

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

**Manueller Long-Axis-Strain in der
kardialen Magnetresonanztomographie
zur Approximierung der linksatrialen
Funktion und Risikoprädiktion nach
Myokardinfarkt**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Simon Friedrich Rösel

aus
Lüneburg

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Priv.-Doz. Dr. med. S. J. Backhaus

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. J. T. Kowallick

Prüfungskommission

Referent/in: Priv.-Doz. Dr. med. S. J. Backhaus

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. J. T. Kowallick

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 16.10.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Manueller Long-Axis-Strain in der kardialen Magnetresonanztomographie zur Approximierung der linksatrialen Funktion und Risikoprädiktion nach Myokardinfarkt" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

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

Backhaus SJ, **Rösel SF**, Stiermaier T, Schmidt-Rimpler J, Evertz R, Schulz A, Lange T, Kowallick JT, Kutty S, Bigalke B, et al. (2022): Left-atrial long-axis shortening allows effective quantification of atrial function and optimized risk prediction following acute myocardial infarction. *Eur Heart J Open* 2, oeac053

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Akuter Myokardinfarkt.....	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Pathophysiologie	1
1.1.3 Symptomatik	2
1.1.4 Klinisches Management	3
1.1.5 Komplikationen.....	4
1.1.6 Prognose.....	5
1.1.7 Pathophysiologische Relevanz des linken Atriums.....	7
1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie	8
1.2.1 Physikalisch-technische Aspekte.....	8
1.2.2 Funktionsbeurteilung mittels kardialer Magnetresonanztomographie.....	10
1.2.3 Gewebecharakterisierung mittels kardialer Magnetresonanztomographie.....	12
1.3 Long-Axis-Strain als Alternative zum Feature-Tracking.....	15
1.4 Zielsetzung der Promotion.....	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Studienkollektiv	17
2.1.1 AIDA-STEMI-Studie	17
2.1.2 TATORT-NSTEMI-Studie.....	17
2.1.3 CMR-Scan-Protokoll der AIDA-STEMI- und TATORT-NSTEMI-Studien.....	18
2.2 Datenanalyse	19
2.2.1 Vorbereitung der Analyse	20
2.2.2 LA-LAS ₉₀	21
2.2.3 LA-LAS.....	21
2.2.4 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse	23
2.2.5 Vergleich von LA-LAS mit klinischen, angiographischen und CMR-Parametern	23
2.2.6 Statistische Analysen.....	24
3 Ergebnisse	27
3.1 Gruppenunterschiede	28
3.1.1 Klinische und angiographische Merkmale.....	28
3.1.2 Strukturelle und funktionelle CMR-Analyse.....	31
3.1.3 Assoziation des LA-LAS zu anderen Parametern.....	32
3.2 Reproduzierbarkeit und Untersuchervariabilität	33
3.3 Kaplan-Meier-Analysen.....	35
3.4 Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse	37

3.4.1	STEMI-Subgruppe.....	42
3.4.2	NSTEMI-Subgruppe	45
3.5	Genauigkeit der MACE-Prädiktion.....	48
4	Diskussion.....	49
4.1	LA-LAS zur Approximierung der LA-Funktion.....	50
4.1.1	Stärken und Grenzen der LA-LAS-Methode	50
4.1.2	Reproduzierbarkeit der LA-LAS-Methode	52
4.2	Pathophysiologische Relevanz des LA-LAS	54
4.2.1	LA-LAS im Kontext einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion	54
4.2.2	LA-LAS im Kontext einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion.....	55
4.2.3	LA-LAS im Kontext einer atrialen Kardiomyopathie	55
4.3	Prognostische Relevanz von LA-LAS verglichen mit anderen Parametern	57
4.3.1	Vergleich des prognostischen Werts von LA-LAS und LVEF.....	57
4.3.2	Vergleich des prognostischen Werts von LA-LAS und LV-GLS	58
4.3.3	Prognostische Parameter bei den STEMI- und NSTEMI-Subgruppen.....	59
4.4	Perspektiven auf die zukünftige Anwendung von LA-LAS	61
4.5	Limitationen	62
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der T1-Relaxation.....	9
Abbildung 2: Darstellung des Zusammenhangs von AAR, IS und MS.....	14
Abbildung 3: CMR-Scan-Protokoll der Studie.....	19
Abbildung 4: LA-LAS- sowie LA-LAS ₉₀ -Messungen im 2-Kammerblick	22
Abbildung 5: LA-LAS- sowie LA-LAS ₉₀ -Messungen im 4-Kammerblick	22
Abbildung 6: Fließdiagramm zur LA-LAS-Studie.....	27
Abbildung 7: Streudiagramme der linksatrialen Funktionsparameter	33
Abbildung 8: Bland-Altman-Diagramme für LA-LAS und LA-LAS ₉₀	34
Abbildung 9: Nutzen von LA-LAS zur MACE-Prädiktion.....	35
Abbildung 10: Nutzen von LA-LAS zur MACE-Prädiktion zusätzlich zur LVEF.....	36
Abbildung 11: Nutzen von LA-LAS zur MACE-Prädiktion zusätzlich zu LV-GLS.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der primären Endpunkte.....	28
Tabelle 2: Klinische Ausgangsdaten der Studienpopulation	29
Tabelle 3: Kardiovaskuläre Ausgangsdaten der Studienpopulation.....	30
Tabelle 4: Morphologische und funktionelle CMR-Analysen der Studienpopulation.....	32
Tabelle 5: Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten der linksatrialen Parameter.....	32
Tabelle 6: Intra- und Interobserver-Reliabilität der Messungen	34
Tabelle 7: Univariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE	38
Tabelle 8: Univariable CMR-basierte Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE.....	39
Tabelle 9: Multivariable Analyse von MACE-Prädiktoren	40
Tabelle 10: Multivariable Analyse ausgewählter MACE-Prädiktoren.....	41
Tabelle 11: Univariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE nach STEMI.....	43
Tabelle 12: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE nach STEMI.....	44
Tabelle 13: Univariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE nach NSTEMI	46
Tabelle 14: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE nach NSTEMI	47
Tabelle 15: C-Statistik für MACE und Mortalität.....	48

Abkürzungsverzeichnis

AAR	<i>Area At Risk</i> , potenzielle Infarktgröße
ACS	<i>Acute Coronary Syndrome</i> , akutes Koronarsyndrom
AIDA	<i>Abciximab i.v. Versus i.c. in ST-elevation Myocardial Infarction</i>
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
AUC	<i>Area under Curve</i> , Fläche unter der Kurve
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CCS	<i>Chronic Coronary Syndrome</i> , chronisches Koronarsyndrom
bSSFP	<i>Balanced Steady State Free Precession</i>
CMR	<i>Cardiac Magnetic Resonance</i> , kardiale Magnetresonanztomographie
CMR-FT	<i>Cardiovascular Magnetic Resonance Feature Tracking</i>
CoV	<i>Coefficient of Variation</i> , Varianzkoeffizient
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> , europäische kardiologische Gesellschaft
GLS	<i>Global-Longitudinal-Strain</i>
HFmrEF	<i>Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction</i>
HFpEF	<i>Heart Failure with Preserved Ejection Fraction</i>
HFrEF	<i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
i.c.	Intrakoronar
i.v.	Intravenös
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i> , Intraklassenkoeffizient
IS	<i>Infarct Size</i> , Infarktgröße
KI	95%-Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LA	Linkes Atrium; linksatrial
LAA	<i>Left Atrial Auricle</i> , Linkes Herzohr
LAEF	Linksatriale Ejektionsfraktion
LA-Es	Linksatrialer <i>Reservoir-Strain</i>
LA-LAS	Linksatrialer <i>Long-Axis-Strain</i>
LA-LAS ₉₀	Linksatrialer <i>Long-Axis-Strain</i> im 90°-Winkel zur Mitralklappenebene
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LAS	<i>Long-Axis-Strain</i>
LCX	Ramus circumflexus Arteriae coronariae sinistrae
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LV	Linker Ventrikel; linksventrikulär
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-LAS	Linksventrikulärer <i>Long-Axis-Strain</i>

Abkürzungsverzeichnis

LV-GLS	Linksventrikulärer <i>Global-Longitudinal-Strain</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Event</i>
MAPSE	<i>Mitral Annulus Plane Systolic Excursion</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MS(I)	<i>Myocardial Salvage (Index)</i>
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
NSTE-ACS	Nicht-ST-Hebungs-Akutes-Koronar-Syndrom
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
PCI	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i> , perkutane koronare Intervention
RCA	Arteria coronaria dextra
RIVA	Ramus interventricularis anterior Arteriae coronariae sinistrae
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SCD	<i>Sudden Cardiac Death</i> , plötzlicher Herztod
SGLT2i	<i>Sodium-Glucose-Transporter-2-Inhibitoren</i>
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
STIR	<i>Short Tau Inversion Recovery</i>
TATORT	<i>Thrombus Aspiration in Thrombus containing culprit lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction</i>
TE	<i>Echo Time</i> , Echozeit
TR	<i>Repetition Time</i> , Repetitionszeit
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Akuter Myokardinfarkt

Der akute Myokardinfarkt (AMI) stellt einen lebensbedrohlichen Notfall aufgrund einer akuten myokardialen Ischämie mit nachfolgendem Zellschaden dar (Thygesen et al. 2018). Die Diagnose AMI wird entsprechend dem Elektrokardiogramm (EKG) weiter unterteilt in ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) sowie Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (NSTEMI); diese werden mit der instabilen Angina pectoris (AP) ohne zugrundeliegendes Infarktgeschehen zusammengefasst als akutes Koronarsyndrom (engl. *Acute Coronary Syndrome*, ACS) (Collet et al. 2021). Gemeinsam mit dem (symptomatischen) chronischen Koronarsyndrom (engl. *Chronic Coronary Syndrome*, CCS) und der asymptomatischen KHK stellt das ACS eine Manifestationsform der koronaren Herzkrankheit (KHK) dar (Knuuti et al. 2020).

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland betrifft die KHK Millionen von Menschen und wird mit zunehmendem Alter häufiger. Im Jahr 2017 waren 3,7% der Frauen und 6,0% der Männer in Deutschland von einer KHK betroffen. Die Neuerkrankungsraten der KHK in Deutschland sind seit den 1990er-Jahren deutlich gesunken (Busch und Kuhnert 2017). Die altersstandardisierte Inzidenz des AMI betrug in Deutschland im Jahre 2006 109 pro 100.000 für Frauen sowie für Männer 356 pro 100.000 (Löwel 2006). Die AMI-Inzidenz scheint in westlichen Ländern seit Beginn des 21. Jahrhunderts abzunehmen, was wesentlich durch eine Reduktion der STEMI-Inzidenz erklärt werden kann (Yeh et al. 2010; Krumholz et al. 2019), während der Anteil des NSTEMI deutlich zugenommen hat (Roger et al. 2010). Gleichzeitig wird demographisch bedingt jedoch für Deutschland ein Anstieg der AMI-Inzidenz bis 2050 erwartet (Wiesner et al. 2002; Peters et al. 2010). In Deutschland ist die chronische KHK die führende Todesursache, der AMI wird an zweiter Stelle als separate Entität aufgeführt: Im Jahr 2015 gingen ca. 8,6 % bzw. 6,2% aller Todesfälle bei Männern und ca. 7,8 % bzw. 4,5% aller Todesfälle bei Frauen auf die KHK bzw. den AMI zurück (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017).

1.1.2 Pathophysiologie

Die KHK ist durch eine Atherosklerose einer oder mehrerer myokardversorgenden Koronararterien charakterisiert (Shahjehan und Bhutta 2022). Die Atherosklerose kann durch

eine Stenosierung des Lumens und Elastizitätsverlust des Gefäßes eine Durchblutungsstörung des Herzmuskels verursachen, die die Belastbarkeit des Patienten einschränkt oder sogar in Ruhe Beschwerden verursacht (Malakar et al. 2019). Einem AMI liegt in der Regel eine Ruptur oder eine Erosion der atherosklerotischen Plaque in einem Koronargefäß zugrunde (White und Chew 2008; Singh et al. 2022). Dadurch kommt es zu einer Thrombusbildung im Gefäß mit maßgeblicher Einengung des Lumens, sodass das Stromgebiet der jeweiligen Koronararterie einer Mangelversorgung mit oxygeniertem Blut ausgesetzt ist (DeWood et al. 1980). Über die Plaqueruptur mit Thrombusbildung hinaus existieren weitere seltene Ursachen eines AMI wie die Koronarembolie (Thygesen et al. 2018). Diese Arbeit fokussiert jedoch in erster Linie die klinischen Folgen eines AMI, weshalb eine detaillierte Aufstellung der unterschiedlichen Ätiologien in diesem Rahmen nicht erfolgt. Während der STEMI in der Regel durch einen totalen, anhaltenden Gefäßverschluss mit einer transmuralen Ischämie gekennzeichnet ist (Akbar et al. 2022), kommt es beim NSTEMI in der Mehrheit der Fälle nicht zu einem kompletten Gefäßverschluss. Jedoch existiert eine NSTEMI-Subgruppe mit einem totalen Arterienverschluss im betreffenden Gefäß, deren Anteil mit ca. 25% angegeben wird (Soon et al. 2014; Cohen und Visveswaran 2020).

Bei der instabilen AP kommt es zumeist auch zu einer Plaqueruptur mit Thrombusformation; im Gegensatz zu den Entitäten des Myokardinfarkts kommt es hier nicht zu einem myokardialen Zellschaden, da die vorübergehende, subtotale Okklusion rechtzeitig endet (Chang et al. 2012). Welches klinische Ereignis aus einer Thrombusformation resultiert, hängt von verschiedenen patientenspezifischen Faktoren wie beispielsweise dem Vorhandensein von Kollateralarterien ab. Überstandene akute sowie chronische Ischämien spielen eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von Kollateralarterien, die bei wiederholten Infarkten protektiv wirken (Fujita et al. 1987; Ambrose 1992; Jamaiyar et al. 2019). Mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) als Begleitphänomen des AMI kann dann auftreten, wenn Plaque- oder Thrombusmaterial mit dem Blutstrom weiterfließt und kleinere nachgeschaltete Gefäße verschließt (Chang et al. 2012).

1.1.3 Symptomatik

Das Leitsymptom der KHK ist die AP. Vermutete pectanginöse Beschwerden werden klinisch eingeteilt. Von einer typischen AP spricht man, wenn folgende drei Kriterien zutreffen: erstens muss ein Druckschmerz oder Beklemmungsgefühl im Brustkorb, Kiefer, Hals, in der Schulter oder in den Armen auftreten; zweitens müssen die Beschwerden nach einer körperlichen Belastung entstehen und drittens innerhalb von fünf Minuten durch Ruhe oder Nitrate wieder abklingen. Treffen nur zwei der Kriterien zu, spricht man von einer atypischen AP; bei nur

einem Kriterium von einem nicht-anginösen Brustschmerz (Knuuti et al. 2020). Hinzu können Begleitsymptome wie Übelkeit und Kurzatmigkeit kommen (Hermiz und Sedhai 2021).

Die Unterscheidung zwischen CCS und ACS, und damit entscheidend für die Identifikation einer akuten Notfallsituation, erfolgt anhand der „Stabilität“ der Symptome. Eine instabile AP definiert das ACS und unterscheidet sich durch Erfüllung mindestens eines der nachgenannten Kriterien von der stabilen AP, welche das CCS charakterisiert: De-Novo-Angina (erstmaliges Auftreten der Symptomatik), Crescendo-Angina (Zunahme der Beschwerden hinsichtlich Häufigkeit, Dauer oder Intensität); Ruhe-Angina (Auftreten ohne körperliche oder psychische Belastung) sowie Post-Infarkt-Angina (Auftreten der Symptomatik innerhalb von zwei Wochen nach erlittenem Herzinfarkt) (Knuuti et al. 2020).

Jedoch ist zu beachten, dass sich eine KHK und damit auch der AMI in der Form einer „stillen“ Myokardischämie präsentieren kann: insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus können die typischen Symptome verschleiert sein (Draman et al. 2013). Pathophysiologisch wird dies auf eine Veränderung des kardialen autonomen Nervensystems bei diabetischen Patienten zurückgeführt, die in einer eingeschränkten Wahrnehmung des Brustschmerzes resultiert (Cohn et al. 2003; Serhiyenko und Serhiyenko 2018). Ferner ist ein hoher Anteil von stillen Ischämien bei Patienten mit Niereninsuffizienz beschrieben (Wetmore et al. 2012; Farag et al. 2017).

Ein AMI kann auch zum Auftreten einer Herzinsuffizienz führen, sowohl im Rahmen des akuten Geschehens, als auch im weiteren Verlauf nach überlebtem Herzinfarkt (Sulo et al. 2016). Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Krankheitsbild unterschiedlicher Ätiologie und Pathophysiologie, bei der das Herz nicht im Stande ist, das vom Körper benötigte Herzzeitvolumen und die notwendige Versorgung mit Sauerstoff aufrechtzuerhalten, ohne, dass es zu einer Erhöhung des intrakardialen Druckes kommt. Die Herzinsuffizienz wird durch das Vorliegen typischer Symptome charakterisiert, zu denen Dyspnoe, Knöchelschwellung und leichte Erschöpfbarkeit zählen (Ponikowski et al. 2016). Die Killip-Klasse gibt den Schweregrad der Herzinsuffizienz bei Patienten an, die mit einem AMI stationär aufgenommen werden. Die einzelnen Klassen sind folgendermaßen definiert: A: keine Herzinsuffizienz, B: leichte Herzinsuffizienz, C: moderate Herzinsuffizienz mit Lungenödem, bis D: schwere Herzinsuffizienz mit kardiogenem Schock (Killip und Kimball 1967).

1.1.4 Klinisches Management

Zur Eingrenzung (STEMI, NSTEMI oder instabile AP) des vorliegenden ACS wird ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG abgeleitet sowie eine Laboruntersuchung durchgeführt. Die Verdachtsdiagnose STEMI wird gestellt, wenn sich in mindestens zwei benachbarten EKG-Ableitungen Hebungen des ST-Segments oberhalb eines Schwellwertes (Thygesen et al. 2018)

oder sogenannte STEMI-Äquivalente zeigen. Unter STEMI-Äquivalenten werden atypische EKG-Präsentationen bei Patienten mit persistierender Symptomatik verstanden, die auf einen akuten Koronarverschluss hindeuten. Dazu gehören das Schenkelblockbild, der isolierte Hinterwandinfarkt, das de-Winter-Zeichen sowie das Wellens-EKG (Beckenbauer et al. 2020). Bei einem EKG, das keine ST-Streckenhebungen oder sonstige STEMI-Äquivalente zeigt, wird die Verdachtsdiagnose NSTEMI (Nicht-ST-Elevations-Akutes-Koronar-Syndrom) gestellt. Somit kann ein NSTEMI-Patient durchaus ein auffälliges EKG zeigen, sofern die EKG-Veränderungen nicht ausreichen, um die Kriterien eines STEMI zu erfüllen (Collet et al. 2021). Zur Unterscheidung zwischen NSTEMI und instabiler AP wird ein hochsensitiver Troponin-Test durchgeführt (Chang et al. 2012): bei niedrigem Ausgangswert und keinem signifikanten Anstieg nach einer Stunde kann ein Infarkt ausgeschlossen und eine instabile AP diagnostiziert werden (Collet et al. 2021).

Nach der Diagnose STEMI ist schnellstmöglich der Blutfluss im verschlossenen Gefäß wiederherzustellen. Die bevorzugte Methode besteht in der perkutanen Koronarintervention, ggf. mit Stent-Implantation (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*, PCI) im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung innerhalb von höchstens 120 Minuten. Alternativ stehen systemische Lysetherapie oder herzchirurgische Bypass-Operation zur Verfügung (Ibanez et al. 2018). Beim NSTEMI hängt die Notwendigkeit und Dringlichkeit einer PCI vom individuellen Patientenrisiko ab, so kann beispielsweise bei hämodynamischer Instabilität oder bei bestimmten EKG-Konstellationen eine PCI innerhalb von 120 Minuten notwendig sein und somit ein NSTEMI mit derselben Dringlichkeit wie ein STEMI imponieren; in anderen Fällen ist ein Zeitfenster bis zur PCI von 24 oder 72 Stunden vertretbar oder gar keine PCI notwendig (Nia et al. 2011; Collet et al. 2021).

1.1.5 Komplikationen

Der kardiogene Schock dominiert die Statistik der Todesursachen von AMI-Patienten, gefolgt vom plötzlichen Herztod (engl. *Sudden Cardiac Death*, SCD) sowie malignen Arrhythmien (Khalid und Dhakam 2008; Pedersen et al. 2014). Der kardiogene Schock tritt bei bis zu 5-10% der Patienten innerhalb weniger Tage nach AMI auf (Fox et al. 2007; Thiele et al. 2019). Er kann beispielsweise durch eine Ruptur der freien Ventrikelwand verursacht werden. Solche mechanischen Komplikationen sind seit PCI-Etablierung seltener geworden (Menon et al. 2000; Elbadawi et al. 2019; Montrief et al. 2019; Gong et al. 2021).

Der SCD ist in der Akutphase typischerweise die Folge einer ischämiebedingten ventrikulären Arrhythmie (Israel 2014). Trotz gesunkener Inzidenzen treten in der frühen Phase (< 48 Stunden nach AMI) ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern immer noch bei 6-8%

der Patienten auf (Schmitt et al. 2009). Im späteren Verlauf spielt der SCD auch eine wichtige Rolle, denn nach AMI kommt es zur Narbenbildung des Myokards, welches dadurch ein arrhythmisches Substrat darstellt (Wu 2017); die dadurch wahrscheinlicher werdenden ventrikulären Tachyarrhythmien stellen die typische Ursache für einen SCD dar (Israel 2014). Insgesamt betreffen die Rhythmusstörungen nach STEMI, etwa in Form von Vorhofflimmern (VHF), bis zu 21% der Patienten und bringen insbesondere ein erhöhtes Risiko ischämischer Ereignisse, wie Nierenversagen oder ischämischer Insult, mit sich (Schmitt et al. 2009).

Nach dem ersten Monat treten kardiale Komplikationen in den Hintergrund und nicht-kardiale Faktoren stellen die häufigsten Todesursachen dar. Tod aufgrund von Reinfarkt sowie aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz werden in der Literatur jeweils mit einstelligen prozentualen Häufigkeiten angegeben und treten (Tod durch Reinfarkt im Median nach acht Monaten, sowie Tod durch Herzinsuffizienz im Median nach zwei Jahren) erst relativ spät auf (Pedersen et al. 2014).

1.1.6 Prognose

Bevor das Krankenhaus erreicht wird, versterben je nach Alter bis zu 27% der Patienten mit AMI in Deutschland. Innerhalb des ersten Tags beträgt die Mortalität noch bis zu 16% und in den ersten 28 Tagen noch fast 7% (Amann et al. 2021). In westlichen Ländern ist in den vergangenen Jahrzehnten aufgrund optimierter Akuttherapie ein Rückgang der Mortalität nach überlebtem AMI zu beobachten (McManus et al. 2011; Dégano et al. 2015; Krumholz et al. 2019). Nichtsdestotrotz führt der überlebte AMI weiterhin zu einem hohen Risiko von über 18% für Patienten, innerhalb eines Jahres ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden oder zu versterben (Jernberg et al. 2015). Insbesondere für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und hohem Alter ist das relative Risiko für Mortalität und Morbidität gegenüber der Allgemeinbevölkerung um 30% erhöht (Johansson et al. 2017); angesichts des Anstiegs von Komorbiditäten stellt dies ein zunehmendes Problem dar (McManus et al. 2012). STEMI-Patienten haben trotz einem kurzfristig höheren Risiko ein langfristig besseres Outcome als NSTEMI-Patienten, was auf die tendenziell ausgeprägteren NSTEMI-Komorbiditäten zurückgeführt wird (Chan et al. 2009; Darling et al. 2013). Zudem geht mit der sinkenden Kurzzeit-Fallsterblichkeit der AMI-Patienten ein Anstieg der KHK-Patienten insgesamt einher (Bansilal et al. 2015); daher wird die Tertiärprävention zunehmend wichtiger, um Langzeitkomplikationen wie Reinfarkten frühzeitig gegensteuern zu können (Smolina et al. 2012).

Zur Vorhersage eines ungünstigen Verlaufs werden in der Praxis verschiedene klinische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie beispielsweise Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie

berücksichtigt (Ibanez et al. 2018). Die Killip-Klassifikation der Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Vorstellung wird zur Risikostratifikation nach 30 Tagen nach stattgehabtem Myokardinfarkt herangezogen und kann einen schweren Verlauf vorhersagen (DeGeare et al. 2001; Del Buono et al. 2021).

Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung kann die koronare Durchblutung durch die Applikation von Kontrastmittel (KM) beurteilt werden. Dabei wird nach der TIMI-Klassifikation ein Score erhoben, der von 0-3 reicht. Dabei entspricht ein Grad 0 einer totalen Stenose, bei der das KM die Engstelle nicht passieren kann, bei Grad 1 kommt es zur Passage der Engstelle ohne Perfusion des nachgeschalteten Gefäßbetts, bei Grad 2 kommt es zur partiellen Perfusion des Gefäßbetts und bei Grad 3 zur vollständigen Perfusion. Dieser Score kann vor (präprozedural) und nach der PCI (postprozedural) erhoben werden (Sarkar et al. 2022). Bei STEMI sind höhere präprozedurale TIMI-Scores mit einer geringeren Infarktgröße assoziiert (Ndrepepa et al. 2005; Thiele et al. 2007). Zudem ist ein präprozeduraler TIMI-Score von 3 ein starker unabhängiger Prädiktor des 1-Jahres-Überlebens nach STEMI (De Luca et al. 2004). Jedoch ist der TIMI-Score nicht für die Risikostratifikation nach NSTEMI geeignet (Luca et al. 2013).

Zudem ist für die Prognose nach AMI die Erkennung einer Herzinsuffizienz von hoher klinischer Relevanz. So wird das Mortalitätsrisiko nach AMI durch das neue Auftreten einer Herzinsuffizienz verdreifacht (Gerber et al. 2016). Die Herzinsuffizienz wird entscheidend durch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) klassifiziert. Bei der LVEF handelt es sich um den prozentualen Anteil des Schlagvolumens, welches der linke Ventrikel in der Systole auswirft, am enddiastolischen Blutvolumen im linken Ventrikel (LV). Bei einer LVEF < 40% liegt die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion vor (engl. *Heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), bei einer LVEF von 40-49% eine Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Ejektionsfraktion (engl. *Heart failure with mildly reduced ejection fraction*, HFmrEF), sowie bei $\geq 50\%$ eine Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (engl. *Heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), welche auch als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet wird (Bozkurt et al. 2021; Goldstein und Frishman 2021). Ungefähr die Hälfte der Herzinsuffizienz-Patienten hat HFrEF, die anderen 50% verteilen sich auf die HFpEF sowie HFmrEF (McDonagh et al. 2021), wobei der Anteil der HFpEF seit Jahren anzusteigen scheint (van Riet et al. 2016).

Die LVEF wird in der Regel echokardiographisch ermittelt (Dagres und Hindricks 2013). Die Echokardiographie stellt eine nicht invasive und leicht verfügbare Methode dar, um Form und Funktion der Herzhöhlen, Herzklappen und Herzwände zu beurteilen (Aly et al. 2021). Die LVEF ist ein zentrales Kriterium für die Anordnung von Medikamenten nach stattgehabtem Myokardinfarkt. Die medikamentösen Maßnahmen sind eingebettet in eine

Präventionsstrategie, die auch Lifestyle-Faktoren betrifft und die Vermeidung der mittel- und langfristigen Nachfolgeerkrankungen des AMI zum Ziel hat. Zusätzlich zu antithrombotischer und cholesterinsenkender Medikation können Betablocker, ACE-Inhibitoren sowie Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten zum Einsatz kommen. Laut den derzeitigen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) werden bestimmte Medikamentenklassen wie Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten unter anderem bei einer verminderten LVEF ($\leq 40\%$) empfohlen (Ibanez et al. 2018; Collet et al. 2021). Ebenfalls ist für Post-AMI-Patienten mit eingeschränkter LVEF ($\leq 35\%$) bei Erfüllung weiterer Kriterien die Implantation eines implantierbaren Cardioverter-Defibrillators (ICD) empfohlen, um einen SCD zu vermeiden (Priori et al. 2015; Al-Khatib et al. 2018; Zeppenfeld et al. 2022).

Die Nützlichkeit der LVEF für die Prädiktion von Folgeerkrankungen des AMI wie den SCD ist jedoch limitiert (Dagres und Hindricks 2013). Zudem existiert mit der HFpEF eine Form der Herzinsuffizienz, die sich in einer diastolischen Dysfunktion ausdrückt, und definitionsgemäß nicht mit der LVEF erfasst werden kann (Marwick 2018).

Zur Abklärung einer diastolischen Insuffizienz müssen zusätzlich zu ventrikulären systolischen Messungen die diastolische Füllung des LV sowie die Funktion des linken Atriums berücksichtigt werden (Dal Canto et al. 2022). Spezifische Fragestellungen in der Beurteilung des Zustandes nach AMI können darüber hinaus mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) beantwortet werden. Durch die MRT können ebenfalls Aussagen über die Volumenverhältnisse und Funktion der Herzhöhlen, aber auch die durch den Infarkt hervorgerufene MVO, Narben sowie der Anteil des durch die Reperfusion geretteten Myokards (engl. *Myocardial Salvage Index*, MSI) ermittelt werden (Perazzolo Marra et al. 2011). Technische Aspekte der MRT sowie die Erhebung der genannten Befunde werden im Abschnitt **1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie** behandelt.

1.1.7 Pathophysiologische Relevanz des linken Atriums

Die atriale Funktion hat mehrere Phasen: erstens die Reservoirphase in der ventrikulären Systole, wenn das oxygenierte Blut aus den vier Pulmonalvenen im linken Atrium (LA) gesammelt wird; zweitens die *Conduit*-Phase (engl. *Conduit*: Leitung) in der frühen Diastole, hier wird ein Teil des Blutes durch passive Rückstellkräfte in den LV geleitet; drittens die Phase der aktiven Kontraktion, die *Booster-Pump*-Phase (engl. *Booster Pump*: Druckerhöhungspumpe) in der späten Diastole (Delgado et al. 2017). Normalerweise steuert das LA in der *Booster-Pump*-Phase 17-22% des ventrikulären Schlagvolumens für die nächste Systole bei (Stefanadis et al. 2001). Aufgrund einer engen funktionellen Vernetzung mit dem LV ist das LA in der Lage, durch Veränderungen auf strukturellen, mechanischen und anderen Ebenen seine Funktion an die

globalen kardialen Erfordernisse anzupassen (Hoit 2014). Eine diastolische LV-Dysfunktion, beispielsweise nach AMI, führt zum Druckanstieg im LV, was dessen frühdiastolische Füllung verringert (Giannuzzi et al. 1996). Zur Erhaltung der LV-Füllung wird die aktive Kontraktion des LA gesteigert (Matsuzaki et al. 1991; Phan et al. 2009), so kann der linksatriale Anteil am Schlagvolumen bei diastolischer LV-Dysfunktion auf 35-42% gesteigert werden (Stefanadis et al. 2001). Gleichzeitig überträgt sich der Druck über die geöffnete Mitralklappe auf das LA (Suga 1974), woraus eine erhöhte Wandspannung im LA mit Dilatation und Umbauvorgängen, dem sogenannten *Remodelling*, resultiert (Popescu et al. 2004; Yoon et al. 2013). Ein chronisches *Remodelling* ist eine Ursache der atrialen Kardiomyopathie, worunter jegliche atriale Veränderungen verstanden werden, die zu unerwünschten klinischen Ereignissen wie VHF führen können (Goette et al. 2016; Hoit 2017).

1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

1.2.1 Physikalisch-technische Aspekte

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt ein Schnittbildgebungsverfahren dar, welches sich die magnetischen Eigenschaften von Wasserstoffkernen (Protonen) zunutze macht. Die MRT ist nichtinvasiv, kommt ohne ionisierende Strahlung aus und kann zudem jede beliebige Bildebene darstellen (Kagawa et al. 2017).

Protonen sind geladene Teilchen und besitzen die Eigenschaft *Spin* (engl. *Spin*, Drehung). Befinden sich die Protonen in einem in Längsrichtung angelegten Magnetfeld des MRT-Geräts (B_0), richten sie sich an diesem parallel und antiparallel aus. Da die parallele Ausrichtung minimal energetisch günstiger ist, überwiegt sie; so entsteht eine Nettomagnetisierung in Längsrichtung. Wird nun ein weiteres Magnetfeld (B_1), welches senkrecht zum B_0 -Magnetfeld ausgerichtet ist, für eine bestimmte Zeitdauer mit einer bestimmten Amplitude angelegt (Radiofrequenz-Puls), wird die Nettomagnetisierung aus der Längsrichtung abgelenkt (Currie et al. 2013). Der Grad dieser Ablenkung wird durch den Flipwinkel beschrieben (Wang et al. 2006) (ein Flipwinkel von 90° entspricht einer Ausrichtung senkrecht zur Längsachse, während ein Flipwinkel von 180° einer Ausrichtung antiparallel zur Längsachse entspricht). Die Protonen rotieren nun in diesem Winkel um die Längsachse (Präzession). Nach Ende des Radiofrequenz-Pulses richten sich die Spins der Protonen durch einen Energieaustausch mit ihrer Umgebung wieder in der ursprünglichen Längsrichtung entsprechend B_0 aus; dieser Prozess wird als T1-Relaxation bezeichnet. Die T2-Relaxation beschreibt den Verlust der Quermagnetisierung. Die Quermagnetisierung beruht auf der Phasenkohärenz der *Spins* in der transversalen Ebene und besitzt ihren maximalen Wert direkt nach Auslenkung der Längsmagnetisierung durch den 90° -

Puls. Je weniger phasenkohärent die transversalen *Spins* sind, desto geringer ist die resultierende Quermagnetisierung (Currie et al. 2013).

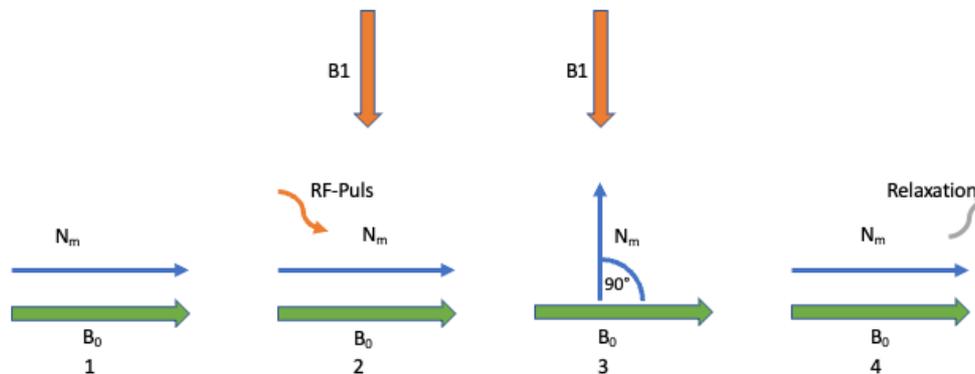


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der T1-Relaxation

Die Nettomagnetisierung (N_m) ist zunächst (Bild 1) am longitudinalen Magnetfeld B_0 ausgerichtet. Zur Übersichtlichkeit ist die Präzession der Nettomagnetisierung um die Achse des B_0 -Magnetfelds nicht dargestellt. In Bild 2 wird ein vorübergehendes Magnetfeld (B_1) senkrecht zu B_0 angelegt und entsendet Radiofrequenz-Pulse (RF-Puls) in einer definierten Frequenz. Diese Energieübertragung führt in Abhängigkeit von der Amplitude, der Form des RF-Pulses und der Dauer der Einwirkung zu einer Auslenkung der Nettomagnetisierung aus der Längsrichtung. In diesem Beispiel resultiert eine Auslenkung in 90° zum B_0 -Magnetfeld (Bild 3). Nach Ausschaltung des B_1 -Magnetfeldes findet die Relaxation statt, in deren Zuge die Nettomagnetisierung sich wieder ans B_0 -Magnetfeld ausrichtet (T1-Relaxation); der Winkel zwischen N_m und B_0 sinkt kontinuierlich ab, bis die Ausrichtung wieder parallel oder antiparallel ist. Die Dauer des Relaxationsvorgangs ist gewebespezifisch und kann als Signal vom MRT-Scanner registriert werden (Bild 4). Quelle: Eigene Darstellung.

Die T1- und T2-Zeiten sind gewebespezifisch; durch die Wahl der Sequenz, das heißt der zeitlichen Abfolge von Radiofrequenz-Pulsen und Auslesung von Signalen, können Unterschiede in der T1- und/oder T2-Zeit von benachbarten Geweben zur Kontrastgebung verwendet werden (Currie et al. 2013; Kagawa et al. 2017). Die wesentlichen Sequenzparameter in der T1- und T2-gewichteten Bildgebung sind die Repetitionszeit (TR, engl. *Repetition Time*) als Zeitabstand zwischen zwei RF-Pulsen und Echozeit (TE, engl. *Echo Time*) als Abstand zwischen Anregung und Signalaufnahme (Grover et al. 2015).

Ein hohes Signal stellt sich hell dar und wird als hyperintens bezeichnet; ein niedriges Signal ist dunkel und wird hypointens genannt. Je nach verwendeter Sequenz stellen sich Gewebe unterschiedlich dar: so sind Areale mit einem hohen Anteil freien Wassers in T1-gewichteten Sequenzen hypointens und in T2-gewichteten Sequenzen, wegen der langen T2-Zeit freien Wassers, hyperintens (Abdel-Aty et al. 2007; Taylor et al. 2016). Die MRT erreicht durch die verfügbaren verschiedenen Sequenzen insbesondere zur Darstellung von Weichteilen, wie Muskel- und Fettgewebe, einen hohen Kontrast verglichen mit der Computertomographie (Kilcoyne et al. 1988).

Die MRT wird durch verschiedene Kontraindikationen eingeschränkt, zu denen das Vorhandensein ferromagnetischer Implantate gehört, bei denen die Gefahr der Verschiebung oder Erhitzung besteht. Außerdem ist ein Funktionsverlust elektrischer Implantate wie bestimmter kardialer Schrittmacher möglich. Bei Verwendung von KM sind Niereninsuffizienz, Allergie und Schwangerschaft auszuschließen (Ghadimi und Sapra 2022).

1.2.2 Funktionsbeurteilung mittels kardialer Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR, engl. *Cardiac Magnetic Resonance Imaging*) hat in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung erfahren und nimmt für verschiedene Indikationen wie ischämische und nicht-ischämische Kardiomyopathien sowie Myokarditis einen etablierten Platz zur Diagnose, Therapieplanung und Nachkontrolle ein (Pennell et al. 2004; Busse et al. 2020).

Zur Funktionsbeurteilung besitzt die *balanced-steady-state-free-precession*-Sequenz (bSSFP) einen zentralen Stellenwert, etwa zur Bestimmung kardialer Volumina (Thiele et al. 2002; Kramer et al. 2020). Angewendet als „*cine*“-Sequenz generiert sie eine Serie von aufeinanderfolgenden räumlich konstanten Einzelbildern, die einen Herzzyklus abbilden. Durch die Kopplung mit einem EKG-Signal ist die bSSFP-Sequenz in der Lage, Bilder aus mehreren aufeinanderfolgenden Herzzyklen zu einem einzigen Herzzyklus zu synthetisieren, der in der Regel aus 25-30 Einzelbildern besteht. Da diese Sequenz sowohl Anteile einer T1- als auch einer T2-Wichtung aufweist, kommt Blut aufgrund seines hohen T2/T1-Quotienten signalintensiv zur Darstellung. Die bSSFP-Sequenz ist damit besonders gut zur Abgrenzung des Myokardiums vom Blutpool geeignet, selbst bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten. Da Atembewegungen zu Artefakten in der Bildakquisition führen können, erfolgt die Aufnahme in der Regel, während die Patienten den Atem anhalten (Bieri und Scheffler 2013; Kramer et al. 2020).

Zur standardmäßigen quantitativen CMR-Interpretation gehört die Ermittlung der LVEF in bSSFP-Sequenz-Aufnahmen (Schulz-Menger et al. 2020); für die vorliegende Arbeit ist zudem die linksatriale Ejektionsfraktion (LAEF) sowie das maximale linksatriale Volumen bezogen auf die Körperoberfläche (LAVI, engl. *Left Atrial Volume Index*) relevant. Die LVEF wird typischerweise in Kurzachsen-Aufnahmen ermittelt (Foley 2012). Die linksatriale Volumetrie (LAEF, LAVI) erfolgt entweder auch in Kurzachsen-Aufnahmen oder in langen Achsen mittels biplaner Fläche-Länge-Methode (Wandelt et al. 2017). Die Wertigkeit der LAEF-Analyse mittels CMR (Kaminski et al. 2011; Dodson et al. 2014; Pellicori et al. 2015; Kowallick et al. 2017) und des CMR-basierten LAVI ist für verschiedene Krankheiten belegt (Khan et al. 2020; Shahin et al. 2022).

In den vergangenen Jahren gewann zudem die myokardiale Deformationsanalyse an Bedeutung, um die myokardiale Funktion zu quantifizieren und die Limitationen der LVEF zu überwinden (Scatteia et al. 2017; Amzulescu et al. 2019). Sie nutzt den Parameter *Strain* (englisch *to strain*: dehnen, spannen). Die Größe *Strain* wird errechnet als prozentuale Längenveränderung einer myokardialen Struktur im Laufe des Herzzyklus. Die dafür grundlegende Formel ist:

$$\varepsilon(t) = (L(t) - L_0) / L_0 ,$$

wobei $\varepsilon(t)$ der eindimensionale *Strain* zu einem bestimmten Zeitpunkt, $L(t)$ die Länge eines Segments zu einem bestimmten Zeitpunkt und L_0 die ursprüngliche Länge ist (Smiseth et al. 2016). *Strain* wird gegenüber einem Referenzframe gemessen und für jeden Frame des aufgenommenen Herzzyklus errechnet, daraus kann die *Strain*-Kurve gegen die Zeit aufgetragen werden und die *Strain-Rate* als erste Ableitung der *Strain*-Kurve gegenüber der Zeit ermittelt werden (Claus et al. 2015).

Für die Bildgebungsmodalität MRT stellt unter anderem das sogenannte *Feature-Tracking* (CMR-FT) eine Möglichkeit zur Bestimmung myokardialen *Strains* dar. Ein Vorteil des CMR-FT besteht insbesondere darin, dass es retrospektiv auf routinemäßig akquirierte bSSFP-Sequenzen angewendet werden kann (Pedrizzetti et al. 2016). Die Technologie des CMR-FT beruht darauf, kardiale Strukturen, wie beispielsweise die endokardiale Grenze, über aufeinanderfolgende Bilder anhand markanter Bildelemente automatisiert zu verfolgen (Hor et al. 2010; Claus et al. 2015). So kann die Bewegung kardialer Strukturen zueinander ermittelt werden und damit die Verlängerung bzw. Verkürzung einzelner Segmente quantifiziert werden; je nach dem betrachteten Anteil der Herzhöhle (segmental vs. global) und der untersuchten Richtung der myokardialen Aktion (longitudinal, radial, zirkumferentiell) erfolgt die Bezeichnungen der *Strain*-Parameter, wie z. B. *Global-Longitudinal-Strain* (GLS) (Claus et al. 2015). Das CMR-FT kann in allen Herzhöhlen zur Funktionsanalyse angewendet werden (Kowallick et al. 2014; Dick et al. 2017; Maceira et al. 2018; Erley et al. 2020; Truong et al. 2020). Für verschiedene kardiale Erkrankungen konnte bereits die Eignung des CMR-FT zur funktionellen Analyse des Herzmuskels sowie zur Risikoprädiktion gezeigt werden (Rahman et al. 2017). Wie in einer früheren Untersuchung des hier verwendeten Datensatzes ermittelt wurde, ist der linksventrikuläre GLS (LV-GLS) für die Risikoprädiktion nach AMI der LVEF sowie anderen etablierten Parametern überlegen (Eitel et al. 2018).

Angesichts der Relevanz der LA-Funktion wurde die CMR-FT-Methode in den letzten Jahren zunehmend auf den linken Vorhof angewendet (Lange und Schuster 2021). Der *Reservoir-Strain* des CMR-FT (LA-Es) entspricht dem gesamten *Strain*, der durch die atriale Füllung mit Blut im

Rahmen der Ventrikelsystole entsteht, und ist die Summe der *Conduit-* und *Booster-Pump-Strains* (Kowallick et al. 2014). Für STEMI- und NSTEMI-Kohorten konnte gezeigt werden, dass der CMR-FT-abgeleitete LA-Es für das MACE-Auftreten einen unabhängigen Prädiktor darstellt und zusätzlich zu linksventrikulären und morphologischen CMR-Parametern einen inkrementellen Nutzen zeigt (Schuster et al. 2019b). Auch in anderen kardialen Erkrankungen wie der hypertrophen Kardiomyopathie (Kowallick et al. 2017), dem Tako-Tsubo-Syndrom (Backhaus et al. 2019), der akuten Myokarditis (Baessler et al. 2017) und der HFpEF (Freed et al. 2016; Backhaus et al. 2021a; Backhaus et al. 2022b) zeigte die linksatriale Funktionsanalyse mittels CMR-FT diagnostische und prognostische Wertigkeit. Jedoch stellt die variable Anatomie des linken Atriums mit Pulmonalvenenmündungen und dem linken Herzohr eine Herausforderung für linksatriale *Strain*-Messungen dar, unabhängig von der verwendeten Modalität (Hoit 2014; Smiseth et al. 2016; Leng et al. 2018).

1.2.3 Gewebecharakterisierung mittels kardialer Magnetresonanztomographie

Die CMR kann mittels verschiedener morphologischer Parameter die von Ischämie betroffenen Myokardareale differenzieren (Schuster et al. 2012). Aufgrund des regionalen Sauerstoffmangels während des Gefäßverschlusses kommt es zu zellulären Elektrolyt- und Flüssigkeitsverschiebungen sowie zunehmenden Membranstörungen mit Zellödem bis hin zur Ruptur der Zelle (Buja und Entman 1998; Lodrini und Goumans 2021). Somit ist der extrazelluläre Raum bereits in der akuten Phase vergrößert; nach überstandem Infarkt wird das abgestorbene Myokard durch Narbengewebe ersetzt, welches aufgrund seines hohen Kollagenanteils mit einem vergrößerten Extrazellulärraum einhergeht (Khan und McCann 2017; Scully et al. 2018; Ibanez et al. 2019).

Von prognostischem Interesse ist das zwar durch den Infarkt betroffene, aber nicht irreversibel geschädigte Myokard. Dessen Ausmaß beschreibt der Parameter der potenziellen Infarktgröße (engl. *Area at Risk*, AAR). Die AAR entspricht dem Gewebe, welches von der okkludierten Koronararterie versorgt wird und im Rahmen des Infarktgeschehens akut gefährdet ist. Aufgrund der Ischämie kommt es in der AAR zu einer zunächst reversiblen Schädigung, die sich morphologisch als myokardiales Ödem ausdrückt. Die AAR kann beispielsweise in einer T2-gewichteten Sequenz über ihren Wassergehalt visualisiert werden (Friedrich et al. 2008). Klinisch hat sich dafür die STIR-Sequenz (engl. *Short Tau Inversion Recovery*) durchgesetzt; eine angepasste T2-gewichtete Sequenz, die besonders gut myokardiale Ödeme visualisieren kann, da sie Fett und fließendes Blut unterdrückt (Francone et al. 2011).

Für die Messung der finalen Infarktgröße (IS, engl. *Infarct Size*) spielt die Applikation intravenösen Gadolinium-haltigen Kontrastmittels bei der Verwendung T1-gewichteter

Sequenzen (z. B. die *Inversion-recovery gradient-echo*-Sequenz) eine entscheidende Rolle (Khan und McCann 2017). Der Gadolinium-haltige Chelatkomplex ist so groß, dass es die Zellmembran nicht passieren kann, und reichert sich daher im extrazellulären Raum an, oder auch intrazellulär bei entsprechender Schädigung der Zellwand (Ibanez et al. 2019). Zudem wird das Gadolinium-Chelat im geschädigten Gewebe auch langsamer als im gesunden Gewebe ausgewaschen (Franco et al. 2015). Durch beide Effekte kommt es zu einer massiven Ansammlung von KM im Infarktareal. Zur Ermittlung der IS, sowohl im akuten Setting wenige Tage nach überlebtem AMI als auch langfristig nach Narbenheilung, wird der Effekt des LGE (engl. *Late Gadolinium Enhancement*) genutzt (Holtackers et al. 2022). Die Aufnahmen werden zehn bis zwanzig Minuten nach intravenöser (i.v.) Applikation des KM akquiriert, um eine möglichst präzise KM-Anreicherung im Infarktareal zu erreichen, da das KM aus gesundem Gewebe bereits ausgewaschen ist (Ibanez et al. 2019; Kramer et al. 2020). Die KM-Aufnahme verkürzt die T1-Zeit des entsprechenden Areals, sodass sich nach Beendigung des Radiofrequenz-Pulses die KM-anreichernden Gewebeanteile schneller in Längsrichtung ausrichten als das Gewebe ohne KM (Currie et al. 2013; Xiao et al. 2016). Wählt man nun den Zeitabstand zwischen Radiofrequenz-Pulsen und Bildaufnahme so, dass das Infarktareal bereits T1-relaxiert ist, aber das gesunde Gewebe noch nicht, ergeben sich Kontrastunterschiede (Currie et al. 2013; Kramer et al. 2020). Beim akuten Myokardinfarkt kommt es zu einem transmuralen, unscharf begrenzten LGE, welches sich hyperintens darstellt (Ibanez et al. 2019)

Als ein Maß für den Erfolg der Reperfusionstherapie wird der „*Myocardial salvage index*“ (MSI), also der prozentuale Anteil des „geretteten“ Myokards, herangezogen. Wird rechtzeitig eine Reperfusion eingeleitet, kann der Teil der AAR „gerettet“ werden, der noch nicht irreversibel geschädigt war. Somit bleibt von der AAR nur die IS als Gewebe übrig, welches durch die Reperfusion nicht gerettet werden konnte. Die Differenz aus AAR (entspricht Ödem) und IS (entspricht LGE) ergibt somit das gerettete Myokard (engl. *Myocardial Salvage*, MS); der proportionale Anteil des MS an der gesamten AAR wird als MSI bezeichnet und in Prozentpunkten angegeben (Eitel et al. 2011; Ibanez et al. 2019).

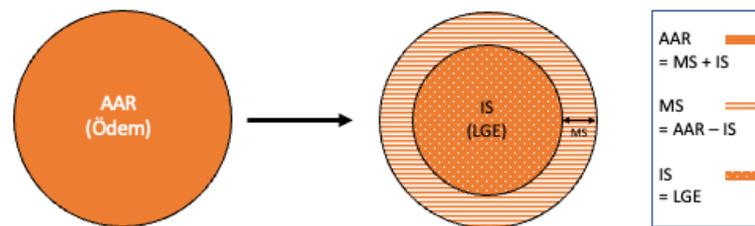


Abbildung 2: Darstellung des Zusammenhangs von AAR, IS und MS

Der linke Kreis symbolisiert ein Myokardareal, dessen versorgende Koronararterie verschlossen ist, sodass hier die potenzielle Infarktgröße vorliegt (engl. *Area at risk*, AAR); dort kommt es zu einer reversiblen Schädigung, die mit einem Ödem einhergeht. Nach eingeleiteter Reperfusionstherapie (rechter Kreis) kann in einem Teil der AAR das Myokard „gerettet“ werden und ein Blutfluss ist dort wieder möglich (engl. *Myocardial Salvage*, MS). Der prozentuale Anteil des MS am AAR wird als MSI (engl. *Myocardial Salvage Index*) bezeichnet. Das Ödem bleibt bestehen und kann visualisiert werden. Im inneren Bereich kommt es zum endgültigen Untergang von Kardiomyozyten, sodass hier die tatsächliche Infarktgröße (engl. *Infarct Size*, IS) angesiedelt ist, die durch das *Late-Gadolinium-Enhancement* (LGE) visualisiert wird. Quelle: eigene Darstellung

Die MVO tritt bei einem Teil der Patienten nach Myokardinfarkt im Anschluss an eine Reperfusionstherapie auf (Weir et al. 2010). In der CMR kommt sie durch ein sogenanntes „*no-reflow*“-Phänomen zur Darstellung, bei dem es aufgrund der namensgebenden mikrovaskulären Verengung zu einer fehlenden Anreicherung des KM im Infarktareal kommt, obwohl die eigentliche Infarkt-assoziierte Verengung therapeutisch bereits beseitigt worden ist (Wu 2012). MVO stellt sich während der KM-Perfusion und in LGE-Sequenzen als dunkle KM-Aussparung im hyperintensiven Infarktareal dar (Abbas et al. 2015).

Die CMR-ermittelte IS ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse nach überlebtem AMI (Kelle et al. 2009), insbesondere wird dies in der Literatur für STEMI-Patienten angegeben (Eitel et al. 2013; Stone et al. 2016). IS und MVO liefern zusätzlichen prognostischen Nutzen gegenüber etablierten klinischen Parametern und der LVEF (Eitel et al. 2014; Reindl et al. 2021). Bei NSTEMI-Patienten hingegen weisen IS, MVO und MSI keinen inkrementellen prognostischen Nutzen gegenüber der LVEF auf (Feistritz et al. 2020).

1.3 Long-Axis-Strain als Alternative zum Feature-Tracking

Wenngleich das CMR-FT-Verfahren zur Funktionsbeschreibung von Herzhöhlen gut geeignet ist, stellt die zeitaufwendige softwarebasierte Nachbearbeitung einen Nachteil dar; ferner wurde die klinische Implementierung der Methode bisher durch den Umstand erschwert, dass der Software verschiedener Hersteller unterschiedliche Referenzwerte zugrunde liegen (Schuster et al. 2015). Dies hat die klinische Etablierung des Verfahrens erschwert (Amzulescu et al. 2019), was zur Suche nach alternativen Parametern geführt hat.

Als Alternative zum CMR-FT wurde die Methode des *Long-Axis-Strains* (LAS) beschrieben, der einfach aus MRT-Aufnahmen zu ermitteln ist, die mittels der bSSFP-Sequenz aufgenommen worden sind. Der linksventrikuläre LAS (LV-LAS) ermöglicht eine schnelle, softwareunabhängige Ermittlung der longitudinalen systolischen Verkürzung des LV mittels eindimensionaler Längenmessung an vom Untersucher gesetzten Referenzpunkten in der Enddiastole und der Endsystole. LV-LAS ist anders als das CMR-FT unabhängig von Post-Processing-Software und erfordert einen deutlich geringeren Zeitaufwand; zudem zeigt der Parameter eine hohe Reproduzierbarkeit (Gjesdal et al. 2014; Riffel et al. 2015).

LV-LAS ist geeignet zur Unterscheidung von gesunden Probanden und Patienten mit Kardiomyopathie (Riffel et al. 2015) und zudem ein unabhängiger Prädiktor von MACE bei Personen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung (Gjesdal et al. 2016) sowie bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und systemischer Leichtketten-Amyloidose (Riffel et al. 2016; Arenja et al. 2019; Cojan-Minzat et al. 2020). Im rechten Ventrikel ist die Methode für verschiedene Patientengruppen anwendbar und zur Erkennung einer rechtsventrikulären Dysfunktion geeignet (Arenja et al. 2016; Shang et al. 2022). In einer Studie zur ischämischen Kardiomyopathie korrelierte LV-LAS mit LV-GLS und morphologischen Infarktparametern (Gjesdal et al. 2014). Auch für die Risikoprädiktion nach STEMI und NSTEMI konnte die Eignung von LV-LAS an der dieser Arbeit zugrundeliegenden Patientenpopulation gezeigt werden: bei gleichwertiger prognostischer Genauigkeit zum LV-GLS war LV-LAS besser reproduzierbar und schneller durchzuführen (Schuster et al. 2019a).

In Analogie zum linken Ventrikel wurde die Methode LAS auf das linke Atrium angewendet (LA-LAS, linksatrialer *Long-Axis-Strain*). Die Methode erwies sich zur Diagnose von HFpEF als gut geeignet und übertraf die diagnostische Genauigkeit des CMR-FT (Backhaus et al. 2021a). Zudem ist ein reduzierter LA-LAS-Wert mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko bei HFpEF assoziiert (Backhaus et al. 2022b).

1.4 Zielsetzung der Promotion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die weitere Etablierung von LA-LAS als Methode zur Approximierung der linksatrialen Funktion sowie zur Risikostratifikation nach AMI anhand eines großen CMR-Datensatzes von STEMI- bzw. NSTEMI-Patienten. Zu diesem Zweck wurden zwei verschiedene methodische Ansätze zur LA-LAS-Bestimmung getestet: bei der ersten war die longitudinale Achse des linken Atriums durch einen Referenzpunkt in einem festen Winkel zur Mitralklappenebene definiert, während bei der zweiten Methode die longitudinale Achse durch den Untersucher visuell bestimmt wurde. Die ermittelten LA-LAS-Werte wurden mit bereits vorliegenden kardialen Funktionsdaten auf Korrelation geprüft und die Reproduzierbarkeit der Methode untersucht. Ferner wurde die prognostische Aussagekraft von LA-LAS anhand klinischer Daten beurteilt und mit etablierten Methoden verglichen, um die Frage nach der Eignung für die klinische Anwendung zu beantworten. Die zu Grunde liegende Hypothese dieser Arbeit war, dass LA-LAS einfach und schnell die longitudinale atriale Funktion abbilden kann und somit analog zu anderen atrialen Funktionsparametern einen prognostischen Mehrwert neben der LV-Funktion liefert.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkollektiv

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie umfasst insgesamt 1235 Teilnehmer aus zwei multizentrischen Myokardinfarkt-Studien.

2.1.1 AIDA-STEMI-Studie

Die prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische *Open-Label* AIDA-STEMI-Studie (engl. *Abciximab i.v. Versus i.c. in ST-elevation Myocardial Infarction*, ClinicalTrials.gov Identifikationszeichen: NCT00712101) rekrutierte von Juli 2008 bis April 2011 Patienten, die sich mit einem STEMI vorgestellt hatten. An den 22 beteiligten deutschen Zentren wurden insgesamt 2065 Patienten aufgenommen. Primäres Ziel der Studie war es, den Effekt der intrakoronaren (i.c.) gegenüber der standardmäßigen i.v. Bolusgabe von Abciximab auf das klinische Outcome im Rahmen der PCI an STEMI-Patienten zu untersuchen. Abciximab ist ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist, der zur Inhibition der Plättchenaggregation in der medikamentösen Therapie bei STEMI-Patienten eingesetzt wird. Die zufällige Zuordnung zu den Studiengruppen, unter Stratifizierung nach Alter, Geschlecht und Zentrum, erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Studie wurde von den Ethikkommissionen der Universität Leipzig sowie der anderen beteiligten Zentren autorisiert. Die Patienten mussten zur Teilnahme an der Studie schriftlich einwilligen.

Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurde das klinische Outcome der Patienten verfolgt und ein primärer Endpunkt bestehend aus den schweren kardialen Ereignissen (MACE, engl. *Major Adverse Cardiac Event*) Tod, nicht-tödlicher Reinfarkt sowie neu aufgetretener dekompensierter Herzinsuffizienz erfasst. Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den i.c.- und i.v.-Gruppen (Desch et al. 2013). Ein Teil der Patienten (n = 795) wurde in die CMR-Substudie an acht Zentren eingeschlossen (Eitel et al. 2013).

2.1.2 TATORT-NSTEMI-Studie

Die TATORT-NSTEMI-Studie (engl. *Thrombus Aspiration in Thrombus containing culprit lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) war eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische *Open-Label* Studie mit 440 NSTEMI-Patienten an acht Zentren innerhalb Deutschlands. Zentrale Fragestellung war, ob eine Thrombektomie zusätzlich zur PCI zu einem besseren Outcome gegenüber einer alleinigen PCI bei NSTEMI-Patienten führt. Die Patientenrekrutierung erfolgte von März 2011 bis Juni 2013 (Thiele 2017). Die Patienten wurden

zufällig den Gruppen zugeteilt, sodass 219 Patienten nur eine PCI und 221 Patienten eine zusätzliche Thrombektomie erhielten. Das Ethikkomitee der Universität Leipzig sowie die der beteiligten Zentren gaben ihre Zustimmung zur Studie. Die Patienten mussten zur Teilnahme an der Studie schriftlich einwilligen.

Ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus Tod, Reinfarkt, Revaskularisierung des Gefäßes sowie dekompensierter Herzinsuffizienz, wurde zur Beurteilung des klinischen Outcomes registriert (de Waha et al. 2013). Nach 12 Monaten klinischer Nachbeobachtung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (Meyer-Saraei et al. 2017). Innerhalb von vier Tagen nach NSTEMI schloss sich bei Eignung der Patienten die CMR-Substudie an (Thiele et al. 2014).

2.1.3 CMR-Scan-Protokoll der AIDA-STEMI- und TATORT-NSTEMI-Studien

Das für die AIDA-STEMI- und TATORT-NSTEMI-Studie verwendete CMR-Scan-Protokoll unterscheidet sich lediglich in der verwendeten Schichtdicke in den Kurzachsen-Aufnahmen. Bei AIDA-STEMI wurde eine Schichtdicke von 8-10 mm akzeptiert, wohingegen bei TATORT-NSTEMI eine Schichtdicke von exakt 8 mm verwendet wurde. Die technischen Einstellungen und die zeitliche Abfolge der verwendeten Sequenzen sind in **Abbildung 3** aufgeführt. Für die Messung des in dieser Promotionsarbeit erhobenen Parameters LA-LAS ist nur die SSFP-Sequenz in 2- und 4-Kammerblick vor Gabe von KM von Bedeutung; die weiteren Sequenzen sind aufgelistet, weil die anderen CMR-basierten Parameter, mit denen LA-LAS verglichen wird, mittels dieser Sequenzen generiert worden sind.

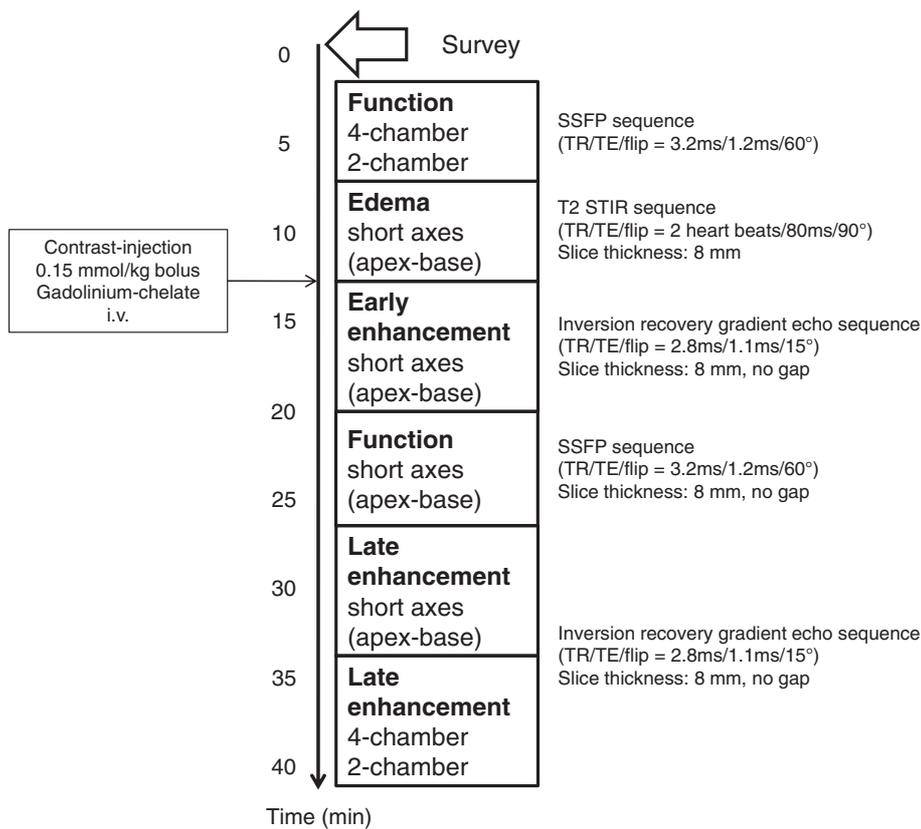


Abbildung 3: CMR-Scan-Protokoll der Studie

Die Abbildung zeigt das CMR-Scan-Protokoll der TATORT-NSTEMI-Studie (de Waha et al. 2013), welches hinsichtlich der Sequenzen und technischen Parameter dem der AIDA-STEMI-Studie (Thiele et al. 2010) entspricht, mit dem einzigen Unterschied, dass die Schichtdicke („Slice thickness“) bei AIDA-STEMI 8-10 mm, bei TATORT-NSTEMI genau 8 mm beträgt. Abkürzungen: CMR = Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, SSFP = *Steady-State-Free-Precession*-Sequenz, TR = Repetitionszeit, ms = Millisekunden, TE = Echozeit, T2-STIR = *Short-Tau-Inversion-Recovery*-Sequenz, mmol = Millimol, kg = Kilogramm, i.v. = intravenös, mm = Millimeter. Quelle: “Figure 2” aus “Thrombus Aspiration in Thrombus containing culprit lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (TATORT-NSTEMI): study protocol for a randomized controlled trial”, de Waha et al. 2013, <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-14-110>, lizenziert unter Creative-Commons-Lizenz BY 2.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/2.0>.

2.2 Datenanalyse

Zur Analyse der Cine-Sequenzen mittels manuellen LA-LAS wurden die Aufnahmen des Herzzyklus sowohl in 2- als auch in 4-Kammerblick untersucht. Als Software zur Darstellung der CMR-Aufnahmen, denen der DICOM-Standard zugrunde liegt (engl. *Digital Imaging and Communications in Medicine*), kam der DICOM-Viewer OsiriX (Pixmeo SARL, Bernex, Schweiz) in der Version 5.8.2 32-bit für Mac OS X zum Einsatz.

2.2.1 Vorbereitung der Analyse

Die MRT-Datensätze wurden unter Verblindung gegenüber den klinischen Daten in den DICOM-Viewer importiert und zunächst auf Vollständigkeit geprüft. Für die Analyse wurden Aufnahmen in Längsachse sowohl in 2- und 4-Kammerblick erfordert. Für die Beurteilung des LA-LAS wurde eine Serie von Bildern benötigt, die sowohl die Endsystole als auch die Enddiastole beinhalteten. Falls ein Patientendatensatz nicht beide Längsachsen in ausreichender Serienlänge enthielt, führte dies zum Ausschluss. Zudem wurde auf Bildqualität und damit Beurteilbarkeit, konkret die Identifizierbarkeit der anatomischen Messpunkte (vgl. **2.2.2** und **2.2.3**) über den Herzzyklus hinweg, geprüft. Bei mehreren vorliegenden Aufnahmen eines Kammerblicks wurde diejenige Aufnahme mit den wenigsten Artefakten gewählt. Falls mindestens ein Kammerblick in keiner der vorliegenden Aufnahmen adäquat beurteilbar war, wurde der entsprechende Patient von der Untersuchung ausgeschlossen.

Unter Anwendung dieser Kriterien wurden 27 AIDA-Patienten und 96 TATORT-Patienten, insgesamt also 123 Patienten, ausgeschlossen. Dadurch reduzierte sich die auswertbare Patientenpopulation auf insgesamt 1112 (AIDA $n = 768$, TATORT $n = 344$).

Eine Serie umfasste in der Regel 30 Einzelbilder. Diese konnten in OsiriX vom Untersucher durchgescrollt werden. Die Ermittlung des Parameters LA-LAS beruhte auf der Messung der endsystolischen sowie enddiastolischen Länge des linken Atriums, aus denen die prozentuale Verkürzung errechnet wurde. Zunächst musste der Frame identifiziert werden, in dem die Ausdehnung des Atriums in Längsachse am größten war. In der Regel entsprach dieser Frame dem Zeitpunkt kurz vor Öffnung der Mitralklappe am Ende der Systole („endsystolisch“).

Der valvuläre Referenzpunkt wurde durch den Mittelpunkt der Mitralklappenebene definiert. Zur Ermittlung des Mittelpunkts wurden die Ansatzpunkte der Mitralklappensegel identifiziert und durch eine Linie verbunden, der Mittelpunkt der Linie nach Augenmaß abgeschätzt. Für die Bestimmung des atrialen Referenzpunktes, gegenüber dem sich die Mitralklappenebene (MV-Plane) bewegt, wurden zwei verschiedene Methoden gewählt, die unter **2.2.2** (LA-LAS₉₀) und **2.2.3** (LA-LAS) erläutert werden.

Als nächstes wurde der Frame kleinster longitudinaler Ausdehnung des linken Atriums identifiziert („enddiastolisch“). Nach Identifikation des enddiastolischen Frames wurden die endsystolisch gesetzten Referenzpunkte über den Herzzyklus nachverfolgt und im enddiastolischen Frame möglichst an derselben anatomischen Position gesetzt und die Distanzen analog zum endsystolischen Frame ausgemessen.

2.2.2 LA-LAS₉₀

Der Schnittpunkt des Lots durch die Mitralklappenebene mit dem atrialen Endokard stellte den atrialen Referenzpunkt dieser Methode dar (siehe **Abbildung 4**, **Abbildung 5**). Somit war mit dem 90°-Winkel ein festes Kriterium zur Auswahl des atrialen Referenzpunktes vorgegeben. Angesichts der variablen anatomischen Konformation des linken Atriums im MRT-Schnittbild war nicht gewährleistet, dass die LA-LAS₉₀-Methode tatsächlich zu einem Referenzpunkt im atrialen Endokard führte. Daher wurden auch Referenzpunkte im Blutpool des Atriums bzw. am Übergang von Atrium zu Pulmonalvene als Referenzpunkte akzeptiert. Zudem war es möglich, dass die LA-LAS₉₀-Methode zum selben Referenzpunkt wie die LA-LAS-Methode führte, insbesondere bei achsensymmetrischer anatomischer Konfiguration des linken Atriums.

2.2.3 LA-LAS

Der zweite methodische Ansatz (LA-LAS) beruhte darauf, dass der Untersucher den Referenzpunkt im atrialen Endokard so wählte, dass die entstehende Verbindungslinie zur Mitralklappenebene die Kontraktion des linken Atriums in Längsachse möglichst gut abbildete. In der Regel ergab dies einen maximal von der Mitralklappe entfernten Referenzpunkt in der posterioren atrialen Wand (siehe **Abbildung 4**, **Abbildung 5**). Atriale Anhänge wie die Vorhofohren sowie die Pulmonalvenen wurden nicht für die Wahl des Referenzpunktes berücksichtigt, sondern von der Messung ausgeschlossen.

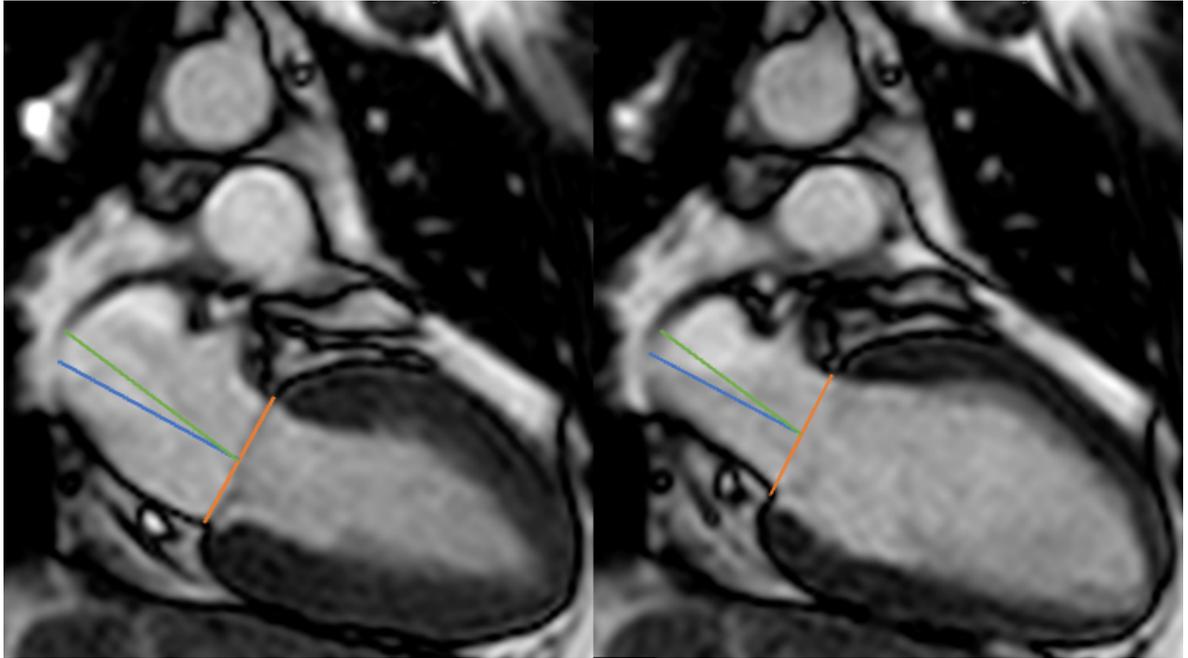


Abbildung 4: LA-LAS- sowie LA-LAS₉₀-Messungen im 2-Kammerblick

Endsystole (links) und Enddiastole (rechts). Vom Mittelpunkt der orangefarbenen Linie zwischen den Ursprüngen der Mitralklappensegel verläuft eine grün gefärbte zum Referenzpunkt im atrialen Endokard entsprechend der LA-LAS-Methode. Die benachbarte blaue Linie den Mittelpunkt der Mitralklappenebene mit dem Referenzpunkt entsprechend der LA-LAS₉₀-Methode. Abkürzungen: LA-LAS = Linksatrialer *Long-Axis-Strain*, LA-LAS₉₀ = LA-LAS im 90° Winkel zur Mitralklappenebene.

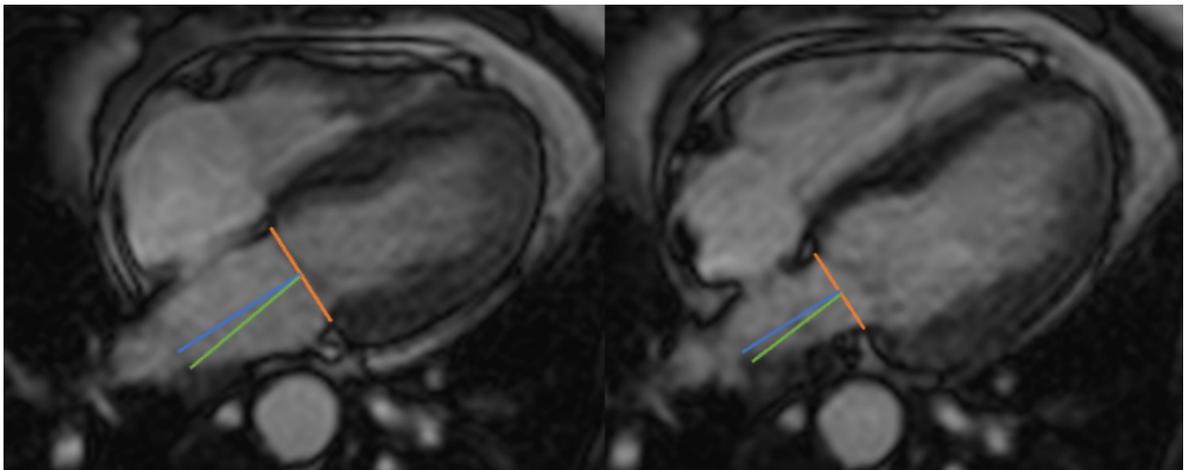


Abbildung 5: LA-LAS- sowie LA-LAS₉₀-Messungen im 4-Kammerblick

Endsystole (links) und Enddiastole (rechts). Vom Mittelpunkt der orangefarbenen Linie zwischen den Ursprüngen der Mitralklappensegel verläuft eine grün gefärbte zum Referenzpunkt im atrialen Endokard entsprechend der LA-LAS-Methode. Die benachbarte blaue Linie den Mittelpunkt der Mitralklappenebene mit dem Referenzpunkt entsprechend der LA-LAS₉₀-Methode. Abkürzungen: LA-LAS = Linksatrialer *Long-Axis-Strain*, LA-LAS₉₀ = LA-LAS im 90° Winkel zur Mitralklappenebene.

Entsprechend der *Strain*-Gleichung wurden basierend auf den Werten für den 2- und den 4-Kammerblick die durchschnittlichen LA-LAS- und LA-LAS₉₀-Werte berechnet.

$$LAS = \frac{Länge_{endsystolisch} - Länge_{enddiastolisch}}{Länge_{endsystolisch}} * 100$$

2.2.4 Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Zum Zwecke der Prüfung der Intraobserver-Reliabilität wurden die Messungen vom selben Untersucher an einem zufällig ausgewählten Teil der Patienten (AIDA und TATORT je n = 20, also insgesamt 40) in einem Abstand von mindestens einem Monat zur ursprünglichen Messung wiederholt. Die ursprünglichen Messungen waren bei der Nachuntersuchung nicht sichtbar, um eine Beeinflussung zu vermeiden.

Zum Zwecke der Prüfung der Interobserver-Reliabilität wurden dieselben zufällig ausgewählten Patienten (AIDA n = 20, TATORT n = 20) von einem anderen, in der LAS-Methodik eingewiesenen Untersucher analysiert, der gegenüber den Messungen des ersten Untersuchers und gegenüber dem klinischen Outcome der Patienten verblindet war.

2.2.5 Vergleich von LA-LAS mit klinischen, angiographischen und CMR-Parametern

Um die prognostische Genauigkeit des LA-LAS einordnen sowie mit etablierten Parametern vergleichen zu können, wurde ein Datensatz verwendet, der folgende Daten enthält, die zum Studienbeginn der prospektiven AIDA- und TATORT-Studien generiert worden waren: Alter, Nikotinkonsum, Geschlecht, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, *Body-Mass-Index*, vorangegangener Infarkt, Vorhandensein von ST-Strecken-Hebung, Zeit von Symptombeginn bis zur Ballondilatation (nur bei AIDA-STEMI-Studienteilnehmern erhoben), Vorhofflimmern, die Killip-Klasse, angiographische Parameter mit Zahl der erkrankten Gefäße, Lokalisation des Gefäßverschlusses sowie der TIMI-Fluss-Grad vor und nach PCI und die Zeit bis zur MRT-Untersuchung (Thiele et al. 2012; Thiele et al. 2014). Das Vorhandensein einer Mitralinsuffizienz war visuell auf bSSFP-Sequenz Langachsen-Aufnahmen ohne Einschätzung des Schweregrads beurteilt worden (Schuster et al. 2019b).

Der Datensatz enthielt zudem morphologische (IS, MVO, AAR, MSI), volumetrische Parameter (LVEF, LAEF und LAVI) sowie CMR-FT-Parameter (LV-GLS und LA-Es) die in früheren Arbeiten an derselben Patientenpopulation erhoben worden waren (Eitel et al. 2013; Thiele et al. 2014; Eitel et al. 2018; Schuster et al. 2019b). Die Daten wurden zum Vergleich und der Einordnung der Prädiktionskraft von LA-LAS herangezogen. Die CMR-FT-Analyse war an bSSFP-Aufnahmen mittels der kommerziell erhältlichen Software 2D CPA MR, Cardiac

Performance Analysis in der Version 1.1.2 (TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Deutschland) durchgeführt worden, wie bereits publiziert. Die *Strain*-Werte entsprachen dem arithmetischen Mittel aus drei unabhängigen Messungen (Eitel et al. 2018; Schuster et al. 2019b). Die LVEF war aus Kurzachsen-Aufnahmen ermittelt worden. Die Parameter LAVI sowie LAEF waren entsprechend der biplanen Methode aus Langachsen-Aufnahmen ermittelt worden (Schuster et al. 2019b).

Den primären Endpunkt, anhand dessen die Prädiktionskraft des LA-LAS beurteilt wurde, stellte das Auftreten eines MACE innerhalb des Zeitraums von 12 Monaten nach Auftreten des Myokardinfarkts mit nachfolgender Behandlung dar. Die MACE waren definiert als Versterben, Reinfarkt und dekompensierte Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit einer stationären Behandlung; diese waren im Rahmen des 12-monatigen *Follow-up* der Studien AIDA-STEMI (Eitel et al. 2013) und TATORT-NSTEMI registriert worden (Meyer-Saraei et al. 2017). Traten mehrere Ereignisse auf, wurde nur das schwerste Ereignis gewertet, wobei das Versterben als schwerstes Ereignis, der Reinfarkt als zweitschwerstes und die dekompensierte Herzinsuffizienz als am wenigsten schweres Ereignis angenommen wurde.

2.2.6 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels der kommerziell erhältlichen Software IBM SPSS Statistic Software Version 26 für Windows (IBM, Armonk, New York, Vereinigte Staaten von Amerika), Microsoft Excel Version 16.66.1 für Mac (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Vereinigte Staaten von Amerika) sowie MedCalc Version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgien). Die Patienten wurden hinsichtlich des Vorkommens von MACE innerhalb von 12 Monaten in zwei Gruppen eingeteilt und bezüglich ihrer linksatrialen Funktion sowie weiterer Variablen verglichen. Kategorische Variablen wurden anhand der prozentualen Häufigkeit ihres Vorkommens angegeben und diesbezügliche Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt; für kontinuierliche Variablen wurden Medianwerte mit dazugehörigen Interquartil-Abständen angegeben, nachdem auf eine Normalverteilung mit Shapiro-Wilk-Test getestet worden war, und Unterschiede zwischen den Gruppen mittels dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Die Korrelationen zwischen verschiedenen normalverteilter Parametern wurden mittels Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten geprüft sowie mittels Streudiagrammen visualisiert. Ein Spearman-Rang-Korrelationskoeffizient von 1 bis $> 0,8$ wurde als sehr stark, bei $> 0,6$ als stark, bei $> 0,4$ als moderat, bei $> 0,2$ als schwach und bei $\leq 0,2$ als vernachlässigbar bezeichnet (Prion und Haerling 2014). Für die Untersuchung der Reproduzierbarkeit wurden Mittelwertsdifferenzen (MD) mitsamt Standardabweichung (engl. *Standard Deviation*, SD),

zudem Intraklassenkoeffizienten (engl. *Intraclass Correlation Coefficient*, ICC) und Varianzkoeffizienten (engl. *Coefficient of Variation*, CoV) errechnet. Für die Mittelwertsdifferenzen und Standardabweichung sprechen möglichst niedrige Werte für eine gute Übereinstimmung; die CoV-Werte entsprachen der Standardabweichung der Mittelwertsdifferenzen, dividiert durch den Mittelwert; ein möglichst niedriger Wert (idealerweise 0) geht mit einer exakten Messung einher (Reed et al. 2002). Demgegenüber bedeutet für den ICC ein möglichst hoher Wert (idealerweise 1) eine exakte Übereinstimmung (Shrout und Fleiss 1979). Verwendet wurde das Modell unter absoluter Übereinstimmung (95%-Konfidenzintervall). Es wurden, wie auch in anderen Publikationen zuvor (Kowallick et al. 2016; Backhaus et al. 2021b), folgende Grenzwerte für den ICC angenommen: eine exzellente Reproduzierbarkeit bei $ICC > 0,74$, eine gute für ICC von $0,60-0,74$, eine akzeptable bei $0,4-0,59$ und eine schlechte für eine $ICC < 0,4$. Ferner wurden die Übereinstimmungen zwischen wiederholten Intra- und Interobserver-Messungen mittels Bland-Altman-Diagrammen visualisiert.

Das klinische Outcome der Patienten wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven und zugehörigen Log-Rang-Tests veranschaulicht, in denen die gesamte Patientenpopulation anhand LA-LAS (am Median sowie am Youden-Index) dichotomisiert worden ist; zusätzlich wurden bestimmte Subgruppen (eingeteilt nach LVEF und LV-GLS) in eigenen Kaplan-Meier-Analysen anhand LA-LAS dichotomisiert.

Um zu prüfen, welche Parameter zur Prädiktion von MACE geeignet sind, wurden uni- und multivariable Cox-Regressionsanalysen durchgeführt, deren Ergebnisse als *Hazard-Ratios* (HR) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben werden. Die uni- und multivariablen Cox-Regressionsanalysen wurden sowohl für die Gesamtheit der untersuchten Patienten als auch für die beiden Subgruppen (STEMI bzw. NSTEMI) einzeln durchgeführt und separat angegeben. Nur die Parameter, die sich in den univariablen Analysen signifikant gezeigt hatten, wurden in die entsprechenden multivariablen Modelle einbezogen. Die Ergebnisse der multivariablen Analyse der Gesamtpatienten wurden in einem weiteren multivariablen Modell überprüft, das eine reduzierte Zahl von Prädiktoren verwendete, um dem Problem des *Overfitting* entgegenzuwirken; die Zahl der hier verwendeten Prädiktoren wurde entsprechend üblichen Vorgehensweisen (eine Variable pro $n = 10$ erreichten Endpunkten) festgelegt (Riley et al. 2020). Zudem wurden *Receiver-Operating-Characteristic*-Analysen (ROC) für LA-LAS und weitere etablierte Parameter durchgeführt. Das Integral dieser ROC-Kurven (engl. *Area under Curve*, AUC), welches auch als C-Statistik bekannt ist, wurde zur Beurteilung der prognostischen Genauigkeit herangezogen. Die AUC kann Werte von 0,5 (Test gleichwertig mit dem Zufall) bis 1 (perfekte Unterscheidung von Hoch- und Niedrigrisikofällen) annehmen (McGeechan et

al. 2008). Zum Vergleich der AUC-Werte verschiedener Prädiktoren wurde die Methode nach DeLong angewendet (DeLong et al. 1988). Statistische Signifikanz wurde bei einem zweiseitigen Hypothesentest bei $p < 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

Von ursprünglich 1235 in den Gesamtstudien aufgenommenen AIDA- und TATORT-Patienten lagen für 67 TATORT-Patienten keine CMR-Aufnahmen vor (Thiele et al. 2014); 56 CMR-Studien wurden entsprechend der oben genannten Kriterien von der LA-LAS-Analyse in dieser Arbeit ausgeschlossen. Somit wurden insgesamt 1112 Patienten (768 STEMI, 344 NSTEMI) mittels LA-LAS-Analyse untersucht. Unter der Gruppe der Patienten, bei denen LA-LAS-Analysen durchgeführt wurden, waren im Rahmen des 12-monatigen klinischen 77 MACE aufgetreten. Für zwei Patienten aus dieser Gruppe fehlten klinische Nachbeobachtungsdaten, sodass die Untersuchung des Zusammenhangs von LA-LAS und dem klinischen Outcome anhand 1110 Patienten durchgeführt wurde. **Abbildung 6** zeigt das Fließdiagramm zum Studienablauf. Die Fallzahlen der primären Endpunkte, die als MACE zusammengefasst worden sind, sind für die STEMI- und NSTEMI-Gruppen in **Tabelle 1** aufgelistet.

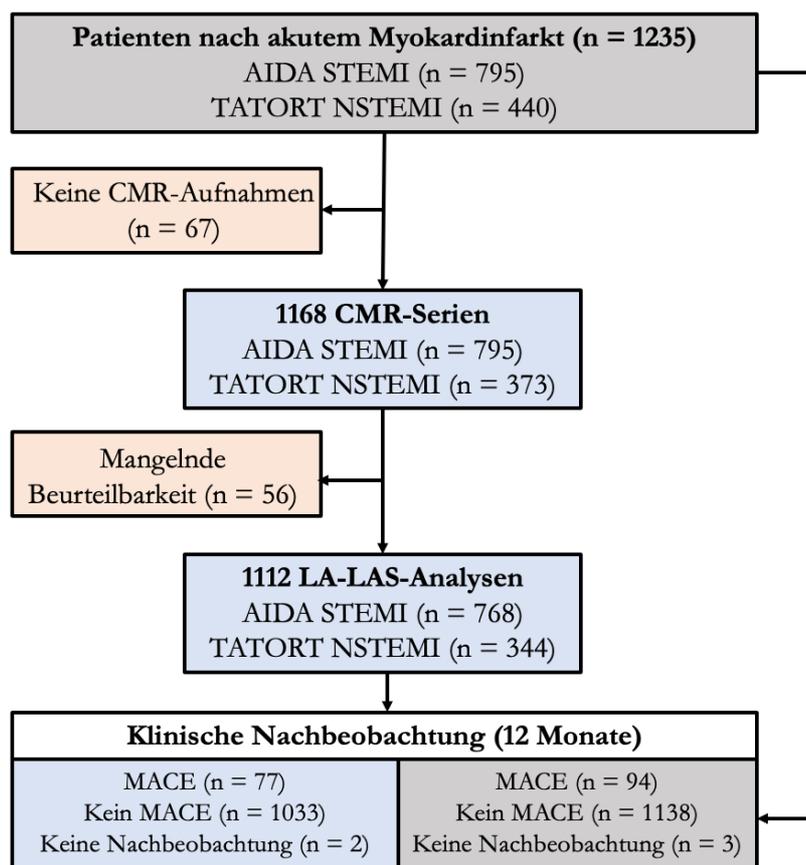


Abbildung 6: Fließdiagramm zur LA-LAS-Studie

Abkürzungen: AIDA = *Abciximab i.v. Versus i.c. in ST-elevation Myocardial Infarction*, STEMI = ST-Hebungs-Myokardinfarkt, TATORT = *Thrombus Aspiration in Thrombus Containing Culprit Lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, CMR = Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, LA-LAS = Linkatrialer *Long-Axis-Strain*, MACE = *Major Adverse Cardiac Event*.

Tabelle 1: Auflistung der primären Endpunkte

	STEMI	NSTEMI
Tod	22	24
Reinfarkt	21	9
Dekompensierte Herzinsuffizienz	24	15

Primäre Endpunkte der Studienpopulation, aufgeteilt nach der Entität des akuten Myokardinfarkts. Abkürzungen: STEMI = ST-Hebungs-Myokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt.

3.1 Gruppenunterschiede

3.1.1 Klinische und angiographische Merkmale

Im Median war die gesamte Patientenpopulation 64 Jahre alt; die Patienten, bei denen MACE auftraten, waren signifikant älter als die Patienten ohne MACE (72 vs. 63 Jahre, $p < 0,001$). Der Großteil aller Patienten (75,3%) war männlichen Geschlechts; bei der Geschlechterverteilung gab es zwischen den Gruppen mit und ohne MACE keine signifikanten Unterschiede. Weiterhin war unter den Patienten mit MACE der Anteil derer, die bei Aufnahme eine ausgeprägte Herzinsuffizienz hatten, größer als bei den Patienten ohne MACE ($p < 0,001$) und es waren mehr Gefäße verschlossen ($p = 0,009$). Die weiteren Patientendaten sind in **Tabelle 2** und **Tabelle 3** aufgeführt.

Tabelle 2: Klinische Ausgangsdaten der Studienpopulation

	Total (n = 1112)	MACE (n = 77)	Kein MACE (n = 1033)	p-Wert
Klinische und demographische Parameter				
Alter (Jahre)	64 (53, 72)	72 (61, 77)	63 (52, 72)	< 0,001
Männliches Geschlecht	837/1112 (75,3)	51/77 (66,2)	785/1033 (76,0)	0,055
Raucher (aktuell)	449/1032 (43,5)	21/70 (30,0)	427/960 (44,5)	0,018
Hypertonie	792/1110 (71,4)	64/77 (83,1)	726/1031 (70,4)	0,017
Hyperlipoproteinämie	421/1104 (38,1)	26/77 (33,8)	394/1025 (38,4)	0,416
Diabetes	260/1110 (23,6)	27/77 (35,1)	232/1031 (22,5)	0,012
BMI (kg/m ²)	27,5 (25,0, 30,4)	27,3 (25,3, 31,1)	27,5 (24,9, 30,3)	0,601
Vorheriger Infarkt	76/1110 (6,8)	5/77 (6,5)	70/1031 (6,8)	0,921
ST-Strecken-Hebung	768/1112 (69,1)	52/77 (67,5)	716/1033 (69,3)	0,744
Minuten bis PCI *	180 (109, 315)	192 (116, 373)	180 (108, 310)	0,306
Vorhofflimmern	64/1108 (5,8)	11/77 (14,3)	53/1029 (5,2)	0,001
Mitralinsuffizienz	571/1077 (53,0)	54/75 (72,0)	564/1002 (56,3)	0,024
Killip-Klasse bei Aufnahme				< 0,001
1	985/1112 (88,6)	50/77 (64,9)	933/1033 (90,3)	
2	88/1112 (7,9)	18/77 (23,4)	70/1033 (6,8)	
3	23/1112 (2,1)	5/77 (6,5)	18/1033 (1,7)	
4	16/1112 (1,4)	4/77 (5,2)	12/1033 (1,2)	

Kategorische Variablen wurden als Anteil mit Prozentwert angegeben und p-Werte für die Gruppenunterschiede mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit zugehörigem Interquartal-Intervall angegeben und p-Werte für die Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney U-Test berechnet. Fettdruck zeigt statistische Signifikanz ($p < 0,05$). * = nur bei STEMI-Patienten erhoben. Abkürzungen: MACE = *Major Adverse Cardiac Event*, BMI = *Body-Mass-Index*, kg/m² = Kilogramm Körpergewicht pro Quadratmeter Körperoberfläche, PCI = Perkutane Koronarintervention, STEMI = ST-Hebungs-Myokardinfarkt.

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Ausgangsdaten der Studienpopulation

	Total (n = 1112)	MACE (n = 77)	Kein MACE (n = 1033)	p-Wert
Zahl der erkrankten Gefäße				0,009
1	555/1112 (49,9)	28/77 (36,4)	526/1033 (50,9)	
2	333/1112 (29,9)	24/77 (31,2)	309/1033 (29,9)	
3	224/1112 (20,1)	25/77 (32,5)	198/1033 (19,2)	
Betroffene Arterie				0,140
RIVA	454/1112 (40,8)	41/77 (53,2)	413/1033 (40,0)	
LCX	233/1112 (21,0)	15/77 (19,5)	216/1033 (20,9)	
Linker Hauptstamm	5/1112 (0,4)	0/77 (0,0)	5/1033 (0,5)	
RCA	413/1112 (37,1)	20/77 (26,0)	393/1033 (38,0)	
Bypass-Gefäß	7/1112 (0,6)	1/77 (1,3)	6/1033 (0,6)	
TIMI-Fluss-Grad vor PCI				0,558
0	558/1112 (50,2)	44/77 (57,1)	513/1033 (49,7)	
1	129/1112 (11,6)	6/77 (7,8)	123/1033 (11,9)	
2	226/1112 (20,3)	14/77 (18,2)	211/1033 (20,4)	
3	199/1112 (17,9)	13/77 (16,9)	186/1033 (18,0)	
Implantierter Stent	1085/1112 (97,6)	75/77 (97,4)	1008/1033 (97,6)	0,636
TIMI Fluss-Grad nach PCI				0,154
0	21/1112 (1,9)	1/77 (1,3)	20/1033 (1,9)	
1	23/1112 (2,1)	4/77 (5,2)	19/1033 (1,8)	
2	83/1112 (7,5)	8/77 (10,4)	75/1033 (7,3)	
3	985/1112 (88,6)	64/77 (83,1)	919/1033 (89,0)	
Zeit bis CMR (Tage)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	0,024

Kategorische Variablen wurden als Anteil mit Prozentwert angegeben und p-Werte für die Gruppenunterschiede mit dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit zugehörigem Interquartil-Intervall angegeben und p-Werte für die Gruppenunterschiede mit dem Mann-Whitney U-Test berechnet. Fettdruck zeigt statistische Signifikanz ($p < 0,05$). Abkürzungen: MACE = *Major Adverse Cardiac Event*, RIVA = *Ramus interventricularis anterior*, LCX = *Ramus circumflexus*, RCA = *Arteria coronaria dextra*, TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction-Score*, PCI = *Perkutane Koronarintervention*, CMR = *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*.

3.1.2 Strukturelle und funktionelle CMR-Analyse

Die strukturelle und funktionelle Analyse (**Tabelle 4**) zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne MACE. Patienten, die später ein MACE erlitten, hatten im Vergleich zu Patienten ohne MACE ein größeres Infarktareal (20,40% vs. 13,10%, $p = 0,001$), eine ausgeprägtere MVO (0,884% vs. 0,328%, $p = 0,041$) sowie einen geringeren MSI (44,50% vs. 55,48%, $p = 0,024$). Die linksventrikuläre Funktion war bei MACE-Patienten deutlich eingeschränkt, was sich an der reduzierten LVEF (40,00% vs. 51,00%, $p < 0,001$) sowie eingeschränkten LV-GLS (-11,59% vs. -16,63%, $p < 0,001$) zeigte.

Ebenfalls unterschieden sich die Gruppen signifikant (alle $p < 0,001$) in ihrer atrialen Funktion: bei Patienten mit MACE waren LA-Es (16,25% vs. 21,23%), LAEF (44,18% vs. 53,78%), LA-LAS (12,69% vs. 17,66%) und LA-LAS₉₀ (14,65% vs. 20,20%) reduziert. Der LA-Es betrug über alle Patienten im Median 20,94%, LA-LAS₉₀ zeigte einen leicht niedrigeren Median mit 19,91 % und LA-LAS fiel mit 17,48% im Median noch geringer aus.

Tabelle 4: Morphologische und funktionelle CMR-Analysen der Studienpopulation

	Total	MACE	Kein MACE	p-Wert
CMR-basierte Morphologie				
Infarktgröße (%)	13,40 (5,40; 21,80)	20,40 (9,83; 28,95)	13,10 (5,30; 21,35)	0,001
MVO (%)	0,357 (0,000; 2,000)	0,884 (0,00; 2,858)	0,328 (0,00; 1,933)	0,041
AAR (%)	29,45 (20,30; 42,61)	33,58 (24,23; 45,90)	29,26 (20,25; 42,35)	0,068
MSI (%)	54,68 (33,74; 74,70)	44,50 (23,38; 69,13)	55,48 (35,04; 74,73)	0,024
LAVI	35,00 (26,65; 44,50)	40,50 (28,00; 53,55)	34,60 (26,60; 43,63)	0,004
Ventrikuläre Funktion				
LVEF (%)	50,60 (43,50; 57,58)	40,00 (33,05; 52,35)	51,00 (44,30; 57,60)	< 0,001
LV-GLS (%)	-16,41 (-12,43; -20,10)	-11,59 (-8,26; -17,07)	-16,63 (-12,94; -20,25)	< 0,001
Atriale Funktion				
LA-Es (%)	20,94 (16,25; 25,77)	16,25 (11,63; 21,28)	21,23 (16,69; 26,16)	< 0,001
LAEF (%)	53,28 (46,60; 59,27)	44,18 (35,20; 52,01)	53,78 (47,10; 59,48)	< 0,001
LA-LAS (%)	17,48 (14,46; 20,56)	12,69 (9,27; 17,36)	17,66 (14,81; 20,75)	< 0,001
LA-LAS ₉₀ (%)	19,91 (16,13; 23,57)	14,65 (10,61; 18,97)	20,20 (16,60; 23,85)	< 0,001

Die Daten wurden als Median mit zugehörigem Interquartal-Intervall angegeben. P-Werte wurden zum Vergleich der Patienten mit und ohne MACE mittels Mann-Whitney U-Test berechnet. Fettdruck zeigt statistische Signifikanz ($p < 0,05$). CMR = Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, MACE = *Major adverse cardiac event*, MVO = Mikrovaskuläre Obstruktion, AAR = potenzielle Infarktgröße, MSI = *Myocardial salvage index*, LVEF/LV-GLS = Linksventrikuläre(r) Ejektionsfraktion/*Global-Longitudinal-Strain*, LAVI/LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ = Linksatriale(r) Volumenindex/*Reservoir-Strain*/Ejektionsfraktion/*Long-Axis-Strain*/*Long-Axis-Strain* (90°-Winkel).

3.1.3 Assoziation von LA-LAS zu anderen Parametern

Wie in **Tabelle 5** dargestellt, bestand zwischen LA-LAS und LA-LAS₉₀ eine hohe Korrelation ($r = 0,879$, $p < 0,001$), ebenso korrelierten diese Parameter signifikant mit LA-Es ($r \geq 0,604$, $p < 0,001$) und der LAEF ($r \geq 0,653$, $p < 0,001$).

Tabelle 5: Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten der linksatrialen Parameter

Parameter	LA-LAS	LA-LAS ₉₀	LA-Es	LAEF
LA-LAS	1,000	0,879	0,604	0,653
LA-LAS ₉₀	0,879	1,000	0,619	0,655

Abkürzungen: LA-LAS = linksatrialer *Long-Axis-Strain*, LA-LAS₉₀ = LA-LAS im 90°-Winkel zur Mitralklappenebene, LA-Es = linksatrialer *Reservoir-Strain*, LAEF = Linksatriale Ejektionsfraktion.

Aus den untenstehenden Streudiagrammen (**Abbildung 7**) ist zu erkennen, dass es insbesondere bei höheren Werten zu einer Abweichung der verglichenen Parameter kommt.

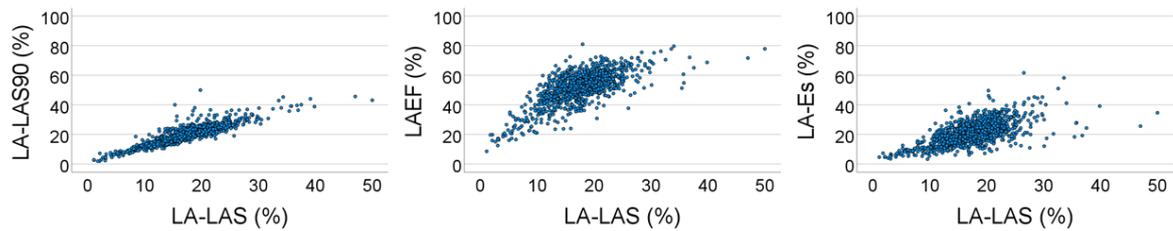


Abbildung 7: Streudiagramme der linksatrialen Funktionsparameter

Abkürzungen: LA-LAS = linksatrialer *Long-Axis-Strain*, LA-LAS₉₀ = LA-LAS im 90°-Winkel zur Mitralklappenebene, LA-Es = linksatrialer *Reservoir-Strain*, LAEF = Linksatriale Ejektionsfraktion.

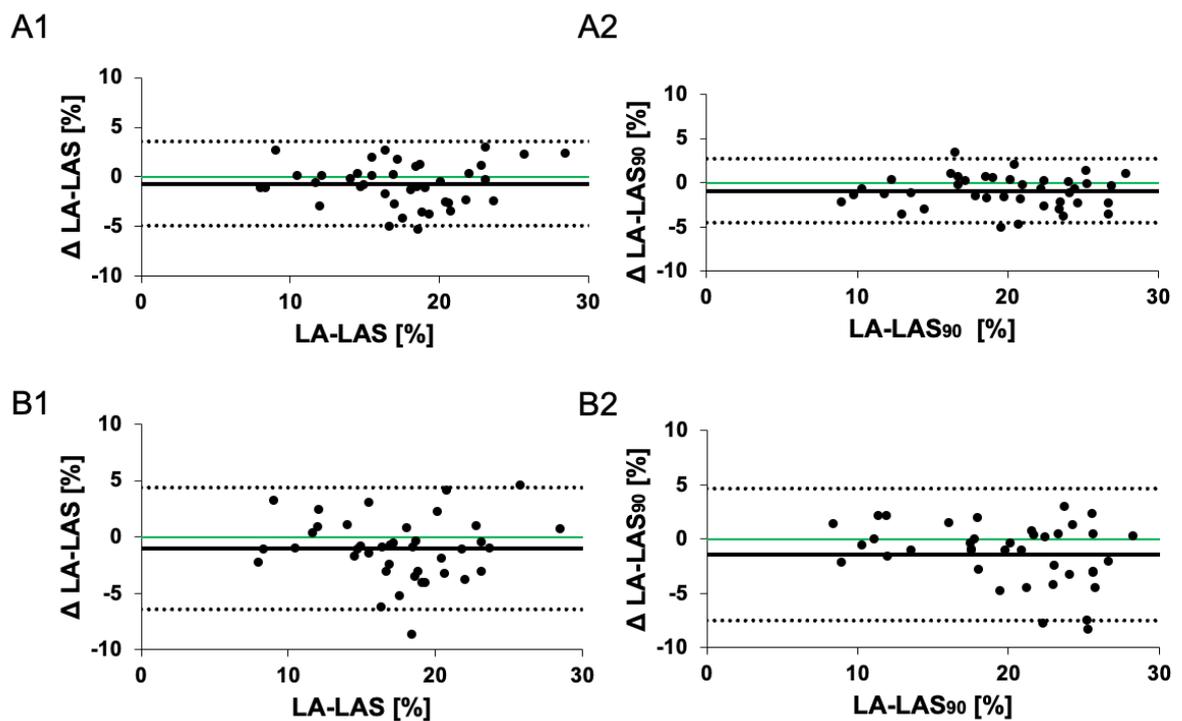
3.2 Reproduzierbarkeit und Untersuchervariabilität

Die Reproduzierbarkeit der LA-LAS-Messungen stellte sich exzellent dar. Bezogen auf denselben Untersucher (Intra-Observer), lag ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen den zwei wiederholten LA-LAS-Messungen vor; der ICC betrug 0,94. Noch höher war der ICC für Intra-Observer-Messungen mit der LA-LAS₉₀-Methode (0,96). Beim Vergleich der Messungen zwischen zwei unterschiedlichen Untersuchern (Inter-Observer) betrug der ICC für LA-LAS 0,91, für LA-LAS₉₀ 0,91. Weitere Kriterien zu den Übereinstimmungen sind **Tabelle 6** zu entnehmen. In den abgebildeten Bland-Altman-Plots (**Abbildung 8**) sind die prozentuale Intra- bzw. Interobserver-Variabilität in Abhängigkeit vom Mittelwert der jeweiligen zwei LA-LAS- bzw. LA-LAS₉₀-Messungen angegeben; die Differenzen bewegen sich fast ausschließlich in engen Grenzen um den Mittelwert der Differenzen.

Tabelle 6: Intra- und Interobserver-Reliabilität der Messungen

LA-LAS (intra)	0,94 (0,89-0,97)	12,20%	0,68 +/- 2,17
LA-LAS ₉₀ (intra)	0,96 (0,91-0,98)	15,28%	1,00 +/- 2,75
LA-LAS (inter)	0,91 (0,83-0,96)	9,36%	0,92 +/- 1,84
LA-LAS ₉₀ (inter)	0,91 (0,80-0,95)	15,62%	1,42 +/- 3,11

Abkürzungen: ICC = Intraklassenkoeffizient, KI = 95%-Konfidenzintervall, CoV = Varianzkoeffizient, MD = mittlere Abweichung, SD = Standardabweichung, LA-LAS = Linksatrialer *Long-Axis-Strain*, LA-LAS₉₀ = LA-LAS im 90°-Winkel zur Mitralklappenebene, intra = Intraobserver-Reliabilität, inter = Interobserver-Reliabilität.

**Abbildung 8:** Bland-Altman-Diagramme für LA-LAS und LA-LAS₉₀

Übereinstimmung zwischen Intra- (A1, A2) und Interobserver-Messungen (B1, B2) für LA-LAS (A1, B1) und LA-LAS₉₀ (A2, B2). Y-Achse = Differenz der beiden Messwerte für denselben Patienten. X-Achse = arithmetisches Mittel der beiden Messwerte für denselben Patienten. Grüne Linie = Nulllinie. Schwarze Linie = arithmetisches Mittel der Differenzen. Gestrichelte Linien = Grenzen der Übereinstimmung (Mittelwert der Differenzen +/- Standardabweichung * 1,96). Δ = Unterschied der Messwerte für denselben Patienten. Abkürzungen: LA-LAS = Linksatrialer *Long-Axis-Strain*, LA-LAS₉₀ = LA-LAS im 90°-Winkel zur Mitralklappenebene.

3.3 Kaplan-Meier-Analysen

Um die Fähigkeit der LA-LAS-Messungen zur Risikostratifizierung zu ermitteln, wurde die Patientenkohorte einerseits anhand des medianen LA-LAS (17,48%) dichotomisiert, andererseits anhand des LA-LAS am Youden-Index (12,23%). Dargestellt als Kaplan-Meier-Kurven zeigte sich in beiden Fällen eine signifikante Aufteilung in Hoch- und Niedrigrisikogruppe über den 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum (siehe **Abbildung 9**).

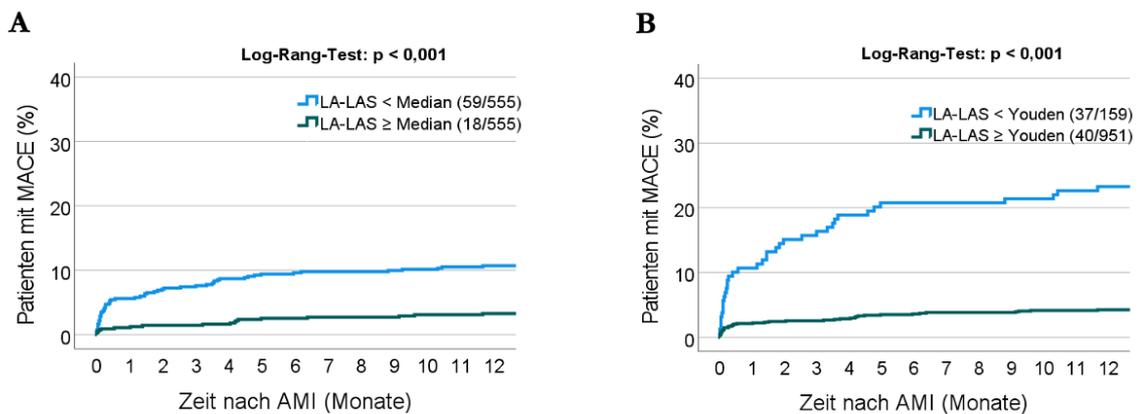


Abbildung 9: Nutzen von LA-LAS zur MACE-Prädiktion

Darstellung der Prävalenz von MACE (y-Achse) über die 12-monatige Beobachtungszeit (x-Achse) nach Dichotomisierung der Studienpopulation am Median von LA-LAS (17,48%) (A) sowie nach Dichotomisierung am Youden-Index von LA-LAS (12,23%) (B). Die Prävalenz nach 12 Monaten ist als Bruchteil (n/N) der aufgetretenen MACE an der Gruppengröße angegeben. Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, LA-LAS = *linksatrialer Long-Axis-Strain*, AMI = Akuter Myokardinfarkt.

In **Abbildung 10** ist die Auftretenshäufigkeit von MACE in Abhängigkeit der Dichotomisierung anhand LA-LAS in Subgruppen mit LVEF < 35% sowie LVEF \geq 35% dargestellt.

Hier zeigte sich, dass LA-LAS dichotomisiert am Medianwert innerhalb der Gruppe mit einer LVEF < 35% trotz visueller Unterscheidung von Hoch- und Niedrigrisikogruppen keine statistische Signifikanz erreichen konnte ($p = 0,208$). In der Gruppe der Patienten mit LVEF \geq 35% war dies jedoch der Fall ($p < 0,001$).

LA-LAS dichotomisiert am Youden-Index zeigte einen inkrementellen Nutzen gegenüber dem Parameter LVEF: sowohl für die Patienten mit LVEF < 35%, als auch mit LVEF \geq 35% wurde eine signifikante Risikostratifizierung ermöglicht (beide: $p < 0,001$).

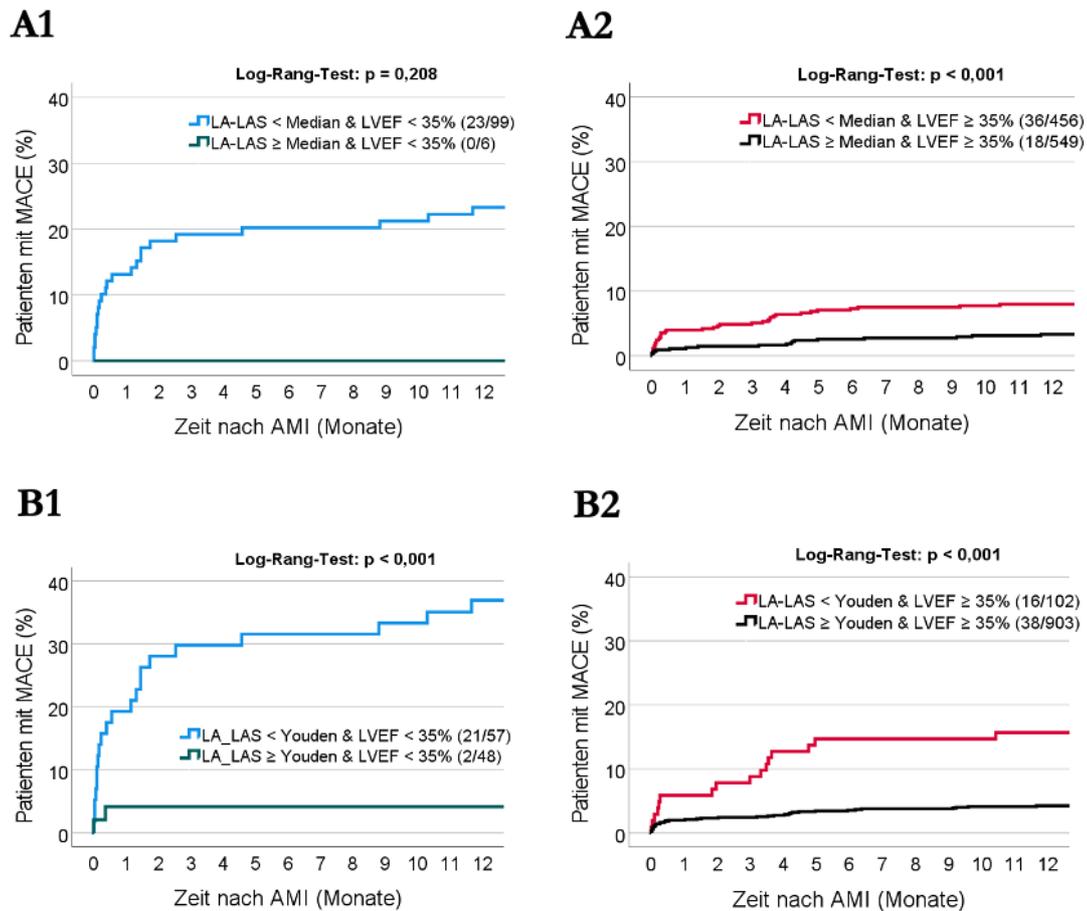


Abbildung 10: Nutzen von LA-LAS zur MACE-Prädiktion zusätzlich zur LVEF

Darstellung der Prävalenz von MACE (y-Achse) über die 12-monatige Beobachtungszeit (x-Achse). A1-A2: Dichotomisierung der Studienpopulation am Median von LA-LAS (17,48%), für LVEF < 35% (A1) sowie LVEF \geq 35% (A2). B1-B2: Dichotomisierung der Studienpopulation am Youden-Index von LA-LAS (12,23%), für LVEF < 35% (B1) sowie LVEF \geq 35% (B2). Die Prävalenz nach 12 Monaten ist als Bruchteil (n/N) der aufgetretenen MACE an der Gruppengröße angegeben. Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, LA-LAS = *Linksatrialer Long-Axis-Strain*, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, AMI = Akuter Myokardinfarkt.

In **Abbildung 11** ist dargestellt, dass der im Median dichotomisierte LA-LAS bei LV-GLS > Median (also einem weniger negativen und damit schlechteren LV-GLS) Niedrig- von Hochrisikogruppen unterscheiden konnte ($p < 0,001$). Der LV-GLS-Median wurde für die gesamte Population errechnet, also nicht nur denen Patienten, bei denen ein LA-LAS-Wert ermittelt werden konnte. Eine statistisch signifikante Risikostratifizierung war in der Gruppe mit eingeschränktem LV-GLS auch bei der Dichotomisierung im Youden-Index von LA-LAS möglich ($p < 0,001$). Demgegenüber konnte in der Gruppe mit LV-GLS \leq Median, also einem negativeren und damit besseren Wert, die Dichotomisierung anhand des medianen LA-LAS-Wertes keine statistische Signifikanz erzielen ($p = 0,266$); dies war bei Verwendung des Youden-Index von LA-LAS jedoch möglich ($p = 0,019$).

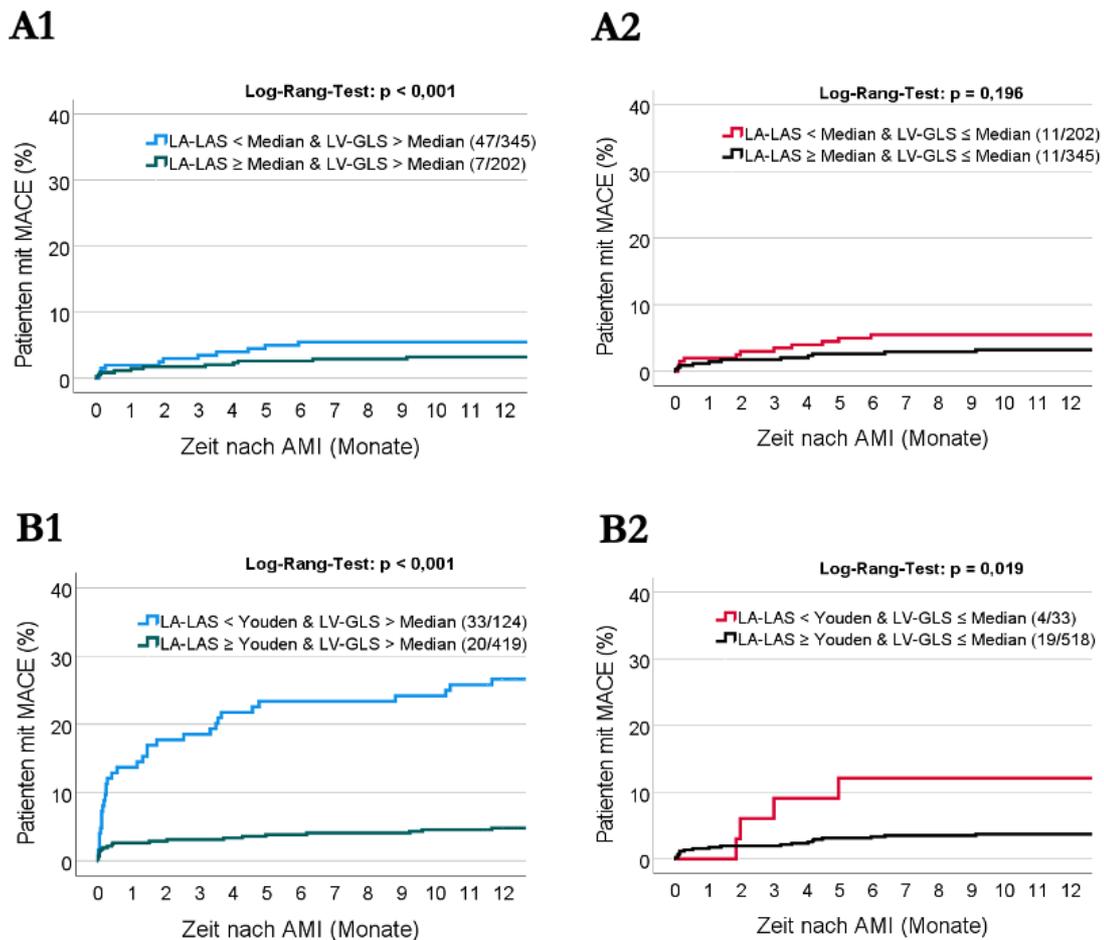


Abbildung 11: Nutzen von LA-LAS zur MACE-Prädiktion zusätzlich zu LV-GLS

Darstellung der Prävalenz von MACE (y-Achse) über die 12-monatige Beobachtungszeit (x-Achse). A1-A2: Dichotomisierung der Studienpopulation am Median von LA-LAS (17,48%), für LV-GLS > Median (-16,37%) (A1) sowie LV-GLS \leq Median (-16,37%). B1-B2: Dichotomisierung der Studienpopulation am Youden-Index von LA-LAS (12,23%), für LV-GLS > Median (-16,37%) (B1) sowie LV-GLS \leq Median (-16,37%) (B2). Die Prävalenz nach 12 Monaten ist als Bruchteil (n/N) der aufgetretenen MACE an der Gruppengröße angegeben. Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, LA-LAS = *Linksatrialer Long-Axis-Strain*. LV-GLS = *Linksventrikulärer Global-Longitudinal-Strain*, AMI = Akuter Myokardinfarkt.

3.4 Uni- und multivariable Cox-Regressionsanalyse

Die univariable Cox-Regressionsanalyse an der Gesamtpopulation der STEMI- sowie NSTEMI-Patienten (**Tabelle 7**) zeigte eine Reihe von klinischen und angiographischen Risikofaktoren für das Auftreten von MACE während 12 Monaten auf. Bei den klinischen Variablen waren insbesondere die Killip-Klasse (HR 2,05, KI 1,62-2,59), arterielle Hypertonie (HR 2,03, KI 1,12-3,68), Vorhofflimmern in der Anamnese (HR 2,83, KI 1,49-5,35, $p = 0,001$) und Mitralsuffizienz (HR 2,18, KI 1,21-3,91, $p = 0,010$) Risikofaktoren für das Auftreten von MACE; außerdem konnten das Alter, die Raucheranamnese und das Vorliegen eines Diabetes mellitus MACE prognostizieren (alle $p \leq 0,022$).

In der Angiographie waren die Zahl der erkrankten Gefäße (HR 1,50, KI 1,15-1,97, $p = 0,004$) und die für den AMI ursächliche Herzkranzarterie (HR 1,37, KI 1,10-1,72, $p = 0,006$) statistisch signifikante Prädiktoren.

Tabelle 8 zeigt univariable Cox-Regressionsmodelle mit CMR-basierten Parametern. Die morphologischen Parameter IS (HR 1,03, KI 1,01-1,05, $p < 0,001$), MVO (HR 1,08, KI 1,02-1,15, $p = 0,005$), MSI (HR 0,99, KI 0,98-1,00, $p = 0,034$) sowie LAVI (HR 1,03, KI 1,02-1,04, $p < 0,001$) zeigten hier prognostische Eignung. Bei den CMR-funktionellen Parametern waren alle untersuchten Parameter (LVEF, LV-GLS, LA-Es, LAEF, LA-LAS, LA-LAS₉₀) statistisch signifikant ($p < 0,001$). Von den CMR-basierten Parametern zeigte LA-LAS in der univariablen Analyse die größte Prognosekraft für das Auftreten von MACE (HR 0,85, KI 0,82-0,88).

Tabelle 7: Univariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE

Variable	<i>Hazard-Ratio</i> (KI)	p-Wert
Klinische und demographische Parameter		
Killip-Klasse	2,05 (1,62-2,59)	< 0,001
BMI	1,02 (0,97-1,07)	0,479
Alter	1,05 (1,03-1,07)	< 0,001
Männliches Geschlecht	0,63 (0,39-1,02)	0,058
Nikotinabusus	0,55 (0,33-0,92)	0,022
Arterielle Hypertonie	2,03 (1,12-3,68)	0,020
Diabetes mellitus	1,82 (1,14-2,90)	0,012
Hyperlipoproteinämie	0,83 (0,52-1,33)	0,430
Vorhofflimmern	2,83 (1,49-5,35)	0,001
Mitralinsuffizienz	2,18 (1,21-3,91)	0,010
Angiographische Parameter		
Zahl kranker Gefäße	1,50 (1,15-1,97)	0,004
Betroffene Koronararterie	1,37 (1,10-1,72)	0,006
TIMI vor PCI	0,92 (0,76-1,11)	0,379
TIMI nach PCI	0,82 (0,59–1,15)	0,244

Ergebnisse einer univariablen Cox-Regressionsanalyse zur MACE-Prädiktion während der 12-monatigen klinischen Nachbeobachtung nach akutem Myokardinfarkt. Die Daten werden als *Hazard-Ratios* mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall in Klammern angegeben. Fettgedruckte Parameter zeigen univariate statistische Signifikanz ($p < 0,05$) an. Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, KI = 95%-Konfidenzintervall, BMI = *Body Mass Index*, TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction-Score*, PCI = Perkutane Koronarintervention.

Tabelle 8: Univariable CMR-basierte Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE

Variable	Hazard-Ratio (KI)	p-Wert
CMR-abgeleitete morphologische Parameter		
IS	1,03 (1,01-1,05)	< 0,001
MVO	1,08 (1,02-1,15)	0,005
AAR	1,01 (1,00-1,03)	0,120
MSI	0,99 (0,98-1,00)	0,034
LAVI	1,03 (1,02-1,04)	< 0,001
CMR-abgeleitete funktionelle Parameter		
LVEF	0,94 (0,92-0,96)	< 0,001
LV-GLS	1,14 (1,09-1,19)	< 0,001
LA-Es	0,90 (0,87-0,94)	< 0,001
LAEF	0,94 (0,93-0,96)	< 0,001
LA-LAS	0,85 (0,82-0,88)	< 0,001
LA-LAS ₉₀	0,86 (0,83-0,90)	< 0,001

Ergebnisse einer univariablen Cox-Regressionsanalyse zur MACE-Prädiktion während der 12-monatigen klinischen Nachbeobachtung nach akutem Myokardinfarkt. Die Daten werden als *Hazard-Ratios* mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall in Klammern angegeben. Fettgedruckte Parameter zeigen univariate statistische Signifikanz ($p < 0,05$) an. Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, KI = 95%-Konfidenzintervall, CMR = Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, IS = Infarktgröße, MVO = Mikrovaskuläre Obstruktion, AAR = potenzielle Infarktgröße, MSI = *Myocardial salvage index*, LVEF/LV-GLS = Linksventrikuläre(r) Ejektionsfraktion/*Global-Longitudinal-Strain*, LAVI/LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ = Linksatriale(r) Volumenindex/*Reservoir-Strain*/Ejektionsfraktion/*Long-Axis-Strain*/*Long-Axis-Strain* (90°-Winkel).

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der multivariablen Analyse, in die sämtliche univariabel signifikanten Parameter eingeschlossen worden sind. Aufgrund der hohen Korrelation der Parameter LA-Es, LAEF, LA-LAS und LA-LAS₉₀ zueinander wurden vier separate multivariable Modelle angewendet, in denen von den vier genannten Parametern jeweils nur einer angewendet wurde. Der LV-GLS zeigte in jedem der vier Modelle eine statistisch signifikante Vorhersagekraft für das Auftreten von MACE ($HR \geq 1,10$, $p \leq 0,015$). Neben der LAEF waren insbesondere LA-LAS (HR 0,90, KI 0,82-0,99, $p = 0,036$) und LA-LAS₉₀ (HR 0,92, KI 0,84-1,00, $p = 0,050$) in ihren jeweiligen Modellen unabhängig mit dem kombinierten Endpunkt assoziiert, jedoch nicht LA-Es. Die Mitralinsuffizienz wurde aufgrund der Einschränkung, dass dafür keine Einteilung nach Schweregrad vorliegt, in der Tabelle nicht angegeben. In einem multivariablen Modell erreichte die Mitralinsuffizienz keine statistische Signifikanz unabhängig von LA-LAS (HR 1,56, KI 0,86-2,84, $p = 0,144$).

Tabelle 9: Multivariable Analyse von MACE-Prädiktoren

Variable	HR (KI) <i>Modell 1</i>	HR (KI) <i>Modell 2</i>	HR (KI) <i>Modell 3</i>	HR (KI) <i>Modell 4</i>
Klinische und demographische Parameter				
Killip-Klasse	1,28 (0,86-1,90) p = 0,221	1,31 (0,89-1,94) p = 0,173	1,28 (0,94-2,01) p = 0,224	1,28 (0,86-1,90) p = 0,218
Alter	1,02 (0,99-1,06) p = 0,159	1,02 (0,99-1,05) p = 0,242	1,02 (0,99-1,06) p = 0,204	1,02 (0,99-1,06) p = 0,190
Nikotinabusus	1,03 (0,49-2,15) p = 0,948	0,99 (0,72-4,11) p = 0,981	1,04 (0,49-2,22) p = 0,911	1,04 (0,49-2,22) p = 0,911
Arterielle Hypertonie	1,65 (0,68-3,96) p = 0,266	1,69 (0,72-4,11) p = 0,242	1,61 (0,67-3,89) p = 0,286	1,58 (0,66-3,80) p = 0,309
Diabetes mellitus	1,13 (0,53-2,38) p = 0,756	1,17 (0,50-2,13) p = 0,687	1,16 (0,54-2,47) p = 0,701	1,14 (0,54-2,41) p = 0,740
Vorhofflimmern	0,59 (0,16-2,17) p = 0,427	0,45 (0,11-1,78) p = 0,256	0,49 (0,13-1,89) p = 0,300	0,52 (0,13-1,99) p = 0,337
Zahl kranker Gefäße	1,36 (0,93-1,99) p = 0,108	1,32 (0,94-1,96) p = 0,151	1,29 (0,88-1,89) p = 0,188	1,30 (0,88-1,90) p = 0,185
Betroffene Koronararterie	0,86 (0,54-1,37) p = 0,521	0,86 (0,53-1,38) p = 0,523	0,89 (0,55-1,42) p = 0,619	0,86 (0,53-1,39) p = 0,537
CMR-abgeleitete morphologische Parameter				
IS	0,98 (0,94-1,03) p = 0,463	0,98 (0,95-1,03) p = 0,471	0,98 (0,94-1,03) p = 0,468	0,98 (0,94-1,03) p = 0,430
MVO	0,98 (0,86-1,11) p = 0,718	0,98 (0,85-1,09) p = 0,715	0,97 (0,85-1,11) p = 0,663	0,97 (0,86-1,10) p = 0,686
MSI	1,00 (0,98-1,02) p = 0,875	1,00 (0,98-1,02) p = 0,900	1,00 (0,98-1,02) p = 0,910	1,00 (0,98-1,02) p = 0,979
LAVI	1,01 (0,99-1,03) p = 0,208	1,00 (0,98-1,02) p = 0,838	1,00 (0,99-1,02) p = 0,699	1,00 (0,99-1,02) p = 0,682
CMR-abgeleitete funktionelle Parameter				
LVEF	0,99 (0,95-1,03) p = 0,670	1,00 (0,96-1,04) p = 0,953	1,00 (0,96-1,04) p = 0,887	1,00 (0,96-1,04) p = 0,864
LV-GLS	1,11 (1,02-1,20) p = 0,011	1,11 (1,02-1,18) p = 0,009	1,10 (1,02-1,20) p = 0,015	1,10 (1,03-1,20) p = 0,010
LA-Es <i>Modell 1</i>	0,95 (0,89-1,00) p = 0,061	/	/	/
LAEF <i>Modell 2</i>	/	0,96 (0,93-0,99) p = 0,015	/	/
LA-LAS <i>Modell 3</i>	/	/	0,90 (0,82-0,99) p = 0,036	/
LA-LAS ₉₀ <i>Modell 4</i>	/	/	/	0,92 (0,84-1,00) p = 0,050

Ergebnisse einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse (Enter-Methode) zur MACE-Prädiktion während der 12-monatigen klinischen Nachbeobachtung nach akutem Myokardinfarkt. Die Daten werden als *Hazard-Ratios* mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall in Klammern angegeben. Fettgedruckte Zahlen zeigen statistische Signifikanz ($p < 0,05$). Die Parameter LA-Es, LAEF und LA-LAS/LA-LAS₉₀ wurden aufgrund hoher Korrelation in separaten Modellen berücksichtigt. Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, HR = *Hazard-Ratio*, KI = 95%-Konfidenzintervall, CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie, IS = Infarktgröße, MVO = Mikrovaskuläre Obstruktion, MSI = *Myocardial Salvage Index*, LVEF/LV-GLS = Linksventrikuläre(r)

Ejektionsfraktion/*Global-Longitudinal-Strain*, LAVI/LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ = Linksatriale(r) Volumen-Index/*Reservoir-Strain*/Ejektionsfraktion/*Long-Axis-Strain*/*Long-Axis-Strain* (90°-Winkel).

Eine multivariable Cox-Regressionsanalyse bestehend aus nur acht klinisch relevanten Parametern ist in **Tabelle 10** angegeben. Die Killip-Klasse sowie LV-GLS zeigten sich in jedem Modell statistisch signifikant, das Alter nur in Modell 1 (mit LA-Es). LA-Es ($p = 0,104$) und LAEF ($p = 0,069$) erreichten in ihren Modellen keine statistische Signifikanz, während LA-LAS und LA-LAS₉₀ (beide $p = 0,007$) unabhängig MACE prognostizieren konnten.

Tabelle 10: Multivariable Analyse ausgewählter MACE-Prädiktoren

Variable	HR (KI) <i>Modell 1</i>	HR (KI) <i>Modell 2</i>	HR (KI) <i>Modell 3</i>	HR (KI) <i>Modell 4</i>
Klinische und demographische Parameter				
Alter	1,03 (1,00-1,05) $p = 0,025$	1,02 (1,00-1,05) $p = 0,060$	1,02 (1,00-1,05) $p = 0,089$	1,02 (1,00-1,05) $p = 0,069$
Killip-Klasse	1,44 (1,06-1,94) $p = 0,019$	1,43 (1,06-1,93) $p = 0,021$	1,42 (1,05-1,91) $p = 0,022$	1,43 (1,06-1,93) $p = 0,021$
Zahl kranker Gefäße	1,26 (0,91–1,74) $p = 0,171$	1,25 (0,90-1,72) $p = 0,186$	1,21 (0,88-1,67) $p = 0,238$	1,23 (0,89-1,69) $p = 0,215$
CMR-abgeleitete morphologische Parameter				
IS	0,99 (0,96 – 1,02) $p = 0,641$	0,99 (0,96-1,02) $p = 0,678$	0,99 (0,96-1,02) $p = 0,55$	0,99 (0,96-1,02) $p = 0,489$
MVO	0,99 (0,90-1,08) $p = 0,750$	0,98 (0,90-1,08) $p = 0,692$	1,00 (0,92-1,08) $p = 0,99$	1,00 (0,93-1,08) $p = 0,979$
CMR-abgeleitete funktionelle Parameter				
LVEF	0,98 (0,95-1,01) $p = 0,130$	0,98 (0,95-1,01) $p = 0,230$	0,98 (0,95-1,02) $p = 0,30$	0,98 (0,95-1,02) $p = 0,336$
LV-GLS	1,09 (1,03-1,17) $p = 0,006$	1,10 (1,03-1,17) $p = 0,003$	1,09 (1,02-1,16) $p = 0,011$	1,09 (1,03-1,16) $p = 0,006$
LA-Es <i>Modell 1</i>	0,96 (0,92-1,01) $p = 0,104$	/	/	/
LAEF <i>Modell 2</i>	/	0,98 (0,95-1,00) $p = 0,069$	/	/
LA-LAS <i>Modell 3</i>	/	/	0,91 (0,85-0,98) $p = 0,007$	/
LA-LAS ₉₀ <i>Modell 4</i>	/	/	/	0,92 (0,87-0,98) $p = 0,007$

Ergebnisse einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse (Enter-Methode) zur MACE-Prädiktion bis 12 Monate nach akutem Myokardinfarkt. Die acht Parameter, welche klinisch für am relevantesten eingeschätzt wurden, wurden in die multivariablen Regressionsmodelle einbezogen; LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ wurden in separaten multivariablen Modellen berücksichtigt. Fettgedruckte Zahlen zeigen statistische Signifikanz ($p < 0,05$). Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, HR = *Hazard-Ratio*, KI = 95%-Konfidenzintervall, CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie, IS = Infarktgröße, MVO = Mikrovaskuläre Obstruktion, LVEF/LV-GLS = Linksventrikuläre(r) Ejektionsfraktion/*Global-Longitudinal-Strain*, LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ = Linksatriale(r) *Reservoir-Strain*/Ejektionsfraktion/*Long-Axis-Strain*/*Long-Axis-Strain* (90°-Winkel).

3.4.1 STEMI-Subgruppe

Die univariable Cox-Regressionsanalyse bei STEMI-Patienten (AIDA-Studie) verschiedener Parameter ist in (**Tabelle 11**) dargestellt. Von den untersuchten klinischen Parametern stellten sich die KillipKlasse (HR 1,90, KI 1,46-2,49, $p < 0,001$), arterielle Hypertonie (HR 2,70, KI 1,27-5,72, $p = 0,020$), Diabetes mellitus (HR 1,92, KI 1,08-3,42, $p = 0,026$), Vorhofflimmern (HR 2,87, KI 1,35-6,10, $p = 0,006$), Mitralinsuffizienz (HR 2,00, KI 1,02-3,93, $p = 0,045$), ferner ein höheres Alter, als statistisch signifikante Risikofaktoren heraus. Demgegenüber waren männliches Geschlecht (HR 0,51, KI 0,29-0,79) und der Nikotinabusus (HR 0,46, KI 0,24-0,88) statistisch signifikant mit einer niedrigeren Auftretenswahrscheinlichkeit für MACE assoziiert ($p \leq 0,019$). Die Zahl der erkrankten Gefäße erreichte als einzige angiographische Variable statistische Signifikanz (HR 1,45, KI 1,04-2,00, $p = 0,027$).

Von den CMR-morphologischen Parametern erreichten die IS (HR 1,04, KI 1,02-1,06, $p < 0,001$) sowie MVO, MSI und LAVI univariable statistische Signifikanz ($p \leq 0,020$). Gleiches galt für sämtliche CMR-abgeleitete funktionelle Parameter (alle $p < 0,001$), unter anderem LA-LAS (HR 0,84, KI 0,80-0,88) sowie LA-LAS₉₀ (HR 0,86, KI 0,83-0,90).

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der multivariablen Analyse bei STEMI-Patienten unter Verwendung der Parameter mit univariabler Signifikanz ($p < 0,05$) aus **Tabelle 11**, mit Ausnahme der Mitralinsuffizienz. Es werden vier separate Modelle, welche sich nur im untersuchten linksatrialen Funktionsparameter unterscheiden, angegeben. Als Ergebnis der Analyse zeigten sich nur die linksatrialen Funktionsparameter als unabhängige, signifikante Prädiktoren für das Auftreten von MACE: in Modell 1 der LA-Es (HR 0,93, KI 0,87-0,99, $p = 0,023$), in Modell 2 die LAEF (HR 0,93, 95%-KI 0,89-0,97, $p < 0,001$), in Modell 3 LA-LAS (HR 0,90, KI 0,81-0,99, $p = 0,037$); LA-LAS₉₀ konnte keine statistische Signifikanz erreichen ($p = 0,118$). Die prognostische Relevanz von LA-LAS war somit unabhängig von anderen Parametern wie etwa Vorhofflimmern ($p = 0,714$), sowie dem LAVI ($p = 0,740$).

Tabelle 11: Univariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE nach STEMI

Variable	<i>Hazard-Ratio</i> (KI)	p-Wert
Klinische und demographische Parameter		
Killip-Klasse	1,90 (1,46-2,49)	< 0,001
<i>Body-Mass-Index</i>	0,98 (0,92-1,05)	0,599
Alter	1,05 (1,03-1,08)	< 0,001
Männliches Geschlecht	0,51 (0,29-0,79)	0,017
Nikotinabusus	0,46 (0,24-0,88)	0,019
Arterielle Hypertonie	2,70 (1,27-5,72)	0,020
Hyperlipoproteinämie	0,69 (0,38-1,23)	0,209
Diabetes mellitus	1,92 (1,08-3,42)	0,026
Vorhofflimmern	2,87 (1,35-6,10)	0,006
Mitralinsuffizienz	2,00 (1,02-3,93)	0,045
Angiographie		
Zahl kranker Gefäße	1,45 (1,04-2,00)	0,027
TIMI vor PCI	0,81 (0,62-1,06)	0,123
TIMI nach PCI	0,77 (0,52–1,15)	0,201
CMR-abgeleitete morphologische Parameter		
IS	1,04 (1,02-1,06)	< 0,001
MVO	1,09 (1,02-1,16)	0,008
AAR	1,02 (1,00-1,03)	0,075
MSI	0,99 (0,97-1,00)	0,020
LAVI	1,02 (1,01-1,04)	0,007
CMR-abgeleitete funktionelle Parameter		
LVEF	0,93 (0,91-0,96)	< 0,001
LV-GLS	1,14 (1,08-1,20)	< 0,001
LA-Es	0,90 (0,86-0,94)	< 0,001
LAEF	0,94 (0,92-0,96)	< 0,001
LA-LAS	0,84 (0,80-0,88)	< 0,001
LA-LAS ₉₀	0,86 (0,83-0,90)	< 0,001

Ergebnisse univariabler Cox-Regressionsanalysen zur MACE-Prädiktion bis 12 Monate nach STEMI. Die Daten werden als *Hazard-Ratios* mit zugehörigem KI in Klammern angegeben. Fettgedruckte Parameter zeigen statistische Signifikanz ($p < 0,05$). Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, STEMI = ST-Hebungs-Myokardinfarkt, KI = 95%-Konfidenzintervall, TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction-Score*, PCI = Perkutane Koronarintervention, CMR = Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, IS = Infarktgröße, MVO = Mikrovaskuläre Obstruktion, AAR = potenzielle Infarktgröße, MSI = *Myocardial salvage index*, LVEF/LV-GLS = Linksventrikuläre(r) Ejektionsfraktion/*Global-Longitudinal-Strain*, LAVI/LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ = Linksatriale(r) Volumen-Index/*Reservoir-Strain*/Ejektionsfraktion/*Long-Axis-Strain*/*Long-Axis-Strain* (90°-Winkel).

Tabelle 12: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE nach STEMI

Variable	HR (KI) <i>Modell 1</i>	HR (KI) <i>Modell 2</i>	HR (KI) <i>Modell 3</i>	HR (KI) <i>Modell 4</i>
Klinische und demographische Parameter				
Killip-Klasse	1,32 (0,84-2,07) p = 0,230	1,38 (0,89-2,16) p = 0,154	1,32 (0,84-2,06) p = 0,225	1,32 (0,84-2,06) p = 0,231
Alter	1,02 (0,98-1,05) p = 0,423	1,00 (0,97-1,04) p = 0,82	1,01 (0,98-1,05) p = 0,449	1,02 (0,98-1,06) p = 0,414
Männliches Geschlecht	1,67 (0,73-3,80) p = 0,224	1,55 (0,67-3,57) p = 0,308	1,79 (0,79-4,06) p = 0,165	1,72 (0,76-3,92) p = 0,196
Nikotinabusus	0,91(0,38-2,15) p = 0,825	0,89 (0,37-2,13) p = 0,796	0,94 (0,39-2,27) p = 0,889	0,90 (0,38-2,17) p = 0,820
Arterielle Hypertonie	2,70 (0,89-8,22) p = 0,081	2,96 (0,97-9,09) p = 0,058	2,54 (0,83-7,75) p = 0,101	2,45 (0,81-7,44) p = 0,114
Diabetes mellitus	0,77 (0,31-1,88) p = 0,561	0,80 (0,32-2,00) p = 0,636	0,81 (0,33-2,03) p = 0,656	0,82 (0,33-2,02) p = 0,670
Zahl kranker Gefäße	1,38 (0,89-2,14) p = 0,148	1,31 (0,84-2,04) p = 0,233	1,30 (0,83-2,02) p = 0,255	1,31 (0,84-2,05) p = 0,237
Vorhofflimmern	0,89 (0,24-3,36) p = 0,867	0,57 (0,14-2,44) p = 0,452	0,77 (0,19-3,10) p = 0,714	0,87 (0,22-3,45) p = 0,849
CMR-abgeleitete morphologische Parameter				
IS	1,01 (0,96-1,06) p = 0,793	1,01 (0,96-1,07) p = 0,672	1,01 (0,96-1,06) p = 0,748	1,01 (0,96-1,06) p = 0,790
MVO	0,90 (0,74-1,09) p = 0,263	0,88 (0,72-1,08) p = 0,230	0,89 (0,74-1,08) p = 0,240	0,89 (0,73-1,08) p = 0,245
MSI	1,00 (0,98-1,02) p = 0,954	1,00 (0,98-1,02) p = 0,899	1,00 (0,98-1,02) p = 0,861	1,00 (0,98-1,02) p = 0,840
LAVI	1,00 (0,98-1,02) p = 0,848	0,99 (0,97-1,01) p = 0,312	1,00 (0,97-1,02) p = 0,740	1,00 (0,98-1,02) p = 0,93
CMR-abgeleitete funktionelle Parameter				
LVEF	0,99 (0,95-1,04) p = 0,791	1,01 (0,96-1,05) p = 0,776	1,00 (0,96-1,05) p = 0,975	1,00 (0,95-1,04) p = 0,859
LV-GLS	1,05 (0,96-1,14) p = 0,282	1,04 (0,95-1,14) p = 0,362	1,06 (0,97-1,16) p = 0,183	1,07 (0,98-1,16) p = 0,142
LA-Es <i>Modell 1</i>	0,93 (0,87-0,99) p = 0,023	/	/	/
LAEF <i>Modell 2</i>	/	0,93 (0,89-0,97) p < 0,001	/	/
LA-LAS <i>Modell 3</i>	/	/	0,90 (0,81-0,99) p = 0,037	/
LA-LAS ₉₀ <i>Modell 4</i>		/	/	0,93 (0,85-1,02) p = 0,118

Die Tabelle zeigt Ergebnisse einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse (Enter-Methode) zur MACE-Prädiktion bis 12 Monate nach STEMI. Fettdruck zeigt Signifikanz ($p < 0,05$). Univariabel signifikante Parameter ($p < 0,05$) wurden in die multivariable Analyse einbezogen und LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ in separaten Modellen berücksichtigt. MACE = *Major adverse cardiac event*, STEMI = ST-Hebungs-Myokardinfarkt, HR = *Hazard-Ratio*, KI = 95%-Konfidenzintervall, CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie, IS = Infarktgröße, MVO = Mikrovaskuläre Obstruktion, MSI = *Myocardial Salvage Index*, LVEF/LV-GLS = Linksventrikuläre(r) Ejektionsfraktion/*Global-Longitudinal*

Strain, LAVI/LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ = Linksatriale(r) Volumen-Index/*Reservoir-Strain*/Ejektionsfraktion/*Long-Axis-Strain*/*Long-Axis-Strain* (90°-Winkel).

3.4.2 NSTEMI-Subgruppe

In der univariablen Regressionsanalyse der Patienten mit NSTEMI (**Tabelle 13**) konnten statistisch signifikante Prädiktoren für das MACE-Auftreten innerhalb von 12 Monaten identifiziert werden. Bei den klinischen Parametern waren insbesondere die Killip-Klasse (HR 2,88, KI 1,90–4,37) und der Diabetes mellitus (HR 2,67, KI 1,45-4,92) zur Prognose geeignet, außerdem das Alter und der BMI (alle $p \leq 0,042$). Das Vorhandensein von Vorhofflimmern in der Anamnese ($p = 0,097$) und das Vorliegen von Mitralsuffizienz ($p = 0,100$) waren nicht statistisch signifikant mit dem Auftreten von MACE assoziiert. Bei den angiographischen Variablen zeigten die Zahl erkrankter Gefäße (HR 1,46, KI 1,00-2,14), das vom Verschluss betroffene Gefäß (HR 1,48, KI 1,07-2,04, $p = 0,018$) sowie der TIMI-Fluss nach PCI (HR 0,69, KI 0,48-0,99) prognostische Eignung ($p \leq 0,049$). Von den CMR-morphologischen Parametern war lediglich der LAVI statistisch signifikant mit einem schlechten Outcome assoziiert (HR 1,03, KI 1,01-1,05, $p < 0,001$). Sämtliche CMR-funktionellen Parameter erreichten in der univariablen Analyse statistische Signifikanz, insbesondere LV-GLS (HR 1,13, KI 1,06-1,21), LA-LAS (HR 0,87, KI 0,81-0,93) und LA-LAS₉₀ (HR 0,87, KI 0,81-0,93), zudem die LVEF, LA-Es und LAEF (alle $p \leq 0,004$).

In der multivariablen Analyse von MACE-Prädiktoren in NSTEMI-Patienten (**Tabelle 14**) zeigte sich in jedem der vier Modelle ein signifikanter prädiktiver Wert der Killip-Klasse (HR $\geq 2,28$, $p \leq 0,044$). Kein weiterer nicht CMR-abgeleiteter Parameter war unabhängig mit MACE assoziiert. Von den CMR-abgeleiteten Parametern konnte in jedem Modell lediglich der LV-GLS statistische Signifikanz erreichen (HR = 1,10, $p \leq 0,027$). Kein linksatrialer Funktionsparameter erreichte in den multivariablen Modellen statistische Signifikanz zur MACE-Prädiktion.

Tabelle 13: Univariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE nach NSTEMI

Variable	Hazard-Ratio (KI)	p-Wert
Klinische und demographische Parameter		
Killip-Klasse	2,88 (1,90-4,37)	< 0,001
Body-Mass-Index	1,06 (1,00-1,13)	0,042
Alter	1,05 (1,02-1,08)	0,001
Männliches Geschlecht	1,01 (0,50-2,01)	0,987
Nikotinabusus	0,89 (0,46-1,70)	0,713
Arterielle Hypertension	1,35 (0,60-3,04)	0,473
Diabetes mellitus	2,67 (1,45-4,92)	0,002
Hyperlipoproteinämie	1,33 (0,72-2,46)	0,366
Vorhofflimmern	2,77 (0,83-9,27)	0,097
Mitralinsuffizienz	2,78 (0,82-9,40)	0,100
Angiographie		
Zahl erkrankter Gefäße	1,46 (1,00-2,14)	0,049
Betroffene Koronararterie	1,48 (1,07-2,04)	0,018
TIMI vor PCI	1,08 (0,84-1,39)	0,563
TIMI nach PCI	0,69 (0,48–0,99)	0,042
CMR-abgeleitete morphologische Parameter		
IS	1,00 (0,99-1,01)	0,913
MVO	1,05 (0,90-1,22)	0,570
AAR	1,03 (0,98-1,08)	0,250
MSI	1,00 (0,98-1,01)	0,637
LAVI	1,03 (1,01-1,05)	< 0,001
CMR-abgeleitete funktionelle Parameter		
LVEF	0,95 (0,92-0,98)	0,004
LV-GLS	1,13 (1,06-1,21)	< 0,001
LA-Es	0,91 (0,86-0,97)	0,002
LAEF	0,95 (0,92-0,98)	0,001
LA-LAS	0,87 (0,81-0,93)	< 0,001
LA-LAS ₉₀	0,87 (0,81-0,93)	< 0,001

Ergebnisse univariabler Cox-Regressionsanalysen zur MACE-Prädiktion während 12 Monaten nach NSTEMI. Fettdruck zeigt statistische Signifikanz ($p < 0,05$). Abkürzungen: MACE = *Major Adverse Cardiac Event*, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, KI = 95%-Konfidenzintervall, TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*-Score, PCI = Perkutane Koronarintervention, CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie, IS = Infarktgröße, MVO = Mikrovaskuläre Obstruktion, AAR = potenzielle Infarktgröße, MSI = *Myocardial Salvage Index*, LVEF/LV-GLS = Linksventrikuläre(r) Ejektionsfraktion/*Global-Longitudinal-Strain*, LAVI/LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ = Linksatriale(r) Volumenindex/*Reservoir-Strain*/Ejektionsfraktion/*Long-Axis-Strain*/*Long-Axis-Strain* (90°-Winkel).

Tabelle 14: Multivariable Cox-Regressionsmodelle zur Vorhersage von MACE nach NSTEMI

Variable	HR (KI) <i>Modell 1</i>	HR (KI) <i>Modell 2</i>	HR (KI) <i>Modell 3</i>	HR (KI) <i>Modell 4</i>
Klinische und demographische Parameter				
BMI	1,05 (0,96-1,06) p = 0,307	1,05 (0,96-1,14) p = 0,284	1,05 (0,96-1,14) p = 0,298	1,04 (0,96-1,14) p = 0,352
Killip-Klasse	2,35 (1,05-5,26) p = 0,037	2,29 (1,02-5,13) p = 0,044	2,28 (1,02-5,10) p = 0,044	2,33 (1,05-5,13) p = 0,037
Alter	1,02 (0,98-1,06) p = 0,431	1,02 (0,98-1,06) p = 0,397	1,02 (0,97-1,06) p = 0,427	1,02 (0,97-1,06) p = 0,508
Diabetes mellitus	1,02 (0,40-2,61) p = 0,965	1,01 (0,40-2,58) p = 0,983	1,00 (0,39-2,55) p = 1,00	1,01 (0,40-2,58) p = 0,98
Angiographie				
Zahl erkrankter Gefäße	1,26 (0,73-2,18) p = 0,406	1,27 (0,74-2,20) p = 0,388	1,27 (0,74-2,19) p = 0,391	1,27 (0,74-2,19) p = 0,389
Betroffene Koronararterie	1,05 (0,60-1,82) p = 0,872	1,06 (0,61-1,84) p = 0,836	1,06 (0,62-1,82) p = 0,831	1,05 (0,61-1,81) p = 0,856
TIMI nach PCI	0,78 (0,40-1,52) p = 0,466	0,79 (0,40-1,55) p = 0,483	0,79 (0,40-1,54) p = 0,487	0,79 (0,41-1,54) p = 0,491
CMR-abgeleitete morphologische Parameter				
LAVI	1,02 (0,99-1,04) p = 0,159	1,02 (0,99-1,05) p = 0,204	1,02 (0,99-1,04) p = 0,210	1,01 (0,99-1,04) p = 0,330
CMR-abgeleitete funktionelle Parameter				
LVEF	0,99 (0,95-1,04) p = 0,779	0,99 (0,95-1,04) p = 0,776	1,00 (0,95-1,04) p = 0,817	1,00 (0,95-1,04) p = 0,894
LV-GLS	1,10 (1,01-1,19) p = 0,027	1,10 (1,02-1,20) p = 0,016	1,10 (1,01-1,20) p = 0,022	1,10 (1,01-1,19) p = 0,024
LA-Es <i>Modell 1</i>	0,98 (0,91-1,05) p = 0,512	/	/	/
LAEF <i>Modell 2</i>	/	0,99 (0,95-1,04) p = 0,760	/	/
LA-LAS <i>Modell 3</i>	/	/	0,98 (0,87-1,10) p = 0,714	/
LA-LAS ₉₀ <i>Modell 4</i>	/	/	/	0,96 (0,86-1,06) p = 0,395

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse einer multivariablen Cox-Regressionsanalyse (Enter-Methode) zur MACE-Prädiktion bis 12 Monate nach NSTEMI. Die Daten werden als *Hazard-Ratios* mit zugehörigem KI in Klammern angegeben. Variablen mit univariabler Signifikanz ($p < 0,05$) wurden in die multivariablen Regressionsmodelle einbezogen. Fettdruck zeigt multivariable statistische Signifikanz ($p < 0,05$). LA-Es, LAEF und LA-LAS/LA-LAS₉₀ wurden in separaten Modellen berücksichtigt. Abkürzungen: MACE = *Major adverse cardiac event*, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, HR = *Hazard-Ratio*, KI = 95%-Konfidenzintervall, BMI = *Body Mass Index*, TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction-Score*, PCI = Perkutane Koronarintervention, CMR = Kardiale Magnetresonanztomographie, LVEF/LV-GLS = Linksventrikuläre(r) Ejektionsfraktion/*Global-Longitudinal-Strain*, LAVI/LA-Es/LAEF/LA-LAS/LA-LAS₉₀ = Linksatriale(r) Volumenindex/*Reservoir-Strain*/Ejektionsfraktion/*Long-Axis-Strain*/*Long-Axis-Strain* (90°-Winkel).

3.5 Genauigkeit der MACE-Prädiktion

Zur Betrachtung der prognostischen Genauigkeit wurden AUC-Analysen (**Tabelle 15**) durchgeführt. LA-LAS stellte sich als der Einzelparameter mit dem numerisch höchsten AUC-Wert dar (MACE: 0,740, KI 0,680-0,800, Mortalität: 0,768, KI 0,683-0,853). Er war dem LA-Es zur MACE-Prädiktion (AUC 0,697, KI 0,636–0,758, $p = 0,257$) und zur Mortalitätsprädiktion (AUC 0,761, KI 0,677-0,846, $p = 0,591$) nicht unterlegen.

Die Berücksichtigung von LA-LAS zusätzlich zur LVEF ($p = 0,011$), zur MVO + IS ($p = 0,004$) und zum LV-GLS ($p = 0,016$) konnte die Prädiktion von MACE verglichen mit den einzelnen Parametern signifikant verbessern. Betrachtet man nur die Mortalitätsprädiktion, konnte ebenfalls für die Parameter LVEF ($p = 0,018$) und MVO + IS ($p = 0,002$) eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch Hinzunahme des LA-LAS erzielt werden. Bezogen auf die Mortalitätsprädiktion konnte jedoch die Hinzunahme des LA-LAS zum LV-GLS keinen statistisch signifikanten Vorteil bringen ($p = 0,140$).

Tabelle 15: C-Statistik für MACE und Mortalität

	MACE			Mortalität		
	AUC	KI	p (AUC-Vergleich)	AUC	KI	p (AUC-Vergleich)
LVEF	0,685	0,612-0,758		0,659	0,545-0,774	
LA-LAS	0,740	0,680-0,800	0,092	0,768	0,683-0,853	0,030
LVEF + LA-LAS	0,741	0,678-0,805	0,011	0,764	0,675-0,852	0,018
MVO + IS	0,651	0,577-0,725		0,615	0,492-0,737	
LA-LAS	0,740	0,680-0,800	0,011	0,768	0,683-0,853	0,002
MVO + IS + LA-LAS	0,761	0,692-0,829	0,004	0,805	0,714-0,895	0,002
LV-GLS	0,694	0,627-0,761		0,734	0,634-0,834	
LA-LAS	0,740	0,680-0,800	0,248	0,768	0,683-0,853	0,569
LV-GLS + LA-LAS	0,753	0,693-0,813	0,016	0,786	0,698-0,873	0,140

Die P-Werte dienen dem Vergleich der AUC-Werte von LA-LAS und dem jeweiligen grau unterlegten Parameter, bzw. der Kombination aus LA-LAS und grau unterlegtem Einzelparameter verglichen mit dem Parameter allein. Die Berechnungen erfolgten entsprechend der Methode nach DeLong et al. für das separate Auftreten von MACE und Sterblichkeit (DeLong et al. 1988). Fettdruck zeigt statistische Signifikanz ($p < 0,05$). Abkürzungen: MACE = *Major Adverse Cardiac Event*, AUC = *Area under curve*, KI = 95%-Konfidenzintervall, LVEF = *Linksventrikuläre Ejektionsfraktion*, LA-LAS = *Linksatrialer Long-Axis-Strain*, MVO = *Mikrovaskuläre Obstruktion*, IS = *Infarktgröße*, LV-GLS = *Linksventrikulärer Global-Longitudinal-Strain*.

4 Diskussion

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit war die Testung und Etablierung der Methode LA-LAS auf CMR-Langachsen-Aufnahmen zur Approximierung der linksatrialen Funktion sowie die Untersuchung der prognostischen Wertigkeit von LA-LAS nach AMI. Es konnte an insgesamt 1112 Patienten der multizentrischen AIDA-STEMI und TATORT-NSTEMI-Studien die LA-LAS-Analyse durchgeführt werden. Die vorgelegte Arbeit reiht sich ein in mehrere CMR-Substudien basierend auf den Patientenkohorten von AIDA-STEMI und TATORT-NSTEMI, welche schon verschiedene Aspekte der CMR-abgeleiteten Herzfunktion beispielsweise mittels CMR-FT (Eitel et al. 2018; Schuster et al. 2019b) oder LV-LAS (Schuster et al. 2019a) beleuchtet haben. Der Parameter LA-LAS präsentierte sich geeignet zur Approximierung der LA-Funktion, was aus der Korrelation zu LAEF und LA-Es abgeleitet werden konnte. Zwischen den beiden alternativen Methoden LA-LAS und LA-LAS₉₀ bestand eine sehr hohe Korrelation und in beiden Fällen exzellente Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit.

Bezogen auf das klinische Outcome konnte anhand von 1110 Patienten die Eignung zur Risikoprädiktion nach stattgehabtem STEMI und NSTEMI demonstriert werden. Patienten mit MACE zeigten reduzierte LA-LAS- und LA-LAS₉₀-Werte im Vergleich mit Patienten ohne MACE im 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum. Zudem zeigte sich in den Kaplan-Meier-Kurven, welche anhand des Medians bzw. Youden-Index vom LA-LAS dichotomisiert worden waren, im Log-Rang-Test ein signifikanter Unterschied zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppen; auch wurde ein signifikanter zusätzlicher prognostischer Nutzen von LA-LAS über LVEF und LV-GLS hinaus demonstriert. LA-LAS sowie LA-LAS₉₀ traten aus der multivariablen Analyse der Gesamtpopulation in ihren jeweiligen Modellen als statistisch signifikante Risikoprädiktoren hervor, unabhängig von anderen linksatrialen Parametern wie VHF, MI oder LAVI. Zudem ergab die C-Statistik einen inkrementellen Nutzen von LA-LAS gegenüber LVEF, LV-GLS sowie IS/MVO für die MACE-Prädiktion, mit der Ausnahme von LV-GLS auch für die Mortalitätsprädiktion einzeln betrachtet. LA-LAS ist LA-Es hinsichtlich der prognostischen Genauigkeit in der C-Statistik zur MACE- sowie Mortalitätsprädiktion nicht

unterlegen. LA-LAS kann als Parameter vorgeschlagen werden, der einfach in der Klinik einsetzbar wäre.

4.1 LA-LAS zur Approximierung der LA-Funktion

4.1.1 Stärken und Grenzen der LA-LAS-Methode

LA-LAS wurde zur Approximierung der LA-Funktion als Ersatz für LA-Es getestet. Es kamen zwei methodische Varianten zum Einsatz, LA-LAS und LA-LAS₉₀. Sie korrelierten moderat bis stark mit LA-Es ($r = 0,604$ bzw. $r = 0,619$, $p < 0,001$) sowie stark mit der LAEF ($r = 0,653$ bzw. $r = 0,655$, $p < 0,001$) (Prion und Haerling 2014). Aufgrund der Korrelation zu LA-Es kann die Eignung von LA-LAS zur Approximierung insbesondere der longitudinalen Funktion des linken Atriums bestätigt werden; die Korrelation zur LAEF unterstreicht ferner, dass LA-LAS die globale linksatriale Funktion insgesamt abbilden kann.

Vor dem Hintergrund der linksatrialen Physiologie kann die Aussagekraft des Parameters LA-LAS im Vergleich zum LA-Es eingeordnet werden. LA-LAS kann insofern analog zu LA-Es betrachtet werden, als dass bei LA-LAS die Zeitpunkte maximaler und minimaler Ausdehnung der longitudinalen Achse zueinander in Bezug gesetzt werden, bei LA-Es der Zeitpunkt der maximalen Ausdehnung der endokardialen Referenzpunkte zueinander gegenüber dem Ausgangswert. Insofern bilden beide Parameter den Zeitpunkt der Reservoirphase ab. Anders als das CMR-FT kann die hier beschriebene LA-LAS-Methode jedoch nicht zeitlich aufgelöst die *Strain*-Kurve erfassen, da hierfür die Verwendung von nur zwei Frames des Herzzyklus nicht ausreicht. Die LA-LAS-Methode in der hier verwendeten Form erlaubt somit keinen Rückschluss auf den Anteil der passiven und aktiven Leerung am Gesamtauswurf des linken Atriums. Was die linksatriale *Strain-Rate* angeht, ist der Nutzen für spezifische Fragestellungen wie die Prognose einer Fallot-Tetralogie mittels CMR-FT (Hagdorn et al. 2019) belegt. Auch nach AMI stellt sich die echokardiographische LV-*Strain-Rate* als unabhängiger prognostischer Indikator dar (Antoni et al. 2010). Die LA-*Strain-Rate* liefert bei der MACE-Prädiktion nach AMI gegenüber dem *Strain* und anderen etablierten Parametern jedoch keinen Mehrwert, wie an einer früheren Untersuchung der hier zugrundeliegenden Patientenpopulation gezeigt wurde (Navarra 2019); insofern stellt die beim LA-LAS fehlende Möglichkeit zur *Strain-Rate*-Analyse keinen tatsächlichen Nachteil im betrachteten Patientenkollektiv gegenüber CMR-FT dar. Zudem fällt bei dem Vergleich der LA-LAS und LA-Es-Datensätze ins Auge, dass LA-LAS in 1112 von 1168 (95%) vorliegenden CMR-Serien analysiert werden konnte, wohingegen der Vergleichsstandard LA-Es nur bei 1044 von 1168 (89%) Patienten (Schuster et al. 2019b). Dies

kann damit erklärt werden, dass LA-LAS weniger Bildelemente als LA-Es für die Analyse benötigt und es somit auch weniger Störpotenzial, welches die Messung verhindern würde, gibt. Dies stellt einen offensichtlichen Vorteil in der klinischen Praxis dar.

Die Deformation regionaler Segmente kann durch die LA-LAS-Methode nicht beurteilt werden; schließlich fließen in den LA-LAS-Wert nur die Bewegung von Mitralklappenebene und posteriorem Atrium relativ zueinander ein. Demgegenüber erfasst das CMR-FT im Atrium die relative Bewegung von 48 einzelnen Segmenten des LA und kann daher die LA-Funktion viel ganzheitlicher abbilden und Aussagen über einzelne Segmente treffen (Kowallick et al. 2014). Regionale *Strains* liefern in der Echokardiographie zusätzliche prognostische Informationen nach STEMI (Biering-Sørensen et al. 2016) und können auch mit CMR-FT erfasst werden (Stathogiannis et al. 2020). Bezogen auf das linke Atrium deutet eine 3D-echokardiographische Studie an Patienten mit paroxysmalem VHF an, dass veränderte regionale *Strains* sensitive Marker einer Dysfunktion sind (Kuraoka et al. 2021). Ob linksatriale regionale *Strains* mittels CMR-FT einen ähnlichen Nutzen darstellen können, ist jedoch unklar. So zeigt die regionale Information des CMR-FT eine geringe Reproduzierbarkeit (Morton et al. 2012; Mirea et al. 2018): daher könnte der Mangel an regionaler Information bei LA-LAS nicht entscheidend sein. Ein Nachteil von LA-LAS, LA-Es sowie LAEF könnte die Aussparung des linken Herzhohrs (LAA) sein. Diese CMR-basierten Methoden beruhen auf der ausschließlichen Analyse des LA-Körpers (Kowallick et al. 2014; Wandelt et al. 2017; Backhaus et al. 2021a), wie auch in echokardiographischen Konsensus-Dokumenten zur Volumetrie und Deformationsanalyse empfohlen (Lang et al. 2015; Badano et al. 2018). Das LAA wird stattdessen zur Prädiktion thromboembolischer Ereignisse typischerweise mit transösophagealer Echokardiographie untersucht (Bernhardt et al. 2005; Saraçoğlu et al. 2019), da der Großteil der atrialen Thrombusformation im LAA stattfindet (Blackshear und Odell 1996), und wird bei entsprechender Indikation interventionell verschlossen (Glikson et al. 2020). Fraglich ist jedoch, ob die LAA-Funktion darüber hinaus auch Relevanz für die globale linksatriale Funktion besitzt. So wird wegen der größeren Dehnbarkeit des LAA eine wichtige Rolle in der LV-Füllung diskutiert (Hoit und Walsh 1992; Hondo et al. 1995). Wenige Studien haben sich bisher dem Effekt des LAA-Verschlusses auf die globale LA-Funktion gewidmet und haben teilweise eine reduzierte Reservoirfunktion nach Okklusion festgestellt (Isobe et al. 2001; Hanna et al. 2004; Kamohara et al. 2007). Daher könnte eine Einbeziehung des LAA in die volumetrische oder Deformationsanalyse des linken Atriums in zukünftigen Studien von Interesse sein.

Die LAEF spielt in der klinischen Praxis derzeit keine standardisierte Rolle für Diagnose, Prognose oder Therapieentscheidung. Es handelt sich um einen rein volumetrischen Parameter. Anders als LA-LAS und LA-Es, welche lediglich die longitudinale Funktion erfassen, fließt in

die LAEF ebenfalls die zirkumferentielle Kontraktion ein, welche durch subepikardiale Muskelfasern erzeugt wird (Stanton und Marwick 2010; Shao et al. 2020). Insofern wäre denkbar, dass eine Funktionsverschlechterung der longitudinalen Kontraktion nicht frühzeitig durch die LAEF erkannt werden kann, aufgrund einer Kompensation durch subepikardiale Muskelfasern. In einer CMR-Studie zeigte die LAEF eine exzellente Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit mit einer ICC von 0,95-0,99 (Kanagala et al. 2020).

4.1.2 Reproduzierbarkeit der LA-LAS-Methode

Die Verwendung zweier Methoden für LA-LAS sollte den Einfluss von variabler Anatomie sowie von Untersucherabhängigkeit auf die Messung kontrollieren. Während LA-LAS auf der visuellen Abschätzung der longitudinalen Achse durch den Untersucher beruht, wird bei LA-LAS₉₀ die Achse durch das Lot durch den Mittelpunkt der Mitralklappenebene eindeutig definiert. Da beide Varianten die Bewegung der Mitralklappenebene relativ zu einem atrialen endokardialen Referenzpunkt messen, erscheint die Aussagekraft beider Parameter praktisch äquivalent, nicht zuletzt angesichts ihrer sehr starken Korrelation ($r = 0,88$, $p < 0,001$), vergleichbaren prognostischen Eignung in der Cox-Regression sowie exzellenten Reproduzierbarkeit (ICC > 0,90). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die Medianwerte beider Parameter deutlich abweichen (LA-LAS: 17,48%, LA-LAS₉₀: 19,91%). Dies resultiert daraus, dass bei nicht-achsensymmetrischen Atrien die Distanz zwischen den Referenzpunkten bei LA-LAS₉₀ kleiner als bei LA-LAS ist und dieselbe absolute Verkürzung prozentual größer ausfällt. Daher muss jeder Parameter im Rahmen seiner Normwerte beurteilt werden.

Betreffend der Reproduzierbarkeit stellte sich LA-LAS wie das CMR-FT-Äquivalent LA-Es exzellent dar: während sich für LA-LAS eine Intraobserver-ICC von 0,94 ergab, ist sie für LA-Es in der Literatur mit 0,98 angegeben; für LA-LAS betrug die Interobserver-Reproduzierbarkeit 0,91, für LA-Es 0,94-0,98 (Kowallick et al. 2014; Schuster et al. 2019b). Die exzellente Reproduzierbarkeit des LA-Es, einer komplizierten und softwareabhängigen Methode, ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die LA-Es-Messungen dreifach gemessen und gemittelt worden sind, um die Reproduzierbarkeit zu verbessern. Demgegenüber wurde LA-LAS nur einmal gemessen und zeigte dennoch eine exzellente Untersucherunabhängigkeit. Betrachtet man die beiden methodischen Varianten LA-LAS und LA-LAS₉₀ im Vergleich, fällt auf, dass die LA-LAS₉₀-Methode mit definiertem Referenzpunkt die Intraobserver-Reliabilität numerisch nur marginal erhöhen konnte (ICC 0,96 LA-LAS₉₀ vs. 0,94 LA-LAS); LA-LAS₉₀ besaß sogar die gleiche Interobserver-Reliabilität wie LA-LAS (beide ICC 0,91). Die Überlegenheit einer methodischen Variante konnte somit nicht gezeigt werden.

Im Methodenvergleich mit den linksventrikulären Funktionsparametern fällt auf, dass LV-LAS und LV-GLS ebenfalls beide eine exzellente Inter- und Intraobserver-Reproduzierbarkeit zeigen. Auffälligerweise übertraf LV-LAS die Reproduzierbarkeit des CMR-FT sogar numerisch (Intraobserver: ICC 1,0 LV-LAS vs. 0,981 LV-GLS, Interobserver: ICC 1,0 LV-LAS vs. 0,925 LV-GLS) (Eitel et al. 2018; Schuster et al. 2019a). Die Autoren führen diese Überlegenheit von LV-LAS auf die simple Messung der Distanzveränderung der Längsachse zurück, da diese weniger durch Bewegung von Bildelementen senkrecht zur Bildebene verzerrt sei als die tatsächliche Messung der myokardialen Deformation beim CMR-FT (Schuster et al. 2019a). Diese Einschränkung des CMR-FT wird als *Through-Plane-Motion* bezeichnet und entsteht, da das CMR-FT die Bewegung von Bildpunkten senkrecht zur zweidimensionalen Bildebene nicht erfassen kann (Pedrizzetti et al. 2016). Dieser Effekt kann die grundsätzliche technische Eignung von LA-LAS zur LA-Approximation erklären, der Unterschied in den Reproduzierbarkeiten von LV-LAS und LA-LAS ist möglicherweise auf die komplexe LA-Anatomie zurückzuführen, die auch beim CMR-FT eine Herausforderung darstellt (Kowallick et al. 2014).

Ein in der Literatur beschriebenes Verfahren bestimmt den *LA-Strain* semiautomatisch („*Fast-LA-Strain*“). Hierbei werden vergleichbar zu LA-LAS wieder drei Referenzpunkte durch den Untersucher gesetzt. Jedoch wird ein *Tracking-Algorithmus* eingesetzt, um die Distanzveränderung der drei Referenzpunkte zu verfolgen. Dies kann für jeden einzelnen Frame des Herzzyklus dargestellt werden. Die Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit war gegenüber CMR-FT signifikant erhöht, im Gegensatz zum in dieser Arbeit beschriebenen LA-LAS-Verfahren, und die Anwendung auf STEMI-Patienten zeigte vergleichbare prognostische Fähigkeit zur MACE-Prädiktion wie die hier untersuchte LA-LAS-Methode (Leng et al. 2020). Daher könnte *Fast-LA-Strain* eine Alternative zu LA-LAS darstellen.

Unabhängig davon bietet die LA-LAS-Methode bedeutsame Vorteile gegenüber dem linksatrialen CMR-FT. Hier ist zunächst die Unabhängigkeit von Postprozessierungssoftware zu nennen; demgegenüber ist CMR-FT auf kommerzielle proprietäre Softwareprogramme angewiesen, deren technische Eigenschaften nicht transparent beurteilt werden können (Pedrizzetti et al. 2016). Somit kann LA-LAS nicht nur die Nachvollziehbarkeit von Deformationsbildgebung verbessern, sondern auch die Abhängigkeit von kostenintensiven Softwarelizenzen für CMR-FT (Schuster et al. 2019a) verringern. Die proprietären Softwarelösungen bringen zudem das Problem einer Variabilität zwischen verschiedenen Hersteller mit sich, die je nach untersuchter *Strain*-Komponente und Herzhöhle variiert (Schuster et al. 2015; Gertz et al. 2018). So zeigt die LA-Es-Messung zwischen zwei kommerziellen Softwarelösungen eine Übereinstimmung von ICC = 0,80 und einen mittleren Unterschied von 9,1% (Pathan et

al. 2021). Dies muss zusätzlich zu Intra- und Interobserver-Variabilität bedacht werden und erschwert den Praxiseinsatz von CMR-FT. Hier könnte LA-LAS zur reliablen Nutzung von Deformationsanalysen in der Klinik beitragen. Zudem wurde in der Literatur bei einer Dauer von ca. einer Minute pro LV-LAS-Messung ein Zeitersparnis von ca. 60% gegenüber dem CMR-FT angegeben (Riffel et al. 2015), für LA-LAS eine Zeitdauer von unter zwei Minuten (Backhaus et al. 2022a). Dies stellt einen naheliegenden Vorteil für die klinische Anwendung dar.

4.2 Pathophysiologische Relevanz des LA-LAS

4.2.1 LA-LAS im Kontext einer diastolischen linksventrikulären Dysfunktion

In der Ischämiekaskade als Folge pathophysiologischer Prozesse nach Ischämie tritt eine diastolische bereits vor einer systolischen Dysfunktion auf (Schuijf et al. 2005), was den Wert einer frühzeitigen Erkennung diastolischer Störungen zur Verhinderung der Krankheitsprogression verdeutlicht. Aufgrund der ausgeprägten Interaktion des linken Atriums mit dem linken Ventrikel spiegeln sich beginnende ventrikuläre diastolische Dysfunktionen frühzeitig in Einschränkungen einzelner oder mehrerer atrialen Phasen wider. So führt eine abnehmende *Compliance*, also diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels, zu einer reduzierten passiven Entleerung des linken Atriums (Hoit 2014). Jedoch ist das linke Atrium in der Lage, diese verminderte passive Funktion zu maskieren und durch einen Anstieg der aktiven Kontraktion zur linksventrikulären Füllung beizutragen (Kono et al. 1992). So wurde nach STEMI ein Anstieg der aktiven atrialen Kontraktilität zum Ausgleich einer verschlechterten passiven *conduit*-Funktion beschrieben. Jedoch ist trotz aktiver Kompensation die LA-Reservoirfunktion insgesamt vermindert, wodurch die diastolische LV-Insuffizienz identifiziert werden kann (Antoni et al. 2011; Jarasunas et al. 2018). Bei Progression der Erkrankung kann die Kompensationsmöglichkeit überhaupt entfallen (Kono et al. 1992; Hohendanner et al. 2018).

LA-LAS ist als analog zur Reservoirfunktion des linken Atriums zu betrachten. Ein hoher LA-LAS-Wert spricht also für eine gut erhaltene *Conduit*-Funktion bei normaler *Compliance* des linken Ventrikels und normaler aktiver Kontraktion in der späten Diastole (*Booster Pump*). Ein leicht reduzierter LA-LAS-Wert spricht, unter Annahme einer ventrikulären Genese der Funktionsstörung, für eine Kompensation eines verringerten *Conduit-Strains* durch eine verstärkte *Booster-Pump*. Eine stark reduzierte *Conduit*-Funktion, die nicht vom *Booster-Pump-Strain* wirksam kompensiert werden kann, würde aufgrund dieser Überlegung für einen deutlich reduzierten LA-LAS-Wert sprechen.

4.2.2 LA-LAS im Kontext einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion

Die Kompensations des linken Atriums besitzt aber auch im Kontext einer systolischen LV-Dysfunktion eine hohe pathophysiologische Relevanz zur Kompensation der schlechten Ventrikelfüllung (Sigwart et al. 1990). Bei Überforderung der linksatrialen Kompensationskapazitäten droht die Gefahr der Volumenüberladung (engl. *Congestion*), auch des linken Atriums (Bistola et al. 2018). Eine Verminderung des Reservoir-*Strains*, beziehungsweise im Kontext dieser Arbeit von LA-LAS, wegen der bereits endsystolisch ausgeschöpften Möglichkeit zur Ausdehnung, wäre die Folge. Auch in der chronischen HFrEF ist der linksatriale Reservoir-*Strain* vermindert, teilweise sogar schlechter ausgeprägt als bei HFpEF (Carluccio et al. 2018; Torii et al. 2021; Jin et al. 2022). Pathophysiologisch kann die starke Beeinträchtigung des linken Atriums in der HFrEF erstens damit erklärt werden, dass es bei HFrEF häufig zur funktionellen Mitralinsuffizienz durch die Dilatation des linken Ventrikels kommt; die Mitralklappensegel schließen nicht mehr richtig und führen zur Volumenbelastung des linken Atriums (Deferm et al. 2019; Jin et al. 2022). Zweitens hängt der linksatriale *Strain* maßgeblich von der maximalen Ausdehnung des LA und damit der Bewegung der Mitralklappenebene nach apikal während der LV-Systole ab (Ersbøll und Møller 2018). Eine Reduktion der systolischen LV-Funktion bei HFrEF führe daher zur starken Einschränkung der LA-Reservoirfunktion (Carluccio et al. 2018; Jin et al. 2022).

4.2.3 LA-LAS im Kontext einer atrialen Kardiomyopathie

Während bisher die Erkennung einer ventrikulären Funktionsstörung durch LA-LAS thematisiert worden ist, kann auch diskutiert werden, dass LA-LAS spezifisch linksatriale Funktionsstörungen anzeigen kann. Hier ist das Konzept der atrialen Kardiomyopathie relevant, welches linksatriale pathophysiologische Veränderungen unterschiedlicher Genese zusammenfasst, wie das VHF (Goette et al. 2016; Guichard und Nattel 2017). Gehäuft wird bei der atrialen Kardiomyopathie eine interstitielle Fibrose beschrieben (Everett und Olgin 2007), die sich wiederum negativ auf die atriale Dehnbarkeit auswirkt und mit verschlechterten Reservoir- sowie *Conduit*-Funktionen einhergeht (Hopman et al. 2021). Für die Risikostratifikation nach AMI hat das insofern Bedeutung, als dass ein neuer Blickwinkel auf das VHF als häufige Komplikation nach AMI (Schmitt et al. 2009) mit konsekutiver Funktionsverschlechterung ermöglicht wird. So wird das VHF als eines von mehreren Klassifikationskriterien für die Einteilung der Formen der atrialen Kardiomyopathie genutzt; zu den weiteren Kriterien zählen u. a. Herzinsuffizienz und arterielle Hypertonie (Goette et al. 2016).

Die atriale Kardiomyopathie könnte einerseits entstehen, indem der AMI atriale Koronararterien selbst betrifft und eine Perfusionsstörung mit reduzierter atrialer Kontraktilität und Dehnbarkeit verursacht (Rose und Collins 2010; Agüero et al. 2017). Üblicherweise versorgen Äste des Ramus circumflexus (LCX) der Arteria coronaria sinistra das linke Atrium (Boppana et al. 2011). Echokardiographisch wurde gezeigt, dass eher Stenosen der LCX als die anderer Koronararterien mit einem reduzierten LA-Es assoziiert sind (Lee et al. 2015; Poorzand et al. 2020); im CMR-FT zeigte LA-Es einen prognostischen Nutzen bei Läsionen der LAD und LCX, nicht aber der RCA (Backhaus et al. 2020). Das Auftreten von VHF-Episoden ist mit verminderten linksatrialen *Strain*-Werten als unabhängiger Prädiktor assoziiert (Kosmala et al. 2015, Motoki et al. 2014). Unter der Annahme eines analogen Zusammenhangs könnte die prognostische Genauigkeit von LA-LAS auch mit der potenziellen Fähigkeit zur Erkennung einer atrialen Kardiomyopathie bzw. eines erhöhten VHF-Risikos zusammenhängen. Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Studien haben jedoch VHF im Nachbeobachtungszeitraum nicht registriert, sodass der vorliegende Datensatz keine Untersuchung der Prädiktionsfähigkeit bezüglich des weiteren Auftretens von VHF erlaubt.

Andererseits kann die atriale Kardiomyopathie auch die Folge eines länger andauernden *Remodelling*-Prozesses sein (Hohendanner et al. 2018) und muss nicht zwangsläufig erst durch den in dieser Studie untersuchten AMI hervorgerufen worden sein. Gestützt wird diese Überlegung durch den erhöhten Anteil von MACE-Patienten mit VHF in dieser Arbeit (MACE 14,3% vs. kein MACE 5,2%, $p = 0,001$), welches für einen erhöhten Anteil von Patienten mit vorbestehender atrialer Kardiomyopathie spricht. Insofern könnte sich ein reduzierter LA-LAS-Wert schon vor dem Infarktgeschehen entwickelt haben und nach AMI anzeigen, dass keine Kapazität zur Kompensation der infarktbedingten ventrikulären Dysfunktion besteht.

Hervorzuheben ist, dass in der vorgelegten Arbeit der prognostische Nutzen von LA-LAS unabhängig von Parametern wie VHF, Mitralinsuffizienz sowie dem LAVI in der multivariablen Analyse Bestand hatte, die hier in der univariablen Analyse statistisch signifikant waren und deren klinischer Nutzen zur Risikoprädiktion nach AMI bereits untersucht und aufgezeigt worden sind (Beinart et al. 2004; López-Pérez et al. 2014; Reinstadler et al. 2018). Dies spricht dafür, dass die linksatriale Funktionsanalyse in der vorliegenden Patientenpopulation nicht nur atriale Störungen anzeigen kann, sondern einen darüber hinausgehenden prognostischen Nutzen besitzt, was am ehesten auf die zusätzliche Abbildung linksventrikulärer Störungen zurückzuführen ist. Insbesondere die Überlegenheit von LA-LAS gegenüber LAVI unterstreicht außerdem den Mehrwert der linksatrialen Funktionsanalyse gegenüber einer rein morphologischen Größenmessung des Atriums.

Die aktuell laufende CARM-AF-Studie untersucht Patienten mittels einem implantierbaren Schleifenrekorder, wodurch intermittierende VHF-Episoden registriert werden. Im Verlauf soll eine CMR-Untersuchung durchgeführt werden. Mittels CMR detektierte Unterschiede im linken Atrium zwischen Patienten mit und ohne VHF könnten dann Therapieentscheidungen wie etwa Antikoagulation unterstützen und das Konzept der atrialen Kardiomyopathie weiter charakterisieren (Kotadia et al. 2022). Basierend auf den vorgelegten Ergebnissen könnte die LA-LAS-Messung in der Studie interessant sein.

4.3 Prognostische Relevanz von LA-LAS verglichen mit anderen Parametern

4.3.1 Vergleich des prognostischen Werts von LA-LAS und LVEF

Eine Erklärung für die prognostische Genauigkeit von LA-LAS nach AMI könnte sein, dass der Parameter zur Detektion einer diastolischen Dysfunktion geeignet ist. Interessanterweise wurde bereits gezeigt, dass LA-LAS sogar besser als LA-Es zur Unterscheidung von HFpEF und nicht-kardialer Dyspnoe herangezogen werden kann, was durch die inverse Korrelation mit dem invasiv gemessenen pulmonalkapillären Druck, dem zentralen diagnostischen Kriterium der HFpEF (Pieske et al. 2019), belegt wurde (Backhaus et al. 2021a).

Damit einhergehend konnten die hier durchgeführten Kaplan-Meier-Analysen eine Stratifizierung von Hoch- und Niedrigrisikogruppen anhand des medianen LA-LAS-Wertes (17,48%) sowie anhand des Youden-Index (12,23%) in der Gruppe mit LVEF \geq 35% ($p < 0,001$) zeigen. Dies kann dadurch begründet werden, dass erstens die LVEF \geq 35% nicht eine intakte ventrikuläre Funktion garantieren kann - eine möglicherweise nämlich vorliegende diastolische Störung ist mit relevanten Ereignissen nach AMI vergesellschaftet (Ziaieian und Fonarow 2016)- und zweitens Patienten mit diastolischer Dysfunktion gut durch LA-LAS identifiziert werden können (Backhaus et al. 2021a). LA-LAS kann als Kompositmarker aufgefasst werden, der verschiedene Informationen in sich vereint: die diastolische und systolische Funktion des linken Ventrikels, aber auch das Ausmaß des atrialen *Remodellings*. Möglicherweise ist dies die Erklärung für die gute Eignung zur Risikostratifikation, die in dieser Arbeit gezeigt werden konnte.

Der fehlende Nutzen des LA-LAS-Medians bei einer LVEF $<$ 35% ist im Wesentlichen dadurch zu erklären, dass die Fallzahl von sechs Patienten mit LA-LAS \geq Median und LVEF $<$ 35% zu gering und somit die statistische Unsicherheit zu groß ist. Ferner fällt eine LVEF $<$ 35% unter die Diagnoseschwelle einer HFrEF (LVEF \leq 40%), die bereits mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für MACE nach stattgehabtem AMI vergesellschaftet ist (Gavara et al.

2021); LA-LAS-Median kann hier nur schwer einen prädiktiven Mehrwert erreichen, da der Median keinen optimierten Grenzwert darstellt und daher auch eigentlich unauffällige LA-LAS-Werten als Hochrisikowert klassifiziert (medianer LA-LAS-Wert bei MACE-Patienten: 12,69%, medianer LA-LAS der Gesamtpopulation: 17,48%).

Jedoch zeigte die LA-LAS-Methode bei einer Dichotomisierung am Youden-Index Fähigkeit zur Risikostratifikation bei einer LVEF < 35% ($p < 0,001$). Der inkrementelle Nutzen in der Gruppe der LVEF < 35% unterstreicht die Relevanz der linksatrialen Funktion auch für das Krankheitsbild der HFrEF. Auch die Cox-Regressionsanalyse ergab einen Mehrwert von LA-LAS gegenüber der LVEF. Waren in der univariablen Analyse noch sowohl die LVEF als auch LA-LAS signifikante Prädiktoren (HR LA-LAS 0,85, HR LVEF 0,94), zeigte die LVEF in der multivariablen Analyse keine Signifikanz, LA-LAS hingegen schon (0,90, $p < 0,005$). Zudem konnte laut der C-Statistik die prognostische Genauigkeit der LVEF unter zusätzlicher Betrachtung von LA-LAS signifikant gesteigert werden, für die Prädiktion ausschließlich der Mortalität war sogar LA-LAS allein der LVEF signifikant überlegen.

4.3.2 Vergleich des prognostischen Werts von LA-LAS und LV-GLS

Betrachtet man LA-LAS im Vergleich zu LV-GLS, fällt auf, dass der AUC-Wert des LV-GLS für die MACE-Prädiktion durch die Hinzunahme des LA-LAS signifikant erhöht wurde; letzteres gilt jedoch nicht für die Mortalitätsprädiktion. Erstens könnte dies ein statistischer Effekt sein, da insgesamt deutlich weniger Todesfälle als MACE insgesamt aufgetreten sind (46 vs. 77). Zweitens könnte dieses Ergebnis die intrinsische Eignung des LV-GLS zur AMI-Risikostratifikation unterstreichen. Während die LVEF eine diastolische Dysfunktion und damit HFpEF nicht erkennen kann, was als mögliche Ursache für die Unterlegenheit gegenüber LA-LAS in der MACE-Prädiktion angeführt werden kann, gilt dies nicht für LV-GLS. Auch wenn LV-GLS in erster Linie ein Ausdruck der systolischen Ventrikelfunktion ist (Russo et al. 2014), heißt dies nicht, dass LV-GLS bei Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion normwertig ist: nicht zuletzt stellt ein verringerter LV-GLS-Wert ein Minor-Kriterium zur HFpEF-Diagnose dar (Pieske et al. 2019). Verschiedene Studien bestätigen die Relevanz von LV-GLS zur Charakterisierung einer diastolischen Dysfunktion (Park et al. 2018; Bshiebish et al. 2019; Soufi-Taleb Bendiab und Meziane-Tani 2019). Zudem kann LV-GLS das Mortalitätsrisiko bei HFpEF-Patienten exzellent prognostizieren (Park et al. 2018). Somit könnte die Assoziation von LV-GLS und HFpEF, welche eine potenziell letale Folgeerkrankung des AMI darstellt, die Gleichwertigkeit der AUC-Werte von LV-GLS und LA-LAS zum Teil erklären.

Betrachtet man nicht die Mortalität isoliert, sondern alle drei Endpunkte insgesamt, weist LA-LAS in Kombination mit LV-GLS einen statistisch signifikanten Zusatznutzen gegenüber LV-

GLS allein auf. Zudem konnte mittels Kaplan-Meier-Analyse ein signifikanter Zusatznutzen von LA-LAS gegenüber LV-GLS bei Dichotomisierung mittels Youden-Index festgestellt werden. Dies kann wieder als Beleg für die Hypothese von LA-LAS als Kompositmarker für die globale Herzfunktion angesehen werden. Nicht zuletzt wurde bereits gezeigt, dass eine reduzierte *conduit*-Funktion des Atriums ein von der Steifheit und Relaxationsfähigkeit des LV unabhängiges Charakteristikum der HFpEF darstellt (von Roeder et al. 2017). Dies bedeutet, dass die reduzierte *conduit*-Funktion eine HFpEF anzeigen kann, selbst wenn die ventrikulären Marker einer HFpEF unauffällig sind. Übertragen auf den die vorliegende Arbeit, könnte ein verminderter LA-LAS-Wert also aufgrund eines nicht-kompensierten verringerten *conduit-Strains* zustande kommen, ohne dass ventrikuläre Funktionsstörungen vorliegen würden, die etwa durch LV-GLS erkannt werden könnten. Diese These wird durch die Ergebnisse der bereits erwähnten HFpEF-Stress-Studie gestützt. Bei der Klassifikation von Patienten zur HFpEF oder zur Kontrollgruppe mit nichtkardialer Dyspnoe zeigte LA-LAS den höchsten AUC-Wert, die den Wert linksventrikulärer Parameter wie etwa LV-LAS deutlich übertraf (Backhaus et al. 2021a).

4.3.3 Prognostische Parameter bei den STEMI- und NSTEMI-Subgruppen

Obwohl sowohl STEMI als auch NSTEMI Entitäten des AMI darstellen, gibt es bedeutende Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen. Zur Risikoprädiktion nach STEMI ist der Wert CMR-basierter morphologischer Variablen wie IS, MVO, MSI hinlänglich belegt (Eitel et al. 2013; Eitel et al. 2014; Hadamitzky et al. 2014). Im Gegensatz dazu ist bei NSTEMI der myokardiale Schaden, ermittelt über IS/MVO, geringer ausgeprägt als bei STEMI, was die mangelnde prognostische Eignung der CMR-morphologischen Parameter bei NSTEMI erklärt (Sarafoff et al. 2013; Feistritzer et al. 2020). STEMI-Patienten sind in der Regel von einer hohen kurzfristigen Mortalität betroffen, während NSTEMI-Patienten eine schlechtere langfristige Prognose zeigen (Chan et al. 2009; Darling et al. 2013; Ishihara et al. 2017). Aus diesem Grund wurde im Ergebnisteil die Regressionsanalyse nicht nur für die Gesamtpopulation der Patienten durchgeführt, sondern zudem für die beiden Subgruppen separat. Im Einklang mit früheren Studien (Sarafoff et al. 2013; Feistritzer et al. 2020) konnten die MACE in der univariablen Regressionsanalyse der NSTEMI-Subgruppe nicht durch CMR-morphologische Parameter signifikant vorhergesagt werden. Demgegenüber zeigten in der STEMI-Subgruppe IS, MVO und MSI (wenngleich nicht AAR) einen signifikanten Prädiktionswert. Die univariable Analyse zeigte sowohl für die STEMI-, als auch für die NSTEMI-Patienten einen signifikanten prognostischen Nutzen speziell der LA-LAS/LA-LAS₉₀-Parameter, aber auch der übrigen linksatrialen Funktionsparameter. Dies unterstreicht die Relevanz der longitudinalen Funktion

des linken Atriums für die Risikostratifikation nach AMI, unabhängig von den pathophysiologischen Unterschieden zwischen den zugrundeliegenden Entitäten STEMI und NSTEMI.

Jedoch offenbarte die multivariable Analyse deutliche Unterschiede zwischen der Risikoprädiktion für die beiden STEMI- und NSTEMI-Gruppen. Bei der STEMI-Gruppe zeigten nur die linksatrialen Funktionsparameter LA-Es, LAEF und LA-LAS (jedoch nicht LA-LAS₉₀) statistisch signifikante Prädiktionskraft. Keiner der sonstigen univariabel signifikanten Parameter, wie etwa Killip-Klasse noch LV-GLS, erreichten statistische Signifikanz. Dies unterstreicht die herausragende prognostische Fähigkeit der linksatrialen Funktionsanalyse nach STEMI, sowohl ventrikuläre Störungen widerzuspiegeln als auch originär atriale Dysfunktionen anzuzeigen. Kombiniert ergibt sich daraus eine ausgeprägte Fähigkeit, die globale Herzgesundheit abzubilden, was im Einklang mit den hohen AUC-Werten in der C-Statistik der Gesamtpopulation steht.

Die multivariable Analyse zeigte für die NSTEMI-Patienten eine deutlich geringere Relevanz der linksatrialen Parameter zur MACE-Prädiktion nach AMI als bei STEMI-Patienten. Über alle verwendeten Modelle hinweg zeigten sich lediglich die Killip-Klasse und LV-GLS konsistent als statistisch signifikante Prädiktoren. LA-Es, die LAEF, LA-LAS und LA-LAS₉₀ erreichten hingegen keine statistische Signifikanz nach Adjustierung für Kovariaten. Möglicherweise könnte bei der vorliegenden NSTEMI-Population die Reduktion der linksatrialen Parameter zum Großteil durch eine reduzierte Bewegung der Mitralklappenebene zu erklären sein, die gleichzeitig mit einem schlechteren LV-GLS-Wert einhergehen würde (Carluccio et al. 2018; Jin et al. 2022). Dies könnte erklären, dass LV-GLS ein unabhängiger Prädiktor für MACE ist, jedoch nicht LA-LAS und andere linksatriale Parameter.

Nichtsdestotrotz erwiesen sich LA-LAS/LA-LAS₉₀ in der univariablen Regressionsanalyse als geeignet zur Risikoprädiktion und übertrafen hinsichtlich der *Hazard-Ratio* (beide 0,87) den prognostischen Nutzen von LA-Es (HR 0,91, $p = 0,002$) sowie LAEF (HR 0,95, $p = 0,001$), sodass sie im Vergleich anderer linksatrialer Parameter durchaus zur Risikoprädiktion geeignet erscheinen, wenngleich nicht unabhängig von Kovariaten. Entsprechend könnten auch statistische Effekte aufgrund der im Vergleich zur STEMI-Kohorte geringen Fall- und Eventzahl von NSTEMI-Patienten ihren Anteil gehabt haben, sodass die Frage des unabhängigen prädiktiven Nutzens linksatrialer CMR-basierter Parameter wie LA-LAS in zukünftigen Studien mit größerer Fallzahl ergründet werden muss.

4.4 Perspektiven auf die zukünftige Anwendung von LA-LAS

Die Fähigkeit von LA-LAS zur Risikostratifikation bei einer LVEF $\geq 35\%$ könnte die Optimierung medikamentöser Indikationen ermöglichen, wie schon für LV-GLS beschrieben: Risikopatienten könnten frühzeitig einer intensiven Medikation zugeführt und die Mortalität verringert werden (Eitel et al. 2018). Der Parameter LVEF ist, wie diese Arbeit unterstreicht, von eingeschränktem prognostischen Nutzen; dennoch sind viele Medikamente nach AMI bei einer reduzierten LVEF $\leq 40\%$ indiziert, wie Betablocker, ACE-Hemmer und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (Ibanez et al. 2018; Collet et al. 2021). Durch die Anwendung von LA-LAS könnten Hochrisikopatienten trotz erhaltener oder leicht reduzierter LVEF dennoch durch einen eingeschränkten LA-LAS-Wert identifiziert werden und perspektivisch für die Therapie in Frage kommen.

Zudem gilt eine Klasse-I-Empfehlung zur Implantation eines ICD bei ischämischer Kardiomyopathie, also beispielsweise nach stattgehabtem AMI, und LVEF $\leq 35\%$ (Al-Khatib et al. 2018; Zeppenfeld et al. 2022), doch tatsächlich ist die LVEF hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität für die SCD-Prädiktion limitiert (Bui und Waks 2018). Obwohl eine eingeschränkte LVEF als Risikofaktor für das Auftreten eines SCD gilt, tritt die Mehrzahl der SCD-Fälle bei Patienten mit unauffälliger LVEF auf. Dies liegt daran, dass zwar das individuelle Patientenrisiko in der Gruppen mit eingeschränkter LVEF am höchsten ist; da sich jedoch die meisten Patienten in der Gruppe mit normaler bis moderat reduzierter Ejektionsfraktion befinden, treten in dieser Gruppe in absoluten Zahlen die meisten SCD-Fälle auf (Dagres und Hindricks 2013). Eine derzeit laufende Studie untersucht den Unterschied zwischen ICD-Implantation und optimaler medikamentöser Therapie bei Patienten mit nichtischämischer dilatativer Kardiomyopathie, einer LVEF $\leq 35\%$ sowie durch CMR-belegte myokardiale Fibrose (Eitel 2021). Hier könnte die Korrelation mit Fibroseausmaßen interessant sein, um neue Parameter zu identifizieren, deren prognostische Aussagekraft für den Therapienutzen der ICD-Implantation über die LVEF hinausgeht. Daher könnte eine Anwendung von LA-LAS auf die nicht-ischämische Kardiomyopathie zur Risikostratifikation zielführend sein.

Als für die Kardiologie neuartige Medikamentenklasse haben in den letzten Jahren die SGLT2-Inhibitoren (SGLT2i, von engl. *Sodium Glucose Transporter 2*) zunehmende Aufmerksamkeit erfahren. Für die Behandlung der HF_{rEF} werden SGLT2i zur Erstlinientherapie empfohlen (McDonagh et al. 2021; Heidenreich et al. 2022) und kürzlich wurde für Empagliflozin als erstes Medikament überhaupt der prospektive Nachweis der Prognoseverbesserung bei erhaltener und moderat reduzierter Ejektionsfraktion erbracht (Anker et al. 2021). Derzeit wird der Nutzen von SGLT2i zur frühen Gabe nach AMI zur Vorbeugung einer Herzinsuffizienz untersucht, nachdem erste Studien bereits sowohl bei Patienten mit als auch ohne Diabetes mellitus eine

Prognoseverbesserung festgestellt haben (Udell et al. 2022; von Lewinski et al. 2022). Angesichts der in dieser Arbeit gezeigten Eignung von LA-LAS zur Risikostratifikation könnte dieser Parameter in Zukunft genutzt werden, um Subgruppen zu identifizieren, die besonders von der SGLT2i-Therapie profitieren.

Zu den weiteren CMR-basierten Parametern, die zur Risikostratifikation nach AMI herangezogen werden können, zählen die IS sowie MVO, die das Narbenareal (IS) bzw. eine Region eingeschränkter mikrovaskulärer Durchblutung (MVO) mittels Gadolinium-*Enhancement*-Sequenzen visualisieren. Diese Parameter zeigen nach STEMI, wie bereits publiziert (Eitel et al. 2014; Stiermaier et al. 2017), prognostische Relevanz für das Auftreten von MACE. Außerdem kann die CMR-morphologische Analyse Patienten mit einem hohen Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und darauffolgenden adäquaten ICD-Schockabgaben identifizieren, die also besonders von der ICD-Implantation profitieren (Acosta et al. 2018; Barison et al. 2020). MVO + IS konnten durch die zusätzliche Betrachtung des LA-LAS in ihrer prognostischen Genauigkeit verbessert werden. Für die klinische Praxis könnte sich daher eine kombinierte Betrachtung der morphologischen sowie funktionellen Parameter anbieten: MVO + IS identifizieren das Ausmaß des durch den Infarkt geschädigten Gebietes; LA-LAS die Auswirkungen des Infarktes auf die atriale Funktion als Hinweis auf eine diastolische Dysfunktion, eine systolische Dysfunktion und/oder eine atriale Kardiomyopathie. Zudem erscheint interessant, dass in dieser Arbeit LA-LAS für sich genommen einen signifikant höheren AUC-Wert ergab als MVO + IS. Dies könnte wichtig sein im Hinblick auf Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen MRT-Kontrastmittel (Ghadimi und Sapra 2022) die Bestimmung von MVO + IS nicht zulassen.

4.5 Limitationen

Von insgesamt 1235 für die CMR-Substudien rekrutierten AMI-Patienten konnten 67 NSTEMI-Patienten aufgrund von Kontraindikationen nicht an der CMR-Untersuchung teilnehmen (de Waha et al. 2013; Eitel et al. 2018). Ferner wurden in dieser Arbeit 56 CMR-Serien aufgrund von mangelnder Beurteilbarkeit von der LA-LAS-Analyse ausgeschlossen. Da CMR-Untersuchungen zeitaufwändig sind und ein striktes Protokoll vorgeben, ist anzunehmen, dass tendenziell Patienten mit hoher Krankheitslast nicht an der Untersuchung teilgenommen haben, sie vorzeitig beendet haben, oder die Atemkommandos nicht adäquat befolgen konnten, was zu mangelhafter Bildqualität mit nachfolgendem Ausschluss aus der Studie geführt haben könnte. Aus diesem Grund unterliegt die vorliegende Arbeit wie andere AIDA-/TATORT-Substudien (Eitel et al. 2018; Schuster et al. 2019b) einem Selektionsbias, da kränkere Patienten,

die auch ein höheres Risiko für MACE tragen, entweder gar nicht erst der CMR-Untersuchung zugeführt worden sind oder aber aufgrund mangelnder Fähigkeit zur Befolgung der Atemkommandos und einhergehend schlechter CMR-Beurteilbarkeit aus der LA-LAS-Analyse ausgeschlossen worden sind. Somit kann argumentiert werden, dass die Studienpopulation ein geringeres Auftreten von MACE zeigt, als in einer „idealen“ Population von Patienten nach AMI zu erwarten wäre. Dies trifft insofern zu, als dass die ausgeschlossenen Studienteilnehmer, zu denen Nachbeobachtungsdaten vorliegen ($n = 122$), mit ca. 13,9% eine deutlich höhere MACE-Quote aufweisen als die Patienten, die in die LA-LAS-Analyse eingegangen sind (6,9%). Die Untersuchung von LA-LAS als Parameter zur Risikostratifizierung könnte somit verfälscht werden. Jedoch zeigen die vorliegenden Ergebnisse eine statistisch signifikante Unterscheidung von Hoch- und Risikogruppen, was die Eignung der Methode untermauert.

In einer früheren Publikation wurde die geringe Anzahl von MACE bei den AIDA- und TATORT-Studien als Limitation angeführt (Schuster et al. 2019b). Auch diese Arbeit ist durch insgesamt nur 77 Patienten mit MACE hinsichtlich der Zahl der auswertbaren Prädiktoren in der multivariablen Analyse eingeschränkt. So sollten in einer multivariable Analyse als Faustregel für jeden untersuchten Prädiktor mindestens zehn *Outcome*-Fälle registriert worden sein (Riley et al. 2020). Somit ergibt sich für die vorliegende Studie eine Zahl von sieben bis acht zulässigen Parametern, welche in der vorliegenden Studie mit 15 Parametern deutlich überschritten worden ist. Dies ist ein Hinweis auf das Vorliegen einer sogenannten Überanpassung (engl. *Overfitting*), welche die Generalisierbarkeit der multivariablen Analyse erschwert. Um dieses Problem zu adressieren, wurde in der zweiten multivariablen Analyse ein Modell mit nur acht klinisch für besonders relevant eingeschätzten Prädiktoren verwendet, sodass hier die Regel mit zehn *Outcome*-Fällen pro Prädiktor besser erfüllt wird. Die Auswahl dieser acht Parameter aus der Grundgesamtheit bringt ihrerseits das Risiko eines Selektionsbias mit sich. LA-LAS zeigte sich auch im multivariablen Modell mit acht Parametern als statistisch signifikanter Risikofaktor.

In dieser Arbeit wurde außerdem keine Kreuzvalidierung des ermittelten optimalen Schwellwertes für LA-LAS in Form des Youden-Index vorgenommen. Insofern ist der Youden-Index als hochoptimierter Parameter zu betrachten, dessen Vergleichbarkeit mit anderen Parametern, die nicht auf das klinische *Outcome* der AIDA- und TATORT-Patientenpopulation optimiert sind, deutlich eingeschränkt ist. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden zusätzliche Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt, die anhand des LA-LAS-Medians dichotomisiert worden waren. Der LA-LAS-Median ist nicht optimiert zur Vorhersage von MACE und daher ebenfalls eingeschränkt. Jedoch stützen die immerhin teilweise signifikanten Ergebnisse eine Eignung von LA-LAS zur Risikostratifizierung, auch ohne optimierte Schwellwerte. Weitere Studien sind für die fundierte Identifikation eines klinisch nützlichen Grenzwertes für LA-LAS notwendig.

Die CMR-Aufnahmen der Studien AIDA und TATORT wurden auf Scannern unterschiedlicher Hersteller mit Feldstärken von 1,5 oder 3 Tesla durchgeführt, was schon früher als mögliche Limitation diskutiert wurde (Eitel et al. 2018). Nichtsdestotrotz sind diese CMR-Systeme klinisch etabliert, unabhängig von System und Standort wurde ein standardisiertes Protokoll angewendet (vgl. Methodenteil **Abbildung 3**). Zudem wurde gezeigt, dass die Reproduzierbarkeit der CMR-Deformationsanalyse nicht durch die Feldstärke beeinflusst wird (Schuster et al. 2013; Lim et al. 2021).

In einer früheren Veröffentlichung zur AIDA- und TATORT-Studie wurde als Limitation angemerkt (Schuster et al. 2019b), dass in den multizentrischen AIDA- und TATORT-Studien der Parameter MAPSE (engl. *Mitral Annulus Plane Systolic Excursion*) nicht erhoben wurde. Für die vorliegende Arbeit heißt das, dass nicht ergründet werden kann, inwieweit sich LA-LAS von der MAPSE unterscheidet. Da die MAPSE die longitudinale Bewegung des Mitralklappenannulus beschreibt (Bergenzaun et al. 2013), welche für die linksatriale Längsverkürzung hochrelevant ist, ist eine signifikante Korrelation denkbar, welche den prognostischen Nutzen von LA-LAS in der multivariablen Analyse relativieren würde.

Zudem wurde in den AIDA- und TATORT-Studien das Vorliegen der Mitralsuffizienz lediglich aus bSSFP-Longachsen-Aufnahmen erfasst ohne Beurteilung des Schweregrads (Schuster et al. 2019b).

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit untersuchte an einem Patientenkollektiv zweier prospektiver multizentrischer Studien ($n = 1112$) einen neuen Parameter zur Approximierung der linksatrialen Funktion nach Myokardinfarkt in der kardialen Magnetresonanztomographie. Der linksatriale *Long-Axis-Strain* war als einfache Alternative zum *Feature-Tracking*-basierten *Reservoir-Strain* des linken Atriums konzipiert worden. Trotz valider Messungen hatte sich das *Feature-Tracking* als Vertreter der myokardialen Deformationsanalyse bisher nicht in der klinischen Routine durchsetzen können, was unter anderem durch mangelnde einheitliche Standards begründet ist. Ziel der Arbeit war die Validierung des neuen Parameters im Hinblick auf die Vorhersage unerwünschter kardialer Ereignisse, die als Tod, Reinfarkt und Hospitalisierung bei dekompensierter Herzinsuffizienz definiert worden waren, bei Patienten innerhalb von 12 Monaten nach erfolgreicher Akuttherapie des Myokardinfarkts mittels Herzkatheter-Intervention.

Angesichts der komplexen Anatomie des linken Atriums wurden zwei verschiedene methodische Ansätze verwendet, um den Einfluss der Untersucherabhängigkeit auf die Validität und Reliabilität des Messergebnisses zu kontrollieren. Beide beruhten auf der Messung der longitudinalen Längenveränderung des linken Atriums, repräsentiert durch den Mittelpunkt einer Linie zwischen den Ursprüngen der Mitralklappensegel, gegenüber einem Referenzpunkt im linksatrialen Endokard; beide Punkte wurden durch eine Verbindungslinie verbunden. Die erste Methode beruhte auf der untersucherabhängigen Auswahl eines geeigneten Punktes zur Abbildung der longitudinalen Kontraktion; die zweite Methode gab einen definierten Winkel von 90° vor, den die Verbindungslinie zur Mitralklappenebene erfüllen musste. Die Messungen wurden sowohl in Zwei- als auch im Vierkammerblick durchgeführt.

Der linksatriale *Long-Axis-Strain* korrelierte bei moderater bis starker Signifikanz mit etablierten linksatrialen Funktionsparametern; somit konnte die grundsätzliche Validität in der Beschreibung des linken Herzvorhofs demonstriert werden. Zudem zeigte die Untersuchung der Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit eine exzellente Intraklassenkorrelation.

Im Verlauf des 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraumes waren 77 kardiale Ereignisse aufgetreten. Die Gruppen der Patienten mit und ohne Ereignisse unterschieden sich signifikant hinsichtlich des linksatrialen *Long-Axis-Strains*. Die Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve, dichotomisiert am Median und am Youden-Index des untersuchten Parameters, zeigte signifikant unterschiedliche Verläufe des Patientenkollektivs und konnte Hochrisiko- von Niedrigrisikogruppen abgrenzen. Zudem wurde, um die prognostische Genauigkeit und Eignung zur Risikostratifikation zu beurteilen, ein Vergleich des linksatrialen *Long-Axis-Strains* mit anderen Parametern angestellt, die in früheren Studien ermittelt worden waren. Der linksatriale *Long-Axis-Strain* konnte unter Dichotomisierung am Youden-Index zusätzlich zu

etablierten linksventrikulären Parametern einen prognostischen Zusatznutzen in den Kaplan-Meier-Kurven erreichen; unter Dichotomisierung am Median konnte für einzelne Subgruppen ein prognostischer Zusatznutzen gezeigt werden. In der uni- und multivariablen Regressionsanalyse der Gesamtpopulation stellte sich der linksatriale *Long-Axis-Strain* als unabhängiger Prädiktor für unerwünschte Ereignisse heraus. Der Vergleich der prognostischen Genauigkeiten verschiedener Parameter ergab für den linksatrialen *Long-Axis-Strain* den numerisch höchsten Wert. Für die Prädiktion relevanter unerwünschter kardialer Ereignisse konnte die Genauigkeit aller Vergleichsparameter durch die zusätzliche Betrachtung des linksatrialen *Long-Axis-Strains* signifikant verbessert werden; auch für die Mortalitätsprädiktion lieferte der linksatriale *Long-Axis-Strain* bei allen Parametern einen Zusatznutzen, bis auf den linksventrikulären *Global-Longitudinal-Strain* des *Feature-Trackings*. Zudem war der linksatriale *Long-Axis-Strain* dem oben erwähnten *Reservoir-Strain* des linken Atriums im *Feature-Tracking* nicht unterlegen.

Die Ergebnisse der Arbeit sprechen dafür, dass der linksatriale *Long-Axis-Strain* ein auf routinemäßig angefertigte Magnetresonanztomographie-Studien leicht anzuwendender Parameter ist, der anstatt der aufwendigeren Bestimmung des *Reservoir-Strains* im *Feature-Tracking* ohne Verlust von prognostischer Genauigkeit bei gleichzeitig exzellenter Reproduzierbarkeit durchgeführt werden kann. Trotz der Einschränkung, dass im Studiendesign von einem Selektionsbias ausgegangen werden muss, da die klinisch instabilen Patienten von der Magnetresonanztomographie ausgeschlossen worden sind, ist ein statistisch signifikanter zusätzlicher prognostischer Nutzen des untersuchten Parameters gegenüber etablierten Markern zur Risikostratifikation festzustellen. Ein fundierter Grenzwert zur Unterscheidung von Hoch- und Niedrigrisikogruppen muss in zukünftigen Arbeiten identifiziert werden, da im Rahmen dieser Arbeit keine Kreuzvalidierung des hochoptimierten Youden-Index als *Cut-off*-Wert vorgenommen worden ist. Gleichzeitig zeigte auch der Median als verwendeter Schwellwert prognostische Eignung, bei dem nicht die Gefahr des *Overfitting* besteht.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die Relevanz der linksatrialen Funktion für das kardiovaskuläre System nach Myokardinfarkt. Pathophysiologisch könnte die prognostische Eignung des linksatrialen *Long-Axis-Strains* darin begründet sein, dass eine linksventrikuläre Störung aufgrund des Blutrückstaus in den Vorhof erkannt wird und so ein Vorteil gegenüber der linksventrikulären Ejektionsfraktion resultiert. Als weiterer Erklärungsansatz kommt die Identifikation einer atrialen Kardiomyopathie in Frage. Insofern stellt die Analyse von linksatrialem *Long-Axis-Strain* eine valide und reproduzierbare Alternative zum *Feature-Tracking* dar und kann das Repertoire an kardialen magnetresonanztomographischen Analysen erweitern,

um zu einer klinisch nützlichen und genauen Risikoprädiktion nach Myokardinfarkt beizutragen.

6 Literaturverzeichnis

Abbas A, Matthews GH, Brown IW, Shambrook JS, Peebles CR, Harden SP (2015): Cardiac MR assessment of microvascular obstruction. *Br J Radiol* 88, 20140470

Abdel-Aty H, Simonetti O, Friedrich MG (2007): T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 26, 452–459

Acosta J, Fernández-Armenta J, Borràs R, Anguera I, Bisbal F, Martí-Almor J, Tolosana JM, Penela D, Andreu D, Soto-Iglesias D, et al. (2018): Scar Characterization to Predict Life-Threatening Arrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: The GAUDI-CRT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 561–572

Aguero J, Galan-Arriola C, Fernandez-Jimenez R, Sanchez-Gonzalez J, Ajmone N, Delgado V, Solis J, Lopez GJ, de Molina-Iracheta A, Hajjar RJ, et al. (2017): Atrial Infarction and Ischemic Mitral Regurgitation Contribute to Post-MI Remodeling of the Left Atrium. *J Am Coll Cardiol* 70, 2878–2889

Akbar H, Foth C, Kahloon RA, Mountfort S: Acute ST Elevation Myocardial Infarction. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022

Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, et al. (2018): 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation* 138, 272–391

Aly I, Rizvi A, Roberts W, Khalid S, Kassem MW, Salandy S, du Plessis M, Tubbs RS, Loukas M (2021): Cardiac ultrasound: An Anatomical and Clinical Review. *Transl Res Anat* 22, 100083

Amann U, Heier M, Thilo C, Linseisen J, Meisinger C (2021): Determinants of prehospital coronary heart disease death. *Sci Rep* 11, 17134

Ambrose JA (1992): Plaque disruption and the acute coronary syndromes of unstable angina and myocardial infarction: If the substrate is similar, why is the clinical presentation different? *J Am Coll Cardiol* 19, 1653–1658

Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, Vanoverschelde JL, Gerber BL (2019): Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20, 605–619

Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner–La Rocca H-P, Choi D-J, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, et al. (2021): Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385, 1451–1461

Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJW, 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

Antoni ML, ten Brinke EA, Atary JZ, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V (2011): Left atrial strain is related to adverse events in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 97, 1332–1337

Arenja N, Riffel JH, Djiokou CN, Andre F, Fritz T, Halder M, Zelniker T, Kristen AV, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ (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, Andre F, Riffel JH, Siepen FA dem, Hegenbart U, Schönland S, Kristen AV, Katus HA, Buss SJ (2019): Prognostic value of novel imaging parameters derived from standard cardiovascular magnetic resonance in high risk patients with systemic light chain amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 21, 53
- 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
- Backhaus SJ, Kowallick JT, Stiermaier T, Lange T, Koschalka A, Navarra J-L, 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, Lange T, George EF, Hellenkamp K, Gertz RJ, Billing M, Wachter R, Steinmetz M, Kutty S, Raaz U, et al. (2021a): Exercise Stress Real-Time Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 143, 1484–1498
- Backhaus SJ, Metschies G, Zieschang V, Erley J, Zamani SM, Kowallick JT, Lapinskas T, Pieske B, Lotz J, Kutty S, et al. (2021b): Head-to-head comparison of cardiovascular MR feature tracking cine versus acquisition-based deformation strain imaging using myocardial tagging and strain encoding. *Magn Reson Med* 85, 357–368
- Backhaus SJ, Rösel SF, Stiermaier T, Schmidt-Rimpler J, Evertz R, Schulz A, Lange T, Kowallick JT, Kutty S, Bigalke B, et al. (2022a): Left-atrial long-axis shortening allows effective quantification of atrial function and optimized risk prediction following acute myocardial infarction. *Eur Heart J Open* 2, oead053
- Backhaus SJ, Rösel SF, Schulz A, Lange T, Gertz RJ, Wachter R, Steinmetz M, Kutty S, Friede T, Seidler T, et al. (2022b): Real-time CMR Imaging for Non-Invasive Characterisation of HFpEF: Medium- Term Outcomes of the HFpEF Stress Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 15, 943–945
- Badano LP, Koliás TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D’Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, et al. (2018): Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 19, 591–600
- Baeßler B, Treutlein M, Schaarschmidt F, Stehning C, Schnackenburg B, Michels G, Maintz D, Bunck AC (2017): A novel multiparametric imaging approach to acute myocarditis using T2-mapping and CMR feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 71
- Bansilal S, Castellano JM, Fuster V (2015): Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 201, 1–7
- Barison A, Aimo A, Mirizzi G, Castiglione V, Ripoli A, Panchetti L, Rossi A, Giannoni A, Startari U, Aquaro GD, et al. (2020): The extent and location of late gadolinium enhancement predict defibrillator shock and cardiac mortality in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 307, 180–186
- Beckenbauer D, Pereyra VM, Ong P (2020): STEMI-Äquivalente im EKG – eine fallbasierte Darstellung. *Dtsch Med Wochenschr* 145, 318–326
- Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, Matetzky S, Behar S, Eldar M, Feinberg MS (2004): Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44, 327–334

- Bergenzaun L, Öhlin H, Gudmundsson P, Willenheimer R, Chew MS (2013): Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) in shock: a valuable echocardiographic parameter in intensive care patients. *Cardiovasc Ultrasound* 11, 16
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, L. üderitz B, Omran H (2005): Patients With Atrial Fibrillation and Dense Spontaneous Echo Contrast at High Risk. *J Am Coll Cardiol* 45, 1807–1812
- Bieri O, Scheffler K (2013): Fundamentals of balanced steady state free precession MRI. *J Magn Reson Imaging* 38, 2–11
- Biering-Sørensen T, Jensen JS, Pedersen SH, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, Olsen FJ, Mogelvang R (2016): Regional Longitudinal Myocardial Deformation Provides Incremental Prognostic Information in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLOS ONE* 11, e0158280
- Bistola V, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J (2018): Congestion in acute heart failure with reduced vs. preserved left ventricular ejection fraction: differences, similarities and remaining gaps. *Eur J Heart Fail* 20, 748–750
- Blackshear JL, Odell JA (1996): Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 61, 755–759
- Boppana VS, Castaño A, Avula UMR, Yamazaki M, Kalifa J (2011): Atrial Coronary Arteries: Anatomy And Atrial Perfusion Territories. *J Atr Fibrillation* 4, 375
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, Anker SD, Atherton J, Böhm M, Butler J, et al. (2021): Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 27, 387–413
- Bshiebish HAH, Al-Musawi AH, Khudeir SA (2019): Role of global longitudinal strain in assessment of left ventricular systolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Saudi Heart Assoc* 31, 100–105
- Bui AH, Waks JW (2018): Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction. *J Innov Card Rhythm Manag* 2, 3035–3049
- Buja LM, Entman ML (1998): Modes of Myocardial Cell Injury and Cell Death in Ischemic Heart Disease. *Circulation* 98, 1355–1357
- Busch MA, Kuhnert R (2017): 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *J Health Monit* 2, 64–69
- Busse A, Rajagopal R, Yücel S, Beller E, Öner A, Streckenbach F, Cantré D, Ince H, Weber M-A, Meinel FG (2020): Cardiac MRI—Update 2020. *Radiologe* 60, 33–40
- Carluccio E, Biagioli P, Mengoni A, Francesca Cerasa M, Lauciello R, Zuchi C, Bardelli G, Alunni G, Coiro S, Gronda EG, Ambrosio G (2018): Left Atrial Reservoir Function and Outcome in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 11, e007696
- Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, Lin M, Peterson ED, Califf RM, Kong DF, Roe MT (2009): Long-Term Mortality of Patients Undergoing Cardiac Catheterization for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 119, 3110–3117

- Chang H, Min JK, Rao SV, Patel MR, Simonetti OP, Ambrosio G, Raman SV (2012): Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circ Cardiovasc Imaging* **5**, 536–546
- Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E (2015): Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* **8**, 1444–1460
- Cohen M, Visveswaran G (2020): Defining and managing patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Sorting through type 1 vs other types. *Clin Cardiol* **43**, 242–250
- Cohn PF, Fox KM, Daly C (2003): Silent Myocardial Ischemia. *Circulation* **108**, 1263–1277
- Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Muresan ID, Cionca C, Horvat D, Kiss E, Revnic R, Florea M, Giortea R, Agoston-Coldea L (2020): Left Ventricular Geometry and Replacement Fibrosis Detected by cMRI Are Associated with Major Adverse Cardiovascular Events in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Clin Med* **9**, E1997
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, et al. (2021): 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **42**, 1289–1367
- Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID (2013): Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgrad Med J* **89**, 209–223
- 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
- Dal Canto E, Rimmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Handoko ML, Heymans S, van Empel V, Paulus WJ, Nijpels G, Elders P, Beulens JW (2022): Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev* **27**, 207–218
- Darling CE, Fisher KA, McManus DD, Coles AH, Spencer FA, Gore JM, Goldberg RJ (2013): Survival after hospital discharge for ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction: a population-based study. *CLEP* **5**, 229–236
- De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, van 't Hof AWJ, Hoorntje JCA, Dambrink J-HE, Gosslink ATM, de Boer M-J, Suryapranata H (2004): Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **43**, 1363–1367
- de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Böhm M, Lauer B, Gawaz M, Geisler T, Gunkel O, Bruch L, et al. (2013): Thrombus Aspiration in Thrombus containing culprit lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (TATORT-NSTEMI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **14**, 110
- Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD, Vandervoort PM (2019): Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* **73**, 2465–2476
- Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, Havulinna AS, Ruidavets J-B, Ferrario MM, Meisinger C, et al. (2015): Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart* **101**, 1413–1421

- DeGeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL (2001): Predictive value of the Killip classification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 87, 1035–1038
- Del Buono MG, Montone RA, Rinaldi R, Gurgoglione FL, Meucci MC, Camilli M, Iannaccone G, Sanna T, Pedicino D, Trani C, et al. (2021): Clinical predictors and prognostic role of high Killip class in patients with a first episode of anterior ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 22, 530–538
- Delgado V, Di Biase L, Leung M, Romero J, Tops LF, Casadei B, Marrouche N, Bax JJ (2017): Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage: AF and Stroke Implications. *J Am Coll Cardiol* 70, 3157–3172
- 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
- Desch S, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Pauschinger M, et al. (2013): Intracoronary Versus Intravenous Abciximab Bolus in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: 1-Year Results of the Randomized AIDA STEMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 62, 1214–1215
- DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT (1980): Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 303, 897–902
- Dick A, Schmidt B, Michels G, Bunck AC, Maintz D, Baeßler B (2017): Left and right atrial feature tracking in acute myocarditis: A feasibility study. *Eur J Radiol* 89, 72–80
- Dodson JA, Neilan TG, Shah RV, Farhad H, Blankstein R, Steigner M, Michaud GF, John R, Abbasi SA, Jerosch-Herold M, Kwong RY (2014): Left atrial passive emptying function determined by cardiac magnetic resonance predicts atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. *Circ Cardiovasc Imaging* 7, 586–592
- Draman MS, Thabit H, Kiernan TJ, O'Neill J, Sreenan S, McDermott JH (2013): A silent myocardial infarction in the diabetes outpatient clinic: case report and review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2013, 130058
- Eitel I (2021): Randomized Controlled, Multi-centre Trial of Cardiac Magnetic Resonance Guidance of Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Non-ischemic Dilated Cardiomyopathy. [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558723](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558723); abgerufen am 13.01.2022
- Eitel I, Desch S, Waha S de, Fuernau G, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H (2011): Long-term prognostic value of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *Heart* 97, 2038–2045
- Eitel I, Wöhrle J, Suenkel H, Meissner J, Kerber S, Lauer B, Pauschinger M, Birkemeyer R, Axthelm C, Zimmermann R, et al. (2013): Intracoronary Compared With Intravenous Bolus Abciximab Application During Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Cardiac Magnetic Resonance Substudy of the AIDA STEMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 61, 1447–1454
- Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H (2014): Comprehensive Prognosis Assessment by CMR Imaging After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 64, 1217–1226

- Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel K-P, 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
- Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, Barakat AF, Mentias A, Mohamed AH, Ogunbayo GO, Megaly M, Saad M, Omer MA, et al. (2019): Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 12, 1825–1836
- Erley J, Tanacli R, Genovese D, Tapaskar N, Rashedi N, Bucius P, Kawaji K, Karagodin I, Lang RM, Kelle S, et al. (2020): Myocardial strain analysis of the right ventricle: comparison of different cardiovascular magnetic resonance and echocardiographic techniques. *J Cardiovasc Magn Reson* 22, 51
- Ersbøll M, Møller JE (2018): Left Atrial Function in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 11, e008427
- Everett TH, Olgin JE (2007): Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 4, S24–S27
- Farag AA, AlJaroudi W, Neill J, Doppalapudi H, Kumar V, Rizk D, Iskandrian AE, Hage FG (2017): Prognostic value of silent myocardial infarction in patients with chronic kidney disease being evaluated for kidney transplantation. *Int J Cardiol* 249, 377–382
- Feistritz H-J, Nanos M, Eitel I, Jobs A, de Waha-Thiele S, Meyer-Saraei R, Freund A, Stiermaier T, Abdel-Wahab M, Lurz P, et al. (2020): Determinants and prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging-derived infarct characteristics in non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 21, 67–76
- Foley TA (2012): Measuring Left Ventricular Ejection Fraction - Techniques and Potential Pitfalls. *Eur Cardiol Rev* 8, 108–114
- Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM, GRACE Investigators for the (2007): Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes, 1999-2006. *JAMA* 297, 1892–1900
- Franco A, Javidi S, Ruehm SG (2015): Delayed Myocardial Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Radiol Case Rep* 2, 6–18
- Francone M, Carbone I, Agati L, Bucciarelli Ducci C, Mangia M, Iacucci I, Catalano C, Passariello R (2011): Utility of T2-weighted short-tau inversion recovery (STIR) sequences in cardiac MRI: an overview of clinical applications in ischaemic and non-ischaemic heart disease. *Radiol Med* 116, 32–46
- Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, Klein DA, Dixon D, Baldrige A, Rasmussen-Torvik LJ, et al. (2016): Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging* 2, e003754
- Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Dietz R (2008): The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 51, 1581–1587
- Fujita M, McKown DP, McKown M, Hartley JW, Franklin D (1987): Evaluation of coronary collateral development by regional myocardial function and reactive hyperaemia. *Cardiovasc Res* 21, 377–384

- Gavara J, Marcos-Garces V, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Rios-Navarro C, de Dios E, Perez N, Merenciano H, Gabaldon A, Cànoves J, et al. (2021): Magnetic Resonance Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction at Any Time Post-Infarction for Prediction of Subsequent Events in a Large Multicenter STEMI Registry. *J Magn Reson Imaging* 56, 476–487
- Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Berardi C, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Dunlay SM, Roger VL (2016): Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail* 9, e002460
- 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
- Ghadimi M, Sapra A: Magnetic Resonance Imaging Contraindications. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imbarato A, Corrà U, Galli M, Giordano A (1996): Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 28, 383–390
- Gjesdal O, Almeida ALC, Hopp E, Beitnes JO, Lunde K, Smith H-J, Lima JAC, Edvardsen T (2014): Long axis strain by MRI and echocardiography in a postmyocardial infarct population. *J Magn Reson Imaging* 40, 1247–1251
- Gjesdal O, Yoneyama K, Mewton N, Wu C, Gomes AS, Hundley G, Prince M, Shea S, Liu K, Bluemke DA, Lima JAC (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
- Glikson M, Wolff R, Hindricks G, Mandrola J, Camm AJ, Lip GYH, Fauchier L, Betts TR, Lewalter T, Saw J, et al. (2020): EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *EP Europace* 22, 184
- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, et al. (2016): EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 18, 1455–1490
- Goldstein D, Frishman WH (2021): Diastolic Heart Failure: A Review of Current and Future Treatment Options. *Cardiol Rev* 29, 82–88
- Gong FF, Vaitenas I, Malaisrie SC, Maganti K (2021): Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Review. *JAMA Cardiology* 6, 341–349
- Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW (2015): Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol* 5, 246–255
- Guichard J-B, Nattel S (2017): Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol* 70, 756–765
- Hadamitzky M, Langhans B, Hausleiter J, Sonne C, Byrne RA, Mehilli J, Kastrati A, Schömig A, Martinoff S, Ibrahim T (2014): Prognostic value of late gadolinium enhancement in cardiovascular magnetic resonance imaging after acute ST-elevation myocardial infarction in comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-Sestamibi. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15, 216–225

- Hagdorn QAJ, Vos JDL, Beurskens NEG, Gorter TM, Meyer SL, Melle JP van, Berger RMF, Willems TP (2019): CMR feature tracking left ventricular strain-rate predicts ventricular tachyarrhythmia, but not deterioration of ventricular function in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 295, 1–6
- Hanna IR, Kolm P, Martin R, Reisman M, Gray W, Block PC (2004): Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): Six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 43, 1868–1872
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, et al. (2022): 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 79, e263–e421
- Hermiz C, Sedhai YR: Angina. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2021
- Hohendanner F, Messroghli D, Bode D, Blaschke F, Parwani A, Boldt L-H, Heinzl FR (2018): Atrial remodelling in heart failure: recent developments and relevance for heart failure with preserved ejection fraction: Guest Editorial. *ESC Heart Failure* 5, 211–221
- Hoit BD (2014): Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 63, 493–505
- Hoit BD (2017): Left Atrial Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging* 10, e006036
- Hoit BD, Walsh RA (1992): Regional atrial distensibility. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 262, H1356–H1360
- Holtackers RJ, Emrich T, Botnar RM, Kooi ME, Wildberger JE, Kreitner K-F (2022): Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Imaging: From Basic Concepts to Emerging Methods. *Rofo* 194, 491–504
- Hondo T, Okamoto M, Yamane T, Kawagoe T, Karakawa S, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G (1995): The Role of the Left Atrial Appendage. *Jpn Heart J* 36, 225–234
- Hopman LHGA, Mulder MJ, van der Laan AM, Demirkiran A, Bhagirath P, van Rossum AC, Allaart CP, Götte MJW (2021): Impaired left atrial reservoir and conduit strain in patients with atrial fibrillation and extensive left atrial fibrosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 23, 131
- Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi Hussein R, Chung ES, et al. (2010): Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 3, 144–151
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos 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). *Eur Heart J* 39, 119–177
- Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, Arheden H, Bax J, Berry C, Bucciarelli-Ducci C, Croisille P, Dall'Armellina E, Dharmakumar R, et al. (2019): Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 74, 238
- Ishihara M, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Ako J, Noguchi T, Fujino M, Yasuda S, Suwa S, Fujimoto K, et al. (2017): Long-Term Outcomes of Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Without Creatine Kinase Elevation — The J-MINUET Study —. *Circ J* 81, 958–965

- Isobe F, Kumano H, Ishikawa T, Sasaki Y, Kinugasa S, Nagamachi K, Kato Y (2001): A new procedure for chronic atrial fibrillation: bilateral appendage-preserving maze procedure. *Ann Thorac Surg* 72, 1473–1478
- Israel CW (2014): Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart J* 66, 10–17
- Jamaiyar A, Juguilon C, Dong F, Cumpston D, Enrick M, Chilian WM, Yin L (2019): Cardioprotection during ischemia by coronary collateral growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 316, H1–H9
- Jarasunas J, Aidietis A, Aidietiene S (2018): Left atrial strain - an early marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Ultrasound* 16, 29
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M (2015): Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 36, 1163–1170
- Jin X, Nauta JF, Hung C-L, Ouwerkerk W, Teng T-HK, Voors AA, Lam CSP, van Melle JP (2022): Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFrEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 27, 1933–1955
- Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E (2017): Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 17, 53
- Kagawa T, Yoshida S, Shiraishi T, Hashimoto M, Inadomi D, Sato M, Tsuzuki T, Miwa K, Yuasa K (2017): Basic principles of magnetic resonance imaging for beginner oral and maxillofacial radiologists. *Oral Radiol* 33, 92–100
- Kaminski M, Steel K, Jerosch-Herold M, Khin M, Tsang S, Hauser T, Kwong RY (2011): Strong cardiovascular prognostic implication of quantitative left atrial contractile function assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with chronic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 42
- Kamohara K, Popović ZB, Daimon M, Martin M, Ootaki Y, Akiyama M, Zahr F, Cingoz F, Ootaki C, Kopicak MW, et al. (2007): Impact of left atrial appendage exclusion on left atrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 133, 174–181
- Kanagala P, Arnold JR, Cheng ASH, Singh A, Khan JN, Gulsin GS, Yang J, Zhao L, Gupta P, Squire IB, et al. (2020): Left atrial ejection fraction and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging* 36, 101–110
- Kelle S, Roes SD, Klein C, Kokocinski T, de Roos A, Fleck E, Bax JJ, Nagel E (2009): Prognostic Value of Myocardial Infarct Size and Contractile Reserve Using Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 54, 1770–1777
- Khalid L, Dhakam SH (2008): A Review of Cardiogenic Shock in Acute Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rev* 4, 34–40
- Khan JN, McCann GP (2017): Cardiovascular magnetic resonance imaging assessment of outcomes in acute myocardial infarction. *World J Cardiol* 9, 109–133
- Khan MS, Memon MM, Murad MH, Vaduganathan M, Greene SJ, Hall M, Triposkiadis F, Lam CSP, Shah AM, Butler J, Shah SJ (2020): Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 22, 472–485

- Kilcoyne RF, Richardson ML, Porter BA, Olson DO, Greenlee TK, Lanzer W (1988): Magnetic resonance imaging of soft tissue masses. *Clin Orthop Relat Res* **13**–19
- Killip T, Kimball JT (1967): Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* **20**, 457–464
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, et al. (2020): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **41**, 407–477
- Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Stein PD, Goldstein S (1992): Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure. *Circulation* **86**, 1317–1322
- Kosmala W, Saito M, Kaye G, Negishi K, Linker N, Gammage M, Marwick TH (2015): Incremental Value of Left Atrial Structural and Functional Characteristics for Prediction of Atrial Fibrillation in Patients Receiving Cardiac Pacing. *Circ Cardiovasc Imaging* **8**, e002942
- Kotadia ID, O'Dowling R, Aboagye A, Sim I, O'Hare D, Lemus-Solis J-A, Roney CH, Dweck M, Chiribiri A, Plein S, et al. (2022): Atrial CARdiac Magnetic resonance imaging in patients with embolic stroke of unknown source without documented Atrial Fibrillation (CARM-AF): Study design and clinical protocol. *Heart Rhythm O2* **3**, 196–203
- Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C, et al. (2014): Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* **16**, 60
- Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, 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
- Kowallick JT, Silva Vieira M, Kutty S, Lotz J, Hasenfuß G, Chiribiri A, Schuster A (2017): Left Atrial Performance in the Course of Hypertrophic Cardiomyopathy: Relation to Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis. *Invest Radiol* **52**, 177–185
- Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E (2020): Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* **22**, 17
- Krumholz HM, Normand S-LT, Wang Y (2019): Twenty-Year Trends in Outcomes for Older Adults With Acute Myocardial Infarction in the United States. *JAMA Netw Open* **2**, e191938
- Kuraoka A, Ishizu T, Sato M, Igarashi M, Sato K, Yamamoto M, Machino-Ohtsuka T, Ieda M (2021): Left atrial regional strain assessed by novel dedicated three-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Cardiol* **78**, 517–523
- 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. *J Am Soc Echocardiogr* **28**, 1-39.e14
- Lange T, Schuster A (2021): Quantification of Myocardial Deformation Applying CMR-Feature-Tracking-All About the Left Ventricle? *Curr Heart Fail Rep* **18**, 225–239

- Lee DH, Park T-H, Lee JE, Cho Y-R, Park K, Park JS, Kim M-H, Kim Y-D (2015): Left Atrial Function Assessed by Left Atrial Strain in Patients with Left Circumflex Branch Culprit Acute Myocardial Infarction. *Echocardiography* 32, 1094–1100
- Leng S, Tan R-S, Zhao X, Allen JC, Koh AS, Zhong L (2018): Validation of a rapid semi-automated method to assess left atrial longitudinal phasic strains on cine cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 20, 71
- Leng S, Ge H, He J, Kong L, Yang Y, Yan F, Xiu J, Shan P, Zhao S, Tan R-S, et al. (2020): Long-term Prognostic Value of Cardiac MRI Left Atrial Strain in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Radiology* 296, 299–309
- Lim C, Blaszczyk E, Riazzy L, Wiesemann S, Schüler J, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J (2021): Quantification of myocardial strain assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in healthy subjects-influence of segmentation and analysis software. *Eur Radiol* 31, 3962–3972
- Lodrin AM, Goumans M-J (2021): Cardiomyocytes Cellular Phenotypes After Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med* 8, 750510
- López-Pérez M, Estévez-Loureiro R, López-Sainz A, Couto-Mallón D, Soler-Martin MR, Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Barge-Caballero G, Prada-Delgado O, Barge-Caballero E, et al. (2014): Long-term prognostic value of mitral regurgitation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 113, 907–912
- Löwel H (2006): Themenheft 33 „Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt“. <https://edoc.rki.de/handle/176904/3185>; abgerufen am 10.04.2022
- Luca GD, Brener SJ, Mehran R, Lansky AJ, McLaurin BT, Cox DA, Cristea E, Fahy M, Stone GW (2013): Implications of pre-procedural TIMI flow in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary revascularization: Insights from the ACUTY trial. *Int J Cardiol* 167, 727–732
- Maceira AM, Tuset-Sanchis L, López-Garrido M, San Andres M, López-Lereu MP, Monmeneu JV, García-González MP, Higuera L (2018): Feasibility and reproducibility of feature-tracking-based strain and strain rate measures of the left ventricle in different diseases and genders. *J Magn Reson Imaging* 47, 1415–1425
- Malakar AKr, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S (2019): A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol* 234, 16812–16823
- Marwick TH (2018): Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 72, 2360–2379
- Matsuzaki M, Tamitani M, Toma Y, Ogawa H, Katayama K, Matsuda Y, Kusukawa R (1991): Mechanism of augmented left atrial pump function in myocardial infarction and essential hypertension evaluated by left atrial pressure-dimension relation. *Am J Cardiol* 67, 1121–1126
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, 3599–3726
- McGeechan K, Macaskill P, Irwig L, Liew G, Wong TY (2008): Assessing New Biomarkers and Predictive Models for Use in Clinical Practice: A Clinician’s Guide. *Arch Intern Med* 168, 2304–2310

- McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ (2011): Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction. *Am J Med* 124, 40–47
- McManus DD, Nguyen HL, Saczynski JS, Tisminetzky M, Bourell P, Goldberg RJ (2012): Multiple cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: temporal trends (1990–2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year. *Clin Epidemiol* 4, 115–123
- Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V, Slater JN, Forman R, Monrad ES, Talley JD, Hochman JS (2000): Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 36, 1110–1116
- Meyer-Saraei R, de Waha S, Eitel I, Desch S, Scheller B, Böhm M, Lauer B, Gawaz M, Geisler T, Gunkel O, et al. (2017): Thrombus aspiration in non-ST-elevation myocardial infarction - 12-month clinical outcome of the randomised TATORT-NSTEMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 6, 10–17
- Mirea O, Pagourelas ED, Duchenne J, Bogaert J, Thomas JD, Badano LP, Voigt J-U, EACVI-ASE-Industry Standardization Task Force (2018): Variability and Reproducibility of Segmental Longitudinal Strain Measurement: A Report From the EACVI-ASE Strain Standardization Task Force. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 15–24
- Montrief T, Davis WT, Koefman A, Long B (2019): Mechanical, inflammatory, and embolic complications of myocardial infarction: An emergency medicine review. *Am J Emerg Med* 37, 1175–1183
- 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
- Motoki H, Negishi K, Kusunose K, Popović ZB, Bhargava M, Wazni OM, Saliba WI, Chung MK, Marwick TH, Klein AL (2014): Global Left Atrial Strain in the Prediction of Sinus Rhythm Maintenance after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 27, 1184–1192
- Navarra J-L: Prognostische Relevanz der Magnetresonanztomographie-Feature-Tracking-basierten quantifizierten Vorhoffunktion nach akutem Myokardinfarkt. Med. Diss. Göttingen. 2019
- Ndrepepa G, Kastrati A, Schwaiger M, Mehilli J, Markwardt C, Dibra A, Dirschinger J, Schömig A (2005): Relationship between residual blood flow in the infarct-related artery and scintigraphic infarct size, myocardial salvage, and functional recovery in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 46, 1782–1788
- Nia AM, Gassanov N, Reuter H, Er F (2011): A Sign to Heaven: aVR Lead Elevation and Myocardial Infarction. *Sci World J* 11, 662–665
- Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y (2018): Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 71, 1947–1957
- Pathan F, Zainal Abidin HA, Vo QH, Zhou H, D'Angelo T, Elen E, Negishi K, Puntmann VO, Marwick TH, Nagel E (2021): Left atrial strain: a multi-modality, multi-vendor comparison study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 22, 102–110
- Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrøm T, Grande P, et al. (2014): Short- and Long-Term Cause of Death in Patients Treated With Primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol* 64, 2101–2108

- 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
- Pellicori P, Zhang J, Lukaschuk E, Joseph AC, Bourantas CV, Loh H, Bragadeesh T, Clark AL, Cleland JGF (2015): Left atrial function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure: clinical associations and prognostic value. *Eur Heart J* 36, 733–742
- Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK (2004): Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 25, 1940–1965
- Perazzolo Marra M, Lima JAC, Iliceto S (2011): MRI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 32, 284–293
- Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A (2010): [Demographic change and disease rates: a projection until 2050]. *Bundesgesundheitsbl* 53, 417–426
- Phan TT, Abozguia K, Shivu GN, Ahmed I, Leyva F, Patel K, Frenneaux M (2009): Increased atrial contribution to left ventricular filling compensates for impaired early filling during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 15, 890–897
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, Edelmann F, Fu M, Guazzi M, Lam CSP, et al. (2019): How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 40, 3297–3317
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, 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 Heart J* 37, 2129–2200
- Poorzand H, Alvandi Azari M, Eshraghi A, Alimi H, Bigdelu L, Emadzadeh M (2020): Evaluation of Left Atrial Strain Parameter in Coronary Artery Stenosis: A New Tool to Predict LCX Stenosis. *J Cardiothorac Med* 8, 693–699
- Popescu BA, Macor F, Antonini-Canterin F, Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Gentile F, Muggioni AP, Tavazzi L, Piazza R, et al. (2004): Left atrium remodeling after acute myocardial infarction (results of the GISSI-3 Echo Substudy). *Am J Cardiol* 93, 1156–1159
- Prion S, Haerling KA (2014): Making Sense of Methods and Measurement: Spearman-Rho Ranked-Order Correlation Coefficient. *Clin Simul* 10, 535–536
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, et al. (2015): 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 36, 2793–2867
- Rahman ZU, Sethi P, Murtaza G, Virk HUH, Rai A, Mahmood M, Schoondyke J, Albalbissi K (2017): Feature tracking cardiac magnetic resonance imaging: A review of a novel non-invasive cardiac imaging technique. *World J Cardiol* 9, 312–319

- Reed GF, Lynn F, Meade BD (2002): Use of Coefficient of Variation in Assessing Variability of Quantitative Assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 2, 1235–1239
- Reindl M, Stiermaier T, Lechner I, Tiller C, Holzknrecht M, Mayr A, Schwaiger JP, Brenner C, Klug G, Bauer A, et al. (2021): Cardiac magnetic resonance imaging improves prognostic stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction and preserved ejection fraction. *Eur Heart J Open* 1, oead033
- Reinstadler SJ, Stiermaier T, Eitel C, Fuernau G, Saad M, Pöss J, de Waha S, Mende M, Desch S, Metzler B, et al. (2018): Impact of Atrial Fibrillation During ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction on Infarct Characteristics and Prognosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 11, e006955
- Riffel JH, Andre F, Maertens M, Rost F, Keller MGP, Giusca S, Seitz S, Kristen AV, Müller 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? *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 36
- Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, Moons KGM, Collins G, Smeden M van (2020): Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ* 368, m441
- Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, Bell MR, Kors J, Yawn BP, Jacobsen SJ (2010): Trends in Incidence, Severity, and Outcome of Hospitalized Myocardial Infarction. *Circulation* 121, 863–869
- Rose KL, Collins KA (2010): Left Atrial Infarction: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Forensic Med Pathol* 31, 1–3
- Russo C, Jin Z, Elkind MSV, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR (2014): Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail* 16, 1301–1309
- Saraçoğlu E, Ural D, Kılıç S, Vuruşkan E, Şahin T, Ağaçdiken Ağır A (2019): Left atrial appendage 2D-strain assessed by transesophageal echocardiography is associated with thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Türk Kardiyol Dern Ars* 47, 111–121
- Sarafoff N, Schuster T, Vochem R, Fichtner S, Martinoff S, Schwaiger M, Schömig A, Ibrahim T (2013): Association of ST-elevation and non-ST-elevation presentation on ECG with transmural and size of myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Electrocardiol* 46, 100–106
- Sarkar A, Grigg WS, Lee JJ: TIMI Grade Flow. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Scatteia A, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C (2017): Strain imaging using cardiac magnetic resonance. *Heart Fail Rev* 22, 465–476
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH (2009): Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 30, 1038–1045

- Schuijf JD, Shaw LJ, Wijns W, Lamb HJ, Poldermans D, Roos A de, Wall EE van der, Bax JJ (2005): Cardiac imaging in coronary artery disease: differing modalities. *Heart* 91, 1110–1117
- 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. (2020): Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 22, 19
- Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde J-L, Nagel E (2012): Imaging in the Management of Ischemic Cardiomyopathy: Special Focus on Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 59, 359–370
- Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, Makowski MR, Bigalke B, Perera D, Beerbaum P, Nagel E (2013): The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol* 82, 296–301
- Schuster A, Stahnke V-C, 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. *Clinical Radiology* 70, 989–998
- Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, Kowallick JT, Stulle A, Koschalka A, Lotz J, Kutty S, Bigalke B, Gutberlet M, et al. (2019a): Fast manual long-axis strain assessment provides optimized cardiovascular event prediction following myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20, 1262–1270
- Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, Navarra J-L, Uhlig J, Rommel K-P, Koschalka A, Kowallick JT, Lotz J, Gutberlet M, et al. (2019b): 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
- Scully PR, Bastarrika G, Moon JC, Treibel TA (2018): Myocardial Extracellular Volume Quantification by Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography. *Curr Cardiol Rep* 20, 15
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA (2018): Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 9, 1–24
- Shahin Y, Alabed S, Rehan Quadery S, Lewis RA, Johns C, Alkhanfar D, Sukhanenko M, Alandejani F, Garg P, Elliot CA, et al. (2022): CMR Measures of Left Atrial Volume Index and Right Ventricular Function Have Prognostic Value in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Front Med* 9, 840196
- Shahjehan RD, Bhutta BS: Coronary Artery Disease. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Shang Y, Zhang Y, Leng W, Lei X, Chen L, Zhou X, Liang Z, Wang J (2022): Assessment of right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Quant Imaging Med Surg* 12, 1539–1548
- Shao G, Cao Y, Cui Y, Han X, Liu J, Li Y, Li N, Liu T, Yu J, Shi H (2020): Early detection of left atrial and bi-ventricular myocardial strain abnormalities by MRI feature tracking in normotensive or hypertensive T2DM patients with preserved LV function. *BMC Cardiovasc Disord* 20, 196
- Shrout PE, Fleiss JL (1979): Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 86, 420–428

- Sigwart U, Grbic M, Goy JJ, Kappenberger L (1990): Left atrial function in acute transient left ventricular ischemia produced during percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 65, 282–286
- Singh A, Museedi AS, Grossman SA: Acute Coronary Syndrome. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2022
- Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S (2016): Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J* 37, 1196–1207
- Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ (2012): Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5, 532–540
- Soon K, Du HN, Klim S, Zakariyya A, Kelly A-M (2014): Non-ST Elevation Myocardial Infarction with Occluded Artery and its Clinical Implications. *Heart Lung Circ* 23, 1132–1140
- Soufi-Taleb Bendiab N, Meziane-Tani A (2019): Correlation between Diastolic Function and left ventricular global longitudinal stress (GLS) decline in Hypertensive Patients. *Arch Cardiovasc Dis Suppl* 11, e339
- Stanton T, Marwick TH (2010): Assessment of Subendocardial Structure and Function. *JACC Cardiovasc Imaging* 3, 867–875
- Stathogiannis K, Mor-Avi V, Rashedi N, Lang RM, Patel AR (2020): Regional myocardial strain by cardiac magnetic resonance feature tracking for detection of scar in ischemic heart disease. *Magn Reson Imaging* 68, 190–196
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile; abgerufen am 20.05.2021
- Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P (2001): A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J* 22, 22–36
- Stiermaier T, Jobs A, de Waha S, Fuernau G, Pöss 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
- Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, et al. (2016): Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol* 67, 1674–1683
- Suga H (1974): Importance of Atrial Compliance in Cardiac Performance. *Circ Res* 35, 39–43
- Sulo G, Iglund J, Vollset SE, Nygård O, Ebbing M, Sulo E, Egeland GM, Tell GS (2016): Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction; Burden and Timing of Occurrence: A Nation-wide Analysis Including 86 771 Patients From the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. *J Am Heart Assoc* 5, e002667
- Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M (2016): T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2, 67–81

- Thiele H (2017): Thrombus Aspiration in Thrombus Containing culprit Lesions in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (TATORT-NSTEMI). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01612312).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01612312>; abgerufen am 31.05.2021
- Thiele H, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Grebe O, Wellnhofer E, Schuler G, Fleck E, Nagel E (2002): Improved accuracy of quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction by geometric models with steady-state free precession. *J Cardiovasc Magn Reson* **4**, 327–339
- Thiele H, Kappl MJ, Linke A, Erbs S, Boudriot E, Lembcke A, Kivelitz D, Schuler G (2007): Influence of time-to-treatment, TIMI-flow grades, and ST-segment resolution on infarct size and infarct transmuralty as assessed by delayed enhancement magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* **28**, 1433–1439
- 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
- Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, et al. (2012): Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* **379**, 923–931
- Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, Geisler T, Gawaz M, Gunkel O, Bruch L, et al. (2014): Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol* **64**, 1117–1124
- Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S (2019): Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* **40**, 2671–2683
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD (2018): Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* **72**, 2231–2264
- Torii Y, Kusunose K, Hirata Y, Nishio S, Ise T, Yamaguchi K, Fukuda D, Yagi S, Yamada H, Soeki T, et al. (2021): Left Atrial Strain Associated with Functional Recovery in Patients Receiving Optimal Treatment for Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr* **34**, 966-975.e2
- Truong VT, Palmer C, Young M, Wolking S, Ngo TNM, Sheets B, Hausfeld C, Ornella A, Taylor MD, Zareba KM, et al. (2020): Right Atrial Deformation Using Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking Compared with Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Healthy Volunteers. *Sci Rep* **10**, 5237
- Udell JA, Jones WS, Petrie MC, Harrington J, Anker SD, Bhatt DL, Hernandez AF, Butler J (2022): Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition for Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* **79**, 2058–2068
- van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH (2016): Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* **18**, 242–252
- von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, Alber H, Berger R, Lichtenauer M, Saely CH, et al. (2022): Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* **43**, ehac494

- von Roeder M, Rommel K-P, Kowallick JT, Blazek S, Besler C, Fengler K, Lotz J, Hasenfuß G, Lücke C, Gutberlet M, et al. (2017): Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* **10**, e005467
- Wandelt LK, Kowallick JT, Schuster A, Wachter R, Stümpfig T, Unterberg-Buchwald C, Steinmetz M, Ritter CO, Lotz J, Staab W (2017): Quantification of left atrial volume and phasic function using cardiovascular magnetic resonance imaging-comparison of biplane area-length method and Simpson's method. *Int J Cardiovasc Imaging* **33**, 1761–1769
- Wang J, Mao W, Qiu M, Smith MB, Constable RT (2006): Factors influencing flip angle mapping in MRI: RF pulse shape, slice-select gradients, off-resonance excitation, and B0 inhomogeneities. *Magn Reson Med* **56**, 463–468
- Weir RAP, Murphy CA, Petrie CJ, Martin TN, Balmain S, Clements S, Steedman T, Wagner GS, Dargie HJ, McMurray JJV (2010): Microvascular obstruction remains a portent of adverse remodeling in optimally treated patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* **3**, 360–367
- Wetmore JB, Broce M, Malas A, Almeshmi A (2012): Painless Myocardial Ischemia Is Associated with Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEC* **122**, 9–16
- White HD, Chew DP (2008): Acute myocardial infarction. *Lancet* **372**, 570–584
- Wiesner G, Grimm J, Bittner E (2002): Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050: Zur Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahre 2050. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* **45**, 438–445
- Wu KC (2012): CMR of microvascular obstruction and hemorrhage in myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* **14**, 68
- Wu KC (2017): Sudden Cardiac Death Substrate Imaged by Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* **10**, e005461
- Xiao Y-D, Paudel R, Liu J, Ma C, Zhang Z-S, Zhou S-K (2016): MRI contrast agents: Classification and application (Review). *International Journal of Molecular Medicine* **38**, 1319–1326
- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS (2010): Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **362**, 2155–2165
- Yoon HJ, Jeong MH, Jeong Y, Kim KH, Song JE, Cho JY, Jang SY, Jeong HC, Lee KH, Park KH, et al. (2013): Progressive Dilatation of the Left Atrium and Ventricle after Acute Myocardial Infarction Is Associated with High Mortality. *Korean Circ J* **43**, 731–738
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, et al. (2022): 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* **43**, 3997–4126
- Ziaecian B, Fonarow GC (2016): Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* **13**, 368–378

Danksagung

Für die Überlassung des Promotionsthemas, die stetige und freundliche Unterstützung meiner Arbeit, kontinuierliche Wissensvermittlung und Einbindung in weitere Forschungsprojekte, auch über Ländergrenzen hinweg, bin ich meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sören Jan Backhaus zu großem Dank verpflichtet.

Darüber hinaus möchte ich meinem Ko-Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. Johannes Tammo Kowallick, für die Unterstützung und Anregungen und dem Arbeitsgruppenleiter Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Schuster für die freundliche Aufnahme in die Arbeitsgruppe und Beteiligung an weiteren Projekten danken.

Herrn cand. med. Jonas Schmidt-Rimpler möchte ich überdies für die Durchführung von Interobserver-Reproduzierbarkeitsmessungen zu der vorgelegten Arbeit meinen Dank aussprechen.

Den Herren Prof. Dr. med. Ingo Eitel und Prof. Dr. med. Holger Thiele sowie allen weiteren an den AIDA-STEMI- und TATORT-NSTEMI-Studien beteiligten Personen und Studienzentren möchte ich für die Überlassung der Datensätze herzlich danken.

Ich danke Herrn Dr. John Wiedenhöft der Wissenschaftlichen Serviceeinheit „Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik“ für Unterstützung durch Beratung.

Dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung möchte ich für die Unterstützung meiner Arbeit in Form eines Promotionsstipendiums danken.