genauere Risikoeinschätzung nach Myokardinfarkt (STEMI) liefern konnten als etablierte Parameter wie die LVEF (Eitel et al. 2014).

Neben der dilatativen und ischämischen Kardiomyopathie konnte die Methode des FT auch für andere systemische Herzerkrankungen eine valide Risikoeinschätzung treffen. Orwat et al. wiesen die Bedeutung des GLS sowie GCS und GRS bei jungen Patienten mit Fallot'scher Tetralogie nach. Auch bei dieser Erkrankung korrelierten die gemessenen *strains* stark mit dem Risiko, ein kardiales Ereignis zu erleiden oder gar daran zu sterben. Der Autor empfiehlt daher insbesondere bei solch jungen Patienten, die an der Fallot'schen Tetralogie leiden, die Diagnostik durch das CMR zur Risikoabschätzung in Betracht zu ziehen (Orwat et al. 2016). Auch bei der kardialen Form der Amyloidose konnte ein signifikanter Unterschied zwischen bioptisch gesichert erkrankten Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden. Die *strains* der betroffenen Patienten waren insbesondere in den basal gelegenen Segmenten signifikant verschlechtert. Unter Betrachtung der erfassten GLS, GCS und GRS konnte zwischen Erkrankten und gesunder Kontrollgruppe mit einer Spezifität von 88,6% unterschieden werden (Pandey et al. 2017).

Nicht nur für die *strain*-Werte der Ventrikel wurden signifikante und prognostische Ergebnisse ermittelt, die Methode des FT wurde auch erfolgreich auf die Herzvorhöfe angewendet. So konnten Kowallick et al. 2014 nachweisen, dass linksatriale (LA) *strain*-Werte bei Patienten mit kardialen Erkrankungen wie hypertropher Kardiomyopathie und diastolischer Herzinsuffizienz (HFpEF: engl.: *heart failure with preserved ejection fraction*) im

---

Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant verschlechtert sind. (Kowallick et al. 2014). Insbesondere die Tatsache, dass bei diastolischer Herzinsuffizienz die LVEF wenig Aussagekraft über die Schwere der Erkrankung treffen kann, macht den Vorhof-*strain* hier zu einem wertvollen Parameter. Der LA *strain* wurde separat in den Phasen des Herzzyklus erfasst. Man unterscheidet zwischen LA *reservoir strain*, LA *conduit strain* und LA *booster pump strain*. Der LA *conduit strain* korrelierte dabei am stärksten mit der verminderten Leistungsfähigkeit bei den HFpEF Patienten, gemessen anhand des VO<sub>2</sub>max ( $r= 0,8$ ;  $p<0,01$ ) (Roeder et al. 2017). Bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie war der LA *conduit strain* bereits im Frühstadium der Erkrankung verschlechtert. Andere LA *strains* zeigten mit Progress der ventrikulären Myokardfibrose ebenfalls eine Verschlechterung (Kowallick et al. 2017). Auch die Reliabilität der Daten wurde in einer weiteren Studie anhand der Observer-Reproduzierbarkeit nachgewiesen (Kowallick et al. 2015).

Eine Verschlechterung der im CMR erfassten LA *strains*, unter anderem der longitudinale LA *strain*, kann darüber hinaus einer Herzinsuffizienz vorausgehen und bietet somit einen wertvollen prognostischen Parameter. Dies konnten Habibi et al. nachweisen. So waren die o.g. Werte bei den Studienteilnehmern zum Zeitpunkt der CMR-Untersuchung bereits verschlechtert, ohne dass Symptome wie Dyspnoe oder Ödeme auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz hindeuteten. Im Verlauf der Kontrolluntersuchungen stellte sich jedoch bei diesen Patienten eine behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz heraus (Habibi et al. 2014).

Die Reproduzierbarkeit des Verfahrens wurde außerdem in den nachstehenden Studien untersucht und bestätigte der Methode des FT eine hohe Objektivität. Schuster et al. konnten nachweisen, dass der in den kurzen Achsen des CMR gemessene Ventrikel GCS die geringste Variabilität zwischen zwei unterschiedlichen Softwaretypen aufwies (Schuster et al. 2015b). Der ICC lag hier bei 0,81 bzw. 0,87 für Intra-/Interobserver. In einer weiteren Studie von Schmidt et al. wurden die langen Achsen im CMR sowohl segmental als auch global mittels FT untersucht. Die Reproduzierbarkeit lag hier ebenfalls sehr hoch mit einem ICC zwischen 0,71-0,96 sowohl für den rechten als auch linken Ventrikel (Schmidt et al. 2017). Die Wertigkeit dieser Methode muss beim Myokardinfarkt noch gezeigt werden.

Die durch die CMR gestützte Methode des FT erfassten *strain* Werte scheinen die physiologische Kontraktion des Herzens besser zu erfassen als einige etablierte Verfahren, was auch an gesunden Menschen gezeigt werden konnte. Hingegen konnte bei Ausdauerathleten nachgewiesen werden, dass die erfassten *strains* signifikant gegenüber der unsportlichen Kontrollgruppe verringert (in diesem Falle weniger negativ) waren. Die eigentlich zu erwartende gesteigerte Kontraktionskraft bei Ausdauerathleten konnte hier nicht mittels FT abgebildet werden (Swoboda et al. 2016). Möglich ist eine erhöhte Variabilität des *strains* in Ruhe- und Belastungsphasen. Auch hier empfiehlt der Autor weiterführende Arbeiten, um diesen Mechanismus zu verstehen.

Die oben genannten Studien weisen darauf hin, dass der *strain* und insbesondere der GLS eine umfassende, quantifizierbare und objektive Einschätzung in vielen Bereichen der

---

Kardiologie liefern kann. Offensichtlich stellt der GLS bei strukturellen als auch regionalen Pathologien eine diagnostische Option dar, welche vielen etablierten Verfahren im Bereich der prognostischen Wertigkeit überlegen sein kann. Bis dato war die Studienlage bezüglich der Bedeutung des GLS bei abgelaufenem Myokardinfarkt jedoch nicht ausreichend eindeutig oder durch ausreichend große Untersuchungen belegt worden. Auch wenn anhand der bereits erforschten Ergebnisse im Bereich der Kardiologie von einem viel versprechenden Parameter ausgegangen werden konnte, blieb es, dieses noch zu beweisen. Die vorliegende Arbeit versucht, diese Lücke zu schließen.

## **4.2 Die Bedeutung des GLS in der Post-Myokardinfarkt-Diagnostik**

Wie oben beschrieben, konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass der GLS stark mit dem Auftreten eines MACE korrelierte. Zudem war der gemessene GLS in der MACE Gruppe signifikant auf -11,6% verschlechtert. Die Gruppe ohne kardiales Ereignis hatte hingegen einen mittleren GLS von -16,6%. Die Risikogruppe nach Myokardinfarkt konnte somit eindeutig identifiziert werden, der p-Wert lag unter 0,01. Des Weiteren konnte die Überlegenheit des GLS gegenüber der LVEF bewiesen werden. So konnte bei Patienten mit einer LVEF > 35%, jedoch einem GLS > -16,4% eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein kardiales Risikoereignis nachgewiesen werden. Hier scheint die LVEF bei Patienten nach Myokardinfarkt nicht das bestgeeignete diagnostische Mittel zu sein. Insbesondere kurz nach behandeltem Myokardinfarkt kann die LVEF offensichtlich nicht die segmentalen Wandbewegungsstörungen erfassen. Trotz der einmaligen Messung des GLS nach Revaskularisierung gelingt hier eine differenziertere Risikoeinschätzung der Patienten als bei der Erfassung der LVEF. Zusätzlich handelt es sich bei der CMR- gestützten Technik des FT um eine objektive und reproduzierbare Methode, die der Echokardiographie mit ihrer starken Untersucher- und Winkelabhängigkeit entgegensteht.

Die Erfassung des GLS durch die Methode des FT stellt hingegen eine unabhängige, reproduzierbare Methode dar, welche es vermag, das Risiko eines kardialen Ereignisses und die Mortalität nach stattgefundenem und behandeltem Myokardinfarkt einzuschätzen. Die prognostische Relevanz ist hierbei wesentlich höher zu bewerten als die der in der Klinik verwendeten LVEF und konnte außerdem das Outcome der Patienten eindeutig besser vorhersagen. Auch gegenüber anderen erfassten Werten in der CMR konnte sich der GLS durchsetzen. So ist die Infarktgröße zwar bei der Patientenpopulation aus der AIDA STEMI Studie ein signifikanter Vorhersagewert für ein MACE, bei NSTEMI-Patienten konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

In einer weiteren Studie wurde nachgewiesen, dass die Infarktgröße direkt mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach revaskularisierten STEMI vergesellschaftet ist (Stone et al. 2016). Selker et al. konnten nachweisen, dass die behandelte Patientengruppe mit einer

Infarktgröße zwischen 12 und 36% deutlich weniger erneut in stationäre Behandlung gehen mussten als die Patienten der Kontrollgruppe. Die Infarktgröße der Kontrollgruppe lag zwischen 16 und 35%. Ein Unterschied der Sterblichkeitsrate zwischen Kontrollgruppe und behandelten Patienten innerhalb eines Jahres konnte zwar nicht festgestellt werden, jedoch bleibt festzuhalten, dass ein Effekt, nämlich weniger Krankenhausaufenthalte, durch die Behandlung auf die im CMR festgestellte Infarktgröße folgte (Selker et al. 2017).

Die Hinzunahme des GLS zu der IS resultierte in der vorliegenden Arbeit zu einer deutlichen Verbesserung der AUC hinsichtlich der Mortalität. Die IS alleine ergab eine AUC von 0,60, durch den GLS steigerte sich die AUC auf 0,78. Ohne den erfassten GLS konnten die IS und die LVEF in der Studienpopulation keine gute prognostische Wertigkeit erreichen. Dies bescheinigt dem GLS einen additiven Nutzen in der Risikoeinschätzung sowie eine erstmalig festgestellte relevante prognostische Wertigkeit bei Patienten nach Myokardinfarkt.

Zudem scheint der GLS sowohl bei globalen strukturellen Erkrankungen wie der DCM und der chronisch ischämischen Kardiomyopathie, als auch bei segmentalen Pathologien wie dem Myokardinfarkt ein probates diagnostisches Mittel mit hoher prognostischer Relevanz dazustellen (Romano et al. 2018). Ein Effekt auf die frühe Behandlung bei Patienten mit verschlechtertem GLS ist, ähnlich wie bei der Infarktgröße, durchaus zu erwarten und sollte daher bei Risikopatienten erhoben werden.

### 4.3 Anwendung in der Klinik

Der GLS stellt, wie bereits erläutert, einen objektiven und reproduzierbaren Wert dar, womit er ein Hauptkriterium zur Implementierung in den klinischen Gebrauch erfüllt. Ein weiteres Kriterium für die klinische Anwendung stellen Referenzwerte der gesunden Normalbevölkerung dar, denn nur so gelingt eine Abgrenzung und Identifizierung von Risikogruppen. Hier konnten Andre et al. sowie Taylor et al. bereits CMR-erfasste Normalwerte vorlegen (Andre et al. 2015; Taylor et al. 2015). Für den GLS scheinen die Normalwerte bei  $-19,6\% \pm 3,7$  bei Männern und  $-22,4\% \pm 3,6$  bei Frauen zu liegen. Der niedrigere, also bessere *strain* bei Frauen ist als signifikant einzuschätzen. Eine altersabhängige Veränderung des GLS konnte ebenfalls beobachtet werden. Der mittlere GLS aller Patienten aus der vorliegenden Studie lag bei  $-16,4\%$  und ist im Vergleich als signifikant verändert gegenüber den Normwerten einzuschätzen. Trotz erfolgter Revaskularisierung mittels PCI fällt also ein verschlechterter GLS nach Myokardinfarkt auf. Die Risikogruppe mit kardialen Event lag mit einem GLS von  $-11,6\%$  deutlich unterhalb der Norm.

Einen wichtigen therapeutischen Ansatz nach Myokardinfarkt bildet die prophylaktische antiarrhythmische Therapie in Form einer ICD Implantation (ICD: engl.: *implantable cardioverter defibrillator*). Patienten nach Myokardinfarkt haben ein erhöhtes Risiko, an einem plötzlichen arrhythmischen Event zu sterben. Am höchsten ist das Risiko in den ersten 6



---

Monaten nach stattgefundenem Myokardinfarkt (Yap et al. 2005). Oftmals gründet die Entscheidung zur Implantation eines ICD nach Myokardinfarkt nur auf die reduzierte LVEF  $\leq 35\%$ . Die alleinige Verschlechterung der LVEF ohne andere bestehende Risikofaktoren stellt jedoch keine ausreichende Indikation zur ICD Implantation dar. Es scheinen einige Patienten mit einer LVEF  $> 35\%$  und anderen positiven Risikofaktoren trotzdem gefährdet zu sein, einen plötzlichen Herztod im Form eines Rhythmusereignisses zu erleiden. Dies konnten Buxton et al. nachweisen (Buxton et al. 2007). Der GLS konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls wesentlich genauer die Risikogruppe identifizieren (insbesondere bei Patienten mit erhaltener LV-EF) und kann bei der Evaluation der ICD Implantation einen wichtigen und additiven Parameter darstellen. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits durch die *strain* Messung mittels Echokardiographie erzielt. Der *strain* stellte hier den besten prognostischen Parameter zur Vorhersage von Rhythmusereignissen dar, und könnte so die Grundlage für eine validierte Entscheidung zur ICD Implantation bilden (Haugaa et al. 2013). Denkbar wäre auch, eine eskalative Pharmakotherapie nach Myokardinfarkt und verschlechtertem GLS frühzeitig zu beginnen, selbst wenn die LVEF nicht signifikant verringert ist. So könnten ebenfalls Rhythmusereignisse oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz verhindert werden.

#### 4.4 Limitationen

Trotz der gewissenhaften und standardisierten Auswertung der vorliegenden Daten aus AIDA STEMI und TATORT NSTEMI bleibt festzuhalten, dass die Bildqualität der CMR's durchaus unterschiedlich gut ausfiel. Die 15 Untersuchungsstandorte folgten alle demselben Studienprotokoll, zudem wurde bei unzureichender Bildqualität oder zu kurzen *Cine*-Sequenzen (Anzahl der Bilder in einer Filmsequenz) ein Ausschluss des Patienten vorgenommen. Dennoch könnten die Qualitätsunterschiede das Ergebnis des GLS beeinflusst haben. Dagegen zu stellen ist, dass es sich bei der vorliegenden Studie um eine sehr große Anzahl an Patienten handelt und die relativ geringen Unterschiede in den CMR-Aufnahmen einzelner Probanden zu vernachlässigen sind. Um eine weitere Verfälschung durch eine möglicherweise fehlerhafte oder ungenaue einzelne Messung zu vermeiden, wurde außerdem ein Mittelwert aus drei Messungen erstellt.

Die Bedeutung des FT bei Myokardinfarkt und dessen prognostische Wertigkeit ist in dieser Arbeit erstmalig umfassend untersucht worden. Die einmalige Untersuchung der Patienten im CMR erfolgte bei TATORT NSTEMI 1-4 Tage, beziehungsweise bei AIDA STEMI 1-10 Tage nach Revaskularisierung. Zwar wurden die Patienten im Zeitraum eines Jahres noch beobachtet, eine weitere CMR Untersuchung erfolgte jedoch nicht. Daher können keine konkreten Aussagen über den Verlauf und der möglichen Veränderung des GLS postinterventionell getroffen werden. Ebenso unklar ist der optimale Zeitpunkt des Scans nach Behandlung des Myokardinfarkts. Ein oder mehrere weitere Scans in monatlichen oder

---

halbjährlichen Abständen könnten die prognostische Wertigkeit sogar weiter verbessern. Möglich wäre auch, dass eine einzelne CMR-Messung zu einem späteren Zeitpunkt nach Myokardinfarkt eine höhere Signifikanz erzielt. Hier sind sicherlich noch weitere Studien nötig, um hinsichtlich des optimalen Zeitpunkts, der notwendigen Frequenz und der optimalen Kosteneffizienz die nötige Evidenz zu schaffen, sodass eine Implementierung in die Klinik erfolgen kann.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Art des Untersuchungsverfahrens. Patienten mit Kontraindikationen für die Magnetresonanztomographie (siehe 2.1.1 und 2.1.2) wurden vorher von der Studie ausgeschlossen. Daraus resultiert, dass Patienten mit instabilen Vitalparametern, möglicherweise in intensivmedizinischer Betreuung, in dieser Studie nicht erfasst sind. Diese am ehesten schwerer betroffenen Patienten mit mutmaßlich schlechteren *strain* Werten hätten die Ergebnisse möglicherweise verändert. Hier lässt sich ein eindeutiger Vorteil in der echografisch erfassten LVEF feststellen, so kann dieses Verfahren schnell und unkompliziert auch auf z.B. Intensivstation eingesetzt werden.

---

## 5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, einen signifikanten CMR-Parameter zu finden, der zudem noch eine prognostische Wertigkeit in Bezug auf das *Outcome* der Studienpopulation nach akutem Myokardinfarkt vorweisen kann. Der Myokardinfarkt zählt zu den häufigsten Todesursachen in Europa und der westlichen Welt. Ebenso häufig sind resultierende Herzerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und allgemeine verminderte Leistungsfähigkeit. Die moderne kardiologische Therapie bietet eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten, zum einen medikamentös, zum andern auch interventionell durch Implantation von ICD-Aggregaten. Die Therapieentscheidung sollte dabei auf einer validen Prognose beruhen.

Die Methode des FT wurde in vielen Studien auf verschiedene kardiologische Erkrankungen angewandt. Das CMR-FT und die damit erfassten *strain*-Werte stellen eine objektive und reproduzierbare Methode dar. Signifikante Ergebnisse lieferte das FT sowohl für die Herzvorhöfe als auch die Herzkammern. Die *LA-strains* waren bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie und diastolischer Herzinsuffizienz signifikant verändert und konnten sogar bei vermeintlich herzgesunden Menschen eine spätere behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz vorhersagen. Die *strain*-Werte der Herzkammern, insbesondere der GLS des linken Ventrikels, konnten eine prognostische Wertigkeit nachweisen, die sogar etablierte klinische Parameter übertrifft. Dazu zählen Erkrankungen wie die DCM, ischämische Kardiomyopathien sowie angeborene strukturelle Herzerkrankungen wie die Fallot'sche Tetralogie.

In dieser umfangreichen Untersuchung wurde nachgewiesen, dass der GLS als CMR-Parameter eine hohe signifikante prognostische Wertigkeit bei Patienten nach Myokardinfarkt besitzt. So war der GLS nicht nur anderen CMR-Parametern wie der Infarktgröße oder der mikrovaskulären Obstruktion überlegen, sondern auch klinisch evaluierten Parametern wie der LVEF. Der GLS war bei Patienten, welche ein MACE erlitten, signifikant verringert. Zudem konnte bei Patienten mit einer LVEF >35% eine wesentlich genauere Risikobeurteilung durch einen GLS >-16,4% erfolgen. Der CMR-erfasste GLS könnte somit in Zukunft einen validen Parameter darstellen, aufgrund dessen eine Entscheidung zur ICD-Implantation getroffen werden kann, um somit das *Outcome* von Patienten nach Herzinfarkt zu verbessern. Hierfür bedarf es aber der Bestätigung durch weitere Studien, insbesondere zur Festlegung des optimalen Zeitpunktes und die Anzahl der Wiederholungen der CMR-Untersuchungen.

---

## 6 Literaturverzeichnis

- Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, et al. (2015): Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 17
- Bhatt DL (2013): Timely PCI for STEMI — Still the Treatment of Choice. *N Engl J Med* 368, 1446–1447
- Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Ojeda F, Looft Y, Senel M, Radziwolek L, Avanesov M, Tahir E, Stehning C, et al. (2017): Tissue characterization by T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance imaging to monitor myocardial inflammation in healing myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18, 744–751
- Bøtker HE, Kalltoft AK, Pedersen SF, Kim WY (2012): Measuring myocardial salvage. *Cardiovasc Res* 94, 266–275
- Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, Andre F, Ehlermann P, Franke J, Taeger T, et al. (2015): Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 307–315
- Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Pires LA, Fisher JD, Gold MR, Josephson ME, Lehmann MH, Prystowsky EN, MUSTT Investigators (2007): Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 50, 1150–1157
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS, American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging (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* 105, 539–542
- Dagres N, Hindricks G (2013): Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *Eur Heart J* 34, 1964–1971
- de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Böhm M, Lauer B, Gawaz M, Geisler T, Gunkel O, Bruch L, et al. (2013): Thrombus Aspiration in Thrombus containing culprit lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (TATORT-NSTEMI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14, 110
- Eitel I, Wöhrle J, Suenkel H, Meissner J, Kerber S, Lauer B, Pauschinger M, Birkemeyer R, Axthelm C, Zimmermann R, et al. (2013): Intracoronary

- 
- compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: cardiac magnetic resonance substudy of the AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 61, 1447–1454
- 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* 64, 1217–1226
- Garg R, Yusuf S (1995): Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 273, 1450–1456
- Gorgels APM, Gijbbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJJ (2003): Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J* 24, 1204–1209
- Habibi M, Chahal H, Opdahl A, Gjesdal O, Helle-Valle TM, Heckbert SR, McClelland R, Wu C, Shea S, Hundley G, et al. (2014): Association of CMR-measured LA function with heart failure development: results from the MESA study. *JACC Cardiovasc Imaging* 7, 570–579
- Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersbøll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjøli B, Brunvand H, Køber L, et al. (2013): Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 6, 841–850
- Herold G: *Innere Medizin 2016*. Gerd Herold (Verlag) Köln 2015
- Hühnerbein R: *Radiologische Verfahren* In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J (Hrsg.): *Duale Reihe Radiologie: (Duale Reihe Das duale Lehrbuch)*, 4., vollständig überarbeitete Auflage; Thieme, Stuttgart 2017, 73-106
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*
- Ishida M, Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Hussain S, Paul M, Merkle N, Steen H, Lossnitzer D, Schnackenburg B, et al. (2011): Development of a universal dual-bolus injection scheme for the quantitative assessment of myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 13, 28
- Koo TK, Li MY (2016): A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 15, 155–163
- Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C, et al. (2014): Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 60

- 
- Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuß G, Lotz J, Nagel E, Chiribiri A, Schuster A (2015): Quantification of atrial dynamics using cardiovascular magnetic resonance: inter-study reproducibility. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 36
- Kowallick JT, Vieira MS, Kutty S, Lotz J, Hasenfu G, Chiribiri A, Schuster A (2017): Left Atrial Performance in the Course of Hypertrophic Cardiomyopathy: Relation to Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis. *Invest Radiol* 52, 177–185
- Lam WC, Pennell DJ (2015): Imaging of the heart: historical perspective and recent advances. *Postgrad Med J postgradmedj-2015-133831*
- Lurz P, Luecke C, Eitel I, Föhrenbach F, Frank C, Grothoff M, de Waha S, Rommel K-P, Lurz JA, Klingel K, et al. (2016): Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Suspected Myocarditis: The MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 67, 1800–1811
- Mäkikallio TH, Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanainen JM, Tulppo MP, Schmidt G, Huikuri HV (2005): Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 26, 762–769
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, et al. (2014): Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371, 993–1004
- Meyer-Saraei R, Waha S de, Eitel I, Desch S, Scheller B, Böhm M, Lauer B, Gawaz M, Geisler T, Gunkel O, et al. (2015): Thrombus aspiration in non-ST-elevation myocardial infarction – 12-month clinical outcome of the randomised TATORT-NSTEMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2048872615617044
- Orwat S, Diller G-P, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy K-O, Beerbaum P, et al. (2016): Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart Br Card Soc* 102, 209–215
- Ostendorf N, Antwerpes F, Schneuer M.  
[http://flexikon.doccheck.com/de/Akutes\\_Koronarsyndrom](http://flexikon.doccheck.com/de/Akutes_Koronarsyndrom); Zugriff am 09.12.2015
- Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF (1999): Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 100, 2312–2318
- Pandey T, Alapati S, Wadhwa V, Edupuganti MM, Gurramp P, Lensing S, Jambhekar K (2017): Evaluation of Myocardial Strain in Patients With Amyloidosis Using Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking. *Curr Probl Diagn Radiol* 46, 288–294
- Pennell DJ (2010): Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 121, 692–705

- 
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators (2003): Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348, 1309–1321
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, et al. (2016a): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, 2129–2200
- Renz-Polster H, Krautzig S: *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich*. 5. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH München 2012
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015a) *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Wo steht Deutschland im europäischen Vergleich? Gesundheit in Deutschland 2015 (Einzelkapitel 10)* RKI, Berlin 2015 460-468
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015b) *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Wie steht es um unsere Gesundheit? Gesundheit in Deutschland 2015 (Einzelkapitel 2)* RKI, Berlin 2015 36-38
- Roeder M von, Rommel K-P, Kowallick JT, Blazek S, Besler C, Fengler K, Lotz J, Hasenfuß G, Lücke C, Gutberlet M, et al. (2017): Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection FractionCLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Cardiovasc Imaging* 10, e005467
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, et al. (2015): 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*
- Rogers C, Parikh S, Seifert P, Edelman ER (1996): Endogenous cell seeding. Remnant endothelium after stenting enhances vascular repair. *Circulation* 94, 2909–2914
- Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Jue J, White BE, Indorkar R, et al. (2018): Feature-Tracking Global Longitudinal Strain Predicts Death in a Multicenter Population of Patients with Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Incremental to Ejection Fraction and Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*
- Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, Gardner M, Stewart D, Plante S, Dupuis R, et al. (1996): Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian

---

Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 27, 1119–1127

Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, Iñiguez A, Serra A, Jiménez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tsepili M, den Heijer P, et al. (2016): Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet Lond Engl* 387, 357–366

Schmidt B, Dick A, Treutlein M, Schiller P, Bunck AC, Maintz D, Baeßler B (2017): Intra- and inter-observer reproducibility of global and regional magnetic resonance feature tracking derived strain parameters of the left and right ventricle. *Eur J Radiol* 89, 97–105

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* 13, 58

Schuster A, Chiribiri A, Ishida M, Morton G, Paul M, Hussain S, Bigalke B, Perera D, Nagel E (2012a): End-systolic versus end-diastolic late gadolinium enhanced imaging for the assessment of scar transmural. *Int J Cardiovasc Imaging* 28, 773–781

Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde J-L, Nagel E (2012b): Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 59, 359–370

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* 166, 413–420

Schuster A, Stahnke V-C, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM, et al. (2015a): Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 70, 989–998

Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E, Beerbaum P (2015b): Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PloS One* 10, e0122858

Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016): Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e004077

Selker HP, Udelson JE, Ruthazer R, D'Agostino RB, Nichols M, Ben-Yehuda O, Eitel I, Granger CB, Jenkins P, Maehara A, et al. (2017): Relationship between therapeutic effects on infarct size in acute myocardial infarction and therapeutic



- 
- effects on 1-year outcomes: A patient-level analysis of randomized clinical trials. *Am Heart J* 188, 18–25
- SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN (1991): Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325, 293–302
- Stanton T, Leano R, Marwick TH (2009): Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2, 356–364
- Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, et al. (2016): Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 67, 1674–1683
- Sutton MGSJ, Sharpe N (2000): Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy. *Circulation* 101, 2981–2988
- Swoboda PP, Erhayiem B, McDiarmid AK, Lancaster RE, Lyall GK, Dobson LE, Ripley DP, Musa TA, Garg P, Ferguson C, et al. (2016): Relationship between cardiac deformation parameters measured by cardiovascular magnetic resonance and aerobic fitness in endurance athletes. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 18, 48
- Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Steeds RP, Mazur W, Leyva F (2015): Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 871–881
- 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 Lond Engl* 379, 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. *J Am Coll Cardiol* 64, 1117–1124
- Wetzke M, Happle C, Giesel FL, Zechmann CM: *BASICS Bildgebende Verfahren*. 4. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH München 2015
- WHO. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases>; Zugriff am 09.12.2015
- Wu KC (2012): CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 68
- Yap YG, Duong T, Bland M, Malik M, Torp-Pedersen C, Køber L, Connolly SJ, Marchant B, Camm J (2005): Temporal trends on the risk of arrhythmic vs. non-

---

arrhythmic deaths in high-risk patients after myocardial infarction: a combined analysis from multicentre trials. *Eur Heart J* 26, 1385–1393

Zeymer U, Huber K, Fu Y, Ross A, Granger C, Goldstein P, van de Werf F, Armstrong P (2012): Impact of TIMI 3 patency before primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction on clinical outcome: results from the ASSENT-4 PCI study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 1, 136–142

---

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Andreas Schuster für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und freundschaftliche Zusammenarbeit über kontinentale Grenzen hinweg.

Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz und der Forschungsgruppe kardiale Bildgebung an der UMG Göttingen danke ich für die gute Betreuung und Assistenz bei Problemen und für das stetige Vermitteln von Wissen und Begeisterung an der medizinischen Forschung.

Herrn Dr. Johannes Kowallick danke ich für die Einweisung in die Auswertungsprogramme der CMR-Daten.

Meinen Forschungspartnern Torben Lange und Jenny-Lou Navarra danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit und die gute Arbeitsatmosphäre.

Herrn Dr. med. Ingo Eitel danke ich für die Bereitstellung der Daten aus der AIDA Studie, sowie die Zusammenarbeit in Hinblick auf die Ergebnisse dieser Studie.

Der Deutschen Gesellschaft für Herz-Kreislauf Forschung e.V. danke ich für die Unterstützung im Rahmen eines Promotionsstipendiums.