

Aus der Medizinischen Klinik

(Chefarzt: Prof. Dr. med. A. Machraoui)

des Diakonissenkrankenhauses Flensburg

**TAKO-TSUBO-KARDIOMYOPATHIE -
EINE DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE HERAUSFORDERUNG
IST EINE KLINISCHE DIFFERENZIERUNG BEI AKUTEM KORONARSYNDROM
UND NORMALEM KORONARANGIOGRAMM MÖGLICH?**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

MAGNUS MELMS

aus Burgwedel

Kiel 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeine Übersicht	1
1.1.1	Historische Entwicklung.....	1
1.1.2	Aktueller Wissensstand.....	2
1.1.2.1	Epidemiologie.....	2
1.1.2.2	Anamnese und Klinik	2
1.1.2.3	Laborchemische Analysen.....	2
1.1.2.4	Elektrokardiogramm	3
1.1.2.5	Bildgebende Diagnostik.....	4
1.1.2.6	Komplikationen und Prognose.....	6
1.1.2.7	Pathophysiologische Thesen.....	6
1.1.2.8	Therapie	7
1.1.2.9	Definition und Einordnung	8
1.2	Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit.....	9
2	Patienten und Methoden	11
2.1	Einschlusskriterien Patientenkollektiv.....	11
2.2	Klinische Parameter	12
2.3	Laborchemische Analysen.....	13
2.4	Funktionsuntersuchungen	13
2.4.1	Elektrokardiogramm	13
2.4.2	Echokardiographie	14
2.4.3	Koronarangiographie	14
2.5	Einteilung der Grundgesamtheit in Untergruppen.....	15
2.6	Statistische Methoden	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Klinische Parameter	18
3.2	Risikofaktoren.....	19

3.3	Laborchemische Analysen.....	21
3.3.1	Quantitative Analyse.....	21
3.3.2	Qualitative Analyse.....	22
3.4	Elektrokardiogramm	23
3.5	Echokardiographie	24
3.6	Koronarangiographie	26
4	Diskussion.....	28
4.1	Klinische Parameter und Risikofaktoren	28
4.2	Laborchemische Analysen.....	30
4.3	Elektrokardiogramm	32
4.4	Echokardiographie	33
4.5	Koronarangiographie	36
4.6	Limitationen der Studie	39
4.7	Begriffsbestimmung und kritische Betrachtung	39
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48
7	Abkürzungsverzeichnis.....	53
8	Danksagung	54
9	Lebenslauf.....	55

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Übersicht

1.1.1 Historische Entwicklung

Bei dem Krankheitsbild der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTK) handelt es sich um eine relativ junge Entität. 1991 beschrieben Dote et al (1) eine bei japanischen Patienten beobachtete Akinesie des apikalen linksventrikulären Myokards bei hyperkontraktiler Funktion der basalen Wandsegmente und gleichzeitig unauffällig imponierenden Koronararterien. Durch die segmentale Funktionseinschränkung entsteht der Eindruck einer apikalen Ballonierung der linken Herzkammer.

Die Mehrzahl der betroffenen Patienten zeigte initial neben einer Angina-pectoris-Symptomatik eine Erhöhung kardialer Enzyme sowie ischämietypische elektrokardiographische Veränderungen, so dass das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms als wahrscheinlich erachtet werden konnte. So gingen die Erstautoren auch zunächst von einer myokardialen Minderperfusion als Folge von Koronarspasmen aus.

Der Begriff „Tako-Tsubo“ bezeichnet eine in Japan gebräuchliche Tintenfisch-Falle, die aufgrund ihrer Vasenform mit einem bauchigen Boden und einem engen Hals der Form der beobachteten ventrikulären Dysfunktion ähnelt. In der Folge wurde dem Syndrom weltweit zunehmend Aufmerksamkeit zuteil, inzwischen liegen Fallbeschreibungen aus Nordamerika, Europa, Südamerika und Australien vor. Insgesamt wird von einer unterschätzten Entität ausgegangen (2, 3).

Im Zuge der fortschreitenden Erforschung kam es zur Etablierung diverser Synonyme, am gebräuchlichsten in der aktuellen Literatur sind die Begriffe „Transient left ventricular apical ballooning syndrome“, „Stress-Kardiomyopathie“, „Ampulla cardiomyopathy“, „Neurogenic myocardial stunning“ und „Broken-heart-syndrome“.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung des beschriebenen Phänomens der linksventrikulären Wandbewegungsabnormität entstand eine neue Entität, welche gegenwärtig unter den oben genannten Synonymen geführt wird und Gegenstand von aktuellen Forschungsprojekten und wissenschaftlicher Diskussion ist.

1.1.2 Aktueller Wissensstand

1.1.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der TTK wird in Japan auf 2% aller akuten Koronarsyndrome beziffert, bei Frauen liegt sie demzufolge bei 4-6% (4, 5). Neuere Untersuchungen aus Deutschland belegen eine Prävalenz von 4-8% aller vermeintlichen akuten Koronarsyndrome bei Frauen (6).

Bei der Untersuchung der betroffenen Patientenklientel fiel auf, dass überdurchschnittlich häufig Frauen in der Postmenopause zur Entwicklung der TTK neigen (3, 7-12). Das mittlere Alter der betroffenen Frauen lag bei 62-75 Jahren (13). Ergänzend existieren Fallberichte über Männer unterschiedlichen Alters und junge Frauen (8, 14, 15).

1.1.2.2 Anamnese und Klinik

Anamnestische Erhebungen zeigen ein häufiges Vorkommen von physischen (Operation, Trauma, cerebraler Krampfanfall, Schlaganfall) oder psychischen (Streit, Todesfall, Naturkatastrophe, Lottogewinn) Stressfaktoren unmittelbar vor dem Akutereignis (2, 5-7, 11, 16-25).

Häufige Symptome einer TTK erstrecken sich auf typische pectanginöse Beschwerden und Dyspnoe, (10-12, 21, 26-29) sowie synkopale Ereignisse (30, 31).

1.1.2.3 Laborchemische Analysen

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung der Symptome wird häufig eine meistens moderate Erhöhung der ischämiespezifischen kardialen Marker Troponin I oder Troponin T festgestellt (6, 11, 13, 27, 30, 32-34).

Auch das primär im linken Ventrikel sezernierte Neurohormon Plasma brain natriuretic peptide (BNP) ist regelhaft erhöht, wobei eine hohe BNP-Konzentration nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert zu sein scheint (35). Zudem ergab sich bei einigen

Patienten der Hinweis auf erhöhte Katecholaminspiegel (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Derivate) in der akuten Phase der Erkrankung.

1.1.2.4 Elektrokardiogramm

Die Auswertung der Elektrokardiogramme zeigte vermehrt neue Endstreckenveränderungen (6, 9, 10, 13, 21, 27-29, 33, 36-40).

Die genauere Analyse ergab das häufige Vorliegen von ST-Hebungen in den Ableitungen V3-V6 (40). Auffällig scheint in diesem Zusammenhang das Fehlen spiegelbildlicher Endstreckenveränderungen zu sein, wie man sie beim Myokardinfarkt erwarten würde. Im Verlauf kommen häufig T-Negativierungen zur Ausprägung, insgesamt lässt sich sagen, dass die Ekg-Veränderungen meist nicht dem Versorgungsgebiet einer Koronararterie zuzuordnen sind (*Abbildung 1,2*).

Im Vergleich zu einem abgelaufenen transmuralen Myokardinfarkt kommt es seltener zum Auftreten eines Pardee-Q. Auffällig hingegen scheint ein gehäuftes intermittierendes Vorkommen QTc-Zeit-Verlängerung als Zeichen der linksventrikulären Dilatation zu sein (40).

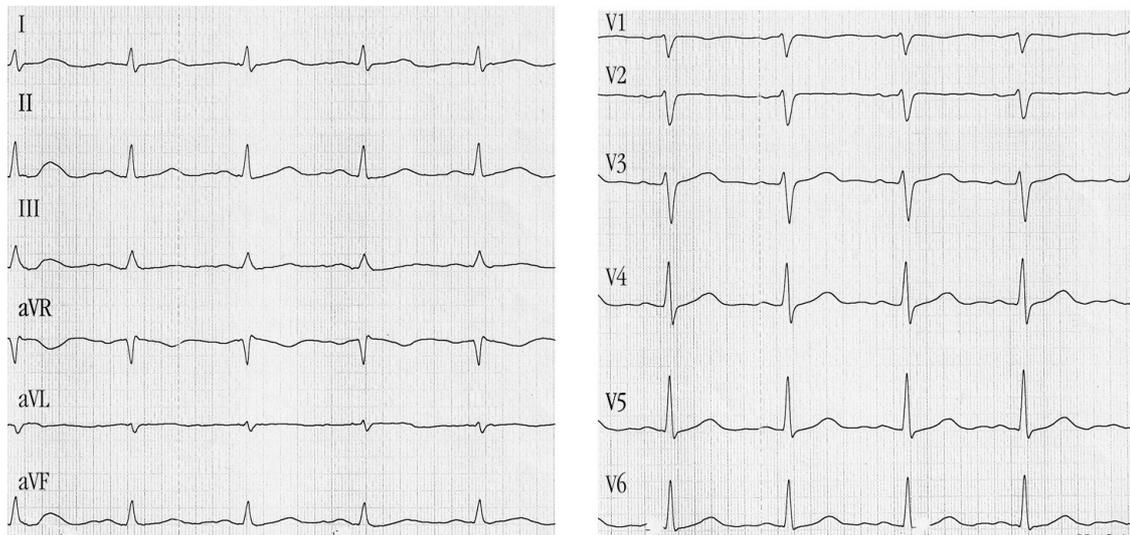


Abbildung 1: Ekg Befund von K.D., 47-jähriger Patient ca. 1 Jahr vor Diagnosestellung einer TTK

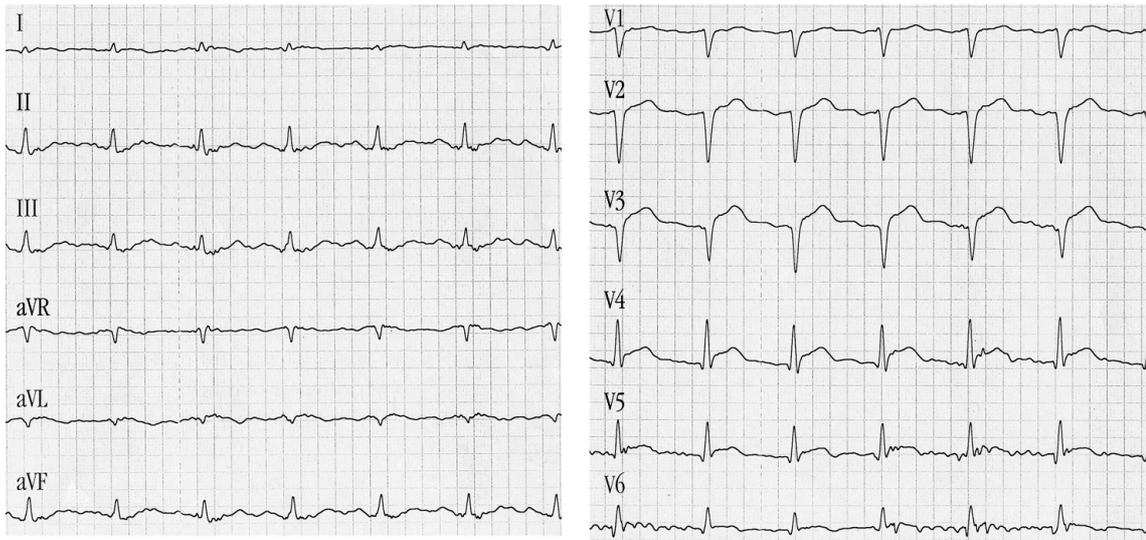


Abbildung 2: Akut-Ekg, von K.D., 48-jähriger Patient mit TTK

1.1.2.5 Bildgebende Diagnostik

In der Echokardiographie lässt sich in der akuten Phase der TTK vermehrt eine Ballonierung der apikalen Wandsegmente im Sinne einer umschriebenen Ballonierung der Herzspitze nachweisen, welche sich in regelhaft auch in der Ventrikulographie bestätigt (Abbildung 3,4). Die basalen Wandabschnitte imponieren in diesen Fällen zumeist hyperkontraktile (5, 6, 9, 11, 13, 27, 28, 30, 32, 34, 41).

Folgen sind häufig eine Einschränkung der systolischen linksventrikulären Funktion und eine gestörte diastolische Füllung. Letztlich erscheint eine unterschiedliche Ausprägung der Kontraktilitätsstörungen von einer kleinen, umschriebenen Hypokinesie der Apex bis hin zu einem ausgeprägten Aneurysma der gesamten Vorderwand mit höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Globalfunktion möglich.

Interessanterweise berichten Kim et al 2009 über eine neue Variante der TTK, charakterisiert durch eine Hypokinesie oder Akinesie der basalen Segmente des linken Ventrikels unter Aussparung der Apex (42).

Die koronare Perfusion wurde mittels der Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) unter Einsatz von Thallium-201 und Technetium-99m untersucht. Es zeigte sich eine in der Akutphase der TTK verminderte Durchblutung des api-

kalen Myokardanteils, eine Erholung ließ sich nach Ablauf von 3-5 Tagen nachweisen (4).

Hauptcharakteristikum der TTK aber bleibt der Ausschluss hämodynamisch relevanter Stenosen in der Koronarangiographie.

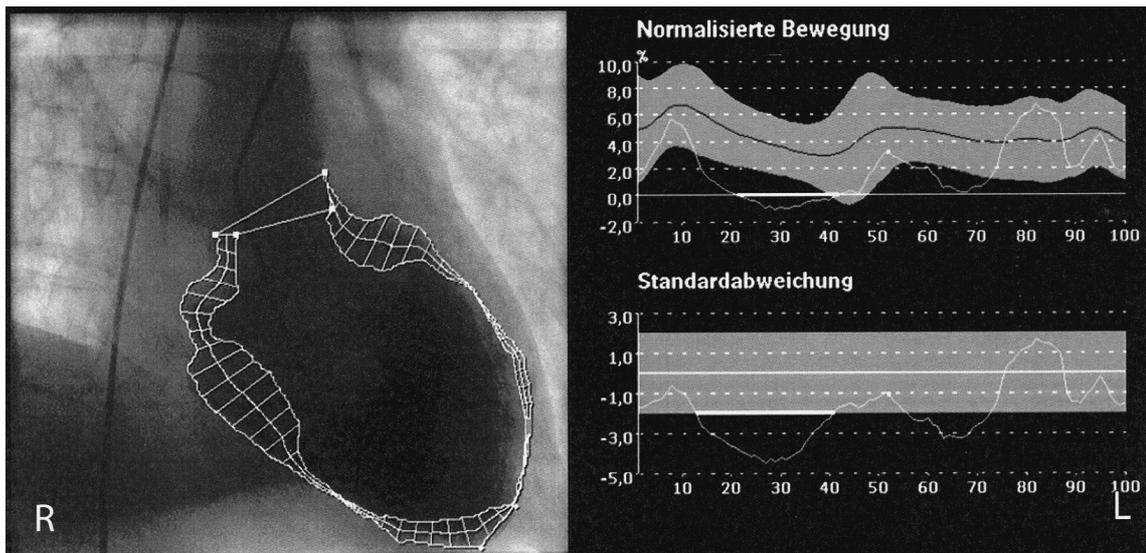


Abbildung 3: Ventrikulographie bei TTK, 48-jähriger Patient

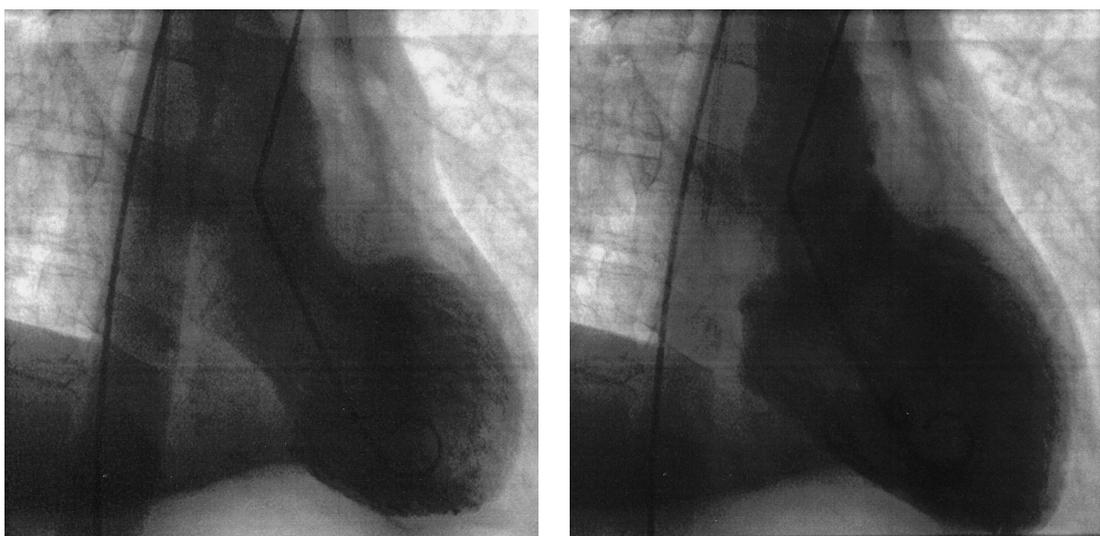


Abbildung 4: Typische Ventrikulographie bei TTK: Systole (links), Diastole (rechts), selber Patient

1.1.2.6 Komplikationen und Prognose

Die in der Akutphase der Erkrankung beobachteten Komplikationen ähneln denen des akuten Myokardinfarktes: Beschrieben wurden das Auftreten eines kardiogenen Schocks mit konsekutivem Lungenödem als Zeichen der Herzinsuffizienz sowie ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern.

Auf eine mögliche problematische Assoziation der TTK mit einer Verlängerung der QTc-Zeit (Long QT-Syndrom) wurde hingewiesen; es existieren Fallberichte über aufgetretene maligne Herzrhythmusstörungen (Torsade de pointes-Tachykardien) (31, 43). Zudem wurden im Rahmen der TTK aufgetretene Rupturen der linksventrikulären Wand (44, 45) und die Bildung von intracavitären Thromben sowohl in der Akutphase als auch im Verlauf beobachtet (46).

Letale Folgen wie der plötzliche Herztod können somit ernsthafte Komplikationen der TTK sein. In der Mehrzahl der Fälle nimmt das Krankheitsbild allerdings einen gutartigen Verlauf mit vollständiger Erholung der kontraktilen Funktion des linken Ventrikels innerhalb von zwei Tagen bis wenigen Wochen (47). Das Rezidivrisiko scheint gering zu sein (5, 13).

1.1.2.7 Pathophysiologische Thesen

Bisher sind die der TTK zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen noch nicht umfassend geklärt. Es werden verschiedene potentielle Ursachen diskutiert.

Der gegenwärtig am intensivsten erforschten Theorie zufolge kommt es als Stressreaktion zur exzessiven Freisetzung endogener Katecholamine. Neff et al konnten durch histologische Untersuchungen zeigen, dass eine erhöhte Katecholaminkonzentration dosisabhängig über den Mechanismus des oxidativen Stresses eine Schädigung der Kardiomyozyten bewirken kann (48).

Die apikalen Wandsegmente scheinen aufgrund der regionalen mikrozirkulatorischen Besonderheiten besonders empfindlich zu sein (7). Wittstein und Mitarbeiter postulierten, im Tierversuch nachgewiesene Differenzen in der regionalen Dichte von Beta-Adrenorezeptoren im Bereich des linken Ventrikels sowie deren Hypersensitivität spielten eine zentrale Rolle bei der Entstehung der pathognomonischen apikalen Ballonie-

zung (49). In diesem Zusammenhang scheint auch das beobachtete Auftreten einer TTK bei einem bestehenden Phäochromozytom erheblichen zusätzlichen Stressfaktor erklärlich (25).

Ueyama et al konnten im Tierversuch zeigen, wie Stress bei Ratten zu tako-tsubo-typischen linksventrikulären Veränderungen führen kann, welche sich wiederum durch Östrogenapplikation abmildern ließen (50). So könnte ein postmenopausal bestehender relativer Mangel an Östrogenen zur Verstärkung der Katecholaminwirkung führen.

Hilfiker-Kleiner und Mitarbeiter berichteten 2007 über therapeutische Möglichkeiten der postpartalen Kardiomyopathie, welche ebenfalls mit einer erheblichen reversiblen linksventrikulären Dysfunktion einhergeht. Als Ursache wird eine systemische Ausschüttung von Prolactin angeführt, die erhöhte Hormonkonzentration scheint sich toxisch auf das Ventrikelmyokard auszuwirken (51). Dies würde die These einer möglichen toxischen Wirkung akut exzessiv systemisch erhöhter endogener Hormone auf kardiale Myozyten stützen.

Pison und Mitarbeiter berichteten 2004 über das Phänomen einer apikalen Ballonierung bei zwei Schwestern, so dass auch eine genetische Prädisposition möglicherweise einen Beitrag zur Entstehung der TTK leistet (52).

Thesen, denen zufolge multiple epimyokardiale Spasmen oder hypertroph-obstruktive Veränderungen ischämiebedingte regionale Wandbewegungsstörungen auslösen sollen, scheinen sich hingegen nicht zu erhärten (6).

1.1.2.8 Therapie

Aus den bisherigen Erkenntnissen zu Genese und Verlauf der TTK ergibt sich die Notwendigkeit der Koronarangiographischen Untersuchung zur Objektivierung der Diagnose, da verlässliche präangiographische Kriterien zum Beweis einer TTK bisher nicht gefunden werden konnten.

Das Wissen um die möglichen Komplikationen führt zur Notwendigkeit der intensivmedizinischen Überwachung bis zur Normalisierung der myokardialen Pumpfunktion und zur Erholung der linksventrikulären Gefügedilatation.

Insbesondere beim Vorliegen einer Thrombozytose sowie bei ausgeprägter Akinesie des linken Ventrikels sollte die medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung erwogen werden.

Darüber hinaus gibt es für eine wirkungsvolle medikamentöse Therapie in der Akutphase der TTK bisher keinen Beweis. Fazio und Mitarbeiter hatten multizentrisch die Wirkung von ACE-Hemmern, Beta-Blockern, Calciumantagonisten und Acetylsalicylsäure untersucht (10). Dennoch werden als Konsens zur Behandlung der TTK vielfach Beta-blocker eingesetzt, um eine Wirkungsabschwächung der Stresshormone am Myokard zu erzielen (6).

Die Applikation von Katecholaminen hingegen erscheint aus gleichen Überlegungen heraus kontraindiziert zu sein. Bei hämodynamischer Instabilität sollte intermittierend die Intraaortale Ballonpumpe (IABP) zur Verbesserung der myokardialen Perfusion eingesetzt werden (6, 30).

Der Einsatz von Anxiolytika kann bei klinisch stabilen Patienten sinnvoll sein.

1.1.2.9 Definition und Einordnung

Folgende Kriterien für die Diagnose der Erkrankung wurden von Abe und Mitarbeitern 2003 veröffentlicht (7):

Majorkriterium: Reversible linksventrikuläre Wandbewegungsstörung mit akinetischer Apex und hyperkontraktiler Basis

Neue ein ACS vortäuschende EKG-Veränderungen

Minorkriterium: Physischer oder emotionaler Stress in der Anamnese

Moderater Anstieg der kardialen Marker

Angina pectoris

Ausschlusskriterium: Koronarsklerotisch bedingte Wandbewegungsstörung
Subarachnoidalblutung
Krise bei Phäochromozytom
Akute Myokarditis
Tachykardiebedingte Kardiomyopathie

Die American Heart Association (AHA) stuft die Stress („Tako-Tsubo“) Kardiomyopathie neben der Myokarditis als primäre erworbene Kardiomyopathie ein (53).

1.2 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es zunächst, die vorliegenden Daten des Herzkatheterlabors Flensburg statistisch aufzuarbeiten und auszuwerten, um anschließend anhand der Ergebnisse zu klären, ob und inwiefern die untersuchten Daten neue Erkenntnisse bezüglich des Auftretens pathologischer Veränderungen im Rahmen des Krankheitsbildes der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie liefern können.

Die erarbeiteten Ergebnisse sollen dazu anhand der verfügbaren Literatur mit der aktuellen Datenlage auf Übereinstimmungen und eventuelle Divergenzen überprüft werden.

Zudem soll eine Erörterung des Problems der Definition der TTK erfolgen und die bestehende Unschärfe in der Abgrenzung zu symptomähnlichen Krankheitsbildern (Akutes Koronarsyndrom, Perimyokarditis bzw. Myokarditis, hypertensive Herzerkrankung) beleuchtet werden. Die Grundgesamtheit der eingeschlossenen Patienten soll zu diesem Zweck in Subgruppen unterteilt werden, welche die vergleichende Gegenüberstellung erlauben.

Von klinischem wie auch von volkswirtschaftlichem Interesse ist hier insbesondere die Untersuchung der Frage, ob eine Möglichkeit der Diagnosestellung bereits vor der Durchführung einer Koronarangiographie anhand der heute gegebenen Untersuchungs-

möglichkeiten erreichbar ist. In diesem Zusammenhang soll kritisch diskutiert werden, welche Relevanz die Etablierung der noch relativ jungen Entität der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie für den klinischen Alltag hat.

2 Patienten und Methoden

2.1 Einschlusskriterien Patientenkollektiv

Systematisch retrospektiv untersucht wurde das Patientenregister des Herzkatheterlabors des Diakonissenkrankenhauses Flensburg der Jahre 2003-2008. Der Einschluss der Patienten erfolgte anhand der archivierten Herzkatheterberichte. Diese enthalten folgende Angaben:

- Indikation
- Gefäßzugang, verwendeter Katheter
- Mögliche Komplikationen
- Artherosklerose der LCA, RCA, Mitralklappe, Aortenklappe
- Druckverhältnisse aortal und linksventrikulär vor und nach Kontrastmittelapplikation
- Messergebnisse der Lävokardiographie
- Versorgungstyp
- Beschaffenheit der einzelnen Koronargefäße mit Angaben zu Kaliberunregelmäßigkeiten und/oder Stenosen
- Befundbeurteilung und Diagnose
- Therapierichtlinien und weiteres Vorgehen

Einschlusskriterien waren die fehlende signifikante Stenosierung einer oder mehrerer Koronararterien oder ihrer Äste bei bestehender Arbeitsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms. Berücksichtigt wurden alle Patienten mit unauffälligem Koronarangiogramm oder arteriosklerotischen Veränderungen, welche eine maximale Stenosierung einer oder mehrerer Koronararterien von maximal 50% bedingten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit höhergradigen Klappenvitien, da diese allein für elektrokardiographische

Veränderungen ausschlaggebend sein können. Eingeschlossen werden konnte eine Grundgesamtheit von 59 Patienten.

2.2 Klinische Parameter

Die klinischen Parameter setzen sich zusammen aus objektiv erfassbaren Daten (Alter, Geschlecht) und anamnestischen Angaben der Patienten, welche während des primären Klinikaufenthaltes erhoben wurden.

Ergänzend berücksichtigt wurden in der Aufnahmesituation festgestellte Messwerte. Erfragt wurden Angaben zur Dauer der Beschwerden sowie deren Qualität und Begleiterscheinungen. Letztere beinhalteten im Einzelnen die Frage nach den Symptomen:

- Angina pectoris
- Dyspnoe
- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Palpitationen
- Vorhandensein physischer oder emotionaler Stressoren

Manuell gemessen wurde der Blutdruck nach Riva/Rocci. Systolische Werte größer 180 mmHg wurden als positiv im Sinne einer hypertensiven Entgleisung eingestuft.

Zudem erfolgte die Erfassung des jeweiligen patientenspezifischen kardiovaskulären Risikoprofils. Eingeflossen sind hier Patientenangaben zu:

- Nikotinkonsum
- Positiver Familienanamnese (als positiv gewertet wurden stattgehabte kardiovaskuläre Endpunktereignisse wie Herzinfarkt, plötzlicher Herztod, Schlaganfall bei Eltern oder Geschwistern)

Eingegangen sind darüber hinaus bekannte bestehende Diagnosen aus dokumentierten Aufenthalten im Diakonissenkrankenhaus Flensburg sowie gesicherte Diagnosen der behandelnden Hausärzte und/oder Kardiologen:

- Essentielle oder sekundäre arterielle Hypertonie
- Hyperlipoproteinämie, Hypertriglyceridämie
- Diabetes mellitus

2.3 Laborchemische Analysen

Folgende laborchemische Parameter der Blutanalyse wurden erfasst und zur vergleichenden Auswertung herangezogen (Referenzbereiche in Klammern gesetzt):

- Troponin I (0,00-0,40 ng/ml)
- C-reaktives Protein (< 0,5 mg/dl)
- Hämatokrit (36-46%)
- Leukozytenzahl (4,0-10,0/nl)
- Partielle Thromboplastinzeit (PTT, 26-36 Sekunden)
- Kalium (3,6-5,4 mmol/l), Natrium (130-145 mmol/l), Calcium (2,00-2,70 mmol/l)
- Kreatinin (mg/dl, abhängig vom Lebensalter und Geschlecht)
- Triglyceride (43-256 mg/dl), HDL-Cholesterin (34-85 mg/dl), LDL-Cholesterin (101-213 mg/dl)
- Glucose (60-105 mg/dl)

2.4 Funktionsuntersuchungen

2.4.1 Elektrokardiogramm

Das 12-Kanal-Ekg bei Aufnahme wurde bezüglich verschiedener Veränderungen untersucht. Elevationen der ST-Strecke von mindestens 0,1 mV in den Extremitätenableitun-

gen und von mindestens 0,2 mV in den Brustwandableitungen wurden als signifikante Hebungen eingestuft.

Ergänzend erfolgte die Überprüfung auf das Vorliegen und gegebenenfalls die Anzahl von inversen T-Wellen. Bei positiv gewerteten Endstreckenveränderungen wurde zudem die Anzahl der abnormen Ableitungen festgestellt.

Eine Überprüfung erfuhr abschließend das Vorliegen eines Vorhofflimmerns, Vorhofflatterns, eines Linksschenkelblocks oder kompletten Rechtsschenkelblocks.

2.4.2 Echokardiographie

Der Echokardiographiebefund enthält regelhaft Angaben zur Ejektionsfraktion (EF) und zu eventuellen Wandbewegungsstörungen, wobei deren Lokalisation mit den Zuordnungen apikal, inferior, anterolateral, und/oder global bezeichnet werden konnte

Die EF wurde quantitativ als Angabe in Prozent erfasst, die Wandbewegungsstörungen bezüglich ihrer Lokalisation und Intensität. Es erfolgte eine dreistufige Einteilung der Intensität der gemessenen Wandbewegungsstörungen, wobei eine resultierende Einschränkung der EF von 40-49% als leichtgradiges, ein Wert von 30-39% als mäßiggradiges und ein Wert von <30% als schwergradiges Intensitätsdefizit eingestuft wurde.

Darüber hinaus überprüft wurde das Vorliegen von Angaben zu einer apikalen Ballonierung.

2.4.3 Koronarangiographie

Dem Protokollbericht der Herzkatheteruntersuchung entnommen wurden Angaben zur Feststellung des Koronarstatus. Das Patientenkollektiv erfuhr eine Zuteilung in folgende Gruppen:

- „unauffälliges Koronarangiogramm“
- „diffuse Koronarsklerose <30% ohne signifikante Stenosierung“
- „diffuse Koronarsklerose 30-49% ohne signifikante Stenosierung“

Untersucht wurde weiterhin, ob der Patient eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und/oder eine Versorgung mit einem oder mehreren Koronarstents erhielt. Die Dokumentation wurde auf stattgehabte prä- oder postangiographische ventrikuläre Tachykardien überprüft. Schließlich erhielt die präangiographische Applikation folgender Medikamente oder Medikamentengruppen Eingang in die Erfassung:

- unfraktioniertes Heparin (UFH) i.v.
- Acetylsalicylsäure i.v.
- Katecholamine (Adrenalin i.v., Dobutamin i.v.)
- Glykoprotein IIb/IIIa Antagonisten (Tirofiban i.v.)

2.5 Einteilung der Grundgesamtheit in Untergruppen

Die Grundgesamtheit der Patienten wurde zunächst in zwei Untergruppen unterteilt: Einer Gruppe wurden alle Patienten zugeteilt, bei denen retrospektiv die Diagnose „Tako-Tsubo-Kardiomyopathie“ als sehr wahrscheinlich einzustufen war. Einschlusskriterien für diese Gruppe war das Vorhandensein aller der folgenden Parameter:

- Anamnestische Angabe von Angina pectoris-Beschwerden
- Ein erhöhter serologischer Wert für Troponin I
- Neu aufgetretene EKG-Veränderungen im Sinne von ST-Elevationen und/oder T-Negativierungen
- Kardiale Wandbewegungsstörungen und/oder eine apikale Ballonierung
- Fehlende signifikante Stenosierung in der Koronarangiographie

Bei Fehlen einer oder mehrerer dieser Kriterien erfolgte die Zuordnung der betroffenen Patienten zur Vergleichsgruppe.

Anhand der Herzkatheterberichte und Entlassungsarztbriefe erfolgte zudem die Selektion aller Patienten mit der Hauptdiagnose „Perimyokarditis“ oder „Myokarditis“ einerseits und derer mit der Hauptdiagnose „hypertensive Herzerkrankung“ andererseits.

Voraussetzung für die Zuordnung eines Patienten zur Subgruppe „Myokarditis/Perimyokarditis“ war neben dem koronarangiographisch gesicherten Fehlen einer relevanten Koronarstenose das Vorliegen von mindestens drei der vier folgenden Kriterien:

- Erhöhter CRP-Wert
- Pathologisch veränderter Wert für Troponin I
- Tachykardie und/oder Palpitationen
- Infektanamnese.

Das Vorliegen vier der fünf folgenden Kriterien wurden zusätzlich zum koronarangiographisch erfolgten Ausschluss einer relevanten koronaren Stenosierung für die Zuteilung der Patienten zur Subgruppe „Hypertensive Herzerkrankung“ gefordert:

- Manifeste arterielle Hypertonie
- Zeichen der Linksherzhypertrophie im Ekg (positiver Sokolow-Lyon-Index)
- Diastolische linksventrikuläre Relaxationsstörung
- Pathologisch verändertes interventrikuläres Septum (>12mm)
- Auffällige Schlingelung der Koronararterien

Somit entstanden zusätzlich zur Grundgesamtheit drei Untergruppen, welche einer Subgruppenanalyse bezüglich der erhobenen Daten aus Anamnese, Laboranalytik und Funktionsuntersuchungen zugeführt werden konnten. Vergleichend gegenübergestellt wurde die Gruppe der Patienten mit TTK jeweils den Patienten mit der Diagnose der

Myokarditis bzw. der Perimyokarditis und den Patienten mit der Diagnose der hypertensiven Herzerkrankung.

2.6 Statistische Methoden

Stetige Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung bzw. durch Angabe des Medians und von Minimum und Maximum angegeben. Nicht-stetige Daten werden als absolute Häufigkeiten und in Prozent angegeben.

Daten mit Normalverteilung wurden mit dem 2-Stichproben T-Test verglichen. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Häufigkeiten wurden bei kleinen Stichproben mit dem Fisher Exact Test, bei großen Stichproben mit dem X²-Test verglichen. (Sigma Sat 3.1, Systat Software 2004).

Bei einem Wert $p < 0,05$ wurden die Ergebnisse als statistisch signifikant erachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische Parameter

Die Patientengruppe TTK wurde hinsichtlich verschiedener objektiver (Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruckwert bei Krankenhausaufnahme) und subjektiver (anamnestizierte Symptombeschwerden) Parameter mit den Patienten der Subgruppen „Myokarditis“ (*Tabelle 1*) und „hypertensive Herzerkrankung“ (*Tabelle 2*) verglichen.

Tabelle 1: Vergleich klinischer Parameter zwischen TTK- und Myokarditis-Patienten

	TTK	Myokarditis	Signifikanz
Geschlecht	10w, 4m	9w, 9m	p= 0,280 (ns)
Alter	61,6 ± 13,73	52,2 ± 13,65	p= 0,091 (ns)
Angina pectoris	14/14 (100%)	14/18 (77,8%)	p= 0,511 (ns)
Übelkeit	4/14 (28,6%)	3/18 (16,7%)	p= 0,397 (ns)
Stress	6/14 (42,9%)	2/18 (11,1%)	p= 0,087 (ns)
Dyspnoe	6/14 (42,9%)	6/18 (33,3%)	p= 0,494 (ns)

Der gemessene systolische Blutdruckwert wurde bei >180 mmHg als pathophysiologisch möglicherweise relevant erachtet und entsprechend erfasst. Betroffen waren 3 Patienten der Grundgesamtheit (n = 59). Eine valide statistische Auswertung ist nicht sinnvoll. Gleiches gilt für das erfragte Symptom der Palpitationen, welches ebenfalls von 3 von 59 Patienten angegeben wurde.

Tabelle 2: Vergleich klinischer Parameter TTK versus Hypertensive Herzerkrankung

	TTK	Hypertonieherz	Signifikanz
Geschlecht	10w, 4m	4w, 2m	p= 0,930 (ns)
Alter	61,6 ± 13,73	67,3 ± 10,8	p= 0,444 (ns)
Angina pectoris	14/14 (100%)	4/6 (66,6%)	p= 0,404 (ns)
Übelkeit	4/14 (28,6%)	1/6 (16,7%)	p= 1,127 (ns)
Stress	6/14 (42,9%)	1/6 (16,7%)	p= 1,042 (ns)
Dyspnoe	6/14 (42,9%)	3/6 (50%)	p= 0,739 (ns)

Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der Geschlechterverteilung. Die Patienten mit Myokarditis waren etwas jünger, die Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung etwas älter als die der TTK-Gruppe. In allen Subgruppen besteht allerdings eine beachtliche Standardabweichung.

Während pectanginöse Beschwerden ein Einschlusskriterium für die Subgruppe TTK war, gaben auch 77,3% der Myokarditis-Patienten und 66,6% der Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung diese Beschwerden an. Eine positive Stressanamnese war am häufigsten bei TTK-Patienten erhältlich, wurde jedoch vereinzelt auch von Patienten der beiden Vergleichsgruppen genannt.

Zusammenfassend ergaben sich hinsichtlich der objektiven klinischen Parameter keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Subgruppen. Fehlende Signifikanz zeigte sich zudem beim Vergleich der anamnestisch erhobenen symptomatischen Beschwerden.

3.2 Risikofaktoren

Die TTK-Patienten wurden bezüglich der bei Ihnen bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren mit den Patienten mit der Diagnose Myokarditis (Tabelle 3) und der Gruppe der Patienten mit der Diagnose der hypertensiven Herzerkrankung (Tabelle 4) verglichen.

Tabelle 3: Vergleich bestehender Risikofaktoren zwischen TTK- und Myokarditis-Patienten

	TTK	Myokarditis	Signifikanz
Hypertonus	5/14 (35,7%)	7/18 (38,9%)	p= 0,565 (ns)
Hyperlipoproteinämie	2/14 (14,3%)	2/18 (11,1%)	p= 0,945 (ns)
Nikotinabusus	5/14 (35,7%)	10/18 (55,6%)	p= 0,310 (ns)
Familienanamnese	2/14 (14,3%)	4/18 (22,2%)	p= 0,656 (ns)

Bei keinem der eingeschlossenen 59 Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt, demzufolge ist dieser kardiovaskuläre Risikofaktor hier nicht aufgeführt, obwohl sein Vorliegen überprüft wurde.

Tabelle 4: Vergleich bestehender Risikofaktoren TTK versus Hypertensive Herzerkrankung

	TTK	Hypertonieherz	Signifikanz
Hypertonus	5/14 (35,7%)	5/6 (83,3%)	p= 0,141 (ns)
Hyperlipoproteinämie	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	p= 1,569 (ns)
Nikotinabusus	5/14 (35,7%)	1/6 (16,7%)	p= 0,775 (ns)
Familienanamnese	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	p= 1,569 (ns)

Die Patientengruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf die Risikofaktoren Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus und das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bei den Patienten der Gruppe mit der Diagnose der hypertensiven Herzerkrankung war mit 83,3% häufiger als in den Vergleichsgruppen eine arterielle Hypertonie bekannt, ein bei Klinikaufnahme bereits diagnostizierter manifester arterieller Hypertonus bestand allerdings in allen Patientengruppen. Signifikante Unterschiede ließen sich wegen der kleinen Fallzahl dieser Untergruppen nicht nachweisen.

3.3 Laborchemische Analysen

Quantitativ und qualitativ verglichen wurden die TTK-Patienten mit den Patienten der Subgruppen mit der Diagnose Myokarditis (*Tabelle 5,7*) bzw. Hypertensive Herzerkrankung (*Tabelle 6,8*).

3.3.1 Quantitative Analyse

Jeweils 3 von 59 Patienten wiesen von der Norm abweichende Werte hinsichtlich der untersuchten Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium (3 Patienten zeigten eine geringfügige Hypokaliämie bei im Normbereich befindlichen Werten für Natrium und Calcium) und der PTT auf. Aufgrund der fehlenden Aussagekraft, flossen diese Ergebnisse nicht in die statistische Auswertung mit ein.

Bei den Patienten der TTK-Gruppe lag der Serumwert des Troponin I mit $3,43 \text{ ng/dl} \pm 3,77$ signifikant höher als bei den Vergleichsgruppen ($p= 0,005$ im Vergleich TTK und Myokarditis, $p= 0,001$ im Vergleich TTK und hypertensive Herzerkrankung). Zu beachten ist, dass ein positiver Troponin-Wert bei den Patienten mit TTK im Gegensatz zu den Patientengruppen mit der Diagnose der hypertensiven Herzerkrankung als Einschlusskriterium fungierte. Bei der Myokarditis wird im abweichend von der Diagnose der Peri-Myokarditis ebenfalls ein pathologisch veränderter Wert für Troponin I erwartet.

Tabelle 5: Quantitativer Vergleich laborchemischer Parameter zwischen TTK- und Myokarditis-Patienten

	TTK	Myokarditis	Signifikanz
Troponin I (ng/ml)	$3,43 \pm 3,77$	$1,13 \pm 1,32$	$p= 0,005$
CRP (mg/dl)	$1,55 \pm 3,35$	$5,27 \pm 5,25$	$p= 0,003$
Hämatokrit (%)	$42,43 \pm 4,16$	$44,0 \pm 4,32$	$p= 0,266$ (ns)
Leukozytenzahl (Tsd/nl)	$11,21 \pm 2,17$	$11,0 \pm 3,83$	$p= 0,588$ (ns)
Serumkreatinin (mg/dl)	$1,01 \pm 0,14$	$1,15 \pm 0,33$	$p= 0,561$ (ns)

Gruppenübergreifend kamen pathologisch veränderte CRP-Werte vor. In der Myokarditis-Gruppe zeigte sich gegenüber den TTK-Patienten quantitativ ein signifikant höherer CRP-Wert ($5,27 \text{ mg/dl} \pm 5,25$ versus $1,55 \text{ mg/dl} \pm 3,35$, $p=0,003$). Die Auswertung der Laborergebnisse für Hämatokrit, Leukozytenzahl und Serumkreatinin erbrachte im Vergleich der Subgruppen keinen Nachweis signifikanter Unterschiede.

Tabelle 6: Quantitativer Vergleich laborchemischer Parameter TTK versus Hypertensive Herzerkrankung

	TTK	Hypertonieherz	Signifikanz
Troponin I (ng/ml)	$3,43 \pm 3,77$	$0,51 \pm 0,28$	$p=0,001$
CRP (mg/dl)	$1,55 \pm 3,35$	$0,23 \pm 0,52$	$p=0,569$ (ns)
Hämatokrit (%)	$42,43 \pm 4,16$	$46,5 \pm 3,45$	$p=0,062$ (ns)
Leukozytenzahl (Tsd/nl)	$11,21 \pm 2,17$	$10,33 \pm 2,69$	$p=0,602$ (ns)
Serumkreatinin (mg/dl)	$1,01 \pm 0,14$	$1,22 \pm 0,29$	$p=0,312$ (ns)

3.3.2 Qualitative Analyse

Der Hämatokritwert lag bei einem aller in den Subgruppen erfassten Patienten außerhalb des Normbereiches, und wurde deshalb bei der tabellarischen Darstellung nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 7: Qualitativer Vergleich laborchemischer Parameter TTK versus Myokarditis

	TTK	Myokarditis	Signifikanz
Troponin I (ng/ml)	14/14 (100%)	10/18 (55,6%)	$p=0,047$
CRP (mg/dl)	6/14 (42,9%)	16/18 (88,9%)	$p=0,014$
Leukozytenzahl (Tsd/nl)	8/14 (57,1%)	8/18 (44,4%)	$p=0,437$ (ns)
Serumkreatinin (mg/dl)	1/14 (7,1%)	4/18 (22,2%)	$p=0,511$ (ns)

Hinsichtlich der übrigen Parameter ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der quantitativen Analyse. Der Troponin-I-Wert, fiel in der TTK-Gruppe mit marginaler Signifikanz öfter positiv aus als in der Myokarditis-Gruppe ($p= 0,047$). Im Vergleich der TTK-Patienten mit der Subgruppe der Hypertonieherz-Patienten war in dieser Hinsicht kein signifikanter Unterschied zu erheben. Die Patienten der Myokarditis-Gruppe wiesen signifikant häufiger einen pathologisch veränderten CRP-Wert auf als die Patientengruppe mit der Diagnose TTK (88,9% versus 42,9%, $p= 0,014$).

Tabelle 8: Qualitativer Vergleich laborchemischer Parameter TTK versus Hypertonieherz

	TTK	Hypertonieherz	Signifikanz
Troponin I (ng/ml)	14/14 (100%)	5/6 (83,3%)	$p= 1,042$ (ns)
CRP (mg/dl)	6/14 (42,9%)	1/6 (16,7%)	$p= 0,553$ (ns)
Leukozytenzahl (Tsd/nl)	8/14 (57,1%)	3/6 (50%)	$p= 0,739$ (ns)
Serumkreatinin (mg/dl)	1/14 (7,1%)	3/6 (50%)	$p = 0,122$ (ns)

3.4 Elektrokardiogramm

Es erfolgte der Vergleich verschiedener Ekg-Kriterien zwischen der TTK-Gruppe einerseits und der Myokarditis-Gruppe (*Tabelle 9*) bzw. der Hypertonieherz-Gruppe (*Tabelle 10*) andererseits.

Tabelle 9: Vergleich Akut-Ekg TTK- und Myokarditis-Patienten

	TTK	Myokarditis	Signifikanz
ST-Hebungen	8/14 (57,1%)	8/18 (44,8%)	$p=0,437$ (ns)
T-Negativierungen	6/14 (42,9%)	3/18 (16,7%)	$p= 0,174$ (ns)
Rechtsschenkelblock	2/14 (14,3%)	3/18 (16,7%)	$p= 0,823$ (ns)
Vorhofflimmern	2/14 (14,3%)	0/18 (0%)	$p= 0,807$ (ns)

Ein Linksschenkelblock wurde bei einem von 59 Patienten festgestellt, dieses Merkmal ist nicht vergleichend bewertbar und daher nicht in die tabellarische Darstellung eingeflossen.

Tabelle 10: Vergleich Akut-Ekg TTK versus Hypertensive Herzkrankheit

	TTK	Hypertonieherz	Signifikanz
ST-Hebungen	8/14 (57,1%)	0/6 (0%)	p=0,238 (ns)
T-Negativierungen	6/14 (42,9%)	1/6 (16,7%)	p= 0,553 (ns)
Rechtsschenkelblock	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	p= 1,596 (ns)
Vorhofflimmern	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	p= 1,596 (ns)

Sowohl ST-Strecken-Hebungen (57,1%) als auch das Auftreten eines inversen T (42,9%) wurde bei TTK-Patienten am häufigsten festgestellt. Gleichartige Veränderungen wurden teilweise auch in den Vergleichsgruppen dokumentiert (Myokarditis 44,8% ST-Hebungen, 16,7% T-Negativierungen, Hypertonieherz 0% ST-Hebungen, 16,7% T-Negativierungen), so dass sich eine statistische Signifikanz nicht ergab. Die verschiedenen Subgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Vorkommens eines Vorhofflimmerns und eines Rechtsschenkelblockes im Akut-Ekg.

3.5 Echokardiographie

Die Gruppe der TTK-Patienten wurde hinsichtlich der echokardiographischen Befunde mit der Myokarditis-Gruppe (*Tabelle 11*) bzw. der Hypertonieherz-Gruppe (*Tabelle 12*) verglichen. Einschränkungen der EF auf 40-49% wurden dabei als erstgradige (WBST I), eine Reduzierung der EF auf 30-39% als zweitgradige (WBST II) eingestuft.

Tabelle 11: Vergleich Echokardiographiebefunde TTK- und Myokarditispatienten

	TTK	Myokarditis	Signifikanz
Apical ballooning	4/14 (28,6%)	1/18 (5,6%)	p= 0,199 (ns)
EF (%)	48,7 ± 16,9	62,2 ± 10,61	p=0,022
WBST I (EF 40-49%)	9/14 (64,3%)	7/18 (38,9%)	p= 0,212 (ns)
WBST II (EF 30-39%)	4/14 (28,6%)	3/18 (16,7%)	p= 0,487 (ns)
WBST apikal	8/14 (57,1%)	3/18 (16,7%)	p= 0,037
WBST anterolateral	2/14 (14,3%)	2/18 (11,1%)	p= 0,945 (ns)
WBST inferior	3/14 (21,5%)	4/18 (22,2%)	p= 0,681 (ns)

Drittgradige Wandbewegungsstörungen (EF < 30%) des linken Ventrikels wurden bei einem von 59 Patienten dokumentiert und sind daher nicht tabellarisch aufgeführt.

Eine apikale Ballonierung des linken Ventrikels wurde bei 28,6% der TTK-Patienten beschrieben, kam vereinzelt jedoch auch in den Vergleichsgruppen vor (5,6% bei Myokarditis, p= 0,199 (ns), 16,7% bei Hypertonieherz, p=1,033 (ns)).

Bezüglich der EF ergab sich im Vergleich der TTK-Gruppe mit den Myokarditis-Patienten dahingehend eine marginale Signifikanz, dass bei den TTK Patienten ein niedrigerer Prozentwert ermittelt wurde (48,7% ± 16,9 bei TTK versus 62,2% ± 10,61 bei Myokarditis, p= 0,022). Die Hypertonieherz-Gruppe unterschied sich hingegen bezüglich der EF nicht signifikant von den TTK Patienten.

Tabelle 12: Vergleich Echokardiographiefunde TTK versus Hypertensive Herzerkrankung

	TTK	Hypertonieherz	Signifikanz
Apical ballooning	4/14 (28,6%)	1/6 (16,7%)	p=1,033 (ns)
EF (%)	48,7 ± 16,9	65,5 ± 14,0	p= 0,062 (ns)
WBST I (EF 40-49%)	9/14 (64,3%)	1/6 (16,7%)	p= 0,130 (ns)
WBST II (EF 30-39%)	4/14 (28,6%)	1/6 (16,7%)	p=1,033 (ns)
WBST apikal	8/14 (57,1%)	2/6 (33,3%)	p=0,498 (ns)
WBST anterolateral	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	p= 1,596 (ns)
WBST inferior	3/14 (21,5%)	0/6 (0%)	p= 1,315 (ns)

Bei Auftreten von linksventrikulären Wandbewegungsstörungen wurden diese hinsichtlich ihrer Intensität und ihrer Lokalisation untersucht. Das Vorliegen erstgradiger (EF 40-49%) und zweitgradiger (EF 30-39%) war in jeweils beiden Vergleichsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Bei den TTK-Patienten galt das Vorliegen einer linksventrikulären Wandbewegungsstörung als Einschlusskriterium. Bei der Mehrzahl dieser Patienten fand sich eine Lokalisation der kontraktiven Dysfunktion im apikalen Segment. Hier ergab sich im Vergleich zur Myokarditisgruppe im Gegensatz zum Vergleich mit den Hypertonieherz-Patienten ein statistischer Unterschied von marginaler Signifikanz (TTK 57,1% versus Myokarditis 16,7%, p= 0,037). Kein Unterschied bestand in Bezug auf anterolaterale und inferiore Wandbewegungsstörungen, welche insbesondere auch bei Myokarditis-Patienten beschrieben wurden.

3.6 Koronarangiographie

Vergleichend dargestellt ist der erhobene Koronarstatus bei TTK-Patienten gegenüber der Myokarditisgruppe einerseits (Tabelle 13) und bei TTK-Patienten gegenüber der Hypertonieherz-Gruppe andererseits (Tabelle 14).

Tabelle 13: Vergleich Koronarangiographiebefund TTK versus Myokarditis

	TTK	Myokarditis	Signifikanz
Ohne Sklerose	7/14 (50%)	15/18 (83,3%)	p= 0,163 (ns)
Sklerose <30%	5/14 (35,7%)	3/18 (16,7%)	p= 0,311 (ns)
Sklerose 30-50%	2/14 (14,3%)	0/18 (0%)	p= 0,807 (ns)

Die Myokarditispatienten zeigten mit 83,3% der Fälle am häufigsten einen gänzlich unauffälligen Koronarangiographiebefund, ohne dabei das Signifikanzniveau zu erreichen. Darüber hinaus ergaben sich bezüglich der Bedeutung des Vorliegens einer subkritischen Koronarsklerose bei der vergleichenden Analyse der Untergruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Untersucht wurde auch die Möglichkeit eines Einflusses der prä- und postangiographisch intravenös applizierten Medikamente. 52 der 59 Patienten (88,1%) der Grundgesamtheit erhielten 5000 I.E. Heparin und 500mg Acetylsalicylsäure. Zwei Patienten (3,4%) wurden mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor behandelt, 1 Patient erhielt eine Therapie mit Inotropika.

Tabelle 14: Vergleich Koronarangiographiebefund TTK versus Hypertensive Herzerkrankung

	TTK	Hypertonieherz	Signifikanz
Ohne Sklerose	7/14 (50%)	4/6 (66,6%)	p= 0,637 (ns)
Sklerose <30%	5/14 (35,7%)	1/6 (16,7%)	p= 0,775 (ns)
Sklerose 30-50%	2/14 (14,3%)	1/6 (16,7%)	p= 1,569 (ns)

4 Diskussion

4.1 Klinische Parameter und Risikofaktoren

Das von den Patienten mit TTK am häufigsten genannte Symptom ist die auch für die myokardiale Ischämie typische Angina pectoris. 83,1% der Patienten der Grundgesamtheit machten diese Angabe im Rahmen der Anamneseerhebung bei stationärer Aufnahme. 44,1% aller Patienten empfanden Dyspnoe. Insoweit stimmen die hier erhobenen Daten mit der Datenlage anderer Studien überein (10-12, 21, 26-29).

Allerdings traten die Kardinalsymptome des ACS auch bei Myokarditis-Patienten und in der Vergleichsgruppe der Patienten mit Hypertonieherz auf, was zu fehlender statistischer Signifikanz des Merkmals führt.

Zusätzlich erfragte Symptome wie Übelkeit (23,7 % der Patienten) oder Palpitationen (5,1% der Patienten) scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Als objektiver klinischer Parameter wurde der Blutdruck bei Aufnahme gemessen, einen kritischen systolischen Wert von mindestens 180 mmHg zeigten dabei 5,1 % aller Patienten. Berücksichtigt man in diesem Zusammenhang, dass eine wesentliche These zur Pathophysiologie eine exzessive Ausschüttung endogener Katecholamine mit konsekutiver Schädigung der kontraktilen Funktion der Kardiomyozyten ist, so scheinen sich die Katecholamine nach unseren Erhebungen nicht im Sinne einer für die Akutphase bedeutenden Blutdrucksteigerung auszuwirken.

Die Erhebung eines emotionalen oder die Feststellung eines physischen Stressereignisses beschränkte sich nicht auf die Subgruppe der TTK. Wenngleich die Patienten mit der Diagnose TTK am häufigsten diesbezügliche Angaben machten (42,9%), waren diese auch in der Kontrollgruppe (26,7%) und bei Patienten mit der Diagnose der Myokarditis (11,1%) erhältlich.

Untersucht wurde ergänzend, ob und inwieweit einzelne oder mehrere Merkmale des kardiovaskulären Risikoprofils der Patienten in den einzelnen Subgruppen eine signifi-

kante Häufung aufweisen. Vorbestehende Diagnosen im Sinne einer essentiellen arteriellen Hypertonie, einer Hyperlipoproteinämie, eines Diabetes mellitus, eines Nikotinabusus oder einer positiven Familienanamnese hinsichtlich stattgehabter kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall bestanden bei allen Patientengruppen in ähnlicher Ausprägung, ohne dass statistisch relevante Aussagen bezüglich der Bedeutung einzelner Risikofaktoren möglich geworden wären.

Vielmehr scheinen bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren das Auftreten einer TTK in ähnlichem Maße wie die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit mit ihren bekannten Komplikationen und einer hypertensiven Herzkrankheit und einer Myokarditis zu begünstigen. Zurecht wiesen Brenner und Mitarbeiter 2008 auf die Heterogenität der Nebendiagnosen der TTK-Patienten hin. Neben dem Vorkommen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren wurden auch Patienten mit weitgehend unauffälliger medizinischer Vorgeschichte registriert (2).

Problematisch hinsichtlich der Anamnese ist die naturgemäß bestehende Subjektivität der Patientenangaben. Retrospektiv lässt sich zudem nicht klären, ob und wie exakt der jeweils aufnehmende Arzt nach stattgehabten Stressoren gefragt hat. Eine standardisierte Erhebung wäre hier notwendig gewesen.

Auch die Einschätzung bezüglich der Relevanz der Patientenangaben seitens des Arztes unterliegt der Subjektivität. Weiterhin ist bei einer Grundgesamtheit von n=59 Patienten und entsprechend kleinen Subgruppen die Aussagekraft bezüglich der Bewertung der bestehenden Risikofaktoren als begrenzt anzusehen.

Entscheidend bei der Betrachtung der klinischen Parameter und Risikofaktoren ist das Fehlen signifikanter Unterschiede bei der Analyse der verschiedenen Untergruppen. Alle Angaben und Merkmale traten in ähnlicher Häufigkeit in den Subgruppen auf. Insbesondere die Angabe eines Stressereignisses seitens der Patienten deutete in der hier untersuchten Patientengruppe wenig spezifisch auf das Vorliegen einer TTK hin.

Anamnese, klinischer Eindruck und Betrachtung des kardiovaskulären Risikoprofils können folglich allenfalls Hinweise auf die differenzialdiagnostische Vielfalt hinter

diesen Parametern geben, eignen sich jedoch aufgrund der fehlenden Zuverlässigkeit nicht zur differenzialdiagnostischen Einordnung oder zum Ausschluss einer Diagnose.

4.2 Laborchemische Analysen

Eine Erhöhung des spezifischen kardialen Biomarkers Troponin I war bei der Mehrzahl der von uns eingeschlossenen Patienten signifikant erhöht (87,7%). Dies deckt sich mit bisherigen in der aktuellen Literatur dokumentierten Ergebnissen (6, 11, 13, 27, 30, 32-34).

Für die Subgruppe der TTK-Patienten galt ein positiver Troponin-Wert als Einschlusskriterium. Allerdings wiesen im Rahmen der Subgruppenanalyse auch die Patienten mit der Diagnose der Myokarditis und der hypertensiven Herzerkrankung (55,6% bzw. 83,3%) einen pathologisch erhöhten Wert für Troponin I auf. Dass letzterer in der TTK-Gruppe signifikant häufiger pathologisch verändert war, ist auch der Tatsache geschuldet, dass dieser Umstand zu deren Einschlusskriterien zählte.

Auch Patienten mit akutem Koronarsyndrom bieten in der Regel einen signifikant erhöhten Troponin-Wert, so dass dieser trotz guter Sensitivität letztlich nicht zur Differenzierung der genannten Krankheitsbilder beitragen kann.

Bisherige Vergleiche von Patientengruppen mit TTK gegenüber ACS zeigten für die TTK-Gruppe ein eher „leicht“ oder „moderat“ erhöhtes Troponin, ohne dass hier genauere Eingrenzungen benannt wurden. Der mittlere Wert der in der Flensburger Subgruppe TTK lag bei 3,24 ng/ml. Hilfreich für die Zuordnung der Patienten zu einem spezifischen Krankheitsbild ist diese Beobachtung nicht.

Abgesehen von Untersuchungen zum BNP und den Serumcatecholaminen existieren in der Literatur kaum Daten zur Analyse weiterer Laborparameter bei TTK. Wir verglichen zusätzlich die Messwerte für die Entzündungsmarker C-reaktives Protein und Leukozytenzahl. Signifikante Unterschiede waren in den Subgruppen diesbezüglich ebenso wenig festzustellen wie bei der Analyse der die Gerinnung beeinflussenden Werte Hämatokrit und Partielle Thromboplastinzeit (PTT).

Eine Ausnahme bildete lediglich die quantitative Ausprägung des pathologisch veränderten CRP-Wertes, welcher bei den Myokarditis-Patienten deutlicher ausfiel als in der TTK-Gruppe. Dies verwundert insofern nicht, als eine Erhöhung des CRP-Wertes zu den diagnostischen Kriterien der Myokarditis zählt. Insbesondere aufgrund der gleichzeitig festgestellten nicht unerheblichen Standardabweichung ist die Bedeutung dieses Analyseergebnisses jedoch vernachlässigbar.

Auch die Elektrolyte Kalium, Natrium und Kalzium sowie das Serumkreatinin zeigten für eine der untersuchten Subgruppen keine hinreichend spezifischen Veränderungen.

CRP und Leukozytenzahl zeigten sich ebenso wie der Blutglucosespiegel in allen Subgruppen auffällig häufig pathologisch verändert, was ebenso Ausdruck einer lokalen oder systemischen Entzündung wie auch einer unspezifischen Stressreaktion sein könnte.

Gerinnungsparameter, Serumkreatinin und Elektrolyte wiesen gruppenunabhängig kaum Normabweichungen auf. Ein Zusammenhang einer akuten oder chronischen Niereninsuffizienz, einer Elektrolytentgleisung mit dem Risiko einer konsekutiven Herzrhythmusstörung oder einer Veränderung der Blutgerinnung mit dem Risiko der verstärkten Thrombozytenaggregation mit der Genese der TTK oder mit ihr vergesellschafteten Komplikationen erscheint somit wenig wahrscheinlich.

Als problematisch ist die Tatsache anzusehen, dass bei der Bildung der Subgruppe „Tako-Tsubo-Kardiomyopathie“ das Vorhandensein eines positiven Troponin-Wertes ein Einschlusskriterium war, was die Vergleichbarkeit mit den anderen gebildeten Subgruppen einschränkt.

In der Zusammenschau zeigt sich die fehlende Relevanz der bisher bekannten und in der Akutsituation verfügbaren Laborparameter für die Zuordnung der Patienten zum Krankheitsbild der TTK. Aufgrund der potentiellen Bedrohlichkeit dieses Krankheitsbildes und der bestehenden klinischen Unschärfe in Abgrenzung zum ACS, zur Myokarditis und zur hypertensiven Herzerkrankung wäre ein sensitiver spezifischer und

zeitnah im Routinelabor bestimmbarer Biomarker jedoch zur zweifelsfreien Einordnung des primären klinischen Bildes erforderlich.

4.3 Elektrokardiogramm

Die Analyse der dokumentierten Elektrokardiogramme der Flensburger Patientengruppe zeigt analog zu den bereits existierenden Untersuchungen eine Häufung relevanter Endsteckenveränderungen bei TTK-Patienten. Signifikante ST-Strecken-Elevationen traten ebenso auf wie T-Negativierungen, wobei die Veränderungen vorzugsweise die lateralen Brustwandableitungen V4-V6 betrafen.

Ein signifikantes Mehrauftreten zusätzlicher Pathologika wie etwa von Blockbildern oder Rhythmusstörungen trat nicht auf. Patienten, bei denen im Verlauf eine Myokarditis diagnostiziert werden konnte, wiesen im Vergleich zur TTK-Gruppe ähnlich häufig ST-Hebungen auf (TTK 57,1% versus Myokarditis 44,4%).

Peters et al verglichen differenziert Aufnahme- und Verlaufs-Ekg's von Patienten mit akutem Myokardinfarkt gegenüber Patienten mit TTK. Hier zeigten sich geringer ausgeprägte ST-Hebungen in der TTK-Gruppe, die Anzahl der Ableitungen mit signifikanten Elevationen war gleichzeitig geringer und ein Pardee-Q trat seltener auf. Innerhalb der TTK-Gruppe war ein sich manifestierendes Pardee-Q kein Kriterium für ein schlechteres Outcome. Im Verlaufs-Ekg wies die TTK-Gruppe hingegen eine größere Amplitude des inversen T bei gleichzeitig vorliegender größerer Anzahl der T-Negativierungen auf. Die QTc-Zeiten waren im Vergleich zur ACS-Gruppe länger. Trotz dieser Besonderheiten halten die Autoren eine zweifelsfreie Zuordnung der Ekg-Veränderungen zu den klinisch ähnlichen Krankheitsbildern der Tako-Tsubo-Cardiomyopathie und des Akuten Koronarsyndroms für nicht möglich (40).

Bestätigt wird diese Feststellung durch Berichte über Patienten mit der Diagnose TTK, welche im initialen Ekg ST-Hebungen in den Ableitungen V1-V3 zeigten (12). Sharkey und Mitarbeiter berichten in diesem Zusammenhang über eine ausgeprägte Heterogenität der Ekg-Veränderungen bei TTK. So wiesen 50% der untersuchten Patienten ST-

Hebungen in den Brustwandableitungen V1-V5 auf, 50% zeigten andere diffuse Normabweichungen oder Normalbefunde (29). Auch die Beobachtung der häufig bei TTK fehlenden reziproken Endstreckenveränderungen sind kein absolutes Kriterium zur Diagnosestellung, ebenso wenig wie das Auftreten einer verlängerten QTc-Zeit bei TTK als Zeichen der elektrophysiologischen Instabilität. Diese findet sich auch beim Akuten Koronarsyndrom (39).

Problematisch bezüglich der Vergleichbarkeit der Aufnahme-Ekg's in der retrospektiven Flensburger Registerstudie erscheint die Tatsache, dass die untersuchten Patienten sich mit unterschiedlich lange bestehender Beschwerdedauer in der Klinik vorstellten. Die Angaben zur Beschwerdedauer variierten von einer Stunde bis hin zu mehreren Tagen. Die im initialen Ekg festzustellenden Endstreckenveränderungen waren variabel und somit insgesamt kaum einem bestimmten Stadium im Krankheitsverlauf zuzuordnen.

Übereinstimmend sind die vorkommenden elektrokardiographischen Veränderungen heterogen und daher weder sensitiv noch spezifisch genug, um in der Akutphase der TTK eine Abgrenzung zu Krankheitsbildern mit ähnlicher Klinik, insbesondere zum akuten Koronarsyndrom und zur Myokarditis, zu ermöglichen.

4.4 Echokardiographie

Bei der Auswertung der echokardiographischen Befunde zeigte sich in der TTK-Gruppe gehäuft eine zumeist gering bis mäßiggradige Einschränkung der Ejektionsfraktion (EF), wohingegen derartige Veränderungen in den anderen Patientengruppen nur einzeln auftraten.

Die statistische Signifikanz dieses Analyseergebnisses ist aufgrund der gegebenen Untersucherabhängigkeit des Parameters zu relativieren.

Die beobachteten Wandbewegungsstörungen wurden bezüglich ihres Schweregrades einerseits und hinsichtlich ihrer linksventrikulären Lokalisation andererseits genauer analysiert. Hierbei fiel gruppenübergreifend auf, dass die beobachteten Wandbewe-

gungsstörungen umso seltener beobachtet wurden, je schwerwiegender sie waren. Dies deckt sich mit den bisher verfügbaren Angaben zur eher günstigen Prognose der TTK bei gleichzeitigem Wissen um die seltenen, potentiell jedoch bedrohlichen Komplikationen (13, 44).

Unabhängig von der Intensität der kontraktiven Dysfunktion zeigte sich diese in der TTK-Gruppe am häufigsten. Die Patienten mit der Diagnose Myokarditis sowie die Hypertonieherz-Gruppe wiesen in insignifikant geringerer Anzahl Wandbewegungsstörungen auf.

Ein ähnliches Bild ergab die Analyse der Lokalisation der Wandbewegungsstörungen. Diese stellen sich in allen untersuchten Subgruppen gleichermaßen uneinheitlich dar. Am häufigsten konnte das Vorliegen linksventrikulärer transienter Kontraktilitätsstörungen in den apikalen Segmenten dokumentiert werden. Diese wurden zugleich am häufigsten bei TTK-Patienten beschrieben, hier ergab sich im Vergleich mit der Myokarditis-Gruppe eine marginale Signifikanz. Ergänzend kamen in geringerer Anzahl anterolaterale, inferiore und diffuse globale Wandbewegungsstörungen vor.

Eine apikale Ballonierung, nach gegenwärtigem Forschungsstand eines der Hauptmerkmale der TTK, (2, 7, 21, 32) wurde ebenfalls in größter Anzahl in der TTK-Gruppe gefunden, wobei die Häufigkeit mit 28,6% eher gering ausfiel. Auch hinsichtlich dieses Charakteristikums konnte keine verwertbare Spezifität festgestellt werden, da das Phänomen des Apical ballooning auch vereinzelt in der Myokarditisgruppe festgestellt wurde.

Die Ergebnisse zu Lokalisation und Intensität sind insofern kongruent zur aktuellen Datenlage, als sich ergänzend zur übereinstimmenden Beschreibung der bei TTK häufig anzutreffenden Hypo- bis Akinesie der apikalen Segmente bei gleichzeitiger basaler Hyperkontraktilität vermehrt Publikationen mit Beschreibung solitärer mittventrikulärer Wandbewegungsstörungen ohne Mitbeteiligung der angrenzenden myokardialen Segmente zu finden sind (6, 33, 42).

Auch echokardiographisch zeigt sich somit bei der TTK gehäuft ein als typisch einstufiges funktionsdiagnostisches Bild, welches allerdings durch abweichende Befundkonstellationen komplettiert wird. Es entsteht somit eine uneinheitliche Nomenklatur.

Dandel und Mitarbeiter wiesen auf ein zusätzlich mögliches gravierendes echokardiographisch verifizierbares Phänomen hin: Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche bei akuter linksventrikulärer Dysfunktion bei fehlender Berücksichtigung einer möglicherweise zugrundeliegenden TTK mit Katecholaminen behandelt worden waren, vermehrt zur Ausprägung eines Systolic Anterior Movement (SAM) der Mitralklappe aufgrund hoher Druckgradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) neigen. Das Auftreten des SAM-Phänomens ist nicht bei allen Patienten mit einer TTK evident (30); das Vorkommen verdeutlicht jedoch die Abhängigkeit der Einordnung des erhobenen Befundes von Kenntnissen und Fähigkeiten des Untersuchers.

Ungeklärt ist zudem, inwieweit eine Obstruktion im LVOT durch strukturelle oder hämodynamische Besonderheiten des linken Ventrikels (sigmoidale Form des intraventrikulären Septums, kleiner und schmaler LVOT, reduzierte linksventrikuläre Volumina, hypermobile Mitralklappensegel) begünstigt werden kann (41). Der anzunehmende endogene oder iatrogene Katecholaminexzess wäre in diesem Fall als Trigger, nicht als unmittelbarer Auslöser anzusehen, was wiederum eine mögliche Erklärung für das diskontinuierliche Auftreten ist.

Ein Problem bei der Auswertung der echokardiographischen Untersuchungsergebnisse besteht in der Abhängigkeit der Befundinterpretation vom Kenntnis- und Erfahrungsstand des Untersuchers. Hier wirkt sich das retrospektive Studiendesign negativ aus.

Es kann nicht vorausgesetzt werden, dass der jeweilige Untersucher zum Zeitpunkt der Befunderhebung die Möglichkeit einer TTK differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen hat. Das Erkennen und Benennen einer apikalen Ballonierung verlangt zum einen Erfahrung mit dem Untersuchungsvorgang und zum anderen eine differenzierte Kenntnis über die gegenwärtig diskutierten Thesen zur Pathophysiologie der TTK.

Selbst bei standardisiertem Untersuchungsablauf mit speziellem Augenmerk auf eine eventuelle Ballonierung wäre zur sicheren Eingrenzung derselben eine Festlegung auf definierte Messwerte erforderlich.

Darüber hinaus besteht auch bei der Bewertung der echokardiographischen Ergebnisse eine eingeschränkte Vergleichbarkeit, da die Befunderhebung nicht in allen Fällen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erfolgte. Letztlich muss auch unabhängig davon aufgrund der unterschiedlichen Vorlaufzeit der Beschwerden davon ausgegangen werden, dass die Untersuchung zu unterschiedlichen Stadien der Erkrankung erfolgte. Serielle standardisierte Untersuchungsabfolgen hätten hier zu einer verbesserten Vergleichbarkeit führen können.

Folglich ist die Echokardiographie als eine geeignete und hilfreiche Methode zur differentialdiagnostischen Einordnung bei bestehender Arbeitsdiagnose eines ACS zu betrachten. Eine vom erfahrenen Untersucher dokumentierte apikale Akinesie bei gleichzeitiger Hyperkontraktilität der basalen linksventrikulären Segmente und eine zudem sichtbare Ballonierung der Apex kann als echokardiographischer Gesamteindruck die Arbeitsdiagnose in Richtung einer TTK erhärten, ist jedoch nicht spezifisch genug um für sich genommen eine zweifelsfreie Diagnosestellung zu erlauben.

4.5 Koronarangiographie

Das wesentlichste Einschlusskriterium für diese Studie war das Fehlen relevanter koronarer Stenosen.

Die Hälfte der Patienten mit Tako-Tsubo-Kardiomyopathie zeigten angiographisch gänzlich unauffällige Koronararterien, die verbliebenen 50% wiesen eine koronarsklerotisch bedingte subsignifikante Stenosierung bis maximal 49% auf. In den Vergleichsgruppen lag die Rate der komplett unauffälligen Befunde höher, ohne dass sich daraus eine statistische Signifikanz ergibt.

Die Frage, ob Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung im präklinischen Entwicklungsstadium ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer transienten kontraktiven Dysfunktion wie bei der TTK haben, oder ob dieses Patientenkollektiv sensibler auf erhöhte

endogen verursachte oder iatrogen induzierte Katecholaminspiegel reagiert, ergibt sich dennoch und könnte Gegenstand weiterer Forschungsarbeit sein.

Ibanez et al wiesen in diesem Zusammenhang auf die Beobachtung hin, dass bei einigen Patienten mit der Diagnose TTK ein auffällig langer Ramus interventrikularis anterior (RIVA) mit geschlängeltem Verlauf und einem daraus resultierenden ausgeprägten Versorgungsgebiet gesehen wurde. Damit wären die in einigen Fällen beschriebenen Ekg-Veränderungen erklärlich, welche sich nicht streng dem Versorgungsgebiet einer bestimmten Koronararterie zuordnen ließen. Darüber hinaus wird auf die Problematik der Koronarsklerose im RIVA hingewiesen: Bei Detektion eines intrakoronaren Thrombus wird in der Praxis regelhaft die Diagnose Myokardinfarkt oder KHK gestellt, auch wenn alle übrigen klinischen, serologischen und funktionsdiagnostischen Parameter auch das Vorliegen einer TTK nahe legen. Diesem Gedanken folgend würde einem möglichen ischämischen Einfluss auf die Entstehung der TTK von vorne herein nicht genügend Beachtung zukommen (37).

Periprozedurale ventrikuläre Tachykardien wurden in Einzelfällen sowohl im Rahmen des Monitorings bei Patienten der TTK-Gruppe dokumentiert als auch bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung. Diese verdeutlicht die diagnoseübergreifend bestehende potentielle vitale Bedrohung aller Patienten mit akuter kardialer Gefügedilatation und der daraus entstehenden Störung des elektrischen Erregungsablaufes am Herzen.

Alle Patienten der TTK-Gruppe und 88,1% der Grundgesamtheit erhielten präangiographisch die für die Behandlung eines ACS leitlinienkonforme medikamentöse Therapie mit Heparin 5000 I.E. und Acetylsalicylsäure 500 mg intravenös. Ein selektiver Einfluss dieser Medikamente auf die Ergebnisse der koronarangiographischen Untersuchung ist somit nicht zu erwarten.

Anders verhält es sich in Bezug auf die präangiographische Applikation eines Glykoprotein IIb/IIIa- Inhibitors zur Thrombocytenaggregationshemmung. 14,3% der Patienten mit der Diagnose TTK erhielten diese Behandlung. Es kann nicht ausgeschlossen

werden, dass eine möglicherweise primär vorliegende relevante Koronarokklusion oder –stenose dadurch verändert wurde. Kein Patient der TTK-Gruppe erhielt Katecholamine. Aus der Grundgesamtheit entfiel diese Therapie auf lediglich einen Patienten; dieser wurde der Subgruppe „Hypertensive Herzerkrankung“ zugeordnet. Die systemische Verabreichung von Inotropika hatte somit keinen signifikanten Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Koronarangiographie, Ventrikulographie und klinischem Verlauf.

Ibanez et al untersuchten eine kleine Patientengruppe mit TTK mittels Intravaskulärem Ultraschall (IVUS) und konnten zeigen, dass bei einem Patienten eine kontrastmittelanteriographisch nicht sichtbare rupturierter Plaque im Ramus interventricularis anterior (RIVA) vorlag (37). Aussagen von genereller Gültigkeit lassen sich darauf aufgrund der kleinen Fallzahl nicht stützen.

Das Problem der präangiographischen Applikation von Glykoprotein IIb/IIIa- Inhibitoren ist schon angeklungen. In einem Fall zeigte sich koronarangiographisch ein vollständig unauffälliger Status, ein weiterer Kasus wies eine bis zu 30%ige diffuse Koronarsklerose auf. Letztlich ist somit für diese Fälle nicht sicher auszuschließen, dass eine primär existente relevante Verengung einer oder mehrerer Koronararterien bei der Untersuchung aufgrund einer medikamentös induzierten Rekanalisation nicht mehr nachweisbar war. Eine geringe Verschiebung der Patienten innerhalb der Subgruppen oder der Ausschluss vereinzelter Fälle hätte sich ergeben können. Grundsätzlich ist hier anzumerken, dass wiederholt spontane Rekanalisationen von koronaren Infarktgefäßen beobachtet wurden (7).

Der Koronarangiographie kommt bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung einer koronaren Herzerkrankung (KHK) mit oder ohne Myokardinfarkt von anderen kardialen Krankheitsbildern mit potentiell ischämietypischen klinischen, elektrokardiographischen und serologischen Veränderungen die wie der TTK, der Myokarditis, der hypertensiven Herzerkrankung oder diverser dilatativer und obstruktiver Kardiomyopathien entscheidende Bedeutung zu. Bei der Unterscheidung der genannten Differenti-

aldiagnosen zur KHK mit oder ohne bestehendem akuten Herzinfarkt kann die Koronarangiographie durch Angaben zum aktuellen Kontraktilitätsverhalten des linken Ventrikels Hinweise geben, ist diesbezüglich jedoch allein nicht beweisend.

4.6 Limitationen der Studie

Erwähnt werden müssen methodische und das Studiendesign betreffende Limitationen der Studie. Der retrospektive Charakter der Studie wirkt sich auf die Aussagekraft und Vergleichbarkeit der Untersuchung einschränkend aus. Zur Erhöhung der Validität wäre eine prospektiv und multizentrisch angelegte Studie wünschenswert.

Bei der statistischen Einordnung zu berücksichtigen ist zudem die insgesamt geringe Patientenzahl der Untergruppen. Der Gruppe der hypertensiven Herzerkrankung konnten nur sechs Patienten zugeordnet werden.

Hinsichtlich der Methodik ist problematisch, dass der serologische Parameter des Troponin I-Wertes als Einschlusskriterium bei der Erstellung der TTK-Gruppe fungierte, gleichzeitig aber als einer der Vergleichsparameter bei der Gegenüberstellung der Untergruppen aufgeführt ist. Diese methodische Schwäche ergibt sich aus der Notwendigkeit, aus einer heterogenen Grundgesamtheit belastbare Vergleichsgruppen zu generieren. Sie kann aus Sicht des Autors unter entsprechendem Hinweis insofern in Kauf genommen werden, als mit dem Troponin-Wert ein Parameter betroffen ist, welcher übereinstimmend und unfraglich als ungeeignet für die Abgrenzung der TTK gegen symptomähnliche Krankheitsbilder erachtet wird. Verwertbar bleibt die Aussage, wonach ein pathologisch erhöhter Wert für Troponin I auch bei den Entitäten der Myokarditis/Perimyokarditis sowie der hypertensiven Herzerkrankung vorkommen kann.

4.7 Begriffsbestimmung und kritische Betrachtung

Das klinische Erscheinungsbild der noch relativ jungen Entität der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie fügt sich in eine Reihe definierter kardialer Krankheitsbilder ein.

Die Symptome ähneln denen des akuten Koronarsyndroms und sind mitunter auch von denen der Myokarditis, der hypertensiven Herzerkrankung und der dekompensierten ischämischen, dilatativen oder obstruktiven Kardiomyopathie nicht sicher zu unterscheiden.

Ähnlich verhält es sich mit den schnell verfügbaren objektiven Parametern der kardi-spezifischen Biomarker und der Elektrokardiographie: Die bei TTK auftretenden Veränderungen sind nicht spezifisch genug, um diese Entität hinreichend sicher von anderen primär kardialen Krankheitsbildern abzugrenzen.

Die echokardiographische Befunderhebung und die Ventrikulographie im Rahmen der Koronarangiographie zeigen mit gehäuft vorkommenden transienten regionalen Dyskinesien sowie einer apikalen Ballonierung des linken Ventrikels Auffälligkeiten. Das Auftreten transients Wandbewegungsstörungen wurde allerdings für diverse Entitäten wie der postischämischen Phase des behandelten Myokardinfarktes, der Subarachnoidalblutung, des exacerbieren Phäochromozytoms, der tachykardie-induzierten Kardiomyopathie und der Myokarditis, beschrieben.

Es existieren zudem Berichte über das Auftreten eines „apical ballooning“ bei Myokarditis-Patienten und als Komplikation einer abgelaufenen kardialen Ischämie. So konnten Bigalke und Mitarbeiter zeigen, dass eine apikale Ballonierung des linken Ventrikels auch bei einer Myokarditis in Rahmen einer serologisch und molekularpathologisch nachgewiesenen Humanes Herpesvirus 6 Subtyp A (HHV6A)-Infektion auftreten kann (54).

Der zugrundeliegende Kasus betraf eine 67-jährige Patientin, die bei bestehenden Thoraxschmerzen und Infektanamnese vorstellig wurde. Eine Erhöhung des Troponin I, ein diskret erhöhtes CRP und unspezifische Ekg-Endsteckenveränderungen in den inferolateralen Ableitungen hatten zu einer koronarangiographischen Abklärung unter der Arbeitsdiagnose ACS Anlass gegeben. Bei unauffälligem Koronarstatus zeigte sich in der Ventrikulographie die apikale Ballonierung, eine Veränderung, die als pathognomonisch für die neue Entität der TTK diskutiert wird. Aufgrund der Infektanamnese erfolg-

te die molekularbiologische Abklärung der Differentialdiagnose einer Myokarditis, welche sich bestätigte.

Da bei im Rahmen anderer Studien durchgeführter Herzmuskelbiopsien zumeist kein Virusnachweis erbracht werden konnte, gingen Bybee et al. bei der Aufstellung der Mayo-Kriterien zur Diagnosestellung der TTK von einem nicht gegebenen Kausalzusammenhang zwischen Virusmyokarditis und dem Phänomen des „apical ballooning“ aus (13).

Andererseits hatten Forschungsarbeiten aus Japan auf dokumentierte fokale Myozytolyse und zelluläre Infiltrate hingewiesen (7). Somit erscheint fraglich, ob die Entitäten der Myokarditis und der TTK jeweils isoliert zu betrachten sind, oder ob eine ablaufende Myokarditis nicht eine TTK auslösen oder zumindest triggern kann.

Es wird deutlich, wie komplex die Problematik einer hinreichend validen differentialdiagnostischen Einordnung ist. Keines der bisher bekannten Kriterien ist für sich genommen sensibel und gleichzeitig spezifisch genug, um diesem Anspruch gerecht zu werden. Abgesehen vom Ausschluss der Diagnose einer Myokarditis erfüllt der von Bigalke und Mitarbeitern vorgestellte Kasus alle von Abe et al. geforderten Kriterien zur Zuordnung der Patientin zur Entität TTK bzw. Transiente linksventrikuläre apikale Ballonierung. Es erscheint jedoch zweifelhaft, ob sich anhand der im Rahmen einer Aufnahmeuntersuchung erhältlichen serologischen Parameter des Routinelabors das Vorliegen einer Myokarditis sicher ausschließen lässt.

Gegenwärtig gibt die Zusammenschau aller erhältlichen Parameter somit Hinweise und lässt Wahrscheinlichkeiten entstehen. Eine zweifelsfreie Zuordnung zur Entität der TTK, die es ermöglichen würde, von der koronarangiographischen Erhebung des Koronarstatus abzusehen, erlaubt diese jedoch nicht. Hierauf kommt es bei kritischer Betrachtung jedoch an.

Zur Verdeutlichung der bestehenden Unschärfe in der Differentialdiagnostik der TTK sei hier über einen in Flensburg 2009 aufgetretenen Kasus referiert:

Ein 48-jähriger Patient wurde mit progredienter Dyspnoe stationär zugewiesen. Als Grunderkrankung lag eine trotz erfolgter intensiver neurologischer Diagnostik nicht näher klassifizierbare Motoneuronenerkrankung vor, die bei dem Patienten bereits zu einer Pflegebedürftigkeit in häuslicher Umgebung geführt hatte. Aufgrund eines seit wenigen Tagen bestehenden Hustens und des eingeschränkten Allgemeinzustandes erfolgte die Zuweisung unter der Arbeitsdiagnose einer ambulant erworbenen Pneumonie. Klinisch zeigte sich der Patient aufgrund einer Tachypnoe und beginnender peripherer Zyanose kritisch beeinträchtigt, tracheobronchiales Sekret konnte nicht suffizient abgehustet werden. Der Patient gab an, zu keiner Zeit im weiteren Sinne Angina-pectoris-Beschwerden gehabt zu haben.

Serologisch zeigten sich geringfügig erhöhte Entzündungsparameter (CRP 1,5 mg/dl, Leukozytenzahl 13,7/nl), sowie ein Anstieg des Troponin I von 0,33 ng/ml auf 2,15 ng/dl. Bei Sinustachykardie von 115/Minute fanden sich im Ekg ST-Hebungen in den Ableitungen V2-V6, zudem traten T-Negativierungen in den Extremitätenableitungen II, III und aVF auf (*Abbildung 1,2*). Unter der Verdachtsdiagnose eines ACS erfolgte die Koronarangiographie.

Es konnte ein unauffälliger Koronarstatus erhoben werden, die Ventrikulographie zeigte hingegen eine apikale linksventrikuläre Akinesie mit apikaler Ballonierung bei gleichzeitig bestehender Hyperkontraktilität der basalen Anteile des linksventrikulären Myokards. (*Abbildung 3,4*). Die Ejektionsfraktion betrug ca. 40%.

Unter der Arbeitsdiagnose TTK wurde der Patient in der Folge intensivmedizinisch überwacht und im Rahmen dessen bei rasch progredienter respiratorischer Insuffizienz beatmungspflichtig, letztlich ergab sich im Rahmen einer Sepsis ein letaler Verlauf.

Anhand dieser Fallbeschreibung soll verdeutlicht werden, mit welchen wesentlichen Problemen eine korrekte und zweifelsfreie Diagnosestellung im klinischen Alltag behaftet ist. Im vorliegenden Fall musste aufgrund der sich verschlechternden und bereits primär instabilen klinischen Gesamtsituation zügig gehandelt werden. Wie auch im von Bigalke et al. geschilderten Fall konnte eine Myokarditis hier präangiographisch ebenso

wenig ausgeschlossen werden wie eine neurohumoral beeinflusste kontraktile Dysfunktion des linken Ventrikels oder das Vorliegen einer stenosierenden koronaren Herzkrankung.

Es ergibt sich die Frage, inwieweit es sich bei den serologischen, morphologischen und funktionellen Veränderungen um eine variantenreiche gemeinsame myokardiale Endstrecke eines im weiteren Sinne ischämisch oder metabolisch-toxisch bedingten Stressereignisses handeln könnte.

Die Genese der TTK ist bis heute nicht abschließend geklärt.

Berechtigt scheint das kritische Hinterfragen der Neuartigkeit und Eigenständigkeit der Entität der TTK zu sein: Handelt es sich um eine durch psychosomatische Faktoren in der Entstehung begünstigte neue Entität oder ermöglichten die sich rasch entwickelnden und breiter einsetzbaren funktionsdiagnostischen Möglichkeiten die Entdeckung und Beschreibung eines schon länger existenten Phänomens? Auch eine Kombination beider dieser Einflussfaktoren erscheint denkbar.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen und ausgewerteten Daten und der geschilderte klinische Flensburger Kasus verdeutlichen die Schwächen der Begriffsbestimmung und die Problematik Grenzbefunde im Zusammenhang mit der Etablierung der Entität der TTK.

Unter Berücksichtigung der hier erläuterten fehlenden Möglichkeit der präangiografischen Erkennung einer TTK stellt sich die Frage nach dem klinischen und volkswirtschaftlichen Nutzen der erfolgten Etablierung der Entität der TTK.

Ein Verzicht auf die Durchführung einer Koronarangiographie ist bei bestehendem Verdacht auf das Vorliegen eines Troponin-positiven ACS mit ischämieverdächtigen Endstreckenveränderungen im Ekg nicht verantwortbar, vielmehr stellt die Herzkatheteruntersuchung zum gegenwärtigen Zeitpunkt einen unverzichtbaren Bestandteil der diagnostischen Abklärung dar. Bei allen Patienten mit der geschilderten präangiografischen Befundkonstellation muss bis zum Ausschluss einer relevanten Koronarstenose primär das Vorliegen eines Myokardinfarktes angenommen werden.

Der diagnostische und therapeutische Handlungspfad unterscheidet sich also bei allen Patienten mit einer Befundkonstellation, die eine myokardiale Perfusionsstörung vermuten lassen muss bis zur erfolgten Durchführung der Koronarangiographie nicht. Ein unauffälliges oder subsignifikantes Untersuchungsergebnis führt zu differenzialdiagnostischen Überlegungen. Dies betrifft neben der Durchführung der Herzkatheteruntersuchung auch eventuelle präangiographische Maßnahmen, wie etwa die Applikation von Inotropika oder die medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung mit Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren. Diagnoseübergreifend erhalten alle Patienten nach erfolgter Koronarangiographie ein intensivmedizinisches Monitoring.

Ein unauffälliges oder subsignifikantes Untersuchungsergebnis führt zu differenzialdiagnostischen Überlegungen. Ist eine relevante Koronarstenose als Ursache ausgeschlossen, muss neben der Diagnose der TTK auch die Möglichkeit einer bestehenden Myokarditis, einer dekompensierten hypertensiven Herzerkrankung und einer neurohumoral bedingten kardialen Dysfunktion, beispielsweise einer Subarachnoidalblutung, erwogen werden.

Bei der TTK handelt es sich so gesehen um eine Ausschlussdiagnose.

Der Unterschied zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen liegt beim gegenwärtigen Stand der Forschung in der Prognose sowie in den postangiographischen therapeutischen Maßnahmen inklusive den Empfehlungen zur Rezidivprophylaxe, nicht jedoch im klinischen und diagnostischen Akutmanagement.

Die Zweckmäßigkeit der neu eingeführten Entität der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist bezüglich sich daraus ergebender spezifischer klinischer Handlungsoptionen als diskussionswürdig einzustufen.

Ähnliches gilt für die Betrachtung unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten. Als hilfreich zu begrüßen sind alle Erkenntnisse und Methoden, die direkt oder indirekt zur Verringerung des in nahezu allen medizinischen Bereichen spürbaren zunehmenden Kostendruckes führen. Die heutige Medizin muss mehr denn je gezielt und kostenbe-

wusst ausgerichtet sein, um möglichst allen Patienten eine möglichst umfassende und effiziente Diagnostik und Therapie anbieten zu können.

Im Falle des Krankheitsbildes der TTK ist die Koronarangiographie diagnostisch, nicht jedoch therapeutisch erforderlich. Um die im Rahmen der Diagnose TTK entstehenden Kosten einzugrenzen, wäre die Etablierung eines Kriteriums erforderlich, welches prä-angiographisch hinreichend spezifisch und sensibel die Diagnosestellung erlaubt. Resultieren würde die Möglichkeit des Verzichts auf kostenintensive diagnostische (Koronarangiographie) und nicht angezeigte therapeutische (Medikamentenapplikation, beispielsweise Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren) Maßnahmen.

Da ein solches Kriterium bisher nicht selektiert werden konnte, ergibt sich aus der Einführung der Diagnose der TTK und der bisherigen damit einhergehenden Forschung kein relevanter gesundheitsökonomischer Vorteil.

Ziel sollte es daher sein, die weitergehende Forschung auch unter den genannten klinischen und volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten spezifisch auszurichten.

Unabhängig davon kann die zunehmende Wahrnehmung des Phänomens TTK und seine vermehrte Berücksichtigung bei differentialdiagnostischen Überlegungen im Rahmen der Abklärung der Arbeitsdiagnose ACS zu einer dem gegenwärtigen Wissensstand entsprechenden zügigen und zielgerichteten Behandlung führen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel der Studie: Das 1991 erstmals beschriebene Krankheitsbild der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie weist hinsichtlich seiner Definition eine Unschärfe in der Abgrenzung zu symptomähnlichen Krankheitsbildern (ACS, Myokarditis/Perimyokarditis, hypertensive Herzerkrankung) auf. Bisher konnte kein Kriterium gefunden werden, welches die präangiographische Diagnosestellung erlaubt. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es einerseits, das Vorkommen klinischer Parameter bei den Patienten der drei Vergleichsgruppen auf ergänzende und in der Differentialdiagnostik verwendbare Faktoren zu überprüfen. Zudem soll die Eigenständigkeit der Entität der TTK vor dem Hintergrund der symptombezogenen und funktionsdiagnostischen Überschneidungen zu den Vergleichsentitäten kritisch beleuchtet werden.

Patienten und Methoden: Es erfolgte die systematische retrospektive Analyse von 59 Patienten, die aufgrund der Arbeitsdiagnose eines ACS koronarangiographisch untersucht wurden, ohne dass eine relevante Koronarokklusion festgestellt werden konnte. Anhand definierter Kriterien wurde die Grundgesamtheit in Untergruppen unterteilt, so dass statistische Vergleichsberechnungen zwischen einer TTK-Gruppe einerseits und einer Gruppe mit Myokarditis-Patienten bzw. einer Hypertonieherz-Gruppe andererseits möglich wurden.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass keine der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden spezifisch und sensitiv genug ist, um die Entität der TTK hinreichend sicher von anderen primär kardialen Krankheitsbildern abzugrenzen: Weder die serologische Befundkonstellation (insbesondere CRP, Troponin I), noch ST-Streckenveränderungen ließen sich mit hinreichender Signifikanz einer einzelnen der untersuchten Entitäten zuordnen. Gleiches gilt für das Vorkommen lokalisierter Wandbewegungsstörungen. Auch das Auftreten der apikalen Ballonierung beschränkte sich nicht auf die Gruppe der TTK-Patienten.

Limitationen der Studie: Einschränkend wirkt sich der retrospektive Charakter der Studie und die insgesamt begrenzte Patientenzahl, insbesondere der Hypertonieherz-

Gruppe, aus. Als methodisch limitierend ist die Funktion des Troponin-Wertes als Einschlusskriterium der TTK-Gruppe sowie als Vergleichsparameter zu werten.

Schlussfolgerung: Unter Berücksichtigung therapeutischer und gesundheitsökonomischer Überlegungen ist die Möglichkeit der frühestmöglichen Differenzierung der TTK von symptomähnlichen Krankheitsbildern wünschenswert. Der diagnostische und therapeutische Handlungspfad unterscheidet sich gegenwärtig bei allen Patienten mit einer Befundkonstellation, die eine myokardiale Perfusionsstörung vermuten lässt, bis zur erfolgten Durchführung der Koronarangiographie nicht. Der Nachweis eines unauffälligen oder subkritischen Koronarstatus erlaubt aufgrund der im Vergleich zur Myokarditis und zur hypertensiven Herzerkrankung bestehenden Gemeinsamkeiten bei klinischem und funktionsdiagnostischen Bild nicht automatisch die Zuordnung zur Entität der TTK. Die Eigenständigkeit des Krankheitsbildes der TTK erscheint fraglich, da nicht geklärt ist, ob primär entzündlich, metabolisch-toxisch oder ischämisch bedingte Herzmuskelerkrankungen das Phänomen der TTK auslösen oder fördern können. Die Etablierung eines Kriteriums, welches die präangiographische Diagnosestellung der TTK erlaubt, um medizinisch validiert, kosteneffizient und risikominimiert handeln zu können, fehlt bisher.

6 Literaturverzeichnis

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol*. 1991;21(2):203-14.
2. Brenner ZR, Powers J. Takotsubo cardiomyopathy. *Heart Lung*. 2008 Jan-Feb;37(1):1-7.
3. Movahed MR, Donohue D. Review: transient left ventricular apical ballooning, broken heart syndrome, ampulla cardiomyopathy, atypical apical ballooning, or Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Cardiovasc Revasc Med*. 2007 Oct-Dec;8(4):289-92.
4. Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT--comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003 Apr;17(2):115-22.
5. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):408-17.
6. Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, Hamm C, Elsasser A. [Tako-Tsubo-cardiomyopathy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008 Aug;133(31-32):1629-36; quiz 37-40.
7. Abe Y, Kondo M. Apical ballooning of the left ventricle: a distinct entity? *Heart*. 2003 Sep;89(9):974-6.
8. Buja P, Zuin G, Di Pede F, Madalosso M, Grassi G, Celestre M, et al. Long-term outcome and sex distribution across ages of left ventricular apical ballooning syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008 Sep;9(9):905-9.
9. Dorfman TA, Iskandrian AE. Takotsubo cardiomyopathy: State-of-the-art review. *J Nucl Cardiol*. 2009 Jan-Feb;16(1):122-34.
10. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, Sutura L, Incalcaterra E, Evola G, et al. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2008 Jun 23;127(1):121-3.
11. Khallafi H, Chacko V, Varveralis N, Elmi F. "Broken heart syndrome": catecholamine surge or aborted myocardial infarction? *J Invasive Cardiol*. 2008 Jan;20(1):E9-13.
12. Virani SS, Khan AN, Mendoza CE, Ferreira AC, de Marchena E. Takotsubo cardiomyopathy, or broken-heart syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(1):76-9.

-
13. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 7;141(11):858-65.
 14. Aronov DM. [Takotsubo cardiomyopathy: origin and variants]. *Kardiologiia.* 2008;48(10):51-5.
 15. Biteker M, Duran NE, Civan HA, Gunduz S, Gokdeniz T, Kaya H, et al. Broken heart syndrome in a 17-year-old girl. *Eur J Pediatr.* 2009 Jan 10.
 16. Hayashi M, Yamada H, Agatsuma T, Nomura H, Kitahara O. A case of takotsubo-shaped hypokinesis of the left ventricle caused by a lightning strike. *Int Heart J.* 2005 Sep;46(5):933-8.
 17. Jensen JB, Malouf JF. Takotsubo cardiomyopathy following cholecystectomy: a poorly recognized cause of acute reversible left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol.* 2006 Jan 26;106(3):390-1.
 18. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Hata T, et al. Persistent left ventricular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *Circ J.* 2006 May;70(5):641-4.
 19. Lemke DM, Hussain SI, Wolfe TJ, Torbey MA, Lynch JR, Carlin A, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with seizures. *Neurocrit Care.* 2008;9(1):112-7.
 20. O'Reardon JP, Lott JP, Akhtar UW, Cristancho P, Weiss D, Jones N. Acute coronary syndrome (Takotsubo cardiomyopathy) following electroconvulsive therapy in the absence of significant coronary artery disease: case report and review of the literature. *J ECT.* 2008 Dec;24(4):277-80.
 21. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2008 Mar 14;124(3):283-92.
 22. Sakihara S, Kageyama K, Nigawara T, Kidani Y, Suda T. Ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy caused by secondary adrenal insufficiency in ACTH isolated deficiency. *Endocr J.* 2007 Aug;54(4):631-6.
 23. Sato M, Fujita S, Saito A, Ikeda Y, Kitazawa H, Takahashi M, et al. Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called 'Takotsubo' cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J.* 2006 Aug;70(8):947-53.
 24. Tagawa M, Nakamura Y, Ishiguro M, Satoh K, Chinushi M, Kodama M, et al. Transient left ventricular apical ballooning developing after the Central Niigata Prefecture Earthquake: two case reports. *J Cardiol.* 2006 Sep;48(3):153-8.

-
25. Takizawa M, Kobayakawa N, Uozumi H, Yonemura S, Kodama T, Fukusima K, et al. A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2007 Jan 2;114(1):e15-7.
 26. Dhoble A, Abdelmoneim SS, Bernier M, Oh JK, Mulvagh SL. Transient left ventricular apical ballooning and exercise induced hypertension during treadmill exercise testing: is there a common hypersympathetic mechanism? *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:37.
 27. Jayawardena S, Sooriabalan D, Burzyantseva O, Sinnapunayagm S. Takotsubo cardiomyopathy in a 68-year old Russian female. *Cases J.* 2008;1(1):64.
 28. Lisi M, Zaca V, Maffei S, Casucci F, Maggi M, Lunghetti S, et al. Takotsubo cardiomyopathy in a Caucasian Italian woman: case report. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:18.
 29. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008 Jun 15;101(12):1723-8.
 30. Dandel M, Lehmkuhl HB, Schmidt G, Knosalla C, Hetzer R. Striking Observations During Emergency Catecholamine Treatment of Cardiac Syncope in a Patient With Initially Unrecognized Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2009 Jan 9.
 31. Sasaki O, Nishioka T, Akima T, Tabata H, Okamoto Y, Akanuma M, et al. Association of takotsubo cardiomyopathy and long QT syndrome. *Circ J.* 2006 Sep;70(9):1220-2.
 32. Gangadhar TC, von der Lohe E, Sawada SG, Helft PR. Takotsubo cardiomyopathy in a patient with esophageal cancer: a case report. *J Med Case Reports.* 2008 Dec 8;2(1):379.
 33. Karavidas A, Arapi S, Fotiadis J, Zacharoulis A, Matsakas E. A variant form of acute reversible cardiomyopathy: a case report. *J Med Case Reports.* 2008;2:74.
 34. Littlejohn FC, Syed O, Ornstein E, Connolly ES, Heyer EJ. Takotsubo cardiomyopathy associated with anesthesia: three case reports. *Cases J.* 2008;1(1):227.
 35. Akashi YJ, Musha H, Nakazawa K, Miyake F. Plasma brain natriuretic peptide in takotsubo cardiomyopathy. *QJM.* 2004 Sep;97(9):599-607.
 36. Cangella F, Medolla A, De Fazio G, Iuliano C, Curcio N, Salemme L, et al. Stress induced cardiomyopathy presenting as acute coronary syndrome: Tako-Tsubo in Mercogliano, Southern Italy. *Cardiovasc Ultrasound.* 2007;5:36.

-
37. Ibanez B, Pinero A, Zafar MU, Navarro F, Benezet-Mazuecos J, Farre J. Tako-tsubo syndrome: a new entity or new form of presentation of an old one? An electrocardiographic analysis. *Int J Cardiol.* 2008 May 23;126(2):281-3.
 38. Mitsuma W, Kodama M, Ito M, Tanaka K, Yanagawa T, Ikarashi N, et al. Serial electrocardiographic findings in women with Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007 Jul 1;100(1):106-9.
 39. Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Fujiwara K, Ohara Y, et al. Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with 'Takotsubo' cardiomyopathy: comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction. *Circ J.* 2003 Aug;67(8):687-90.
 40. Peters K, Stein J, Schneider B. [Electrocardiographic changes in patients presenting with an acute coronary syndrome: "apical ballooning" versus anterior myocardial infarction]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008 Apr;133(16):823-8.
 41. Cherian J, Kothari S, Angelis D, Atef A, Downey B, Kirkpatrick J, Jr. Atypical takotsubo cardiomyopathy: dobutamine-precipitated apical ballooning with left ventricular out-flow tract obstruction. *Tex Heart Inst J.* 2008;35(1):73-5.
 42. Kim DH, Bang DW, Park HK. Atypical basal type takotsubo cardiomyopathy: MDCT findings correlated with echocardiography. *Int J Cardiol.* 2009 Jan 8.
 43. Mahida S, Dalageorgou C, Behr ER. Long-QT syndrome and torsades de pointes in a patient with Takotsubo cardiomyopathy: an unusual case. *Europace.* 2008 Dec 18.
 44. Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H, Matsuda H, Suzuki K, Kawasaki K, et al. Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc.* 2004 Jun;79(6):821-4.
 45. Mafrci A, Proietti R, Fusco R, De Biase A, Klugmann S. Left ventricular free wall rupture in a Caucasian female with Takotsubo syndrome: a case report and a brief literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006 Dec;7(12):880-3.
 46. Haghi D, Papavassiliu T, Heggemann F, Kaden JJ, Borggreffe M, Suselbeck T. Incidence and clinical significance of left ventricular thrombus in tako-tsubo cardiomyopathy assessed with echocardiography. *QJM.* 2008 May;101(5):381-6.
 47. Eitel I, Lucke C, Behrendt F, Sareban M, Gutberlet M, Schuler G, et al. Full recovery of Takotsubo cardiomyopathy (apical ballooning) in two days. *Int J Cardiol.* 2009 Jan 19.
 48. Nef HM, Mollmann H, Troidl C, Kostin S, Bottger T, Voss S, et al. Expression profiling of cardiac genes in Tako-Tsubo cardiomyopathy: insight into a new cardiac entity. *J Mol Cell Cardiol.* 2008 Feb;44(2):395-404.

49. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):539-48.
50. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec;1148:479-85.
51. Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, Goldmann B, Podewski E, Struman I, et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec 11;50(24):2354-5.
52. Pison L, De Vusser P, Mullens W. Apical ballooning in relatives. *Heart*. 2004 Dec;90(12):e67.
53. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16.
54. Bigalke B, Klingel K, May AE, Beyer M, Hovelborn T, Kandolf R, et al. [Serious clinical course of myocarditis with "apical ballooning": first presentation of pathogenicity of HHV6 subtype A in myocarditis]. *Internist (Berl)*. 2005 Nov;46(11):1259-64.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Coronarsyndrom
AHA	American Heart Association
BNP	Plasma Brain Natriuretic Peptide
CRP	C-reaktives Protein
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
KHK	Koronare Herzerkrankung
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SAM	Systolic Anterior Movement
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie
TTK	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
UFH	Unfraktioniertes Heparin

8 Danksagung

Bei allen Personen, die zum Gelingen des Projektes beigetragen haben, möchte ich mich bedanken. An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. A. Machraoui für die Überlassung des Themas sowie für vielgestaltige Hilfe und Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

Ein besonderer freundschaftlicher Dank gilt Herrn Dr. med. M. Nolde, der mir sowohl bei inhaltlichen, als auch bei formalen Fragen mehrfach hilfreich zur Seite stand und mir dadurch eine unverzichtbare Stütze war.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern des Herzkatheterlabors Flensburg danken, ohne die eine umfassende Datenerhebung nicht gelungen wäre. Ein besonderer Dank gilt hier Herrn Dr. med. D.-P. Drescher, der mich mit Hinweisen und Erläuterungen zu verschiedenen Kasuistiken unterstützte.

Darüber hinaus möchte ich Nele Wüstemann danken, die mir die Literaturrecherche bedeutend erleichtert hat. Bei Herrn Andreas Pufal bedanke ich mich zudem sehr für die fachmännische Hilfe bei der Formatierung des Bildmaterials.

9 Lebenslauf

Geburtstag:	11. April 1974
Geburtsort:	Burgwedel
Vater:	Helge Melms Oberstleutnant a.D.
Mutter:	Dorothea Melms, geb. Scharnweber Krankenschwester
1987-1995	Gymnasium Soltau
1991-1992	Schüleraustausch mit AFS, Førde/Norwegen
1995	Abitur am Gymnasium Soltau
1995-1996	Zivildienst, Bereich individuelle Schwerstbehindertenbetreuung
1996-2004	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts -Universität zu Kiel
1999	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2003	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2004	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Approbation
2004-2005	Assistenzarztstätigkeit in der Abteilung für Geriatrie, St.-Franziskus-Hospital, Flensburg
Seit 01/2006	Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin am Diakonissenkrankenhaus Flensburg
2008	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
2008-2009	Anfertigung der medizinischen Dissertation in der Medizinischen Klinik des Diakonissenkrankenhauses Flensburg