

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

**Prognostische Relevanz von Veränderungen des nicht-infarzierten
Myokards analysiert mittels kardialer Magnetresonanztomographie
(T1-Mapping) bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt**



Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Johanna Liebetrau
aus Friedrichroda

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ingo Eitel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thorsten Hanke

Tag der mündlichen Prüfung: 19.09.2018

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 19.09.2018

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abbildungen	6
Tabellen	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	10
2 Hintergrund	12
2.1 Pathophysiologie und Einteilung des Myokardinfarkts	12
2.2 Nichtinvasive Diagnostik bei akutem Myokardinfarkt	14
2.2.1 Elektrokardiogramm	15
2.2.2 Labordiagnostik	17
2.2.3 Echokardiographie und kardiale Magnetresonanztomographie	18
2.2.3.1 Echokardiographie	18
2.2.3.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)	19
2.3 Invasive Diagnostik und Therapie des ST-Streckenhebungsinfarkts	23
2.4 Entstehung des myokardialen Remodelings	25
2.4.1 Neurohumorale Faktoren bei der Entstehung der myokardialen Fibrose	26
2.5 Detektion der diffusen myokardialen Fibrose	28
2.5.1 Die Rolle der kardialen MRT für die Detektion der diffusen Fibrose	29
2.6 Spätfolgen des myokardialen Remodelings	32
3 Zielstellung der Arbeit	34
4 Material und Methoden	34
4.1 Studienpopulation	34
4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	35
4.2 Studienablauf/-protokoll	35
4.2.1 Präinterventionelle Datenerfassung	37
4.2.2 Perkutane Koronarintervention und anschließende Therapie	37
4.2.3 Angiographische, elektrokardiographische und laborchemische Analyse	38
4.3 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie und Scanprotokoll	39
4.3.1 Bildanalyse	39
4.3.2 T1-Mapping-Technik	41
4.4 Klinische Endpunkte	42
4.5 Statistische Analyse	43

5	Ergebnisse	45
5.1	Anzahl der Studienteilnehmer	45
5.2	Patienten- und prozedurale Charakteristika	45
5.3	Angiographische-, elektrokardiographische und laborchemische Ergebnisse	47
5.4	Ergebnisse der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie	49
5.5	Native T1-Werte der „remote“ Zone und klinische Ergebnisse	52
6	Diskussion	56
6.1	Charakterisierung des Myokards mittels T1-Mapping Sequenzen	57
6.2	Risikostratifizierung durch multiparametrische kardiale MRT-Bilder	59
6.3	Klinische und prognostische Relevanz der Ergebnisse	61
6.3	Studienlimitationen	62
7	Zusammenfassung	65
8	Literaturverzeichnis	67
	Publikation	79
	Danksagung	80
	Lebenslauf	81

Abbildungen

Abbildung 1: Subendokardialer Infarkt im T1-gewichteten MRT-Bild (links); transmuraler Infarkt im T1-gewichteten MRT-Bild (rechts)	13
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Serumenzyme bei AMI	18
Abbildung 3: LGE-Bild eines infero-lateralen AMI (rote Linie) mit MVO (gelbe Linie)	21
Abbildung 4: T2-gewichtetes MRT-Bild bei einem Patienten mit STEMI mit infero- lateralem myokardialem Ödem (grüne Kontur) und intramyokardialer Hämorrhagie (blaue Linie)	22
Abbildung 5: Therapeutisches Vorgehen beim STEMI in Abhängigkeit von Interventionsmöglichkeiten	24
Abbildung 6: Neurohumorale Faktoren bei Entstehung einer diffusen kardialen Fibrose	28
Abbildung 7: T1-Mapping-Sequenzen der kurzen Achse in der Frühen und Späten- Kontrastmittelpase bei einem Patienten mit anteroseptalen AMI	31
Abbildung 8: Typische LGE-Anreicherung bei Differentialdiagnosen von NIDCM	32
Abbildung 9: Studienkohorte und Gruppeneinteilung.	36
Abbildung 10: Konzept der Bestimmung des "Myocardial Salvage" bei einem Patienten mit Vorderwandinfarkt.....	40
Abbildung 11: Magnetisierung Inversions-Recovery für T1-Mapping	42
Abbildung 12: Boxplot zur Darstellung des LV-EF (A), IS (B) und MSI (C) in Abhängigkeit von der T1-Mapping Gruppe	51
Abbildung 13: Native T1-Werte der „remote“ Zone im Boxplot in Abhängigkeit des Auftretens von MACE	52
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve mit Auftreten von MACE in Abhängigkeit der T1-Mapping Patientengruppe	53

Tabellen

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der Myokardinfarkttypen	12
Tabelle 2: Elektrokardiographischer Nachweis eines AMI.....	16
Tabelle 3: Signalintensitäten verschiedener Strukturen im MRT-Bild.....	20
Tabelle 4: Übersicht Mapping Sequenzen.....	30
Tabelle 5: Killip Klassifikation der akuten Herzinsuffizienz	37
Tabelle 6: TIMI (Thrombolysis in myocardial Infarction) Klassifikation zur Beurteilung der Koronardurchblutung.....	38
Tabelle 7: Berechnung der kardialen MRT-Variablen.....	40
Tabelle 8: NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) der Herzinsuffizienz	43
Tabelle 9: Patienteneigenschaften.	46
Tabelle 10: Ergebnisse Angiographie, EKG und Biomarker.....	48
Tabelle 11: Ergebnisse der kardialen MRT	49
Tabelle 12: Kardiale MRT Prädiktoren für MACE in univariater und multivariater COX Regressionsanalyse.....	54
Tabelle 13: Klinische Prädiktoren für MACE in univariater und multivariater COX- Regressionsanalyse	55

Abkürzungsverzeichnis

AAR	<i>area at risk</i>
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ACS	<i>acute coronary syndrome</i>
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor 1
AUC	<i>area under the curve</i>
BMI	<i>body mass index</i>
CK	Creatinkinase
CKMB	herzspezifische Creatinkinase
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
EKG	Elektrokardiogramm
EZM	Extrazelluläre Matrix
EZV	Extrazelluläres Volumen
GBKM	Gadolinium-basierendes Kontrastmittel
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF-Impuls	Hochfrequent Impuls
HKU	Herzkatheteruntersuchung
IDI	<i>integrated discrimination improvement</i>
IMH	intramyokardiale Hämorrhagie
IQR	<i>interquartile range</i> ; Interquartilsabstand
IR	<i>inversion recovery</i>
IS	Infarktgröße, <i>infarct size</i>
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAD	Ramus interventricularis anterior
LDH	Laktatdehydrogenase

LGE	<i>Late-Gadolinium-Enhancement</i>
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	<i>major adverse cardiac events</i>
MOLLI	modifizierte Look-Locker Inversion-Recovery-Sequenz
mRNA	<i>messenger RNA</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	<i>myocardial salvage</i>
MSI	<i>myocardial salvage index</i>
MVO	mikrovaskuläre Obstruktion
NIDCM	nicht-ischämische dilatative Kardiomyopathie
NRI	<i>net reclassification improvement</i>
NSTEMI	<i>non-ST-elevation myocardial infarction</i>
nTproBNP	n-terminales B-Typ Natriuretisches Peptid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i>
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	renaler Blutfluss
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	<i>receiver operating characteristic</i>
ROI	<i>region of interest</i>
SSFP	<i>steady state free precession</i>
STEMI	<i>ST-elevation myocardial infarction</i>
TE	<i>time to echo</i>
TGF-β1	<i>Transforming Growth Factor</i>
TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
TNF-alpha	Tumor Nekrose Faktor
TR	<i>time to repeat</i>

1 Einleitung

Der akute Myokardinfarkt (AMI) und seine Folgen stellen eine der häufigsten Todesursachen in der industrialisierten Welt dar (39). Die kontinuierliche Verbesserung in der Primär- und Sekundärprävention von Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) haben in den letzten Jahren zu einem Rückgang der Inzidenz und auch der Sterblichkeit des AMIs geführt (39, 96). Trotz der medikamentösen und technischen Weiterentwicklungen in der Akutbehandlung von AMI-Patienten ist die Mortalitätsrate bei diesem lebensbedrohlichen Krankheitsbild jedoch nach wie vor hoch und erfordert weitere Therapieoptimierungen und eine bessere Identifikation von Hochrisikopatienten nach stattgehabtem AMI (31, 39). Die Akut- und Postakutphase des AMIs ist durch zahlreiche myokardiale Umbauprozesse geprägt. Dieses sogenannte Remodeling ist charakterisiert durch strukturelle und funktionelle Änderungen, die das gesamte Myokard betreffen. Hierzu zählen auch nicht-infarzierte Myokardbezirke, die als sogenanntes „*remote myocardium*“ bezeichnet werden (42, 68, 93, 99).

Die Entwicklung einer ventrikulären Dysfunktion mit ventrikulärer Dilatation als Zeichen eines „negativen“ Remodelings ist ein prognostisch ungünstiger Faktor und daher relevant für den Postinfarktverlauf (13, 14, 63, 68). Hierbei ist die Expansion der extrazellulären Matrix (EZM) ein zentraler Bestandteil für die Entwicklung eines solchen negativen myokardialen Remodelings nach AMI (47, 48, 59). Die Quantifizierung dieser häufig diffusen myokardialen Veränderungen war lange Zeit nur mittels der invasiven Endomyokardbiopsie oder histopathologisch bei verstorbenen Patienten möglich. In diesem Zusammenhang gewinnt die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) immer mehr an Bedeutung. Aufgrund der hohen räumlichen Auflösung dieser nicht-invasiven Bildgebungsmodalität können wichtige Parameter des Myokardschadens in-vivo visualisiert und quantifiziert werden. Beispielsweise kann das myokardiale Ödem, eine Nekrose oder Fibrose mit spezifischen Sequenzen detektiert werden. Die im MRT bestimmte Infarktgröße (IS) stellt z.B. einen wichtigen prognostischen Faktor dar (96). Ein Nachteil der bisher verwendeten MRT-Technik ist, dass diffuse Veränderungen und Myokardschäden nur eingeschränkt erfasst werden können (68). Durch die Weiterentwicklung der MRT-Sequenzen ist es nun möglich auch diffuse, subklinische Myokardveränderungen zu erkennen. Sogenannte T1-

Mapping-Sequenzen erlauben inzwischen eine genauere Quantifizierung von fibrotischen Veränderungen der myokardialen Gewebsstruktur. Die diffuse myokardiale Fibrose ist primär ein histologisches Kennzeichen im Endstadium einer Vielzahl chronischer Erkrankungen (16, 71, 93). Allerdings konnten bereits tierexperimentelle Studien zeigen, dass sich die myokardiale Fibrose auch im „remote“ Myokard frühzeitig nach einem AMI entwickelt (13). Das T1-Mapping hat somit das Potential diese feinen myokardialen Pathologien frühzeitig zu erkennen und potentiell frühzeitig gezielt zu behandeln.

Beim Menschen ist der zeitliche Verlauf von akuten Veränderungen im nicht-infarzierten Myokard nur unzureichend geklärt. Es ist unklar, ob durch einen AMI eine Fibrosierung des nicht-infarzierten Myokards eintritt und ob diese mit einem negativen Remodeling bzw. einer schlechten Prognose assoziiert ist. Hierzu wurden bisher in limitierten, kleinen monozentrischen Studien widersprüchliche Ergebnisse generiert. Einige Autoren konnten regionale myokardiale Dysfunktionen belegen (5), wohingegen andere Studien keinerlei Unterschiede bezüglich der Kontraktilität im Vergleich zu der Kontrollgruppe beschrieben (38). Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher erstmals in einer großen, multizentrischen Studie bei Patienten mit akutem ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt (STEMI) die prognostische Relevanz einer diffusen myokardialen Fibrose im nicht-infarzierten Myokard, quantifiziert mittels einer MRT-T1-Mapping-Sequenz, (modifizierten „*Look-Locker Inversion-Recovery*“-Sequenz-MOLLI) zu untersuchen.

2 Hintergrund

2.1 Pathophysiologie und Einteilung des Myokardinfarkts

Der AMI entsteht zumeist auf der Basis einer KHK. Der akute Verschluss einer Koronararterie infolge einer Plaqueruptur wird als Myokardinfarkt Typ 1 bezeichnet und ist in der Regel das Resultat arteriosklerotisch veränderter Gefäße. Hierbei kommt es zeitabhängig zunächst zu einer Myokardischämie und im Verlauf zu einer Myokardnekrose. Neben dem klassischen AMI gibt es weitere Ursachen eines AMIs, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Dazu gehören beispielsweise die Dissektion einer Koronararterie, koronare Embolien, Anämien (relative Ischämie) sowie eine mäßige Koronararteriosklerose mit relativen hypoxischen Perioden wie z.B. bei tachykarden Herzrhythmusstörungen (92).

Tabelle 1: Klinische Klassifikationen der Myokardinfarkttypen (modifiziert nach 92)

Typ 1	Spontaner Myokardinfarkt aufgrund einer Ischämie, die auf ein primär koronares Ereignis wie Plaqueruptur, Einreißungen oder Dissektion zurückzuführen ist
Typ 2	Ischämiebedingter Myokardinfarkt, verursacht durch erhöhten Sauerstoffbedarf oder verminderter Versorgung z.B. bei koronarendothelialer Dysfunktion, Koronarembolien, Koronarspasmen, Tachy-/Bradyarrhythmien, Anämie, Hypertonie oder Hypotonie
Typ 3	Plötzlicher Herztod oder Herzstillstand, meist mit Symptomen und Befunden, die auf eine Myokardischämie hinweisen, ohne mit Nachweis eines koronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie, jedoch bei Eintreten des Todes zu einem Zeitpunkt, wo noch kein Blut entnommen wurde oder der Anstieg kardialer Biomarker noch nicht erfolgte
Typ 4A	Myokardinfarkt im Zusammenhang mit perkutaner Koronarintervention
Typ 4B	Myokardinfarkt durch Stentthrombose, nachgewiesen durch Angiografie oder Autopsie
Typ 5	Myokardinfarkt im Rahmen einer koronaren Bypassoperation (Coronary Artery Bypass Grafting - CABG)

In zahlreichen Studien konnten Risikofaktoren für einen AMI identifiziert werden. So können neben dem metabolischen Syndrom, welches durch Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hypertonie definiert ist, beispielsweise eine

eingeschränkte Nierenfunktion, hohe nächtliche Blutdruckwerte und ein erhöhter Ruhepuls einen AMI begünstigen (18, 23, 37, 66, 78).

Je nach koronarem Versorgungstyp lassen sich Myokardinfarkte nach dem Versorgungsgebiet der verschlossenen Koronararterie in Vorder-, Seiten- und Hinterwandinfarkt einteilen. Mit zunehmender Ischämiedauer entwickelt sich ein AMI von einer subendokardialen Infarzierung zu einer transmuralen Myokardnekrose. Die finale Infarktausdehnung wird hauptsächlich durch die Lokalisation des Gefäßverschlusses, die mögliche Blutversorgung über Kollateralen und durch die Dauer der absoluten Ischämie bestimmt.

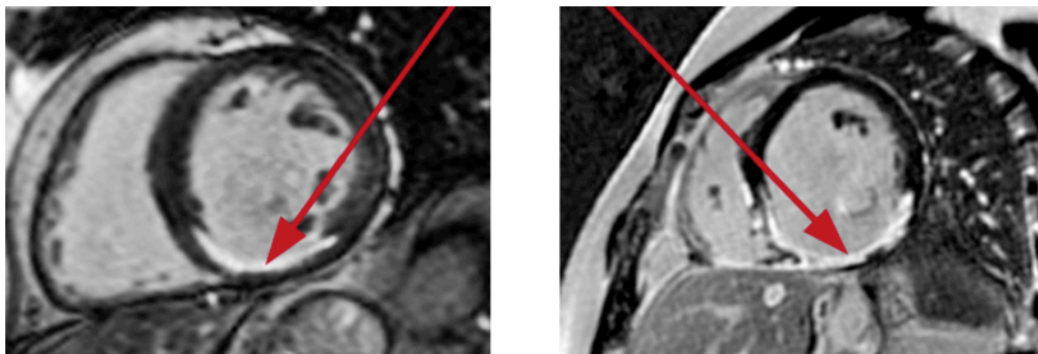


Abbildung 1: links: subendokardialer Infarkt im T1-gewichteten MRT-Bild; die Narbe umfasst lediglich 50% der Wanddicke
rechts: transmuraler Infarkt im T1-gewichteten MRT-Bild; die Narbe umfasst die gesamte Wanddicke (45).

Das Infarktgeschehen läuft in den Phasen der frühen Ischämie, der Gewebsnekrose, der Vernarbung und dem Postinfarktstadium mit ventrikulären Umbauvorgängen, dem Remodeling, ab. Bei plötzlich einsetzender Ischämie des Myokards treten ab etwa zehn Minuten elektronenmikroskopische Veränderungen der Zellorganellen mit Schwellung der Muskelfasern auf. Das Interstitium ist noch intakt und makroskopisch sind in diesem Stadium noch keine Veränderungen sichtbar. Aus Veränderungen des Membranpotentials resultieren dann infarkttypische ST-Strecken-Veränderungen im EKG. Bereits zu diesem frühen Zeitpunkt können gravierende elektrophysiologische Konsequenzen wie ventrikuläre Ektopien oder Kammerflimmern auftreten (85). Nach etwa ein bis vier Stunden entwickelt sich ein intrazelluläres Ödem (durch Ausfall der Na⁺-K⁺-ATPase). Zelldedritus wird freigesetzt, was zu Gewebsschädigung und somit zur Nekrose führt. Erst nach ungefähr vier Stunden ist diese makroskopisch sichtbar.

Im Zusammenhang mit der Myokardnekrose werden diverse myokardiale Enzyme (extrazelluläre Metalloproteasen) und Proteine freigesetzt, die sich im Serum zum Beispiel als herzspezifische Kreatinkinase (CK-MB) und als kardiales Troponin I und T bestimmen lassen (17, 72, 73, 92). Insbesondere der Biomarker Troponin ist in den letzten Jahren für die Diagnose und Prognoseabschätzung des AMI von zentraler Bedeutung (73, 96).

Im Rahmen einer therapeutischen Wiedereröffnung (z.B. durch eine PCI – perkutane Koronarintervention, *percutaneous coronary intervention*) kann es trotz des großen Nutzens der Wiederherstellung der Myokarddurchblutung mit konsekutiver Infarktgrößenreduzierung zu einem sogenannten Reperfusionsschaden mit weiterer Schädigung der Muskel- und Endothelzellen kommen. Ursachen hierfür sind insbesondere ein massiver Anstieg der zytosolischen Kalzium-Konzentration durch die Reperfusion und die Bildung freier Radikale. Reperfusionssarrhythmien und vorübergehende Einschränkungen der Kontraktionsfähigkeit des Myokards können zu Komplikationen führen (85).

Nach circa 36 Stunden entwickelt sich randständig eine Demarkation der Infarktnarbe. Es entsteht zunehmend ein granulozytäres entzündliches Infiltrat. Die Phagozytose des nekrotisierten Gewebes mit Ansammlung von Makrophagen und Fibroblasten beginnt nach etwa einer Woche. In dieser Phase besteht die höchste Gefahr für eine Myokardruptur. Mikroskopische Reparationszeichen mit randständig beginnender Granulierung zeigen sich nach ungefähr zwei Wochen. Granulozyten verschwinden, werden abgebaut und durch Lymphozyten, Plasmazellen und Eosinophile ersetzt. Durch Fibroblastenaktivität wird das Granulationsgewebe durch ein lockeres Bindegewebe ersetzt, das mit der Zeit allmählich an Fasergehalt zunimmt. Nach etwa 30 bis 50 Tagen entsteht aus nekrotischem Muskelgewebe eine strukturell minderwertige „reife Narbe“ aus dichtem Kollagen (59).

2.2 Nichtinvasive Diagnostik bei akutem Myokardinfarkt

Die rasche Identifikation von AMI-Patienten ist wichtig, um eine frühzeitige Therapie einleiten zu können, um so die Prognose der Patienten zu verbessern. Körperliche Beschwerden wie Angina pectoris und Dyspnoe, begleitet von

vegetativer Symptomatik wie Übelkeit und Kaltschweißigkeit können Anzeichen eines Myokardinfarktes sein. Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung stehen nicht-invasive und invasive Untersuchungsmethoden im klinischen Alltag zur Verfügung.

2.2.1 Elektrokardiogramm

Das 12-Kanal EKG hat sich für die schnelle Diagnose und die Risikostratifizierung bei einem AMI bewährt und sollte bei Patienten mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) innerhalb von zehn Minuten nach Vorstellung des Patienten geschrieben werden (39, 49). Charakteristisch für einen STEMI sind nach Symptombeginn auftretende ST-Streckenhebungen. Das EKG lässt Rückschlüsse auf die den Infarkt verursachende Koronararterie zu. Handelt es sich um einen großen Vorderwandinfarkt, ist in der Regel der proximale Ramus interventricularis anterior (RIVA) verschlossen. Es treten ST-Streckenhebungen in den Ableitungen V₁-V₆, aVL und I auf. Ist die Hinterwand betroffen zeigen sich vorwiegend Veränderungen in den Ableitungen II, III, aVF. Eine exakte Aussage über den Verschluss der betroffenen Koronararterie ist nur angiographisch möglich. Sollte das initial geschriebene EKG keine oder nur unspezifische Veränderungen (ST-Streckensenkungen, T-Negativierungen) zeigen und die Verdachtsdiagnose Nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt (NSTEMI) gestellt werden, ist der nächste diagnostische Schritt eine Troponinbestimmung, um den Verdacht auf einen NSTEMI zu erhärten bzw. diesen auszuschließen (55, 92).

Die Einteilung in STEMI und NSTEMI hat unmittelbare therapeutische Konsequenzen, da bei einem STEMI eine umgehende Reperfusion erfolgen muss, während bei einem NSTEMI in Abhängigkeit von der Risikokonstellation des Patienten (z.B. Troponinwert, Symptomatik, hämodynamische Stabilität) mit der weiteren Therapie bzw. dem invasiven Vorgehen bis zu 72 Stunden gewartet werden kann (49, 76).

Bei einem STEMI lassen sich die Infarktzeichen im EKG grob in drei Stadien einteilen. Als Ausdruck der akuten Ischämie tritt das sogenannte „Erstickungs-T“ (kurzfristige T-Überhöhung) als frühestes Zeichen im Akutstadium auf. Veränderungen der ST-Strecken mit monophasischen ST-Hebungen, gemessen

am J-Punkt, gelten als „Verletzungspotentiale“ an der Grenze zwischen gesundem und geschädigtem Myokard. Zur genaueren Differenzierung dienen „cut-off Points“, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Elektrokardiographischer Nachweis eines AMI (39, 55, 92)

<p>ST-Streckenhebungen</p> <p>Neu aufgetretene ST-Streckenhebungen in zwei zusammenhängenden Ableitungen, wobei folgende Grenzwerte gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 0,1$ mV in den Ableitungen I, II, III, aVR, aVL, V₁, V₃-V₆ bei Männern und Frauen • in den Ableitungen V₂-V₃ $\geq 0,25$ mV für Männer < 40 Jahre • in den Ableitungen V₂-V₃ $\geq 0,20$ mV für Männer ≥ 40 Jahre • in den Ableitungen V₂-V₃ $\geq 0,15$ mV für Frauen jeden Alters
<p>ST-Streckensenkungen und Veränderungen der T-Welle</p> <ul style="list-style-type: none"> • neu aufgetretene horizontale oder deszendierende ST-Streckensenkungen $\geq 0,05$ mV in zwei zusammenhängenden Ableitungen
<p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> • T-Wellen-Inversion $\geq 0,1$ mV in zwei zusammenhängenden Ableitungen mit deutlich positiver R-Zacke oder R/S-Verhältnis >1

Im Zwischenstadium kommt es zur Abnahme der ST-Streckenüberhöhungen und zu einer R-Reduktion bzw. zu einem R-Verlust. Es kann sich ein pathologisches Q (Pardee-Q), definiert als eine Breite von 0,04 Sekunden und einer Tiefe von $> \frac{1}{4}$ R, ausbilden. Zusätzlich kann sich eine terminal negative T-Zacke (gleichschenklige, spitznegative T-Inversion) entwickeln. Herzwandaneurysmata und Perikarditis als Beispiele für Differentialdiagnosen mit ST-Streckenhebungen sollten bei der Diagnosestellung immer berücksichtigt werden. Über das Infarktalter können im dritten Stadium - dem chronischen - Stadium Aussagen getroffen werden. Das tiefe Q bleibt meist lebenslang erhalten, während sich eine kleine R-Zacke wiederaufbauen kann. Das terminale negative T kann fortbestehen oder sich ggf. wieder normalisieren (92, 100).

Simple EKG-Parameter, wie die ST-Streckenresolution und die Ausbildung einer pathologischen Q-Zacke sind Marker, die zu einer schnellen und einfachen Prognoseabschätzung dienen können. So konnte in der DANAMI-2-Studie („DANish trial in acute myocardial infarction-2“) gezeigt werden, dass die ST-Streckenresolution ein wichtiger Prädiktor für die Prognose nach einer Lysetherapie ist (81). Vergleichbare Daten existieren auch für die primäre PCI. Buller et al. konnten in der APEX-AMI-Studie („Insights from the Assessment of

Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction trial“) nachweisen, dass der Grad der ST-Streckenresolution bis zu einer Stunde nach PCI eng mit der 90-Tage Mortalität assoziiert ist (10). Diese Ergebnisse wurden durch eine kürzlich publizierte Substudie, der INFUSE-AMI-Studie („*Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction trial*“) bestätigt (24).

Therapeutisch ist bei STEMI-Patienten eine schnellstmögliche Reperfusion mittels Herzkatheteruntersuchung (HKU) mit möglicher Intervention zur Rettung des ischämischen Myokards durchzuführen (39, 84). Bei einem NSTEMI ist die Indikation zu einer invasiven Abklärung mittels Koronarangiographie mit ggf. Revaskularisation nach vier Risikokategorien (niedrig, intermediär, hoch und sehr hoch) zu stellen. Diese sind nach den neuesten Leitlinien für den Zeitpunkt und die Entscheidung eines invasiven Vorgehens bei einem NSTEMI entscheidend (49, 76). Eine frühe HKU innerhalb von zwei Stunden ist bei sehr hohem Risiko, wie bei hämodynamischer Instabilität, kardiogenem Schock, persistierendem retrokardialen Druckschmerz trotz medikamentöser Therapie, lebensbedrohlicher Arrhythmien oder akuter Herzinsuffizienz indiziert. Ein hohes Risiko liegt bei infarktverdächtigen Troponin-Veränderungen, dynamischen ST- oder T-Wellen-Veränderungen oder einem GRACE-Score >140 vor. Hier ist die invasive Abklärung innerhalb von 24 Stunden empfohlen. Wenn ein intermediäres sowie optional niedriges Risiko vorliegt, kann bis zu 72 Stunden gewartet werden (76).

2.2.2 Labordiagnostik

Myokardspezifische Biomarker wie das kardiale Troponin I und T sind der laborchemische Goldstandard für die Diagnostik eines AMI. Durch Verbesserungen des laborchemischen Nachweises mit sog. hochsensitiven Assays lassen sich auch geringe Änderungen der Troponinkonzentration messen, sodass die Infarkt diagnose bzw. deren Ausschluss schneller gestellt werden kann (76, 92). Das Leitenzym Kreatinkinase (CK) und die CK-MB spielen in der Diagnostik des AMI nur noch eine untergeordnete Rolle, da sie erst vier bis acht Stunden nach Infarktbeginn erhöht nachweisbar sind (72). Die Höhe des Troponins, des CK- und CK-MB-Anstiegs korrelieren mit der Infarktausdehnung

(73, 96). Weitere Parameter wie die LDH (Laktatdehydrogenase) und die GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) – AST (Aspartat-Aminotransferase) sind unspezifisch, jedoch relevant in der Spätdiagnostik respektive der Diagnosesicherung. Abbildung 2 verdeutlicht den zeitlichen Verlauf und Anstieg der einzelnen Biomarker, die beim AMI eine Rolle spielen.

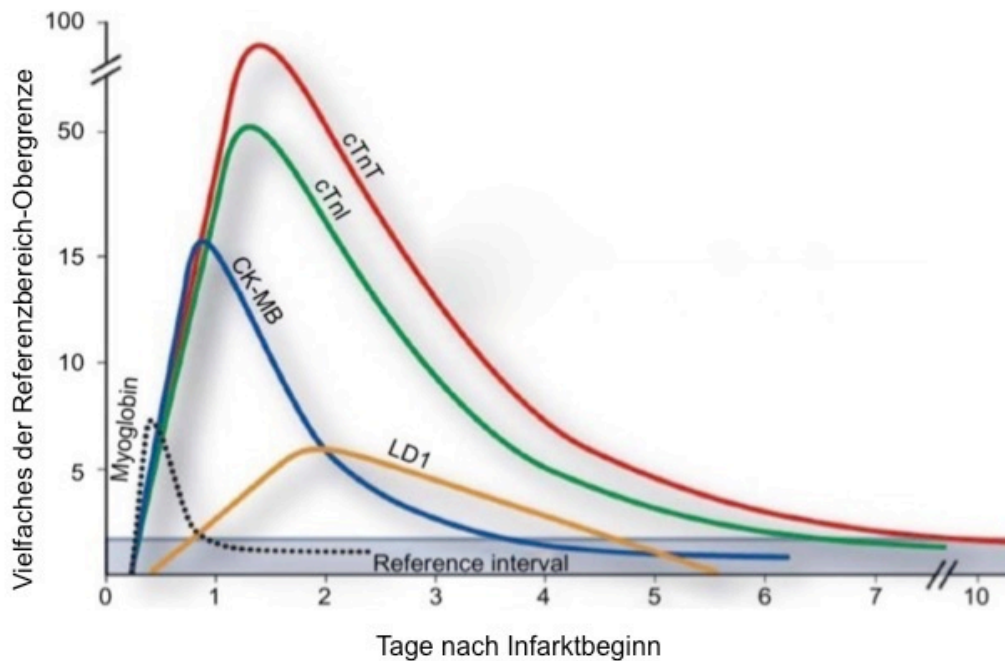


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Serumenzyme bei AMI (modifiziert nach 72)

LD1= Laktatdehydrogenase; CK-MB= herzspezifische Kreatininkinase; cTnI= kardiales Troponin I; cTnT= kardiales Troponin T

2.2.3 Echokardiographie und kardiale Magnetresonanztomographie

2.2.3.1 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist eine schnell durchzuführende, nicht-invasive Untersuchungsmethode, die eine hohe diagnostische Wertigkeit im Rahmen eines ACS besitzt und direkt am Patientenbett durchführbar ist. Die linksventrikuläre Funktion, Wandbewegungsstörungen, Dyskinesien und ein Perikarderguss können beurteilt werden. Außerdem können Klappenvitien oder Komplikationen wie eine Myokardruptur, eine ischämische Ruptur des Papillarmuskels oder

intraventrikuläre Thromben im Rahmen des AMI detektiert werden (59, 92). Bei Patienten mit einem STEMI spielt die Echokardiographie eher in der Nachsorge eine Rolle. Bei Infarktpatienten sollte eine primäre PCI nicht durch eine Echokardiographie verzögert werden.

2.2.3.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)

Die kardiale MRT hat in Bezug auf die traditionellen Untersuchungsmethoden wie der Echokardiographie deutliche Vorteile hinsichtlich der Darstellbarkeit anatomischer Strukturen, Differenzierung der unterschiedlichen Gewebe, Reproduzierbarkeit und der Unabhängigkeit von der Konstitution des Patienten, z.B. bei eingeschränktem echokardiographischen Schallfenster (Adipositas, Lungenemphysem, Trichterbrust). Durch die MRT können neben Aussagen zu morphologische Veränderungen auch Informationen zur Vitalität des Myokards getroffen werden. Zudem ist eine Gewebecharakterisierung nach stattgefundenem AMI möglich.

Im Allgemeinen bedient sich die MRT an Magnetfeldern und Radiowellen, sodass der Patient keiner Strahlenbelastung ausgesetzt ist. Das Prinzip des Eigendrehimpulses (sogenannte Kernspins) beruht auf dem Drehimpuls der Atomkerne im Körper, welche sich üblicherweise um die eigene Achse drehen. Da Wasserstoffatome am häufigsten im Körper vorkommen sind sie von besonderer Bedeutung für die MRT. Wird dem Körper von außen ein starkes Magnetfeld angelegt, ändert sich die normalerweise rein zufällige Ausrichtung der Wasserstoffkerne hin zu der Anordnung in Längsrichtung. Durch die zeitgleiche Einstrahlung von hochfrequenten Radiowellen auf den Körper wird die parallele Ausrichtung der Wasserstoffkerne im Magnetfeld verändert. Nach jedem Radiowellenimpuls kehren die Atomkerne in ihren Grundzustand bzw. Richtung zurück (Relaxation). In dieser Phase wird ein magnetischer Impuls von den Atomkernen abgegeben und entsprechend in Bilder transferiert. Dabei unterscheiden sich die Längsrelaxation mit einer Zeitkonstante T1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit) von der Querrelaxation mit einer Zeitkonstante T2 (Spin-Spin-Relaxationszeit). Die T1-Zeit ist mit 300 - 2000ms länger als die T2-Zeit, welche ca. 30 - 150ms misst. Mit Hilfe von Gradient-Spulen werden zusätzliche

Magnetfelder an den Körper gelegt, die das Magnetfeld in drei Ebenen modulieren und letztendlich verwertbare Schichtaufnahmen aus verschiedenen Blickwinkeln ermöglichen. Die Spulen senden zur Signalerzeugung definierte hochfrequente Impulse (HF-Impulse) in bestimmten Sequenzen ab. Diese werden z.B. in Spin-Echo-Sequenzen, Turbo-Spin-Echo-Sequenzen und Gradient-Echo-Sequenzen eingeteilt. Die Wiederholung der HF-Impulse nennt man Repetitionszeit bzw. *time to repeat* (TR). Die Zeit des Auftretens eines Echos nach dem ersten HF-Impuls ist als Echozeit oder *time to echo* (TE) definiert. Verschiedene Gewebetypen lassen sich in den Bildern aufgrund des unterschiedlichen Gehalts an Wasserstoffkernen und dementsprechend unterschiedlich ausgesendeten Signalen voneinander abgrenzen. Jedes Gewebe sendet charakteristische Echosignale verschiedener Signalintensität aus (97).

Durch die Gewebeparameter (Protonendichte, T1, T2), den Sequenztyp und die Parameterwahl wird die Signalintensität bestimmt. Signalreiches Gewebe erscheint im MRT-Bild hell (hyperintens), signalarmes Gewebe erscheint dunkel (hypointens). T1-gewichtete Bilder sind durch kurze TR und TE charakterisiert: Fett erscheint hell, Wasser dunkel. T2-gewichtete Bilder sind durch längere TR und TE definiert. Hierbei erscheint Wasser hell und Fett weniger hell. In Tabelle 3 sind die jeweiligen Signalintensitäten entsprechend dargestellt (97).

Tabelle 3: Signalintensitäten verschiedener Strukturen im MRT-Bild (modifiziert nach 97)

Gewebe bzw. Befund	T1-Wichtung	T2-Wichtung
Liquor	hypointens	hyperintens
Weißer Hirnsubstanz	hyperintens	leicht hypointens
Graue Hirnsubstanz	leicht hypointens	leicht hyperintens
Leber	hyperintens (zur Milz)	hypointens (zur Milz)
Milz	hypointens (zur Leber)	hyperintens (zur Leber)
Niere	hypointens	hyperintens
Sehnen (Bänder)	hypointens	hypointens

Durch den Einsatz von speziellen MR-Kontrastmitteln konnte eine weitere Verbesserung der Diagnostik erreicht werden. Die paramagnetische Substanz Gadolinium verkürzt konzentrationsabhängig die T1- und T2-Relaxationszeit und führt so zu einer Signalverstärkung bei T1-gewichteten Bildern und zur einer

Signalabnahme bei T2-gewichteten Bildern. In der kardialen MRT können fokale Myokardschäden wie Ödem, Nekrose oder Fibrose sowohl auf flüssigkeitssensitiven, T2-gewichteten Bildern als auch durch die T1-gewichtete-Technik („Late-Gadolinium-Enhancement“-LGE) visualisiert werden (59, 96). Nach Kontrastmittelgabe erscheint in den T1-gewichteten Bildern vitales Gewebe schwarz und avitales Gewebe hell (sog. Hyperenhancement). Da Gadolinium zu allergischen Reaktionen und aufgrund der renalen Ausscheidung auch zu einer sehr seltenen Gadolinium-induzierten nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) führen kann, sind Gadolinium-haltige Kontrastmittel bei höhergradiger Niereninsuffizienz nicht zugelassen (33, 44).

Die kardiale MRT spielt vor allem bei ACS-Patienten mit unauffälligen Koronararterien oder nach einem Myokardinfarkt eine wichtige klinische Rolle. Nach einem AMI können eine Vielzahl prognostisch relevanter Parameter wie IS sowie die links- und rechtsventrikulären Funktion bestimmt werden. Des Weiteren ist die Quantifizierung der mikrovaskulären Obstruktion (MVO) als Zeichen eines besonders starken Myokardschadens möglich (Abbildung 3) (21, 98). Im Falle einer MVO ist die Mikrozirkulation durch eine Endothelschwellung, ein Ödem und die Ablagerung von Zelldetritus so stark geschädigt, dass in dieses Areal kein Kontrastmittel hinein diffundieren kann (sog. „No-Reflow Phänomen“) (1, 21, 35).

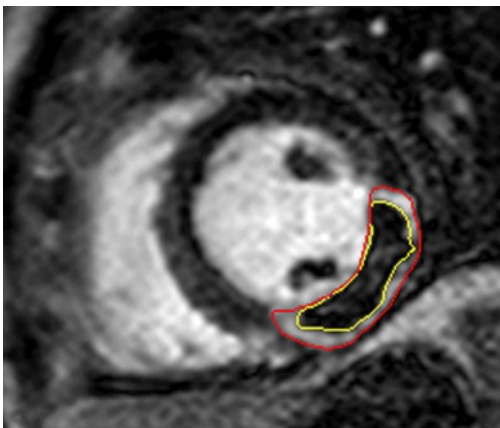


Abbildung 3: LGE- Bild eines infero-lateralen AMI (infarziertes Myokard, rote Linie) mit MVO innerhalb des infarzierten Areals (gelbe Linie) (21).

AMI=akuter Myokardinfarkt; MVO=mikrovaskuläre Obstruktion

Die intramyokardiale Hämorrhagie (IMH) stellt ein weiteres Anzeichen eines schweren Myokardschadens im Rahmen eines AMI dar (Abbildung 4). Die IMH kann mittels T2-gewichteter STIR-Sequenzen oder insbesondere durch T2*-Sequenzen visualisiert werden, da Hämoglobin paramagnetisch ist und zu einem Signalabfall führt. Ursächlich hierfür ist eine Extravasation von Erythrozyten ins Myokard durch eine schwere vaskuläre Endothelschädigung mit Akkumulation roter Blutzellen im Extrazellularraum. Die IMH ist ein starker Trigger für ein „negatives“ Remodeling des Myokards und folglich auch für klinische Ereignisse. (21, 35).



Abbildung 4: Das T2-gewichtete Spin-Echo Bild bei einem Patienten mit infero-lateralem STEMI aufgrund eines Verschlusses der RCA. Im Ödem (grüne Kontur) ist eine hypointense Zone als Zeichen einer IMH zu sehen (21).

IMH=intramyokardiale Hämorrhagie; RCA=rechte Koronararterie

Mittels MRT kann zwischen einem akuten und einem alten Myokardinfarkt unterschieden werden (35). Außerdem lässt sich das Ausmaß des geretteten Myokards („*myocardial salvage*“ = MS) als sogenannter „*myocardial salvage index*“ (MSI) berechnen. Der MSI kann aus der Differenz des Risikomyokards, das potentiell ohne Reperfusion abstirbt („*Area-at-Risk*“ = AAR, entsprechend dem myokardialen Ödem in T2-gewichteten Sequenzen) und der finalen Infarktgröße im LGE errechnet werden (21).

Als Kontraindikationen der MRT gelten magnetisierbare Objekte im Körper des Patienten wie z.B. dislozierbare Metalle in Form von beispielsweise Innenohrimplantaten, älteren Herzklappenprothesen oder Granatsplittern, die durch das Magnetfeld mobilisiert und erhitzt werden können. Bei Herzschrittmachern können durch das Magnetfeld zusätzlich Fehlfunktionen

ausgelöst werden (97). Mittlerweile sind jedoch MRT-kompatible Herzschrittmacher und ICD-Geräte verfügbar. Auch ältere Herzschrittmacher stellen nur noch eine relative Kontraindikation dar (83).

Durch die exzellente Beurteilbarkeit der Anatomie und der myokardialen Funktion sowie der Möglichkeit der Gewebecharakterisierung anhand des Kontrastmittelverhaltens („*late enhancement*“) bei verschiedenen kardiologischen Erkrankungen/Kardiomyopathien hat sich die kardiale MRT innerhalb der Kardiologie zu einem der wichtigsten bildgebenden Verfahren etabliert. Mit den konventionellen MRT-Techniken lässt sich eine vollständige Visualisierung diffuser Gewebsveränderungen nur eingeschränkt erreichen. Seit kurzem ist durch sogenannte Mapping-Sequenzen auch die Beurteilung einer diffusen Myokardfibrose möglich. Auf diese speziellen Verfahren wird im Abschnitt 2.5.1 näher eingegangen.

2.3 Invasive Diagnostik und Therapie des ST-Streckenhebungsinfarkts

Entscheidend für die Prognose der Patienten mit STEMI ist die rasche Diagnosestellung und die umgehende Einleitung der Therapie gemäß dem Leitsatz „Zeit ist Myokard“ („*time is muscle*“). Patienten mit einem STEMI sollten einer umgehenden Koronarangiographie in PCI-Bereitschaft zugeführt werden (39, 49, 84). Jede Zeitverzögerung der Reperfusionstherapie verschlechtert die Prognose und sollte so klein wie möglich gehalten werden (39). Bereits in der Prä-Hospitalisierungsphase wird die Verdachtsdiagnose STEMI durch den Notarzt gestellt und Sofortmaßnahmen wie eine medikamentöse Basistherapie (Heparin, Acetylsalicylsäure (ASS), Morphin, Nitrat) eingeleitet. Besonders in der kritischen Frühphase besteht für den Infarktpatienten die Gefahr ventrikulärer Tachykardien oder Kammerflimmern, was eine umgehende Defibrillation erfordert. Bestätigt sich der STEMI-Verdacht im Herzkatheterlabor erhält der Patient umgehend eine interventionelle Reperfusionstherapie mittels PCI (39, 84, 85, 92). In diesem Zusammenhang ist die antithrombotische Begleittherapie wichtig. Dabei sollte zusätzlich zum ASS ein Thrombozytenaggregationshemmer mit klarer Präferenz für Prasugrel oder Ticagrelor (beides P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten) gegeben

werden; ggf. finden Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei nicht komplett wieder hergestelltem Blutfluss im Infarktgefäß Verwendung. Als häufigstes Antikoagulanz wird in Deutschland unfraktioniertes Heparin eingesetzt. Zudem wird nach den neuesten Leitlinien Bivalirudin oder niedermolekulares Heparin (Enoxaparin) empfohlen (39).

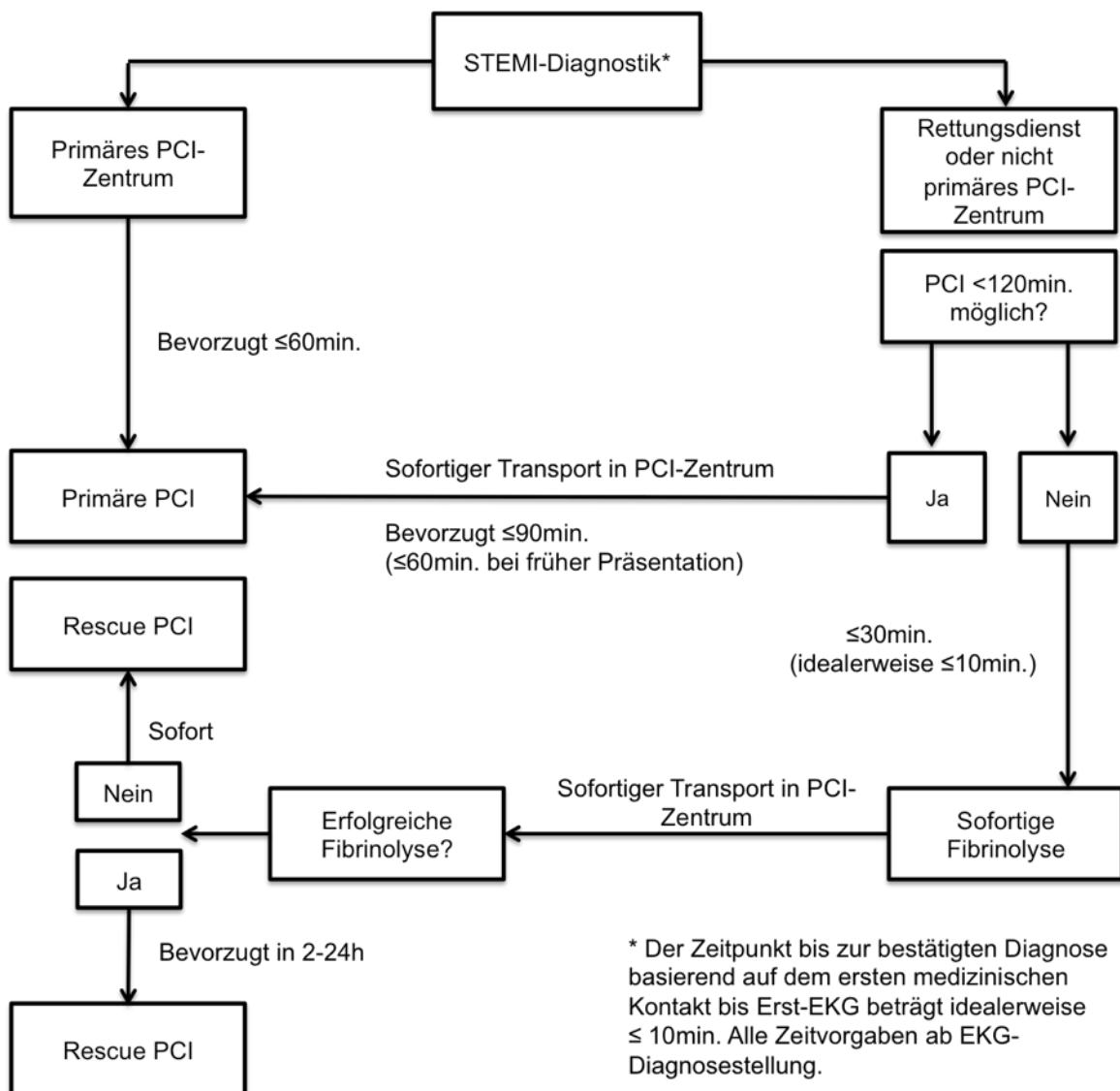


Abbildung 5: Therapeutisches Vorgehen beim STEMI (modifiziert nach 39, 49, 84)

PCI=*percutaneous coronary intervention*

Bei einem STEMI sollte vom medizinischen Erstkontakt bis zum Erst-EKG und der hierdurch erfolgten Diagnosestellung nicht mehr als zehn Minuten vergehen. Ausgehend von diesem Erstkontakt bis zur primären PCI wird die interventionelle Reperfusionstherapie innerhalb von 90 Minuten bzw. ≤ 60 Minuten bei Patienten

mit einer Symptombdauer unter zwei Stunden empfohlen (Abbildung 5). In zahlreichen Studien konnte demonstriert werden, dass die primäre PCI einer Lysetherapie überlegen ist (39). Bei Patienten mit kurzer Ischämiezeit und absehbarer Zeitverzögerung von mehr als zwei Stunden bis zur entsprechenden PCI-Behandlung sollte eine Fibrinolysetherapie nach elektrokardiographisch gesichertem STEMI bevorzugt unter 30 Minuten, idealerweise innerhalb von zehn Minuten erfolgen (39). Nach Lyse ist eine frühe Koronarangiographie unabhängig vom Lyseerfolg nach zwei bis 24 Stunden durchzuführen. Randomisierte Studien zeigten, dass im Vergleich zum „*watchful waiting*“ die frühe post-fibrinolytische Angiographie das Auftreten von Reinfarkten und von rekurrenten Ischämien reduziert (1, 6, 11, 39, 84, 96). Bleibt die primäre Thrombolysetherapie erfolglos (persistierende Angina pectoris oder inkomplette ST-Resolution), ist die unmittelbar angeschlossene „*Rescue*“-PCI notwendig (39, 84).

2.4 Entstehung des myokardialen Remodelings

Das negative kardiale Remodeling ist morphologisch definiert durch Adaptationsvorgänge im infarzierten und im nicht-infarzierten Areal. Es beschreibt Veränderungen wie Größenzunahme des linksventrikulären Volumens, Änderung der Ventrikelform/-geometrie und Beeinträchtigung der myokardialen Funktion. Das Remodeling gilt als allgemein prognostisch relevant, nicht nur bei einem AMI, sondern auch bei Herzerkrankungen mit Druckbelastung des linken Ventrikels wie beispielsweise bei der Aortenklappenstenose (47, 56). Die Degeneration von Myozyten und die Ausbildung von Fibrose scheinen die entscheidenden histologischen Veränderungen im Remodelingprozess zu sein (69). Im Rahmen eines AMIs beginnen ventrikuläre Umbauvorgänge bereits in der Frühphase des Infarkts und betreffen höchstwahrscheinlich auch das nicht-infarzierte Gewebe (13, 17, 59, 68). Die diffuse myokardiale Fibrose führt letztlich zu einer Ausdehnung des Extrazellulärraums. Das Gleichgewicht zwischen der Synthese und dem Abbau von Matrixmolekülen wie Kollagenen und Proteoglykanen bestimmen die Bildung der extrazellulären Matrix und somit die Entwicklung einer kardialen Fibrose. Im Infarktareal entsteht durch Kollagenvermehrung und Fibrosierung Narbengewebe. Auch im nicht-infarzierten Myokard führt die Fibrose

unter anderem zu einem Verlust der Kontraktionsfähigkeit. Dieser chronische Adaptationsprozess ist charakterisiert durch eine erhöhte Zahl an Fibroblasten, Kapillareinsprossungen und verstärkte Kollagendisposition. Zytokine wie TNF-alpha (Tumor Nekrose Faktor) und Interleukin-6 sind am kardialen Remodeling beteiligt und üben direkt oder indirekt über die Bildung von Matrix-Metalloproteinasen Einfluss auf Myozyten, Makrophagen, Neutrophile und Fibroblasten aus (15, 17, 30, 59, 67).

2.4.1 Neurohumorale Faktoren bei der Entstehung der myokardialen Fibrose

Die Entstehung der diffusen Fibrose ist durch neurohumorale Faktoren beeinflusst, einschließlich des Angiotensin-Converting Enzyms (ACE), Angiotensin II, der Katecholamine und des Aldosterons (17, 19, 59, 79, 93). Die wichtigsten Regulatoren bei der Fibroseentstehung sind das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), Endothelin-1, TNF-alpha und TGF- β 1 (*Transforming Growth Factor*). Tierexperimentelle Studien, in welchen der Prozess der Fibrosierung durch TGF- β 1-mRNA-Reduktion unterbunden werden konnte, unterstützen diese Aussage (12, 16, 30, 47, 59, 67). Um die suffiziente Gewebepfusion nach AMI und den damit verbundenen linksventrikulären Funktionseinschränkungen aufrechtzuerhalten werden neurohumorale Mechanismen in Gang gesetzt (2, 16, 79). In der Akutphase eines AMI kommt es aufgrund vermehrt zirkulierender Katecholamine zu einer systemischen und renalen Vasokonstriktion. Zusätzlich wirken sie positiv inotrop und chronotrop auf das Herz. Es folgt eine gesteigerte renale Natrium-Resorption und eine Aktivierung des RAAS, was zu einem Anstieg von Renin, Angiotensin II und Aldosteron führt (2, 16). Katecholamine können außerdem kardiotoxisch wirken, indem sie die Nekrose und die Apoptose induzieren (30, 57, 80). Eine andauernde Katecholaminfreisetzung bewirkt eine Downregulation der β -Rezeptoren und einen daraus folgenden Funktionsverlust (2). Langfristig führen permanent erhöhte Noradrenalinpiegel zu einer schlechteren Prognose bei Herzinsuffizienz (57). Das RAAS und die sympathoadrenerge Aktivierung haben große Bedeutung in der pharmakologischen Therapie des AMIs und dem kardialen Umbauprozess (17, 48,

52). Sowohl Elektrolytverschiebungen und Wandstress als auch Druck- und Volumenbelastungen im Herz-Kreislaufsystem können das RAAS aktivieren, was zu einer Hochregulation verschiedener Faktoren führt wie beispielsweise Angiotensinogen, ACE und Angiotensin II Typ 1-Rezeptoren (AT1-Rezeptoren) (79, 93). Angiotensin II verursacht eine Hypertrophie der kardialen Myozyten, die Zunahme der Fibroblastenproliferation und der Kollagensynthese (17, 41, 59). Die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde hat einen zusätzlich negativen Effekt auf die Entstehung der diffusen myokardialen Fibrose (19, 50). ACE-Hemmer und AT1-Rezeptorantagonisten können durch eine Hemmung der regionalen humoralen Systeme die Entwicklung der myokardiale Fibrose reduzieren und somit einem negativen Remodeling entgegenwirken (8). Sie wirken als Vor- und Nachlastsenker, senken nach einem AMI und bei Herzinsuffizienz die Sterblichkeit und verbessern darüber hinaus die Prognose (8, 17, 52).

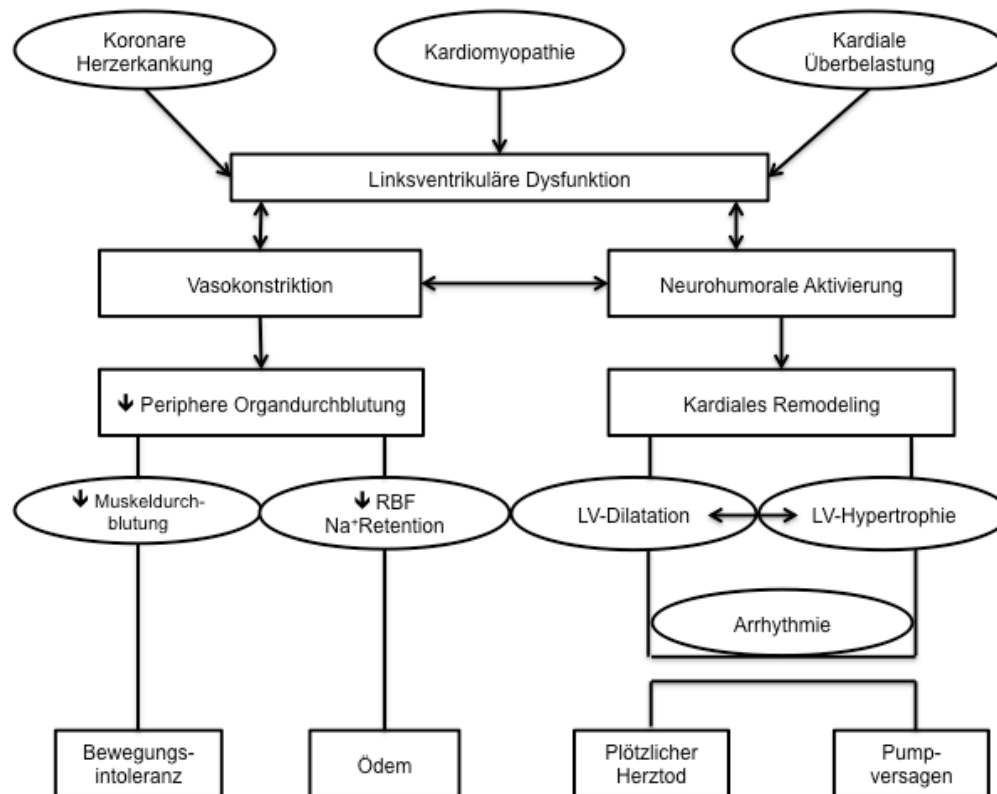


Abbildung 6: Neurohumorale Faktoren bei der Entstehung einer diffusen kardialen Fibrose (modifiziert nach 79). RBF=renaler Blutfluss

2.5 Detektion der diffusen myokardialen Fibrose

Die zeitnahe Identifikation der diffusen myokardialen Fibrose ist wichtig für die Diagnoseerhebung und essentiell für die Optimierung der Therapie. Goldstandard für die Evaluation einer Fibrosierung des Myokards ist die Myokardbiopsie, bei der jedoch Komplikationen (z.B. Perikardtamponade) auftreten können und daher nicht in der breiten Masse angewendet werden kann. Nicht-invasive diagnostische Alternativen zur endomyokardialen Biopsie, wie beispielsweise die echokardiographische Rückstreuung, PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) sowie die Bestimmung peripherer Kollagenbiomarker haben sich im klinischen Alltag aufgrund einer suboptimalen Praktikabilität nicht durchgesetzt (42, 99), da sie einerseits logistisch aufwendig und andererseits im Falle von SPECT und PET mit einer hohen Strahlenbelastung vergesellschaftet sind. Demzufolge ist es wichtig

klinisch besser anwendbare, nicht-invasive Verfahren zu untersuchen, um die Messung einer diffusen Myokardfibrose zu ermöglichen.

2.5.1 Die Rolle der kardialen MRT für die Detektion der diffusen Fibrose

Parametrische MRT-Methoden wie das kardiale T1-Mapping, bieten einen neuen diagnostischen Ansatz diffuse Veränderungen des Myokards zu quantifizieren. Dabei können aus mehreren Bildern absolute Werte (in Millisekunden) als Grauwert bestimmt und in einer parametrischen Karte (T1-Mapping, T2-Mapping) erfasst werden. Bereits in den 80iger Jahren haben tierexperimentelle Studien einen direkten Zusammenhang zwischen erhöhtem Wassergehalt als Ausdruck eines myokardialen Ödems und dem Anstieg der gemessenen Relaxationszeiten aufgezeigt (36, 98). Das infarzierte Myokard bei AMI-Patienten konnte erstmals 1985 mittels T1-Mapping auf einem 0,08 Tesla-MRT-System visualisiert werden (4). Aufgrund vorwiegend technischer Probleme konnte sich diese Methode zunächst nicht weiter durchsetzen. Die erste Pilotstudie von Messroghli et al. im Jahre 2003 stellte das Potential von T1-Mapping für die Myokardanalyse jedoch deutlich dar (61). Die Standard-Pulssequenz (*Inversion recovery* = IR), welche ebenfalls Anwendung für das LGE findet, diente zur Datenakquisition. Es wurden im Vergleich zum „remote“ Myokard um 18% erhöhte T1-Zeiten im Infarktgebiet vor Kontrastmittelgabe gemessen. Nach Kontrastmittelgabe verkürzten sich die T1-Zeiten um ca. 27% im Infarktreal (61). Die Look-Locker-Methode, die von David Look und Donald Locker erarbeitet und von R. Graumann für die Bildgebung angepasst wurde, basiert auf einer initialen Inversion der longitudinalen Magnetisierung mittels 180°-Inversionspuls (32, 54). Danach erfolgte das Auslesen des Signals. Im Verlauf wurde als neuer Ansatzpunkt MOLLI-Sequenz („*Modified Look-Locker Inversion recovery*“) entwickelt, welche die Integration der EKG-Triggerung in eine Look-Locker-Sequenz ermöglichte. Darüber hinaus konnten mit MOLLI die Anzahl der zu messenden Herzzyklen bestimmt werden. Die modifizierte Sequenz bietet ein hochauflösendes T1-Mapping und somit die kardiale Anwendung innerhalb eines Atemzyklus (62). Diese Methode erlangte in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung und wurde systematisch optimiert und validiert. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von

Mapping-Sequenzen, die im klinischen Alltag angewandt werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht Mapping Sequenzen (modifiziert nach 88)

	Multi-BH-IR FLASH	Segmented Look- Locker	MOLLI	shMOLLI	MOLLI Varianten (z.B. 5(3)3)	SASHA
Signal- Rausch- Verhältnis	++	+	++	++	++	++
Räumliche Auflösung	++	+	++	++	++	++
T1-Maps (Bilder in der gleichen Phase)	Ja, aber in verschiedenen Atempausen	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
T1-Erstellungs- technik	IR	IR	IR	IR	IR	SR
Zeitliches oder T1-Auf- lösungs- vermögen	++	+++	++	++	++	++
Erfassungs- zeit	10 BH	Ca. 20 HA	17 HA	9 HA	9-12 HA	11 HA
T1-Genauigkeit	++	++	++	++	++	+++
T1-Präzision	++	++	++	++	++	+

BH= *Breath Hold*; FLASH = *fast low angle shot*; GRE = *gradient echo*; HA= Herzaktion; IR=*Inversion Recovery*; MOLLI = *modified Look-Locker-Sequenz*; MT = *magnetization transfer*; SASHA = *saturation recovery single-shot acquisition*; shMOLLI = *shortened modified Look-Locker Technik*; SR = *saturation recovery*; SSFP = *steady-state with free precession imaging*

Durch T1-Mapping-Sequenzen können so diffuse, über das ganze Myokard verteilte, feine Pathologien beurteilt werden (40). Eine diffuse Fibrose resultiert in einem erhöhten Kollagengehalt mit Expansion des Extrazellularraums, wodurch es zur Akkumulation von Kontrastmittel kommt und dieses länger im Myokard verbleibt. Demzufolge sind die T1-Relaxationszeiten im Vergleich zum normalen Myokard verkürzt (13, 61, 93). Die unterschiedlichen T1-Zeiten lassen demnach Rückschlüsse auf die Gewebsstruktur und somit auf potentielle Gewebsschädigungen zu (87, 88).

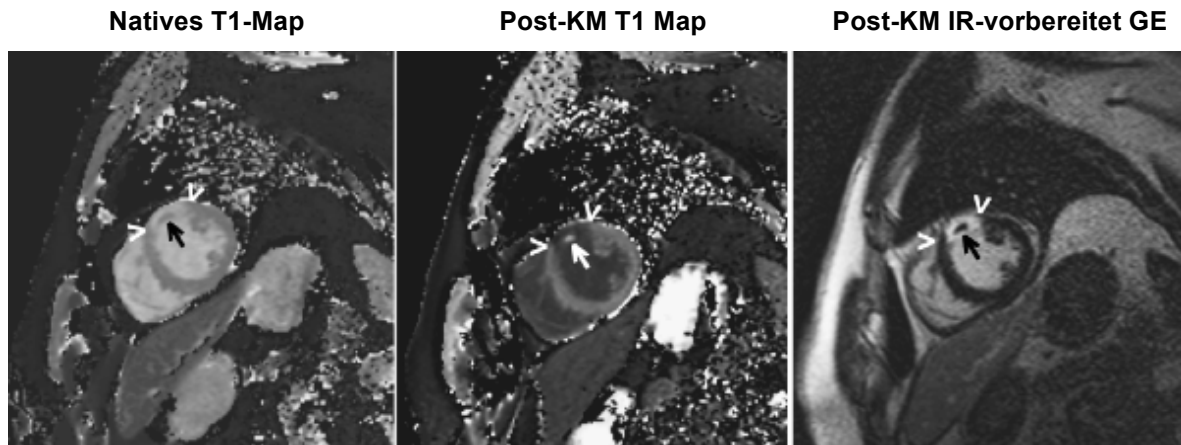


Abbildung 7: T1-Mapping-Sequenzen der kurzen Achse in der frühen und späten Kontrastmittelfase bei einem Patienten mit anteroseptalen AMI (62). AMI=akuter Myokardinfarkt; KM=Kontrastmittel; IR=*Inversion Recovery*; GE=*Gadolinium enhancement*

Die absolute Quantifizierung der T1-Zeit ist durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wie Alter, KHK, Körperfettanteil, Nierenfunktion und Kontrastmitteleigenschaften (Dosis, Konzentration, Wasser-Austausch-Rate). Berechnungen von T1-Zeiten vor und nach Kontrastmittelgabe bieten die Möglichkeit der Beurteilung des myokardialen Extrazellulärvolumens (EZV) als Korrelat des linksventrikulären Remodelings (34, 40, 59, 99).

Es wurden bereits vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der diagnostischen Akkuratheit des T1-Mappings bei verschiedenen Herzmuskelerkrankungen publiziert (13, 34, 64). In einer Studie von Puntmann et al. wurde beispielsweise demonstriert, dass T1-Mapping-Sequenzen bei Patienten mit Hypertropher Kardiomyopathie (HCM) und nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie (NIDCM) eine hohe diagnostische Genauigkeit für die Abgrenzung bzw. Unterscheidung von normalen und diffus erkranktem Myokard haben (71). Weiterhin war durch T1-Mapping eine Visualisierung der diffusen Fibrose im Rahmen einer kardialen Amyloidose sowie bei Myokarditis möglich (3, 16, 29, 34, 64). Besteht der Verdacht auf eine Myokarditis kann T1-Mapping und die EZV-Quantifizierung die diagnostische und prognostische Bedeutung der kardialen MRT optimieren. Jüngste Studien ergaben, dass das EZV auch ein neuer nicht-invasiver Parameter für die kardiale Amyloidose ist, der ebenfalls einen Prädiktor einer erhöhten Mortalität im Verlauf darstellte (3, 34).

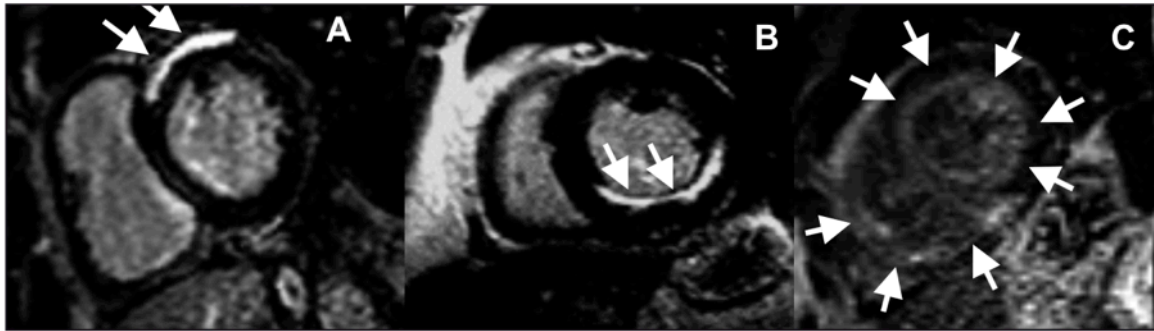


Abbildung 8: Typisches LGE-Verhalten. A: Myokarditis mit epikardialer Signalanreicherung. B: inferiorer Myokardinfarkt mit subendokardialer Signalanreicherung und C: kardiale Amyloidose mit globaler subendokardialer Signalanreicherung des linken und rechten Ventrikels (29).

Das diagnostische Potential von T1-Mapping-Sequenzen zur Analyse von geschädigten Myokard bei Infarktpatienten wurde bereits in ersten Arbeiten mit geringer Patientenzahl verdeutlicht (51, 63). Messroghli und Kollegen konnten unterschiedliche T1-Zeiten in Bezug auf einen akuten und alten Myokardinfarkt feststellen. Prä-Kontrast-T1-Relaxationszeiten waren im frisch infarzierten Myokard länger als im „*remote myocardium*“, wobei die längsten bzw. höchsten Werte im Akutstadium gemessen wurden (63). In einer prospektiven Studie untersuchten Chan et al. regionale und zeitliche Veränderungen des EZV mithilfe des T1-Mappings bei Patienten nach AMI (13). Eine systolische Dysfunktion und die Erweiterung des EZV zeigten sich im „*remote*“ Myokard als Zeichen des physiologischen Heilungsprozesses nach AMI.

2.6 Spätfolgen des myokardialen Remodelings

Die Reaktion auf die frühzeitige Abnahme der Wandstärke und Ausdehnung des infarzierten Gebietes kann die zunehmende Dilatation des betroffenen Ventrikels, aber auch des nicht-infarzierten Gewebes sein. Bei ausgedehnten Narben ist das restliche Parenchym einer vermehrten Belastung ausgesetzt. Langfristig entsteht kompensatorisch eine Hypertrophie des nicht-infarzierten Myokards, woraus systolische Funktionseinschränkungen sowie eine Zunahme der Füllungsdrücke resultieren (16, 63, 71). Das Fortschreiten der ventrikulären Dilatation und der Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs sind die Folgen. Auch auf das Reizleitungssystem wirkt sich die Fibrosierung negativ aus, indem ventrikuläre Herzrhythmusstörungen begünstigt werden. Zudem werden die Pericarditis

epistenocardiaca, Thrombembolien, Herzwandaneurysmen, die chronische Mitralklappeninsuffizienz sowie die chronische Herzinsuffizienz zu den Spätkomplikationen gerechnet (16, 85, 86).

Große multizentrische Studien, wie die SAVE-Studie („*Survival and Ventricular Enlargement*“) haben gezeigt, dass das negative Remodeling mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist (16, 70, 71, 86). Inwieweit ein früherer Remodelingprozess im nicht-infarzierten Myokard prognostische Relevanz bei Patienten mit STEMI hat, ist bisher unbekannt.

3 Zielstellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den mittels quantitativen MRT-T1-Mapping gemessenen Veränderungen im nicht-infarzierten Myokard bei Patienten mit akut reperfundiertem AMI im Hinblick auf zwei Fragestellungen:

1. Es soll untersucht werden, inwieweit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der diffusen Fibrose im nicht-infarzierten Myokard und dem Ausmaß des Myokardschadens (linksventrikuläre Funktion, Infarktgröße und mikrovaskuläre Obstruktion) besteht.
2. Ferner soll die klinische prognostische Relevanz der diffusen Fibrose im nicht-infarzierten Myokard als möglicher Prädiktor für einen kombinierten klinischen Endpunkt, bestehend aus Tod, Re-Infarkt und neu aufgetretener Herzinsuffizienz, untersucht werden.

4 Material und Methoden

4.1 Studienpopulation

Die vorliegende Studie wurde am Herzzentrum der Universität Leipzig zwischen April 2011 und Mai 2014 in Übereinstimmung mit den Prinzipien des Good Clinical Practice und der Erklärung von Helsinki als prädefinierte Substudie der LIPSIA CONDITIONING durchgeführt (28). Das Studienprotokoll wurde durch die lokale Ethikkommission zugelassen und bei ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT02158468) registriert. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. Bei Vorliegen aller Einschlusskriterien sowie fehlendem Nachweis von Ausschlusskriterien erfolgte nach Einwilligung der Studieneinschluss des Patienten mit Randomisierung in die jeweiligen Gruppen.

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Patienten mit STEMI
- Symptombdauer unter 12 Stunden
- ST-Streckenhebungen von mindestens 0,1mV in 2 oder mehr Extremitätenableitungen oder mindestens 0,2mV in 2 oder mehr Brustwandableitungen
- Einverständniserklärung des Patienten

Ausschlusskriterien:

- Primäre Fibrinolyse
- Kardiogener Schock
- Schwangerschaft
- Teilnahme an einer anderen Studie
- Alter unter 18 Jahren
- Komorbiditäten mit einer limitierten Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten
- Kontraindikationen für eine kardiale MRT bei Studieneintritt wie z.B. Herzschrittmacher, Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD), Metallimplantate oder Klaustrophobie
- Fehlendes Einverständnis

4.2 Studienablauf/-protokoll

In der prospektiv, kontrollierten, monozentrischen LIPSIA Conditioning-Studie wurden insgesamt 696 STEMI-Patienten eingeschlossen, die mittels primärer PCI mit Stentimplantation behandelt wurden (28). In Abhängigkeit der Gruppenrandomisierung wurde bei den Patienten zusätzlich zur primären PCI eine kombinierte ischämische Prä- und Postkonditionierung oder alleinige Postkonditionierung durchgeführt. Alle Patienten erhielten innerhalb von drei Tagen nach stattgefundenem AMI eine kardiale MRT, um den Myokardschaden (MSI, IS und MVO) zu bestimmen. Zusätzlich wurde ein kombinierter klinischer

Endpunkt („*major adverse cardiac events*“-MACE) zusammengesetzt aus Tod, Reinfarkt und dem Neuauftreten von Herzinsuffizienz innerhalb von sechs Monaten erfasst.

In einer weiteren Subgruppe (n=274) wurden neue, innovative T1-Mapping Sequenzen angewendet, um eine Quantifizierung der diffusen Fibrose des nicht-infarzierten Myokards zu ermöglichen. Mit Hilfe der „*receiver operating curves*“ ROC-Kurvenanalyse und des Youden Index (= *Sensitivität + Spezifität – 1*) wurde der optimale „*cut-off*“-Wert der nativen T1-Zeiten der „*remote*“ Zone für die Prädiktion von MACE generiert. Dementsprechend wurden die Patienten dichotomisiert und anschließend in zwei der folgenden Gruppen eingeteilt: 178 Patienten (68,8%) mit einer (a) nativen „*remote*“ T1-Zeit $\leq 1192\text{ms}$ bildeten die erste Gruppe. Die übrigen 77 Patienten (30,2%) waren mit einer (b) nativen „*remote*“ T1-Zeit $\geq 1129\text{ms}$ der zweiten Gruppe zugehörig. Abbildung 9 zeigt den Studienablauf und die Einteilung in die einzelnen Gruppen.

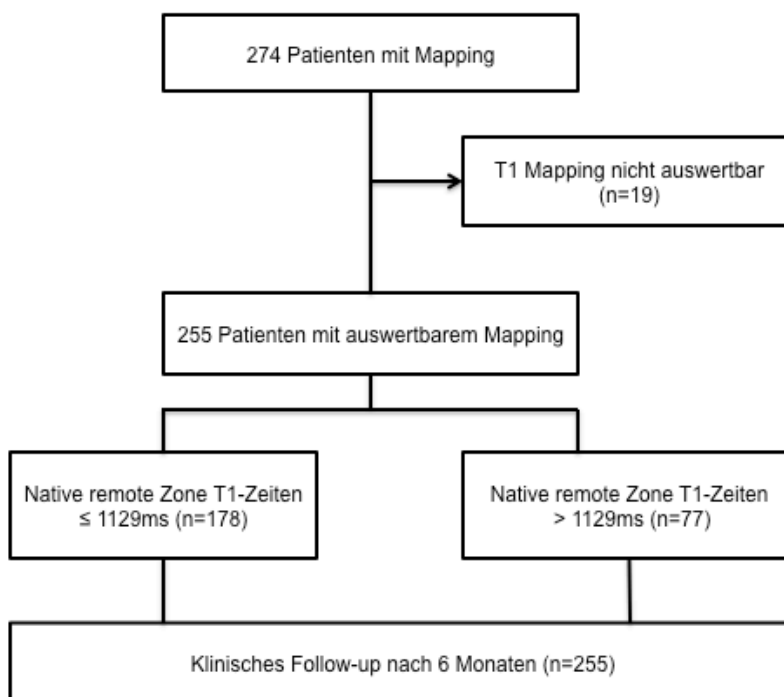


Abbildung 9: Studienkohorte und Einteilung in die jeweilige Gruppe in Abhängigkeit von der nativen T1-Zeit (74).

4.2.1 Präinterventionelle Datenerfassung

Neben den allgemeinen Patientendaten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche, Body-Mass-Index) wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie), anamnestische Daten (frühere Myokardinfarkte, vorangegangene PTCA und Begleitmedikation) sowie die Killip-Klassifikation (Tabelle 5) erhoben.

Tabelle 5: Killip Klassifikation der akuten Herzinsuffizienz (58, 74)

Killip- Klasse	Beschreibung
I	Keine Zeichen der Herzinsuffizienz
II	Feinblasige Rasselgeräusche über der Lunge, 3. Herzton oder Jugularvenenstauung
III	Lungenödem
IV	Kardiogener Schock oder ausgeprägte Hypotonie (RR <90mmHg) und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (Oligurie, Zyanose)

4.2.2 Perkutane Koronarintervention und anschließende Therapie

Die primäre PCI wurde, wie unter 2.3 beschrieben, leitliniengerecht durchgeführt (28, 39, 84). Als primäre Behandlungsempfehlung wurde die direkte Stentimplantation der myokardinfarktverursachenden Koronarläsion empfohlen. Die Stentimplantation in Koronararterien mit einem Gefäßdurchmesser unter 2,0 mm wurde nicht empfohlen. Der Gebrauch von unbeschichteten Stents und medikamenten-beschichteten Stents ebenso wie die Anwendung einer Thrombusaspiration sowie die Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten oblag im Ermessen des behandelnden interventionellen Kardiologen (28).

Alle Patienten erhielten vor der PCI 500mg ASS und Heparin (60 internationale Einheiten/kg Körpergewicht) intravenös. Die sich anschließende duale Thrombozytenaggregationshemmung richtete sich nach den gegenwärtig gültigen Leitlinien (39, 49, 84). Hierbei wurde Clopidogrel mit einer loading dose von 600mg gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 75mg einmal täglich für 12 Monate, Prasugrel mit einer loading dose von 60mg gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 10mg einmal täglich für 12 Monate oder Ticagrelor mit einer loading dose von

180mg gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 90mg zweimal täglich für 12 Monate verabreicht. Neben der lebenslangen Einnahme von 100mg ASS einmal täglich wurde die Behandlung begleitender Risikofaktoren sowie die leitliniengerechte medikamentöse Postinfarkttherapie u.a. mit ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Statinen bei den Patienten durchgeführt.

4.2.3 Angiographische, elektrokardiographische und laborchemische Analyse

Die Koronardurchblutung vor und nach stattgefundenener PCI wurde mit Hilfe der Bestimmung des TIMI-Flusses (*Thrombolysis in myocardial infarction*), welcher in Tabelle 6 zusammengefasst ist, dokumentiert. Weiterhin wurden alle angiographisch signifikanten und nicht-signifikanten Stenosierungen der einzelnen Koronararterien sowie das Infarktgefäß mit jeweiliger Stentimplantation analysiert.

Tabelle 6: TIMI (*Thrombolysis in myocardial Infarction*) – Klassifikation: Beurteilung der Koronardurchblutung (43, 74)

TIMI – Fluss	Beurteilung
0	Kein Fluss
1	Kontrastmittel lässt sich distal darstellen, füllt jedoch nicht das gesamte Gefäßbett
2	Kontrastmittel füllt distal das gesamte Gefäß aus, An- und Abstrom ist jedoch verzögert
3	Normaler Fluss

Für die elektrokardiographische Interpretation wurde die prozentuale Reduktion der ST-Streckenhebung, der sogenannten ST-Streckenresolution, ca. 90 Minuten nach der PCI berechnet (24, 25, 91, 92). Die IS konnte indirekt durch die Bestimmung von kardialen Troponin T abgeschätzt werden. Dieser wurde bei Aufnahme in das Krankenhaus und alle sechs Stunden über zwei Tage nach Aufnahme gemessen.

4.3 Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie und Scanprotokoll

Die kardiale MRT wurde zur Abschätzung des MSI, der IS, der Anwesenheit und dem Ausmaß der MVO, der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) und die des endsystolischen und enddiastolischen Volumens an den Tagen zwei bis fünf nach STEMI mit Hilfe eines 1.5-T Scanner (Intera CV, Philips Medical System, Best, the Netherlands) durchgeführt. Für die Bemessung der AAR verwendete man eine T2-gewichtete „*Triple inversion recovery*“-Sequenz, welche Schnittbilder der kurzen Achse des gesamten linken Ventrikels aufzeichnete (26). Die den gesamten linken Ventrikel umfassenden LGE-Bilder der kurzen Achse wurden ungefähr 15 Minuten nach der intravenösen Applikation von 0,2 mmol/kg Körpergewicht von Gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) akquiriert und dienten zur Bestimmung der IS und der MVO, falls vorhanden (91). Hierzu wurde eine dreidimensionale *Inversion recovery*-Turbo-Gradient-Echosequenz verwendet. Die linksventrikuläre Funktion sowie die linksventrikulären Volumina wurden von der Basis bis zum Apex durch eine „*Standard-steady-state free precession*“ (SSFP)-Sequenz ermittelt (89).

4.3.1 Bildanalyse

Die MRT-Bildauswertung erfolgte mittels zertifizierter Post-Processing MRT-Software an einer Workstation (cmr42, Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Alberta, Canada) durch verblindete Untersucher. Das MRT-Labor weist eine exzellente Reproduzierbarkeit und geringe Untersuchervariabilität für die Beurteilung der IS und des MSI auf (22).

Die IS wurde als Prozent des linksventrikulären Volumens (%LV) dargestellt und, wie oben bereits erwähnt, mit Hilfe der LGE-Bilder semi-quantitativ berechnet (90). Eine Myokardregion wurde als infarziert angesehen, wenn mindestens zehn nebeneinanderliegende Pixel mit einer Signalstärke von >5 Standardabweichung vom nicht-infarzierten Myokard differierten. Als kardiales Ödem bzw. als AAR wurden Areale mit einer Intensität von >2 Standardabweichungen vom gesundem Myokard in T2-gewichteten-Bildern bestimmt (7, 25). Zur Bestimmung der LV-Volumina sowie der LV-EF dienten die SSFP-Bilder der kurzen Achse. Der MS als

Anteil des geretteten Myokards, berechnet sich aus der Differenz der AAR und der IS. Der MSI ergab sich somit aus dem Verhältnis von MS zu AAR (25). Ebenso wie die IS konnte auch die MVO, welche in sämtlichen Analysen hinsichtlich der IS als Teil des Infarktgebietes miteinbezogen wurden, zusätzlich separat in den LGE-Bildern gemessen werden. Aus der Differenz der AAR minus der IS kann der MSI berechnet werden (Tabelle 7, Abbildung 10).

Tabelle 7: Berechnung der kardialen MRT-Variablen (25)

Area at risk	Ödemvolumen/Volumen der LV Masse
Infarktgröße in %	Infarkt volumen/Volumen der LV Masse
Mikrovaskuläre Obstruktion in %	MVO-Volumen/Volumen der LV Masse
Myocardial salvage	Area at risk - Infarktgröße
Myocardial salvage index	Myocardial salvage/Area at risk

LV= linksventrikulär; MVO=mikrovaskuläre Obstruktion

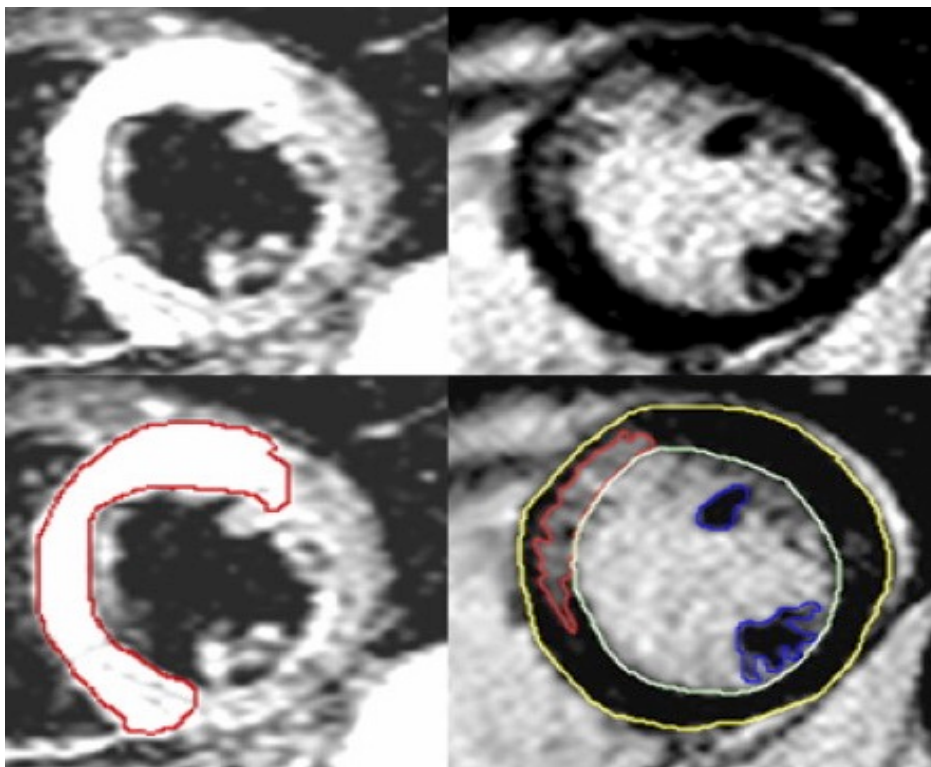
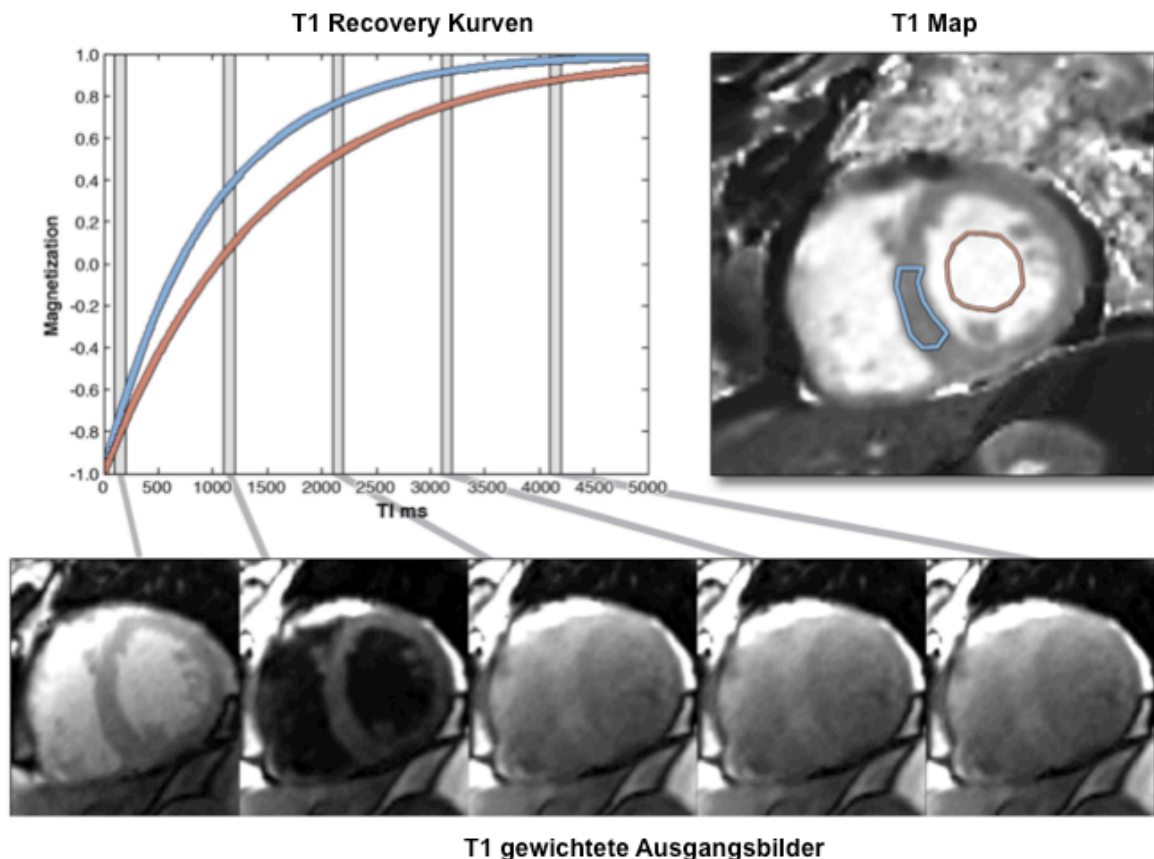


Abbildung 10: Konzept der Bestimmung des „myocardial salvage“ bei einem Patienten mit Vorderwandinfarkt. T2-gewichtete Schnittbilder der kurzen Achse mit anteroseptalem, transmuralen Ödem (oben links), mit roter Einzeichnung des Ödemareals („area at risk“) (unten links); korrespondierendes „late enhancement“-Bild (oben rechts) mit entsprechender Markierung/Konturen zur Analyse; unten rechts: endokardiale Myokardgrenze (grün), epikardiale Myokardgrenze (gelb), Papillarmuskel (blau), infarziertes Gebiet (rot) bei Patient mit anteriorem Myokardinfarkt und einem ausgeprägten „myocardial salvage index“ (25).

4.3.2 T1-Mapping-Technik

Die T1-Mapping-Technik basiert auf der parametrischen Darstellung longitudinaler Relaxationszeiten (T1), welche in Parameterbildern (Karten/Maps) dargestellt werden. T1-Zeiten sind absolute Werte und werden in Millisekunden angegeben. Das native T1-Mapping erfolgte mittels modifizierter „*look-locker-inversion-recovery*“-Sequenz, der sogenannten *modified* MOLLI-Sequenz, innerhalb eines Atemzyklus (88). Die Quantifizierung der T1-Zeiten wurde innerhalb einer vorgegebenen Herzzeitphase (z.B. der Diastole) über drei bis fünf Herzaktionen nach einem Inversionspuls durchgeführt, um eine möglichst hohe Genauigkeit zu erreichen. Die daraus resultierenden Bilder sind in regelmäßigen RR-Intervall Abständen entlang einer T1-Recovery-Kurve aufgetragen worden (Abbildung 10) (74, 88). Eine MOLLI-Sequenz bestand aus acht SSFP-Einzelmessungen (Inversion, 3 Auslesungen in aufeinanderfolgenden RR-Intervallen, Re-Inversion, 5 aufeinanderfolgende Auslesungen, „3(3)5“ Schema). Drei Bilder wurden nach der ersten und zweiten Inversion und fünf Bilder nach der dritten Inversion akquiriert. Drei Erholungsschläge erlaubten ein möglichst vollständiges T1-Recovery zwischen den jeweiligen Inversionspulsen. Die Akquisition wird als 3(3)3(3)5 Schema bezeichnet, wobei die Zahlen für das jeweilige Bild nach der Inversion stehen. Die Zahl in Klammern repräsentiert die Herzschläge für die Pausen zwischen den „*Inversions-Recovery*“-Pulsen. Typische Sequenzparameter waren: TR 2,9ms, 8 Echos (3-5 Schema), Flip angle: 50°, Voxelgröße 1,19 x 1,19 x 10mm³, 13 Startzyklen, um sich dem „*steady state*“ anzunähern. Die effektiven Inversionszeiten lagen zwischen 167 und 5472ms. Das nicht-infarzierte Myokard wurde als Myokard definiert, welches 180° von der Infarktzone entfernt liegt und keine Zeichen von Infarzierung, Ödem oder Wandbewegungsstörungen aufweist. Die nativen T1-Zeiten der „*remote*“ Zone wurden als „*region of interest*“ (ROI) bestimmt (12). Um partielle Volumenartefakte zu verhindern, wurde speziell darauf geachtet, einen suffizienten Abstand zu benachbarten Strukturen wie beispielsweise Blut oder Lungengewebe einzuhalten (74).



T1 gewichtete Ausgangsbilder

Abbildung 11: „Inversions-Recovery“ für T1-Mapping. Die graphische Darstellung zeigt zwei Inversions-Recovery-Kurven für eine septale „region of interest“ und blood-pool Messungen, welche aus den unteren Bildern generiert wurden. Diese wurden zu verschiedenen Zeiten nach einem Inversionspuls zum Zeitpunkt $t=0$ aufgezeichnet. Es können gleiche „Inversions-Recovery“-Kurven für jede Pixelposition generiert werden, wenn alle Bilder während einer Atempause innerhalb der selben kardialen Phase akquiriert werden. Der T1-Wert von jeder einzelnen Pixellage werden für die Erstellung von T1-Maps verwendet (rechts oben) (modifiziert nach 88).

4.4 Klinische Endpunkte

Der kombinierte klinische Endpunkt der vorliegenden Studie wurde als MACE zusammengefasst und bestand aus Tod, Reinfarkte und neu aufgetretener Herzinsuffizienz innerhalb von sechs Monaten nach dem AMI. Die Diagnose eines Reinfarkts basierte auf klinischen Symptomen, neu aufgetretenen ST-Strecken-Veränderungen sowie steigenden kardialen Troponin T-Werten über den Referenzwert oder einem Anstieg von mindestens 50% gegenüber dem zuletzt nicht-normalisierten Wert (92). Neu aufgetretene Herzinsuffizienz definierte sich als jede Herzinsuffizienz, welche innerhalb der ersten 24 Stunden nach AMI eingetreten ist und sich mit folgenden klinischen Symptomen wie Rasselgeräusche, Dyspnoe entsprechend der New York Heart Association

(NYHA) Klasse III-IV präsentierte und dementsprechend behandelt werden musste (Tabelle 8) (58, 74).

Tabelle 8: NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) der Herzinsuffizienz (58)

Stadium	Beschreibung
I	Herzkrankheit ohne Beschwerden bei normaler körperlicher Belastung
II	Belastungsinsuffizienz, Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, in Ruhe meist beschwerdefrei
IV	Manifeste Ruheinsuffizienz, Beschwerden in Ruhe

4.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von SPSS 22.0.0.1 (IBM, Armonk, NY, USA) und der Software MedCalc Version 12.2.1 (Ostend, Belgien) sowie R 3.3.0. (The R Foundation, Österreich) durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben. Unterschiede zwischen den zu untersuchenden Gruppen sind mittels t-Test bei normalverteilten und bei nicht-normalverteilten Variablen mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test untersucht worden. Kategorische Variablen wurden als Häufigkeiten mit korrespondierenden Prozentangaben angegeben. Gruppenunterschiede der kategorialen Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat- (X^2) -Tests oder des exakten Fisher-Tests analysiert.

Zur Visualisierung des zeitlichen Zusammenhangs kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb des sechsmonatigen Follow-up wurden Kaplan-Meier-Kurven angewandt. Anhand des nicht-parametrischen log-Rank-Tests konnten statistisch die Unterschiede der Ereignisraten hinsichtlich des klinischen Endpunkts MACE in Beziehung zu den nativen T1-Zeiten analysiert werden. Hazard Ratios (HR) mit zugehörigem 95%-igen Konfidenzintervall (KI) wurden für binäre Outcomes berechnet. Univariable und schrittweise multivariable Cox-Regressionsanalysen dienten zur Ermittlung von prädiktiven Faktoren von MACE.

Um die statistische Robustheit der Cox-Regressionsanalyse in Berücksichtigung des Stichprobenumfangs und der Anzahl der MACE-Ereignisse zu garantieren,

wurden zwei separate Modellrechnungen durchgeführt. Für das erste Modell wurden alle Variablen, die etablierte klinische Risikofaktoren darstellen und in Tabelle 8 (ausgenommen der Begleitmedikation) sowie Tabelle 9 aufgelistet sind, in einer univariaten Analyse geprüft. Die bereits etablierten prognostischen kardialen MRT-Variablen, die auf eine schlechte Prognose hindeuten können, wurden in einem zweiten Modell analysiert (25-27, 74). Diese beinhalten LV-EF, IS, MVO und MSI. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden nur signifikante Variablen ($p < 0,05$) aus der univariaten Analyse analysiert.

Um in den Cox-Regressionsanalysen die HR vergleichbar zu machen wurden die kontinuierlichen MRT-Variablen, die relevant für die Vorhersage von MACE waren (LV-EF, IS, MSI) anhand der „*receiver operating characteristic*“ (ROC)-Kurven und des Youden-Index dichotomisiert. Der Youden Index wird aus den ROC-Kurven durch die Formel $\sqrt{(1 - \text{Sensitivität})^2 + (1 - \text{Spezifität})^2}$ berechnet.

Die prognostische Aussagekraft und der potentielle unabhängige Zusatznutzen von nativen T1-Zeiten für die Vorhersage von MACE gegenüber klinischen Risikofaktoren, LV-EF oder kardialen MRT-Marker wurden mittels C-Statistiken ermittelt. Die Ergebnisse der C-Statistiken sind nach der Methode von DeLong et al. verglichen worden (20).

Um den zusätzlichen prognostischen Wert der nativen T1-Werte der „*remote*“ Zone zu unterstreichen wurde zum einen der „*net reclassification improvement*“ (NRI) und zum anderen der „*integrated discrimination improvement*“ (IDI) als Maß zur Verbesserung der Vorhersage von klinischen Ereignissen mithilfe des R-Pakets „*PredictABLE*“ auf der statistischen Plattform R berechnet (74). Darüber hinaus erfolgte zur Vorhersage von MACE die Erstellung eines MRT-Scores. Jeder einzelne MRT-Parameter (IS, LV-EF, MSI und native T1-Werte der „*remote*“ Zone) ergab 1 Punkt, sodass eine Größenordnung von 0 bis 4 Punkte entstand. Der jeweilige cut-off wurde ebenfalls durch ROC-Analysen festgelegt. Aus diesem Punktesystem ergab sich folgende Risikoklassifikation: sehr niedrig (0 Punkte), niedrig (1 Punkt), mittelgradig (2 Punkte) und hoch (3 bis 4 Punkte).

5 Ergebnisse

5.1 Anzahl der Studienteilnehmer

In diese prospektive MRT-Studie wurden 274 Patienten mit STEMI eingeschlossen, die gleichzeitig eine vollständige kardiale MRT inklusive Mapping-Sequenzen erhielten. Neunzehn Studienteilnehmer (6,9%) wurden infolge nicht auswertbarer T1-Mapping-Sequenzen ausgeschlossen, sodass die finale Studienkohorte aus 255 STEMI-Patienten bestand.

5.2 Patienten- und prozedurale Charakteristika

Die klinischen und demographischen Patienteneigenschaften sind in Tabelle 9 und 10 dargestellt. Das mediane Lebensalter der gesamten Studienkohorte betrug 63 Jahre (IQR: 54-75 Jahre), 196 (77%) waren männlich. Die Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren war in beiden Gruppen gleich. Die arterielle Hypertonie war in beiden Gruppen der am häufigsten vertretene Risikofaktor (73% vs. 74%). Patienten mit verlängerten, nativen T1-Zeiten waren tendenziell älter ($p=0,09$), signifikant häufiger von einem Vorderwandinfarkt betroffen und wiesen eine höhere Killip-Klasse bei Aufnahme auf (Tabelle 9).

Tabelle 9: Patienteneigenschaften.

Alle quantitativen Variablen sind als Median und IQR oder als Anzahl und Prozent angegeben (74).

Variable	Alle Patienten n=255	Native T1-Zeit ≤1129ms n=178	Native T1-Zeit ≥1129ms n=77	p-Wert
Alter (Jahre), median (IQR)	63 (54-75)	63 (52-73)	69 (55-77)	0,09
Geschlecht männlich, n (%)	196 (77)	137 (77)	59 (77)	0,95
BMI (kg/m²), median (IQR)	27 (25-31)	27 (25-31)	27 (25-31)	0,85
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)				
Aktueller Nikotinabusus	113 (44)	80 (45)	33 (43)	0,76
Arterielle Hypertonie	187 (73)	130 (73)	57 (74)	0,87
Hypercholesterinämie	116 (46)	77 (43)	39 (51)	0,28
Diabetes mellitus	52 (20)	38 (21)	14 (18)	0,56
Vorheriger AMI, n (%)	27 (11)	20 (11)	7 (9)	0,63
Vorherige PCI, n (%)	29 (11)	21 (12)	8 (10)	0,75
Vorderwandinfarkt in %	113 (44)	62 (35)	51 (66)	<0,001
Reperusionszeiten				
Symptombeginn bis zur Reperfusion in min., median (IQR)	190 (123-338)	193 (125-338)	175 (117-338)	0,42
Door-to-balloon-Zeit	25 (21-31)	25 (20-30)	25 (21-34)	0,54
KILLIP-Klassifikation bei Aufnahme in %				0,009
I	230 (90)	163 (92)	67 (87)	
II	21 (8)	15 (8)	6 (8)	
III oder IV	4 (2)	0 (0)	4 (5)	
Begleitmedikation, n (%)				
Aspirin	271 (99)	178 (100)	74 (96)	0,008
Clopidogrel	52 (20)	33 (19)	19 (25)	0,26
Prasugrel	182 (71)	131 (74)	51 (66)	0,23
Ticagrelor	47 (18)	30 (17)	17 (22)	0,32
β-Blocker	245 (96)	173 (97)	72 (94)	0,16
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten	243 (95)	172 (97)	71 (92)	0,13
Statine	245 (96)	172 (97)	73 (95)	0,49
Aldosteronantagonisten	37 (15)	19 (11)	18 (23)	0,008

AMI=akuter Myokardinfarkt; BMI=Body-Mass-Index; IQR= Interquartilsabstand; PCI=*percutaneous coronary intervention*

5.3 Angiographische-, elektrokardiographische und laborchemische Ergebnisse

Das Ausmaß der KHK, die Reperfusionzeit, der TIMI-Fluss vor und nach PCI sowie die ST-Segment-Resolution war in beiden Gruppen gleich (Tabelle 10). Signifikant häufiger zeigte sich die ursächliche Koronarläsion im RIVA. Der Höchstwert des kardialen Troponin T ($p=0,043$) war bei Patienten mit verlängerten nativen T1-Zeiten am größten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Ergebnisse Angiographie, EKG und Biomarker.

Alle quantitativen Variablen sind als Median und IQR oder als Anzahl und Prozent angegeben (74).

Variablen	Alle Patienten n=255	Native T1-Zeit ≤1129ms n=178	Native T1-Zeit ≥1129ms n=77	p-Wert
Anzahl erkrankter Gefäße, n (%)				0,65
1	126 (49)	86 (48)	40 (52)	
2	84 (33)	58 (33)	26 (34)	
3	45 (17)	34 (19)	11 (14)	
Infarkt-verursachendes Gefäß				
Ramus interventrikularis anterior (RIVA)	113 (44)	66 (37)	47 (61)	
Arteria coronaria dextra (RCA)	112 (44)	90 (51)	22 (29)	
Ramus circumflexus (RCX)	30 (12)	22 (12)	8 (10)	
TMI-Fluss vor PCI, n (%)				0,37
0	134 (53)	99 (56)	35 (46)	
I	31 (12)	18 (10)	13 (17)	
II	55 (22)	38 (21)	17 (22)	
III	35 (14)	23 (13)	12 (16)	
TIMI-Fluss nach PCI, n (%)				0,91
0	3 (1)	2 (1)	1 (1)	
I	3 (1)	2 (1)	1 (1)	
II	25 (10)	19 (11)	6 (8)	
III	224 (88)	155 (87)	69 (90)	
Stentimplantation, n (%)	247 (97)	173 (97)	74 (96)	0,81
Direktes Stenting, n (%)	201 (79)	144 (81)	57 (74)	0,98
Thrombektomie, n (%)	168 (66)	116 (65)	52 (68)	0,71
Troponin T Peak, ng/L	176 [46-562]	142 [41-528]	279 [89-634]	0,043
Resolution der ST-Hebung, %	72 [45-94]	74 [49-97]	69 [44-91]	0,50

PCI=percutaneous coronary intervention; IQR=Interquartilsabstand; TIMI=Thrombolysis in myocardial Infarction

5.4 Ergebnisse der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie

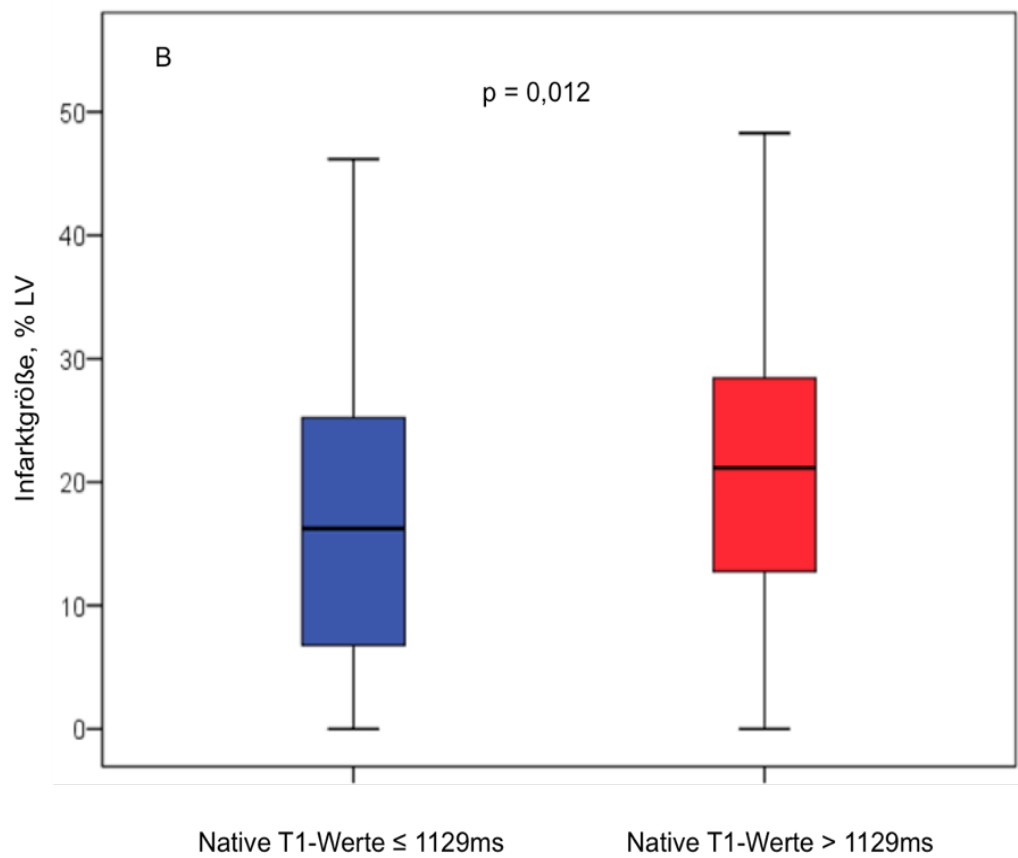
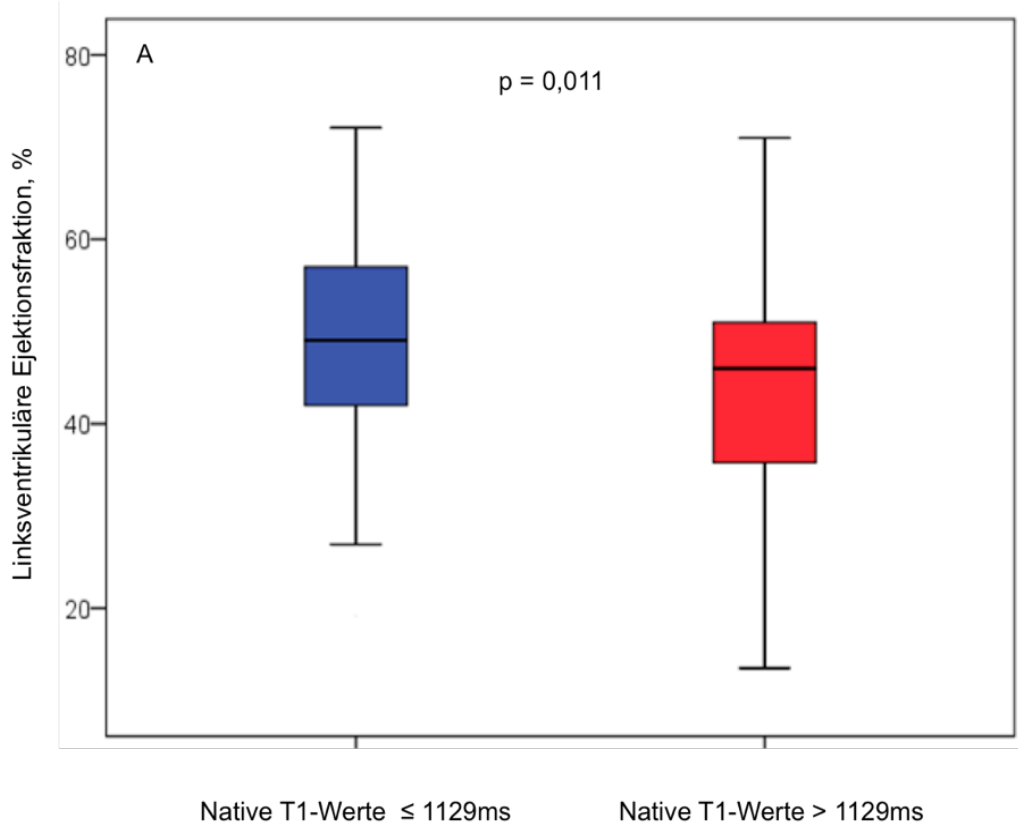
In beiden Gruppen wurde bei den Patienten im Median drei Tage (IQR: 2-4Tage) nach dem STEMI eine kardiale MRT durchgeführt (geschätzte mediane Differenz 0 Tage (95% KI 0-1 Tage). Die mediane Infarktgröße der gesamten Studienkohorte betrug 17%LV (IQR: 7-26 %LV). Die AAR umfasste 33%LV (IQR: 25-42%LV) mit einem medianen MS von 15%LV (IQR: 7-20%LV). Infolgedessen belief sich der MSI auf 45 (IQR: 24-73). Das mittlere linksventrikuläre, enddiastolische und endsystolische Volumen sowie die LV-EF wurde jeweils bei 48% (IQR: 41-56%), 137ml (IQR: 114-168ml) und 72ml (IQR: 54-93ml) gemessen (Tabelle 11). Der Median der nativen T1-Werte der „remote“ Zone betrug 1070ms (IQR: 984-1154ms) in der gesamten Studienkohorte.

Tabelle 11: Ergebnisse der kardialen MRT (74).

Variable	Total n=255	≤1129ms n=178	>1129ms n=77	p-Wert
Area at risk, %LV	33 [25-42]	33 [24-41]	34 [26-43]	0,22
Infarktgröße, %LV	17 [7-26]	16 [7-25]	21 [12-29]	0,012
Myocardial salvage, %LV	15 [7-20]	15 [9-21]	12 [4-18]	0,011
Myocardial salvage Index	45 [24-73]	50 [30-76]	34 [12-64]	0,002
Vorhandene MVO, n (%)	103 (40)	69 (39)	34 (44)	0,27
MVO, %LV	0 [0,0-1,1]	0 [0,0-1,0]	0 [0,0-1,3]	0,31
LV-EF, %	48 [41-56]	49 [42-57]	46 [36-52]	0,011
LV-enddiastolisches Volumen, ml	137 [114-168]	135 [115-165]	140 [113-174]	0,60
LV-endsystolisches Volumen, ml	72 [54-93]	69 [53-91]	76 [55-110]	0,16

LV= linksventrikulär; LV-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MVO= mikrovaskuläre Obstruktion

Patienten mit erhöhten nativen T1-Werten (>1129ms) hatten signifikant größere Myokardinfarkte, weniger MS und eine reduzierte LV-EF ($p < 0,001$) (Abbildungen 12A-C).



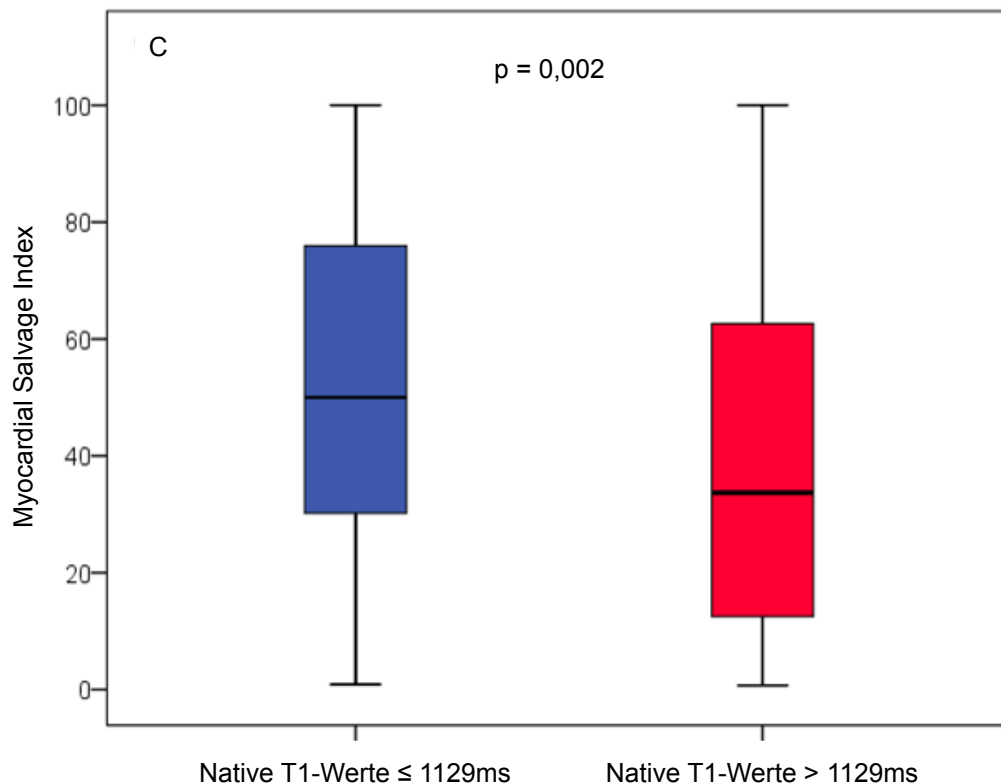


Abbildung 12: A-C (von oben nach unten): LV-EF, IS und MSI im Boxplot. (A) Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, (B) Infarktgröße und (C) Myocardial salvage index in Abhängigkeit von den nativen T1-Werten der „remote“ Zone; Darstellung als Boxplot (25. Perzentile, Median, 75. Perzentile), Endpunkte bei 10. und 90. Perzentile (74).

Im Gegensatz zu den Unterschieden hinsichtlich der IS, des MSI und der LV-EF konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die AAR (33%LV [IQR: 24-41%LV] vs. 34%LV [IQR: 26-43%LV], $p=0,22$), das Vorkommen und das Ausmaß der MVO (0%LV [IQR: 0-0,1%LV] vs. 0%LV [IQR: 0-1,3%LV], $p=0,31$) und bei den Myokardvolumina (enddiastolisch 135ml [IQR: 115-165ml] vs. 140ml [IQR: 113-174ml], $p=0,60$), endsystolisch 69ml [IQR: 53-91ml] vs. 76ml [IQR: 55-110ml], $p=0,16$) festgestellt werden. Darüber hinaus ergab sich kein Zusammenhang zwischen den nativen T1-Werten und der Zeitspanne bis zur Durchführung der kardialen MRT ($r=-0,012$, $p=0,851$).

5.5 Native T1-Werte der „remote“ Zone und klinische Ergebnisse

Das klinische Follow-up wurde sechs Monate nach stattgefundenem AMI bei allen Patienten vollständig erhoben. Während der Nachbeobachtung hatten 16 (6,3%) Patienten ein MACE-Ereignis (Tod, n=5 [2%]; Reinfarkt, n=3 [1,2%]; neu aufgetretene Herzinsuffizienz, n=8 [3,2%]). Die nativen T1-Werte der „remote“ Zone waren bei Patienten mit MACE signifikant länger als bei denen ohne MACE (Abbildung 13).

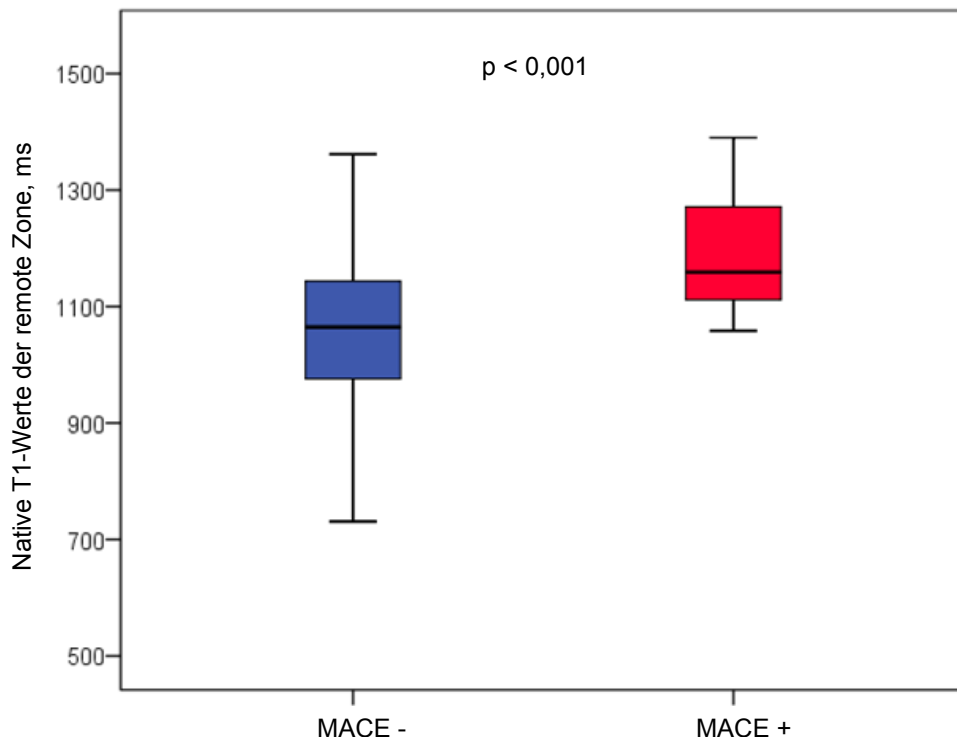
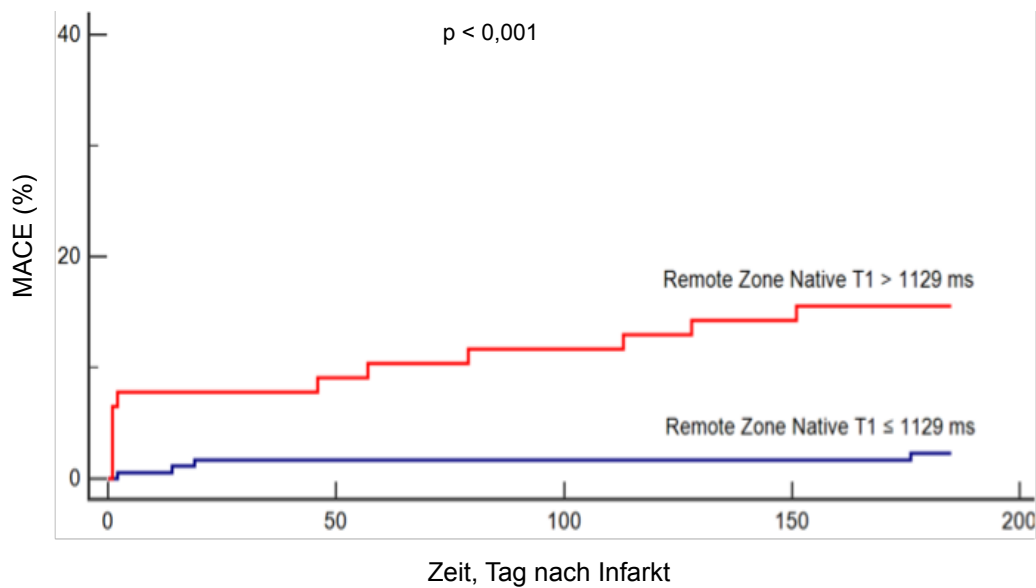


Abbildung 13: Native T1-Werte der „remote“ Zone im Boxplot in Abhängigkeit des Auftretens von MACE. Native T1-Werte der „remote“ Zone in Abhängigkeit von MACE; Darstellung als Boxplot (25. Perzentile, Median, 75. Perzentile), Endpunkte bei 10. und 90. Perzentile (74).

MACE=*major adverse cardiac events*

Basierend auf den ROC-Kurven Analysen eigneten sich native T1-Werte der „remote“ Zone >1129 ms am besten für die Prädiktion für MACE („Area under the curve“ = AUC = 0,78 [95% KI: 0,70-0,86], $p < 0,001$). Dementsprechend ergab sich, dass das Risiko für MACE bei Patienten mit T1-Werten >1129 ms signifikant höher war (12 [15,6%] vs. 4 [2,2%], $p < 0,001$, Abbildung 14).



Anzahl der Risikopatienten
Native T1-Werte \leq 1129ms

178 175 175 175 0

Anzahl der Risikopatienten
Native T1-Werte $>$ 1129ms

77 70 68 66 0

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve der Inzidenz klinischer Ereignisse von Tod, Reinfarkt und neu aufgetretene Herzinsuffizienz (MACE) innerhalb der ersten 6 Monate nach AMI in Abhängigkeit von den nativen T1-Werten der „remote“ Zone (74). MACE=major adverse cardiac events

Folgende kardiale MRT-Parameter zeigten in der univariaten COX-Regressionsanalysen einen signifikanten Zusammenhang mit MACE: LV-EF $< 40,6\%$ (HR: 7,4 [2,6-21,3], $p < 0,001$), IS $> 25,1\%$ LV (HR: 5,8 [2,0-16,8], $p = 0,001$), MSI $< 28,2$ (HR 10,4 [2,9-37,0], $p < 0,001$) und native T1-Werte der „remote“ Zone $> 1129\text{ms}$ (HR: 7,4 [2,4-23,0], $p = 0,001$). In den multivariaten COX-Regressionsanalysen zeigten sich die LV-EF, die MSI und die nativen T1-Werte der „remote“ Zone als unabhängige Prädiktoren für MACE (Tabelle 12).

Tabelle 12: Kardiale MRT Prädiktoren für MACE in univariater und multivariater COX Regressionsanalyse (74).

	Univariate Analyse	p-Wert	Multivariate Analyse	p-Wert
	Hazard Ratio mit 95% KI		Hazard Ratio mit 95% KI	
LV-EF <40,6%	7,4 [2,6-21,3]	<0,001	3,6 [1,2-11,0]	0,028
IS >25,1 %LV	5,8 [2,0-16,8]	0,001	-	-
MSI <28,2	10,4 [2,9-37,0]	<0,001	4,9 [1,3-19,0]	0,020
native T1-Werte der „Remote“ Zone >1129ms	7,4 [2,4-23,0]	0,001	5,0 [1,6-15,9]	0,007

KI=Konfidenzintervall; LV-EF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MACE=*major adverse cardiac events*; MSI=*myocardial salvage index*; IS=Infarktgröße

Die Einbeziehung von nativen T1-Werten der „remote“ Zone zusätzlich zur LV-EF resultierte in einer Verbesserung der Prädikation von MACE in dem vorliegenden STEMI-Kollektiv (AUC von 0,79 auf 0,85 [p=0,012]). Gleichmaßen konnte eine signifikante Verbesserung der AUC bei Hinzunahme der nativen T1-Werte der „remote“ Zone zusätzlich zur IS (von 0,75 auf 0,82, p=0,006) und dem MSI (von 0,78 auf 0,81, p=0,039) erreicht werden.

In den Reklassifikationsanalysen angewendeten Risikolevel von <1%, 1% bis <6%, 6% bis 12% und >12% sind die nativen T1-Werte in ein Prädiktionsmodell eingeschlossen und im Anschluss mit der LV-EF, der IS und dem MSI verglichen worden. Daraus ergab sich ein NRI von 0,82 (95% KI 0,46-1,17, p<0,001) und ein IDI von 0,07 (95% KI 0,02-0,13, p=0,01). Daraus ergibt sich, dass 40% der Ereignisse und 7% der Nicht-Ereignisse höher kategorisiert, das heißt eine verbesserte Klassifikation erhielten, wohingegen 13% der Ereignisse und 6% der Nicht-Ereignisse niedriger kategorisiert wurden. Somit sind 27% der Ereignisse und 55% der Nicht-Ereignisse verbessert reklassifiziert worden. Der kontinuierliche NRI betrug 0,94 (95% KI 0,48-1,41, p<0,001). Nutzte man die Risikolevel, die sich aus dem Punktesystem ergaben (sehr niedrig=0% MACE, niedrig=1,5% MACE, mittelgradig=10,5% MACE und hoch=28,9% MACE), führte das Hinzufügen der nativen T1-Werte der „remote“ Zone ebenfalls zu einer signifikanten Verbesserung der Risikovorhersage: NRI 0,49 (95% KI 0,18-0,08, p=0,002) (74).

Zusätzlich zu den kardialen MRT-Variablen waren weitere klinische Variablen mit MACE innerhalb von sechs Monaten nach STEMI in der univariaten Regressionsanalyse assoziiert: anteriorer Myokardinfarkt (HR: 3,1 [1,1-8,9], $p < 0,037$), Killip-Klasse >1 (HR: 3,3 [1,1-10,2], $p < 0,039$) und Resolution der ST-Hebung (HR: 0,98 [0,97-0,99], $p < 0,028$). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden schließlich die Killip-Klasse >1 , die ST-Segment Resolution und die nativen T1-Werte der „remote“ Zone >1129 ms als unabhängige Prädiktoren für MACE identifiziert (Tabelle 13).

Die Einbeziehung der nativen T1-Werte der „remote“ Zone in Ergänzung zur Killip-Klasse resultierte in einem signifikanten Anstieg der AUC von 0,58 auf 0,79 ($p < 0,001$). In ähnlicher Weise zeigte die Hinzunahme der nativen T1-Werten der „remote“ Zone mit der ST-Segment-Resolution einen signifikanten Anstieg der AUC von 0,66 auf 0,79 ($p = 0,011$).

Tabelle 13: Klinische Prädiktoren für MACE in univariater und multivariater COX-Regressionsanalyse (74).

	Univariate Analyse Hazard Ratio mit 95% KI	p-Wert	Multivariate Analyse Hazard Ratio mit 95% KI	p-Wert
Killip-Klassifikation >1	3,3 [1,1-10,2]	0,039	3,9 [1,2-12,5]	0,024
ST-Segment Resolution, %	0,98 [0,97-0,99]	0,028	0,98 [0,96-0,99]	0,017
Vorderwandinfarkt	3,1 [1,1-8,9]	0,037	-	-
„Remote“ Zone native T1-Werte >1129ms	7,4 [2,4-23,0]	0,001	6,6 [2,1-20,7]	0,001

KI=Konfidenzintervall; MACE=*major adverse cardiac events*

6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit konnte einen eindeutigen Zusammenhang von Veränderung des nicht-infarzierten „*remote*“ Myokards gemessen mittels nativem T1-Mappings mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit akut reperfundiertem STEMI zeigen. Es ergeben sich aus den Ergebnissen drei wesentliche Schlussfolgerungen:

- a. Die nativen T1-Werte des „*remote*“ Myokardiums, deren quantitative Bestimmung mit MRT-Mapping-Sequenzen ohne Kontrastmittel erfolgte, sind mit etablierten Parametern für myokardiale Schädigung (IS, MVO, MSI) und Dysfunktion (LV-EF) assoziiert.
- b. Native T1-Werte der „*remote*“ Zone konnten als ein unabhängiger Prädiktor für MACE sechs Monate nach akutem STEMI identifiziert werden.
- c. Native T1-Werte der „*remote*“ Zone haben zusätzlich zu den etablierten klinischen Risikofaktoren/Prognosemarkern sowie zur LV-EF eine unabhängige prognostische Information, die eine optimierte Vorhersage von klinischen Ereignissen ermöglicht. Somit sind frühzeitige Veränderungen des „*remote*“ Myokards beim STEMI ein wichtiger, neuer Parameter für den Schweregrad des STEMI und folglich für die Prädiktion von MACE.

Aus den Studienergebnissen könnten sich zukünftige Verbesserungen in der Behandlung von Patienten mit STEMI ergeben, mit dem Ziel, neben dem eigentlichen Infarktgebiet auch das nicht-infarzierte Myokard zu therapieren und folglich in die Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt einzubeziehen.

6.1 Charakterisierung des Myokards mittels T1-Mapping Sequenzen

Das Interesse an der Charakterisierung des Myokardgewebes mittels nicht-invasiven T1-Mapping zeigte zuletzt einen rasanten Anstieg infolge der wichtigen Weiterentwicklungen der Bildsequenzen, die zu einer deutlich besseren Robustheit und somit klinischen Anwendbarkeit von T1-Mapping-Protokollen geführt haben (9). Zur differentialdiagnostischen Beurteilung von ischämischen und nicht-ischämischen Kardiomyopathien weist die Bestimmung der nativen T1-Werte deutliche Vorteile im Vergleich zum LGE auf (34). Auf LGE-Bildern kann eine diffuse kardiale Fibrose unerkant bleiben (34). Bereits bei Patienten mit NIDCM konnte gezeigt werden, dass das native T1-Mapping der einzige unabhängige Prädiktor für Tod jeglicher Ursache und dem kombinierten Endpunkt aus Tod und/oder Hospitalisierung infolge von Herzinsuffizienz ist (70). Ferner zeigte sich, dass native T1-Zeiten eine starke Korrelation mit Markern für Krankheitsschwere und Mortalität bei Patienten mit kardialer Leichtketten- und Transthyretin-Amyloidose haben (3, 34). Bei beiden Formen der Amyloidose konnten verlängerte native T1- und EZV-Werte festgestellt werden. Aufgrund der häufigen renalen Beteiligung bei einer Amyloidose ist der Verzicht von Kontrastmittel hier von besonderem Vorteil. Die kardiale Amyloidose kann mittels nativem T1-Mapping zuverlässig diagnostiziert und von der HCM unterschieden werden. Dies stellt eine wichtige klinische Differentialdiagnose dar (34, 69). Die frühe Identifikation und Differenzierung zwischen den Amyloidoseformen ist essenziell bei der Einleitung einer frühen krankheitsspezifischen Therapie, da die Patienten unbehandelt eine sehr schlechte Prognose haben. Die Bestimmung des EZV ist der erste nicht-invasive Test zur Quantifizierung der kardialen Amyloidose und stellt ein potentiell Hilfmittel zur Verlaufs- und Therapiekontrolle dar (34).

Veränderte native T1-Werte ließen sich ebenfalls in zahlreichen Studien bei Patienten mit diabetischer Kardiomyopathie, Takotsubo Kardiomyopathie, arrhythmogener rechtsventikulärer Kardiomyopathie, kardialer Hämosiderose, Morbus Fabry und rheumatoider Arthritis nachweisen (29, 34, 69). Dennoch sind die nativen T1-Werte in Bezug auf die kardiale Hämosiderose und Morbus Fabry nicht zwingend pathognomonisch. Da ein vergrößertes Interstitium auch bei einer Vielzahl anderer Kardiomyopathien vorkommt (Amyloidose, Fibrose), können

beispielsweise Eisenablagerungen im Frühstadium einer kardialen Hämosiderose durch das native T1-Mapping möglicherweise zunächst übersehen werden (34). Im Rahmen einer hypertrophen Kardiomyopathie korrelieren die verlängerten nativen T1-Werte mit der Wanddicke und lassen auf die Krankheitsschwere schließen (34, 69). Umgekehrt proportional verhält es sich bei der dilatativen Kardiomyopathie, bei der verlängerte native T1-Werte mit einer reduzierten Wanddicke einhergehen (34). Die Bestimmung des EZVs reflektiert womöglich den myokardialen Kollagengehalt und kann somit als ein nicht-invasiver Biomarker zum Monitoring des Therapieerfolges und Hilfe der Risikostratifizierung der Patienten mit DCM angesehen werden (34).

Neben den bereits genannten Erkrankungen findet das Prinzip des kardialen nativen T1-Mappings vor allem bei Patienten mit Myokarditis Anwendung (29, 34, 69). Bisher gab es keine zuverlässigen Prädiktoren, die den Heilungsverlauf und die Vitalität des Myokards vorhersagen konnten. Mittels kardialen Mappings konnte eine höhere diagnostische Akkuratät, im Speziellen bei der Quantifizierung des EZV erreicht werden (29, 34). Sowohl T1- und T2-Mapping als auch die Bestimmung des EZV erlauben eine genauere Identifikation und Quantifikation diffuser Fibrose und ödematöser Veränderungen im Vergleich zum LGE und spiegeln histologische Korrelate (Inflammation, Nekrose und Fibrose) wider (29, 34). Im Allgemeinen sprechen verlängerte T2-Zeiten für ein akutes inflammatorisches Geschehen. Erhöhte native T1- und EZV-Werte deuten eher auf eine irreversible Myokardschädigung im Sinne einer Fibrose hin (34). Die Verlaufskontrollen dieser MRT-Parameter nach Erstdiagnose einer Myokarditis liefern womöglich bedeutende Informationen zur Prognose und zum Heilungsverlauf. Die entsprechende Differenzierung zwischen ausgeheilter und persistierender Herzmuskelentzündung ist entscheidend für die weiterführende, spezifische Therapie und die Dauer zur Empfehlung einer körperlichen Schonung (34).

Insgesamt fehlt es jedoch an validen Daten für die prognostische Aussagekraft von nativem T1-Mapping bei Patienten nach AMI, da diese noch nicht ausreichend erforscht sind. Interessanterweise sind Veränderungen der T1-Werte im nicht-infarzierten „*remote*“ Myokard sehr früh nach dem Akutereignis nachweisbar (12,

13). Dies bestätigt sich auch in der vorliegenden Arbeit, bei der innerhalb von drei Tagen nach stattgefundenem Myokardinfarkt Veränderungen im nicht-infarzierten Randgebiet mittels T1-Mapping-Sequenzen detektiert werden konnten. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien wurde in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zwischen den nativen T1-Werten der „remote“ Zone, der LV-EF und der IS beobachtet (12). Carrick et al. demonstrierten, dass die nativen T1-Werte der „remote“ Zone unabhängig mit dem linksventrikulären Remodeling korrelieren. Dieser Zusammenhang wurde bei Patienten in einer akuten kardialen MRT und in einer Verlaufskontrolle sechs Monate nach STEMI beobachtet (12). Es wurde dort allerdings nicht festgestellt, ob der Zusammenhang von den etablierten MRT-Parametern für die Infarktschwere unabhängig ist. Außerdem ergab sich keine Einschätzung, inwieweit native T1-Werte zusätzliche prognostische Informationen zu den bisherigen Infarktcharakteristika bieten.

6.2 Risikostratifizierung durch multiparametrische kardiale MRT-Bilder

Zahlreiche Studien haben über das letzte Jahrzehnt demonstriert, dass die IS und die mikrovaskuläre Schädigung stark mit der kardiovaskulären Prognose und dem Überleben von Patienten mit STEMI zusammenhängen (75). In der kardialen MRT abgeleitete Marker für den Myokardschaden (IS, MVO) haben folglich einen starken prognostischen Wert zusätzlich zu den etablierten klinischen Parametern (z.B. Alter, Killip-Klasse), Biomarkern (z.B. Troponin, CK), EKG-Markern (z.B. ST-Resolution) und der LV-EF (75). Aufgrund der hohen prognostischen Relevanz der IS zielen die meisten Bemühungen und Erkenntnisse der bisherigen Studien darauf ab, die Größe des Infarktgewebes zu reduzieren. Bis dato wurde den begleitenden Veränderungen im „remote“, dem nicht-infarzierten Myokardgewebe, nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass native T1-Werte des „remote“ Myokards als ein neuer, früher, nicht-invasiver Marker angesehen werden kann, der es ermöglicht neben dem eigentlichen Myokardschaden Hochrisikopatienten zu identifizieren.

Durch das Messen nativer T1-Werte im „*remote*“ Myokard kann bereits zum Zeitpunkt der initialen Hospitalisierung ein starker unabhängiger Prädiktor für zukünftige klinische Ereignisse im Verlauf nach STEMI gemessen werden. Diese Ergebnisse stellen eine Erweiterung der bisherigen Erkenntnisse im Hinblick auf die Relevanz des „*remote*“ Myokards dar. Interessanterweise war es zudem möglich, den zunehmenden prognostischen Wert von nativen T1-Werten der „*remote*“ Zone zusätzlich zu den bisherigen etablierten klinischen Risikofaktoren sowie kardialen MRT-Parametern für die linksventrikuläre Funktion sowie für die myokardiale Schädigung zu demonstrieren. Demnach heben die Daten der vorliegenden Arbeit hervor, dass nicht nur die Menge des Infarktgewebes, sondern auch diffuse Gewebsanomalien in nicht-ischämischen Arealen von großer prognostischer Bedeutung sind (74).

Die Veränderungen der nativen myokardialen T1-Werte sind am ehesten auf intra- und extrazelluläre Faktoren zurückzuführen, wobei der genaue Pathomechanismus unklar ist (12, 53, 82). Der Verschluss einer Koronararterie genauso wie die Reperfusion des ischämischen Myokards bei STEMI löst sowohl eine lokale als auch systemische Entzündungsreaktion aus. Im „*remote*“ Myokard ist diese Reaktion mit der Aktivierung pro-inflammatorischer Signalwege und der Leukozyteninfiltration assoziiert (53). Das Ausmaß einer solchen Entzündungsreaktion ist als wichtiger Faktor in der Bildung/Auslösung eines schweren post-infarzierten Remodelings anerkannt (82). Dementsprechend repräsentiert die Zunahme der nativen T1-Werte der „*remote*“ Zone während der Akutphase nach einem AMI vermutlich ein myokardiales Ödem und eine Hyperzellularität als Folge der Entzündung (12, 13, 53, 74, 82). Die T1-Werte sind jedoch nicht nur durch interstitielle und intrazelluläre Flüssigkeitsveränderungen beeinflusst, sondern auch durch Veränderungen im intravaskulären Kompartiment (13, 56, 74). Alterierende vasodilatatorische Änderungen als Konsequenz von steigendem Sauerstoffverbrauch in „*remote*“-Regionen beeinflussen womöglich ebenfalls die nativen T1-Werte. Andererseits können steigende native T1-Werte im Gegensatz zu der primären Entzündungsreaktion eine frühe diffuse myokardiale Fibrose widerspiegeln (87, 88). In einer Studie von Chan et al. wurde T1-Mapping bei einer kleinen Patientenkohorte mit AMI (n=25) angewendet. Im „*remote*“ Myokard fanden sich verkürzte post-contrast T1-Zeiten, die vereinbar mit

einer frühen extrazellulären Matrixexpansion sind (13). Im Gegensatz dazu ergaben sich in der Studie von Chan et al. keine Hinweise für ödematöse Veränderungen in der „remote“ Zone (13). Dies steht in Übereinstimmung zu einer weiteren Studie, in der keine Differenz in T2-Werten zwischen dem Myokard von AMI-Patienten und dem eines Gesunden festgestellt werden konnte (95).

Histologische Studien bei Patienten mit Aortenklappenstenose haben einen Zusammenhang zwischen nativen T1-Werten und myokardialer Fibrose demonstriert (9). Darüber hinaus lassen Hinweise von Tierstudien auf einen Anstieg von Kollagen und Myofibroblasten in dem nicht-infarzierten Myokard innerhalb der ersten Tage nach AMI schließen (15). Schlussendlich führen Veränderungen der regionalen mechanischen Belastung zu einer kompensatorischen zellulären Hypertrophie, Hyperkinese und zellulärer Dysfunktion, was womöglich einen weiteren potentiellen Mechanismus der T1-Veränderungen darstellt (5, 50, 60). In der bereits erwähnten Studie von Carrick et al. ergab sich jedoch kein Zusammenhang zwischen nativen T1-Werten und dem frühen Anstieg von nT-pro-BNP. Dies deutet darauf hin, dass linksventrikulärer Wandstress eher nicht als beeinflussender Faktor von nativen T1-Werten im Akutstadium anzusehen ist (12).

6.3 Klinische und prognostische Relevanz der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass Änderungen der nativen T1-Werte im „remote“ Myokard ein neuer nicht-contrastmittelabhängiger, kardialer MRT-Marker für eine schlechtere Prognose bei Patienten mit reperfundiertem STEMI darstellt. Der Verzicht von Gadolinium-basierenden Kontrastmittel (GBKM) kann insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz von Vorteil sein. Die Beziehung zwischen GBKM und dem Auftreten von nephrogener systemischer Fibrose wurde beispielsweise bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz beschrieben (33). Außerdem gibt es einige Hinweise bezüglich der Akkumulation von GBKM in mehreren Geweben, einschließlich der Knochen, Nieren und Gehirn trotz intakter Nierenfunktion (44). Die klinische Bedeutung solcher Ergebnisse bleibt zu definieren, unterstreicht aber den Vorzug von nicht-contrastmittelabhängigen MRT-Techniken. Natives T1-Mapping ist demnach im

erweiterten Umfang bei Patienten mit STEMI anwendbar und auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz in Betracht zu ziehen. Die Daten dieser Studie deuten darauf hin, dass natives T1-Mapping geeignet ist, um Gewebsanomalien im nicht-infarzierten Myokard zu erfassen, was sonst durch die eigentlichen nur mit KM generierbaren LGE-Bilder versäumt worden wäre. Folgerichtig sollte eine optimale, individuelle Risikostratifizierung die Auswertung der nativen T1-Werte der „*remote*“ Zone mittels kardialer MRT beinhalten. Nichtsdestotrotz bleibt der klinische Vorteil für Patienten mit STEMI aufgrund des Mangels an randomisierten Studien, die eine geeignete MRT-geleitete Behandlungsstrategie untersuchen, derzeit unklar.

Der frühe Nachweis von diffusen myokardialen Gewebspathologien in dem nicht-infarzierten Myokard von Überlebenden eines STEMI sollte die Einleitung einer schnellen krankheitsspezifischen Therapie zur Folge haben. Interessanterweise zeigten erste experimentelle Studien vielversprechende Ergebnisse für die Behandlung von Veränderungen im „*remote*“ Myokard (65). So zeigte Chan et al., dass frühe T1-Änderungen sich teilweise über die Zeit zurückbilden können und darauf hindeuten, dass die myokardiale Gewebsfibrose nach AMI zumindest teilweise reversibel ist (13). Dieser Prozess kann zum Beispiel durch Aldosteronantagonisten oder ACE-Hemmer verbessert werden (8, 41). Dennoch gibt es gegenwärtig keine klinische Studie mit dem Ziel native T1-Werte der „*remote*“ Zone therapeutisch zu beeinflussen. Die Daten der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Rolle einer Quantifizierung der nativen T1-Werte als mögliches zusätzliches therapeutisches Ziel in der zukünftigen Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt. Hierzu sind weitere prospektive randomisierte Studien notwendig.

6.3 Studienlimitationen

In der vorliegenden Studie wurde die bisher größte Anzahl von STEMI-Patienten mittels Mapping-Techniken hinsichtlich einer diffuser Fibrose im „*remote*“ Myokard untersucht. Dennoch sind der Stichprobenumfang sowie die Anzahl der MACE-Ereignisse relativ klein. Weiterhin haben monozentrische Studien vorgegebene Limitationen. Um den Zusammenhang zwischen diffusem Remodeling und AMI weiter zu erforschen, sind multizentrische Studien mit größeren Patientenkohorten

erforderlich, um die Bestätigung der Resultate der vorliegenden Arbeit zu unterstreichen. Nichtsdestotrotz sind die Patienteneigenschaften, die Ergebnisse der kardialen MRT für den Infarktschweregrad und der Inzidenz von MACE mit anderen MRT-Studien vergleichbar (27).

Seit dem Beginn dieser Studie sind weitere unterschiedliche T1-Mapping Techniken mit zusätzlicher Optimierungen verfügbar. Der vergleichbare Wert verschiedener Techniken genauso wie der optimale „*cut-off*“ für T1-Werte muss in zukünftigen Studien definiert werden. Indes ist natives T1-Mapping mithilfe der MOLLI-Sequenz, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurde, klinisch erprobt und weist eine hohe Reproduzierbarkeit auf.

Die Entzündungsreaktion nach einem STEMI, inklusive des myokardialen Ödems ist ein dynamischer Verlauf. Somit beeinflusst die Zeit bis zu der Durchführung der kardialen MRT womöglich auch die nativen T1-Werte. Dennoch ergab sich in der vorliegenden Studie keine Assoziation der nativen T1-Werte mit der Zeit bis zur MRT-Untersuchung. Um dieses Detail genauer zu untersuchen, wären umfassende longitudinale Studien, die die ersten Wochen nach Infarktereignis beinhalten, interessant.

Letztlich muss eine potentielle „*bias*“ der Studienergebnisse durch Artefakte thematisiert werden. Beispielsweise ist das Risiko des Einschusses von Artefakten (partielles Voxelvolumen) in der lateralen Wand höher im Vergleich zu der septalen Wand (69). Demzufolge erfolgte die Positionierung der ROI, wie es sich bereits in anderen Studien bewährt hat (77), auch in der vorliegenden Arbeit intramyokardial (74). Gleichwohl kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieses Verfahren zumindest teilweise die Ergebnisse der Studie beeinflusst hat. Eine weitere Limitation bietet die Standard-MOLLI-Sequenz selbst, welche für die Datenakquirierung eine Atempause über mehrere Herzaktionen benötigt (34, 74, 88, 90). Grundvoraussetzung hierfür ist jedoch eine entsprechende Compliance des Patienten. Zudem hängen die volle „*Recovery*“-Magnetisierung sowie die nativen T1-Werte von der Herzfrequenz ab. Dies kann bei tachykarden Herzfrequenzen zu Ungenauigkeiten der Bildqualität und Messfehlern führen. Daher und aufgrund anderer verschiedener Ursachen lagen bei 19 Patienten keine analysierbaren MRT-Daten vor. Abschließend ist zu bemerken, dass in diese Studie ausschließlich STEMI-Patienten eingeschlossen und untersucht wurden. Auch wenn bereits andere Studien vielversprechende Ergebnisse und

Zusammenhänge zwischen diffuser kardialer Fibrose und Amyloidose, Patienten mit Aortenklappenstenose oder HCM erzielten, so sind nur wenige Daten für einen spezifischen Zusammenhang zwischen diffusem Remodeling und NSTEMI existent.

7 Zusammenfassung

Die Verbesserung der Risikostratifizierung und Therapie von Patienten mit STEMI ist essentiell, um die weiterhin hohe Morbidität und Mortalität im Rahmen eines Myokardinfarkts zu verbessern. Die rasche Diagnosestellung mit umgehender Zuführung zu einer primären PCI, die leitliniengerechte medikamentöse Therapie sowie die Optimierung der Primär- und Sekundärprävention haben zu einer Reduktion der Akut- und Langzeitsterblichkeit nach STEMI in Deutschland geführt. Dennoch bleibt der AMI eine der Haupttodesursachen in den Industrienationen. Für die frühestmögliche Abschätzung der Schwere und der Prognose eines AMI haben zahlreiche vorhergehende Studien die zunehmende Bedeutung der kardialen MRT verdeutlicht.

Klassischerweise haben insbesondere die im MRT quantifizierbare Infarktgröße und der mikrovaskuläre Schaden eine hohe prognostische Relevanz. Neben dem eigentlichen Infarktgebiet kommt es im Rahmen eines STEMI auch zu frühzeitigen, diffusen Veränderungen des nicht-infarzierten „remote“ Myokards. Diese feinen myokardialen Veränderungen sind neuerdings durch native T1-Mapping-Sequenzen in der kardialen MRT detektierbar. Bisher wurden T1-Mapping-Sequenzen bei Patienten mit Myokardinfarkt nur in kleinen Studien angewendet und die prognostische Relevanz von Veränderungen des nicht-infarzierten Myokards ist unklar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher mittels T1-Mapping-Sequenzen den Zusammenhang zwischen der eigentlichen Myokardschädigung und der diffusen Fibrose im nicht-infarzierten „remote“ Myokard bei STEMI-Patienten zu untersuchen. Weiterhin wurde die prognostische Wertigkeit der nativen T1-Zeiten im Hinblick auf klinische Endpunkte (Reinfarkt, Herzinsuffizienz, Tod) innerhalb eines sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraums geprüft.

Hierzu wurde zwischen April 2011 und Mai 2014 bei insgesamt 255 STEMI-Patienten im Median drei Tage nach Myokardinfarkt eine kardiale MRT mit T1-Mapping-Sequenzen durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend ihres T1-Wertes in zwei Gruppen eingeteilt, wobei der optimale T1-Grenzwert mit Hilfe von ROC-Kurven (Youden-Index) statistisch ermittelt wurde. Die erste Gruppe umfasste 178 Patienten mit einer T1-Zeit $<1192\text{ms}$, während in der zweiten Gruppe 77 Patienten mit einer T1-Zeit $\geq 1192\text{ms}$ analysiert wurden. Die nativen

T1-Zeiten wurden mit den klassischen MRT-Parametern der klinischen Prognose (LV-EF, IS, MVO und MS) und mit etablierten klinischen Prognoseparametern (z.B. Alter, Diabetes, Herz- und Niereninsuffizienz, Herzrhythmusstörungen) verglichen. Als primärer Endpunkt der Studie galten sogenannte „*major adverse cardiac events*“, ein kombinierter Endpunkt aus Tod, Reinfarkt und neu aufgetretener Herzinsuffizienz.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, dass frühzeitige Veränderungen des „*remote*“ Myokards mit der Schwere des AMIs korrelieren. Höhere T1-Zeiten des „*remote*“ Myokards waren mit größeren Infarkten, weniger MS und ausgeprägterem mikrovaskulären Schaden assoziiert. Folglich zeigten die nativen T1-Zeiten des „*remote*“ Myokards auch eine hohe prognostische Relevanz. Der Zusatznutzen zu den klinischen Risikofaktoren und den etablierten MRT-Parametern besteht in der Möglichkeit des frühen Nachweises von diffuser Fibrose im nicht-infarzierten Myokard und somit in der frühen Identifikation von Hochrisikopatienten. Neben der Bestimmung der eigentlichen Myokardschädigung/Infarktausdehnung durch die etablierten MRT-Parameter (IS, MVO) kann bereits zum Zeitpunkt der initialen Hospitalisierung eine Vorhersage für zukünftige klinische Ereignisse getroffen werden.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie dafür, dass die nativen T1-Werte als ein neuer, kontrastmittelunabhängiger MRT-Parameter der klinischen Prognose nach STEMI anzusehen sind. Die Charakterisierung der Veränderungen in der „*remote*“ Zone durch natives T1-Mapping könnte somit auch für Therapieoptimierungen von Postinfarktpatienten nützlich sein und zu einer optimierten Risikoeinschätzung nach AMI führen. Zur weiteren Beurteilung der prognostischen und klinischen Relevanz werden größere multizentrische Studien erforderlich sein.

8 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, Gross M, Dietz R, Friedrich MG: Delayed Enhancement and T2-Weighted Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Differentiate Acute From Chronic Myocardial Infarction. *Circulation*. 109, 2411-2416 (2004)
2. Adams KF Jr.: Pathophysiologic role of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. *Am J Health Syst Pharm.*; 61 Suppl 2, 4-13 (2004)
3. Banypersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, Piechnik SK, Whelan CJ, Herrey AS, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Moon JC: T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J*. 36, 244-251 (2015)
4. Been M, Smith MA, Ridgway JP, Brydon JW, Douglas RH, Kean DM, Best JJ, Muir AL.: Characterisation of acute myocardial infarction by gated magnetic resonance imaging. *Lancet*. 2, 348-350 (1985)
5. Bogaert J, Bosmans H, Maes A, Suetens P, Marchal G, Rademakers FE: Remote myocardial dysfunction after acute anterior myocardial infarction: impact of left ventricular shape on regional function: a magnetic resonance myocardial tagging study. *J Am Coll Cardiol*. 35, 1525-1534 (2000)
6. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S.: Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 55: 102-110 (2010)
7. Bondarenko O, Beek AM, Hofman MB, Kühl HP, Twisk JW, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC: 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 (2005)
8. Brilla CG1, Matsubara L, Weber KT: Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension*. 28, 269-275 (1996)

9. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, Francis JM, Karamitsos TD, Prendergast BD, Robson MD, Neubauer S, Moon JC, Myerson SG: Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart*. 99, 932-937 (2013)
10. Buller CE, Fu Y, Mahaffey KW, Todaro TG, Adams P, Westerhout CM, White HD, van 't Hof AW, Van de Werf FJ, Wagner GS, Granger CB, Armstrong PW: ST-segment recovery and outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Circulation*. 118, 1335-1346 (2008)
11. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG: Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 360, 2705-2718 (2009)
12. Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Watkins S, Hood S, Davie A, Mahrous A, Sattar N, Welsh P, Tzemos N, Radjenovic A, Ford I, Oldroyd KG, Berry C.: Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI: Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 8, 779-789 (2015)
13. Chan W, Duffy SJ, White DA, Gao XM, Du XJ, Ellims AH, Dart AM, Taylor AJ: Acute Left Ventricular Remodeling Following Myocardial Infarction – Coupling of Regional Healing With Remote Extracellular Matrix Expansion. *JACC Cardiovasc Imaging*. 5, 884-893 (2012)
14. Cheng R, Wei G, Yu L, Su Z, Wei L, Bai X, Tian J, Li X: Coronary flow reserve in the remote myocardium predicts left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Yonsei Med J*. 55, 904-911 (2014)
15. Cleutjens JP1, Verluyten MJ, Smiths JF, Daemen MJ: Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart. *Am J Pathol*. 147, 325-338 (1995)
16. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N: Cardiac Remodeling – Concepts and clinical implications: A consensus paper from international forum on cardiac remodeling Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 35, 569-582 (2000)
17. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res*. 89, 201-210 (2001)

18. David RB, Almeida ED, Cruz LV, Sebben JC, Feijó IP, Schmidt KE, Avena LM, Gottschall CA, Quadros AS: Diabetes Mellitus and Glucose as Predictors of Mortality in Primary Coronary Percutaneous Intervention. *Arq Bras Cardiol.* 12, (2014)
19. Delcayre C, Silvestre JS, Garnier A, Oubenaissa A, Cailmail S, Tatara E, Swynghedauw B, Robert V.: Cardiac aldosterone production and ventricular remodeling. *Kidney Int.* 57, 1346-1351 (2000)
20. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 44, 837-845 (1988)
21. Desch S, Eitel I, de Waha S, Fuernau G, Lurz P, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H.: Cardiac magnetic resonance imaging parameters as surrogate endpoints in clinical trials of acute myocardial infarction. *Trials.* 12, 204 (2011)
22. Desch S, Engelhardt H, Meissner J, Eitel I, Sareban M, Fuernau G, de Waha S, Grothoff M, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H.: Reliability of myocardial salvage assessment by cardiac magnetic resonance imaging in acute reperfused myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 28, 263-272 (2012)
23. Di Angelantonio E1, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ.* 341, 4986 (2010)
24. Dizon JM, Brener SJ, Maehara A, Witzendichler B, Biviano A, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Mehran R, Gibson CM, Stone GW: Relationship between ST-segment resolution and anterior infarct size after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the INFUSE-AMI trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 3, 78-83 (2014)
25. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H.: Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 55, 2470-2479 (2010)
26. Eitel I, Desch S, de Waha S, Fuernau G, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H.: Long-term prognostic value of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *Heart.* 97, 2038-2045 (2011)
27. Eitel I, de Waha S, Wöhrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G, Thiele H.: Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging

after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 64, 1217-1226 (2014)

28. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, Fuernau G, Sandri M, Mangner N, Linke A, Erbs S, Lurz P, Boudriot E, Mende M, Desch S, Schuler G, Thiele H.: 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 (2015)

29. Eitel I, Strohm O.: Bildgebung des Myokards und der Myokardfunktion. Wertigkeit der kardialen MRT bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *Kompodium Herz-Kreislauf* 7(1), 26-30 (2011)

30. Frangogiannis NG: The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol.* 11, 255-265 (2014)

31. Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, Wellmann J, Keil U, Breithardt G, Reinecke H: German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *Eur Heart J.* 35, 979-988 (2014)

32. Graumann R, Barfuß H, Hentschel D, Oppelt A.: TOMROP: eine Sequenz zur Bestimmung der Längsrelaxationszeit T1 in der Kernspintomographie. *electromedica.* 55, 67-72 (1987)

33. Grobner T, Prischl FC: Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int.* 72, 260-264 (2007)

34. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S.: Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 89 (2016)

35. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M: Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 9, 940-952 (2014)

36. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, Crooks LE: Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol.* 52, S. 184-188 (1983)

37. Hsia J, Larson JC, Ockene JK, Sarto GE, Allison MA, Hendrix SL, Robinson JG, LaCroix AZ, Manson JE; Women's Health Initiative Research Group. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. *BMJ*, 338:b219 (2009)

- 38.** Husser O, Chaustre F, Sanchis J, Nunez J, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, Bonanad C, Gomez C, Oltra R, Llacer A, Riegger GA, Chorro FJ, Bodi V: Function of remote non-infarcted myocardium after STEMI: analysis with cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging* 28, 2057-2064 (2012)
- 39.** Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P: 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.* 00, 1-66 (2017)
- 40.** Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ: Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol.* 52, 1574-1580 (2008)
- 41.** Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuée J, Ketelslegers JM, Vincent J, Pitt B, Zannad F: Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation.* 119, 2471-2749 (2009)
- 42.** Jellis CL, Kwon DH: Myocardial T1 mapping: modalities and clinical applications. *Cardiovasc Diagn Ther.* 4, 126-137 (2014)
- 43.** Joost A, Stiermaier T, Eitel C, Fuernau G, de Waha S, Desch S, Thiele H, Eitel I: Impact of Initial Culprit Vessel Flow on Infarct Size, Microvascular Obstruction, and Myocardial Salvage in Acute Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 118, 1316-1322 (2016)
- 44.** Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, Haruyama T, Kitajima K, Furui S.: Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology.* 276, 228-232 (2015)
- 45.** <http://www.kardiologie.diagnostikum-berlin.de/gewebedifferenzierung>
(Tag des Zugriffs: 15.12.2017)

- 46.** Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD: Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol.* 26, 1257-1263 (1995)
- 47.** Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE: Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1. Evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson.* 14, 63 (2012)
- 48.** Kellman P, Wilson JR, Xue H, Bandettini WP, Shanbhag SM, Druey KM, Ugander M, Arai AE: Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *J Cardiovasc Magn Reson.* 14, 64 (2012)
- 49.** Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol Ç, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, EACTS Clinical Guidelines Committee, Sousa Uva M, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin M, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns RJ, Wagner HO, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg.* 46, 517-592 (2014)
- 50.** Kramer CM, Rogers WJ, Park CS, Seibel PS, Shaffer A, Theobald TM, Reichel N, Onodera T, Gerdes AM.: Regional myocyte hypertrophy parallels regional myocardial dysfunction during post-infarct remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 30, 1773-1778 (1998)
- 51.** Kramer CM, Chandrashekhara Y, Narula J: T1 mapping by CMR in cardiomyopathy: a noninvasive myocardial biopsy? *JACC Cardiovasc Imaging.* 6, 532-534 (2013)

- 52.** Landmesser U, Wollert KC, Drexler H: Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodelling. *Cardiovasc Res.* 81, 519-27 (2009)
- 53.** Lee WW, Marinelli B, van der Laan AM, Sena BF, Gorbатов R, Leuschner F, Dutta P, Iwamoto Y, Ueno T, Begieneman MP, Niessen HW, Piek JJ, Vinegoni C, Pittet MJ, Swirski FK, Tawakol A, Di Carli M, Weissleder R, Nahrendorf M: PET/MRI of inflammation in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 59, 153-63 (2012)
- 54.** Look DC, Locker DR.: Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum.* 41, 250-251 (1970)
- 55.** Macfarlane PW: Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol.* 34 Suppl: 235-241 (2001)
- 56.** Mahmood M, Piechnik SK, Levelt E, Ferreira VM, Francis JM, Lewis A, Pal N, Dass S, Ashrafian H, Neubauer S, Karamitsos TD: Adenosine stress native T1 mapping in severe aortic stenosis: evidence for a role of the intravascular compartment on myocardial T1 values. *J Cardiovasc Magn Reson.* 16, 92 (2014)
- 57.** Mani K, Kitsis RN: Myocyte apoptosis: programming ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 41, 761-764 (2003)
- 58.** McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonnet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines.: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 14 (8), 803-864 (2012)
- 59.** Ma Y, de Castro Brás LE, Toba H, Iyer RP, Hall ME, Winniford MD, Lange RA, Tyagi SC, Lindsey ML.: Myofibroblasts and the extracellular matrix network in post-myocardial infarction cardiac remodeling. *Pflugers Arch.* 466, 1113-1127 (2014)

- 60.** Melillo G1, Lima JA, Judd RM, Goldschmidt-Clermont PJ, Silverman HS: Intrinsic myocyte dysfunction and tyrosine kinase pathway activation underlie the impaired wall thickening of adjacent regions during postinfarct left ventricular remodeling. *Circulation*. 93, 1447-58 (1996)
- 61.** Messroghli DR, Niendorf T, Schulz-Menger J, Dietz R, Friedrich MG.: T1-mapping in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 5, 353-9 (2003)
- 62.** Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP: Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med*. 52, 141-6 (2004)
- 63.** Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivananthan MU: Myocardial T1 Mapping: Application to Patients With Acute and Chronic Myocardial Infarction. *Magn Reson Med*. 58, 34-40 (2007)
- 64.** Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging; Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of Cardiology.: Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a society for CMR and CMR working group of the ESC. *J Cardiovasc Magn Reson*. 15: 92 (2013)
- 65.** Moreno-Gonzalez A, Korte FS, Dai J, Chen K, Ho B, Reinecke H, Murry CE, Regnier M.: Cell therapy enhances function of remote non-infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol*. 47, 603-613 (2009)
- 66.** Niiranen TJ, Mäki J, Puukka P, Karanko H, Jula AM: Office, home, and ambulatory blood pressure as predictors of cardiovascular risk. *Hypertension*. 64, 281-286 (2014)
- 67.** Pinto YM, Pinto-Sietsma SJ, Philipp T, et al.: Reduction in left ventricular messenger RNA for transforming growth factor beta(1) attenuates left ventricular fibrosis and improves survival without lowering blood pressure in the hypertensive TGR(mRen2)27 Rat. *Hypertension*. 36, 747-754 (2000)
- 68.** Plein S, Kidambi A: Understanding LV Remodeling Following Myocardial Infarction – Are T1 Maps by CMT the New Guide? *JACC Cardiovasc Imaging*. 5, 894-896 (2012)
- 69.** Puntmann VO, Peker E, Chandrashekar Y, Nagel E: T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res*. 119, 277-99 (2016)

- 70.** Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker G, Kelle S, Hinojar R, Doltra A, Varma N, Child N, Rogers T, Suna G, Arroyo Ucar E, Goodman B, Khan S, Dabir D, Herrmann E, Zeiher AM, Nagel E: T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. International T1 Multicentre CMR Outcome Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 9, 40-50 (2016)
- 71.** Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, Pastor A, Carr-White G, Razavi R, Schaeffter T, Nagel E: Native T1 mapping in differentiations of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 6, 475-484 (2013)
- 72.** Rains MG, Laney CA, Bailey AL, Campbell CL.: Biomarkers of acute myocardial infarction in the elderly: troponin and beyond. *Clin Interv Aging*. 9, 1081-1090 (2014)
- 73.** Rakowski T, Dziewierz A, Legutko J, Kleczynski P, Brzozowska-Czarnek A, Siudak Z, Urbanik A, Dubiel JS, Dudek D.: Creatinekinase-MB assessed in patients with acute myocardial infarction correlates with cardiac magnetic resonance infarct size at 6-month follow up. *Hellenic J Cardiol*. 55, 4-8 (2014)
- 74.** Reinstadler SJ, Stiermaier T, Liebetrau J, Fuernau G, Eitel C, de Waha S, Desch S, Reil JC, Pöss J, Metzler B, Lücke C, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H, Eitel I.: Prognostic Significance of Remote Myocardium Alterations Assessed by Quantitative Noncontrast T1 Mapping in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* (2017)
- 75.** Reinstadler SJ, Thiele H, Eitel I.: Risk stratification by cardiac magnetic resonance imaging after ST-elevation myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol*. 30, 681-689 (2015)
- 76.** Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J: 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 (3); 267-315 (2016)
- 77.** Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO: Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease--the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 15, 18 (2013)

- 78.** Romero-Corral A1, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F: Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 368, 666-678 (2006)
- 79.** Ruffolo RR Jr, Feuerstein GZ: Neurohormonal activation, oxygen free radicals, and apoptosis in the pathogenesis of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*. 32 Suppl 1: 22-30 (1998)
- 80.** Schultz Jel J, Witt SA, Glascock BJ, et al. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin Invest*. 109, 787-796 (2002)
- 81.** Sejersten M, Valeur N, Grande P, Nielsen TT, Clemmensen P.: DANAMI-2 Investigators. Long-term prognostic value of ST-segment resolution in patients treated with fibrinolysis or primary percutaneous coronary intervention results from the DANAMI-2 (DANish trial in acute myocardial infarction-2). *J Am Coll Cardiol*. 54, 1763-1769 (2009)
- 82.** Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A.: Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 63, 1593-1603 (2014)
- 83.** Sommer T, Bauer W, Fischbach K, Kolb C, Luechinger R, Wiegand U, Lotz J, Eitel I, Gutberlet M, Thiele H, Schild HH, Kelm M, Quick HH, Schulz-Menger J, Barkhausen J, Bänsch D.: MR Imaging in Patients with Cardiac Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillators. *Rofo*. 189, 204-217 (2017)
- 84.** Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 33, 2569-2619 (2012)
- 85.** St John Sutton M, Lee D, Rouleau JL, Goldman S, Plappert T, Braunwald E, Pfeffer MA: Left ventricular remodeling and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Circulation*. 107, 2577-2582 (2003)
- 86.** St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, Rouleau J, Parker JO, Arnold MO, Sussex B, Braunwald E.: Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline

predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation*. 96, 3294-3299 (1997)

87. Sung Ho Hwang, MD and Byoung Wook Choi, MD. Advanced Cardiac MR Imaging for Myocardial Characterization and Quantification: T1 Mapping. *Korean Circ J*. 43, 1-6 (2013)

88. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M.: T1 Mapping: Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 9, 67-81 (2016)

89. Thiele H, Nagel E, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Kouwenhoven M, Wahl A, Schuler G, Fleck E.: 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 (2001)

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

91. Thiele H, Schindler K, Friedenberger J, Eitel I, Fürnau G, Grebe E, Erbs S, Linke A, Möbius-Winkler S, Kivelitz D, Schuler G.: Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: the randomized Leipzig immediate percutaneous coronary intervention abciximab IV versus IC in ST-elevation myocardial infarction trial. *Circulation*. 118, 49-57 (2008)

92. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Thygesen K, Alpert JS, White HD; Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA; Chaitman BR, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H; Underwood R, Bax JJ, Bonow JJ, Pinto F, Gibbons RJ; Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghide M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Morais J, Aguiar C, Almahmeed W, Arnar DO, Barili F, Bloch KD, Bolger AF, Botker HE, Bozkurt B, Bugiardini R, Cannon C, de Lemos J, Eberli FR, Escobar E, Hlatky M, James S, Kern KB, Moliterno DJ, Mueller C, Neskovic AN, Pieske BM, Schulman SP, Storey RF, Taubert KA, Vranckx P, Wagner DR: Third

universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 60, 1581-1598 (2012)

93. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, Sibley CT, Chen MY, Bandettini WP, Arai AE: Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J.* 33, 1268-1278 (2012)

94. Ungerer M, Böhm M, Elce JS, Erdmann E, Lohse MJ.: Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. *Circulation.* 87, 454-463 (1993)

95. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, Mihai G, Rajagopalan S, Simonetti OP, Raman SV: Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovasc Imaging.* 4, 269-278 (2011)

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

97. Weishaupt D, Köchli V.D., Marincek B. (Hrsg): Spins und das MR-Phänomen. In: *Wie funktioniert MRI?* 6. Auflage, 1-5, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009

98. Wisenberg G, Prato FS, Carroll SE, Turner KL, Marshall T.: Serial nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with and without reperfusion. *Am Heart J.* 115, 510-518 (1988)

99. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, Shakesprere J, Kellman P, Shroff SG, Schwartzman DS, Mulukutla SR, Simon MA, Schelbert EB: Association Between Extracellular Matrix Expansion Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance and Short-Term Mortality. *Circulation.* 126,1206-1216 (2012)

100. Zimetbaum PJ, Josephson ME: Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 348, 933-940 (2003)

Publikation

Reinstadler SJ, Stiermaier T, Liebetrau J, Fuernau G, Eitel C, de Waha S, Desch S, Reil JC, Pöss J, Metzler B, Lücke C, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H, Eitel I: Prognostic Significance of Remote Myocardium Alterations Assessed by Quantitative Noncontrast T1 Mapping in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017 Jun 9. pii: S1936-878X(17)30399-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.03.015.

Epub ahead of print.

Impact factor: 10, 189

Danksagung

Mein großer Dank gilt in erste Linie meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Ingo Eitel, der mir es ermöglichte diese spannende Arbeit zu verfassen, mir stets geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand und jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte. In diesem Zusammenhang möchte ich dem gesamten wissenschaftlichen Team und allen Mitarbeitern des Kardiologie-Labors des UKSH Campus Lübeck für die freundliche Begleitung während der Datenerhebung sowie anschließende Mitarbeit bei der Publikation danken.

Schließlich bedanke ich mich herzlichst bei meiner Familie, insbesondere meinem Bruder, der mich durchweg bestärkte und ermutigte. Durch seine Unterstützung und den Zuspruch meiner Familie und engen Freunden gelang es mir diese Dissertation fertigzustellen.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Johanna Liebetrau

geb. am 07.02.1988
in Friedrichroda

Weberstraße 80
60318 Frankfurt am Main

Tel.: 0176-80079203
E-Mail: johanna.liebetrau@web.de



SCHUL- UND BERUFSAUSBILDUNG

seit April 2015	Assistenzärztin in Weiterbildung für Innere Medizin im Krankenhaus Nordwest in Frankfurt am Main
2014 – 2015	Promotionssemester, Universität zu Lübeck Disserationsthema: Prognostische Relevanz von Veränderungen des nicht-infarzierten Myokards analysiert mittels kardialer Magnetresonanztomographie (T1-Mapping) bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt
2007 – 2014	Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
2006 – 2007	International School of English Toronto/Vancouver
1998 – 2006	Allgemeine Hochschulreife mit der Note 1,3 am Perthes Gymnasium Friedrichroda

PUBLIKATION

09. Juni 2017
Reinstadler SJ, Stiermaier T, **Liebetrau J**, Fuernau G, Eitel C, de Waha S, Desch S, Reil JC, Pöss J, Metzler B, Lücke C, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H, Eitel I.: Prognostic Significance of Remote Myocardium Alterations Assessed by Quantitative Noncontrast T1 Mapping in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017 Jun 9. pii: S1936-878X(17)30399-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.03.015.
Epub ahead of print.

Impact factor: 10, 189

STUDIENORIENTIERTE PRAKTIKA

2013-2014

Praktisches Jahr:

Chirurgie Tertial, zweitgeteilt:

- Mater Dei Hospital, Malta
- Asklepios Klinik, Bad Oldesloe

Allgemeinmedizin Tertial:

- Gemeinschaftspraxis Krummesse

Innere Medizin Tertial:

- Sana Klinik Lübeck

2009-2012

Famulaturen:

- Urologie, UKSH Lübeck
- Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, BUK Hamburg
- Anästhesie, MediClin Krankenhaus am Crivitzer See
- Radiologie, Röntgenpraxis im Tesdorpfhaus Lübeck
- Praxis für Kinder- und Jugendheilkunde, Lübeck
- Intensivmedizin, Krankenhaus Friedrichroda

2007-2008

Pflegepraktika:

- Allgemein- und Visceralchirurgie, Intensivmedizin, Krankenhaus Friedrichroda
- Kinderonkologie, UKSH Kiel

TÄTIGKEITEN

2011-2014

- Studentische Extrawache in der Klinik für Herzchirurgie, UKSH Campus Lübeck
- Tutorin für den Studentenkurs „Anatomie am Lebenden“
- Tutorin für den Präparationskurs Neuroanatomie

PERSÖNLICHE FÄHIGKEITEN UND KOMPETENZEN

Fremdsprachen

- Englisch fließend in Wort und Text
- Grundkenntnisse der französischen Sprache