

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiale 3 Tesla Magnetresonanztomographie zur Beurteilung der Herzfunktion bei
Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Simon Robert Sebastian Hellwig
aus Frankfurt am Main

Datum der Promotion: 25.06.2017

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| Kurzzusammenfassung | 7 |
| Abstract | 8 |
| 1. Einleitung..... | 9 |
| 1.1 Schlaganfallätiologie..... | 9 |
| 1.2 Herzinsuffizienz als Risikofaktor..... | 12 |
| 1.2.1 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion | 14 |
| 1.2.2 NT-proBNP als Marker einer Herzinsuffizienz | 15 |
| 1.2.3 Medikamentöse Schlaganfallprävention bei Herzinsuffizienz | 16 |
| 1.3 Kardiale Schädigungen nach Schlaganfall | 17 |
| 1.4 Bildgebung und ätiologische Zuordnung | 18 |
| 2. Herleitung der Fragestellung | 20 |
| 2.1 Hypothesen | 21 |
| 3. Methoden..... | 22 |
| 3.1 Studienpopulation..... | 22 |
| 3.2 Studienprotokoll HEBRAS | 22 |
| 3.3 Protokoll Kardio-MRT | 24 |
| 3.4 Auswertung | 25 |
| 3.4.1 Quantitative Analyse der Volumen-Zeit-Kurven..... | 27 |
| 3.4.2. Auswertung und Einteilung der diastolischen Herzfunktion | 29 |
| 3.4.3 Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse..... | 31 |
| 3.4.4 Korrelation der Herzfunktion: Kardio-MRT und NT-proBNP | 31 |
| 3.4.5 Korrelation der Herzfunktion: Kardio-MRT und Echokardiographie | 31 |
| 3.5 Statistische Analyse | 32 |
| 4. Ergebnisse..... | 33 |
| 4.1 Screening | 33 |
| 4.2. Basisdaten der Studienkohorte | 34 |
| 4.3. Kardiale MRT | 35 |
| 4.3.1. Analyse der Volumen-Zeit-Kurven..... | 37 |
| 4.3.2. Analyse der Herzfunktion..... | 42 |
| 4.3.3 Intra- und Interobserverauswertung..... | 47 |

| | |
|--|----|
| 4.3.4. Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT | 50 |
| 4.4. NT-proBNP als kardialer Marker | 52 |
| 4.5. Echokardiographie | 54 |
| 5. Diskussion | 57 |
| 5.1. Anwendbarkeit der Methode..... | 58 |
| 5.2 Technische Aspekte der kardialen Magnetresonanztomographie | 60 |
| 5.3. Beurteilung der Herzfunktion bei Schlaganfallpatienten | 61 |
| 5.4 Vergleich segmentierte vs. Echtzeit Cine-Sequenzen..... | 62 |
| 5.5 Gewebecharakterisierung durch Kontrastmittelspätanreicherung | 64 |
| 5.6 NT-proBNP als Marker einer Herzinsuffizienz..... | 66 |
| 5.7 Vergleich mit der Echokardiographie..... | 67 |
| 5.8 Limitationen der Arbeit..... | 68 |
| 5.9 Ausblick..... | 70 |
| 6. Zusammenfassung | 71 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 72 |
| Eidesstattliche Versicherung | 88 |
| Lebenslauf..... | 89 |
| Publikationsliste..... | 90 |
| Danksagung | 91 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| AFR | Peak Atrial Filling Rate |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| BNP | B-Type Natriuretic Peptide |
| CI | Konfidenzintervall |
| CMR | Cardiovascular Magnetic Resonance |
| CRT | <i>Cine Real-Time</i> : Echtzeit Cine-Sequenz |
| CSB | Centrum für Schlaganfallforschung |
| CT | Computertomographie |
| ECV | Extrazellulärvolumen |
| EDMM | Enddiastolische Myokardmasse |
| EDV | Enddiastolisches Volumen |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ESUS | Embolic Stroke of Undetermined Source |
| ESV | Endsystolisches Volumen |
| FOV | Field of View |
| GCP | Good Clinical Practice |
| GRE | Gradientenechosequenz |
| HASTE | Half Fourier-Acquired Single Shot Turbo Spin Echo |
| Hb | Hämoglobin |
| HEBRAS | Heart and Brain Interfaces in Acute Ischemic Stroke |
| HFmrEF | Heart Failure with mid-range Ejection Fraction |
| HFpEF | Heart Failure with preserved Ejection Fraction |
| HFrfEF | Heart Failure with reduced Ejection Fraction |
| HR | <i>High Resolution Images</i> : segmentierte Cine-Sequenz |
| ICC | Intraclass Correlation Coefficient |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LGE | <i>Late Gadolinium Enhancement</i> : Kontrastmittelspätanreicherung |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MDT | Mitral Deceleration Time |
| MRA | Magnetresonanz-Angiographie |
| mRS | Modified Rankin Scale |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NIHSS | National Institutes of Health Stroke Scale |

| | |
|-----------|---|
| NOAK | Nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulanzen |
| NT-proBNP | N-terminales Propeptid B-Type Natriuretic Peptide |
| NYHA | New York Heart Association |
| OAK | Orale Antikoagulation |
| PER | Peak Ejection Rate |
| PFO | Persistierendes Foramen Ovale |
| PFR | Peak Early Filling Rate |
| SD | Standardabweichung |
| SSFP | Steady State Free Precession |
| TIA | Transiente ischämische Attacke |
| TOAST | Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment |
| TOE | Transösophageale Echokardiographie |
| TPER | Time to Peak Ejection Rate |
| TPFR | Time to Peak Early Filling Rate |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| VKA | Vitamin K-Antagonist |

Kurzzusammenfassung

Eine Herzinsuffizienz erhöht das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall und ist bei Schlaganfallpatienten mit einer höheren Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Schlaganfallpatienten ohne Herzinsuffizienz verbunden. Obwohl die Hälfte aller Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine erhaltene Ejektionsfraktion aufweist, ist der Kenntnisstand bezüglich der Diagnose und möglicher Behandlungsimplicationen einer solchen Herzinsuffizienz für Schlaganfallpatienten unzureichend.

In dieser Arbeit wurde die diagnostische Aussagekraft einer kardialen Magnetresonanztomographie bei 3 Tesla hinsichtlich der Herzfunktion bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall im Rahmen der prospektiven, monozentrischen HEBRAS Studie der Charité – Universitätsmedizin Berlin untersucht. Weiterhin wurde die Validität prospektiv getriggertter Echtzeit Cine-Sequenzen mit retrospektiv gegateten segmentierten Cine-Sequenzen zur Beurteilung der linksventrikulären Herzfunktion verglichen. Soweit möglich, erfolgte eine Korrelation der Herzfunktion mit Sequenzen zur Detektion von Kontrastmittelspätanreicherung, dem Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP sowie der echokardiographisch ermittelten Herzfunktion.

Eine kardiale MRT konnte bei 185 der 229 Studienteilnehmer (81%) durchgeführt werden. Bei 50 Patienten wurde die Analyse von Herzfunktionsparametern durch die genannten Cine-Sequenzen verglichen. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied bzgl. Ejektionsfraktion ($p=0,96$), enddiastolischer Myokardmasse ($p=0,22$), Time to peak filling rate ($p=0,647$) und dem transmitralen Flussquotienten E/A ($p=0,365$). Eine Beurteilung der Herzfunktion war bei 172 Patienten möglich und ergab in 43 Fällen (25%) eine systolische und in 102 Fällen (59%) eine diastolische Dysfunktion. Kontrastmittelspätanreicherung und eine Erhöhung des NT-proBNP korrelierten jeweils signifikant mit dem Vorliegen einer systolischen, nicht aber einer diastolischen Dysfunktion. Echokardiographiebefunde waren nur teilweise vorhanden und erlaubten keinen aussagekräftigen Vergleich.

Die kardiale MRT bei 3 Tesla ist ein geeignetes Verfahren zur Analyse der Herzfunktion in einer selektierten Kohorte von Schlaganfallpatienten. Echtzeit Cine-Sequenzen erlauben grundsätzlich eine Beurteilung der systolischen und diastolischen Herzfunktion, erfordern jedoch aufgrund der abweichenden zeitlichen und räumlichen Auflösung eine Neubestimmung spezifischer Normwerte.

Schlüsselworte: Kardio-MRT, ischämischer Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Echtzeit Cine-Sequenz

Abstract

Heart failure increases the risk of ischemic stroke and is associated with higher morbidity and mortality in stroke patients compared to stroke patients without heart failure. Although half of all patients with chronic heart failure present with a preserved ejection fraction, knowledge regarding the diagnosis and possible implications on treatment in patients with acute ischemic stroke is limited.

This study investigated the diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging at 3 Tesla for the analysis of cardiac function in a cohort of acute ischemic stroke patients as part of the prospective, monocentric HEBRAS trial (*HEart and BRain interfaces in Acute ischemic Stroke*, NCT02142413) at the Charité – Universitätsmedizin Berlin. Furthermore, the validity of prospectively triggered cine real-time sequences was compared to retrospectively gated, segmented high resolution cine images for left ventricular functional assessment. As far as possible, systolic and diastolic cardiac function was correlated with late gadolinium enhancement, the cardiac marker NT-proBNP and echocardiographic analysis of cardiac function.

Cardiac MRI was performed in 185 of 229 study participants (81%). The comparison of high resolution and cine real-time imaging in 50 patients revealed no significant difference in ejection fraction ($p=0.96$), enddiastolic myocardial mass ($p=0.22$), time to peak filling rate ($p=0.647$) and the transmitral flow gradient E/A ($p=0.365$). Evaluation of cardiac function was successful in 172 patients and revealed systolic dysfunction in 43 (25%) and diastolic dysfunction in 102 (59%) patients. Late gadolinium enhancement and elevated NT-proBNP levels were significantly associated with systolic, but not diastolic dysfunction. Data from echocardiography was not available for all patients and did not allow meaningful comparison.

Cardiac MRI at 3 Tesla is an appropriate method for the evaluation of cardiac function in a selected cohort of patients with acute ischemic stroke. Cine real-time imaging allows the assessment of systolic and diastolic function in principle, but requires determination of specific normal values with regard to the different spatial and temporal resolution.

Key words: cardiac MRI, ischemic stroke, heart failure, cine real-time

1. Einleitung

Weltweit stellen kardiovaskuläre Erkrankungen mit 17,5 Millionen Todesfällen jährlich die führende Todesursache abseits der Infektionskrankheiten dar (Stand 2012)¹. Der Schlaganfall steht dabei mit 6,7 Millionen an zweiter Stelle hinter dem Herzinfarkt und ist gleichzeitig die führende Ursache erworbener Behinderungen bei Erwachsenen². Allein in Deutschland wurden im Jahr 2008 mehr als 196 000 erstmalige und 66 000 erneute Schlaganfälle gezählt³. Im Kontext der demographischen Entwicklung und einer stetig alternden Bevölkerung ist aufgrund der Schlaganfall-assoziierten Morbidität mit einer zusätzlichen Belastung des Gesundheitssystems in Deutschland von über 108 Milliarden Euro bis zum Jahr 2025 zu rechnen⁴.

1.1 Schlaganfallätiologie

Zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Erkrankungen zeichnen sich durch eine Reihe gemeinsamer Risikofaktoren aus und bedingen sich wechselseitig⁵. Gegenwärtig ist die sog. TOAST-Klassifikation das etablierte Schema zur ätiologischen Zuordnung von ischämischen Schlaganfällen⁶. Hierbei wird zwischen Makroangiopathie (Nachweis einer dem Infarktgebiet vorgeschalteten >50%igen Gefäßstenose oder eines Gefäßverschlusses), Kardioembolie (Nachweis einer kardialen Emboliequelle), Mikroangiopathie, anderen (seltenen) Ursachen sowie unklarer Ätiologie (konkurrierende Ursachen oder ohne erkennbare Schlaganfallursache = kryptogen) unterschieden. Bei Vorliegen konkurrierender Ursachen wird gemäß den ursprünglichen TOAST-Kriterien keine Differenzierung vorgenommen. Im Rahmen der Stop Stroke Studie wurde ein Algorithmus eingeführt, der unter Berücksichtigung bildgebender und epidemiologischer Informationen eine Zuordnung durch Gewichtung in eine von drei Subkategorien („erwiesen“, „wahrscheinlich“ und „möglich“) erlaubt⁷. Hierdurch können mehr Schlaganfälle einer definitiven Ätiologie im Sinne der TOAST-Kriterien zugeordnet werden, ohne relevante Einbußen hinsichtlich der Reliabilität in Kauf nehmen zu müssen. Auch zukünftige Erkenntnisse bzgl. der Schlaganfallepidemiologie und Fortschritte in der Diagnostik können durch diesen dynamischen Algorithmus für die Zuordnung der Schlaganfallursache berücksichtigt werden. Alternativ stehen weitere Klassifikationen zur Verfügung (siehe Tabelle 1)⁸.

| Tabelle 1: Klassifikationen zur Schlaganfallätiologie | | | |
|---|--|---|--|
| SSS-TOAST (1993/2005) | CCS (2007) | ASCO (2009) | CISS (2011) |
| Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment | Causative Classification System | | Chinese Ischemic Stroke Subclassification |
| 1 Makroangiopathie (Large Artery Atherosclerosis) 2 Kardioembolie 3 Mikroangiopathie (Small Vessel Disease) 4 Andere Ätiologie 5 Unbekannte Ätiologie - konkurrierend - kryptogen | 1 Supraaortale Makroangiopathie 2 Kardio-aortale Embolie 3 Mikro- angiopathie 4 Andere Ursache 5 Unbekannte Ursache | Atherosclerosis Small Vessel Disease Cardioembolism Other Causes | 1 Makro- angiopathie (Large Artery Atherosclerosis) 2 Kardiogen 3 PAD (Penetrating Artery Disease) 4 Andere Ätiologien 5 Unbekannte Ätiologie |

Aktuell werden etwa 25% bis 30% aller akuten ischämischen Schlaganfälle einer kardio-embolischen Genese zugeschrieben^{9, 10}. Schlaganfälle dieser Ätiologie sind im Durchschnitt mit einem höheren Grad an Beeinträchtigung und einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden als solche aus anderer Ursache^{11, 12}. Verschiedene kardiale Pathologien sind als mögliche Emboliequellen oder zumindest als prothrombotische Faktoren identifiziert worden und können in solche mit hohem und niedrigem embolischem Potential eingeteilt werden¹³. Neben dem Vorhofflimmern (VHF) und der Herzinsuffizienz sind Klappenanomalien (Mitralstenose) bzw. ein prothetischer Klappenersatz, Endokarditiden, der akuter Myokardinfarkt sowie ein Vorhofmyxom oder ein ventrikulärer Thrombus bzw. Aneurysma mit einem hohen Embolierisiko verbunden, während ein persistierendes Foramen Ovale (PFO), Septumanomalien, Kalzifizierung der Aortenklappe oder des Mitralsrings oder ein Fibroelastom mit einem niedrigeren Risiko verbunden sind¹⁴. Als Hauptrisikofaktor für einen kardio-embolischen Schlaganfall ist dabei das Vorhofflimmern zu nennen, da mutmaßlich zumindest 15% aller akuten ischämischen Schlaganfälle durch diese Art

der Arrhythmie verursacht werden^{15, 16}. Als weitere kardiale Grunderkrankung spielt die Herzinsuffizienz eine wesentliche Rolle und kann auf vielfältige Art und Weise zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko beitragen¹⁷. Etwa 9% aller ischämischen Schlaganfälle werden ursächlich auf eine bestehende Herzinsuffizienz zurückgeführt, während 10% - 24% aller Schlaganfallpatienten eine Herzinsuffizienz aufweisen^{18, 19}. Die pathophysiologische Relevanz einer bestehenden Herzinsuffizienz für das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern wird dabei auch in etablierten Risiko-Scores (CHADS₂ bzw. CHA₂DS₂-VASc, siehe Tabelle 2) abgebildet²⁰.

| Tabelle 2: CHADS₂ und CHA₂DS₂-VASc Score | | | |
|--|--|--------------------------|---|
| Merkmal | Bedeutung | CHADS₂ | CHA₂DS₂-VASc |
| Congestive heart failure | Herzinsuffizienz (mit reduzierter EF) | 1 | 1 |
| Hypertension | Arterielle Hypertonie (auch behandelt) | 1 | 1 |
| Age | Alter ≥75 Jahre | 1 | 2 |
| Diabetes | Diabetes mellitus | 1 | 1 |
| Stroke | Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte | 2 | 2 |
| Vascular disease | Gefäßerkrankung (z.B. KHK, pAVK, andere) | | 1 |
| Age | Alter 65 - 74 | | 1 |
| Sex | Weibliches Geschlecht (wenn ≥65 Jahre) | | 1 |

Ca. 25% aller ischämischen Schlaganfälle gelten als kryptogen, wobei die Definition ja nach Klassifikation uneinheitlich ist^{21, 22}. Unlängst wurde der Begriff ESUS (*embolic stroke of undetermined source*) vorgeschlagen, da bei einem relevanten Anteil der als kryptogen klassifizierten ischämischen Schlaganfälle ein embolisches Infarktmuster eine kardiale oder arterio-arterielle Emboliequelle wahrscheinlich erscheinen lässt²³. Hierbei sind nicht-stenosierende Plaques in Aortenbogen und den hirnversorgenden Arterien, paradoxe Embolien aus dem venösen System und wiederum kardiale Emboliequellen als Hauptursachen zu nennen. Neben dem Vorhofflimmern

ist auch bei kryptogenen Schlaganfällen das mögliche Vorliegen einer Herzinsuffizienz von hohem pathophysiologischem und therapeutischem Interesse^{24, 25}.

1.2 Herzinsuffizienz als Risikofaktor

Der Begriff der Herzinsuffizienz beschreibt allgemein die Unfähigkeit des Herzens, mit einer ausreichenden Auswurfleistung den Perfusions- und Sauerstoffbedarf der Organe abzudecken und ist dementsprechend mit klinischen Symptomen verbunden²⁶. Dabei wird zwischen Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF <50%, *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF), vormals systolische Herzinsuffizienz) und Patienten mit erhaltener LVEF unterschieden (LVEF ≥50%, *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF), vormals diastolische Herzinsuffizienz). Neueste Leitlinien unterscheiden weiterhin einen Graubereich für eine LVEF zwischen 40 und 49% (*heart failure with mid-range ejection fraction* (HFmrEF))²⁷. Während die Diagnose einer Herzinsuffizienz immer eine klinische Manifestation voraussetzt, können unabhängig davon Einschränkungen systolischer und diastolischer kardialer Funktionsparameter vorliegen. Unter systolischer Dysfunktion versteht man eine abnormale Kontraktilität des linken Ventrikels mit erniedrigter LVEF, während sich die diastolische Dysfunktion auf abnormale diastolische Eigenschaften des linken Ventrikels bezieht (Relaxation, Füllungsdynamik, Dehnungseigenschaften) mit normaler oder erniedrigter LVEF. Als HFrEF ist also das klinische Bild einer Herzinsuffizienz bei Vorliegen einer systolischen (und möglicherweise diastolischen) Dysfunktion zu verstehen. Die HFpEF entspricht ebenfalls einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz mit per definitionem normaler systolischer Funktion (LVEF ≥50%, normales Ventrikelvolumen) bei diastolischer Dysfunktion.

Die chronische Herzinsuffizienz belegt in der Todesursachenstatistik für Deutschland den dritten Platz (2014) und ist gleichzeitig die häufigste Diagnose bei stationär behandelten Patienten^{28, 29}. Die Herzinsuffizienz gilt (nach dem Vorhofflimmern) als zweithäufigste Ursache eines kardio-embolischen Schlaganfalls mit einer jährlichen Schlaganfallrate zwischen 1,3% und 2,4%³⁰. Die Bedeutung einer Herzinsuffizienz als Risikofaktor für einen Schlaganfall findet zunehmend klinische Beachtung, wobei für Patienten mit HFpEF diesbezüglich kaum relevante Daten vorliegen. Das Bestehen einer Herzinsuffizienz kann auf vielfältige Weise zu einem erhöhten

Schlaganfallrisiko beitragen. Neben einer vermehrten Thrombusbildung durch eine Einschränkung der linksventrikulären Hämodynamik und einer Aktivierung des Gerinnungssystems kann zudem die zu beobachtende endotheliale Dysfunktion und eine gestörte zerebrale Autoregulation als pathophysiologisch relevant angesehen werden¹⁹. Mögliche Veränderungen im Zuge einer Herzinsuffizienz und deren pathophysiologischen Zusammenhänge mit einem akuten ischämischen Schlaganfall sind in Tabelle 3 dargestellt (modifiziert nach Häusler et al. 2011).

| Tabelle 3: Herzinsuffizienz als thrombembolischer Risikofaktor | | |
|---|--|--|
| Veränderungen bei Herzinsuffizienz | Folgen | Relevanz für den ischämischen Schlaganfall |
| Linksventrikuläre Dysfunktion | ↓ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ↓ Kontraktilität Hypo-/Akinesie Aneurysma | Grenzzoneninfarkt bei additiver Störung der zerebralen Autoregulation nach Schlaganfall ↑ Thrombusbildung |
| ↑ Gerinnungsneigung | ↑ D-Dimere ↑ Thrombin-Antithrombin-Komplex ↑ Thrombin-Konzentration ↑ Gewebsspezifischer Plasminogen-Aktivator ↑ Fibrinspaltprodukte ↑ Plasmin-Aktivator-Inhibitor 1 ↑ P-Selektin ↑ β-Thromboglobulin | ↑ Thrombusbildung |
| ↑ Endotheliale Dysfunktion | ↑ von-Willebrand-Faktor ↑ lösliches Thrombomodulin ↑ E-Selektin | ↑ Thrombusbildung |
| Begleitendes Vorhofflimmern | ↓ Linksventrikuläre EF ↑ Thrombozytenaggregation | ↑ Thrombusbildung |

In der US-amerikanischen Bevölkerung sind im Vergleich zum Vorhofflimmern mehr als doppelt so viele Patienten von einer Herzinsuffizienz betroffen³¹. Gleichzeitig ist jedoch die Schlaganfallrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus insgesamt niedriger als bei Patienten mit begleitendem Vorhofflimmern³¹. Eine Analyse der Northern Manhattan Study (NOMAS) fand eine starke unabhängige Assoziation von linksventrikulärer systolischer Dysfunktion und einem erhöhten Schlaganfallrisiko, auch nach Adjustierung für konkurrierende Schlaganfallrisikofaktoren wie insbesondere Vorhofflimmern³².

1.2.1 Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

Mit einem Anteil von ca. 50% aller Herzinsuffizienz-Patienten und steigender Prävalenz kommt der HFpEF eine große klinische Relevanz zu^{33, 34}. In einer Kohorte von 503 Schlaganfallpatienten fand sich bei herzinsuffizienten Patienten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Art der Herzinsuffizienz (10% HFrEF vs. 8% HFpEF)³⁵. Auch in großen populationsbasierten Studien entsprachen Morbidität und Mortalität von Patienten mit HFpEF denen mit eingeschränkter LVEF^{36, 37}. Eine multizentrische Studie aus Kanada verglich herzinsuffiziente Patienten mit erhaltener (>50%, n=880) und reduzierter (<40%, n=1570) LVEF hinsichtlich der Mortalität innerhalb eines Jahres oder erneuter Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz. Zumindest hinsichtlich der Rate stattgehabter zerebrovaskulärer Ereignisse oder TIA unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (14,6% vs. 15,1%, p=0,72)³⁶. Die zugrunde liegenden Mechanismen ischämischer Schlaganfälle bei Patienten mit HFpEF sind ebenfalls ungeklärt: in der Tat scheinen gemeinsame Risikofaktoren den pathophysiologischen Zusammenhang zu bestimmen. So ist einerseits ein erhöhter Blutdruck in den meisten Fällen als Ursache einer linksventrikulären (konzentrischen) Hypertrophie anzusehen, die zu abnormen Füllungseigenschaften der linken Herzkammer führt³⁸. Andererseits ist der Hypertonus der führende Risikofaktor für zerebrovaskuläre Erkrankungen. Ebenso korreliert die linksventrikuläre Myokardmasse mit einer Zunahme der Intima-Media-Dicke, einer Abnahme des Gefäßdurchmessers und einer erhöhten Plaquelast der A. carotis communis, Faktoren, die wiederum zerebrale Ischämien begünstigen^{39, 40}. Im Rahmen der MESA Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) erhielten 5098 Teilnehmer eine kardiale MRT, um den Zusammenhang von linksventrikulärer Myokardmasse und Kammergeometrie und inzidentellen kardiovaskulären Ereignissen (Aufreten einer

koronaren Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall) über einen mittleren Nachverfolgungszeitraum von 4 Jahren zu untersuchen⁴¹. Hier zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Myokardmasse und der Schlaganfallrate, nicht jedoch zwischen enddiastolischem Volumen und Schlaganfallrate. Eine konzentrische Hypertrophie (definiert als eine Zunahme der linksventrikulären Myokardmasse im Verhältnis zum linksventrikulären Volumen) zeigte sich prädiktiv für ischämische Schlaganfälle und KHK. Prädiktiv für das Auftreten einer Herzinsuffizienz waren eine erhöhte linksventrikuläre Myokardmasse und ein erhöhtes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, nicht jedoch eine Zunahme von Masse im Verhältnis zum Volumen⁴¹.

1.2.2 NT-proBNP als Marker einer Herzinsuffizienz

Die laborchemische Bestimmung des Herzinsuffizienzmarkers B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) bzw. des biologisch inaktiven aminoterminalen Präkursor-Proteins NT-proBNP ist eine etablierte Ergänzung der statinär durchgeführten Herzinsuffizienzdiagnostik bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall⁴². Beide Substanzen werden im Kardiomyozyten synthetisiert und äquimolar ausgeschieden⁴³. Die Synthese ist direkt abhängig von der mechanischen Wandspannung des Myokards und reagiert sehr sensibel auf eine Abnahme der (linksventrikulären) Pumpfunktion⁴⁴. NT-proBNP ist ebenso ein unabhängiger Marker für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener systolischer Funktion⁴⁵. Bei der Interpretation des NT-proBNP Werts sollte zwischen akutem und subakutem Beginn der Symptomatik unterschieden werden: aktuelle Leitlinien empfehlen einen Grenzwert von 300pg/ml bei akutem Beginn oder abrupter Verschlechterung einer vorbestehenden Symptomatik und 125pg/ml bei subakutem Einsetzen der Symptomatik⁴⁶. Diese Werte dienen der Ausschlussdiagnostik, so dass bei Patienten, die die genannten Grenzwerte unterschreiten, eine linksventrikuläre Dysfunktion mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Dies gilt ebenfalls für Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion⁴⁷.

1.2.3 Medikamentöse Schlaganfallprävention bei Herzinsuffizienz

Obwohl der Zusammenhang zwischen einer bestehenden Herzinsuffizienz und einem erhöhten Schlaganfallrisiko vielfach belegt ist, besteht weiterhin Unsicherheit hinsichtlich einer möglichen therapeutischen Konsequenz zur Verhinderung erstmaliger und wiederholter thrombembolischer Ereignisse. Mehrere randomisierte klinische Studien haben die Frage nach Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Antikoagulation (OAK) mittels Vitamin K-Antagonisten (VKA) im Vergleich zur Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS bzw. Clopidogrel bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) und Sinusrhythmus untersucht⁴⁸⁻⁵¹. Die multizentrische, prospektive, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte WARCEF Studie (*Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction*) untersuchte zwischen 2002 und 2010 weltweit insgesamt 2305 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (definiert als HFrEF mit einer LVEF $\leq 35\%$). In Hinblick auf den primären Endpunkt der Studie (Zeit bis zum erstmaligen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall bzw. Tod) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch eine gepoolte Meta-Analyse bzw. ein Cochrane-Review aller verfügbaren klinischen Daten konnte keinen Vorteil einer OAK mit einem VKA bei Patienten mit Herzinsuffizienz ohne bekanntes Vorhofflimmern zeigen, da sich parallel zur reduzierten Rate thrombembolischer Ereignisse auch eine erhöhte Rate intrazerebraler Blutungen fand^{52, 53}. Aufgrund des in diesen Studien unter Medikation vergleichsweise geringen Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltenem Sinusrhythmus fand sich für eine OAK eine „number needed to treat“ von 50 und eine „number needed to harm“ von 32. Auch die Häufigkeit von Tod, Myokardinfarkt oder Hospitalisierung wurde unter VKA im Vergleich zu ASS nicht in einem signifikanten Maß beeinflusst.

Aktuell äußern sich die nationalen und internationalen Leitlinien zurückhaltend zur antikoagulatorischen Therapie der Herzinsuffizienz. Sowohl die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2012 als auch die gemeinsame Leitlinie der American College of Cardiology Foundation und der American Heart Association aus dem Jahr 2013 empfehlen weiterhin nur bei herzinsuffizienten Patienten mit bestehendem Vorhofflimmern und einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (Evidenzlevel Klasse I A) eine dauerhafte OAK mit einem VKA, nicht jedoch bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltenem Sinusrhythmus (Evidenzlevel

Klasse III B)^{46, 54}. Die nationale Versorgungsleitlinie „chronische Herzinsuffizienz“ aus dem Jahr 2009 empfiehlt eine OAK zudem bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Nachweis eines intrakavitären Thrombus oder eines Ventrikulaneurysmas²⁶. Bisher liegen keine Informationen für den Vorteil einer OAK mit den sog. nicht-Vitamin K-abhängigen direkten oralen Antikoagulantien (NOAK) bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Sinusrhythmus ohne weiteren Risikofaktor vor. Die seit September 2013 laufende randomisierte, doppelblinde COMMANDER HF Studie analysiert die Wirksamkeit von Rivaroxaban (2,5 mg zweimal täglich) im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und KHK, die zudem eine Thrombozytenaggregationshemmung erhalten⁵⁵.

1.3 Kardiale Schädigungen nach Schlaganfall

In den letzten Jahren wurde vermehrt auf die mögliche Bedeutung eines akuten ischämischen Schlaganfalls für eine Herzinsuffizienz hingewiesen²⁵. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage nach einer kardialen Schädigung infolge eines Schlaganfalls⁵⁶. Als solche beschrieben sind unter anderem der akute Myokardinfarkt, kardiale Arrhythmien sowie Herzinsuffizienz und Kardiomyopathien (Takotsubo-Kardiomyopathie)⁵⁷. Als Ursachen werden eine myokardiale Minderperfusion, hämodynamische Veränderungen als auch eine neuronal induzierte Myozytolyse postuliert^{58, 59}. Sowohl links-insuläre als auch rechts-insuläre Schädigungsmuster scheinen dabei von besonderer Relevanz zu sein^{59, 60}. In einer retrospektiven Analyse von 200 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall wurden nachfolgend sowohl systolische als auch diastolische Dysfunktion (28,5% bzw. 18%), Ischämie-verdächtige EKG-Veränderungen (20,4%) oder manifestes Vorhofflimmern (10,5%) sowie erhöhte Troponin I Level (13%) festgestellt⁶¹. Diese Daten stimmen auch mit einer Meta-Analyse zu kardialen Komplikationen und Tod nach Schlaganfall und TIA überein, die ein jährliches Risiko von 2% für Herzinfarkt und nicht-schlaganfallbedingten kardiovaskulären Tod fand⁶².

Die genauen Mechanismen einer Schlaganfall-induzierten kardialen Schädigung bleiben weiterhin unverstanden. Eine entscheidende Verbindung scheint dabei jedoch das autonome Nervensystem (ANS) darzustellen⁶³. So konnte eine erniedrigte Herzfrequenzvariabilität (*heart rate variability* (HRV)) als unabhängiger

Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten mit erstmaligem ischämischem Schlaganfall identifiziert werden⁶⁴. Eine reduzierte Baroreflex-Sensitivität (BRS) in der Akutphase des Schlaganfalls war ebenfalls ein unabhängiger Prädiktor der Gesamtmortalität in einem 4-Jahres Follow-up⁶⁵. Während der Parasympathikotonus in der akuten als auch in der chronischen Phase des ischämischen Schlaganfalls erniedrigt zu sein scheint, sind die publizierten Ergebnisse in Bezug auf die sympathische Aktivierung uneinheitlich^{66, 67}. Möglicherweise beruhen die widersprüchlichen Ergebnisse hinsichtlich der autonomen sympathischen Aktivität auf der pathophysiologischen Heterogenität der Schlaganfallätiologien⁶³. Auch die Schlaganfalllokalisation (Inselregion bzw. rechter Parietallappen) scheint eine Rolle zu spielen⁵⁹.

1.4 Bildgebung und ätiologische Zuordnung

Eine zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bei akutem ischämischem Schlaganfall ist auch in der klinischen Routine als Goldstandard anzusehen⁶⁸. Systeme mit einer Feldstärke von drei Tesla sind mittlerweile in vielen neurologischen Kliniken und Forschungsinstitutionen verfügbar⁶⁹. Die kardiale MRT hat dagegen bisher keinen Eingang in die Routinediagnostik nach akutem ischämischem Schlaganfall gefunden⁷⁰. Der typische diagnostische Algorithmus beinhaltet stattdessen eine transthorakale und ggf. transösophageale Echokardiographie (TTE bzw. TOE) bei fehlendem Nachweis einer hinreichend erklärenden Pathologie im Ultraschall der Halsgefäße⁷¹. Auch die Fragestellung nach der diastolischen Herzfunktion wird gegenwärtig hauptsächlich durch transthorakalen Ultraschall beantwortet; Veränderungen der Kontraktion oder Relaxationsanomalien des linken Ventrikels können jedoch auch durch die kardiale MRT untersucht werden. Die Echokardiographie ist eine nicht-invasive Maßnahme mit zumeist mobilem Gerät, einer hohen Verfügbarkeit und vergleichsweise niedrigen Kosten. Der transthorakale Ultraschall lässt Aussagen über Konfiguration und Kontraktilität des linken Ventrikels, mögliche aneurysmatische Deformationen und Funktion der Herzklappen zu⁷². Im Regelfall ist die TTE jedoch nicht dazu geeignet, Strukturen wie Plaques in der Aorta, ein PFO, kleinere Klappenanomalien sowie linksatriale oder Herzhohr-Thromben zu identifizieren⁷³. Überdies sind die Untersuchungsbedingungen ggf. durch ein schlechtes akustisches Schallfenster, Übergewicht des Patienten, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen oder

Brustimplantate eingeschränkt⁷⁰. Als Goldstandard der Echokardiographie gilt daher die transösophageale Untersuchung: durch die räumliche Nähe des Ultraschallkopfes zum linken Vorhof und der thorakalen Aorta wird eine bessere Auflösung auch kleinerer Strukturen und damit eine höhere diagnostische Präzision erreicht. Da eine TOE im Regelfall unter Sedierung erfolgt und eine invasive Untersuchungsmethode darstellt, ist jedoch ein höherer personeller Aufwand notwendig. Durch das Einführen der Sonde kann es in seltenen Fällen zu Verletzungen von Nasen-Rachen-Raum oder Ösophagusschleimhaut kommen; bekannte Ösophagus- oder andere gastrointestinale Erkrankungen (z.B. Stenosen, Varizen, Divertikel) können eine relative Kontraindikation hinsichtlich der endoskopischen Untersuchung darstellen⁷⁴. Sowohl TTE als auch TOE können nicht die gesamte thorakale Aorta untersuchen und haben eine eingeschränkte Sensitivität bezüglich der Thrombus-Detektion bei unterschiedlicher Echogenität in Abhängigkeit der Thrombus-Zusammensetzung⁷⁵.

Als alternative Technik steht neben der MRT auch die kardiale Computertomographie zur Verfügung⁷⁶. Das EKG-getriggerte Multidetektor-CT (*multidetector computed tomography*, MDCT) bietet den Vorteil einer deutlich kürzeren Untersuchungszeit bei gleichzeitig exzellenter räumlicher Auflösung im Vergleich zum Ultraschall. In einer prospektiven Studie mit 46 Schlaganfallpatienten wurde die ätiologische Zuordnung mittels Multidetektor-CT (nicht EKG-getriggert) mit dem etablierten Goldstandard aus zerebralem MRT, Duplex-Sonographie und TTE/TOE verglichen. Hier fand sich eine Sensitivität von 72% (18 von 25 Fällen) und eine Spezifität von 95% (20 von 21 Fällen) für die Detektion kardialer Emboliequellen; insgesamt vereinfachte die kardiale CT die korrekte ätiologische Zuordnung in 83% der Fälle verglichen mit der etablierten Diagnostik⁷⁷. Traditionell leidet die CT an einem unzureichenden Weichteilkontrast, wodurch eine Beurteilung des Myokards, insbesondere hinsichtlich abgelaufener Myokardinfarkte, eingeschränkt ist. Darüber hinaus sind dem Verfahren eine hohe Strahlenexposition und die Gabe möglicherweise nephrotoxischer iodhaltiger Kontrastmittel inhärent⁷⁵.

Die kardiale MRT-Bildgebung (*cardiovascular magnetic resonance*, CMR) bietet eine hohe diagnostische Sicherheit hinsichtlich kardio-embolischer oder aortogener Schlaganfälle⁷⁸. Grundsätzlich ist das Verfahren dazu geeignet, kardiale Thromben, Tumoren, ein PFO, intra-atriale Septumanomalien oder eine bakterielle Endokarditis

nachzuweisen⁷³. Weiterhin können Veränderungen des Myokards durch Ischämie oder Myokarditis sowie eine Stress-induzierte (sog. Takotsubo) Kardiomyopathie nachgewiesen werden^{79, 80}. Ebenso können funktionale Parameter wie die kardiale Ejektionsfraktion und Marker einer diastolischen Dysfunktion bestimmt werden⁸¹. Darüber hinaus kann die kardiale MRT um eine MR-Angiographie (MRA) des Aortenbogens und der proximalen hirnversorgenden Arterien zur Beurteilung der atherosklerotischen Plaquelast ergänzt werden⁸².

2. Herleitung der Fragestellung

Die Routinediagnostik kardialer Emboliequellen beinhaltet eine Echokardiographie (TTE und/oder TOE) und eine Ultraschalluntersuchung der extra- und intrakraniellen Arterien. Während die zerebrale MRT und MR-Angiographie der intrakraniellen Arterien den Goldstandard der bildgebenden Diagnostik des akuten ischämischen Schlaganfalls darstellen, gehört die kardiale MRT und MR-Angiographie des Aortenbogens bisher nicht zum klinischen Standard⁸³. Obwohl die kardiale MRT als geeignete diagnostische Maßnahme in der Schlaganfalldiagnostik bei ausgewählten Patienten beschrieben ist, muss die Studienlage zur Durchführbarkeit und diagnostischen Sicherheit als unzureichend angesehen werden⁷³. Zwei Studien aus den Jahren 2012 bzw. 2014 untersuchten Schlaganfallpatienten mittels kardialer MRT bei 1,5 Tesla^{84, 85}. Abgesehen von einer Anwendungsstudie zur MR-Angiographie der Aorta bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall liegt bisher keine Studie für die Durchführung einer kardialen MRT bei 3 Tesla vor⁸². Die CaMRISS Studie (Cardiac MRI in Ischemic Stroke Study) vergleicht die Sicherheit und diagnostische Wertigkeit einer kardialen MRT mit der transösophagealen Echokardiographie bei 103 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, wobei publizierte Ergebnisse aktuell noch nicht vorliegen⁸⁶. Unbekannt ist, ob die Analyse der Herzfunktion durch prospektiv getriggerte Echtzeit Cine-Sequenzen ausreichend valide Aussagen im Vergleich zum Goldstandard retrospektiv gegateter segmentierter Cine-Sequenzen zulässt. Im Rahmen dieses Promotionsvorhabens wurden daher folgende Hypothesen formuliert:

2.1 Hypothesen

1. Die Beurteilung der Herzfunktion durch die Analyse von systolischen und diastolischen Herzfunktionsparametern ist bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall sowohl durch segmentierte als auch durch prospektiv getriggerte Echtzeit Cine-Sequenzen zuverlässig möglich.
2. Eine erweiterte kardiale Diagnostik mittels Kardio-MRT ist geeignet, bei einem relevanten Anteil von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall das Vorliegen einer systolischen oder diastolischen Herzfunktionsstörung zu beschreiben.
3. Sequenzen zur Darstellung der Kontrastmittelspätanreicherung können bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall durchgeführt werden und ermöglichen eine myokardiale Gewebecharakterisierung.

3. Methoden

Zur Überprüfung der Hypothesen wurden MRT-Untersuchungen des Herzens ausgewertet, die im Rahmen der HEBRAS Studie (*HEart and BRain interfaces in Acute ischemic Stroke*) aufgenommen wurden⁸⁷. Ein entsprechendes Votum zur Studiendurchführung durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin liegt unter der Antragsnummer EA1/045/14 vor. Die Studie ist online bei ClinicalTrials.gov unter der Identifikationsnummer NCT02142413 registriert.

3.1 Studienpopulation

Jährlich werden auf der Stroke Unit am Campus Benjamin Franklin (CBF) der Charité – Universitätsmedizin Berlin ca. 900 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall, ca. 200 Patienten mit TIA und ca. 100 Patienten mit primärer intrazerebraler Blutung behandelt. Gegenwärtig erhalten ca. 70% aller Schlaganfallpatienten eine zerebrale MRT-Bildgebung im Rahmen des akutstationären Aufenthalts⁸⁸. Alle zwischen dem 01.05.2014 und dem 31.12.2015 stationär aufgenommenen Patienten mit der (Verdachts)diagnose eines akuten ischämischen Schlaganfalls wurden für eine mögliche Teilnahme an der HEBRAS-Studie evaluiert. Das Screening, Aufklärung der Patienten, Studieneinschluss und Durchführung der Studie erfolgte durch entsprechend qualifiziertes Fachpersonal des Centrums für Schlaganfallforschung in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis (*good clinical practice, GCP*). Der Autor dieser Promotionsschrift war an den genannten Tätigkeiten der Studiendurchführung aktiv beteiligt.

3.2 Studienprotokoll HEBRAS

Die HEBRAS Studie ist eine prospektive, monozentrische, Investigator-initiierte Beobachtungsstudie am Centrum für Schlaganfallforschung (CSB) der Charité – Universitätsmedizin Berlin⁸⁷. Ziel der Studie ist eine Analyse der wechselseitigen Beziehungen zwischen ischämischem Schlaganfall und kardialer Funktion. Es soll geklärt werden, ob eine zeitnah nach Symptombeginn durchgeführte zerebrale und kardiale MRT einschließlich MRA des Aortenbogens in Kombination mit einem prolongierten ambulanten Langzeit-EKG zu einer verbesserten ätiologischen Zuordnung hinsichtlich der zugrunde liegenden Schlaganfallursache führt.

Eingeschlossen werden Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall im 6-Tage-Zeitfenster ohne vorbekanntes Vorhofflimmern und nachgewiesenem Infarkt in der zerebralen Bildgebung. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4 aufgeführt.

| Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien der HEBRAS Studie | |
|---|--|
| <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • Onset < 144 Stunden (6 Tage)* • Schriftliche Einwilligungserklärung • Stationäre Aufnahme auf die Stroke Unit am Campus Benjamin Franklin • Bildgebender Nachweis eines akuten ischämischen Schlaganfalls (Diffusionsrestriktion im cMRT oder Nachweis im CCT) • NIHSS: alle | <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme an einer Interventionsstudie • Lebenserwartung <1 Jahr • MRT-Kontraindikationen (mechanische Herzklappe, Herzschrittmacher o.Ä.) • Allergie gegen MRT-Kontrastmittel • Transaminasen im Vergleich zum oberen Referenzbereich 2-fach erhöht • Niereninsuffizienz: Kreatinin >1,3 mg/dl (Frauen) Kreatinin >1,7 mg/dl (Männer) • Schwere Herzinsuffizienz (NYHA III / IV) • Bekanntes Vorhofflimmern oder Nachweis eines Vorhofflimmerns im Aufnahme-EKG |
| <p>*initiales Zeitfenster 72 Stunden (3 Tage), durch Protokoll-Amendment Erweiterung auf 144h</p> | |

3.3 Protokoll Kardio-MRT

Die kardiale Bildgebung erfolgte am 3 Tesla MRT der akademischen Neuroradiologie des Centrums für Schlaganfallforschung / Charité Campus Benjamin Franklin (MAGNETOM® TIM TRIO, Siemens, Erlangen) durch ausgebildetes medizinisch-technisches Fachpersonal. Die Untersuchungen wurden unter EKG- und Pulstriggerung durchgeführt. Zur Lokalisation und Planung der Schnittachsen diente eine dark-blood-präparierte half-Fourier Akquisition (HASTE) Einzelschuss Turbo Spin-Echo Sequenz. Die Sequenzparameter betragen: Repetitionszeit (TR) 750 ms, Echozeit (TE) 49 ms, Flipwinkel 160°, Schichtdicke 5 mm, Matrix 256, typisches field of view (FOV) 302x440 mm.

Die Funktionsuntersuchung in den langen und in der kurzen Herzachse wurde doppelt anguliert in Cine-SSFP Verfahren (*steady state free precession*) durchgeführt. In Übereinstimmung mit aktuellen Standards und Empfehlungen wurden der linksventrikuläre 2-Kammerblick, 3-Kammerblick und 4-Kammerblick erfasst. Die Kurzachsenmessungen durch den linken und rechten Ventrikel werden parallel zur Segelklappenebene durchgeführt^{89, 90}. Hierfür wurde vor der jeweiligen Schnittführung die individuelle Frequenzkorrektur bestimmt. Nachfolgend wiesen die Sequenzen folgende Details auf: für die lange Herzachse TR 40,56 ms, TE 1,48 ms, Flipwinkel 50°, Schichtdicke 5 mm und für die kurze Herzachse TR 40,32 ms, TE 1,48 ms, Flipwinkel 50°, Bildmatrix 256x216 Pixel (typische Pixelgröße 1,41 mm) und 8 mm Schichtdicke (2 mm Zwischenschichtabstand). Die Messungen in der kurzen Herzachse wurden mit integrierten parallelen Bildakquisitionstechniken (iPAT) und einem Beschleunigungsfaktor von 2 aufgenommen.

Neben diesen Standardsequenzen wurde eine stark beschleunigte Echtzeitsequenz in der kurzen Herzachse mit folgenden Parametern aquiriert: TR 48,6 ms, TE 1,21 ms, Flipwinkel 55°, Schichtdicke 8 mm und 2 mm Zwischenschichtabstand, Matrix 128x88 Pixel (typische Pixelgröße 3,25 mm). Es wurde ein Beschleunigungsfaktor von 3 (iPAT) verwendet. Die Triggerung dieser Echtzeitsequenz erfolgte auf jeden zweiten Herzschlag, sodass der Herzzyklus vollständig abgebildet werden konnte und nicht, wie bei prospektiver Triggerung üblich, ohne Messung der Enddiastole.

Im Rahmen dieses Dissertationsvorhabens wurden die ebenfalls durchgeführten MR-Angiographien mit Applikation einer Testbolussequenz nicht ausgewertet. In den hierfür durchgeführten Untersuchungsteilen wurden insgesamt 0,1 mmol pro kg Körpergewicht Gadubutrol appliziert. Zur Gewebecharakterisierung des Myokards wurden inversionspräparierte, T1-gewichtete Gradientenechosequenzen (GRE) nach individueller Anpassung eines Inversionspulses zur hypointensen Darstellung von gesundem Myokard durchgeführt⁹¹. Hierzu diente eine 3D-turbo FLASH (*fast low angle shot*) Sequenz mit TR 750,00 ms, TE 1,97 ms, Flipwinkel 20° und einer Schichtdicke von 4 mm für die Darstellung von 6 Schichten in den langen Herzachsen und 8 mm für die Darstellung des 3D-Blocks der kurzen Herzachse. Die optimale Inversionspulsanpassung der Sequenz erfolgte mithilfe einer look-locker-Sequenz, sodass gesundes Myokard homogen hypointens zur Abbildung kam^{90, 92}.

3.4 Auswertung

Für die Auswertung der linksventrikulären Volumina, Funktion und Masse anhand der Cine-SSFP Bilddatensätze wurde der Doktorand ausführlich angeleitet, instruiert und anhand von 15 Patienten überprüft sowie im Zweifelsfall beraten. Die Auswertung erfolgte geblindet gegenüber den biometrischen Patientendaten unter Verwendung des Softwareprogramms cvi^{42®} (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada). Die beiden Datensätze eines Patienten wurden nicht direkt konsekutiv ausgewertet. In den Kurzachsenschnitten wurden von basal bis apikal zu allen Zeitpunkten des Herzzyklus die endokardiale Kontur als Grenzfläche von Blut zu Myokard konturiert eingezeichnet, um anhand der verwendeten segmentierten und Echtzeit Cine-Sequenzen eine Volumenzeitkurve der linksventrikulären Herzaktion zu berechnen^{81, 93}. Ein Beispieldatensatz ist in Abbildung 1 dargestellt. Dabei wurden die Papillarmuskeln in das Volumen des linken Ventrikels inkludiert^{93, 94}. In der Enddiastole (definiert als größtes Volumen) und Endsystole (definiert als kleinstes Volumen) wurden zusätzlich die epikardialen Konturen eingezeichnet, um die endsystolische und enddiastolische linksventrikuläre Myokardmasse berechnen zu können.

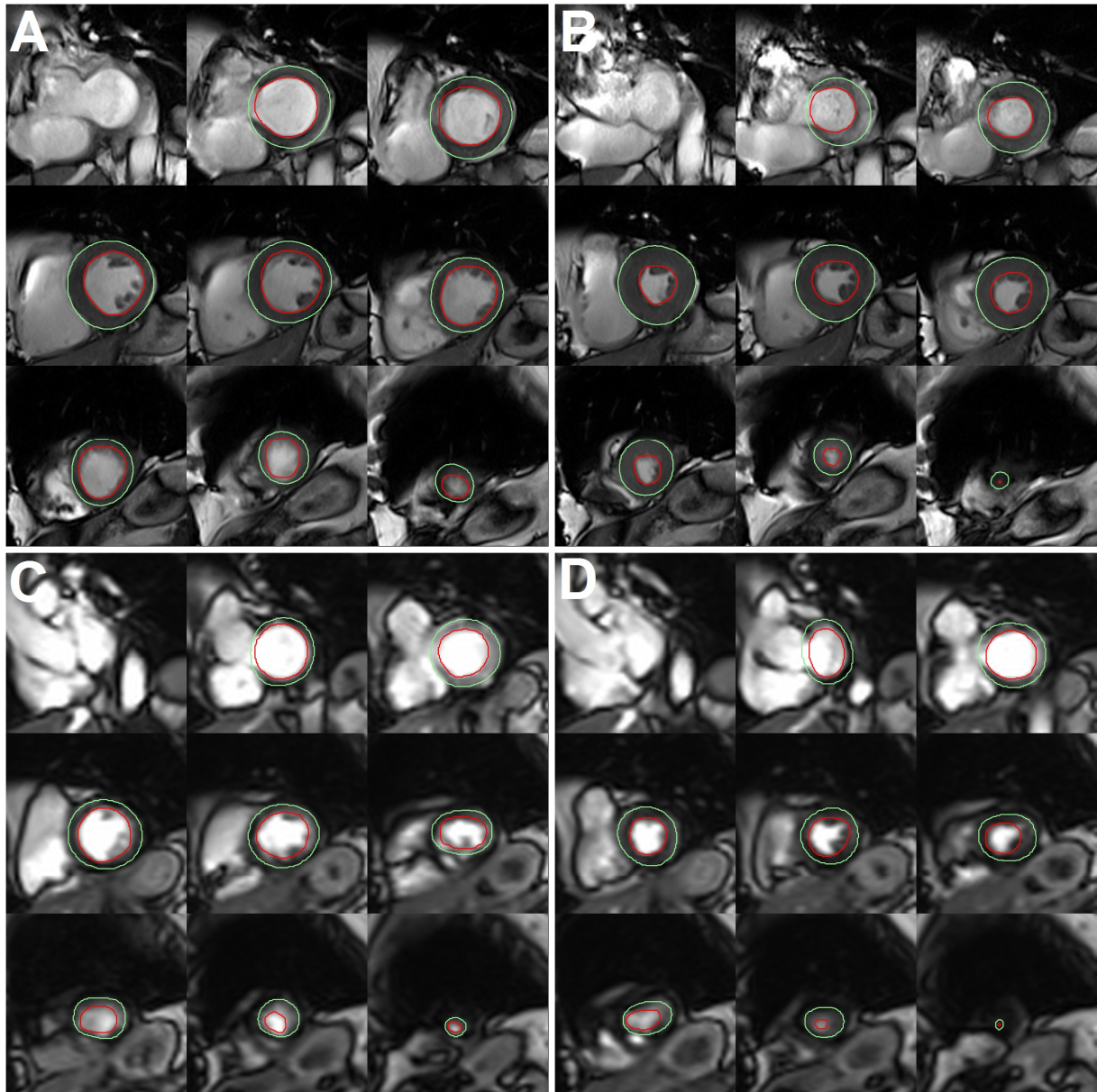


Abbildung 1: Erfassung endokardialer und epikardialer Konturen

Beispielhafte Gegenüberstellung einer segmentierten Cine-Sequenz (**A** Enddiastole **B** Endsystole) und einer Echtzeit Cine-Sequenz (**C** Enddiastole **D** Endsystole) desselben Patienten.

3.4.1 Quantitative Analyse der Volumen-Zeit-Kurven

Die linksventrikuläre Füllungskurve und ihre erste Ableitung können zur Bestimmung diastolischer Funktionsparameter benutzt werden⁸¹. Die Ableitung spiegelt dabei das auch echokardiographisch genutzte transmitrale Flussprofil wider^{81, 95}. Die Auswertung der Volumen-Zeit-Datensätze erfolgte im Rechenprogramm Matlab® (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA, Version R2009a), wie in der Literatur vorbeschrieben⁹⁵. Für eine harmonischere Darstellung der Enddiastole bei den zeitlich und räumlich hochaufgelösten segmentierten Cine-Sequenzen wurden ggf. die ersten drei Messwerte aus jedem Zyklus am Ende noch einmal angehängt, so dass zwischen 24 und 27 primäre Datenpunkte resultieren. Aufgrund der niedrigeren zeitlichen Auflösung wurden die Kurven für die Echtzeit Cine-Sequenzen aus 18 Datenpunkten erzeugt. Aus Volumina und Zeiten wurde eine geglättete Volumen-Zeit-Kurve mittels „Spline-Algorithmus“ erzeugt. Diese Kurven wurden mit einem Zeitintervall von 1 ms erzeugt, und daraus die erste Ableitung generiert. Alle Volumen-Zeit-Kurven wurden auf das maximale enddiastolische Volumen bei $t=0$ normiert. Folgende Parameter wurden in automatisch ausgegebenen Volumen-Zeit- und Volumen-Zeit-Änderungsgraphen bestimmt: enddiastolisches Volumen (EDV, maximales Volumen LV), endsystolisches Volumen (ESV, minimales Volumen LV und Nulldurchgang erste Ableitung), maximale Ausstoßrate (peak ejection rate (PER), erstes Minimum der ersten Ableitung), maximale frühe Füllungsrate (peak early filling rate (PFR), erstes Maximum der ersten Ableitung), Zeit bis PER (time to peak ejection rate (TPER), Zeitintervall von EDV bis PER), Zeit bis PFR (time to peak early filling rate (TPFR), Zeitintervall von ESV bis PFR), maximale späte Füllungsrate (peak atrial filling rate (AFR), zweites Maximum der ersten Ableitung), die mitrale Dezelerationszeit (MDT, manuelles Abgreifen des Nulldurchgangs der Tangente im absteigenden Teil der E-Welle)^{96, 97}. Eine Übersicht der Parameter für die quantitative Analyse der Volumen-Zeit- und Füllungsrate-Kurven ist in den Tabellen 5 und 6 dargestellt. Eine fiktive Volumen-Zeit-Kurve und deren Ableitung ist beispielhaft in Abbildung 2 dargestellt. Die LVEF wurde als prozentualer Anteil des Schlagvolumens (definiert als enddiastolisches minus endsystolisches Volumen) am enddiastolischen Volumen berechnet.


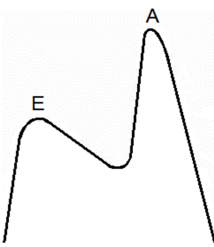
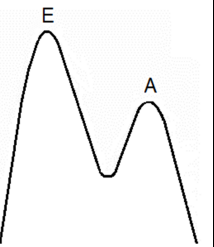
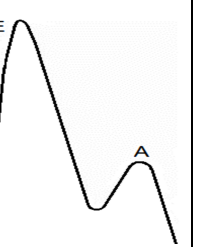
Die kardiale Auswurfleistung pro Minute (Herzminuten- bzw. Herzzeitvolumen, *cardiac output*) wurde als Herzfrequenz mal Schlagvolumen berechnet. Darüber hinaus wurde die Größe des linken Atriums anhand des Mittelwerts aus 2-Kammerblick und 4-Kammerblick sowie die des rechten Atriums anhand des 4-Kammerblicks abgeschätzt⁹⁸.

| Tabelle 5: Analyse der Volumen-Zeit-Kurven | | |
|---|----------------|---|
| Parameter | Einheit | Bedeutung |
| RR-Intervall | ms | Dauer einer Herzaktion |
| t (Systole) | ms | Dauer der Systole |
| t (Diastole) | ms | Dauer der Diastole |
| EDV | ml | Enddiastolisches Volumen |
| t (EDV) | ms | Zeitpunkt der Enddiastole (hier normiert t=0) |
| ESV | ml | Endsystolisches Volumen |
| t (ESV) | ms | Zeitpunkt der Endsystole (Dauer EDV bis ESV) |

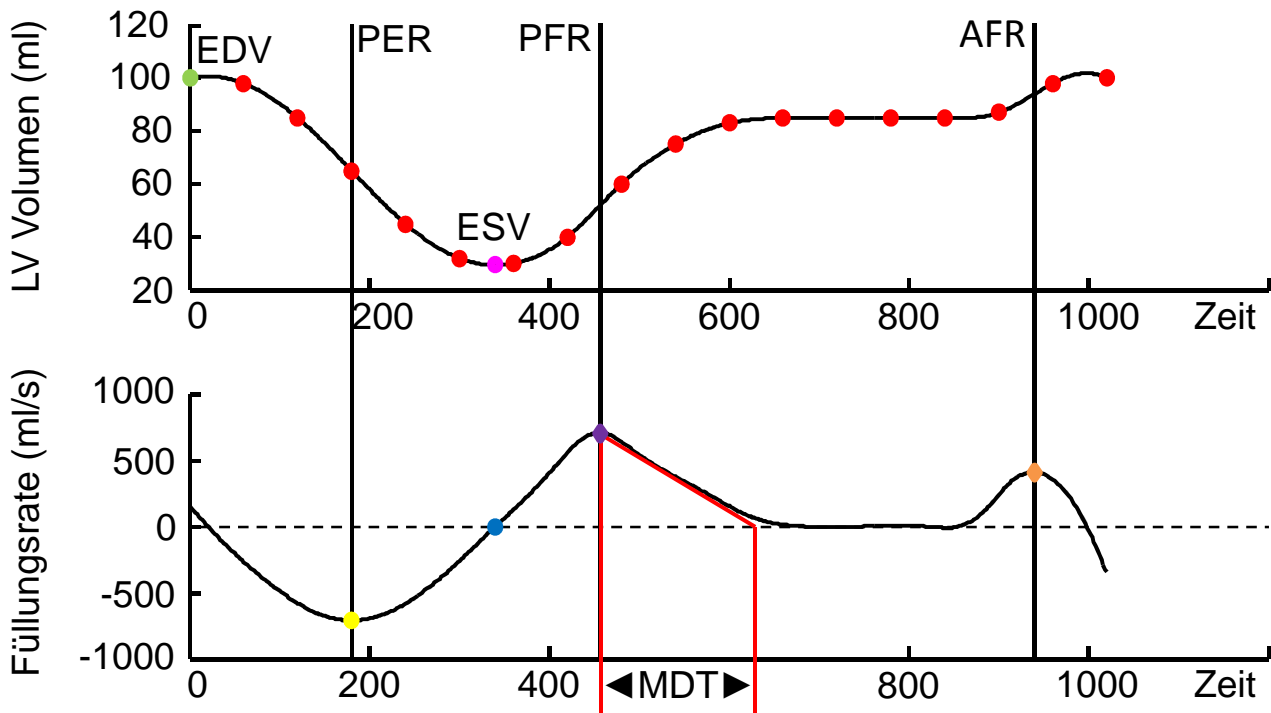
| Tabelle 6: Analyse der Füllungsraten-Kurven | | |
|---|----------------|---|
| Parameter | Einheit | Bedeutung |
| Peak ejection rate (PER) | (ml/s) | Maximale Ausflussgeschwindigkeit während der Systole |
| t (PER) | ms | Zeitpunkt PER (Dauer EDV bis PER) |
| Time to peak ejection rate (TPER) | ms | Zeit von EDV bis PER (= t (PER)) |
| Peak early filling rate (PFR) (= Peak rapid filling rate) | [E] (ml/s) | Einflussgeschwindigkeit in den linken Ventrikel während der frühen Diastole |
| t (PFR) | ms | Zeitpunkt PFR (Dauer EDV bis PFR) |
| Time to peak filling rate (TPFR) | ms | Zeit von ESV bis PFR |
| Peak atrial filling rate (AFR) (= Peak late filling rate) | [A] (ml/s) | Einflussgeschwindigkeit während der Kontraktion des linken Vorhofs |
| t (AFR) | ms | Zeitpunkt AFR (Dauer EDV bis AFR) |
| Transmitraler Flussquotient | [E/A] | Quotient PFR/AFR (E/A) |

3.4.2. Auswertung und Einteilung der diastolischen Herzfunktion

Eine Übersicht über die Einteilung der diastolischen Dysfunktion und der verwendeten Parameter ist in Tabelle 7 dargestellt.

| Tabelle 7: Einteilung der diastolischen Dysfunktion | | | | |
|--|--|--|---|--|
| Grad der Dysfunktion | Normal | Typ 1 | Typ 2 | Typ 3 |
| Störungsmuster | | Relaxationsstörung | Pseudo-normalisation | Restriktionsstörung |
| E/A Ratio | 1 – 2 | < 1 | 1 – 2 | > 2 |
| Konfiguration der Füllungsrate-Kurve |  |  |  |  |
| MDT (ms) ⁹⁹ | 150-220 | >220 | 150-220 | <150 |
| Größe LA (ml) ⁹⁸ (2D-Planimetrie) ¹⁰⁰ | 80±19 ≤24cm ² | 77±22 | 95±31 | 115±25 |
| PFR (ml/min) | < 344 | | | |
| TPFR (ms) | <200 (<221 ¹⁰⁰ , <192 ¹⁰¹) | | | |

(A) Volumen-Zeit-Kurve



(B) 1. Ableitung - Füllungsrate

Abbildung 2: Analyse der Volumen-Zeit-Kurve

Beispielhafte Darstellung der Auswertung eines fiktiven Datensatzes mit der resultierenden **Volumen-Zeit-Kurve (A)** und der **Füllungsrate** **(B)**. EDV (100ml, grün) ESV (30ml, pink; gleichzeitig Nulldurchgang der 1. Ableitung, blau) PER (709ml/s, Minimum der ersten Ableitung, gelb) PFR (704,2ml/s, erstes Maximum der ersten Ableitung, lila) AFR (409,4ml/s, zweites Maximum der ersten Ableitung, orange). E/A Verhältnis 1,72. Zusätzlich ist die Evaluation der mitralen Dezelerationszeit (MDT) dargestellt. Einzelheiten siehe 3.4.1.

3.4.3 Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse

Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde durch eine Inter- und Intraobserveranalyse überprüft. Bei zehn zufällig ausgewählten Patienten mit segmentierter sowie Echtzeit Cine-Bildgebung führte einerseits ein zweiter erfahrener Auswerter geblindet die Erfassung der endo- und epikardialen Konturen sowie die Auswertung der beiden Volumen-Zeit-Kurven (HR und CRT) durch. Andererseits wurde die Auswertung derselben zehn Patienten durch den ersten Auswerter ca. sechs Monate nach der ersten Auswertung wiederholt. Per einfachem t-Test wurde die mittlere Differenz der Wertepaare für die verschiedenen Parameter gegen den Nullwert (perfekte Übereinstimmung) verglichen. Zusätzlich wurde der Intraklassen-Koeffizient (*intraclass coefficient*, ICC) zur Beurteilung der Übereinstimmung berechnet. In einem zweiten Schritt wurde zur Beurteilung der Übereinstimmung der aus den Werten abgeleiteten Gradeinteilung der diastolischen Dysfunktion der Kappa-Wert berechnet.

3.4.4 Korrelation der Herzfunktion: Kardio-MRT und NT-proBNP

Im Rahmen des Studienprotokolls wurde an Tag 1 eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP durchgeführt. Es erfolgte eine alters- und geschlechtsadaptierte Dichotomisierung der NT-proBNP Werte in „normal“ und „erhöht“ nach publizierten Grenzwerten¹⁰². Mit Hilfe des Mann-Whitney U Tests wurde auf statistisch signifikante Unterschiedlichkeit hinsichtlich der NT-proBNP Werte zwischen den Gruppen „gesund“ und „krank“ (jeweils für diastolische, systolische und globale Herzfunktion) getestet (asymptotische 2-seitige Signifikanz). Mittels Spearman-Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen der LVEF und NT-proBNP bei Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktion untersucht. Mittels Chi-Quadrat Test wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweils als „gesund“ und „krank“ gewerteten Patienten unter der Bedingung eines erhöhten NT-proBNP Wertes bestand.

3.4.5 Korrelation der Herzfunktion: Kardio-MRT und Echokardiographie

Sofern möglich erfolgte eine Korrelation der MR-tomographisch ermittelten Herzfunktion mit der Beurteilung durch die transthorakale Echokardiographie. Der Vergleich der MRT-Daten mit den Ergebnissen der Echokardiographie war dabei kein primäres Ziel der vorliegenden Studie. Sofern klinisch verfügbar erfolgte eine trans-

thorakale und/oder transösophageale Echokardiographie im Rahmen des akutstationären Aufenthalts, wobei kein standardisierter zeitlicher Bezug zu der kardialen MRT gewährleistet werden konnte und die Befunde von unterschiedlichen Untersuchern erhoben wurden. Alle verfügbaren Aussagen hinsichtlich systolischer und diastolischer Herzfunktion wurden für die Analyse herangezogen, eine weiterführende echokardiographische Nachverfolgung der Patienten war jedoch nicht möglich. Zum Test auf systematische Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten wurden die dichotomisierten Untersuchungsergebnisse (im Sinne einer Einteilung in die Kategorien „gesund“ und „krank“) in einer 4-Felder-Tafel abgetragen und mittels McNemar Test verglichen.

3.5 Statistische Analyse

Kategoriale Variablen werden als Häufigkeiten (n) und Prozentangaben (%) angegeben. Als Maße der zentralen Tendenz werden im Falle hinreichend normalverteilter Daten ($|\text{skewness}| < 1$) Mittelwert (Mean) und Standardabweichung (SD) angegeben bzw. Median und Interquartilsabstand (*interquartile range*, IQR) für nicht normalverteilte Variablen. Unterschiede in den Gruppen der Patienten, deren Herzfunktion sowohl mittels segmentierter als auch Echtzeit Cine-Sequenzen ermittelt wurde, wurden unter Zuhilfenahme des t-Tests für verbundene Stichproben getestet. Die graphische Darstellung des Methodenvergleichs entspricht den Empfehlungen von Bland und Altman¹⁰³. Zur Beurteilung der Intra- und Interraterreliabilität erfolgte der Messwertvergleich mittels einfachem t-Test. Überdies wurde für metrische Variablen der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) sowie für ordinale Variablen Cohens Kappa berechnet. Zum Vergleich verbundener Stichproben mit dichotomisiertem Merkmal wurde der McNemar Test verwendet, überdies werden die Testkenngrößen Sensitivität, Spezifität sowie der positiv prädiktive und der negativ prädiktive Wert jeweils in Bezug auf den definierten Goldstandard berichtet. Ein möglicher Zusammenhang in der Verteilung zweier kategorialer Variablen in unverbundenen Stichproben wurde mit dem Chi-Quadrat Test überprüft. Der Mann-Whitney U Test wurde als Rangsummentest für ordinal-skalierte Variablen in unabhängigen Stichproben verwendet. Mittels Spearman-Korrelation wurde die Korrelation zwischen ordinal skalierten, unabhängigen Beobachtungspaaren untersucht. Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms SPSS Statistics 23[®] (IBM Corp., Armonk, New York, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Screening

Zwischen dem 01.05.2014 und dem 31.12.2015 wurden insgesamt 2473 Patienten (2014 n=993, 2015 n=1481, durchschnittlich 124 Patienten pro Monat) für eine mögliche Teilnahme an der Beobachtungsstudie HEBRAS evaluiert. Die Ausschlussgründe sind in Tabelle 8 dargestellt. Insgesamt konnten in diesem Zeitraum 230 Patienten (9,3% der gescreenten Patienten) für die HEBRAS Studie rekrutiert werden. Ein Patient konnte für die statistische Analyse nicht berücksichtigt werden, da sich im Verlauf des stationären Aufenthalts eine andere Diagnose ergab (erstmaliger komplex-fokaler epileptischer Anfall), sodass sich für die folgenden Auswertungen eine Gesamtfallzahl von n=229 ergibt.

| Tabelle 8: Übersicht über die Ein- und Ausschlussgründe HEBRAS 2014/2015 | | | |
|---|---------------------------------------|--|--------------------|
| | 01.05.2014 – 31.12.2014 n = 992 | 01.01.2015 – 31.12.2015 n = 1481 | Gesamt n = 2473 |
| Einschlüsse | 81 (8,2%) | 149 (10,1%) | 230 (9,3%) |
| Teilnahme abgelehnt | 57 (5,7%) | 87 (5,9%) | 144 (5,8%) |
| TIA | 79 (8,0%) | 71 (4,8%) | 150 (6,1%) |
| Blutung | 63 (6,4%) | 97 (6,5%) | 160 (6,5%) |
| Kein Infarktnachweis | 82 (8,3%) | 149 (10,1%) | 231 (9,3%) |
| Andere Diagnose | 156 (15,7%) | 276 (18,6%) | 432 (17,5%) |
| Bekanntes Vorhofflimmern | 116 (11,7%) | 176 (11,9%) | 292 (11,8%) |
| MRT Kontraindikation | 18 (1,8%) | 28 (1,9%) | 46 (1,9%) |
| Nicht einwilligungsfähig | 141 (14,2%) | 220 (14,9%) | 361 (14,6%) |
| <i>davon Aphasie</i> | 96 (9,7%) | 171 (11,5%) | 267 (10,8%) |
| <i>davon Sonstiges*</i> | 45 (4,5%) | 49 (3,3%) | 94 (3,8%) |
| Leber-/Nieren/Herzinsuff. | 20 (2,0%) | 26 (1,8%) | 46 (1,9%) |
| Zeitfenster | 100 (10,1%) | 77 (5,2%) | 177 (7,2%) |
| Sonstiges [†] | 79 (8,0%) | 125 (8,4%) | 204 (8,2%) |
| *z.B. aufgrund von Blindheit oder unzureichenden Sprachkenntnissen | | | |
| †z.B. aufgrund von konkurrierendem Studieneinschluss, gesetzlicher Betreuung oder frühzeitiger Entlassung | | | |

4.2. Basisdaten der Studienkohorte

Eine Übersicht über die Basisdaten der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studienkohorte und die Aufnahmemedikation ist in den Tabellen 9 und 10 dargestellt.

| Tabelle 9: Basisdaten des HEBRAS Patientenkollektivs 2014/2015 (n=229) | |
|---|----------------|
| Weibliches Geschlecht (n, %) | 79 (34,5) |
| Alter (Jahre; Median, IQR) | 69 (58 - 75) |
| Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage; Median, IQR) | 6 (5 - 7) |
| Zerebrale Computertomographie (n, %) | 139 (60,7) |
| • Nativ | 125 (54,6) |
| • Mit CT-Angiographie | 14 (6,1) |
| Zerebrale Magnetresonanztomographie (n, %) | 226 (98,7) |
| Kardiale Magnetresonanztomographie (n, %) | 185 (80,8%) |
| Echokardiographie (n, %) | 147 (64,2) |
| • TTE | 91 (39,7) |
| • TOE | 125 (54,6) |
| NIHSS bei Aufnahme (Median, IQR) | 2 (1 - 4) |
| NIHSS bei Entlassung (Median, IQR) | 0 (0 - 2) |
| mRS bei Aufnahme (Median, IQR) | 2 (1 - 3) |
| mRS bei Entlassung (Median, IQR) | 1 (0 - 2) |
| Barthel Index bei Aufnahme (Median, IQR) | 100 (80 – 100) |
| Barthel Index bei Entlassung (Median, IQR) | 100 (95 – 100) |
| Intravenöse Thrombolyse (n, %) | 46 (20,1) |
| Diabetes mellitus (n, %) | 55 (24,0) |
| Arterielle Hypertonie (n, %) | 162 (70,7) |
| Vorbekannte Herzinsuffizienz (n, %) | 5 (2,2) |
| Hyperlipoproteinämie (n, %) | 121 (52,8) |
| Vorausgegangener ischämischer Schlaganfall oder TIA (n, %) | 54 (23,6) |
| Nikotinabusus (n, %) | 70 (30,6) |

| Tabelle 10: Medikation bei Aufnahme (n=229) | |
|--|-----------|
| Acetylsalicylsäure (n, %) | 66 (28,8) |
| Clopidogrel (n, %) | 6 (2,6) |
| Doppelte Plättchenhemmung (n, %) | 5 (2,2) |
| Orale Antikoagulation (n, %) | 3 (1,3) |
| • Vitamin K Antagonist | 1 (0,4) |
| • NOAK (Rivaroxaban 20mg) | 2 (0,9) |
| Betablocker (n, %) | 71 (31,0) |
| ACE-Hemmer (n, %) | 45 (19,7) |
| Angiotensin-II-Blocker (n, %) | 46 (20,1) |
| Kalziumkanalblocker (n, %) | 39 (17,0) |
| Statine (n, %) | 59 (25,8) |

4.3. Kardiale MRT

Insgesamt wurde bei 185 Patienten (80,8%) eine kardiale MRT durchgeführt, die in 172 Untersuchungen (75,1%) eine Charakterisierung der Herzfunktion mittels Cine-Sequenzen in der kurzen Herzachse beinhaltet. Elf Patienten erhielten eine unvollständige kardiale Bildgebung bzw. brachen die Untersuchung vorzeitig ab und bei zwei Patienten war eine Auswertung der Kurzachsenmessungen aufgrund eines technischen Fehlers nicht möglich. Bei 166 Patienten erfolgte die Akquirierung mittels segmentierter, retrograd EKG-gegateter Sequenzen in Atemanhaltetechnik; 56 Patienten (24,5%) erhielten darüber hinaus beschleunigte prospektiv getriggerte Echtzeit Cine-Sequenzen mit einmaligem Atemanhalten. Beide Modalitäten wurden in 50 Untersuchungen (21,8%) gemessen. Eine kardiale MRT-Bildgebung konnte in 44 Fällen (19,2%) nicht durchgeführt werden, die Gründe hierfür sind in Tabelle 11 dargestellt. Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der durchgeführten MRT-Untersuchungen und der jeweiligen Untersuchungstechniken.

| Tabelle 11: Gründe für nicht durchgeführte kardiale MRT (n=44) | |
|---|------------|
| MRT durch Patient abgelehnt | 24 (54,6%) |
| Patient vor Untersuchung entlassen | 6 (13,6%) |
| Studienabbruch durch Patient („Drop-out“) | 5 (11,4%) |
| Adipositas (MRT nicht möglich) | 3 (6,8%) |
| Klaustrophobie | 2 (4,6%) |
| Incompliance (Unfähigkeit/Unwillen, den Atemanweisungen zu folgen) | 2 (4,6%) |
| Patient nicht zur Untersuchung erschienen | 1 (2,3%) |
| Patient vor Untersuchung verlegt | 1 (2,3%) |

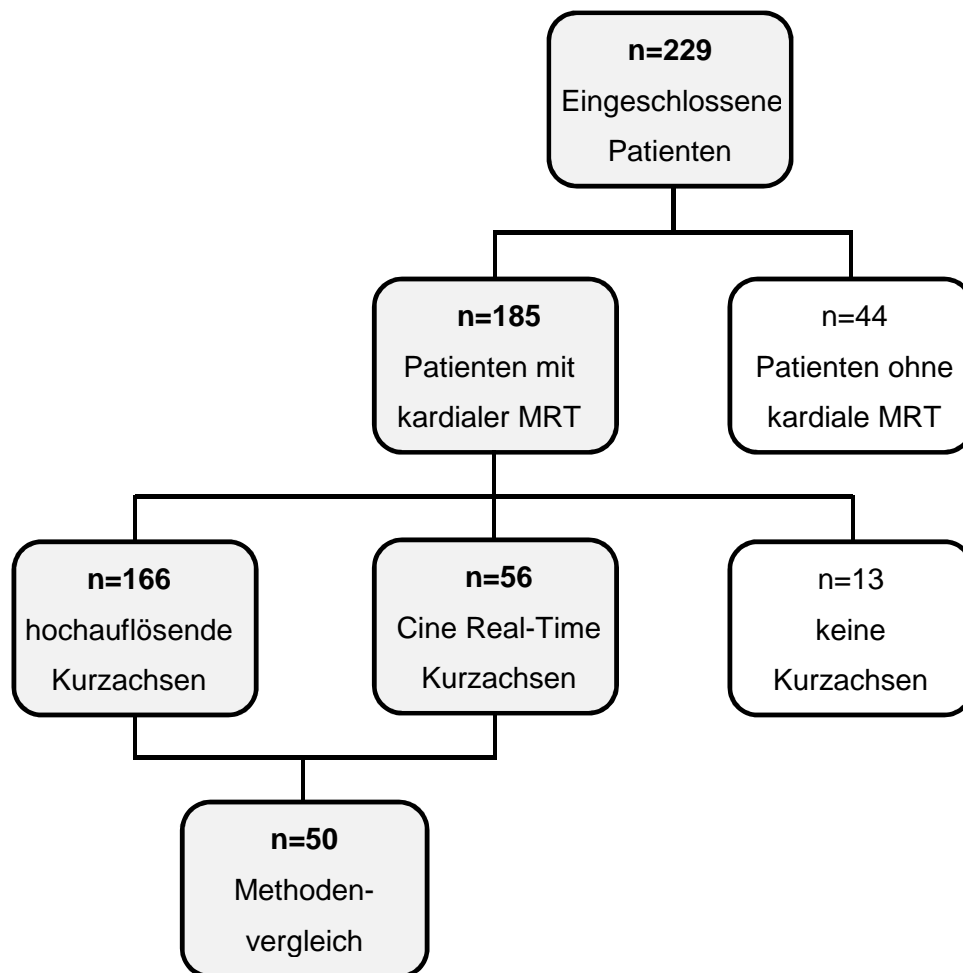


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Übersicht der durchgeführten MRT-Untersuchungen des Herzens und der verwendeten Untersuchungstechniken

Dargestellt sind alle Patienten, die eine kardiale MRT erhielten (n=185) sowie der Anteil, bei dem ein Vergleich der beiden Cine-Sequenztechniken möglich war (n=50).

4.3.1. Analyse der Volumen-Zeit-Kurven

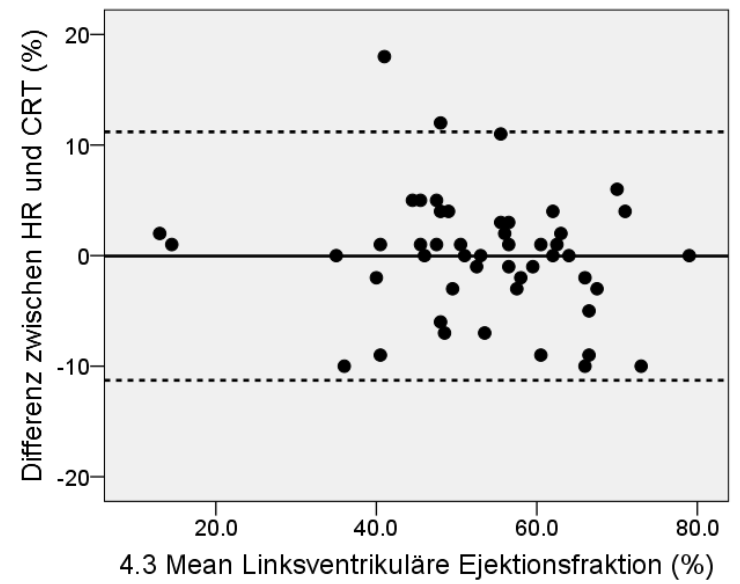
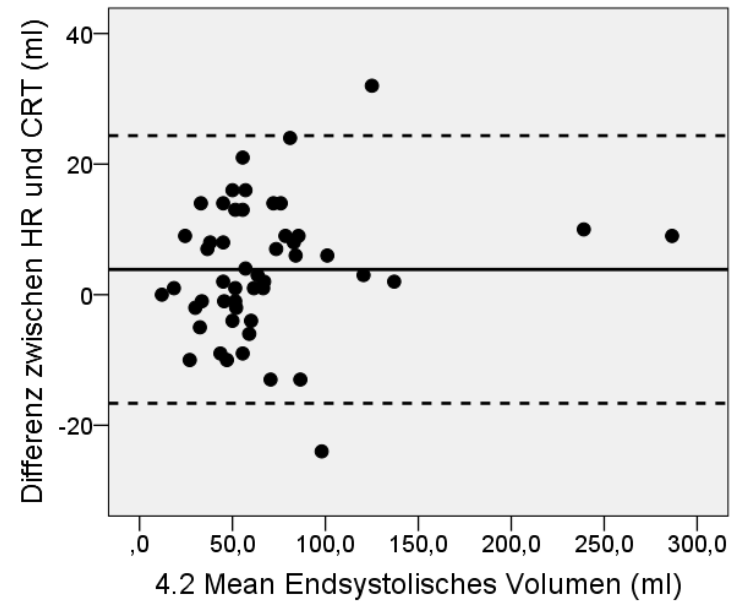
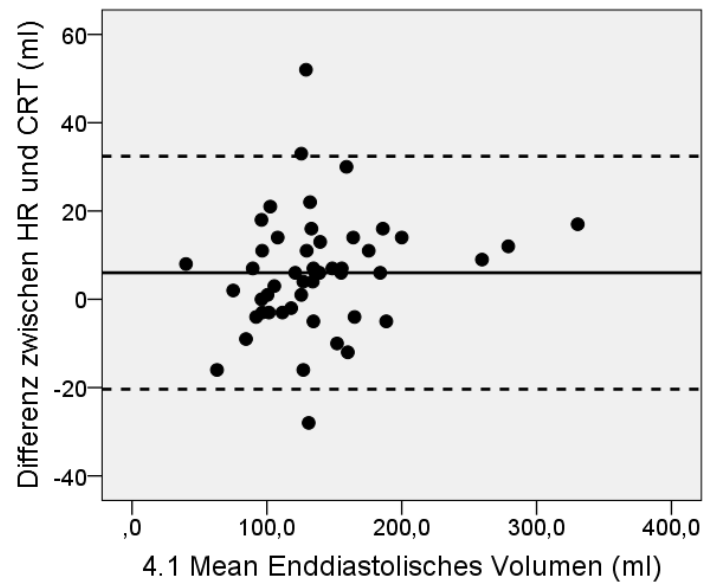
Es erfolgte die Auswertung der Volumen-Zeit-Kurven hinsichtlich der unter 7.5.1. genannten Parameter zur Beurteilung der systolischen und diastolischen Herzfunktion. Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Parameter und die jeweilige CMR-Untersuchungstechnik (HR bzw. CRT) sind in Tabelle 12 aufgeführt. In einem zweiten Schritt wurden die Ergebnisse bei den 50 Patienten, die sowohl hochaufgelöste als auch eine Echtzeitbildgebung erhalten hatten, mittels t-Test auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen untersucht; die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Zur graphischen Darstellung der Gruppenunterschiede wurden Bland-Altman-Plots für die einzelnen Parameter erzeugt (Abbildung 4.1-4.11): die Datenpunkte repräsentieren jeweils für den individuellen Patienten die Differenz des betreffenden Wertes (HR-CRT) auf der y-Achse und den Mittelwert $((HR+CRT)/2)$ auf der x-Achse. Überdies werden die durchschnittliche Differenz (Mean) \pm zwei Standardabweichungen hiervon angegeben.

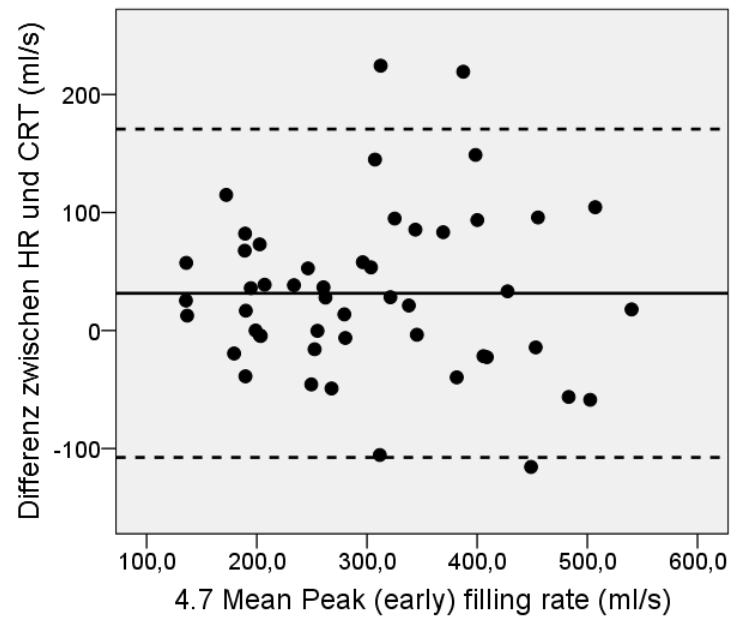
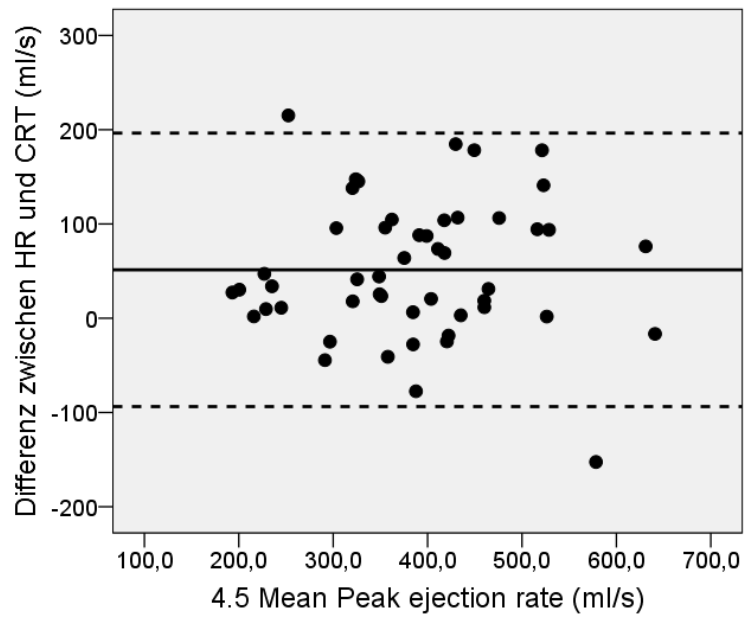
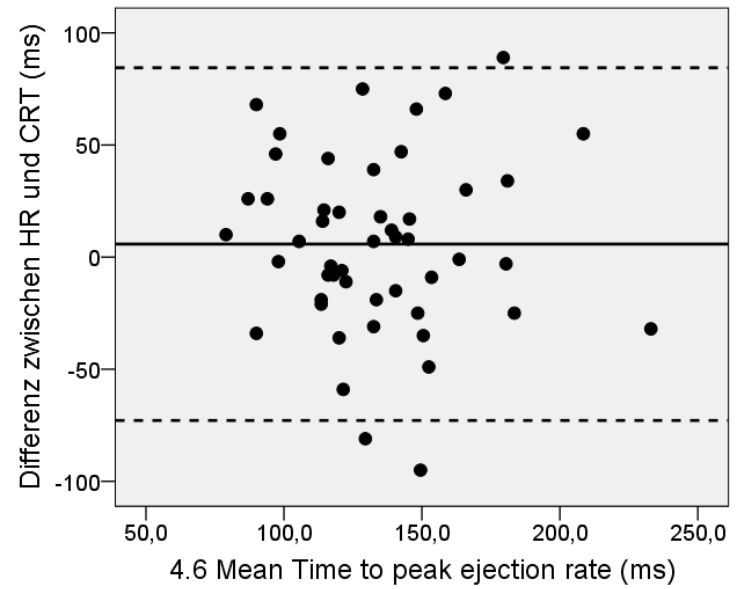
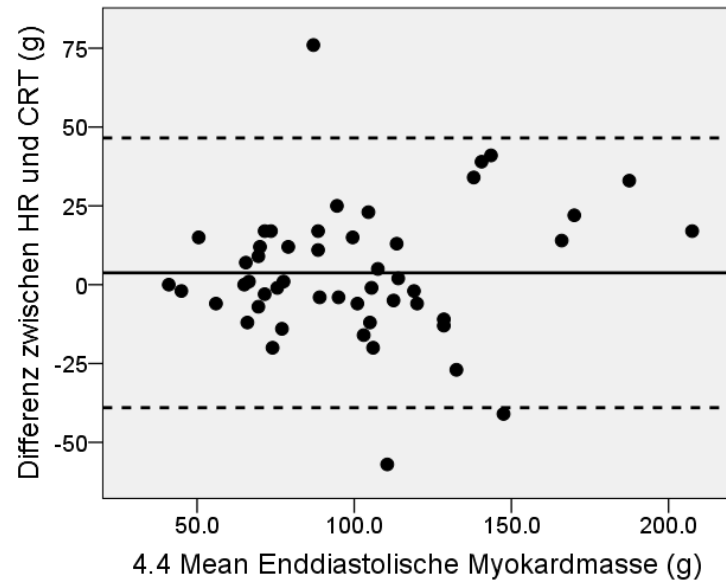
| Tabelle 12: Analyse der Volumen-Zeit-Kurven (Mean \pm SD) | | |
|---|-------------------|-------------------|
| | HR (n=166) | CRT (n=56) |
| Enddiastolisches Volumen (ml) | 135 \pm 43 | 130 \pm 49 |
| Endsystolisches Volumen (ml) | 62 \pm 36 | 65 \pm 45 |
| Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%) | 56 \pm 12 | 53 \pm 14 |
| Enddiastolische Myokardmasse (g) | 88 \pm 32 | 98 \pm 35 |
| Peak ejection rate (ml/min) | 402 \pm 112 | 353 \pm 109 |
| Time to peak ejection rate (ms) | 138 \pm 41 | 130 \pm 38 |
| Peak (early) filling rate (ml/min) | 347 \pm 127 | 277 \pm 112 |
| Time to peak (early) filling rate (ms) | 150 \pm 38 | 156 \pm 37 |
| (Peak) atrial (late) filling rate (ml/s) | 295 \pm 114 | 264 \pm 109 |
| Peak filling rate ratio E/A | 1,34 \pm 0,75 | 1,23 \pm 0,66 |
| Mitral deceleration time (ms) | 61 \pm 19 | 62 \pm 15 |

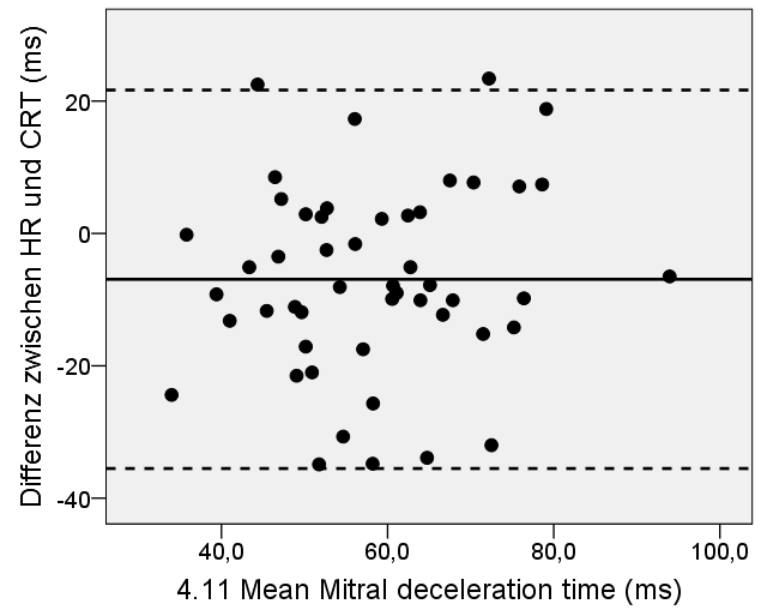
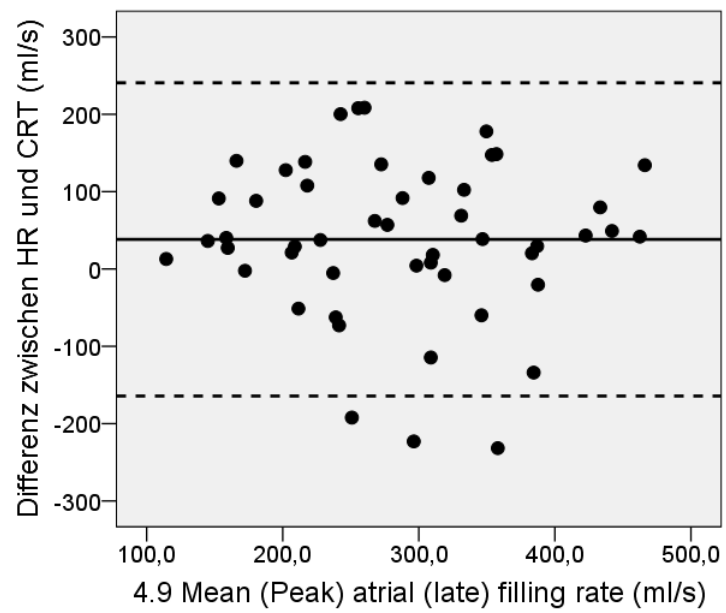
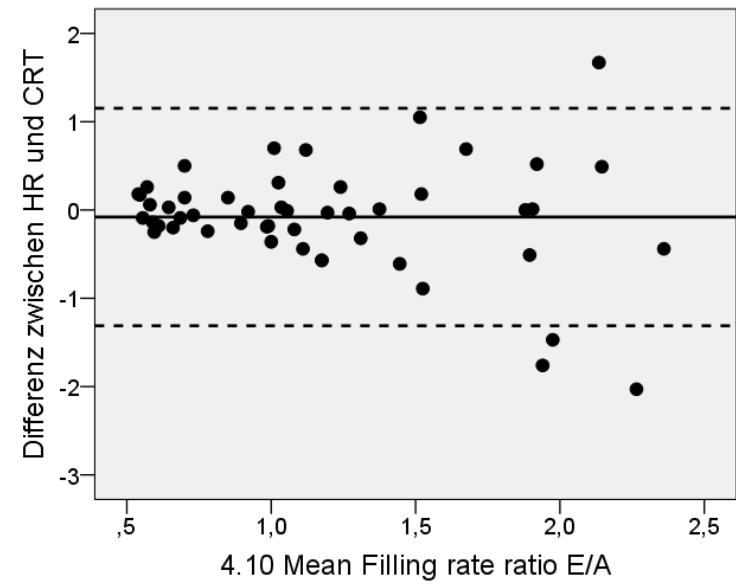
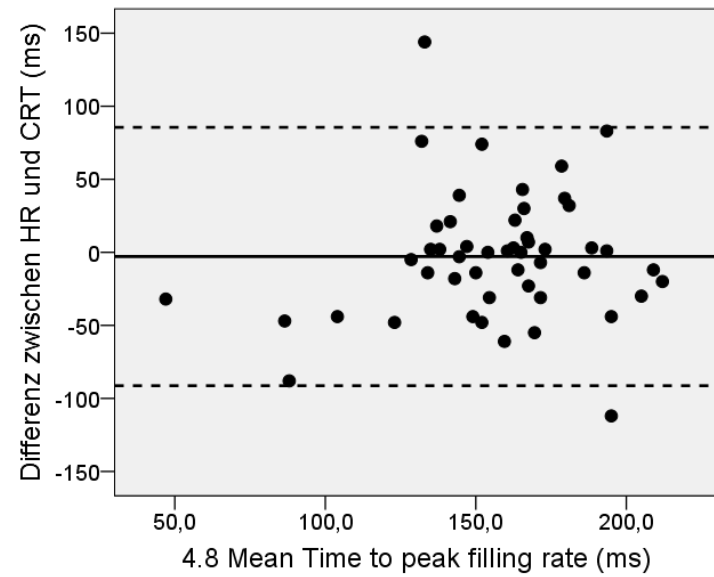
| Tabelle 13: Vergleich segmentierte vs. Echtzeit Cine-Sequenzen (Mean ± SD) | | | | |
|---|------------------|-------------------|---------------------------------|----------|
| | HR (n=50) | CRT (n=50) | mean difference (95% CI) | p |
| Enddiastolisches Volumen (EDV, ml) | 141 ± 53 | 135 ± 50 | 6 (2/10) | 0,002 |
| Endsystolisches Volumen (ESV, ml) | 70 ± 49 | 66 ± 47 | 4 (1/7) | 0,01 |
| Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF, %) | 53 ± 13 | 53 ± 14 | 0 (-2/2) | 0,96 |
| Enddiastolische Myokardmasse (EDMM, g) | 102 ± 39 | 99 ± 36 | 4 (-2/10) | 0,22 |
| Peak ejection rate (PER, ml/min) | 412 ± 113 | 361 ± 112 | 51 (31/72) | <0,001 |
| Time to peak ejection rate (TPER, ms) | 137 ± 37 | 131 ± 37 | 6 (-5/17) | 0,302 |
| Peak (early) filling rate (PFR, ml/min) | 318 ± 112 | 286 ± 114 | 32 (12/51) | 0,002 |
| Time to peak (early) filling rate (TPFR, ms) | 155 ± 40 | 158 ± 37 | -3 (-15/10) | 0,647 |
| (Peak) atrial (late) filling rate (AFR, ml/min) | 304 ± 100 | 266 ± 105 | 38 (9/67) | 0,1 |
| Peak filling rate ratio E/A | 1,15 ± 0,56 | 1,23 ± 0,66 | -0,08 (-0,25/0,10) | 0,365 |
| Mitral deceleration time (MDT, ms) | 55 ± 15 | 62 ± 14 | -7 (-11/-3) | 0,001 |

Abbildung 4.1-4.11: Bland-Altman-Darstellungen

Darstellung des Unterschieds zwischen segmentierter Cine-Sequenz (HR) und Echtzeit-Cine-Sequenz (CRT) für die Auswertung verschiedener kardialer MR-Funktionsparameter gegenüber dem Mittelwert (Mean) der entsprechenden Daten. Angegeben ist der mittlere Unterschied (durchgezogene Linie) und das Konfidenzintervall von ± 2 Standardabweichungen (gestrichelte Linien).







4.3.2. Analyse der Herzfunktion

Die Gesamtzahl der ausgewerteten Patienten beläuft sich auf $n=172$ und setzt sich wie folgt zusammen: 116 Patienten erhielten ausschließlich hochaufgelöste Kurzachsensequenzen, 50 Patienten erhielten sowohl hochaufgelöste als auch Echtzeit-Sequenzen und 6 Patienten erhielten ausschließlich Echtzeit-Sequenzen. Bei denjenigen Patienten, die beide Untersuchungstechniken erhielten, wurden für die Gesamtbetrachtung aller 172 Fälle die Ergebnisse der hochaufgelösten Sequenzen im Sinne eines Goldstandards als maßgeblich betrachtet. In Abbildung 5 und Abbildung 6 sind jeweils originale Datensätze eines Patienten mit normaler Herzfunktion bzw. diastolischer Dysfunktion Grad 1 dargestellt, jeweils auf Grundlage hochaufgelöster und Echtzeit-Bildgebung.

Gemäß den Einteilungskriterien aus Tabelle 7 wurde die diastolische Herzfunktion nach Analyse der Volumen-Zeit-Kurven wie folgt evaluiert: die Auswertung der hochaufgelösten Sequenzen ($n=166$) ergab bei 67 Patienten (40,4%) eine normale diastolische Funktion, bei 59 Patienten (35,5%) eine diastolische Funktionsstörung Grad 1 (gestörte Relaxation), bei 16 Patienten (9,6%) eine diastolische Funktionsstörung Grad 2 (pseudonormal) und bei 24 Patienten (14,5%) eine diastolische Funktionsstörung Grad 3 (restriktiv). Bei 40 dieser 166 Patienten (24,1%) fand sich überdies eine systolische Funktionsstörung (definiert als $LVEF < 50\%$). Eine Übersicht ist in Tabelle 14 dargestellt. Betrachtet man das gleichzeitige Vorliegen einer systolischen bzw. diastolischen Funktionsstörung, so wiesen 56 Patienten (33,7%) eine normale Herzfunktion auf, während sich bei 11 Patienten (6,6%) eine rein systolische und bei 70 Patienten (42,2%) eine rein diastolische Funktionsstörung fand. Insgesamt fand sich bei 29 Patienten (17,5%) eine gemischte systolisch-diastolische Funktionsstörung, dargestellt in Tabelle 15.

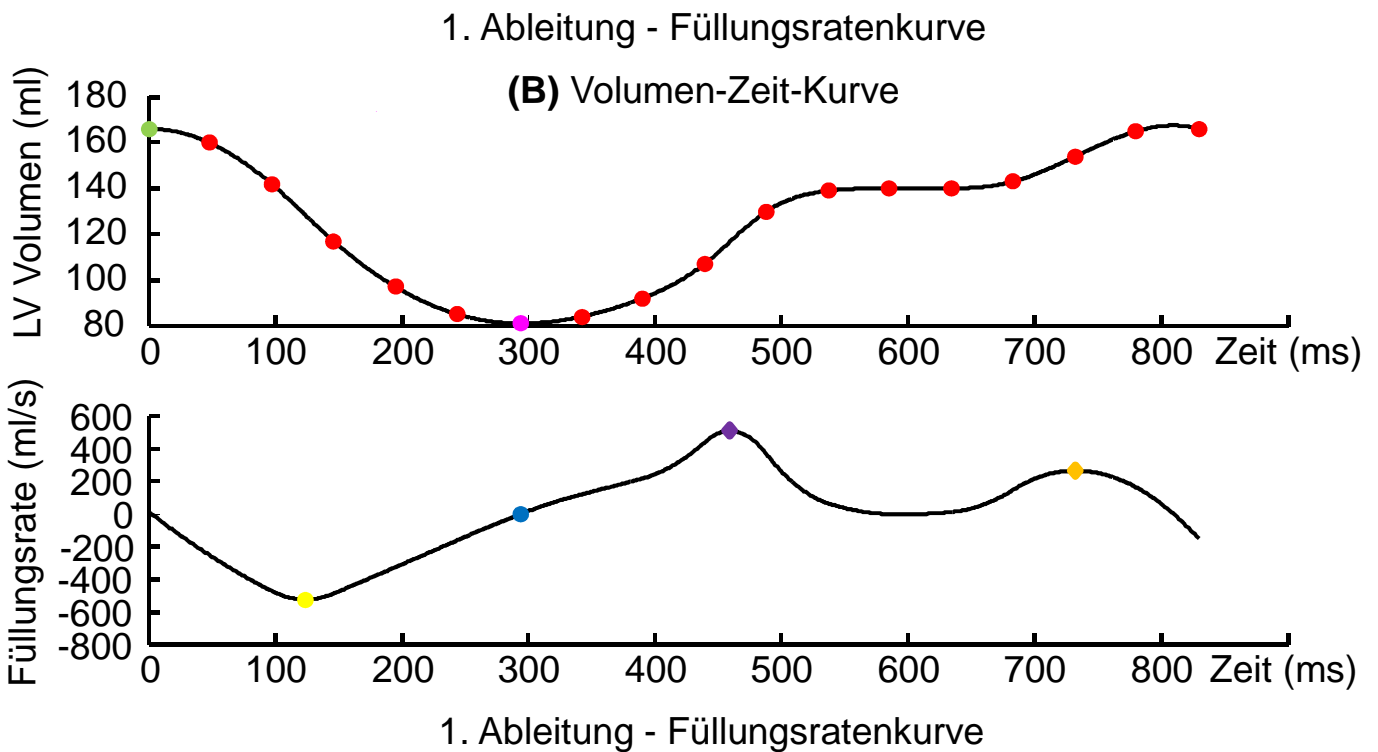
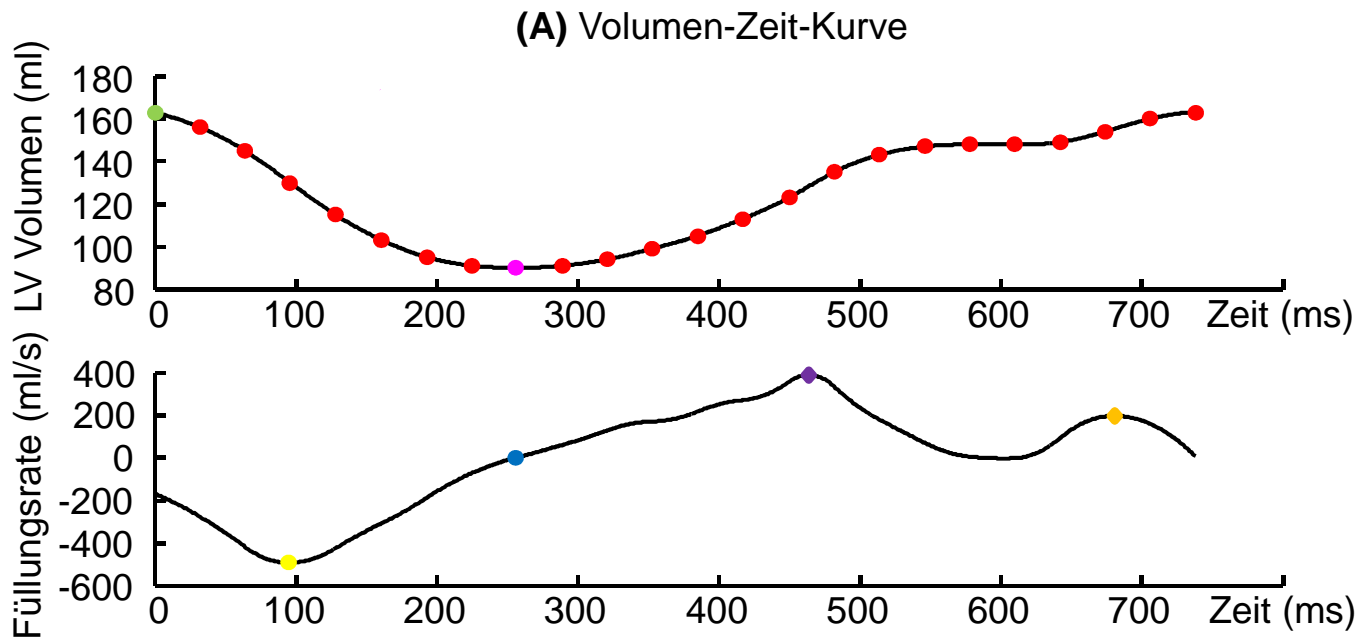
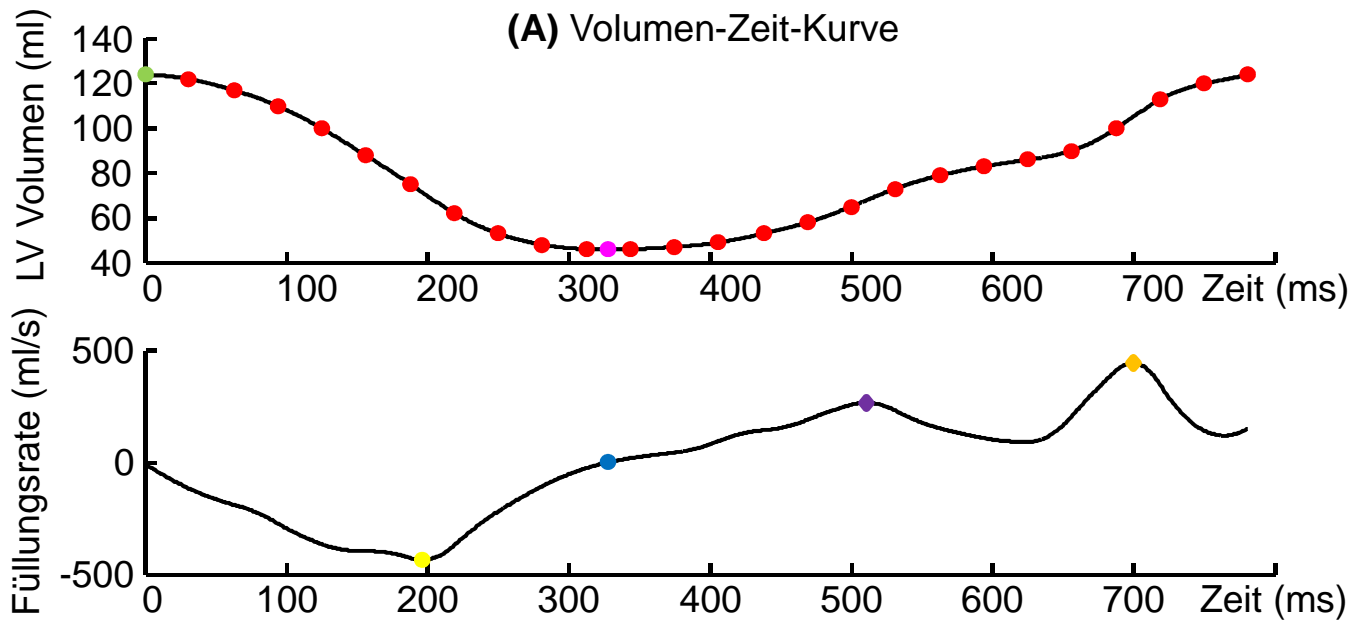
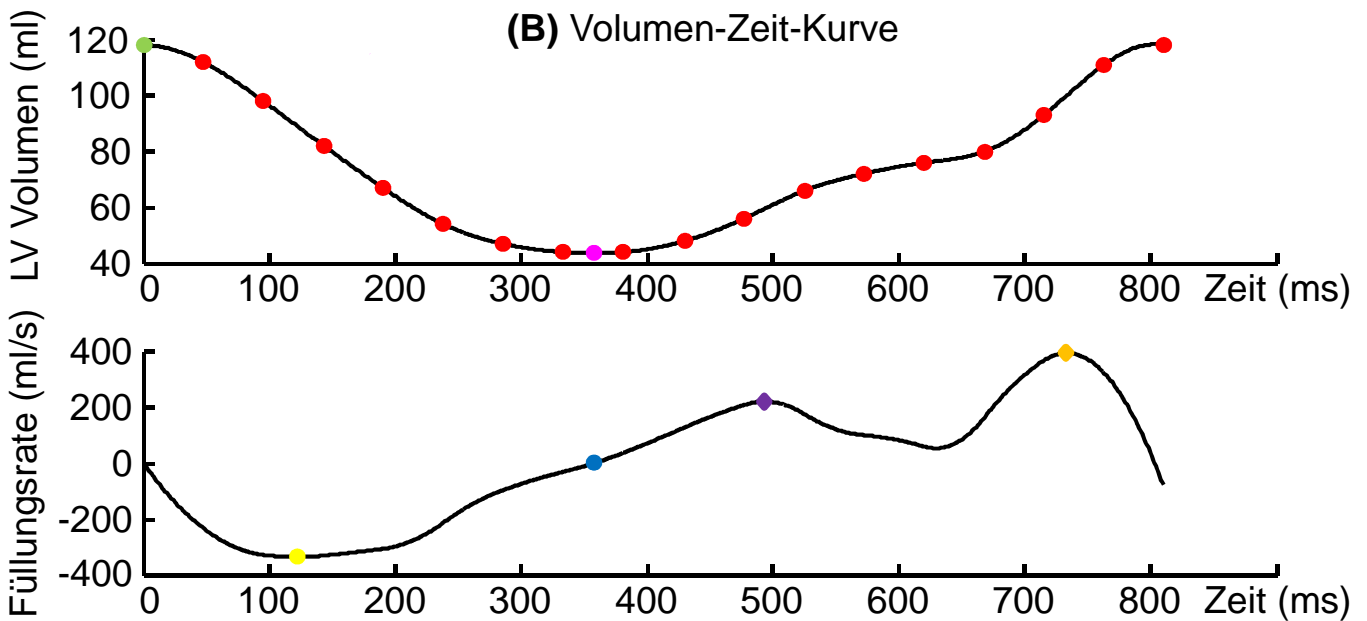


Abbildung 5: Volumen-Zeit- und Füllungsratekurve eines Patienten mit normaler diastolischer Herzfunktion

Beispielhafte Darstellung der Auswertung des Herzzyklus eines originalen Datensatzes (Volumen-Zeit-Kurve und erste Ableitung) eines Patienten mit normaler diastolischer Herzfunktion durch eine **segmentierte Cine-Sequenz (A)** ($E/A=1,98$, $TPFR=208\text{ms}$, $DT=51\text{ms}$) und eine **Echtzeit Cine-Sequenz (B)** ($E/A=1,92$, $TPFR=165\text{ms}$, $DT=57\text{ms}$). Aufgrund der geringeren zeitlichen Auflösung wird ein RR-Interval nur durch 18 Datenpunkte abgebildet.



1. Ableitung – Füllungsratekurve



1. Ableitung - Füllungsratekurve

Abbildung 6: Volumen-Zeit- und Füllungsratekurve eines Patienten mit diastolischer Dysfunktion Grad 1

Beispielhafte Darstellung der Auswertung des Herzzyklus eines originalen Datensatzes (Volumen-Zeit-Kurve und erste Ableitung) eines Patienten mit diastolischer Dysfunktion Grad 1 durch eine **segmentierte Cine-Sequenz (A)** ($E/A=0,60$, $TPFR=183ms$, $DT=59ms$) und eine **Echtzeit Cine-Sequenz (B)** ($E/A=0,56$, $TPFR=135ms$, $DT=61ms$). Aufgrund der geringeren zeitlichen Auflösung wird ein RR-Intervall nur durch 18 Datenpunkte abgebildet.

Die Auswertung der Echtzeit Cine-Sequenzen (n=56) ergab bei 21 Patienten (37,5%) eine normale diastolische Funktion, bei 25 Patienten (44,6%) eine diastolische Funktionsstörung Grad 1 (gestörte Relaxation), bei 5 Patienten (8,9%) eine diastolische Funktionsstörung Grad 2 (pseudonormal) und bei ebenfalls 5 Patienten (8,9%) eine diastolische Funktionsstörung Grad 3 (restriktiv). Bei 20 dieser 56 Patienten (35,7%) fand sich überdies eine systolische Funktionsstörung (definiert als LVEF < 50%). Global betrachtet wiesen 15 Patienten (26,8%) eine normale Herzfunktion hinsichtlich der betrachteten systolischen und diastolischen Parameter auf, während sich bei 6 Patienten (10,7%) eine rein systolische und bei 21 Patienten (37,5%) eine rein diastolische Funktionsstörung fand. Insgesamt fand sich bei 14 Patienten (25,0%) eine gemischte systolisch-diastolische Funktionsstörung.

| Tabelle 14: Systolische und diastolische Herzfunktion (n, %) | | | |
|---|-------------------|-------------------|---------------------|
| | HR (n=166) | CRT (n=56) | Alle (n=172) |
| Systolische Herzfunktion | | | |
| LVEF ≥50% | 126 (75,9) | 36 (64,3) | 129 (75,0) |
| LVEF <50% | 40 (24,1) | 20 (35,7) | 43 (25,0) |
| Diastolische Herzfunktion | | | |
| Normale diastolische Funktion | 67 (40,4) | 21 (37,5) | 70 (40,7) |
| Diastolische Dysfunktion Grad 1 | 59 (35,5) | 25 (44,6) | 62 (36,1) |
| Diastolische Dysfunktion Grad 2 | 16 (9,6) | 5 (8,9) | 16 (9,3) |
| Diastolische Dysfunktion Grad 3 | 24 (14,5) | 5 (8,9) | 24 (13,9) |

| Tabelle 15: Systolische und diastolische Dysfunktion (n, %) | | | |
|--|-------------------|-------------------|---------------------|
| | HR (n=166) | CRT (n=56) | Alle (n=172) |
| Normal | 56 (33,7) | 15 (26,8) | 57 (33,1) |
| Nur systolische Dysfunktion | 11 (6,6) | 6 (10,7) | 13 (7,6) |
| Nur diastolische Dysfunktion | 70 (42,2) | 21 (37,5) | 72 (41,9) |
| Gemischte Dysfunktion | 29 (17,5) | 14 (25,0) | 30 (17,4) |

Bezogen auf die 50 Patienten, für die sowohl eine Auswertung segmentierter als auch von Echtzeit Cine-Sequenzen durchgeführt wurde, fand sich eine Verteilung hinsichtlich systolischer und diastolischer Herzfunktion wie in Tabelle 16 dargestellt.

| Tabelle 16: Vergleich Herzfunktion HR vs. CRT Sequenzen (n; %) | | |
|---|------------------|-------------------|
| | HR (n=50) | CRT (n=50) |
| Systolische Herzfunktion | | |
| LVEF \geq 50% | 35 (70) | 33 (66) |
| LVEF <50% | 15 (30) | 17 (34) |
| Diastolische Herzfunktion | | |
| Normale diastolische Funktion | 15 (30) | 18 (36) |
| Diastolische Dysfunktion Grad 1 | 25 (50) | 22 (44) |
| Diastolische Dysfunktion Grad 2 | 4 (8) | 5 (10) |
| Diastolische Dysfunktion Grad 3 | 6 (12) | 5 (10) |

Zum Test auf systematische Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungsmodalitäten wurden die dichotomisierten Untersuchungsergebnisse (im Sinne einer Einteilung in die Kategorien „gesund“ und „krank“) in einer 4-Felder-Tafel abgetragen und mittels McNemar Test verglichen. Die Ergebnisse werden in Tabelle 17 dargestellt.

| Tabelle 17: Test auf systematische Unterschiede zwischen HR und CRT Diagnostik bei Vorliegen einer gestörten Herzfunktion (n, %) | | | | | |
|---|-----------|------------|-----------|-----------|-------|
| | | CRT gesund | CRT krank | Σ | p |
| Systolische Herzfunktion | HR gesund | 12 (24,0) | 3 (6,0) | 15 (30,0) | 0,727 |
| | HR krank | 5 (10,0) | 30 (60,0) | 35 (70,0) | |
| | Σ | 17 (34,0) | 33 (66,0) | 50 (100) | |
| Diastolische Herzfunktion | HR gesund | 9 (18,0) | 6 (12,0) | 15 (30,0) | 0,607 |
| | HR krank | 9 (18,0) | 26 (52,0) | 35 (70,0) | |
| | Σ | 18 (36,0) | 32 (64,0) | 50 (100) | |
| Globale Herzfunktion | HR gesund | 6 (12,0) | 7 (14,0) | 13 (26,0) | 1,000 |
| | HR krank | 8 (16,0) | 29 (58,0) | 37 (74,0) | |
| | Σ | 14 (28,0) | 36 (72,0) | 50 (100) | |

Hierbei fand sich kein systematischer Unterschied zwischen den jeweils unterschiedlich beurteilten Patienten, wobei insgesamt etwa 16-30% der Patienten je nach Methode verschieden beurteilt wurden (2-seitiger Signifikanztest, Monte Carlo Approximation).

Im Vergleich der Echtzeit Cine-Sequenzen mit dem „Goldstandard“ segmentierter Sequenzen fanden sich folgende Kennziffern für die Güte der Analysemethode wie in Tabelle 18 beschrieben:

| Tabelle 18: Testgüte Echtzeit Cine vs. segmentierte Cine-Sequenzen | | | |
|---|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| | Diastolische Herzfunktion | Systolische Herzfunktion | Globale Herzfunktion |
| Sensitivität | 74,3% | 85,7% | 78,4% |
| Spezifität | 60,0% | 80,0% | 46,2% |
| Positiv prädiktiver Wert (PPW) | 81,0% | 91,0% | 81,0% |
| Negativ prädiktiver Wert (NPW) | 50,0% | 71,0% | 43,0% |

4.3.3 Intra- und Interobserverauswertung

In den Tabellen 19.1 und 19.2 sind die Ergebnisse des Intraobserververgleichs und in den Tabellen 20.1 und 20.2 die Ergebnisse des Interobserververgleichs dargestellt. Sowohl der Intraobserver- als auch der Interobserververgleich wiesen für den Parameter MDT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Messungen in beiden Untersuchungstechniken (HR und CRT) auf. Die Gradeinteilung der diastolischen Dysfunktion bei den hier verglichenen zehn Patienten unterschied sich im Intraobserververgleich nach Auswertung der segmentierten Cine-Sequenzen in keinem Fall (Kappa 1,0) und nach Auswertung der Echtzeit Cine-Sequenzen in einem Fall (Kappa 0,78). Der Interobserververgleich wies im Fall der segmentierten Cine-Sequenzen einen unterschiedlich beurteilten Patienten auf (Kappa 0,78), während im Fall der Cine Echtzeit-Sequenzen alle Patienten gleich beurteilt wurden (Kappa 1,0).

Tabelle 19.1: Intraobserververgleich kardialer Funktionsparameter durch Analyse segmentierter Cine-Sequenzen (n=10)

| Parameter | Messung 1 (mean ± SD) | Messung 2 (mean ± SD) | mean difference (95% CI) | p | ICC (95% CI) |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|-------------------|
| EDV | 111 ± 40 | 111 ± 39 | 0 (-8/8) | 1,000 | 0,97 (0,88/0,99) |
| ESV | 50 ± 26 | 51 ± 24 | -0,3 (-5/5) | 0,896 | 0,97 (0,87/0,99) |
| LVEF | 57 ± 11 | 56 ± 10 | 1 (-1/4) | 0,301 | 0,93 (0,77/0,98) |
| EDMM | 88 ± 29 | 83 ± 27 | 5 (0/11) | 0,051 | 0,95 (0,83/0,99) |
| PER | 380 ± 102 | 369 ± 131 | 11 (-31/54) | 0,558 | 0,88 (0,61/0,97) |
| TPER | 162 ± 40 | 156 ± 34 | 6 (-19/31) | 0,593 | 0,26 (-0,38/0,74) |
| PFR | 295 ± 118 | 273 ± 99 | 22 (-22/66) | 0,286 | 0,84 (0,49/0,96) |
| TPFR | 162 ± 40 | 156 ± 34 | 6 (-19/31) | 0,593 | 0,60 (0,03/0,88) |
| AFR | 309 ± 105 | 288 ± 135 | 20 (-25/66) | 0,335 | 0,86 (0,56/0,96) |
| E/A ratio | 1,0 ± 0,5 | 1,1 ± 0,5 | -0,1 (-0,3/0,2) | 0,536 | 0,79 (0,39/0,94) |
| MDT | 58 ± 18 | 68 ± 19 | -10 (-17/-3) | 0,011 | 0,73 (0,26/0,93) |

Tabelle 19.2: Intraobserververgleich kardialer Funktionsparameter durch Analyse von Echtzeit Cine-Sequenzen (n=10)

| Parameter | Messung 1 (mean ± SD) | Messung 2 (mean ± SD) | mean difference (95% CI) | p | ICC (95% CI) |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|-------------------|
| EDV | 112 ± 40 | 110 ± 40 | 2 (-9/13) | 0,692 | 0,93 (0,76/0,98) |
| ESV | 49 ± 26 | 47 ± 25 | 2 (-6/10) | 0,557 | 0,91 (0,68/0,98) |
| LVEF | 58 ± 11 | 59 ± 10 | -1 (-4/2) | 0,515 | 0,93 (0,75/0,98) |
| EDMM | 92 ± 25 | 87 ± 27 | 5 (-1/11) | 0,071 | 0,94 (0,78/0,98) |
| PER | 321 ± 88 | 317 ± 75 | 4 (-23/32) | 0,736 | 0,90 (0,67/0,97) |
| TPER | 113 ± 42 | 120 ± 31 | -8 (-39/24) | 0,599 | 0,33 (-0,31/0,77) |
| PFR | 262 ± 129 | 266 ± 94 | -4 (-52/43) | 0,844 | 0,84 (0,51/0,96) |
| TPFR | 138 ± 35 | 150 ± 31 | -12 (-37/13) | 0,314 | 0,44 (-0,20/0,82) |
| AFR | 295 ± 122 | 250 ± 123 | 46 (-37/127) | 0,241 | 0,54 (-0,06/0,86) |
| E/A ratio | 1,2 ± 0,5 | 1,1 ± 0,9 | 0,1 (-0,4/0,6) | 0,611 | 0,58 (0,01/0,88) |
| MDT | 58 ± 13 | 72 ± 14 | -14 (-21/-6) | 0,002 | 0,36 (-0,28/0,79) |

Tabelle 20.1: Interobserververgleich kardialer Funktionsparameter durch Analyse segmentierter Cine-Sequenzen (n=10)

| Parameter | Analyst 1 (mean ± SD) | Analyst 2 (mean ± SD) | mean difference (95% CI) | p | ICC (95% CI) |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|-------------------|
| EDV | 111 ± 40 | 111 ± 38 | -1 (-6/5) | 0,818 | 0,98 (0,92/0,99) |
| ESV | 50 ± 26 | 49 ± 24 | 1 (-4/7) | 0,627 | 0,96 (0,83/0,99) |
| LVEF | 57 ± 11 | 58 ± 10 | -1 (-5/3) | 0,609 | 0,83 (0,46/0,96) |
| EDMM | 88 ± 29 | 92 ± 31 | -4 (-8/0,1) | 0,055 | 0,98 (0,93/0,99) |
| PER | 380 ± 102 | 420 ± 163 | -38 (-105/28) | 0,225 | 0,76 (0,30/0,94) |
| TPER | 123 ± 29 | 119 ± 32 | 4 (-22/30) | 0,731 | 0,31 (-0,36/0,77) |
| PFR | 295 ± 118 | 284 ± 136 | 11 (-94/115) | 0,825 | 0,35 (-0,32/0,79) |
| TPFR | 162 ± 40 | 171 ± 44 | -9 (-32/14) | 0,405 | 0,72 (0,22/0,92) |
| AFR | 309 ± 105 | 304 ± 126 | 5 (-32/41) | 0,776 | 0,90 (0,66/0,98) |
| E/A ratio | 1,0 ± 0,5 | 1,0 ± 0,3 | 0,1 (-0,3/0,4) | 0,746 | 0,16 (-0,49/0,69) |
| MDT | 58 ± 18 | 89 ± 46 | -31 (-62/-0,1) | 0,049 | 0,25 (-0,42/0,74) |

Tabelle 20.2: Intraobserververgleich kardialer Funktionsparameter durch Analyse von Echtzeit Cine-Sequenzen (n=10)

| Parameter | Analyst 1 (mean ± SD) | Analyst 2 (mean ± SD) | mean difference (95% CI) | p | ICC (95% CI) |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------|--------------------|
| EDV | 112 ± 40 | 109 ± 37 | 2 (-9/14) | 0,638 | 0,92 (0,70/0,98) |
| ESV | 49 ± 26 | 44 ± 19 | 5 (-2/13) | 0,145 | 0,89 (0,62/0,97) |
| LVEF | 58 ± 11 | 61 ± 9 | -3 (-6/0,5) | 0,087 | 0,90 (0,65/0,97) |
| EDMM | 92 ± 25 | 99 ± 35 | -7 (-15/1) | 0,088 | 0,93 (0,75/0,98) |
| PER | 321 ± 88 | 439 ± 186 | -118 (-244/7) | 0,062 | 0,27 (-0,39/0,75) |
| TPER | 113 ± 42 | 130 ± 37 | -17 (-47/13) | 0,227 | 0,45 (-0,21/0,83) |
| PFR | 262 ± 129 | 291 ± 243 | -29 (-240/182) | 0,766 | -0,15 (-0,69/0,50) |
| TPFR | 138 ± 35 | 154 ± 30 | -16 (-36/4) | 0,1 | 0,65 (0,07/0,90) |
| AFR | 295 ± 122 | 277 ± 135 | 18 (-87/123) | 0,706 | 0,35 (-0,32/0,79) |
| E/A ratio | 1,2 ± 0,5 | 1,2 ± 1,1 | -0,02 (-1,0/0,9) | 0,959 | -0,2 (-0,70/0,48) |
| MDT | 58 ± 13 | 88 ± 40 | -30 (-55/-6) | 0,020 | 0,34 (-0,33/0,78) |

4.3.4. Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT

Insgesamt erhielten n=155 (83,8%) der 185 mittels Kardio-MRT untersuchten Patienten kontrastmittelunterstützte Sequenzen. Hierbei fand sich bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (n=110 (71,0%)) keine pathologische Kontrastmittelspätanreicherung. Bei den verbleibenden n=45 Patienten (29,0%) fand sich in 29 Fällen (18,7%, bezogen auf die 155 mit Kontrastmittel untersuchten Patienten) ein subendokardial lokalisiertes, d.h. als ischämisch bzw. post-ischämisch zu wertendes spätes Gadolinium-Enhancement als Korrelat einer stattgehabten Myokardischämie. In 16 Fällen (10,3%) wurde die Kontrastmittelanreicherung bei nicht subendokardialer Verteilung als nicht-ischämische Narbe interpretiert. Eine Übersicht hinsichtlich der kontrastmittelunterstützten Gewebecharakterisierung ist in Abbildung 7 dargestellt. Weiterhin wurde der Zusammenhang von pathologischer später Kontrastmittelanreicherung und dem Vorliegen einer systolischen oder diastolischen Funktionsstörung gemäß der Analyse hochauflösender Kurzachsenpakete (n=166) untersucht. Von diesen 166 Patienten erhielten 144 (86,7%) Kontrastmittel und konnten somit auf Spätanreicherung untersucht werden.

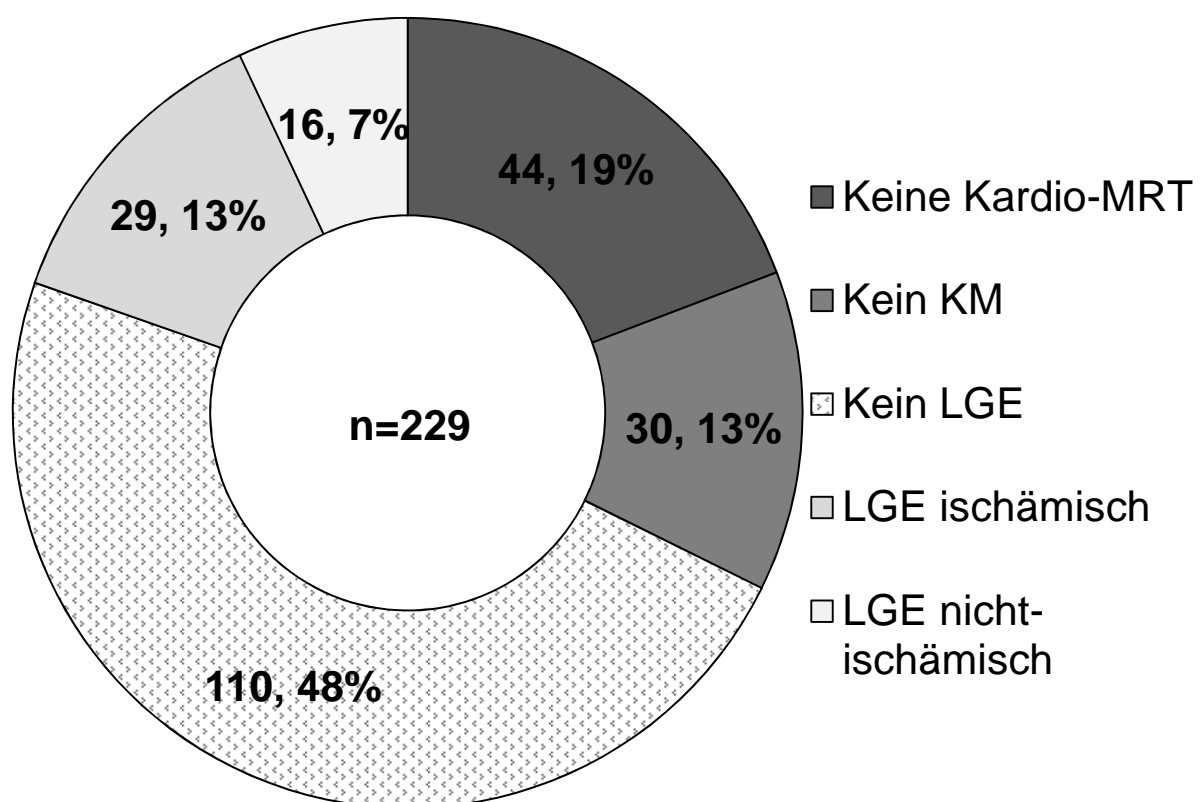


Abbildung 7: Übersicht Kontrastmittelspätanreicherung

Dargestellt ist die Verteilung der Patienten ohne Kardio-MRT bzw. ohne Kontrastmittelgabe sowie die Verteilung der Kontrastmittelspätanreicherung.

Die Überprüfung auf einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Vorliegens einer Kontrastmittelspätanreicherung zwischen den jeweils als „gesund“ und „krank“ gewerteten Patienten erfolgte mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat Tests unter Angabe der exakten 2-seitigen Signifikanz. Bei herzkranken Patienten fand sich häufiger eine Kontrastmittelspätanreicherung als bei herzgesunden Patienten. Dieser Unterschied war hinsichtlich der systolischen und der globalen, nicht aber der diastolischen Herzfunktion signifikant (siehe Tabelle 21).

| Tabelle 21: Assoziation von LGE (global) und Herzfunktionsstörung | | | | | |
|--|------------|------------|-----------|------------|--------|
| | | Kein LGE | LGE | Σ | p |
| Systolische Herzfunktion | CMR gesund | 84 (80,0) | 21 (20,0) | 105 (72,9) | <0,001 |
| | CMR krank | 17 (43,6) | 22 (56,4) | 39 (27,1) | |
| | Σ | 101 (70,1) | 43 (29,9) | 144 (100) | |
| Diastolische Herzfunktion | CMR gesund | 45 (77,6) | 13 (22,4) | 58 (40,3) | 0,138 |
| | CMR krank | 56 (65,1) | 30 (34,9) | 86 (59,7) | |
| | Σ | 101 (70,1) | 43 (29,9) | 144 (100) | |
| Globale Herzfunktion | CMR gesund | 40 (83,3) | 8 (16,7) | 48 (33,3) | 0,02 |
| | CMR krank | 61 (63,5) | 35 (36,5) | 96 (66,7) | |
| | Σ | 101 (70,1) | 43 (29,9) | 144 (100) | |

Mittels Chi-Quadrat Test wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweils als „gesund“ und „krank“ gewerteten Patienten unter der Bedingung einer (post-)ischämischen Kontrastmittelspätanreicherung (n=27) bestand. Bei Patienten mit gestörter Herzfunktion fand sich häufiger eine transmural oder subendokardial konfigurierte Kontrastmittelspätanreicherung als Zeichen einer abgelaufenen Myokardischämie im Vergleich zu Patienten mit normaler Herzfunktion. Im Falle einer gestörten diastolischen oder globalen Herzfunktion fand sich mehr als doppelt so häufig eine (post-)ischämische Kontrastmittelspätanreicherung (70% vs. 30% bzw. 69% vs. 31%), im Falle einer gestörten systolischen Funktion war dies sogar dreimal so häufig (77% vs. 23%). Für die hier beschriebenen Unterschiede konnte jedoch keine statistische Signifikanz im Bezug auf das $\alpha=0,05$ Signifikanzniveau nachgewiesen werden (siehe Tabelle 22).

| Tabelle 22: Assoziation von LGE-Verteilungsmuster und Herzfunktionsstörung | | | | | |
|---|------------|--------------------------|-------------------|-----------|-------|
| | | LGE nicht- ischämisch | LGE ischämisch | Σ | p |
| Systolische Herzfunktion | CMR gesund | 11 (52,4) | 10 (47,6) | 21 (48,8) | 0,062 |
| | CMR krank | 5 (22,7) | 17 (77,3) | 22 (51,2) | |
| | Σ | 16 (37,2) | 27 (62,8) | 43 (100) | |
| Diastolische Herzfunktion | CMR gesund | 7 (53,8) | 6 (46,2) | 13 (30,2) | 0,178 |
| | CMR krank | 9 (30,0) | 21 (70,0) | 30 (69,8) | |
| | Σ | 16 (37,2) | 27 (62,8) | 43 (100) | |
| Globale Herzfunktion | CMR gesund | 5 (62,5) | 3 (37,5) | 8 (18,6) | 0,125 |
| | CMR krank | 11 (31,4) | 24 (68,6) | 35 (81,4) | |
| | Σ | 16 (37,2) | 27 (62,8) | 43 (100) | |

4.4. NT-proBNP als kardialer Marker

Bei 203 der 229 eingeschlossenen Patienten (88,6%) erfolgte die Bestimmung des NT-proBNP, wobei für 146 dieser 203 Patienten MR-tomographische Informationen hinsichtlich diastolischer und systolischer Herzfunktion verfügbar waren. Patienten mit einer gestörten Herzfunktion wiesen durchschnittlich höhere NT-proBNP Werte auf (siehe Tabelle 23), wobei dieser Unterschied nur im Falle der systolischen und globalen Herzfunktion statistisch signifikant war ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,013$), im Falle der diastolischen Herzfunktion jedoch nicht ($p = 0,062$).

| Tabelle 23: Gruppenvergleiche hinsichtlich der durchschnittlichen NT-proBNP Werte bei Patienten mit und ohne gestörte Herzfunktion | | | | |
|---|---|--|--------|--------|
| | Herzfunktion normal NT-proBNP (pg/ml) (Median, IQR) | Herzfunktion gestört NT-proBNP (pg/ml) (Median, IQR) | Z | p |
| Systolische Herzfunktion | n=111 89 (50-200) | n=35 313 (89-665) | -3,562 | <0,001 |
| Diastolische Herzfunktion | n=56 84 (46-196) | n=90 121 (64-326) | -1,867 | 0,062 |
| Globale Herzfunktion | n=47 80 (46-166) | n=99 131 (65-327) | -2,482 | 0,013 |

Abbildung 8 zeigt die Spearman-Korrelation zwischen LVEF und NT-proBNP. Der Korrelationskoeffizient lag bei $r_{Sp} = -0,177$ ($p=0,032$).

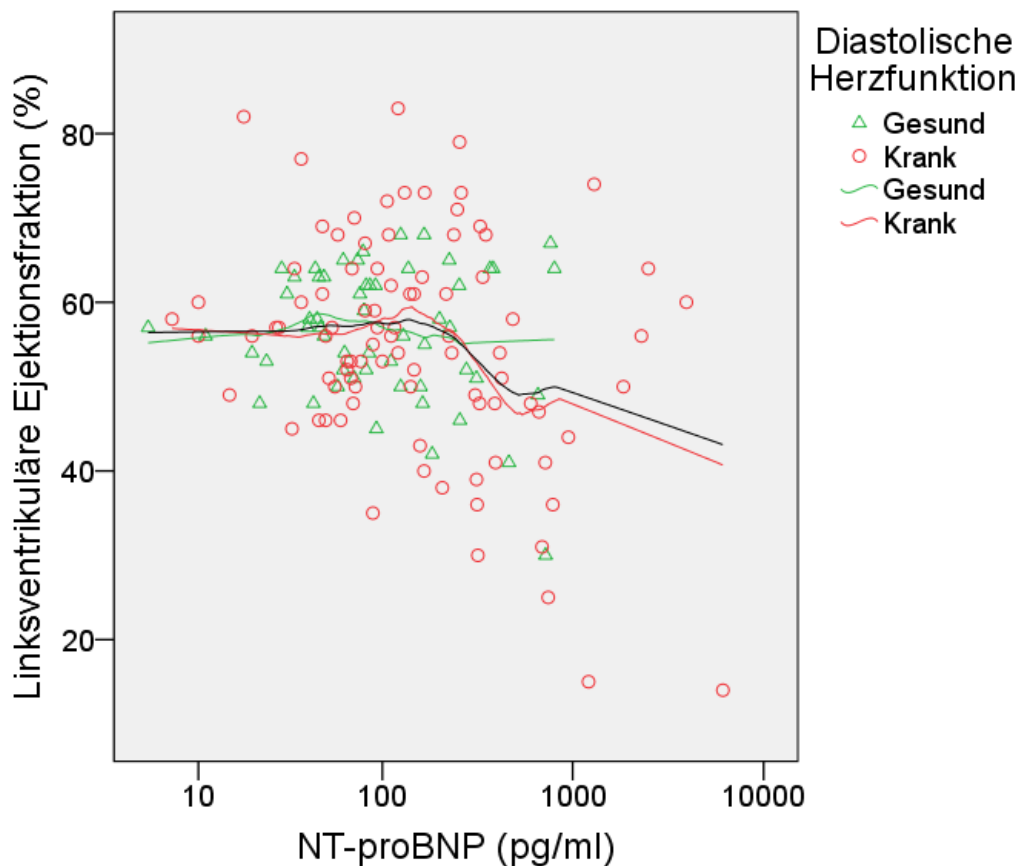


Abbildung 8: Spearman-Korrelation NT-proBNP Werte und linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit und ohne diastolische Dysfunktion

Dargestellt sind Datenpunkte für individuelle Patienten als NT-proBNP Wert (x-Achse, logarithmisch skaliert) und LVEF (y-Achse, linear skaliert). Überdies wird zwischen Patienten mit normaler (grüne Dreiecke) und eingeschränkter (rote Kreise) diastolischer Herzfunktion unterschieden. Ebenfalls farblich markiert sind die Ausgleichsgeraden für normale (grün) sowie gestörte (rot) diastolische Funktion sowie alle hier dargestellten Patienten (schwarz).

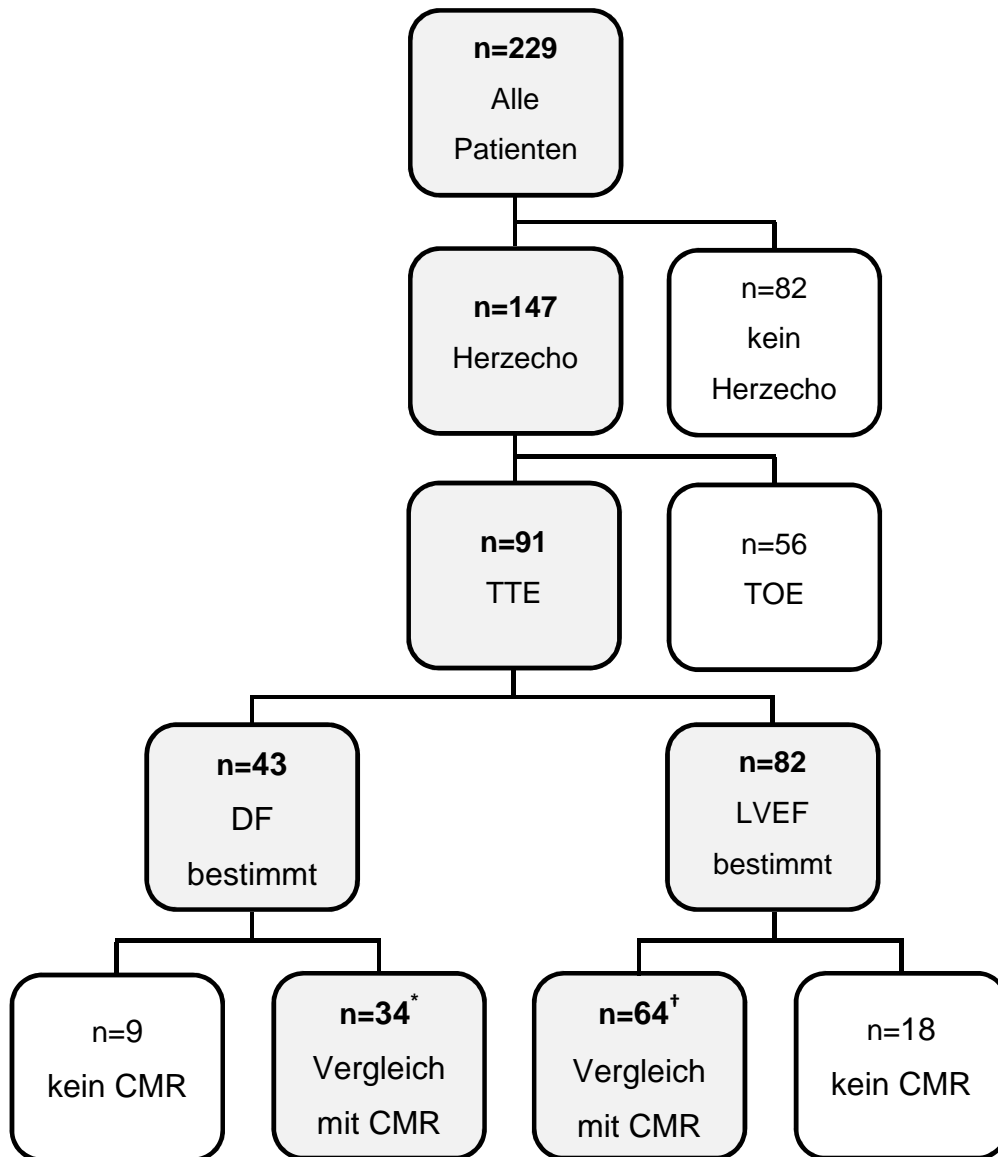
Bei $n=30$ Patienten fand sich eine Erhöhung des NT-proBNP Wertes. Patienten, die eine gestörte Herzfunktion gemäß kardialer MRT aufwiesen (diastolisch, systolisch oder global) wiesen häufiger ein erhöhtes NT-proBNP als Patienten mit normaler Herzfunktion. Für die hier beschriebenen Unterschiede konnte jedoch nur für das Vorliegen einer systolischen Herzfunktionsstörung eine statistische Signifikanz im Bezug auf das $\alpha=0,05$ Signifikanzniveau nachgewiesen werden ($p<0,001$), während dies bei Patienten mit einer diastolischen oder globalen Dysfunktion nicht der Fall war ($p=0,838$ bzw. $p=0,28$, siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Assoziation erhöhter NT-proBNP Werte mit dem Vorliegen einer Herzfunktionsstörung

| | | NT-proBNP normal | NT-proBNP erhöht | Σ | P |
|------------------------------|------------|---------------------|---------------------|------------|--------|
| Systolische Herzfunktion | CMR gesund | 96 (86,5) | 15 (13,5) | 111 (76,0) | <0,001 |
| | CMR krank | 20 (57,1) | 15 (42,9) | 35 (24,0) | |
| | Σ | 116 (79,5) | 30 (20,5) | 146 (100) | |
| Diastolische Herzfunktion | CMR gesund | 45 (80,4) | 11 (19,6) | 56 (38,4) | 0,838 |
| | CMR krank | 71 (78,9) | 19 (21,1) | 90 (61,6) | |
| | Σ | 116 (79,5) | 30 (20,5) | 146 (100) | |
| Globale Herzfunktion | CMR gesund | 40 (85,1) | 7 (14,9) | 47 (32,2) | 0,28 |
| | CMR krank | 76 (76,8) | 23 (23,2) | 99 (67,8) | |
| | Σ | 116 (79,5) | 30 (20,5) | 146 (100) | |

4.5. Echokardiographie

Eine Echokardiographie wurde bei 147 (64,2%) aller 229 Studienpatienten durchgeführt. Dabei erhielten 91 Patienten (61,9%) eine transthorakale und 56 Patienten (38,1%) eine transösophageale Echokardiographie (wobei eine Schnittmenge von 69 Patienten (46,9%) durch beide Modalitäten untersucht wurde). Gemäß den Untersuchungsbefunden der transthorakalen Echokardiographie wurde bei 43 dieser 91 Patienten (47,3%) die diastolische und bei 82 Patienten (90,1%) die systolische Herzfunktion (im Sinne der LVEF) quantifiziert. Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit den Resultaten der kardialen MRT war bzgl. der diastolischen Herzfunktion bei 34 Patienten (37,4%) und bzgl. der systolischen Herzfunktion bei 64 Patienten (70,3%) möglich. Eine Übersicht hinsichtlich der Herzfunktionsanalyse durch die beiden Modalitäten ist in Tabelle 25 dargestellt. Eine Übersicht über die durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen und den Vergleich mit der kardialen MRT (CMR) ist in Abbildung 9 dargestellt.



* einschließlich CRT n=1; † einschließlich CRT n=2

Abbildung 9: Flussdiagramm zur Übersicht der durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen

Dargestellt ist eine Übersicht der durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen, der echokardiographischen Befunde bzgl. diastolischer (DF) und systolischer Herzfunktion (LVEF) sowie einer möglichen Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der kardialen MRT.

Tabelle 25: Vergleich der kardialen MRT mit den Ergebnissen der transthorakalen Echokardiographie hinsichtlich systolischer und diastolischer Herzfunktion

| | CMR (n=64) | TTE (n=64) |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|
| LVEF \geq 50% (n, %) | 47 (73,4) | 62 (96,9) |
| LVEF <50% (n, %) | 17 (26,6) | 2 (3,1) |
| | CMR (n=34) | TTE (n=34) |
| Normale diastolische Funktion (n, %) | 13 (38,2) | 8 (23,5) |
| Dysfunktion Grad 1 (n, %) | 15 (44,1) | 23 (67,7) |
| Dysfunktion Grad 2 (n, %) | 1 (2,9) | 2 (5,9) |
| Dysfunktion Grad 3 (n, %) | 5 (14,7) | 1 (2,9) |

Hinsichtlich der Analyse der diastolischen und der globalen Herzfunktion durch die kardiale MRT einerseits und die transthorakale Echokardiographie andererseits fand sich kein signifikanter systematischer Unterschied zwischen den unterschiedlich beurteilten Patienten, wobei im Falle der diastolischen Herzfunktion die Hälfte (50,0%) der Patienten und im Falle der globalen Herzfunktion jeder dritte Patient (33,8%) je nach Methode verschieden beurteilt wurden (siehe Tabelle 26). Bei der Analyse der systolischen Herzfunktion fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Modalitäten, wobei 26,6% der Patienten unterschiedlich beurteilt wurden ($p < 0,001$; 2-seitiger Signifikanztest, Monte Carlo Approximation).

Tabelle 26: Test auf systematische Unterschiede bei Vorliegen einer gestörten Herzfunktion im Vergleich CMR vs. TTE (n, %)

| | | TTE gesund | TTE krank | Σ | p |
|---------------------------|------------|------------|-----------|-----------|--------|
| Systolische Herzfunktion | CMR gesund | 46 (71,9) | 1 (1,6) | 47 (73,4) | <0,001 |
| | CMR krank | 16 (25,0) | 1 (1,6) | 17 (26,6) | |
| | Σ | 62 (96,6) | 2 (3,1) | 64 (100) | |
| Diastolische Herzfunktion | CMR gesund | 2 (5,9) | 11 (32,4) | 13 (38,2) | 0,332 |
| | CMR krank | 6 (17,6) | 15 (44,1) | 21 (61,8) | |
| | Σ | 8 (23,5) | 26 (76,5) | 34 (100) | |
| Globale Herzfunktion | CMR gesund | 26 (40,0) | 9 (13,8) | 35 (53,8) | 0,523 |
| | CMR krank | 13 (20,0) | 17 (26,2) | 30 (46,2) | |
| | Σ | 39 (60,0) | 26 (40,0) | 65 (100) | |

5. Diskussion

In diesem Promotionsvorhaben konnte gezeigt werden, dass die Analyse der kardialen Funktion anhand einer 3 Tesla MRT des Herzens bei ausgewählten Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall möglich ist. Dies stellt eine wichtige mögliche Ergänzung des diagnostischen Spektrums hinsichtlich einer methodenzentrierten Abklärung der Schlaganfallätiologie dar. Darüber hinaus wurde evaluiert, inwieweit die Bestimmung der systolischen und diastolischen Herzfunktion durch Anwendung einer schnellen Echtzeit Cine-Sequenz im Vergleich zum akzeptierten Goldstandard einer segmentierten Cine-Sequenz möglich ist. Hier konnte gezeigt werden, dass die Berechnung der globalen systolischen Herzfunktion mittels Bestimmung der LVEF mit hinreichender Genauigkeit möglich ist. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei sehr kleinem Konfidenzintervall (-2/2) nachgewiesen werden ($p=0,96$). Auch hinsichtlich der enddiastolischen linksventrikulären Myokardmasse (EDMM) fand sich keine signifikante Differenz ($p=0,22$). Endsystolische und enddiastolische linksventrikuläre Volumina zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden verwendeten Techniken ($p=0,01$ bzw. $p=0,002$), sodass eigene Normwerte für die Echtzeitbildgebung erhoben und verwendet werden müssen.

Erstmals wurde auch die Evaluation zeitabhängiger, insbesondere diastolischer Funktionsparameter mittels Volumen-Zeit-Kurven untersucht. Hier fand sich eine hinreichende Übereinstimmung zwischen den beiden verwendeten Techniken hinsichtlich der Funktionsparameter TPER ($p=0,302$), TPFR ($p=0,647$) sowie der Peak filling rate ratio E/A ($p=0,365$). Lediglich die Parameter PFR und MDT wiesen statistisch signifikante Unterschiede auf ($p=0,002$ bzw. $p=0,001$). Bezogen auf die Einteilung des Schweregrades der diastolischen Dysfunktion fand sich im Vergleich der beiden Methoden kein Hinweis auf systematische Unterschiede in der intraindividuellen Beurteilung der Patienten. Hinsichtlich der Güte der Beurteilung der Herzfunktion durch Echtzeit-Bildgebung verglichen mit dem Goldstandard konnte ein gutes Ergebnis bzgl. der systolischen Herzfunktion (Sensitivität: 86%, Spezifität: 80%) und ein ausreichendes Ergebnis bzgl. der diastolischen Herzfunktion (Sensitivität: 74%, Spezifität: 60%) nachgewiesen werden. Prinzipiell war die Ableitung der Schlüsselparameter TPFR und E/A-Ratio für eine Diagnostik anhand einer schnellen MR-tomographischen Echtzeitbildgebung in dem hier betrachteten

Patientenkollektiv möglich. Dies ist insofern von hoher klinischer Relevanz, als die so reduzierte Untersuchungszeit einen maßgeblichen Faktor für eine erfolgreiche Bildgebung bei schwerer betroffenen Schlaganfallpatienten mit eingeschränkter Kooperationsfähigkeit darstellen könnte. Allerdings spiegelt die Vielzahl möglicher pathologisch veränderter Parameter nicht zuletzt die Komplexität der Diagnose einer diastolischen Dysfunktion wieder.

Insgesamt haben sich bisher nur vergleichsweise wenige Arbeiten mit der Rolle der kardialen MRT in der Diagnostik des akuten ischämischen Schlaganfalls beschäftigt^{82, 84, 85}. Mehrfach wurde auf die möglichen Vorteile einer MRT-Bildgebung des Herzens hingewiesen, insbesondere im Vergleich zur kardialen Diagnostik mittels Echokardiographie oder Computertomographie⁷⁰. Hier spielen insbesondere das exzellente räumliche Auflösungsvermögen, die fehlende Strahlenexposition sowie die überlegene Weichgewebedifferenzierung eine entscheidende Rolle⁷⁰. Einen möglichen Nachteil stellt neben den bekannten Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (s.u.) eine längere Untersuchungsdauer als bei Echokardiographie oder CT dar^{77, 104}. Darüber hinaus sind Limitationen bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen und potentielle unerwünschte Reaktionen auf die Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel zu berücksichtigen⁷⁰.

5.1. Anwendbarkeit der Methode

Erkenntnisse über die Durchführbarkeit einer 3 Tesla MRT des Herzens und deren Relevanz hinsichtlich der Beurteilung von systolischer und diastolischer Herzfunktion bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall sind noch unzureichend vorhanden. Das Ziel der vorliegenden Studie war dementsprechend zunächst eine Analyse der Durchführbarkeit einer 3 Tesla MRT des Herzens im Patientenkollektiv der HEBRAS Studie. Die kardiale MRT ist zwar eine nicht-invasive medizinische Bildgebungstechnik, doch schränken bestimmte Untersuchungsvoraussetzungen und Anforderungen an den Patienten die universelle Anwendbarkeit der Methode ein⁷³. So können Patienten mit nicht MR-fähigen Herzschrittmachern, Defibrillatoren, Cochlea-Implantaten oder intrazerebralen Gefäßclips nicht untersucht werden. Relativ kontraindiziert ist die Untersuchung überdies bei Patienten mit schwerer, nicht ausreichend durch Medikamente beeinflussbarer Klaustrophobie sowie bei stark übergewichtigen Patienten.

Von den ca. 2500 am Standort Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin zwischen Mai 2014 und Dezember 2015 stationär behandelten und im Screening-Prozess erfassten Patienten wurden etwa 10% in die Studie eingeschlossen. MRT-Kontraindikationen waren in lediglich 2% der Fälle der führende Ausschlussgrund, ebenso lehnten ca. 6% der primär evaluierten Patienten aufgrund der zusätzlichen kardialen MRT-Bildgebung eine Teilnahme ab. Der durchschnittliche NIHSS-Wert bei Aufnahme der für diese Analyse berücksichtigten Patienten betrug im Mittelwert 2,96 und im Median 2 und lag damit unter dem Berliner Durchschnitt von 2014¹⁰⁵. Demnach lag der Mittelwert aller Berliner Patienten auf der NIHSS-Skala bei 5,9 und im Median bei 3. Analog wiesen 2014 69% aller Patienten im Berliner Vergleichskollektiv bei Aufnahme einen Wert auf der modifizierten Rankin-Skala (mRS) von ≤ 3 auf, während dies bei den Patienten aus dem HEBRAS Kollektiv bei 87% der Fall war. Es handelt sich also bei der untersuchten Gruppe um ein hochselektiertes Kollektiv an Patienten, die zudem kein Vorhofflimmern in der Anamnese oder Aufnahme-EKG aufweisen durften (welches in der Berliner Gesamtpopulation bei 26% aller Patienten vorlag)¹⁰⁵.

Bei 185 der 229 (81%) für diese Analyse berücksichtigten Patienten konnte eine kardiale MRT durchgeführt werden, wobei in 11 Fällen die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden musste und daher nicht oder nur teilweise für eine Auswertung zur Verfügung stand. Gründe für den vorzeitigen Untersuchungsabbruch waren Schmerzen während der Untersuchung in fünf Fällen sowie eine reduzierte Kooperationsbereitschaft in drei Fällen. Eine MR-Untersuchung wurde aufgrund eines Notfallpatienten abgebrochen, eine andere bei starken Rhythmusstörungen. Ein Patient lehnte die Gabe von Kontrastmittel ab. Hauptgründe für eine primär nicht durchgeführte MRT des Herzens (44 von 229 Studienteilnehmern (19%)) waren Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten nach Studieneinschluss oder Abbruch der Studienteilnahme, Nichtverfügbarkeit des Patienten (entlassen oder verlegt) oder individuelle Gründe (Adipositas, Platzangst und Incompliance).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine kardiale MRT bei 3 Tesla an ausgewählten Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall durchführbar ist. In Anbetracht der Anforderungen für eine kardiale MRT-Untersuchung musste allerdings ein Mindestmaß an Kooperationsbereitschaft und -fähigkeit vorliegen⁷³.

Dies ist eine Voraussetzung für die standardisierte und exakte Quantifizierung ventrikulärer Funktionsparameter durch Cine-Bildgebung¹⁰⁶. EKG- bzw. Pulswellengetriggerte Sequenzen sind bei Arrhythmien in hohem Maße artefaktanfällig, ebenso bei insuffizienter Befolgung der Atemkommandos. Dies muss bei der Beurteilung der Abbildungsqualität berücksichtigt werden und stellt eine relevante Limitation der Methode in Hinblick auf die Durchführbarkeit und Aussagekraft bei Schlaganfallpatienten dar.

5.2 Technische Aspekte der kardialen Magnetresonanztomographie

Die MRT des Herzens stellt (bei hinreichender Bildqualität) eine zuverlässige Methode zur Bestimmung kardialer Funktionsparameter dar und bietet die Vorteile einer nicht-invasiven, strahlungsfreien Bildgebung, die überdies nicht von anatomischen Gegebenheiten (Schallfenster) oder bestimmten geometrischen Grundannahmen abhängig ist⁸⁹. Die exakte Bestimmung der linksventrikulären Volumina, der Myokardmasse sowie weiterer Parameter setzt eine akkurate Erfassung der endokardialen und epikardialen Konturen voraus⁹⁴. Ein standardisiertes Vorgehen bzgl. des Ein- oder Ausschlusses der Papillarmuskeln und des sog. dark rim Artefakts an der Grenze von Epikard und Perikard sorgt für eine zuverlässige und reproduzierbare Bildinterpretation und Auswertung⁸⁹. Vorarbeiten haben gezeigt, dass die Myokardmasse den am meisten variablen Parameter bei der Auswertung der Kurzachsenpakete darstellt⁹⁴. Ein Grund hierfür mag die schwierige Abgrenzung zwischen Lungengewebe und dem Myokard infolge des niedrigen Kontrasts sein. SSFP Sequenzen hingegen erlauben eine deutlich bessere Abgrenzung zwischen Blut und Myokard, basierend auf dem T1/T2 Verhältnis zwischen Muskelgewebe und Blut¹⁰⁷.

Die Mehrschicht-Bildgebung des Herzens in der kurzen Herzachse unter Atemanhaltetechnik ist die Standardmethode zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittels kardialer MRT¹⁰⁸. Das gesamte Herz wird so während mehrerer Atempausen durch eine zeitaufgelöste Sequenz in mehreren konsekutiven Schichten erfasst¹⁰⁹. Um eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung der Sequenztechnik zu erreichen, werden lediglich einzelne Segmente der Rohdatenmatrix, des sog. k-Raums, während eines einzelnen Herzzyklus ausgelesen. Demzufolge ist jedes einzelne Bild aus Elementen mehrerer Herzzyklen zusammengesetzt¹¹⁰. Die MR-

Daten werden kontinuierlich zusammen mit dem EKG oder der Pulscurve aufgezeichnet und retrospektiv mit dem Herzschlag korreliert. Diese Methode erfordert für bewegungsartefaktfreie Bilder einen regelmäßigen Herzrhythmus und eine gleichbleibende Positionierung des Herzens während der Atemanhaltephasen. Aus diesem Grunde ist die segmentierte Technik bei Patienten mit Arrhythmien und unzureichender Kooperationsfähigkeit bei der Befolgung der Atemmanöver eingeschränkt. Dieses Verfahren ist zeitaufwendig in der Erhebung der Bilddaten und der nachfolgenden Auswertung.

Die Beurteilung der Herzfunktion bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall mittels retrospektiv gegateter segmentierter Cine-Sequenzen ist somit in zweifacher Hinsicht potentiell eingeschränkt. Einerseits sind Herzrhythmusstörungen ein häufiger Befund bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall¹¹¹. Andererseits sind insbesondere schwerer betroffene Patienten ggf. nicht in der Lage, den Atemkommandos zu folgen bzw. ausreichend lange Atemanhaltephasen einzuhalten. Echtzeit Cine-Sequenzen bieten den Vorteil einer stark verkürzten Messzeit, sodass keine langen Atemanhaltephasen notwendig sind, wobei jedoch die räumlichen Auflösung deutlich geringer ist und bei der in dieser Studie verwendeten Technik nicht mehr den Vorgaben für eine Funktionsauswertung entspricht¹¹². Mit verbesserter Technik und identischen Parametern der zeitlichen (TR 47 ms) und räumlichen (Pixelgröße 1,9x2,5 mm) Auflösung zeigte ein Vergleich segmentierter Cine-Sequenzen mit Echtzeit Cine-Sequenzen bei 25 gesunden Probanden eine akkurate Bestimmung globaler systolischer und diastolischer linksventrikulärer Funktionsparameter¹¹³. Vergleichbare Daten für ein Kollektiv von Schlaganfallpatienten liegen bisher nicht vor.

5.3. Beurteilung der Herzfunktion bei Schlaganfallpatienten

Eine Auswertung kardialer Funktionsparameter mittels MRT gelang bei 172 der 229 (75%) eingeschlossenen Studienpatienten. Gemäß der Analyse der MR-Daten fand sich bei n=43 (25%) dieser 172 Patienten eine systolische (definiert als LVEF <50%) und bei n=102 (59%) eine diastolische Herzfunktionsstörung (Definition gemäß Tabelle 7). Neueste Leitlinien empfehlen statt der klassischen Dichotomisierung der systolischen Herzfunktion in die Gruppen LVEF \geq 50% bzw. LVEF <50% noch eine dritte Gruppe im Sinne eines funktionellen „Graubereichs“ (HFmrEF, LVEF 40 –

49%)²⁷. Da dieses Konzept bisher noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden hat und zu Beginn dieser Arbeit noch nicht vorlag, wurde für die statistische Analyse die dichotomisierte Einteilung beibehalten. Dabei lag bei 30 (17%) Patienten eine Kombination von systolischer und diastolischer Dysfunktion vor. Global betrachtet fand sich eine gestörte Herzfunktion (systolisch oder diastolisch) bei 115 Patienten (67%). Die Rate der Patienten mit systolischer Dysfunktion stimmt dabei gut mit den Angaben aus der Literatur überein (Herzinsuffizienzrate bei Schlaganfallpatienten 10-24%)¹⁹. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine grenzwertig erniedrigte LVEF nicht zwingend mit einer klinisch manifesten Herzinsuffizienz einhergehen muss. Vorarbeiten berichten eine ungefähr paritätische Verteilung der Prävalenz von Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter und erhaltener LVEF³³. In der hier untersuchten Kohorte fand sich mehr als doppelt so häufig eine diastolische Dysfunktion im Vergleich zu Patienten mit systolischer Dysfunktion. Da jedoch nur bei fünf Patienten (2%) eine manifeste Herzinsuffizienz vorlag, kann gemutmaßt werden, dass durch die kardiale MRT auch geringgradige Funktionseinbußen der diastolischen Herzfunktion erfasst werden, die ohne klinisches Korrelat bleiben.

5.4 Vergleich segmentierte vs. Echtzeit Cine-Sequenzen

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, ob eine hinreichend genaue Bestimmung der systolischen und diastolischen Herzfunktion sowie der Myokardmasse auch durch schnelle, prospektiv getriggerte Echtzeit Cine-Sequenzen bei den hier untersuchten Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall möglich ist. Dies erfolgte im intraindividuellen Vergleich mit dem Goldstandard segmentierter Cine-Sequenzen, die im gleichen Untersuchungsgang erhoben wurden. Bei insgesamt 50 Patienten wurden kardiale Funktionsparameter bzw. die daraus abgeleitete Herzfunktion durch die Analyse von segmentierten als auch von Echtzeit Cine-Sequenzen verglichen. Hierbei fand sich allgemein eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Modalitäten. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden verwendeten Sequenztechniken zeigten sich für LVEF, EDMM, TPER, TPF, die AFR und die peak filling rate ratio E/A. Demgegenüber wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Sequenztechniken für die Parameter ESV und EDV, PER, PFR und MDT gemessen. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den genannten Gruppen trotz lediglich geringen Abweichungen zwischen den jeweiligen Mittelwerten und Standardabweichungen

lässt sich zumindest teilweise durch systematisch geringfügig höhere Einzelwerte in der Auswertung der hochauflösenden Kurzachsenpakete durch eine bessere Abgrenzbarkeit der endokardialen Kontur und eine genauere zeitliche Erfassung von Enddiastole und Endsystole erklären. In unserem Fall wurde eine effektive Zeitauflösung von 40,3 ms (TR) verwendet, die den Kriterien für eine Funktionsauswertung entspricht⁹⁰. Im Vergleich dazu wird in der Echtzeittechnik die Aufnahme eines Bildes ohne k-Raum-Segmentierung erreicht, d.h. pro TR wird ein Bild erzeugt. Konsekutiv ist die räumliche und zeitliche Auflösung geringer. Die typische Pixelgröße der k-Raum segmentierten Technik betrug 1,4x1,4 mm gegenüber 3,25x3,25 mm in der Echtzeitsequenz, die TR 40,3 ms gegenüber 48,6 ms in der Echtzeitsequenz. Um zu verhindern, dass aufgrund der prospektiven Triggerung die Enddiastole bei der Analyse der Echtzeit Cine-Sequenz nicht erfasst wird, wurde in unserem Patientenkollektiv mehr als ein Herzschlag in die Bildaufnahme eingeschlossen und die Triggerung fand auf jeden zweiten Herzschlag statt. In der Intra- und Interobserveranalyse anhand von zehn zufällig ausgewählten Patienten zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den verglichenen Messungen, was die Reliabilität der Methode und Reproduzierbarkeit der Messergebnisse unterstreicht.

Insgesamt können mit der Echtzeit Cine-Sequenz schnell die globale LVEF und EDMM sowie TPER und TPF_R erhoben werden. Die hier präsentierten Ergebnisse zeigen geringere Unterschiede zwischen den segmentierten Cine- und Echtzeit Cine-Sequenzen als in der Literatur bei 1,5 Tesla erhoben wurden¹¹⁴. Beide Untersuchungen bestätigen aber, dass bei Verwendung der Echtzeit Cine-Sequenz spezielle Normwerte erhoben werden müssen. Im Rahmen dieses Studienvorhabens wurde die Dauer der hier verglichenen Sequenzen nicht empirisch erfasst. Überdies war die Cine-Bildgebung nur ein Teil eines umfangreicheren MRT-Protokolls, das auch eine extrakranielle Angiographie und Sequenzen zur Erfassung von myokardialer Kontrastmittelspätanreicherung beinhaltete. Die Anzahl der benötigten Schichten zur Erfassung des gesamten Herzens hängt von den individuellen anatomischen Gegebenheiten ab. Bei der segmentierten Cine-Sequenz kann von 10-15 Einzelmessungen ausgegangen werden, mit einer Einzelschichtmessdauer von ca. 11 Sekunden in Abhängigkeit von der Herzfrequenz¹¹⁵. Im Falle der Echtzeit Cine-Sequenz sind nur 1-2 Messungen notwendig, die auch in freier Atemtechnik

durchgeführt werden können¹¹⁰. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass der Einsatz der Echtzeitbildgebung zwar einen dramatischen Vorteil bei der Datenaufnahme im Sinne einer verkürzten Akquisitionszeit bietet, jedoch keinen Unterschied hinsichtlich der Datenauswertungszeit bei gleichem Datenvolumen birgt¹¹³. Hier könnten alternative Strategien wie die Auswertung von Langachsen oder die Beschränkung auf nur drei Schichten in der kurzen Herzachse möglicherweise von Vorteil sein¹¹⁶.

5.5 Gewebecharakterisierung durch Kontrastmittelspätanreicherung

Unter Kontrastmittelspätanreicherung versteht man eine veränderte Kontrastmittelinetik in pathologisch verändertem Myokard, nachdem das Kontrastmittel bereits aus dem umliegenden gesunden Gewebe eliminiert worden ist. Mit Hilfe von inversionspräparierten Sequenzen lassen sich Myokardinfarkte und myokardiale Narben anderer Genese mit hoher räumlicher Auflösung darstellen¹¹⁷. Die ätiologische Zuordnung der detektierten Veränderungen erfolgt aufgrund der Lokalisation: eine subendokardial und im Versorgungsgebiet eines Herzkranzgefäßes lokalisierte Veränderung zeigt eine ischämische Genese im Sinne eines Myokardinfarktes an. Intramural oder subepikardial gelegene Veränderungen können bei nicht-ischämischen Ursachen nachgewiesen werden¹¹⁸.

Der akute Myokardinfarkt ist mit einem absoluten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall von 2% innerhalb der ersten 30 Tage verbunden¹¹⁹. Insbesondere ausgedehnte Myokardischämien mit herabgesetzter Pumpfunktion und/oder apikaler Akinesie bieten die Gefahr einer wandständigen Thrombusformation¹²⁰. In 29 der hier untersuchten Fälle wurde die Kontrastmittelspätanreicherung als Korrelat einer abgelaufenen Myokardischämie gewertet. Solche transmuralen post-ischämischen myokardialen Narben wurden unlängst als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung linksventrikulärer Thromben identifiziert¹²¹. Dies ist von hoher Relevanz für den Stellenwert der kardialen Schlaganfalldiagnostik mittels kontrastmittelverstärkter MRT, da die Echokardiographie hier im Vergleich weniger sensitiv für die Detektion myokardialer Narben ist¹²². Noch unzureichend verstanden ist hingegen die Rolle subepikardialer oder intramuraler Narben als Korrelat einer nicht-ischämischen myokardialen Schädigung¹²³. Eine solche Lokalisation konnte in der vorliegenden Studie bei 16 Patienten nachgewiesen werden. Erste Studien

postulieren auch hier einen möglichen pathophysiologischen Mechanismus zur Prädisposition für einen ischämischen Schlaganfall⁸⁵. Als alternative Methode vermag die Multidetektor-CT sehr schnell sowohl die zervikalen und zerebralen Gefäße als auch das Herz abzubilden⁷⁷. Im Vergleich war die Computertomographie jedoch der Echokardiographie in der Detektion akinetischer oder hypokinetischer Myokardabschnitte als Hochrisikoquelle für die Bildung eines kardialen Embolus unterlegen⁷⁷. Ein spezifischer Vorteil der Echokardiographie ist die Möglichkeit zur Darstellung von sogenanntem Echospontankontrast als Korrelat zirkulatorischer Stase¹²⁴. Deren genaue Bedeutung für das Risiko eines embolischen Ereignisses ist jedoch noch nicht abschließend geklärt¹²⁵. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Möglichkeit zur intravitalen Gewebecharakterisierung mittels Kontrastmittelspätanreicherung als Spezifikum der kardialen MRT insbesondere hinsichtlich der Diagnose postischämischer Wandbewegungsstörungen, ventrikulärer Thrombusformation (z.B. im Kontext einer dilatativen Kardiomyopathie) oder auch intrakardialer Tumore einen Vorteil im Vergleich zur Echokardiographie bietet⁷⁵. Darüber hinaus ist die kardiale MRT eine Alternative zur Herzfunktionsdiagnostik in ausgewählten Patienten, bei denen eine Echokardiographie nicht möglich oder deren Ergebnis uneindeutig ist⁷⁵.

In dem hier untersuchten Kollektiv an Schlaganfallpatienten bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen später Kontrastmittelanreicherung und gestörter diastolischer Herzfunktion ($p=0,138$), wohl aber in Bezug auf systolische ($p<0,001$) und globale Herzfunktion (vorliegen diastolischer oder systolischer Funktionsstörung, $p=0,02$). Eine Analyse der Patienten mit (post-)ischämischer Kontrastmittelspätanreicherung zeigte keine statistisch signifikante Assoziation mit dem Vorliegen einer gestörten Herzfunktion. Die exakte Signifikanz bzgl. einer möglichen Beziehung zwischen (post-)ischämischer später Kontrastmittelanreicherung und dem Vorliegen einer gestörten systolischen Herzfunktion (LVEF $<50\%$) lag bei $p=0,062$, so dass hier durchaus von einem relevanten Zusammenhang ausgegangen werden kann. Eine Vorarbeit, die ebenfalls den Zusammenhang von Kontrastmittelspätanreicherung als Zeichen myokardialer Fibrose und diastolischer Dysfunktion untersuchte ($n=204$), konnte eine signifikante Korrelation mit dem Vorliegen eines gestörten transmitralen Flussprofils, einer erniedrigten MDT (<150 ms) und einem erhöhten linksventrikulären Füllungsdruck ($E/E' >10$) zeigen¹²⁶. Im

Unterschied zur vorliegenden Arbeit erfolgte die Einteilung der diastolischen Dysfunktion jedoch gemäß der Echokardiographie und nicht anhand von MRT-basierten Volumen-Zeit-Kurven. Eine kleinere Studie (n=17), die sich auf Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie fokussierte, fand einen signifikanten Zusammenhang von einer Kontrastmittelspätanreicherung mit einer herabgesetzten PFR, nicht jedoch mit Veränderungen der linksventrikulären Myokardmasse¹²⁷. Übereinstimmend mit den hier präsentierten Ergebnissen fanden beide Arbeiten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang von Kontrastmittelspätanreicherung und einer erniedrigten LVEF.

5.6 NT-proBNP als Marker einer Herzinsuffizienz

Bei 203 Patienten fand eine laborchemische Bestimmung des NT-proBNP im Verlauf des akutstationären Aufenthalts statt. Im Rahmen dieser Arbeit untersuchten wir einen möglichen Zusammenhang zwischen einem erhöhten NT-proBNP und einer MR-tomographisch nachgewiesenen kardialen Funktionsstörung. In Übereinstimmung mit der etablierten Rolle als Herzinsuffizienzmarker fand sich eine statistisch signifikante Erhöhung des NT-proBNP bei Patienten mit erniedrigter EF ($p < 0,001$). Ein vergleichbare signifikante Erhöhung bei Patienten mit diastolischer Funktionsstörung fand sich dagegen nicht ($p = 0,062$). Mittels Spearman-Korrelation wurde auf einen Zusammenhang zwischen der LVEF und NT-proBNP bei Patienten mit und ohne diastolischer Dysfunktion untersucht (siehe Abbildung 8). Hier fand sich zwar ein formal statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,032$) bei insgesamt jedoch schwacher Korrelation (Korrelationskoeffizient $r_{sp} = -0,177$). Zu berücksichtigen ist dabei, dass erhöhte NT-proBNP Werte auch für eine Reihe anderer Erkrankungen beschrieben sind. Dazu zählen unter anderen das Vorhofflimmern, Leber- und Niereninsuffizienz, Anämien, endokrine Erkrankungen wie z.B. eine Schilddrüsenüberfunktion oder auch neurologische Erkrankungen wie der ischämische Schlaganfall¹²⁸. Das Vorliegen genannter Komorbiditäten könnte also eine Erhöhung des NT-proBNP auch in Abwesenheit einer Herzinsuffizienz erklären und den hier untersuchten statistischen Zusammenhang geschwächt haben.

5.7 Vergleich mit der Echokardiographie

Ein systematischer Vergleich der Herzfunktion gemäß echokardiographischer Untersuchung und den beiden verwendeten Cine-Sequenztechniken in der kardialen MRT war nicht Ziel der vorliegenden Studie. Eine dennoch durchgeführte Gegenüberstellung der Ergebnisse der kardialen MRT (segmentierte oder Echtzeittechnik) mit den verfügbaren Informationen aus der transthorakalen Echokardiographie war bei 34 Patienten bzgl. der diastolischen Herzfunktion und bei 64 Patienten bzgl. der systolischen Herzfunktion möglich. Der Test auf systematische Unterschiede im Bezug auf die dichotomisierte Beurteilung der Patienten in die Kategorien „gesund“ und „krank“ erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Betrachtung der diastolischen ($p=0,332$) und der globalen Herzfunktion ($p=0,523$), wohl aber bzgl. der systolischen Herzfunktion ($p<0,001$).

Fanden sich in älteren Studien noch grundsätzliche Unterschiede hinsichtlich der Beurteilung von systolischer und diastolischer Funktion, so werden in der aktuellen Literatur bessere Übereinstimmungen berichtet¹²⁹⁻¹³². Die in unserem Patientenkollektiv erhobenen Unterschiede sind durch folgende Faktoren erklärbar:

1. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Untersuchungen war nicht standardisiert und von verschiedenen Faktoren wie z.B. der klinischen Verfügbarkeit abhängig. Zwischen MRT und Echokardiographie bestand dabei ein medianer Zeitunterschied von 23 Stunden (IQR 8-49 Stunden, Spannweite 857 Stunden). Auch war die Abfolge der Untersuchungen uneinheitlich (in 15 Fällen erfolgte zuerst das Kardio-MRT, in den restlichen 19 Fällen zuerst die Echokardiographie).
2. Die Echokardiographie wurde von neun unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt und nur semiquantitativ ausgewertet, so dass eine relativ heterogene Qualität der echokardiographischen Daten vorliegt. Insbesondere hinsichtlich der Unterscheidung der diastolischen Funktionszustände „normal“ und „pseudonormal“ ist in der Literatur eine unzureichende Übereinstimmung zwischen verschiedenen Ratern beschrieben¹³³. Die MRT-Daten wurden durch einen trainierten Auswerter evaluiert, sodass hier eine homogenere Datenqualität vorliegt.
3. Die Klassifikation und Einteilung der diastolischen Dysfunktion basiert technisch auf unterschiedlichen Kenngrößen. In den unlängst aktualisierten gemeinsamen Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie und der Europäischen Gesellschaft für kardio-vaskuläre Bildgebung wird eine Vielzahl an ableitbaren

Parametern zur Diagnose der diastolischen Dysfunktion beschrieben⁷⁴. Diese diagnostische Breite stellt sicherlich einen Vorteil der Echokardiographie gegenüber den hier angewendeten MR-Kriterien zur Einteilung der diastolischen Dysfunktion dar. Während die Analyse der kardialen MRT die E/A-Ratio und die ermittelte Vorhofgröße zur Einteilung verwendet (siehe Tabelle 7), konnten in der Echokardiographie sowohl die E/A-Ratio (als transmitrale Flussgeschwindigkeit mittels gepulstem Doppler), aber auch Gewebedoppler-Parameter wie die E/e'-Ratio (als Maß für die Mitralanulusgeschwindigkeit) erhoben werden^{134, 135}. Zur korrekten Bestimmung von E/e' sollte der Mittelwert aus zwei Messungen gebildet werden (e' septal und e' lateral)¹³⁶. In dem hier untersuchten Kollektiv wurden nur bei 22 der 34 Untersuchungen ein E/e'-Wert dokumentiert und nur in 8 Fällen ein nachvollziehbarer E/e'-Mittelwert gebildet. Ebenso ist die Interpretation des E/e'-Wertes problematisch, da zwar Werte <8 als hochwahrscheinlich normal und Werte >15 als hochwahrscheinlich pathologisch gelten, dazwischen aber die Einordnung unsicher ist¹³⁷. Alle bei den hier untersuchten 34 Patienten als pathologisch gemessenen E/e'-Werte lagen jedoch in diesem Bereich. 4. Die Schallqualität war bei den hier untersuchten Patienten unterschiedlich: bei der Hälfte der Patienten (17 von 34) wurden die Untersuchungsbedingungen als suboptimal (n=11) oder schlecht bezeichnet (n=6), bei 13 Patienten als ausreichend (n=6) bis befriedigend (n=7) und nur bei einem Patienten als gut. Bei drei Patienten fehlte eine Angabe hinsichtlich der transthorakalen Schallbedingungen. 5. Das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten wie z.B. einer (ausgeprägten) systolischen Herzinsuffizienz, (tachykarder) Herzrhythmusstörungen, EKG-Veränderungen (insbesondere Linksschenkelblock) oder einer Mitralklappenstenose oder -plastik kann die Aussagekraft der echokardiographischen Diagnose weiter einschränken, die aber hier nicht systematisch in der Befundung berücksichtigt wurden¹³⁸.

5.8 Limitationen der Arbeit

Bei der Einschätzung der Aussagekraft der vorliegenden Arbeit sollten folgende Einschränkungen gewürdigt werden: 1. Es handelt sich um eine Analyse in einem hochselektierten Patientengut, deren Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf die Gesamtheit aller Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall übertragen werden können. 2. Die Einteilung der kardialen Funktionsstörung wurde nur anhand von MR-Parametern durchgeführt. Als Grenzwert für eine normale systolische

Funktion wurde eine EF von $\geq 50\%$ angesetzt⁴⁶. Neueste Leitlinien diskutieren einen „Graubereich“ der eingeschränkten systolischen Funktion zwischen 40-49% der Auswurfleistung, der im Rahmen dieser Untersuchung jedoch nicht gesondert berücksichtigt wurde²⁷. 3. Die Auswertung und Diagnose der diastolischen Dysfunktion mittels MRT wurde anhand aktuell akzeptierter Grenzwerte durchgeführt. Auch die zeitliche Auflösung der retrospektiv gegateten segmentierten Cine-Sequenzen orientierte sich an Literaturangaben⁹³. Es existieren aber bislang keine dezidierten Normwerte für die minimale zeitliche Auflösung der Echtzeit Cine-Sequenzen, sodass mit verbesserter Technik und Zeitauflösung hier noch eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft wie z.B. der Parameter MDT und PFR diskutiert werden können. 4. Eine Korrelation mit der klinisch-kardiologischen Standardtechnik Echokardiographie und Gewebedoppler-Parametern war nicht primäres Ziel dieser Studie und aufgrund der lückenhaften Untersuchungen nur eingeschränkt möglich. 5. Das linksatriale Volumen wird übereinstimmend mit der Literatur in dieser Studie als ein relevantes Maß zur Einteilung der diastolischen Dysfunktion, insbesondere zur Differenzierung zwischen „normal“ und „pseudonormal“, herangezogen^{98, 100}. Allerdings ist die Größe des linken Vorhofs auch durch Faktoren wie dem Vorliegen einer Adipositas oder eines niedrigen Hb beeinflussbar, die im Rahmen dieser Arbeit nicht erfasst und berücksichtigt wurden¹³⁹. Überdies kann die Größe des linken Vorhofs in der Analyse der kardialen MRT systematisch überschätzt werden, was dann zu einer ungenauen oder falschen Klassifikation der diastolischen Dysfunktion unter Berücksichtigung dieses Parameters geführt haben könnte⁸¹. 6. Die MDT wird in der Literatur als ein Maß für die Compliance des linken Ventrikels beschrieben und gilt dementsprechend auch als relevanter Parameter für die Beurteilung der diastolischen Herzfunktion^{99, 140}. Die im Rahmen dieser Analyse bestimmten MDT-Werte sind jedoch im Vergleich mit den angeführten Referenzen ungewöhnlich niedrig. Es muss weiter untersucht werden, ob möglicherweise der manuell erfasste, extrapolierte Nulldurchgang der absteigenden E-Welle in der ersten Ableitung der Volumen-Zeit-Kurve anhand der MRT-Daten zu ungenau ist, um ein valides Ergebnis zu liefern.

5.9 Ausblick

Die vorliegende Arbeit präsentiert erstmals eine Analyse der diastolischen Herzfunktion mittels kardialer MRT bei 3 Tesla in einem selektierten Kollektiv von Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall. Die kardiale Bildgebung erfolgte dabei unabhängig und mit zeitlichem Abstand von der zerebralen Bildgebung. Für nachfolgende Studien wäre es wünschenswert, zusätzlich eine Verlaufsbildgebung in das Protokoll aufzunehmen, um mögliche Veränderungen der Herzfunktion nach dem Schlaganfall auch im zeitlichen Verlauf analysieren zu können. Die Möglichkeit zur bildgebenden Erfassung der gesamten kardiovaskulär-zerebralen Achse in einer Sitzung im Sinne eines echten „one-stop-shop“ könnte einerseits die diagnostische Sicherheit bei gleichzeitig verringertem zeitlichen Aufwand in der Abklärung embolischer Schlaganfälle kardio-aortalen Ursprungs erhöhen bzw. die Rate der als kryptogen klassifizierten Schlaganfälle reduzieren. Andererseits könnte ein solches Verfahren dazu beitragen, Veränderungen von Herz und Hirn und deren gegenseitige Beeinflussung besser zu verstehen. Die Betrachtung eines größeren Patientenkollektivs könnte helfen, den möglichen Einfluss der Schlaganfall-lokalisierung, der nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit war, auf die Herzfunktion besser zu verstehen²⁵.

Kartierungstechniken für T1- und T2-Werte des Gewebes zur Berechnung des myokardialen Extrazellulärvolumens (ECV) ermöglichen eine weiterführende Gewebecharakterisierung wie z.B. der Detektion diffuser Fibrosierungsprozesse, die der konventionellen Gadolinium-Kontrastmittelspätanreicherung entgehen¹⁴¹. Die Quantifizierung des ECV ist damit ein vielversprechender Biomarker für eine Reihe kardialer Erkrankungen unterschiedlicher Pathophysiologie¹⁴². Dies könnte zukünftig dazu beitragen, den Zusammenhang von strukturellen Läsionen des Herzens, konsekutiver Einschränkung der systolischen und diastolischen Funktion und möglichen Implikationen für zerebrale Schädigungen weiter aufzuklären.

Darüber hinaus sollten nachfolgende Studien auch mögliche vaskuläre Veränderungen der proximalen extrakraniellen Gefäße berücksichtigen. Aortenplaques ≥ 4 mm bzw. aortale Thromben sind häufige Ursachen zerebraler Embolien¹⁴³. Die MRT ist der Echokardiographie in der Detektion von aortalen Hochrisiko-Plaques überlegen und könnte so zur Komplettierung des diagnostischen Work-ups beitragen⁸².

6. Zusammenfassung

Eine kardiologische Abklärung ist zentraler Bestandteil der klinischen Diagnostik bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall. Dies gilt insbesondere für Patienten mit (mutmaßlich) embolischer Ätiologie des Schlaganfalls. Nach dem Vorhofflimmern ist die Herzinsuffizienz die zweithäufigste kardiale Ursache einer zerebralen Embolie, wobei ungefähr die Hälfte aller Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz eine erhaltene linksventrikuläre Auswurfleistung vorweist. Patienten mit gestörten diastolischen Füllungseigenschaften des Herzens als Ursache der Herzinsuffizienz scheinen jedoch ein ähnlich erhöhtes Schlaganfallrisiko zu besitzen wie Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion.

Es konnte gezeigt werden, dass eine kardiale MRT des Herzens bei 3 Tesla an einem ausgewählten Kollektiv von Schlaganfallpatienten durchführbar ist. Die hier untersuchten Studienteilnehmer waren aufklärungs- und einwilligungsfähig und mit einem mittleren NIHSS von 3 Punkten vergleichsweise weniger schwer betroffen. Eine Einschränkung der systolischen Funktion (LVEF <50%) wurde in 25% der untersuchten Schlaganfallpatienten nachgewiesen. In 36%, 9% bzw. 14% der untersuchten Patienten wurden diastolische Funktionsstörungen (Grad I, II bzw. III) gemessen, während eine normale diastolische Funktion in 41% der Fälle vorlag.

In einem zweiten Schritt wurden eine hochaufgelöste segmentierte Cine-Sequenz und eine Echtzeit Cine-Sequenz für die systolische und diastolische Funktionsanalyse des Herzens anhand von Volumen-Zeit-Kurven verglichen. Zwischen der schnelleren Echtzeit Cine-Sequenz und der segmentierten Cine-Sequenz fand sich dabei für die LVEF, die E/A-Ratio, die Zeiten der maximalen Ejektion bzw. Füllung (TPFE bzw. TPFR) und LV-Myokardmasse kein signifikanter Unterschied. Im Intra- und Interobserververgleich fand sich eine hervorragende Übereinstimmung für Schlüsselparameter der Herzfunktionsanalyse.

Drittens wurde die myokardiale Kontrastmittelspätanreicherung bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall (n=155) analysiert. Insgesamt 110 Patienten zeigten kein LGE, 29 Patienten wiesen stattgehabte Myokardinfarkte auf und 16 Patienten zeigten ein nicht-ischämisches LGE-Muster. Es wurde eine starke Korrelation sowohl der myokardialen Kontrastmittelspätanreicherung als auch der Erhöhung des serologischen Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP mit dem Vorliegen einer gestörten systolischen Herzfunktion nachgewiesen. Der Zusammenhang mit der diastolischen Herzfunktion war statistisch nicht signifikant.

7. Literaturverzeichnis

1. Mendis S, Davis S, Norrving B. Organizational Update: The World Health Organization Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014; One More Landmark Step in the Combat Against Stroke and Vascular Disease. *Stroke*. 2015.
2. Endres M, Heuschmann PU, Laufs U, Hakim AM. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32(5):545-552.
3. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas PL. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Akt Neurol*. 2010(37):333-340.
4. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*. 2006;37(5):1179-1183.
5. Chin JH, Vora N. The global burden of neurologic diseases. *Neurology*. 2014;83(4):349-351.
6. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
7. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688-697.
8. Chen PH, Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang D. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(6):452-456.
9. Arboix A, Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6(3):150-161.
10. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, Kreitsch P, Mackert BM, Nabavi DG, Nolte CH, Pohls W, Schmehl I, Schmitz B, von Brevern M, Walter G, Heuschmann PU, Berlin Stroke Register I. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77(10):965-972.

11. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*. 1996;27(10):1760-1764.
12. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:14-19.
13. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol*. 2003;2(3):177-188.
14. Weir NU. An update on cardioembolic stroke. *Postgrad Med J*. 2008;84(989):133-142; quiz 139-140.
15. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. *Stroke*. 1997;28(9):1840-1844.
16. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005;36(6):1115-1119.
17. Häusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2977-2982.
18. Pullicino P, Homma S. Stroke in heart failure: atrial fibrillation revisited? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(1):1-2.
19. Häusler KG, Laufs U, Endres M. [Neurological aspects of chronic heart failure]. *Nervenarzt*. 2011;82(6):733-742.
20. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
21. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-2566.

22. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32(12):2735-2740.
23. Hart RG, Diener HC, Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source: support for a new clinical construct--authors' reply. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):967.
24. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, Jarouse J, Brillman J, Murali S, Gupta R. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71(21):1696-1701.
25. Häusler KG, Hellwig S, Döhner W, Endres M. Herzinsuffizienz als Risikofaktor für den akuten ischämischen Schlaganfall - Eine Kombination mit vergleichsweise schlechter Prognose. *Kliniker*. 2014;43(11):510-516.
26. Weinbrenner S, Langer T, Scherer M, Stork S, Ertl G, Muth C, Hoppe UC, Kopp I, Ollenschläger G. [The German National Disease Management Guideline "Chronic Heart Failure"]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(5):219-227.
27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200.
28. Statistisches Bundesamt. Häufigste Todesursachen in Deutschland 2014. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>.
29. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern 2014. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKranke_nhaus2120621147004.pdf?__blob=publicationFile.

30. Bos MJ, van Rijn MJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Incidence and prognosis of transient neurological attacks. *JAMA*. 2007;298(24):2877-2885.
31. Pullicino PM, McClure LA, Howard VJ, Wadley VG, Safford MM, Meschia JF, Anderson A, Howard G, Soliman EZ. Identifying a high stroke risk subgroup in individuals with heart failure. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(5):620-626.
32. Hays AG, Sacco RL, Rundek T, Sciacca RR, Jin Z, Liu R, Homma S, Di Tullio MR. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke*. 2006;37(7):1715-1719.
33. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-259.
34. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, Bhardwaj A, Ali O, Afonso L, Jacob S. Comparison of mortality and morbidity in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved versus decreased left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1283-1288.
35. Ois A, Gomis M, Cuadrado-Godia E, Jimenez-Conde J, Rodriguez-Campello A, Bruguera J, Molina L, Comin J, Roquer J. Heart failure in acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2008;255(3):385-389.
36. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-269.
37. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Souliere V, Levy F, Peltier M, Slama M, Massy Z. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29(3):339-347.
38. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988;108(1):7-13.
39. Kronmal RA, Smith VE, O'Leary DH, Polak JF, Gardin JM, Manolio TA. Carotid artery measures are strongly associated with left ventricular mass in older adults (a report from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 1996;77(8):628-633.

40. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-467.
41. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, Liu K, Olson J, Burke GL, Folsom AR. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2148-2155.
42. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz 2010. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-006l_S3_Chronische_Herzinsuffizienz_2013-abgelaufen.pdf.
43. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):287-296.
44. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1280-1287.
45. Andersson B, Hall C. N-terminal proatrial natriuretic peptide and prognosis in patients with heart failure and preserved systolic function. *J Card Fail*. 2000;6(3):208-213.
46. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847.

47. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2277-2284.
48. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, Prentice C, Ford I, Trainer A, Poole-Wilson PA. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J*. 2004;148(1):157-164.
49. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8(4):428-432.
50. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, Jafri SM, Krol WF, O'Connor CM, Schulman KA, Teo K, Warren SR. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009;119(12):1616-1624.
51. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859-1869.
52. Lee M, Saver JL, Hong KS, Wu HC, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of warfarin versus aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm: a meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):287-292.
53. Lip GY, Shantsila E. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD003336.
54. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the ACCF/AHA Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-1852.

55. A Randomized, Double-blind, Event-driven, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Rivaroxaban With Placebo for Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Subjects With Heart Failure and Significant Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01877915>.
56. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin.* 1992;10(1):167-176.
57. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):105-118.
58. Szabo MD, Crosby G, Hurford WE, Strauss HW. Myocardial perfusion following acute subarachnoid hemorrhage in patients with an abnormal electrocardiogram. *Anesth Analg.* 1993;76(2):253-258.
59. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melinosky C, Arsava EM, Ayata C, Zhu M, Schwamm LH, Sorensen AG. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology.* 2006;66(9):1325-1329.
60. Laowattana S, Zeger SL, Lima JA, Goodman SN, Wittstein IS, Oppenheimer SM. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology.* 2006;66(4):477-483; discussion 463.
61. Wira CR, 3rd, Rivers E, Martinez-Capolino C, Silver B, Iyer G, Sherwin R, Lewandowski C. Cardiac complications in acute ischemic stroke. *West J Emerg Med.* 2011;12(4):414-420.
62. Touze E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2005;36(12):2748-2755.
63. Xiong L, Leung HW, Chen XY, Leung WH, Soo OY, Wong KS. Autonomic dysfunction in different subtypes of post-acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2014;337(1-2):141-146.
64. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke.* 2004;35(9):2094-2098.

65. Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, Panerai RB, Potter JF. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(3):705-712.
66. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Mylly VV. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke*. 1996;27(11):2059-2063.
67. Dutsch M, Burger M, Dorfler C, Schwab S, Hilz MJ. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology*. 2007;69(24):2249-2255.
68. Gerischer LM, Fiebach JB, Scheitz JF, Audebert HJ, Endres M, Nolte CH. Magnetic resonance imaging-based versus computed tomography-based thrombolysis in acute ischemic stroke: comparison of safety and efficacy within a cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(3):250-256.
69. Alvarez-Linera J. 3T MRI: advances in brain imaging. *Eur J Radiol*. 2008;67(3):415-426.
70. Pagan RJ, Parikh PP, Mergo PJ, Gerber TC, Mankad R, Freeman WD, Shapiro BP. Emerging role of cardiovascular CT and MRI in the evaluation of stroke. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(2):269-280.
71. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):954-970.
72. Rem JA, Hachinski VC, Boughner DR, Barnett HJ. Value of cardiac monitoring and echocardiography in TIA and stroke patients. *Stroke*. 1985;16(6):950-956.
73. Rustemli A, Bhatti TK, Wolff SD. Evaluating cardiac sources of embolic stroke with MRI. *Echocardiography*. 2007;24(3):301-308; discussion 308.

74. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD, Houston T, Oslo N, Phoenix A, Nashville T, Hamilton OC, Uppsala S, Ghent, Liege B, Cleveland O, Novara I, Rochester M, Bucharest R, St. Louis M. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the ASE and the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-1360.
75. Hoey ET, Mankad K, Al-Chalabi H, Rosa S. The emerging role of cardiovascular MRI for suspected cardioembolic stroke. *Clin Radiol*. 2013;68(2):107-116.
76. Woodard PK, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Gutierrez FR. Non-coronary cardiac CT imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006;27(1):56-75.
77. Bousset L, Cakmak S, Wintermark M, Nighoghossian N, Loffroy R, Coulon P, Derex L, Cho TH, Douek PC. Ischemic stroke: etiologic work-up with multidetector CT of heart and extra- and intracranial arteries. *Radiology*. 2011;258(1):206-212.
78. Oshinski JN, Delfino JG, Sharma P, Gharib AM, Pettigrew RI. Cardiovascular magnetic resonance at 3.0 T: current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:55.
79. Wong DT, Richardson JD, Puri R, Nelson AJ, Bertaso AG, Teo KS, Worthley MI, Worthley SG. The role of cardiac magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction. *Eur Radiol*. 2012;22(8):1757-1768.
80. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 2011;306(3):277-286.
81. Caudron J, Fares J, Bauer F, Dacher JN. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging. *Radiographics*. 2011;31(1):239-259.
82. Harloff A, Dudler P, Frydrychowicz A, Strecker C, Stroh AL, Geibel A, Weiller C, Hetzel A, Hennig J, Markl M. Reliability of aortic MRI at 3 Tesla in patients with acute cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(5):540-546.

83. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke*. 2000;31(5):1081-1089.
84. Zahuranec DB, Mueller GC, Bach DS, Stojanovska J, Brown DL, Lisabeth LD, Patel S, Hughes RM, Attili AK, Armstrong WF, Morgenstern LB. Pilot study of cardiac magnetic resonance imaging for detection of embolic source after ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21(8):794-800.
85. Baher A, Mowla A, Kodali S, Polsani VR, Nabi F, Nagueh SF, Volpi JJ, Shah DJ. Cardiac MRI improves identification of etiology of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(4):277-284.
86. Haeusler KG. Cardiac MRI in Ischemic Stroke Study (CaMRISS) 2012 [cited 2016 December 13]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01917955>.
87. Häusler KG, Nolte CH. HEart and BRain Interfaces in Acute Ischemic Stroke (HEBRAS) 2014 [cited 2016 May 15]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142413>.
88. Häusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, Audebert HJ, Nolte CH. Impact of hospital admission during nonworking hours on patient outcomes after thrombolysis for stroke. *Stroke*. 2011;42(9):2521-2525.
89. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:35.
90. Lotz J, Kivelitz D, Fischbach R, Beer M, Miller S. [Recommendations for utilizing computerized tomography and magnetic resonance tomography in heart diagnosis. 2--Magnetic resonance tomography]. *Rofo*. 2009;181(8):800-814.
91. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218(1):215-223.
92. Look DC, Locker DR. Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Rev Sci Instrum*. 1970;41(250):250-251.

93. Schönagel B, Fischer R, Grosse R, Wehbe M, Graessner J, Kurio G, Lund G, Adam G, Yamamura J. Diastolische Dysfunktion als frühes Symptom einer Herz-Eisenüberlagerung mittels MRT. Fortschr Röntgenstr. 2015;187(WISS106_4).
94. Steen H, Nasir K, Flynn E, El-Shehaby I, Lai S, Katus HA, Bluemcke D, Lima JA. Is magnetic resonance imaging the 'reference standard' for cardiac functional assessment? Factors influencing measurement of left ventricular mass and volumes. Clin Res Cardiol. 2007;96(10):743-751.
95. Zeidan Z, Erbel R, Barkhausen J, Hunold P, Bartel T, Buck T. Analysis of global systolic and diastolic left ventricular performance using volume-time curves by real-time three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2003;16(1):29-37.
96. Duarte R, Fernandez-Perez G, Bettencourt N, Sampaio F, Miranda D, Franca M, Portugal P. Assessment of left ventricular diastolic function with cardiovascular MRI: what radiologists should know. Diagn Interv Radiol. 2012;18(5):446-453.
97. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol. 1988;12(2):426-440.
98. Anderson JL, Horne BD, Pennell DJ. Atrial dimensions in health and left ventricular disease using cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2005;7(4):671-675.
99. Bollache E, Redheuil A, Clement-Guinaudeau S, Defrance C, Perdrix L, Ladouceur M, Lefort M, De Cesare A, Herment A, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N. Automated left ventricular diastolic function evaluation from phase-contrast cardiovascular magnetic resonance and comparison with Doppler echocardiography. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12:63.
100. Mendoza DD, Codella NC, Wang Y, Prince MR, Sethi S, Manoushagian SJ, Kawaji K, Min JK, LaBounty TM, Devereux RB, Weinsaft JW. Impact of diastolic dysfunction severity on global left ventricular volumetric filling - assessment by automated segmentation of routine cine cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12:46.

101. Kawaji K, Codella NC, Prince MR, Chu CW, Shakoor A, LaBounty TM, Min JK, Swaminathan RV, Devereux RB, Wang Y, Weinsaft JW. Automated segmentation of routine clinical cardiac magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular diastolic dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):476-484.
102. Heil W, Ehrhardt V. Reference Ranges for Adults and Children Pre-Analytical Considerations 2008.
103. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-310.
104. Lee D, Fuisz AR, Fan PH, Hsu TL, Liu CP, Chiang HT. Real-time 3-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular volume: correlation with magnetic resonance imaging--a validation study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(10):1001-1009.
105. Berliner Ärztekammer. Gesamtbericht Berliner Schlaganfallregister 2014. Available from: http://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/40_Qualitaetssicherung/30_QM_Massnahmen_nach_Themen/30_BerlinerSchlaganfallregister/07_2014/Gesamtbericht_BSR_2014.pdf.
106. Kivelitz DE, Borges AC, Walde T, Enzweiler CN, Rutsch W, Baumann G, Hamm B. [Evaluation of regional wall motion abnormalities of the heart--comparison with doppler tissue echocardiography, MR-tagging and levocardiography]. *Rofo*. 2004;176(9):1237-1244.
107. Francis J, Moon J, Smith G. The benefit of TrueFISP versus FLASH imaging in patients with poor left ventricular function (abstr.). Proceedings of the Fourth Annual Meeting of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2001:99-100.
108. Lyne JC, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance in the quantitative assessment of left ventricular mass, volumes and contractile function. *Coron Artery Dis*. 2005;16(6):337-343.
109. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):417-426.

110. Schwab F, Schwarz F, Dietrich O, Lanz T, Resmer F, Wichmann T, Wintersperger BJ, Bamberg F, Nikolaou K, Reiser M, Theisen D. Free breathing real-time cardiac cine imaging with improved spatial resolution at 3 T. *Invest Radiol.* 2013;48(3):158-166.
111. Norris JW, Froggatt GM, Hachinski VC. Cardiac arrhythmias in acute stroke. *Stroke.* 1978;9(4):392-396.
112. Sievers B, Schrader S, Hunold P, Barkhausen J, Erbel R. Free breathing 2D multi-slice real-time gradient-echo cardiovascular magnetic resonance imaging: impact on left ventricular function measurements compared with standard multi-breath hold 2D steady-state free precession imaging. *Acta Cardiol.* 2011;66(4):489-497.
113. Theisen D, Sandner TA, Bamberg F, Bauner KU, Schwab F, Schwarz F, Arnoldi E, Reiser MF, Wintersperger BJ. High-resolution cine MRI with TGRAPPA for fast assessment of left ventricular function at 3 Tesla. *Eur J Radiol.* 2013;82(5):e219-224.
114. Kunz RP, Oellig F, Krummenauer F, Oberholzer K, Romaneehsen B, Vomweg TW, Horstick G, Hayes C, Thelen M, Kreitner KF. Assessment of left ventricular function by breath-hold cine MR imaging: Comparison of different steady-state free precession sequences. *J Magn Reson Imaging.* 2005;21(2):140-148.
115. Suttie JJ, Delabarre L, Pitcher A, van de Moortele PF, Dass S, Snyder CJ, Francis JM, Metzger GJ, Weale P, Ugurbil K, Neubauer S, Robson M, Vaughan T. 7 Tesla human cardiovascular magnetic resonance imaging using FLASH and SSFP to assess cardiac function: validation against 1.5 T and 3 T. *NMR Biomed.* 2012;25(1):27-34.
116. Nguyen C, Kuoy E, Ruehm S, Krishnam M. Reliability and reproducibility of quantitative assessment of left ventricular function and volumes with 3-slice segmentation of cine steady-state free precession short axis images. *Eur J Radiol.* 2015;84(7):1249-1258.
117. Kivelitz D. MR + CT: Spätes Enhancement. *Fortschr Röntgenstr.* 2005;177(S 01):WS_122_121.
118. Vermes E, Carbone I, Friedrich MG, Merchant N. Patterns of myocardial late enhancement: typical and atypical features. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(5):300-308.

119. Kajermo U, Ulvenstam A, Modica A, Jernberg T, Mooe T. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction. *Stroke*. 2014;45(5):1324-1330.
120. Porter A, Kandaker H, Iakobishvili Z, Sagie A, Imbar S, Battler A, Hasdai D. Left ventricular mural thrombus after anterior ST-segment-elevation acute myocardial infarction in the era of aggressive reperfusion therapy--still a frequent complication. *Coron Artery Dis*. 2005;16(5):275-279.
121. Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, Klem I, Crowley AL, Brosnan R, James OG, Patel MR, Heitner J, Parker M, Velazquez EJ, Steenbergen C, Judd RM, Kim RJ. Detection of left ventricular thrombus by delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(2):148-157.
122. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, Brosnan R, Shah DJ, Velazquez EJ, Parker M, Judd RM, Kim RJ. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(7):702-712.
123. Senthilkumar A, Majmudar MD, Shenoy C, Kim HW, Kim RJ. Identifying the etiology: a systematic approach using delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *Heart Fail Clin*. 2009;5(3):349-367, vi.
124. Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, Walde T, Dreger H, Raab V, Yuerek M, Baumann G, Borges AC. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;7:15.
125. Kapral MK, Silver FL. Preventive health care, 1999 update: 2. Echocardiography for the detection of a cardiac source of embolus in patients with stroke. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 1999;161(8):989-996.
126. Moreo A, Ambrosio G, De Chiara B, Pu M, Tran T, Mauri F, Raman SV. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function: noninvasive assessment by cardiac magnetic resonance and echo. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(6):437-443.

127. Motoyasu M, Kurita T, Onishi K, Uemura S, Tanigawa T, Okinaka T, Takeda K, Nakano T, Ito M, Sakuma H. Correlation between late gadolinium enhancement and diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy assessed by magnetic resonance imaging. *Circ J*. 2008;72(3):378-383.
128. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2001-2006.
129. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21(16):1387-1396.
130. Bellenger NG, Marcus NJ, Rajappan K, Yacoub M, Pennell DJ. Comparison of techniques for the measurement of left ventricular function following cardiac transplantation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2002;4(2):255-263.
131. Kuhl HP, Spuentrup E, Wall A, Franke A, Schroder J, Heussen N, Hanrath P, Gunther RW, Buecker A. Assessment of myocardial function with interactive non-breath-hold real-time MR imaging: comparison with echocardiography and breath-hold Cine MR imaging. *Radiology*. 2004;231(1):198-207.
132. Gruszczynska K, Krzych LJ, Golba KS, Biernat J, Roleder T, Deja MA, Ulbrych P, Malinowski M, Janusiewicz P, Wos S, Baron J. Statistical agreement of left ventricle measurements using cardiac magnetic resonance and 2D echo cardiography in ischemic heart failure. *Med Sci Monit*. 2012;18(3):MT19-25.
133. Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH, Diastolic Guidelines Concordance I. Effect of recommendations on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):460-467.
134. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-1533.

135. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):474-480.
136. Park JH, Marwick TH. Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011;19(4):169-173.
137. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-1794.
138. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation.* 2009;119(1):62-70.
139. Lee SL, Daimon M, Nakao T, Singer DE, Shinozaki T, Kawata T, Kimura K, Hirokawa M, Kato TS, Mizuno Y, Watanabe M, Yatomi Y, Yamazaki T, Komuro I. Factors influencing left atrial volume in a population with preserved ejection fraction: Left ventricular diastolic dysfunction or clinical factors? *J Cardiol.* 2016;68(4):275-281.
140. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD, Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation.* 1995;92(7):1933-1939.
141. White SK, Sado DM, Fontana M, Banypersad SM, Maestrini V, Flett AS, Piechnik SK, Robson MD, Hausenloy DJ, Hawkins PN, Moon JC. T1 mapping for myocardial extracellular volume measurement by CMR: bolus only versus primed infusion technique. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(9):955-962.
142. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, White SK, Maestrini V, Quarta G, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes DA, McKenna WJ, Taylor AM, Hausenloy DJ, Hawkins PN, Elliott PM, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart.* 2012;98(19):1436-1441.
143. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, Chauvel C, Touboul PJ, Bousser MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1474-1479.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Simon Robert Sebastian Hellwig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardiale 3 Tesla Magnetresonanztomographie zur Beurteilung der Herzfunktion bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Hellwig S, Grittner U, Audebert H, Endres M, Häusler KG. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have a positive impact on ischemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *Angenommen zur Publikation in Europace*, DOI: 10.1093/europace/eux087

Anteilerklärung: Simon Hellwig führte die Datenakquise durch, war an der statistischen Analyse beteiligt und ebenso an der Erstellung des Manuskriptes. Die genannte Publikation ist nicht im Rahmen dieses Dissertationsvorhabens entstanden.

Häusler KG, **Hellwig S**, Döhner W, Endres M. Herzinsuffizienz als Risikofaktor für den akuten ischämischen Schlaganfall. *Klinikerzt* 2014;43(11):510-516 bzw. *Diabetes aktuell* 2015;13(3):110-114

Anteilerklärung: Simon Hellwig war an der Literaturrecherche zu o.g. Übersichtsarbeit beteiligt und hat in einem relevanten Maß an der Erstellung des Manuskriptes mitgearbeitet. Genannte Publikation ist nicht im Rahmen dieses Dissertationsvorhabens entstanden und wird an den entsprechenden Stellen als Referenz angeführt.

Danksagung

Mein großer Dank gilt zunächst Herrn Privatdozent Dr. Thomas Elgeti für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Er stand mir von der Entwicklung der Fragestellung bis zum Abschluss der Arbeit jederzeit mit Hilfe und konstruktiver Kritik zur Seite. Ebenso gilt mein Dank Herrn Privatdozent Dr. Karl Georg Häusler, der die Zweitbetreuung dieser Arbeit übernommen und es mir großzügig ermöglicht hat, diese Dissertation im Rahmen der HEBRAS Studie anzufertigen.

Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Ulrike Grittner für ihre Unterstützung bei der statistischen Planung und Analyse. Herr Dr. Sebastian Wyszkon hat mir mit großer Geduld die Anwendung von cvi^{42} nahe gebracht, die ohne den technischen Support von Herrn Rafael Poschmann nicht möglich gewesen wäre. Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Dr. Matthias Elgeti, der das Matlab-Skript zur Analyse der Volumen-Zeit-Kurven erstellt hat.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei dem Direktor der Klinik für Radiologie, Herrn Prof. Dr. Bernd Hamm, dem Direktor der Klinik für Neurologie, Herrn Prof. Dr. Matthias Endres und dem Direktor des Centrums für Schlaganfallforschung Berlin, Herrn Prof. Dr. Ulrich Dirnagl dafür, dass ich diese Arbeit in den von ihnen geleiteten Einrichtungen anfertigen durfte. Ebenso gilt dieser Dank auch dem Leiter der akademischen Neuroradiologie, Herrn Prof. Dr. Jochen Fiebach sowie seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für die Durchführung der MRT-Untersuchungen.

Zuletzt gilt der größte Dank meiner Familie: meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglicht haben und meiner Frau, die mich in jeder Hinsicht geduldig unterstützt und in der Fertigstellung dieser Arbeit bekräftigt hat.