

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Myokardiale Struktur- und Funktionsanalyse des kontralateralen
Remoteareals nach einem ST-Hebungsinfarkt mittels T2-Mapping
und Strain-Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Alexandra Ricarda Schneider

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Florian Bönner

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Bernhard

Diese Arbeit widme ich meiner Schwester und meinem Vater, die während der Erstellung leider viel zu früh von uns gegangen sind. Ich hoffe ihr schaut von oben zu. Ihr fehlt einfach in jeder Sekunde meines Lebens.

Zusammenfassung

Der akute Myokardinfarkt (AMI) zählt zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Nach einem ST-Hebungsinfarkt (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) sind die Pathomechanismen und *Remodeling*prozesse für die entfernten, primär nicht vom AMI betroffenen Areale (*Remoteareal*) teilweise kontrovers und unzureichend erforscht. Um detaillierte Informationen und ggf. lokale Unterschiede innerhalb des *Remoteareals* zu detektieren, wurde das *Remoteareal* in dieser Studie unterteilt. Es wurde untersucht, ob das streng kontralaterale *Remoteareal* (dem Infarktgebiet gegenüberliegende Myokardareal), im Vergleich zum sonstigen *Remoteareal*, einer vermehrten Stresssituation ausgesetzt ist, welche durch strukturelle und funktionelle Veränderungen gekennzeichnet ist. Mittels kardialer Magnetresonanztomographie (*Cardiovascular magnetic resonance*, CMR) können u.a. interstitielle Flüssigkeitsansammlungen (erhöhte T2-Zeiten) und eingeschränkte Deformierungen (*Strain*) detektiert werden. 40 STEMI-Patienten, die sich 3-4 Tage sowie 3-6 Monate nach Coronarintervention einer CMR-Untersuchung unterzogen haben, wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen (1,5 Tesla, Achieva, Philips, Best, the Netherlands). Die Erhebung der T2-Zeiten erfolgte anhand einer Gradienten Spin Echo Sequenz mittels *T2-Mapping*. Die *Strain*-Analyse wurde unter Verwendung von *CINE*-Aufnahmen durchgeführt. Zusätzlich wurden die Auswirkungen einer großen Infarktausdehnung (≥ 5 Segmenten, transmuraler Infarkt) und einer mikrovaskulären Obstruktion (MVO) auf das *Remoteareal* untersucht.

Das streng kontralaterale *Remoteareal* und das sonstige *Remoteareal* weisen signifikant niedrigere T2-Zeiten ($p < 0,001$ Infarkt vs. streng kontralaterales *Remote*, $p < 0,001$ Infarkt vs. sonstiges *Remote*) sowie eine signifikant stärkere Kontraktilität ($p = 0,004$ Infarkt vs. streng kontralaterales *Remote*, $p = 0,04$ Infarkt vs. sonstiges *Remote*) als das Infarktgebiet auf. Das streng kontralaterale *Remoteareal* zeigt im Vergleich zum sonstigen *Remoteareal* tendenziell höhere T2-Zeiten ($71,1 \pm 7,7$ ms vs. $68,1 \pm 7,9$ ms, $p = 0,085$) und tendenziell eine vermehrte Kontraktilität ($-29,5 \pm 8,5\%$ vs. $-27,7 \pm 9\%$, $p = 0,372$), ohne das präspezifizierte Signifikanzniveau zu erreichen. Bei großer Infarktausdehnung zeigen sich signifikant erhöhte T2-Zeiten ($73,2 \pm 7,4$ ms vs. $68,4 \pm 7,1$ ms, $p = 0,05$) und ein verminderter *Strain* ($-26,1 \pm 7,4\%$ vs. $-31,5 \pm 9\%$, $p = 0,05$) im streng kontralateralen *Remoteareal*. Das sonstige *Remote* weist hingegen keine signifikanten Unterschiede auf. Patienten mit großflächiger MVO präsentieren in der subakuten Phase eine globale Dysfunktion des linken Ventrikels.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das streng kontralaterale *Remoteareal* einer kompensatorischen Mehrbelastung ausgesetzt ist, die sich bei größerer Studienpopulation als statistisch signifikant herausstellen könnte. Bei großer Infarktausdehnung ist die Kompensation des streng kontralateralen *Remoteareals* jedoch begrenzt.

Abstract

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the most frequent causes of death in Germany. The pathophysiology and remodeling processes of the remote, noninfarcted myocardium (remote) after ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) is partially controversially and insufficiently researched. To detect detailed information and local differences within the remote area, the remote was subdivided in this study. It was investigated whether the strictly contralateral remote area (myocardial area opposite the infarct), in comparison to the remaining remote, is exposed to increased stress the latter being characterized by structural and functional changes. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) can detect interstitial edema (increased T2 values) and limited deformation (strain). 40 STEMI patients who underwent CMR examination 3-4 days as well as 3-6 months after coronary intervention were included in this prospective study (1.5 Tesla, Achieva, Philips, Best, the Netherlands). T2 values were quantified by using a gradient spin echo sequence and T2 mapping. Strain analysis was performed using CINE images. Furthermore, the effects of a large infarct size (≥ 5 segments, transmural infarct) and microvascular obstruction (MVO) on the remote myocardium were investigated.

The strictly contralateral remote and the remaining remote show significantly lower T2 values ($p < 0.001$ infarct vs. strictly contralateral remote, $p < 0.001$ infarct vs. remaining remote) as well as an hypercontractility ($p = 0.004$ infarct vs. strictly contralateral remote, $p = 0.04$ infarct vs. remaining remote) compared to the infarct zone. The strictly contralateral remote tended to show increased T2 values (71.1 ± 7.7 ms vs. 68.1 ± 7.9 ms, $p = 0.085$) and increased contractility ($-29.5 \pm 8.5\%$ vs. $-27.7 \pm 9\%$, $p = 0.372$) than the remaining remote, without reaching the prespecified significance level. In large infarctions significantly increased T2 values and decreased strain can be observed in the strictly contralateral remote. In contrast, the remaining remote does not show significant differences in cases of large infarct size. Patients with large MVO show global loss of ventricular function in the subacute phase.

The results suggest that the strictly contralateral remote myocardium is subjected to a compensatory extra load, which may prove to be significant in larger study population. In cases of large infarct size compensation of the strictly contralateral remote area is limited.

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	<i>American Heart Association</i>
AMI	Akuter Myokardinfarkt
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CK	Creatin-Kinase
CK-MB	<i>Creatin-Kinase muscle brain</i>
CMR	<i>Cardiovascular Magnetic Resonance</i>
CT	Computer Tomographie
cTn	Kardiales Troponin
cTnI	kardiales Troponin I
cTnT	kardiales Troponin T
ECV	Extrazelluläre Volumenfraktion
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESV	Endsystolisches Volumen
FA	Flipwinkel
FTA	<i>Feature-Tracking-Analyse</i>
GRASE	<i>Gradient- and spin-echo</i>
IMH	Intramurale Hämorrhagie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LGE	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>
LVEF	Links ventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
MVO	Mikrovaskuläre Obstruktion
NSTEMI	<i>Non-ST segment elevation myocardial infarction</i>
PCI	Perkutane Koronarintervention
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
ROI	<i>Region of interest</i>
SAX	kurze Herzachse
SSFP	<i>Steady State Free Precession</i>
STEMI	<i>ST-elevation myocardial infarction</i>
SV	Schlagvolumen
TE	Echozeit
TNF	Tumornekrosefaktor
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Einführung	1
1.2	Epidemiologische Bedeutung des akuten Myokardinfarkts	2
1.3	Myokardinfarkt mit ST-Hebung	2
1.3.1	Pathophysiologie	4
1.3.2	Klinische Präsentation	7
1.3.3	Therapie	8
1.3.4	Prognostische Bedeutung	9
1.4	Myokardiale Struktur- und Funktionsdiagnostik von Infarkt- und <i>Remoteareal</i>	12
1.4.1	Meßprinzipien der kardialen Magnetresonanztomographie	12
1.4.2	Aktueller Wissensstand über das <i>Remoteareal</i> nach AMI	20
1.5	Hypothese der Arbeit	23
2	Material, Methoden	24
2.1	Studien-Design	24
2.2	Einschlusskriterien	24
2.3	Ausschlusskriterien	25
2.4	CMR-Protokoll	25
2.4.1	Kardiale Funktionsanalyse (<i>CINE</i> -Aufnahmen)	26
2.4.2	T2 gewichtete Bilder	26
2.4.3	<i>T2-Mapping</i>	27
2.4.4	<i>Late Gadolinium Enhancement</i>	28
2.5	CMR-Auswertung	28
2.5.1	Myokardiale Strukturanalyse mittels <i>T2-Mapping</i>	28
2.5.2	Myokardiale Funktionsanalyse	31
2.6	Subanalyse	33
2.7	Statistische Analyse	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Studienpopulation und Patientencharakteristika	37

3.1.1	STEMI Charakteristika.....	39
3.2	Strukturanalyse.....	41
3.2.1	Akutphase	41
3.2.2	Subakute Phase	42
3.3	Funktionsanalyse.....	45
3.3.1	Akutphase	45
3.3.2	Subakute Phase	46
3.4	Subgruppenanalyse.....	48
3.4.1	Infarktausdehnung ≥ 5 Segmente.....	48
3.4.2	T2-Subanalyse 5 und mehr betroffene Segmente in der Akut- und Subakutphase.....	49
3.4.3	<i>Strain</i> -Subanalyse 5 und mehr betroffene Segmente in der Akut- und Subakutphase.....	51
3.4.4	Transmurale Infarktausdehnung	54
3.4.5	T2-Subanalyse transmuraler Infarkt in der Akut- und Subakutphase	55
3.4.6	<i>Strain</i> -Subanalyse transmuraler Infarkt in der Akut- und Subakutphase	57
3.4.7	MVO	60
4	Diskussion	63
4.1	Zusammenfassung der Kernbefunde	63
4.2	Patientenkollektiv.....	64
4.3	Stellenwert des <i>Remoteareals</i>	64
4.4	Funktionsanalyse und Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien.....	64
4.4.1	Große Infarktausdehnung.....	67
4.5	Strukturanalyse und Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien.....	70
4.5.1	Große Infarktausdehnung.....	73
4.6	Limitationen der Studie	75
4.7	Schlussfolgerung.....	76
5	Literaturverzeichnis	77

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Herz-/ Kreislauferkrankungen sind von großer epidemiologischer Bedeutung. Sie zählen zu den häufigsten Todesursachen weltweit (Barquera et al., 2015). Im Jahr 2015 konnten 38,5% aller Sterbefälle in Deutschland auf eine kardiovaskuläre Erkrankung zurückgeführt werden (Bundesamt für Statistik, 2017).

Der akute Myokardinfarkt (AMI) stellt dabei die zweit häufigste Todesursache, neben der chronisch ischämischen Herzkrankheit, dar (Bundesamt für Statistik, 2017).

Der AMI lässt sich in einen ST-Hebungsinfarkt (*ST-elevation myocardial infarction*, STEMI) und in einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterteilen (Collet et al., 2020).

Der STEMI ist in der letzten Dekade erneut zu einem intensiven Forschungsgegenstand geworden mit 8156 Veröffentlichungen allein im Jahre 2021 auf Pubmed (National Library of Medicine <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=STEMI+published+2021> (Stand 07.11.2022)). An der Universität Düsseldorf hat sich hierzu ein Sonderforschungsbereich gegründet (Sonderforschungsbereich 1116 „Master Switches bei kardialer Ischämie“, <https://www.sfb1116.hhu.de>). Die ablaufende Pathophysiologie im Infarktgebiet, sowohl in der Akutphase als auch im zeitlichen Verlauf, wird immer besser verstanden (siehe unten). Häufig wurde das Hauptaugenmerk auf das Infarktgebiet selbst gelegt, dabei war bereits 1990 bekannt, dass Veränderungen auch in primär nicht vom Myokardinfarkt betroffenen Arealen, dem sogenannten *Remoteareal*, ablaufen (Pfeffer and Braunwald, 1990). Jedoch sind die genauen Pathomechanismen im *Remoteareal* weiterhin nicht vollständig verstanden (Eyyupkoca et al., 2021, Reinstadler et al., 2018, Carrick et al., 2015). Detaillierte Erkenntnisse über das *Remoteareal* könnten Modelle zur Risikostratifizierung nach STEMI sinnvoll ergänzen.

Die kardiale Magnetresonanztomographie (Cardiovascular Magnetic Resonance, CMR) ermöglicht es differenzierte Informationen über die Struktur und Funktion des Myokards zu erlangen und erhält daher einen immer größeren Stellenwert in der Diagnostik. Anhand spezieller Sequenzen und Bildbearbeitungs-Werkzeuge können bereits kleinste Veränderungen im Myokard detektiert werden (Kim et al., 2008). So lassen sich u. a. Veränderungen der Gewebetextur und der Myokardkontraktion mit großer örtlicher Präzision reliabel analysieren. Um genauere Informationen über das *Remoteareal* zu erlangen, haben wir das *Remoteareal* in unterschiedliche Regionen unterteilt. Mittels CMR haben wir untersucht, ob das *Remoteareal*, welches dem Infarktgebiet genau gegenüber liegt, einer zusätzlichen, besonderen Belastung unterliegt. Ein genaues Verständnis über die Veränderungen in den einzelnen Regionen des *Remoteareals* könnte beispielweise

dabei helfen Hochrisikopatienten zu identifizieren, die Prognose des Patienten besser vorherzusagen und gegebenenfalls Einfluss auf die Therapie nehmen.

1.2 Epidemiologische Bedeutung des akuten Myokardinfarkts

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Sie machen 45% aller Todesursachen in Europa aus (Townsend et al., 2016) und ca. 38,5% aller Todesursachen in Deutschland (Bundesamt für Statistik, 2017). Dabei sind ca. 20% auf ischämische Herzerkrankungen zurückzuführen (Ibanez et al., 2017, Townsend et al., 2016). In Deutschland wurden im Jahr 2015 128.230 Sterbefälle durch ischämische Herzkrankheiten registriert (Bundesamt für Statistik, 2017). Davon verstarben 49.210 Menschen an einem AMI (Bundesamt für Statistik, 2017). Die Inzidenzrate eines STEMI variiert in Europa von Land zu Land und liegt bei 43 bis 144 pro 100.000 Einwohner (Ibanez et al., 2017, Widimsky et al., 2010). In Deutschland liegt die Inzidenz für einen STEMI bei 121 pro 100.000 Einwohner (Widimsky et al., 2010). In den letzten Jahren konnte beobachtet werden, dass die Inzidenz für einen STEMI abnimmt und für einen NSTEMI leicht zunimmt (McManus et al., 2011). Es sind häufiger Männer als Frauen betroffen (Ibanez et al., 2017, Khera et al., 2015).

Die Mortalität von STEMI-Patienten wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Eine wichtige Rolle spielt die Dauer von Symptombeginn bis zur Einleitung der entsprechenden Therapie. Des Weiteren sind Alter des Patienten, Art der Therapie und Vorerkrankungen von entscheidender Bedeutung (Choudhury et al., 2016). Patienten mit Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörung, eingeschränkter links ventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und Beteiligung von mehreren Koronararterien haben eine schlechtere Prognose (Ibanez et al., 2017). Aufgrund eines verbesserten Therapieregimes nahm die Mortalität nach STEMI in den letzten Jahren ab (Puymirat et al., 2012), jedoch liegt die Krankenhausmortalität in *den European Society of Cardiology* (ESC)- registrierten Ländern weiterhin bei 4 bis 12% (Ibanez et al., 2017, Kristensen et al., 2014). Im Kontext stagnierender Mortalität trotz optimaler intrahospitaler Versorgung stehen Verzögerungen in der prähospitalen Phase, die Einfluss auf das Infarkt- und *Remoteareal* nehmen (Redfors et al., 2021). All diese Zahlen zeigen, welche enorm wichtige Rolle der AMI im klinischen Alltag einnimmt.

1.3 Myokardinfarkt mit ST-Hebung

Ein AMI entsteht durch einen akut auftretenden Verschluss einer oder mehrerer Koronararterien mit konsekutiver, ischämisch bedingter Myokardnekrose und einhergehenden laborchemischen und elektrokardiographischen Veränderungen (Collet et al., 2021, Thygesen et al., 2019).

An oberster Stelle steht zunächst die Arbeitsdiagnose „akutes Koronarsyndrom“ (ACS). Ein ACS kann sich klinisch sehr vielfältig präsentieren. Es reicht vom Herzstillstand, elektrischer oder hämodynamischer Instabilität mit kardiogenem Schock bis hin zur zwischenzeitlichen Symptomfreiheit zum Zeitpunkt der Konsultation (Collet et al., 2020). Laut den ESC-Guidelines zum Management des ACS aus dem Jahr 2020 unterscheidet man anhand der Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) 2 Gruppen: Patienten mit akuten Symptomen (siehe unten) und anhaltender (> 20 Minuten) ST-Streckenhebung, bei denen letztlich ein STEMI resultiert und Patienten ohne persistierende ST-Streckenhebung (Collet et al., 2020). In der letztgenannten Gruppe unterteilt man die seltenere Myokardischämie ohne Zellschädigung (instabile Angina pectoris) und die Kardiomyozytennekrose ohne ST-Hebung im EKG (NSTEMI) (Collet et al., 2020).

Laut der *Fourth universal definition of myocardial infarction* der ESC aus dem Jahr 2018 spricht man definitionsgemäß von einem akuten Myokardinfarkt, wenn eine akute Myokardverletzung mit klinischem Nachweis einer akuten Myokardischämie vorliegt, die mit einer Erhöhung und/oder Erniedrigung des kardialen Troponinwertes (cTn) mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile einhergeht und sofern mindestens einer der folgenden Kriterien vorliegt (Thygesen et al., 2019):

- Symptome, die auf eine Myokardischämie zurückzuführen sind.
- EKG-Veränderungen, die auf eine Ischämie hindeuten.
- Pathologische Q-Welle im EKG.
- Neu aufgetretene, regionale Wandbewegungsstörungen oder der Nachweis von neu aufgetretener Myokardnekrose in der Bildgebung.
- Nachweis eines Thrombus in den Koronararterien in der Angiographie oder bei einer Biopsie (Thygesen et al., 2019).

Die Auswertung des EKGs sollte binnen 10 Minuten nach klinischem Erstkontakt bei Verdacht auf AMI erfolgen (Roffi et al., 2016, Thygesen et al., 2019). Anhand des EKGs können Rückschlüsse auf Infarktgröße, betroffene Koronararterie und zeitliches Geschehen gezogen werden (Thygesen et al., 2019).

Die ST-Hebung sollte in mindestens zwei zusammenhängenden Ableitungen gemessen werden. Dabei geht man vom J-Punkt aus, dem Übergang vom QRS-Komplex in die ST-Strecke (Thygesen et al., 2019). Zur Diagnose eines STEMI sollten folgende Kriterien vorliegen:

- Neue ST-Streckenhebung ab dem J-Punkt um $\geq 1\text{mm}$ ($1\text{mm} = 0,1\text{mV}$) in zwei benachbarten Ableitungen, außer in V_2 und V_3 , dafür gelten folgende Kriterien:
 - Männer ≥ 40 Jahre ST-Streckenhebung um $\geq 2\text{mm}$
 - Männer < 40 Jahre ST-Streckenhebung um $\geq 2,5\text{mm}$

- Frauen (unabhängig vom Alter) ST-Hebung um $\geq 1,5$ mm
- Neu aufgetretene ST-Streckensenkung um $\geq 0,5$ mm in 2 benachbarten Ableitungen und/oder T-Inversion > 1 mm in 2 benachbarten Ableitungen mit prominenter R-Zacke (Thygesen et al., 2019).

Ein neu aufgetretener Links- bzw. Rechtschenkelblock kann einen STEMI maskieren und sollte bei klinischem Verdacht, bis zum Beweis des Gegenteils, als STEMI gewertet werden (Ibanez et al., 2017).

Das EKG sollte im Kontext der Klinik betrachtet werden, da eine ST-Streckenveränderung auch bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel bei akuter Perikarditis, linksventrikulärer Hypertrophie oder bei einem Linksschenkelblock auftreten können. (Wang et al., 2003, Thygesen et al., 2019).

Die genaue Diagnose bei vorbestehender Arbeitsdiagnose ACS ist für den klinischen Alltag von enormer Bedeutung. Bei einem STEMI ist eine schnellstmögliche, innerhalb von 120 Minuten nach Diagnosestellung, Reperfusionstherapie indiziert (Ibanez et al., 2017, Bonner et al., 2015). Beim NSTEMI ist eine sofortige Koronarangiographie angezeigt, um einen Koronarverschluss als Ursache der Symptome zu diagnostizieren, ggf. kann je nach Läsionsmorphologie und Risikoprofil des Patienten eine direkte Revaskularisierung im selben Schritt erfolgen (Collet et al., 2020).

1.3.1 Pathophysiologie

Bei einem AMI entsteht ein thrombotischer Verschluss einer oder mehrerer Koronararterien, meist als Folge einer Plaqueruptur bei Atherosklerose (Typ I nach der Definition der ESC (Collet et al., 2021, Thygesen et al., 2019)). Eine atherosklerotische Plaque besteht aus einem Lipidkern und einer Fibrosekapsel. Der Lipidkern ist von Makrophagen, Kollagenfragmenten, Gewebethromboplastin (Faktor III) und Cholesterin umgeben (Davies, 2000). Bei der Ruptur der Kapsel werden Entzündungsmediatoren, die von den Makrophagen sezerniert werden, wie zum Beispiel Interleukine und Tumornekrosefaktor (TNF)- α , freigesetzt (Davies, 2000). Zudem wird der Faktor III freigesetzt und die Gerinnungskaskade wird aktiviert (Davies, 2000). Es kommt zur Thrombozytenaggregation sowie zur Fibrinbildung. Dies führt zur Okklusion der Koronararterie (siehe Abb. 1), entweder in Form eines Thrombus oder weiter distal der Plaqueruptur als Embolus (Davies, 2000). Schließlich entsteht eine Ischämie des nachfolgenden Myokards und es liegt ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot vor, es resultiert ein Zelluntergang der Myozyten (Davies, 2000).

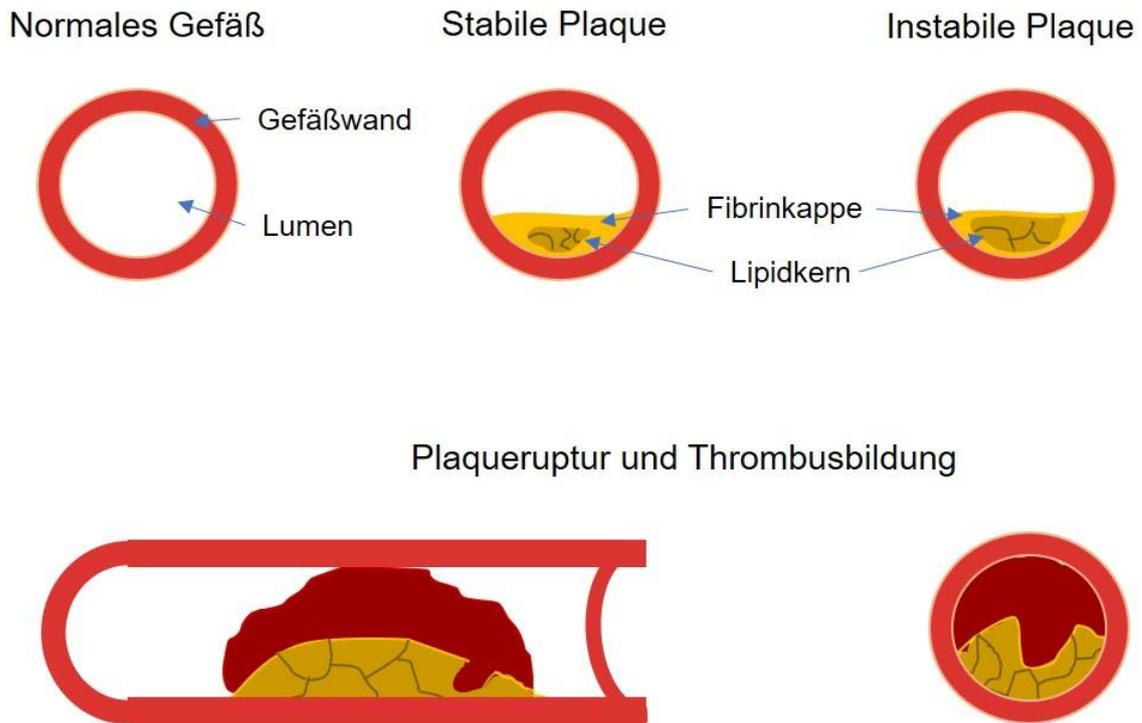


Abb. 1: Plaqueformen und rupturierte Plaque: Eine atherosklerotische Plaque besteht aus einem Lipidkern und einer Fibrinkappe. Bei einer stabilen Plaque ist die Kappe dick und die Gefahr einer Ruptur ist gering. Allerdings kann es durch die Lumeneinengung zu einem *Mismatch* zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot kommen. Bei der instabilen Plaque ist die Kappe sehr dünn. Durch Scherbewegungen neigen die instabilen Plaques zur Ruptur mit konsekutiver Thrombusbildung (unterer Teil der Abbildung, schematische Darstellung einer Plaqueruptur mit Thrombusbildung im Längsschnitt (links) und im Querschnitt durch ein Gefäß). Modifiziert nach (Thygesen et al., 2019, Libby, 2002).

Neben der klassischen Plaqueruptur gibt es die oberflächliche Plaque-Erosion, die vorwiegend bei lipidarmen Plaques auftritt (Libby et al., 2019, Kleinbongard and Heusch, 2022, Kolte et al., 2021). Durch lokale Strömungsstörungen um die Plaque wird das angeborene Immunsystem aktiviert (*Toll-like-Rezeptor 2*) und es kommt zur Schädigung/ Absterben der Endothelzellen, dies führt zur Erosion der Plaque und schließlich zur Thrombusbildung (Libby et al., 2019, Kolte et al., 2021). Die Plaque-Erosion hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, aufgrund der umfangreichen lipidsenkenden Therapie (Kleinbongard and Heusch, 2022). Sie ist häufiger mit einem NSTEMI vergesellschaftet und ist vermutlich für die Verschiebung von STEMI zu NSTEMI verantwortlich (Libby et al., 2019, Kleinbongard and Heusch, 2022, Kolte et al., 2021, Fahed and Jang, 2021).

Ein *Mismatch* zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf mit resultierendem Myokardinfarkt (MI) kann auch ohne Thrombusbildung vorliegen (Typ II), beispielweise bei Tachy- oder Bradyarrhythmien, plötzlicher Anämie oder Hypoxämie (Thygesen et al., 2019). Zusammenfassend liegt eine unzureichende Perfusion mit konsekutiver Myokardischämie vor. Weitere Ursachen können Vasospasmus, Koronardissektion oder koronare

mikrovaskuläre Dysfunktion mit resultierenden Mikroembolisationen sein (Thygesen et al., 2019, Collet et al., 2021, Chapman et al., 2018, Nestelberger et al., 2017, Kleinbongard and Heusch, 2022). Ein AMI kann im zeitlichen Zusammenhang mit einer Koronarintervention auftreten, wie nach perkutaner Koronarintervention (PCI) (Typ IV) oder Bypass-Operation (Typ V) (Thygesen et al., 2019). Durch die interventionelle Manipulation können lösliche Substanzen und thrombotisches Material in den Koronarkreislauf freigesetzt werden (Kleinbongard and Heusch, 2022). Die löslichen Substanzen verursachen eine endotheliale Dysfunktion und eine vermehrte Vasokonstriktion (Kleinbongard and Heusch, 2022). Zusätzlich behindert das Interventionsmaterial die koronare Mikrozirkulation (Kleinbongard and Heusch, 2022).

Ein MI, der zum plötzlichen Herztod führt, bevor die kardialen Biomarker ausgewertet werden können, bezeichnet man als Typ III (Thygesen et al., 2019).

Davon abzugrenzen ist das Phänomen der vorübergehenden myokardialen Funktionseinschränkung, *Stunning* genannt. Dabei handelt es sich um eine vorübergehende kontraktile Dysfunktion, die nach einer Myokardischämie und Reperfusion auftritt, obwohl histologisch keine Schädigung der Myozyten vorliegt (Ingul et al., 2005, Heusch, 2021, Guaricci et al., 2018). Hauptursache für die reversible Myokarddysfunktion sind Sauerstoffradikale, die bei der Reperfusion gebildet werden, eine Kalziumüberlagerung und eine Entkopplung von Erregung und Kontraktion, die jeweils zusammen wirken und die kontraktile Dysfunktion verursachen (Bolli, 1990, Heusch, 2021).

Durch die Reperfusion wird die Entzündungsreaktion im Infarktgebiet getriggert, dies ist für die Heilung und Narbenbildung unerlässlich (Mehta and Li, 1999, Ong et al., 2018, Frangogiannis et al., 1998, Frangogiannis et al., 2002, Bönner et al., 2022). Durch den TNF- α wird die Komplementaktivierung und eine Zytokinkaskade ausgelöst, wodurch neutrophile Granulozyten innerhalb von 24 Stunden rekrutiert werden (Davies, 2000, Frangogiannis et al., 2002). Durch Abfolge komplexer molekularer Schritte werden kurz danach mononukleäre Zellen angelockt (Frangogiannis et al., 2002). Leukozyten bauen durch Phagozytose extrazelluläre Matrixbestandteile und untergegangene Kardiomyozyten ab (Davies, 2000, Tibaut et al., 2017, Frangogiannis, 2014). Aus Monozyten stammende Makrophagen und Mastzellen produzieren Zytokine und Wachstumsfaktoren, die für die Fibroblastenproliferation und Neovaskularisierung erforderlich sind (Frangogiannis et al., 2002). Die Myofibroblasten synthetisieren Kollagen und es kommt zur Bildung von Granulationsgewebe (Tibaut et al., 2017). Eine überschießende Entzündungsreaktion ist jedoch schädlich, verzögert die Heilung und führt zu Herzinsuffizienz (Heimerl et al., 2020, Bönner et al., 2022).

Nach ca. 2-3 Wochen ist das Granulationsgewebe zur Narbe ausgereift und die Makrophagen verschwinden wieder (siehe Abb. 3) (Blankesteyn et al., 2001, Cleutjens et al., 1999, Frangogiannis et al., 2002, Nahrendorf et al., 2007).

Die Umbauprozesse und die veränderte Gewebezusammensetzung im Infarktgebiet, die durch die Entzündungsreaktion getriggert werden, führen zunächst zu einer regionalen Wandausdünnung und einer erhöhten Wandspannung (van der Bijl et al., 2020) Diese Veränderungen werden als regionales *Remodeling* zusammengefasst. Konsekutiv kommt es zum Belastungsanstieg im gesamten Ventrikel (Sutton and Sharpe, 2000). Dies führt zu strukturellen Veränderungen des *Remodeling* in Form von Hypertrophie und Dilatation (Sutton and Sharpe, 2000). Es resultiert ein globales *Remodeling*. Das Ausmaß des *Remodelings* hängt von der Infarktgröße, der Transmuralität, der mikrovaskulären Obstruktion (MVO), der intramuralen Hämorrhagie (IMH) und der Qualität der kardialen Reparatur ab (Frangogiannis, 2008, Frangogiannis, 2014, van der Bijl et al., 2020, Bönner et al., 2022). *LV-Remodeling* ist mit einem vermehrten Auftreten von Herzinsuffizienz assoziiert (van der Bijl et al., 2020).

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten konnte nach PCI und wiederhergestellter Reperfusion eine Hypoperfusion des Myokards festgestellt werden (*No Reflow*) (de Waha et al., 2017). Hauptursache ist eine schwere mikrovaskuläre Dysfunktion und ein Integritätsverlust, der zu einer MVO führt (de Waha et al., 2017, Jaffe et al., 2008, Niccoli et al., 2009, Niccoli et al., 2016). Die Pathophysiologie der MVO ist komplex und beinhaltet Mechanismen, die Einfluss auf eine gestörte Mikrozirkulation haben, wie die Embolisationen von distalen Thromben, die damit verbundene Entzündungsreaktion, Vasospasmen oder die direkte reperfusionsbedingte Schädigung (de Waha et al., 2017, Marc et al., 2019). Beispielsweise kann das Reperfusions-Ödem zu einer extravaskulären Kompression der Mikrozirkulation führen (Bonfig et al., 2022).

1.3.2 Klinische Präsentation

Aufgrund der Myokardischämie kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage (Thygesen et al., 2019). Dies äußert sich in typischen Symptomen wie akut einsetzender retrosternaler oder linksseitiger Thoraxschmerz, welcher sich auch nur als thorakaler Druck präsentieren kann (Thygesen et al., 2019). Häufig strahlt dieser Schmerz in den linken Arm, die linke Halsregion, den linken Unterkiefer, in die linke Schulter oder ins Epigastrium aus (Thygesen et al., 2019). Die Symptome werden häufig von vegetativen Reaktionen, wie Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbrüche, Unruhe, Dyspnoe und Angstgefühle begleitet (Thygesen et al., 2019). Die Beschwerden halten in

der Regel länger als 20 Minuten an (Thygesen et al., 2012). Die Symptome können sich auch diffus präsentieren, ohne genau lokalisierbar zu sein. Für den klinischen Alltag sollte berücksichtigt werden, dass diese Symptome nicht spezifisch sind und auch bei anderen Erkrankungen, wie gastrointestinalen, neurologischen, pulmonalen oder muskuloskelettalen Beschwerden auftreten können (Thygesen et al., 2019, Thygesen et al., 2012). Ein AMI kann auch atypische Symptome, wie Palpitationen oder Herzstillstand, aufweisen oder sich sogar ganz ohne Symptome präsentieren (Thygesen et al., 2012). Häufig tritt dies bei älteren Patienten sowie Patienten mit vielen Komorbiditäten, wie z. B. Diabetes mellitus, oder bei Frauen auf (Thygesen et al., 2012). Atypische Symptome führen bei älteren Patienten häufig zu einer Verzögerung der prähospitalen Phase und haben negativen Einfluss auf die Infarktgröße und das Auftreten von MVO (Redfors et al., 2021).

1.3.3 Therapie

Nach initialer STEMI Diagnose sollte schnellstmöglich die Therapie eingeleitet werden. Dabei steht die Reperfusionstherapie an oberster Stelle. Die PCI stellt den Goldstandard dar und sollte binnen 120 Minuten nach Diagnosestellung und innerhalb von 12 Stunden nach Auftreten der Symptome durchgeführt werden (Ibanez et al., 2017). Sollte es in diesem Zeitintervall keinen Zugang zur PCI geben, wird eine Fibrinolyse-Therapie empfohlen (Ibanez et al., 2017). Jedoch ist die PCI der Fibrinolyse überlegen, da sie die Mortalität, die Reinfarktrate sowie das *Strokerisiko* senkt (Keeley et al., 2003, Widimsky et al., 2003, Zijlstra et al., 1999).

Ist der Zugang zur PCI innerhalb von 120 Minuten nach Diagnosestellung nicht möglich, sollt die Gabe eines Fibrinolytikums so schnell wie möglich erfolgen (Ibanez et al., 2017). Gegebenenfalls kann es bereits im vorklinischen *Setting* verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen bestehen (Ibanez et al., 2017). Nach erfolgreicher Lysetherapie sollte im Verlauf trotzdem eine PCI erfolgen (Ibanez et al., 2017).

Bei der PCI wird mittels Ballon das stenosierte Koronargefäße dilatiert. Anschließend erfolgt die Stenteinlage, eines mit antiproliferativen Substanzen beschichteten Stents (*drug eluting Stent*). Diese haben einen positiven Effekt auf die Mortalität und führen seltener zu Stentthrombosen als reine Metallstents (Ibanez et al., 2017, Sabate et al., 2016).

Jeder Patient sollte eine initiale Thrombozytenaggregationshemmung sowie ein Antikoagulans erhalten (Ibanez et al., 2017). Die Thrombozytenaggregationshemmung erfolgt mit Hilfe von peroral applizierter Acetylsalicylsäure sowie einem P2Y₁₂-Rezeptorantagonist, wie zum Beispiel Ticagrelor oder Prasugrel (Ibanez et al., 2017).

Wenn eine PCI unmittelbar geplant ist, sollte zur Antikoagulation ein unfraktioniertes Heparin oder Enoxaparin verabreicht werden (Ibanez et al., 2017). Bei geplanter Fibrinolyse sollte zu Enoxaparin gegriffen werden (Ibanez et al., 2017). Nach der PCI kann die

Antikoagulation wieder abgesetzt werden, sofern keine andere Indikation zur Antikoagulation besteht, wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder eine mechanische Herzklappe (Ibanez et al., 2017). Nach erfolgreicher Lyse-Therapie sollte die Antikoagulation bis zur Klinikentlassung fortgeführt werden (Ibanez et al., 2017).

Die Beruhigung und Analgosedierung des Patienten spielt in der Akutphase eine wichtige Rolle, da es den Sympathikotonus und somit den Sauerstoffbedarf des Herzens senkt (Ibanez et al., 2017). Mittel der Wahl ist hierbei Morphin und Benzodiazepine (Ibanez et al., 2017). Zudem sollte jeder Patient ein EKG-Monitoring für mindestens 24 Stunden erhalten, um Arrhythmien zu detektieren (Ibanez et al., 2017). Patienten mit einer Sauerstoffsättigung <90% sollten über eine Maske oder Nasensonde Sauerstoff erhalten (Ibanez et al., 2017). In der Akutsituation kann zur Senkung der Vorlast Nitrate verabreicht werden, wenn keine Kontraindikationen, wie Hypotonie oder ein rechtsventrikulärer Infarkt, vorliegen (Ibanez et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der sofortige Transport in ein Zentrum mit Herzkatheterlabor von entscheidender Bedeutung ist.

Jeder Patient sollte nach einem STEMI eine Rezidiv- bzw. Sekundärprophylaxe erhalten, die individuell auf den Patienten angepasst ist (Ibanez et al., 2017).

1.3.4 Prognostische Bedeutung

Die Prognose des Patienten hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Die Infarktgröße, die Dauer bis zum Therapiebeginn, das klinische Erscheinungsbild und der Krankheitsverlauf spielen dabei eine wichtige Rolle (Johansson et al., 2017). Des Weiteren haben die Anzahl und die Art der Vorerkrankungen Einfluss auf die Prognose des Patienten (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Niereninsuffizienz, Apoplex in der Anamnese (Johansson et al., 2017)). Die Beschaffenheit des Infarkts wie Ödem- und Entzündungsausmaß, IMH, MVO, Nekroseausmaß und schließlich Ersatz durch Fibrose beeinflussen die Prognose (Ibanez et al., 2019). Insbesondere die Infarktgröße und das Vorhandensein von MVO sind Kernmarker für die Gewebeschädigung und führen zu einem erhöhten Auftreten von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen sowie Mortalität (Lombardo et al., 2012, Marc et al., 2019, Reindl et al., 2020, Rochitte et al., 1998).

Eine häufig auftretende Komplikation nach einem STEMI stellt die Herzinsuffizienz dar. Sie ist ein starker Prädiktor für die Sterblichkeit und verzweifacht das Krankenhaussterberisiko (Granger et al., 2003). Das Alter des Patienten erhöht das Sterberisiko um das 1,7-fache für alle 10 Jahre (Granger et al., 2003). Ebenfalls einen starken Einfluss auf die Sterblichkeit haben der systolische Blutdruck und ein zwischenzeitlicher Herzarrest (Granger et al., 2003).

Das relative Risiko an den Folgen eines AMI innerhalb der ersten 5 Jahre zu versterben, liegt um 30% höher als bei der allgemeinen Bevölkerung (Johansson et al., 2017).

Patienten, die einen AMI überlebt haben, weisen ein erhöhtes Risiko für einen Reinfarkt oder andere kardiovaskuläre Ereignisse, wie einen Apoplex, auf (Smolina et al., 2012). Das Identifizieren von STEMI-Patienten mit erhöhtem Risiko für mögliche, zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse ist für die Prognose des Patienten und für die Therapieplanung von großer Bedeutung (Reinstadler et al., 2019). Die Risikobewertung erfolgt anhand von Risiko-Scores, Biomarkern und kardialer Bildgebung, wie EKG und/oder CMR (Johansson et al., 2017, Masci et al., 2020, van der Bijl et al., 2020).

1.3.4.1 Biomarker

Es gibt eine große Anzahl an kardialen Biomarkern, die sich grob in vier große Kategorien einteilen lassen und die Hinweise auf Nekrose, Entzündung, hämodynamischen Stress und/oder Thrombose liefern können (Thygesen et al., 2010). Des Weiteren wird der Fokus auf die Biomarker gelegt, die im Zusammenhang mit einem AMI stehen. Dabei steht das cTn an erster Stelle, da es eine hohe Sensitivität und Spezifität für einen Myokardschaden/-nekrose aufweist (Thygesen et al., 2019). Man unterscheidet das kardiale Troponin I (cTnI) und das Troponin T (cTnT) (Thygesen et al., 2010). Sie sind Bestandteile des kontraktiven Herzmuskelapparats und werden fast nur im Herzen exprimiert (Thygesen et al., 2019, Thygesen et al., 2010). cTnT konnte jedoch auch in der Skelettmuskulatur nachgewiesen werden und kann bei Muskelschädigung erhöht sein (Jaffe et al., 2011, Rittoo et al., 2014, Thygesen et al., 2019). Eine Myokardschädigung liegt vor, wenn das cTn oberhalb der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes ansteigt (Thygesen et al., 2019). Die Bestimmung des cTn sollte mit Hilfe eines hochsensitiven Troponin-Assays erfolgen (Thygesen et al., 2019). Die Blutabnahme für die cTn-Bestimmung sollte unmittelbar nach Eintreffen in die Klinik (Stunde 0) erfolgen (Thygesen et al., 2019). Liegen die typischen Symptome und EKG-Veränderungen für einen STEMI vor, wird der Patient direkt ins Herzkatheterlabor gebracht (Thygesen et al., 2019). Ist die Diagnose jedoch noch unsicher oder liegt ein NSTEMI vor, wird die zweite Blutentnahme zur Troponin-Bestimmung, je nach verwendetem hochsensitiven Troponin-Test, nach 1 (0/1 h-Algorithmus), 2 (0/2 h-Algorithmus) oder 3 Stunden (0/3 h Algorithmus) wiederholt (Collet et al., 2021).

Andere Marker, wie das Enzym Kreatin-Kinase (CK), die organspezifische Isoform CK-MB (CK-MB *Creatinkinase muscle brain*), die im Zytosol der Herzmuskelzellen auftreten, sind weniger sensitive Marker (Thygesen et al., 2019). CK und CK-MB liefern Informationen über den Gesamtschaden des Myokards, da der Anstieg des CK-MBs mit der Infarktgröße korreliert (Thygesen et al., 2019). Ein CK-MB Anteil von 6-20% an der Gesamt CK weist

laborchemisch auf einen Myokardinfarkt hin (Thygesen et al., 2019). Auch hier sollte die 99. Perzentile des oberen Referenzwertes überschritten sein (Thygesen et al., 2019).

Ein weiterer, nicht herzspezifischer Biomarker ist das Myoglobin. Liegt 6 Stunden nach Symptombeginn ein Normwert des Myoglobins vor, kann ein Myokardschaden praktisch ausgeschlossen werden (Thygesen et al., 2019). Weitere nicht herzspezifische Enzyme wie GOT, LDH1 und LDH2 können nur diagnostische Hinweise liefern (Thygesen et al., 2019). Die Betrachtung der Biomarker sollte immer im klinischen Kontext erfolgen und sollte niemals isoliert beurteilt werden (Thygesen et al., 2019).

1.3.4.2 Bildgebung

Im Laufe der Zeit haben sich unterschiedliche Möglichkeiten etabliert myokardiales Gewebe visuell darzustellen. Die Echokardiographie gehört zu den Standarduntersuchungen, ist leicht zugänglich und kostengünstig (Thygesen et al., 2019). Es visualisiert die Herzfunktion und -struktur und kann Auskunft über Myokarddicke bzw. Ausdünnung sowie Bewegungsabläufe liefern (Thygesen et al., 2019). Besonders gut können regionale Wandbewegungsstörungen detektiert werden (Lewis, 2005, Scirica, 2010). Die Echokardiographie dient der Unterscheidung von anderen, Thoraxschmerzen verursachenden Erkrankungen, wie zum Beispiel akute Perikarditis, schwere Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie (Thygesen et al., 2019). Weitere Differentialdiagnosen, die potenziell lebensbedrohlich sein können, wie z.B. eine akute Aortendissektion oder massive Lungenarterienembolien, können schnell detektiert werden (Thygesen et al., 2019).

Die einzige Methode, um vitale Myozyten direkt darzustellen, ist die Nuklearmedizin mit den *Single-Photon*-Emissions-Tomographie- und Positronen-Emissions-Tomographie-Verfahren. Dabei werden die verschiedenen Tracer von den vitalen Kardiomyozyten aufgenommen und schließlich visuell dargestellt (Thygesen et al., 2019). Mit dieser Methode können bereits sehr kleine Infarktareale dargestellt werden (O'Connor et al., 1990, Thygesen et al., 2019). Allerdings beschränkt die geringe Auflösung der Bilder die diagnostischen Möglichkeiten (Thygesen et al., 2019).

Ein weiteres, nicht invasives Bildgebungsverfahren stellt die Computer Tomographie (CT) bzw. die CT-gesteuerte Koronarangiographie dar. Mit Hilfe von jodhaltigem Kontrastmittel (KM) können die Koronargefäße dargestellt werden und es kann die Beurteilung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) erfolgen (Thygesen et al., 2019). Dies kann z.B. bei Patienten mit ACS mit niedrigem Risiko und normwertigem cTn zielführend sein (Dedic et al., 2016, Eitel et al., 2014, Hoffmann et al., 2012, Thygesen et al., 2019). Jedoch spielt die CT-Untersuchung bei der STEMI-Diagnostik keine Rolle (Thygesen et al., 2019). Die CT-Untersuchung dient eher dem Ausschluss einer akuten Aortendissektion oder

Lungenarterienembolie bei bestehenden Thoraxschmerzen und normwertigem cTn (Thygesen et al., 2019).

Die CMR erhält einen immer größeren Stellenwert in der Diagnostik, da sie dank des guten Gewebekontrasts und der hohen Auflösung, detaillierte Informationen über die Beschaffenheit und Struktur des Herzens liefern kann (Gerber et al., 2000). In der akuten Diagnostik spielt sie, angesichts der langen Untersuchungszeiten, eher eine untergeordnete Rolle (Thygesen et al., 2019).

Bei bereits bestehender Arbeitsdiagnose eines STEMI und erfolgter PCI liefert die CMR-Untersuchung zusätzlich klinisch nützliche Informationen über Infarktgröße, mikrovaskuläre Schädigung, rechtsventrikulären Infarkt und hilft bei der Unterscheidung zwischen ischämischen und nichtischämischen Schaden (Kim et al., 2009). Durch die zusätzliche Gabe von gadoliniumhaltigen KM können selbst kleinste Infarktareale detektiert werden, die mit anderen Diagnoseverfahren nicht sicher nachgewiesen werden können (Kim et al., 2009). Ebenfalls gelingt mittels CMR, der Gabe von KM und der Ödemdetektion die Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Infarkt (Abdel-Aty et al., 2004, Kim et al., 2009, Wagner et al., 2003).

1.4 Myokardiale Struktur- und Funktionsdiagnostik von Infarkt- und *Remoteareal*

1.4.1 Meßprinzipien der kardialen Magnetresonanztomographie

Zur umfassenden CMR-Diagnostik gehören eine Reihe von unterschiedlichen Sequenzen, die zur Detektion von unterschiedlichen Pathologien dienen. Die Technik hinter den einzelnen Sequenzen ist sehr komplex und basiert, vereinfacht gesagt, auf unterschiedlichen Pulssequenzen. Diese Pulssequenzen sind jeweils so abgestimmt, dass sie unterschiedliche Gewebeeigenschaften hervorheben (Kim et al., 2009).

Nach Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses werden die Wasserstoffprotonen, die sich in einem Magnetfeld parallel und antiparallel ausrichten und eine Eigenpräzession besitzen, auf ein höheres Energieniveau gebracht (Schild, 1997). Dadurch richten sich zum einen Protonen antiparallel aus und die Longitudinalmagnetisierung entlang der z-Achse sinkt, zum anderen werden die Protonen in ihrer Präzession synchronisiert und es entsteht eine neue Transversalmagnetisierung entlang der x- und y-Achse (siehe Abb. 2) (Schild, 1997). Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses richten sich die Wasserstoffprotonen wieder in ihren ursprünglichen, energetisch günstigeren, Zustand aus (Schild, 1997). Dabei geben sie, je nach Gewebe, Energie in Form von Hochfrequenzwellen ab, die von Empfängerspulen detektiert und zur Bildverarbeitung genutzt werden (Schild, 1997).

Die Zeit, die benötigt wird, bis sich die Protonen in ihren ursprünglichen Zustand ausgerichtet haben, nennt man Relaxationszeit (Schild, 1997). T1 steht für die longitudinale Relaxation entlang der z-Achse (Schild, 1997, Spieker, 2017). Wenn 63% der Ausgangs-

Longitudinalmagnetisierung erreicht sind, wird das durch die T1-Zeit widergespiegelt (Schild, 1997). T2 steht für die Transversalmagnetisierung entlang der x- und y-Achse (Schild, 1997, Spieker, 2017). Die Wasserstoffprotonen verlieren ihren synchronen Spin, „dephasieren“ wieder und geben dabei Energie ab (Schild, 1997). Die T2-Relaxationszeit gibt die Dauer wieder, in der die Transversalmagnetisierung auf 37% des Ursprungswertes gefallen ist (Schild, 1997, Spieker, 2017). Jedes Gewebe hat, je nach Zusammensetzung und Wassergehalt, unterschiedliche T1- und T2-Relaxationszeiten (Schild, 1997, Spieker, 2017). Durch unterschiedliche Pulssequenzen werden verschiedene Komponenten variiert und das unterschiedliche Verhalten der Relaxationszeiten wird so für die Bildakquisition genutzt (Schild, 1997).

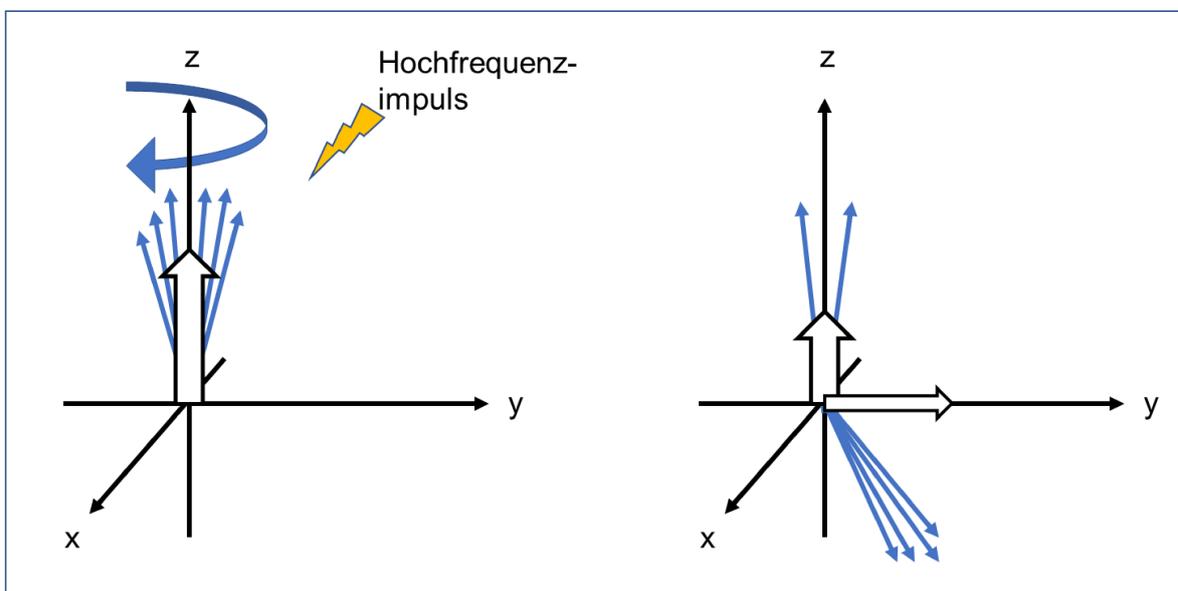


Abb. 2: Longitudinal- und Transversalmagnetisierung nach Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses: In einem Magnetfeld richten sich Wasserstoffprotonen parallel und antiparallel aus. Da die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist, besteht zu Beginn eine Longitudinalmagnetisierung entlang der z-Achse (links im Bild). Nach Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses werden die Protonen angeregt und richten sich antiparallel aus. Die Longitudinalmagnetisierung sinkt, da sich die parallelen und antiparallelen Protonen aufheben. Gleichzeitig werden die Protonen in ihrer Präzession synchronisiert. Es entsteht die Transversalmagnetisierung entlang der x-y-Achse (rechts im Bild). Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses gelangen die Wasserstoffprotonen wieder in ihren ursprünglichen Zustand und geben dabei Hochfrequenzwellen ab, die für die Bildverarbeitung genutzt werden. Modifiziert nach (Schild, 1997, Spieker, 2017).

Erhöhte T2-Relaxationszeiten korrelieren linear mit erhöhter Flüssigkeitsansammlung im Infarktgebiet (Higgins et al., 1983). Beispielweise als Folge der Entzündungsreaktion und der damit verbundenen, erhöhten Vasodilatation und erhöhten Permeabilität (Giri et al., 2009). Zudem kommt es zur Ödembildung bedingt durch die Ischämie und der Unfähigkeit

der Zellen den osmotischen Gradienten aufrecht zu erhalten (Abdel-Aty et al., 2004). Diese Areale erscheinen signalgesteigert in den T2-gewichteten Sequenzen.

Neben den T1- und T2-Sequenzen gehören *CINE*-Aufnahmen mit einer *steady-state free precession* (SSFP) Sequenz zu den Standardsequenzen der MI-Diagnostik. Sie dienen dazu die Kontraktilität des Myokards darzustellen und die Ventrikel-Volumina zu errechnen (Barkhausen et al., 2001, Kim et al., 2006).

Um die Infarktgröße, vitales Gewebe und narbige Veränderungen zu detektieren, wird gadoliniumhaltiges KM intra venös appliziert und die Sequenz mit einer Verzögerung von 8-10 Minuten gestartet (*Late Gadolinium Enhancement* (LGE)) (Kim et al., 2009). Bei der Sequenz handelt es sich meist um eine *inversion recovery pulse sequence*, bei der das normale Myokardsignal reduziert wird und KM-anreichernde Areale mit erhöhtem Kontrast dargestellt werden (Klein et al., 2007). Mit Hilfe des KMs kann das Gewebe charakterisiert und selbst kleinste Infarktareale visualisiert werden (Kim et al., 2009, Wagner et al., 2006).

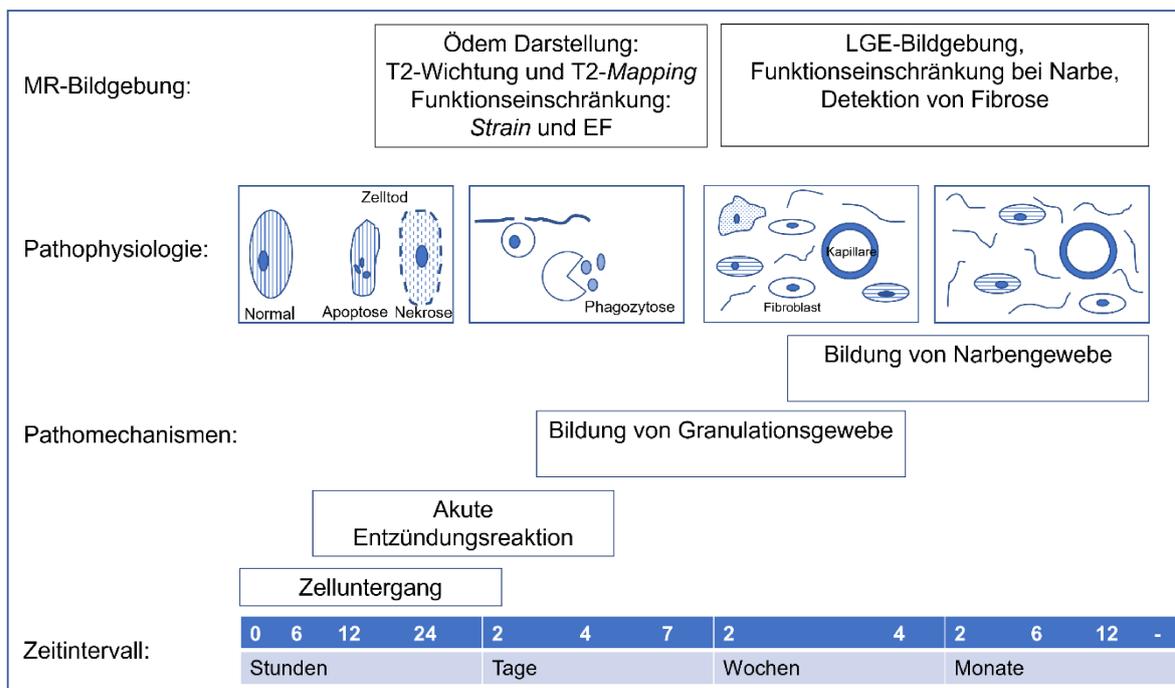


Abb. 3: Verknüpfung zwischen Pathophysiologie und MR-Bildgebung: Nach dem Zelluntergang kommt es einige Stunden nach dem Infarktgeschehen zur akuten Entzündungsreaktion mit Zellmigration und Abbau der untergegangenen Myozyten. Gleichzeitig liegen eine erhöhte Vasodilatation und Permeabilität vor. Dies fördert die Ödembildung. Zusätzlich platzen die untergegangenen Zellen, da der osmotische Gradient nicht aufrechterhalten werden kann. Das Zytosol gelangt in das Interstitium. Dieses Ödem kann mittels T2 sensitiven Sequenzen detektiert und visualisiert werden. Ebenfalls kommt es im Infarktgebiet zu einer verminderten Kontraktion, dies kann mittels *Strain*analyse (siehe unten) evaluiert werden. Im weiteren Verlauf wird vermehrt Kollagen gebildet und das Infarktgebiet wird in Narbengewebe umgebaut. Auch dies lässt sich mittels entsprechender MR-Sequenzen und der Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmittel im Detail beurteilen. Modifiziert nach (Cleutjens et al., 1999).

1.4.1.1 CMR basierte myokardiale Strukturanalyse

Zur detaillierten Beurteilung der Myokardgewebezusammensetzung gehört zum einen die Detektion von ödematösen Veränderungen, zum anderen die Detektion von fibrotischen Veränderungen und die Bewertung der extrazellulären Volumenfraktion (ECV) (Kawel et al., 2012). Dies erfolgt mittels unterschiedlicher MR-Sequenzen. Ödematöse Veränderungen können anhand erhöhter T2-Zeiten evaluiert werden (Bönner et al., 2013, Giri et al., 2009, Kim et al., 2017, Bonner et al., 2015, Bonner et al., 2016). Erhöhte T1-Zeiten weisen auf ein erhöhtes extrazelluläres Volumen hin, dass mit einer vermehrten Kollagenbildung assoziiert ist (Kawel et al., 2012, Mewton et al., 2011). Die ECV kann anhand von LGE analysiert werden (siehe Abb. 3) (Kawel et al., 2012).

1.4.1.1.1 Late Gadolinium Enhancement

Gadolinium ist ein Chelat der Lanthanoide, es besitzt einen elektrischen Dipol und beschleunigt die longitudinale Relaxation der Wasserstoffprotonen in der Umgebung (Spieker et al., 2017). Durch entsprechende Pulssequenzen kommt es zur lokalen Signalsteigerung.

Gesunde, vitale Myozyten nehmen kein KM auf, da Gadolinium das Sakrolemm der Myozyten nicht passieren kann (Kim et al., 2009, Weinmann et al., 1984). Das KM verteilt sich im interstitiellen Raum. Da die Myozyten im vitalen Gewebe sehr dicht beieinander liegen und der Extrazellularraum sehr komprimiert ist, kann sich das KM im gesunden Gewebe kaum verteilen (Kim et al., 2009, Weinmann et al., 1984). Das Verteilungsvolumen vom Gadolinium im Verhältnis zur Gewebekonzentration ist sehr gering (Kim et al., 2009). Kommt es aufgrund einer Ischämie zur Schädigung der Zellen und damit zur Schädigung des Sakrolemms, strömt KM in die Zelle und führt zu einer erhöhten Gadoliniumkonzentration (Kim et al., 2009, Rehwald et al., 2002). Dies wiederum führt zu einer verkürzten T1-Relaxationszeit und somit zu einer Signalsteigerung (Polimeni, 1974, Kim et al., 2009, Weinmann et al., 1984, Rehwald et al., 2002).

In der chronischen Phase, nach Umbau des nekrotischen Gewebes in Narbengewebe, ist der interstitielle Raum erweitert und führt ebenfalls zu einer erhöhten Gadoliniumkonzentration (Kim et al., 2009, Rehwald et al., 2002) (siehe Abb. 3).

Zusätzlich hängt die Verweildauer des KMs im Gewebe von der Nierenfunktion und der *wash out*-Kapazität ab (Klein et al., 2004). Die Minderperfusion von Narbengewebe verzögert das Auswaschen des Gadoliniums (Kim et al., 1996, Klein et al., 2004).

Eine internationale Multi-Center-Studie von Kim et al aus dem Jahr 2008 zeigte, dass die Sensitivität für die Detektion eines MI mit zunehmender KM-Dosis steigt und eine Sensitivität von 99% für einen akuten und 94% für einen chronischen MI bei einer Dosis von 0,3 mmol/kg erreicht (Kim et al., 2008).

In Studien konnte bewiesen werden, dass mittels LGE-CMR zwischen reversiblen und irreversiblen Myokardschaden unterschieden werden kann, unabhängig von der Wandbewegung, dem Infarktalter und dem Reperfusionstatus (Amado et al., 2004, Fieno et al., 2000, Kim et al., 1999, Rehwald et al., 2002, Wagner et al., 2003, Wagner et al., 2006).

1.4.1.1.2 Volumen

Die Größe des Infarktgebiets beeinflusst die Prognose und das Therapieergebnis des Patienten. Daher ist die genaue Diagnostik wichtig für den weiteren Verlauf. Die Bestimmung der Infarktgröße gehört zu den gängigen CMR-Parametern.

An Tiermodellen konnte bewiesen werden, dass eine nahezu identische Beurteilung von Infarktgröße und Form anhand der LGE-Bildgebung im Vergleich zur Histopathologie gelingt (Amado et al., 2004, Barkhausen et al., 2002, Wagner et al., 2006).

Zusätzlich zeigte die im CMR gemessene Infarktgröße eine Korrelation mit dem Anstieg der Herzenzyme (Giannitsis et al., 2008, Ingkanisorn et al., 2004, Selvanayagam et al., 2005). Die hohe Auflösung der LGE-Bildgebung ermöglicht das Diagnostizieren von Mikroinfarkten, die nur ca. 1g vom Gewebe schädigen, auch als mögliche Folge einer PCI (Kim et al., 2009, Ricciardi et al., 2001, Selvanayagam et al., 2005).

Die Infarktgröße kann visuell anhand des standardisierten 17-Segmentmodells der American Heart Association (AHA) beurteilt werden (siehe Abb. 6). Dabei wird für jedes Segment ein 5-Punkte-System herangezogen und das Ausmaß der Signalsteigerung nach Gadolinium-Gabe beurteilt (0 Punkte: keine KM-Anreicherung, 1 Punkt: 1%-25% des Segments sind betroffen, 2 Punkte: 26%-50%, 3 Punkte: 51%-75%, 4 Punkte: 76%-100%) (Sievers et al., 2007). Schließlich werden die einzelnen Punkte zusammengezählt und durch 17 dividiert. Dadurch erhält man die Infarktgröße als prozentuellen Anteil vom linksventrikulären Volumen (Sievers et al., 2007, Wagner et al., 2003).

1.4.1.1.3 T2-Mapping

Sowohl ein akuter als auch ein chronischer MI zeigen ein gesteigertes Enhancement nach KM-Gabe (Abdel-Aty et al., 2004). Die Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Infarkt gelingt durch die T2 Bildgebung (Abdel-Aty et al., 2004). Beim akuten MI kommt es aufgrund der Entzündungsreaktion und der Schädigung von Ionentransporter zur Ödembildung (Abdel-Aty et al., 2004). Dieses Ödem verschwindet im Laufe des Heilungsprozesses und ist in der chronischen Phase nicht mehr nachweisbar (Abdel-Aty et al., 2004).

T2 gewichtete Bilder sind sehr anfällig für Bewegungsartefakte (Baeßler et al., 2015). Die direkte Messung der T2-Zeiten mittels *T2-Mapping* zeigt eine geringere Anfälligkeit für Artefakte, ist sensitiver und zeigte eine untersucherunabhängige Objektivierung (Baessler et al., 2015, Wassmuth et al., 2013). Die Erfassung der direkten T2-Zeiten erfolgt aus einer Kombination von Gradienten und Spin-Echo Sequenzen (GRASE). Dabei handelt es sich um mehrere hintereinander geschaltete Spin-Echos, die mit steigender Echozeit (jeweils um 10ms) aufgenommen werden (*EchoTrain*) (Bonner et al., 2015, Bonner et al., 2016). Dabei sinkt die T2 Signalintensität exponentiell mit zunehmender Zeit ab. Pro Voxel (dreidimensionale Darstellung eines Bildpunktes) wird der Signalabfall über die Zeit berechnet und farbcodiert dargestellt (Bonner et al., 2015, Bonner et al., 2016). Der Vergleich der T2-Zeiten erfolgt zu spezifischen T2-Zeiten anderer Gewebe. So kann der Wassergehalt im Gewebe anhand der T2-Zeiten gemessen werden (Spieker et al., 2017).

Die T2-Zeiten unterliegen alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden (Bonner et al., 2015). Zusätzlich zeigen auch andere kardiale Erkrankungen erhöhte T2-Zeiten, wie Myokarditis, hypertrophe Kardiomyopathie und Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (Bonner et al., 2016, Thavendiranathan et al., 2012).

1.4.1.2 CMR basierte Funktionsanalyse

Zur komplexen Funktionsanalyse des Myokards nach einem STEMI zählt das Erheben der Ejektionsfraktion (EF), des Schlagvolumens (SV), der enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumina (ESV) sowie der Myokarddeformierung.

1.4.1.2.1 EF

Die Bewertung der links ventrikulären Myokardfunktion anhand der EF nach einem STEMI ist Teil der Standarddiagnostik. Anhand der EF kann die Prognose des Patienten eingeschätzt werden und Aussagen für die Myokardfunktion getroffen werden (Funaro et al., 2009, Beitner et al., 2019). Die EF kann mittels Echokardiographie beurteilt werden (Thygesen et al., 2019). Das CMR hat sich jedoch bei der Beurteilung der LV-Volumina und der LVEF zu einem Goldstandard entwickelt (Pica et al., 2023, Schulz-Menger et al., 2020). Die LVEF wird von mehreren Faktoren beeinflusst, wie zum Beispiel der Vor- und Nachlast. Dadurch können kleinere, regionale Veränderungen der myokardialen Funktion nicht immer anhand der EF detektiert werden (Buckberg et al., 2008, Mordi et al., 2015). Diese kleinen Veränderungen der myokardialen Kontraktilität, die sich nicht in einer Veränderung der LVEF widerspiegeln, können wichtig für den klinischen Verlauf sein (Mordi et al., 2015).

Das CMR ermöglicht einen umfangreichen Blick, in allen drei Ebenen, auf das Myokard und weist eine hohe Reproduzierbarkeit auf (Hoffmann et al., 2005). Als etablierte Methode zur

Visualisierung der transmuralen Myokardbewegung hat sich die Messung der Deformierung des Myokards anhand der Dehnung (*Strain*) und der Dehnungsrate (*Strain-Rate*) erwiesen (Ibrahim el, 2011).

1.4.1.2.2 Deformierungsindices

Die Wandbewegungsanalyse erfolgt im CMR anhand von SSFP-CINE-Bildern mittels *Feature Tracking Imaging*. Die *Feature-Tracking-Analyse* (FTA) ist eine zweidimensionale Deformierungsanalyse des Myokards. Die *Software* verfolgt Merkmale, wie Gewebemuster oder Myokardgrenzen, die im Zusammenhang mit dem Endokard stehen (Augustine et al., 2013). Die Detektion der Bewegung dieser Merkmale von Bild zu Bild ermöglicht die Quantifizierung der Myokarddeformierung über den Herzzyklus (Augustine et al., 2013). Mittels dieser Methode können die *Strain*-Werte und die *Strain-Rate*-Werte ermittelt werden. Der *Strain* ist eine dimensionslose Messung von Formänderungen und Deformierung (Abduch et al., 2014). Der *Strain*-Wert gibt die Verkürzung des Myokards zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder (Abduch et al., 2014). Er ist der Quotient aus der ursprünglichen Gewebelänge und der Gewebelänge zu einem bestimmten Zeitpunkt (Abduch et al., 2014). Die *Strain-Rate* ist die erste Ableitung des *Strains* und gibt die Geschwindigkeit der Verformung in einem bestimmten Zeitintervall wieder (Abduch et al., 2014). Die Deformierung des Myokards wird als radiale Verdickung, longitudinale Bewegung und als zirkumferenzielle Rotation angegeben (Andre et al., 2015). Der longitudinale und der zirkumferenzielle *Strain* haben negative Vorzeichen (die initiale Länge ist größer als die finale Länge) (Andre et al., 2015). Der radiale *Strain*, der die Myokarddicke darstellt, hat ein positives Vorzeichen (die finale Länge ist größer als die Initiale) (Andre et al., 2015). Der Algorithmus für die FTA wurde von 2D CPA MR © TomTec Imaging Systems GmbH entwickelt. Man benötigt für die Analyse keine zusätzlichen, zeitaufwendigen MR-Sequenzen (Schuster et al., 2011).

Der *Strain* quantifiziert die Myokarddeformation und kann nach einem STEMI die globale und segmentale abnormale Myokardfunktion anzeigen (Andre et al., 2015). Er ist ein sensitiver Marker und kann eine kontraktile Dysfunktion früher detektieren als die EF (Hor et al., 2011, Schuster et al., 2016).

In Studien konnte herausgefunden werden, dass der longitudinale *Strain* am frühesten Veränderungen nach einer Ischämie anzeigt (Mizuguchi et al., 2008). Ebenfalls kann mittels des regionalen longitudinalen *Strains* das Ausmaß der transmuralen, myokardialen Narbenbildung beurteilt werden (Ben Driss et al., 2020). Der *Strain* spiegelt besser den Myozytenstoffwechsel und die Kontraktilität wider als die LVEF (Mangion et al., 2017, Sengupta and Narula, 2014)

Der radiale und der zirkumferenzielle *Strain* sind nach einem STEMI gleichermaßen reduziert (Winter et al., 2007). Besonders der zirkumferenzielle *Strain* weist eine gute *interobserver* Reproduzierbarkeit auf (Augustine et al., 2013).

Die *Strain*- und *Strain-Rate*-Werte unterscheiden sich hinsichtlich des Geschlechts und hinsichtlich der unterschiedlichen Altersgruppen (Andre et al., 2015).

1.4.2 Aktueller Wissensstand über das *Remoteareal* nach AMI

Nach einem STEMI kommt es im Infarktgebiet zu komplexen Umbauprozessen. Lange Zeit wurde der Fokus hauptsächlich auf das Infarktgebiet gelegt. Dabei war bereits 1990 bekannt, dass nach einem AMI nicht nur Umbauprozesse im Versorgungsgebiet der okkludierten Arterie ablaufen, sondern auch *Remodeling* im *Remoteareal* stattfindet (Pfeffer and Braunwald, 1990). Mittels CMR kann genauestens zwischen Infarktgebiet und *Remoteareal* unterschieden werden (Fieno et al., 2000, Lange et al., 2021). Einige Tage nach einem AMI kommt es bereits zur vermehrten Kollagenbildung im *Remoteareal* (Cleutjens et al., 1995). Im weiteren Verlauf konnte eine exzentrische Hypertrophie und Dilatation festgestellt werden, die wahrscheinlich auf eine allgemeine Erhöhung der systolischen longitudinalen Wandspannung zurückzuführen ist, bedingt durch die narbigen Veränderungen im Infarktgebiet (Bogaert et al., 2000). Nach dem Gesetz von LaPlace versucht das Herz einer erhöhten Wandspannung, die durch einen erhöhten transmuralen Druck erzeugt wird, mit einer Hypertrophie des Kammermyokards entgegenzuwirken (Fowler, 1971). Zusätzlich kommt es zu einem Wachstum des Kapillarnetzwerkes im nicht Infarktgebiet (Cleutjens et al., 1999). Diese Veränderungen haben Auswirkungen auf die Kontraktilität des *Remoteareals*.

Jedoch sind die Studienergebnisse teilweise kontrovers. Bogaert et al berichten beispielweise von signifikant verringerten *Strain*werten im *Remoteareal* und damit einhergehender Dysfunktion (Bogaert et al., 2000). Wohingegen andere Wissenschaftler/ -innen, wie beispielsweise Husser et al keine Veränderungen der Kontraktilität des *Remoteareals*, verglichen mit einer Kontrollgruppe, feststellen konnten (Husser et al., 2012). Wiederrum andere konnte eine vermehrte Deformierung und somit eine Mehrbelastung des *Remoteareals* beobachten (Marcus et al., 1997, Wamil et al., 2019). Inzwischen konnte herausgefunden werden, dass eine verminderte Kontraktilität im *Remoteareal* mit einer schlechteren Prognose verbunden ist (Lange et al., 2021).

Es wird angenommen, dass Gewebeveränderungen, insbesondere im *Remoteareal*, mit dem vermehrten Auftreten von unerwünschtem LV-*Remodeling* verbunden sind (Biesbroek et al., 2017, Eyyupkoca et al., 2021). Jüngste Studien konnten ein erhöhtes extrazelluläres Volumen im *Remoteareal* detektieren, welches mit einem erhöhten LV-*Remodeling* korreliert und sich im Verlauf bei Patienten mit erhöhter LV-Dilatation nicht wieder zurück bildet (Bulluck et al., 2016, Karthikeyan et al., 2020, Chen et al., 2020). Es besteht eine Korrelation zwischen der Infarktgröße und dem unerwünschtem LV-*Remodeling* (Bulluck et al., 2018, Westman et al., 2016). Trotz optimaler Therapie mittels PCI und Pharmakotherapie weisen in der heutigen Zeit ca. die Hälfte der Patienten unerwünschtes LV-*Remodeling* nach einem MI auf und zeigen eine erhöhte Rate an Herzinsuffizienz (van der Bijl et al., 2020). Van der Bijl et al konnten keinen Unterschied im Langzeitüberleben

eruierten (van der Bijl et al., 2020). Jedoch wiesen die Patienten mit unerwünschtem LV-*Remodeling* eine erhöhte Hospitalisierungsrate auf (Rodriguez-Palomares et al., 2019, van der Bijl et al., 2020).

All diese Erkenntnisse können zur Risikostratifizierung beitragen, jedoch sind die ablaufenden Pathomechanismen im *Remoteareal* nicht vollständig verstanden und zum Teil kontrovers (Eyyupkoca et al., 2021, Lange et al., 2021, Mangion et al., 2019).

In den meisten Studien wurde nur zwischen Infarktgebiet und *Remoteareal* unterschieden. Allenfalls wurde der Übergangsbereich, die sogenannte *Border zone* berücksichtigt (Bogaert et al., 2000, Reinstadler et al., 2018). Bis zum jetzigen Zeitpunkt haben wir keine Aufteilung des *Remoteareals* in Studien finden können. Das *Remoteareal* lässt sich in das streng kontralaterale *Remoteareal*, das dem Infarktgebiet genau gegenüberliegende Areal, und die Bereiche neben dem Infarkt, außerhalb der *Border zone*, unterteilen (siehe Abb. 4). Die reperfusionsbedingte Entzündung breitet sich bis in die *Border zone* aus (Bönner et al., 2022). Durch die erhöhten Belastungsbedingungen im Infarktgebiet kommt es ebenfalls zu vermehren *Remodeling* in der Randzone (Wu et al., 2011). Teilweise haben die Veränderungen in der *Border zone* direkten Einfluss auf das *Remoteareal*. Beispielsweise korreliert das Aufkommen von Monozyten/ Makrophagen in der *Border zone* umgekehrt mit der systolischen Wandverdickung im *Remoteareal* (Bönner et al., 2022). Aus diesen Gründen wurde die *Border zone* bewusst in unserer Studie ausgespart.

Definition der myokardialen Areale

Streng kontralaterales *Remoteareal*

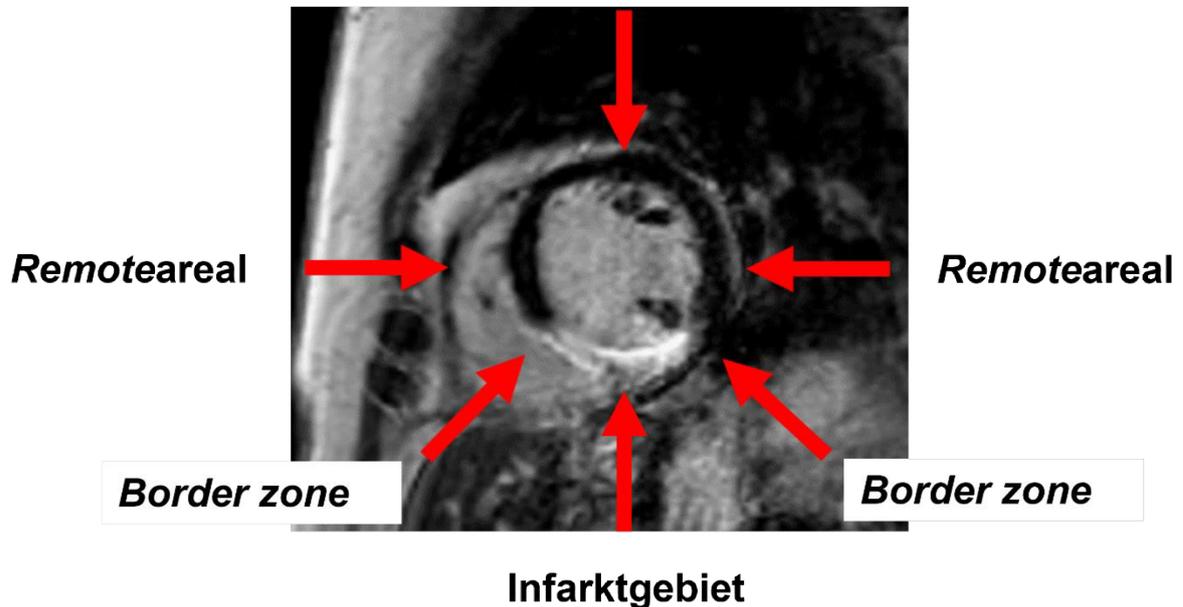


Abb. 4: Definition der Myokardareale: Kurzachsenschnitt eines midventrikulären LGE-Bildes. Hyperintens präsentiert sich der Infarkt im kaudalen Myokard. Davon ausgehend liegt streng gegenüber vom Infarktgebiet das streng kontralaterale *Remoteareal*. Seitlich davon befindet sich das sonstige *Remoteareal*. Der Übergang vom Infarktgebiet zum *Remoteareal* nennt man *Border zone*.

Die kontroversen Studienergebnisse lassen viele Fragen offen.

- Gibt es strukturelle und/oder funktionelle Unterschiede innerhalb des *Remoteareals* nach einem AMI?
- Ist das streng kontralaterale *Remoteareal* konsekutiv einer größeren oder verminderten Belastung ausgesetzt, als die Areale neben dem Infarktgebiet?

Antworten auf diese Fragen könnten dazu beitragen die Umbauprozesse im Myokard, insbesondere im *Remoteareal*, besser zu verstehen, ggf. detailliertere Aussagen über die Prognose des Patienten treffen zu können und ggf. Therapieregime anzupassen.

1.5 Hypothese der Arbeit

Im klinischen Alltag wurde bei der STEMI-Diagnostik stichprobenartig eine Mehrbelastung des streng kontralateralen *Remoteareals* beobachtet, gekennzeichnet durch erhöhte T2-Zeiten und einer verminderten Kontraktion. Daraus ergibt sich folgende Hypothese:

Das streng kontralaterale *Remoteareal* zeigt eine veränderte myokardiale Textur (höhere T2-Zeiten) sowie eine eingeschränkte Deformierung (*Strain*) im Vergleich zum sonstigen *Remoteareal*.

Ziel dieser Studie ist es,

- 1) zu überprüfen, ob sich statistisch signifikant höhere T2-Zeiten in der unmittelbaren Postinfarktphase, als Ausdruck einer myokardialen Stresssituation, im kontralateralen *Remoteareal* im Vergleich zum nicht kontralateralen *Remoteareal*, zeigen.
- 2) zu zeigen, ob das streng kontralaterale *Remoteareal* signifikant erniedrigte *Strain*-Werte, im Sinne einer eingeschränkten Deformierung, im Vergleich zum sonstigen *Remoteareal* aufweist.
- 3) herauszufinden, ob sich in der subakuten Phase Umbauvorgänge bzw. Funktionseinschränkungen im kontralateralen *Remoteareal* nachweisen lassen und
- 4) ob diese mit den initialen T2-Zeiten korrelieren.
- 5) zu untersuchen, ob eine große Infarktausdehnung oder eine MVO Einfluss auf das streng kontralaterale *Remoteareal* haben.

2 Material, Methoden

2.1 Studien-Design

In einem Zeitraum von Oktober 2017 bis Dezember 2018 wurden 40 STEMI-Patienten in diese Studie eingeschlossen, die Teil der „*Systemic Organ Communication in STEMI*“-Studie (*Trial Registration Number: NCT03539133*) sind. Alle Patienten wurden entsprechend der aktuellen *Guidelines* der ESC aus dem Jahr 2017 (Ibanez et al., 2017) leitliniengerecht in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätskrankenhauses Düsseldorf therapiert. Die Patienten wurden während ihres Klinikaufenthaltes rekrutiert und nach unten genanntem Schema (siehe Abb. 5) nachverfolgt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Studennummer 5856R, 05.10.2017). Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Ferner erhielten alle Studienteilnehmer 3-4 Tage nach STEMI-Diagnose und initialer leitliniengerechter Koronarintervention eine CMR-Untersuchung. 6 Patienten erhielten ihre Kontroll-CMR-Untersuchung 3 Monate nach ihrem Myokardinfarkt, 34 Patienten erhielten diese nach 6 Monaten. Die Patienten waren im Schnitt 65 ($\pm 12,5$) Jahre alt und 75% (n=30) waren männlich. Tabelle 1 zeigt die wesentlichen Patientencharakteristika.

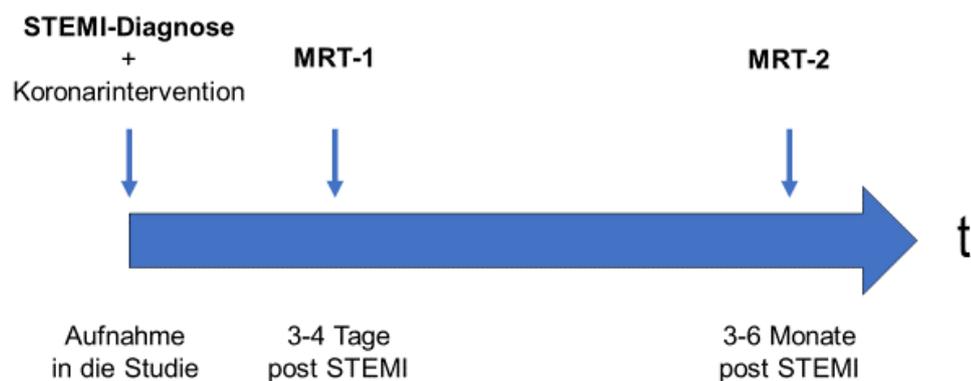


Abb. 5: Zeitachsenmodell des Studienverlaufes: Übersicht des zeitlichen Studienverlaufes mit Hervorhebung der CMR-Untersuchungszeitpunkten.

2.2 Einschlusskriterien

- 1.) Eindeutiger Nachweis eines ST-Hebungsinfarktes sowie notfallmäßige Koronarintervention nach den aktuellen Leitlinien der ESC (Thygesen et al., 2019);

2.) Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten;

2.3 Ausschlusskriterien

- 1.) Kontraindikationen für das MRT. Hierzu zählen implantiertes ferromagnetisches Fremdmaterial, wie zum Beispiel Herzschrittmacher, Defibrillator, Aneurysmaclips, Cochleaimplantate;
- 2.) Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate $<15 \text{ ml min} / 1,73 \text{ m}^2$ laut den *Guidelines* für Kontrastmittel der *European Society of Urogenital Radiology* (Thomsen, 2018);
- 3.) Klaustrophobie;
- 4.) Nicht auswertbare CMR-Bilder;
- 5.) Große kardiochirurgische Operation im Vorfeld;
- 6.) Reanimationsmaßnahmen im Rahmen des akuten ST-Hebungsinfarktes;
- 7.) Minderjährige Patienten;
- 8.) Schwangere oder stillende Patientinnen;
- 9.) Patienten, die auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt untergebracht waren oder in einem Abhängigkeitsverhältnis/ Arbeitsverhältnis zum Prüfer standen;

Abbruchkriterien ergaben sich durch das Auftreten der Ausschlusskriterien, eine *Non-Compliance* der Patienten oder der Widerruf der Einwilligungserklärung.

2.4 CMR-Protokoll

Die CMR-Untersuchungen erfolgten an einem 1,5 Tesla MRT (Achieva, Philips, Best, the Netherlands) in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Die CMR-Untersuchung sowie alle Vorbereitungen wurde von einem/einer examinierten Medizinisch-Technischen-Radiologieassistent/-in, unter Aufsicht eines/einer auf CMR-Bildgebung spezialisierten Kardiologen/-in, durchgeführt.

Im Rahmen der CMR-Untersuchung wurden nur MR-KM eingesetzt, die in der klinischen Routine bereits etabliert sind (gadoliniumhaltiges, zyklisches Kontrastmittel: ProHance®, Bracco IMAGING Deutschland GmbH). Die CMR-Untersuchung dauerte ca. 45 Minuten und bestand aus folgenden standardisierten Sequenzen:

2.4.1 Kardiale Funktionsanalyse (CINE-Aufnahmen)

Die linksventrikuläre Myokardfunktion wurde mit einer SSFP- Sequenz aufgenommen. Dabei wird das gesamte Herz von der Basis bis zum Apex in kurzer (SAX) und langer Achsenorientierung jeweils im 2-, 3- und 4-Kammerblick dargestellt (Spieker et al., 2017, Spieker, 2017). Mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode konnten EF, SV, EDV und ESV sowie die myokardiale Masse 3-dimensional errechnet werden (Spieker et al., 2017, Spieker, 2017). Regionale Wandbewegungsstörungen wurden visuell anhand des standardisierten 17-Segmentmodell der AHA beurteilt (Bonner et al., 2015) (Abb. 6).

Typische Scanparameter waren: Repetitionszeit (engl.: *repetition time*, TR): 2.9 ms, Echozeit (engl.: *echo time*, TE): 1.5 ms, Anregungswinkel (engl.: *flip angle*, FA): 60°, räumliche Auflösung (engl.: *spatial resolution*): $8 \times 1.5 \times 1.5\text{mm}^3$, 35 Phasen per Herzzyklus in Atemstillstand.

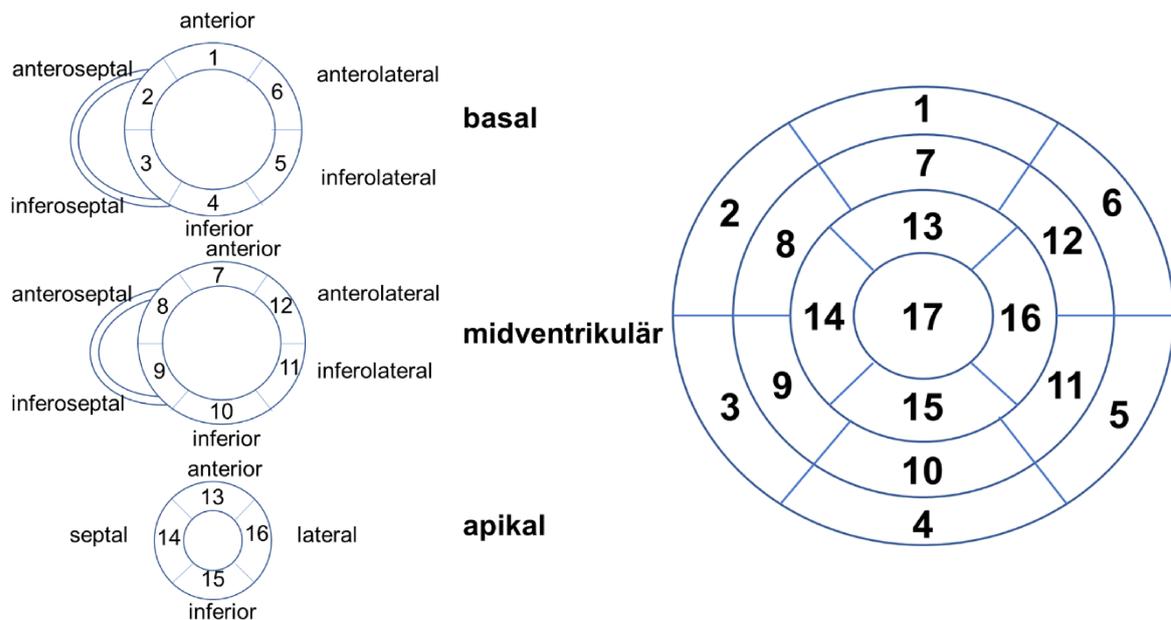


Abb. 6: 17-Segmentmodell des Herzens der AHA. Die Segmente der drei Kurzschnittschnitte (von oben nach unten: basal, midventrikulär und apikal) sind schematisch links im Bild dargestellt. Das 17-Segmentmodell ist rechts im Bild abgebildet. Segment 17 bildet den Apex. Modifiziert nach (Cerqueira et al., 2002).

2.4.2 T2 gewichtete Bilder

T2 gewichtete Bilder helfen bei der Gewebecharakterisierung des Myokards. Erhöhte T2-Zeiten korrelieren mit einem erhöhten Wassergehalt im Myokard und dienen der Detektion eines myokardialen Ödems (Kim et al., 2017, Higgins et al., 1983). Die T2 gewichteten Bilder wurden mit einer T2-Turbo-Spin-Echo- (TSE) STIR (*Short Tau Inversion Recovery*) Sequenz akquiriert (TSE-STIR: TR: 2 RR-intervalls, TE: 58 ms, spatial resolution: $2 \times 2 \times$

10mm³, *imaging in middiastole*, in Atemanhaltetechnik) (Bonner et al., 2015, Spieker, 2017, Spieker et al., 2017).

2.4.3 T2-Mapping

Das T2-Mapping dient der Bestimmung von T2-Zeiten. Dazu wurde eine GRASE-Sequenz herangezogen, die EKG-getriggert ist und bei der ein respiratorischer Navigator zum Einsatz kommt (Spieker, 2017). Die GRASE-Sequenz kombiniert eine Turbo-Spin-Echo mit einer *Echo-planar-imaging*-Sequenz (EPI) durch eine Abfolge von 180° Radiofrequenzimpulsen und einer definierten Anzahl von Gradientenechos (Spieker et al., 2017, Spieker, 2017). Bei der in dieser Studie angewendeten Sequenz werden pro Spin-Anregung 15 Echos mit unterschiedlicher Echozeit (Anstieg der Echozeit um jeweils 10 ms) akquiriert (Spieker et al., 2017, Bonner et al., 2015). Die myokardiale Signalintensität sinkt dabei mit zunehmender Echozeit, aufgrund der abfallenden T2-Zeiten, ab (Spieker et al., 2017). Die T2-Zeiten für jeden Bildpunkt (Voxel) werden mit Hilfe einer Zeit-Intensitätskurve und durch Einfügen der exponentiellen Daten in folgende Funktion berechnet (Spieker et al., 2017, Spieker, 2017):

$$f(t) = \gamma \circ + h \times \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right).$$

Anschließend werden die lokalen T2-Werte farbkodiert in einer *Map* des Herzens dargestellt (Bonner et al., 2015, Spieker, 2017, Spieker et al., 2017). Durch diese Farbkodierung lässt sich für jedes Voxel des Myokards die T2-Zeiten ablesen (Abb. 7) (Spieker et al., 2017, Bonner et al., 2015, Spieker, 2017). (GRASE: TR: 1 kardialer Zyklus, EPI-Faktor: 3, 15 Echos mit 10 ms, FA: 90°, *spatial* resolution: 2×2×10 mm³, end-diastolischer Trigger) (Bonner et al., 2015). Um Artefakte, die häufig blutbedingt in den subendokardialen Schichten entstehen, zu unterdrücken, wurde eine *double inversion black blood pulse* herangezogen (Spieker et al., 2017, Spieker, 2017).

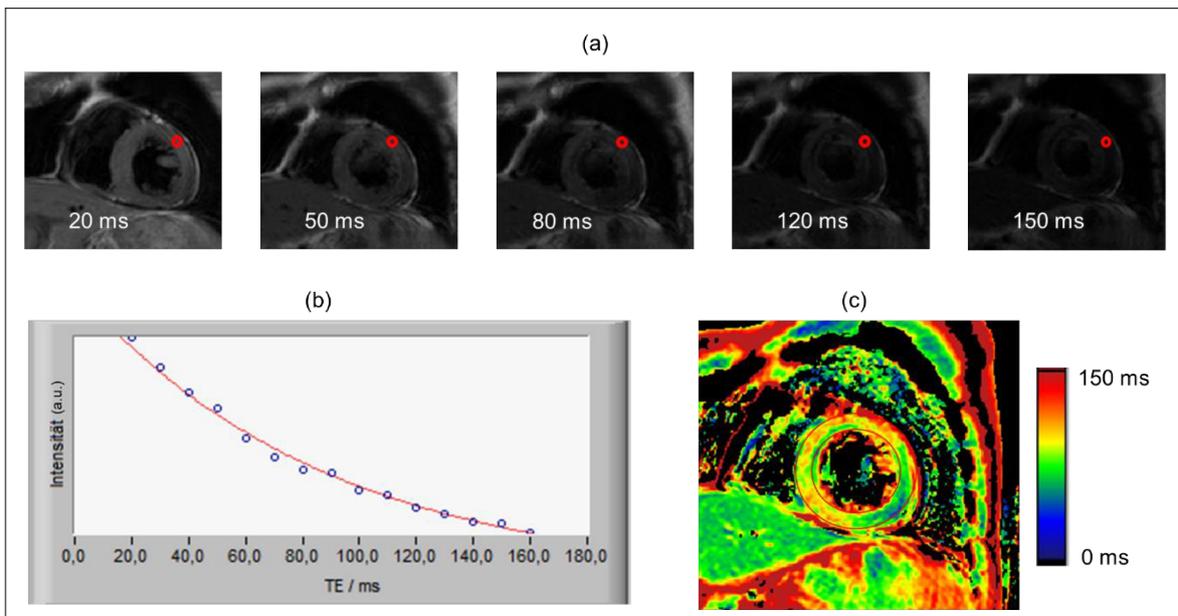


Abb. 7: T2-Map Erzeugung mittels GRASE-Sequenz: pro Spinanregung werden 15 Echos mit einer steigenden TE um 10 ms (zwischen 10 und 150ms) erzeugt (a). Der exponentielle Signalintensitätsabfall für jedes Voxel bei zunehmender Echozeit wird per Zeit-Intensitätskurve (b) dargestellt. Anschließend werden die berechneten T2-Zeiten in ms anhand einer Farbskala dargestellt. Zu sehen ist hier (c) ein Kurzachsenschnitt des linken Ventrikels. Modifiziert nach (Bonner et al., 2015).

2.4.4 Late Gadolinium Enhancement

Zur Detektion des Infarkts und dessen Ausdehnung wurde allen Patienten mit einer GFR > 30ml/min ein gadoliniumhaltiges, zyklisches MR-Kontrastmittel (Postma et al.) (ProHance®, Bracco Imaging, 0,2 mmol/kg KG) intra venös verabreicht. Die Bildakquisition erfolgte 8-10 Minuten nach KM-Gabe mittels einer dreidimensionalen *gradient-spoiled turbo fast field echo* Sequenz mit einem nichtselektiven 180° *inversion recovery pre-pulse* in den Standard kurz- und lang-enddiastolischen Achsen (Spieker, 2017, Spieker et al., 2017). (TR/TE: 3.2/1.16; FA: 15°; spatial resolution: 1.5 x 1.7 x 10 mm³, patient-adapted prepulse delay: 200-300 ms in Atemanhaltetechnik).

2.5 CMR-Auswertung

Anhand der aufgenommenen CMR-Bilder erfolgte die Auswertung unter Verwendung der nachfolgend beschriebenen *Software*-Programme.

2.5.1 Myokardiale Strukturanalyse mittels T2-Mapping

Mit Hilfe eines lokal entwickelten *LabView-Software*-Programmes (National Instruments, Austin, TX) wurde die T2-Mapping Sequenzen ausgewertet (siehe Abb. 8) (Spieker, 2017). Für den Intensitätsabfall, der über die 15 Bilder der Multiechosequenz entsteht, wurde eine

exponentielle Kurve für jedes Voxel angepasst (Bonner et al., 2015, Holzbach, 2020, Spieker, 2017). Über den mittleren Hintergrund aller 15 Bilder wurde der Bias ermittelt (Bonner et al., 2015, Spieker, 2017). Um Zufallsfehler zu minimieren, wurde die Exponentialgleichung linearisiert und ein Regressionsparameter hinzugeführt (Bonner et al., 2015, Holzbach, 2020, Spieker, 2017). Lag dieser Regressionsparameter nicht im ausgewählten Toleranzintervall zwischen 0,7 und 1, wurde der zugehörige T2-Wert nicht abgebildet (Bonner et al., 2015, Gastl et al., 2018, Holzbach, 2020, Spieker, 2017).

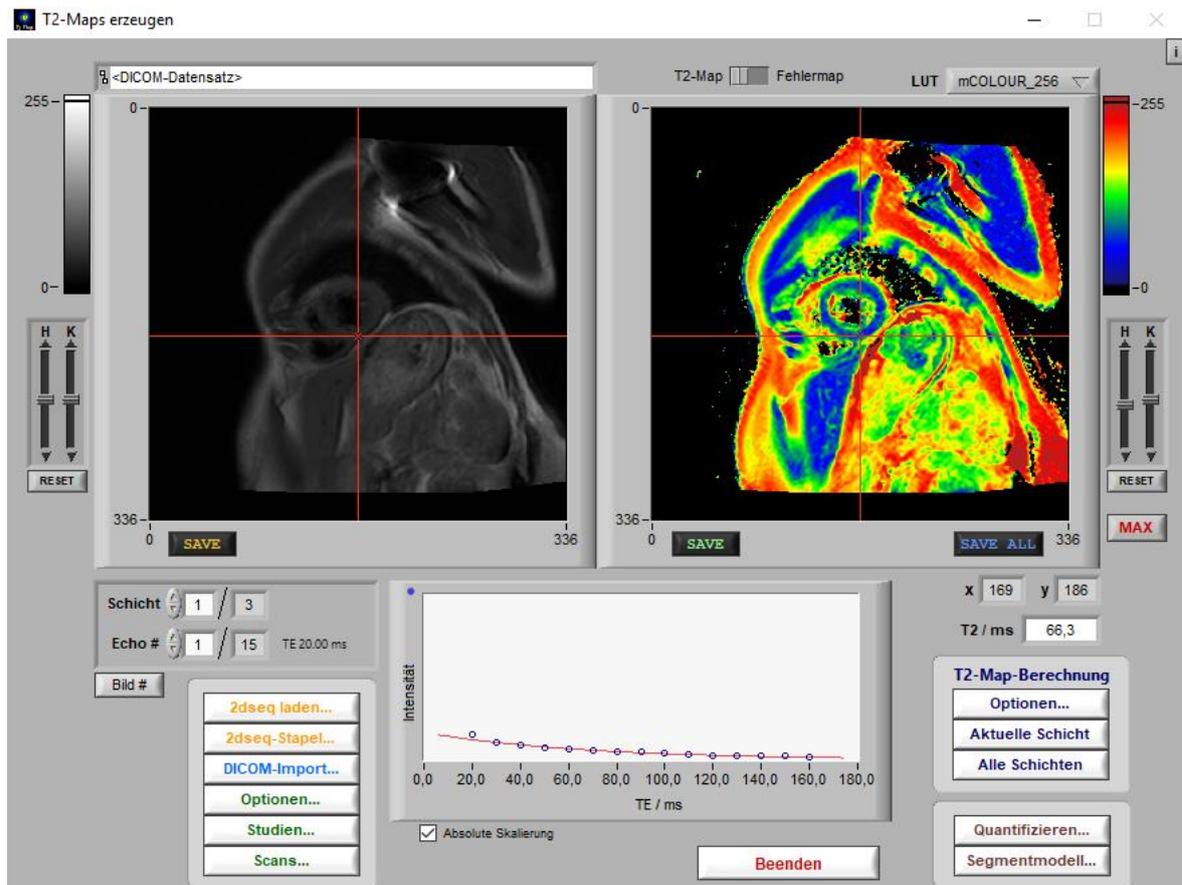


Abb. 8: Arbeitsoberfläche der LabView-Software. Screenshot der LabView-Software Arbeitsoberfläche. Links oben sieht man ein natives T2 gewichtetes Bild des Herzens in apikaler Kurzachse. Rechts daneben ist die entsprechende T2-Map farbkodiert dargestellt. Der Graphen unten in der Mitte stellt den Intensitätsabfall der T2-Zeiten entlang der 15 Echobilder für einen Pixel (vom Fadenkreuz in der Map markiert) dar.

In die erzeugte, farbskalierte Map der drei Kurzachsenschnitten (apikal, midventrikulär und basal) des linken Ventrikels wurde manuell eine *Region of interest (ROI)* jeweils in das Infarktgebiet, in das streng kontralaterale *Remoteareal* sowie in das sonstige *Remoteareal* eingezeichnet (siehe Abb. 9). Die Infarktlokalisierung wurde zuvor auf den LGE-Bildern definiert, um die ROI genau in das Infarktgebiet legen zu können (siehe Abb. 9). Die ROI des streng kontralateralen *Remoteareals* wurde genau gegenüber dem Infarktgebiet

eingezeichnet. Beim Festlegen der ROI für das sonstige *Remoteareal*, welches nicht streng kontralateral lag, wurde bewusst darauf geachtet die ROI nicht ins interventrikuläre Septum zu legen, um Einflüsse des rechtsventrikulären Myokards zu vermeiden. Zuvor wurde festgelegt, dass die einzuzeichnende ROI bei allen Patienten in den drei Kurzachsenschnitten eine Pixelgröße von > 150 Pixel beinhaltet, um gleich große Areale miteinander zu vergleichen. Es wurde streng darauf geachtet, Artefakte und epikardiales Fettgewebe nicht mit auszuwerten. Hierfür wurden Werte über 120ms ausgespart (Bonner et al., 2015). Durch die definierte ROI erhält man den T2-Mittelwert, den Median und die Standardabweichung sowie das entsprechende Histogramm (Spieker et al., 2017). So ergibt sich für jede Kurzachse drei T2-Mittelwerte (für das Infarktgebiet, das streng kontralaterale *Remoteareal* und das sonstige *Remote*) und deren Standardabweichungen (Spieker et al., 2017). Zwecks Vergleichbarkeit der einzelnen Areale sowie der Vergleichbarkeit mit der *Strain*-Analyse wurde das 17 Segmentmodell der AHA (Abb. 6) zur Einteilung des linken Ventrikels verwendet.

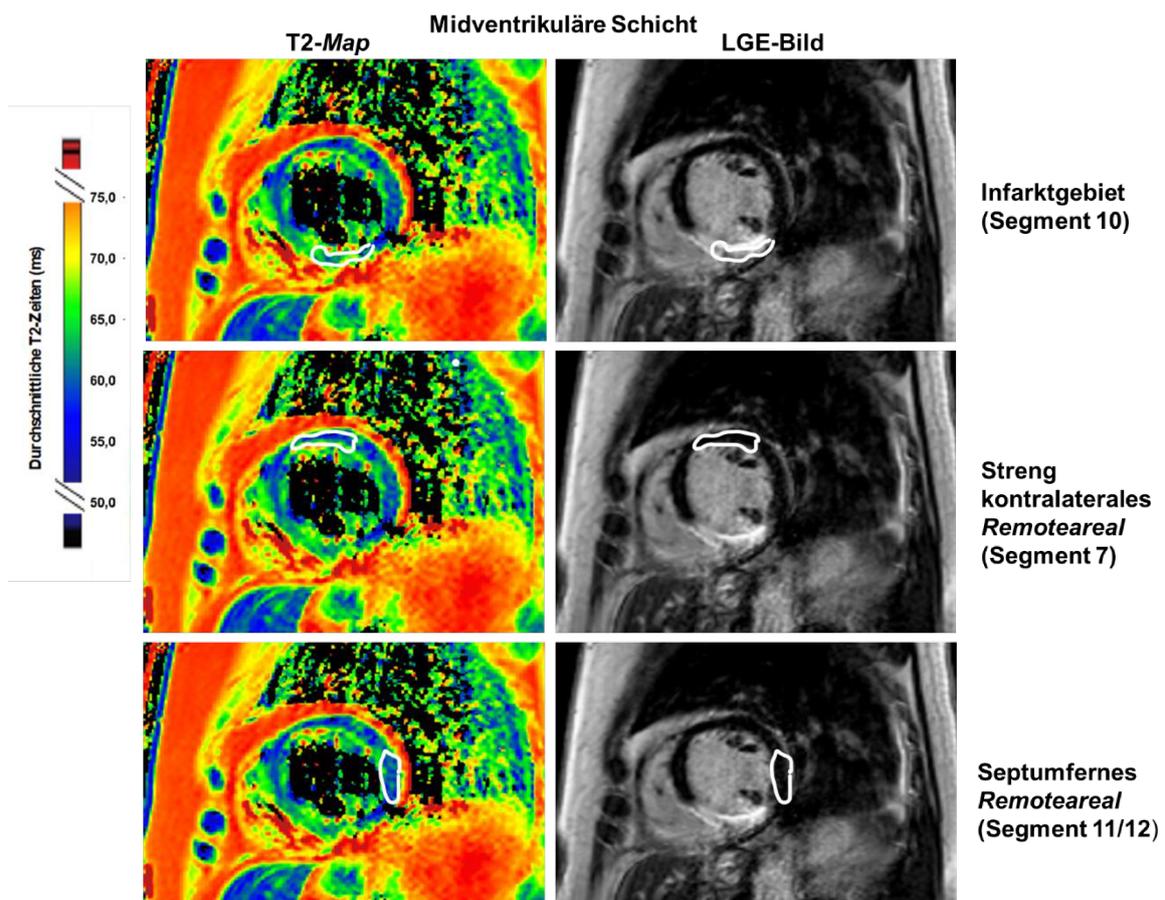


Abb. 9: T2-Karte der midventrikulären Kurzachsenschicht mit eingezeichneter *Region of Interest* Exemplarische Darstellung der eingezeichneten ROIs (weiße Umrandung) des Infarktgebietes, des streng kontralateralen *Remoteareals* und des septumfernen *Remoteareals*. Die Lokalisation des Infarktgebietes erfolgte anhand der LGE-Bilder. Links im Bild ist die T2-Map und rechts ist das dazugehörige LGE-Bild zu sehen. Die T2-Zeiten werden in ms farbkodiert dargestellt.

2.5.2 Myokardiale Funktionsanalyse

Die myokardiale Funktionsanalyse erfolgte mittels Deformationsanalyse (*Strain-Analyse*) unter Verwendung der FTA-Methode. Die Auswertung erfolgt bei dieser Methode anhand der Standard-CINE-Sequenzen (Hor et al., 2010). Die FTA ist eine quantitative Technik, um die Myokardbewegungen und damit die Myokarddeformierung zu objektivieren (Kowallick et al., 2014). *Feature Tracking* ermöglicht das Messen des radialen, longitudinalen und zirkumferenziellen *Strains* und der *Strain-Rate* mit Hilfe eines Algorithmus, der von einer speziellen *Software* berechnet wird (Andre et al., 2015). Bei dieser Studie wurde die *Software*-Lösung Image Arena der Firma TomTec verwendet (Image-Arena VA Version 3.0 und 2D Cardiac Performance Analysis MR Version 1.1.0; TomTec Imaging Systems, Unterschleißheim, Germany).

Für die *Strain-Analyse* wurde zunächst aus den 12 Kurz-Achsen jeweils ein repräsentatives Bild für die apikale, midventrikuläre und basale Schicht ausgewählt. Bei der basalen Schicht wurde darauf geachtet, dass die Klappenebene nicht mit abgebildet war, da diese das manuelle Einzeichnen der endokardialen Kontur behindert, welches im nächsten Schritt erfolgte. Nach dem manuellen Einzeichnen der endokardialen Kontur, generiert der *Software*-Algorithmus automatisch die epikardiale Kontur (Hor et al., 2010). So ist das komplette Myokard in dieser Schicht, sowohl in der Systole als auch in der Diastole, markiert (Abb. 10) (Hor et al., 2010).

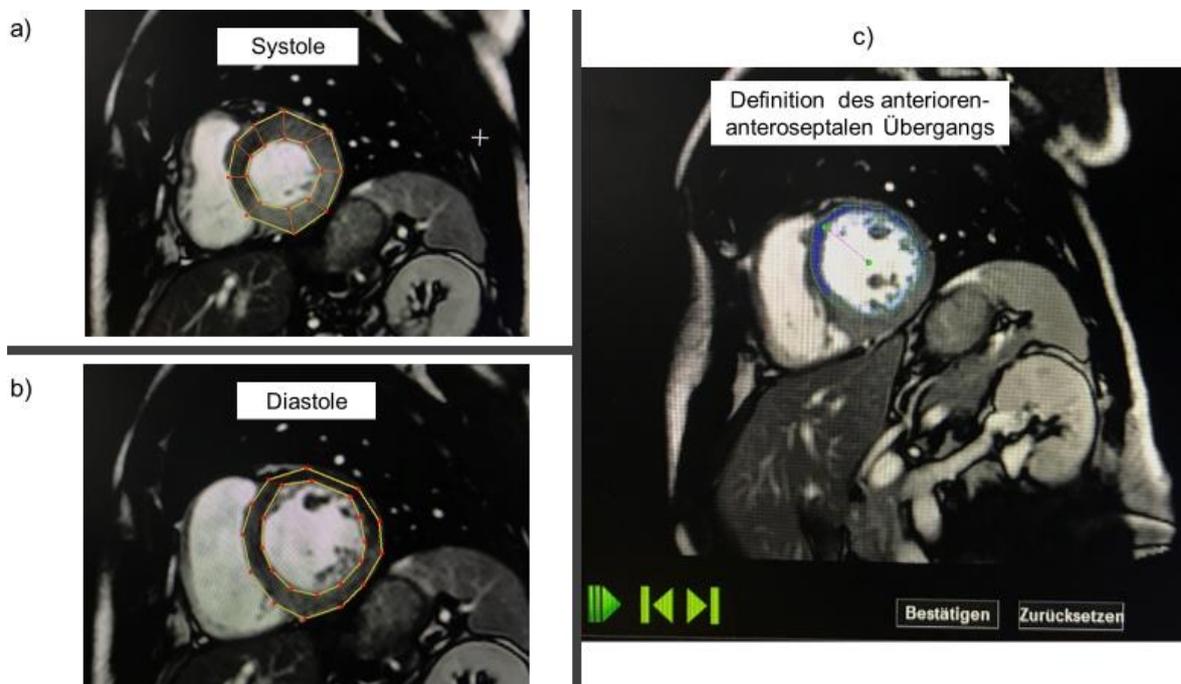


Abb. 10: Automatische Konturerkennung mittels TomTec-Software: Ausschnitte aus der TomTec Analyse-Software: zu sehen ist die *Single Short* Achse einer midventrikulären Schicht. a): durch manuelle Vorgabe einzelner Myokardpunkte markiert die *Software* automatisch das komplette Myokard in der Systole. b): zeigt die dazugehörige Diastole. Die vorgegebene Myokardkontur kann

gegebenenfalls noch manuell verbessert werden. c): Positionsanpassung der Segmente: Mit Hilfe der grünen Punkte legt man die Position zwischen anterioren und anteroseptalen Segment fest.

Die *Software* teilt den linken Ventrikel nach einem modifizierten 16-Segmentmodell ein, das sich an dem 17-Segmentmodell der AHA orientiert, wobei Segment 17 den Apex darstellt und dieser im 16-Segmentmodell fehlt (Andre et al., 2015). Damit die *Software* das Segmentmodell anwenden kann, ist eine benutzerseitige Definition des Übergangs vom anterioren zum anteroseptalen Myokard notwendig. Von diesem Startpunkt findet dann eine harmonische Verteilung der Segmente über die gesamte Myokardschicht statt (siehe Abb. 10) (Andre et al., 2015).

Die *Software* verfolgt automatisch Bildmerkmale wie Signalinhomogenitäten, Myokardgewebemuster sowie anatomische Strukturen über den gesamten Herzzyklus, indem es die Bewegungsmuster entlang der eingezeichneten Kontur miteinander in Relation setzt (Andre et al., 2015, Holzbach, 2020). Sollten die endo- und epikardialen Grenzen nicht korrekt eingezeichnet sein, kann eine individuelle Korrektur erfolgen und der Algorithmus neu errechnet werden (Andre et al., 2015, Holzbach, 2020). Für jedes Segment der Kurzachsen wird so der radiale und zirkumferenzielle *Strain* und die *Strain-Rate* berechnet und visualisiert dargestellt (Andre et al., 2015, Holzbach, 2020) (siehe Abb. 11).

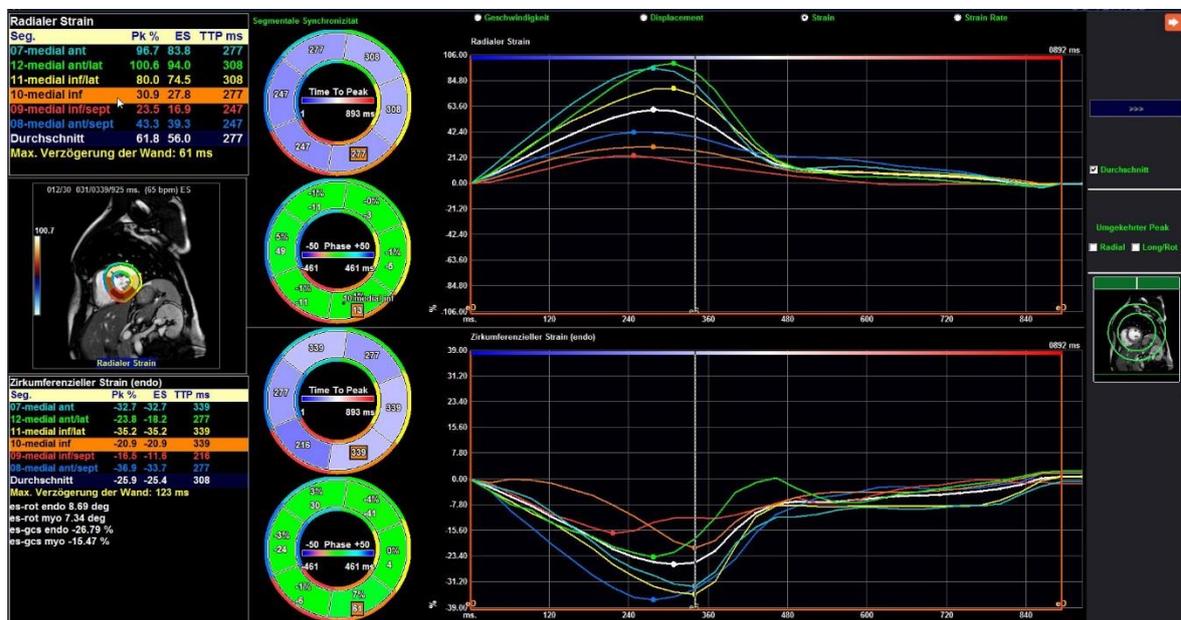


Abb. 11: Benutzeroberfläche der Deformierungs-Analyse mittels TomTec-Software: Anhand eines modifizierten 16-Segmentmodells wird für jedes Segment (exemplarisch einer midventrikulären Ebene) die Deformierung berechnet. Die Kurven zeigen die Visualisierung der Deformierung entlang der Herzaktion der einzelnen Segmente für den radialen (oben) und für den zirkumferenziellen *Strain* (unten). Aus den Segmenten wird ein Durchschnittswert errechnet (Tabellen links im Bild).

Die Ergebnisse können gespeichert und in Exceltabellen dargestellt werden.

In unserer Studie wurde der zirkumferenzielle *Strain* zur weiteren Analyse herangezogen. Die Lokalisation des Infarktgebietes, des streng kontralateralen *Remoteareals* und des sonstigen *Remoteareals* erfolgte analog zum T2-*Mapping* anhand der zuvor erhobenen LGE-Bilder. Die *Strain*-Werte der betroffenen Segmente (Infarkt, kontralaterales *Remoteareal* und sonstiges *Remote*) wurden gemittelt und der *Peak systolic Strain* berechnet (siehe Abb. 12).

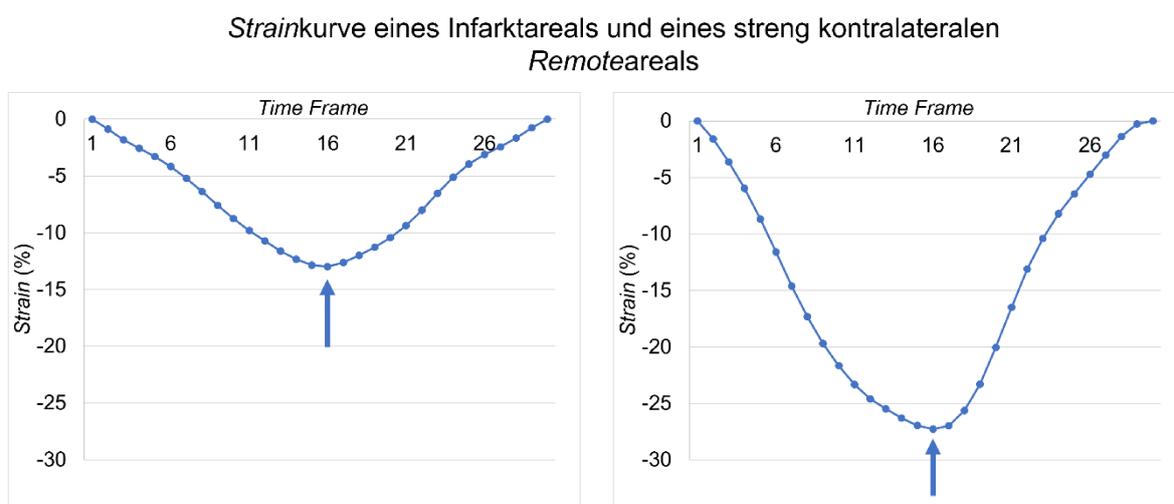


Abb. 12: Strainkurve eines Infarkt- und eines Remoteareals. Beispiel einer *Strainkurve* eines Infarktgebietes (links) sowie eines streng kontralateralen *Remoteareals*. Der Pfeil markiert den *Peak systolic Strain*. Diese Analyse erfolgte ebenfalls mit dem sonstigen *Remoteareal*. Der zirkumferenzielle *Strain*-Wert hat ein negatives Vorzeichen und wird in % angegeben.

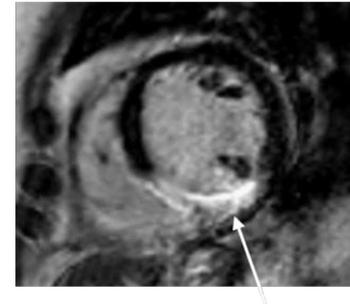
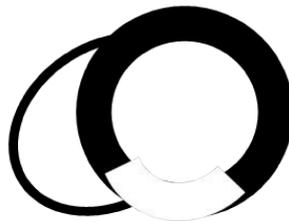
2.6 Subanalyse

Um Patienten mit großem Infarktgebiet gesondert zu betrachten, wurden die Patienten nach der Anzahl der betroffenen Infarktsegmente nach dem 17-Segmentmodell der AHA gruppiert. Der *cut off* für eine große Infarktausdehnung wurde auf ≥ 5 Segmente gelegt. Damit liegt dieser Wert leicht über der durchschnittlichen Infarktgröße der Studienpopulation, welche eine Beteiligung von 4,8 Segmente im Durchschnitt aufwiesen (siehe Tabelle 2) Die Anzahl der betroffenen Segmente wurde dem jeweiligen CMR-Befund, welcher von einem/einer auf CMR-Bildgebung spezialisierten Kardiologen/-in erhoben wurde, entnommen. Die Auswertung erfolgte in gleicher Art und Weise, wie oben beschrieben.

Ähnliches Vorgehen wurde bei der Subanalyse für die transmurale Infarktausdehnung an den Tag gelegt. Hierbei wurden Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung gesondert

betrachtet. Die transmurale Ausdehnung wurde als weiterer Indikator für ein schweres Infarktgeschehen angesehen. Die Information über eine transmurale oder subendokardiale Infarktausdehnung wurde dem jeweiligen CMR-Befund entnommen und anhand der CMR-Bilder kontrolliert. Die Auswertung erfolgte auch hier in bekannter Art und Weise.

Transmurale
Infarktausdehnung



Subendokardiale
Infarktausdehnung

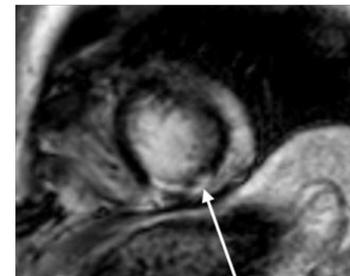
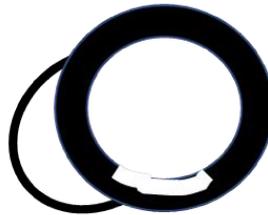
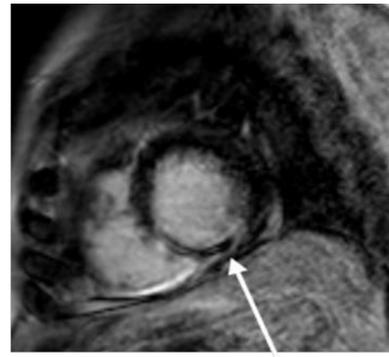
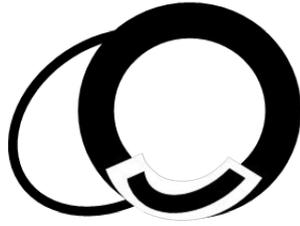


Abb. 13: Transmurale und subendokardiale Infarktausdehnung: Abgebildet ist eine schematische Darstellung einer transmuralen (oben im Bild) und subendokardialen Infarktausdehnung mit den entsprechenden LGE-Bildern. Der Pfeil markiert das Infarktareal.

Als Marker für eine ausgeprägte Gewebeschädigung wurden die T2-Zeiten und der *Peak systolic Strain* (in üblicher Vorgehensweise) der Patienten mit großflächiger MVO mit denen verglichen, die keine MVO aufwiesen. Das Vorhandensein und das Ausmaß der MVO wurde anhand der LGE-Bildgebung beurteilt (Reindl et al., 2020). Bei den LGE-Bildern wird die MVO als hypointenser Bereich innerhalb des hyperintensiven Infarkts dargestellt (Reindl et al., 2020). Eine große Ausdehnung wurde als MVO++, das Vorhandensein von MVO in mäßiger Ausdehnung wurde als MVO+ und kein MVO wurde als MVO- definiert. Zur Objektivierung wurde stichprobenartig das Vorhandensein und das Ausmaß von MVO von einer zweiten Person, die auf CMR-Bildgebung spezialisiert ist, diagnostiziert.

MVO++



MVO-

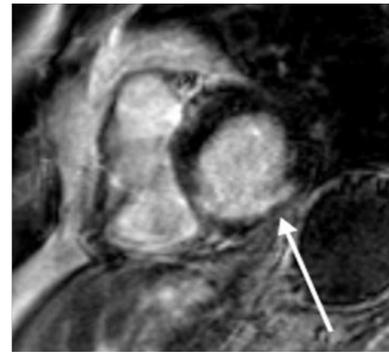


Abb. 14: MVO. LGE-Bilder und schematische Darstellung für eine ausgeprägte MVO-Ausdehnung (MVO++, obere Zeile) und ohne MVO (MVO-, untere Zeile). MVO präsentiert sich als hypointenser Bereich im kontrastmittelauffinen Infarktgebiet (oberes Bild, mit Pfeil markiert). Im unteren Bild ist im Infarktgebiet keine Signalauslöschung zu sehen (der Pfeil zeigt auf das Infarktareal). MVO= Mikrovaskuläre Obstruktion.

2.7 Statistische Analyse

Die statische Auswertung erfolgte mit Microsoft®Excel 365 ProPlus und SPSS 25 (IBM SPSS Statistics Version 25). Der arithmetische Mittelwert wird mit der zugehörigen Standardabweichung, markiert durch das Symbol „±“, angegeben. Mit dem Kolmogorov-Smirnov Test wurde auf Normalverteilung getestet (du Prel et al., 2010).

Die Analyse der erhobenen Daten erfolgte mit dem verbundenen und unverbundenen *student's t-test* (du Prel et al., 2010). Durch diesen Test lassen sich Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit schließen (du Prel et al., 2010). Der verbundene T-Test ermöglicht den Vergleich von Daten, die zweimal am selben Patienten erhoben wurden (du Prel et al., 2010). Der unverbundene *student's t-test* erlaubt einen Vergleich unterschiedlicher Gruppen (du Prel et al., 2010). Die Anwendung des t-Tests nach Student erfolgte unter Voraussetzung der Normalverteilung und einer konstanten Varianz in beiden Gruppen, sodass die Mittelwerte miteinander verglichen werden konnten (du Prel et al., 2010).

Da multiple *student's t-tests* durchgeführt wurden, wurde eine α Korrektur mittels Bonferroni- Korrektur vorgenommen (du Prel et al., 2010). Als statistisch signifikant wurden p-Werte unter 0,05 angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation und Patientencharakteristika

In die Studie wurden n=40 Patienten eingeschlossen, die in dem Zeitraum von Oktober 2017 bis Dezember 2018 einen STEMI erlitten und in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätskrankenhauses Düsseldorf therapiert wurden (siehe Tabelle 1). Insgesamt waren 75% (n=30) der Patienten männlich und das Durchschnittsalter lag bei 65 ($\pm 12,5$) Jahre. Die Probanden wiesen einen durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) von $25 \pm 2,8$ auf. Kardiovaskuläre Risikofaktoren ließen sich bei 85% (n=34) der Studienteilnehmer nachweisen. Arterielle Hypertonie war bei 65% (n=26) der Patienten bekannt, Hyperlipoproteinämie bei 25% (n=10) und Diabetes mellitus Typ II bei 7,5% (n=3). Von einer positiven Familienanamnese berichteten 12,5% (n=5) der Patienten. 47,5% (n=19) der Patienten gaben an regelmäßig zu rauchen. Insgesamt litten 40% (n=16) an 2 Risikofaktoren. Mindestens 3 Risikofaktoren konnten bei 15% (n=6) der Probanden erhoben werden. Mehr als 3 der oben genannten Risikofaktoren ließen sich nur bei einem Probanden (2,5%) eruieren.

EF, SV, EDV und ESV wurden anhand der CMR-Daten 3-4 Tage post Infarkt bestimmt. Die durchschnittliche EF bewegte sich im unteren physiologischen Bereich mit 57%. Eine verminderte Kontraktilität des Myokards mit einer EF unter 55% konnte bei 42,5% (n=17) der Patienten gemessen werden. Das durchschnittliche Schlagvolumen lag bei $79,4 \pm 16,8$ ml. Ein vermindertes SV von <70 ml zeigten 35% (n=14) der Patienten. Das EDV lag im Schnitt bei $141,1 \pm 35,2$ ml, das ESV bei $63,2 \pm 26,4$ ml.

Laborchemisch lag der durchschnittliche cTnT-Wert bei Aufnahme bei 1546 ± 1944 ng/l. Im Labor zeigte sich bei 85% (n=34) ein erhöhter CK-Wert, der durchschnittliche Wert lag bei 833 ± 834 U/l. Die durchschnittliche Herzfrequenz bewegt sich im physiologischen Bereich und konnte mit $72 \pm 9,5$ bpm gemessen werden. Tabelle 1 fasst die Patientencharakteristika zusammen.

Patientencharakteristika	
Anzahl	n=40
Durchschnittliches Alter \pm SD	65 \pm 12,5 (36-88)
Männlich n, (%)	30 (75)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren n, (%)	34 (85)
Arterielle Hypertonie n, (%)	26 (65)
Hyperlipoproteinämie n, (%)	10 (25)
Diabetes mellitus Typ II n, (%)	3 (7,5)
Positive Familienanamnese n, (%)	5 (12,5)
Nikotinabusus n, (%)	19 (47,5)
Patienten mit 2 Risikofaktoren n, (%)	16 (40)
Patienten mit 3 Risikofaktoren n, (%)	6 (15)
Patienten mit >3 Risikofaktoren n, (%)	1 (2,5)
Klinische Präsentation bei Aufnahme:	
BMI (kg/m ²) \pm SD	25 \pm 2,8 (18-33)
Herzfrequenz bpm (\bar{x} \pm SD)	72 \pm 9,5
RR	124/71
Ejektionsfraktion \bar{x} in % \pm SD verminderte EF <55% n (%)	56,8 \pm 10,0 17 (42,5)
SV (ml) \pm SD vermindertes SV <70ml n (%)	79,4 \pm 16,8 14 (35)
EDV (ml) \pm SD ESV (ml) \pm SD	141,1 \pm 35,2 63,2 \pm 26,4

hsTNT ng/l (\bar{x} \pm SD) bei Aufnahme	1546 \pm 1944
CK (>145 U/l) n, (%)	34 (85)
CK U/l (\bar{x} \pm SD)	833 \pm 834

Tabelle 1: Patientencharakteristika: Aufgeführt sind die Patientencharakteristika mit den kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der klinischen Präsentation. BMI= *Body-Mass-Index*, RR=Blutdruck, EF= Ejektionsfraktion, SV= Schlagvolumen, EDV= enddiastolisches Volumen, ESV= endsystolisches Volumen, hsTNT= hochsensitives Troponin T, CK= Creatin-Kinase.

3.1.1 STEMI Charakteristika

3.1.1.1 Infarktverteilung

Folgende Infarktverteilung konnte bei der Studienpopulation beobachtet werden: Die für das Infarktgeschehen verantwortliche atherosklerotische Plaque, die sogenannte *Culprit lesion*, konnte bei der Hälfte der Patienten (50%, n=20) im Ramus interventricularis anterior (RIVA) detektiert werden, im Sinne eines Vorderwandinfarkts.

Bei 45% (n=18) war die Arteria coronaria dextra (RCA) verschlossen, dies präsentiert sich klinisch als Hinterwandinfarkt. Ein Seitenwandinfarkt kam bei 5% (n=2) der Patienten, als Folge eines Verschlusses des Ramus circumflexus (RCX), vor (siehe Abb. 15).

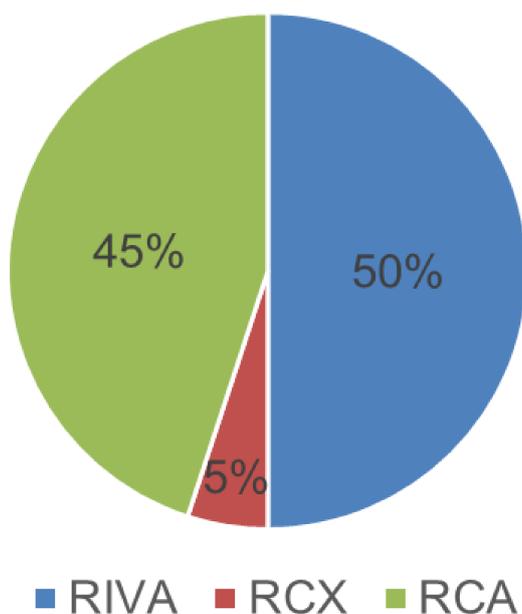


Abb. 15: Visuelle Darstellung der Infarktverteilung. 50% der Patienten erlitten einen Vorderwandinfarkt, 45% einen Hinterwandinfarkt und 5% einen Seitenwandinfarkt. RIVA= Ramus interventricularis anterior, RCA= Arteria coronaria dextra, RCX= Ramus circumflexus.

Im Schnitt waren $4,8 \pm 2,3$ Segmente vom Infarkt betroffen, nach dem 17-Segmentmodell der AHA (Cerqueira et al., 2002). Eine Infarktausbreitung von 5 und mehr Segmenten wurde bei 50% (n=20) der Patienten beobachtet. 65% (n=26) der Patienten wiesen eine transmurale Infarktausdehnung auf. Eine MVO konnte bei 55% (n=22) der Patienten diagnostiziert werden. Davon wiesen 22,5% (n=9) eine große Ausdehnung der MVO auf (MVO++). Die Daten wurden mittels CMR erhoben und sind in Tabelle 2 dargestellt.

STEMI-Charakteristika	
Verteilung:	
RIVA n (%)	20 (50)
RCX n (%)	2 (5)
RCA n (%)	18 (45)
Transmuraler Infarkt n (%)	26 (65)
Subendokardialer Infarkt n (%)	11 (28)
keine Angabe n (%)	3 (8)
Anzahl betroffene Segmente $\bar{x} \pm SD$	$4,8 \pm 2,3$
≥ 5 Segmente n (%)	20 (50)
MVO insgesamt n (%)	22 (55)
MVO++ n (%)	9 (22,5)

Tabelle 2: STEMI-Charakteristika: Darstellung der Verteilung, der myokardialen Funktion sowie der Infarktausdehnung. RIVA= Ramus interventricularis anterior, RCX= Ramus circumflexus, RCA= Arteria coronaria dextra, EF= Ejektionsfraktion, SV= Schlagvolumen, EDV= enddiastolisches Volumen, ESV= endsystolisches Volumen, MVO= mikrovaskuläre Obstruktion, ++=große Ausprägung der MVO.

Betrachtet man die einzelnen stenosierte Koronargefäße, waren bei Patienten mit Vorderwandinfarkt im Schnitt $5,7 \pm 2,5$ Segmente vom Infarkt betroffen. Eine Ausdehnung des Infarkts über 5 Segmente wurde bei 70% (n=14) der Patienten mit Vorderwandinfarkt detektiert. Durchschnittlich waren bei Patienten mit einem Hinterwandinfarkt $3,8 \pm 1,8$ Segmente betroffen. Eine Ausbreitung über 5 und mehr Segmente konnte in dieser Gruppe bei 28% (n=5) beobachtet werden. 2 Patienten erlitten einen Seitenwandinfarkt und zeigten eine Beteiligung von $3,5 \pm 2,1$ Segmenten sowie jeweils eine transmurale Infarktausdehnung (siehe Tabelle 3).

Eine transmurale Ausdehnung des Infarkts konnte bei 65% (n=13) der Patienten mit *Culprit lesion* der RIVA detektiert werden, bei 25% (n=5) der Patienten zeigte sich eine

subendokardiale Ausdehnung. Bei den Patienten mit betroffener RCA konnte eine Transmuralität bei 11 von 18 Patienten (61%) diagnostiziert werden, 33% (n=6) wiesen eine subendokardiale Ausdehnung des Infarkts auf.

Eine MVO im Infarktgebiet konnte bei einem RIVA Verschluss bei 50% (n=10) detektiert werden, dabei zeigten 25 % (n=5) der Patienten eine ausgeprägte MVO-Ausdehnung. Bei den Patienten mit *Culprit lesion* der RCA lag bei 67% (n=12) eine MVO vor und bei 22% (n=4) war diese von großer Ausprägung (siehe Tabelle 3).

	RIVA (50%)	RCA (45%)	RCX (5%)
Segmente $\bar{x} \pm SD$	5,7 \pm 2,5	3,8 \pm 1,8	3,5 \pm 2,1
≥ 5 Segmente n (%)	14 (70)	5 (28)	0
Transmuraler Infarkt n (%)	13 (65)	11 (61)	2 (100)
Subendokardialer Infarkt n (%)	5 (25)	6 (33)	0
Keine Angabe n (%)	2 (10)	1 (6)	-
MVO n (%)	10 (50)	12 (67)	-
MVO++ n (%)	5 (25)	4 (22)	-

Tabelle 3: Analyse der Infarktausdehnung nach betroffener Koronararterie. Detaillierte Analyse der Infarktausdehnung anhand der drei Hauptversorgungsäste des Herzens. RIVA= Ramus interventricularis anterior, RCX= Ramus circumflexus, RCA= Arteria coronaria dextra, MVO= mikrovaskuläre Obstruktion, ++= große Ausprägung der MVO.

3.2 Strukturanalyse

Die Erhebung der T2-Zeiten im Rahmen der Strukturanalyse dient zum Detektieren eines myokardialen Ödems (Bonner et al., 2015). Dazu wurden die T2- Zeiten des Infarktgebietes, des streng kontralateralen *Remoteareals* und des sonstigen *Remoteareals* in der Akut- und subakuten Phase erhoben und miteinander verglichen.

3.2.1 Akutphase

In der Akutphase zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den T2-Zeiten des Infarktareals und des streng kontralateralen *Remoteareals* ($p < 0,001$) sowie zwischen dem Infarktareal und dem sonstigen *Remoteareal* ($p < 0,001$) (siehe Tabelle 4).

Der direkte Vergleich des streng kontralateralen *Remoteareal* mit dem sonstigen *Remoteareal* lässt eine Tendenz erkennen. Das streng kontralaterale *Remoteareal* weist leicht höhere T2-Zeiten (71,1 \pm 7,7ms) auf als das sonstige *Remoteareal* (68,1 \pm 7,9ms).

Dieser Unterschied wird im Balkendiagramm, Abb. 16, dargestellt, jedoch wird das Signifikanzniveau (knapp) nicht erreicht ($p=0,085$).

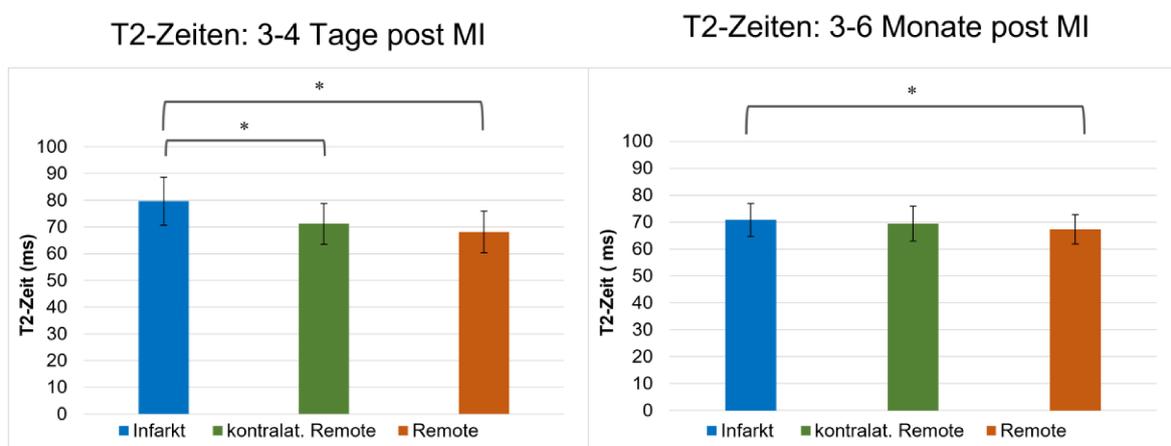


Abb. 16: Strukturanalyse mittels T2-Mapping in der Akut- und Subakutphase: Vergleich der T2-Zeiten des Infarktgebiets (blauer Balken), des streng kontralateralen *Remoteareals* (grüner Balken) und des sonstigen *Remoteareals* (orangener Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Die Sternchen (*) markieren den signifikanten Unterschied der T2-Zeiten zwischen dem Infarktgebiet und dem jeweiligen *Remoteareal* ($p<0,001$). Zwischen den T2-Zeiten des streng kontralateralen *Remoteareals* und des sonstigen *Remoteareals* ist eine Tendenz zu erkennen, jedoch wird das Signifikanzniveau (knapp) nicht erreicht ($p=0,085$). Der signifikante Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem streng kontralateralen *Remoteareal* kann in der subakuten Phase nicht mehr nachgewiesen werden ($p=0,34$) (rechts im Bild). MI= Myokardinfarkt, kontralat= kontralateral.

	(1) T2-Zeiten Infarktareal	(2) T2-Zeiten kontralat. <i>Remoteareal</i>	(3) T2-Zeiten <i>Remoteareal</i>	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Akutphase	79,6 ±8,9ms	71,1 ±7,7ms	68,1 ±7,9ms	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,085$
Follow up	70,8 ±6,1ms	69,6 ±6,5ms	67,3 ±5,5ms	$p=0,34$	$p<0,01$	$p=0,12$

Tabelle 4: T2-Mittelwerte der einzelnen Areale. Dargestellt sind die T2-Mittelwerte des Infarktgebiets, des streng kontralateralen *Remoteareals* und des sonstigen *Remoteareals* mit ihren Standardabweichungen in der Akutphase sowie im *Follow up* nach 3-6 Monaten. Rechts ist die statistische Signifikanz der einzelnen Areale zueinander dargestellt. Kontralat= kontralateral.

3.2.2 Subakute Phase

Die Strukturanalyse in der subakuten Phase weist einen signifikanten Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* ($p<0,001$) auf.

Zwischen dem Infarktgebiet und dem streng kontralateralen *Remoteareal* kann, im Vergleich zur Akutphase, kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden ($p=0,34$). Weiterhin gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den T2-Zeiten des streng kontralateralen *Remoteareals* und des sonstigen *Remoteareals* ($p=0,12$). Das streng

kontralaterale *Remoteareal* weist T2-Zeiten von durchschnittlich $69,6 \pm 6,5$ ms auf. Das sonstige *Remoteareal* zeigt die niedrigsten T2-Zeiten von $67,3 \pm 5,5$ ms (siehe Tabelle 4 und Abb. 16).

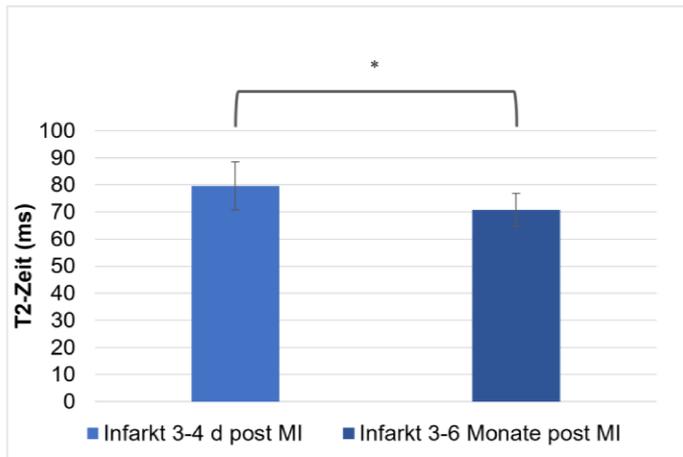
3.2.2.1 Vergleich Akutphase und subakute Phase

Der direkte Vergleich der Akutphase mit der subakuten Phase veranschaulicht die Veränderungen der einzelnen Areale im zeitlichen Verlauf.

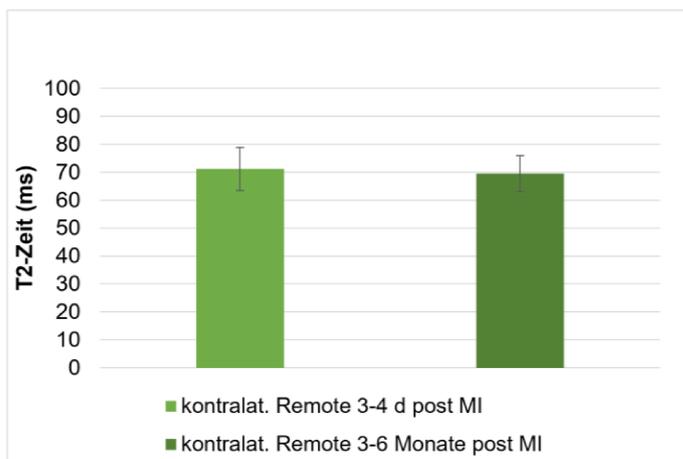
Bei der Strukturanalyse verbessern sich die T2-Werte im Infarktgebiet im Laufe der Zeit. In der Akutphase können T2-Werte von ca. 80ms detektiert werden. In der subakuten Phase sinken die T2-Zeiten auf ca. 71ms und nähern sich den Werten der *Remoteareale* an. Die Veränderungen der T2-Zeiten im Infarktgebiet im zeitlichen Verlauf weisen einen signifikanten Unterschied auf ($p < 0,001$) (siehe Abb. 17).

Die T2-Zeiten des streng kontralateralen *Remoteareals* und des sonstigen *Remoteareals* ändern sich im zeitlichen Verlauf nur gering, ohne statistische Signifikanz ($p = 0,29$ für das strengkontralaterale *Remoteareal*, $p = 0,61$ für das sonstige *Remoteareal*, siehe Abb. 17).

T2-Zeiten: Infarkt im Verlauf



T2-Zeiten: kontralat. Remote im Verlauf



T2-Zeiten: Remote im Verlauf

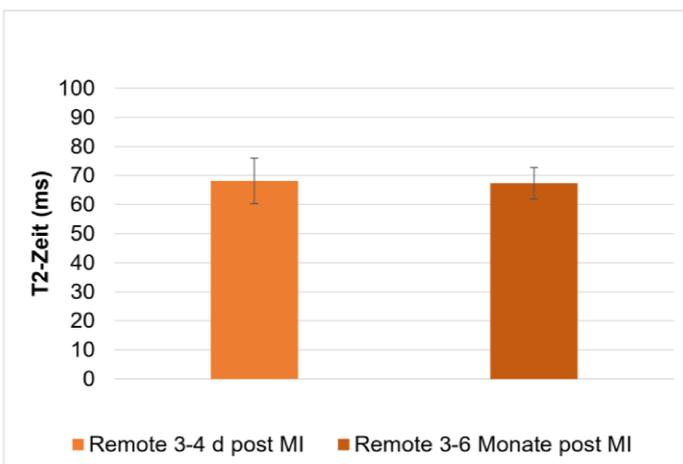


Abb. 17: Vergleich der T2 Zeiten der einzelnen Areale im zeitlichen Verlauf. Es besteht ein signifikanter Unterschied (markiert durch das Sternchen (*)) zwischen den T2-Werten im Infarktgebiet in der Akut- (ca. 80ms) und der subakuten Phase (ca. 71ms) ($p < 0,001$). Im streng kontralateralen Remoteareal und im sonstigen Remoteareal konnte keine Signifikanz im zeitlichen Verlauf festgestellt werden. MI= Myokardinfarkt, kontralat= kontralateral.

3.3 Funktionsanalyse

3.3.1 Akutphase

Die myokardiale Funktionsanalyse der einzelnen Areale zeigt, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen dem Infarktareal und der jeweiligen *Remoteareale* gibt ($p=0,004$ Infarkt vs. streng kontralaterales *Remoteareal*, $p=0,04$ Infarkt vs. sonstiges *Remote*).

Der Vergleich des streng kontralateralen *Remoteareals* mit dem sonstigen *Remoteareal* lässt auch hier einen Unterschied im Balkendiagramm erkennen (siehe Abb. 18), jedoch wird das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p=0,372$). Hervorzuheben ist, dass das streng kontralaterale *Remoteareal* die stärkste Deformierung mit mittleren *Strain*werten von $-29,5 \pm 8,5\%$ aufweist. Im sonstigen *Remoteareal* kann eine Deformierung von $-27,7 \pm 9\%$ und im Infarktgebiet von $-23,1 \pm 10,6\%$ gemessen werden (siehe Tabelle 5). Abb. 18 zeigt die Balkendiagramme des *Peak systolic Strain* der einzelnen Areale mit den entsprechenden Standardabweichungen in der Akutphase und im *Follow up*.

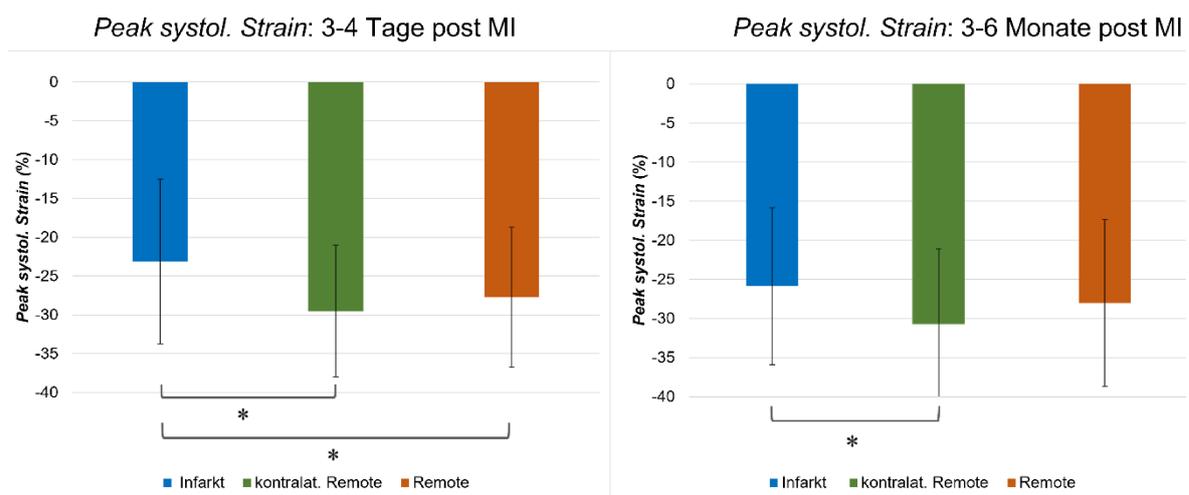


Abb. 18: Strainanalyse der einzelnen Areale in der Akut- und Subakutphase. Dargestellt ist der Mittelwert des *Peak systolic Strains* des Infarktgebiets (blauer Balken), des streng kontralateralen *Remoteareals* (grüner Balken) und des sonstigen *Remoteareals* (orangener Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Das Sternchen (*) markiert den signifikanten Unterschied in der myokardialen Deformierung zwischen dem Infarktgebiet und dem streng kontralateralen *Remoteareal* ($p<0,005$) sowie zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* ($p<0,05$). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* ($p=0,372$). In der subakuten Phase zeigt das Infarktareal eine stärkere Kontraktion, dargestellt durch die negativeren *Strain*werte. Der signifikante Unterschied zwischen dem Infarktareal und dem streng kontralateralen *Remoteareal* kann auch im *Follow up* detektiert werden ($p<0,05$), wohingegen kein signifikanter Unterschied mehr zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* besteht ($p=0,36$). MI= Myokardinfarkt, systol= systolic, kontralat= kontralateral.

	(1) <i>Peak systol. Strain</i> Infarktareal	(2) <i>Peak systol. Strain</i> kontralat. <i>Remoteareal</i>	(3) <i>Peak systol. Strain</i> <i>Remoteareal</i>	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Akutphase	-23,1 ±10,6%	-29,5 ±8,5%	-27,7 ±9%	p<0,005	p<0,05	p=0,372
<i>Follow up</i>	-25,9 ±10,1%	-30,7 ±9,6%	-28 ±10,6%	p<0,05	p=0,36	p=0,24

Tabelle 5: Mittelwerte des *Peak systolic Strains*. Dargestellt sind die Mittelwerte des *Peak systolic Strains* mit der jeweiligen Standardabweichung in der Akutphase sowie im *Follow up* nach 3-6 Monaten für das Infarktareal, das streng kontralaterale *Remoteareal* und das sonstige *Remoteareal*. Rechts ist die Signifikanz der einzelnen Areale zueinander dargestellt. Systol= *systolic*, kontralat= kontralateral.

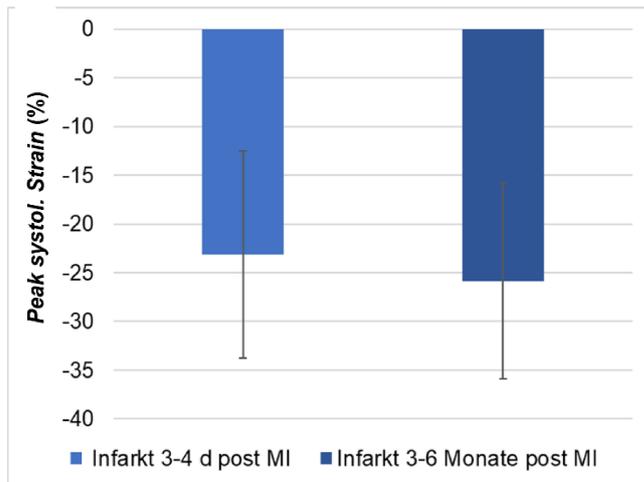
3.3.2 Subakute Phase

Die myokardiale Deformierung zeigt geringe Veränderungen in der subakuten Phase. Weiterhin zeigt das streng kontralaterale *Remoteareal* den höchsten *Strain* (-30,7 ±9,6%). Der signifikante Unterschied zwischen dem Infarktgebiet (-25,9 ±10,1%) und dem streng kontralateralen *Remoteareal* kann in der subakuten Phase weiterhin detektiert werden (p=0,032). Der Unterschied zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* (-28 ±10,6%) kristallisiert sich in der subakuten Phase weiter heraus, jedoch wird das Signifikanzniveau nicht erreicht (p=0,24). Der signifikante Unterschied zwischen Infarktareal und dem sonstigen *Remoteareal* kann in der subakuten Phase nicht mehr beobachtet werden (p=0,36) (siehe Abb. 18 und Tabelle 5).

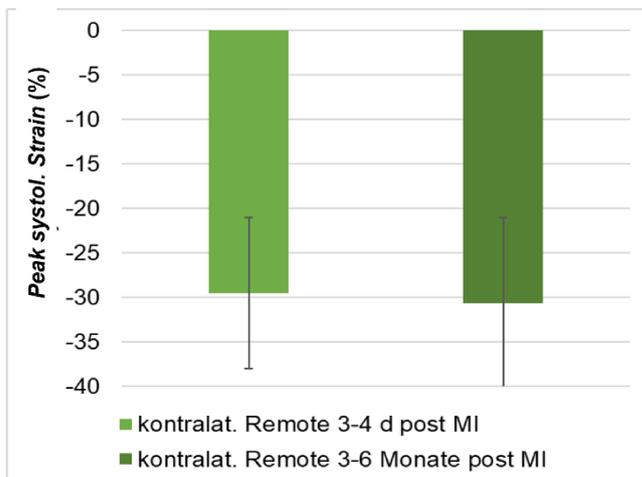
3.3.2.1 Vergleich Funktionsanalyse im zeitlichen Verlauf

Vergleicht man die Veränderungen der myokardialen Deformierung im zeitlichen Verlauf der einzelnen Areale miteinander, fallen diese nur gering aus. Am stärksten steigt die Kontraktilität im Infarktgebiet von -23,1 ±10,6% in der Akutphase auf -25,9 ±10,1% im *Follow up*. Diese Veränderungen weisen allerdings keine statistische Signifikanz auf (p=0,24). Dies gilt auch für die Veränderungen in den *Remotearealen* (p=0,56 für das kontralaterale *Remoteareal*, p=0,90 für das sonstige *Remoteareal*). Allgemein werden die *Strain*werte im zeitlichen Verlauf negativer (siehe Abb. 19).

Peak systol. Strain: Infarkt im Verlauf



Peak systol. Strain: kontralat. Remote im Verlauf



Peak systol. Strain: Remote im Verlauf

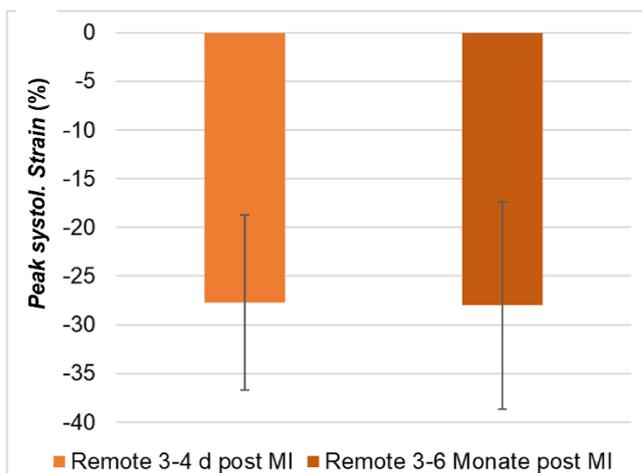


Abb. 19: Direkter Vergleich des zirkumferenziellen Strains der einzelnen Areale im zeitlichen Verlauf. Oben sind die Unterschiede des Peak systolic Strain im zeitlichen Verlauf für das Infarktgebiet (blau) zu sehen. Der Verlauf des streng kontralateralen Remoteareals ist in der Mitte abgebildet (grün) und das sonstige Remoteareal ganz unten (orange). Die jeweilige Standardabweichung ist mit dargestellt. Es kann keine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Arealen im zeitlichen Verlauf festgestellt werden. MI= Myokardinfarkt, systol= systolic, kontralat= kontralateral.

3.4 Subgruppenanalyse

Bei der Subanalyse betrachteten wir Patienten mit großer Infarktausdehnung. Dazu gehören eine Infarktausdehnung über 5 Segmente, nach dem standardisierten 17-Segmentmodell der AHA (siehe Abb. 6) und eine transmurale Infarktausdehnung. Zudem haben wir Patienten mit ausgeprägter MVO gesondert betrachtet (siehe Tabelle 2).

3.4.1 Infarktausdehnung ≥ 5 Segmente

In der Gesamtpopulation wurden bei 50% (n=20) der Patienten eine Infarktausdehnung von 5 und mehr Segmenten registriert. Die Patienten beider Gruppen (\geq und < 5 Segmente) waren im Schnitt ungefähr gleich alt (66 vs. 65 Jahre), in beiden Gruppen waren 75% der Patienten männlich. In der Gruppe mit kleinem Infarktareal wiesen fast alle Probanden kardiovaskuläre Risikofaktoren auf (95%, n=19), wohingegen in der Gruppe mit großer Infarktausdehnung bei 75% (n=15) kardiovaskuläre Risikofaktoren eruiert werden konnten. Eine große Infarktausdehnung war häufiger mit einer verminderten EF und SV (jeweils 50%, n=10) verbunden und zeigte im Durchschnitt eine EF von $54,1 \pm 9,6\%$ und ein SV von $73,5 \pm 17,4$ ml.

Eine verringerte EF konnte bei 30% (n=6) und ein vermindertes SV bei 15% (n=3) der Patienten mit kleiner Infarktausdehnung ermittelt werden. Im Durchschnitt zeigte diese Gruppe eine EF von $59,2 \pm 9,7\%$ und ein SV von $85,9 \pm 14,2$ ml. Das durchschnittliche EDV lag in der ≥ 5 Segmente-Gruppe bei $138,7 \pm 34,7$ ml und bei der < 5 Segmente Gruppe bei $145,9 \pm 35,4$.

Eine große Infarktausdehnung war häufiger mit dem Auftreten einer ausgeprägten MVO verbunden (30%, n=6), bei kleiner Infarktausdehnung wiesen 15% (n=3) ein großes MVO-Areal auf (siehe Tabelle 6).

	≥5 Segmente (50%, n=20)	<5 Segmente (50%, n=20)
Durchschnittliches Alter ±SD	66 ±14,4	65 ±9,8
Männlich n (%)	15 (75)	15 (75)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren n (%)	15 (75)	19 (95)
Patienten mit 2 Risikofaktoren n (%)	7 (35)	8 (40)
Patienten mit 3 u. mehr Risikofaktoren n (%)	2 (10)	6 (30)
Ejektionsfraktion ø in % ±SD	54,1 ±9,6	59,2 ±9,7
verminderte EF <55% n (%)	10 (50)	6 (30)
SV (ml) ±SD	73,5 ±17,4	85,9 ±14,2
vermindertes SV n (%)	10 (50)	3 (15)
EDV (ml) ±SD	138,7 ±34,7	145,9 ±35,4
ESV (ml) ±SD	65,3 ±25,5	63,2 ±27,1
MVO n (%)	12 (60)	10 (50)
MVO++ n (%)	6 (30)	3 (15)

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Patienten mit einer Infarktausdehnung ≥ und <5 Segmente Gegenüberstellung der unterschiedlichen Patientencharakteristika wie Alter, Risikofaktoren, EF und MVO (linke Spalte), bei Patienten, deren Infarktausdehnung mindestens 5 Segmente betrug mit denen, deren Infarktausdehnung <5 Segmenten war. Die Patienten mit kleiner Infarktausdehnung weisen mehr Risikofaktoren auf. Die EF ist bei großer Infarktausdehnung reduziert und es kommt häufiger zur Bildung von MVO. EF= Ejektionsfraktion, SV= Schlagvolumen, EDV= enddiastolisches Volumen, ESV= endsystolisches Volumen, MVO=mikrovaskuläre Obstruktion, ++= große Ausprägung der MVO.

3.4.2 T2-Subanalyse 5 und mehr betroffene Segmente in der Akut- und Subakutphase

Die T2-Zeiten der einzelnen Regionen unterscheiden sich in der Patientengruppe ≥5 Segmente gering von den T2-Zeiten des Gesamtkollektivs. Es wurde in der Akutphase lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* ($p < 0,005$) ermittelt. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv kann keine statistische Signifikanz zwischen dem Infarktgebiet und dem streng kontralateralen *Remoteareal* nachgewiesen werden ($p = 0,06$).

Das sonstige *Remoteareal* weist die niedrigsten T2-Zeiten auf mit Werten von $69,8 \pm 8\text{ms}$ (Gesamtkollektiv $68,1 \pm 7,9\text{ms}$). Es kann kein signifikanter Unterschied zwischen dem *Remoteareal* und dem streng kontralateralen *Remoteareal* eruiert werden ($p = 0,18$), welches T2-Zeiten von $73,2 \pm 7,4\text{ms}$ (Gesamtkollektiv $71,1 \pm 7,7\text{ms}$) aufweist. Im Infarktgebiet wurden T2-Zeiten von $78,6 \pm 10\text{ms}$ (Gesamtkollektiv $79,6 \pm 8,9$) gemessen (siehe Abb. 20 und Tabelle 7).

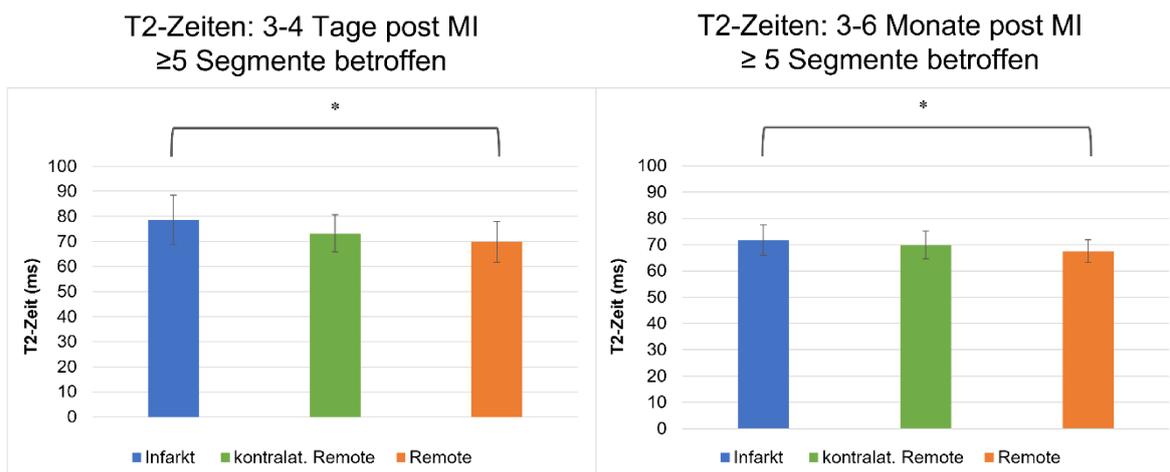


Abb. 20: T2-Zeiten bei einer Infarktausdehnung von 5 und mehr Segmenten in der Akut- und Subakutphase. Dargestellt sind die Balkendiagramme der einzelnen Areale bei Patienten mit einer Infarktgröße von mindestens 5 betroffenen Segmenten. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal*, sowohl in der Akut- ($p < 0,005$) als auch in der subakuten Phase ($p < 0,05$), markiert durch das Sternchen (*). Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktareal und dem streng kontralateralen *Remoteareal*. Zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* kann lediglich ein Trend, ohne statistische Signifikanz, beobachtet werden ($p = 0,18$). Die T2-Werte im Infarktgebiet erholen sich am stärksten und sinken von $78,6 \pm 10\text{ms}$ auf $71,8 \pm 5,9\text{ms}$. MI= Myokardinfarkt, kontralat= kontralateral.

	(1) T2-Zeiten Infarktareal	(2) T2-Zeiten kontrat. <i>Remoteareal</i>	(3) T2-Zeiten <i>Remoteareal</i>	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Akutphase	$78,6 \pm 10\text{ms}$	$73,2 \pm 7,4\text{ms}$	$69,8 \pm 8\text{ms}$	$p = 0,06$	$p < 0,005$	$p = 0,18$
<i>Follow up</i>	$71,8 \pm 5,9\text{ms}$	$69,9 \pm 5,3\text{ms}$	$67,5 \pm 4,3\text{ms}$	$p = 0,30$	$p < 0,05$	$p = 0,13$

Tabelle 7: T2-Zeiten der einzelnen Areale bei einer Infarktausdehnung von 5 und mehr Segmenten. Abgebildet sind die T2-Zeiten sowie deren Standardabweichung der einzelnen Areale in der Akutphase und im *Follow up*. Rechts in der Tabelle ist die statistische Signifikanz der Areale im Vergleich dargestellt. Kontratlat= kontralateral.

Ähnlich wie beim Gesamtkollektiv sinken die T2-Werte in der subakuten Phase bei den Patienten mit einer Infarktausdehnung von ≥ 5 Segmenten leicht ab. Der signifikante Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* bleibt in der subakuten Phase erhalten ($p = 0,01$). Die anderen Areale zeigen keine Signifikanz zueinander (Infarktgebiet vs. streng kontralaterales *Remoteareal* $p = 0,30$, streng kontralaterales *Remote* vs. sonstiges *Remote* $p = 0,13$).

Im Infarktgebiet zeigen sich nach 3-6 Monaten T2-Zeiten von $71,8 \pm 5,9\text{ms}$, bei zuvor $78,6 \pm 10\text{ms}$ in der Akutphase (Gesamtkollektiv $70,8 \pm 6,1\text{ms}$). Im streng kontralateralen *Remoteareal* wurden T2-Zeiten von $69,9 \pm 5,3\text{ms}$ detektiert (Gesamtkollektiv $69,6 \pm 6,5\text{ms}$). Wie bereits beim Gesamtkollektiv, zeigt das sonstige *Remoteareal* die niedrigsten Werte mit $67,5 \pm 4,3\text{ms}$ (Gesamtkollektiv $67,3 \pm 5,5\text{ms}$) (siehe Tabelle 7 und Abb. 20).

3.4.2.1 T2-Subanalyse Vergleich ≥ 5 und < 5 Segmente

Vergleicht man die T2-Zeiten bei Patienten mit einer Infarktausdehnung ≥ 5 Segmente mit den T2-Zeiten der Patienten, die eine Infarktausdehnung < 5 Segmente aufweisen, fällt auf, dass bei großer Infarktausdehnung die T2-Zeiten in der Akutphase im streng kontralateralen *Remoteareal* signifikant höher sind als bei kleiner Infarktausdehnung ($p=0,05$). Die anderen Areale zeigen keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

	(1) T2-Zeiten Infarktareal ≥ 5 Segm.	(2) T2-Zeiten kontrat. <i>Remoteareal</i> ≥ 5 Segm.	(3) T2-Zeiten <i>Remoteareal</i> ≥ 5 Segm.	(4) T2-Zeiten Infarktareal < 5 Segm.	(5) T2-Zeiten kontrat. <i>Remoteareal</i> < 5 Segm.	(6) T2-Zeiten <i>Remoteareal</i> < 5 Segm.	1 vs. 4	2 vs. 5	3 vs. 6
Akutphase	78,6 \pm 10ms	73,2 \pm 7,4ms	69,8 \pm 8ms	80,5 \pm 8,1ms	68,4 \pm 7,1ms	66,1 \pm 7,5ms	p=0,51	p<0,05	p=0,14
Follow up	71,8 \pm 5,9ms	69,9 \pm 5,3ms	67,5 \pm 4,3ms	69,2 \pm 5,8ms	68 \pm 6,4ms	66,1 \pm 4,3ms	p=0,18	p=0,33	p=0,3

Tabelle 8: Vergleich der T2-Zeiten der einzelnen Areale bei einer Infarktausdehnung ≥ 5 Segmente und < 5 Segmente. Abgebildet sind die mittleren T2-Zeiten in der Akut- und subakuten Phase mit der jeweiligen Standardabweichung bei Patienten mit großer Infarktausdehnung (≥ 5 Segmente, linke Spalte) und kleiner Infarktausdehnung (< 5 Segmente, mittlere Spalte). In der rechten Spalte ist der Vergleich der jeweiligen Areale zwischen den 2 Gruppen dargestellt. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den T2-Zeiten der streng kontralateralen *Remoteareale* ($p<0,05$). Die anderen Areale weisen keinen signifikanten Unterschied auf. Kontrat.= kontralateral, Segm= Segmente.

3.4.3 Strain-Subanalyse 5 und mehr betroffene Segmente in der Akut- und Subakutphase

Die Funktionsanalyse bei Patienten mit einer Infarktausdehnung ≥ 5 Segmente ergibt ein ähnliches Bild wie die *Strainanalyse* des Gesamtkollektivs.

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und den jeweiligen *Remotearealen* (Infarkt vs. streng kontralaterales *Remote* $p=0,01$, Infarkt vs. sonstiges *Remote* $p=0,04$).

Das streng kontralaterale *Remoteareal* weist die stärkste Kontraktion auf mit einem *Peak systolic Strain* von $-26,1 \pm 7,4\%$ (Gesamtkollektiv $-29,5 \pm 8,5\%$). Das Infarktgebiet zeigt die geringste Kontraktion mit einem mittleren *Strainwert* von $-19,2 \pm 9,1\%$ (Gesamtkollektiv $-23,1 \pm 10,6\%$). Der *Strainwert* für das sonstige *Remoteareal* liegt bei $-25,4 \pm 9,3\%$ (Gesamtkollektiv $-27,7 \pm 9\%$). Wie bereits bei den anderen Analysen kann keine Signifikanz zwischen den beiden *Remotearealen* detektiert werden ($p=0,79$) (siehe Abb. 21 und Tabelle 9).

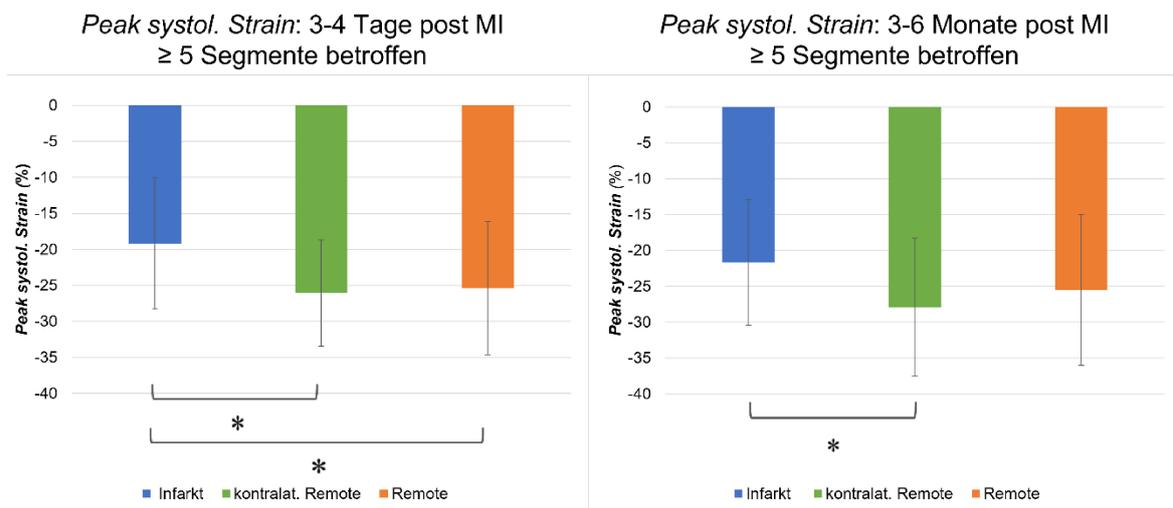


Abb. 21: Strainanalyse bei 5 und mehr betroffenen Segmenten in der Akut- und Subakutphase. Dargestellt sind die Balkendiagramme der mittleren *Strain*werte sowie deren Standardabweichungen der einzelnen Areale von Patienten, dessen Infarktausdehnung mindestens 5 oder mehr Segmente betreffen. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktareal und dem jeweiligen *Remote*areal, gekennzeichnet durch das Sternchen (*). In der subakuten Phase besteht lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktareal und dem streng kontralateralen *Remote*areal. MI= Myokardinfarkt, systol= *systolic*, kontralat= kontralateral.

	(1)Peak systol. Strain Infarktareal	(2)Peak systol. Strain kontrat. Remoteareal	(3)Peak systol. Strain Remoteareal	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Akutphase	-19,2 ±9,1%	-26,1 ±7,4%	-25,4 ±9,3%	p<0,05	p<0,05	p=0,79
Follow up	-21,7 ±8,7%	-27,9 ±9,6%	-25,5 ±10,5%	p<0,05	p=0,22	p=0,46

Tabelle 9: Strainwerte der einzelnen Areale in der Akutphase und im Follow up bei 5 und mehr betroffenen Segmenten. Abgebildet sind die mittleren *Strain*werte sowie deren Standardabweichungen bei Patienten, deren Infarktgröße sich über 5 und mehr Segmenten erstreckt. Rechts ist das statistische Verhältnis zwischen den einzelnen Arealen dargestellt. Systol= *systolic*, kontralat= kontralateral.

Nach 3-6 Monate verändern sich die Werte in den einzelnen Arealen bei den Patienten mit einer Infarktausdehnung von 5 und mehr Segmenten nur leicht. Das Infarktgebiet und das streng kontralaterale *Remote*areal zeigen eine leicht verbesserte Kontraktion mit *Strain*werten von -21,7 ±8,7% im Infarktgebiet (Gesamtkollektiv -25,9 ±10,1%) und -27,9 ±9,6% im streng kontralateralen *Remote*areal (Gesamtkollektiv -30,7. ±9,6%). Das sonstige *Remote*areal zeigt nahezu identische Werte in der Akut- und in der Subakutphase (-25,4 ±9,3% vs. -25,5 ±10,5%, siehe Tabelle 9, (Gesamtkollektiv -28 ±10,6%)). Passend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation besteht weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktareal und dem streng kontralateralen *Remote*areal (p=0,04). Die Signifikanz zwischen Infarktgebiet und sonstigem *Remote*areal ist im zeitlichen Verlauf

nicht mehr nachweisbar ($p=0,22$). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den *Remotearealen* ($p=0,46$, siehe Abb. 21 und Tabelle 9).

3.4.3.1 *Strain*-Subanalyse ≥ 5 Segmente im Vergleich zu < 5 Segmente

Patienten mit großer Infarktausdehnung weisen einige Unterschiede zu denen mit kleiner Infarktausdehnung auf. Hervorzuheben ist, dass das streng kontralaterale *Remoteareal* in der Akutphase eine signifikant geringere Kontraktilität aufweist als bei kleiner Infarktausdehnung ($p=0,05$). Darüber hinaus zeigt das Infarktareal ebenfalls eine signifikant geringere Deformierung, sowohl in der Akut-, als auch in der subakuten Phase (Akutphase $p=0,007$, *Follow up* $p=0,005$). Das sonstige *Remoteareal* zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den 2 Gruppen.

	(1) Peak systol. Strain Infarktareal ≥ 5 Segmente	(2) Peak systol. Strain kontrat. Remoteareal ≥ 5 Segmente	(3) Peak systol. Strain Remoteareal ≥ 5 Segmente	(4) Peak systol. Strain Infarktareal < 5 Segmente	(5) Peak systol. Strain kontrat. Remoteareal < 5 Segmente	(6) Peak systol. Strain Remoteareal < 5 Segmente	1 vs. 4	2 vs. 5	3 vs. 6
Akutphase	-19,2 \pm 9,1%	-26,1 \pm 7,4%	-25,4 \pm 9,3%	-27,7 \pm 9,6%	-31,5 \pm 9%	-29,5 \pm 8,3%	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p = 0,15$
<i>Follow up</i>	-21,7 \pm 8,7%	-27,9 \pm 9,6%	-25,5 \pm 10,5%	-29,4 \pm 7,4%	-32,7 \pm 7,6%	-29,3 \pm 10,7%	$p < 0,01$	$p = 0,09$	$p = 0,27$

Tabelle 10: Vergleich der *Strain*werte ≥ 5 Segmente und < 5 Segmente. Abgebildet sind die mittleren *Strain*werte der einzelnen Areale bei Patienten deren Infarkt sich über 5 und mehr Segmente erstreckt (linke Spalte) und bei einer Infarktausdehnung < 5 Segmente. Rechts sieht man die statistische Signifikanz der einzelnen Areale zwischen den 2 Gruppen. Hervorzuheben ist, dass sich das streng kontralaterale *Remoteareal* bei großer Infarktausdehnung in der Akutphase signifikant weniger kontrahiert als bei kleinerer Infarktausdehnung. Das Infarktareal zeigt ebenfalls, erwartungsgemäß eine verminderte Kontraktion bei großer Infarktausdehnung sowohl in der Akutphase als auch beim *Follow up*. Systol= systolic, kontralat= kontralateral.

3.4.4 Transmurale Infarktausdehnung

Eine transmurale Infarktausdehnung konnte bei 65% (n=26) der Patienten diagnostiziert werden, 28% (n=11) wiesen einen subendokardialen Infarkt auf. Das durchschnittliche Alter der erstgenannten Gruppe lag bei $66 \pm 13,5$ Jahre. Die Patienten mit subendokardialen Infarkt waren im Schnitt $64 \pm 10,3$ Jahre. In beiden Gruppen konnten bei mehr als 80% der Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren eruiert werden (88% (n=23) transmuraler Infarkt vs. 82% (n=9) subendokardialer Infarkt). Die durchschnittliche EF lag bei der Transmural-Gruppe bei $56,5\% \pm 10,4$ und bei der Subendokardial-Gruppe bei $55\% \pm 7,6$. Eine verminderte EF wiesen bei einem transmuralen Infarkt 42% (n=11) der Patienten auf, bei einem subendokardialen Infarkt waren es 45% (n=5). Das SV lag bei der Transmural-Gruppe bei $75,4 \pm 17,4$ ml, das EDV bei $136,4 \pm 34,1$ ml und das ESV bei $61 \pm 25,8$ ml. In der Gruppe mit subendokardialen Infarkt konnte ein SV von $89,9 \pm 11,7$ ml, ein EDV von $158,6 \pm 33,5$ ml und ein ESV von $74,1 \pm 25$ ml eruiert werden. Weitere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ist bei der MVO und der Infarktgröße zu verzeichnen. Bei der Transmural-Gruppe konnte bei 65% (n=17) eine MVO im Infarktgebiet diagnostiziert werden, dabei zeigten 27% (n=7) eine ausgeprägte MVO. Zudem zeigten 53% (n=14) eine Infarktausdehnung ≥ 5 Segmente. In der Gruppe mit subendokardialen Infarkt konnte bei 45% (n=5) eine MVO diagnostiziert werden, dabei zeigten 18% (n=2) eine große Ausprägung der MVO. Bei 45% (n=45) waren ≥ 5 Segmente betroffen (siehe Tabelle 11).

	Transmural (65%, n=26)	Subendokardial (28%, n=11)
Durchschnittliches Alter \pm SD	66 \pm 13,5	64 \pm 10,3
Männlich n (%)	21 (81)	8 (72)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren n (%)	23 (88)	9 (82)
Patienten mit 2 Risikofaktoren n (%)	12 (46)	4 (36)
Patienten mit 3 u. mehr Risikofaktoren n (%)	4 (15)	2 (18)
Ejektionsfraktion $\bar{\varnothing}$ in % \pm SD	56,5 \pm 10,4	55 \pm 7,6
verminderte EF <55% n (%)	11 (42)	5 (45)
SV (ml) \pm SD	75,4 \pm 17,4	89,9 \pm 11,7
vermindertes SV n (%)	12 (46)	1 (9)
EDV (ml) \pm SD	136,4 \pm 34,1	158,6 \pm 33,5
ESV (ml) \pm SD	61 \pm 25,8	74,1 \pm 25
MVO n (%)	17 (65)	5 (45)
MVO++ n (%)	7 (27)	2 (18)
\geq 5 Segmente betroffen n (%)	14 (53)	5 (45)

Tabelle 11: Gegenüberstellung der Patientencharakteristika bei transmuraler vs. subendokardialer Infarktausdehnung. Dargestellt sind u.a. die Altersverteilung, die kardiovaskulären Risikofaktoren, die EF und weitere Charakteristika des Infarkts (linke Spalte) bei Patienten mit transmuraler Infarkt (mittlere Spalte) und subendokardialen Infarkt (rechte Spalte). EF=Ejektionsfraktion, SV= Schlagvolumen, EDV= enddiastolisches Volumen, ESV= endsystolisches Volumen, MVO= mikrovaskuläre Obstruktion, ++= große Ausprägung der MVO.

3.4.5 T2-Subanalyse transmuraler Infarkt in der Akut- und Subakutphase

Die T2-Zeiten bei einem transmuralen Infarkt verhalten sich ähnlich wie beim Gesamtkollektiv. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem jeweiligen *Remoteareal* (Infarkt vs. streng kontralaterales *Remoteareal* $p=0,002$, Infarkt vs. sonstiges *Remoteareal* $p<0,001$). Zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* kann kein statistisch signifikanter Unterschied eruiert werden ($p=0,26$). Im Infarktgebiet liegen die T2-Zeiten bei 78,7 \pm 8,5ms (Gesamtkollektiv 79,6 \pm 8,9ms), im streng kontralateralen *Remoteareal* bei 70,6 \pm 8,7ms (Gesamtkollektiv 71,1 \pm 7,7ms) und im sonstigen *Remoteareal* bei 67,8 \pm 8ms (Gesamtkollektiv 68,1 \pm 7,9ms) (siehe Abb. 22 und Tabelle 12).

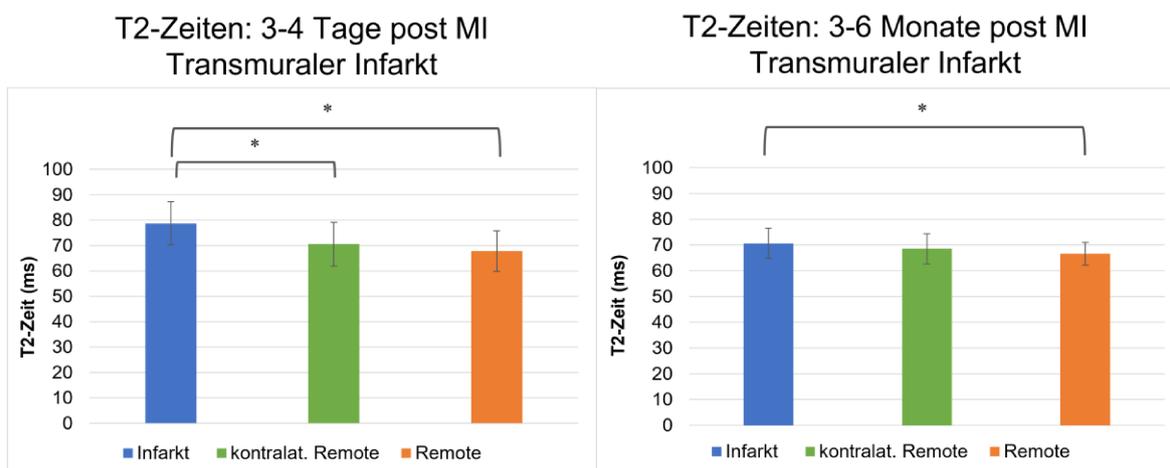


Abb. 22: Strukturanalyse mittels T2-Mapping bei Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung in der Akut- und in der subakuten Phase. Die Subanalyse zeigt ähnliche Ergebnisse wie beim Gesamtkollektiv. Dargestellt sind die mittleren T2-Werte im Infarktgebiet (blau), im streng kontralateralen *Remoteareal* (grün) und im sonstigen *Remoteareal* (orange) mit den entsprechenden Standardabweichungen. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem streng kontralateralen *Remoteareal* ($p < 0,005$) sowie zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* ($p < 0,001$), jeweils markiert durch das Sternchen (*). Zwischen den T2-Zeiten im streng kontralateralen *Remoteareal* und im sonstigen *Remoteareal* ist eine Tendenz zu erkennen, diese zeigt jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,26$). In der subakuten Phase besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den T2-Zeiten des Infarktgebiets und des sonstigen *Remoteareals* ($p < 0,01$). Das myokardiale Ödem im Infarktgebiet bildet sich in der subakuten Phase zurück und die T2-Zeiten des Infarktgebiets nähern sich den T2-Zeiten der *Remoteareale* an. MI= Myokardinfarkt, kontralat= kontralateral.

	(1) T2-Zeiten Infarktareal	(2) T2-Zeiten kontrat. <i>Remoteareal</i>	(3) T2-Zeiten <i>Remoteareal</i>	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Akutphase	78,7 ± 8,5ms	70,6 ± 8,7ms	67,8 ± 8ms	$p < 0,005$	$p < 0,001$	$p = 0,26$
Follow up	70,7 ± 5,8ms	68,5 ± 5,8ms	66,7 ± 4,5ms	$p = 0,21$	$p < 0,01$	$p = 0,21$

Tabelle 12: T2-Mittelwerte der einzelnen Areale bei transmuraler Infarktausdehnung. Abgebildet sind die T2-Mittelwerte der einzelnen Areale sowie deren Standardabweichung in der Akutphase und im *Follow up* bei Patienten, die eine transmurale Infarktausdehnung aufwiesen. Kontratlat= kontralateral

Im zeitlichen Verlauf zeigen sich leichte Veränderungen der T2-Zeiten bei den Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung, ähnlich wie beim Gesamtkollektiv. Die T2-Zeiten im Infarktgebiet sinken von 78,7 ± 8,5ms in der Akutphase auf 70,7 ± 5,8ms in der subakuten Phase, diese Veränderungen weisen eine statistische Signifikanz auf ($p < 0,001$). Es besteht weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* ($p = 0,01$). Wie beim Gesamtkollektiv besteht kein signifikanter Unterschied mehr zwischen dem Infarktareal und dem streng kontralateralen *Remoteareal* ($p = 0,21$). Ebenfalls kann kein signifikanter Unterschied zwischen dem streng kontralateralen

Remoteareal und dem sonstigen *Remoteareal* beobachtet werden ($p=0,21$), (siehe Abb. 22 und Tabelle 12).

3.4.5.1 T2-Subanalyse transmuraler Infarkt im Vergleich zum subendokardialen Infarkt

Der direkte Vergleich der T2-Zeiten der Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung mit den Patienten, die einen subendokardialen Infarkt erlitten, zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die T2-Zeiten der einzelnen Areale verhalten sich jeweils ähnlich in der Akut- und Subakutphase (siehe Tabelle 13).

	(1) T2-Zeiten Infarktareal Transmural	(2) T2-Zeiten kontralat. <i>Remoteareal</i> Transmural	(3) T2-Zeiten <i>Remoteareal</i> Transmural	(4) T2-Zeiten Infarktareal Subendok.	(5) T2-Zeiten kontralat. <i>Remoteareal</i> Subendok.	(6) T2-Zeiten <i>Remoteareal</i> Subendok.	1 vs. 4	2 vs. 5	3 vs. 6
Akutphase	78,7 ±8,5ms	70,6 ±8,7ms	67,8 ±8ms	82,1 ±8,3ms	70,7 ±6,1ms	69,2 ±7,1ms	p=0,28	p=0,95	p=0,61
Follow up	70,7 ±5,8ms	68,5 ±5,8ms	66,7 ±4,5ms	68,2 ±5,1ms	68,9 ±5,7ms	66,8 ±4,4ms	p=0,22	p=0,85	p=0,96

Tabelle 13: Direkter Vergleich der T2-Zeiten bei transmuraler und subendokardialer Infarktausdehnung. Dargestellt sind die mittleren T2-Zeiten und deren Standardabweichung in der Akut- und Subakutphase bei Patienten mit transversaler Infarktausdehnung (links im Bild) und bei subendokardialer Infarktausdehnung (Mitte). Rechts im Bild sieht man den Vergleich der beiden Gruppen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Arealen beider Gruppen. Kontralat= kontralateral, subendok= Subendokardial.

3.4.6 Strain-Subanalyse transmuraler Infarkt in der Akut- und Subakutphase

Die Funktionsanalyse der Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung zeigt geringe Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation. Es besteht ebenfalls eine Signifikanz zwischen dem Infarktgebiet und dem streng kontralateralen *Remoteareal* ($p=0,006$), jedoch kann bei der Subanalyse keine statistische Signifikanz zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* ($p=0,09$) nachgewiesen werden. Wie bereits bei den anderen Analysen kann lediglich eine Tendenz zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* festgestellt werden, die das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p=0,33$).

Das streng kontralaterale *Remoteareal* weist die stärkste Kontraktion auf mit *Strain*werten von $-28,3 \pm 7,3\%$ (Gesamtkollektiv $-29,5 \pm 8,5\%$). Im Infarktgebiet wurden *Strain*werte von $-21,2 \pm 9,7\%$ (Gesamtkollektiv $-23,1 \pm 10,6\%$) und im sonstigen *Remoteareal* von $-25,9 \pm 9\%$ (Gesamtkollektiv $-27,7 \pm 9\%$) gemessen (siehe Abb. 23 und Tabelle 14).

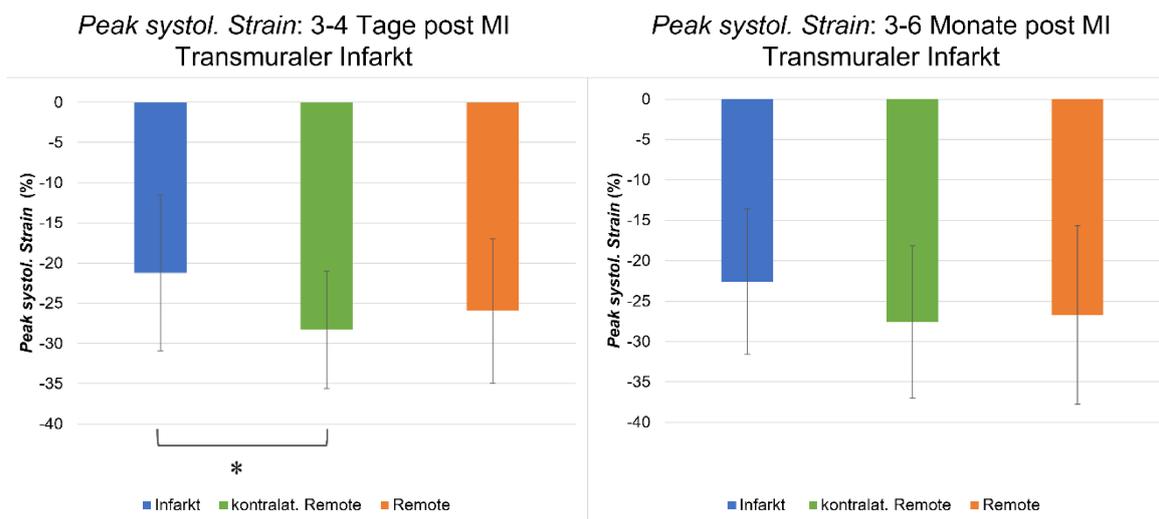


Abb. 23: Funktionsanalyse bei transmuraler Infarktausdehnung mittels *Strain*analyse in der Akut- und Subakutphase. Dargestellt ist der *Peak systolic Strain* als Balkendiagramm von Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung in der Akutphase (links) sowie im *Follow up* nach 3-6 Monaten (rechts). Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Akutphase zwischen dem Infarkt- und dem streng kontralateralen *Remoteareal* ($p < 0,01$), markiert durch das Sternchen (*). Dieser Unterschied ist in der subakuten Phase nicht mehr detektierbar. Die anderen Areale zeigen keinen signifikanten Unterschied zueinander. MI= Myokardinfarkt, systol= *systolic*, kontralat= kontralateral.

	(1) <i>Peak systol. Strain</i> Infarktareal	(2) <i>Peak systol. Strain</i> kontralat. <i>Remoteareal</i>	(3) <i>Peak systol. Strain</i> <i>Remoteareal</i>	1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
Akutphase	-21,2 ± 9,7%	-28,3 ± 7,3%	-25,9 ± 9%	$p < 0,01$	$p = 0,09$	$p = 0,33$
<i>Follow up</i>	-22,6 ± 9%	-27,6 ± 9,4%	-26,7 ± 11,1%	$p = 0,07$	$p = 0,16$	$p = 0,78$

Tabelle 14: *Peak systolic Strain* bei transmuraler Infarktausdehnung in der Akutphase und im *Follow up*. Abgebildet sind die einzelnen *Strain*werte sowie deren Standardabweichung für das Infarktgebiet, dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* bei Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung 3-4 Tage nach Infarkt und im zeitlichen Verlauf. Der rechte Teil der Tabelle zeigt den Vergleich der einzelnen Areale und dessen Signifikanzen. Systol= *systolic*, kontralat= kontralateral.

In der Subakutphase veränderten sich die *Strain*werte bei den Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung nur sehr gering. Es besteht kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den einzelnen Arealen ($p = 0,07$ Infarkt vs. streng kontralaterales *Remoteareal*, $p = 0,16$ Infarkt vs. sonstiges *Remote*, $p = 0,78$ streng kontralaterales *Remote* vs. sonstiges *Remote*). Im Infarktgebiet wurde ein *Peak systolic Strain* von $-22,6 \pm 9\%$ (Gesamtkollektiv $-25,9 \pm 10,1\%$) ermittelt. Das Infarktgebiet erholt sich leicht in der subakuten Phase und zeigt eine leicht verstärkte Kontraktion. Das streng kontralaterale *Remoteareal* zeigt im zeitlichen Verlauf eine minimal geringere Kontraktion mit *Strain*werten von $-27,6 \pm 9,4\%$ (Gesamtkollektiv $-30,7 \pm 9,6\%$), bei zuvor $-28,3 \pm 7,3\%$ in der Akutphase. Im sonstigen *Remoteareal* wurden *Strain*werte von $-26,7 \pm 11,1\%$ (Gesamtkollektiv $-28 \pm 10,6$) erhoben.

Es besteht keine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Arealen in der subakuten Phase (siehe Abb. 23 und Tabelle 14).

3.4.6.1 *Strain*-Subanalyse transmuraler Infarkt im Vergleich zum subendokardialen Infarkt

Tabelle 15 zeigt den Vergleich der Myokarddeformierung bei Patienten mit transmuraler Infarktausdehnung und subendokardialer Ausdehnung. In der Akutphase gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Generell ist die Kontraktilität bei transmuraler Infarktausdehnung geringer. Dies kristallisiert sich besonders in der subakuten Phase heraus. Hier besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der Deformierung im Infarktareal ($p=0,03$) und im streng kontralateralen *Remoteareal* ($p=0,02$) zwischen den beiden Gruppen.

	(1) Peak systol. Strain Infarktareal Transmural	(2) Peak systol. Strain Remoteareal Transmural	(3) Peak systol. Strain Remoteareal Transmural	(4) Peak systol. Strain Infarktareal Subendok.	(5) Peak systol. Strain Remoteareal Subendok.	(6) Peak systol. Strain Remoteareal Subendok.	1 vs. 4	2 vs. 5	3 vs. 6
Akutphase	-21,2 ±9,7%	-28,3 ±7,3%	-25,9 ±9%	-25,9 ±11,9%	-33,8 ±9,7%	-31,7 ±8,6%	p=0,27	p=0,1	p=0,08
Follow up	-22,6 ±9%	-27,6 ±9,4%	-26,7 ±11,1%	-30,7 ±10%	-35,7 ±8,7%	-31 ±11,3%	p<0,05	p<0,05	p=0,3

Tabelle 15: *Strain*analyse bei Patienten mit transmuraler vs. subendokardialer Infarktausdehnung. Dargestellt ist der *Peak systolic Strain* und die dazugehörige Standardabweichung der Akut- und Subakutphase bei Patienten mit transmuraler (linke Spalte) und subendokardialer Infarktausdehnung (mittlere Spalte). In der rechten Spalte sieht man die Signifikanzen zwischen den beiden Gruppen. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Infarktarealen sowie der streng kontralateralen *Remotearealen* in der subakuten Phase. Kontralat= kontralateral, Subendok= subendokardial.

3.4.7 MVO

Von der Gesamtpopulation ausgehend, konnte bei 22,5% (n=9) der Patienten eine großflächige MVO im Infarktgebiet nachgewiesen werden (MVO++). Bei 40% (n=16) der Patienten wurde keine MVO diagnostiziert (MVO-). In Tabelle 16 sind die Patientencharakteristika dieser beiden Gruppen gegeneinander aufgestellt. Das Durchschnittsalter der Patienten mit ausgeprägter MVO liegt bei $65 \pm 13,1$ Jahren und ist somit nahezu identisch mit der MVO- Gruppe (66 ± 12 Jahre). In der MVO++ Population war eine Person weiblichen und 8 (89%) Personen männlichen Geschlechts. Bei der Gruppe ohne nachweisbarer MVO waren 10 der 16 Probanden (63%) männlich. Bis auf eine Person (n=8, 89%) wiesen alle Patienten in der MVO++ Gruppe kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. In der MVO- Gruppe konnte bei 13 (81%) Patienten kardiovaskuläre Risikofaktoren eruiert werden. Die MVO++ Gruppe zeigte eine verminderte EF von $49,9 \pm 8,3\%$, wohingegen die andere Gruppe im Schnitt eine normwertige EF von $59 \pm 10,2\%$ aufwies. In der MVO++ Gruppe zeigten 3 (33%) Patienten ein vermindertes SV bei einem durchschnittlichen SV von $80,8 \pm 17,4$ ml. In der MVO- Gruppe konnte bei 7 (44%) Patienten ein vermindertes SV bei einem durchschnittlichen SV von $77,6 \pm 18,7$ ml gemessen werden. Ein großes Infarktareal von 5 und mehr betroffenen Segmenten konnte in der MVO++ Gruppe bei 67% (n=6) nachgewiesen werden. In der MVO- Gruppe zeigten 44% (n=7) ein großes Infarktareal.

	MVO++ (22,5%, n=9)	MVO- (40%, n=16)
Durchschnittliches Alter \pm SD	65 \pm 13,1	66 \pm 12
Männlich n (%)	8 (89)	10 (63)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren n (%)	8 (89)	13 (81)
Patienten mit 2 Risikofaktoren n (%)	4 (44)	7 (44)
Patienten mit 3 u. mehr Risikofaktoren n (%)	-	2 (13)
Ejektionsfraktion $\bar{\varnothing}$ in % \pm SD	49,9 \pm 8,3	59 \pm 10,2
verminderte EF <55% n (%)	7 (87)	6 (38)
SV (ml) \pm SD	80,8 \pm 17,4	77,6 \pm 18,7
vermindertes SV n (%)	3 (33)	7 (44)
EDV (ml) \pm SD	165,9 \pm 36,2	129,1 \pm 34,9
ESV (ml) \pm SD	85,5 \pm 28,8	55,2 \pm 23,7
\geq 5 Segmente betroffen n (%)	6 (67)	7 (44)

Tabelle 16: Patientencharakteristika der Patienten mit ausgeprägter MVO (MVO++) und ohne MVO (MVO-). Gegenüberstellung der Patientencharakteristika, inklusive der kardiovaskulären Risikofaktoren und der EF der Patienten, bei denen eine ausgeprägte MVO (MVO ++, mittlere Spalte) und keine MVO (MVO-, rechte Spalte) diagnostiziert werden konnte. Patienten mit ausgeprägter MVO zeigen eine verringerte EF und im Schnitt eine größere Infarktausdehnung. MVO= mikrovaskuläre Obstruktion, EF= Ejektionsfraktion, SV= Schlagvolumen, EDV= enddiastolisches Volumen, ESV= endsystolisches Volumen, +++= große Ausprägung der MVO.

3.4.7.1 T2-Subanalyse MVO

Vergleicht man die T2-Zeiten der Patienten mit ausgeprägter MVO mit Patienten, bei denen keine MVO diagnostiziert werden konnte, zeigen sich nahezu identische Werte. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen eruiert werden. Tabelle 17 zeigt die einzelnen T2-Werte der jeweiligen Gruppe sowie deren p-Werte.

	(1) T2-Zeiten Infarktareal MVO ++	(2) T2-Zeiten konalat. Remoteareal MVO ++	(3) T2-Zeiten Remoteareal MVO ++	(4) T2-Zeiten Infarktareal MVO -	(5) T2-Zeiten konalat. Remoteareal MVO -	(6) T2-Zeiten Remoteareal MVO -	1 vs. 4	2 vs. 5	3 vs. 6
Akutphase	78,1 \pm 6,8ms	70,3 \pm 8ms	67,9 \pm 5,7ms	78,6 \pm 9,4ms	70,4 \pm 6,9ms	67,3 \pm 7,6ms	p=0,89	p=0,97	p=0,85
Follow up	71,8 \pm 5,9ms	69,1 \pm 6,9ms	66,8 \pm 5,3ms	68,5 \pm 5,5ms	69,2 \pm 6,8ms	68,4 \pm 6,4ms	p=0,21	p=0,99	p=0,54

Tabelle 17: Vergleich der T2-Zeiten der MVO++ und MVO- Gruppe. Dargestellt sind die jeweiligen T2-Zeiten mit Standardabweichung für die Akut- und Subakutphase der Patienten mit ausgeprägter MVO (MVO++) und der Patienten, bei denen keine MVO (MVO-) diagnostiziert werden konnte. Die

T2-Zeiten der jeweiligen Areale sind in den beiden Gruppen nahezu identisch. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. MVO= mikrovaskuläre Obstruktion, kontralat= kontralateral.

3.4.7.2 Strain-Subanalyse MVO

Patienten mit ausgeprägter MVO zeigen eine verringerte Deformierung des Myokards im Vergleich zu den Patienten ohne MVO, jedoch weisen diese Werte erst in der subakuten Phase einen signifikanten Unterschied auf. Dieser signifikante Unterschied konnte in der subakuten Phase in allen 3 Arealen beobachtet werden (MVO++ vs. MVO- Infarktgebiet: $p < 0,01$, MVO++ vs. MVO- streng kontralaterales Remoteareal: $p = 0,04$, MVO++ vs. MVO- sonstiges Remoteareal $p = 0,04$) (siehe Tabelle 18).

	(1) Peak systol. Strain Infarktareal MVO ++	(2) Peak systol. Strain kontralat. Remoteareal MVO ++	(3) Peak systol. Strain Remoteareal MVO ++	(4) Peak systol. Strain Infarktareal MVO -	(5) Peak systol. Strain kontralat. Remoteareal MVO -	(6) Peak systol. Strain Remoteareal MVO -	1 vs. 4	2 vs. 5	3 vs. 6
Akutphase	-18,4 ±7,6%	-24,2 ±9,1%	-21,7 ±8,7%	-26 ±10,4%	-30,1 ±8,7%	-28,1 ±8,3%	$p = 0,06$	$p = 0,15$	$p = 0,11$
Follow up	-19,9 ±5,4%	-26,3 ±7,7%	-20,4 ±9,7%	-29,6 ±10,7%	-34,5 ±9,7%	-30 ±10,7%	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Tabelle 18: Vergleich der Strainwerte bei Patienten mit ausgeprägter MVO und ohne MVO. Dargestellt ist der Peak systolic Strain in der Akutphase und in der subakuten Phase bei Patienten mit ausgeprägter MVO (linke Spalte) und bei Patienten, bei denen keine MVO nachgewiesen werden konnte (mittlere Spalte). Die rechte Spalte zeigt die Signifikanzen der einzelnen Areale beider Gruppen zueinander. In der subakuten Phase konnte in allen Arealen ein signifikanter Unterschied eruiert werden (Vergleich Infarktareale $p < 0,01$, kontralaterales Remote $p = 0,04$ und sonstiges Remoteareal $p = 0,04$). MVO= mikrovaskuläre Obstruktion, kontralat= kontralateral, systol= systolic.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Kernbefunde

Um die Struktur und die Funktion des *Remoteareals* genauer zu analysieren, wurde das *Remoteareal* in dieser Studie in unterschiedliche Areale unterteilt. Es wurde untersucht, ob das streng kontralaterale *Remoteareal* einer vermehrten Belastung ausgesetzt ist, als das restliche *Remoteareal*. Die Mehrbelastung ist gekennzeichnet durch erhöhte T2-Zeiten und eine verringerte Kontraktion.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind: 1.) Das streng kontralaterale *Remoteareal* und das sonstige *Remoteareal* weisen eine signifikant stärkere Kontraktion auf als das Infarktgebiet. Zudem finden sich signifikant höhere T2-Zeiten im Infarktgebiet im Vergleich zu den jeweiligen *Remotearealen*. 2.) Das streng kontralaterale *Remoteareal* zeigt im Vergleich zum sonstigen *Remoteareal* tendenziell eine stärkere Kontraktion und erhöhte T2-Zeiten. Jedoch wurde das Signifikanzniveau bei n=40 Patienten nicht ganz erreicht. 3.) Bei großer Infarktausdehnung zeigt sich ein verminderter *Strain* im kontralateralen *Remoteareal*, gepaart mit einer signifikant erhöhten T2 Zeit im genannten Areal. 4.) Patienten mit großflächiger MVO zeigen in der subakuten Phase eine eingeschränkte Deformierung in allen Arealen, es gibt keine Korrelation der T2-Zeiten.

4.2 Patientenkollektiv

Es wurden n=40 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen, laut der *Fourth universal definition of myocardial infarction* der ESC, ein akuter MI diagnostiziert wurde. Das vorliegende Patientenkollektiv ist hinsichtlich der zentralen Faktoren, wie Alter, Geschlechterverteilung und Risikofaktoren, als repräsentativ zu betrachten (Li et al., 2020, Khot et al., 2003, Park et al., 2014, Postma et al., 2015, Ibanez et al., 2017).

4.3 Stellenwert des *Remoteareals*

Das CMR hat sich in den letzten Jahren zu einem etablierten Verfahren der Zusatzdiagnostik nach einem AMI entwickelt. Mittels CMR kann nicht nur die globale, sondern auch die regionale systolische und diastolische Funktion genauestens analysiert werden. Für die Prognose des Patienten nach einem AMI ist die Kompensationsfähigkeit des Herzens von großer Bedeutung (Lange et al., 2021). Dabei können die gängigen CMR-Parameter, wie Infarktgröße, LVEF und globaler *Strain*, nur indirekt die Kompensationsfähigkeit widerspiegeln (Lange et al., 2021). Sie liefern nur begrenzt Informationen über das vitale *Remoteareal* und dessen Funktion (Lange et al., 2021). Dabei kann das *Remoteareal* zur erweiterten Risikostratifizierung herangezogen werden, um möglicherweise Hochrisikopatienten besser zu identifizieren (Lange et al., 2021, Reinstadler et al., 2018).

Neuste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die bisherige Risikostratifizierungen zur Identifizierung von Hochrisikopatienten, wie etwa die LVEF, nicht ausreichend sind und es besteht Bedarf an genaueren Analysen (Lange et al., 2021). Die Charakterisierung des *Remoteareal* kann bei der Stratifizierung der Patienten helfen (Lange et al., 2021).

Erste Studien liefern bereits therapeutische Ansätze zur Beeinflussung des *Remoteareals*. O'Connor et al konnten eine verbesserte mechanische Leistung im *Remoteareal* und eine Verringerung des linksventrikulären *Remodelings* nach Senkung der HF mit Ivabradin bei Mäusen beobachten (Lange et al., 2021, O'Connor et al., 2016). Das Peptidhormon Ghrelin hat eine anti-apoptotische Wirkung auf das *Remoteareal* bei Ratten (Eid et al., 2018, Lange et al., 2021) und Angiotensin-1-Rezeptorblocker verringern das *Remodeling* im *Remoteareal* (Lange et al., 2021, Simonis et al., 2003). Es werden weitere Studien benötigt, um die komplexen Mechanismen im *Remoteareal* zu verstehen und sie als therapeutisches Ziel nutzen zu können.

4.4 Funktionsanalyse und Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Entgegen unserer ursprünglichen Hypothese, dass das *Remoteareal* eine eingeschränkte Deformierung aufweist, konnten wir nachweisen, dass es im gesamten *Remoteareal* zu

einer vermehrten Kontraktion kommt. Sowohl das streng kontralaterale *Remoteareal* als auch das sonstige *Remoteareal* zeigen eine signifikant höhere Kontraktilität als das Infarktgebiet ($p < 0,005$ Infarktgebiet vs. streng kontralaterales *Remoteareal*, $p < 0,05$ Infarktgebiet vs. sonstiges *Remoteareal*, siehe Abb. 18 und Tabelle 5). Das streng kontralaterale *Remoteareal* weist dabei durchschnittlich eine stärkere Kontraktion auf als das sonstige *Remoteareal*. Jedoch konnte das Signifikanzniveau in dieser kleinen Studie nicht ganz erreicht werden ($p = 0,372$). Ein Erklärungsansatz für die kompensatorische Mehrbelastung des *Remoteareals* bietet der Frank-Starling-Mechanismus (Bulluck et al., 2018, Marcus et al., 1997). Durch die verminderte Kontraktion im Infarktgebiet kann das Herzzeitvolumen nicht aufrechterhalten werden, das Herz versucht dies durch eine Erhöhung der Vorlast zu kompensieren. Das heißt, dass das EDV im Ventrikel erhöht und somit die Vorspannung des Myokards erhöht wird. Diese vermehrte Vordehnung des Myokards erhöht einerseits die Sensitivität des Myokards für Calcium und andererseits kommt es zu einer optimalen Überlappung der Myofilamente und somit zu einer verstärkten Kontraktion im *Remoteareal* (Marcus et al., 1997). Weist das *Remoteareal* in der akuten Post-MI-Phase, bei vorliegender eingeschränkter Kontraktion des Infarktgebiets, keine kompensatorische Mehrbelastung auf, resultiert eine Verringerung der LVEF (Maret et al., 2009). Jüngste Studien haben herausgefunden, dass ein hoher *Strain*-Wert im *Remoteareal* mit einem günstigen Outcome vergesellschaftet ist, dies bekräftigt die Vermutung, dass das *Remoteareal* eine wichtige Rolle bei der Kompensation einnimmt (Lange et al., 2021).

Wir haben in der Akutphase im Infarktgebiet im Mittel einen zirkumferenziellen *Strain*-Wert von $-23,1 \pm 10,6\%$ gemessen. Diese Werte kommen Ergebnissen anderer Studien sehr nahe, wie beispielsweise Mangion et al, die im Infarktgebiet mittels der FTA einen zirkumferenziellen *Strain*-Wert von $-24 \pm 7\%$ detektiert haben (Mangion et al., 2019).

Im strengkontralateralen *Remoteareal* konnte ein durchschnittlicher *Strain*-Wert von $-29,5 \pm 8,5\%$ und im sonstigen *Remoteareal* von $-27,7 \pm 9\%$ eruiert werden (siehe Tabelle 5 und Abb. 18). Somit weist das streng kontralaterale *Remoteareal* eine stärkere Deformierung auf als das sonstige *Remoteareal*, jedoch wird das Signifikanzniveau, wie bereits erwähnt, nicht erreicht ($p = 0,372$).

Andre et al und Augustine et al, deren *Strain*-Analyse ebenfalls anhand SSFP-CINE-Bildern unter Verwendung der gleichen *Software* wie in unserer Studie erfolgte, gaben jeweils als Referenzwerte für gesunde Probanden einen globalen zirkumferenziellen *Strain*-Wert von $-21 \pm 3\%$ an (Andre et al., 2015, Augustine et al., 2013). Die basalen *Strain*-Werte sind signifikant höher als die apikalen (Augustine et al., 2013). Zudem weisen *Strain*-Werte geschlechter- und altersspezifische Unterschiede auf (Andre et al., 2015). Berücksichtigt man die schwankenden regionalen *Strain*-Werte von gesunden Probanden und vergleicht

diese mit unseren Ergebnissen, wird unsere Hypothese, dass es zu einer kompensatorischen Mehrbelastung im *Remoteareal* kommt, bekräftigt.

Es gibt derzeit jedoch kontroverse Diskussionen über die Mehrbelastung des *Remoteareals*. Vorherige Studien bestätigen unsere Ergebnisse und wiesen ebenfalls eine verminderte Kontraktion des Infarktareals und eine Mehrbelastung des *Remoteareals* (als Ganzes betrachtet) nach (Marcus et al., 1997, Wamil et al., 2019, Sjögren et al., 2021, Ito et al., 1999).

Wiederrum andere berichten von einer verminderten Kontraktion des *Remoteareals* (Bogaert et al., 2000, Kramer et al., 1996, Bodí et al., 1999, Gavara et al., 2021). Bogaert et al liefern als mögliche Erklärung, dass es erst zu einer kompensatorischen Mehrbelastung kommen kann, die subakut in einer verminderten Kontraktion resultiert. Deren Probanden wurden bis zu 7 Tage nach Koronarintervention im CMR untersucht (Bogaert et al., 2000), wohingegen in der vorliegenden Studie die CMR-Untersuchung 3-4 Tage nach Koronarintervention erfolgte. Zudem sollte man bei den Ergebnissen der Studie von Bogaert et al berücksichtigen, dass lediglich n=16 Patienten mit AMI in die Studie eingeschlossen wurden. Bodí et al verweisen auf eine mechanische Kopplung zwischen Infarktgebiet und *Remoteareal*, wodurch das *Remoteareal* in seiner Funktion beeinträchtigt wird (Bodí et al., 1999). Jedoch ist die Vergleichbarkeit sehr begrenzt, da die Erhebung der Daten mittels Laevokardiographie erfolgte.

Ferner gibt es Studien, die keine signifikanten Kontraktilitätsunterschiede im *Remoteareal* nach einem AMI detektierten (Husser et al., 2012).

Ein möglicher Erklärungsansatz für die divergenten Studienergebnisse könnte an unterschiedlichen Methoden der Analyse (CMR vs. Echokardiographie), an unterschiedlichen Techniken der Markierungssequenzen oder an unterschiedlichen Ausrichtungen der Deformierung (longitudinaler vs. zirkumferenzieller *Strain*) liegen. Die Deformierungsanalyse erfolgte in unserer Studie mittels FTA anhand von SSFP-CINE-Bildern. Der Vorteil der FTA besteht darin, dass die Analyse an Standard SSFP-Sequenzen durchgeführt werden kann, ohne dass zusätzliche, zeitaufwendige Sequenzen, wie *Strain-encoding* (SENC) oder *Displacement-encoding* (DENSE) benötigt werden (Andre et al., 2015, Hor et al., 2011). Zudem wird kein Kontrastmittel eingesetzt. Die FT-Analyse wurde in Studien als zuverlässige Methode zur Detektion von Deformierungen bewertet (Augustine et al., 2013, Hor et al., 2010, Maret et al., 2009, Schuster et al., 2011, Khan et al., 2015).

In unserer Studie wurde das Hauptaugenmerk auf den zirkumferenziellen *Strain* gelegt, er gibt die Deformierung des Myokards als Rotation wieder (Andre et al., 2015). Der zirkumferenzielle *Strain* weist eine geringe Interobserver-Variabilität auf und zeigt eine gute

Übereinstimmung der Messergebnisse mit herkömmlichen Markierungs-Sequenzen (Augustine et al., 2013, Khan et al., 2015).

Die kontroversen Ergebnisse zeigen, dass es weitere Studien mit Hauptaugenmerk auf das *Remoteareal* benötigt, um mehr detaillierte Informationen zu gewinnen.

In der subakuten Phase zeigt das Infarktgebiet eine leicht verbesserte Deformierung mit einem *Strain*wert von $-25,9 \pm 10,1\%$ (bei zuvor $-23,1 \pm 10,6\%$ in der Akutphase). Diese Veränderung im Infarktareal im zeitlichen Verlauf zeigt jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,24$ siehe Abb. 19). In der subakuten Phase konnte weiterhin eine Signifikanz zwischen dem Infarktareal und dem streng kontralateralen *Remote* beobachtet werden ($p=0,032$, siehe Abb. 18). Jedoch besteht kein signifikanter Unterschied mehr zwischen dem Infarktareal und dem sonstigen *Remoteareal* ($p=0,36$). Die unterschiedlichen Signifikanzen in der subakuten Phase unterstreicht die Vermutung, dass es einen Unterschied zwischen den *Remotearealen* gibt. Das streng kontralaterale *Remoteareal* weist hier ebenfalls die stärkste Deformierung auf (siehe Abb. 18).

4.4.1 Große Infarktausdehnung

Bei großer Infarktausdehnung scheinen die Kompensationsfähigkeiten des *Remoteareals* begrenzt zu sein. Bei einer Infarktausdehnung ≥ 5 Segmente zeigt das streng kontralaterale *Remoteareal* eine signifikant geringere Kontraktion als bei einer Infarktausdehnung < 5 Segmente ($p=0,05$). Wohingegen das sonstige *Remoteareal* keinen signifikanten Unterschied bei großer Infarktausdehnung vorweist (siehe Tabelle 10). In unserer Studie wurde der *cut off* von 5 Segmenten gewählt, da dieser über der durchschnittlichen Anzahl, der vom Infarkt betroffenen Segmente der Gesamtpopulation ($4,8 \pm 2,3$) liegt (siehe Tabelle 2).

Bei großem Infarktareal stehen weniger *Remote*-Segmente für die Kompensation zur Verfügung. Zusätzlich reagiert das Herz auf einen großen Infarkt mit vermehrtem negativen *Remodeling*, wie Fibrosebildung und LV-Dilatation (Cha et al., 2019). Bei großer Infarktausdehnung kommt es, besonders in der chronischen Phase, auch im *Remoteareal* zur Fibrosebildung und Verlust von Myozyten (Gavara et al., 2021). Dies bestätigen auch unsere Ergebnisse. In der subakuten Phase zeigt das streng kontralaterale *Remoteareal* bei einer transmuralen Infarktausdehnung eine signifikant geringere Kontraktion als bei einem subendokardialen Infarkt ($p=0,02$). Das sonstige *Remoteareal* zeigt dagegen keine signifikanten Differenzen bei unterschiedlicher Infarktausdehnung (siehe Tabelle 15).

Li et al untermauern unsere Ergebnisse der Subanalyse in Bezug auf den globalen zirkumferenziellen *Strain*, sie postulieren, dass mit zunehmender Infarktgröße und mit zunehmenden Grad der Transmuralität der globale *Strain*wert abnimmt (Li et al., 2020).

Eine große Infarktausdehnung und ein reduzierter *Strain*wert im *Remote*areal ist mit dem erhöhten Auftreten von unerwünschten Ereignissen, wie Herzinsuffizienz und gesteigerte Gesamtmortalität, vergesellschaftet (Gavara et al., 2021, Mangion et al., 2019). Diese Erkenntnisse unterstreichen die prognostischen Fähigkeiten des *Remote*areals.

Neben den oben genannten Unterschieden zwischen den *Remote*arealen gibt es bei einer transmuralen Infarktausdehnung in der Akutphase, anders als beim Gesamtkollektiv, lediglich einen signifikanten Unterschied zwischen dem Infarktareal und dem streng kontralateralen *Remote*areal ($p=0,006$, siehe Abb. 23, Tabelle 14).

Wohingegen sich die Areale bei einer Infarktausdehnung ≥ 5 Segmente, wie beim Gesamtkollektiv verhalten. Es gibt in der Akutphase signifikante Kontraktilitätsunterschiede zwischen dem Infarktareal und den jeweiligen *Remote*arealen ($p=0,01$ Infarkt vs. streng kontralaterales *Remote*, $p=0,04$ Infarkt vs. sonstiges *Remote*). In der subakuten Phase weist lediglich das streng kontralaterale *Remote*areal einen signifikanten Unterschied zum Infarktareal auf ($p=0,04$, siehe Abb. 21 und Tabelle 9).

All diese Erkenntnisse, insbesondere das unterschiedliche Verhalten der *Remote*areale, bestärken unsere Annahme, dass es einen Unterschied zwischen dem streng kontralateralen und dem sonstigen *Remote*areal gibt, welcher sich bei größerer Studienpopulation bestätigen könnte.

MVO gilt, neben der IMH, als Marker für eine ausgeprägte Gewebeschädigung und ist ein unabhängiger Prädiktor für das vermehrte Auftreten von unerwünschten kardialen Ereignissen (de Waha et al., 2017, Mangion et al., 2017, Zhang et al., 2021).

MVO präsentiert sich bildmorphologisch als *No-Flow*-Phänomen mit fehlendem *KM-Enhancement*, im hyperintensiven Infarktareal (Reindl et al., 2020) (siehe Abb. 14). Die CMR gilt als Goldstandard zur Beurteilung der MVO und die LGE weist eine bessere Auflösung auf als andere Methoden, wie First-Pass-Enhancement (de Waha et al., 2010, Hamirani et al., 2014, Mather et al., 2009). Es besteht eine geringe Tendenz das MVO-Ausmaß zu unterschätzen, da das KM mit der Zeit aus dem normal durchbluteten Myokard passiv in den Bereich mit mikrovaskulärer Schädigung diffundieren kann (Mather et al., 2009).

In der vorliegenden Studie konnte bei 55% ($n=22$) der Patienten eine MVO diagnostiziert werden. Somit weisen die Probanden eine ähnliche Häufigkeit an MVO auf, wie in anderen Studien (Hamirani et al., 2014, Reindl et al., 2020, van Kranenburg et al., 2014, Marc et al., 2019).

Interessanterweise konnte in der Akutphase kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontraktilität der einzelnen Areale bei Patienten mit ausgeprägter MVO (MVO++) und Patienten ohne MVO (MVO-) eruiert werden (siehe Tabelle 18). Dabei zeigt die MVO++ Gruppe eine durchschnittliche EF von $50 \pm 8\%$ und 67% ($n=6$) weisen eine

Infarktausdehnung von ≥ 5 Segmente auf, wohingegen die MVO- Gruppe eine durchschnittliche EF von $60 \pm 10\%$ und 44% ($n=7$) eine große Infarktausdehnung vorweisen (siehe Tabelle 16). Es muss darauf hingewiesen werden, dass für diese Analyse nicht nur die Segmente, die von MVO betroffen waren, sondern das ganze Infarktareal, welches eine ausgeprägte mikrovaskuläre Schädigung aufwies, untersucht wurde. In einer weiteren Studie sollten nur die Segmente mit MVO analysiert werden und mit dem jeweiligen *Remoteareal* verglichen werden, um ggf. weitere Informationen über die Auswirkung von MVO auf das *Remoteareal* zu erhalten.

Ein weiterer Erklärungsansatz könnte sein, dass MVO erst nach einigen Tagen Einfluss auf die Myokardkontraktilität nimmt. So wiesen Kidambi et al nach, dass MVO ab Tag 7 unabhängig von der Infarktgröße mit einer geringeren Belastung im Infarktareal verbunden war (Kidambi et al., 2013, Everaars et al., 2018). Everaars et al berichten, dass 3-6 Tage nach Infarkt die Dehnungsparameter in den Segmenten mit MVO reduziert waren, ein Einfluss auf das *Remoteareal* wurde dabei nicht festgestellt (Kidambi et al., 2013, Everaars et al., 2018).

Die funktionelle Erholung in Segmenten mit MVO ist deutlich beeinträchtigt (Kidambi et al., 2013, Mangion et al., 2017). Langfristig ist MVO mit einer verminderten Funktion einhergehend (Marc et al., 2019). Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. In der subakuten Phase zeigt sich in der MVO++ Gruppe eine eingeschränkte Deformierung aller Areale (MVO++ vs. MVO- Infarktgebiet: $p < 0,01$, MVO++ vs. MVO- streng kontralaterales *Remoteareal*: $p = 0,04$, MVO++ vs. MVO- sonstiges *Remoteareal* $p = 0,04$, siehe Tabelle 18).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen MVO und einer schlechteren systolischen Funktion, einer Ventrikeldilatation, einem erhöhten Risiko an negativen *Remodeling* und diffusen Gewebeänderungen im *Remoteareal* (Hamirani et al., 2014, Reindl et al., 2020, Reinstadler et al., 2018, Zhang et al., 2021). MVO tritt häufig mit IMH auf (Bönner et al., 2022, Reinstadler et al., 2019). MVO kann als solider Marker für eine kurz- und langfristige Prognose nach STEMI herangezogen werden (Zhang et al., 2021). Jedoch sind die Pathomechanismen über den Einfluss von MVO auf die linksventrikuläre Funktion nicht ganz geklärt (Gräni et al., 2022) und es bedarf weitere Studien.

4.5 Strukturanalyse und Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

Nach einem AMI kommt es in der Akutphase zu strukturellen Veränderungen im Infarktgebiet und im *Remoteareal*. Wir konnten signifikant höhere T2-Zeiten im Infarktgebiet verglichen mit den jeweiligen *Remotearealen* detektieren ($p < 0,001$ Infarktgebiet vs. streng kontralaterales *Remoteareal*, $p < 0,001$ Infarktgebiet vs. sonstiges *Remoteareal*). Das streng kontralaterale *Remoteareal* scheint einer vermehrten Strukturänderung, im Vergleich zum sonstigen *Remoteareal*, ausgesetzt zu sein, jedoch wurde das Signifikanzniveau bei $n=40$ Probanden (knapp) nicht erreicht ($p=0,085$). Entsprechend unserer Hypothese deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das *Remoteareal* und insbesondere das streng kontralaterale *Remoteareal*, einer höheren Stresssituation ausgesetzt ist.

Strukturelle Veränderungen sind in unserer Studie gekennzeichnet durch erhöhte T2-Werte. T2-Relaxationszeiten korrelieren linear mit Flüssigkeitsansammlungen im Myokard (Higgins et al., 1983) und können Rückschlüsse auf die ablaufende Entzündungsreaktion und das Ödemausmaß, als allgemeinen Bestandteil der Gewebereaktion auf eine Verletzung, geben (Friedrich, 2010). Eine anhaltende Entzündungsreaktion nach einem AMI verzögert den Heilungsprozess und führt zu einem ungünstigen *Remodeling* der extrazellulären Matrix mit vermehrter Fibrosebildung (Shi et al., 2021, de Waha et al., 2017, Hausenloy et al., 2019). Das wiederum beeinträchtigt die Kontraktilität, ebenso wie ein Ödem die Bindungseffizienz der Myofilamente reduziert und somit die myokardiale Kraftentwicklung (Carberry et al., 2017). Erhöhte T2-Zeiten im *Remoteareal* sind mit einem negativen *Remodeling* und einer schlechten Prognose verbunden (Biesbroek et al., 2017, Eyyupkoca et al., 2021). Daher ist die Charakterisierung des myokardialen Ödems nach einem AMI von enormer Bedeutung. Das T2-Signal kann bereits 30 Minuten nach der Ischämie ansteigen, noch bevor eine Schädigung durch LGE nachweisbar ist (Abdel-Aty et al., 2009, Zia et al., 2012).

Gesundes Gewebe wurde zuvor in unserer Arbeitsgruppe mit T2-Werten von $59,9 \pm 4,3$ ms definiert (Bonner et al., 2016). Der *Cut off* für ödematöses Gewebe wurde in unserer Arbeitsgruppe auf 80ms gesetzt, da dieser 5 Standardabweichung über der mittleren T2-Zeit von gesundem Gewebe liegt (Bonner et al., 2016, Spieker et al., 2017).

In der Akutphase haben wir im Infarktgebiet T2-Zeiten von $79,6 \pm 8,9$ ms gemessen. Im streng kontralateralem Infarktgebiet wurden T2-Zeiten von $71,1 \pm 7,7$ ms und im sonstigen *Remoteareal* von $68,1 \pm 7,9$ ms erhoben (siehe Tabelle 4). Damit liegen die T2-Zeiten des streng kontralateralen und des sonstigen *Remoteareals* über den Werten von gesundem Gewebe. Die erhöhten T2-Zeiten im *Remoteareal* lassen sich am ehesten pathophysiologisch durch die ablaufende Entzündungsreaktion im *Remoteareal* (Eyyupkoca et al., 2021, Carrick et al., 2015, Reinstadler et al., 2018, Wamil et al., 2019) und durch eine globale Hyperämie zum Zeitpunkt der Ischämie erklären (Zia et al., 2012).

In präklinischen Studien konnten proinflammatorische Makrophagen im *Remoteareal* nachgewiesen werden (Lee et al., 2012, Wamil et al., 2019). Weitere Ursachen, die zu erhöhten T2-Zeiten und dem Auftreten von ungebundener Flüssigkeit im Myokard führen, wie etwa myokardiales Fett, sollten nicht außer Acht gelassen werden (Carberry et al., 2017).

Interessanterweise führen die strukturellen Veränderungen im *Remoteareal* nicht zu einer verminderten Kontraktion. Wie bereits bei der Funktionsanalyse erwähnt, kommt es, insbesondere im streng kontralateralen *Remoteareal* zu einer vermehrten Deformierung. Scheinbar sind die ablaufenden Pathomechanismen im *Remoteareal* so reguliert, dass weiterhin eine vermehrte Kontraktion gewährleistet wird. Bei großer Infarktausdehnung sind diese Kompensationsmöglichkeiten jedoch begrenzt (siehe Unterkapitel 4.4.1 und 4.5.1). Unsere Ergebnisse werden von anderen Studien bestätigt, die das *Remoteareal* als Ganzes betrachteten und ebenfalls signifikant höhere T2-Zeiten im *Remoteareal* detektierten (Carberry et al., 2017, Verhaert et al., 2011, Zia et al., 2012).

Ursprüngliche T2 gewichtete Bilder zeigten eine verminderte Bildqualität durch hohe Artefakt-Anfälligkeit und eine geringe Reproduzierbarkeit (Messroghli et al., 2017). Daher wurde inzwischen das *T2-Mapping* entwickelt, das Artefakte reduziert und die Messgenauigkeit steigert (Verhaert et al., 2011, Bönner et al., 2013). In mehreren Studien wurde bewiesen, dass *T2-Mapping* eine zuverlässige Methode, mit hoher Sensitivität (82%) und Spezifität (94%) (Naßenstein et al., 2014), zur Detektion von ödematösen Veränderungen im Myokard darstellt (Bönner et al., 2013, Kim et al., 2017, Verhaert et al., 2011, Krumm et al., 2020). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass kein KM benötigt wird. Vergleicht man die T2-Absolutwerte verschiedener Studien miteinander fällt eine große Spannbreite auf. Die Referenzwerte für gesundes Myokard reichen in der Literatur beispielweise von ca. 52ms bis ca. 59ms (Baeßler et al., 2015, Giri et al., 2012, Kim et al., 2017, Verhaert et al., 2011, von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2013, Huang et al., 2007). Das liegt an unterschiedlichen Techniken/Sequenzen für das *T2-Mapping* sowie an unterschiedlichen MRT-Geräten. *T2-Mapping* mittels einer SSFP-Sequenz weisen die niedrigsten T2-Zeiten auf und *T2-Mapping* mittels einer GRASE-Sequenz, welche auch in dieser Studie verwendet wurde, zeigen die höchsten T2-Zeiten (Baeßler et al., 2015). So definieren Baeßler et al für gesundes Gewebe T2-Zeiten von $59,3 \pm 4,0$ ms unter Verwendung einer GRASE-Sequenz (Baeßler et al., 2015). Dieses Ergebnis ist nahezu identisch mit der Definition unserer Arbeitsgruppe für gesundes Gewebe mit T2-Werten von $59,9 \pm 4,3$ ms (Bonner et al., 2016). Zudem wurde herausgefunden, dass die T2-Zeiten des gesunden Myokards großen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Einflussfaktoren

können die Herzfrequenz, der Herzrhythmus und Atemartefakte sein (Giri et al., 2012, von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2013, Spieker et al., 2017).

Zusätzlich unterliegen T2-Zeiten geschlechter- und altersspezifischen Schwankungen (Bonner et al., 2015). Diese Schwankungen wurden in unserer Studie nicht weiter berücksichtigt, da es nicht um das Erheben der T2-Zeiten an sich ging, sondern vielmehr um die Detektion von Unterschieden in den verschiedenen Zonen des *Remoteareals*. Frauen und ältere Patienten weisen erhöhte T2-Zeiten auf (Bonner et al., 2015), jedoch beeinflusst dies nicht das Verhältnis der T2-Zeiten der einzelnen Regionen einer Person zueinander. Interessant wäre, ob es geschlechter- oder altersspezifische Unterschiede zwischen den ablaufenden Pathomechanismen im *Remoteareal* gibt.

Ebenfalls wurde bewiesen, dass die T2-Zeiten von apikal nach basal abfallen, unabhängig von Geschlecht und Alter (Spieker et al., 2017, Bönner et al., 2013, von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2013). Daher eignen sich die T2-Absolutwerte einzelner Studien nicht zum direkten Vergleich.

In der subakuten Phase sinken die T2-Zeiten im Infarktgebiet ab ($79,6 \pm 8,9\text{ms}$ in der Akutphase vs. $70,8 \pm 6,1\text{ms}$ in der subakuten Phase, siehe Abb. 17 und Abb. 17). Diese Veränderungen im zeitlichen Verlauf weisen einen signifikanten Unterschied auf ($p < 0,001$, siehe Abb. 17). Die sinkenden T2-Zeiten können zum einen durch das Auflösen des myokardialen Ödems und zum anderen durch die Akkumulation von Kollagen als Teil des Heilungsprozesses erklärt werden (Eyyupkoca et al., 2021, Monmeneu et al., 2009). Eine Verringerung des myokardialen Ödems führt zu einer verbesserten Kontraktion (Carberry et al., 2017, Dall'Armellina et al., 2011). Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen unserer *Strainanalyse* wider (siehe oben). Persistierende, erhöhte T2-Werte im Infarktareal sind mit dem erhöhten Auftreten von Herzinsuffizienz und einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden (Carberry et al., 2017).

Die sinkenden T2-Zeiten im Infarktgebiet nähern sich den Werten des streng kontralateralen *Remoteareals* an, so dass in der subakuten Phase lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem sonstigen *Remoteareal* besteht ($p = 0,009$), jedoch nicht mehr zwischen dem Infarktgebiet und dem streng kontralateralen *Remoteareal* ($70,8 \pm 6,1\text{ms}$ vs. $69,6 \pm 6,5\text{ms}$, $p = 0,34$). Die unterschiedlichen Signifikanzen zwischen dem Infarktareal und dem jeweiligen *Remoteareal* und die höheren T2-Zeiten im streng kontralateralen *Remoteareal* lassen vermuten, dass es einen Unterschied zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* gibt, dieser befindet sich jedoch nicht im signifikanten Bereich ($p = 0,12$, siehe Abb. 16).

In den jeweiligen *Remotearealen* kommt es im zeitlichen Verlauf zu keinen signifikanten Veränderungen der T2-Zeiten ($71,1 \pm 7,7\text{ms}$ vs. $69,6 \pm 6,5\text{ms}$, $p = 0,29$ für das streng

kontralaterale *Remoteareal*, $68,1 \pm 7,9\text{ms}$ vs. $67,3 \pm 5,5\text{ms}$, $p=0,61$ für das sonstige *Remoteareal*, siehe Abb. 17). Dies bestätigt auch die Studie von Carberry et al., 2017, die ebenfalls sinkende T2-Zeiten im Infarktgebiet eruieren konnten und keine Veränderung im *Remoteareal* feststellten (Carberry et al., 2017).

4.5.1 Große Infarktausdehnung

Die Ergebnisse der Subanalyse mit transmuraler Infarktausdehnung bestätigen die oben genannten Ergebnisse des Gesamtkollektivs in der Akut- und in der subakuten Phase. Hier konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktgebiet und dem jeweiligen *Remoteareal* beobachtet werden ($p<0,005$ Infarktgebiet vs. streng kontralaterales *Remoteareal*, $p<0,001$ Infarktgebiet vs. sonstiges *Remoteareal*, siehe Abb. 22 und Tabelle 12). Im zeitlichen Verlauf besteht, wie beim Gesamtkollektiv, weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarkt- und sonstigem *Remoteareal* ($p<0,01$). Etwas anders verhält es sich bei einer Infarktausdehnung ≥ 5 Segmenten. Hier besteht in der Akutphase lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Infarktareal und dem sonstigen *Remoteareal* ($p<0,005$, siehe Abb. 20 und Tabelle 7). Interessanterweise zeigt das streng kontralaterale *Remoteareal* signifikant höhere T2-Zeiten bei einer Infarktausdehnung ≥ 5 Segmenten als bei einer Ausdehnung < 5 Segmente, wohingegen die anderen Areale keine relevanten Unterschiede aufweisen (siehe Tabelle 8). Das spricht für eine Mehrbelastung des streng kontralateralen *Remoteareals* in der Akutphase, welches sich auch in unserer Funktionsanalyse, durch eine geringere Kontraktion, detektieren lässt (siehe Tabelle 10). In der subakuten Phase sinken die T2-Zeiten im streng kontralateralen *Remoteareal* und es besteht kein signifikanter Unterschied mehr zwischen großer und kleiner Infarktausdehnung.

Wie beim Gesamtkollektiv konnte bei den Subanalysen eine Tendenz zwischen den T2-Zeiten des streng kontralateralen *Remoteareals* und des sonstigen *Remoteareals* beobachtet werden, der sich nicht im signifikanten Bereich bewegt ($p=0,26$ transmurale Infarktausdehnung, $p=0,18$ ≥ 5 Segmente, siehe Abb. 20 und Abb. 22).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zwischen den T2-Zeiten des streng kontralateralen *Remoteareals* und des sonstigen *Remoteareals* eine Tendenz zu erkennen gibt, die darauf hindeutet, dass es einen Unterschied zwischen den verschiedenen Regionen des *Remoteareals* gibt und dass das streng kontralaterale *Remoteareal* einer vermehrten Belastung ausgesetzt ist, besonders bei großer Infarktausdehnung. Jedoch wird das Signifikanzniveau bei der vorliegenden n-Zahl von 40 Patienten nicht erreicht.

Patienten mit ausgeprägter MVO und ohne MVO weisen nahezu identische T2-Zeiten auf, es konnte kein relevanter Unterschied zwischen den T2-Zeiten der beiden Gruppen

nachgewiesen werden (siehe Tabelle 17). Dabei weisen Patienten mit MVO ein größeres Myokardödem auf als Patienten ohne MVO (Bonfig et al., 2022). Allerdings ist die T2-Signalintensität im Bereich der MVO signifikant niedriger als im Infarktareal ohne MVO (Mikami et al., 2009). Die unterschiedliche Auswirkung von Ödem und MVO können gemittelt zu T2-Werten führen, die sich nicht signifikant vom normalen Myokard unterscheiden (Mikami et al., 2009).

4.6 Limitationen der Studie

Bei der Interpretation der vorliegenden Arbeit sollte berücksichtigt werden, dass diese einige Limitationen aufweist.

Ein Kritikpunkt der Arbeit könnte sein, dass lediglich Patienten mit einem AMI in die Studie eingeschlossen wurden und es keine gesunde Kontrollgruppe gibt. Jedoch steht hier der Vergleich der verschiedenen *Remoteareale* nach einem AMI im Vordergrund. Eine Kontrollgruppe würde bei dieser Fragestellung keinen Mehrwert haben, da nicht die Erhebung von pathologischen T2-Zeiten oder *Strain*-Werten im Vordergrund steht und deren Vergleich mit gesundem Myokard. Vielmehr liegt der Fokus auf den Veränderungen im Infarktgebiet und welchen Einfluss diese auf das streng kontralaterale und auf das sonstige *Remoteareal* haben und ob Unterschiede zwischen den *Remotearealen* bestehen. In die Studie wurden lediglich n=40 Patienten eingeschlossen. Trotz der geringen Studienpopulation wurden Ergebnisse im Signifikanzniveau erzielt. Die Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede zwischen dem Infarktareal und den *Remotearealen*. Diese Beobachtungen wurden auch von anderen Studien mit größerer n-Zahl bestätigt (Mangion et al., 2019, Wamil et al., 2019, Carberry et al., 2017). Zudem hat sich das MRT mit seinen verschiedenen Sequenzen, insbesondere der hier verwendeten *Strainanalyse* und des T2-*Mappings* als zuverlässige Methode etabliert mit geringer Interobserver-Variabilität (Bönner et al., 2013, Naßenstein et al., 2014, Verhaert et al., 2011, Augustine et al., 2013).

Sowohl bei der Struktur- als auch bei der Funktionsanalyse wurde zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* jeweils eine Tendenz beobachtet, die sich im nicht signifikanten Bereich bewegt. In einer weiteren Studie mit erhöhter n-Zahl sollte untersucht werden, ob sich dieser Trend weiter herauskristallisiert und es bei größerer Studienpopulation eventuell doch einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen *Remotearealen* gibt.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Hauptaugenmerk auf die Funktions- und Strukturanalyse gelegt. Eine Möglichkeit die Struktur des Myokards zu analysieren, erfolgt über die Erhebung der T2-Zeiten (Baessler et al., 2015). Auf diese Weise können ödematöse und entzündliche Veränderungen im Myokard detektieren werden (Bönner et al., 2013, Giri et al., 2009, Kim et al., 2017). Zu den strukturellen Veränderungen des Myokards zählen, neben der Ödembildung, unter anderem die Bildung von Fibrose und Veränderungen der ECV (Kawel et al., 2012). Fibrotische Veränderungen können anhand von T1-Zeiten evaluiert werden (Kawel et al., 2012). Eine Erhöhung der T1-Zeit geht mit einer vermehrten Kollagenbildung einher (Kawel et al., 2012, von Knobelsdorff-Brenkenhoff et al., 2013). Zusätzlich kann die Gabe von gadoliniumhaltigen KM, Auskunft über die ECV geben (Kawel et al., 2012). Diese unterschiedlichen Parameter der Myokardgewebezusammensetzung wurden in der vorliegenden Studie nicht weiter erfasst.

4.7 Schlussfolgerung

Entgegen unserer ursprünglichen Hypothese zeigt das gesamte *Remoteareal* eine signifikant vermehrte Kontraktion in der Akutphase, am ehesten im Rahmen der Kompensation. Das gesamte *Remoteareal* weist signifikant niedrigere T2-Zeiten auf als das Infarktgebiet.

Zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem sonstigen *Remoteareal* konnte eine Tendenz bei der Erhebung der T2-Zeiten und der Kontraktilität beobachtet werden, die drauf hindeutet, dass das streng kontralaterale *Remoteareal* einer vermehrten Belastung ausgesetzt ist, jedoch wurde das präspezifizierte Signifikanzniveau nicht erreicht.

Das unterschiedliche Verhalten der *Remoteareale* in der subakuten Phase bekräftigen diese Vermutung. Hier zeigt das streng kontralaterale *Remoteareal* weiterhin einen signifikanten Unterschied in der Kontraktilität im Vergleich zum Infarktgebiet, wohingegen das sonstige *Remoteareal* keinen Unterschied zum Infarktgebiet aufweist. Die Strukturanalyse brachte in der subakuten Phase keinen signifikanten Unterschied zwischen dem streng kontralateralen *Remoteareal* und dem Infarktgebiet hervor. Wobei das sonstige *Remoteareal* einen signifikanten Struktur-Unterschied zum Infarkt aufweist.

Die Kompensationsmechanismen sind bei großer Infarktausdehnung limitiert. Hier kommt es im streng kontralateralen *Remoteareal* zu einer verminderten Kontraktion und einer vermehrten strukturellen Veränderung, wohingegen das sonstige *Remoteareal* keine signifikanten Unterschiede aufweist.

All diese Erkenntnisse bekräftigen unsere Vermutung, dass das *Remoteareal*, je nach Lokalisation, unterschiedlich stark vom Infarkt beeinflusst wird.

MVO, als Marker einer fortgeschrittenen Gewebeschädigung, ist mit einer global eingeschränkten Deformierung im Verlauf assoziiert.

Weitere Studien mit erhöhter n-Zahl können in Zukunft zeigen, ob es nicht doch einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen *Remotearealen* gibt und ob es im streng kontralateralen *Remoteareal* zu einer vermehrten kompensatorischen Belastung kommt. Dies hätte Einfluss auf die Bewertung der Prognose eines Patienten und könnte Einfluss auf das Therapieregime haben. Das *Follow up* sollte auf 1 Jahr erweitert werden, um Spätfolgen besser detektieren und bewerten zu können.

5 Literaturverzeichnis

- ABDEL-ATY, H., COCKER, M., MEEK, C., TYBERG, J. V. & FRIEDRICH, M. G. 2009. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1194-201.
- ABDEL-ATY, H., ZAGROSEK, A., SCHULZ-MENGER, J., TAYLOR, A. J., MESSROGHLI, D., KUMAR, A., GROSS, M., DIETZ, R. & FRIEDRICH, M. G. 2004. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*, 109, 2411-6.
- ABDUCH, M. C., ALENCAR, A. M., MATHIAS, W., JR. & VIEIRA, M. L. 2014. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol*, 102, 403-12.
- AMADO, L. C., GERBER, B. L., GUPTA, S. N., RETTMANN, D. W., SZARF, G., SCHOCK, R., NASIR, K., KRAITCHMAN, D. L. & LIMA, J. A. 2004. Accurate and objective infarct sizing by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a canine myocardial infarction model. *J Am Coll Cardiol*, 44, 2383-9.
- ANDRE, F., STEEN, H., MATHEIS, P., WESTKOTT, M., BREUNINGER, K., SANDER, Y., KAMMERER, R., GALUSCHKY, C., GIANNITSIS, E., KOROSOGLOU, G., KATUS, H. A. & BUSS, S. J. 2015. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson*, 17, 25.
- AUGUSTINE, D., LEWANDOWSKI, A. J., LAZDAM, M., RAI, A., FRANCIS, J., MYERSON, S., NOBLE, A., BECHER, H., NEUBAUER, S., PETERSEN, S. E. & LEESON, P. 2013. Global and regional left ventricular myocardial deformation measures by magnetic resonance feature tracking in healthy volunteers: comparison with tagging and relevance of gender. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 8.
- BAEßLER, B., SCHAARSCHMIDT, F., STEHNING, C., SCHNACKENBURG, B., MAINTZ, D. & BUNCK, A. C. 2015. Cardiac T2-mapping using a fast gradient echo spin echo sequence - first in vitro and in vivo experience. *J Cardiovasc Magn Reson*, 17, 67.
- BAEßLER, B., SCHAARSCHMIDT, F., STEHNING, C., SCHNACKENBURG, B., MAINTZ, D. & BUNCK, A. C. 2015. A systematic evaluation of three different cardiac T2-mapping sequences at 1.5 and 3T in healthy volunteers. *Eur J Radiol*, 84, 2161-70.
- BARKHAUSEN, J., EBERT, W., DEBATIN, J. F. & WEINMANN, H. J. 2002. Imaging of myocardial infarction: comparison of magnevist and gadophrin-3 in rabbits. *J Am Coll Cardiol*, 39, 1392-8.
- BARKHAUSEN, J., RUEHM, S. G., GOYEN, M., BUCK, T., LAUB, G. & DEBATIN, J. F. 2001. MR evaluation of ventricular function: true fast imaging with steady-state precession versus fast low-angle shot cine MR imaging: feasibility study. *Radiology*, 219, 264-9.
- BARQUERA, S., PEDROZA-TOBIÁS, A., MEDINA, C., HERNÁNDEZ-BARRERA, L., BIBBINS-DOMINGO, K., LOZANO, R. & MORAN, A. E. 2015. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*, 46, 328-38.
- BEITNER, N., JENNER, J. & SÖRENSSON, P. 2019. Comparison of Left Ventricular Volumes Measured by 3DE, SPECT and CMR. *J Cardiovasc Imaging*, 27, 200-211.
- BEN DRISS, A., BEN DRISS LEPAGE, C., SFAXI, A., HAKIM, M., ELHADAD, S., Tabet, J. Y., SALHI, A., BRANDAO CARREIRA, V., HATTAB, M., MEURIN, P., WEBER, H., OU, P., QUIGNODON, J. F., JONDEAU, G. & LAISSY, J. P. 2020. Strain predicts left ventricular functional recovery after acute myocardial infarction with systolic dysfunction. *Int J Cardiol*.
- BIESBROEK, P. S., AMIER, R. P., TEUNISSEN, P. F. A., HOFMAN, M. B. M., ROBBERS, L., VAN DE VEN, P. M., BEEK, A. M., VAN ROSSUM, A. C., VAN ROYEN, N. & NIJVELDT, R. 2017. Changes in remote myocardial tissue after acute myocardial infarction and its relation to cardiac remodeling: A CMR T1 mapping study. *PLoS One*, 12, e0180115.

- BLANKESTEIJN, W. M., CREEMERS, E., LUTGENS, E., CLEUTJENS, J. P., DAEMEN, M. J. & SMITS, J. F. 2001. Dynamics of cardiac wound healing following myocardial infarction: observations in genetically altered mice. *Acta Physiol Scand*, 173, 75-82.
- BODÍ, V., SANCHIS, J., BERENQUER, A., INSA, L. D., CHORRO, F. J., LLÁCER, A. & LÓPEZ-MERINO, V. 1999. Wall motion of noninfarcted myocardium. Relationship to regional and global systolic function and to early and late left ventricular dilation. *Int J Cardiol*, 71, 157-65.
- BOGAERT, J., BOSMANS, H., MAES, A., SUETENS, P., MARCHAL, G. & RADEMAKERS, F. E. 2000. 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, 1525-34.
- BOLLI, R. 1990. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation*, 82, 723-38.
- BONFIG, N. L., SOUKUP, C. R., SHAH, A. A., OLET, S., DAVIDSON, S. J., SCHMIDT, C. W., PETERSON, R., HENRY, T. D. & TRAVERSE, J. H. 2022. Increasing myocardial edema is associated with greater microvascular obstruction in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 323, H818-h824.
- BÖNNER, F., GASTL, M., NIENHAUS, F., ROTHE, M., JAHN, A., PFEILER, S., GROSS, U., SCHULTHEISS, H. P., IBANEZ, B., KOZERKE, S., SZENDROEDI, J., RODEN, M., WESTENFELD, R., SCHRADER, J., FLÖGEL, U., HEUSCH, G. & KELM, M. 2022. Regional analysis of inflammation and contractile function in reperfused acute myocardial infarction by in vivo (19)F cardiovascular magnetic resonance in pigs. *Basic Res Cardiol*, 117, 21.
- BONNER, F., JANZARIK, N., JACOBY, C., SPIEKER, M., SCHNACKENBURG, B., RANGE, F., BUTZBACH, B., HABERKORN, S., WESTENFELD, R., NEIZEL-WITTKER, M., FLOGEL, U. & KELM, M. 2015. Myocardial T2 mapping reveals age- and sex-related differences in volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson*, 17, 9.
- BÖNNER, F., NEIZEL, M., GRUENIG, S., JACOBY, C., KELM, M. & SIEVERS, B. 2013. T2 mapping in different cardiomyopathies: first clinical experience. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15.
- BONNER, F., SPIEKER, M., HABERKORN, S., JACOBY, C., FLOGEL, U., SCHNACKENBURG, B., HORN, P., REINECKE, P., NEIZEL-WITTKER, M., KELM, M. & WESTENFELD, R. 2016. Myocardial T2 Mapping Increases Noninvasive Diagnostic Accuracy for Biopsy-Proven Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 9, 1467-1469.
- BUCKBERG, G., HOFFMAN, J. I., MAHAJAN, A., SALEH, S. & COGHLAN, C. 2008. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*, 118, 2571-87.
- BULLUCK, H., DHARMAKUMAR, R., ARAI, A. E., BERRY, C. & HAUSENLOY, D. J. 2018. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation*, 137, 1949-1964.
- BULLUCK, H., ROSMINI, S., ABDEL-GADIR, A., WHITE, S. K., BHUVA, A. N., TREIBEL, T. A., FONTANA, M., GONZALEZ-LOPEZ, E., REANT, P., RAMLALL, M., HAMARNEH, A., SIRKER, A., HERREY, A. S., MANISTY, C., YELLON, D. M., KELLMAN, P., MOON, J. C. & HAUSENLOY, D. J. 2016. Automated Extracellular Volume Fraction Mapping Provides Insights Into the Pathophysiology of Left Ventricular Remodeling Post-Reperfused ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*, 5.
- BUNDESAMT FÜR STATISTIK 2017. <Todesursachen in Deutschland - 2120400157004.pdf>. *Fachserie 12 Reihe 4*. Statistisches Bundesamt (DESTATIS).
- CARBERRY, J., CARRICK, D., HAIG, C., AHMED, N., MORDI, I., MCENTEGART, M., PETRIE, M. C., ETEIBA, H., HOOD, S., WATKINS, S., LINDSAY, M., DAVIE, A., MAHROUS, A., FORD, I., SATTAR, N., WELSH, P., RADJENOVIC, A., OLDROYD, K. G. & BERRY, C. 2017. Persistence of Infarct Zone T2 Hyperintensity at 6 Months

- After Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Pathophysiology, and Prognostic Implications. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10.
- CARRICK, D., HAIG, C., RAUHALAMMI, S., AHMED, N., MORDI, I., MCENTEGART, M., PETRIE, M. C., ETEIBA, H., LINDSAY, M., WATKINS, S., HOOD, S., DAVIE, A., MAHROUS, A., SATTAR, N., WELSH, P., TZEMOS, N., RADJENOVIC, A., FORD, I., OLDROYD, K. G. & BERRY, C. 2015. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI: Inflammation, Remote Myocardium, and Prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8, 779-89.
- CERQUEIRA, M. D., WEISSMAN, N. J., DILSIZIAN, V., JACOBS, A. K., KAUL, S., LASKEY, W. K., PENNELL, D. J., RUMBERGER, J. A., RYAN, T. & VERANI, M. S. 2002. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Int J Cardiovasc Imaging*, 18, 539-42.
- CHA, M. J., LEE, J. H., JUNG, H. N., KIM, Y., CHOE, Y. H. & KIM, S. M. 2019. Cardiac magnetic resonance-tissue tracking for the early prediction of adverse left ventricular remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*, 35, 2095-2102.
- CHAPMAN, A. R., SHAH, A. S. V., LEE, K. K., ANAND, A., FRANCIS, O., ADAMSON, P., MCALLISTER, D. A., STRACHAN, F. E., NEWBY, D. E. & MILLS, N. L. 2018. Long-Term Outcomes in Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury. *Circulation*, 137, 1236-1245.
- CHEN, B. H., AN, D. A., HE, J., XU, J. R., WU, L. M. & PU, J. 2020. Myocardial Extracellular Volume Fraction Allows Differentiation of Reversible Versus Irreversible Myocardial Damage and Prediction of Adverse Left Ventricular Remodeling of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Magn Reson Imaging*.
- CHOUDHURY, T., WEST, N. E. & EL-OMAR, M. 2016. ST elevation myocardial infarction. *Clin Med (Lond)*, 16, 277-82.
- CLEUTJENS, J. P., BLANKESTEIJN, W. M., DAEMEN, M. J. & SMITS, J. F. 1999. The infarcted myocardium: simply dead tissue, or a lively target for therapeutic interventions. *Cardiovasc Res*, 44, 232-41.
- CLEUTJENS, J. P., VERLUYTEN, M. J., SMITHS, J. F. & DAEMEN, M. J. 1995. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart. *Am J Pathol*, 147, 325-38.
- COLLET, J.-P., THIELE, H., BARBATO, E., BARTHÉLÉMY, O., BAUERSACHS, J., BHATT, D. L., DENDALE, P., DOROBANTU, M., EDVARDSEN, T., FOLLIGUET, T., GALE, C. P., GILARD, M., JOBS, A., JÜNI, P., LAMBRINOU, E., LEWIS, B. S., MEHILLI, J., MELIGA, E., MERKELY, B., MUELLER, C., ROFFI, M., RUTTEN, F. H., SIBBING, D., SIONTIS, G. C. M., CHETTIBI, M., HAYRAPETYAN, H. G., METZLER, B., NAJAFOV, R., STELMASHOK, V. I., CLAEYS, M., KUŠLJUGIĆ, Z., GATZOV, P. M., SKORIC, B., PANAYI, G., MATES, M., SORENSEN, R., SHOKRY, K., MARANDI, T., KAJANDER, O. A., COMMEAU, P., ALADASHVILI, A., MASSBERG, S., NIKAS, D., BECKER, D., GUÐMUNDSDÓTTIR, I. J., PEACE, A. J., BEIGEL, R., INDOLFI, C., AIDARGALIYEVA, N., ELEZI, S., BEISHENKULOV, M., MACA, A., GUSTIENE, O., DEGREL, P., CASSAR MAEMPEL, A., IVANOV, V., DAMMAN, P., KEDEV, S., STEIGEN, T. K., LEGUTKO, J., MORAIS, J., VINEREANU, D., DUPLYAKOV, D., ZAVATTA, M., PAVLOVIĆ, M., ORBAN, M., BUNC, M., IBAÑEZ, B., HOFMANN, R., GAEMPERLI, O., MARJEH, Y. B., ADDAD, F., TUTAR, E., PARKHOMENKO, A., KARIA, N. & GROUP, E. S. D. 2020. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 42, 1289-1367.
- COLLET, J. P., THIELE, H., BARBATO, E., BARTHÉLÉMY, O., BAUERSACHS, J., BHATT, D. L., DENDALE, P., DOROBANTU, M., EDVARDSEN, T., FOLLIGUET, T., GALE, C. P., GILARD, M., JOBS, A., JÜNI, P., LAMBRINOU, E., LEWIS, B. S.,

- MEHILLI, J., MELIGA, E., MERKELY, B., MUELLER, C., ROFFI, M., RUTTEN, F. H., SIBBING, D. & SIONTIS, G. C. M. 2021. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 42, 1289-1367.
- DALL'ARMELLINA, E., KARIA, N., LINDSAY, A. C., KARAMITSOS, T. D., FERREIRA, V., ROBSON, M. D., KELLMAN, P., FRANCIS, J. M., FORFAR, C., PRENDERGAST, B. D., BANNING, A. P., CHANNON, K. M., KHARBANDA, R. K., NEUBAUER, S. & CHOUDHURY, R. P. 2011. Dynamic changes of edema and late gadolinium enhancement after acute myocardial infarction and their relationship to functional recovery and salvage index. *Circ Cardiovasc Imaging*, 4, 228-36.
- DAVIES, M. J. 2000. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*, 83, 361-6.
- DE WAHA, S., DESCH, S., EITEL, I., FUERNAU, G., ZACHRAU, J., LEUSCHNER, A., GUTBERLET, M., SCHULER, G. & THIELE, H. 2010. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J*, 31, 2660-8.
- DE WAHA, S., PATEL, M. R., GRANGER, C. B., OHMAN, E. M., MAEHARA, A., EITEL, I., BEN-YEHUDA, O., JENKINS, P., THIELE, H. & STONE, G. W. 2017. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*, 38, 3502-3510.
- DEDIC, A., LUBBERS, M. M., SCHAAP, J., LAMMERS, J., LAMFERS, E. J., RENSING, B. J., BRAAM, R. L., NATHOE, H. M., POST, J. C., NIELEN, T., BEELEN, D., LE COCQ D'ARMANDVILLE, M. C., ROOD, P. P., SCHULTZ, C. J., MOELKER, A., OUHLOUS, M., BOERSMA, E. & NIEMAN, K. 2016. Coronary CT Angiography for Suspected ACS in the Era of High-Sensitivity Troponins: Randomized Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 67, 16-26.
- DU PREL, J.-B., RÖHRIG, B., HOMMEL, G. & BLETNER, M. 2010. Choosing Statistical Tests. *Dtsch Arztebl International*, 107, 343-8.
- EID, R. A., ZAKI, M. S. A., AL-SHRAIM, M., ELEAWA, S. M., EL-KOTT, A. F., AL-HASHEM, F. H., ELDEEN, M. A., IBRAHIM, H., ALDERA, H. & ALKHATEEB, M. A. 2018. Subacute ghrelin administration inhibits apoptosis and improves ultrastructural abnormalities in remote myocardium post-myocardial infarction. *Biomed Pharmacother*, 101, 920-928.
- EITEL, I., DE WAHA, S., WOHRLE, J., FUERNAU, G., LURZ, P., PAUSCHINGER, M., DESCH, S., SCHULER, G. & THIELE, H. 2014. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 64, 1217-26.
- EVERAARS, H., ROBBERS, L., GÖTTE, M., CROISILLE, P., HIRSCH, A., TEUNISSEN, P. F. A., VAN DE VEN, P. M., VAN ROYEN, N., ZIJLSTRA, F., PIEK, J. J., VAN ROSSUM, A. C. & NIJVELDT, R. 2018. Strain analysis is superior to wall thickening in discriminating between infarcted myocardium with and without microvascular obstruction. *Eur Radiol*, 28, 5171-5181.
- EYYUPKOCA, F., KARAKUS, G., GOK, M., OZKAN, C., ALTINTAS, M. S., TOSU, A. R., OKUTUCU, S. & ERCAN, K. 2021. Association of changes in the infarct and remote zone myocardial tissue with cardiac remodeling after myocardial infarction: a T1 and T2 mapping study. *Int J Cardiovasc Imaging*.
- FAHED, A. C. & JANG, I. K. 2021. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nat Rev Cardiol*, 18, 724-734.
- FIENO, D. S., KIM, R. J., CHEN, E. L., LOMASNEY, J. W., KLOCKE, F. J. & JUDD, R. M. 2000. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *J Am Coll Cardiol*, 36, 1985-91.
- FOWLER, N. O. 1971. Law of Laplace. *N Engl J Med*, 285, 1087-8.

- FRANGOIANNIS, N. G. 2008. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol Res*, 58, 88-111.
- FRANGOIANNIS, N. G. 2014. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol*, 11, 255-65.
- FRANGOIANNIS, N. G., SMITH, C. W. & ENTMAN, M. L. 2002. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res*, 53, 31-47.
- FRANGOIANNIS, N. G., YOUKER, K. A., ROSSEN, R. D., GWECHENBERGER, M., LINDSEY, M. H., MENDOZA, L. H., MICHAEL, L. H., BALLANTYNE, C. M., SMITH, C. W. & ENTMAN, M. L. 1998. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 30, 2567-76.
- FRIEDRICH, M. G. 2010. Myocardial edema--a new clinical entity? *Nat Rev Cardiol*, 7, 292-6.
- FUNARO, S., LA TORRE, G., MADONNA, M., GALIUTO, L., SCARÀ, A., LABBADIA, A., CANALI, E., MATTATELLI, A., FEDELE, F., ALESSANDRINI, F., CREA, F. & AGATI, L. 2009. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J*, 30, 566-75.
- GASTL, M., BEHM, P., HABERKORN, S., HOLZBACH, L., VEULEMANS, V., JACOBY, C., SCHNACKENBURG, B., ZEUS, T., KELM, M. & BÖNNER, F. 2018. Role of T2 mapping in left ventricular reverse remodeling after TAVR. *Int J Cardiol*, 266, 262-268.
- GAVARA, J., RODRIGUEZ-PALOMARES, J. F., RIOS-NAVARRO, C., VALENTE, F., MONMENEU, J. V., LOPEZ-LEREU, M. P., FERREIRA-GONZALEZ, I., GARCIA DEL BLANCO, B., OTAEGUI, I., CANOVES, J., DE DIOS, E., PEREZ, N., RACUGNO, P., BONANAD, C., MINANA, G., MARCOS, V., BARRABES, J. A., EVANGELISTA, A., MORATAL, D., BAYES-GENIS, A., NUNEZ, J., CHORRO, F. J. & BODI, V. 2021. Longitudinal strain in remote non-infarcted myocardium by tissue tracking CMR: characterization, dynamics, structural and prognostic implications. *Int J Cardiovasc Imaging*, 37, 241-253.
- GERBER, B. L., LIMA, J. A., GAROT, J. & BLUEMKE, D. A. 2000. Magnetic resonance imaging of myocardial infarct. *Top Magn Reson Imaging*, 11, 372-82.
- GIANNITSIS, E., STEEN, H., KURZ, K., IVANDIC, B., SIMON, A. C., FUTTERER, S., SCHILD, C., ISFORT, P., JAFFE, A. S. & KATUS, H. A. 2008. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*, 51, 307-14.
- GIRI, S., CHUNG, Y. C., MERCHANT, A., MIHAI, G., RAJAGOPALAN, S., RAMAN, S. V. & SIMONETTI, O. P. 2009. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11, 56.
- GIRI, S., SHAH, S., XUE, H., CHUNG, Y. C., PENNELL, M. L., GUEHRING, J., ZUEHLSDORFF, S., RAMAN, S. V. & SIMONETTI, O. P. 2012. Myocardial T₂ mapping with respiratory navigator and automatic nonrigid motion correction. *Magn Reson Med*, 68, 1570-8.
- GRANGER, C. B., GOLDBERG, R. J., DABBOUS, O., PIEPER, K. S., EAGLE, K. A., CANNON, C. P., VAN DE WERF, F., AVEZUM, A., GOODMAN, S. G., FLATHER, M. D. & FOX, K. A. 2003. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*, 163, 2345-53.
- GRÄNI, C., STARK, A. W., FISCHER, K., FÜRHOLZ, M., WAHL, A., ERNE, S. A., HUBER, A. T., GUENSCH, D. P., VOLLENBROICH, R., RUBERTI, A., DOBNER, S., HEG, D., WINDECKER, S., LANZ, J. & PILGRIM, T. 2022. Diagnostic performance of cardiac magnetic resonance segmental myocardial strain for detecting microvascular obstruction and late gadolinium enhancement in patients presenting after a ST-elevation myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*, 9, 909204.

- GUARICCI, A. I., BULZIS, G., PONTONE, G., SCICCHITANO, P., CARBONARA, R., RABBAT, M., DE SANTIS, D. & CICCONE, M. M. 2018. Current interpretation of myocardial stunning. *Trends Cardiovasc Med*, 28, 263-271.
- HAMIRANI, Y. S., WONG, A., KRAMER, C. M. & SALERNO, M. 2014. 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*, 7, 940-52.
- HAUSENLOY, D. J., CHILIAN, W., CREA, F., DAVIDSON, S. M., FERDINANDY, P., GARCIA-DORADO, D., VAN ROYEN, N., SCHULZ, R. & HEUSCH, G. 2019. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res*, 115, 1143-1155.
- HEIMERL, M., SIEVE, I., RICKE-HOCH, M., ERSCHOW, S., BATTMER, K., SCHERR, M. & HILFIKER-KLEINER, D. 2020. Neuraminidase-1 promotes heart failure after ischemia/reperfusion injury by affecting cardiomyocytes and invading monocytes/macrophages. *Basic Res Cardiol*, 115, 62.
- HEUSCH, G. 2021. Myocardial stunning and hibernation revisited. *Nat Rev Cardiol*, 18, 522-536.
- HIGGINS, C. B., HERFKENS, R., LIPTON, M. J., SIEVERS, R., SHELDON, P., KAUFMAN, L. & CROOKS, L. E. 1983. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol*, 52, 184-8.
- HOFFMANN, R., VON BARDELEBEN, S., TEN CATE, F., BORGES, A. C., KASPRZAK, J., FIRSCHKE, C., LAFITTE, S., AL-SAAD, N., KUNTZ-HEHNER, S., ENGELHARDT, M., BECHER, H. & VANOVERSCHDELDE, J. L. 2005. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J*, 26, 607-16.
- HOFFMANN, U., TRUONG, Q. A., SCHOENFELD, D. A., CHOU, E. T., WOODARD, P. K., NAGURNEY, J. T., POPE, J. H., HAUSER, T. H., WHITE, C. S., WEINER, S. G., KALANJIAN, S., MULLINS, M. E., MIKATI, I., PEACOCK, W. F., ZAKROYSKY, P., HAYDEN, D., GOEHLER, A., LEE, H., GAZELLE, G. S., WIVIOTT, S. D., FLEG, J. L. & UDELSON, J. E. 2012. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*, 367, 299-308.
- HOLZBACH, L. 2020. <Adaptionen des Ventrikelmyokards nach minimalinvasivem Aortenklappenersatz im Follow-Up mittels Kardiovaskulärer-Magnetresonanztomographie [Dissertation] PDF(2).pdf>, Düsseldorf Heinrich Heine Universität
- HOR, K. N., BAUMANN, R., PEDRIZZETTI, G., TONTI, G., GOTTLIEBSON, W. M., TAYLOR, M., BENSON, D. W. & MAZUR, W. 2011. Magnetic resonance derived myocardial strain assessment using feature tracking. *J Vis Exp*.
- HOR, K. N., GOTTLIEBSON, W. M., CARSON, C., WASH, E., CNOTA, J., FLECK, R., WANSAPURA, J., KLIMECZEK, P., AL-KHALIDI, H. R., CHUNG, E. S., BENSON, D. W. & MAZUR, W. 2010. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 3, 144-51.
- HUANG, T. Y., LIU, Y. J., STEMMER, A. & PONCELET, B. P. 2007. T2 measurement of the human myocardium using a T2-prepared transient-state TrueFISP sequence. *Magn Reson Med*, 57, 960-6.
- HUSSER, O., CHAUSTRE, F., SANCHIS, J., NUNEZ, J., MONMENEU, J. V., LOPEZ-LEREU, M. P., BONANAD, C., GOMEZ, C., OLTRA, R., LLACER, A., RIEGGER, G. A., CHORRO, F. J. & BODI, V. 2012. Function of remote non-infarcted myocardium after STEMI: analysis with cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*, 28, 2057-64.
- IBANEZ, B., ALETRAS, A. H., ARAI, A. E., ARHEDEN, H., BAX, J., BERRY, C., BUCCIARELLI-DUCCI, C., CROISILLE, P., DALL'ARMELLINA, E., DHARMAKUMAR, R., EITEL, I., FERNÁNDEZ-JIMÉNEZ, R., FRIEDRICH, M. G.,

- GARCÍA-DORADO, D., HAUSENLOY, D. J., KIM, R. J., KOZERKE, S., KRAMER, C. M., SALERNO, M., SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, J., SANZ, J. & FUSTER, V. 2019. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*, 74, 238-256.
- IBANEZ, B., JAMES, S., AGEWALL, S., ANTUNES, M. J., BUCCIARELLI-DUCCI, C., BUENO, H., CAFORIO, A. L. P., CREA, F., GOUDEVENOS, J. A., HALVORSEN, S., HINDRICKS, G., KASTRATI, A., LENZEN, M. J., PRESCOTT, E., ROFFI, M., VALGIMIGLI, M., VARENHORST, C., VRANCKX, P. & WIDIMSKY, P. 2017. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 70, 1082.
- IBRAHIM EL, S. H. 2011. Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques--pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13, 36.
- INGKANISORN, W. P., RHOADS, K. L., ALETRAS, A. H., KELLMAN, P. & ARAI, A. E. 2004. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 43, 2253-9.
- INGUL, C. B., STOYLEN, A. & SLORDAHL, S. A. 2005. Recovery of stunned myocardium in acute myocardial infarction quantified by strain rate imaging: a clinical study. *J Am Soc Echocardiogr*, 18, 401-10.
- ITO, S., SUZUKI, T., HOSOKAWA, H., INADA, T., TAKEDA, Y., SUZUMURA, H., TOMIMOTO, S., YAMADA, Y., GOTO, A., HORIO, T., SUZUKI, S., FUKUTOMI, T. & ITOH, M. 1999. Increased hyperkinesis in noninfarcted areas during short-term follow-up in patients with first anterior acute myocardial infarction treated by direct percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Heart J*, 40, 549-60.
- JAFFE, A. S., VASILE, V. C., MILONE, M., SAENGER, A. K., OLSON, K. N. & APPLE, F. S. 2011. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1819-24.
- JAFFE, R., CHARRON, T., PULEY, G., DICK, A. & STRAUSS, B. H. 2008. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 117, 3152-6.
- JOHANSSON, S., ROSENGREN, A., YOUNG, K. & JENNINGS, E. 2017. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*, 17, 53.
- KARTHIKEYAN, B., SONKAWADE, S. D., POKHAREL, S., PREDI, M., SCHWESER, F., ZIVADINOV, R., KIM, M. & SHARMA, U. C. 2020. Tagged cine magnetic resonance imaging to quantify regional mechanical changes after acute myocardial infarction. *Magn Reson Imaging*, 66, 208-218.
- KAWEL, N., NACIF, M., ZAVODNI, A., JONES, J., LIU, S., SIBLEY, C. T. & BLUEMKE, D. A. 2012. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson*, 14, 27.
- KEELEY, E. C., BOURA, J. A. & GRINES, C. L. 2003. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*, 361, 13-20.
- KHAN, J. N., SINGH, A., NAZIR, S. A., KANAGALA, P., GERSHLICK, A. H. & MCCANN, G. P. 2015. Comparison of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and tagging for the assessment of left ventricular systolic strain in acute myocardial infarction. *Eur J Radiol*, 84, 840-8.
- KHERA, S., KOLTE, D., GUPTA, T., SUBRAMANIAN, K. S., KHANNA, N., ARONOW, W. S., AHN, C., TIMMERMANS, R. J., COOPER, H. A., FONAROW, G. C., FRISHMAN, W. H., PANZA, J. A. & BHATT, D. L. 2015. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*, 66, 1961-1972.

- KHOT, U. N., KHOT, M. B., BAJZER, C. T., SAPP, S. K., OHMAN, E. M., BRENER, S. J., ELLIS, S. G., LINCOFF, A. M. & TOPOL, E. J. 2003. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama*, 290, 898-904.
- KIDAMBI, A., MATHER, A. N., MOTWANI, M., SWOBODA, P., UDDIN, A., GREENWOOD, J. P. & PLEIN, S. 2013. The effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on contractile recovery in reperfused myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 58.
- KIM, H. W., FARZANEH-FAR, A. & KIM, R. J. 2009. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction: current and emerging applications. *J Am Coll Cardiol*, 55, 1-16.
- KIM, K. A., SEO, J. B., DO, K. H., HEO, J. N., LEE, Y. K., SONG, J. W., LEE, J. S., SONG, K. S. & LIM, T. H. 2006. Differentiation of recently infarcted myocardium from chronic myocardial scar: the value of contrast-enhanced SSFP-based cine MR imaging. *Korean J Radiol*, 7, 14-9.
- KIM, P. K., HONG, Y. J., IM, D. J., SUH, Y. J., PARK, C. H., KIM, J. Y., CHANG, S., LEE, H. J., HUR, J., KIM, Y. J. & CHOI, B. W. 2017. Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications. *Korean J Radiol*, 18, 113-131.
- KIM, R. J., ALBERT, T. S., WIBLE, J. H., ELLIOTT, M. D., ALLEN, J. C., LEE, J. C., PARKER, M., NAPOLI, A. & JUDD, R. M. 2008. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation*, 117, 629-37.
- KIM, R. J., CHEN, E. L., LIMA, J. A. & JUDD, R. M. 1996. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*, 94, 3318-26.
- KIM, R. J., FIENO, D. S., PARRISH, T. B., HARRIS, K., CHEN, E. L., SIMONETTI, O., BUNDY, J., FINN, J. P., KLOCKE, F. J. & JUDD, R. M. 1999. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*, 100, 1992-2002.
- KLEIN, C., NEKOLLA, S. G., BALBACH, T., SCHNACKENBURG, B., NAGEL, E., FLECK, E. & SCHWAIGER, M. 2004. The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late Gd-DTPA kinetics in ischemic heart failure. *J Magn Reson Imaging*, 20, 588-93.
- KLEIN, C., SCHMAL, T. R., NEKOLLA, S. G., SCHNACKENBURG, B., FLECK, E. & NAGEL, E. 2007. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*, 9, 653-8.
- KLEINBONGARD, P. & HEUSCH, G. 2022. A fresh look at coronary microembolization. *Nat Rev Cardiol*, 19, 265-280.
- KOLTE, D., LIBBY, P. & JANG, I. K. 2021. New Insights Into Plaque Erosion as a Mechanism of Acute Coronary Syndromes. *Jama*, 325, 1043-1044.
- KOWALLICK, J. T., KUTTY, S., EDELMANN, F., CHIRIBIRI, A., VILLA, A., STEINMETZ, M., SOHNS, J. M., STAAB, W., BETTENCOURT, N., UNTERBERG-BUCHWALD, C., HASENFUß, G., LOTZ, J. & SCHUSTER, A. 2014. Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson*, 16, 60.
- KRAMER, C. M., ROGERS, W. J., THEOBALD, T. M., POWER, T. P., PETRUOLO, S. & REICHEK, N. 1996. Remote noninfarcted region dysfunction soon after first anterior myocardial infarction. A magnetic resonance tagging study. *Circulation*, 94, 660-6.
- KRISTENSEN, S. D., LAUT, K. G., FAJADET, J., KAIFOSZOVA, Z., KALA, P., DI MARIO, C., WIJNS, W., CLEMMENSEN, P., AGLADZE, V., ANTONIADES, L., ALHABIB, K. F., DE BOER, M. J., CLAEYS, M. J., DELEANU, D., DUDEK, D., ERGLIS, A., GILARD, M., GOKTEKIN, O., GUAGLIUMI, G., GUDNASON, T., HANSEN, K. W., HUBER, K., JAMES, S., JANOTA, T., JENNINGS, S., KAJANDER, O., KANAKAKIS, J., KARAMFILOFF, K. K., KEDEV, S., KORNOWSKI, R., LUDMAN, P. F., MERKELY, B., MILICIC, D., NAJAFOV, R., NICOLINI, F. A., NOC, M., OSTOJIC, M., PEREIRA, H., RADOVANOVIC, D., SABATE, M., SOBHY, M.,

- SOKOLOV, M., STUDENCAN, M., TERZIC, I., WAHLER, S. & WIDIMSKY, P. 2014. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*, 35, 1957-70.
- KRUMM, P., MARTIROSIAN, P., RATH, D., GAWAZ, M., NIKOLAOU, K., KLUMPP, B. D., HORNING, A., KRAMER, U., SCHICK, F., GEISLER, T. & ZITZELSBERGER, T. 2020. Performance of two Methods for Cardiac MRI Edema Mapping: Dual-Contrast Fast Spin-Echo and T2 Prepared Balanced Steady State Free Precession. *Rofo*.
- LANGE, T., STIERMAIER, T., BACKHAUS, S. J., BOOM, P. C., KOWALLICK, J. T., DE WAHA-THIELE, S., LOTZ, J., KUTTY, S., BIGALKE, B., GUTBERLET, M., FEISTRITZER, H. J., DESCH, S., HASENFUß, G., THIELE, H., EITEL, I. & SCHUSTER, A. 2021. Functional and prognostic implications of cardiac magnetic resonance feature tracking-derived remote myocardial strain analyses in patients following acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*, 110, 270-280.
- LEE, W. W., MARINELLI, B., VAN DER LAAN, A. M., SENA, B. F., GORBATOV, R., LEUSCHNER, F., DUTTA, P., IWAMOTO, Y., UENO, T., BEGIENEMAN, M. P., NIESSEN, H. W., PIEK, J. J., VINEGONI, C., PITTET, M. J., SWIRSKI, F. K., TAWAKOL, A., DI CARLI, M., WEISSLEDER, R. & NAHRENDORF, M. 2012. PET/MRI of inflammation in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 59, 153-63.
- LEWIS, W. R. 2005. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin*, 23, 531-9, vii.
- LI, S., ZHAO, L., LU, A., TIAN, J., GONG, L. & MA, X. 2020. Comparison of Left Ventricular Global Strain in Anterior and Non-anterior Wall Myocardial Infarction With CMR Tissue Tracking. *Front Physiol*, 11, 530108.
- LIBBY, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420, 868-74.
- LIBBY, P., PASTERKAMP, G., CREA, F. & JANG, I. K. 2019. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res*, 124, 150-160.
- LOMBARDO, A., NICCOLI, G., NATALE, L., BERNARDINI, A., COSENTINO, N., BONOMO, L. & CREA, F. 2012. Impact of microvascular obstruction and infarct size on left ventricular remodeling in reperfused myocardial infarction: a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 28, 835-42.
- MANGION, K., CARRICK, D., CARBERRY, J., MAHROUS, A., MCCOMB, C., OLDROYD, K. G., ETEIBA, H., LINDSAY, M., MCENTEGART, M., HOOD, S., PETRIE, M. C., WATKINS, S., DAVIE, A., ZHONG, X., EPSTEIN, F. H., HAIG, C. E. & BERRY, C. 2019. Circumferential Strain Predicts Major Adverse Cardiovascular Events Following an Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Radiology*, 290, 329-337.
- MANGION, K., MCCOMB, C., AUGER, D. A., EPSTEIN, F. H. & BERRY, C. 2017. Magnetic Resonance Imaging of Myocardial Strain After Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Imaging*, 10.
- MARC, M. C., IANCU, A. C., BĂLĂNESCU, Ş. & DREGOESC, M. I. 2019. Microvascular obstruction in acute myocardial infarction: an old and unsolved mystery. *Med Pharm Rep*, 92, 216-219.
- MARCUS, J. T., GÖTTE, M. J., VAN ROSSUM, A. C., KUIJER, J. P., HEETHAAR, R. M., AXEL, L. & VISSER, C. A. 1997. Myocardial function in infarcted and remote regions early after infarction in man: assessment by magnetic resonance tagging and strain analysis. *Magn Reson Med*, 38, 803-10.
- MARET, E., TODT, T., BRUDIN, L., NYLANDER, E., SWAHN, E., OHLSSON, J. L. & ENGVALL, J. E. 2009. Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound*, 7, 53.
- MASCI, P. G., PAVON, A. G., PONTONE, G., SYMONS, R., LORENZONI, V., FRANCONI, M., ZALEWSKI, J., BARISON, A., GUGLIELMO, M., AQUARO, G. D., GALEA, N., MUSCOGIURI, G., MULLER, O., CARBONE, I., BAGGIANO, A., IGLESIAS, J. F., NESSLER, J., ANDREINI, D., CAMICI, P. G., CLAUS, P., DE LUCA, L., AGATI, L., JANSSENS, S., SCHWITTER, J. & BOGAERT, J. 2020. Early

- or deferred cardiovascular magnetic resonance after ST-segment-elevation myocardial infarction for effective risk stratification. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 21, 632-639.
- MATHER, A. N., LOCKIE, T., NAGEL, E., MARBER, M., PERERA, D., REDWOOD, S., RADJENOVIC, A., SAHA, A., GREENWOOD, J. P. & PLEIN, S. 2009. Appearance of microvascular obstruction on high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*, 11, 33.
- MCMANUS, D. D., GORE, J., YARZEBSKI, J., SPENCER, F., LESSARD, D. & GOLDBERG, R. J. 2011. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*, 124, 40-7.
- MEHTA, J. L. & LI, D. Y. 1999. Inflammation in ischemic heart disease: response to tissue injury or a pathogenetic villain? *Cardiovasc Res*, 43, 291-9.
- MESSROGHLI, D. R., MOON, J. C., FERREIRA, V. M., GROSSE-WORTMANN, L., HE, T., KELLMAN, P., MASCHERBAUER, J., NEZAFAT, R., SALERNO, M., SCHELBERT, E. B., TAYLOR, A. J., THOMPSON, R., UGANDER, M., VAN HEESWIJK, R. B. & FRIEDRICH, M. G. 2017. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*, 19, 75.
- MEWTON, N., LIU, C. Y., CROISILLE, P., BLUEMKE, D. & LIMA, J. A. 2011. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*, 57, 891-903.
- MIKAMI, Y., SAKUMA, H., NAGATA, M., ISHIDA, M., KURITA, T., KOMURO, I. & ITO, M. 2009. Relation between signal intensity on T2-weighted MR images and presence of microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction. *AJR Am J Roentgenol*, 193, W321-6.
- MIZUGUCHI, Y., OISHI, Y., MIYOSHI, H., IUCHI, A., NAGASE, N. & OKI, T. 2008. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 21, 1138-44.
- MONMENEU, J. V., BODÍ, V., SANCHIS, J., LÓPEZ-LEREU, M. P., MAINAR, L., NÚÑEZ, J., CHAUSTRE, F., RUMIZ, E., CHORRO, F. J. & LLÁCER, A. 2009. Cardiac magnetic resonance evaluation of edema after ST-elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*, 62, 858-66.
- MORDI, I., BEZERRA, H., CARRICK, D. & TZEMOS, N. 2015. The Combined Incremental Prognostic Value of LVEF, Late Gadolinium Enhancement, and Global Circumferential Strain Assessed by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*, 8, 540-549.
- NAHRENDORF, M., SWIRSKI, F. K., AIKAWA, E., STANGENBERG, L., WURDINGER, T., FIGUEIREDO, J. L., LIBBY, P., WEISSLEDER, R. & PITTET, M. J. 2007. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. *J Exp Med*, 204, 3037-47.
- NAßENSTEIN, K., NENSA, F., SCHLOSSER, T., BRUDER, O., UMUTLU, L., LAUENSTEIN, T., MADERWALD, S. & LADD, M. E. 2014. Cardiac MRI: T2-Mapping Versus T2-Weighted Dark-Blood TSE Imaging for Myocardial Edema Visualization in Acute Myocardial Infarction. *Rofo*, 186, 166-72.
- NESTELBERGER, T., BOEDDINGHAUS, J., BADERTSCHER, P., TWERENBOLD, R., WILDI, K., BREITENBÜCHER, D., SABTI, Z., PUELACHER, C., RUBINI GIMÉNEZ, M., KOZHUHAROV, N., STREBEL, I., SAZGARY, L., SCHNEIDER, D., JANN, J., DU FAY DE LAVALLAZ, J., MIRÓ, Ó., MARTIN-SANCHEZ, F. J., MORAWIEC, B., KAWECKI, D., MUZYK, P., KELLER, D. I., GEIGY, N., OSSWALD, S., REICHLIN, T. & MUELLER, C. 2017. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 70, 1558-1568.

- NICCOLI, G., BURZOTTA, F., GALIUTO, L. & CREA, F. 2009. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*, 54, 281-92.
- NICCOLI, G., SCALONE, G., LERMAN, A. & CREA, F. 2016. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 37, 1024-33.
- O'CONNOR, D. M., SMITH, R. S., PIRAS, B. A., BEYERS, R. J., LIN, D., HOSSACK, J. A. & FRENCH, B. A. 2016. Heart Rate Reduction With Ivabradine Protects Against Left Ventricular Remodeling by Attenuating Infarct Expansion and Preserving Remote-Zone Contractile Function and Synchrony in a Mouse Model of Reperfused Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*, 5.
- O'CONNOR, M. K., HAMMELL, T. & GIBBONS, R. J. 1990. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med*, 17, 69-76.
- ONG, S. B., HERNÁNDEZ-RESÉNDIZ, S., CRESPO-AVILAN, G. E., MUKHAMETSHINA, R. T., KWEK, X. Y., CABRERA-FUENTES, H. A. & HAUSENLOY, D. J. 2018. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*, 186, 73-87.
- PARK, D. W., CLARE, R. M., SCHULTE, P. J., PIEPER, K. S., SHAW, L. K., CALIFF, R. M., OHMAN, E. M., VAN DE WERF, F., HIRJI, S., HARRINGTON, R. A., ARMSTRONG, P. W., GRANGER, C. B., JEONG, M. H. & PATEL, M. R. 2014. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*, 312, 2019-27.
- PFEFFER, M. A. & BRAUNWALD, E. 1990. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 81, 1161-72.
- PICA, S., CRIMI, G., CASTELVECCHIO, S., PAZZANESE, V., PALMISANO, A., LOMBARDI, M., TONDI, L., ESPOSITO, A., AMERI, P., CANALE, C., CAPPELLETTI, A., ALBERTI, L. P., TAVANO, D., CAMPOROTONDO, R., COSTANTINO, I., CAMPODONICO, J., PONTONE, G., VILLANI, A., GALLONE, G. P., MONTONE, R. A., NICCOLI, G., GARGIULO, P., PUNZO, B., VICENZI, M., CARUGO, S., MENICANTI, L., AMBROSIO, G. & CAMICI, P. G. 2023. Cardiac magnetic resonance predictors of left ventricular remodelling following acute ST elevation myocardial infarction: The VavirimS study. *Int J Cardiol*, 370, 8-17.
- POLIMENI, P. I. 1974. Extracellular space and ionic distribution in rat ventricle. *Am J Physiol*, 227, 676-83.
- POSTMA, S., DAMBRINK, J. H., GOSSELINK, A. T., OTTERVANGER, J. P., KOLKMAN, E., TEN BERG, J. M., SURYAPRANATA, H. & VAN 'T HOF, A. W. 2015. The influence of system delay on 30-day and on long-term mortality in patients with anterior versus non-anterior ST-segment elevation myocardial infarction: a cohort study. *Open Heart*, 2, e000201.
- PUYMIRAT, E., SIMON, T., STEG, P. G., SCHIELE, F., GUERET, P., BLANCHARD, D., KHALIFE, K., GOLDSTEIN, P., CATTAN, S., VAUR, L., CAMBOU, J. P., FERRIERES, J. & DANCHIN, N. 2012. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Jama*, 308, 998-1006.
- REDFORS, B., MOHEBI, R., GIUSTINO, G., CHEN, S., SELKER, H. P., THIELE, H., PATEL, M. R., UDELSON, J. E., OHMAN, E. M., EITEL, I., GRANGER, C. B., MAEHARA, A., ALI, Z. A., BEN-YEHUDA, O. & STONE, G. W. 2021. Time Delay, Infarct Size, and Microvascular Obstruction After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv*, 14, e009879.
- REHWALD, W. G., FIENO, D. S., CHEN, E. L., KIM, R. J. & JUDD, R. M. 2002. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*, 105, 224-9.

- REINDL, M., EITEL, I. & REINSTADLER, S. J. 2020. Role of Cardiac Magnetic Resonance to Improve Risk Prediction Following Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*, 9.
- REINSTADLER, S. J., STIERMAIER, T., LIEBETRAU, J., FUERNAU, G., EITEL, C., DE WAHA, S., DESCH, S., REIL, J. C., POSS, J., METZLER, B., LUCKE, C., GUTBERLET, M., SCHULER, G., THIELE, H. & EITEL, I. 2018. Prognostic Significance of Remote Myocardium Alterations Assessed by Quantitative Noncontrast T1 Mapping in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 11, 411-419.
- REINSTADLER, S. J., STIERMAIER, T., REINDL, M., FEISTRITZER, H. J., FUERNAU, G., EITEL, C., DESCH, S., KLUG, G., THIELE, H., METZLER, B. & EITEL, I. 2019. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 20, 138-146.
- RICCIARDI, M. J., WU, E., DAVIDSON, C. J., CHOI, K. M., KLOCKE, F. J., BONOW, R. O., JUDD, R. M. & KIM, R. J. 2001. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation*, 103, 2780-3.
- RITTOO, D., JONES, A., LECKY, B. & NEITHERCUT, D. 2014. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2411-20.
- ROCHITTE, C. E., LIMA, J. A., BLUEMKE, D. A., REEDER, S. B., MCVEIGH, E. R., FURUTA, T., BECKER, L. C. & MELIN, J. A. 1998. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*, 98, 1006-14.
- RODRIGUEZ-PALOMARES, J. F., GAVARA, J., FERREIRA-GONZÁLEZ, I., VALENTE, F., RIOS, C., RODRÍGUEZ-GARCÍA, J., BONANAD, C., GARCÍA DEL BLANCO, B., MIÑANA, G., MUTUBERRIA, M., NUÑEZ, J., BARRABÉS, J., EVANGELISTA, A., BODÍ, V. & GARCÍA-DORADO, D. 2019. Prognostic Value of Initial Left Ventricular Remodeling in Patients With Reperfused STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*, 12, 2445-2456.
- ROFFI, M., PATRONO, C., COLLET, J. P., MUELLER, C., VALGIMIGLI, M., ANDREOTTI, F., BAX, J. J., BORGER, M. A., BROTONS, C., CHEW, D. P., GENCER, B., HASENFUSS, G., KJELDSSEN, K., LANCELLOTTI, P., LANDMESSER, U., MEHILLI, J., MUKHERJEE, D., STOREY, R. F. & WINDECKER, S. 2016. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 37, 267-315.
- SABATE, M., BRUGALETTA, S., CEQUIER, A., INIGUEZ, A., SERRA, A., JIMENEZ-QUEVEDO, P., MAINAR, V., CAMPO, G., TESPILI, M., DEN HEIJER, P., BETHENCOURT, A., VAZQUEZ, N., VAN ES, G. A., BACKX, B., VALGIMIGLI, M. & SERRUYS, P. W. 2016. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*, 387, 357-366.
- SCHILD, H. 1997. *MRI made easy*, Schering.
- SCHULZ-MENGER, J., BLUEMKE, D. A., BREMERICH, J., FLAMM, S. D., FOGEL, M. A., FRIEDRICH, M. G., KIM, R. J., VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., KRAMER, C. M., PENNELL, D. J., PLEIN, S. & NAGEL, E. 2020. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson*, 22, 19.
- SCHUSTER, A., HOR, K. N., KOWALLICK, J. T., BEERBAUM, P. & KUTTY, S. 2016. Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9, e004077.

- SCHUSTER, A., KUTTY, S., PADIYATH, A., PARISH, V., GRIBBEN, P., DANFORD, D. A., MAKOWSKI, M. R., BIGALKE, B., BEERBAUM, P. & NAGEL, E. 2011. Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson*, 13, 58.
- SCIRICA, B. M. 2010. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*, 55, 1403-15.
- SELVANAYAGAM, J. B., PORTO, I., CHANNON, K., PETERSEN, S. E., FRANCIS, J. M., NEUBAUER, S. & BANNING, A. P. 2005. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*, 111, 1027-32.
- SENGUPTA, P. P. & NARULA, J. 2014. Cardiac strain as a universal biomarker: interpreting the sounds of uneasy heart muscle cells. *JACC Cardiovasc Imaging*, 7, 534-6.
- SHI, K., MA, M., YANG, M. X., XIA, C. C., PENG, W. L., HE, Y., LI, Z. L., GUO, Y. K. & YANG, Z. G. 2021. Increased oxygenation is associated with myocardial inflammation and adverse regional remodeling after acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Radiol*, 31, 8956-8966.
- SIEVERS, B., ELLIOTT, M. D., HURWITZ, L. M., ALBERT, T. S., KLEM, I., REHWALD, W. G., PARKER, M. A., JUDD, R. M. & KIM, R. J. 2007. Rapid detection of myocardial infarction by subsecond, free-breathing delayed contrast-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 115, 236-44.
- SIMONIS, G., DAHLEM, M. H., HOHLFELD, T., YU, X., MARQUETANT, R. & STRASSER, R. H. 2003. A novel activation process of protein kinase C in the remote, non-ischemic area of an infarcted heart is mediated by angiotensin-AT1 receptors. *J Mol Cell Cardiol*, 35, 1349-58.
- SJÖGREN, H., PAHLM, U., ENGBLOM, H., ERLINGE, D., HEIBERG, E., ARHEDEN, H., CARLSSON, M. & OSTENFELD, E. 2021. Anterior STEMI associated with decreased strain in remote cardiac myocardium. *Int J Cardiovasc Imaging*.
- SMOLINA, K., WRIGHT, F. L., RAYNER, M. & GOLDACRE, M. J. 2012. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5, 532-40.
- SPIEKER, M. 2017. *<T2 Mapping Analyse steigert die Genauigkeit der MRT basierten Myokarditis Diagnostik [Dissertation].pdf>*, Duesseldorf, Heinrich Heine Universität
- SPIEKER, M., HABERKORN, S., GASTL, M., BEHM, P., KATSIANOS, S., HORN, P., JACOBY, C., SCHNACKENBURG, B., REINECKE, P., KELM, M., WESTENFELD, R. & BÖNNER, F. 2017. Abnormal T2 mapping cardiovascular magnetic resonance correlates with adverse clinical outcome in patients with suspected acute myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 19, 38.
- SUTTON, M. G. & SHARPE, N. 2000. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 101, 2981-8.
- THAVENDIRANATHAN, P., WALLS, M., GIRI, S., VERHAERT, D., RAJAGOPALAN, S., MOORE, S., SIMONETTI, O. P. & RAMAN, S. V. 2012. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5, 102-10.
- THOMSEN, H. S. 2018. *ESUR-Guidelines on Contrast Agents -10_0-Final-Version.pdf>*. In: RADIOLOGY, E. S. O. U. (ed.).
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., CHAITMAN, B. R., BAX, J. J., MORROW, D. A. & WHITE, H. D. 2019. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*, 40, 237-269.
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., SIMOONS, M. L., CHAITMAN, B. R., WHITE, H. D., THYGESEN, K., ALPERT, J. S., WHITE, H. D., JAFFE, A. S., KATUS, H. A., APPLE, F. S., LINDAHL, B., MORROW, D. A., CHAITMAN, B. A., CLEMMENSEN, P. M., JOHANSON, P., HOD, H., UNDERWOOD, R., BAX, J. J., BONOW, R. O., PINTO, F., GIBBONS, R. J., FOX, K. A., ATAR, D., NEWBY, L. K., GALVANI, M., HAMM, C. W., URETSKY, B. F., STEG, P. G., WIJNS, W.,

- BASSAND, J. P., MENASCHE, P., RAVKILDE, J., OHMAN, E. M., ANTMAN, E. M., WALLENTIN, L. C., ARMSTRONG, P. W., SIMOONS, M. L., JANUZZI, J. L., NIEMINEN, M. S., GHEORGHIADE, M., FILIPPATOS, G., LUEPKER, R. V., FORTMANN, S. P., ROSAMOND, W. D., LEVY, D., WOOD, D., SMITH, S. C., HU, D., LOPEZ-SENDON, J. L., ROBERTSON, R. M., WEAVER, D., TENDERA, M., BOVE, A. A., PARKHOMENKO, A. N., VASILIEVA, E. J. & MENDIS, S. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 33, 2551-67.
- THYGESEN, K., MAIR, J., KATUS, H., PLEBANI, M., VENGE, P., COLLINSON, P., LINDAHL, B., GIANNITSIS, E., HASIN, Y., GALVANI, M., TUBARO, M., ALPERT, J. S., BIASUCCI, L. M., KOENIG, W., MUELLER, C., HUBER, K., HAMM, C. & JAFFE, A. S. 2010. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31, 2197-204.
- TIBAUT, M., MEKIS, D. & PETROVIC, D. 2017. Pathophysiology of Myocardial Infarction and Acute Management Strategies. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 14, 150-159.
- TOWNSEND, N., WILSON, L., BHATNAGAR, P., WICKRAMASINGHE, K., RAYNER, M. & NICHOLS, M. 2016. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*, 37, 3232-3245.
- VAN DER BIJL, P., ABOU, R., GOEDEMAN, L., GERSH, B. J., HOLMES, D. R., JR., AJMONE MARSAN, N., DELGADO, V. & BAX, J. J. 2020. Left Ventricular Post-Infarct Remodeling: Implications for Systolic Function Improvement and Outcomes in the Modern Era. *JACC Heart Fail*, 8, 131-140.
- VAN KRANENBURG, M., MAGRO, M., THIELE, H., DE WAHA, S., EITEL, I., COCHET, A., COTTIN, Y., ATAR, D., BUSER, P., WU, E., LEE, D., BODI, V., KLUG, G., METZLER, B., DELEWI, R., BERNHARDT, P., ROTTBAUER, W., BOERSMA, E., ZIJLSTRA, F. & VAN GEUNS, R. J. 2014. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*, 7, 930-9.
- VERHAERT, D., THAVENDIRANATHAN, P., GIRI, S., MIHAI, G., RAJAGOPALAN, S., SIMONETTI, O. P. & RAMAN, S. V. 2011. Direct T2 Quantification of Myocardial Edema in Acute Ischemic Injury. *JACC Cardiovasc Imaging*, 4, 269-78.
- VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., PROTHMANN, M., DIERINGER, M. A., WASSMUTH, R., GREISER, A., SCHWENKE, C., NIENDORF, T. & SCHULZ-MENGER, J. 2013. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 53.
- WAGNER, A., MAHRHOLDT, H., HOLLY, T. A., ELLIOTT, M. D., REGENFUS, M., PARKER, M., KLOCKE, F. J., BONOW, R. O., KIM, R. J. & JUDD, R. M. 2003. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet*, 361, 374-9.
- WAGNER, A., MAHRHOLDT, H., THOMSON, L., HAGER, S., MEINHARDT, G., REHWALD, W., PARKER, M., SHAH, D., SECHTEM, U., KIM, R. J. & JUDD, R. M. 2006. Effects of time, dose, and inversion time for acute myocardial infarct size measurements based on magnetic resonance imaging-delayed contrast enhancement. *J Am Coll Cardiol*, 47, 2027-33.
- WAMIL, M., BORLOTTI, A., LIU, D., BRIOSA, E. G. A., BRACCO, A., ALKHALIL, M., DE MARIA, G. L., PIECHNIK, S. K., FERREIRA, V. M., BANNING, A. P., KHARBANDA, R. K., NEUBAUER, S., CHOUDHURY, R. P., CHANNON, K. M. & DALL'ARMELLINA, E. 2019. Combined T1-mapping and tissue tracking analysis predicts severity of ischemic injury following acute STEMI-an Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 35, 1297-1308.
- WANG, K., ASINGER, R. W. & MARRIOTT, H. J. 2003. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 349, 2128-35.
- WASSMUTH, R., PROTHMANN, M., UTZ, W., DIERINGER, M., VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., GREISER, A. & SCHULZ-MENGER, J. 2013. Variability and

- homogeneity of cardiovascular magnetic resonance myocardial T2-mapping in volunteers compared to patients with edema. *J Cardiovasc Magn Reson*, 15, 27.
- WEINMANN, H. J., BRASCH, R. C., PRESS, W. R. & WESBEY, G. E. 1984. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol*, 142, 619-24.
- WESTMAN, P. C., LIPINSKI, M. J., LUGER, D., WAKSMAN, R., BONOW, R. O., WU, E. & EPSTEIN, S. E. 2016. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 67, 2050-60.
- WIDIMSKY, P., BUDESINSKY, T., VORAC, D., GROCH, L., ZELIZKO, M., ASCHERMANN, M., BRANNY, M., ST'ASEK, J. & FORMANEK, P. 2003. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J*, 24, 94-104.
- WIDIMSKY, P., WIJNS, W., FAJADET, J., DE BELDER, M., KNOT, J., AABERGE, L., ANDRIKOPOULOS, G., BAZ, J. A., BETRIU, A., CLAEYS, M., DANCHIN, N., DJAMBAZOV, S., ERNE, P., HARTIKAINEN, J., HUBER, K., KALA, P., KLINCEVA, M., KRISTENSEN, S. D., LUDMAN, P., FERRE, J. M., MERKELY, B., MILICIC, D., MORAIS, J., NOC, M., OPOLSKI, G., OSTOJIC, M., RADOVANOVIC, D., DE SERVI, S., STENESTRAND, U., STUDENCAN, M., TUBARO, M., VASILJEVIC, Z., WEIDINGER, F., WITKOWSKI, A. & ZEYMER, U. 2010. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*, 31, 943-57.
- WINTER, R., JUSSILA, R., NOWAK, J. & BRODIN, L. A. 2007. Speckle tracking echocardiography is a sensitive tool for the detection of myocardial ischemia: a pilot study from the catheterization laboratory during percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr*, 20, 974-81.
- WU, Y., YIN, X., WIJAYA, C., HUANG, M. H. & MCCONNELL, B. K. 2011. Acute myocardial infarction in rats. *J Vis Exp*.
- ZHANG, M., LU, Y., LI, Z., SHAO, Y., CHEN, L., YANG, Y., XI, J., CHEN, M. & JIANG, T. 2021. Value of Fast MVO Identification From Contrast-Enhanced Cine (CE-SSFP) Combined With Myocardial Strain in Predicting Adverse Events in Patients After ST-Elevation Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med*, 8, 804020.
- ZIA, M. I., GHUGRE, N. R., CONNELLY, K. A., STRAUSS, B. H., SPARKES, J. D., DICK, A. J. & WRIGHT, G. A. 2012. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5, 566-72.
- ZIJLSTRA, F., HOORNTJE, J. C., DE BOER, M. J., REIFFERS, S., MIEDEMA, K., OTTERVANGER, J. P., VAN 'T HOF, A. W. & SURYAPRANATA, H. 1999. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 341, 1413-9.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Dr. Vater PD Dr. med. Florian Bönner für die Betreuung, langjährige Unterstützung und Leitung meiner Dissertation. Die wöchentlichen AG-Sitzungen, Ihr konstruktives Feedback und Ihre Anregungen haben mich stets vorangebracht und diese Arbeit maßgeblich geprägt. Gleichzeitig haben Sie mir die Zeit gegeben, die ich benötigt habe. Ein großes Dankeschön für die Begutachtung meiner Arbeit und die jahrelange Zusammenarbeit.

Besten Dank an Prof. Dr. med. Michael Bernhard für Ihre Unterstützung, Hilfsbereitschaft und Begutachtung meiner Arbeit.

Dr. med. Patrick Behm danke ich recht herzlich für die unermüdliche Hilfsbereitschaft, Motivation und Einsatzbereitschaft. Seine Vorschläge, Ideen und Anmerkungen haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meiner Mutter danke ich von tiefsten Herzen für ihre Unterstützung, Fürsorge und Liebe. Ihr unentwegter Zuspruch hat mich nicht aufgeben lassen. Sie stärkt mir stets den Rücken, räumt Steine aus dem Weg und ist für mich da.

Vielen Dank Sebastian Laux, Svenja Fischer und Helen Williams für die Korrekturen und Verbesserungsvorschläge.