

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

**Prognostische Relevanz der mittels
Magnetresonanztomographie ermittelten
manuellen longitudinalen ventrikulären
systolischen Funktion nach
Myokardinfarkt**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Alina Stulle

aus

Hildesheim

Göttingen 2021

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in Prof. Dr. Dr. med. A. Schuster

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. T. Paul

Prüfungskommission

Referent/in

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Prognostische Relevanz der mittels Magnetresonanztomographie ermittelten manuellen longitudinalen ventrikulären systolischen Funktion nach Myokardinfarkt“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung	5
1.1 Myokardinfarkt	5
1.1.1 Epidemiologie.....	5
1.1.2 Definition.....	5
1.1.3 Therapie	6
1.1.4 Einfluss der linksventrikulären Funktion auf die Prognose	8
1.2 Magnetresonanztomographie (MRT).....	9
1.3 MRT in der Infarktdiagnostik.....	10
1.3.1 Longitudinale Funktionsmessung.....	11
1.4 Ziele und Fragestellung	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Studiendesign	14
2.2 Patienten	14
2.2.1 AIDA-Kollektiv.....	14
2.2.2 TATORT-Kollektiv	15
2.3 CMR-Protokoll	17
2.4 Quantitative Funktionsanalyse	18
2.5 Endpunkte der Studie.....	20
2.6 Statistische Auswertung.....	21
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.2 CMR-Parameter.....	26
3.3 Funktionsmessung des linken Ventrikels	27
3.4 Long Axis Strain	29
3.4.1 Einflusswerte für die Vorhersage von MACE.....	29
3.4.2 Risikostratifizierung anhand von LAS	30
3.4.3 Zusammenhang von LAS und LVEF.....	31
3.4.4 Zusammenhang von LAS und anderen Parametern linksventrikulärer Funktion.....	32
3.4.5 Reproduzierbarkeit.....	34
4 Diskussion.....	37
4.1 Diskussion der Methoden.....	37
4.2 Prognostischer Nutzen von LAS.....	39
4.2.1 Diskussion der Ergebnisse.....	39

4.2.2	LAS bei anderen Krankheitsbildern	39
4.3	Vergleich mit anderen Parametern der Herzfunktion	40
4.3.1	LAS und LVEF.....	40
4.3.2	LAS und echokardiographische Methoden.....	42
4.3.3	LAS und CMR-Imaging-Parameter.....	43
4.3.4	LAS und FT-GLS.....	45
4.4	Klinische Anwendbarkeit.....	46
4.5	Limitationen	49
5	Zusammenfassung und Ausblick	51
6	Literaturverzeichnis	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prä- und intrahospitales Sofortmanagement bei STEMI (modifiziert nach Steg et al. 2012)	7
Abbildung 2: Patientenkollektiv	16
Abbildung 3: Scanprotokoll, modifiziert nach Thiele et al. (2010) und de Waha et al. (2013)	18
Abbildung 4: Beispiel der Längenberechnung bei Enddiastole und Endsystole des linken Ventrikels im 4-Kammerblick.....	19
Abbildung 5: Beispiel der Längenberechnung bei Endsystole und Enddiastole des linken Ventrikels im 2-Kammerblick.....	20
Abbildung 6: Korrelation zwischen LAS und LVEF, bzw. FT-GLS.	28
Abbildung 7: Einfluss von LAS auf das Auftreten von MACE	32
Abbildung 8: Reproduzierbarkeit.....	36
Abbildung 9: Unterschiedliche Berechnungen des Längenmaßes von LAS, modifiziert nach Riffel et al. (cc 2015 Riffel et al)	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Unterformen des Akuten Koronarsyndroms (Switaj et al. 2017).....	6
Tabelle 2: Eigenschaften des Patientenkollektivs.....	23
Tabelle 3: Ergebnisse der CMR-Analysen	27
Tabelle 4: Parameter zur Berechnung der linksventrikulären Funktion, Vergleich STEMI/NSTEMI	28
Tabelle 5: Parameter zur Vorhersage von MACE in der Cox-Regressionsanalyse.....	29
Tabelle 6: C-Statistiken für MACE und Sterblichkeit.....	33
Tabelle 7: Intraobservervariabilität	35
Tabelle 8: Interobservervariabilität	35

Abkürzungsverzeichnis

2CV	Zwei-Kammer-Blick
4CV	Vier-Kammer-Blick
ACS	Akutes Koronarsyndrom
<i>AIDA</i>	<i>abciximab i.v. versus i.c. in ST-elevation myocardial infarction</i>
<i>AUC</i>	<i>area under the curve</i>
CK-MB	Myokardiale Kreatinkinase
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
<i>CoV</i>	<i>coefficient of variation</i>
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
<i>DENSE</i>	<i>displacement encoding with stimulated echoes</i>
<i>Fast-SENC</i>	<i>fast strain encoded CMR</i>
<i>FT</i>	<i>feature tracking</i>
<i>GLS</i>	<i>global longitudinal strain</i>
H ⁺ -Ion	Wasserstoff-Ion
ICD	Interner kardialer Defibrillator
ICC	Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient
IS	Infarktgröße
<i>LAS</i>	<i>long axis strain</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
<i>MACE</i>	<i>major adverse cardiovascular events</i>
<i>MAPSE</i>	<i>mitral annular plane systolic excursion</i>
<i>MO</i>	<i>microvascular obstruction</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
<i>MSI</i>	<i>myocardial salvage index</i>
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	Perkutane koronare Intervention
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
SA	Kurze Achse
<i>SENC</i>	<i>strain encoded imaging</i>
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
<i>TATORT</i>	<i>thrombus aspiration in thrombus containing culprit lesions in NSTEMI</i>
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit

1 Einleitung

1.1 Myokardinfarkt

1.1.1 Epidemiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen weltweit die häufigste krankheitsbedingte Todesursache dar und verursachen in Europa etwa doppelt so viele Todesfälle wie Krebserkrankungen (Townsend et al. 2015). Der Myokardinfarkt als Teil der koronaren Herzerkrankungen spielt dabei in Europa eine wichtige Rolle. Etwa 1,8 Millionen Europäer sterben jährlich aufgrund der koronaren Herzerkrankung (Townsend et al. 2015).

Während die Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten zehn Jahren gestiegen ist, zeigt sich in der Mortalitätsrate ein rückläufiger Trend. Dies lässt sich vor allem durch verbesserte Therapiemaßnahmen, unter anderem in der Primärprävention (Behandlung von Bluthochdruck und Hyperlipoproteinämie, Raucherentwöhnung), erklären (Jousilahti et al. 2016).

Dennoch bilden Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Auslöser für 49% der weiblichen und 41% der männlichen Todesfälle in der europäischen Bevölkerung nach wie vor die häufigste Todesursache (Townsend et al. 2015).

1.1.2 Definition

Der akute Myokardinfarkt wird in der Nomenklatur zusammen mit der instabilen Angina pectoris unter dem Begriff des Akuten Koronarsyndroms zusammengefasst (ESC Guidelines STEMI 2017). Dieses kennzeichnet sich klinisch durch eine akute Symptomatik mit retrosternalen Schmerzen und gegebenenfalls Ausstrahlung in angrenzende Körperregionen aufgrund einer verminderten Perfusion der Koronararterien (Perk et al. 2012).

Beim Myokardinfarkt führt die Minderdurchblutung zu einem Untergang von Kardiomyozyten, was sich in einem Anstieg des Serumwertes des kardialen Strukturproteins, des Troponin T's, im Labor zeigt (Thygesen et al. 2012). Die instabile Angina pectoris geht nicht mit einem Untergang von Herzmuskelzellen einher, weshalb sich keine erhöhten Werte für Troponin T darstellen lassen (Roffi et al. 2016).

Der Myokardinfarkt wird elektrokardiographisch weiter in den ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) und den Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) aufgeteilt. Diese Aufteilung ist wichtig, da je nach Entität eine unterschiedliche Dringlichkeit zur Reperfusionstherapie gegeben ist.

Beim STEMI liegt eine transmurale Schädigung des Herzmuskels vor, welche sich im EKG durch eine persistierende ST-Streckenhebung in den zugehörigen Ableitungen präsentiert (B. Ibanez et al. 2017).

NSTEMI betreffen hauptsächlich die Innenschicht und zeigen keine persistierende ST-Streckenhebung im EKG (Thygesen et al. 2012). Neben der klinischen Präsentation des Patienten ist nach Ausschluss eines STEMI vor allem der Anstieg des kardialen Troponin T's ausschlaggebend, um die Diagnose eines NSTEMI stellen zu können (Roe et al. 2000; Roffi et al. 2016).

Die nachfolgende Tabelle fasst die wesentlichen Unterschiede der Unterformen des akuten Koronarsyndroms zusammen.

Tabelle 1: Übersicht über die Unterformen des Akuten Koronarsyndroms (Switaj et al. 2017)

	STEMI	NSTEMI	Instabile Angina pectoris
Klinik	Klinik eines akuten Koronarsyndroms mit retrosternalem Schmerz		
EKG	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante ST-Hebungen in den korrespondierenden Ableitungen (ESC Guidelines STEMI 2017) • Neu aufgetretener Linksschenkelblock 	Teilweise unspezifische Ischämiezeichen wie ST-Streckensenkungen	
Herzenzyme	Erhöhung von Herzenzymen und Biomarkern (vor allem Troponin T und CK-MB)		Keine infarktspezifischen Veränderungen im Labor
Weiteres Vorgehen	PTCA innerhalb von 90-120min	PTCA innerhalb von 2-72h	Stationäre Aufnahme und Reevaluation von EKG/Labor, im Verlauf Abklärung

1.1.3 Therapie

Die Therapie des Herzinfarktes besteht in der schnellstmöglichen Wiederherstellung der Perfusion des Myokards, wenn möglich mittels perkutaner koronarer Intervention (PCI) (B. Ibanez et al. 2017). Die Dringlichkeit zur Reperfusionstherapie ist dabei abhängig von der Entität des Infarktes (STEMI oder NSTEMI) und der Symptomatik des Patienten (Thygesen et al. 2012). Supportive Sofortmaßnahmen, die bereits vor Ort, bzw. auf dem Weg ins Krankenhaus durchgeführt werden können, sowie eine medikamentöse Basistherapie zur Stabilisierung der Herzfunktion, stellen einen weiteren wichtigen Pfeiler dar (B. Ibanez et al. 2017).

Beim STEMI sollte die Reperfusion mittels primärer perkutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) möglichst innerhalb der ersten 90-120min nach Infarkt durchgeführt werden (B. Ibanez et al. 2017). Dabei sind vor allem die Patienten eingeschlossen, deren Symptombeginn unter 12 Stunden zurückliegt. Bei fraglichem Beginn der Beschwerdesymptomatik ist im Zweifel eine Koronardiagnostik anzustreben (Steg et al. 2012).

Eine thrombolytische Lysetherapie ist bei STEMI-Patienten nur als Alternative von Relevanz, wenn innerhalb von 90-120 min kein Krankenhaus mit Möglichkeiten der koronaren Intervention erreicht werden kann. Aufgrund einer guten, flächendeckenden Versorgung mit Herzkatheterlaboren spielt die Fibrinolysetherapie in Deutschland nur noch eine untergeordnete Rolle (B. Ibanez et al. 2017). Wenn absehbar ist, dass innerhalb von 90-120 min keine PCI durchgeführt werden kann, soll die intravenöse Gabe eines Fibrinolyse-Bolus wenn möglich innerhalb der ersten zehn Minuten nach STEMI-Diagnose durchgeführt werden (B. Ibanez et al. 2017).

Die folgende Abbildung verdeutlicht den therapeutischen Algorithmus beim STEMI.

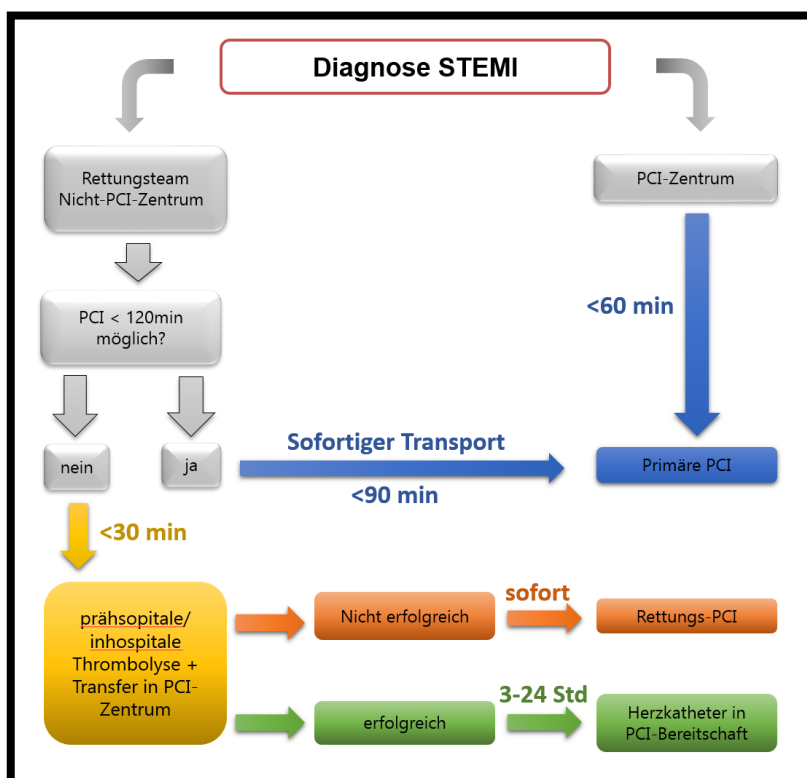


Abbildung 1: Prä- und intrahospitales Sofortmanagement bei STEMI (modifiziert nach Steg et al. 2012)

Abbildung 1 mit freundlicher Genehmigung von Elsevier B.V.

Beim NSTEMI gehört die PTCA ebenfalls zur wichtigsten Therapiemöglichkeit. Leitlinien empfehlen eine Reperfusionstherapie innerhalb von 2 bis 72 Stunden nach dem initialen

Infarkt. Der genaue Zeitpunkt ist dabei abhängig von Risikofaktoren sowie der klinischen Symptomatik (Roffi et al. 2016).

Nach Infarkt stellen sowohl eine Umstellung der Lebensgewohnheiten, als auch eine medikamentöse Dauertherapie wichtige Maßnahmen dar, um die Rehabilitation zu verbessern und das Risiko eines möglichen Rezidivinfarktes zu verhindern (Steg et al. 2012). Seitens der medikamentösen Therapie empfehlen Leitlinien dabei eine duale Thrombozytenaggregationshemmung, sowie die Einnahme eines β -Blockers und eines Statins. Patienten mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion (<40), bzw. einem akuten Herzversagen in der Frühphase des Myokardinfarktes, sollten zusätzlich einen ACE-Hemmer und ggf. Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten einnehmen (ESC Guidelines STEMI 2017). Auch die Kombination des Nephrylsin-Inhibitors Sacubitril mit dem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker Valsartan konnte in Studien als eine wirksame Therapie der sich einstellenden Herzinsuffizienz belegt werden (Hajra et al. 2019).

1.1.4 Einfluss der linksventrikulären Funktion auf die Prognose

Unterschiedliche Studien haben für Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, eine 1-Jahres-Gesamtmortalität zwischen 8 und 12% gezeigt (Alhabib et al. 2012; Jager et al. 2015; Kleopatra et al. 2011). Die Mortalitätsrate ist abhängig davon, ob es sich um einen STEMI oder NSTEMI handelt, was für Behandlungsmethoden angewandt werden und welche Risikofaktoren die Patienten mitbringen. Ein Alter über 65 Jahren, Bluthochdruck, sowie Diabetes mellitus sind Faktoren, die das Mortalitätsrisiko deutlich erhöhen (Santos et al. 2015).

Den bedeutsamsten Prädiktor für die Sterblichkeit nach Myokardinfarkt stellt die linksventrikuläre Dysfunktion dar (Steg et al. 2012).

Im Infarktareal kommt es, abhängig von der Zeit bis zur Reperfusion, aufgrund von fehlender Sauerstoffzufuhr zum Untergang von Kardiomyozyten. Das Absterben von Herzmuskelgewebe führt zu einer Hypokinesie im Infarktgebiet. Dabei kann es bei Funktionsausfällen im Reizleitungsgebiet, beispielsweise bei einem Hinterwandinfarkt, zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel Kammerflimmern oder eines AV-Blocks kommen.

Der Funktionsausfall im Infarktareal wird im Akutfall durch eine Hyperkontraktibilität des nicht betroffenen, sogenannten remote Gewebes, kompensiert.

In den ersten zwei Wochen nach Infarkt führt eine Überaktivierung von Fibroblasten und Myofibroblasten im Nekrosegebiet zur Entstehung von fibrotischem Narbengewebe, das eine geringere Elastizität aufweist als das Ursprungsmyokard (Talman und Ruskoaho 2016). Diese mangelnde Dehnbarkeit führt zu einer regional erschwerten Kontraktion und Dilatation des Herzmuskels, was in der Bildgebung in Form von Wandbewegungsstörungen und lokaler Ausdünnung deutlich wird (Talman und Ruskoaho 2016). Gleichzeitig werden

im angrenzenden Myokard Impulse zur Hypertrophie gesetzt. Diese reaktiven Umbauprozesse werden als ventrikuläres Remodeling bezeichnet.

Durch die fibrotische Ersatznarbe einerseits und die Myokardhypertrophie andererseits kommt es zu einer Einschränkung der Gesamtfunktion des Ventrikels, die sich in einer systolischen (verminderte Auswurfleistung) und diastolischen (verminderte Dehnbarkeit) Insuffizienz des Herzens zeigt (Talman und Ruskoaho 2016).

Auch bei den Spätkomplikationen nach Myokardinfarkt nimmt das Auftreten von Herzrhythmusstörungen einen wichtigen Platz ein. (Macchia et al. 2005). Vor allem im Bereich des Reizleitungsgebiet kann es aufgrund des fibrotischen Umbaus zu einer Störung der elektrischen Überleitung in den elektrischen Leitungsbahnen mit daraus resultierenden Herzrhythmusstörungen kommen. Kreisende Erregungen um fibrotische Narbenabschnitte führen zum Auftreten von Kammerflimmern und/ oder ventrikulären Tachykardien und können gegebenenfalls einen plötzlichen Herztod verursachen (Fahed et al. 2015; Song et al. 2017).

Da die Funktion des linken Ventrikels einen entscheidenden Faktor für die Prognose von Myokardinfarkt-Patienten darstellt, ist es elementar, Parameter zu identifizieren, mit denen die Ventrikelfunktion zuverlässig bestimmt werden kann, damit Risikopatienten identifiziert und präventiv behandelt werden können.

1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomographie handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, das auf dem Zusammenspiel eines Magnetfeldes und der so genannten Kernspinresonanz beruht, weshalb es auch als Kernspintomographie bezeichnet wird (Foltz und Jaffray 2012). Im Gegensatz zu Röntgenuntersuchungen funktioniert die Bildgebung nicht durch Röntgenstrahlung, sondern mithilfe einer Spannung, die durch die Auslenkung von Wasserstoff-Ionen (H^+ -Ionen) in einem Magnetfeld erzeugt wird (Plewes und Kucharczyk 2012).

Der Atomkern des H^+ -Ions besitzt eine ungerade Anzahl von Protonen im Kern und verfügt deshalb in seinem Ausgangszustand über einen Eigendrehimpuls (Kernspin) und ist dadurch magnetisch. Auf dem Prinzip dieses Kernmagnetismus beruht die magnetische Resonanz (Fodor und Malott 1984).

Im Magnetresonanztomographen sorgt ein supraleitender Magnet mit großer Feldstärke dafür, dass sich die Wasserstoffkerne in Kreisbewegungen longitudinal zum statischen Feld ausrichten. Dieser Vorgang wird als Präzessionsbewegung bezeichnet (Plewes und Kucharczyk 2012). Unterschiedliche Gradientenspulen können nun das Magnetfeld gezielt verändern, indem sie wie ein Wechselfeld wirken. Das kurzzeitige Einschalten dieses transversalen Wechselfeldes führt zu einer Auslenkung des statischen Feldes. Der Flipwinkel gibt den Grad der Auslenkung an. Sobald das Wechselfeld wieder abgeschaltet wird, kippen

die Wasserstoffkerne in ihre Ausgangslage zurück. Die so herbeigeführte Magnetfeldänderung führt zu einer Spannung, die gemessen werden kann (Plewes und Kucharczyk 2012). Dabei stellt die Echozeit (TE) die Zeit zwischen der Anregung und der Messung des MR-Signals dar. Die Repetitionszeit (TR) bezeichnet die Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen.

Unterschiedliche Gewebe enthalten unterschiedlich viele H⁺-Ionen. Je mehr H⁺-Ionen in einem Gewebe vorhanden sind, desto mehr Zeit wird für den Wiederaufbau des longitudinalen Magnetfeldes benötigt. Diese unterschiedliche Relaxationszeit sorgt für eine Kontrastierung in der Aufnahme. Als wichtigste Parameter zur Darstellung des Relaxationsvorganges werden die T₁- und T₂- Zeiten beschrieben. Sie sind abhängig von den chemischen Gewebeeigenschaften (Plewes und Kucharczyk 2012).

Bei der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) werden Aufnahmen in unterschiedlichen Ebenen angefertigt, um so einen möglichst genauen Überblick über Funktion und Morphologie gewinnen zu können. Mögliche Ebenen stellen der 4-Kammerblick (4CV), der 2-Kammerblick (2CV), die kurze Achse (SA) und der 3-Kammerblick dar. Um mögliche Artefakte aufgrund der Herzbewegung zu verhindern, erfolgt die Bildgebung mit Hilfe einer EKG-Triggerung (Lackner et al. 1987).

1.3 MRT in der Infarkt Diagnostik

Die kardiale Magnetresonanztomographie spielt in der Diagnostik von Herzerkrankungen eine wichtige Rolle (Wong et al. 2012). Gerade bei ungünstigen echokardiographischen Schallbedingungen, wie z. B. adipösen Patienten oder COPD-Erkrankung, ist die Aussagekraft der Echokardiographie deutlich eingeschränkt (Siadecki et al. 2016). Die CMR erlaubt hier eine deutlich bessere Beurteilbarkeit und stellt deshalb den Referenzstandard zur Darstellung von Gewebeeigenschaften in der Diagnostik ischämischer und nicht-ischämischer kardialer Erkrankungen dar (Karamitsos et al. 2009; Schuster et al. 2012).

Auch für Fragestellungen nach Myokardinfarkt bietet die kardiale Magnetresonanztomographie wichtige Informationen. Studien haben gezeigt, dass etwa 90% mechanisch-kardialer Komplikationen nach Infarkt innerhalb der ersten zwei Wochen auftreten. Dazu gehören ein Abriss des Papillarmuskels, Rupturen der Ventrikelwand, oder aber auch ein Ventrikelseptumdefekt (Batts et al. 1990).

Einen großen Nutzen hat die CMR aber vor allem in prognostischen Einschätzungen nach Myokardinfarkt (Backhaus und Kowallick und Stiermaier und Lange und Koschalka und Navarra und Lotz und et al. 2020; Backhaus und Kowallick und Stiermaier und Lange und Koschalka und Navarra und Uhlig und et al. 2020; Eitel et al. 2014; El Aidi et al. 2014; Wong et al. 2012). Sämtliche Strukturveränderungen, die sich Post-Infarkt ergeben, sind mit der CMR beurteilbar (Ahmed et al. 2013). Dabei können unter anderem volumetrische Parameter zur Beurteilung der Herzfunktion, wie die Herzmasse, das endsystolische

(LVESV) und das enddiastolische (LVEDV) Volumen des linken Ventrikels dargestellt werden (Fihn et al. 2012; Ripley et al. 2016). Gerade das LVESV konnte dabei gegenüber der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei prognostischen Fragestellungen von Patienten nach Infarkt zusätzliche Erkenntnisse liefern (White et al. 1987).

Unterschiedliche Studien haben den Nutzen von CMR-Parametern zur Risikoeinschätzung von Patienten nach Infarkt herausgearbeitet. Sie stellten fest, dass sich das Risiko des Auftretens kardialer Ereignisse (major adverse cardiovascular event: MACE) innerhalb eines Jahres nach Infarkt sehr gut mithilfe von CMR-Parametern, wie der mikrovaskulären Obstruktion (MO), der Infarktgröße (IS) und der LVEF berechnen lässt (Eitel et al. 2014).

1.3.1 Longitudinale Funktionsmessung

Da die linksventrikuläre Dysfunktion einen wichtigen Prädiktator kardialer Komplikationen nach Myokardinfarkt darstellt, ist es von wesentlicher Bedeutung, diese für prognostische Therapieentscheidungen in den Fokus zu setzen (Steg et al. 2012). Studien haben gezeigt, dass die Deformation der Herzkammer während der Herzaktion, also im Zeitraum zwischen der Enddiastole und der Endsystole, die Funktion des Ventrikels am besten widerspiegelt und hohe prognostische Aussagekraft besitzt (Antoni et al. 2010; Eitel et al. 2018; Ersboll et al. 2013; Fent et al. 2017; Simonson und Schiller 1989). Diese maximale Verkürzung oder Verdickung des Ventrikels wird als Strain bezeichnet und besteht aus einer radialen, einer longitudinalen und einer zirkumferentiellen Komponente. Dabei stellt die Verkürzung des Ventrikels in der Längsachse -also der longitudinale Strain – den stärksten prognostischen Marker für die linksventrikuläre Dysfunktion nach Myokardinfarkt dar (Eitel et al. 2018; Mor-Avi et al. 2011; Schuster et al. 2018; Simonson und Schiller 1989).

Gleichzeitig ist bei Patienten nach Infarkt eine hohe Korrelation zwischen einem reduzierten longitudinalen Strain und Risikofaktoren wie Diabetes Mellitus, Hypertonie und Nikotinkonsum zu beobachten (Backhaus und Kowallick und Stiermaier und Lange und Navarra und et al. 2020; Ersboll et al. 2013).

Nicht-invasive bildgebende Verfahren bieten unterschiedliche Möglichkeiten, den longitudinalen Strain darzustellen.

Eine Möglichkeit, den longitudinalen Strain zu ermitteln, bieten echokardiographische Methoden. So lässt sich mit Hilfe der echokardiographisch gemessenen Verschiebung der AV-Klappenebene die Kontraktionsfunktion des Herzens gut abbilden. Die systolische Auslenkung der Mitralklappenebene, die dabei auch als MAPSE (mitral annular plane systolic excursion) bezeichnet wird, gibt vor allem eine Verkürzung der kardialen Längsachse wieder (Carlsson et al. 2007).

Eine andere Möglichkeit, den longitudinalen Strain mit echokardiographischen Methoden zu bestimmen, bietet der mithilfe von Speckle Tracking berechnete Global Longitudinal Strain (GLS). Dabei handelt es sich um einen Softwarealgorithmus, mit dessen Hilfe myokardiale

Strukturen und ihre Deformation während der Ventrikelkontraktion quantifiziert werden können (Feigenbaum et al. 2012; Gorcsan und Tanaka 2011; Stanton et al. 2009).

Methoden, die die Verkürzung der gesamten Längsachse des Ventrikels messen, haben sich im Vergleich zu solchen, die die reine Verschiebung der Mitralklappenebene betrachten (MAPSE), als bedeutender erwiesen (Gjesdal et al. 2014). Der Parameter, der diese relative Längenveränderung beschreibt, wird als Long Axis Strain (LAS) bezeichnet.

In der kardialen Magnetresonanztomographie lässt sich der LAS auf unterschiedliche Art und Weise ermitteln.

Das erste Verfahren, das 1988 entwickelt wurde, um die Myokardveränderung während der Systole in der MRT zu veranschaulichen, ist das myokardiale Tagging (Zerhouni et al. 1988). Dabei wird der Strain anhand eines sich verändernden Sättigungsmusters des Myokards ermittelt. Andere später entwickelte Methoden zur Strainberechnung mit der CMR sind das strain-encoded-imaging (SENC) und displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) (Lapinskas et al. 2019; Simpson et al. 2013).

Eine Erweiterung des SENC-Verfahrens stellt sich in der Fast-senc-encoded-CMR (Fast-SENC) dar. Fast-SENC ermöglicht die Strain-Ermittlung in nur einem einzigen Herzschlag (Giusca et al. 2018; Pan et al. 2006).

Eine andere Methode zur Strainberechnung bieten Feature-Tracking-Methoden. Diese benötigen keine zusätzlichen CMR-Aufnahmen (Schuster et al. 2016). Dabei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem endo- bzw. epikardiale Myokardstrukturen mithilfe einer Software identifiziert und ihre Veränderungen während der Kontraktion beschrieben werden. Die Verschiebung der einzelnen anatomischen Strukturen ergibt in ihrer Zusammenschau die globale longitudinale Auslenkung (FT-GLS) (Schuster et al. 2011).

So ist bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) der mithilfe von Feature Tracking ermittelte individuelle longitudinale Strain ein guter Anhaltspunkt für die weitere Prognose des Patienten (Buss et al. 2015). Auch für Patienten nach Infarkt haben Eitel et al. eine hohe prognostische Aussagekraft von FT-GLS gezeigt. In ihren Untersuchungen konnte FT-GLS als unabhängiger Parameter zur Einschätzung der Mortalität nach Infarkt identifiziert werden (Eitel et al. 2018). Allerdings ist eine klinische Etablierung von FT-Analysen aufgrund von unterschiedlichen, nicht standardisierten Software-Programmen und hohem Kostenaufwand weiterhin schwierig (Schuster et al. 2015; Gertz et al. 2018).

Für die Analysen dieser Doktorarbeit wurde die klinische Anwendbarkeit einer Alternativtechnik geprüft, die eine schnelle Ermittlung des LAS ohne zusätzlichen Software-, Kosten- oder Bearbeitungsaufwand ermöglicht. Riffel et al. haben eine Methode beschrieben, mit der sich der longitudinale Strain direkt an CMR-Bildern messen lässt (J. H. Riffel et al. 2015). Dabei wird die lange Achse des linken Ventrikels in Endsystole und Enddiastole gemessen und der Längenunterschied in einem Verhältnis dargestellt (J. H. Riffel et al. 2015).

In Bezug auf die kardiovaskuläre Prognose von Patienten mit DCM sowie Patienten mit Atherosklerose konnte der Parameter bereits etabliert werden (Gjesdal et al. 2016; Johannes H. Riffel et al. 2016).

Für Patienten nach Infarkt wurde die prognostische Relevanz dieses neuen Parameters bislang noch nicht evaluiert.

1.4 Ziele und Fragestellung

Der mit Magnetresonanztomographie ermittelte manuelle LAS könnte einen ökonomischen, schnell verfügbaren und klinisch leicht zu etablierenden Parameter darstellen, um die Ventrikelfunktion und damit die kardiovaskuläre Prognose nach Myokardinfarkt zuverlässig zu bestimmen.

Ziel dieser Doktorarbeit ist es, diese These zu untersuchen und die prognostische Relevanz der mit Magnetresonanztomographie ermittelten manuellen longitudinalen ventrikulären systolischen Funktion nach Myokardinfarkt zu ermitteln.

Dabei sollen folgende Fragen genauer untersucht werden:

1. Welche prognostische Relevanz hat der ermittelte Parameter LAS bei Patienten nach Infarkt?
2. Wie schneiden die ermittelten Werte im Vergleich mit Ergebnissen von Feature Tracking- Analysen und anderen Parametern linksventrikulärer Funktion ab?
3. Welche Zusammenhänge bestehen zwischen den ermittelten Werten und der linksventrikulären Ejektionsfraktion?
4. Wie verhält sich der ermittelte Parameter LAS im Vergleich von STEMI- und NSTEMI-Patienten?
5. Welche therapeutischen Konsequenzen für den klinischen Alltag ergeben sich aus den Analysen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten von insgesamt 1235 Patienten aus zwei großen, deutschlandweiten Multicenter-Studien, die in einem prospektiven, randomisierten und kontrollierten Verfahren im Zeitraum von 2008 bis 2013 erhoben wurden.

Dabei war das Ziel der TATORT-NSTEMI- Studie (thrombus aspiration in thrombus containing culprit lesions in non-ST- elevation myocardial infarction), einen möglichen prognostischen Nutzen der PCI mit manueller Thrombektomie bei NSTEMI-Patienten gegenüber einer PCI ohne manuelle Thrombektomie anhand der mittels CMR bestimmten MO zu untersuchen (Waha et al. 2013).

Die AIDA-STEMI-Studie (abciximab i.v. versus i.c. in ST-elevation myocardial infarction) untersuchte den potentiellen Vorteil einer intrakoronaren Gabe des Thrombozytenaggregationshemmers Abciximab gegenüber der intravenösen Gabe bei STEMI- Patienten (Eitel et al. 2013).

Die erhobenen Daten der beiden Multicenter-Studien kamen für die Auswertungen dieser Doktorarbeit in Frage, da sowohl beim TATORT-, als auch beim AIDA-Kollektiv keine Unterschiede in den verschiedenen Therapiearmen festgestellt werden konnten (Thiele et al. 2010; Waha et al. 2013).

Die Untersuchungen wurden sowohl vom zentralen Ethikkomitee in Leipzig, als auch von den einzelnen lokalen Ethikkomitees genehmigt, nachdem alle Patienten schriftlich in die Studienbedingungen eingewilligt hatten. Die Studien wurden gemäß der Helsinki Deklaration durchgeführt.

Im Folgenden werden nun zunächst die beiden ausgewählten Patientenkollektive, sowie die Durchführung der Aufnahmen am Magnetresonanztomographen beschrieben. Anhand dieser Patientenkollektive wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit der Parameter LAS ermittelt und analysiert. Auf die Durchführung und Interpretation der Berechnung von LAS wird im Anschluss eingegangen.

2.2 Patienten

2.2.1 AIDA-Kollektiv

Einschlusskriterien für das AIDA-Kollektiv beinhalteten die klinische Symptomatik einer Ischämie -wie zum Beispiel einer Angina pectoris- für mindestens 30 Minuten und seit weniger als 12 Stunden und im EKG bestehende ST-Streckenhebungen von mindestens 1mm in zwei oder mehr Extremitätenableitungen oder von mindestens 2mm in zwei oder

mehr Brustwandableitungen. Patienten mit neu-aufgetretenem Links-Schenkel-Block wurden nicht eingeschlossen. Die Patienten wiesen ein Mindestalter von 18 Jahren auf und wurden an 22 unterschiedlichen Zentren in Deutschland rekrutiert (Thiele et al. 2010).

Ausschlusskriterien stellten Schwangerschaft, größere chirurgische Eingriffe innerhalb der letzten 4 Wochen, Aspirin- oder Heparinallergien, Kontraindikationen zu Abciximab, wie z. B. gastroduodenale Ulcera oder eine bekannte Allergie, aktive innere Blutungen, ein stattgehabter Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Jahre, bekannte Defekte im Gerinnungssystem, schwere Leber- oder Niereninsuffizienz, hypertensive Retinopathie, Vaskulitis oder eine durchgeführte Thrombolyse innerhalb der letzten 12h dar. Außerdem wurden die Patienten vom weiteren Studienverlauf ausgeschlossen, die eine Kontraindikation für die CMR-Untersuchung aufwiesen. Dazu gehören eine schwere Klaustrophobie, hämodynamische Instabilität, ein implantierter Schrittmacher oder interner Kardialer Defibrillator (ICD), metallische intrakranielle oder intrazerebrale Implantate, eine bekannte Gadolinium-Allergie und schwere renale Insuffizienz (Kreatinin-Clearance <30ml/min) (Thiele et al. 2010).

Im AIDA-Kollektiv wurden 795 Patienten untersucht. Alle 795 Patienten erfüllten die oben genannten Einschlusskriterien einer CMR-Untersuchung (Thiele et al. 2010). Für die Untersuchungen dieser Doktorarbeit kamen 760 dieser Patienten infrage. Der Ausschluss ergab sich durch die teilweise schlechte Qualität der MRT-Aufnahmen durch Atemartefakte oder Herzrhythmusstörungen. Zudem waren bei manchen Patienten keine Aufnahmen der langen Achsen vorhanden. In einem 1-zu-1-Verfahren wurden die Patienten zentral randomisiert und den Optionen „Abciximab-Bolus i.v.“ und „Abciximab-Bolus i.c.“ zugeteilt (Thiele et al. 2010). Eine primäre PCI wurde bei allen Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede zwischen der intravenösen und intrakutanen Medikamentenapplikation (Thiele et al. 2010).

2.2.2 TATORT-Kollektiv

Die Einschlusskriterien für die TATORT-Studie beinhalteten das Vorhandensein klinisch ischämischer Symptome -wie zum Beispiel einer Angina pectoris- für mindestens 20 Minuten und seit nicht mehr als 72 Stunden, sowie einen Anstieg des kardialen Troponin T- Levels über die 99. Perzentile. Außerdem musste bei den Patienten eine durch einen rupturierten Plaque verursachte Läsion nachgewiesen sein, die einen Thrombus (TIMI thrombus grade 2 bis 5) enthielt und eine frühe PCI indizierte.

Ausschlusskriterien umfassten den kardiogenen Schocks, STEMI, eine koronare Morphologie, die eine Thrombektomie unmöglich machte (schwere Kalzifikationen, stark gewundene Gefäße), die Indikation für eine akute Bypass-OP, ein Alter unter 18, bzw. über 90 Jahren, Schwangerschaft, die zeitgleiche Teilnahme an einer anderen Studie, Komorbidität mit einer lebensverkürzenden Erkrankung, die die Lebenserwartung auf weniger als 6 Monate verringert, sowie zu Beginn der Studie bestehende Kontraindikationen zur MRT-

Untersuchung. Auch ausgeschlossen waren Patienten, die Kontraindikationen für eine Heparin-, Aspirin- oder Thienopyridinbehandlung aufwiesen (Waha et al. 2013).

Insgesamt wurden in die TATORT-Studie in sechs Zentren in Deutschland insgesamt 440 Patienten aufgenommen, von denen 347 für die Analysen dieser Dissertation infrage kamen (Waha et al. 2013). Die Patienten wurden verblindet und in einem randomisierten 1:1-Verfahren den Möglichkeiten „alleinige PCI“, sowie „PCI mit Thrombektomie“ zugeteilt. Die Ergebnisse zeigten keine prognostischen Unterschiede zwischen den beiden Vorgehensweisen (Waha et al. 2013).

Die unten aufgeführte Grafik gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv dieser Doktorarbeit.

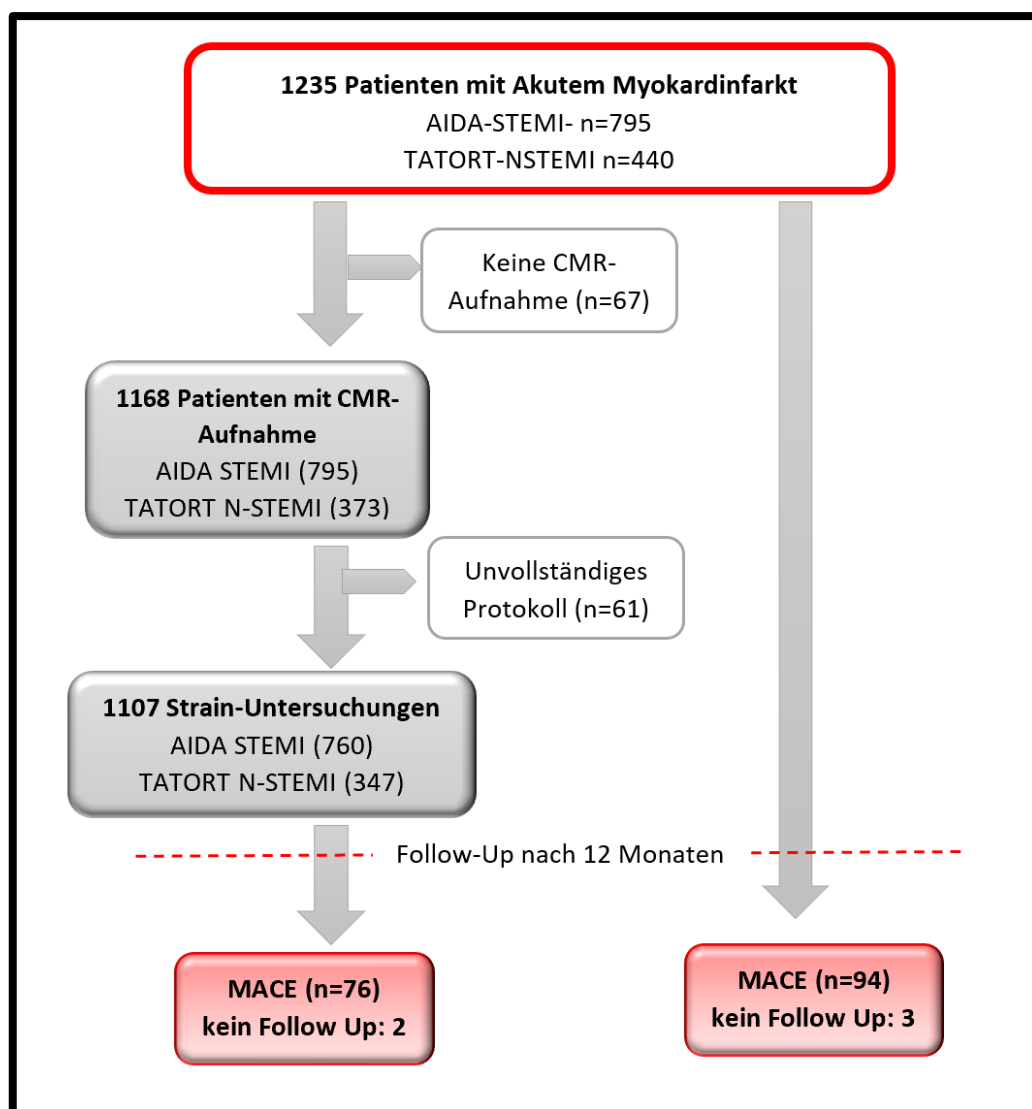


Abbildung 2: Patientenkollektiv

2.3 CMR-Protokoll

Die Patientenuntersuchungen mit dem Kernspintomographen wurden 1-10 Tage (AIDA-Studie), beziehungsweise 1-4 Tage (TATORT-Studie) nach dem initialen Event durchgeführt. Es wurden klinische 1.5- oder 3-Tesla-MRT-Scanner genutzt. Alle Zentren, die Patienten in die Studie einschlossen, gingen nach dem gleichen Scan-Protokoll vor.

Zunächst wurden hierzu Funktionsaufnahmen im 2- und 4-Kammerblick durchgeführt. Diese Funktionsaufnahmen ohne Kontrastmittelinjektion sind für die Auswertungen dieser Doktorarbeit verwandt worden. Bei den Aufnahmen handelt es sich um Steady-state-free-precession(SSFP)-Sequenzen, die mit einer Repetition Time von 3,2ms, einer Echo Time von 1,2ms und einem Flipwinkel von 60° angefertigt wurden (Thiele et al. 2010; Waha et al. 2013).

Anschließend folgte eine Aufnahme zur Darstellung möglicher Ödeme in der kurzen Achse (T2-Sequenz). Anhand dieser Aufnahme wurde die area at risk bestimmt. Bei der area at risk handelt es sich um die Fläche, die ohne ausreichende Perfusion potentiell untergehen könnte.

Nachfolgend wurde eine Kontrastmittelinjektion mit Gadolinium durchgeführt. Anhand dieser wurde die frühe und späte Kontrastmittelanreicherung der kurzen Achsen im Gewebe beurteilt. Anhand der Kontrastmittelanreicherungen der kurzen Achsen konnten MO und IS ermittelt werden (Thiele et al. 2010; Waha et al. 2013). Außerdem wurde anhand der Kontrastmittelanreicherungen der myocardial salvage index (MSI) beurteilt. Dabei handelt es sich um einen weiteren CMR-Parameter, der den Anteil des geretteten Myokards nach Revaskularisation angibt und deshalb ein gutes Maß zur Beurteilung der Schwere der Myokardschädigung darstellt (de Waha et al. 2014).

Außerdem wurde eine Funktionsaufnahme in Kurzachsen-Orientierung mittels SSFP Sequenz erstellt (Thiele et al. 2010; Waha et al. 2013) Die Aufnahmen der kurzen Achsen ermöglichten die Berechnung der Herzmasse sowie des LVESV und LVEDV.

Anschließend wurde die späte Kontrastmittelanreicherung im 2CV und 4CV beurteilt.

Die unten aufgeführte Grafik gibt eine Übersicht über das Scanprotokoll.

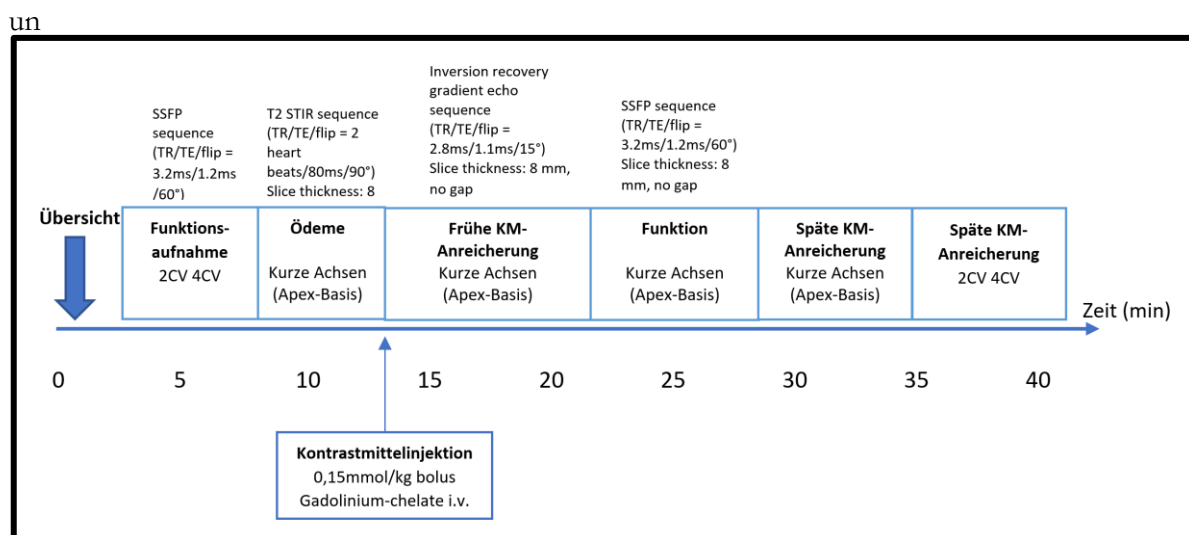


Abbildung 3: Scanprotokoll, modifiziert nach Thiele et al. (2010) und de Waha et al. (2013)

Abbildung 3 modifiziert mit freundlicher Genehmigung von Mosby.Inc.

2.4 Quantitative Funktionsanalyse

FT-Analysen wurden mithilfe einer etablierten Software, die in vorangegangenen Studien validiert und genutzt wurde (2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany), durchgeführt (Schuster et al. 2011; Schuster et al. 2015; Schuster et al. 2013; Schuster et al. 2015). Dabei wurde der GLS anhand der Aufnahmen des 2- und 4-Kammerblicks gemessen.

Zur manuellen Berechnung des LAS mithilfe der angefertigten CMR-Aufnahmen ist für die Analysen dieser Dissertation eine Methodik verwandt worden, die von Riffel et al 2015 an CMR-Bildern von Kardiomyopathiepatienten validiert wurde.

Mithilfe dieser Methode sind für die STEMI- und NSTEMI-Patienten jeweils drei Parameter ermittelt worden: Der LAS des linken Ventrikels im 4-Kammerblick (LAS LV 4CV) und im 2-Kammerblick (LAS LV 2CV), sowie ein Mittelwert beider Parameter (LAS LV 2CV/4CV).

Zur Ermittlung des LAS wurde die Verschiebung der Mitralklappenebene während der Kontraktion und die dadurch entstehende Längenänderung des Ventrikels betrachtet.

Dafür wurden zunächst die Bilder ausgewählt, in der sich das Herz in der Endsystole- bzw. Enddiastole befindet, um anschließend anhand dieser Bilder die Längenmessungen vorzunehmen.

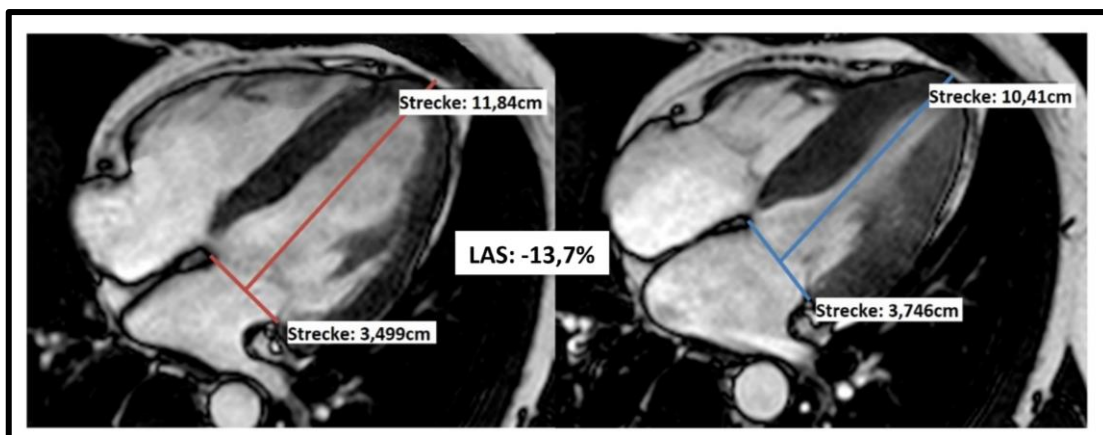


Abbildung 4: Beispiel der Längenberechnung bei Enddiastole und Endsystole des linken Ventrikels im 4-Kammerblick

Rote Strecke: enddiastolische Länge. Blaue Strecke: endsystolische Länge

Zur Berechnung des LAS des linken Ventrikels im 4-Kammerblick wurde in den ausgewählten Bildern eine Verbindungslinie auf Höhe der AV-Klappen gesetzt. Vom Mittelpunkt dieser Linie aus wurde eine weitere Linie bis zur epikardialen Spitze des Ventrikels gezogen, die die zu ermittelnde Länge des Ventrikels widerspiegelte. Die so erhobenen Längenmaße für Endsystole und Enddiastole wurden anhand einer Gleichung in ein Verhältnis zueinander gesetzt, aus dem sich dann der LAS berechnen ließ.

$$LAS = \frac{length_{endsystole} - length_{enddiastole}}{length_{enddiastole}} * 100$$

Für die Berechnung des LAS des linken Ventrikels im 2-Kammerblick wurde die gleiche Vorgehensweise gewählt: Die Länge ergab sich aus der Verbindungslinie zwischen Epikard-Spitze und Mitralklappenlinie.

Aus der Gleichung ergab sich eine Veränderung von LAS abhängig von dem gemessenen Längenunterschied in Endsystole und Enddiastole. Je grösser der Unterschied zwischen endsystolisch und enddiastolisch gemessener Länge, desto größer war auch der prozentuelle Wert von LAS. Da die Gleichung stets negative Werte für LAS berechnet, war der Ausschlag ins Negative umso größer, je größer der Unterschied der Messungen war. Mathematisch ergeben sich dadurch geringere Werte für LAS bei funktionell größerem Ausschlag.

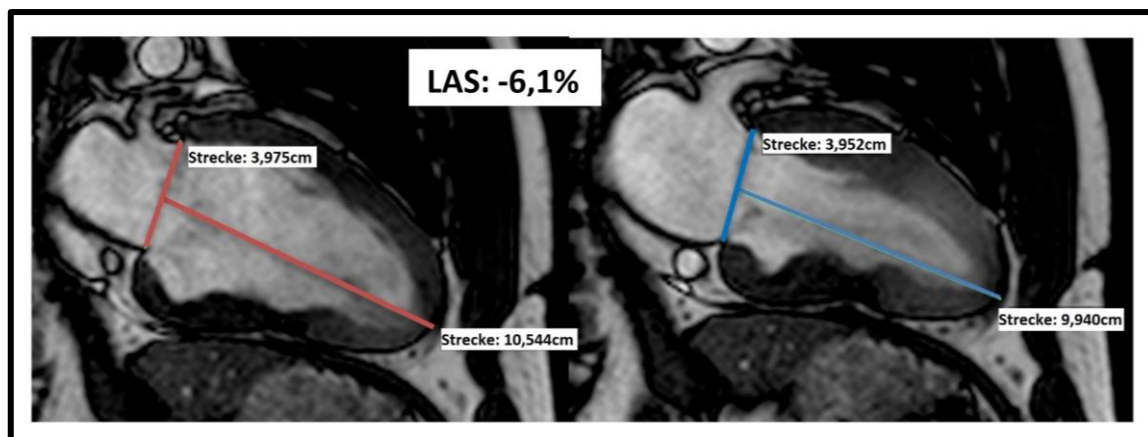


Abbildung 5: Beispiel der Längenberechnung bei Endsystole und Enddiastole des linken Ventrikels im 2-Kammerblick

Die rote Strecke zeigt die enddiastolische, die blaue die endsystolische Länge.

2.5 Endpunkte der Studie

Für die Auswertungen dieser Doktorarbeit wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten kardialer Komplikationen nach Infarkt und dem Parameter LAS untersucht.

Als primärer klinischer Endpunkt wurde das Auftreten kardialer Ereignisse innerhalb eines Jahres nach dem ursprünglichen Infarkt (MACE) gewertet. Dabei wurden ein neu aufgetretener Herzinfarkt, eine akute Herzinsuffizienz mit Hospitalisierung, sowie das Ableben des Patienten unabhängig der Ursache innerhalb des ersten Jahres nach dem initialen Infarkt in die Definition von MACE eingeschlossen.

Infarktsymptome wurden erst dann als ein neuer Infarkt bewertet, wenn die ST-Strecken-Hebung ab 24 Stunden nach dem initialen Infarkt auftrat und eine kardiale Symptomatik mindestens 30min anhielt. Als neu aufgetretene Herzinsuffizienz wurde jede Symptomatik bezeichnet, die ab 24 Stunden nach dem initialen Infarkt auftrat und den Einsatz von Diuretika erforderte. Dazu gehören der kardiogene Schock, ein Lungenödem, Rasselgeräusche über 1/3 der Lungenbasis, ein erhöhter pulmonarkapillärer Verschlussdruck sowie Dyspnoe mit einer O₂-Sättigung unter 90% ohne Sauerstoffzufuhr und pulmonale Vorerkrankung.

Um mehrfache Zählungen eines Patienten zu vermeiden, wurde darauf geachtet, jeden Patienten nur ein einziges Mal in die Kohorte MACE einzuschließen, auch wenn zu mehreren Zeitpunkten Kriterien für einen Einschluss vorlagen. Dabei wurde der Zeitpunkt ausgewählt, an dem das klinisch schwerwiegendere Ereignis auftrat, wobei ein Tod schwerer als ein Reinfarkt und ein Reinfarkt schwerer als eine Herzinsuffizienz gewichtet wurde.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten ist mithilfe des Statistikprogramms SPSS Statistic Software Version 24 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA) erfolgt. Dabei wurden Analysen sowohl für das gesamte Patientenkollektiv, als auch für ausgewählte Subgruppen, wie z. B. jeweils die STEMI- und NSTEMI-Kohorte, durchgeführt.

In den statistischen Auswertungen dieser Arbeit wurden zunächst die grundlegenden Eigenschaften der Patienten, wie Alter und Geschlecht, aber auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, hinsichtlich ihres möglichen Zusammenhangs mit dem Auftreten von kardialen Ereignissen beurteilt. Kategorische Merkmale wurden dabei als absolute Häufigkeiten und Prozente angegeben und die Normalverteilung der unterschiedlichen Parameter mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests beurteilt. Gruppenvergleiche wurden mittels Fischer/Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Anschließend wurden die unterschiedlichen CMR-Parameter in ihrer prognostischen Performance beurteilt und miteinander verglichen. Für Vergleiche wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Das Zusammenspiel von LAS und anderen möglichen Prädiktoren von MACE wurde anhand von COX-Regressionen beurteilt. Diese wurden durch C-Statistiken ergänzt. Dabei wurden sowohl das Auftreten von MACE, als auch die Mortalität in uni- und multivariablen Modellen untersucht und für die verglichenen Parameter in Kaplan-Meier-Graphiken dargestellt. Korrelationen wurden mithilfe des Spearman's-Rank-Korrelationskoeffizienten bestimmt. Schwellenwerte für die Dichotomisierung wurden durch den Youden's Index berechnet. Für den Vergleich der Ergebnisse der C-Statistik wurde eine nicht-parametrische Untersuchung der Area under the Curve (AUC) verwandt (DeLong et al. 1988).

40 Patienten wurden zufällig für die Testung der Reproduzierbarkeit ausgewählt. Anhand der Intraklassenkorrelation (ICC), sowie des Variationskoeffizienten (CoV) wurde die Standardabweichung (Abweichung vom Mittelwert) dargestellt. Dabei wurde eine Korrelation von $ICC > 0,74$ als ausgezeichnet, $0,60-0,74$ als gut, $0,4-0,59$ als mittelmäßig und $<0,4$ als schwach beurteilt (Morton et al. 2012). Die Reproduzierbarkeit wurde mithilfe von Bland-Altman-Plots veranschaulicht.

Für die dargestellten p-Werte wurde eine Signifikanz ab einem Wert unter 0,05 angenommen. Wenn möglich, wurde dieser in Verbindung mit dem 95%-Konfidenzintervall angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Für die Auswertungen dieser Doktorarbeit hatten 1107 Teilnehmer vollständige CMR-Protokolle in ausreichender Qualität.

Die Patienten wurden anhand des potentiellen Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der ersten zwölf Monate nach dem initialen Infarkt in die Gruppen MACE und NO-MACE eingeteilt (siehe Kapitel 2.5). Innerhalb eines Jahres nach Infarkt traten 76 Ereignisse im Sinne von MACE auf. Davon fielen 34 in die Gruppe „Tod“, 26 in die Kategorie „erneuter Infarkt“ und 36 Patienten wurden der Gruppe „dekompensierte Herzinsuffizienz“ zugeteilt.

Das Patientenalter lag bei durchschnittlich 64 Jahren, wobei sich das Alter der Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis nicht wesentlich voneinander unterschied. Die Patienten waren überwiegend männlich (ca. 75%), wobei das Geschlecht nicht mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses nach Infarkt assoziiert war.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Bluthochdruck waren mit einer Erhöhung des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ($p=0.011$ für Diabetes mellitus und $p=0,021$ für Hypertension). Für den Body mass Index (BMI) und den Anteil der Patienten mit Hyperlipoproteinämie zeigten sich bei der MACE- und Nicht-MACE-Kohorte hingegen keine signifikanten Unterschiede.

Nur 30% der Teilnehmer mit kardiovaskulärem Ereignis waren Raucher, während bei den Patienten ohne Ereignis der Anteil der Raucher bei 41,1% lag ($p=0,025$).

Patienten mit MACE hatten eine signifikant höhere Herzfrequenz (81bpm) als Patienten ohne MACE (76bpm, $p<0,001$) und wiesen signifikant niedrigere diastolische Blutdrücke auf ($p=0,042$). Der systolische Blutdruck sowie die Zeitspanne vom Symptombeginn bis zur PCI zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nach dem Infarkt.

In der Killip-Klassifikation zur Abschätzung des 30-Tage-Mortalitätsrisikos bei Patienten mit Myokardinfarkt zeigten sich bei den Patienten mit Auftreten von MACE signifikant höhere Schweregrade als bei den Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis ($p<0,01$). Auch die Anzahl erkrankter Herzkranzgefäße war bei Patienten mit MACE signifikant höher als bei jenen ohne MACE ($p=0,08$).

Der Ramus interventricularis anterior (RIVA) war bei 53,9% der Patienten mit MACE mit dem ursprünglichen Infarkt in Verbindung zu setzen. Bei den Patienten ohne MACE war dieses Gefäß für 39,9% der Infarkte verantwortlich. Die rechte Herzkranzarterie trug hingegen zu 38,0% der Infarkte bei Patienten ohne MACE und nur 26,3% der Infarkte bei

den Patienten mit MACE bei. Auch der Ramus circumflexus war in der Kohorte ohne MACE häufiger mit betroffen (21,0%) als in der Kohorte mit MACE (18,4%).

Die Anzahl der Stentimplantationen unterschied sich bei den beiden Kohorten nicht (MACE: 97,4%, No-MACE: 97,7%).

Unterschiede in der Performance beider Kohorten zeigten sich auch bei der Berechnung des TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Flow Grades, der den Blutfluss in den Koronararterien beurteilt. Der ermittelte Score ergab vor der koronaren Intervention sowohl für die Patienten mit MACE, als auch für die Kohorte ohne MACE eine schlechte Perfusion (TIMI flow grade 0 bei 57,9% der MACE- und 49,7% der No-MACE-Kohorte). Nach koronarer Intervention wiesen jedoch die Patienten mit MACE numerisch eine schlechtere Koronarperfusion auf als Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis nach dem Infarkt. (TIMI flow grade 3 bei 82,9% der MACE- und 89% der No-MACE-Kohorte ($p=0,121$)).

Bezüglich der in der Akutsituation des Myokardinfarkts verabreichten Medikation zeigten sich wenig Unterschiede zwischen der MACE- und der No-MACE Kohorte. Allein der Anteil verabreichter Aldosteron-Antagonisten war bei Patienten mit MACE signifikant höher als bei solchen ohne kardiovaskuläres Ereignis nach Infarkt ($p<0,01$).

Die aufgeführte Tabelle zeigt die wesentlichen Eigenschaften der Patientenkollektive. Dabei werden die Ergebnisse aller Patienten, sowie der STEMI-, NSTEMI-, MACE und No-MACE-Kohorte aufgeführt. Die letzte Spalte gibt den p-Wert des Vergleichs zwischen MACE und No-MACE-Kohorte an.

Tabelle 2: Eigenschaften des Patientenkollektivs

Variable	Alle Patienten n = 1107	STEMI n = 760	NSTEMI n = 347	MACE n = 76	No MACE n = 1029	p
Alter	64 (53, 72)	62 (51, 71)	68 (57, 75)	62 (61, 77)	63 (52, 72)	<0,001
Geschlecht (m)	832/1107 (75,2)	574/760 (75,5)	258/347 (74,4)	50/76 (65,8)	781/1029 (75,9)	0,049
Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Aktives Rauchen	445/1027 (43,3)	323/696 (46,4)	122/331 (36,9)	21/69 (30,4)	423/1029 (41,1)	0,025
Arterieller Hypertonus	789/1105 (71,4)	520/759 (68,5)	269/346 (77,7)	63/76 (82,9)	724/1029 (70,5)	0,021

Variable	Alle Patienten n = 1107	STEMI n = 760	NSTEMI n = 347	MACE n = 76	No MACE n = 1029	p
Hyperlipoproteinemie	419/1099 (37,9)	288/753 (38,2)	131/346 (37,9)	26/76 (34,2)	392/1029 (38,1)	0,469
Diabetes mellitus	261/1105 (23,6)	157/759 (20,7)	104/346 (30,1)	27/76 (35,5)	233/1029 (22,7)	0,011
Body mass index (kg/m ²)	27,5 (25,0, 30,4)	27,4 (24,9, 30,4)	27,7 (25,0, 30,4)	27,3 (25,3, 31,0)	27,5 (24,9, 30,3)	0,692
Vorheriger Myokardinfarkt	77/1105 (7,0)	46/759 (6,1)	31/346 (9,0)	5/76 (6,6)	71/1027 (6,9)	0,912
Vorherige PCI	93/1106 (8,4)	62/760 (8,2)	31/346 (9,0)	5/76 (6,6)	87/1028 (8,5)	0,566
Vorherige Bypass-OP	20/1106 (1,8)	10/760 (1,3)	10/346 (2,9)	2/76 (2,6)	18/1028 (1,8)	0,579
ST-Streckenhebung	760/1107 (68,7)	760/760 (100)	0/347 (0,0)	52/76 (68,4)	708/1029 (68,8)	0,944
Systolischer Blutdruck (mmHg)	134 (119, 150)	130 (117, 147)	142 (122, 160)	132 (110, 150)	134 (120, 150)	0,154
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80 (70, 89)	80 (70, 87)	80 (70, 90)	77 (65, 84)	80 (70, 90)	0,042
Herzfrequenz (Schläge/min)	76 (67, 86)	76 (67, 87)	76 (66, 85)	81 (70, 96)	76 (67, 86)	<0,001
Symptom-to-balloon-Zeit (min)	180 (110, 316)	180 (110, 316)		192 (116, 373)	180 (110, 310)	0,340
Door-to-balloon-Zeit (min)	30 (22, 42)	30 (22, 42)		28 (23, 40)	30 (22, 40)	0,402
Killip-Klasse						<0,001
1	981/1107 (88,6)	667/760 (87,8)	317/347 (91,4)	49/76 (64,5)	930/1029 (90,4)	
2	88/1107 (7,9)	58//760 (7,6)	30/347 (8,6)	18/76 (23,7)	70/1029 (6,8)	
3	23/1107 (2,1)	20/760 (2,6)	3/347 (0,9)	5/76 (6,6)	18/1029 (1,7)	
4	15/1107 (1,4)	15/760 (2,0)	0/347 (0,0)	4/76 (5,3)	11/1029 (1,1)	
Anzahl erkrankter Herzkranzgefäße						0,008

Variable	Alle Patienten n = 1107	STEMI n = 760	NSTEMI n = 347	MACE n = 76	No MACE n = 1029	p
1	547/1107 (49,4)	399/760 (52,5)	148/347 (42,7)	27/76 (35,5)	519/1029 (50,4)	
2	336/1107 (30,4)	218/760 (28,7)	118/347 (34,0)	24/76 (31,6)	312/1029 (30,3)	
3	224/1107 (20,2)	143/760 (18,8)	81/347 (23,3)	25/76 (32,9)	198/1029 (19,2)	
Betroffene Koronararterie						0,126
RIVA (Ramus interventricularis anterior)	452/1107 (40,8)	334/760 (43,9)	118/347 (34,0)	41/76 (53,9)	411/1029 (39,9)	
RCX (Ramus circumflexus)	232/1107 (21,0)	89/760 (11,7)	143/347 (41,2)	14/76 (18,4)	216/1029 (21,0)	
Linke Koronararterie vor Aufteilung in RCX und RIVA	5/1107 (0,5)	5/760 (0,7)	0/347 (0,0)	0/76 (0,0)	5/1029 (0,5)	
Rechte Koronararterie	411/1107 (37,1)	330/760 (43,4)	81/347 (23,3)	20/76 (26,3)	391/1029 (38,0)	
Koronararterien-Bypass	7/1107 (0,6)	2/760 (0,3)	5/347 (1,4)	1/76 (1,3)	6/1029 (0,6)	
TIMI-flow-Grad vor PCI						0,521
0	556/1107 (50,2)	421/760 (55,4)	135/347 (38,9)	44/76 (57,9)	511/1029 (49,7)	
1	128/1107 (11,6)	101/760 (13,3)	27/347 (7,8)	6/76 (7,9)	122/1029 (11,9)	
2	227/1107 (20,5)	127/760 (16,7)	100/347 (28,8)	14/76 (18,4)	212/1029 (20,6)	
3	196/1107 (17,7)	111/760 (14,6)	85/347 (24,5)	12/76 (15,8)	184/1029 (17,9)	
Implantierter Stent	1081/1107 (97,7)	746/760 (98,2)	335/347 (96,5)	74/76 (97,4)	1005/1029 (97,7)	0,636
TIMI-flow-Grad nach PCI						0,121
0	21/1107 (1,9)	12/760 (1,6)	9/347 (2,6)	1/76 (1,3)	20/1029 (1,9)	

Variable	Alle Patienten n = 1107	STEMI n = 760	NSTEMI n = 347	MACE n = 76	No MACE n = 1029	p
1	22/1107 (2,0)	18/760 (2,4)	4/347 (1,2)	4/76 (5,3)	18/1029 (1,7)	
2	83/1107 (7,5)	58/760 (7,6)	25/347 (7,2)	8/76 (10,5)	75/1029 (7,3)	
3	981/1107 (88,6)	672/760 (88,4)	309/347 (89,0)	63/76 (82,9)	916/1029 (89,0)	
Medikation						
Glykoprotein IIb/IIIa inhibitor	782/1106 (70,7)	760/760 (100)	22/346 (6,4)	55/76 (72,4)	727/1028 (29,3)	0,760
Aspirin	1105/1107 (99,8)	760/760 (100)	345/347 (99,4)	76/76 (100)	1027/1027 (100)	-----
Clopidogrel/Prasugrel/ Ticagrelor	1105/1105 (100)	760/760 (100)	347/347 (100)	76/76 (100)	1029/1029 (100)	-----
Betablocker	1057/1105 (95,7)	725/758 (95,6)	332/347 (95,7)	74/76 (97,4)	981/1027 (95,5)	0,446
ACE-Hemmer/AT-1 - Antagonist	1016/1105 (91,9)	721/758 (95,1)	295/347 (85,0)	72/76 (94,7)	943/1027 (91,8)	0,365
Aldosteron-Antagonist	142/1105 (12,9)	85/758 (11,2)	57/347 (16,4)	24/76 (31,6)	118/1027 (11,5)	<0,001
Statin	1057/1105 (95,7)	720/758 (95,0)	337/347 (97,1)	73/76 (96,1)	982/1027 (95,6)	0.858
Zeit bis MRI (Tage)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	0,021

Darstellung der Daten als n/N (%) or Median (IQR). Die P-Werte wurden für den Vergleich zwischen Patientin mit und ohne MACE berechnet, die kontinuierlichen Variablen wurden dabei mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests getestet, die kategorischen Variablen wurden mithilfe des chi-square-Tests beurteilt. Die fett gedruckten Nummern symbolisieren einen signifikanten Unterschied. MACE: major adverse cardiac event, PCI: percutaneous coronary intervention, TIMI: thrombolysis in myocardial infarction.

3.2 CMR-Parameter

Die CMR-Untersuchungen wurden sowohl bei der STEMI-, als auch bei der NSTEMI-Kohorte im Durchschnitt an Tag 3 (IQR 2-4) des Krankenhausaufenthaltes durchgeführt.

Die area at risk betrug für die gesamte Studienpopulation 29,4% der linksventrikulären Masse, wobei sich für die MACE-Kohorte im Mittel Werte von 33,8%, und für die No-MACE-Kohorte Werte von 29,2% ($p = 0,052$) zeigten. Die endgültige IS ergab ebenfalls

signifikante ($p < 0,01$) Unterschiede zwischen beiden Gruppen, sie machte bei den Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis 20,5% der linksventrikulären Masse aus, wohingegen Patienten ohne Ereignis durchschnittlich eine IS von 13,1% aufwiesen. Der Anteil des geretteten Myokards, der sich aus den Parametern der IS und der area at risk berechnet, zeigte deutliche Unterschiede zwischen beiden Kohorten. Der MSI betrug bei der MACE-Kohorte 43,9 %, bei der No-MACE-Kohorte lag dieser Anteil bei 55,5% ($p = 0,02$). Bei der Kohorte mit kardiovaskulärem Ereignis nach Infarkt zeigte sich mit 0,88% im Vergleich zu 0,33% bei No-MACE-Patienten eine signifikant größere Zone MO ($p = 0,042$).

Die aufgeführte Tabelle gibt einen Überblick über die oben beschriebenen CMR-Parameter.

Tabelle 3: Ergebnisse der CMR-Analysen

Variable	Alle Patienten	MACE	No MACE	p
Infarkt Größe (% LV)	13,4 (5.3, 21,7)	20,5	13,1	$P < 0,001$
Myocardial Salvage Index	54,5 (34.3, 74,4)	43,9	55,5	$P = 0,02$
area at risk (% LV)	29,4 (20.3, 42,6)	33,8	29,2	$P = 0,05$
Mikrovaskuläre Obstruktion	0,36 (0, 1,99)	0,88	0,33	$P = 0,042$

3.3 Funktionsmessung des linken Ventrikels

Volumetrische Daten, die anhand der Körperoberfläche berechnet wurden, ergaben eine durchschnittliche linksventrikuläre Herzmasse von $66\text{g}/\text{m}^2$ ($58\text{g}/\text{m}^2$, $76\text{g}/\text{m}^2$) und unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit und ohne MACE ($68\text{g}/\text{m}^2$ vs. $66\text{g}/\text{m}^2$, $p = 0,533$). Das LVEDV zeigte gleiche Werte für Patienten mit und ohne MACE ($75\text{ml}/\text{m}^2$ vs. $73\text{ml}/\text{m}^2$, $p = 0,114$), wohingegen das LVESV signifikant höhere Werte für die MACE-Kohorte aufwies ($45\text{ml}/\text{m}^2$ vs. $35\text{ml}/\text{m}^2$, $p < 0,001$).

Die durchschnittliche LVEF wurde mit 50,5% berechnet, wobei Patienten mit MACE mit einem durchschnittlichen Wert von 40% LVEF im Vergleich zu 50,9% bei der No-MACE-Gruppe ein signifikant schlechteres Ergebnis aufwiesen ($p < 0,01$).

FT-GLS-Parameter zeigten mit -16,4% (-12,4%, -20,1%) im Vergleich zu LAS mit -11,1% (-8,53%, -13,2%) im Durchschnitt absolut höhere Werte. Beide zeigten einen geringeren Strain für die MACE-Kohorte (CMR-FT GLS -11,5% vs. -16,6%, $p < 0,001$ und LAS -8,26% vs. -11,2%, $p < 0,001$). Sowohl die Ergebnisse der LVEF (50,4% vs 50,9%, $p = 0,825$), als auch von GLS-FT-Analysen (-16,2% vs -16,7%, $p = 0,404$) und LAS (-11,1% vs -11,1%, $p = 0,673$) ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen STEMI- und NSTEMI-Patienten. Um ein reproduzierbares Ergebnis zu erhalten, wurden CMR-FT-Analysen durchschnittlich dreimal durchgeführt (Gertz et al. 2018). Dies ergab einen zeitlichen Aufwand von ungefähr

10 min pro Patient. Die Ermittlung von LAS dauerte insgesamt weniger als zwei Minuten pro Patient.

Die oben beschriebenen Ergebnisse sind zur Übersicht in folgender Tabelle noch einmal aufgeführt.

Tabelle 4: Parameter zur Berechnung der linksventrikulären Funktion, Vergleich STEMI/NSTEMI

Variable	Alle Patienten	STEMI	NSTEMI	p
LVEF (%)	50,5	50,4	50,9	P=0,825
FT-GLS (%)	-16,4	-16,2	-16,7	P=0,404
LAS (%)	-11,1	-11,1	-11,1	P=0,673

Zwischen den Ergebnissen von LAS und LVEF ($r=-0,56$), sowie LAS und FT-GLS ($r=0,69$) zeigten sich moderate, aber signifikante Korrelationen. (jeweils $p<0,001$). Die unten aufgeführte Grafik verdeutlicht die Korrelation zwischen LAS und LVEF auf der einen, sowie LAS und FT-GLS auf der anderen Seite.

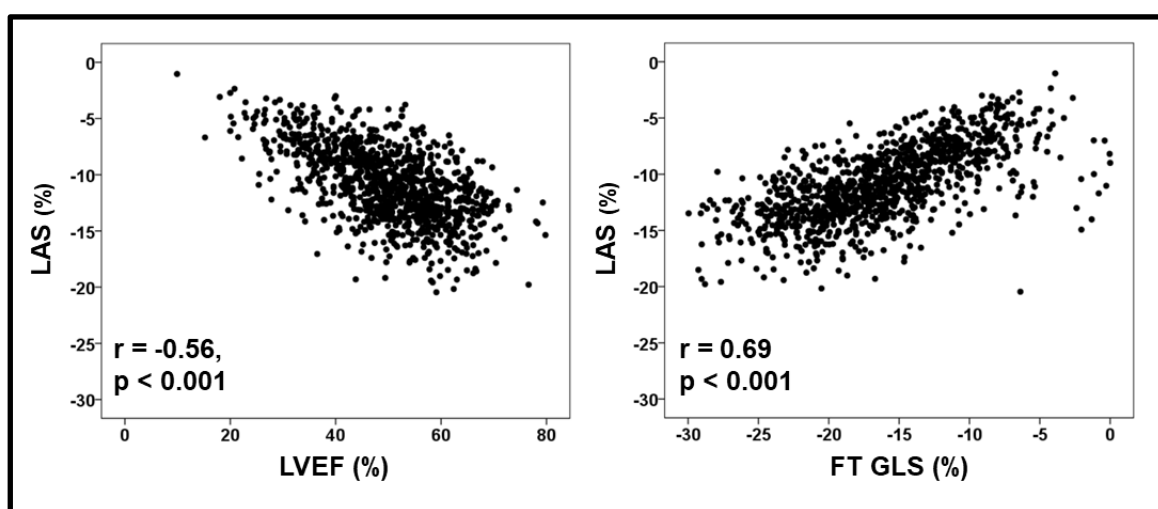


Abbildung 6: Korrelation zwischen LAS und LVEF, bzw. FT-GLS.

Korrelation zwischen LAS und LVEF, bzw. FT-GLS. Y-Achse: LAS in Prozent (%), X-Achse: LVEF (%), bzw FT-GLS (%). Erstellen des Graphens mit Spearmans Rho.

3.4 Long Axis Strain

3.4.1 Einflusswerte für die Vorhersage von MACE

Anhand der oben bereits aufgeführten Risikofaktoren von STEMI und NSTEMI wurde die mögliche Vorhersagekraft für das Auftreten von MACE für die unterschiedlichen Faktoren berechnet. Dazu wurde das Modell einer univariablen Cox Regression genutzt. Die Hazard Ratio (HR), die das relative Auftreten eines Ereignisses innerhalb einer bestimmten Zeitspanne angibt, zeigt hierbei die Vorhersagekraft der einzelnen Faktoren für MACE im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind in der untenstehenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 5: Parameter zur Vorhersage von MACE in der Cox-Regressionsanalyse

Variable	Univariable Hazard Ratio (KI)	p	Multivariable Hazard Ratio (KI)	p
Alter	1,05 (1,03-1,07)	<0,001		
Geschlecht	0,67 (0,44-1,03)	0,067		
BMI	1,03 (0,98-1,08)	0,245		
Art. Hypertonus	2,12 (1,22-3,70)	0,008		
Diabetes mellitus	2,31 (1,53-3,50)	<0,001		
Rauchen	0,60 (0,38-0,95)	0,029		
LVEF	0,94 (0,92-0,96)	<0,001		
Infarct Size	1,00 (1,00-1,01)	0,325		
Mikrovaskuläre Obstruktion	1,08 (1,02-1,15)	0,006		
Artherosklerotische Herzkranzgefäße	1,47 (1,15-1,89)	0,002		
1	Referenz			
2	1,38 (0,84-2,25)	0,203		
3	1,48 (1,16-1,88)	0,002		
TIMI-flow-Grad nach-PCI	0,72 (0,55–0,95)	0,017		
3	Referenz			
2	1,54 (0,8-2,94)	0,197		
1	1,79 (1,14-2,78)	0,013		
0	1,20 (0,82-1,79)	0,336		
Killip-Klasse	2,00 (1,62-2,48)	<0,001	1,45 (1,03-2,03)	0,032
1	Referenz			
2	4,23 (2,63-6,88)	<0,001		
3	1,92 (1,22-3,04)	0,005		

Variable	Univariable Hazard Ratio (KI)	p	Multivariable Hazard Ratio (KI)	p
4	1,77 (1,31-2,40)	<0,001		
FT-GLS*	1,14 (1,09-1,18)	<0,001	-----	-----
LAS	1,27 (1,18-1,37)	<0,001	1,16 (1,03-1,31)	0,017

KI = Konfidenzintervall, LVEF = left ventricular ejection fraction, PCI = percutaneous coronary intervention, GLS = global longitudinal strain, FT = feature tracking, LAS = long axis strain *Aufgrund der hohen Korrelation zwischen GLS und LAS wurde GLS in multivariablen Modellen mit LAS nicht miteinbezogen. Die Ergebnisse von multivariablen Modellen, die GLS anstelle von LAS einschließen, sind in Eitel et al. beschrieben (Eitel et al. 2018).

Die Tabelle zeigt, dass im Vergleich zum Gesamtkollektiv mehrere Parameter, die im vorherigen Abschnitt bereits erwähnt wurden, wie z. B. ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, die Anzahl betroffener Herzkranzgefäße, der TIMI-Flow-Grad oder aber die Killip-Klassifikation einen Zusammenhang zu dem Auftreten von MACE zeigen. Unter anderem wurde bei den Analysen auch eine Korrelation zwischen dem Auftreten von MACE und erhöhten Werten für LAS deutlich. (Hazard Ratio (HR) 1,27, 95% Konfidenzintervall 1,18-1,37, $p < 0,001$) Dieser Zusammenhang ließ sich für STEMI (HR 1,29, 95% KI 1,17-1,41, $p < 0,001$) und NSTEMI-Patienten (HR 1,24, 1,09-1,42, $p = 0,001$) zeigen.

In der multivariablen Cox-Analyse wurden die einzelnen Variablen unabhängig voneinander in ihrer Vorhersagekraft betrachtet und dafür um die Werte signifikanter Parameter korrigiert. So gelang es, herauszufinden, ob unabhängig von anderen Werten eine Vorhersage bezüglich MACE möglich ist. In dieser multivariablen Analyse wurden HRs bestimmt, die zeigten, dass lediglich LAS (HR 1,16 95% CI 1,03-1,31, $p = 0,017$) und die Killip-Klassifikation (HR 1,45, 95% CI 1,03-2,03, $p = 0,032$) unabhängig von anderen Risikofaktoren eine signifikante Vorhersage für MACE erlauben. Aufgrund seiner hohen Korrelation zu LAS-Werten wurde der Parameter FT-GLS nicht in das multivariable Modell mit einbezogen, wobei auch FT-GLS eine von LAS unabhängige Signifikanz aufwies.

3.4.2 Risikostratifizierung anhand von LAS

Um die Mortalitätsvorhersagekraft von LAS beurteilen zu können, wurde anhand einer Kaplan-Meier-Kurve das Auftreten von MACE innerhalb eines Jahres nach Infarkt von den Patienten mit hohen LAS-Werten und solchen mit niedrigen LAS-Werten miteinander verglichen. Dabei wurden die gesamte Kohorte, sowie jeweils STEMI- und NSTEMI-Patienten beurteilt. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte eine Aufteilung in Hochrisiko- und Niedrig-Risikopatienten oberhalb und unterhalb eines Wertes, der anhand des Youden

Index‘ gewählt wurde (-9,2%). Dabei erlitten 13,4% des gesamten Patientenkollektivs mit einem geringen Ausschlag von LAS (>-9,2%) ein kardiovaskuläres Ereignis, aber nur 3,8% der Patienten mit einem hohen LAS-Ausschlag (<-9,2%). Dieser signifikante Unterschied ($p=0,001$) zeigt, dass LAS in der Lage ist, eine Risikostratifizierung vorzunehmen. Auch bei der STEMI- und NSTEMI-Kohorte eignete sich LAS, um zwischen Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten zu unterscheiden ($p<0,001$, bzw $p=0,002$ bei NSTEMI). Die Ergebnisse sind in Abbildung 7A veranschaulicht.

3.4.3 Zusammenhang von LAS und LVEF

Eine weitere Kaplan-Meier-Analyse wurde durchgeführt, um die Vorhersagekraft von LAS im Vergleich zur LVEF, sowie in der gemeinsamen Beurteilung darzustellen. Dabei zeigte sich eine Vorhersagekraft von LAS für MACE bei Patienten mit normaler und eingeschränkter LVEF. Demnach erlitten die Patienten, die eine LVEF > 35% und schlechte Werte für LAS aufwiesen, signifikant häufiger ein kardiovaskuläres Ereignis nach dem initialen Infarkt als jene, die mit einer LVEF > 35% auch gute Werte für LAS (LAS <-9,2) zeigten ($p<0,001$). Es konnte außerdem eine signifikante, zusätzliche Vorhersagekraft von LAS bei Patienten mit bereits eingeschränkter LVEF dargestellt werden ($p=0,033$). Die unten aufgeführte Abbildung veranschaulicht die beschriebenen Zusammenhänge (Abb. 7B).

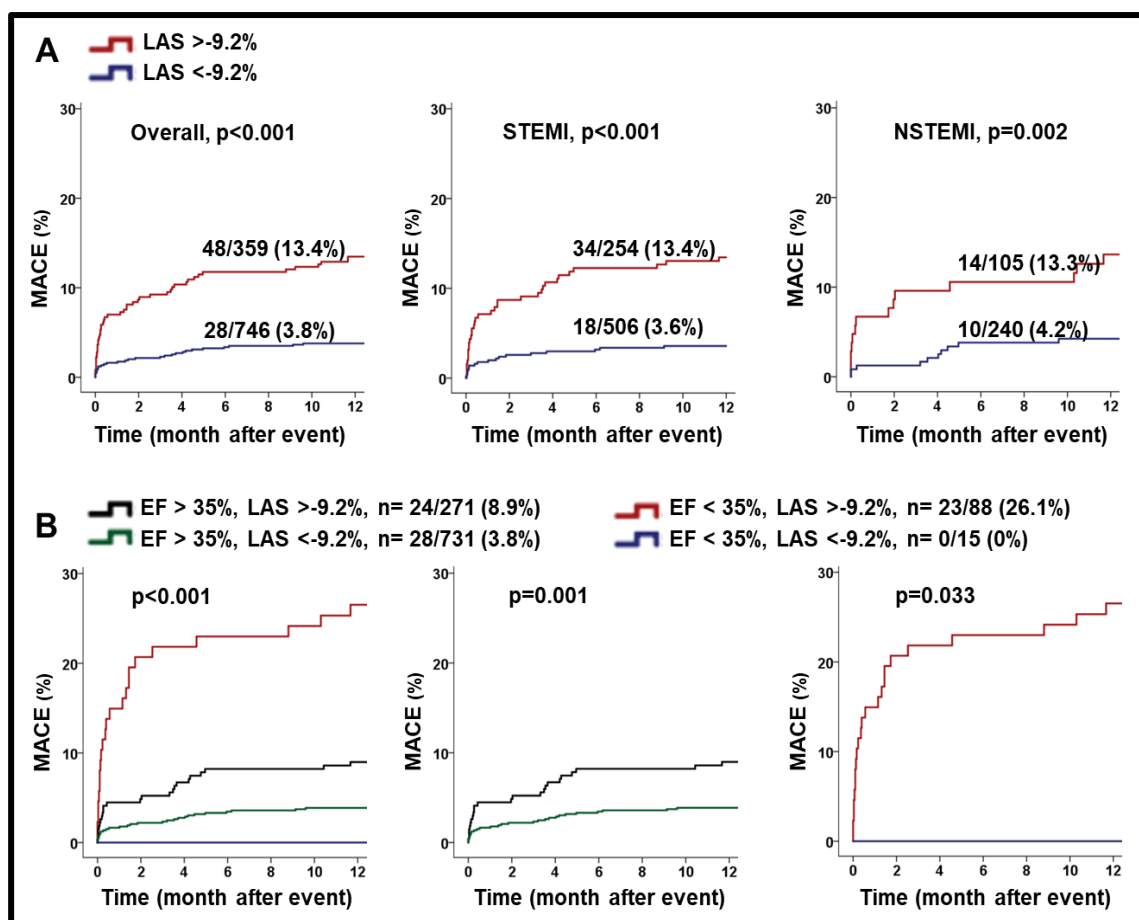


Abbildung 7: Einfluss von LAS auf das Auftreten von MACE

A: Die Grafik zeigt den Zusammenhang zwischen dem Long Axis Strain (LAS) und dem Auftreten von MACE nach Dichotomisierung mithilfe des Youden Index'. Werte sind für die Gesamtkohorte, sowie jeweils die STEMI- und NSTEMI-Gruppe dargestellt.

B: Die Grafik stellt den zusätzlichen Einfluss von LAS auf die LVEF bezüglich des Auftretens von MACE in der Gesamtkohorte dar.

3.4.4 Zusammenhang von LAS und anderen Parametern linksventrikulärer Funktion

Um die Performance von LAS im Vergleich zu anderen Parametern der ventrikulären Funktion und Morphologie hinsichtlich der Vorhersagekraft von MACE und Sterblichkeit gut beurteilen zu können, wurde basierend auf der Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate eine ROC-(Receiver Operator Characteristics)-Kurve berechnet. Die Area under the curve (AUC) zeigte dabei das Intervall unterhalb des Graphen.

Die Ergebnisse zeigten eine sehr gute Vorhersagekraft von LAS für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses nach Infarkt. Im Vergleich zur Vorhersagekraft der LVEF (AUC 0,685) zeigte der Parameter LAS alleine betrachtet (AUC 0,707, $p=0,365$) keine bessere Vorhersagekraft hinsichtlich des Auftretens von MACE. Die gemeinsame Betrachtung beider Faktoren ergab jedoch eine deutlich bessere Performance, als die von LVEF allein (LVEF + LAS 0,714, $p=0,044$). Auch bezüglich des Mortalitätsrisikos erwies sich LAS sowohl alleine (AUC 0.733, $p=0.032$), als auch in Addition zur LVEF (AUC 0.727, $p=0.013$) als besserer Vorhersage Parameter als die LVEF alleine (AUC 0.659).

Um eine differenziertere Evaluierung des untersuchten Parameters LAS vornehmen zu können, wurden unterschiedliche Modelle aufgestellt. Modell A bestand dabei aus den klinischen Parametern, welche in den vorangegangenen Analysen eine unabhängige signifikante Vorhersagekraft zeigen konnten (siehe 3.4.1): Die Killip-Klassifikation, die Anzahl betroffener Herzkranzgefäße und der TIMI-Flow-Grad nach PCI. Modell B zeigte die Veränderung bezüglich der Vorhersage von MACE und Sterblichkeit, nachdem zu den klinischen Parametern die CMR-Imaging-Parameter LVEF, MO und IS hinzugefügt wurden. Modell C gab schließlich den zusätzlichen Einfluss von LAS auf die Kombination von Klinischen und Imaging Parametern wieder. Die Hinzunahme des Parameters LAS ergab eine deutliche Zunahme der Vorhersagekraft für die Sterblichkeit der Patienten ($p=0,027$) und eine nicht-signifikante Verbesserung der Vorhersage von MACE ($p=0,084$). In einem vierten Modell (D) wurde der Parameter CMR-FT GLS statt LAS dem Modell B hinzugefügt. Im Vergleich der beiden Modelle mit CMR-FT GLS (AUC MACE 0,748, Sterblichkeit 0,811) und LAS (AUC MACE 0,762, Sterblichkeit 0,819, $p=0,533$ für MACE, $p=0,991$ für Sterblichkeit) konnten keine signifikanten Unterschiede dargestellt werden. Allerdings zeigen vorausgegangene Analysen des gleichen Patientenkollektivs, dass FT-GLS im Gegensatz zu LAS nur bezüglich der Sterblichkeit und nicht dem Auftreten von MACE eine unabhängige Vorhersagekraft aufweist (Eitel et al. 2018).

Die unten aufgeführte Tabelle fasst die beschriebenen Informationen zusammen.

Tabelle 6: C-Statistiken für MACE und Sterblichkeit

Variable	AUC	Konfidenz Intervall	AUC Zunahme	ROC Vergleich
MACE				
A: Klinische Parameter	0,69	0,63-0,75		
B: Klinische + Imaging Parameter	0,73	0,66-0,81	0,04	0,25
C: Klinische + Imaging Parameter + LAS	0,76	0,69-0,83	0,03	0,08
D: Klinische +Imaging Parameter +FT-GLS	0,75	0,67-0,82	-0,01	0,53

Sterblichkeit				
A: Klinische Parameter	0,74	0,66-0,82		
B: Klinische + Imaging Parameter	0,75	0,63-0,87	0,01	0,85
C: Klinische + Imaging Parameter + LAS	0,82	0,72-0,91	0,07	0,03
D: Klinische +Imaging Parameter +FT-GLS	0,81	0,71-0,91	-0,01	0,99

P-Werte wurden sowohl für den Vergleich von klinischen Parametern und Klinik + Imaging Parametern, als auch Klinik+ Imaging Parameter zu Klinik + Imaging Parametern + LAS, bzw GLS ermittelt, bezüglich des Auftretens von MACE und der Mortalität. Zu den klinischen Parametern zählen die Killip-Klassifikation, die Anzahl erkrankter Herzkranzgefäße, sowie der TIMI-Flow-Grad nach Intervention. Imaging Parameters bestehen aus der LVEF, IS und MO.

3.4.5 Reproduzierbarkeit

Um die Inter- und Intraobservervariabilität der durchgeführten Messungen zu untersuchen, wurden 20 zufällig ausgewählte Patienten aus der STEMI-Kohorte, sowie 20 zufällig ausgewählte Patienten aus der NSTEMI-Kohorte erneut analysiert. Dabei wurden diese 40 Datensätze sowohl von dem ersten Untersucher selbst (Intraobserver-Variabilität), als auch von einem zweiten Untersucher (Interobserver-Variabilität) ausgewertet. Das für die Analyse eines Patienten benötigte Zeitintervall lag dabei bei etwa 2min. Die Ergebnisse der Messwerte aus den ersten Untersuchungen waren beiden Auswertern dabei nicht bekannt.

Die statistischen Analysen der erhobenen Datensätze wurden mit dem Statistikprogramm SPSS durchgeführt. Dabei wurden die Inter- und Intraobservervariabilität im Hinblick auf die Messungen des linken Ventrikels im Zweikammerblick (LV 2CV), des linken Ventrikels im Vierkammerblick (LV 4CV) sowie des linken Ventrikels im Mittelwert von Zweikammerblick und Vierkammerblick (LV 2CV4CV) berechnet.

Der zunächst erhobene Intraklassen-Korrelationskoeffizient zeigte für die Intra- und Interobservervariabilität Korrelationen im Bereich von 0,989 bzw. 0,996. Die mittlere Differenz (MD) der unterschiedlichen Analysen ergab Werte zwischen -0,4 und 0,14. Die genauen Zahlen sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 7: Intraobservervariabilität

	ICC mit 95%KI	Mittl. Differenz +/- SD	Variationskoeffizient
4CV LV	0,997 (0,995-0,999)	0,029 +/- 0,314	1,3
2CV LV	0,994 (0,988-0,997)	-0,449 +/- 0,432	0,3
2CV/4CV LV	0,997 (0,994-0,998)	-0,0079 +/- 0,292	0,5
GESAMT	0,996 (0,992-0,997)	-0,124 +/- 0,346	0,7

4CV: Vierkammerblick, 2CV: Zweikammerblick, LV: Linker Ventrikel, ICC: Intraclasscorrelationcoefficient, KI: Konfidenzintervall, SD: Standard Deviation

Tabelle 8: Interobservervariabilität

	ICC mit 95%KI	Mittl. Differenz +/- SD	Variationskoeffizient
4CV LV	0,990 (0,981-0,995)	0,1418 +/- 0,595	0,3
2CV LV	0,985 (0,963-0,993)	-0,3063 +/- 0,594	1,5
2CV/4CV LV	0,995 (0,991-0,998)	-0,0823 +/- 0,355	0,1
GESAMT	0,990 (0,97-0,995)	-0,0822 +/- 0,515	0,63

4CV: Vierkammerblick, 2CV: Zweikammerblick, LV: Linker Ventrikel, ICC: Intraclasscorrelationcoefficient, KI: Konfidenzintervall, SD: Standard Deviation

Die errechneten Werte zur Reproduzierbarkeit wurden zur besseren Veranschaulichung in einem Bland-Altman Streu-Diagramm dargestellt (Bland und Altman 1986).

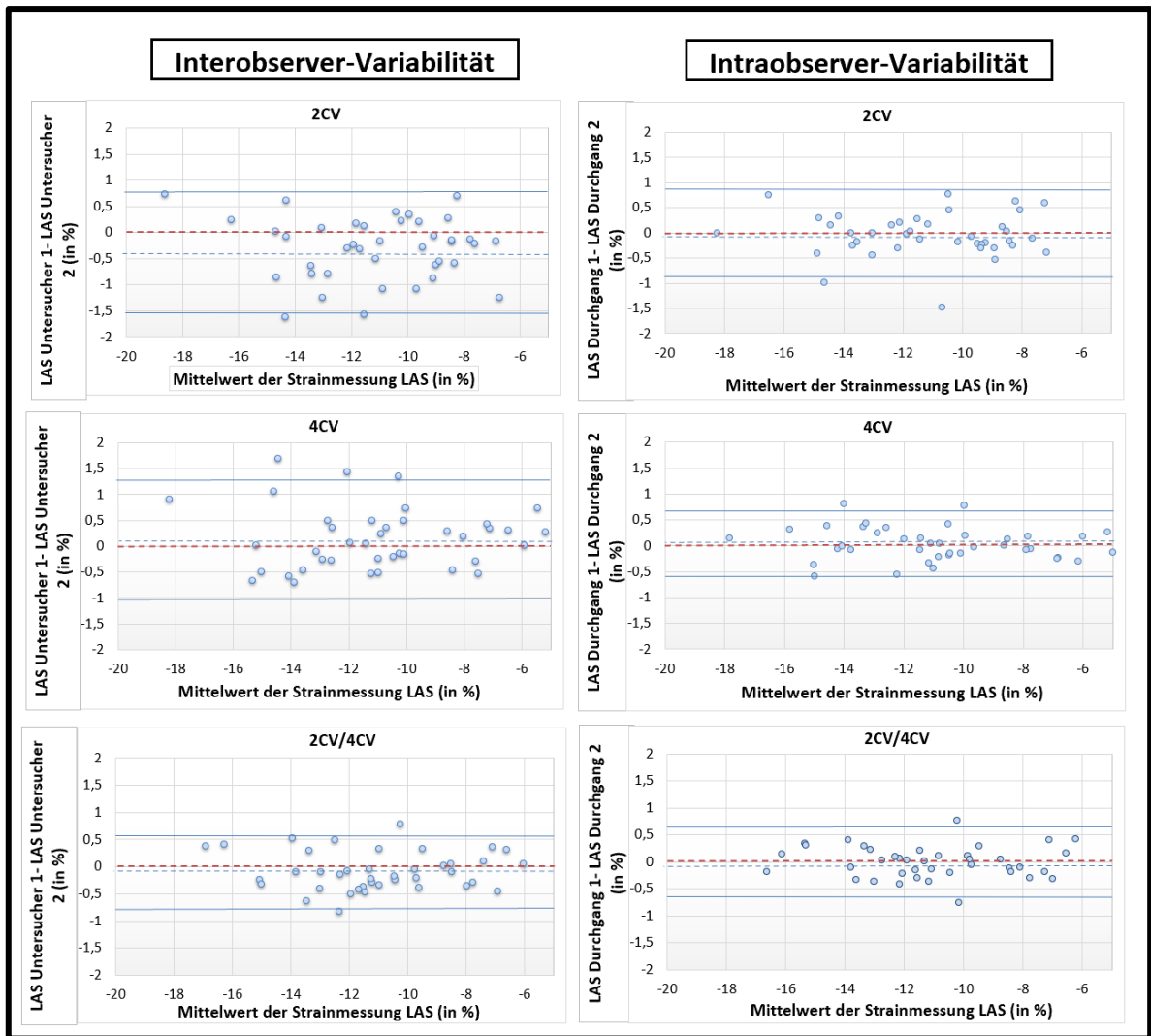


Abbildung 8: Reproduzierbarkeit

Bland-Altman-Diagramm. X-Achse: Mittelwert der beiden Strainmessungen. Y-Achse: Gemessene Differenz zwischen den beiden Werten; blaue gestrichelte Gerade: Mittlere Differenz (MD), blaue durchgezogene Gerade: MD +/- Standardabweichung

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war, die prognostische Relevanz der mit Magnetresonanztomographie ermittelten manuellen longitudinalen ventrikulären systolischen Funktion nach Myokardinfarkt zu bestimmen. Dazu wurden in einer retrospektiven Analyse nach Herzinfarkt MRT-Aufnahmen von 795 STEMI- und 440 NSTEMI-Patienten ausgewertet. Die Ventrikelfunktion wurde dabei anhand des mit Standard CMR ermittelten LAS dargestellt. Die Auswertungen ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen den innerhalb des angegebenen Zeitraums nach Infarkt aufgetretenen kardialen Ereignissen und den gemessenen Werten für LAS. Auch zwischen LAS-Werten und der Mortalität der Patienten ergab sich eine signifikante Assoziation. Somit konnte LAS als ein hoch reliabler Parameter hinsichtlich der Risikoeinschätzung nach Infarkt identifiziert werden. Dabei stellte sich sein prognostischer Nutzen unabhängig von anderen kardiovaskulären Faktoren dar. Im Vergleich zur LVEF zeigte LAS darüber hinaus eine bessere Performance hinsichtlich der Vorhersagekraft von kardiovaskulären Ereignissen nach Infarkt. Auch gegenüber morphologischen Parametern, wie MO oder IS, überlag LAS in der Einschätzung von MACE und der Mortalitätsprognose. LAS zeigte im Vergleich zu FT-GLS eine bessere Performance bezüglich der unabhängigen Vorhersagekraft von MACE und des Prozessaufwands. Auch die Reproduzierbarkeit zeigte sowohl im Inter-, als auch im Intraobserververgleich sehr hohe Reliabilitäten.

4.1 Diskussion der Methoden

Für die Analysen dieser Doktorarbeit wurde das von Riffel et al. entwickelte Längenmaß LAS-epimid zur Strainberechnung verwandt, da es im Vergleich zu anderen Parametern die höchste Sensitivität und Spezifität aufwies (J. H. Riffel et al. 2015). Riffel et al. untersuchten in ihrer Studie vier unterschiedliche Längenmessungen, um den longitudinalen Strain zu berechnen. Die Methode, die das Längenmaß vom Epikard der Herzspitze bis zum Mittelpunkt einer Mitralklappenverbindungsline angibt (LAS-epimid), zeigte in der ROC-Analyse einen AUC-Wert von 0,95 bezüglich der Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne DCM. Andere Berechnungsweisen des Strains begannen das Längenmaß vom Endokard statt Epikard der Herzspitze, bzw. zogen die Strecke nicht zum Mittelpunkt der Mitralklappenlinie, sondern im rechten Winkel von der Herzspitze zur Mitralklappenlinie. Die einzelnen Methoden sind in Abbildung 9 veranschaulicht.

Mit einem AUC von 0,94 (LAS-epikardial-perpendikulär), 0,79 (LAS-endokardial-Mitte) und 0,79 (LAS-endokardial-perpendikulär) zeigten sie weniger gute Sensitivitäten und Spezifitäten (J. H. Riffel et al. 2015). Auch im Vergleich zu FT-Analysen zeigte der gewählte Parameter LAS-epimid hohe Korrelation ($r=0,85$). Außerdem konnte LAS-epimid eine bessere Diskrimination zwischen Kranken und Gesunden als die LVEF und Berechnungen

mit MAPSE aufweisen (MAPSE AUC= 0,86, LVEF AUC= 0,84). Schließlich betrug der benötigte Zeitaufwand für die Analysen eines Patienten mit LAS epi-mid bei Riffel et al. im Durchschnitt 67 Sekunden, im Vergleich zu durchschnittlich 180 Sekunden für eine Analyse mit FT-Methoden, was die Entscheidung für das Längenmaß LAS-epimid für die Berechnungen dieser Doktorarbeit weiter unterstützte (J. H. Riffel et al. 2015).

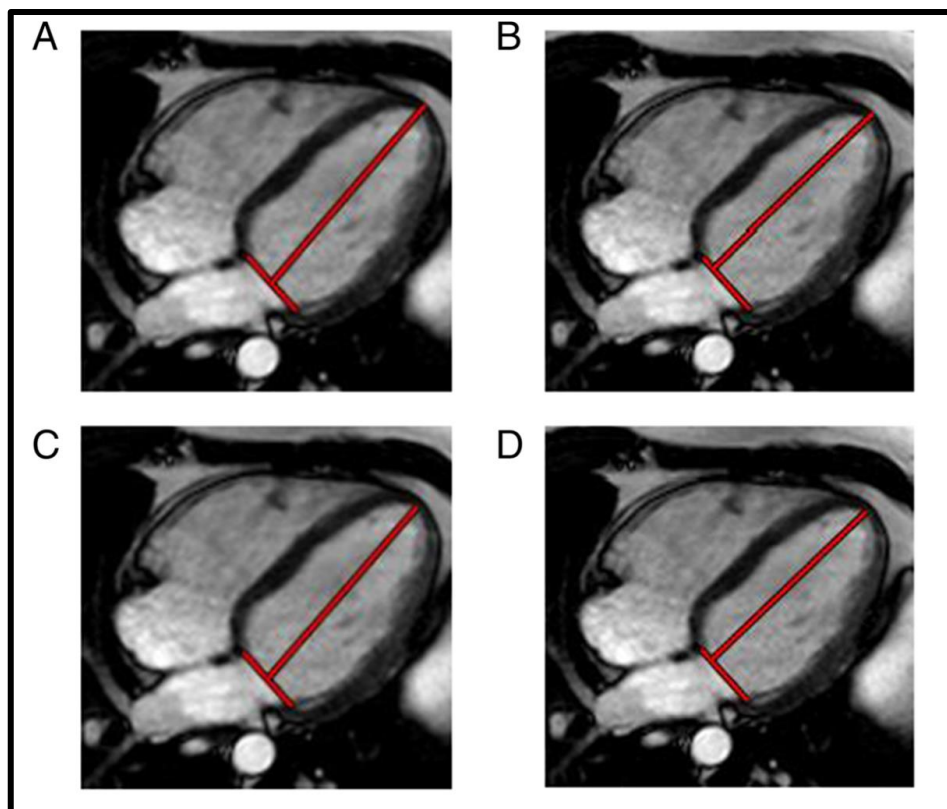


Abbildung 9: Unterschiedliche Berechnungen des Längenmaßes von LAS, modifiziert nach Riffel et al. (cc 2015 Riffel et al)

- A: Strecke vom Epikard bis zur Mitte der Mitralklappenlinie, (LAS epi-mid)
- B: Strecke vom Epikard im rechten Winkel zur Mitralklappenlinie, (LAS epi-perpendikulär)
- C: Strecke vom Endokard bis zur Mitte der Mitralklappenlinie, (LAS endo-mid)
- D: Strecke vom Endokard im rechten Winkel zur Mitralklappenlinie, (LAS endo-perpendikulär)

4.2 Prognostischer Nutzen von LAS

4.2.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigen, dass der untersuchte Parameter LAS sowohl hinsichtlich des potentiellen Auftretens von MACE, als auch bezüglich der Mortalität nach Infarkt eine hohe Relevanz trägt und andere Parameter linksventrikulärer Funktion, wie die LVEF oder aber die Parameter IS und MO in der prognostischen Aussagekraft nach Infarkt sogar übertrifft.

LAS ermöglicht sowohl bei STEMI-, als auch bei NSTEMI-Patienten eine gute und signifikante Prognoseeinschätzung bezüglich des Auftretens von MACE und der Mortalität (siehe Kapitel 3). Im Zusammenhang von der Berechnungsmethode von LAS und der Pathophysiologie von STEMI und NSTEMI lassen sich einige Vermutungen aufstellen. LAS berechnet eine Veränderung der longitudinalen Ventrikelachse, weshalb hauptsächlich die Performance der längsverlaufenden Muskelfasern in die Berechnung des Parameters eingeht. Diese längsverlaufenden Muskelfasern haben ihren größten Anteil im Endokard (Greenbaum et al. 1981; Stillman et al. 2018), welches von Ischämien als erstes betroffen ist, da die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels von außen nach innen verläuft und Myokardzellen in der endokardialen, bzw. subendokardialen Region als letztes erreicht werden (Lubbers und Barbey 1954). Dies könnte erklären, weshalb der Parameter LAS bereits bei Patienten mit kleineren Infarkten, wie dem NSTEMI, die meist nur die endokardiale, bzw. subendokardiale Schicht betreffen, eine gute Performance zeigt. Gleichzeitig stellt er so aber auch für Patienten mit großen, transmural verlaufenden Infarkten (STEMI), die oft mit einem kompletten Verlust der longitudinalen Funktion einhergehen, einen ausgezeichneten Prognosemarker dar.

4.2.2 LAS bei anderen Krankheitsbildern

Auch Studien, die den Parameter LAS bei anderen Krankheitsbildern bewerteten, kamen zu dem Ergebnis, dass es sich um einen Parameter mit hoher prognostischer Aussagekraft handelt.

Gjesdal et al. entwickelten in ihren Analysen zu Patienten mit Atherosklerose eine Herangehensweise zur Berechnung des LAS, die unserer Methode sehr ähnelt. Sie zeigten, dass der LAS eine sehr gute Möglichkeit bietet, funktionelle Veränderungen in der Myokardstruktur darzustellen. Die dabei ermittelten Werte für LAS konnten eine Risikogruppe für kardiovaskuläre Ereignisse, bzw. das Erwerben einer Koronaren Herzkrankheit identifizieren. Diese prognostische Relevanz zeigte sich unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Gjesdal et al. 2016).

Die Ergebnisse heben den Wert von LAS als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse hervor. Gleichzeitig lassen sie vermuten, dass der Parameter auch in der Primärprävention einen klinischen Nutzen bietet.

Andere Studien untersuchten die prognostische Aussagekraft von LAS bei Patienten mit DCM. Riffel et al. berichten, dass sich der Parameter LAS sehr gut zur kardiovaskulären Prognoseeinschätzung von Patienten mit DCM eignet und auch bei Probanden mit niedriger LVEF einen zusätzlichen Nutzen aufweist (Riffel et al. 2016). Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Arenja et al. 2017). Arenja et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse zusätzlich zum linken Ventrikel eine mögliche Relevanz des LAS des rechten Ventrikels bei Patienten mit DCM, den sie auf eine ähnliche Art und Weise berechneten (Arenja et al. 2016). Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass auch der LAS des rechten Ventrikels (RV-LAS) eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse von Kardiomyopathie-Patienten trägt. Diese Relevanz zeigt sich selbst bei Patienten mit normaler LVEF. Interessant wäre in diesem Zusammenhang, ob der Parameter RV-LAS auch bei Patienten nach Infarkt eine prognostische Aussagekraft trägt.

4.3 Vergleich mit anderen Parametern der Herzfunktion

Die hohe prognostische Aussagekraft von LAS bei Infarktpatienten wurde im vorherigen Abschnitt bereits dargelegt. Weiterhin zu diskutieren bleibt allerdings, wie der neue Parameter im Vergleich zu anderen Methoden zur Berechnung der Ventrikelfunktion abschneidet.

4.3.1 LAS und LVEF

Die LVEF gilt im klinischen Alltag als einer der einfachsten und gleichzeitig wichtigsten Parameter, um die kardiale Prognose von Patienten einzuschätzen. So wird z. B. zur Beurteilung der Notwendigkeit eines ICDs für Patienten nach Infarkt vor allem anhand der LVEF entschieden. Zur Prophylaxe eines plötzlichen Herztodes empfehlen nationale Versorgungsleitlinien eine Implantierung eines ICDs bei Infarktpatienten mit schlechter NYHA-Klassifikation (NYHA II-III) und einer LVEF < 35% (ESC Guidelines STEMI 2017).

In der Tat ist anhand der LVEF eine schnelle Einschätzung der kardialen Pumpleistung möglich. So wird die Diagnose von Patienten mit akutem und chronischem Herzversagen zu großen Teilen anhand der LVEF gestellt. Abhängig vom Restvolumen, das der linke Ventrikel in der Systole auswirft, werden Patienten in die Gruppen „Herzversagen mit erhaltener linksventrikulärer Funktion“ (HFpEF) und „Herzversagen mit reduzierter linksventrikulärer Funktion“ (HFrEF) eingeteilt (Ponikowski et al. 2016).

Und auch bei Infarktpatienten stellt sich die LVEF als ein aussagekräftiger Parameter dar, um das Risiko für weitere kardiale Ereignisse einzuschätzen. Mamas et al. zeigten bei STEMI-

Patienten mit PCI-Therapie, dass die LVEF einen unabhängigen Faktor zur Prognose von Mortalität und dem Auftreten von MACE darstellt (Mamas et al. 2014).

Die Auswertungen dieser Doktorarbeit bestätigen, dass LVEF als abhängiger Parameter eine prognostische Relevanz bezüglich des Auftretens von MACE aufzeigt.

Trotz des klinisch hohen Stellenwertes der LVEF zeigen Studien auch Limitationen des Parameters. So ist die LVEF für die Prognoseeinschätzung bei Patienten mit Herzinsuffizienz zwar durchaus aussagekräftig, allerdings nur bei Patienten mit eingeschränkter LVEF $< 45\%$. Bei Werten oberhalb dieser Grenze zeigt die LVEF wenig prognostisches Potential, während andere Parameter zur Abschätzung der linksventrikulären Funktion einen höheren Stellenwert haben (Cikes und Solomon 2016; Solomon et al. 2005; Stiermaier et al. 2019). Bei dem für diese Doktorarbeit untersuchten Patientenkollektiv bilden Patienten mit einer LVEF $> 45\%$ die Mehrheit, was die fehlende Aussagekraft des Parameters unterstreicht. Die in Kapitel 3.4.3 dargestellte Kaplan Meier-Kurve verdeutlicht die niedrige prognostische Relevanz der Ejektionsfraktion bei Patienten mit LVEF $> 35\%$ und zeigt, dass der Parameter LAS auch bei diesem Kollektiv eine prognostische Aussagekraft besitzt.

Auch Pocock et al. stellten in ihren Untersuchungen von Patienten mit chronischem Herzversagen fest, dass die LVEF zwar eine Möglichkeit bietet, Risikopatienten für ein kardiovaskuläres Ereignis zu identifizieren, andere unabhängige Faktoren, wie z. B. die NYHA-Klassifikation, das Alter oder bestehende Vorerkrankungen, aber durchaus genauso, bzw. teilweise sogar besser in der Lage sind, Hochrisikopatienten für ein nächstes kardiales Ereignis von dem Gesamtkollektiv abzuheben (Pocock et al. 2006). Eine andere, retrospektive Analyse von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom zeigte ebenfalls das Ergebnis, dass bei LVEF-Werten $> 50\%$ zwar mit hoher Signifikanz keine weiteren kardiovaskulären Ereignisse auftraten, dass sie in der Vorhersage von MACE allein allerdings keine signifikante Aussagekraft zeigt (Agra Bermejo et al. 2018; Cikes und Solomon 2016).

Außerdem zeigt sich, dass eine LVEF, die direkt nach der Reperfusionstherapie ermittelt wird, nur wenig prognostische Aussagekraft bezüglich einer potentiellen späten kardialen Dysfunktion vorweisen kann (Christian et al. 1991; Dagues und Hindricks 2013).

Hinzu kommt, dass die LVEF mithilfe unterschiedlicher Modalitäten (Echokardiographie, CMR) berechnet wird und diese unterschiedliche Ergebnisse liefern, die nicht zwingend übereinstimmen (Lang et al. 2015; Schulz-Menger et al. 2013).

Um Risikopatienten für ein kardiovaskuläres Ereignis nach Infarkt zu identifizieren, ist es wichtig, potentielle regionale Umbauprozesse des Myokards zu erkennen (Cohn et al. 2000). Die globale Analyse der Funktion des linken Ventrikels, wie sie bei der Berechnung der LVEF durchgeführt wird, scheint eine weniger genaue Aussagekraft bezüglich eines potentiellen Herzversagens zu haben, als die spezifische regionale Ermittlung der Ventrikelachse (Dumesnil et al. 1979). Untersuchungen, die diese lokalen Myokardstrukturen

miteinbeziehen, zeigen bezüglich der Ermittlung der ventrikulären Funktion eine bessere Performance und können eine mögliche kontraktile Dysfunktion besser darstellen als eine reine Volumenangabe (Dumesnil et al. 1979; Sjolli et al. 2009).

Die unterschiedlichen Studien unterstreichen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit. Die LVEF stellt zwar durchaus einen schnell verfügbaren Parameter zur Einschätzung der Myokardfunktion dar, regionale Veränderungen werden in die Berechnung jedoch nicht mit einbezogen. Dadurch ergibt sich im Vergleich zu Strainanalysen eine schlechtere Performance nach Infarkt. So zeigt sich eine geringe prognostische Aussagekraft von LVEF bei Patienten mit normaler, bzw. hoher LVEF, während LAS auch bei Patienten mit guter LVEF eine adäquate Risikoeinschätzung vornehmen kann.

Die Kombination von sowohl LVEF, als auch den Werten für LAS zeigt in unseren Untersuchungen die beste Vorhersagkraft. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der Parameter LAS sowohl bei Patienten mit niedriger LVEF, als auch bei jenen mit normaler, bzw. guter LVEF einen zusätzlichen prognostischen Nutzen bietet und bei klinischen Entscheidungen somit eine wertvolle Hilfestellung darstellen könnte. Risikopatienten, die durch die alleinige Berechnung der LVEF nicht erkannt werden, könnten so nach Infarkt besser detektiert und einer dementsprechenden Behandlung zugeführt werden.

4.3.2 LAS und echokardiographische Methoden

Die Echokardiographie bietet unterschiedliche Möglichkeiten, den longitudinalen Strain zu berechnen, die in Kapitel 1.2.3 bereits beschrieben wurden. Für das Patientenkollektiv dieser Doktorarbeit liegen keine Werte zu echokardiographischen Strainanalysen, wie z. B. MAPSE oder dem echokardiographisch ermittelten GLS vor. Dennoch besitzen diese in der kardiologischen Funktionsdiagnostik eine wichtige Rolle.

Studien, die Patienten mit Herzversagen untersucht haben, konnten MAPSE als einen schnell verfügbaren und zuverlässigen Prognosefaktor identifizieren (Willenheimer et al. 1997). Und auch bei Infarktpatienten zeigt sich eine große prognostische Relevanz des Parameters. Unabhängig von anderen kardiovaskulären Faktoren liefert MAPSE eine große prognostische Aussagekraft hinsichtlich Erkrankung und Sterblichkeit (Brand et al. 2002).

Gleichzeitig haben Untersuchungen gezeigt, dass der echokardiographisch ermittelte GLS eine hohe Aussagekraft bezüglich der Prognose von Infarktpatienten unabhängig von anderen Parametern hat (Lacalzada et al. 2015). Park et al konnten dazu ermitteln, dass der Parameter GLS auch bei Patienten mit guter LVEF in der Lage ist, Risikopatienten für ein kardiovaskuläres Ereignis herauszuarbeiten und somit eine präzisere Vorhersage als die LVEF bietet (Krishnasamy et al. 2015; Park et al. 2018).

Die Herangehensweisen von MAPSE und GLS weisen hinsichtlich der Einschätzung der linksventrikulären Funktion weitestgehend eine ähnliche Performance auf (Luszczak et al.

2013). Im Vergleich zu MAPSE zeigen sich bei dem echokardiographisch gemessenen Strain jedoch bessere Werte für die Reproduzierbarkeit (Gjesdal et al. 2009).

Allerdings benötigt die Ermittlung von GLS eine spezielle Software, die eine Einarbeitung erfordert und zusätzliche Kosten trägt. Gleichzeitig hat sich gezeigt, dass echokardiographische Methoden im Vergleich zu magnetresonanztomographischen Analysen deutlich untersucherabhängiger sind (Bellenger et al. 2000).

Die Qualität der Untersuchung ist zudem abhängig von den Schallbedingungen und variiert je nach Patientencharakteristik und Untersuchungsgerät sehr stark (Obokata et al. 2016).

Im Gegensatz dazu bietet die CMR eine unabhängige, objektive Modalität zur Einschätzung der Ventrikelfunktion ohne Einschränkung von Bildqualität und Auflösung (Attili et al. 2010). Dies rechtfertigt ihre Stellung als diagnostischer Goldstandard in der Kardiologie (Karamitsos et al. 2009; Lu et al. 2015; Wong et al. 2012). Studien haben gezeigt, dass die CMR selbst bei unauffälliger Echokardiographie und normaler LVEF in der Lage ist, Pathologien am Herzen zu identifizieren (Miszalski-Jamka et al. 2013).

Hinsichtlich der kardiovaskulären Prognose zeigen der echokardiographisch und magnetresonanztomographisch ermittelte Strain eine ähnlich gute Performance (Aurich et al. 2016; Onishi et al. 2015).

Allerdings ermöglichen CMR-Aufnahmen eine bessere visuelle Auflösung und Bildqualität und zeigen bessere Werte für die Reproduzierbarkeit als echokardiographische Methoden. (Aurich et al. 2016; Obokata et al. 2016). Technische Fortschritte in der Handhabung von Hardware und Software von CMR-Aufnahmen in den letzten Jahren haben zu einer deutlichen Qualitätsverbesserung der Aufnahmen sowie Zeiteinsparungen bei der Durchführung der CMR-Untersuchungen geführt (Attili et al. 2010). Dies ermöglicht eine schnelle und objektive Analyse. Gleichzeitig können mithilfe der CMR unterschiedliche Faktoren, wie die Herzmasse, LVESV, LVEDV, Ödeme und die Parameter IS, MO und MSI zusätzlich ermittelt werden (Simpson et al. 2013).

4.3.3 LAS und CMR-Imaging-Parameter

In den Analysen dieser Doktorarbeit wurde die Performance des Parameters LAS mit anderen Parametern linksventrikulärer Funktion verglichen. Eine Gegenüberstellung fand dabei unter anderem zwischen LAS und den CMR-Parametern MO, IS und MSI statt (siehe Tabelle 6).

Studien haben gezeigt, dass die oben aufgeführten Parameter eine genaue Einschätzung der Infarktschwere ermöglichen und auch von prognostischer Relevanz sind (de Waha et al. 2014; Stiermaier et al. 2017; Wu et al. 2008). So bietet die direkte Messung der Infarktgröße anhand von CMR-Aufnahmen, die in der Woche nach Infarkt erstellt werden, eine genauere Einschätzung des Ausmaßes des Myokardinfarktes, als die reine Volumenanalyse, wie sie zur Berechnung des LVESVs oder der LVEF durchgeführt wird (Wu et al. 2008).

Gleichzeitig sind die CMR-Parameter in ihrem Zusammenspiel in der Lage, eine gute Einschätzung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos von Infarktpatienten zu ermöglichen (de Waha et al. 2014; Stiermaier et al. 2017). Stiermaier et al. haben dazu in einer retrospektiven Analyse von etwa 1000 STEMI-Patienten einen CMR-basierten Risikoscore entwickelt, der sich anhand von IS, MO sowie der LVEF berechnet. Ihre Auswertungen zeigen, dass die CMR-Parameter signifikant mit dem Auftreten von MACE korrelieren und in der Zusammenschau mit klinischen Parametern eine deutliche Verbesserung der Prognoseeinschätzung ermöglichen (Stiermaier et al. 2017).

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit ergeben ebenfalls eine gute prognostische Performance der genannten CMR-Parameter. Alleine und im Zusammenspiel mit der LVEF als Imaging Parameter zeigten MO und IS signifikante Unterschiede in ihren Werten zwischen der MACE- und der NoMACE-Kohorte. Genauer ist in Kapitel 3.2 beschrieben.

Im Vergleich zum untersuchten Parameter LAS wies dieser jedoch eine bessere prognostische Aussagekraft hinsichtlich MACE und Mortalität auf. Sowohl in seiner alleinigen Performance, als auch im Zusammenspiel mit den Imaging Parametern ergab sich eine höhere prognostische Relevanz von LAS, als von MO, IS und der LVEF gemeinsam. In der Tat haben van Kranenburg et al in einer großen Multicenterstudie mit etwa 1000 STEMI-Patienten herausgefunden, dass die direkte Messung der IS zwar in der Zusammenschau mit anderen klinischen Parametern und der LVEF eine prognostische Relevanz trägt, unabhängig von klinischen Parametern allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen MACE- und NoMACE-Patienten aufweisen kann. (van Kranenburg et al. 2014). Die IS wurde dabei als prozentueller Anteil von der Gesamtmasse des linken Ventrikels angegeben. Und auch die Aussagekraft einer möglichen MO scheint abhängig vom Zeitpunkt der Bestimmung im Abstand zur Gadolinium-Injektion zu sein (de Waha et al. 2010).

Da die Parameter IS, MO und MSI wichtige Auskünfte über die lokale Infarktschwere geben können, die LAS nicht enthält, und eine höhere Aussagekraft hinsichtlich der Ventrikelfunktion zeigen als die LVEF, nehmen sie weiterhin eine wichtige Stellung in der kardiologischen Funktionsdiagnostik ein. Hinsichtlich prognostischer Vorhersagekraft zeigt der Parameter LAS jedoch eine größere Bedeutsamkeit.

Andere Verfahren, anhand der CMRs den myokardialen Strain zu berechnen, wie die in der Einleitung bereits erwähnten Methoden DENSE, SENC und das Myokardiale Tagging, wurden in die Analysen dieser Doktorarbeit nicht mit einbezogen.

Allen drei Verfahren ist gemeinsam, das sie zwar gute Ergebnisse bezüglich der Ermittlung des myokardialen Strains, vor allem auf regionaler Ebene, liefern (vor allem DENSE (Feng et al. 2009; Haggerty et al. 2013; Kar et al. 2014)), gleichzeitig aber einen hohen technischen Aufwand im Sinne von zusätzlich benötigten CMR-Sequenzen voraussetzen (Jeung et al. 2012; Simpson et al. 2013). Außerdem erfordert die Berechnung sehr viel Zeit und

Nachbereitung (Post-Processing), was eine Etablierung im klinischen Alltag erschwert (Giusca et al. 2018).

4.3.4 LAS und FT-GLS

Ein weiterer Vergleich wurde zwischen dem Parameter LAS und FT-GLS vorgenommen.

Die gute kardiovaskuläre Vorhersagekraft des FT-GLS ist schon in unterschiedlichen Studien aufgezeigt worden. So demonstrieren mehrere Untersuchungen die EF-unabhängige prognostische Aussagekraft von FT-GLS bei Patienten mit DCM (Buss et al. 2015; Romano et al. 2018) und Patientin mit Aortenisthmusstenose (Kutty et al. 2013). Auch bei Patienten mit Fallot-Tetralogie konnte eine bessere prognostische Performance von FT-GLS im Vergleich zur LVEF gezeigt werden (Orwat et al. 2016).

Schließlich haben Eitel et al auch bei Patienten nach Myokardinfarkt den zusätzlichen Wert von FT-GLS im Vergleich zur LVEF hinsichtlich der kardiovaskulären Prognose gezeigt (Eitel et al. 2018).

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit weisen eine große Übereinkunft von den ermittelten Werten für FT-GLS und LAS auf. (Siehe Kapitel 3.3) Sowohl FT-GLS, als auch LAS zeigen sich valide hinsichtlich der Vorhersage von MACE. Bei genauer Analyse fällt jedoch auf, dass der Parameter LAS hinsichtlich seiner Reproduzierbarkeit sowie der unabhängigen Vorhersage von MACE bessere Resultate aufweist, als FT-Ergebnisse.

So zeigten zwar sowohl FT-GLS-, als auch LAS-Werte eine unabhängige Vorhersagekraft bezüglich der Sterblichkeit der Infarktpatienten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines kardiovaskulären Ereignisses (MACE) wies jedoch allein LAS signifikante Ergebnisse auf (Eitel et al. 2018).

In der Tat heben die Ergebnisse dieser Doktorarbeit den Parameter LAS als wichtigen Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse hervor. Zwar werden in die Berechnung von LAS-im Vergleich zu FT-Analysen- die regionalen Verhältnisse myokardialer Strukturen nicht mit aufgenommen, auf der anderen Seite überzeugt LAS mit einer einfachen, kostengünstigen, leicht zu reproduzierenden Berechnungsweise, die wenig Zeit in Anspruch nimmt (J. H. Riffel et al. 2015).

Und auch hinsichtlich der Reproduzierbarkeit weisen FT-Analysen Einschränkungen auf. In einer vergangenen Studie von Augustine et al. konnte allein der zirkumferentielle Strain hinsichtlich seiner Vergleichbarkeit und Reliabilität überzeugen, wohingegen sich für den radialen und longitudinalen Strain ein Vergleich mit echokardiographischen Methoden als schwierig herausstellte (Augustine et al. 2013). Tatsächlich ist für eine gute Reproduzierbarkeit des longitudinalen FT-Strains die dreimalige Durchführung der Analysen pro Patient notwendig (Gertz et al. 2018). Erst der Mittelwert aus diesen Berechnungen liefert eine hinreichende Validität (Schuster und Stahnke und et al. 2015). Studien haben ebenfalls

gezeigt, dass ein adäquates Trainings eine Verbesserung der Reproduzierbarkeit bewirkt (Backhaus und Metschies und et al. 2019).

Abgesehen von FT-Berechnungen wurden in Studien auch andere Methoden zur Ermittlung des longitudinalen Strains am MRT erforscht.

So gibt es mehrere Annäherungen, um die Auslenkung der Mitralklappenebene in der Systole auch anhand von MRT-Aufnahmen zu berechnen. Saba et al. entwickelten dazu eine spezielle Software, mit deren Hilfe sich die MAPSE automatisiert berechnen lässt. Mit ihrer Methode gelang es, Kardiomyopathie-Patienten von gesunden Probanden zu unterscheiden. Allerdings sind diese Berechnungen sehr zeitaufwändig (etwa 10 Minuten pro Patient) und erfordern ebenfalls eine spezielle Software (Saba et al. 2014).

Eine andere Herangehensweise wählten Rangarajan et al. bei der manuellen Berechnung der Verschiebung der Mitralklappenebene. Anhand der Messung in Endsystole und Enddiastole wurde bei Probanden eine septale, sowie laterale Auslenkung des AV-Klappenniveaus dokumentiert (Rangarajan et al. 2016). Dieses Vorgehen ähnelt der Methodik dieser Doktorarbeit. In der Tat konnte für die Werte des lateralen MAPSE eine prognostische Signifikanz hinsichtlich des Auftretens von MACE bei Infarktpatienten gezeigt werden. Diese bestand auch bei Patienten mit reduzierter LVEF (Rangarajan et al. 2016).

Allerdings wurde -im Gegensatz zu den Analysen dieser Arbeit- die Gesamtlänge des linken Ventrikels in die Berechnungen von MAPSE nicht miteinbezogen. Da dadurch zwar absolute, aber keine relativen Werte entstehen, bleibt zu vermuten, dass die Aussagekraft des Parameters von der absoluten Länge des linken Ventrikels abhängig ist.

Die Magnetresonanztomographie verkörpert den Goldstandard der kardiologischen Bildgebung (Karamitsos et al. 2009). Vorhandene Methoden zur Beurteilung der Ventrikelfunktion anhand der CMR weisen die oben beschriebenen Einschränkungen auf. In unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass LAS gerade bezüglich der Sterblichkeit einen ausgezeichneten zusätzlichen Parameter in C-Statistiken bietet. In diesem Sinne stellt der Parameter einen wichtigen Indikator ventrikulärer Funktion dar.

4.4 Klinische Anwendbarkeit

Der hohe prognostische Nutzen von Strainmessungen mittels CMR, vor allem des Parameters LAS, ist im vorangegangenen Kapitel hinreichend erläutert worden. In diesem Abschnitt soll nun vor allem auf die klinische Anwendbarkeit von LAS eingegangen werden.

Es handelt sich bei LAS um einen Parameter, der im Gegensatz zu anderen Strainberechnungen, wie zum Beispiel FT-Methoden, sehr gute Eigenschaften für eine mögliche klinische Etablierung mit sich bringt.

Trotz der guten Ergebnisse der FT-Berechnungen in dieser Doktorarbeit und vergangenen Veröffentlichungen ist eine breite, klinische Anwendbarkeit des Verfahrens eher kompliziert. Es stehen zwar multiple Software-Programme zur Verfügung, weiterhin bestehende technische Besitzansprüche erschweren jedoch eine klinische Integration (Backhaus und Metschies und et al. 2020; Pedrizzetti et al. 2016; Schuster et al. 2016). Gleichzeitig ist aufgrund der zu erwerbenden Softwareprogramme der Kostenaufwand für die Analysen deutlich höher als bei Verfahren, die keine zusätzliche Software benötigen, wie dies bei LAS der Fall ist (Constantinides 2018). Zur Berechnung des FT-GLS stehen unterschiedliche Algorithmen zur Verfügung, die zum Teil ein aufwändiges Post-Processing fordern und unterschiedliche Ergebnisse liefern (Gertz et al. 2018; Schuster und Stahnke und et al. 2015). Um eine gute Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, ist vorauszusetzen, dass die Analysen jeweils nach der gleichen Methode durchgeführt werden. Allerdings besteht weiterhin keine Empfehlung, welche Technik zur Ermittlung des FT-GLS genutzt werden sollte (Cao et al. 2018)

LAS benötigt keine zusätzliche Berechnungssoftware. Die einzelnen endsystolischen und enddiastolischen Werte können mithilfe eines einfachen Messtools direkt an den MR-Bildern abgelesen werden. Die Lesesoftware für die MR-Bilder ist dabei nebensächlich und muss nicht zwingend dieselbe sein. Außerdem ist für die Ermittlung keine Kontrastmittelgabe notwendig (J. H. Riffel et al. 2015).

Hinzu kommt, dass die Berechnung des Strains keine große Einarbeitung oder Schulung erfordert. Da die Strainberechnung so nicht nur einer ausgesuchten Gruppe von geschulten Experten vorbehalten bleibt, ist eine mögliche klinische Etablierung wahrscheinlicher.

Ein weiterer Pluspunkt von LAS gegenüber anderen Methoden zur Strain-Ermittlung ist der geringe Zeitaufwand.

In der Validierungsstudie des Parameters LAS, die die Grundlage dieser Doktorarbeit darstellt und bereits beschrieben wurde, haben Riffel et al die benötigte Zeit für die Berechnung von LAS und den FT-GLS miteinander verglichen. Dabei wurden für beide Parameter drei Messungen pro Patient durchgeführt, um die Validität zu erhöhen. Berechnungen wurden für beide Parameter sowohl im 2-, als auch im 4-Kammerblick vorgenommen. Die Ergebnisse ergaben mit 67 ± 8 Sekunden/Patient eine deutlich schnellere Verfügbarkeit von LAS-Werten im Vergleich zu FT-Analysen (180 ± 14 Sekunden/Patient) (J. H. Riffel et al. 2015).

Hinzu kommt, dass aufgrund der niedrigen Inter- und Intraobservervariabilitäten der Einzelmessungen der beschriebenen Studie in den Analysen dieser Doktorarbeit auf Wiederholungen von Messungen verzichtet werden konnte. Dies verringert den Zeitaufwand zusätzlich.

Die guten Ergebnisse für die Reproduzierbarkeit von LAS könnten zumindest zum Teil durch die Zweidimensionalität des Parameters erklärt werden.

Durch die reine Längenmessung ist allerdings im Gegensatz zu FT-Analysen anhand von LAS keine Aussage über die Geschwindigkeit der Längenverkürzung (Strain Rate) möglich.

FT-Analysen bieten außerdem Auskunft über mögliche inter- oder intraventrikuläre Dyssynchronien, die zu Kardiomyopathien führen und mithilfe einer kardialen Resynchronisationstherapie behoben werden können (Kowallick et al. 2017). Aufgrund der Zweidimensionalität des Parameters verfügt LAS nicht über diese Informationen.

Auch die kardiale Torsion wird in die Berechnung des Parameters nicht mit einbezogen. Da diese systolische Rotation des Herzens um seine Längsachse abhängig von der Kontraktionskraft variiert, lassen sich aus dem Torsionsgrad auch Schlüsse auf eine mögliche Herzinsuffizienz ziehen (Cheng et al. 2017). Im Gegensatz zu LAS lässt sich das Ausmaß der Torsion mit FT mit guter Reproduzierbarkeit ermitteln (Kowallick und Lamata und et al. 2014; Kowallick et al. 2016).

Schließlich sind auch detaillierte Informationen zu Pumpfunktion und Kontraktion auf Vorhofebene nicht ablesbar (Backhaus und Stiermaier und et al. 2019; Kowallick und Kutty und et al. 2014; Kowallick et al. 2015).

Studien haben gezeigt, dass die Vorhoffunktion einen wichtigen zusätzlichen Parameter für die Prognose von Infarktpatienten darstellt und für die Einschätzung der globalen Herzfunktion miteinbezogen werden sollte (Blume et al. 2011; Schuster et al. 2019; Shao et al. 2015). So ergibt sich durch den echokardiographisch ermittelten atrialen Strain bei Herzinfarktpatienten nach PCI eine zusätzliche prognostische Relevanz bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse (Antoni et al. 2010). Auch mithilfe von FT lässt sich die Vorhoffunktion beurteilen (Evin et al. 2016; Kowallick und Kutty und et al. 2014; Kowallick et al. 2015). Dabei überzeugt vor allem der systolische Spitzenstrain (peak systolic strain) als unabhängiger Prognoseparameter für die Vorhersage von MACE, sowie die Sterblichkeit von Patienten nach Myokardinfarkt (Schuster et al. 2019). Da die Längenmessung des untersuchten Parameters LAS an der Mitralklappenebene ansetzt, ist anhand von LAS allerdings zumindest eine grobe Abschätzung bezüglich der atrialen Füllung möglich.

Inwiefern die zusätzlichen Informationen, die FT-Analysen im Gegensatz zu LAS bieten, bei einer schlechteren Reproduzierbarkeit der FT-Analysen jedoch einen zusätzlichen Nutzen bezüglich der Prognose der Patienten haben, ist Gegenstand weiterer Studien (Eitel et al. 2018; Gavara et al. 2018). Wenn Verbesserungen im Algorithmus der FT-Technologie jedoch zu einer schnelleren und stabileren Berechnungsmethode mit weniger Variationsbreite führen, könnte das Problem der nicht zufriedenstellenden Reproduzierbarkeit von FT-Analysen überwunden werden.

Auch fast-SENC-Methoden erreichen sehr gute Werte für die Reproduzierbarkeit und bieten gleichzeitig den Vorteil einer schnellen Strain-Berechnung anhand eines einzigen Herzschlags (Giusca et al. 2018). Lapinskas et al. benötigten bei ihren fast-SENC-Analysen

zur Ermittlung der Herzvolumina 105 Sekunden pro Patient, wobei ein Scan 15 Sekunden dauerte und die Post-Processing-Zeit 90 Sekunden betrug (Lapinskas et al. 2019). Damit handelt es sich bei fast-SENC zwar um ein schnelles Verfahren, die benötigte Zeit liegt aber immer noch deutlich über der Zeit zur Berechnung von LAS anhand von CMR-Aufnahmen (67s).

Leitlinien empfehlen magnetresonanztomographische Untersuchungen zur weiterführenden Diagnostik von Infarktpatienten und machen die CMR für prognostische Fragestellungen aufgrund seiner Performance in Qualität und Auflösung in der Kardiologie unabdingbar (Hamm et al. 2011; Borja Ibanez et al. 2018).

4.5 Limitationen

Eine wichtige Limitation des Parameters LAS besteht darin, dass der Parameter nur globale Aussagen über den longitudinalen Strain gibt und regionale Myokardveränderungen nicht erfasst werden. Auch der 3-Kammerblick wird in LAS-Berechnungen nicht miteinbezogen. Im Gegensatz dazu nehmen FT-Analysen oder die CMR-Parameter IS, bzw. MSI, die lokale Myokardfehlfunktion bzw. Schädigung mit auf.

Weiterhin sind in die Analysen dieser Doktorarbeit nur Patienten eingeschlossen worden, die die Voraussetzungen zur Durchführung einer MRT-Untersuchung erfüllten. Es bleibt zu vermuten, dass der Einschluss von potentiell kränkeren Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustandes den Untersuchungsbedingungen dieser Doktorarbeit nicht entsprachen, andere Ergebnisse ergeben hätte. Allerdings umfassen unsere Analysen ein großes Spektrum unterschiedlich kranker Patienten und bei den ausgeschlossenen Patienten handelt es sich um eine limitierte, vergleichsweise kleine Gruppe (siehe Methodik).

Der optimale Zeitpunkt zur Durchführung einer MRT-Untersuchung nach Infarkt ist nicht bekannt. Im Durchschnitt erhielten Patienten, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, am Tag 3 nach Infarkt die Untersuchung mit der CMR. Dabei gab es Unterschiede in der Zeitspanne zwischen STEMI (Tag 1-10) und NSTEMI-Patienten (Tag 1-4). Die größere Zeitspanne bei der STEMI-Kohorte hängt mit dem häufigeren Auftreten klinischer Komplikationen nach Infarkt zusammen, welches eine MRT-Aufnahme in den ersten Tagen nach Infarkt erschwerte. Möglicherweise hätten MRT-Aufnahmen zu einem früheren Zeitpunkt nach Infarkt andere Ergebnisse gezeigt. Genauso ist es möglich, dass eine spätere Aufnahme Bilder ergeben hätte, mit denen die prognostische Einschätzung genauer gelungen wäre. Studien zu CMR-Analysen haben gezeigt, dass die Werte des Parameters IS die größte prognostische Relevanz tragen, wenn sie etwa eine Woche nach akutem Myokardinfarkt aufgenommen werden (Husser et al. 2013). Es ist zu vermuten, dass es sich mit den Werten für LAS ähnlich verhält.

Bei den Ergebnissen dieser Doktorarbeit handelt es sich um die Auswertungen von zwei Multicenterstudien, deren Daten in einem prospektiven, randomisierten und kontrolliertem

deutschlandweiten Verfahren zusammengetragen wurden. In den Zentren kamen unterschiedliche MRT-Geräte für die Datenerhebungen zum Einsatz. Die Aufnahmen wurden dabei jedoch immer nach dem gleichen Protokoll erstellt, welches im Methodikteil bereits beschrieben wurde. Gleichzeitig wurden sowohl die MRT-Aufnahmen, als auch die Auswertung von einem erfahrenen Team durchgeführt und die Daten der Patienten verblindet.

Schließlich handelt es sich bei den Auswertungen dieser Doktorarbeit um eine retrospektive Analyse. Um die aufgestellten Hypothesen in der Klinik zu bestätigen, sind weitere Studien notwendig.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Doktorarbeit wurde die mit Magnetresonanztomographie ermittelte manuelle longitudinale ventrikuläre systolische Funktion hinsichtlich ihrer Aussagekraft über die Prognose von Infarktpatienten beurteilt. Viele Studien belegen, dass die LVEF nur bedingt zur Prognoseeinschätzung von Myokardinfarktpatienten dient und gerade bei Patienten mit erhaltener Auswurfleistung weitere Parameter zur Beurteilung der Ventrikelfunktion herangezogen werden müssen.

LAS konnte als ein vielversprechender Marker für die prognostische Einschätzung von Myokardpatienten identifiziert werden. Die Auswertungen ergaben eine signifikante Korrelation zwischen den innerhalb des angegebenen Zeitraums nach Infarkt aufgetretenen kardialen Ereignissen und den gemessenen Werten für LAS. Auch zwischen LAS-Werten und der Mortalität der Patienten ergaben sich signifikante Zusammenhänge, unabhängig von anderen kardiovaskulären Faktoren.

Vor allem überzeugen konnte LAS im Vergleich zu anderen Parametern linksventrikulärer Schädigung, wie MO oder IS, die hinsichtlich der prognostischen Einschätzung schlechtere Ergebnisse zeigten. Auch in Gegenüberstellung zur LVEF zeigte LAS eine bessere prognostische Performance. Große Überschneidungen stellten sich zwischen LAS-Werten und den Ergebnissen für FT-GLS dar. Allerdings konnte LAS gegenüber FT-GLS mit besseren Bedingungen zur klinischen Etablierung überzeugen.

LAS wies bei guter Reproduzierbarkeit einen geringen Kosten- und Zeitaufwand, sowie eine eingängige Untersuchungsmethode auf. Dies sind Eigenschaften, die eine klinische Anwendbarkeit vereinfachen und eine ökonomische Alternative zu FT-Analysen bieten. Eine Etablierung des Parameters LAS in der Untersuchung von Infarktpatienten erscheint deshalb durchaus denkbar. Der große Nutzen von LAS zeigt sich dabei vor allem bei den Infarktpatienten, die über eine normwertige Auswurfleistung des Herzens verfügen. Gerade in der Zusammenschau von LVEF und LAS könnte so eine genauere Beurteilung der Herzfunktion von Patienten gewährleistet werden. Patienten, die trotz guter Auswurfleistung ein hohes Risiko aufweisen, ein kardiales Ereignis zu erleiden, könnten so frühzeitig einer individualisierten Behandlung zugeführt werden.

Die Untersuchungen dieser Doktorarbeit haben sich vor allem mit der Funktion des linken Ventrikels zu prognostischen Fragestellungen beschäftigt. Weiterhin interessant wäre, wie sich der rechte Ventrikel in diesem Zusammenhang verhält und ob der manuell berechnete Strain des rechten Ventrikels eine ähnliche Performance liefert, wie der des linken. Gerade im Hinblick auf Infarktareale des rechten Herzens wäre es interessant, zu untersuchen, ob der LAS des rechten Ventrikels eine zusätzliche Hilfestellung in der Sekundärprävention von Myokardinfarktpatienten darstellen könnte. Zudem sollten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in prospektiven randomisierten Studien bestätigt werden.

6 Literaturverzeichnis

Agra Bermejo R, Cordero A, Garcia-Acuna JM, Gomez Otero I, Varela Roman A, Martinez A, Alvarez Rodriguez L, Abou-Jokh C, Rodriguez-Manero M, Cid Alvarez B, et al. (2018): determinants and prognostic impact of heart failure and left ventricular ejection fraction in acute coronary syndrome settings. *rev esp cardiol (Engl Ed)* 71, 820-828

Ahmed N, Carrick D, Layland J, Oldroyd KG, Berry C (2013): the role of cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in acute myocardial infarction (AMI). *Heart Lung Circ* 22, 243-255

Alhabib KF, Sulaiman K, Al-Motarreb A, Almahmeed W, Asaad N, Amin H, Hersi A, Al-Saif S, AlNemer K, Al-Lawati J, et al. (2012): baseline characteristics, management practices, and long-term outcomes of middle eastern patients in the second gulf registry of acute coronary events (Gulf RACE-2). *Ann Saudi Med* 32, 9-18

Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJ, Boersma E, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ (2010): prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 31, 1640-1647

Arenja N, Riffel JH, Djiokou CN, Andre F, Fritz T, Halder M, Zelniker T, Kristen AV, Korosoglou G, Katus HA, et al. (2016): right ventricular long axis strain-validation of a novel parameter in non-ischemic dilated cardiomyopathy using standard cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 85, 1322-1328

Arenja N, Riffel JH, Fritz T, Andre F, Aus dem Siepen F, Mueller-Hennessen M, Giannitsis E, Katus HA, Friedrich MG, Buss SJ (2017): diagnostic and prognostic value of long-axis strain and myocardial contraction fraction using standard cardiovascular mr imaging in patients with nonischemic dilated cardiomyopathies. *Radiology* 283, 681-691

Attili AK, Schuster A, Nagel E, Reiber JH, van der Geest RJ (2010): quantification in cardiac mri: advances in image acquisition and processing. *Int J Cardiovasc Imaging* 26 Suppl 1, 27-40

Augustine D, Lewandowski AJ, Lazdam M, Rai A, Francis J, Myerson S, Noble A, Becher H, Neubauer S, Petersen SE, et al. (2013): global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 8

Aurich M, Keller M, Greiner S, Steen H, Aus dem Siepen F, Riffel J, Katus HA, Buss SJ, Mereles D (2016): left ventricular mechanics assessed by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: comparison of high-resolution speckle tracking and feature tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 1370-1378

Backhaus SJ, Kowallick JT, Stiermaier T, Lange T, Koschalka A, Navarra JL, Lotz J, Kutty S, Bigalke B, Gutberlet M, et al. (2020): culprit vessel-related myocardial mechanics and prognostic implications following acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 109, 339-349

Backhaus SJ, Kowallick JT, Stiermaier T, Lange T, Koschalka A, Navarra JL, Uhlig J, Lotz J, Kutty S, Bigalke B, et al. (2020): atrioventricular mechanical coupling and major adverse cardiac events in female patients following acute ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 299, 31-36

Backhaus SJ, Kowallick JT, Stiermaier T, Lange T, Navarra JL, Koschalka A, Evertz R, Lotz J, Kutty S, Hasenfuß G, et al. (2020): cardiac magnetic resonance myocardial feature tracking for optimized risk assessment after acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 69, 1540-1548

Backhaus SJ, Metschies G, Billing M, Kowallick JT, Gertz RJ, Lapinskas T, Pieske B, Lotz J, Bigalke B, Kutty S, et al. (2019): cardiovascular magnetic resonance imaging feature tracking: Impact of training on observer performance and reproducibility. *PLoS One* 14, e0210127

Backhaus SJ, Metschies G, Zieschang V, Erley J, Zamani SM, Kowallick JT, Lapinskas T, Kutty S, Hasenfuss G, Kelle S, et al. (2020): head-to-head comparison of cardiovascular magnetic resonance feature tracking cine versus acquisition-based deformation strain imaging using myocardial tagging and strain encoding, (*Magn Reson Med*, im Druck)

Backhaus SJ, Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Uhlig J, Freund A, Kowallick JT, Gertz RJ, Bigalke B, Villa A, et al. (2019): atrial mechanics and their prognostic impact in takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20, 1059-1069

Batts KP, Ackermann DM, Edwards WD (1990): postinfarction rupture of the left ventricular free wall: clinicopathologic correlates in 100 consecutive autopsy cases. *Hum Pathol* 21, 530-535

Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ (2000): comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable?. *Eur Heart J* 21, 1387-1396

Bland JM, Altman DG (1986): statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement *Lancet* 1, 307-310

Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, Tsang TS (2011): left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 12, 421-430

Brand B, Rydberg E, Ericsson G, Gudmundsson P, Willenheimer R (2002): prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 83, 35-41

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

Cao JJ, Ngai N, Duncanson L, Cheng J, Gliganic K, Chen Q (2018): a comparison of both DENSE and feature tracking techniques with tagging for the cardiovascular magnetic resonance assessment of myocardial strain. *J Cardiovasc Magn Reson* 20, 26

Carlsson M, Ugander M, Mosen H, Buhre T, Arheden H (2007): atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292, H1452-1459

Cheng N, Cheng L, Wang R, Zhang L, Gao C (2017): The improvement of torsion assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking after coronary artery bypass grafting: a sensitive index of cardiac function. *Heart Surg Forum* 20, E026-e031

Christian TF, Behrenbeck T, Gersh BJ, Gibbons RJ (1991): Relation of left ventricular volume and function over one year after acute myocardial infarction to infarct size determined by technetium-99m sestamibi. *Am J Cardiol* 68, 21-26

Cikes M, Solomon SD (2016): Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J* 37, 1642-1650

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N (2000): Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. J Am Coll Cardiol* 35, 569-582

Constantinides C (Hrsg): *Latest Advances in Clinical and Pre-Clinical Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging*, Band 1; Bentham Science Publishers, London 2018, 256

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, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Zachrau J, Leuschner A, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H (2010): Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J* 31, 2660-2668

de Waha S, Eitel I, Desch S, Fuernau G, Lurz P, Stiermaier T, Blazek S, Schuler G, Thiele H (2014): Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine. *Trials* 15, 249

DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988): Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44, 837-845

Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J (1979): A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data *Circulation*. 59, 1024-1034

Eitel I, de Waha S, Wohrle 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

Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, Lotz J, Kutty S, Gutberlet M, Hasenfuss G, et al. (2018): Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1433-1444

Eitel I, Wohrle 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

El Aidi H, Adams A, Moons KGM, Den Ruijter HM, Mali WPTM, Doevendans PA, Nagel E, Schalla S, Bots ML, Leiner T (2014): Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings and the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Recent Myocardial Infarction or Suspected or Known Coronary Artery Disease: A Systematic Review of Prognostic Studies. *Journal of the American College of Cardiology* 63, 1031-1045

Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, Hassager C, Sogaard P, Kober L (2013): Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 61, 2365-2373

Evin M, Redheuil A, Soulat G, Perdrix L, Ashrafpoor G, Giron A, Lamy J, Defrance C, Roux C, Hatem SN, et al. (2016): Left atrial aging: a cardiac magnetic resonance feature-tracking study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 310, H542-549

Fahed J, Floyd KC, Tighe DA (2015): Sudden cardiac death in postmyocardial-infarction patients. *Panminerva Med* 57, 71-86

Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S (2012): A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J* 76, 1550-1555

Feng L, Donnino R, Babb J, Axel L, Kim D (2009): Numerical and in vivo validation of fast cine displacement-encoded with stimulated echoes (DENSE) MRI for quantification of regional cardiac function. *Magn Reson Med* 62, 682-690

Fent GJ, Garg P, Foley JRJ, Dobson LE, Musa TA, Erhayiem B, Greenwood JP, Plein S, Swoboda PP (2017): The utility of global longitudinal strain in the identification of prior myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging* 33, 1561-1569

Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, et al. (2012): 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons *Circulation*. 126, e354-471

Fodor J, 3rd, Malott JC (1984): Magnetic resonance: a new imaging modality. *Radiol Technol* 56, 17-22

Foltz WD, Jaffray DA (2012): Principles of magnetic resonance imaging. *Radiat Res* 177, 331-348

Gavara J, Rodriguez-Palomares JF, Valente F, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, Bonanad C, Ferreira-Gonzalez I, Garcia Del Blanco B, Rodriguez-Garcia J, Mutuberria M, et al. (2018): Prognostic Value of Strain by Tissue Tracking Cardiac Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1448-1457

Gertz RJ, Lange T, Kowallick JT, Backhaus SJ, Steinmetz M, Staab W, Kutty S, Hasenfuss G, Lotz J, Schuster A (2018): Inter-vendor reproducibility of left and right ventricular cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. *PLoS One* 13, e0193746

Giusca S, Korosoglou G, Zieschang V, Stoiber L, Schnackenburg B, Stehning C, Gebker R, Pieske B, Schuster A, Backhaus S, et al. (2018): Reproducibility study on myocardial strain assessment using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 8, 14100

Gjesdal O, Almeida AL, Hopp E, Beitnes JO, Lunde K, Smith HJ, Lima JA, Edvardsen T (2014): Long axis strain by MRI and echocardiography in a postmyocardial infarct population. *J Magn Reson Imaging* 40, 1247-1251

Gjesdal O, Vartdal T, Hopp E, Lunde K, Brunvand H, Smith HJ, Edvardsen T (2009): Left ventricle longitudinal deformation assessment by mitral annulus displacement or global longitudinal strain in chronic ischemic heart disease: are they interchangeable? *J Am Soc Echocardiogr* 22, 823-830

Gjesdal O, Yoneyama K, Mewton N, Wu C, Gomes AS, Hundley G, Prince M, Shea S, Liu K, Bluemke DA, et al. (2016): Reduced long axis strain is associated with heart failure and cardiovascular events in the multi-ethnic study of Atherosclerosis. *J Magn Reson Imaging* 44, 178-185

Gorcsan J, 3rd, Tanaka H (2011): Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* 58, 1401-1413

Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH (1981): Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 45, 248-263

Haggerty CM, Kramer SP, Binkley CM, Powell DK, Mattingly AC, Charnigo R, Epstein FH, Fornwalt BK (2013): Reproducibility of cine displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) cardiovascular magnetic resonance for measuring left ventricular strains, torsion, and synchrony in mice. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 71

Hajra A, Ujjawal A, Sud K, Chakraborty S, Bandyopadhyay D (2019): Sacubitril/valsartan averts post-myocardial infarction ventricular remodeling and preserves heart function. *Int J Cardiol Heart Vasc* 22, 218-219

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K (2011): ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 32

Husser O, Monmeneu JV, Bonanad C, Gomez C, Chaustre F, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Minana G, Sanchis J, Mainar L, et al. (2013): Head-to-head comparison of 1 week versus 6 months CMR-derived infarct size for prediction of late events after STEMI. *Int J Cardiovasc Imaging* 29, 1499-1509

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, et al. (2017): 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 70, 1082

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, et al. (2018): 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). *European Heart Journal* 39, 119-177

Jager B, Farhan S, Kalla K, Glogar HD, Christ G, Karnik R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Kaff A, et al. (2015): One-year mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction in the Vienna STEMI registry. *Wien Klin Wochenschr* 127, 535-542

Jeung MY, Germain P, Croisille P, El ghannudi S, Roy C, Gangi A (2012): Myocardial tagging with MR imaging: overview of normal and pathologic findings. *Radiographics* 32, 1381-1398

Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K, Mannisto S, Jula A, Salomaa V, Harald K, Puska P, Vartiainen E (2016): Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *Bmj* 352, i721

Kar J, Knutsen AK, Cupps BP, Pasque MK (2014): A validation of two-dimensional in vivo regional strain computed from displacement encoding with stimulated echoes (DENSE), in reference to tagged magnetic resonance imaging and studies in repeatability. *Ann Biomed Eng* 42, 541-554

Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S (2009): The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 54, 1407-1424

Kleopatra K, Muth K, Zahn R, Bauer T, Koeth O, Junger C, Gitt A, Senges J, Zeymer U (2011): Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome and one-year mortality in women with non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 153, 291-295

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, Lamata P, Hussain ST, Kutty S, Steinmetz M, Sohns JM, Fasshauer M, Staab W, Unterberg-Buchwald C, Bigalke B, et al. (2014): Quantification of left ventricular torsion and diastolic recoil using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *PLoS One* 9, e109164

Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuss G, Lotz J, Chiribiri A, Nagel E, Schuster A (2017): Quantitative assessment of left ventricular mechanical

dyssynchrony using cine cardiovascular magnetic resonance imaging: Inter-study reproducibility. *JRSM Cardiovasc Dis* 6, 2048004017710142

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, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Lotz J, Hasenfuss G, Nagel E, Chiribiri A, Schuster A (2016): Inter-study reproducibility of left ventricular torsion and torsion rate quantification using MR myocardial feature tracking. *J Magn Reson Imaging* 43, 128-137

Krishnasamy R, Isbel NM, Hawley CM, Pascoe EM, Burrage M, Leano R, Haluska BA, Marwick TH, Stanton T (2015): Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 10, e0127044

Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, Li L, Schuster A, Fletcher SE, Danford DA, Beerbaum P (2013): Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 29, 141-150

Lacalzada J, de la Rosa A, Izquierdo MM, Jimenez JJ, Iribarren JL, Garcia-Gonzalez MJ, Lopez BM, Duque MA, Barragan A, Hernandez C, et al. (2015): Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging* 31, 575-584

Lackner K, Steudel A, Krahe T, Becher H, Gieseke J, Thurn P (1987): Kardio-MRT *Fortschr Röntgenstr* 146, 249-255

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, et al. (2015): Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 233-270

Lapinskas T, Zieschang V, Erley J, Stoiber L, Schnackenburg B, Stehning C, Gebker R, Patel AR, Kawaji K, Steen H, et al. (2019): Strain-encoded cardiac magnetic resonance imaging: a new approach for fast estimation of left ventricular function *BMC Cardiovasc Disord* 19, 52

Lu KJ, Chen JX, Profitis K, Kearney LG, DeSilva D, Smith G, Ord M, Harberts S, Calafiore P, Jones E, et al. (2015): Right ventricular global longitudinal strain is an independent predictor of right ventricular function: a multimodality study of cardiac magnetic resonance

imaging, real time three-dimensional echocardiography and speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 32, 966-974

Lubbers D, Barbey K (1954): The significance of the wall structure for oxygen supply of the frog heart *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 260, 87-103

Luszczak J, Olszowska M, Drapisz S, Plazak W, Kaznica-Wiatr M, Karch I, Podolec P (2013): Assessment of left ventricle function in aortic stenosis: mitral annular plane systolic excursion is not inferior to speckle tracking echocardiography derived global longitudinal peak strain. *Cardiovasc Ultrasound* 11, 45

Macchia A, Levantesi G, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi R, Nicolosi GL, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, et al. (2005): Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail* 7, 904-909

Mamas MA, Anderson SG, O'Kane PD, Keavney B, Nolan J, Oldroyd KG, Perera D, Redwood S, Zaman A, Ludman PF, et al. (2014): Impact of left ventricular function in relation to procedural outcomes following percutaneous coronary intervention: insights from the British Cardiovascular Intervention Society. *Eur Heart J* 35, 3004-3012a

Miszalski-Jamka T, Szczeklik W, Sokolowska B, Karwat K, Belzak K, Mazur W, Kereiakes DJ, Musial J (2013): Standard and feature tracking magnetic resonance evidence of myocardial involvement in Churg-Strauss syndrome and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) in patients with normal electrocardiograms and transthoracic echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 29, 843-853

Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, et al. (2011): Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 12, 167-205

Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E (2012): Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 43

Obokata M, Nagata Y, Wu VC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, Takeuchi M (2016): Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 525-532

Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J, 3rd (2015): Global longitudinal strain and global circumferential strain by

speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 587-596

Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kuhne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy KO, Beerbaum P, et al. (2016): Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 102, 209-215

Pan L, Stuber M, Kraitchman DL, Fritzges DL, Gilson WD, Osman NF (2006): Real-time imaging of regional myocardial function using fast-SENC. *Magn Reson Med* 55, 386-395

Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY (2018): Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 71, 1947-1957

Pedrizetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E (2016): Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 51

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, et al. (2012): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med* 19, 403-488

Plewes DB, Kucharczyk W (2012): Physics of MRI: a primer. *J Magn Reson Imaging* 35, 1038-1054

Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB (2006): Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 27, 65-75

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The 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 J Heart Fail* 18, 891-975

Rangarajan V, Chacko SJ, Romano S, Jue J, Jariwala N, Chung J, Farzaneh-Far A (2016): Left ventricular long axis function assessed during cine-cardiovascular magnetic resonance is an independent predictor of adverse cardiac events. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 35

Riffel JH, Andre F, Maertens M, Rost F, Keller MG, Giusca S, Seitz S, Kristen AV, Muller M, Giannitsis E, et al. (2015): Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: a validation study of a novel parameter with reference values. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 69

Riffel JH, Keller MGP, Rost F, Arenja N, Andre F, aus dem Siepen F, Fritz T, Ehlermann P, Taeger T, Frankenstein L, et al. (2016): Left ventricular long axis strain: a new prognosticator in non-ischemic dilated cardiomyopathy?. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 18, 36

Ripley DP, Musa TA, Dobson LE, Plein S, Greenwood JP (2016): Cardiovascular magnetic resonance imaging: what the general cardiologist should know. *Heart* 102, 1589-1603

Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, et al. (2000): Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integilin Therapy (PURSUIT). Trial Investigators *Circulation* 102, 1101-1106

Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, et al. (2016): 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation of the european society of cardiology (esc). *European Heart Journal* 37, 267-315

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* 11, 1419-1429

Saba SG, Chung S, Bhagavatula S, Donnino R, Srichai MB, Saric M, Katz SD, Axel L (2014): A novel and practical cardiovascular magnetic resonance method to quantify mitral annular excursion and recoil applied to hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 35

Santos IS, Goulart AC, Brandao RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA, et al. (2015): One-year mortality after an acute coronary event and its clinical predictors: the erico study. *Arq Bras Cardiol* 105, 53-64

Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, et al. (2013): Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for

Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 35

Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, Eitel I (2018): Prognostic utility of global longitudinal strain in myocardial infarction. *World J Cardiol* 10, 35-37

Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, Navarra JL, Uhlig J, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, Lotz J, Gutberlet M, et al. (2019): Left atrial function with mri enables prediction of cardiovascular events after myocardial infarction: insights from the AIDA STEMI and TATORT NSTEMI trials. *Radiology* 293, 292-302

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

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, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde JL, Nagel E (2012): 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, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E, et al. (2015): Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 10, e0122858

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

Shao C, Zhu J, Chen J, Xu W (2015): Independent prognostic value of left atrial function by two-dimensional speckle tracking imaging in patients with non -ST-segment-elevation acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 15, 145

Siadecki SD, Frasure SE, Lewiss RE, Saul T (2016): High body mass index is strongly correlated with decreased image quality in focused bedside echocardiography. *J Emerg Med* 50, 295-301

Simonson JS, Schiller NB (1989): Descent of the base of the left ventricle: an echocardiographic index of left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2, 25-35

Simpson RM, Keegan J, Firmin DN (2013): MR assessment of regional myocardial mechanics. *J Magn Reson Imaging* 37, 576-599

Sjoli B, Orn S, Grenne B, Vartdal T, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H (2009): Comparison of left ventricular ejection fraction and left ventricular global strain as determinants of infarct size in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 22, 1232-1238

Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, et al. (2005): Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 112, 3738-3744

Song RY, Ding RT, Cui W (2017): [Impact of myocardial infarction and abnormalities of cardiac conduction system on sudden cardiac death]. *Fa Yi Xue Za Zhi* 33, 171-174

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

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, et al. (2012): ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 33, 2569-2619

Stiermaier T, Backhaus SJ, Lange T, Koschalka A, Navarra JL, Boom P, Lamata P, Kowallick JT, Lotz J, Gutberlet M, et al. (2019): Cardiac magnetic resonance left ventricular mechanical uniformity alterations for risk assessment after acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 8, e011576

Stiermaier T, Jobs A, de Waha S, Fuernau G, Poss J, Desch S, Thiele H, Eitel I (2017): Optimized prognosis assessment in ST-segment-elevation myocardial infarction using a cardiac magnetic resonance imaging risk score. *Circ Cardiovasc Imaging* 10, e006774

Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke DA, de Boer MJ, Bremerich J, Garcia EV, Gutberlet M, van der Harst P, Hundley WG, Jerosch-Herold M, et al. (2018): Imaging the myocardial ischemic cascade. *Int J Cardiovasc Imaging* 34, 1249-1263

Switaj TL, Christensen SR, Brewer DM (2017): Acute coronary syndrome: current treatment. *Am Fam Physician* 95, 232-240

Talman V, Ruskoaho H (2016): Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res* 365, 563-581

Thiele H, Wöhrle J, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Prondzinsky R, Birkemeyer R, Wiemer M, Kerber S, Schuehlen H, et al. (2010): Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Abciximab Intracoronary versus intravenously Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction (AIDA STEMI) trial. *Am Heart J* 159, 547-554

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, et al. (2012): Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60, 1581-1598

Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M (2015): Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 36, 2696-2705

van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, Cottin Y, Atar D, Buser P, Wu E, et al. (2014): Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 7, 930-939

Waha d, 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

White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ (1987): Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 76, 44-51

Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelsson B (1997): Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart* 78, 230-236

Wong DT, Richardson JD, Puri R, Nelson AJ, Bertaso AG, Teo KS, Worthley MI, Worthley SG (2012): The role of cardiac magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction. *Eur Radiol* 22, 1757-1768

Wu E, Ortiz JT, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, Carr JC, Holly TA, Lloyd-Jones D, Klocke FJ, et al. (2008): Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart* 94, 730-736

Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, Yang A, Shapiro EP (1988): Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 169, 59-63

Danksagung

An diesem Punkt möchte ich mich gerne bei allen bedanken, die an dem Entstehen dieser Doktorarbeit mit beteiligt waren.

Der erste Dank geht an meinen Betreuer und Doktorvater Prof. Dr. Dr. med. Andreas Schuster, der mir die Chance gegeben hat, in der klinischen und experimentellen kardialen Bildgebung eine Doktorarbeit zu schreiben. Ich möchte mich gerne für die freundliche Überlassung des interessanten Themas sowie die Hilfestellungen beim Aufbau und der Organisation der Arbeit bedanken. Für Fragen, die sich im Verlauf meiner Auswertungen ergaben, hatte er stets ein offenes Ohr. Schließlich waren es nicht zuletzt auch seine kritischen Anregungen und fachlichen Kenntnisse, die mir halfen, die Dissertation erfolgreich zu beenden.

Weiterhin möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Johannes T. Kowallick für die tolle Einarbeitung in die Methodik und Hilfestellungen gerade zu Beginn meiner Analysen bedanken.

Ein großer Dank geht an Dr. med. Sören J. Backhaus für die Unterstützung in der Auswertung der Ergebnisse und die Hilfestellungen beim Erstellen der Statistik.

Kerstin Laubrock danke ich für die Durchführung der Messungen zur Interobserver-Variabilität.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Ingo Eitel, Dr. med. univ. Thomas Stiermaier und ihrem Team des UKSH Lübeck für das freundliche Zur-Verfügung-Stellen der Datensätze und die Zusammenarbeit bedanken.

Schließlich danke ich dem gesamten Team der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Kardiovaskuläre Bildgebung“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz für das angenehme Arbeitsklima und tolle Miteinander.