

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

**Effekt unterschiedlicher Conditioning-
Strategien auf myokardiale Funktion und
Prognose nach ST-Strecken-Hebungs-
Myokardinfarkt**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Roman Johannes Gertz

aus

Iserlohn

Göttingen 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Brück
Referent/in: Prof. Dr. Dr. med. Andreas Schuster
Ko-Referent/in: Prof. Dr. Joachim Lotz
Drittreferent/in: Prof. Dr. mult. Thomas Meyer
Datum der mündlichen Prüfung: 09.09.2021

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf myokardiale Funktion und Prognose nach ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Köln, den 25.08.2021

Roman J. Gertz
(Unterschrift)

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

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

Publikationsliste

Originalarbeiten

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

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

Backhaus SJ, 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

Kongressbeiträge

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. Poster im Rahmen des SCMR Kongresses 2018, Barcelona, Spanien. ID#: 365354

Gertz RJ, Lange T, Kowallick JT, Backhaus SJ, Steinmetz M, Staab W, Kutty S, Hasenfuss G, Lotz J, Schuster A (2018): Inter-vendor agreement of left and right ventricular cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. Poster im Rahmen des EuroEcho Imaging Kongresses 2017, Lissabon, Portugal. (P716)

Backhaus SJ, Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Uhlig J, Kowallick JT, **Gertz R**, Bigalke B, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2018): Prognostic implications of atrial mechanics in ventricular Takotsubo syndrome: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. Poster im Rahmen des ESC Kongresses 2018, München. (P4685)

Backhaus SJ, Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Uhlig J, Kowallick JT, **Gertz R**, Bigalke B, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2018): Atrial mechanics and their prognostic impact in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. Poster im Rahmen des SCMR Kongresses 2018, Barcelona, Spanien. (P050)

Backhaus SJ, Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Uhlig J, Kowallick JT, **Gertz R**, Bigalke B, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2018): Atrial mechanics and their prognostic impact in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. Freier Vortrag im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2018, Mannheim. (V1574)

Inhaltsverzeichnis

Publikationsliste	III
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	9
1.1 Der ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt	9
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Definition	9
1.1.3 Pathophysiologie	10
1.1.4 Klinik	10
1.1.5 Diagnostik	10
1.1.6 Therapie	11
1.1.7 Komplikationen und Prognose	11
1.2 Neue Therapieoptionen in der klinischen Erprobung: Intrahospitales <i>remote ischaemic preconditioning</i> und <i>postconditioning</i> – Prinzipien und aktuelle Studienlage	12
1.3 Physikalische Grundlagen der MRT	14
1.4 Herzbildgebung in der MRT	16
1.4.1 Myokardiales Feature Tracking	17
1.5 Ziele und Fragestellung	19
1.5.1 Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit	19
1.5.2 Kardioprotektion durch kardiales Conditioning	19
1.5.3 Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit	21
2.1.1 Studienkollektiv	21
2.1.2 CMR-Analyse	21
2.1.3 Statistische Methoden	25
2.2 Kardioprotektion durch kardiales Conditioning	25
2.2.1 Studienkollektiv	25
2.2.2 CMR-Analyse	28
2.2.3 Studienendpunkte	32
2.2.4 Reproduzierbarkeit	32
2.2.5 Statistische Methoden	33
2.3 Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI	33
2.3.1 Studienkollektiv der Referenzstudien	33
2.3.2 Statistische Methoden	36

3	Ergebnisse	37
3.1	Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit	37
3.1.1	Demographie.....	37
3.1.2	Inter-Hersteller-Übereinstimmung	37
3.1.3	Reproduzierbarkeit	40
3.1.4	Effekt wiederholter Messungen auf die Reproduzierbarkeit	40
3.1.5	Inter-Hersteller-Übereinstimmung bei normaler und eingeschränkter kardialer Funktion.....	44
3.2	Kardioprotektion durch kardiales Conditioning.....	47
3.2.1	Demographie.....	47
3.2.2	Effekte auf das Myokard	54
3.2.3	Effekte auf die kardiale Funktion	54
3.2.4	Assoziation zwischen dem MSI und der kardialen Funktion.....	57
3.2.5	Kardiale Funktion als Marker für die IS	59
3.3	Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI	63
3.3.1	Links-ventrikulärer Strain.....	63
3.3.2	Links-atrialer Strain	67
3.3.3	Dyssynchronie.....	71
3.4	Reproduzierbarkeit	73
3.4.1	Links-ventrikulärer Strain.....	73
3.4.2	Links-atrialer Strain	76
3.4.3	Dyssynchronie.....	78
4	Diskussion	80
4.1	Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit	81
4.2	Kardioprotektion durch kardiales Conditioning.....	82
4.2.1	Effekte unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die kardiale Funktion.....	82
4.2.2	Assoziation zwischen dem MSI und der kardialen Funktion.....	84
4.2.3	CMR-FT-Parameter als Marker für die IS.....	84
4.3	Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI	85
4.3.1	Prinzipien und Notwendigkeit der Validierung	86
4.3.2	Validierung etablierter CMR-FT-Cutoff-Werte für eine verbesserte Prognoseabschätzung nach AMI	87
4.3.3	Validierung der Prognoseabschätzung unabhängig von etablierten klinischen Risikofaktoren	88
4.3.4	Klinische Anwendbarkeit	90
4.4	Studienlimitationen.....	91
4.4.1	Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit	91
4.4.2	Kardioprotektion durch kardiales Conditioning.....	92
4.4.3	Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI	92
5	Zusammenfassung.....	95
6	Literaturverzeichnis	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Präzessionsbewegung und Kernspin	14
Abbildung 2: Systematik des links-ventrikulären CMR-FT im 4CV, 2CV und Kurzachsenstapel	22
Abbildung 3: Links-ventrikuläres CMR-FT im 4CV und 2CV bei einem Patienten mit STEMI und korrespondierende Strainprofile	23
Abbildung 4: Links-ventrikuläres CMR-FT im Kurzachsenstapel bei einem Patienten mit STEMI und korrespondierende Strainprofile.....	24
Abbildung 5: Studienflussdiagramm der <i>Randomized-LIPSLA-conditioning</i> -Studie	27
Abbildung 6: Systematik des links-atrialen CMR-FT im 4CV und 2CV.....	30
Abbildung 7: Links-atriales CMR-FT im 4CV und 2CV bei einem Patienten mit STEMI und korrespondierende Strainprofile	31
Abbildung 8: Schematische Darstellung der <i>Uniformity-ratio-estimates</i> -Bestimmung mittels CMR-FT	32
Abbildung 9: AIDA-TATORT-CMR-FT-Substudien-Flussdiagramm	35
Abbildung 10: Reproduzierbarkeit der links-ventrikulären globalen Strainparameter auf Intra- und Inter-Untersucher-Level	39
Abbildung 11: Effekt wiederholter Messungen auf die Inter-Hersteller-Übereinstimmung.....	43
Abbildung 12: Korrelation zwischen dem GCS und der LVEF sowie der IS	59
Abbildung 13: Korrelation zwischen dem $\epsilon(s)$ und der LVEF sowie der IS	61
Abbildung 14: Korrelation zwischen endokardialem CURE und der LVEF sowie der IS.....	62
Abbildung 15: MACE-Prognose anhand links-ventrikulärer Strainparameter.....	63
Abbildung 16: MACE-Prognose anhand links-ventrikulärer Strainparameter bei Patienten mit erhaltener und reduzierter LVEF	66
Abbildung 17: MACE-Prognose anhand links-ventrikulärer Strainparameter bei Patienten mit hohem und Patienten mit geringem CMR-basierten Risiko	67
Abbildung 18: MACE-Prognose anhand links-atrialer Strainparameter	68
Abbildung 19: MACE-Prognose anhand der Dyssynchronie.....	72
Abbildung 20: Reproduzierbarkeit der links-ventrikulären globalen Strainparameter auf Intra- und Inter-Untersucher-Level	75
Abbildung 21: Reproduzierbarkeit der links-atrialen Strainparameter auf Intra- und Inter-Untersucher-Level.....	77
Abbildung 22: Reproduzierbarkeit der Dyssynchronieparameter auf Intra- und Inter-Untersucher-Level.....	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische EKG-Veränderungen bei STEMI in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.....	11
Tabelle 2: Basispatientencharakteristika der gesunden Probanden und Patienten mit reduzierter kardialer Funktion.....	37
Tabelle 3: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level basierend auf drei gemittelten Messungen (R3).....	38
Tabelle 4: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level basierend auf einer Messung (R1).....	41
Tabelle 5: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level basierend auf zwei gemittelten Messungen (R2).....	42
Tabelle 6: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level bei gesunden Probanden und Patienten mit reduzierter kardialer Funktion basierend auf drei gemittelten Messungen (R3).	44
Tabelle 7: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level bei gesunden Probanden basierend auf drei gemittelten Messungen (R3).....	45
Tabelle 8: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level bei Patienten mit reduzierter kardialer Funktion basierend auf drei gemittelten Messungen (R3).	46
Tabelle 9: Basispatientencharakteristika in den drei Interventionsgruppen RIC + PostC, PostC und Kontrollgruppe.....	47
Tabelle 10: Vergleich der kardialen Funktion zwischen den unterschiedlichen Interventionsgruppen und gesunden Probanden	50
Tabelle 11: Patientencharakteristika der gesamten Studienkohorte und von Patienten mit und Patienten ohne MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis.....	51
Tabelle 12: Kardiale Morphologie der gesamten Studienkohorte und von Patienten mit und Patienten ohne MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis.....	53
Tabelle 13: Kardiale Funktion der gesamten Studienkohorte und von Patienten mit und Patienten ohne MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis.....	53
Tabelle 14: Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die links-ventrikuläre Funktion	54
Tabelle 15: Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die links-atriale Funktion	55
Tabelle 16: Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die Dyssynchronie.....	56
Tabelle 17: Korrelation zwischen den links-ventrikulären CMR-FT-Parametern und dem MSI.....	57
Tabelle 18: Korrelation zwischen den links-atrialen CMR-FT-Parametern und dem MSI.....	58
Tabelle 19: Korrelation zwischen den Dyssynchronieparametern und dem MSI	58
Tabelle 20: Korrelation zwischen den links-ventrikulären CMR-FT-Parametern und der LVEF sowie der IS	59
Tabelle 21: Vergleich der IS bei Patienten mit erhaltener und Patienten mit reduzierter links-ventrikulärer Funktion	60
Tabelle 22: Korrelation zwischen den links-atrialen CMR-FT-Parametern und der LVEF sowie der IS.....	60
Tabelle 23: Vergleich der IS bei Patienten mit erhaltener und Patienten mit reduzierter links-atrialer Funktion.....	61
Tabelle 24: Korrelation zwischen den Dyssynchronieparametern und der LVEF sowie der IS	62
Tabelle 25: Vergleich der IS bei Patienten mit erhaltener und Patienten mit reduzierter Synchronie.....	62
Tabelle 26: Prognoseparameter für das Auftreten eines MACE in der univariablen und schrittweise multivariablen Cox-Regressionsanalyse mit links-ventrikulärer Funktion	64

Tabelle 27: Zusätzliche Prognoseabschätzung anhand links-ventrikulärer Strainparameter bei Patienten mit reduzierter und erhaltener LVEF	65
Tabelle 28: Prognoseparameter für das Auftreten eines MACE in der univariablen und schrittweise multivariablen Cox-Regressionsanalyse mit $\epsilon(s)$ und GLS	69
Tabelle 29: AUC-basierte Prognose des Patientenoutcome anhand links-atrialer Strainparameter	69
Tabelle 30: Zusätzliche Prognoseabschätzung anhand links-atrialer Strainparameter bei Patienten mit reduzierter und erhaltener LVEF	71
Tabelle 31: Prognoseparameter für das Auftreten eines MACE in der univariablen und schrittweise multivariablen Cox-Regressionsanalyse mit endokardialem CURE.....	72
Tabelle 32: Zusätzliche Prognoseabschätzung anhand der Dyssynchronie bei Patienten mit reduzierter und erhaltener LVEF	73
Tabelle 33: Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität der links-ventrikulären Strainparameter basierend auf drei gemittelten Messungen (R3)	74
Tabelle 34: Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität der links-atrialen Strainparameter basierend auf drei gemittelten Messungen (R3)	76
Tabelle 35: Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität der Dyssynchronieparameter basierend auf drei gemittelten Messungen (R3)	78

Abkürzungsverzeichnis

2CV	Zweikammerblick
4CV	Vierkammerblick
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i> /Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AIDA-STEMI	<i>Abciximab Intracoronary versus intravenously Drug Application in STEMI</i>
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AT-1	Angiotensin-1
AUC	<i>Area Under Curve</i>
bSSFP	<i>Balanced Steady-State Free Precession</i>
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i> /Koronararterienbypass
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CMR-FT	<i>Cardiac Magnetic Resonance Feature Tracking</i>
CoV	<i>Coefficient of Variation</i> /Variationskoeffizient
CT	Computertomographie
CURE	<i>Circumferential Uniformity Ratio Estimate</i>
ED	End-Diastole
EDV	End-diastolisches Volumen
EDVI	End-diastolischer Volumenindex
EKG	Elektrokardiogramm
ES	End-Systole
ESV	End-systolisches Volumen
ESVI	End-systolischer Volumenindex
FT	Feature Tracking
GCS	Globaler circumferentieller Strain
GLS	Globaler longitudinaler Strain
GP	Gesunde Probanden
GRS	Globaler radialer Strain
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls

ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i> /Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IQR	Interquartilsabstand
IS	<i>Infarct Size</i> /Infarktgröße
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium, links-atrial
LAS	<i>Manual Global Long-Axis Strain</i>
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LOA	<i>Limits of Agreement</i>
LV	Linker Ventrikel, links-ventrikulär
LVEF	Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Event</i>
MO	<i>Micronascular Obstruction</i> /Mikrovaskuläre Obstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	<i>Myocardial Salvage</i>
MSI	<i>Myocardial Salvage Index</i>
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
PCI	Perkutane koronare Intervention
PostC	<i>Postconditioning</i>
R1	Eine Messung
R2	Zwei gemittelte Messungen
R3	Drei gemittelte Messungen
RIC	<i>Remote Ischaemic Conditioning</i>
RURE	<i>Radial Uniformity Ratio Estimate</i>
SD	Standardabweichung
STE	<i>Speckle Tracking Echocardiography</i>
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
STIR	<i>Short-Tau Inversion-Recovery</i>
SV	Schlagvolumen
TATORT- NSTEMI	<i>Thrombus Aspiration in Thrombus Containing Culprit Lesions in Non-ST-Elevation</i>

TE	<i>Time to Echo</i>
TIMI	<i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
TR	<i>Time to Repetition</i>
TTE	Transthorakale Echokardiografie
$\epsilon(a)$	<i>Active Strain</i>
$\epsilon(e)$	<i>Passive Strain</i>
$\epsilon(s)$	<i>Total Strain</i>

1 Einleitung

1.1 Der ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

1.1.1 Epidemiologie

Trotz einer starken Reduktion der altersstandardisierten Mortalität in Ländern mit hohem und mittlerem Einkommen steigt weltweit die Zahl der Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen (Koronare Herzerkrankung (KHK), Schlaganfall und andere kardiovaskuläre Erkrankungen) (Collaborators 2017). Sie sind jährlich für 17,92 Millionen Todesfälle verantwortlich und damit weltweit die häufigste Todesursache (Roth et al. 2017). In Europa sterben jährlich doppelt so viele Menschen durch die Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen als durch Krebs (Townsend et al. 2016). In der Gruppe der kardiovaskulären Erkrankungen spielt insbesondere die KHK eine wichtige Rolle. In der Europäischen Union versterben allein durch die KHK jährlich 1,8 Millionen Menschen, das sind 20 % aller jährlichen Todesfälle in der Europäischen Union (Townsend et al. 2016).

Die aktuelle Inzidenz des ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) liegt in der Europäischen Union zwischen 43 und 142 pro 100.000 (Widimsky et al. 2010). Insgesamt deutet die aktuelle Studienlage darauf hin, dass die Inzidenz des STEMI abnimmt, während die Inzidenz des Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarktes (NSTEMI) steigt bzw. stagniert (Roger et al. 2012). Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung fällt auf, dass häufiger bei Männern ein STEMI auftritt als bei Frauen. Zudem sind betroffene männliche Patienten meist jünger (Khera et al. 2015).

1.1.2 Definition

Das akute Koronarsyndrom (ACS) umfasst ein Spektrum an kardiovaskulären Erkrankungen, bei denen es durch den Verschluss oder eine hochgradige Verengung eines Koronargefäßes zu einer kritischen Reduktion des myokardialen Blutflusses kommt (Amsterdam et al. 2014). Unter dem Begriff ACS werden drei Krankheitsbilder zusammengefasst: Instabile Angina pectoris, NSTEMI und der STEMI (Roffi et al. 2016). Im Gegensatz zur instabilen Angina pectoris kommt es beim akuten Myokardinfarkt (AMI) durch die Ischämie zu einer Myokardnekrose. Laut aktuellen Leitlinien (Thygesen et al. 2019) sollte von einem AMI gesprochen werden, wenn bei einer kohärenten klinischen Situation, die sich mit einer akuten myokardialen Ischämie vereinbaren lässt, ein Myokardschaden mit Myokardnekrose nachweisbar ist (definiert als ein Anstieg oder Abfall des kardialen

Troponins mit wenigstens einem Wert über der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes). Für die schnellstmögliche Therapieeinleitung, wie eine Reperfusionstherapie, hat sich beim AMI die Unterscheidung zwischen einem STEMI und einem NSTEMI etabliert. Diese erfolgt anhand des Elektrokardiogrammes (EKG): Kommt es in mindestens zwei nebeneinanderliegenden EKG-Ableitungen zu persistierenden ST-Hebungen (> 20 Minuten), spricht man von einem STEMI, andernfalls von einem NSTEMI (Ibanez et al. 2018).

1.1.3 Pathophysiologie

Pathophysiologisch kommt es beim ACS akut zu einem Ungleichgewicht aus myokardialen Sauerstoffbedarf und -angebot. Meistens ist dafür eine Plaqueerosion oder -ruptur in den Koronararterien ursächlich, die zu einer teilweisen oder vollständigen distalen Gefäßokklusion mit der Folge einer Myokardnekrose führt (Amsterdam et al. 2014). Zu einem Ungleichgewicht kann es aber auch im Rahmen einer verminderten Myokardperfusion, eines verminderten Sauerstoffangebotes oder eines gesteigerten myokardialen Sauerstoffbedarfes kommen (bspw. bei koronaren Gefäßspasmen, Dissektion eines Koronargefäßes, respiratorischer Einschränkung, anhaltenden brady- oder tachykarden Herzrhythmusstörungen, Hypotension/Schock, schwerwiegendem Hypertonus) (Thygesen et al. 2019).

1.1.4 Klinik

Leitsymptom des ACS ist ein retrosternales Engegefühl (Angina pectoris). Häufig strahlt der Schmerz in den linken Arm, den Nacken, den Unterkiefer oder den Oberbauch aus. Oft kommt es zu einer vegetativen Begleitsymptomatik wie Schwitzen, Übelkeit oder Kurzatmigkeit (Thygesen et al. 2019). Die klinische Diagnose ist jedoch nicht immer leicht, da Patienten, insbesondere Frauen und ältere Patienten, eine atypische Klinik präsentieren können (Thygesen et al. 2012).

1.1.5 Diagnostik

Beim ersten Patientenkontakt sollte der STEMI als Arbeitsdiagnose gelten, wenn Patienten eine ischämietypische Schmerzsymptomatik (anhaltende Angina pectoris) und weitere Zeichen einer myokardialen Ischämie haben (z.B. typische EKG-Veränderungen) (Ibanez et al. 2018). Ein 12-Kanal-EKG sollte schnellstmöglich erfolgen, um lebensbedrohliche Frühkomplikationen wie ventrikuläre Arrhythmien detektieren und therapieren zu können, die Diagnose STEMI zu sichern und eine Triagierung des Patienten zu ermöglichen (Diercks

et al. 2006; Quinn et al. 2014; Rokos et al. 2009; Sorensen et al. 2011; Tubaro et al. 2011). Bei Abwesenheit einer links-ventrikulären Hypertrophie oder eines Linksschenkelblocks sind die in Tabelle 1 gezeigten EKG-Veränderungen charakteristisch für einen STEMI. Darüber hinaus existieren weitere Myokardinfarkt typische EKG-Veränderungen, auf die im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht weiter eingegangen werden soll.

Tabelle 1: Typische EKG-Veränderungen bei STEMI in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

ST-Hebung*	♂ < 40 Jahre	♂ ≥ 40 Jahre	♀
Ableitung V2-V3	≥ 0,25 mV	≥ 0,20 mV	≥ 0,15 mV
alle anderen Ableitungen	≥ 0,10 mV	≥ 0,10 mV	≥ 0,10 mV

*am J-Punkt, Übergang des QRS-Komplexes in die ST-Strecke

Kardiale Troponine (Troponin T und Troponin I) spielen als Biomarker in der Diagnostik des AMI eine herausragende Rolle, da sie hochsensitiv einen Myokardschaden aufzeigen können. Diese sollten auch im Falle eines STEMI erhoben werden, aber nicht zu einer Verzögerung der Reperfusionstherapie führen (Thygesen et al. 2012).

1.1.6 Therapie

Bei klinischem Verdacht auf eine myokardiale Ischämie und STEMI typischen EKG-Veränderungen sollte schnellst möglich (innerhalb von 120 Minuten nach Diagnose) eine Reperfusionstherapie mittels perkutaner koronarer Intervention (primäre PCI) angestrebt werden (Chan et al. 2012; Tubaro et al. 2011). In zahlreichen Studien konnte für dieses Verfahren bei Patienten mit STEMI die Überlegenheit gegenüber einer Reperfusionstherapie mittels Fibrinolyse gezeigt werden (Andersen et al. 2003; Keeley et al. 2003; Widimsky et al. 2003). Damit stellt die PCI innerhalb der ersten zwölf Stunden weiterhin die Therapie der Wahl beim STEMI dar (Ibanez et al. 2018).

1.1.7 Komplikationen und Prognose

Die möglichen Früh- und Spät komplikationen nach STEMI sind vielfältig und tragen entscheidend zu der hohen Mortalität des Krankheitsbildes bei (Krankenhausmortalität 4 - 12 %, Sechs-Monats-Mortalität ca. 12 %) (Fox et al. 2006; Kristensen et al. 2014). Eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz nach STEMI stellt dabei gleichzeitig einen der wichtigsten prognostischen Faktoren wie auch die häufigste Komplikation dar (Ibanez et al. 2018).

Nichtsdestotrotz konnte in den letzten Jahren durch den verstärkten Einsatz der PCI, moderner antithrombotischer Therapien und einer verbesserten Sekundärprävention die Morbidität und Mortalität des STEMI stark gesenkt werden (Gale et al. 2014; Puymirat et al. 2012; Townsend et al. 2016). Einen entscheidenden Beitrag dazu leistet auch eine verbesserte Risikostratifikation (Reed et al. 2017). Zu den klinischen Risikofaktoren, die mit einem schlechteren Patientenoutcome nach STEMI assoziiert sind, zählen unter anderem: Alter, Killip-Klasse, verzögerter Therapiebeginn, stattgehabter AMI, Vorderwandinfarkt, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und die Anzahl der betroffenen Koronargefäße (Steg et al. 2012). Darüber hinaus gilt eine neu aufgetretene links-ventrikuläre Dysfunktion seit vielen Jahren als ein wichtiger Parameter zur Evaluation des Patientenrisikos, weshalb eine Echokardiografie standardmäßig nach primärer PCI erfolgen sollte (Ibanez et al. 2018). Die links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) hat zudem unmittelbaren Einfluss auf die Therapieentscheidung. So werden Patienten mit einer $LVEF \leq 35\%$ einer antiarrhythmischen Prävention mittels implantierbarem Kardioverter/Defibrillator (ICD) zugeführt (Priori et al. 2015). Zunehmend spielen weitere nicht-invasive bildgebende Verfahren (Positronen-Emissionstomographie (PET), Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), Magnetresonanztomographie (MRT)) und daraus abgeleitete Parameter eine wichtige Rolle bei der Risikostratifikation von Patienten mit STEMI. Unter diesen bietet insbesondere die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) entscheidende Vorteile. Diese bietet die Möglichkeit der parallelen Evaluation von kardialer Funktion, Stress-Ischämie-Testung und kardialer Gewebscharakterisierung (Schuster et al. 2012). Sowohl für Parameter der CMR-basierten kardialen Morphologie, als auch jüngst für Parameter der CMR-basierten kardialen Funktion konnte gezeigt werden, dass sie die Prognoseeinschätzung nach AMI entscheidend verbessern können (Eitel et al. 2010; 2014; 2018; Gerber et al. 2012; Schuster et al. 2019a; Stone et al. 2016).

1.2 Neue Therapieoptionen in der klinischen Erprobung: Intrahospitales *remote ischaemic preconditioning* und *postconditioning* – Prinzipien und aktuelle Studienlage

Der grundlegende Gedanke hinter der PCI in der Akutbehandlung des STEMI ist es, dass Teile des Myokards, die nicht mehr perfundiert werden und somit vital bedroht, aber noch nicht nekrotisch sind (*area at risk*), durch die Reperfusion „gerettet“ werden. CMR-Studien konnten zeigen, dass mittels der Darstellung eines *mismatches* aus T2-gewichteten Bildern (*area at risk*) und der Darstellung der finalen Infarktnarbe (mittels *late gadolinium enhancement* (LGE)) der Erfolg einer PCI beurteilt werden kann. Darüber hinaus konnte der sog. *myocardial salvage*

index ($\text{area at risk minus infarct size} / \text{area at risk}$) (MSI) als ein unabhängiger Marker für kardiale Ereignisse einschließlich der Mortalität identifiziert werden (Eitel et al. 2010). Neben diesen positiven Effekten der PCI kann es durch die Intervention jedoch auch zu zusätzlichen Schäden am Myokard kommen und die Infarktgröße (IS) sogar zunehmen, ein Effekt der *myocardial reperfusion injury* genannt wird (Ibáñez et al. 2015; Yellon und Hausenloy 2007). Ziel verschiedener Studien der jüngeren Vergangenheit war es, den *myocardial reperfusion injury* entweder mechanisch oder medikamentös zu reduzieren (Heusch 2013; Kloner 2013). Dies liegt insbesondere in den Ergebnissen tierexperimenteller Studien begründet, die nahe legen, dass bis zu 50 % der endgültigen Infarktnarbe durch diesen Effekt entstehen (Fröhlich et al. 2013; Yellon und Hausenloy 2007). Beim *remote ischemic conditioning* (RIC) wird entweder vor (*preconditioning*) oder während (*perconditioning*) der myokardialen Ischämie gezielt ein anderes Organ des Körpers (bspw. Skelettmuskulatur, Niere, Mesenterium) in kurzen Zyklen einer kontrollierten Ischämie, gefolgt von einer Reperfusionsphase, ausgesetzt. Für dieses Verfahren konnte im Tiermodell unter allen mechanischen Verfahren der größte zusätzliche Effekt zu den positiven Effekten der PCI gezeigt werden (Bulluck und Hausenloy 2015; Heusch et al. 2015). Ein ähnliches Verfahren ist das sogenannte *postconditioning* (PostC) bei dem das Myokard nach der erfolgten Reperfusionstherapie mittels Ballonkatheter gezielt kurzen Phasen der künstlichen Ischämie ausgesetzt wird. Grundlegende Idee beider Verfahren ist, dass durch die kontrollierte Ischämie eine Vielzahl kardioprotektiver Signalwege aktiviert werden (Davidson et al. 2013; Heusch 2015). Für den isolierten Einsatz beider Verfahren weist die aktuelle Studienlage darauf hin, dass dadurch in der Akuttherapie des STEMI die IS reduziert werden kann (Heusch 2013; Heusch et al. 2015; Khan et al. 2014; Le Page et al. 2015; Zhou et al. 2012). Ob durch eine Kardioprotektion mittels kardialem Conditioning auch ein positiver Effekt auf die kardiale Funktion erreicht werden kann, ist hingegen bisher nicht untersucht.

Für eine Kombinationstherapie aus RIC und PostC legen tierexperimentelle Studien die Hypothese nahe, dass dadurch ein zusätzlicher kardioprotektiver Effekt erreicht wird (Tamareille et al. 2011; Xin et al. 2010; Yang et al. 2004). 2015 untersuchten Eitel et al. diese Hypothese bei Patienten mit STEMI in der *Randomized-LIPSLA-conditioning*-Studie (Eitel et al. 2015). Die Autoren konnten nachweisen, dass durch eine Kombinationstherapie aus RIC und PostC der MSI signifikant gegenüber einer Standardtherapie mittels PCI gesteigert werden kann. Ein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen bezüglich der IS oder dem Auftreten klinischer Ereignisse (*major adverse cardiac event* (MACE), definiert als Tod, Reinfarkt oder neu aufgetretene Herzinsuffizienz) sechs Monate nach Indexereignis zeigte sich allerdings nicht.

1.3 Physikalische Grundlagen der MRT

Bei der MRT werden die Wasserstoffatome des Körpers genutzt, um ein Bild zu generieren. Die Atomkerne von Wasserstoff bestehen aus einem einzigen Proton. Diese Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin. Da Protonen eine positive Ladung tragen, wird durch diesen Eigendrehimpuls ein magnetisches Dipolmoment induziert (Hünerbein 2017). Im Körper liegen diese Dipolmomente normalerweise ungeordnet vor. Wird nun ein externes Magnetfeld angelegt, richten sich die Dipole parallel oder antiparallel zu den Feldlinien des externen Magnetfeldes aus. Dabei nehmen mehr Protonen die energetisch bessere parallele Ausrichtung an. Die Summe dieser parallel angeordneten Dipolmomente kann von außen als so genannte Längsmagnetisierung gemessen werden. Bei der Ausrichtung entlang der Längsachse des Magnetfeldes rotieren die Protonen außerdem mit einem konstanten Anstellwinkel um die Längsachse des Magnetfeldes. Diese Bewegung wird Präzession genannt (Abbildung 1). Die Frequenz mit der die Protonen um diese Achse rotieren, heißt Präzessions- oder Lamorfrequenz (ω) und ist abhängig von der Stärke des angelegten Magnetfeldes (B_0) und der stoffspezifischen Konstanten (γ) (Robson 2010).

$$\omega = \gamma * B_0$$

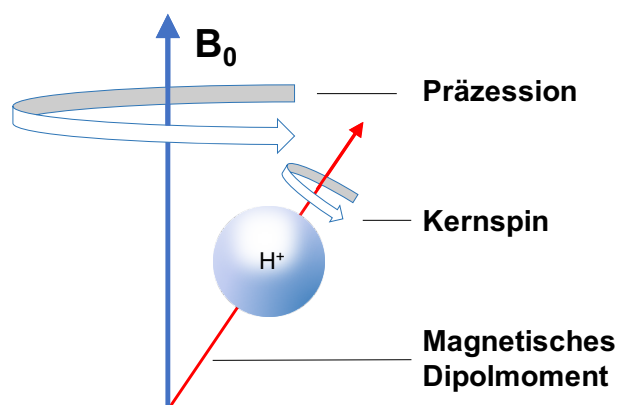


Abbildung 1: Präzessionsbewegung und Kernspin

Wird von außen ein externes Magnetfeld angelegt, richten sich die Protonen mit ihrem Dipolmoment parallel oder antiparallel zu dem Magnetfeld aus. Dabei rotieren sie um die eigene Achse (Kernspin) und um die Achse des magnetischen Feldes (Präzession). Modifiziert nach Robson (2010).
 H^+ , Wasserstoffatom; B_0 , magnetische Flussdichte.

Normalerweise rotieren die Protonen dabei phasenversetzt. Wird nun zusätzlich ein magnetisches Wechselfeld eingeschaltet (Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls)), richten sich

mehr Protonen antiparallel aus. Dadurch wird die Längsmagnetisierung reduziert. Zweitens führt der HF-Impuls dazu, dass die Protonen phasengleich präzidieren und es entsteht eine Magnetisierung in Transversalrichtung (Pykett et al. 1982). Der Winkel zwischen dem neu entstehenden Hauptvektor der Magnetisierung und dem Richtungsvektor des homogenen Magnetfeldes wird als Flipwinkel bezeichnet. Wird das magnetische Wechselfeld wieder abgeschaltet kehren die Protonen in ihren Ausgangszustand zurück (Relaxation). Dabei senden die Protonen selbst wieder ein Hochfrequenzsignal aus, das außerhalb vom Körper gemessen werden kann. Dieses Signal ist abhängig von der Geschwindigkeit, mit der sich die Längsmagnetisierung wieder aufbaut und die Transversalmagnetisierung abnimmt. Zeitkonstanten mit denen die Geschwindigkeit dieser Prozesse beschrieben werden sind die Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1 -Zeit, Längsrelaxation) und die Spin-Spin-Relaxationszeit (T_2 -Zeit, Transversalrelaxation) (Henderson 1983).

Da während eines Relaxationsprozesses nur sehr kleine magnetische Signale entstehen, werden die Protonen mehrfach angeregt. Mehrere hintereinandergeschaltete Anregungsimpulse werden als Sequenz bezeichnet. Die sog. Repetitionszeit (*time to repetition*, TR) gibt dabei an, wie schnell zwei Anregungen aufeinander folgen. Die Echozeit (*time to echo*, TE) gibt an, wie viel Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme vergeht (Hünerbein 2017).

Um aus den generierten Daten ein Bild zu erzeugen, müssen die aufgezeichneten Hochfrequenzsignale in ihre Einzelfrequenzen zerlegt werden. Der komplexe mathematische Prozess, der dies ermöglicht, wird nach seinem Erstbeschreiber Fourier-Transformation genannt (Robson 2010). Wie sich ein Gewebe im Bild letztendlich darstellt, hängt von den Gewebeparametern (T_1 -Zeit, T_2 -Zeit, Protonendichte), den Sequenzparametern (TE, TR) und der verwendeten Sequenz ab (Hünerbein 2017).

Um einzelne Bereiche oder Schichten des Körpers gezielt darstellen zu können, muss es möglich sein, nicht alle Spins des Körpers gleichermaßen anzuregen. Dies wird durch das Prinzip der Ortskodierung möglich: Der HF-Impuls enthält nur ein kleines Frequenzspektrum. Da durch den HF-Impuls nur die Wasserstoffatome optimal angeregt werden, deren Larmofrequenz dem HF-Impuls entspricht und die Larmofrequenz direkt von der Stärke des externen Magnetfeldes abhängt, erlaubt das Zuschalten von Gradientenfeldern nur Spins einer bestimmten Schicht des Körpers anzuregen. Durch Zuschalten von Gradientenfeldern entlang jeder der drei Raumachsen können somit Spins an jedem Punkt des Körpers selektiv angeregt werden (Robson 2010).

1.4 Herzbildgebung in der MRT

Die Anfänge der CMR reichen in die 1980er Jahre zurück, als durch Hawkes et al. (1981) erstmals eine morphologische Darstellung des Herzens gelang. Heute ist die MRT neben der Echokardiographie, der Computertomographie (CT) und nuklearmedizinischen Verfahren eine wesentliche Säule in der Diagnostik kardialer Erkrankungen und stellt in vielen Fällen sogar den aktuellen Referenzstandard dar. Eine Besonderheit der CMR ist, dass sie sowohl eine morphologische als auch funktionelle Beurteilung des Herzens erlaubt. So erklärt sich die vielfältige klinische Anwendung der kardialen MRT. Diese reicht von angeborenen Herzfehlern, Erkrankungen der Koronararterien, Kardiomyopathien, Erkrankungen des Perikards, kardialen Tumoren oder Klappenerkrankungen über kardiale Speicherkrankungen wie der Sarkoidose bis hin zur Myokarditis (Pennell et al. 2004). Insbesondere bei Patienten mit AMI bietet die CMR die einzigartige Möglichkeit der parallelen Evaluation von kardialer Funktion, Stress-Ischämie-Testung und myokardialer Gewebscharakterisierung mit einem direkten Einfluss auf die Patientenprognose und das klinische Management. Darüber hinaus bietet die MRT im Vergleich zur CT und nuklearmedizinischen Verfahren den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung. Im Vergleich zu nuklearmedizinischen Verfahren hat die MRT zudem eine wesentlich höhere räumliche Auflösung (Chen et al. 2014). Die kardiale Echokardiographie kann durch die Anatomie des Patienten und die einstellbaren Schallfenster in ihrer Aussagekraft limitiert sein. Diese Einschränkungen gelten für die MRT nicht. Vielmehr kann in jeder beliebigen Schnittebene ein Bild erzeugt werden. Andererseits erfordert eine CMR-Untersuchung die aktive Mitarbeit des Patienten (Atempausen) und in ca. 2 % der Fälle stellt eine Klaustrophobie des Patienten ein Problem für die Untersuchung dar (Pennell et al. 2004). Durch die Notwendigkeit der EKG-Triggerung kann bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen die Aussagekraft der Untersuchung stark eingeschränkt sein. Darüber hinaus sind implantierbare Defibrillatoren und Herzschrittmacher der alten Generation nicht MRT tauglich, wodurch Patienten mit diesen Devices nicht untersucht werden können (Muthalaly et al. 2018).

Eine Standardsequenz in der CMR ist die *Balanced-steady-state-free-precession*-Sequenz (bSSFP-Sequenz). Die bSSFP ist eine Gradientenechosequenz mit einem Flipwinkel $< 90^\circ$, dadurch kann die TR-Zeit ohne zu großen Signalverlust verkürzt werden. Flüssigkeiten und Fett stellen sich in der bSSFP wesentlich heller dar als andere Gewebe. Insbesondere fließendes Blut hat ein starkes Signal (*inflow enhancement*). Dies führt zu einem besonders guten Kontrast zwischen signalreichem Blut und signalarmem Myokard, den man sich in der kardialen Bildgebung zu Nutze macht (Ridgway 2010; Thiele et al. 2001). Um eine Aufnahme des

Herzens ohne Bewegungsartefakte darstellen zu können, darf die Bildakquisition nur wenige Millisekunden dauern. Da dieser Zeitraum aber zu kurz ist um, alle notwendigen Bildinformationen zu generieren, wird aus mehreren aufeinanderfolgenden Herzzyklen ein Teil der Daten errechnet und diese anschließend zu einem Bild zusammengesetzt. Um alle Phasen der Herzaktion gezielt darstellen zu können, erfolgt die Bildakquisition EKG-getriggert. Die Einzelbilder können dann zu einem Film, einer sogenannten CINE-Sequenz zusammengefügt werden, die die volle Herzaktion abbildet und eine Funktionsanalyse des Herzens erlaubt.

1.4.1 Myokardiales Feature Tracking

1.4.1.1 Technischer Hintergrund

Das CMR-basierte Feature Tracking (CMR-FT) ist eine Technik, die der echokardiografischen Methode zur Strainmessung, dem sogenannten *speckle tracking* (STE) sehr ähnlich ist. Grundlegende Technologie des STE und auch der meisten derzeit verfügbaren FT-Softwarelösungen ist die *Optical-flow*-Technologie (Barron et al. 1994; Bohs et al. 2000; Hor et al. 2011; Ledesma-Carbayo et al. 2006). Zur Strainmessung dienen dazu beim STE intramyokardiale Bezugspunkte zwischen den epikardialen und endokardialen Grenzen (Barron et al. 1994; Bohs et al. 2000), während beim CMR-FT diese Bezugspunkte entlang der Grenzflächen zwischen Blut-Pool und Myokard bzw. entlang der *Tissue-cavity*-Grenze identifiziert werden (Hor et al. 2011). Dazu muss initial von einem erfahrenen Untersucher eine endokardiale oder eine endo- und epikardiale Kontur eingezeichnet werden. Normalerweise geschieht dies in der End-Diastole, da zu diesem Zeitpunkt der beste Kontrast zwischen Blut-Pool und Myokard herrscht (Schuster et al. 2016). Anschließend wird der Algorithmus der FT-Software gestartet, der die initial eingezeichnete Kontur über den gesamten Herzzyklus verfolgt. Die bei dieser Arbeit verwendeten CMR-FT-Softwarelösungen sind vektorbasiert und bedienen sich eines hierarchischen Algorithmus, der eindimensionale und zweidimensionale FT-Techniken kombiniert (Hor et al. 2011). Dazu sucht der Algorithmus nach dem Prinzip der größten Wahrscheinlichkeit in zwei aufeinanderfolgenden *frames* die Bildpunkte, die am ehesten zueinander passen. Parameter (*features*), die dabei vom Algorithmus innerhalb eines Voxels (dreidimensionaler Pixel) berücksichtigt werden, sind Helligkeitsunterschiede entlang der *Tissue-cavity*-Grenze, Inhomogenitäten innerhalb des Gewebes (basierend auf einem Graustufenkontrast von 256 Stufen), die geometrische „Schärfe“ der Gewebegrenze und anatomische Strukturen wie die Papillarmuskulatur und das Septum. Zusätzlich werden MRT spezifische Parameter berücksichtigt (örtliche und zeitliche Auflösung, Signal-Rausch-Verhältnis und Bildanzahl),

sowie Periodizität und örtliche Kohärenz (Hor et al. 2011). Dadurch kann theoretisch der Suchbereich innerhalb dessen der Algorithmus in zwei aufeinanderfolgenden *frames* nach den am wahrscheinlichsten zueinander gehörenden Voxeln sucht, angepasst werden. In der Theorie können auf diese Weise Ungenauigkeiten, die durch zusätzliche Bewegung entstehen (wie z.B. die des Mitralanulus oder Gewebebewegungen in oder aus der aufgenommen Ebene (*through plane motion*)) kompensiert werden (Schuster et al. 2016). Aus diesen Informationen kann die Software dann kardiale Kontraktionsparameter entlang der longitudinalen, circumferentiellen und radialen Achse, wie Velocity, Displacement, Strain und Strainrate generieren.

1.4.1.2 Potential und Schwierigkeiten

Das CMR-FT wurde in zahlreichen Studien gegen den Referenzstandard der nicht-invasiven kardialen Wandbewegungsanalyse, das sogenannte myokardiale *tagging* (Bucius et al. 2020; Hor et al. 2010; Schuster et al. 2016), validiert. Größter Vorteil des CMR-FT gegenüber dem *tagging* ist, dass keine zusätzlichen Sequenzen akquiriert werden müssen und die zeitaufwendige Nachberechnung der Daten entfällt. Stattdessen kann die kardiale Kontraktionsanalyse anhand der routinemäßig angefertigten SSFP-Sequenzen erfolgen (Schuster et al. 2011). Ebenso zeigte das CMR-FT in zahlreichen Studien eine gute Vergleichbarkeit mit dem STE (Amaki et al. 2014; Kempny et al. 2012; Padiyath et al. 2013).

Für die aus dem STE generierten kardialen Funktionsparameter ist schon länger bekannt, dass sie bezüglich ihrer Prognosefähigkeit und Mortalitätseinschätzung klassischen Parametern wie der LVEF überlegen sind (Stanton et al. 2009). Für das CMR-FT konnte die klinische Anwendbarkeit für eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt werden (Heermann et al. 2014; Kowallick et al. 2014a; Morais et al. 2017; Schuster et al. 2013b). In jüngeren Studien zeichnet sich zudem ab, dass die CMR-FT-basierte Analyse der kardialen Funktion bei Patienten mit AMI, dilatativer und ischämischer Kardiomyopathie, Takotsubo-Kardiomyopathie und einer Reihe weiterer kardiovaskulärer Krankheitsbilder einen unabhängigen prognostischen Mehrwert gegenüber etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive der LVEF liefern kann (Backhaus et al. 2019b; Buss et al. 2015a; de Siqueira et al. 2016; Eitel et al. 2018; Musa et al. 2017; Orwat et al. 2014; 2016; Romano et al. 2018; Stiermaier et al. 2018a; 2018b; 2019). Unlängst konnten Podlesnikar et al. (2019) zeigen, dass die Evaluation der CMR-FT-Parameter eine Evaluation der Effekte kardioprotektiver Therapieregime nach AMI erlaubt.

Auch wenn diese Ergebnisse vielversprechend sind ist die Implementierung des CMR-FT im klinischen Alltag bisher vor allem aus zwei Gründen limitiert: Erstens die mangelnde

Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen CMR-FT-Softwarelösungen (Inter-Hersteller-Variabilität) (Backhaus et al. 2019a; Gertz et al. 2018; Schuster et al. 2015) und zweitens die unzureichende Validierung bisheriger Studienergebnisse in unabhängigen Kollektiven (Gavara et al. 2018).

1.5 Ziele und Fragestellung

Die inhaltliche Struktur dieser Arbeit gliedert sich in drei Abschnitte, in deren Zentrum die umfassende Evaluation der CMR-FT-Parameter in Bezug auf ihre Reproduzierbarkeit, ihre Anwendbarkeit zur Beurteilung kardioprotektiver Effekte unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die kardiale Funktion und ihre Validierbarkeit zur Prognoseeinschätzung nach AMI steht.

1.5.1 Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit

Abschnitt eins dient der Analyse der Inter-Hersteller-Variabilität und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit links-ventrikulärer CMR-FT-Parameter. Dazu soll die etablierte, durch die Firma TomTec Imaging Systems entwickelte CMR-FT-Software, mit der kürzlich eingeführten Softwarelösung von Medis Medical Imaging Systems verglichen werden. Dabei soll auch der Effekt wiederholter Messungen und der Einfluss einer reduzierten kardialen Funktion auf die Intra- und Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit untersucht werden.

1.5.2 Kardioprotektion durch kardiales Conditioning

Im zweiten Abschnitt soll anhand der CMR-FT-Analyse des *Randomized-LIPSLA-conditioning*-Kollektivs der Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien untersucht werden. Konkret sollen die folgenden Fragen geklärt werden:

- 1) Besteht ein Effekt der unterschiedlichen Conditioning-Strategien auf die CMR-FT-basierte kardiale Funktion.
- 2) Äußert sich der größere MSI in der Gruppe der Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus RIC und PostC behandelt wurden, in einer besseren quantitativen kardialen Mechanik.

1.5.3 Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI

Abschnitt drei soll den Zusammenhang zwischen CMR-FT-basierter kardialer Funktion und der klinischen Prognose von Patienten mit AMI untersuchen. Aktuelle Studien durch Eitel et al. (2018), Schuster et al. (2019a) und Stiermaier et al. (2019) legen nahe, dass durch eine

CMR-FT-Analyse die Prognoseabschätzung bei Patienten mit AMI signifikant verbessert werden kann. Mit dieser Arbeit soll eine prospektive Validierung dieser Ergebnisse angestrebt werden.

In Abschnitt drei sind daher die folgenden Fragen zu beantworten:

- 3) Gibt es auch in diesem Kollektiv einen Unterschied der kardialen Funktion zwischen Patienten mit und Patienten ohne MACE nach AMI.
- 4) Können die in den drei Referenzstudien etablierten, CMR-FT-basierten Cutoff-Werte für eine verbesserte Prognoseabschätzung nach AMI in diesem Patientenkollektiv prospektiv validiert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit

2.1.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus zehn gesunden Probanden mit normaler LVEF und zehn Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion (LVEF < 50 %). Die Studie wurde gemäß dem grundsätzlichen Einverständnis der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt, klinisch erhobene Daten zu zusätzlichen Forschungszwecken zu verwenden. Die Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme.

2.1.2 CMR-Analyse

Die CMR-Untersuchung erfolgte an einem SIEMENS Symphony 1,5-Tesla-Scanner mit einer 5-Kanal-Herzpule in Rückenlage. Für die Bestimmung der links-ventrikulären Volumina sowie die Funktionsanalyse des linken Ventrikels erfolgte die Akquisition einer bSSFP-Sequenz im Zwei- und Vierkammerblick sowie im Kurzachsenstapel. Typische CMR-Parameter waren wie folgt: TR, 4,6 ms; TE, 1,4 ms; Flip, 60 °; Ortsauflösung pro Schicht, 1,6 mm x 1,6 mm; zeitliche Auflösung, 25 - 35 *frames*/Herzschlag. Die Bestimmung der links-ventrikulären Volumina erfolgte mit der Software von Medis Medical Imaging Systems (QMass, Version 7.6). Das CMR-FT wurde mit der durch die Firma TomTec Imaging Systems entwickelten Software 2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 4.6.3.9 sowie der Softwarelösung von Medis Medical Imaging Systems (QStrain, Version 2.1.12.2) durchgeführt. In den folgenden Abschnitten wird auf die Softwarelösungen mit den Abkürzungen „TomTec“ und „QStrain“ Bezug genommen.

2.1.2.1 Links-ventrikuläre Funktionsanalyse

Zur Volumetrie wurden manuell endo- und epikardiale Konturen im Kurzachsenstapel zum Zeitpunkt der End-Diastole und End-Systole eingezeichnet. Auf Grundlage der Segmentierung wurden dann von der Software automatisch end-diastolisches Volumen (EDV), end-systolisches Volumen (ESV), Schlagvolumen (SV) und die links-ventrikuläre Ejektionsfraktion ($LVEF = (\text{Schlagvolumen} / \text{end-diastolisches Volumen}) \times 100$) ermittelt.

Das CMR-FT erfolgte in den folgenden Schnittebenen: Zweikammerblick (2CV) und Vierkammerblick (4CV), sowie in der Kurzachse auf den drei Schnittebenen basal, mid-ventrikulär und apikal. Dabei wurden die Schichten im Kurzachsenstapel nach den folgenden

Kriterien ausgewählt: In der basalen Schicht ist die Zirkumferenz des links-ventrikulären Myokard während der gesamten Herzaktion abgrenzbar, ohne dass in der end-systolischen Phase Anschnitte des links-ventrikulären Ausflusstraktes in der Schnittebene auftauchen; mid-ventrikulär: die mid-ventrikuläre Schicht befindet sich auf Höhe der beiden Papillarmuskeln; apikal: eine Schicht in der während des gesamten Herzzyklus ein Blut-Pool vom Myokard abzugrenzen ist, ohne dass dieser in der End-Systole vollständig durch Myokard obliteriert wird. Um den links-ventrikulären Strain mit TomTec zu analysieren wurden sowohl die endo- als auch epikardiale Konturen manuell zum Zeitpunkt der End-Diastole in 2CV, 4CV und den basalen, mid-ventrikulären und apikalen Schichten des Kurzachsenstapels eingezeichnet. Anfangs- und Endpunkt dieser Konturen sind Abbildung 2/1a bis 3b zu entnehmen, sie entsprechen den Grenzen des linken Ventrikels. Außerdem erfolgte im Kurzachsenstapel die Markierung des anterioren Insertionspunktes des rechten Ventrikels, der der Software als Grundlage der Segmentierung des Myokards anhand des *American-Heart-Association-16-Segment-Modells* dient (siehe lila Pfeil, Abbildung 2/3b).

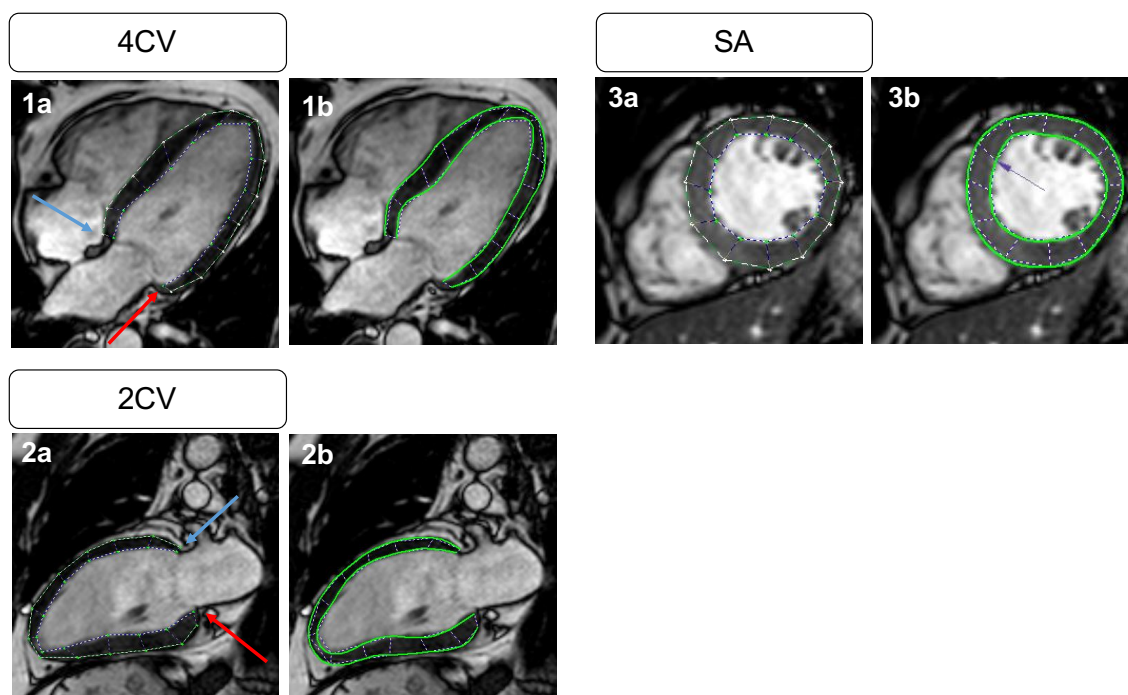


Abbildung 2: Systematik des links-ventrikulären CMR-FT im 4CV, 2CV und Kurzachsenstapel

Manuelle endo- und epikardiale Konturen (a) mit Anfangs- (blauer Pfeil) und Endpunkt (roter Pfeil) sowie resultierende *Tracking*-Ergebnisse (b). Lila Pfeil (Panel 3b): Markierung des anterioren Insertionspunktes im Kurzachsenstapel.

4CV, Vierkammerblick; 2CV, Zweikammerblick; SA, Kurzachse.

Der Workflow mit QStrain sah neben der Einzeichnung einer myokardialen Kontur in End-Diastole eine zusätzliche Kontureinzeichnung in End-Systole vor. Im Anschluss an die manuelle Kontureinzeichnung wurde der Algorithmus des Programms gestartet (nähere Erläuterung siehe 1.4.1.1). Im Falle eines unzureichenden *Tracking*-Ergebnisses, definiert als eine abzugrenzende Abweichung der Kontur von den epi- bzw. endokardialen Grenzen, wurde die Kontur manuell verbessert und der Algorithmus erneut gestartet. Alle Messungen wurden dreimal durchgeführt. Abbildung 3 zeigt beispielhafte CMR-FT-Ergebnisse mit TomTec im 4CV und 2CV bei einem Patienten mit STEMI und resultierende Strainprofile für den globalen links-ventrikulären longitudinalen Strain (GLS).

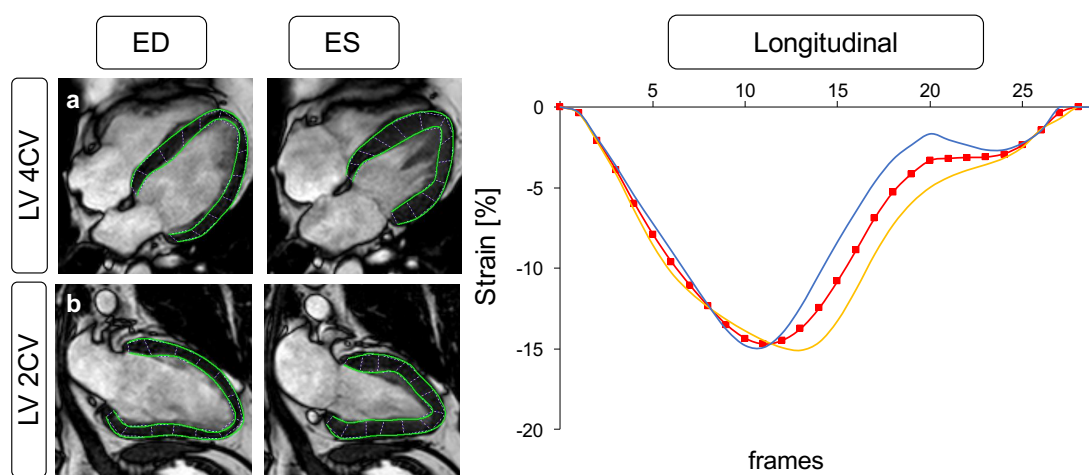


Abbildung 3: Links-ventrikuläres CMR-FT im 4CV und 2CV bei einem Patienten mit STEMI und korrespondierende Strainprofile

Links-ventrikuläres CMR-FT im 4CV (Panel a) und 2CV (Panel b), sowie korrespondierende Strainprofile für den links-ventrikulären longitudinalen Strain (4CV, gelbe Linie; 2CV, blaue Linie; globaler longitudinaler Strain, rote Linie).

ED, End-Diastole; ES, End-Systole; LV, linker Ventrikel; 4CV, Vierkammerblick; 2CV, Zweikammerblick.

Beispielhafte CMR-FT-Ergebnisse mit TomTec im Kurzachsenstapel und die korrespondierenden Strainprofile für den globalen circumferentiellen Strain (GCS) und globalen radialen Strain (GRS) bei einem Patienten mit STEMI zeigt Abbildung 4.

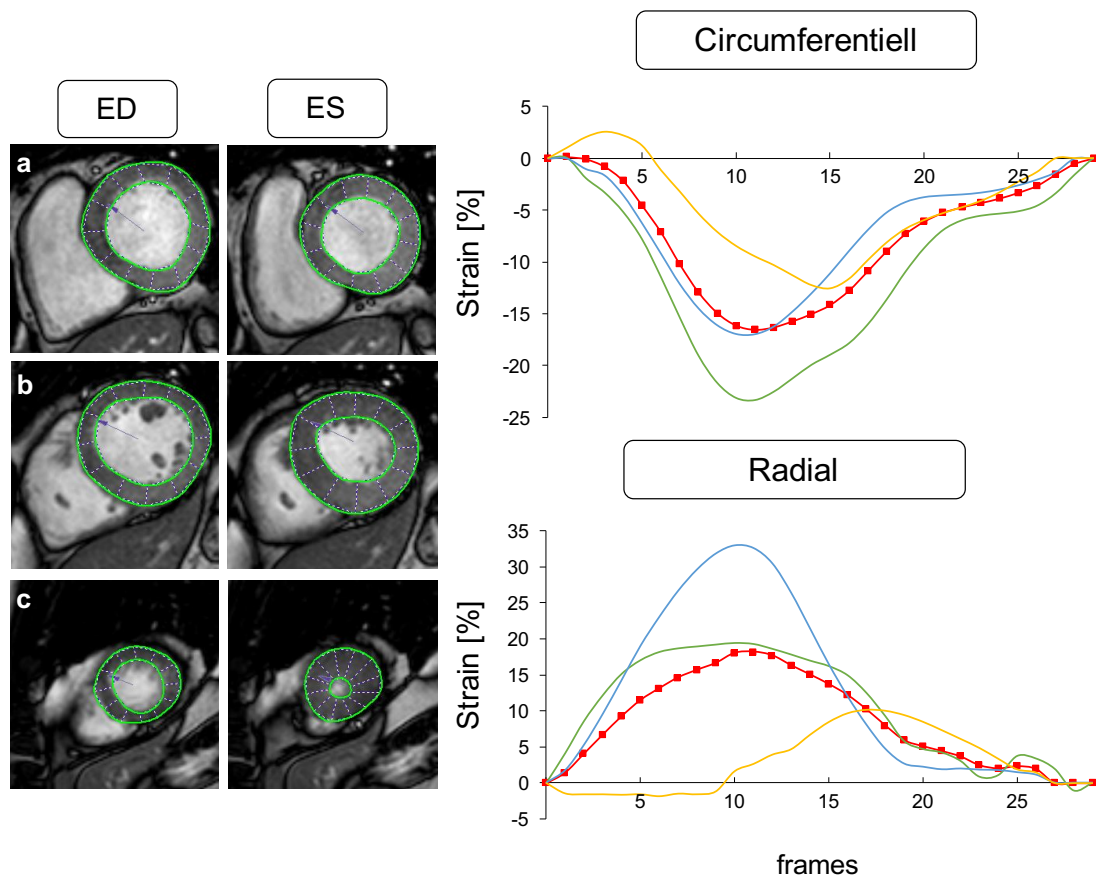


Abbildung 4: Links-ventrikuläres CMR-FT im Kurzachsenstapel bei einem Patienten mit STEMI und korrespondierende Strainprofile

CMR-FT im Kurzachsenstapel auf basaler (Panel a), mid-ventrikulärer (Panel b) und apikaler Ebene (Panel c). Korrespondierende globale (rote Linie) und segmentale (basal, gelbe Linie; mid-ventrikulär, blaue Linie; apikal, grüne Linie) circumferentielle und radiale Strainprofile.

ED, End-Diastole; ES, End-Systole.

Alle Patienten wurden durch den selben Untersucher und Verfasser dieser Arbeit mit beiden Softwarelösungen analysiert. Um die Intra-Untersucher-Variabilität zu berechnen, wurde das gleiche Kollektiv ein zweites Mal analysiert, wobei der zweite Untersuchungszeitpunkt mindestens vier Wochen nach der initialen Untersuchung stattfand. Der Untersucher war gegenüber den Ergebnissen seiner ersten Messung verblindet. Um die Inter-Untersucher-Variabilität zu ermitteln, wurde das Kollektiv durch einen zweiten erfahrenen Untersucher analysiert. Dieser war gegenüber den Ergebnissen des ersten Untersuchers verblindet. Um den Effekt wiederholter Messungen auf die Reproduzierbarkeit zu testen, wurden die Ergebnisse basierend auf einer Messung mit den gemittelten Ergebnissen aus zwei nacheinander durchgeführten (R2) und drei nacheinander durchgeführten Messungen (R3) verglichen.

2.1.3 Statistische Methoden

Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) sowie IBM SPSS Statistics Version 23 für Mac (IBM, Armonk, New York, USA) wurden verwendet, um alle statistischen Auswertungen durchzuführen. Für diese Arbeit wurde ein zweiseitiger p -Wert $< 0,05$ als signifikant definiert.

Die statistischen Parameter, anhand derer die Reproduzierbarkeit berechnet wurde, waren wie folgt: Bland-Altman-Analyse (Bland und Altman 1986) (mittlere Abweichung zwischen zwei Messungen mit zugehörigem 95 %-igem Konfidenzintervall ($\pm 1,96$ Standardabweichung)), der Intraklassen-Korrelationskoeffizient oder *intraclass correlation coefficient* (ICC) basierend auf dem unjustierten Modell auch als *absolute agreement* bezeichnet (dabei wurden folgende Bewertungsmaßstäbe für die Übereinstimmung angesetzt: exzellente Übereinstimmung, ICC $> 0,74$; gut, ICC = $0,60 - 0,74$; mittelmäßig, ICC = $0,40 - 0,59$; schlecht, ICC $< 0,4$ (Oppo et al. 1998)) sowie der Variationskoeffizient oder *coefficient of variation* (CoV) (definiert als der Quotient aus der Standardabweichung der Differenzen und dem Mittelwert (Grothues et al. 2002)). Um kontinuierliche Variablen auf eine Normalverteilung zu testen wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt. Kontinuierliche, unabhängige, nicht-normalverteilte Daten wurden mittels Man-Whitney-U-Test verglichen. Kontinuierliche, unabhängige, normalverteilte Daten mittels t -Test. Abhängige, nicht-normalverteilte Daten wurden mittels Wilcoxon-Test verglichen.

2.2 Kardioprotektion durch kardiales Conditioning

2.2.1 Studienkollektiv

2.2.1.1 Studienkollektiv der *Randomized-LIPSLA-conditioning*-Studie

Grundlage der Analysen dieses Kapitels bildet das Studienkollektiv der *Randomized-LIPSLA-conditioning*-Studie, registriert unter ClinicalTrials.gov mit der Nummer NCT02158468. Diese prospektive, randomisierte, offene und kontrollierte Studie wurde am Herzzentrum der Universität Leipzig zwischen April 2011 und Mai 2014 durchgeführt. Ziel der Studie war es, den Effekt einer Kombinationstherapie aus RIC und PostC bei Patienten mit STEMI zu untersuchen (siehe 1.1.2). Eingeschlossen wurden Patienten mit STEMI und Behandlung mittels PCI und einem Symptombeginn vor weniger als zwölf Stunden, einer ST-Hebung von mindestens $0,1$ mV in mindestens zwei angrenzenden Extremitätenableitungen oder einer ST-Hebung von mindestens $0,2$ mV in mindestens zwei Brustwandableitungen. Ausschlusskriterien waren: vorausgegangene Fibrinolyse, Studienteilnahme in einer anderen

Studie, Alter < 18 Jahre, Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung < 6 Monate und Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung.

Insgesamt erfüllten im Studienzeitraum 731 Patienten diese Kriterien, von denen wiederum 696 in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 randomisiert einer der folgenden drei Gruppen zugeteilt wurden. Gruppe 1: Kombinationstherapie aus intrahospitalem RIC + PostC + PCI (im Folgenden „RIC + PostC“); Gruppe 2: PostC + PCI (im Folgenden „PostC“); Gruppe 3: nur PCI (im Folgenden „Kontrollgruppe“). Die genauen Protokolle für RIC, PostC und PCI können der entsprechenden Publikation entnommen werden (Eitel et al. 2015).

Bei insgesamt 566 Patienten wurde ein CMR durchgeführt. Die mittlere Dauer bis zur Durchführung des MRT nach Indexereignis war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,44$) und betrug drei Tage (Interquartilsabstand (IQR): zwei bis vier Tage). 540 (95,4 %) der Untersuchungen hatten eine ausreichende Bildqualität für die CMR-FT-Analyse des linken Ventrikels in der langen Achse (GLS), 502 (88,7 %) für eine Analyse des Kurzachsenstapels (GCS, GRS, Dyssynchronie) und 518 (91,5 %) für eine links-atriale Analyse (Abbildung 5). Bei 511 (90,2 %) Patienten wurden bildmorphologisch die IS und die mikrovaskuläre Obstruktion (MO) bestimmt, der MSI konnte bei insgesamt 489 (86,4 %) Patienten ermittelt werden. Bei 548 (96,8 %) Patienten wurde eine links-ventrikuläre Volumetrie durchgeführt.

Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Universität Leipzig genehmigt und gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Patienten gaben ihre schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme.

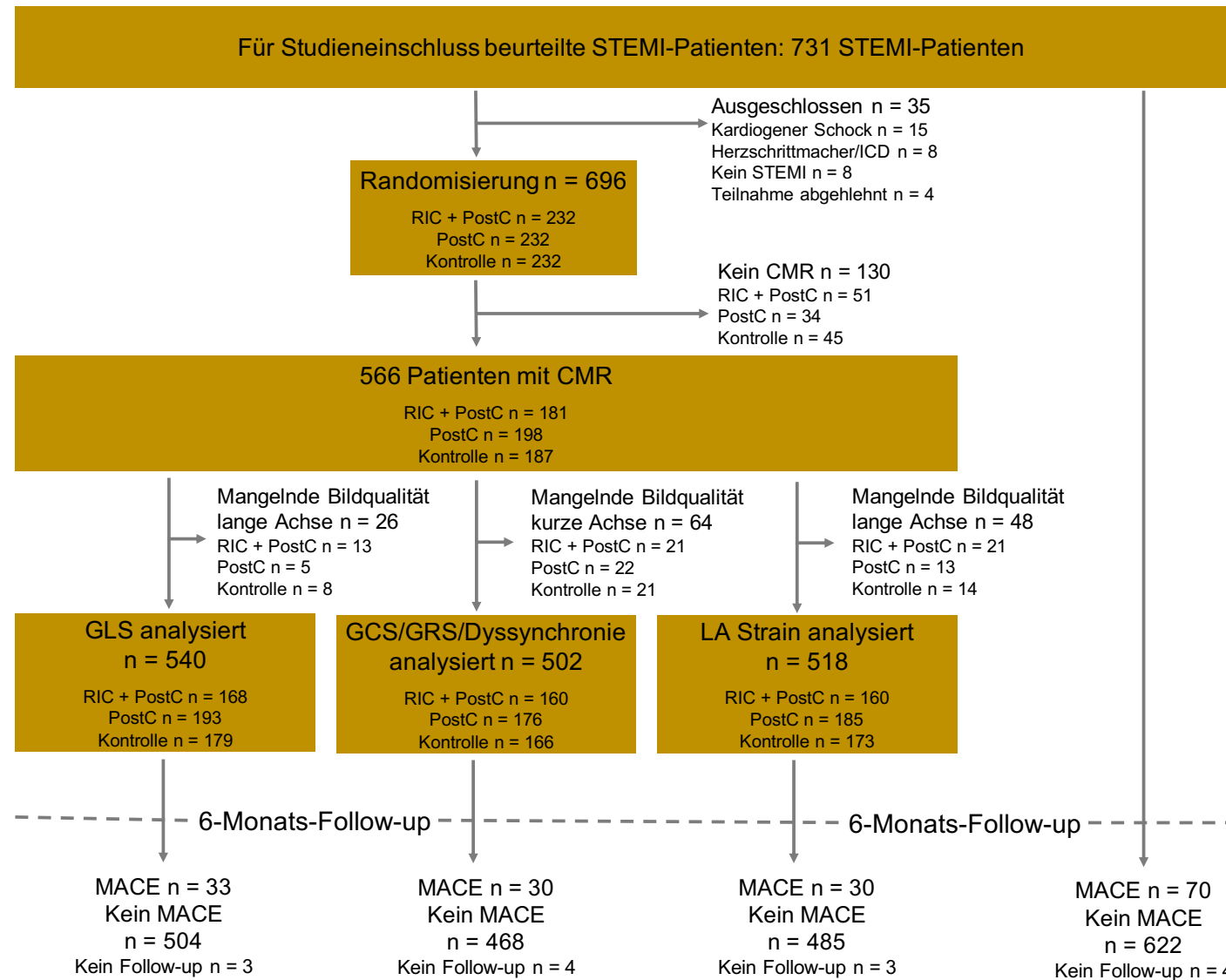


Abbildung 5: Studienflussdiagramm der *Randomized-LIPSLA-conditioning*-Studie

STEMI, ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; ICD, implantierbarer Kardioverter/Defibrillator; RIC, *remote ischemic preconditioning*; PostC, *postconditioning*; CMR, kardiale Magnetresonanztomographie; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain; LA, links-atrial; MACE, *major adverse cardiac event*.

2.2.1.2 Gesunde Probanden

30 gesunde Probanden wurden aus der Datenbank der Kardiologie der Universitätsmedizin Göttingen als gesunde Kontrollgruppe rekrutiert. Die Einschlusskriterien waren a) eine unauffällige CMR-Untersuchung und b) eine LVEF > 50 %.

2.2.2 CMR-Analyse

Alle Patienten erhielten zwischen dem zweiten und fünften Tag nach dem Indexereignis eine CMR-Untersuchung an einem 1,5- oder 3,0-Tesla-Scanner (Eitel et al. 2015).

2.2.2.1 Kardiale Morphologie

Die Bestimmung der Parameter IS, *myocardial salvage* (MS)/MSI und MO erfolgte am Herzzentrum Leipzig. Die dort tätige Arbeitsgruppe hat große Expertise in der Durchführung von CMR-Studien und mehrfach eine exzellente Reproduzierbarkeit und geringe Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität ihrer Ergebnisse für IS und MS gezeigt (Desch et al. 2012; Thiele et al. 2006). T2-gewichtete *Short-tau-inversion-recovery* (STIR)-Sequenzen vor Kontrastmittelgabe waren Grundlage zur Bestimmung von Ödem bzw. *area at risk* (TR, zweimaliges R-R-Intervall; TE, 80 ms; Flipwinkel, 90 °). IS und MO wurden mittels LGE gemessen. Dazu wurde ca. 15 Minuten nach Gabe von 0,2 mmol/kg Körpergewicht Gadubutrol (Gadovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) ein Kurzachsenstapel vom Apex bis zur Herzbasis in einer *Inversion-recovery*-Gradienten-Echo-Sequenz akquiriert (TR, 2,8 ms; TE, 1,1 ms; Flipwinkel 15 °). Schichtdicke in allen Sequenzen 6 - 10 mm, no gap. (Eitel et al. 2010; 2014; Schuster et al. 2019a).

Mit Hilfe der Software cvi42 (cvi42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada) wurden Ödemregionen/*area at risk*, MO und infarziertes Myokard semiautomatisch detektiert (Eitel et al. 2010; 2014). Ödematöses Myokardium ist durch den höheren Wasseranteil im Vergleich zum umliegenden Gewebe hyperintens. Infarziertes Gewebe reichert mehr Gadolinium an, wodurch dieses in den LGE-basierten Sequenzen gut detektiert werden kann. Hypoperfundierte Bereiche des Myokards (MO) stellen sich als subendokardiale hypointense Regionen innerhalb der hyperintensiven Zone (IS) auf LGE gestützten Bildern dar (Mather et al. 2009). Myokard wurde als ödematös gewertet, wenn mindestens zehn benachbarte Myokardpixel eine > 2 Standardabweichungen höhere Signalintensität als das nicht betroffene Myokard in T2-gewichteten Sequenzen zeigten. Bei > 5 Standardabweichungen höherer Signalintensität in LGE-basierten Aufnahmen wurde das Myokard als infarziert eingestuft (Bondarenko et al. 2005).

Hypointense Areale innerhalb der hyperintensiven Zone (Ödem) auf T2-gewichteten Bildern stellen eingeblutetes Myokard dar und wurden in die *area at risk* mit einbezogen. Die MO wurde, wenn vorhanden, zum einen in die IS mit einbezogen und zum anderen separat bestimmt. IS, *area at risk* und MO wurden in Prozent der links-ventrikulären Masse angegeben (Eitel et al. 2014).

Die folgenden Parameter wurden, wie in anderen Studien beschrieben (Friedrich et al. 2008; Kastrati et al. 2002), berechnet:

- 1) $\text{Area at risk} = \text{Volumen Ödem} / \text{Volumen der linksventrikulären Masse (Volumen LV)}$
- 2) $\text{IS} = \text{Infarkt volumen} / \text{Volumen LV}$
- 3) $\text{MO} = \text{Volumen MO} / \text{Volumen LV}$
- 4) $\text{MS} = \text{area at risk} - \text{IS}$
- 5) $\text{MSI} = (\text{area at risk} - \text{IS}) / \text{area at risk}$

2.2.2.2 Kardiale Funktion

Für die Bestimmung der links-ventrikulären Volumina sowie für die Funktionsanalyse des linken Ventrikels, des linken Vorhofs und der Dyssynchronie erfolgte die Akquisition einer bSSFP-Sequenz im 2CV und 4CV sowie im Kurzachsenstapel (TR, 3,2 ms; TE, 1,2 ms; Flip, 60 °; Ortsauflösung pro Schicht, 1,6 - 2,1 mm x 1,6 - 2,1 mm; zeitliche Auflösung, 25 - 35 frames/Herzschlag) (Eitel et al. 2010; 2014; Schuster et al. 2019a). Die Bestimmung der links-ventrikulären Volumina erfolgte für alle Patienten mit der Softwarelösung cvi42., in der gesunden Kontrollgruppe mit der Software von Medis Medical Imaging Systems (QMass, Version 7.6). Das CMR-FT wurde mit TomTec durchgeführt.

2.2.2.2.1 Links-ventrikuläre Funktionsanalyse

Die links-ventrikuläre Funktionsanalyse erfolgte wie in Abschnitt 2.1.2 dargestellt.

2.2.2.2.2 Links-atriale Funktionsanalyse

Die links-atriale Funktionsanalyse erfolgte im 2CV und 4CV. Die Ergebnisse wurden aus den Einzelergebnissen aus 2CV und 4CV gemittelt. Die Strainanalyse des linken Vorhofs erfolgte aufgrund des dünneren atrialen Myokards im Gegensatz zu der ventrikulären Analyse ausschließlich anhand einer endokardialen Kontur (Anfangs- und Endpunkt sind Abbildung 6/1a und 2a zu entnehmen). Mit angeschnittene Bereiche der Pulmonalvenen wurden in die Strainanalyse nicht mit einbezogen (siehe dazu beispielhafte Kontur Abbildung

6/1a bis 2b) (von Roeder et al. 2017).

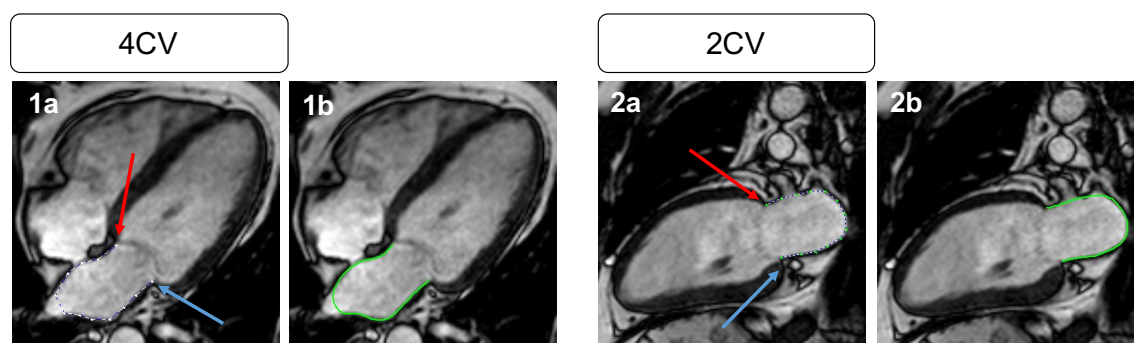


Abbildung 6: Systematik des links-atrialen CMR-FT im 4CV und 2CV

Manuelle endo- und epikardiale Konturen (a) mit Anfangs- (blauer Pfeil) und Endpunkt (roter Pfeil) sowie resultierende *Tracking*-Ergebnisse (b).
4CV, Vierkammerblick; 2CV, Zweikammerblick.

Grundlage der atrialen Strainanalyse bildete ein 6-Segment-Modell so wie in vorangegangenen Arbeiten beschrieben (Ring et al. 2014). Im Anschluss an die manuelle Kontureinzeichnung wurde der Algorithmus des Programms gestartet und im Falle eines unzureichenden *Tracking*-Ergebnisses die Kontur manuell verbessert und der Algorithmus erneut gestartet. Wurde der *Tracking*-Prozess beispielsweise durch den Anschnitt der Pulmonalvenen so gestört, dass im entsprechenden Segment trotz mehrfacher Konturverbesserung kein ausreichendes *tracking* erzielt werden konnte, wurde das Segment von der Analyse ausgeschlossen. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wurden alle Messungen dreimal durchgeführt (Gertz et al. 2018; Kowallick et al. 2015; Schuster et al. 2015). So wie in vorangegangenen echokardiografischen (Cameli et al. 2009; Ring et al. 2014) und CMR-basierten Studien (Kowallick et al. 2014a) beschrieben, wurde die Vorhoffunktion anhand der folgenden Strainparameter analysiert: *total strain* ($\epsilon(s)$), erster positiver *peak* während der atrialen Füllungsphase, die der systolischen atrialen Reservoir-Funktion entspricht), dem *passive strain* ($\epsilon(e)$) und dem *active strain* ($\epsilon(a)$), der diastolischen atrialen Kontraktionsfunktion entsprechend und auch Booster-Pump-Funktion genannt). Der *passive strain* ($\epsilon(e)$) entspricht dabei der Differenz aus $\epsilon(s)$ und $\epsilon(a)$ und wird auch als Konduit-Funktion bezeichnet (siehe Abbildung 7).

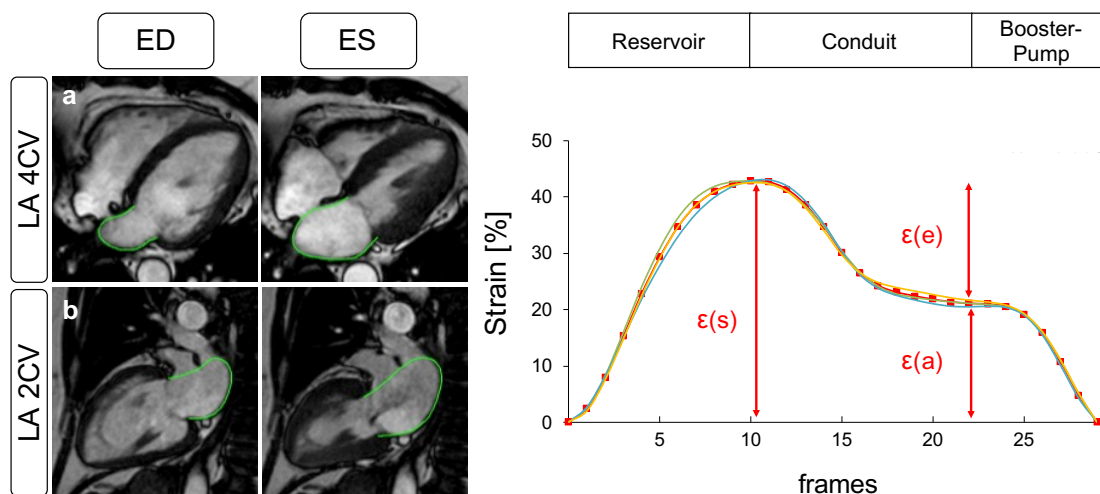


Abbildung 7: Links-atriales CMR-FT im 4CV und 2CV bei einem Patienten mit STEMI und korrespondierende Strainprofile

Links-atriales CMR-FT im 4CV (Panel a) und 2CV (Panel b) bei einem Patienten mit STEMI. Die links-atriale Funktion setzt sich aus den folgenden Aktionsphasen zusammen: Reservoir-, Konduit- und kontraktile Booster-Pump-Funktion. Die Reservoir-Funktion entspricht dem *total strain* $\epsilon(s)$, die Konduit-Funktion dem *passive strain* $\epsilon(e)$, die Booster-Pump-Funktion dem *active strain* $\epsilon(a)$. ED, End-Diastole; ES, End-Systole; LA, linkes Atrium; 4CV, Vierkammerblick; 2CV, Zweikammerblick.

2.2.2.2.3 Dyssynchronie

Die mechanische Dyssynchronie wurde anhand der *circumferential* und *radial uniformity ratio estimates* (CURE und RURE) berechnet. Grundlage der Berechnung dieser Parameter ist die Unterteilung jeder Kurzachsenschicht (basal, mid-ventrikulär und apikal) in 48 Segmente. Für jeden *frame* wird dann der Strain grafisch gegen das zugehörige Segment aufgetragen. Je mehr Oszillationen ein solcher Graph zeigt, desto ungleicher ist der Strain in den einzelnen Segmenten und desto unsynchroner somit die Kontraktion (schematische Darstellung siehe Abbildung 8). Mittels Fourier-Transformation und Mittelung über Zeit und Raum können dann CURE und RURE für jede Schicht berechnet werden (Helm et al. 2005; Leclercq et al. 2002). CURE und RURE können Werte zwischen null (absolute Dyssynchronie) bis eins (perfekte Synchronie) annehmen (Kowallick et al. 2017; Taylor et al. 2014). Die hier betrachteten Globalwerte für CURE und RURE wurden durch Mittelung der Ergebnisse für jede Schicht errechnet.

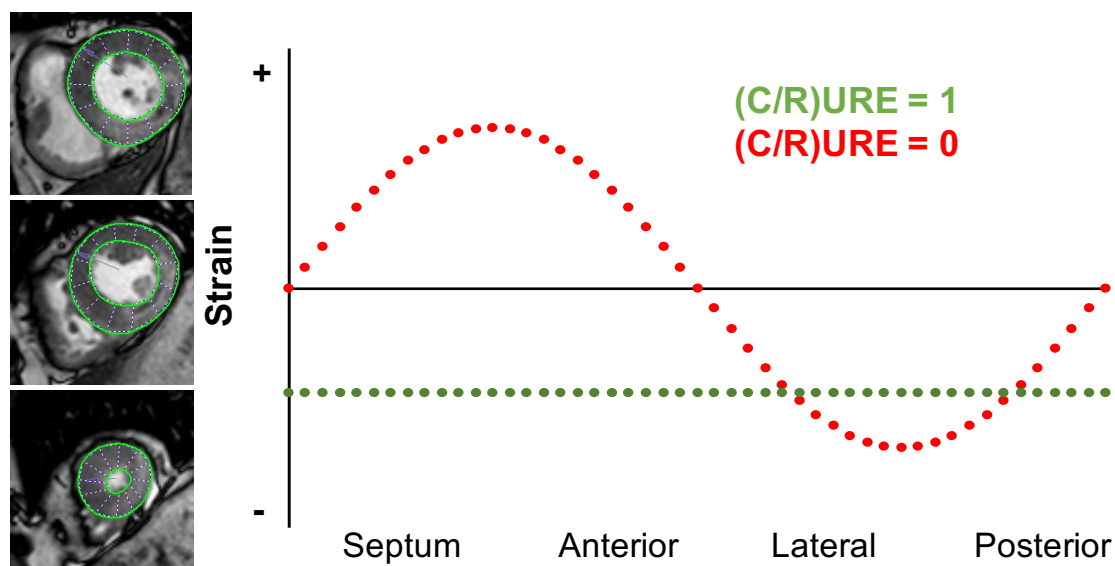


Abbildung 8: Schematische Darstellung der *Uniformity-ratio-estimates*-Bestimmung mittels CMR-FT

Links dargestellt ist die CMR-FT-Analyse des Kurzachsenstapels in den Ebenen basal, mid-ventrikulär und apikal zum Zeitpunkt der End-Systole. Rechts zeigt den mittels CMR-FT gemessenen circumferentiellen/radialen Strain zu einem Zeitpunkt der Herzaktion an 48 gleichmäßig verteilten Punkten entlang des Myokards. Kontrahiert sich das Myokard gleichmäßig bzw. maximal synchron, ist der Strain an allen 48 Punkten gleich (grüne Linie). CURE/RURE erreichen so einen maximalen Wert von eins. Je ungleichmäßiger bzw. asynchroner sich das Myokard kontrahiert, desto unterschiedlicher ist der Strain an den 48 Messpunkten (rote Linie). CURE/RURE nehmen einen Wert nahe oder maximal gleich null an. Modifiziert nach Kowallick et al. (2017). CURE, *circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*.

2.2.3 Studienendpunkte

Primärer Studienendpunkt waren die klinischen Ereignisse Tod, Reinfarkt und neu aufgetretene Herzinsuffizienz innerhalb von sechs Monaten nach Randomisierung. Zur genauen Definition der klinischen Endpunkte siehe Eitel et al. (2015). Patienten mit mehr als einem MACE wurden dabei, um eine Doppelwertung zu vermeiden, nur einmal gemäß der Gewichtung, Tod > Reinfarkt > neu aufgetretene Herzinsuffizienz in die Statistik aufgenommen.

2.2.4 Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit der CMR-FT-Analyse wurde anhand einer zufällig ausgewählten Stichprobe aus 30 Patienten und 20 gesunden Probanden erhoben. Durch erneute Analyse desselben Kollektivs wurde, wie im Abschnitt 2.1.2 dargestellt, die Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität ermittelt.

2.2.5 Statistische Methoden

Alle kategorialen Variablen sind in absoluten Zahlen und zugehörigen Prozentzahlen angegeben. Unterschiede zwischen kategorialen Variablen wurden anhand des Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf eine Normalverteilung getestet und sind als Median mit zugehörigem IQR angegeben. Kontinuierliche, unabhängige, nicht-normalverteilte Daten wurden mittels Man-Whitney-*U*-Test verglichen. Kontinuierliche, unabhängige, normalverteilte Daten mittels *t*-Test. Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen wurden für kategoriale, normalverteilte Variablen mittels einfaktorieller ANOVA und Bonferroni korrigierter Post-hoc-Analyse ermittelt. Die Prüfung auf eine Varianzhomogenität erfolgte dabei anhand des Levene-Tests. Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen für kategoriale, nicht-normalverteilte Variablen und normalverteilte Variablen mit einer Varianzinhomogenität wurden anhand des Kruskal-Wallis-Tests und Dunn-Bonferroni korrigierter Post-hoc-Analyse bestimmt. Korrelationen zwischen der LVEF, der IS und den CMR-FT-Parametern wurden anhand des Spearman'schen Rankkorrelationskoeffizienten (*Spearman's Rho*) ermittelt. Zu den statistischen Methoden der Reproduzierbarkeitsanalyse siehe Abschnitt 2.1.3.

2.3 Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI

2.3.1 Studienkollektiv der Referenzstudien

Grundlage aller drei Studien, deren Ergebnisse bezüglich eines prognostischen Mehrwerts der CMR-FT-Parameter bei Patienten mit AMI validiert werden sollen, war ein Patientenkollektiv zweier bereits zuvor publizierter AMI Studien. Dabei handelt es sich um die AIDA-STEMI (*Abciximab intracoronary versus intravenously drug application in STEMI*)-Studie, registriert unter ClinicalTrials.gov mit der Nummer NCT00712101 (Thiele et al. 2012) und zweitens die TATORT-NSTEMI (*Thrombus aspiration in thrombus containing culprit lesions in non-ST-elevation*)-Studie registriert unter ClinicalTrials.gov mit der Nummer NCT01612312 (Thiele et al. 2014). Zur weiteren Vereinfachung wird auf beide Studien in den folgenden Abschnitten dieser Arbeit nur noch mit den Stichwörtern „AIDA“ und „TATORT“ Bezug genommen.

Die AIDA-STEMI-Studie war eine randomisierte, offene, Multicenter-Studie, die den Unterschied zwischen intrakoronarer und intravenöser Bolusgabe des Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitors Abciximab (0,25 mg/kg Körpergewicht) gefolgt von einer zwölfstündigen Abciximab-Infusion (0,125 µg/kg/min, max. 10 µg/min) nach PCI bei Patienten mit AMI

untersucht hat. Insgesamt waren 22 Studienzentren beteiligt und es wurden 2065 STEMI Patienten eingeschlossen, die in einer 1:1 Randomisierung auf die beiden Gruppen aufgeteilt wurden (intrakoronare Abciximab-Bolusgabe n = 1032 vs. intravenöse Abciximab-Bolusgabe n = 1032). Für die CMR-Substudie wurden an 8 Studienzentren 795 Patienten eingeschlossen.

Die TATORT-NSTEMI-Studie war eine randomisierte, prospektive, kontrollierte Multicenter-Studie, die den Effekt einer Aspirations-Thrombektomie gegenüber einer Standard-PCI untersucht hat. Primärer Studienendpunkt war die CMR-basierte mikrovaskuläre Schädigung. Insgesamt waren an dieser Studie 7 Studienzentren beteiligt und es wurden 440 Patienten eingeschlossen (Aspirations-Thrombektomie n = 221 vs. Standard-PCI n = 219). Keine der beiden Studien konnte einen Unterschied zwischen den jeweiligen Studiengruppen zeigen.

Für die AIDA- und die TATORT-Studie wurden insgesamt 1235 Patienten rekrutiert, davon erhielten 1168 ein CMR. Die durch Eitel et al. (2018) publizierten Ergebnisse basieren auf der links-ventrikulären CMR-FT-Analyse von 1107 (94,8 %) Datensätzen in der langen Achse (GLS) und 1085 (92,9 %) Analysen des Kurzachsenstapels (GCS, GRS) aus diesem Gesamtkollektiv. Schuster et al. (2019a) führten für ihre Substudie bei 1046 (89,5 %) Patienten eine links-atriale CMR-FT-Analyse durch. Stiermaier et al. (2019) analysierten in ihrer publizierten Substudie bei 1082 (92,6 %) Patienten die *uniformity ratio estimates* CURE und RURE (Abbildung 9).

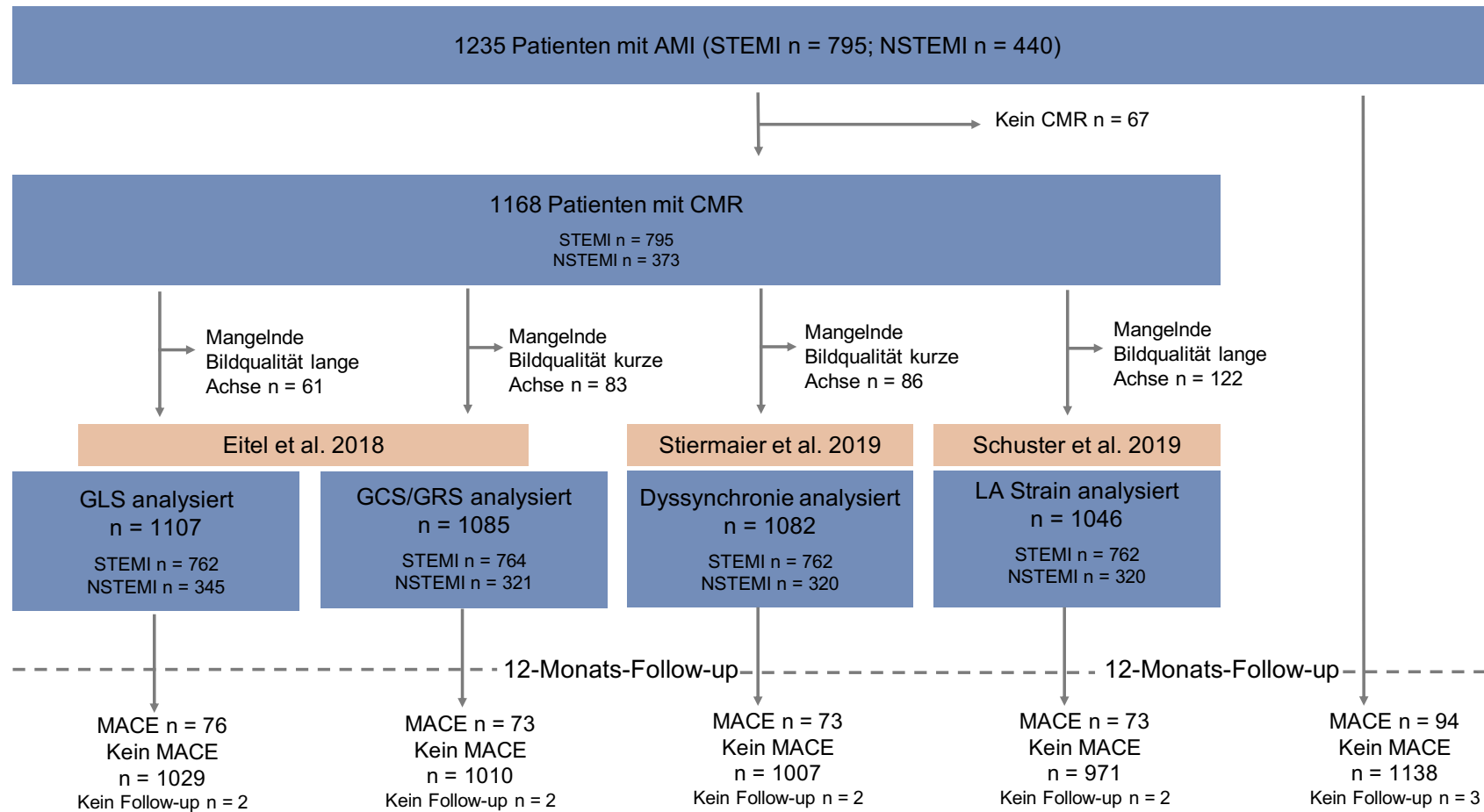


Abbildung 9: AIDA-TATORT-CMR-FT-Substudien-Flussdiagramm

AMI, Akuter Myokardinfarkt; STEMI, ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; NSTEMI, Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt; CMR, *cardiac magnetic resonance*; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain; LA, links-atrial; MACE, *major adverse cardiac event*.

2.3.2 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der klinischen Endpunkte erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer und Durchführung des zugehörigen Log-Rank-Tests. Hierzu erfolgte eine Dichotomisierung der Studienkohorte anhand der in den Referenzstudien publizierten Mediane und ROC-optimierten Cutoff-Werte (Eitel et al. 2018; Schuster et al. 2019a; Stiermaier et al. 2019). Die ROC-Optimierung erfolgte anhand des Youden-Index. Für die klinischen Endpunkte wurde das Hazard-Ratio mit zugehörigem 95 %-igem Konfidenzintervall (CI) berechnet. Mittels multivariabler Cox-Regressions-Analyse wurden univariabel signifikante Parameter ($p < 0,05$) auf ihren unabhängigen prognostischen Wert bezüglich des Eintretens eines MACE getestet. Für die univariable Analyse wurden alle erhobenen und in den Referenzstudien verwendeten Parameter verwendet. Ein möglicher prognostischer Mehrwert der CMR-FT-Parameter gegenüber der LVEF, der IS und der MO wurde durch den Vergleich der entsprechenden *areas under curve* (AUC) mittels *C-statistic* anhand eines nicht-normalverteilten Ansatzes erreicht (DeLong et al. 1988).

3 Ergebnisse

3.1 Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit

3.1.1 Demographie

Alle Patientencharakteristika zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Basispatientencharakteristika der gesunden Probanden und Patienten mit reduzierter kardialer Funktion.

Variable		Gesunde Probanden (n = 10)	Patienten mit reduzierter kardialer Funktion* (n = 10)	p
Männliches Geschlecht n/n (%)		4/10 (40%)	4/10 (40%)	1,00
Alter [Jahren]		37 (31 - 53)	47 (42 - 67)	0,14
LVEF [%]		69,0 (3,3)	37,0 (9,8)	< 0,01
LV Massen Index [g/m ²]		49,09 (14,78)	68,20 (28,32)	0,01
LV EDVI [ml/m ²]		74,79 (13,03)	122,15 (28,95)	< 0,01
LV ESVI [ml/m ²]		23,21 (5,63)	78,29 (29,20)	< 0,01
LV				
GLS [%]	TomTec	-22,57 (5,13)	-11,54 (3,18)	< 0,01
	QStrain	-23,98 (2,90)	-12,14 (3,55)	< 0,01
GCS [%]	TomTec	-31,44 (4,05)	-15,30 (4,48)	< 0,01
	QStrain	-33,01 (3,14)	-15,04 (5,27)	< 0,01
GRS [%]	TomTec	24,67 (5,21)	13,78 (4,90)	< 0,01
	QStrain	41,33 (8,54)	21,43 (11,28)	< 0,01

Kontinuierliche Daten angegeben als Mittelwert (Standardabweichung). Alter angegeben als Median (IQR). Alle Ergebnisse für die Strainparameter basieren auf drei gemittelten Messungen (R3). Alle angegebenen *p*-Werte wurden berechnet für den Vergleich zwischen gesunden Probanden und Patienten mit reduzierter kardialer Funktion.

LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; LV, links-ventrikulär; EDVI, end-diastolischer Volumenindex; ESVI, end-systolischer Volumenindex; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

*definiert durch eine LVEF < 50 %.

3.1.2 Inter-Hersteller-Übereinstimmung

Sowohl auf Intra- als auch auf Inter-Untersucher-Level war die Inter-Hersteller-Übereinstimmung für alle links-ventrikulären Strainparameter exzellent (Tabelle 3). Die entsprechenden Bland-Altman-Plots zeigt Abbildung 10. Zwischen den Softwarelösungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den gemittelten Ergebnissen aus drei Messungen (R3) für den GLS ($p = 0,08$) und den GCS ($p = 0,50$). Mit QStrain war der ermittelte GRS signifikant höher als der mit TomTec ($p < 0,001$). Dies traf ebenso für den Vergleich der Ergebnisse basierend auf einer Messung (R1) und den gemittelten Ergebnissen aus zwei Messungen (R2) zu.

Tabelle 3: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level basierend auf drei gemittelten Messungen (R3).

	TomTec versus QStrain			TomTec			QStrain		
	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]
Intra-Untersucher									
LV									
GLS [%]	1,00 (2,23)	0,97 (0,92 - 0,99)	12,70	-0,15 (0,64)	1,00 (1,00 - 1,00)	3,79	0,24 (0,87)	1,00 (0,99 - 1,00)	4,78
GCS [%]	0,66 (2,73)	0,98 (0,95 - 1,00)	11,50	-0,49 (0,56)	1,00 (0,99 - 1,00)	2,41	0,03 (0,74)	1,00 (1,00 - 1,00)	3,08
GRS [%]	-12,16 (8,67)	0,62 (0,00 - 0,88)	34,28	-0,85 (3,00)	0,96 (0,90 - 0,99)	15,29	-2,45 (4,59)	0,97 (0,90 - 0,99)	14,07
Inter-Untersucher									
LV									
GLS [%]	-0,72 (2,88)	0,96 (0,89 - 0,98)	16,03	0,52 (0,94)	1,00 (0,98 - 1,00)	5,41	0,18 (0,72)	1,00 (0,99 - 1,00)	3,96
GCS [%]	-0,51 (2,40)	0,99 (0,96 - 0,99)	10,08	0,17 (1,09)	1,00 (0,99 - 1,00)	4,64	0,23 (0,91)	1,00 (1,00 - 1,00)	3,76
GRS [%]	-14,78 (8,72)	0,53 (0,00 - 0,85)	32,98	0,17 (3,00)	0,96 (0,89 - 0,98)	15,67	4,51 (6,87)	0,89 (0,64 - 0,96)	23,59

SD, Standardabweichung; Diff., Differenz; ICC, Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient; CoV, Variationskoeffizient; CI, Konfidenzintervall; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

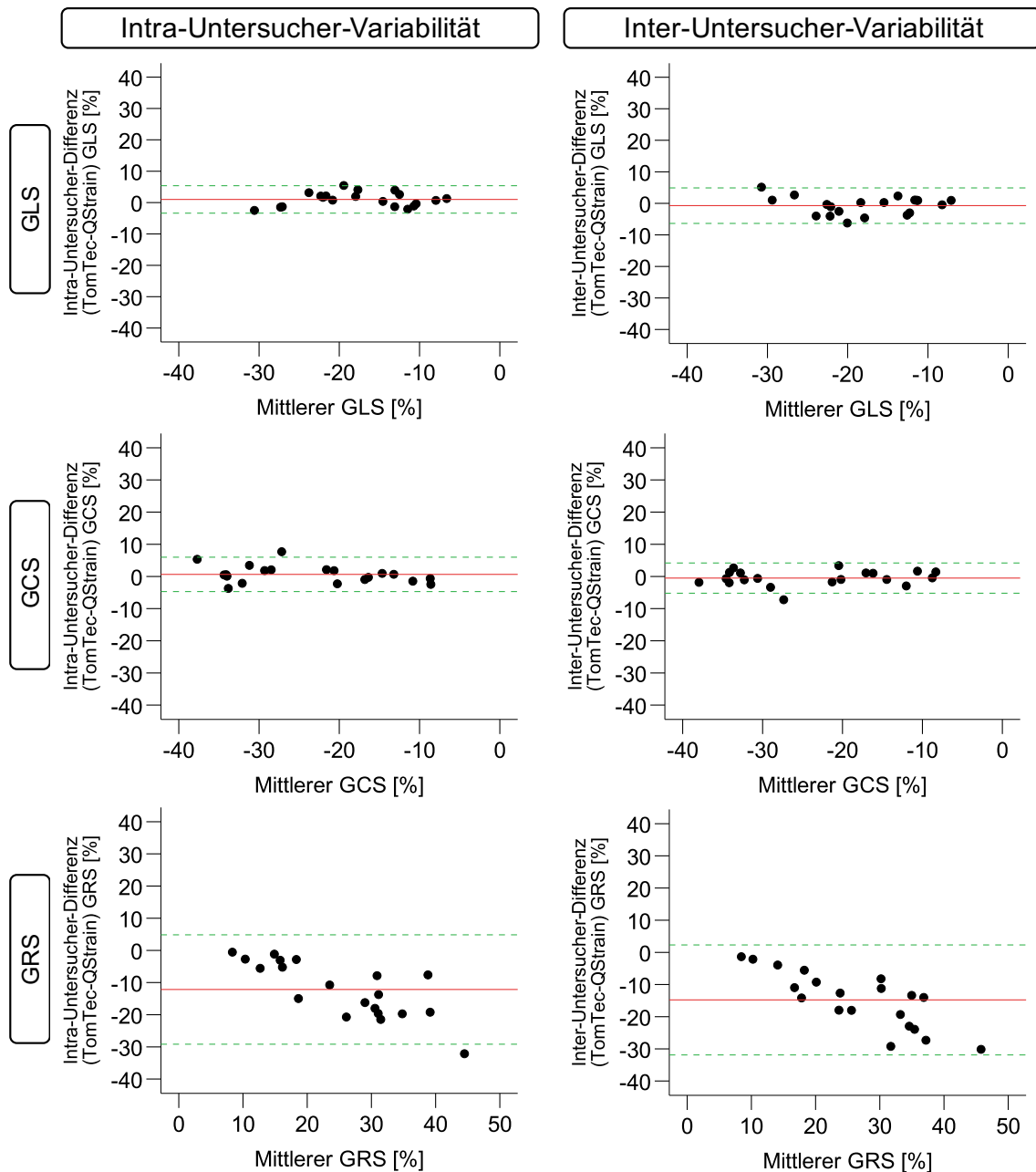


Abbildung 10: Reproduzierbarkeit der links-ventrikulären globalen Strainparameter auf Intra- und Inter-Untersucher-Level

Inter-Hersteller-Übereinstimmung für die globalen links-ventrikulären Strainparameter basierend auf drei gemittelten Messungen (R3). Abgebildet sind die entsprechenden Bland-Altman-Plots mit mittlerer Differenz (rote Linie) und dem zugehörigen 95 %-igen Konfidenzintervall ($\pm 1,96$ Standardabweichung) (gestrichelte grüne Linie).

GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

3.1.3 Reproduzierbarkeit

Alle Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsanalyse basierend auf drei gemittelten Messungen (R3) zeigt Tabelle 3. Die Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit war mit beiden Softwarelösungen am besten für den GCS, dicht gefolgt vom GLS. Der GRS zeigte eine höhere Intra-Hersteller-Variabilität. Mit TomTec war die Intra- besser als die Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit, mit QStrain hingegen die Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit etwas besser als die Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit.

3.1.4 Effekt wiederholter Messungen auf die Reproduzierbarkeit

Tabelle 4 und Tabelle 5 zeigen die Ergebnisse der Inter-Hersteller-Variabilität und der Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit basierend auf einer (R1) und zwei gemittelten Messungen (R2). Den Effekt wiederholter Messungen auf die Inter-Hersteller-Übereinstimmung basierend auf dem ICC und dem CoV demonstriert Abbildung 11. Wiederholte Messungen hatten auf die Inter-Hersteller-Übereinstimmung und die Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit des GLS und des GCS nur einen moderaten Effekt. Für den GRS ließ sich die Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit durch wiederholte Messungen steigern, nicht jedoch die Inter-Hersteller-Übereinstimmung.

Tabelle 4: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level basierend auf einer Messung (R1).

	TomTec versus QStrain			TomTec			QStrain		
	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]
Intra-Untersucher									
LV									
GLS [%]	1,06 (2,92)	0,95 (0,88 - 0,98)	16,49	-0,09 (1,02)	1,00 (0,99 - 1,00)	5,97	0,16 (1,10)	1,00 (0,99 - 1,00)	6,00
GCS [%]	0,82 (2,91)	0,98 (0,94 - 0,99)	12,29	-0,55 (0,82)	1,00 (0,99 - 1,00)	3,57	0,09 (1,00)	1,00 (0,99 - 1,00)	4,13
GRS [%]	-12,57 (10,07)	0,63 (0,00 - 0,88)	39,16	-0,36 (4,42)	0,93 (0,83 - 0,97)	22,52	-2,68 (8,22)	0,92 (0,80 - 0,97)	24,64
Inter-Untersucher									
LV									
GLS [%]	0,59 (2,68)	0,96 (0,91 - 0,99)	14,80	0,64 (1,35)	0,99 (0,97 - 1,00)	7,75	-0,08 (1,14)	0,99 (0,98 - 1,00)	6,25
GCS [%]	0,92 (2,56)	0,98 (0,95 - 0,99)	10,80	0,00 (1,11)	1,00 (0,99 - 1,00)	4,75	-0,07 (1,01)	1,00 (0,99 - 1,00)	4,21
GRS [%]	-15,55 (10,66)	0,48 (0,00 - 0,81)	39,62	0,29 (3,37)	0,95 (0,87 - 0,98)	17,49	4,85 (8,58)	0,87 (0,62 - 0,95)	29,00

SD, Standardabweichung; Diff., Differenz; ICC, Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient; CoV, Variationskoeffizient; CI, Konfidenzintervall; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

Tabelle 5: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level basierend auf zwei gemittelten Messungen (R2).

	TomTec versus QStrain			TomTec			QStrain		
	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]
Intra-Untersucher									
LV									
GLS [%]	0,96 (2,49)	0,96 (0,91 - 0,99)	14,14	-0,04 (0,74)	1,00 (0,99 - 1,00)	4,30	0,27 (0,87)	1,00 (0,99 - 1,00)	4,77
GCS [%]	0,77 (2,84)	0,98 (0,95 - 0,99)	11,96	-0,53 (0,65)	1,00 (0,99 - 1,00)	2,82	-0,01 (0,77)	1,00 (1,00 - 1,00)	3,20
GRS [%]	-12,51 (8,93)	0,63 (0,00 - 0,88)	34,91	-0,69 (2,98)	0,96 (0,90 - 0,99)	15,15	-2,91 (5,36)	0,96 (0,87 - 0,99)	16,10
Inter-Untersucher									
LV									
GLS [%]	0,76 (2,73)	0,96 (0,90 - 0,98)	15,17	0,47 (0,91)	1,00 (0,99 - 1,00)	5,72	0,01 (1,03)	1,00 (0,99 - 1,00)	5,66
GCS [%]	0,91 (2,52)	0,98 (0,95 - 0,99)	10,59	-0,06 (0,88)	1,00 (1,00 - 1,00)	3,76	0,15 (0,96)	1,00 (1,00 - 1,00)	3,95
GRS [%]	-15,70 (9,98)	0,48 (0,00 - 0,82)	37,13	0,28 (2,77)	0,96 (0,90 - 0,98)	14,44	4,65 (7,81)	0,88 (0,63 - 0,96)	26,47

SD, Standardabweichung; Diff., Differenz; ICC, Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient; CoV, Variationskoeffizient; CI, Konfidenzintervall; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

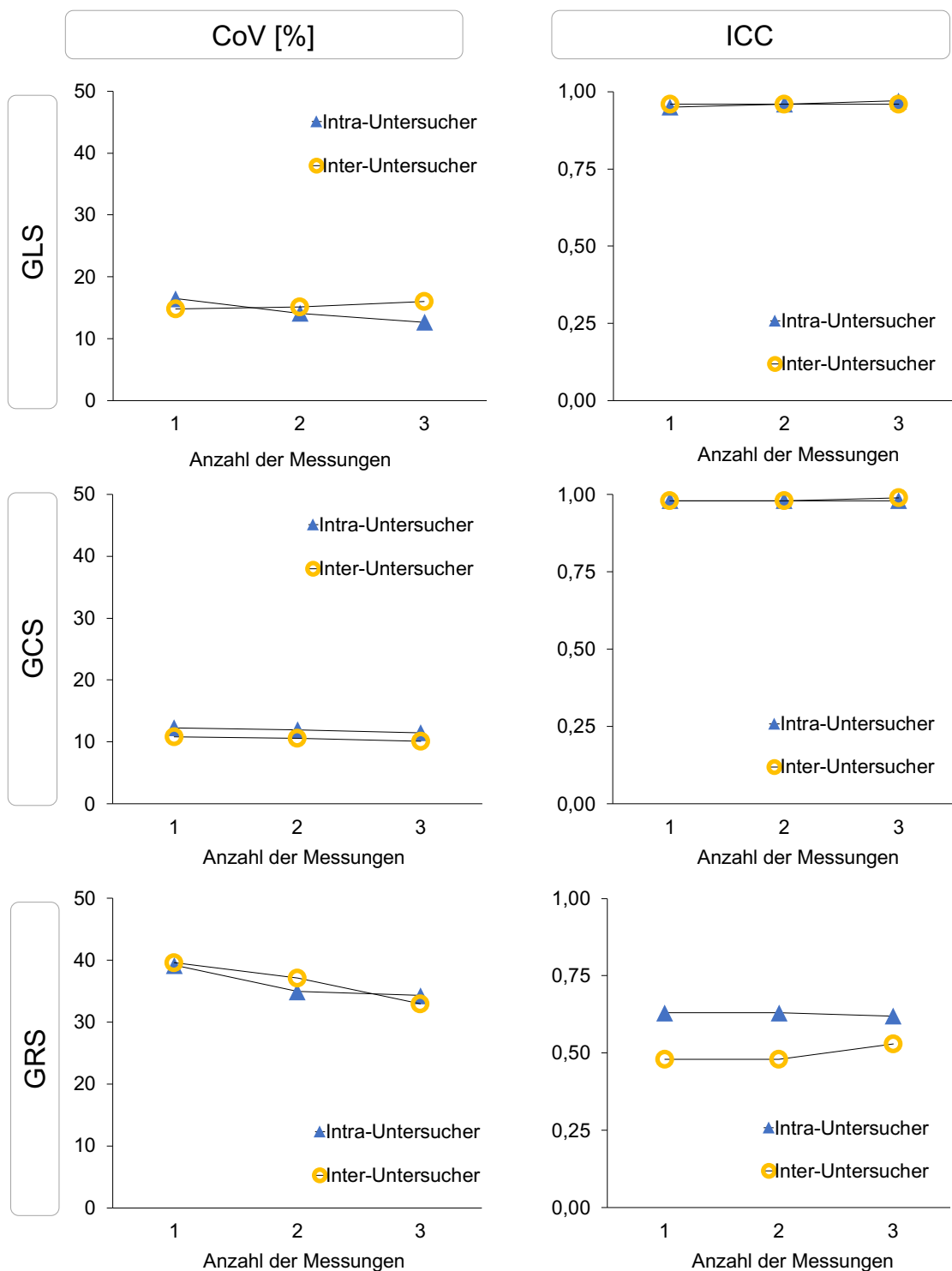


Abbildung 11: Effekt wiederholter Messungen auf die Inter-Hersteller-Übereinstimmung

Inter-Hersteller-Übereinstimmung nach einer (R1), zwei gemittelten (R2) und drei gemittelten Messungen (R3) basierend auf CoV und ICC.

CoV, Variationskoeffizient; ICC, Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient; CI, Konfidenzintervall; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

3.1.5 Inter-Hersteller-Übereinstimmung bei normaler und eingeschränkter kardialer Funktion

Die Inter-Hersteller-Übereinstimmung war bei Patienten mit reduzierter kardialer Funktion höher als bei gesunden Probanden. Dies traf sowohl auf Intra- als auch auf Inter-Untersucher-Level zu. In beiden Subgruppen war die Inter-Hersteller-Übereinstimmung ausreichend. In Übereinstimmung mit der Analyse für alle Patienten zeigten der GCS und der GLS die beste Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit. Der GRS wies sowohl eine höhere Inter-Hersteller-, als auch Intra-Hersteller-Variabilität auf (Tabelle 6 bis Tabelle 8).

Tabelle 6: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level bei gesunden Probanden und Patienten mit reduzierter kardialer Funktion* basierend auf drei gemittelten Messungen (R3).

	Alle Patienten	Gesunde Probanden	Patienten mit reduzierter kardialer Funktion*
	Mittlere Differenz (LOA)	Mittlere Differenz (LOA)	Mittlere Differenz (LOA)
Intra-Untersucher			
LV			
GLS [%]	1,00 (-3,37; 5,37)	1,40 (-3,61; 6,42)	0,60 (-3,12; 4,31)
GCS [%]	0,66 (-4,69; 6,00)	1,57 (-5,01; 8,14)	-0,26 (-3,41; 2,90)
GRS [%]	-12,16 (-29,16; 4,84)	-16,66 (-31,01; -2,32)	-7,65 (-22,85; -7,65)
Inter-Untersucher			
LV			
GLS [%]	-0,72 (-6,36; 4,91)	-1,40 (-8,41; 5,61)	-0,05 (-3,78; 3,69)
GCS [%]	-0,51 (-5,21; 4,19)	-1,18 (-6,60; 4,25)	0,15 (-3,52; 3,82)
GRS [%]	-14,78 (-31,88; 2,31)	-19,84 (-35,37; -4,31)	-9,73 (-22,28; 2,82)

LOA, *limits of agreement*, definiert als 95 %-iges Konfidenzintervall ($\pm 1,96$ Standardabweichung). LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

*definiert durch eine LVEF < 50 %.

Tabelle 7: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level bei gesunden Probanden basierend auf drei gemittelten Messungen (R3).

	TomTec versus QStrain			TomTec			QStrain		
	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]
Intra-Untersucher									
LV									
GLS [%]	1,40 (2,56)	0,88 (0,52 - 0,97)	10,99	-0,17 (0,58)	1,00 (0,99 - 1,00)	2,58	0,39 (1,11)	0,96 (0,84 - 0,99)	4,59
GCS [%]	1,57 (3,36)	0,70 (0,00 - 0,92)	10,41	-0,52 (0,75)	0,99 (0,94 - 1,00)	2,42	0,23 (0,92)	0,97 (0,90 - 0,99)	2,78
GRS [%]	-16,66 (7,32)	0,22 (0,00 - 0,68)	22,18	-1,37 (2,92)	0,93 (0,73 - 0,98)	11,51	-2,84 (4,36)	0,90 (0,58 - 0,98)	10,21
Inter-Untersucher									
LV									
GLS [%]	-1,40 (3,58)	0,80 (0,27 - 0,95)	15,12	0,39 (1,08)	0,99 (0,96 - 1,00)	4,76	0,22 (0,61)	0,99 (0,96 - 1,00)	2,54
GCS [%]	-1,18 (2,77)	0,78 (0,20 - 0,94)	8,48	0,62 (1,09)	0,98 (0,90 - 0,99)	3,43	0,30 (0,90)	0,98 (0,92 - 0,99)	2,71
GRS [%]	-19,84 (7,92)	0,11 (0,00 - 0,51)	23,13	0,34 (3,48)	0,87 (0,47 - 0,97)	14,20	6,89 (6,74)	0,68 (0,00 - 0,92)	17,79

SD, Standardabweichung; Diff., Differenz; ICC, Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient; CoV, Variationskoeffizient; CI, Konfidenzintervall; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

Tabelle 8: Inter-Hersteller-Übereinstimmung und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf Intra- und Inter-Untersucher-Level bei Patienten mit reduzierter kardialer Funktion* basierend auf drei gemittelten Messungen (R3).

	TomTec versus QStrain			TomTec			QStrain		
	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]
Intra-Untersucher									
LV									
GLS [%]	0,60 (1,89)	0,91 (0,67 - 0,98)	15,99	-0,13 (0,73)	0,99 (0,95 - 1,00)	6,38	0,10 (0,56)	0,99 (0,98 - 1,00)	4,62
GCS [%]	-0,26 (1,61)	0,97 (0,90 - 0,99)	10,60	-0,45 (0,29)	1,00 (0,84 - 1,00)	1,93	-0,17 (0,47)	1,00 (0,99 - 1,00)	3,13
GRS [%]	-7,65 (7,75)	0,62 (0,00 - 0,90)	44,05	-0,34 (3,16)	0,89 (0,55 - 0,97)	22,63	-2,07 (5,01)	0,94 (0,77 - 0,98)	22,30
Inter-Untersucher									
LV									
GLS [%]	-0,05 (1,91)	0,92 (0,67 - 0,98)	15,61	0,64 (0,80)	0,98 (0,85 - 1,00)	6,75	0,14 (0,84)	0,99 (0,95 - 1,00)	6,91
GCS [%]	0,15 (1,87)	0,97 (0,87 - 0,99)	12,54	-0,28 (0,93)	0,99 (0,96 - 1,00)	6,13	0,16 (0,96)	0,99 (0,97 - 1,00)	6,33
GRS [%]	-9,73 (6,40)	0,56 (0,00 - 0,89)	34,36	0,01 (2,61)	0,93 (0,70 - 0,98)	18,97	2,13 (6,45)	0,88 (0,55 - 0,97)	31,68

SD, Standardabweichung; Diff., Differenz; ICC, Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient; CoV, Variationskoeffizient; CI, Konfidenzintervall; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

*definiert durch eine LVEF < 50 %.

3.2 Kardioprotektion durch kardiales Conditioning

3.2.1 Demographie

3.2.1.1 Basispatientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Basispatientencharakteristika der drei Interventionsgruppen. Das mittlere Alter aller Patienten lag bei 63 Jahren (54 - 74). Das mittlere Alter in der RIC + PostC-Gruppe betrug 65 Jahre, in der PostC-Gruppe 62 Jahre, in der Kontrollgruppe 65 Jahre und in der Gruppe der gesunden Probanden 64 Jahre. Der überwiegende Teil aller Patienten und der gesunden Probanden war männlich (RIC + PostC, 73 %; PostC, 76 %; Kontrollgruppe, 71 %; gesunde Probanden, 73 %). Zwischen den einzelnen Gruppen und den gesunden Probanden gab es keinen signifikanten Unterschied in der Alters- oder Geschlechterverteilung (p für alle $> 0,05$). Zwischen den Interventionsgruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die kardiovaskulären Risikofaktoren, Reperusionszeiten und den *Thrombolysis-in-myocardial-infarction (TIMI)-flow*-Grad vor und nach PCI, das vom Infarkt betroffene Gefäß oder die Häufigkeit einer Mehrgefäß-KHK. Die maximale Kreatinkinase (CK)-Konzentration (mmol/L s) war in der RIC + PostC Gruppe am geringsten mit einem statistischen Trend im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,06$), während im Vergleich der anderen Gruppen kein Unterschied bestand (RIC + PostC vs. PostC, $p = 0,17$; PostC vs. Kontrolle, $p = 0,61$). Die initiale ST-Hebung war in der RIC + PostC Gruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe ($p = 0,046$). Der Vergleich zwischen den anderen Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied (Eitel et al. 2015).

Tabelle 9: Basispatientencharakteristika in den drei Interventionsgruppen RIC + PostC, PostC und Kontrollgruppe

Variable	RIC + PostC (n = 232)	PostC (n = 232)	Kontrolle (n = 232)
Alter [Jahre]	65 (54 - 75)	62 (53 - 73)	65 (55 - 74)
Männliches Geschlecht	169/232 (73 %)	177/232 (76 %)	165/232 (71 %)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Aktives Rauchen	103/232 (47 %)	100/232 (43 %)	96/232 (41 %)
Hypertonus	172/232 (74 %)	172/232 (74 %)	175/232 (75 %)
Hyperlipoproteinämie	109/232 (47 %)	101/232 (44 %)	99/232 (43 %)
Diabetes mellitus	57/232 (25 %)	48/232 (21 %)	55/232 (24 %)
Body mass index [kg/m ²]	28,0 (25,8 - 31,0)	28,0 (25,0 - 32,0)	25,9 (24,4 - 30,6)
Früherer Myokardinfarkt	22/232 (9 %)	25/232 (11 %)	23/232 (10 %)
Frühere PCI	28/232 (12 %)	23/232 (10 %)	19/231 (8 %)
Früherer CABG	8/232 (3 %)	7/232 (3 %)	5/232 (2 %)
Vorderwandinfarkt	101/232 (44 %)	97/232 (42 %)	117/232 (51 %)

Variable	RIC + PostC (n = 232)	PostC (n = 232)	Kontrolle (n = 232)
Zeitabstände [min]			
Symptombeginn bis intrahospitale PCI-Behandlung	193 (128 - 349)	215 (134 - 357)	191 (121 - 339)
Door-to-balloon time	27 (21 - 33)	25 (21 - 30)	26 (21 - 34)
Initiale Killip-Klasse*			
I	207/232 (89 %)	210/232 (89 %)	204/232 (88 %)
II	16/232 (7 %)	16/232 (7 %)	14/232 (6 %)
III	5/232 (2 %)	3/232 (1 %)	0/232 (0 %)
IV	4/232 (3 %)	3/232 (1 %)	14/232 (6 %)
Begleitmedikation			
β-Blocker	223/232 (96 %)	228/232 (98 %)	225/232 (97 %)
ACE-Hemmer/AT-1-Antagonist	224/232 (96 %)	228/232 (98 %)	223/232 (96 %)
Aspirin	230/232 (99 %)	231/232 (100 %)	227/232 (98 %)
Prasugrel	146/232 (63 %)	160/232 (69 %)	154/232 (66 %)
Ticagrelor	45/232 (19 %)	45/232 (19 %)	36/232 (16 %)
Clopidogrel	41/232 (18 %)	27/232 (12 %)	42/232 (18 %)
Statin	222/232 (96 %)	229/232 (99 %)	219/232 (95 %)
Aldosteronantagonist	44/232 (19 %)	29/232 (13 %)	35/232 (15 %)
Verschlossenes Gefäß			
Ramus interventricularis anterior	101/232 (44 %)	97/232 (42 %)	117/232 (50 %)
Ramus circumflexus	33/232 (14 %)	29/232 (13 %)	32/232 (14 %)
Rechte Koronararterie	98/232 (44 %)	106/232 (46 %)	83/232 (36 %)
Anzahl der betroffenen Gefäße			
1	107/232 (46 %)	119/232 (55 %)	117/232 (51 %)
2	82/232 (35 %)	63/232 (28 %)	70/232 (29 %)
3	43/232 (19 %)	50/232 (16 %)	45/232 (19 %)
TIMI-flow-Grad vor PCI			
0	122/232 (53 %)	135/232 (58 %)	122/232 (53 %)
1	20/232 (9 %)	23/232 (10 %)	27/232 (12 %)
2	65/232 (28 %)	42/232 (18 %)	46/232 (20 %)
3	25/232 (11 %)	32/232 (14 %)	37/232 (16 %)
Stentimplantation	223/232 (96 %)	227/232 (98 %)	222/232 (96 %)
TIMI-flow-Grad nach PCI			
0	4/232 (2 %)	1/232 (0 %)	5/232 (2 %)
1	1/232 (0 %)	3/232 (1 %)	5/232 (2 %)
2	17/232 (7 %)	31/232 (13 %)	25/232 (11 %)
3	210/232 (91 %)	197/232 (85 %)	197/232 (85 %)
Intraaortale Ballonpumpe	6/232 (3 %)	4/231 (1 %)	6/230 (3 %)
Maximale CK-Konzentration [mmol/L s] ^a	18,9 (7,5; 36,0)	21,6 (10,2; 40,9)	23,1 (9,0; 40,9)
Initiale ST-Hebung [%] ^b	69,4 (45,8; 94,2)	69,2 (40,0; 88,9)	62,5 (37,5; 88,9)

^aRIC + PostC vs. Kontrolle, $p = 0,06$; PostC vs. Kontrolle, $p = 0,61$; RIC + PostC vs. PostC, $p = 0,17$. ^bRIC + PostC vs. Kontrollen, $p = 0,046$; PostC vs. Kontrollen, $p = 0,51$; RIC + PostC vs. PostC, $p = 0,18$.

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

RIC, *remote ischemic preconditioning*; PostC, *postconditioning*; PCI, perkutane transluminale koronare Angioplastie; CABG, Koronararterienbypass; ACE, *angiotensin converting enzyme*; AT-1, Angiotensin-1; TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*.

*definiert als: Klasse I: keine Zeichen der Herzinsuffizienz; Klasse II: feinblasige Rasselgeräusche der Lunge, dritter Herzton oder Jugularvenenstauung; Klasse III: Lungenödem; Klasse IV: kardiogener Schock oder ausgeprägte Hypotonie (Blutdruck unter 90 mmHg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose) (Killip und Kimball 1967).

3.2.1.1.1 Kardiale Funktion

Bei allen Patienten mit STEMI waren unabhängig vom gewählten Therapieregime alle links-ventrikulären Funktionsparameter im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant erniedrigt (für alle Parameter $p < 0,01$, außer für den GRS im Vergleich PostC-Gruppe gesunde Probanden, $p = 0,02$).

Im links-atrialen Kontraktionsvermögen konnte sich anhand der erhobenen CMR-FT-Parameter keine Einschränkung bei Patienten mit STEMI im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen lassen (für alle Parameter $p > 0,05$).

Der endokardiale CURE zeigte in allen drei Interventionsgruppen eine signifikant höhere Dyssynchronie im links-ventrikulären Kontraktionsverhalten als in der gesunden Kontrollgruppe (p für alle $< 0,01$). Für den RURE konnte dieser Unterschied zwischen den Interventionsgruppe und den gesunden Probanden nicht gezeigt werden ($p = 0,052$) (alle Ergebnisse zeigt Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich der kardialen Funktion zwischen den unterschiedlichen Interventionsgruppen und gesunden Probanden

Variable	RIC + PostC (n = 232)	PostC only (n = 232)	Kontrolle (n = 232)	Gesunde Probanden (n = 30)	p^1	RIC + PostC	PostC	Kontrolle
						vs. GP	vs. GP	vs. GP
						p^2		
LVEF (%)	48,4 (40,5; 56,4)	50,0 (41,5; 57,9)	49,3 (40; 57)	66,4 (59,0; 71,1)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
LV								
GLS [%]	-15,5 (-19,6; -12,4)	-17,3 (21,4; 13,1)	-15,9 (-20,9; -11,9)	-22,15 (-25,3; -19,5)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
GCS [%]	-20,5 (-24,7; -16,2)	-22,1 (-25,6; -17,2)	-20,1 (-25,11; -16,7)	-31,80 (-34,8; -27,9)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
GRS [%]	20,9 (16,1; 27,1)	23,2 (17,9; 27,9)	22,3 (16,7; 27,4)	28,32 (23,42; 30,79)	< 0,01	< 0,01	0,02	< 0,01
LA								
$\epsilon(s)$ [%]	19,78 (16,02; 24,84)	21,69 (16,37; 24,94)	20,30 (16,08; 25,26)	23,86 (15,46; 27,32)	0,65			
$\epsilon(e)$ [%]	8,23 (5,89; 12,06)	8,81 (5,91; 12,25)	9,17 (4,72; 11,99)	9,95 (6,99; 14,36)	0,37			
$\epsilon(a)$ [%]	11,22 (8,77; 14,62)	11,51 (9,46; 14,70)	11,93 (8,33; 15,54)	12,67 (8,27; 15,24)	1,00			
Dyssynchronie								
CURE endokardial	0,83 (0,75; 0,87)	0,83 (0,76; 0,89)	0,81 (0,72; 0,87)	0,92 (0,90; 0,94)	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
RURE	0,74 (0,66; 0,82)	0,77 (0,69; 0,84)	0,75 (0,67; 0,82)	0,76 (0,73; 0,84)	0,052			

Daten angegeben als Median (IQR). Alle angegebenen p -Werte berechnet für den Vergleich zwischen den Interventionsgruppen und den gesunden Probanden gemäß einfaktorier ANOVA bzw. Kruskal-Wallis-Test (p^1) und Bonferroni bzw. Dunn-Bonferroni korrigierter Post-hoc-Analyse (p^2).

RIC, *remote ischemic preconditioning*; PostC, *postconditioning*; GP, gesunde Probanden; LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain; LA, links-atrial; $\epsilon(s)$, *total strain*; $\epsilon(e)$, *passive strain*; $\epsilon(a)$, *active strain*; CURE endokardial, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*. Zum Vergleich der Interventionsgruppen siehe Tabelle 14, Tabelle 15 und Tabelle 16.

3.2.1.2 Patienten mit und Patienten ohne MACE

Insgesamt erlitten 70 Patienten (10,1 %) im Beobachtungszeitraum von sechs Monaten nach Indexereignis ein MACE. 39 Patienten (55,7 %) verstarben, bei 24 Patienten (34,4 %) wurde eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz diagnostiziert und 7 Patienten (10,0 %) erlitten einen Reinfarkt. Alle Patientencharakteristika von Patienten mit und Patienten ohne MACE zeigt Tabelle 11. Patienten mit MACE waren signifikant älter ($p < 0,01$) und litten signifikant häufiger an Diabetes mellitus ($p = 0,02$). Patienten mit MACE waren jedoch weniger häufig Raucher ($p = 0,04$). Die *door-to-balloon time* sowie die Zeit zwischen Symptombeginn und PCI waren bei Patienten mit MACE signifikant länger als bei Patienten ohne MACE (*door-to-balloon time*, $p = 0,02$; Symptombeginn bis PCI, $p = 0,04$). Mehr Patienten mit MACE waren Bypass operiert ($p = 0,03$) und wiesen angiografisch häufiger eine Zwei-, oder Drei-Gefäß-KHK auf. Bei Krankenhausaufnahme hatten Patienten mit späterem kardiovaskulärem Ereignis im Mittel stärkere Zeichen einer Herzinsuffizienz ($p < 0,01$) sowie einen schlechteren *TIMI-flow*-Grad nach der PCI ($p < 0,01$).

Tabelle 11: Patientencharakteristika der gesamten Studienkohorte und von Patienten mit und Patienten ohne MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis

Variable	Alle Patienten	MACE (n = 70)	Kein MACE (n = 622*)	p
Alter [Jahre]	64 (54 - 74)	75 (61 - 81)	63 (53 - 73)	< 0,01
Männliches Geschlecht	511/696 (73 %)	44/70 (62 %)	465/622 (75 %)	0,03
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Aktives Rauchen	299/696 (43 %)	22/70 (31 %)	275/622 (44 %)	0,04
Hypertonus	519/696 (75 %)	57/70 (81 %)	459/622 (74 %)	0,16
Hyperlipoproteinämie	309/696 (44 %)	26/70 (37 %)	281/622 (45 %)	0,20
Diabetes mellitus	160/696 (23 %)	24/70 (34 %)	134/622 (22 %)	0,02
Body mass index [kg/m ²]	27,8 (25,0; 31,0)	28,0 (25,0; 31,5)	27,8 (25,0; 31,0)	0,81
Früherer Myokardinfarkt	68/696 (10 %)	9/70 (13 %)	56/622 (10 %)	
Frühere PCI	70/696 (10 %)	11/70 (16 %)	59/622 (10 %)	0,25
Früherer CABG	20/696 (3 %)	5/70 (7 %)	15/622 (2 %)	0,03
Vorderwandinfarkt	316/696 (45 %)	45/60 (64 %)	270/622 (43 %)	< 0,01
Zeitabstände [min]				
Symptombeginn bis intrahospitale PCI-Behandlung	198 (127; 346)	240 (152; 388)	194 (125; 341)	0,04
<i>Door-to-balloon time</i>	26 (21; 33)	28 (23; 37)	26 (21; 32)	0,02
Initiale Killip-Klasse				
I	619/696 (89 %)	50/70 (71 %)	547/622 (91 %)	< 0,01
II	46/696 (7 %)	8/70 (11 %)	38/622 (6 %)	
III	8/696 (1 %)	2/70 (3 %)	5/622 (1 %)	
IV	23/696 (3 %)	10/70 (14 %)	12/622 (2 %)	
Begleitmedikation				
β-Blocker	676/696 (97 %)	63/70 (90 %)	609/622 (98 %)	< 0,01
ACE-Hemmer/AT-1-Antagonist	675/696 (97 %)	64/70 (91 %)	607/622 (98 %)	< 0,01
Aspirin	688/696 (99 %)	66/70 (94 %)	618/622 (99 %)	< 0,01
Prasugrel	460/696 (66 %)	29/70 (41 %)	430/622 (69 %)	< 0,01

Variable	Alle Patienten	MACE (n = 70)	Kein MACE (n = 622*)	p
Ticagrelor	126/696 (18 %)	15/70 (21 %)	110/622 (18 %)	0,44
Clopidogrel	187/696 (27 %)	37/70 (53 %)	150/622 (24 %)	< 0,01
Statin	670/696 (96 %)	60/70 (86 %)	606/622 (97 %)	< 0,01
Aldosteronantagonist	108/696 (16 %)	25/70 (26 %)	83/622 (13 %)	< 0,01
Verschlossenes Gefäß				0,02
Ramus interventricularis anterior	315/696 (45 %)	43/70 (61 %)	271/622 (44 %)	
Ramus circumflexus	94/696 (14 %)	7/70 (10 %)	86/622 (14 %)	
Rechte Koronararterie	287/696 (41 %)	20/70 (29 %)	265/622 (43 %)	
Anzahl der betroffenen Gefäße				< 0,01
1	343/696 (49 %)	20/70 (29 %)	320/622 (51 %)	
2	213/696 (31 %)	25/70 (36 %)	188/622 (30 %)	
3	140/696 (20 %)	25/70 (36 %)	114/622 (18 %)	
TIMI-flow-Grad vor PCI				0,72
0	379/696 (55 %)	42/70 (60 %)	334/622 (54 %)	
1	70/696 (10 %)	7/70 (10 %)	63/622 (10 %)	
2	153/696 (22 %)	12/70 (17 %)	141/622 (23 %)	
3	94/696 (14 %)	9/70 (13 %)	84/622 (14 %)	
Stentimplantation	672/696 (97 %)	64/70 (91 %)	604/622 (97 %)	0,06
TIMI-flow-Grad nach PCI				< 0,01
0	10/696 (1 %)	3/70 (4 %)	7/622 (1 %)	
1	9/696 (1 %)	1/70 (1 %)	8/622 (1 %)	
2	71/696 (10 %)	14/70 (20 %)	55/622 (9 %)	
3	606/696 (87 %)	52/70 (74 %)	552/622 (89 %)	
Maximale CK-Konzentration (mmol/L s)	21,8 (9,2; 39,1)	42,6 (20,0; 66,9)	19,9 (9,0; 36,6)	< 0,01

Daten angegeben als n/n (%) oder Median (IQR). Alle angegebenen *p*-Werte wurden berechnet für den Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne MACE.

MACE, *major adverse cardiac event*; übrige Abkürzungen wie in Tabelle 9. *bei vier Patienten erfolgte kein Follow-up.

3.2.1.2.1 Kardiale Morphologie

Patienten mit MACE hatten eine signifikant größere IS (23,8 % vs. 17,1 %, $p = 0,01$), einen signifikant geringeren MSI (22,4 % vs. 45,2 %, $p < 0,01$) und eine schlechtere post-interventionelle Myokardperfusion (MO: 2,60 % vs. 1,38 % (Angaben als Mittelwert), $p = 0,04$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Kardiale Morphologie der gesamten Studienkohorte und von Patienten mit und Patienten ohne MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis

Variable	Alle Patienten	MACE (n = 70)	Kein MACE (n = 622*)	p
Area at risk/Ödem [% LV]	32,8 (24,4; 41,2)	34,1 (25,7; 48,9)	32,7 (24,2; 41,1)	0,27
n	500	28	470	
IS [% LV]	17,3 (8,2; 26,8)	23,8 (13,9; 38,0)	17,1 (7,9; 26,13)	0,01
n	515	32	479	
MS [% LV]	13,4 (6,8; 19,4)	6,1 (3,2; 13,5)	14,0 (7,3; 19,8)	< 0,01
n	491	28	461	
MSI	43,6 (23,3; 70,6)	22,4 (9,2; 32,0)	45,2 (24,0; 70,8)	< 0,01
n	491	28	461	
MO vorhanden, n	238/511 (47 %)	19/32 (60 %)	217/479 (45 %)	0,16
MO [% LV]	0,0 (0,0; 1,8)	0,7 (0,0; 4,8)	0,0 (0,0; 1,6)	0,04

Daten angegeben als n, n/n (%) oder Median (IQR). Alle angegebenen *p*-Werte wurden berechnet für den Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne MACE.

MACE, *major adverse cardiac event*; LV, linker Ventrikel; IS, Infarktgröße; MS, *myocardial salvage*; MSI, *myocardial salvage index*; MO, mikrovaskuläre Obstruktion. *bei vier Patienten erfolgte kein Follow-up.

3.2.1.2.2 Kardiale Funktion

Patienten mit MACE zeigten sowohl eine signifikant reduzierte Funktion des linken Ventrikels, als auch des linken Vorhofs und hatten eine signifikant höhere Dyssynchronie (Tabelle 13).

Tabelle 13: Kardiale Funktion der gesamten Studienkohorte und von Patienten mit und Patienten ohne MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis

Variable	Alle Patienten	MACE (n = 70)	Kein MACE (n = 622*)	p
LVEF [%]	49,1 (40,7; 57,0)	35,5 (26,7; 46,8)	49,8 (42,0; 57,4)	< 0,01
LV				
GLS [%]	-16,34 (-20,75; -12,39)	-11,3 (-15,8; -6,9)	-16,6 (-20,8; -12,8)	< 0,01
GCS [%]	-20,80 (-25,08; -16,65)	-16,4 (-20,2; -10,9)	-21,1 (-25,6; -17,2)	< 0,01
GRS [%]	22,18 (16,86; 27,70)	17,0 (10,4; 21,0)	22,6 (17,2; 27,9)	< 0,01
LA				
ε(s) [%]	20,46 (16,17; 25,05)	14,1 (8,7; 18,8)	21,1 (16,6; 25,2)	< 0,01
ε(e) [%]	8,60 (5,74; 12,08)	4,8 (3,2; 8,2)	8,8 (5,9; 12,2)	< 0,01
ε(a) [%]	11,73 (8,74; 14,84)	9,1 (4,4; 12,1)	11,9 (8,8; 15,1)	< 0,01
Dyssynchronie				
CURE endokardial	0,82 (0,75; 0,88)	0,73 (0,61; 0,84)	0,83 (0,75; 0,88)	< 0,01
RURE	0,76 (0,68; 0,83)	0,70 (0,62; 0,80)	0,76 (0,68; 0,83)	0,016

Daten angegeben als Median (IQR). Alle angegebenen *p*-Werte wurden berechnet für den Vergleich zwischen Patienten mit und Patienten ohne MACE.

MACE, *major adverse cardiac event*; LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain; LA, links-atrial; ε(s), *total strain*; ε(e), *passive strain*; ε(a), *active strain*; CURE endokardial, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*. *bei vier Patienten erfolgte kein Follow-up.

3.2.2 Effekte auf das Myokard

Für Patienten, die mit einer Kombinationstherapie aus RIC + PostC behandelt wurden, konnten Eitel et al. (2015) im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant größeren MSI ($p = 0,019$) nachweisen. Für alle weiteren Parameter konnte kein Effekt der unterschiedlichen Conditioning-Strategien auf das Myokard gezeigt werden.

3.2.3 Effekte auf die kardiale Funktion

3.2.3.1 Links-ventrikuläre Funktion

Für keinen der links-ventrikulären Funktionsparameter, inklusive der LVEF ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen zeigen (Tabelle 14).

Tabelle 14: Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die links-ventrikuläre Funktion

Variable	RIC + PostC (n = 232)	PostC (n = 232)	Kontrolle (n = 232)	p
LVEF [%]	48,4 (40,5; 56,4)	50,0 (41,5; 57,9)	49,3 (40; 57)	0,453
LV				
GLS [%]	-15,5 (-19,6; -12,4)	-17,3 (21,4; 13,1)	-15,9 (-20,9; -11,9)	0,055
GCS [%]	-20,5 (-24,7; -16,2)	-22,1 (-25,6; -17,2)	-20,1 (-25,11; -16,7)	0,284
GRS [%]	20,9 (16,1; 27,1)	23,2 (17,9; 27,9)	22,3 (16,7; 27,4)	0,195

Daten angegeben als Median (IQR). Alle p -Werte berechnet für den Vergleich zwischen den Interventionsgruppen.

RIC, *remote ischemic preconditioning*; PostC, *postconditioning*; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

3.2.3.2 Links-atriale Funktion

Für die links-atriale CMR-FT-basierte myokardiale Funktion war kein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen nachweisbar (Tabelle 15).

Tabelle 15: Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die links-atriale Funktion

Variable	RIC + PostC (n = 232)	PostC (n = 232)	Kontrolle (n = 232)	p
LA				
$\epsilon(s)$ [%]	19,78 (16,02; 24,84)	21,69 (16,37; 24,94)	20,30 (16,08; 25,26)	0,880
$\epsilon(e)$ [%]	8,23 (5,89; 12,06)	8,81 (5,91; 12,25)	9,17 (4,72; 11,99)	0,794
$\epsilon(a)$ [%]	11,22 (8,77; 14,62)	11,51 (9,46; 14,70)	11,93 (8,33; 15,54)	0,839

Daten angegeben als Median (IQR). Alle *p*-Werte berechnet für den Vergleich zwischen den Interventionsgruppen.

LA, links-atrial; $\epsilon(s)$, *total strain*; $\epsilon(e)$, *passive strain*; $\epsilon(a)$, *active strain*; übrige Abkürzungen wie in Tabelle 14.

3.2.3.3 Dyssynchronie

Patienten des PostC-Interventionsarms hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant besser erhaltene circumferentielle Synchronie ($p = 0,034$), nicht jedoch im Vergleich mit der RIC + PostC-Gruppe ($p = 0,482$). Auch zeigte der Vergleich zwischen RIC + PostC- und der Kontrollgruppe keinen Unterschied des CURE ($p = 0,821$). Die radiale Synchronie war in der PostC-Gruppe besser erhalten als in der RIC + PostC-Gruppe ($p = 0,044$). Darüber hinaus ließ sich kein Effekt der unterschiedlichen Therapieregime auf den RURE zeigen (Tabelle 16).

Tabelle 16: Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die Dyssynchronie

Variable	RIC + PostC (n = 232)	PostC (n = 232)	Kontrolle (n = 232)	p^1	RIC + PostC vs. Kontrolle	PostC vs. Kontrolle	RIC + PostC vs. PostC
					p^2		
Dyssynchronie							
CURE endokardial	0,83 (0,75; 0,87)	0,83 (0,76; 0,89)	0,81 (0,72; 0,87)	0,039	0,821	0,034	0,482
RURE	0,74 (0,66; 0,82)	0,77 (0,69; 0,84)	0,75 (0,67; 0,82)	0,046	1,00	0,347	0,044

Daten angegeben als Median (IQR). Alle angegebenen p -Werte berechnet für den Vergleich zwischen den Interventionsgruppen gemäß einfaktorieller ANOVA bzw. Kruskal-Wallis-Test (p^1) und Bonferroni bzw. Dunn-Bonferroni korrigierter Post-hoc-Analyse (p^2).

CURE endokardial, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE *radial uniformity ratio estimate*; übrige Abkürzungen wie in Tabelle 14.

3.2.4 Assoziation zwischen dem MSI und der kardialen Funktion

3.2.4.1 Links-ventrikuläre Funktion

Alle globalen links-ventrikulären Strainparameter wiesen in allen Interventionsgruppen signifikante Korrelationen mit dem MSI auf (für alle $p < 0,01$). Die stärkste Korrelation in allen Gruppen ließ sich für den GLS und GCS nachweisen (Tabelle 17).

Tabelle 17: Korrelation zwischen den links-ventrikulären CMR-FT-Parametern und dem MSI

Variable	RIC + PostC (n = 158)		PostC (n = 173)		Kontrollen (n = 160)	
	Spearman's Rho	p	Spearman's Rho	p	Spearman's Rho	p
LV						
GLS [%]	-0,46	< 0,01	-0,43	< 0,01	-0,45	< 0,01
GCS [%]	-0,40	< 0,01	-0,50	< 0,01	-0,50	< 0,01
GRS [%]	0,27	< 0,01	0,31	< 0,01	0,33	< 0,01

RIC, *remote ischemic preconditioning*; PostC, *postconditioning*; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain, GRS, globaler radialer Strain.

Patienten mit einem MSI oberhalb des Median (43,6 %) hatten eine signifikant bessere links-ventrikuläre Funktion als Patienten mit einem MSI unterhalb des Median. Ein Effekt des gesteigerten MSI in der RIC + PostC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf die links-ventrikuläre Funktion ließ sich nicht nachweisen. So war die links-ventrikuläre Funktion in der RIC + PostC-Gruppe bei Patienten mit einem MSI oberhalb des Median nicht besser erhalten als bei den Patienten aus der Kontrollgruppe mit einem MSI oberhalb des Median (dies traf sowohl für den MSI Median aller Patienten, als auch für die gruppenspezifischen MSI Mediane zu (RIC + PostC, MSI-Median, 49,2 %; Kontrollgruppe, MSI-Median, 40,0 %).

3.2.4.2 Links-atriale Funktion

Der links-atriale $\epsilon(s)$ wies in der PostC- und der Kontrollgruppe signifikante Korrelationen mit dem MSI auf. In der RIC + PostC-Gruppe zeigte sich nur eine Tendenz zu einer signifikanten Korrelation ($p = 0,06$). Der $\epsilon(e)$ wies in allen Interventionsgruppen signifikante Korrelationen mit dem MSI auf (für alle $p < 0,01$). Für den links-atrialen $\epsilon(a)$ konnte keine signifikante Korrelation mit dem MSI gezeigt werden. Die Korrelationen zwischen dem $\epsilon(s)$ bzw. dem $\epsilon(e)$ und dem MSI waren insgesamt schwächer ausgeprägt, als für die links-ventrikulären Strainparameter (Tabelle 18).

Tabelle 18: Korrelation zwischen den links-atrialen CMR-FT-Parametern und dem MSI

Variable	RIC + PostC (n = 158)		PostC (n = 173)		Kontrollen (n = 160)	
	Spearman's Rho	<i>p</i>	Spearman's Rho	<i>p</i>	Spearman's Rho	<i>p</i>
LA						
ε(s) [%]	0,16	0,06	0,23	< 0,01	0,24	< 0,01
ε(e) [%]	0,23	< 0,01	0,21	< 0,01	0,22	< 0,01
ε(a) [%]	0,07	0,44	0,14	0,07	0,10	0,22

LA, links-atrial; ε(s), *total strain*; ε(e), *passive strain*; ε(a), *active strain*. Übrige Abkürzungen wie in Tabelle 17.

Der größere MSI in der RIC + PostC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hatte keinen Effekt auf die links-atriale Funktion. So hatten Patienten aus der RIC + PostC-Gruppe mit einem MSI oberhalb des Median (unabhängig vom gewählten Cutoff) keinen signifikant besseren ε(s) oder ε(e) als Patienten aus der Kontrollgruppe mit einem MSI oberhalb des Median.

3.2.4.3 Dyssynchronie

Sowohl der CURE als auch der RURE zeigten in allen Interventionsgruppen eine signifikante Korrelation mit dem MSI. Die stärkste Korrelation ließ sich zwischen dem CURE und dem MSI in der PostC-Gruppe nachweisen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Korrelation zwischen den Dyssynchronieparametern und dem MSI

Variable	RIC + PostC (n = 158)		PostC (n = 173)		Kontrollen (n = 160)	
	Spearman's Rho	<i>p</i>	Spearman's Rho	<i>p</i>	Spearman's Rho	<i>p</i>
Dyssynchronie						
CURE endokardial	0,36	< 0,01	0,56	< 0,01	0,41	< 0,01
RURE	0,24	< 0,01	0,42	< 0,01	0,28	< 0,01

CURE endokardial, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*. Übrige Abkürzungen wie in Tabelle 17.

Der größere MSI in der RIC + PostC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hatte keinen Effekt auf die Dyssynchronie.

3.2.5 Kardiale Funktion als Marker für die IS

3.2.5.1 Links-ventrikuläre Funktion

Alle globalen links-ventrikulären CMR-FT-Parameter zeigten signifikante Korrelationen mit der LVEF und der IS (für alle $p < 0,01$) (Tabelle 20). Die stärkste Korrelation mit der LVEF, respektive der IS ließ sich für den GCS nachweisen (Abbildung 12).

Tabelle 20: Korrelation zwischen den links-ventrikulären CMR-FT-Parametern und der LVEF sowie der IS

Variable	Alle Patienten	LVEF [%]		IS [% LV]	
		Spearman's Rho	p	Spearman's Rho	p
LV					
GLS [%]	-16,34 (-20,75; -12,39)	-0,58	< 0,01	0,43	< 0,01
GCS [%]	-20,80 (-25,08; -16,65)	-0,75	< 0,01	0,51	< 0,01
GRS [%]	22,18 (16,86; 27,70)	0,59	< 0,01	-0,33	< 0,01

Daten angegeben als Median (IQR).

LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; IS, Infarktgröße; LV, linker Ventrikel/links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain, GRS, globaler radialer Strain.

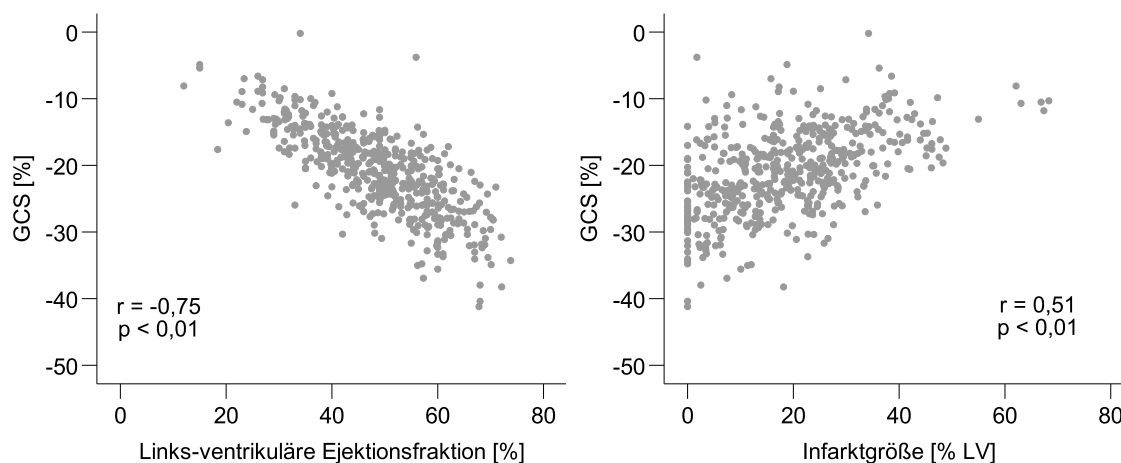


Abbildung 12: Korrelation zwischen dem GCS und der LVEF sowie der IS

GCS, globaler circumferentieller Strain; LV, linker Ventrikel; r , Spearman's Rho.

Patienten mit eingeschränkter links-ventrikulärer Funktion hatten signifikant größere Infarkt volumina als Patienten mit erhaltener links-ventrikulärer Funktion (p für alle $< 0,001$) (Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich der IS bei Patienten mit erhaltener und Patienten mit reduzierter links-ventrikulärer Funktion

Variable	Cutoff (Median)	IS [% LV]		p
		Reduzierte Funktion	Erhaltene Funktion	
LV				
GLS [%]	-16,3	12,9 (5,1; 21,2)	23,8 (13,9; 32,9)	< 0,001
GCS [%]	-20,8	12,3 (4,0; 20,8)	24,0 (15,8; 33,2)	< 0,001
GRS [%]	22,2	14,1 (6,0; 23,7)	21,7 (12,8; 31,8)	< 0,001

Daten angegeben als Median (IQR). Alle angegebenen p -Werte wurden berechnet für den Vergleich zwischen Patienten mit reduzierter und Patienten mit erhaltener links-ventrikulärer Funktion. Abkürzungen wie in Tabelle 20.

3.2.5.2 Links-atriale Funktion

Für alle links-atrialen Funktionsparameter ließ sich eine signifikante Korrelation mit der LVEF und der IS nachweisen (für alle $p < 0,01$, ausschließlich für die Korrelation zwischen $\epsilon(a)$ und IS $p = 0,04$). Insgesamt korrelierte die links-atriale Funktion schwächer mit der LVEF, respektive der IS als die links-ventrikuläre Funktion (Tabelle 22 und Abbildung 13).

Tabelle 22: Korrelation zwischen den links-atrialen CMR-FT-Parametern und der LVEF sowie der IS

Variable	Alle Patienten	LVEF [%]		IS [% LV]	
		Spearman's Rho	p	Spearman's Rho	p
LA					
$\epsilon(s)$ [%]	20,46 (16,17; 25,05)	0,34	< 0,01	-0,21	<0,01
$\epsilon(e)$ [%]	8,60 (5,74; 12,08)	0,36	< 0,01	-0,23	<0,01
$\epsilon(a)$ [%]	11,73 (8,74; 14,84)	0,18	< 0,01	-0,10	0,04

Daten angegeben als Median (IQR).

LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; IS, Infarktgröße; LV, linker Ventrikel; LA, links-atrial; $\epsilon(s)$, *total strain*; $\epsilon(e)$, *passive strain*; $\epsilon(a)$, *active strain*.

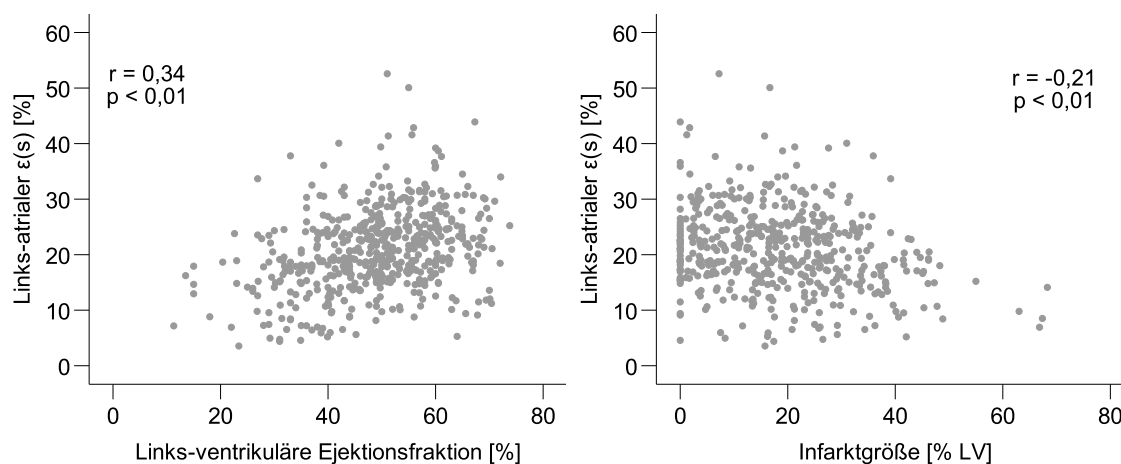


Abbildung 13: Korrelation zwischen dem $\epsilon(s)$ und der LVEF sowie der IS

$\epsilon(s)$, *total strain*; LV, linker Ventrikel; r , Spearmans Rho.

Patienten mit eingeschränkter links-atrialer Funktion hatten signifikant größere Infarkt volumina (für alle $p < 0,001$). Lediglich anhand einer Dichotomisierung des $\epsilon(a)$ Median konnte kein signifikanter Unterschied der IS festgestellt werden.

Tabelle 23: Vergleich der IS bei Patienten mit erhaltener und Patienten mit reduzierter links-atrialer Funktion

Variable	Cutoff (Median)	IS [% LV]		p
		Reduzierte Funktion	Erhaltene Funktion	
LA				
$\epsilon(s)$ [%]	20,5	15,1 (6,8; 23,5)	20,6 (10,1; 29,7)	< 0,001
$\epsilon(e)$ [%]	8,6	15,4 (7,2; 23,7)	20,7 (8,9; 29,9)	< 0,001
$\epsilon(a)$ [%]	11,7	17,1 (7,2; 26,5)	17,2 (8,3; 27,0)	0,13

Daten angegeben als Median (IQR). Alle angegebenen p -Werte wurden berechnet für den Vergleich zwischen Patienten mit reduzierter und Patienten mit erhaltener links-atrialer Funktion. Abkürzungen wie in Tabelle 22.

3.2.5.3 Dyssynchronie

Sowohl der CURE als auch der RURE korrelierten signifikant mit der LVEF und der IS. Der CURE wies dabei stärkere Korrelationen auf als der RURE (Tabelle 24 und Abbildung 14).

Tabelle 24: Korrelation zwischen den Dyssynchronieparametern und der LVEF sowie der IS

Variable	Alle Patienten	LVEF [%]		IS [% LV]	
		Spearman's Rho	<i>p</i>	Spearman's Rho	<i>p</i>
Dyssynchronie					
CURE endokardial	0,82 (0,75; 0,88)	0,56	< 0,01	-0,48	< 0,01
RURE	0,76 (0,68; 0,83)	0,44	< 0,01	-0,34	< 0,01

Daten angegeben als Median (IQR).

LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; IS, Infarktgröße; LV, linker Ventrikel; CURE endokardial, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*.

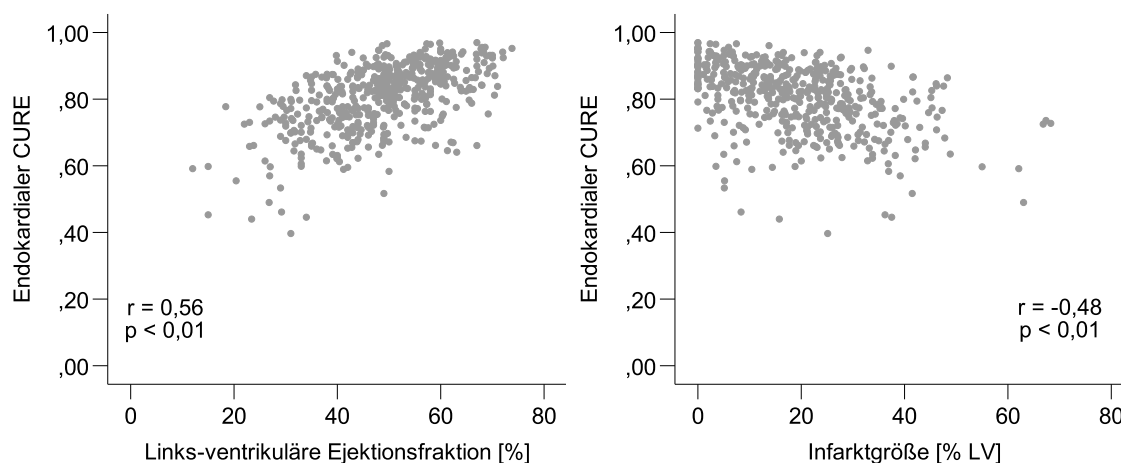


Abbildung 14: Korrelation zwischen endokardialem CURE und der LVEF sowie der IS

Endokardialer CURE, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; LV, linker Ventrikel; *r*, Spearman's Rho.

Patienten mit reduzierter Synchronie hatten signifikant größere Infarkt volumina (Tabelle 25).

Tabelle 25: Vergleich der IS bei Patienten mit erhaltener und Patienten mit reduzierter Synchronie

Variable	Cutoff (Median)	IS [% LV]		<i>p</i>
		Reduzierte Funktion	Erhaltene Funktion	
Dyssynchronie				
CURE endokardial	0,82	12,7 (4,1; 21,3)	23,8 (16,3; 32,3)	< 0,001
RURE	0,76	13,5 (5,5; 23,4)	21,6 (13,1; 31,5)	< 0,001

Daten angegeben als Median (IQR). Alle angegebenen *p*-Werte wurden berechnet für den Vergleich zwischen Patienten mit reduzierter und Patienten mit erhaltener Synchronie.

Abkürzungen wie in Tabelle 24.

3.3 Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI

3.3.1 Links-ventrikulärer Strain

Abbildung 15 zeigt die Kaplan-Meier-Schätzer für das Risiko eines MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis anhand des von Eitel et al. (2018) ermittelten Median und anhand der ROC-optimierten Cutoff-Werte für den GLS, GCS und GRS. Unabhängig vom gewählten Cutoff waren alle links-ventrikulären CMR-FT-Parameter mit hoher Genauigkeit in der Lage zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppe für das Auftreten eines MACE zu unterscheiden (für alle $p < 0,01$).

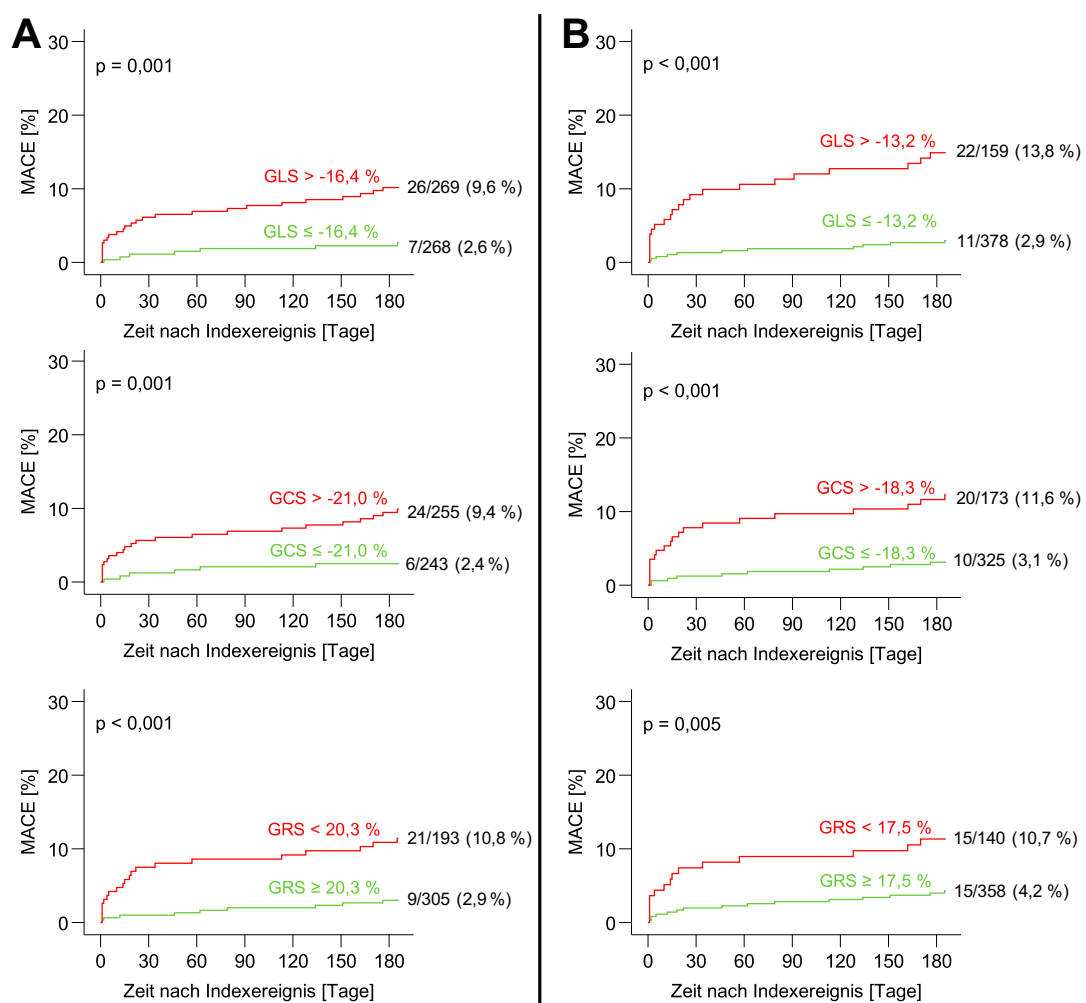


Abbildung 15: MACE-Prognose anhand links-ventrikulärer Strainparameter

Kaplan-Meier-Schätzer für die Prognose eines MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis gemäß Median (Panel A) und ROC-optimierten Werten (Panel B) für GLS, GCS und GRS (nach Eitel et al. (2018)).

3.3.1.1 Prognose des klinischen Outcome unabhängig von etablierten klinischen Risikofaktoren

Alle globalen links-ventrikulären Strainparameter hatten in der univariablen Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines MACE innerhalb von sechs Monaten nach Indexereignis. Die klinischen Risikofaktoren die von Eitel et al. (2018) in der univariablen Cox-Regressionsanalyse als Marker für ein schlechteres Patientenoutcome identifiziert werden konnten, zeigten auch in diesem Patientenkollektiv eine signifikante Korrelation mit einem erhöhten Patientenrisiko. In einem multivariablen Modell, das die gleichen Kovariablen einschloss wie in dem von Eitel et al. (2018) publizierten Modell, konnte der GLS, anders als in den durch Eitel et al. (2018) vorgelegten Daten, keinen prognostischen Mehrwert ($p = 0,201$) gegenüber den hoch signifikanten klinischen Parametern Mehrgefäß-KHK ($p = 0,005$) und LVEF ($p = 0,006$) zeigen. Aber auch das Alter und die initiale Killip-Klasse, die in der Referenzstudie noch als unabhängige Marker in der multivariablen Analyse identifiziert wurden, zeigten keine unabhängige Assoziation mit dem Auftreten eines MACE (Alter, $p = 0,437$; initiale Killip-Klasse, $p = 0,231$) (Tabelle 26).

Tabelle 26: Prognoseparameter für das Auftreten eines MACE in der univariablen und schrittweise multivariablen Cox-Regressionsanalyse mit links-ventrikulärer Funktion

	Univariabel		Schrittweise Multivariabel	
	Hazard Ratio (95 %-CI)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95 %-CI)	<i>p</i>
Alter [Jahre]	1,06 (1,04 - 1,08)	< 0,001		
Aktives Rauchen	0,60 (0,37 - 1,00)	0,05		
Diabetes mellitus	1,82 (1,11 - 2,99)	0,017		
Initiale Killip-Klasse	1,94 (1,57 - 2,41)	< 0,001		
Mehrgefäß-KHK	1,80 (1,35 - 2,39)	< 0,001	1,93 (1,22 - 3,03)	0,005
<i>TIMI-flow</i> -Grad nach PCI	0,60 (0,45 - 0,81)	0,001		
Vorderwandinfarkt	2,24 (1,38 - 3,66)	0,001		
MO [% LV]	1,10 (1,02 - 1,19)	0,019		
LVEF [%]	0,93 (0,90 - 0,95)	< 0,001	0,95 (0,91 - 0,98)	0,006
LV				
GLS [%]	1,17 (1,09 - 1,25)	< 0,001		0,201
GCS [%]	1,15 (1,09 - 1,22)	< 0,001		
GRS [%]	0,86 (0,81 - 0,92)	< 0,001		

Daten angegeben mit 95 %-igem Konfidenzintervall.

CI, Konfidenzintervall; TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*; PCI, perkutane transluminale koronare Angioplastie; MO, mikrovaskuläre Obstruktion; LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; LV, linker Ventrikel/links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

Auf Grundlage der AUC-Analyse wiesen Eitel et al. (2018) einen Mehrwert des GLS in Kombination mit der LVEF und der IS gegenüber einer isolierten Betrachtung dieser Parameter in Bezug auf die Gesamtmortalität der Patienten nach. Dies konnte für das hier untersuchte Patientenkollektiv nicht bestätigt werden (Modell 1, LVEF: AUC 0,67, CI 0,52 - 0,83; Modell 2, LVEF + GLS: AUC 0,66, CI 0,47 - 0,85, $p = 0,95$; Modell 3, IS: AUC 0,49, CI 0,32 - 0,66; Modell 4, IS + GLS: AUC 0,60, CI 0,40 - 0,81, $p = 0,29$).

3.3.1.2 Identifizierung von Hochrisikopatienten bei erhaltener LVEF > 35 %

Eitel et al. (2018) konnten zeigen, dass anhand des GLS in der Gruppe der Patienten mit erhaltener Globalfunktion (LVEF > 35 %) zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko für ein MACE unterschieden werden kann. Diese Ergebnisse ließen sich für den von Eitel et al. (2018) publizierten Cutoff des GLS (GLS > -16,4 (Median)) nicht bestätigen ($p = 0,169$). Anhand einer Dichotomisierung anhand eines GLS-Cutoffs, der dem von Eitel et al. (2018) publizierten ROC-optimierten GLS entspricht (GLS > -13,2), konnte jedoch im hier untersuchten Patientenkollektiv signifikant zwischen einer Hoch- und einer Niedrigrisikogruppe unterschieden werden. Eine Dichotomisierung anhand der ROC-optimierten Cutoff-Werte für den GCS und den GRS brachte keinen zusätzlichen Nutzen bezüglich der Prognoseabschätzung (Tabelle 27). Unabhängig vom gewählten Cutoff erlaubte keiner der links-ventrikulären Strainparameter eine verbesserte Prognoseeinschätzung bei Patienten mit reduzierter Globalfunktion (LVEF ≤ 35%) (Tabelle 27 und Abbildung 16 für ROC-optimierte Werte, Ergebnisse anhand des Median für GCS und GRS nicht gezeigt).

Tabelle 27: Zusätzliche Prognoseabschätzung anhand links-ventrikulärer Strainparameter bei Patienten mit reduzierter und erhaltener LVEF

Variable	Cutoff (ROC- optimiert)	LVEF ≤ 35 %		LVEF > 35 %			
		Reduzierte Funktion	Erhaltene Funktion	MACE	p	MACE	p
LV							
GLS [%]	-13,2	13/60	3/15	0,885	9/99	8/363	0,001
GCS [%]	-18,3	14/62	0/6	0,214	6/111	10/319	0,275
GRS [%]	17,5	12/45	2/23	0,095	3/95	13/335	0,753

Daten angegeben als n/n. p -Wert für Log-Rank-Test. Cutoff-Werte gemäß Eitel et al. (2018). LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE, *major adverse cardiac event*; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain, GRS, globaler radialer Strain.

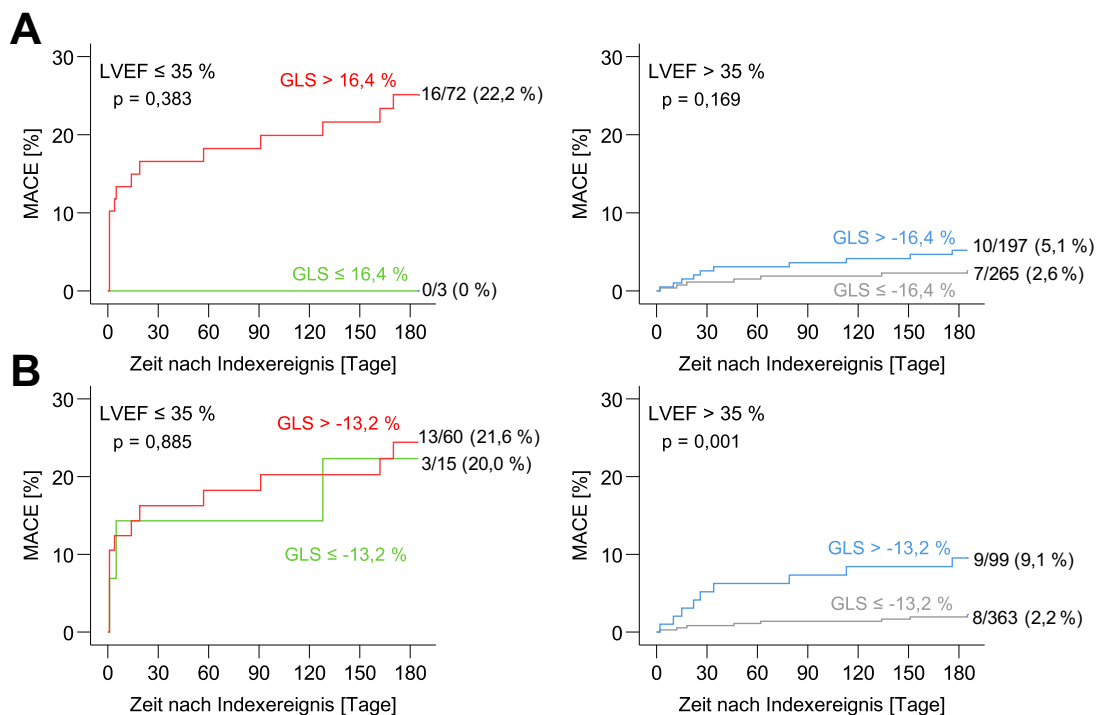


Abbildung 16: MACE-Prognose anhand links-ventrikulärer Strainparameter bei Patienten mit erhaltener und reduzierter LVEF

Kaplan-Meier-Schätzer für die Prognose eines MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis gemäß Median (Panel A) und ROC-optimierten Werten (Panel B) für den GLS (nach Eitel et al. (2018)) bei Patienten mit erhaltener und reduzierter LVEF.

MACE, *major adverse cardiac event*; LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; GLS, globaler longitudinaler Strain.

3.3.1.3 Identifizierung von Hochrisikopatienten bei großer IS und viel MO

Die IS und die MO konnten sowohl in der vorliegenden Arbeit sowie in den beschriebenen CMR-Substudien der AIDA-TATORT-Studie als CMR-basierte Marker eines schlechten Patientenoutcome identifiziert werden. Anhand einer Dichotomisierung des von Eitel et al. (2018) publizierten GLS-Median gelang eine zusätzliche Risikostratifizierung bei Patienten mit viel MO ($p = 0,001$). Der ROC-optimierte Cutoff des GLS verbesserte sowohl bei Patienten mit geringem als auch hohem CMR-basierten Risiko die Abschätzung der Gesamtprognose (Abbildung 17).

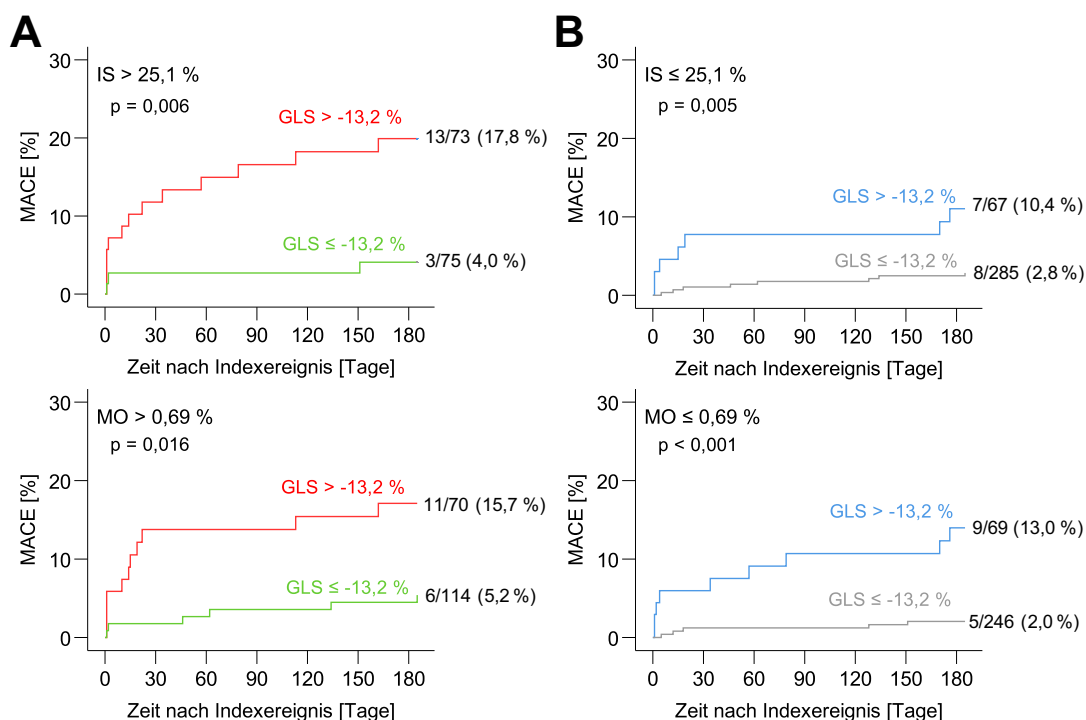


Abbildung 17: MACE-Prognose anhand links-ventrikulärer Strainparameter bei Patienten mit hohem und Patienten mit geringem CMR-basierten Risiko

Kaplan-Meier-Schätzer für die Prognose eines MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis gemäß ROC-optimiertem Wert für den GLS (nach Eitel et al. (2018)) bei Patienten mit hohem (Panel A) und Patienten geringem CMR-basierten Risiko (Panel B). Die gewählten Cutoffs für IS und MO entsprechen den ROC-optimierten Cutoff-Werten dieses Patientenkollektivs. MACE, *major adverse cardiac event*; GLS, globaler longitudinaler Strain; IS, Infarktgröße; MO, mikrovasikuläre Obstruktion.

3.3.2 Links-atrialer Strain

Die durch Schuster et al. (2019a) publizierten ROC-optimierten links-atrialen CMT-FT-Cutoff-Werte für die Prognose eines MACE konnten auch in diesem Studienkollektiv zwischen Hoch- und Niedrigrisiko Patienten unterscheiden ($\epsilon(s)$, $p < 0,001$; $\epsilon(e)$, $p = 0,008$; $\epsilon(a)$, $p = 0,039$) (Abbildung 18).

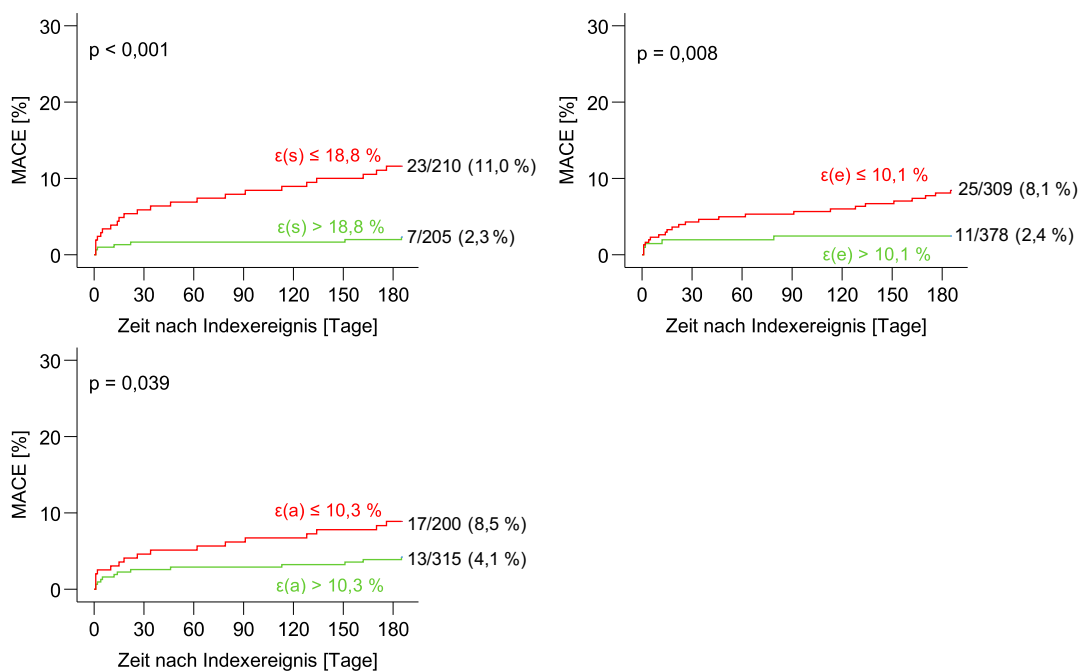


Abbildung 18: MACE-Prognose anhand links-atrialer Strainparameter

Kaplan-Meier-Schätzer für die Prognose eines MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis gemäß ROC-optimierten Werten für links-atrialen $\epsilon(s)$, $\epsilon(e)$ und $\epsilon(a)$ (nach Schuster et al. (2019a)).

MACE, *major adverse cardiac event*; $\epsilon(s)$, *total strain*; $\epsilon(e)$, *passive strain*; $\epsilon(a)$, *active strain*.

3.3.2.1 Prognose des klinischen Outcome unabhängig von etablierten klinischen Risikofaktoren

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse hatten neben dem $\epsilon(s)$ sowohl der $\epsilon(e)$ (HR: 0,89; CI: 0,82 - 0,95; $p = 0,001$) als auch der $\epsilon(a)$ (HR: 0,85; CI: 0,78 - 0,93; $p < 0,001$) einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines MACE. Der $\epsilon(s)$ war darüber hinaus in einem multivariablen Modell, das sowohl die von Eitel et al. (2018) identifizierten klinischen Marker für ein erhöhtes Patientenrisiko als auch den GLS einschloss, ein unabhängiger Marker für ein schlechteres Patientenoutcome (Tabelle 28).

Tabelle 28: Prognoseparameter für das Auftreten eines MACE in der univariablen und schrittweise multivariablen Cox-Regressionsanalyse mit $\epsilon(s)$ und GLS

	Univariabel		Schrittweise Multivariabel	
	Hazard Ratio (95 %-CI)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95 %-CI)	<i>p</i>
Alter [Jahre]	1,06 (1,04 - 1,08)	< 0,001		
Aktives Rauchen	0,60 (0,37 - 1,00)	0,05		
Diabetes mellitus	1,82 (1,11 - 2,99)	0,017		
Initiale Killip-Klasse	1,94 (1,57 - 2,41)	< 0,001		
Anzahl der betroffenen Gefäße	1,80 (1,35 - 2,39)	< 0,001	2,00 (1,23 - 3,25)	0,005
TIMI-flow-Grad nach PCI	0,60 (0,45 - 0,81)	0,001		
Vorderwandinfarkt	2,24 (1,38 - 3,66)	0,001		
LVEF [%]	0,93 (0,90 - 0,95)	< 0,001	0,96 (0,92 - 0,99)	0,024
MO [% LV]	1,10 (1,02 - 1,19)	0,019		
LV GLS [%]	1,17 (1,09 - 1,25)	< 0,001		
LA $\epsilon(s)$ [%]	0,88 (0,83 - 0,93)	< 0,001	0,92 (0,85 - 0,99)	0,026

Daten angegeben mit 95 %-igem Konfidenzintervall.

CI, Konfidenzintervall; TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*; PCI, perkutane transluminale koronare Angioplastie; LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; MO, mikrovaskuläre Obstruktion; LV, linker Ventrikel/links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; LA, links-atrial; $\epsilon(s)$, *total strain*.

Wie durch Schuster et al. (2019a) publiziert, konnte der $\epsilon(s)$ in den *C-statistics* in mehreren Modellen die Prognose der Gesamtmortalität signifikant gegenüber einer alleinigen Prognose anhand etablierter klinischer Risikofaktoren (LVEF, IS und MO) verbessern. Im hier untersuchten Kollektiv führte der $\epsilon(s)$ außerdem zu einer verbesserten Prognose der Gesamtmortalität in Ergänzung zu einer isolierten Prognose anhand des GLS ($p = 0,04$). Eine Verbesserung der *C-statistics* bezüglich der Prognose eines MACE gegenüber der LVEF, der IS und der MO wie durch Schuster et al. (2019a) gezeigt, ließ sich nicht bestätigen (Tabelle 29).

Tabelle 29: AUC-basierte Prognose des Patientenoutcome anhand links-atrialer Strainparameter

Parameter	AUC	95 %-CI	AUC-Steigerung	<i>p</i>
MACE				
$\epsilon(s)$	0,76	0,67 - 0,84		
$\epsilon(e)$	0,69	0,59 - 0,79		
$\epsilon(a)$	0,68	0,58 - 0,79		
LVEF	0,76	0,67 - 0,85		
LVEF + $\epsilon(s)$	0,79	0,71 - 0,87	0,03	0,088
LVEF + $\epsilon(e)$	0,75	0,65 - 0,85	-0,01	0,362
LVEF + $\epsilon(a)$	0,79	0,70 - 0,87	0,03	0,080
GLS	0,72	0,62 - 0,83		
GLS + $\epsilon(s)$	0,76	0,67 - 0,85	0,05	0,165

Parameter	AUC	95 %-CI	AUC-Steigerung	p
GLS + $\epsilon(e)$	0,71	0,60 - 0,82	0,0	0,751
GLS + $\epsilon(a)$	0,75	0,66 - 0,84	0,04	0,275
IS	0,63	0,53 - 0,74		
IS + $\epsilon(s)$	0,76	0,68 - 0,85	0,13	0,053
IS + $\epsilon(e)$	0,71	0,62 - 0,80	0,08	0,161
IS + $\epsilon(a)$	0,74	0,65 - 0,83	0,11	0,053
MO + IS	0,64	0,53 - 0,74		
MO + IS + $\epsilon(s)$	0,77	0,68 - 0,85	0,13	0,0501
MO + IS + $\epsilon(e)$	0,72	0,63 - 0,81	0,08	0,120
MO + IS + $\epsilon(a)$	0,74	0,65 - 0,83	0,1	0,054
Gesamtmortalität				
$\epsilon(s)$	0,83	0,71 - 0,95		
$\epsilon(e)$	0,75	0,63 - 0,87		
$\epsilon(a)$	0,77	0,63 - 0,90		
LVEF	0,67	0,52 - 0,83		
LVEF + $\epsilon(s)$	0,83	0,71 - 0,95	0,16	0,036
LVEF + $\epsilon(e)$	0,75	0,62 - 0,88	0,08	0,098
LVEF + $\epsilon(a)$	0,78	0,65 - 0,90	0,11	0,195
GLS	0,60	0,39 - 0,80		
GLS + $\epsilon(s)$	0,83	0,71 - 0,95	0,23	0,040
GLS + $\epsilon(e)$	0,74	0,59 - 0,88	0,14	0,776
GLS + $\epsilon(a)$	0,77	0,64 - 0,91	0,17	0,526
IS	0,49	0,32 - 0,66		
IS + $\epsilon(s)$	0,81	0,68 - 0,94	0,32	0,015
IS + $\epsilon(e)$	0,76	0,62 - 0,89	0,27	0,065
IS + $\epsilon(a)$	0,73	0,58 - 0,88	0,24	0,052
MO + IS	0,50	0,32 - 0,69		
MO + IS + $\epsilon(s)$	0,82	0,70 - 0,95	0,32	0,013
MO + IS + $\epsilon(e)$	0,76	0,63 - 0,90	0,26	0,029
MO + IS + $\epsilon(a)$	0,74	0,59 - 0,88	0,24	0,112

p-Werte angegeben für den Vergleich zwischen links-atrialen CMR-FT-Parameter allein und in Ergänzung zu LVEF, GLS, IS und MO.

AUC, *area under curve*; CI, Konfidenzintervall; MACE, *major adverse cardiac event*; $\epsilon(s)$, *total strain*; $\epsilon(e)$; *passive strain*; $\epsilon(a)$ *active strain*; LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; GLS, links-ventrikulärer globaler longitudinaler Strain; IS, Infarktgröße; MO, mikrovaskuläre Obstruktion.

3.3.2.2 Identifizierung von Hochrisikopatienten bei erhaltener LVEF > 35 %

Schuster et al. (2019a) konnten zeigen, dass sowohl anhand des $\epsilon(s)$, des $\epsilon(e)$ und des $\epsilon(a)$ signifikant die Prognoseeinschätzung der Patienten mit erhaltener Globalfunktion verbessert werden kann. Diese Ergebnisse konnten im hier untersuchten Patientenkollektiv bestätigt werden (Tabelle 30).

Tabelle 30: Zusätzliche Prognoseabschätzung anhand links-atrialer Strainparameter bei Patienten mit reduzierter und erhaltener LVEF

Variable	Cutoff (ROC- optimiert)	LVEF ≤ 35 %		LVEF > 35 %		p	p
		Reduzierte Funktion	Erhaltene Funktion	Reduzierte Funktion	Erhaltene Funktion		
		MACE		MACE			
LA							
ε(s) [%]	18,8	11/52	2/16	0,475	12/158	5/289	0,002
ε(e) [%]	10,1	11/64	2/4	0,054	14/245	3/202	0,021
ε(a) [%]	10,3	7/37	6/31	0,956	10/163	7/284	0,050

Daten angegeben als n/n. *p*-Wert für Log-Rank-Test. Cutoff-Werte gemäß Schuster et al. (2019a). LA, links-atrial; ε(s), *total strain*; ε(e), *passive strain*; ε(a), *active strain*; übrige Abkürzungen wie in Tabelle 27.

3.3.2.3 Identifizierung von Hochrisikopatienten bei reduziertem GLS, großer IS und viel MO

Eine zusätzliche Risikoabschätzung bei Patienten mit erhaltenem und Patienten mit eingeschränktem GLS bzw. Patienten mit großen Infarktolumina/viel MO und Patienten mit kleinen Infarktolumina/wenig MO gelang Schuster et al. (2019a) anhand des links-atrialen ε(s). Diese Ergebnisse konnten für Patienten mit geringem CMR-basierten Risiko (kleine IS/wenig MO) im hier untersuchten Kollektiv validiert werden (IS ≤ 25,1%, $p < 0,001$; MO ≤ 1,49, $p < 0,001$). Für Patienten mit hohem CMR-basierten Risiko konnte ein zusätzlicher Nutzen der Risikoevaluation mittels links-atrialer Strainanalyse hingegen nicht bestätigt werden.

3.3.3 Dyssynchronie

Patienten mit reduziertem CURE unterhalb des Median gemäß Stiermaier et al. (2019) (CURE < 0,84) hatten ein signifikant höheres Risiko innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis ein MACE zu erleiden ($p < 0,04$), während nach Dichotomisierung anhand des RURE Median (RURE < 0,75) nicht zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko unterschieden werden konnte ($p = 0,129$) (Abbildung 19).

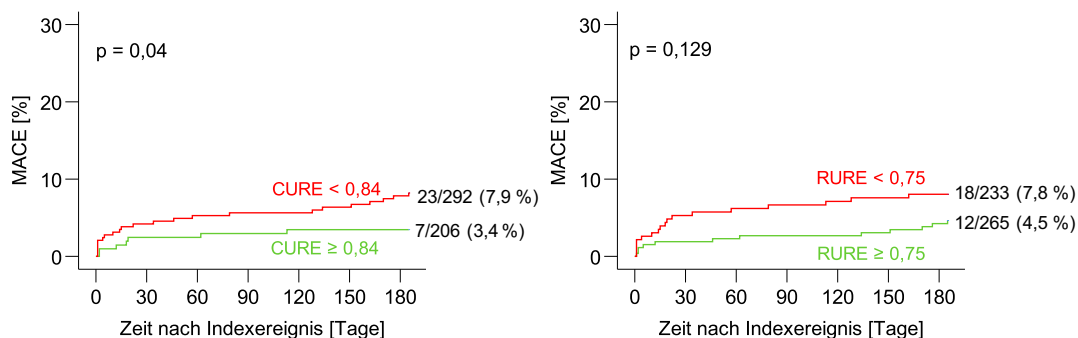


Abbildung 19: MACE-Prognose anhand der Dyssynchronie

Kaplan-Meier-Schätzer für die Prognose eines MACE innerhalb der ersten sechs Monate nach Indexereignis gemäß endokardialem CURE und RURE Median (nach Stiermaier et al. (2019)). MACE, *major adverse cardiac event*; CURE, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*.

3.3.3.1 Prognose des klinischen Outcome unabhängig von etablierten klinischen Risikofaktoren

Eine stärkere circumferentielle Dyssynchronie (CURE unterhalb des von Stiermaier et al. (2019) publizierten Median, $< 0,84$), sowie alle durch Stiermaier et al. (2019) identifizierten klinischen Risikofaktoren, bis auf das Vorliegen eines Hypertonus, hatten in der univariablen Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines MACE (Tabelle 31). Eine stärkere radiale Dyssynchronie (RURE unterhalb des von Stiermaier et al. (2019) publizierten Median, $< 0,75$) war nicht signifikant mit dem Auftreten eines MACE assoziiert ($p = 0,13$).

Tabelle 31: Prognoseparameter für das Auftreten eines MACE in der univariablen und schrittweise multivariablen Cox-Regressionsanalyse mit endokardialem CURE

	Univariabel		Schrittweise Multivariabel	
	Hazard Ratio (95 %-CI)	<i>p</i>	Hazard Ratio (95 %-CI)	<i>p</i>
Alter [Jahre]	1,06 (1,04 - 1,08)	< 0,001		
Männliches Geschlecht	0,59 (0,37 - 0,96)	0,032		
Aktives Rauchen	0,60 (0,37 - 1,00)	0,05		
Diabetes mellitus	1,82 (1,11 - 2,99)	0,017		
Hypertonus	1,49 (0,82 - 2,72)	0,20		
Initiale Killip-Klasse	1,94 (1,57 - 2,41)	< 0,001		
Anzahl der betroffenen Gefäße	1,80 (1,35 - 2,39)	< 0,001	1,70 (1,06 - 2,74)	0,028
<i>TIMI-flow</i> -Grad nach PCI	0,60 (0,45 - 0,81)	0,001		
LVEF [%]	0,93 (0,90 - 0,95)	< 0,001	0,94 (0,90 - 0,98)	0,002
IS [% LV]	1,04 (1,02 - 1,07)	< 0,001		
MO [% LV]	1,10 (1,02 - 1,19)	0,019		
CURE endokardial $< 0,84$	2,36 (1,01 - 5,51)	0,046		

Daten angegeben mit 95 %-igem Konfidenzintervall.

CI, Konfidenzintervall; TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*; PCI, perkutane transluminale koronare Angioplastie; LVEF, links-ventrikuläre Ejektionsfraktion; IS, Infarktgröße; MO, mikrovaskuläre Obstruktion; LV, linker Ventrikel; CURE endokardial, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*.

3.3.3.2 Identifizierung von Hochrisikopatienten bei erhaltener LVEF > 35 %

Zwar konnten Stiermaier et al. (2019) für das gesamte Studienkollektiv keinen unabhängigen prognostischen Mehrwert des CURE zusätzlich zu den etablierten klinischen Risikofaktoren zeigen, aber in der Subgruppe der Patienten mit erhaltener LVEF (LVEF > 35 %). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnten anhand des CURE in dieser Subgruppe weder Patienten mit hohem Risiko für ein MACE identifiziert werden (Tabelle 32), noch war der CURE ein von den etablierten klinischen Risikofaktoren unabhängiger Prognoseparameter (in der Subgruppen Analyse war ein CURE < 0,84 schon in der univariablen Cox-Regressionsanalyse nicht mehr signifikant, $p = 0,45$).

Tabelle 32: Zusätzliche Prognoseabschätzung anhand der Dyssynchronie bei Patienten mit reduzierter und erhaltener LVEF

Variable	Cutoff (Median)	LVEF ≤ 35 %		LVEF > 35 %		MACE	p
		Reduzierte Funktion	Erhaltene Funktion	Reduzierte Funktion	Erhaltene Funktion		
Dyssynchronie							
CURE endokardial	0,84	13/63	1/4	0,858	10/228	6/202	0,450
RURE	0,75	11/54	3/14	0,953	7/179	9/251	0,853

Daten angegeben als n/n. p -Wert für Log-Rank-Test. Cutoff-Werte für CURE und RURE gemäß Stiermaier et al. (2019).

CURE endokardial, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*; übrige Abkürzungen wie in Tabelle 27.

3.4 Reproduzierbarkeit

3.4.1 Links-ventrikulärer Strain

Die Reproduzierbarkeit aller links-ventrikulären Strainparameter war exzellent ($ICC > 0,74$). Die beste Reproduzierbarkeit aller ventrikulären Funktionsparameter zeigte der GCS, dicht gefolgt vom GLS. Der GRS war ebenfalls exzellent reproduzierbar, zeigte aber unter allen links-ventrikulären Strainparametern die höchste Variabilität. Für den GCS war die Intra-Untersucher- der Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit überlegen. GLS und GRS wiesen eine höhere Inter-Untersucher- als Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit auf (Tabelle 33).

Die entsprechenden Bland-Altman-Plots zeigt Abbildung 20.

Tabelle 33: Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität der links-ventrikulären Strainparameter basierend auf drei gemittelten Messungen (R3)

	Intra-Untersucher			Inter-Untersucher		
	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]
LV						
GLS [%]	-0,03 (0,82)	1,00 (0,99 - 1,00)	4,23	0,08 (0,69)	1,00 (0,99 - 1,00)	3,52
GCS [%]	-0,24 (0,59)	1,00 (1,00 - 1,00)	2,43	-0,01 (0,69)	1,00 (1,00 - 1,00)	2,83
GRS [%]	-0,87 (2,79)	0,94 (0,90 - 0,97)	11,78	-0,61 (2,69)	0,94 (0,90 - 0,97)	11,54

SD, Standardabweichung; Diff., Differenz; ICC, Intraklassen-Korrelations-Koeffizient; CI, Konfidenzintervall; CoV, Variationskoeffizient; LV, links-ventrikulär; GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

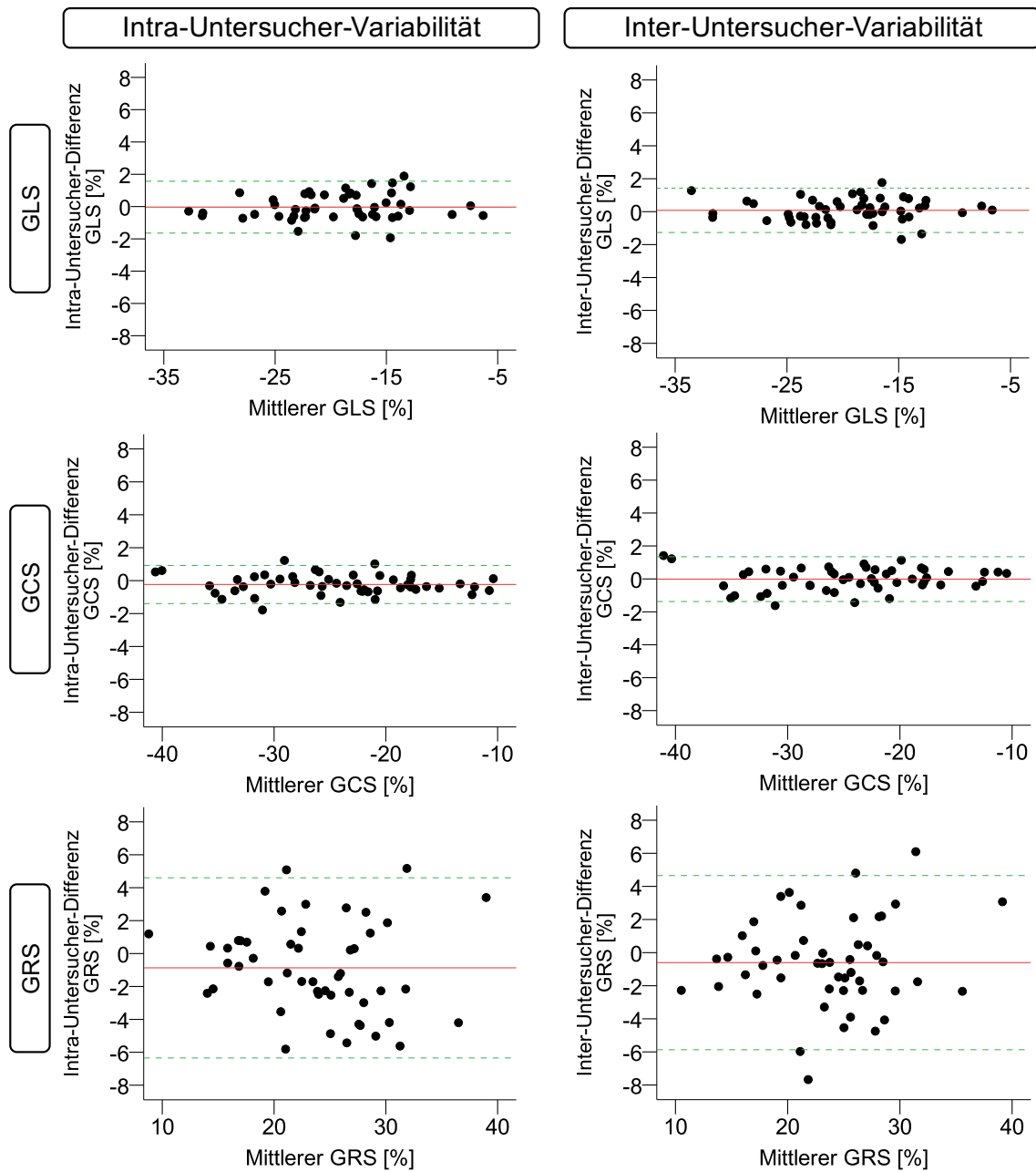


Abbildung 20: Reproduzierbarkeit der links-ventrikulären globalen Strainparameter auf Intra- und Inter-Untersucher-Level

Abgebildet sind die entsprechenden Bland-Altman-Plots mit mittlerer Differenz aus zwei Messungen des jeweiligen Parameters (rote Linie) und dem zugehörigen 95 %-igen Konfidenzintervall ($\pm 1,96$ Standardabweichung) (gestrichelte grüne Linie).

GLS, globaler longitudinaler Strain; GCS, globaler circumferentieller Strain; GRS, globaler radialer Strain.

3.4.2 Links-atrialer Strain

Die Reproduzierbarkeit war für alle links-atrialen Strainparameter exzellent. Der $\epsilon(s)$ war der am besten zu reproduzierende Strainparameter. $\epsilon(e)$ und $\epsilon(a)$ zeigten im Vergleich zum $\epsilon(s)$ eine schlechtere, aber vergleichbare Reproduzierbarkeit. Alle atrialen Strainparameter wiesen auf Inter-Untersucher-Ebene eine größere Variabilität als auf Intra-Untersucher-Ebene auf (Tabelle 34). Die entsprechenden Bland-Altman-Plots zeigt Abbildung 21.

Tabelle 34: Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität der links-atrialen Strainparameter basierend auf drei gemittelten Messungen (R3)

	Intra-Untersucher			Inter-Untersucher		
	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]
LA						
$\epsilon(s)$ [%]	0,29 (1,01)	0,99 (0,99 - 1,00)	4,71	0,99 (2,14)	0,96 (0,92 - 0,98)	10,02
$\epsilon(e)$ [%]	0,34 (1,23)	0,98 (0,96 - 0,99)	11,51	0,27 (1,78)	0,95 (0,92 - 0,97)	16,57
$\epsilon(a)$ [%]	-0,05 (1,35)	0,97 (0,95 - 0,98)	12,52	0,72 (2,10)	0,90 (0,82 - 0,94)	19,81

SD, Standardabweichung; Diff., Differenz; ICC, Intraklassen-Korrelations-Koeffizient; CI, Konfidenzintervall; CoV, Variationskoeffizient; LA, links-atrial; $\epsilon(s)$, *total strain*; $\epsilon(e)$, *passive strain*; $\epsilon(a)$, *active strain*.

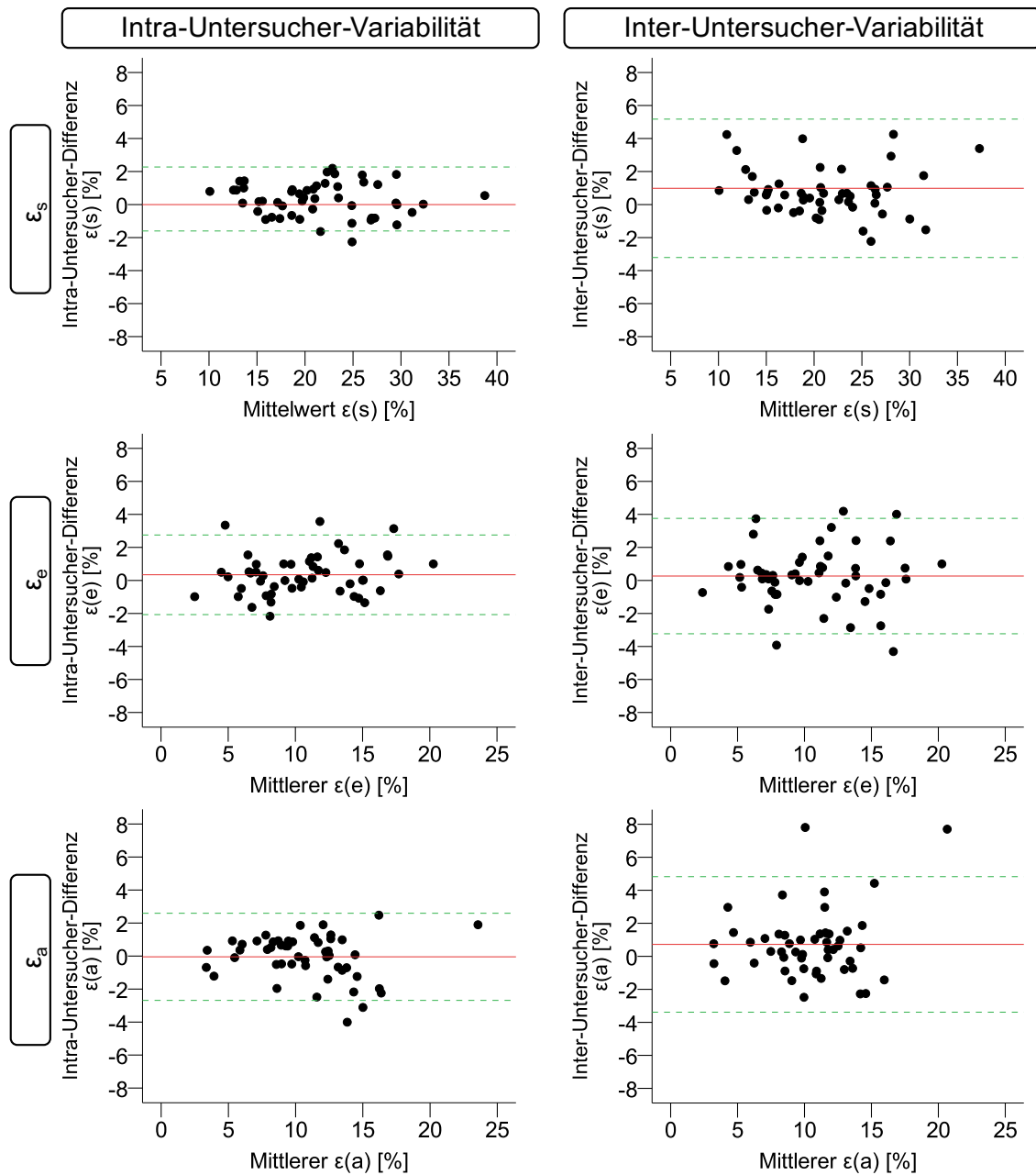


Abbildung 21: Reproduzierbarkeit der links-atrialen Strainparameter auf Intra- und Inter-Untersucher-Level

Abgebildet sind die entsprechenden Bland-Altman-Plots mit mittlerer Differenz aus zwei Messungen des jeweiligen Parameters (rote Linie) und dem zugehörigen 95 %-igen Konfidenzintervall ($\pm 1,96$ Standardabweichung) (gestrichelte grüne Linie).

$\epsilon(s)$, total strain; $\epsilon(e)$, passive strain; $\epsilon(a)$, active strain.

3.4.3 Dyssynchronie

Alle Dyssynchronieparameter waren exzellent reproduzierbar ($ICC > 0,74$). Die beste Reproduzierbarkeit konnte für den endokardialen CURE gemessen werden, während der RURE eine insgesamt schlechtere Reproduzierbarkeit aufwies. Die Intra-Untersucher-Variabilität war für den CURE der Inter-Untersucher-Variabilität überlegen, während der RURE eine höhere Inter-Untersucher- als Intra-Untersucher-Reproduzierbarkeit aufwies (Tabelle 35). Die entsprechenden Bland-Altman-Plots zeigt Abbildung 22.

Tabelle 35: Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität der Dyssynchronieparameter basierend auf drei gemittelten Messungen (R3)

	Intra-Untersucher			Inter-Untersucher		
	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]	Mittlere Differenz (SD der Diff.)	ICC (95 %-CI)	CoV [%]
Dyssynchronie						
CURE endo	-0,01 (0,03)	0,97 (0,95 - 0,98)	3,26	0,004 (0,04)	0,94 (0,90 - 0,97)	4,91
RURE	-0,01 (0,05)	0,89 (0,81 - 0,94)	6,90	-0,02 (0,05)	0,86 (0,72 - 0,92)	6,57

SD, Standardabweichung; Diff., Differenz; ICC, Intraklassen-Korrelations-Koeffizient; CI, Konfidenzintervall; CoV, Variationskoeffizient; CURE endo, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*.

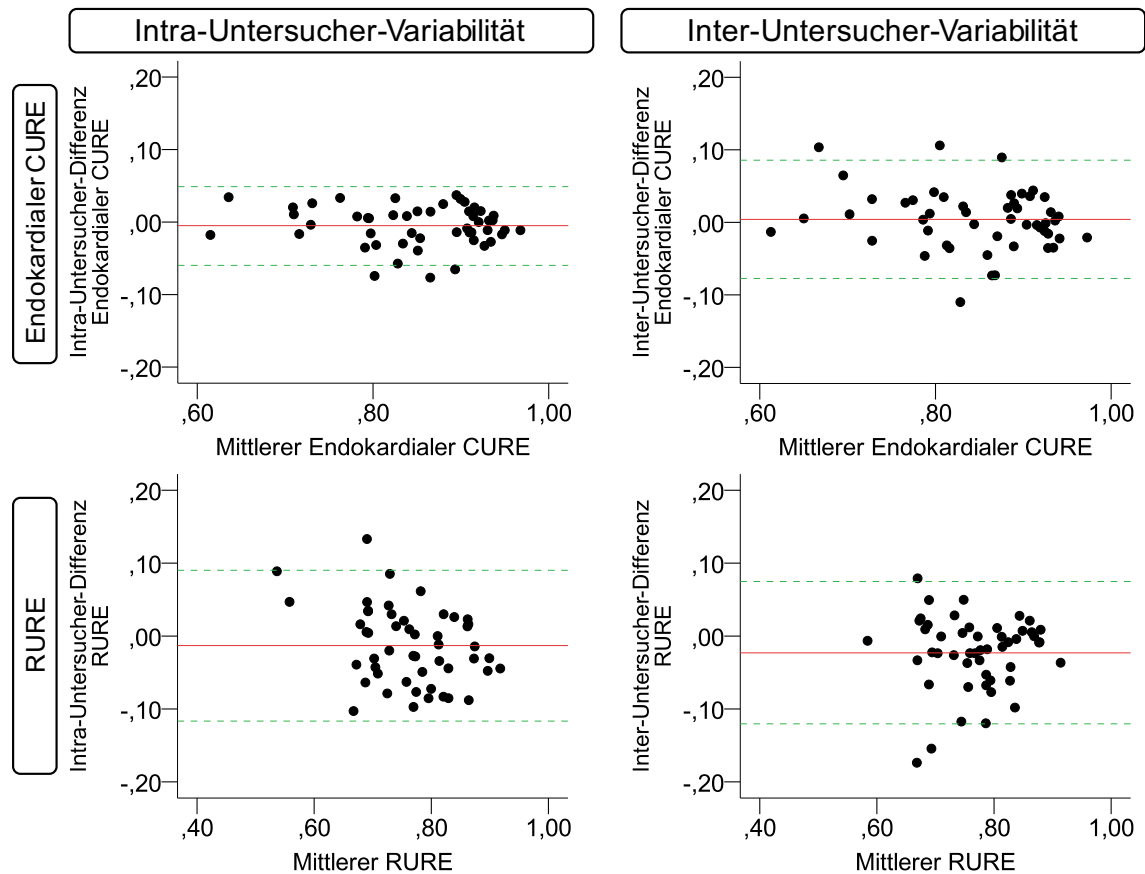


Abbildung 22: Reproduzierbarkeit der Dyssynchronieparameter auf Intra- und Inter-Untersucher-Level

Abgebildet sind die entsprechenden Bland-Altman-Plots mit mittlerer Differenz aus zwei Messungen des jeweiligen Parameters (rote Linie) und dem zugehörigen 95 %-igen Konfidenzintervall ($\pm 1,96$ Standardabweichung) (gestrichelte grüne Linie).

Endokardialer CURE, *endocardial circumferential uniformity ratio estimate*; RURE, *radial uniformity ratio estimate*.

4 Diskussion

Diese Arbeit liefert eine umfassende Evaluation der CMR-FT-Parameter in Bezug auf ihre Reproduzierbarkeit, ihre Anwendbarkeit zur Beurteilung kardioprotektiver Effekte unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die kardiale Funktion und ihre Verwendung zur Prognoseeinschätzung nach AMI.

Dies ist unseres Wissens nach die erste Studie die einen Inter-Hersteller-Vergleich zwischen der etablierten CMR-FT-Software TomTec und der kürzlich eingeführten Softwarelösung QStrain angestrebt hat. Erstens konnten wir zeigen, dass die Inter-Hersteller-Variabilität zwischen beiden Softwaretypen annehmbar ist. Der GLS und der GCS qualifizieren sich dabei als robusteste Parameter und die Ergebnisse dieser Parameter können auch basierend auf einer Messung zwischen beiden Herstellern ausgetauscht werden. Zweitens zeigt der GRS die höchste Variabilität aller CMR-FT-Parameter. Wiederholte Messungen steigern zwar die Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit des GRS, haben jedoch keinen nennenswerten Effekt auf die Inter-Hersteller-Variabilität, so dass bei der Analyse dieses Parameters konsequent eine Softwarelösung verwendet werden sollte. Drittens konnten wir zeigen, dass eine reduzierte kardiale Funktion keinen negativen Effekt auf die Intra- und Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit hat.

Der Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die kardiale Funktion wurde unseres Wissens nach mit dieser Arbeit erstmals untersucht. Als zentrales Ergebnis konnten wir zeigen, dass unabhängig vom gewählten Conditioning-Regime keine wesentliche Verbesserung der CMR-FT-basierten kardialen Mechanik gegenüber einer konventionellen Therapie mittels PCI erreicht werden kann. Ein positiver Effekt einer Kombinationstherapie aus RIC und PostC lässt sich ebenfalls nicht nachweisen. Zwar ist ein gesteigerter MSI signifikant mit einer besseren CMR-FT-basierten kardialen Funktion assoziiert, für den größeren MSI in der RIC + PostC-Interventionsgruppe ließ sich jedoch kein Korrelat der kardialen Mechanik nachweisen.

Da unsere Studie keinen Effekt der Conditioning-Regime auf die kardiale Funktion nachweisen konnte, wurde dieses Kollektiv verwendet, um erstmals die Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI in einer unabhängigen Kohorte anzustreben. Unsere Ergebnisse zeigen, dass anhand etablierter Cutoff-Werte für den GLS, GCS, GRS, den links-atrialen Strain und den endokardialen CURE auch in einem unabhängigen Patientenkollektiv die Prognoseabschätzung von Patienten mit AMI signifikant verbessert werden kann. Der prognostische Mehrwert des $\epsilon(s)$ für die Gesamtmortalität zu der LVEF, der IS und der MO konnte bestätigt und damit die

Bedeutung der links-atrialen Funktion für den klinischen Outcome nach AMI gestützt werden. Betont wird diese Erkenntnis dadurch, dass der $\epsilon(s)$ als Prädiktor für das Auftreten eines MACE, unabhängig von etablierten Risikofaktoren wie der LVEF, dem Alter, der Killip-Klasse und dem GLS, identifiziert werden konnte. Darüber hinaus bestätigen unsere Ergebnisse, dass die CMR-FT-basierte Analyse der kardialen Funktion eine erweiterte Risikostratifikation bei Patienten mit erhaltener LVEF und erhöhtem CMR-basierten Risiko erlaubt.

4.1 Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit

In den letzten Jahren konnte die klinische Anwendbarkeit des CMR-FT in einer Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen wie dem AMI (Eitel et al. 2018; Schuster et al. 2019a; Stiermaier et al. 2019), der dilatativen und ischämischen Kardiomyopathie (Romano et al. 2018), der arrhythmogenen rechts-ventrikulären Kardiomyopathie (Heermann et al. 2014), der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HFpEF) (von Roeder et al. 2017; 2020), dem Takotsubo-Syndrom (Backhaus et al. 2018; Stiermaier et al. 2018a; 2018b), bei kongenitalen kardiologischen Erkrankungen (Kutty et al. 2013; 2017; Orwat et al. 2016; Shang et al. 2017; Steinmetz et al. 2017; 2018) und der pulmonalen Hypertonie gezeigt werden (de Siqueira et al. 2016). Insbesondere für den GLS und den GCS zeichnet sich zunehmend ab, dass sie darüber hinaus einen unabhängigen prognostischen Mehrwert gegenüber der LVEF und etablierten klinischen Risikofaktoren liefern können (Backhaus et al. 2019b; Buss et al. 2015a; de Siqueira et al. 2016; Eitel et al. 2018; Musa et al. 2017; Orwat et al. 2014; 2016; Romano et al. 2018).

In Übereinstimmung mit STE und CMR-FT vergleichenden Studien (Amaki et al. 2014; Padiyath et al. 2013), CMR-*tagging* und CMR-FT vergleichenden Studien (Augustine et al. 2013; Bucius et al. 2020) und vorausgegangenen CMR-FT-basierten Arbeiten (Morton et al. 2012) konnten wir den GLS und GCS als robusteste links-ventrikuläre CMR-FT-Parameter identifizieren. Unsere Ergebnisse untermauern somit den potentiellen klinischen Mehrwert des GLS und GCS. Für die klinische Anwendbarkeit beider Parameter könnte zudem eine Rolle spielen, dass sowohl der GLS als auch der GCS basierend auf einer einzigen Messung keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Softwarelösungen zeigten, was zu einer relevanten Reduktion der Analysezeit führen könnte. Darüber hinaus konnten Backhaus et al. (2019a) demonstrieren, dass eine geringe Erfahrung des Untersuchers keinen negativen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse hat.

Der GRS wies eine dem GLS und GCS unterlegene Inter-Hersteller-Vergleichbarkeit und Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen vorausgegangener Studien (Backhaus et al. 2019a; Schuster et al. 2015). Anders als der GLS und der GCS, die in erster Linie auf dem subendokardialen *tracking* basieren, repräsentiert der GRS den gesamt-myokardialen Strain und wird somit stärker durch Ungenauigkeiten, die durch zusätzliche Bewegung entstehen (Gewebebewegungen in- oder aus der aufgenommenen Ebene (*through plane motion*) (Schuster et al. 2015), diastolische und systolische myokardiale Wringbewegungen (*diastolic and systolic twist*) (Kowallick et al. 2014b)) beeinflusst. Wie in zahlreichen Studien demonstriert (Augustine et al. 2013; Morton et al. 2012; Schuster et al. 2013a; Schuster et al. 2015), sind Softwarelösungen wie TomTec und QStrain, die sich eines *Optical-flow*-basierten FT-Algorithmus bedienen, für diese Ungenauigkeiten besonders anfällig. Kürzlich wurde durch die Firma Medviso ein sog. *Non-rigid-image-registration-FT*-Algorithmus eingeführt (Segment CMR by Medviso, Lund, Schweden). Anders als *Optical-flow*-Algorithmen trackt dieser nicht nur die myokardialen Grenzflächen, sondern den gesamten Bildinhalt (bspw. Blutpool, gesamtes Myokard). Morais et al. (2017) konnten zeigen, dass mit diesem Ansatz die Reproduzierbarkeit des GRS signifikant gegenüber *Optical-flow*-basierten CMR-FT-Softwarelösungen verbessert werden kann.

Durch wiederholte Messungen konnte zwar die Intra-Hersteller-Reproduzierbarkeit des GRS gesteigert werden, unabhängig von der Anzahl der Messungen war der mit QStrain gemessene GRS jedoch signifikant höher als mit TomTec. Sequentielle Erhebungen des GRS, bspw. im Rahmen eines klinischen Follow-up, sollten daher konsequent mit einer Softwarelösung erfolgen.

In Übereinstimmung mit STE-basierten und vorausgegangenen CMR-FT-Studien ließ sich kein negativer Effekt einer reduzierten kardialen Funktion auf die Reproduzierbarkeit der CMR-FT-Parameter nachweisen. Diese Ergebnisse erscheinen intuitiv, da bei gesunden Probanden der Strain in der Regel höher und somit die myokardiale Kontraktion stärker ist. Dies führt wiederum zu stärkeren *Through-plane-motion*-Effekten, die nachweislich die Reproduzierbarkeit verringern (Donekal et al. 2013; Morton et al. 2012; Voigt et al. 2015).

4.2 Kardioprotektion durch kardiales Conditioning

4.2.1 Effekte unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die kardiale Funktion

Ziel der Kardioprotektion durch RIC und PostC bei Patienten mit AMI ist es, die sog. *myocardial reperfusion injury* zu reduzieren. Diese ist laut tierexperimentellen Studien für bis zu

50 % der finalen Infarktnarbe verantwortlich (Fröhlich et al. 2013; Yellon und Hausenloy 2007). Für beide Verfahren konnte in präklinischen und klinischen Studien gezeigt werden, dass sie in der Akuttherapie des STEMI die IS reduzieren und den MSI steigern können (Eitel et al. 2015; Heusch 2013; Heusch et al. 2015; Khan et al. 2014; Le Page et al. 2015; Lonborg et al. 2010; White et al. 2015; Zhou et al. 2012). Sowohl die IS als auch der MSI gelten als unabhängige Prädiktoren für den klinischen Patientenoutcome nach AMI (Eitel et al. 2010; 2014; Stone et al. 2016). Der Umkehrschluss, dass durch die verschiedenen Conditioning-Regime eine Verbesserung der Patientenprognose nach AMI erreicht werden kann, ist jedoch anhand der aktuellen Studienlage nicht uneingeschränkt zulässig (Eitel et al. 2015; Engstrom et al. 2017; Hahn et al. 2013). Die bisherige Charakterisierung möglicher Effekte unterschiedlicher Conditioning-Strategien beschränkt sich damit auf eine Untersuchung des klinischen Outcome und der kardialen Morphologie. Die Effekte auf die kardiale Funktion sind bisher unzureichend untersucht. Dass eine Evaluation der Effekte kardioprotektiver Therapieregime nach STEMI anhand der CMR-FT-Parameter vielversprechend ist, konnten Podlesnikar et al. (2019) unlängst zeigen. So hatten Patienten nach Vorderwandinfarkt, die vor PCI kardioprotektiv mittels intravenöser Metoprololgabe behandelt wurden, einen signifikant besser erhaltenen GLS und GCS. Der kardioprotektive Effekt, der in der *Randomized-LIPSLA-conditioning*-Studie angewandten Conditioning-Regime, erscheint anhand unserer Ergebnisse hingegen fraglich, denn durch keines der untersuchten Conditioning-Regime konnte eine Verbesserung der links-ventrikulären oder links-atrialen Mechanik im Vergleich zu einer konventionellen Therapie mittels PCI erreicht werden. Zwar waren in der PostC-Gruppe alle CMR-FT-Parameter am besten erhalten, ein signifikanter Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe zeigte sich jedoch nur für den CURE. Auch eine Kombination aus RIC + PostC bietet keinen Vorteil. Vielmehr war der RURE gegenüber Patienten, die ausschließlich mittels PostC behandelt wurden, signifikant eingeschränkt. Hieraus lässt sich anhand dieser Studie jedoch kein negativer Einfluss des RIC zusätzlich zum PostC auf die kardiale Funktion ableiten, denn im direkten Vergleich der RIC + PostC-Gruppe mit den Kontrollen ließ sich kein Unterschied demonstrieren. Jüngere Studien belegen die starke Assoziation zwischen der CMR-FT-basierten kardialen Mechanik und dem mittelfristigen klinischen Outcome bei Patienten mit AMI (Eitel et al. 2018; Gavara et al. 2018; Schuster et al. 2019a; Stiermaier et al. 2019). In Übereinstimmung dazu und unseren negativen Ergebnissen konnten Eitel et al. (2015) keinen Effekt der unterschiedlichen Conditioning-Regime auf das Patientenoutcome sechs Monate nach Indexereignis nachweisen. Andererseits bleibt fraglich, ob die kardioprotektiven Effekte des Conditionings mit 2D-basierten CMR-FT-Techniken methodenbedingt ausreichend zu evaluieren sind.

Unsere negativen Ergebnisse sollten daher in zukünftigen Studien anhand 3D-basierter CMR-FT-Modelle verifiziert werden, für die möglicherweise eine überlegene Genauigkeit und Reproduzierbarkeit gegenüber 2D-basierten-Techniken vorliegen könnte (Bhalodiya et al. 2019; Mansi et al. 2009; Schuster et al. 2016).

4.2.2 Assoziation zwischen dem MSI und der kardialen Funktion

Eitel et al. (2015) konnten nachweisen, dass durch eine Kombinationstherapie aus RIC und PostC der MSI signifikant gegenüber einer Standardtherapie mittels PCI gesteigert werden kann. Obwohl der MSI als ein der IS überlegener Surrogatparameter für die Prognose nach AMI diskutiert wird (Eitel et al. 2010), ist bisher nicht ausreichend geklärt, ob ein größerer MSI auch mit einer verbesserten kardialen Mechanik assoziiert ist. Insbesondere der GLS und GCS zeigten starke und signifikante Korrelationen mit dem MSI. Darüber hinaus demonstrieren unsere Ergebnisse, dass Patienten mit einem größeren MSI eine signifikant bessere links-ventrikuläre, sowie links-atriale Performance haben als Patienten mit einem geringen MSI. Die Schlussfolgerung, dass der MSI nicht nur ein morphologischer Parameter ist, sondern auch ein Marker für eine verbesserte kardiale Funktion nach AMI erscheint also zulässig. In Übereinstimmung dazu zeigten Khan et al. (2016), dass sowohl der MSI als auch der GCS die Prognose für die segmentale Regeneration nach STEMI verbessern können. Andererseits erscheint der Zusammenhang zwischen MSI und der kardialen Funktion limitiert: Für Patienten, die mittels RIC + PostC behandelt wurden, konnten Eitel et al. (2015) zwar einen signifikant größeren MSI nachweisen als für Patienten die nur einer PCI zugeführt wurden. Ein signifikanter Unterschied der CMR-FT-basierten kardialen Funktion zwischen den Gruppen zeigte sich allerdings nicht. In diesem Zusammenhang bleibt auch zu diskutieren, ob der größere MSI in der RIC + PostC-Gruppe nur ein zufälliges Ergebnis war, denn weitere positive Effekte einer Kombinationstherapie RIC und PostC konnten weder durch Eitel et al. (2015) noch durch unsere Ergebnisse belegt werden.

4.2.3 CMR-FT-Parameter als Marker für die IS

Der Zusammenhang zwischen links-ventrikulärem myokardialen Strain, insbesondere dem GLS und der IS ist aus zahlreichen STE-Studien für Patienten mit STEMI und NSTEMI gut belegt (Bendary et al. 2019; Bière et al. 2014; Eek et al. 2010; Kim et al. 2017). So ist der GLS ein guter Prädiktor der IS, insbesondere nach Vorderwandinfarkt (Bendary et al. 2019) und verbessert die Risikostratifikation eines links-ventrikulären Thrombus nach AMI (Kim et al. 2017). In Übereinstimmung mit aktuellen CMR-FT-Studien (Wamil et al. 2019) konnten wir

zeigen, dass auch die CMR-FT-basierte kardiale Funktion ein exzellenter Prädiktor der IS ist. So konnten wir eine signifikante Korrelation insbesondere zwischen dem GLS, respektive dem GCS und der IS nachweisen. Zudem hatten Patienten mit einer reduzierten links-ventrikulären und links-atrialen Funktion signifikant größere Infarkt volumina als Patienten mit erhaltenem Kontraktionsvermögen. Die mögliche klinische Relevanz dieser Ergebnisse wird durch die Erkenntnisse aus jüngeren Studien gestützt, dass aus dem engen Zusammenhang zwischen kardialer Morphologie und Funktion ein gleichwertiger prognostischer Mehrwert bezüglich der funktionellen Erholung des Myokards nach AMI resultiert (Buss et al. 2015b).

4.3 Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI

Durch eine verbesserte Risikostratifikation konnte in den letzten Jahrzehnten die Morbidität und Mortalität des AMI stark gesenkt werden (Reed et al. 2017). Neben morphologischen Markern die den möglichen (Ödem/*area at risk*) oder definitiven Schaden (IS) des Myokards detektieren, wurde auf funktioneller Ebene insbesondere die LVEF als unabhängiger Marker einer schlechteren Patientenprognose mit unmittelbaren Folgen für die Therapieentscheidung identifiziert (Lester et al. 1983; Moss et al. 2002; White et al. 1987). Nichtsdestotrotz geht die LVEF als Globalparameter mit der entscheidenden Limitation einher, dass regionale Unterschiede der kardialen Funktion nicht erfasst werden können. Darüber hinaus sind die Ergebnisse einer LVEF-basierten Therapieentscheidung weitestgehend unbefriedigend (Buxton et al. 2010; Dagues und Hindricks 2013). Auf der Suche nach geeigneteren Parametern die das regionale Kontraktionsvermögen abbilden, konnten in echokardiographischen Studien vielversprechende Ergebnisse für den links-ventrikulären Strain und dessen Bedeutung für eine bessere Risikostratifikation nach AMI gezeigt werden (Antoni et al. 2010; Haugaa et al. 2013). Auf Vorhofebene spielen Parameter der atrialen Physiologie, wie die Vorhofgröße, Vorhofflimmern oder eine Mitralinsuffizienz eine entscheidende Rolle für ein vermehrtes atriales Remodeling und damit ein erhöhtes Patientenrisiko (Beinart et al. 2004; López-Pérez et al. 2014; Reinstadler et al. 2018). Mit zunehmendem Interesse wurde in den letzten Jahren die Vorhoffunktion und deren möglicher Kompensationsmechanismus für einen geschädigten Ventrikel nach AMI erforscht. Die Ergebnisse echokardiografischer Studien legen nahe, dass die Analyse des atrialen Kontraktionsvermögens eine signifikante Verbesserung der Prognoseabschätzung gegenüber Parametern der links-atrialen Physiologie bei Patienten mit AMI leisten kann (Antoni et al. 2010; 2011a; Haugaa et al. 2013). Einen vergleichbaren Mehrwert könnte die Erfassung einer möglichen links-ventrikulären Dyssynchronie nach AMI liefern. So konnte

ein Zusammenhang zwischen einer verminderten links-ventrikulären Synchronie und einer verzögerten Regeneration der links-ventrikulären Funktion, sowie einem schlechteren Patientenoutcome nachgewiesen werden (Antoni et al. 2011b; Nucifora et al. 2012; Shin et al. 2010).

Eitel et al. (2018), Schuster et al. (2019a) und Stiermaier et al. (2019) untersuchten am bisher größten AMI-Patientenkollektiv, das zusätzlich mittels CMR charakterisiert wurde, den Mehrwert einer CMR-FT-basierten Analyse der kardialen Funktion nach AMI. Die Autoren konnten mehrere nennenswerte Ergebnisse mit einem unmittelbaren Einfluss auf die Risikoabschätzung und den klinischen Outcome präsentieren:

- Anhand von GLS, GCS, GRS, den links-atrialen Strainparametern sowie dem CURE und RURE kann zwischen einer Hoch- und einer Niedrigrisikogruppe für das Auftreten eines MACE unterschieden werden.
- Der GLS und die links-atrialen Funktionsparameter sind starke Prädiktoren für den klinischen Outcome nach AMI unabhängig von etablierten klinischen Risikomarkern wie der LVEF, Alter, Killip-Klasse, Mehrgefäß-KHK, Diabetes mellitus und *TIMI-flow*-Grad nach PCI.
- Der GLS hat einen prognostischen Mehrwert gegenüber der LVEF und der IS bezüglich der Ein-Jahres-Mortalität. Die links-atrialen Funktionsparameter können sogar einen prognostischen Mehrwert bezüglich der Ein-Jahres-Prognose für das Auftreten eines MACE leisten.
- Bei Patienten mit erhaltener LVEF und bei Patienten mit hohem CMR-basierten Risiko ermöglicht die CMR-FT-Analyse eine zusätzliche Risikostratifikation.

4.3.1 Prinzipien und Notwendigkeit der Validierung

Auch wenn diese Ergebnisse vielversprechend sind, sollten daraus keine unmittelbaren Empfehlungen für den klinischen Alltag abgeleitet werden. Denn aus epidemiologischen und klinischen Studien ist bekannt, dass prognostische Modelle besser in dem Patientenkollektiv funktionieren, in dem sie entwickelt wurden, als in einem unabhängigen Kollektiv (Bleeker et al. 2003; Siontis et al. 2015). In der klinischen Anwendung müssen Risikoscores jedoch genau das leisten können. Sofern ein Modell nicht in einem unabhängigen Patientenkollektiv validiert werden konnte, ist daher der klinische Mehrwert sehr begrenzt und der Einsatz in der klinischen Routine nicht zu empfehlen (Altman et al. 2009). Umgekehrt sind der mögliche Nutzen und die Anwendbarkeit eines Modells in einem neuen Kollektiv umso wahrscheinlicher, desto mehr externe Validierungen eine zufriedenstellende Performance

des Modells demonstrieren konnten (Collins et al. 2016). Der Begriff Validierung meint „den Prozess der Evaluation der Performance“ eines Modells (Royston und Altman 2013). Eine Validierung kann entweder intern, temporär oder extern erfolgen. Dabei erlaubt nur eine externe Validierung die Generalisierbarkeit der Ergebnisse und gilt daher als Methode der Wahl (Altman et al. 2009; Hlatky et al. 2009). Da die Patienten der AIDA- und der TATORT-Studie an anderen Zentren und zu einem anderen Zeitpunkt als die Patienten des *Randomized-LIPSLA-conditioning*-Kollektivs untersucht wurden, handelt es sich in diesem Fall um eine externe Validierung.

4.3.2 Validierung etablierter CMR-FT-Cutoff-Werte für eine verbesserte Prognoseabschätzung nach AMI

Wir konnten zeigen, dass die von Eitel et al. (2018), Schuster et al. (2019a) und Stiermaier et al. (2019) publizierte ROC-optimierten Cutoff-Werte für den GLS, GCS, GRS, die links-atrialen CMR-FT-Parameter und den CURE auch in einem unabhängigen Patientenkollektiv hochsignifikant die Risikostratifikation von Patienten nach AMI verbessern. Insbesondere ROC-optimierte Cutoff-Werte, die so gewählt werden, dass sie die prognostische Fähigkeit des Parameters im Sinne maximaler Sensitivität und Spezifität erhöhen, funktionieren bei Anwendung in einem unabhängigen Patientenkollektiv in der Regel schlechter, als in dem Kollektiv in dem sie entwickelt wurden (Sackett und Haynes 2002). Unsere Ergebnisse stützen damit umso mehr den prognostischen Mehrwert der identifizierten Cutoff-Werte.

Bis zu über 20 % aller Patienten mit gleichzeitig eingeschränkter Globalfunktion und eingeschränktem Kontraktionsvermögen erleiden ein MACE (Eitel et al. 2018; Schuster et al. 2019a). Schwieriger ist die Prognoseabschätzung bei Patienten mit erhaltener Globalfunktion. Anhand des GLS und der links-atrialen Funktionsparameter konnte bei diesen Patienten zwischen einer Hoch- und Niedrigrisikogruppe differenziert werden. Eine Validierung dieses Ergebnisses erscheint von besonderem klinischem Interesse, da die Ergebnisse einer LVEF geleiteten Therapie bisher unzureichend sind (Buxton et al. 2010; Dagues und Hindricks 2013) und echokardiografische Studien nahelegen, dass der GLS die Risikostratifikation bezüglich kardialer Arrhythmien nach AMI bei Patienten mit erhaltener Globalfunktion verbessern kann (Haugaa et al. 2013). Die Identifikation von Hochrisikopatienten mittels CMR-FT trotz erhaltener LVEF könnte somit dazu genutzt werden, diese Patienten frühzeitig einer geeigneten Pharmako- und/oder Therapie mittels *cardiac assist devices* zuzuführen.

Ein Mehrwert des RURE erscheint hingegen aus mehrfacher Hinsicht fraglich: Erstens war dieser entsprechend den Ergebnissen aus anderen Studien weniger robust reproduzierbar als

der CURE (Kowallick et al. 2017). Zweitens war ein reduzierter RURE anders als ein reduzierter CURE weder mit einem erhöhten kardialen Risiko assoziiert, noch erlitten Patienten mit einer eingeschränkten radialen Synchronie häufiger ein MACE. Die von Stiermaier et al. (2019) diskutierte Hypothese, dass der RURE erst im Rahmen einer transmuralen Schädigung (STEMI) und nicht bei subendokardialer Schädigung (NSTEMI) signifikant eingeschränkt ist und daraus eine Limitation dieses Parameters bei gemischten AMI-Kollektiven resultiert, konnte in diesem reinen STEMI-Kollektiv somit nicht bestätigt werden. Drittens erscheint die Beurteilung bezüglich einer möglichen Kompromittierung der kardialen Mechanik auf Grundlage des RURE auch deshalb limitiert, da anhand des RURE nicht zwischen AMI-Patienten und gesunden Probanden unterschieden werden konnte. In Übereinstimmung dazu konnte durch Backhaus et al. (2018) gezeigt werden, dass Patienten mit Takotsubo-Syndrom keine höhere radiale Dyssynchronie aufweisen als gesunde Probanden.

4.3.3 Validierung der Prognoseabschätzung unabhängig von etablierten klinischen Risikofaktoren

Wie auch durch Schuster et al. publiziert (2019a), konnte der $\epsilon(s)$ in den *C-statistics* in mehreren Modellen die Prognose der Gesamtmortalität signifikant gegenüber einer alleinigen Prognose anhand etablierter klinischer Risikofaktoren wie der LVEF, der IS und der MO steigern. Im hier untersuchten Kollektiv führte der $\epsilon(s)$ außerdem zu einer verbesserten Prognose der Gesamtmortalität in Ergänzung zu einer isolierten Prognose anhand des GLS. Der $\epsilon(s)$ war zudem ein starker Prädiktor schwerwiegender kardialer Ereignisse unabhängig von etablierten klinischen Risikofaktoren inklusive der LVEF.

Kommt es zu einer diastolischen Einschränkung des Ventrikels, spielt der $\epsilon(s)$ eine besondere Rolle: dieser muss die kompromittierte diastolische Relaxation des Ventrikels und die hierdurch eingeschränkte atriale Konduit-Funktion (*passive strain*) kompensieren. Kann dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr aufrechterhalten werden, kommt es konsekutiv zu einer pulmonalen Stauung und kardiopulmonalem Versagen (Melenovsky et al. 2007). Die prognostische Relevanz dieses Mechanismus konnte sowohl für Patienten mit STEMI (Antoni et al. 2011a) als auch kürzlich für Patienten mit Takotsubo-Syndrom gezeigt werden (Backhaus et al. 2019b). Unsere Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der links-atrialen Funktion, insbesondere des $\epsilon(s)$ für den Patientenoutcome nach AMI. Sie stützen damit die von Schuster et al. präsentierte Hypothese, dass eine Einschränkung des $\epsilon(s)$, der als Summe aus *active* und *passive strain* die gesamt-atriale Funktion repräsentiert, ein Versagen des so wichtigen links-atrialen Kompensationsmechanismus anzeigt (Schuster et al. 2019a).

Der prognostische Mehrwert eines Modells aus GLS + LVEF für die Prognose der Gesamtmortalität sowie eines Modells aus $\varepsilon(s)$ + LVEF für die Prognose eines MACE, verglichen mit einem Modell aus LVEF allein, konnten in diesem Patientenkollektiv hingegen nicht bestätigt werden. Eine mögliche Erklärung stellt die höhere Prognosefähigkeit der LVEF für ein kardiales Ereignis in diesem Kollektiv verglichen mit dem AIDA-TATORT-Kollektiv dar (AUC: MACE, 0,76 vs. 0,68; Mortalität: 0,67 vs. 0,65). Bei genauerer Betrachtung der Ergebnisse fällt in diesem Zusammenhang auf, dass in der hier untersuchten Kohorte bei Patienten mit MACE die Mediane LVEF unter 40 % lag (35,5 %). Im AIDA-TATORT-Kollektiv war die LVEF in dieser Gruppe hingegen > 40 %. Schon in den 1990er Jahren konnten Rouleau et al. (1996) zeigen, dass Patienten mit einer LVEF zwischen 40 % und 50 % kein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, während Patienten mit einer LVEF zwischen 30 % und 40 % ein 2,94-fach erhöhtes Risiko aufweisen. Bei Patienten mit reduzierter Globalfunktion ist die LVEF also ein wesentlich besserer Prognoseparameter als bei Patienten mit weniger eingeschränkter LVEF. Die zusätzliche prognostische Power eines Parameters für Patienten mit reduzierter Globalfunktion zu zeigen, erscheint folglich erschwert. Darüber hinaus ist bekannt, dass selbst etablierte Marker in der Kardiologie nur zu einem geringen Anstieg der *C-statistics* führen (Cook 2007; Tzoulaki et al. 2009), was teilweise zu einer Kritik der Methode als solche geführt hat (Steyerberg und Vergouwe 2014). Ebenso war der GLS, anders als durch Eitel et al. (2018) demonstriert, in der multivariablen Cox-Regressionsanalyse kein unabhängiger Prädiktor eines MACE unter Berücksichtigung etablierter klinischer Risikofaktoren wie der LVEF. Dieser Effekt könnte jedoch statistisch durch die starke Korrelation zwischen der LVEF und dem GLS erklärt werden und ein Mangel an prädiktiver Power dieses Modells bzw. des GLS ist daraus nicht direkt ableitbar (Vatcheva et al. 2016; Yoo et al. 2014). Ein weiterer Grund für die mangelnde Validierbarkeit der prognostischen Modelle könnte die zu geringe Anzahl an schwerwiegenden kardialen Ereignissen darstellen (GLS, $n = 33$; LA Strain, $n = 30$) (Hlatky et al. 2009). So empfehlen Vergouwe et al. (2005) und Collins et al. (2016) eine externe Validierung nur anhand einer Kohorte mit mindestens 100 Ereignissen und 100 Nicht-Ereignissen. Aus einer vergleichbaren Argumentation erklärt sich der mangelnde prognostische Mehrwert des CURE für Patienten mit erhaltener LVEF in dieser Kohorte (MACE in dieser Subgruppe, $n = 16$). Unsere Ergebnisse lassen, wie dargelegt, folglich nicht den Schluss zu, dass die vorgeschlagenen Modelle generell nicht funktionieren oder neue Modelle entwickelt werden sollten. Eher erscheint es sinnvoll anhand der in dieser Studie erhobenen Daten, gegebenenfalls auch anhand eines großen Gesamtkollektivs, das die Patienten aller drei Studien einschließt, die vorgestellten Modelle zu modifizieren und dann

einer erneuten Validierung zu unterziehen (Collins et al. 2016; Moons et al. 2009; Steyerberg und Harrell 2016).

4.3.4 Klinische Anwendbarkeit

Neben statistischen Prozessen sollte bei der Validierung eines Modells seine klinische Anwendbarkeit berücksichtigt werden (Steyerberg und Vergouwe 2014). Dafür muss eine eindeutige Definition und gute Reproduzierbarkeit der untersuchten Prädiktoren gegeben sein (Moons et al. 2009). Außerdem muss zwischen dem möglichen Mehrwert eines Modells für den Patientenoutcome und das klinische Management und den zusätzlichen Kosten, die durch die Erhebung der für ein Modell notwendigen Parameter entstehen, abgewogen werden (Hlatky et al. 2009).

Hier bietet die CMR-FT-Analyse nach AMI entscheidende Vorteile: Erstens sind die CMR-FT-Parameter als harte Parameter eindeutig definiert. Zweitens ist das CMR-FT ein gut validiertes Verfahren (Amaki et al. 2014; Hor et al. 2010; Kempny et al. 2012; Padiyath et al. 2013) und die Reproduzierbarkeit, wie durch unsere Ergebnisse und vorausgegangene Studien demonstriert, exzellent (Kowallick et al. 2015; Morais et al. 2017; Schuster et al. 2013a; 2015). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass insbesondere die Strainparameter mit der größten prognostischen Relevanz nach AMI, der GLS und der $\epsilon(s)$ eine besonders robuste Reproduzierbarkeit aufweisen. Für eine Etablierung des CMR-FT im klinischen Alltag könnte zudem eine Rolle spielen, dass eine geringe Erfahrung des Untersuchers keinen negativen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse hat (Backhaus et al. 2019a).

Drittens müssen für die CMR-FT Analyse keine zusätzlichen MRT-Sequenzen akquiriert werden und mit einer Untersuchungsdauer von ca. 30 Minuten dauert ein CMR nur unwesentlich länger als eine transthorakale Echokardiografie (TTE). Auch die durchschnittlichen Kosten einer CMR-Untersuchung sind nur moderat höher als die einer TTE (Gardner et al. 2009).

Erschwert wird die klinische Implementation des CMR-FT hingegen durch die mangelnde Standardisierung der verfügbaren CMR-FT-Softwarelösungen. Trotz der guten Vergleichbarkeit des GLS und des GCS zwischen TomTec und QStrain ist die Inter-Hersteller-Vergleichbarkeit der CMR-FT-Parameter insgesamt unzureichend (Backhaus et al. 2019a; Gertz et al. 2018; Schuster et al. 2015). Bei der sequentiellen Erhebung der CMR-FT-Parameter, bspw. im Rahmen eines klinischen Follow-up, sollte daher konsequent eine Softwarelösung verwendet werden. Zudem ist für einige Funktionsparameter, insbesondere

die Dyssynchronieparameter, eine zeitaufwendige Nachbearbeitung der Ergebnisse notwendig. Eine Alternative zum GLS könnte daher der *Manual-global-long-axis-Strain* (LAS) darstellen. Dieser wird ebenfalls anhand der routinemäßig akquirierter bSSFP-Sequenzen bestimmt. Softwareunabhängig zeigt das Verfahren eine dem CMR-FT überlegene Reproduzierbarkeit und ist indes wesentlich schneller (Riffel et al. 2015; Schuster et al. 2016; 2019b). Andre et al. (2016) konnten zeigen, dass anhand des LAS die diagnostische Genauigkeit bei Myokarditis erhöht werden kann. Der LAS konnte zudem als von der LVEF unabhängiger Parameter des Patientenoutcome bei dilatativer Kardiomyopathie identifiziert werden (Arenja et al. 2017). Bei Patienten mit AMI kann der LAS sogar, anders als der GLS, einen prognostischen Mehrwert gegenüber etablierten Risikofaktoren bezüglich des Auftretens eines MACE liefern (Schuster et al. 2019b).

4.4 Studienlimitationen

4.4.1 Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit

Eine wesentliche Limitation der Reproduzierbarkeitsanalyse stellt die geringe Größe des Studienkollektivs dar. Zudem wurde zwischen gesunden Probanden und Patienten mit reduzierter kardialer Funktion ausschließlich anhand der LVEF unterschieden, die Ätiologie der links-ventrikulären Funktionseinschränkung wurde nicht berücksichtigt. Beide Gruppen wiesen außerdem eine gleiche, aber nicht gleichmäßige Geschlechterverteilung und eine unterschiedliche Altersverteilung auf, der Altersunterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,14$). Eine Verblindung der Untersucher gegenüber den Gruppen war nur eingeschränkt möglich, da auf eine reduzierte kardiale Kontraktilität leicht anhand der Originalbilder geschlossen werden kann.

Der GCS und GRS wurden von beiden Untersuchern anhand der gleichen Kurzachsenschichten bestimmt, obwohl, insbesondere für die mid-ventrikuläre und die apikale Schicht, teilweise mehr als eine Schicht die Auswahlkriterien erfüllen. Die unterschiedliche Schichtauswahl spielt somit eine nennenswerte Rolle für die Inter-Untersucher-Vergleichbarkeit im klinischen Alltag, die anhand dieser Studie nicht abgebildet wurde. Ziel dieser Studie war jedoch primär die Evaluation der untersucher- und softwarebedingten Variabilität und nicht den Einfluss der Schichtauswahl zu analysieren.

Der Vergleich mit einem unabhängigen Referenzstandard wie dem STE oder dem myokardialen *tagging* wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Die verwendete Softwarelösung TomTec wurde jedoch bereits in zahlreichen Studien erfolgreich gegen beide

Methoden validiert (Amaki et al. 2014; Hor et al. 2010; Kempny et al. 2012; Padiyath et al. 2013).

4.4.2 Kardioprotektion durch kardiales Conditioning

Aufgrund von Kontraindikationen konnte in den einzelnen Studiengruppen (RIC + PostC, PostC, Kontrollen) nicht bei allen Patienten ein CMR akquiriert werden. Von den erhobenen Datensätzen mussten wiederum einige wegen schlechter Bildqualität von der CMR-FT-Analyse ausgeschlossen werden. Hieraus resultiert eine unterschiedliche Patientenanzahl in den einzelnen Studiengruppen, deren kardiale Funktion CMR-FT-basiert untersucht werden konnte.

Alle vergleichenden Analysen mit gesunden Probanden sind durch die geringe Probandenanzahl ($n = 30$) limitiert. Zudem galten im Rahmen dieser Studie alle Probanden mit einer unauffälligen CMR-Untersuchung und einer LVEF $> 50\%$ als gesund. Weitere Ein-/Ausschlusskriterien fanden keine Anwendung. Die gesunden Probanden wurden jedoch so ausgewählt, dass im Hinblick auf die Alter- oder Geschlechterverteilung kein Unterschied zu den Patienten bestand.

4.4.3 Validierung etablierter CMR-FT-Prognoseparameter nach AMI

Die Validierung der etablierten CMR-FT-Prognoseparameter sollte aus mehrfacher Hinsicht mit Vorsicht interpretiert werden: Erstens ist eine schlechtere Bildqualität eher bei morbideren Patienten zu erwarten, da es diesen schwerer fällt, Atemkommandos gemäß des MRT-Protokolls zu befolgen. Bedingt durch die MRT-Ausschlusskriterien werden zudem besonders kranke Patienten von vornherein nicht einer Bildgebung mittels CMR zugeführt. Beide Faktoren führen folglich zu einem nicht unerheblichen Selektionsbias und einem „gesünderen“ Patientenkollektiv. So erklärt sich auch, warum nur bei maximal 33 Patienten (GLS) und minimal 30 Patienten (GCS/GRS/Dyssynchronie, LA Strain) von insgesamt 70 Patienten mit schwerwiegendem kardialen Ereignis eine CMR-FT-Analyse durchgeführt werden konnte. Dass die etablierten CMR-FT-Prognoseparameter dennoch anhand dieser vergleichsweise geringen Fallzahl validiert werden konnten, untermauert unserer Meinung nach umso mehr den potentiellen Mehrwert einer Risikostratifikation mittels CMR-FT bei Patienten mit AMI.

Zweitens wurde die CMR-Akquise der Referenzstudien (AIDA und TATORT) an 15 unterschiedlichen Zentren mit unterschiedlichen MRT-Geräten und -Sequenzen durchgeführt, während das Patientenkollektiv dieser Arbeit an einem einzigen Zentrum

(Herzzentrum Leipzig) untersucht wurde. Diese Bedingungen können einerseits als Limitation dieser Arbeit herangezogen werden, andererseits sind sie Grundvoraussetzung einer externen Validierung und können somit sogar als Stärke dieser Arbeit verstanden werden. Zudem wurde bei allen drei Studien das gleiche MRT-Protokoll verwendet und die CMR-FT-Analyse erfolgte durch dieselbe Arbeitsgruppe am Herzzentrum Göttingen. Gleiches gilt für die Evaluation der MRT-basierten kardialen Morphologie, die für alle Patienten im Herzzentrum Leipzig durchgeführt wurde. Beide Arbeitsgruppen haben eine große Expertise in der Bestimmung der CMR-basierten kardialen Morphologie, respektive CMR-FT-basierten kardialen Funktion und haben in mehreren Studien eine exzellente Reproduzierbarkeit ihrer Ergebnisse zeigen können (Backhaus et al. 2019a; Desch et al. 2012; Gertz et al. 2018; Kowallick et al. 2015; 2017; Schuster et al. 2015; Thiele et al. 2006).

Drittens erfolgte die CMR-Akquise im AIDA-TATORT-Kollektiv zwischen dem ersten und zehnten, im hier untersuchten Studienkollektiv hingegen zwischen dem zweiten und fünften Tag nach Indexereignis. Im Median erfolgte jedoch in beiden Kollektiven die CMR-Untersuchung am dritten Tag nach Randomisierung. Aktuell ist unklar, welcher CMR-Zeitpunkt nach AMI als optimal gilt bzw. ob eine spätere Bildgebung sogar zu einer verbesserten Risikostratifikation mittels CMR-FT-Analyse führen könnte (Schuster et al. 2019a). Diese Frage kann auch anhand unserer Ergebnisse nicht beantwortet werden und sollte in zukünftigen Studien adressiert werden.

Viertens war der Follow-up-Zeitraum zwischen den Studienkollektiven unterschiedlich (AIDA und TATORT, Ein-Jahr-Follow-up; LIPSIA, ½-Jahr-Follow-up). Erschwerend kommt hinzu, dass statistisch gesehen die Validierung von Zeit-bis-Ereignisdaten durch zensierte Daten erschwert ist (Royston und Altman 2013). Grundsätzlich wäre jedoch zu einem späteren Follow-up-Zeitpunkt eher von einer höheren Anzahl an Patienten mit MACE auszugehen, was statistisch die Validierung der Ergebnisse sogar erleichtern würde (Vergouwe et al. 2005).

Fünftens wurden die von Schuster et al. (2019a) untersuchten Parameter der atrialen Morphologie in diesem Studienkollektiv nicht erhoben. Die links-atrialen Funktionsparameter konnten somit nicht als von der atrialen Morphologie unabhängige Prädiktoren eines schlechteren Patientenoutcome bestätigt werden. Der prognostische Mehrwert der links-atrialen Funktion zu etablierten klinischen Risikofaktoren, insbesondere der LVEF bleibt von dieser Einschränkung jedoch unberührt.

Sechstens war das AIDA-TATORT-Kollektiv ein gemischtes Kollektiv aus STEMI- und NSTEMI-Patienten. Im hier untersuchten Patientenkollektiv wurden hingegen nur Patienten

mit STEMI eingeschlossen. Erschwerend kommt hinzu, dass im Rahmen der Conditioning-Regime keine einheitliche Therapie der Patienten mit STEMI erfolgte. Anhand unserer Ergebnisse ließ sich jedoch kein Effekt der unterschiedlichen Conditioning-Regime gegenüber einer konventionellen Therapie mittels PCI auf die CMR-FT-basierte kardiale Funktion nachweisen. Darüber hinaus zeigte sich in der Subgruppenanalyse durch Eitel et al. (2018), Schuster et al. (2019a) und Stiermaier et al. (2019) kein Unterschied der Risikostratifikation anhand der CMR-FT-Parameter zwischen STEMI- und NSTEMI-Patienten. Dies ist in Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien, die eine vergleichbare Krankenhaus- und Langzeit-Prognose von Patienten mit STEMI und NSTEMI nachweisen konnten (Montalescot et al. 2007).

5 Zusammenfassung

Die Charakterisierung möglicher positiver Effekte der Kardioprotektion durch kardiales Conditioning nach STEMI beschränkt sich bisher auf die Untersuchung des Patientenoutcome und der CMR-basierten kardialen Morphologie. Der Effekt unterschiedlicher Conditioning-Strategien auf die kardiale Funktion ist hingegen unzureichend untersucht. Ebenso ist die Bedeutung des MSI für kardiale Funktion nach AMI anhand der aktuellen Studienlage unklar. So lässt sich unzulänglich beantworten, ob ein gesteigerter MSI, der durch eine Kombinationstherapie aus RIC und PostC erreicht werden kann, mit einer verbesserten kardialen Mechanik assoziiert ist. Wir konnten zeigen, dass unabhängig vom gewählten Conditioning-Regime keine wesentliche Verbesserung der CMR-FT-basierten kardialen Mechanik gegenüber einer konventionellen Therapie mittels PCI erreicht werden kann. Unsere Ergebnisse demonstrieren hingegen, dass der MSI nicht nur ein morphologischer Parameter ist, sondern auch als ein Marker für eine verbesserte kardiale Funktion nach AMI herangezogen werden kann. Nichtsdestotrotz liefern unsere Ergebnisse nur eine unzureichende Erklärung für die mechanistischen Effekte eines gesteigerten MSI, denn ein Korrelat der kardialen Funktion für den signifikant größeren MSI im RIC + PostC-Interventionsarm konnten wir nicht nachweisen.

Mit der Evaluation der CMR-FT-Parameter liefert diese Arbeit somit einen nennenswerten Beitrag zum besseren Verständnis der Effekte unterschiedlicher Conditioning-Strategien und untersucht erstmals eingehend die Bedeutung des MSI für die kardiale Funktion nach AMI. Zukünftige Studien, insbesondere unter Berücksichtigung des langfristigen Patientenoutcome und unter Einschluss 3D-basierter FT-Techniken, erscheinen jedoch notwendig, um den fehlenden Effekt einer Kardioprotektion durch kardiales Conditioning zu verifizieren und die Bedeutung des MSI für die kardiale Funktion noch besser zu charakterisieren.

Mit dieser Arbeit wurden etablierte CMR-FT-Prognoseparameter für den Patientenoutcome nach AMI erstmals validiert. Auf dem Weg in den klinischen Alltag stellt eine solche externe Validierung einen ersten wichtigen Schritt dar. Wir konnten in einem unabhängigen Kollektiv zeigen, dass durch Anwendung der etablierten Cutoff-Werte für den GLS, GCS, GRS, den links-atrialen Strain und den endokardialen CURE die Prognoseabschätzung von Patienten mit AMI signifikant verbessert werden kann. Zudem konnte die besondere Bedeutung einer eingeschränkten Kompensationsfunktion des linken Atriums für den klinischen Outcome nach AMI bestätigt werden. So liefert der $\epsilon(s)$ einen prognostischen Mehrwert für die Gesamtmortalität zusätzlich zu der LVEF, der IS und der MO. Betont wird diese Erkenntnis

dadurch, dass der $\epsilon(s)$ als Prädiktor für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis unabhängig von etablierten Risikofaktoren wie der LVEF, dem Alter, Killip-Klasse und dem GLS identifiziert werden konnte. Anhand des GLS und des $\epsilon(s)$ ist darüber hinaus eine erweiterte Risikostratifikation bei Patienten mit erhaltener LVEF und erhöhtem CMR-basierten Risiko möglich. Dies könnte in Zukunft helfen die Therapieentscheidung bei diesen Patienten zu verbessern.

Obwohl wir eine gute Vergleichbarkeit des GLS und des GCS zwischen TomTec und QStrain demonstrieren konnten, ist die Inter-Hersteller-Reproduzierbarkeit der unterschiedlichen kommerziell verfügbaren CMR-FT-Softwarelösungen insgesamt unzureichend. Eine technische Standardisierung und die Etablierung softwareunabhängiger Cutoff-Werte erscheint daher notwendig und sollte in zukünftigen Studien adressiert werden. Bis dahin sollte bei der Anwendung der CMR-FT-Prognoseparameter konsequent eine Softwarelösung verwendet werden.

Der tatsächliche klinische Mehrwert einer zusätzlichen Risikostratifikation von Patienten mit AMI mittels CMR-FT wird sich an seiner generellen Anwendbarkeit, einer prospektiven Verbesserung des klinischen Patientenoutcome sowie des klinischen Managements und letztendlich auch seiner Kosteneffektivität messen lassen müssen. Auf diesem Weg stellt diese Arbeit lediglich den ersten Schritt dar und weitere, im besten Fall prospektive, randomisierte Studien sind notwendig.

6 Literaturverzeichnis

Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM (2009): Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009, 338:b605

Amaki M, Savino J, Ain DL, Sanz J, Pedrizzetti G, Kulkarni H, Narula J, Sengupta PP (2014): Diagnostic concordance of echocardiography and cardiac magnetic resonance–based tissue tracking for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 7, 819-827

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC et al. (2014): 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 64, e139-e228

Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P et al. (2003): a comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 349, 733-742

Andre F, Stock FT, Riffel J, Giannitsis E, Steen H, Scharhag J, Katus HA, Buss SJ (2016): Incremental value of cardiac deformation analysis in acute myocarditis: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging* 32, 1093-1101

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

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

Antoni ML, Boden H, Hoogslag GE, Ewe SH, Auger D, Holman ER, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V (2011): Prevalence of dyssynchrony and relation with long-term outcome in patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 108, 1689-1696

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

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

Backhaus SJ, Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Lamata P, Uhlig J, Kowallick JT, Raaz U, Villa A, Lotz J et al. (2018): Temporal changes within mechanical dyssynchrony and rotational mechanics in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiol* 273, 256-262

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

Backhaus SJ, 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

Barron JL, Fleet DJ, Beauchemin SS (1994): Performance of optical flow techniques. *Int J of Comput Vis* 12, 43-77

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

Bendary A, Afifi M, Tawfik W, Mahros M, Ramzy A, Salem M (2019): The predictive value of global longitudinal strain on late infarct size in patients with anterior ST-segment elevation myocardial infarction treated with a primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging* 35, 339-346

Bhalodiya JM, Palit A, Ferrante E, Tiwari MK, Bhudia SK, Arvanitis TN, Williams MA (2019): Hierarchical template matching for 3D myocardial tracking and cardiac strain estimation. *Sci Rep* 9, 12450

Bière L, Donal E, Terrien G, Kervio G, Willoteaux S, Furber A, Prunier F (2014): Longitudinal strain is a marker of microvascular obstruction and infarct size in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One* 9, e86959

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

Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW, Donders ART, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moons KGM (2003): External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol* 56, 826-832

Bohs LN, Geiman BJ, Anderson ME, Gebhart SC, Trahey GE (2000): Speckle tracking for multi-dimensional flow estimation. *Ultrasonics* 38, 369–375

Bondarenko O, Beek AM, Hofman MB, Kuhl HP, Twisk JW, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC (2005): Standardizing the definition of hyperenhancement in the quantitative assessment of infarct size and myocardial viability using delayed contrast-enhanced CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 7, 481-485

Bucius P, Erley J, Tanacli R, Zieschang V, Giusca S, Korosoglou G, Steen H, Stehning C, Pieske B, Pieske-Kraigher E et al. (2020): Comparison of feature tracking, fast-SENC, and myocardial tagging for global and segmental left ventricular strain. *ESC Heart Fail* 7, 523-532

Bulluck H, Hausenloy DJ (2015): Ischaemic conditioning: are we there yet?. *Heart* 101, 1067

Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, Andre F, Ehlermann P, Franke J, Taeger T et al. (2015): Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 307-315

Buss SJ, Krautz B, Hofmann N, Sander Y, Rust L, Giusca S, Galuschky C, Seitz S, Giannitsis E, Pleger S et al. (2015): Prediction of functional recovery by cardiac magnetic resonance feature tracking imaging in first time ST-elevation myocardial infarction. Comparison to infarct size and transmuralty by late gadolinium enhancement. *Int J Cardiol* 183, 162-170

Buxton AE, Ellison KE, Lorvidhaya P, Ziv O (2010): Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-defibrillators implantation. *J Cardiovasc Pharmacol* 55, 450-455

Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, Marino E, Galderisi M (2009): Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 7, 6-6

Chan AW, Kornder J, Elliott H, Brown RI, Dorval JF, Charania J, Zhang R, Ding L, Lalani A, Kuritzky RA et al. (2012): Improved survival associated with pre-hospital triage strategy in a large regional ST-segment elevation myocardial infarction program. *JACC Cardiovasc Interv* 5, 1239-1246

Chen L, Wang X, Bao J, Geng C, Xia Y, Wang J (2014): Direct comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *PLoS One* 9, e88402-e88402

Collaborators GBDCoD (2017): Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390, 1151-1210

Collins GS, Ogundimu EO, Altman DG (2016): Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. *Stat Med* 35, 214-226

Cook NR (2007): Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 115, 928-935

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

Davidson SM, Selvaraj P, He D, Boi-Doku C, Yellon RL, Vicencio JM, Yellon DM (2013): Remote ischaemic preconditioning involves signalling through the SDF-1 α /CXCR4 signalling axis. *Basic Res Cardiol* 108, 377

de Siqueira MEM, Pozo E, Fernandes VR, Sengupta PP, Modesto K, Gupta SS, Barbeito-Caamaño C, Narula J, Fuster V, Caixeta A et al. (2016): Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 39

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, Engelhardt H, Meissner J, Eitel I, Sareban M, Fuernau G, de Waha S, Grothoff M, Gutberlet M, Schuler G et al. (2012): Reliability of myocardial salvage assessment by cardiac magnetic resonance imaging in acute reperfused myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 28, 263-272

Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL et al. (2006): Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 97, 437-442

Donekal S, Ambale-Venkatesh B, Berkowitz S, Wu CO, Choi EY, Fernandes V, Yan R, Harouni AA, Bluemke DA, Lima JAC (2013): Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance tagging. *J Cardiovasc Magn Reson* 15, 37

Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, Smith HJ, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H (2010): Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 3, 187-194

Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H (2010): Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55, 2470-2479

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, Rommel KP, Fuernau G, Sandri M, Mangner N, Linke A, Erbs S, Lurz P, Boudriot E et al. (2015): Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J* 36, 3049-3057

Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, Lotz J, Kutty S, Gutberlet M, Hasenfuß G et al. (2018): Cardiac magnetic resonance myocardial feature tracking for optimized prediction of cardiovascular events following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1433-1444

Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Clemmensen P, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K et al. (2017): Effect of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2, 490-497

Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum Á, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA et al. (2006): Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 333, 1091

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

Fröhlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ (2013): Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J* 34, 1714-1722

Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, Gray HH, Deanfield J, Fox KA, Feltbower R (2014): Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart* 100, 582-589

Gardner BI, Bingham SE, Allen MR, Blatter DD, Anderson JL (2009): Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment of cardiac volumes and regional function after myocardial infarction: an intrasubject comparison using simultaneous intrasubject recordings. *Cardiovasc Ultrasound* 7, 38-38

Gavara J, Rodriguez-Palomares JF, Valente F, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, Bonanad C, Ferreira-Gonzalez I, Garcia Del Blanco B, Rodriguez-Garcia J, Mutuberria M et al. (2018): Prognostic value of strain by tissue tracking cardiac magnetic resonance after ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1448-1457

Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Philips T, Vancraeynest D, Pasquet A, Vanoverschelde JL (2012): Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy. *J Am Coll Cardiol* 59, 825-835

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

Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ (2002): Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 90, 29-34

Hahn JY, Song YB, Kim EK, Yu CW, Bae JW, Chung WY, Choi SH, Choi JH, Bae JH, An KJ et al. (2013): Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 128, 1889-1896

Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjoli B, Brunvand H, Kober L et al. (2013): Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 6, 841-850

Hawkes RC, Holland GN, Moore WS, Roebuck EJ, Worthington BS (1981): Nuclear magnetic resonance (NMR) tomography of the normal heart. *J Comput Assist Tomogr* 5, 605-612

Heermann P, Hedderich DM, Paul M, Schulke C, Kroeger JR, Baessler B, Wichter T, Maintz D, Waltenberger J, Heindel W et al. (2014): Biventricular myocardial strain analysis in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) using cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 75

Helm RH, Leclercq C, Faris OP, Ozturk C, McVeigh E, Lardo AC, Kass DA (2005): Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 111, 2760-2767

Henderson RG (1983): Nuclear magnetic resonance imaging: a review. *J R Soc Med* 76, 206-212

Heusch G (2013): Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic. *Lancet* 381, 166-175

Heusch G (2015): Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res* 116, 674-699

Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D (2015): Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol* 65, 177-195

Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, Go AS, Harrell FE Jr, Hong Y, Howard BV et al. (2009): Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 119, 2408-2416

Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R, Wansapura J, Klimeczek P, Al-Khalidi HR, 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

Hor KN, Baumann R, Pedrizzetti G, Tonti G, Gottliebson WM, Taylor M, Benson DW, Mazur W (2011): Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp*, 2356

Hünerbein R: Radiologische Verfahren - Magnetresonanztomografie (MRT). In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J (Hrsg.): *Duale Reihe Radiologie*, 4., vollst. überarb. und erw. Auflage; Thieme, Stuttgart 2017, 92-96

Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F (2015): Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 65, 1454-1471

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S et al. (2018): 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 39, 119-177

Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Schricke U, Neverve J, Pache J, Martinoff S, Neumann F-J, Nekolla S, Blasini R et al. (2002): Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 359, 920-925

Keeley EC, Boura JA, Grines CL (2003): Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 361, 13-20

Kempny A, Fernandez-Jimenez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D, Baumgartner H, Diller GP (2012): Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 32

Khan AR, Binabduhah AA, Alastal Y, Khan S, Faricy-Beredo BM, Luni FK, Lee WM, Khuder S, Tinkel J (2014): Cardioprotective role of ischemic postconditioning in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 168, 512-521.e514

Khan JN, Nazir SA, Singh A, Shetye A, Lai FY, Peebles C, Wong J, Greenwood JP, McCann GP (2016): Relationship of myocardial strain and markers of myocardial injury to predict segmental recovery after acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e003457

Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, Ahn C, Timmermans RJ, Cooper HA, Fonarow GC et al. (2015): Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol* 66, 1961-1972

Killip T, 3rd, 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

Kim J, Rodriguez-Diego S, Srinivasan A, Brown RM, Pollie MP, Di Franco A, Goldberg SR, Siden JY, Ratcliffe MB, Levine RA et al. (2017): Echocardiography-quantified myocardial strain—a marker of global and regional infarct size that stratifies likelihood of left ventricular thrombus. *Echocardiography* 34, 1623-1632

Kloner RA (2013): Current state of clinical translation of cardioprotective agents for acute myocardial infarction. *Circ Res* 113, 451

Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C et al. (2014): Quantification of left atrial strain and strain rate using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 60

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

Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuß G, Lotz J, Nagel E, Chiribiri A, Schuster A (2015): Quantification of atrial dynamics using cardiovascular magnetic resonance: inter-study reproducibility. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 36-36

Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuß G, Lotz J, Chiribiri A, Nagel E, Schuster A (2017): Quantitative assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony using cine cardiovascular magnetic resonance imaging: inter-study reproducibility. *JRSM Cardiovasc Dis* 6, 2048004017710142

Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniades L et al. (2014): Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 35, 1957-1970

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

Kutty S, Shang Q, Joseph N, Kowallick JT, Schuster A, Steinmetz M, Danford DA, Beerbaum P, Sarikouch S (2017): Abnormal right atrial performance in repaired tetralogy of Fallot: a CMR feature tracking analysis. *Int J Cardiol* 248, 136-142

Le Page S, Bejan-Angoulvant T, Angoulvant D, Prunier F (2015): Remote ischemic conditioning and cardioprotection: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Basic Res Cardiol* 110, 11

Leclercq C, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, Spinelli J, Halperin H, McVeigh E, Kass DA (2002): Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 106, 1760

Ledesma-Carbayo MJ, Mahía-Casado P, Santos A, Pérez-David E, García-Fernández MA, Desco M (2006): Cardiac motion analysis from ultrasound sequences using nonrigid registration: validation against Doppler tissue velocity. *Ultrasound Med Biol* 32(4), 483-490

Lester R, Moss AJ, Bigger JT, Case RB, Gillespie JA, Goldstein RE, Greenberg HM, Krone R, Marcus FI, Odoroff CL et al. (1983): Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 309, 331-336

Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, Clemmensen P, Holmvang L, Treiman M, Jensen JS et al. (2010): Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 3, 34-41

López-Pérez M, Estévez-Loureiro R, López-Sainz Á, 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

Mansi T, Peyrat JM, Sermesant M, Delingette H, Blanc J, Boudjemline Y, Ayache N: Physically-constrained diffeomorphic demons for the estimation of 3D myocardium strain from cine-MRI. In: Ayache N, Delingette H, Sermesant M (Hrsg.): *Functional imaging and modeling of the heart. Lecture notes in Computer Science* 5528. Springer Berlin Heidelberg, Heidelberg 2009, 201–210

Mather AN, Lockie T, Nagel E, Marber M, Perera D, Redwood S, Radjenovic A, Saha A, Greenwood JP, Plein S (2009): Appearance of microvascular obstruction on high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 11, 33-33

Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA (2007): Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 49, 198-207

Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, Vicaute E (2007): STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 28, 1409-1417

Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P (2009): Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ* 338, b606

Morais P, Marchi A, Bogaert JA, Dresselaers T, Heyde B, D'Hooge J, Bogaert J (2017): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking using a non-rigid, elastic image registration algorithm: assessment of variability in a real-life clinical setting. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 24

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

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002): Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346, 877-883

Musa TA, Uddin A, Swoboda PP, Fairbairn TA, Dobson LE, Singh A, Garg P, Steadman CD, Erhayiem B, Kidambi A et al. (2017): Cardiovascular magnetic resonance evaluation of symptomatic severe aortic stenosis: association of circumferential myocardial strain and mortality. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 13

Muthalaly RG, Nerlekar N, Ge Y, Kwong RY, Nasis A (2018): MRI in patients with cardiac implantable electronic devices. *Radiology* 289, 281-292

Nucifora G, Bertini M, Ajmone Marsan N, Scholte AJ, Siebelink HM, Holman ER, Schaliq MJ, van der Wall EE, Bax JJ, Delgado V (2012): Temporal evolution of left ventricular dyssynchrony after myocardial infarction: relation with changes in left ventricular systolic function. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 13, 1041-1046

Oppo K, Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, McArdle CS (1998): Doppler perfusion index: an interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 208, 453-457

Orwat S, Kempny A, Diller GP, Bauerschmitz P, Bunck A, Maintz D, Radke RM, Baumgartner H (2014): Cardiac magnetic resonance feature tracking: a novel method to assess myocardial strain. Comparison with echocardiographic speckle tracking in healthy volunteers and in patients with left ventricular hypertrophy. *Kardiol Pol* 72, 363-371

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

Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, Li L, Rangamani S, Schuster A, Danford DA, Pedrizzetti G, Kutty S (2013): Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of Fallot: an intermodality comparison. *Echocardiography* 30, 203-210

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

Podlesnikar T, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, Montero-Cabezas JM, Sánchez-González J, Bucciarelli-Ducci C, Ajmone Marsan N, Fras Z, Bax JJ, Fuster V et al. (2019): Effect of early metoprolol during ST-segment elevation myocardial infarction on left ventricular strain. *JACC Cardiovasc Imaging* 12, 1188

Priori SG, Blomstrom-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). *Europace* 17, 1601-1687

Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Gueret P, Blanchard D, Khalife K, Goldstein P, Cattan S, Vaur L et al. (2012): Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 308, 998-1006

Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, Pohost GM (1982): Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology* 143, 157-168

Quinn T, Johnsen S, Gale CP, Snooks H, McLean S, Woollard M, Weston C (2014): Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Heart* 100, 944-950

Reed GW, Rossi JE, Cannon CP (2017): Acute myocardial infarction. *Lancet* 389, 197-210

Reinstadler SJ, Stiermaier T, Eitel C, Fuernau G, Saad M, Poss 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

Robson M: Understanding CMR. In: Myerson SG, Francis J, Neubauer S (Hrsg.): *Cardiovascular magnetic resonance (Oxford Specialist Handbooks in Cardiology)*; Oxford University Press, Oxford 2010, 1-33

Ridgway JP (2010): Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 12, 71

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

Ring L, Rana BS, Wells FC, Kydd AC, Dutka DP (2014): Atrial function as a guide to timing of intervention in mitral valve prolapse with mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 7, 225-232

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP et al. (2016): 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37, 267-315

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS et al. (2012): Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125, 188-197

Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, Jewell J, Mahmud E, Dunford JV, Hokanson J et al. (2009): Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2, 339-346

Romano S, Judd RM, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Jue J, White BE, Indorkar R et al. (2018): Feature-tracking global longitudinal strain predicts death in a multicenter population of patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy incremental to ejection fraction and late gadolinium enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1419-1429

Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K et al. (2017): Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol* 70, 1-25

Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, Gardner M, Stewart D, Plante S, Dupuis R et al. (1996): Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) study. *J Am Coll Cardiol* 27, 1119-1127

Royston P, Altman DG (2013): External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol* 13, 33

Sackett DL, Haynes RB (2002): The architecture of diagnostic research. *BMJ* 324, 539-541

Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, Makowski MR, Bigalke B, Beerbaum P, Nagel E (2011): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 58

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

Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, Makowski MR, Bigalke B, Perera D, Beerbaum P et al. (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, Paul M, Bettencourt N, Morton G, Chiribiri A, Ishida M, Hussain S, Jogiya R, Kutty S, Bigalke B et al. (2013): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking for quantitative viability assessment in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 166, 413-420

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

Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e004077

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

Schuster A, Backhaus SJ, Stiermaier T, Kowallick JT, Stulle A, Koschalka A, Lotz J, Kutty S, Bigalke B, Gutberlet M et al. (2019): Fast manual long-axis strain assessment provides optimized cardiovascular event prediction following myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20, 1262-1270

Shang Q, Sarikouch S, Patel S, Schuster A, Steinmetz M, Ou P, Danford DA, Beerbaum P, Kutty S (2017): Assessment of ventriculo-vascular properties in repaired coarctation using cardiac magnetic resonance-derived aortic, left atrial and left ventricular strain. *Eur Radiol* 27, 167-177

Shin SH, Hung CL, Uno H, Hassanein AH, Verma A, Bourgoun M, Kober L, Ghali JK, Velazquez EJ, Califf RM et al. (2010): Mechanical dyssynchrony after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 121, 1096-1103

Siontis GC, Tzoulaki I, Castaldi PJ, Ioannidis JP (2015): External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic discrimination. *J Clin Epidemiol* 68, 25-34

Sorensen JT, Terkelsen CJ, Norgaard BL, Trautner S, Hansen TM, Botker HE, Lassen JF, Andersen HR (2011): Urban and rural implementation of pre-hospital diagnosis and direct referral for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 32, 430-436

Stanton T, Leano R, Marwick TH (2009): Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2, 356-364

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F et al. (2012): ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33, 2569-2619

Steinmetz M, Usenbenz S, Kowallick JT, Hösch O, Staab W, Lange T, Kutty S, Lotz J, Hasenfuß G, Paul T et al. (2017): Left ventricular synchrony, torsion, and recoil mechanics in Ebstein's anomaly: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 101

Steinmetz M, Broder M, Hösch O, Lamata P, Kutty S, Kowallick JT, Staab W, Ritter CO, Hasenfuß G, Paul T et al. (2018): Atrio-ventricular deformation and heart failure in Ebstein's anomaly - a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 257, 54-61

Steyerberg EW, Vergouwe Y (2014): Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J* 35, 1925-1931

Steyerberg EW, Harrell FE Jr (2016): Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *J Clin Epidemiol* 69, 245-247

Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Raaz U, Villa A, Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G et al. (2018): Right ventricular strain assessment by cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking allows optimized risk stratification in Takotsubo syndrome. *PLoS One* 13, e0202146

Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Villnow C, Raaz U, Villa A, Kowallick JT, Lotz J et al. (2018): Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *Eur Radiol* 28, 5160-5170

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

Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Machara 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

Tamarelle S, Mateus V, Ghaboura N, Jeanneteau J, Croué A, Henrion D, Furber A, Prunier F (2011): RISK and SAFE signaling pathway interactions in remote limb ischemic preconditioning in combination with local ischemic postconditioning. *Basic Res Cardiol* 106, 1329-1339

Taylor RJ, Umar F, Moody WE, Meyyappan C, Stegemann B, Townsend JN, Hor KN, Miszalski-Jamka T, Mazur W, Steeds RP et al. (2014): Feature-tracking cardiovascular magnetic resonance as a novel technique for the assessment of mechanical dyssynchrony. *Int J Cardiol* 175, 120-125

Thiele H, Nagel E, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Kouwenhoven M, Wahl A, Schuler G, Fleck E (2001): Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 14, 362-367

Thiele H, Kappl MJE, Conradi S, Niebauer J, Hambrecht R, Schuler G (2006): Reproducibility of chronic and acute infarct size measurement by delayed enhancement-magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 47, 1641-1645

Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M et al. (2012): Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 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

Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BR, Clemmensen PM et al. (2012): Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60, 1581-1598

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group (2019): Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 40, 237-269

Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M (2016): Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 37, 3232-3245

Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, Jansky P, Norekval TM, Swahn E, Thygesen K et al. (2011): Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the working group acute cardiac care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care* 13, 56-67

Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP (2009): Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA* 302, 2345-2352

Vatcheva KP, Lee M, McCormick JB, Rahbar MH (2016): Multicollinearity in regression analyses conducted in epidemiologic studies. *Epidemiology (Sunnyvale)* 6, 227

Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Habbema JDF (2005): Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol* 58, 475-483

Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S et al. (2015): Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/industry task force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 1-11

von Roeder M, Rommel KP, Kowallick JT, Blazek S, Besler C, Fengler K, Lotz J, Hasenfuss G, Lucke 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

von Roeder M, Kowallick JT, Rommel KP, Blazek S, Besler C, Fengler K, Lotz J, Hasenfuss G, Lucke C, Gutberlet M et al. (2020): Right atrial-right ventricular coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 109, 54-66

Wamil M, Borlotti A, Liu D, Briosi EGA, Bracco A, Alkhalil M, De Maria GL, Piechnik SK, Ferreira VM, Banning AP et al. (2019): Combined T1-mapping and tissue tracking analysis predicts severity of ischemic injury following acute STEMI-an Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) study. *Int J Cardiovasc Imaging* 35, 1297-1308

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

White SK, Frohlich GM, Sado DM, Maestrini V, Fontana M, Treibel TA, Tehrani S, Flett AS, Meier P, Ariti C et al. (2015): Remote ischemic conditioning reduces myocardial infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 8, 178-188

Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P (2003): Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 24, 94-104

Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M et al. (2010): Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 31, 943-957

Xin P, Zhu W, Li J, Ma S, Wang L, Liu M, Li J, Wei M, Redington AN (2010): Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298, H1819-H1831

Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV (2004): Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 44, 1103-1110

Yellon DM, Hausenloy DJ (2007): Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 357, 1121-1135

Yoo W, Mayberry R, Bae S, Singh K, He PQ, Lillard JW Jr (2014): A study of effects of multicollinearity in the multivariable analysis. *Int J Appl Sci Technol* 4, 9-19

Zhou C, Yao Y, Zheng Z, Gong J, Wang W, Hu S, Li L (2012): Stenting technique, gender, and age are associated with cardioprotection by ischaemic postconditioning in primary coronary intervention: a systematic review of 10 randomized trials. *Eur Heart J* 33, 3070-3077

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Schuster, meinem Doktorvater möchte ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, eine hervorragende Betreuung und die vermittelte Faszination und Motivation an wissenschaftlicher Arbeit und insbesondere an diesem Projekt danken.

Der gesamten Arbeitsgruppe „Klinische und experimentelle kardiale Bildgebung“ möchte ich meinen Dank aussprechen. Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn PD Dr. Johannes Kowallick und Herrn Dr. Sören Backhaus, die für mich stets erreichbar waren und an der Betreuung dieser Arbeit wegweisend mitgewirkt haben. Herrn Dr. Torben Lange danke ich für seine Unterstützung bei der Reproduzierbarkeitsanalyse.

Das interdisziplinäre Arbeitsklima zwischen Medizin und Physik in der Arbeitsgruppe „Kardiovaskuläre Bildgebung“ habe ich sehr genossen. Als aus diesem Team herausragende Persönlichkeiten, die meine Begeisterung für diesen Forschungsschwerpunkt geweckt und mich stets inspiriert haben, möchte ich Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz und Prof. Dr. Martin Uecker danken.

Herrn Professor Dr. Ingo Eitel und Herrn Dr. Thomas Stiermaier aus der Medizinischen Klinik II / Klinik für Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin des universitären Herzzentrums Lübeck danke ich für die tolle Kooperation bei diesem Projekt.

Dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e. V. danke ich ausdrücklich für die Unterstützung meiner Dissertation in Form eines Promotionsstipendiums und die mir ermöglichten Reisestipendien.

Meiner Frau Mona Mariella Gertz danke ich für ihre Zurücknahme und Rücksicht, ihr Verständnis, ihr Vertrauen, ihre fachliche Inspiration und ihre gute Zusprache in schwierigen Momenten der Entwicklung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Ich wurde am 14.09.1990 als ältester von zwei Söhnen von Susanne Kues-Gertz, geb. Kues und Manfred Karl Gertz in Iserlohn geboren.

1997 zogen wir als Familie nach Hilchenbach im Kreis Siegen-Wittgenstein. Hier besuchte ich zwischen 1997 und 2001 die Florenburggrundschule. Im Anschluss besuchte ich das Jung-Stilling-Gymnasium in Hilchenbach bis ich im Jahr 2009 an das Städtische-Gymnasium Kreuztal wechselte, wo ich im Jahr 2010 auch mein Abitur ablegte.

Zwischen September 2010 und Oktober 2011 leistete ich ein „Freiwilliges Soziales Jahr im Ausland“. In dieser Zeit lebte und arbeitete ich im Maison Emmanuel in Val-Morin, Quebec, Kanada, einer Einrichtung für und mit Menschen mit geistiger oder körperlicher Behinderung.

Im Oktober 2011 nahm ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität zu Göttingen auf. Im Jahr 2013 absolvierte ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Seit dem Jahr 2015 bin ich Mitglied der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Klinische und experimentelle kardiale Bildgebung“, für die ich auch als wissenschaftlicher Mitarbeiter angestellt war. Zwischen September 2015 und Februar 2016 verbrachte ich ein Semester in Valencia, Spanien als Teil des europäischen Studentenaustauschprogrammes ERASMUS. Noch im Jahr 2015 begann ich mit der wissenschaftlichen Betreuung durch Prof. Dr. Dr. Andreas Schuster mit meiner Dissertation. Nach Bestehen des zweiten Abschnitts der ärztlichen Prüfung im April 2017 absolvierte ich zwischen April und Oktober 2017 ein Forschungssemester in dessen Rahmen ich durch das Promotionsstipendium des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung e.V. gefördert wurde. Die Rotationen meines Praktischen Jahres verbrachte ich im Kantonspital Aarau, dem Kantonspital Schwyz, der Uniklinik Köln und dem Krankenhaus Porz am Rhein. Nach erfolgreichem Bestehen des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung im Dezember 2018 wurde mir im Januar 2019 die Approbation als Arzt erteilt.

Ende 2018 heirateten meine Frau und ich in Köln, wo im April 2019 auch unsere Tochter zur Welt kam.

Seit April 2019 bin ich im Uniklinikum Köln in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie unter der Leitung von Prof. Dr. Maintz als Assistenzarzt angestellt. Hier widme ich mich neben der klinischen Arbeit weiterhin der Forschung mit dem Schwerpunkt kardiovaskuläre Bildgebung. Seit März 2020 werde ich dabei im Rahmen des Philips Clinical Research Fellowships unterstützt.