

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

**Optimierte Wandanalyse der linksventrikulären
Kinetikstörung bei Patienten mit Takotsubo-Syndrom
analysiert mittels kardialer Magnetresonanztomographie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– Aus der Sektion Medizin –



vorgelegt von
Christina Edith Helene Villnow
aus Frankfurt a. M.

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Großherr

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2021

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 20.01.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
2 Hintergrund	3
2.1 <i>Takotsubo-Syndrom</i>	3
2.1.1 Definition, klinische Charakteristika und diagnostische Kriterien	3
2.1.2 Epidemiologie	7
2.1.3 Triggerfaktoren und Risikofaktoren	7
2.1.4 Pathophysiologie	8
2.1.5 Klinische Präsentation	12
2.1.6 Diagnostik	12
2.1.7 Therapie	17
2.1.8 Prognose und Rezidivrate	20
2.1.9 Komplikationen	20
2.2 <i>Das MRT bei Patienten mit Takotsubo-Syndrom</i>	21
2.2.1 Grundlagen der kardialen MRT	21
2.2.2 Das Takotsubo-Syndrom in der kardialen MRT	23
2.2.3 Feature Tracking	25
2.2.4 Strain	26
3 Zielstellung	31
4 Material und Methoden	32
4.1 <i>Studiendesign und Einschlusskriterien</i>	32
4.2 <i>Definition der klinischen Endpunkte</i>	36
4.3 <i>Protokoll der kardialen MRT</i>	36
4.4 <i>Auswertung der MRT-Datensätze</i>	37
4.4.1 Die Bilderhebung im kardialen MRT	37
4.4.2 Feature Tracking des kardialen MRT	38
4.5 <i>Statistische Auswertung</i>	41
5 Ergebnisse	43
5.1 <i>Patientencharakteristika</i>	43
5.2 <i>Ergebnisse der kardialen MRT-Bilddaten</i>	46
5.2.1 Globale linksventrikuläre myokardiale Strain-Analyse	46

5.2.2	Segmentaler myokardialer Strain der verschiedenen Ballooning-Muster	48
5.2.3	Strain-Werte der TTS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen.....	51
5.2.4	Erholung des myokardialen Strain	52
5.3	<i>Prognostischer Wert des myokardialen Strain des Takotsubo-Syndroms.....</i>	<i>56</i>
6	Diskussion	60
6.1	<i>Zentrale Aussagen.....</i>	<i>60</i>
6.2	<i>Epidemiologie, Ätiologie und Patientencharakteristika</i>	<i>60</i>
6.3	<i>Diagnostische Wertigkeit des kardialen MRT-Feature Tracking beim Takotsubo-Syndrom</i>	<i>61</i>
6.4	<i>Strain-Werte des Takotsubo-Syndroms im Vergleich zu denen der Differentialdiagnosen</i>	<i>64</i>
6.5	<i>Prognostische Wertigkeit des Feature Tracking im kardialen MRT bei Takotsubo-Syndrom</i>	<i>65</i>
6.6	<i>Limitationen</i>	<i>66</i>
7	Zusammenfassung	68
	Literaturverzeichnis	VIII
	Danksagung	XX
	Lebenslauf.....	XXI

Abkürzungsverzeichnis

AKS:	akutes Koronarsyndrom
AMI:	akuter Myokardinfarkt
AR:	Adrenorezeptor
BNP:	B-Type Natriuretic Peptide
bzw.:	beziehungsweise
ca.:	circa
EDLV:	enddiastolisches LV-Volumen
EKG:	Elektrokardiogramm
ESLV:	endsystolisches LV-Volumen
FT:	Feature Tracking
GCS:	globaler zirkumferentieller Strain
GLS:	globaler longitudinaler Strain
GRS:	globaler radialer Strain
InterTAK:	Internationales Takotsubo Register
IQR:	Interquartilsabstand
Kardiale MRT:	kardiale Magnetresonanztomographie
Kardiale MRT-FT:	Feature Tracking der kardialen Magnetresonanztomographie
KHK:	koronare Herzkrankheit
LAD:	Left Anterior Descending
LGE:	Late Gadolinium Enhancement
LV:	linksventrikulär
LVEF:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOTO:	linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
MRT:	Magnetresonanztomographie
NSTEMI:	Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt
NT-proBNP:	N-terminales Fragment des proBNP
o. g.:	oben genannten
RIVA:	Ramus interventricularis anterior, engl.: LAD
SD:	Standard Deviation, Standardabweichung
SSFP:	Steady State Free Precession
STE:	Speckle Tracking-Echokardiographie
STEMI:	ST-Hebungsmyokardinfarkt
TIMI:	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TTE:	transthorakale Echokardiographie
TTP:	Time To Peak
TTS:	Takotsubo-Syndrom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Apical Ballooning“ in der Lävokardiographie (links), modifiziert nach [61]; Tonkrug für den traditionellen japanischen Tintenfischfang – Takotsubo –(rechts), nach [131].	3
Abbildung 2: Darstellung der 3 anatomischen Varianten des Takotsubo-Syndroms: apikale, mittventrikuläre und basale Form in der Ventrikulographie während der Diastole bzw. Systole (obere und mittlere Bildreihe); schematische Darstellung der korrespondierenden Wandbewegungsstörung (blaue Fläche: Diastole; weiße Fläche: Systole; blaue gestrichelte Linie: beeinträchtigte Wandregion) (untere Bildreihe), modifiziert nach [53].	4
Abbildung 3: Diagnosealgorithmus des Takotsubo-Syndroms, modifiziert nach [57].	13
Abbildung 4: Therapeutisches Vorgehen bei dem Takotsubo-Syndrom, modifiziert nach [57].	19
Abbildung 5: Takotsubo-Syndrom-Patient mit typischem „Apical Ballooning“ in der Endsystole (links), ausgeprägtem myokardialem Ödem im Bereich der Kinetikstörung (Mitte), jedoch keinen irreversiblen Myokardschäden im Sinne einer Narbe/Fibrose (rechts).	25
Abbildung 6: Richtungsvektoren der Strain-Messung in der kurzen Achse: radial und zirkumferentiell (obere Bildhälfte) sowie in der langen Achse: longitudinal (untere Bildhälfte), für beide Achsen in systolischer und diastolischer Ansicht, nach [147].	27
Abbildung 7: Flussdiagramm zu Methodik und Studiendesign der Takotsubo-Hauptgruppe.	35
Abbildung 8: Flussdiagramm der Substudien- und gesunden Kontrollgruppe.	36
Abbildung 9: Darstellung des kardialen MRT-Protokolls anhand des chronologischen Ablaufs der Sequenzen, nach [165].	37
Abbildung 10: Analyse des zirkumferentiellen und radialen Strain bei einem Patienten mit typischer apikaler Ballonierung. Kurzachsenansicht der basalen, mittleren und apikalen Ebene endsystolisch und enddiastolisch im kardialen MRT mit markierter endokardialer und epikardialer Kontur (grün).	39
Abbildung 11: In jedem Koordinatensystem ist der Strain (%) gegen die Zeit (ms) aufgetragen. Die blaue Kurve repräsentiert den basalen, die grüne Kurve den mittventrikulären und die rote Kurve den apikalen Strain, basierend auf den jeweiligen basalen bzw. mittventrikulären bzw. apikalen Segmenten. GCS und GRS werden jeweils durch eine schwarze Kurve repräsentiert.	40
Abbildung 12: Analyse des longitudinalen Strain bei einem Patienten mit typischer apikaler Ballonierung. Ansicht der langen Achse im 4- und 2-Kammerblick enddiastolisch und endsystolisch im kardialen MRT-FT mit markierter endokardialer Kontur (grün).	40
Abbildung 13: Im Koordinatensystem ist der Strain (%) gegen die Zeit (ms) aufgetragen. Die blaue Kurve repräsentiert den basalen, die grüne Kurve den mittventrikulären und die rote Kurve den apikalen Strain, basierend auf den jeweiligen basalen bzw. mittventrikulären bzw. apikalen Segmenten. Der GLS, repräsentiert durch die schwarze Kurve, basiert auf dem durchschnittlichen Strain, quantifiziert im 2- und 4-Kammerblick.	41
Abbildung 14: Darstellung der Korrelation der globalen myokardialen Strain-Werte (%) der Takotsubo-Patienten mit der linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%). GCS (A), GRS (B) und GLS (C) stehen in signifikanter Korrelation mit der über die kardiale MRT errechneten LVEF.	48

Abbildung 15: Erholung des globalen myokardialen Strain bei Patienten mit Takotsubo-Syndrom.	53
Abbildung 16: Die Kaplan-Meier-Analyse der Langzeitmortalität für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das linksventrikuläre Volumen, die Präsenz eines Ödems und des globalen longitudinalen Strain.	56
Abbildung 17: Prognostischer Wert des linksventrikulären longitudinalen Strain.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Mayo-Klinik-Diagnosekriterien des Takotsubo-Syndroms [127].....	5
Tabelle 2: Internationale Takotsubo Diagnosekriterien (InterTAK-Diagnose-kriterien) [56].	12
Tabelle 3: Die MRT-Diagnosekriterien für das Takotsubo-Syndrom [36].	23
Tabelle 4: Referenzwerte der globalen Strain-Parameter des linken Ventrikels, angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, nach [5].	28
Tabelle 5: Klinische Charakteristika des Takotsubo-Patientenkollektivs.	43
Tabelle 6: Klinische Charakteristika der Takotsubo-Subgruppe, anterioren STEMI- und NSTEMI-Kohorte sowie der gesunden Kontrollgruppe.....	45
Tabelle 7: Globale linksventrikuläre myokardiale Strain-Werte des Takotsubo-Syndrom.....	53
Tabelle 8: Segmentale Analyse des linksventrikulären zirkumferentiellen Strain bei Takotsubo-Syndrom.	48
Tabelle 9: Segmentale Analyse des linksventrikulären longitudinalen Strain des Takotsubo-Syndrom, beurteilt in der langen Achse des 2-Kammerblicks.	49
Tabelle 10: Segmentale Analyse des linksventrikulären longitudinalen Strain des Takotsubo-Syndrom, beurteilt in der langen Achse des 4-Kammerblicks.	50
Tabelle 11: Segmentale Analyse des linksventrikulären radialen Strain des Takotsubo-Syndrom.	51
Tabelle 12: Vergleich der linksventrikulären Strain-Parameter bei Takotsubo-Syndrom, anteriorem STEMI und NSTEMI sowie gesunden Kontrollen.....	52
Tabelle 13: Vergleich der Strain-Parameter bei Takotsubo-Syndrom, anteriorem STEMI und NSTEMI sowie gesunden Kontrollen mittels p-Wert-Berechnung.	52
Tabelle 14: Erholung des globalen linksventrikulären myokardialen Strain bei Takotsubo-Syndrom.	53
Tabelle 15: Segmentale Analyse des linksventrikulären Peak-zirkumferentiellen-Strain in der akuten Phase und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung.	54
Tabelle 16: Segmentale Analyse des linksventrikulären Peak-radialen-Strain in der akuten Phase und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung, beurteilt in der kurzen Achse.....	54
Tabelle 17: Segmentale Analyse des linksventrikulären Peak-longitudinalen-Strain in der akuten Phase und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung, beurteilt in der langen Achse des 2-Kammerblicks.	55
Tabelle 18: Segmentale Analyse des linksventrikulären Peak-longitudinalen-Strain in der akuten Phase und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung, beurteilt in der langen Achse des 4-Kammerblicks.	56
Tabelle 19: Prognostischer Wert des globalen linksventrikulären Strain bei Patienten mit Takotsubo-Syndrom.	58
Tabelle 20: Prädiktoren der Mortalität in univariater und stufenweise multivariater Regressionsanalyse.	59

1 Einleitung

Das Takotsubo-Syndrom (TTS) ist eine im Jahr 1990 erstmals beschriebene wichtige Differenzialdiagnose des akuten Koronarsyndroms (AKS) und/oder der akuten Herzinsuffizienz [91]. Sie äußert sich prädominant bei postmenopausalen Frauen mit Angina pectoris und Dyspnoe [91, 141, 162]. Zumeist werden die akut auftretenden Symptome durch ein stressiges Ereignis physischer oder psychischer Genese ausgelöst [36, 91, 166]. Elektrokardiographisch zeigen sich ST-Hebungen und/oder T-Negativierungen und in laborchemischen Analysen eine moderate Erhöhung kardialer Marker wie zum Beispiel Troponin [36, 91, 166]. Typischerweise können mittels Koronarangiographie hämodynamisch relevante Stenosen ausgeschlossen werden [126]. Es zeigt sich jedoch eine charakteristische, ausgeprägte Wandbewegungsstörung des linken Ventrikels in der Ventrikulographie, welche innerhalb von Tagen bis Wochen komplett reversibel ist [36, 91, 166].

In den letzten Jahren wurden verschiedene Formen des TTS beschrieben, welche die unterschiedlichen Kinetikmuster in der Akutphase differenzieren [36, 91]. Die klassische Variante präsentiert sich als so genanntes „Apical Ballooning“, eine den Apex des linken Ventrikels betreffende Akinesie mit kompensatorischer basaler Hyperkinesie [36, 58]. Dieses klassische endsystolische Bild assoziierten die japanischen Entdecker mit einer Takotsubo, der traditionellen Tintenfischfalle, und gaben der Erkrankung daher ihren Namen [33].

Die genaue Ätiologie ist trotz intensiver Forschungsbemühungen bis heute unklar [36, 91, 166]. Aktuell werden folgende mögliche Ursachen diskutiert: sympathische Hyperaktivität, Koronarspasmen, Mikrozirkulationsstörungen, Östrogendefizit und eine erbliche Genese [38, 58].

Die Therapie erfolgt empirisch und nach Expertenkonsens, in Anlehnung an die Herzinsuffizienz-Therapie, primär mit ACE-Hemmern und Betablockern [91]. In der Akutphase und im Langzeitverlauf können Komplikationen auftreten (akute Herzinsuffizienz mit Lungenödem und kardiogenem Schock, Mitralklappeninsuffizienz, linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion (LVOTO), Arrhythmien) [91, 140]. Insbesondere im akuten Stadium der Erkrankung empfiehlt sich daher eine adäquate Überwachung der Patienten [91].

Die Wandbewegungsstörung ist zwar transient, dennoch ist die Langzeitprognose neuesten Erkenntnissen zufolge eher als ungünstig zu bewerten [156].

Die Visualisierung des charakteristischen Ballooning-Musters mittels bildgebender Verfahren nimmt eine Schlüsselposition in der Diagnose der TTS ein. Die kardiale Magnetresonanztomographie (kardiale MRT) stellt ein wichtiges diagnostisches Mittel dar,

um die Diagnose eines TTS zu sichern und bei Vorliegen eines AKS mit unauffälligen Koronargefäßen andere Differenzialdiagnosen wie die Perimyokarditis und den Myokardinfarkt mit Spontanthrombolysen differenzieren zu können [36, 50]. Diese Eigenschaft der Magnetresonanztomographie (MRT) basiert auf der Möglichkeit, funktionelle (z. B. Wandbewegung) und strukturelle (z. B. Nekrosen) Veränderungen zu identifizieren [36]. Darüber hinaus können die speziellen Komplikationen des TTS wie intraventrikuläre Thromben und/oder ein Perikarderguss mittels MRT visualisiert werden [91]. Das kardiale MRT erlaubt die exakte Darstellung sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels mit sehr hoher diagnostischer Präzision [143]. Dadurch können biventrikuläre Formen und das genaue Ausmaß der linksventrikulären (LV) Kinetikstörung optimiert charakterisiert und detektiert werden [35, 43].

Ein neues Verfahren, das eine Quantifikation der myokardialen Wanddeformation durch das MRT erlaubt, ist das so genannte Feature Tracking (FT), welches analog des echokardiographischen Speckle Tracking (STE) auf der Markierung myokardialer Gewebegrenzen und ihrer automatischen Verfolgung über die Zeit beruht [143]. Diese einfache und im Gegensatz zum STE weitestgehend untersucherunabhängige Methode offeriert im Vergleich zur allein visuellen Beurteilung der Wandbewegung und/oder dem Messen der LV-Ejektionsfraktion (LVEF) eine präzisere Beurteilung der myokardialen Funktion und großes Potential für neue Einblicke in TTS-Patienten. Das Feature Tracking der kardiale MRT (kardiales MRT-FT) wurde bereits bei zahlreichen anderen Herzerkrankungen (beispielsweise Kardiomyopathien, pulmonaler Hypertension) angewendet und validiert [143].

Patienten mit TTS sind anfällig für lebensbedrohliche Komplikationen [154, 156, 162]. Seitdem bekannt ist, dass das Risiko von Komplikationen in direktem Zusammenhang mit dem Ausmaß und der Schwere der LV-Kontraktionsstörung steht, könnte das kardiale MRT-FT – wie bereits bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen – auch prognostische Informationen für das TTS liefern [17, 53, 157].

Die vorliegende Arbeit ist die Erste, die das FT im Rahmen des TTS einsetzt und untersucht. Ziel dieser Dissertation ist es, mittels kardialen MRT-FT die globale LV-Leistung sowie die regionale myokardiale Kinetikstörung von TTS-Patienten sowohl in der Akutphase als auch nach Erholung der LV-Funktion optimiert zu analysieren. Darüber hinaus soll die Anwendbarkeit sowie die prognostische und diagnostische Relevanz dieser neuen Technik umfassend beurteilt werden.

2 Hintergrund

2.1 Takotsubo-Syndrom

2.1.1 Definition, klinische Charakteristika und diagnostische Kriterien

Bei dem TTS handelt es sich um eine reversible Kardiopathie, welche auch als Broken-Heart-Syndrom, Apical-Ballooning-Syndrom, Stress- oder Takotsubo-Kardiomyopathie sowie transiente Kardiomyopathie bezeichnet wird [87, 176].

Das TTS ist 2006 durch die American Heart Association als erworbene primäre Kardiomyopathie klassifiziert worden [177]. Da jedoch die pathophysiologische Ursache bisher unklar ist und die Diagnose sich aktuell ausschließlich auf klinische Beobachtungen stützt, ist das TTS, wie von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie vorgeschlagen, am treffendsten als Syndrom zu bezeichnen [91].

Das TTS tritt bei circa (ca.) $\frac{2}{3}$ der betroffenen Patienten nach psychischen oder physischen Stressereignissen auf, kann aber auch im Rahmen von anderen Primärerkrankungen (z. B. exazerbiertes Asthma bronchiale, epileptischer Anfall) ausgelöst werden [91, 166]. Vorausgehender Stress ist allerdings nicht bei allen Patienten erudierbar und muss somit nicht obligat im Vorfeld der Erkrankung auftreten [91, 166].

Charakteristisch ist die transiente LV-Kontraktionsstörung, die sich lävokardiographisch am Ende der Systole, klassischerweise als sogenanntes „Apical Ballooning“ darstellt (Abbildung 1, links) [36, 91]. Der apikale und mittventrikuläre Ventrikel ist hypo- bis akinetisch und die basalen Segmente sind hyperkontraktile [36, 91]. Dieser Befund erinnerte die Erstbeschreiber in Japan 1990 an die historische Tintenfischfalle, japanisch Takotsubo, einem bauchigen Gefäß mit schmalem Hals (Abbildung 1, rechts) [131].

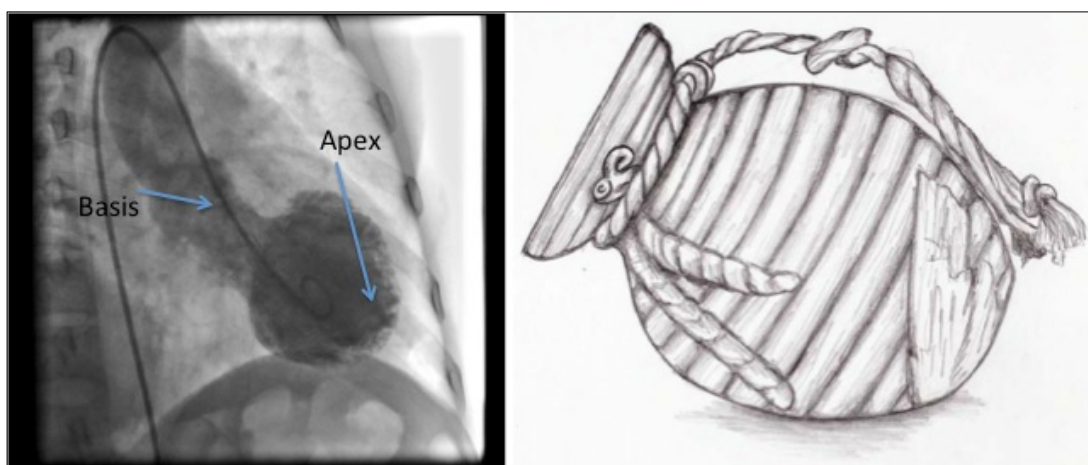


Abbildung 1: „Apical Ballooning“ in der Lävokardiographie (links), modifiziert nach [61]; Tonkrug für den traditionellen japanischen Tintenfischfang – Takotsubo – (rechts), nach [131].

Über das typische apikale TTS-Bild hinaus gibt es die mittventrikulären, basalen, biventrikulären und fokalen Formen, welche oft als atypische Varianten zusammengefasst werden (Abbildung 2) [36, 53, 79]. Die mittventrikuläre Form tritt bei $\frac{1}{3}$ der Patienten auf, während die übrigen Formen selten sind [157]. Auch ein Fall ausschließlich rechtsventrikulärem TTS wurde beschrieben [153]. Diese atypischen Varianten zeigen eine etwas andere Befundkonstellation, auf die im Kapitel 2.1.6 detaillierter eingegangen wird.

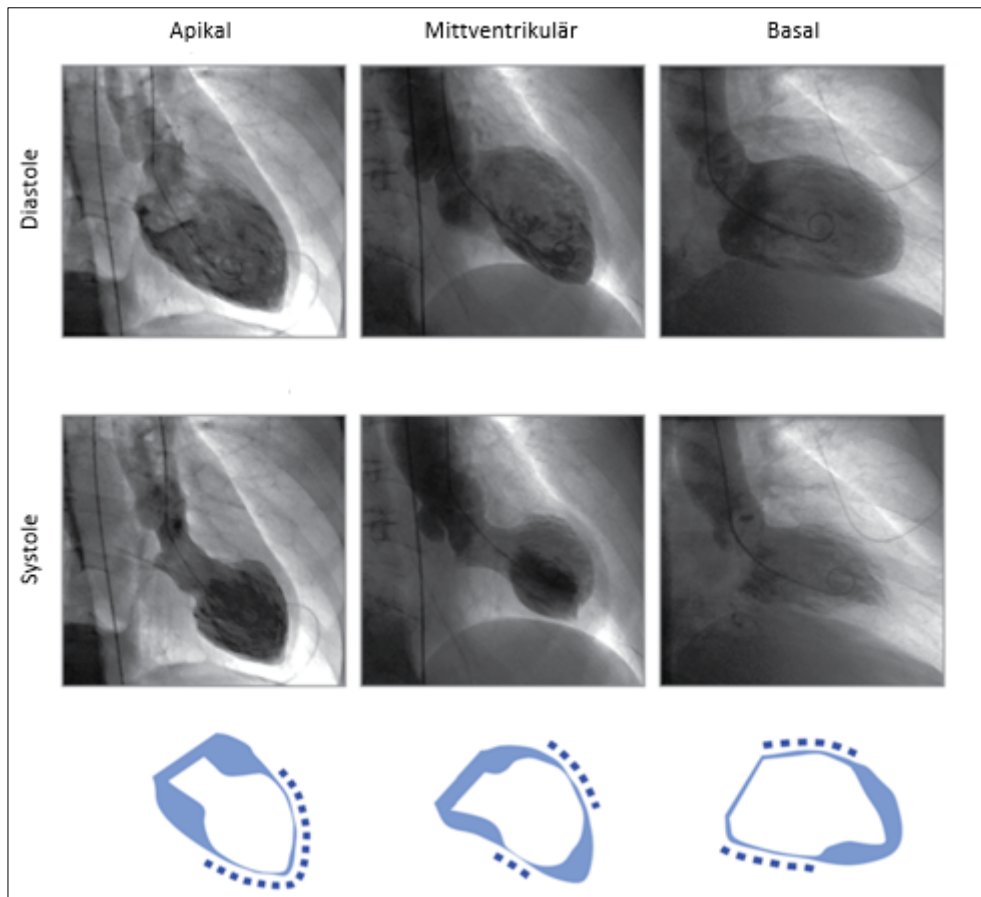


Abbildung 2: Darstellung der anatomischen Varianten des Takotsubo-Syndroms: apikale, mittventrikuläre und basale Form in der Ventrikulographie während der Diastole bzw. Systole (obere und mittlere Bildreihe); schematische Darstellung der korrespondierenden Wandbewegungsstörung (blaue Fläche: Diastole; weiße Fläche: Systole; blaue gestrichelte Linie: beeinträchtigte Wandregion) (untere Bildreihe), modifiziert nach [53].

Vor allem postmenopausale Frauen (bis zu 90%) sind von dem TTS betroffen, bis zu 8% auch jüngere Frauen (≤ 50 Jahre) [36, 91]. Das Durchschnittsalter in vorausgehenden Übersichtsarbeiten und Studien beträgt 67 ± 13 Jahre [162]. Patienten mit atypischem TTS sind tendenziell jünger [53, 157].

Nur durchschnittlich 10% der TTS-Patienten sind Männer [36, 162]. Das TTS ist auch in wenigen Fällen bei Kindern sowie bei einem Frühgeborenen diagnostiziert worden [9, 117, 132].

Die Mayo-Kliniken (Rochester, Minnesota, USA) haben die am häufigsten klinisch angewandten Diagnosekriterien des TTS zusammengefasst [127]. Diese beinhalten folgende Faktoren, die vollständig zur Diagnosestellung erfüllt werden müssen:

Tabelle 1: Die Mayo-Klinik-Diagnosekriterien des Takotsubo-Syndroms [127].

1. Transiente linksventrikuläre Wandbewegungsstörung, die sich über das Versorgungsgebiet einer Koronararterie hinaus ausbreitet und das mittlere Segment mit/ohne apikale Beteiligung betrifft. Ein stressiges Ereignis ist oft, aber nicht zwingend als Auslöser existent.
2. Angiographischer Ausschluss akuter Plaqueruptur und signifikanter Koronarstenosen.
3. Im Elektrokardiogramm neu aufgetretene ST-Hebungen und/oder T-Inversionen beziehungsweise moderate Erhöhung des kardialen Troponinwertes im Plasma.
4. Ausschluss eines Phäochromozytoms und einer Myokarditis.

Da in den letzten Jahren divergente Diagnosekriterien von unterschiedlichen Gesellschaften verschiedener Länder publiziert wurden, entwickelte ein internationales Expertenteam 2018 die im Folgenden genannten „Internationalen Takotsubo Diagnosekriterien“ als Konsensvereinbarung und Resultat des aktuellen Wissenstandes [56].

Tabelle 2: Internationale Takotsubo Diagnosekriterien (InterTAK-Diagnosekriterien) [56].

<p>1. Patienten mit transienter^a, linksventrikulärer Dysfunktion (Akinesie/Hypokinesie/Dyskinesie) mit apikalem Ballooning oder mittventrikulärer, basaler, oder fokaler Wandbewegungsstörung. Zudem können rechtsventrikuläre Beteiligung und Überschneidungen zwischen Ballooning-Mustern existieren. Die regionale Wandbewegungsstörung erstreckt sich normalerweise über das Perfusionsgebiet einer einzelnen Koronararterie hinaus. In seltenen Fällen kann das Gebiet der regionalen Wandbewegungsstörung im myokardialen Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie liegen (fokales TTS)^b.</p>
<p>2. Ein emotionaler oder physischer Trigger oder eine Kombination aus beidem kann dem TTS vorausgehen, ist aber nicht obligatorisch vorhanden.</p>
<p>3. Neurologische Erkrankungen (z. B. Subarachnoidalblutung, Insult/ transiente ischämische Attacke oder Epilepsie) und ein Phäochromozytom können Auslöser des TTS darstellen.</p>
<p>4. Neue EKG-Veränderungen (ST-Segment-Hebung, ST-Segment-Senkung, T-Negativierung, und QTc-Verlängerung) treten in der Regel auf. Es existieren jedoch auch Fälle ohne EKG-Veränderungen.</p>
<p>5. In den meisten Fällen sind die kardialen Biomarker (Troponin und Creatinkinase) moderat erhöht, BNP/NT-proBNP sind häufig signifikant erhöht.</p>
<p>6. Trotz einer begleitenden signifikanten koronaren Herzerkrankung kann die Diagnose TTS gestellt werden.</p>
<p>7. TTS-Patienten zeigen keinen Hinweis auf eine Myokarditis.</p>
<p>8. Postmenopausale Frauen sind prädominant von der Erkrankung betroffen.</p>

BNP = B-Type Natriuretic Peptide, EKG = Elektrokardiogramm, NT-proBNP = N-terminales Fragment des proBNP, QTc = frequenzkorrigierte QT-Zeit

^a Wandbewegungsstörungen können für eine prolongierte Zeitspanne bestehen oder eine Dokumentation der Erholung ist nicht möglich.

^b Das kardiale MRT ist zum Ausschluss einer infektiösen Myokarditis und zur Bestätigung der Diagnose TTS empfohlen.

Mittlerweile wird das TTS in ein primäres oder sekundäres TTS eingeteilt [91]. Von einem primären TTS spricht man, wenn die typischen kardialen Beschwerden zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung geführt haben [56, 91]. Die Diagnose eines sekundären TTS wird gestellt, falls Komplikationen oder die Therapie einer primären Erkrankung ein TTS auslösen [91].

Bisher galt das Phäochromozytom oft als Ausschlusskriterium für das Vorliegen eines TTS. Da das Phäochromozytom jedoch mit einer exzessiven Katecholamin-Ausschüttung, begleitet von LV-Dysfunktion, Veränderungen des Elektrokardiogramms (EKG), erhöhten Biomarkern sowie Hyperkontraktion der Sarkomere und Kontraktionsbandnekrose

einhergehen kann, ist es von einem TTS nicht zu unterscheiden [135]. Das Phäochromozytom wird daher zu den Triggerfaktoren des TTS gezählt und als sekundäres TTS betrachtet [91].

Über das Phäochromozytom hinaus galt lange Zeit eine koronare Herzerkrankung (KHK) als Ausschlusskriterium. Allerdings liegt in bis zu ca. 15% der TTS-Fälle simultan eine KHK vor, die in der Regel allerdings nicht für das Ausmaß der LV-Wandbewegungsstörung alleine verantwortlich sein kann [162]. Insbesondere bei TTS-Fällen mit Koronarstenosen im Bereich der linken Koronararterie oder fokalen TTS-Fällen kann das kardiale MRT zur genauen Differenzierung zwischen Myokarditis, ischämischer Myokardschädigung im Rahmen eines Infarktes/AKS und TTS sehr hilfreich sein [79].

Grundsätzlich wird bei TTS empfohlen, nach 3 Monaten einen bildgebenden Nachweis mittels Echokardiographie oder kardialer MRT durchzuführen, der die ventrikuläre Erholung dokumentiert [91].

2.1.2 Epidemiologie

Das TTS wurde zunächst fast ausschließlich in Japan beschrieben und erst mit zunehmendem Kenntnisstand über diese Erkrankung in übrigen Teilen der Welt bekannt. Mittlerweile wurde ein nahezu weltweites Vorkommen festgestellt [53, 91].

Die Definition der Erkrankung war immer wieder wechselnd und unpräzise (siehe Kapitel 2.1.1). Zudem fehlen in einigen Ländern die nötigen diagnostischen Mittel (z.B. MRT und insbesondere die Koronarangiographie) [91]. Als Folge wird das TTS erst in den letzten Jahren vermehrt diagnostiziert [1, 18, 174].

Zusammenfassend beträgt die Prävalenz des TTS unter allen Patienten mit AKS-Symptomatik ca. 2% [1, 18, 174]. Unter allen symptomatischen Frauen präsentiert sich das TTS in bis zu 12% der Fälle [119, 174]. Es ist auch heute noch davon auszugehen, dass die Häufigkeit dieses Syndroms unterschätzt wird und vielfach als embolisches Infarktgeschehen fehlgedeutet wird [108].

2.1.3 Triggerfaktoren und Risikofaktoren

Einschneidende psychische und physische Ereignisse oder die Kombination aus beiden sind in direktem Zusammenhang mit dem TTS beschrieben worden.

Im internationalen Takotsubo-Register (InterTAK) mit 1750 eingeschlossenen Patienten im Zeitraum von 2011–2014 liegt eine emotionale Beteiligung in 27,7%, eine physische Komponente in 36% und kein eruierbarer Auslöser in 28,5% der Fälle vor [162]. In einer systematischen Übersichtsarbeit erzielten Gianni et al. ähnliche Ergebnisse (emotionale Beteiligung 26,8%, physische Komponente 37,8%, kein auslösendes Ereignis 34,3%) [58].

Als psychische Auslöser waren Angst, Tod oder Unfall einer nahestehenden Person und Streit eruiert [166]; auch Naturkatastrophen, beispielsweise Erdbeben, gehören zu den emotionalen Triggerfaktoren des TTS [137].

Liegen emotional-positive Belastungssituationen wie Geburt, Hochzeit oder Lottogewinn im Rahmen des TTS vor, wird es als „Happy Heart Syndrome“ bezeichnet [55].

Insgesamt waren in einer Studie von Templin et al. 42% der TTS-Patienten mit einer psychiatrischen Begleitdiagnose belastet [162]. Als neurologisches Korrelat konnten substantielle Unterschiede des limbischen Systems bei TTS-Patienten im Vergleich zu Gesunden belegt werden [71]. Im Vergleich zu Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI) oder gesunden Kontrollen waren relevante Sorgen und Depressionen häufigere Symptome bei TTS-Patienten [159].

Vorausgehende physische Ereignisse wie sportliche Überanstrengung (7%) und medizinische Prozeduren wie Intubationen oder nichtkardiale Operationen (13%) ermittelte Tsuchihashi et al. bei 20% der TTS-Patienten [166].

Neurologische Erkrankungen wie Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma zählen zu den wichtigen Triggerfaktoren des TTS [56]. Sie konnten in einer Studie bei 27% der TTS-Patienten nachgewiesen werden [162].

Andere primäre Erkrankung, die eine plötzliche, fulminante Aktivierung des sympathischen Nervensystems auslösen (z. B. akut exazerbiertes Asthma bronchiale, akute Pankreatitis, schwere Hypoglykämie) zählen ebenfalls zu den Triggern des TTS [91, 128].

Als eigenständiger physikalischer Trigger gilt der Phäochromozytom-induzierte Katecholaminausstrom [56]. Darüber hinaus können bei exogener Zufuhr beispielsweise mittels Dobutamin-Stress-Tests supraphysiologische Katecholaminspiegel entstehen, welche TTS auslösen [98].

Als Risikofaktoren wurden arterielle Hypertonie (43%), Dyslipidämie (25,5%), Nikotinabusus (23%) und Diabetes mellitus (11%) identifiziert [58].

2.1.4 Pathophysiologie

Zu den am meisten diskutierten Ursachen des TTS gehören sympathische Hyperaktivität, Östrogendefizit, Vasospasmen sowie Mikrozirkulationsstörungen. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren auch eine erbliche Genese des TTS diskutiert. Insgesamt bleibt aber festzuhalten, dass die exakte Ätiologie des Syndroms weiterhin nicht geklärt ist.

Im Folgenden werden die diskutierten Ursachen detailliert erläutert:

Sympathische Hyperaktivität

Die meisten Studien sehen das TTS im Zusammenhang mit gesteigerter sympathischer Aktivierung und folglich erhöhten Katecholaminspiegeln [36, 45, 58, 59]. Die Katecholamin-Spiegel sind 2–3-fach höher im Vergleich zu Myokardinfarkt-Patienten und bis 34-fach höher gegenüber normalen Katecholaminwerten [92, 176]. Das TTS betrifft vorwiegend Patienten mit gesteigerter Empfindlichkeit der koronaren Mikrozirkulation und der Kardiomyozyten auf die Stresshormone [56]. Dies begünstigt eine protrahierte, aber transiente LV-Dysfunktion mit sekundärer myokardialer Inflammation [56].

Strukturelle und funktionelle kardiale Veränderungen beeinflussen sich gegenseitig. Konkret hat man sowohl bei Phäochromozytom-Patienten als auch postmortem bei Patienten, die durch ein stressreiches Ereignis zu Tode gekommen sind, in der Myokardbiopsie so genannte Kontraktionsbandnekrosen diagnostiziert [176]. Dies traf auch bei einem von 5 myokardbiopsierten TTS-Patienten zu, bei den übrigen 4 lagen Kontraktionsbänder ohne Nekrose vor. In einer anderen TTS-Studie zeigte sich in der Myokardbiopsie von 8 Patienten weder ein onkotischer noch apoptotischer Zelltod [109]. Es konnten lediglich Zeichen zellulärer Hypertrophie sowie Glykogen und eine Desorganisation von Strukturproteinen festgestellt werden. In den Untersuchungen nach funktioneller Erholung erwiesen sich die genannten Veränderungen als nahezu komplett reversibel [109].

Auf molekularer Ebene wird diskutiert, dass supraphysiologische Katecholaminspiegel zur Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen führen. Diese können direkt durch ihre Radikalwirkung schädigen, aber auch indirekt durch die Induktion einer Kalziumüberladung der Kardiomyozyten [108, 176].

Auf Rezeptorebene zeigten hohe Level an Katecholaminen eine intensive Aktivierung von β_1 - und β_2 -G_s-Adrenorezeptoren (AR) der Myozyten. An β_2 -G_s-Proteinen konnte in diesem Kontext eine Signalkaskadenänderung von G_s nach G_i beobachtet werden. Diese hat einen negativen inotropen Effekt zur Folge, der apikal aufgrund der Rezeptorverteilung seine größte Ausprägung findet [27, 92, 105]. Die Überaktivität des β_1 -G_s-AR-Signalweges induziert apoptotische Signale in den Kardiomyozyten, welche für den beobachteten Troponinanstieg und für die im MRT bei herabgesetztem Schwellenwert sich darstellenden, fleckigen Fibroseareale verantwortlich sein könnten [26, 36, 92]. Die Aktivitätshemmung über den β_2 -Weg wirkt sowohl antiapoptotisch als auch stimulationsreduzierend, weshalb diesem Mechanismus eine kardioprotektive und schadenbegrenzende Rolle zugeschrieben wird [21]. Mit fallenden Katecholaminspiegeln internalisieren die G_i-Proteine oder transformieren zu G_s. Die negative Inotropie ist somit transient und trägt folglich potentiell zur Erklärung des reversiblen „Apical Ballooning“ bei [92].

Östrogen

Da prädominant postmenopausale Frauen betroffen sind, liegt die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang des TTS mit dem Östrogenhaushalt besteht. Verschiedene Studien beleuchten den Einfluss des Östrogens auf die Stressreaktion und die Verteilung der β_1 -AR am Herzen.

Ueyama et al. verglichen dazu die kardiovaskuläre Reaktion von ovariectomierten Ratten auf Immobilisationsstress mit und ohne Östrogensubstitution [168, 170]. Dabei fanden sie heraus, dass die pathophysiologischen Veränderungen unter Stress durch Östrogensubstitution reduziert werden konnten. Dies betrifft einmal die kardiale LV-Dysfunktion selbst als auch eine Reduktion des erhöhten Blutdrucks und der Herzfrequenz [169]. Eine andere Studie beobachtete, dass mittels Östrogensubstitution die kardiale Hypertrophie und ein Ischämie-Reperfusionsschaden in ovariectomierten Versuchstieren reduziert werden konnte [151].

Die Womens-Health-Initiative (27.347 Patientinnen) fand eine altersabhängige Wirkung der Östrogensubstitution heraus [96]. So hatte die Substitution bei älteren postmenopausalen Frauen einen negativen Effekt auf das kardiovaskuläre System und begünstigte auch einen Myokardinfarkt. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei frühmenopausalen Frauen (50–59-Jährige) eine protektive Wirkung.

Auf Rezeptorebene konnte unter Entzug ovarieller Hormone eine Hochregulation der β_1 -AR bei gleichbleibender Bindungsaffinität beobachtet werden [163]. Analog dazu verhindert Östrogen unter Stress die exzessive β_1 -AR-Expression [163, 168].

Insgesamt ist die Rolle des Östrogens im Rahmen des TTS nur teilweise verstanden, sodass weitere Studien notwendig sind, um die Relevanz des Östrogens bei TTS Patienten zu klären und ggf. auch therapeutisch zu nutzen.

Vasospasmen

In Untersuchungen zeigte sich, dass Noradrenalin über die Aktivierung von α_1 -Rezeptoren Vasospasmen der Koronargefäße bei TTS-Patienten auslösen kann und für die Entstehung der transienten Dysfunktion in Erwägung zu ziehen ist [86, 166]. So gelang es Kurisu et al. mittels Ergometrin oder Acetylcholin multiple Gefäßspasmen bei 6/14 TTS-Patienten zu provozieren [86]. Übermäßige Vasokonstriktion sowie verminderte endothelgesteuerte Vasodilatation mit Katecholaminanstieg konnte auch in einer kleinen Studie von 12 Patientinnen mit Zustand nach TTS als Reaktion auf provozierten emotionalen Stress mittels Reactive Hyperemia-PAT-Index gemessen werden [100]. AMI-Patientinnen und die Kontrollgruppe waren von dieser Veränderung nicht betroffen [100].

Dennoch sprechen die Tatsachen, dass sich die Wandbewegungsstörung über das Versorgungsgebiet eines Koronargefäßes hinaus erstreckt und die geringen Koinzidenzen (ca. 30%) des TTS mit spontanen oder provozierten Koronarspasmen gegen Vasospasmen als Hauptursache des TTS [10].

Mikrozirkulationsstörungen

Mehrere Studien untersuchten die Theorie der Mikrozirkulationsstörung durch Anwendung unterschiedlicher Methoden.

Zunächst wurde bei zwei Fällen von Wandbewegungsstörungen mittels intrakoronarer Dopplerdiagnostik eine reduzierte koronare Flussreserve gezeigt [2].

Eine andere Methode zur Untersuchung des koronaren Blutflusses stellt die Thrombolysis In Myocardial Infarction Frame Count (TIMI) dar [60]. Sie dient der klinischen Diagnostik der Koronarperfusion, die im Zuge der Koronarangiographie erfasst wird [60]. Eine Studie zeigte bei 16 TTS-Patienten mindestens eine der 3 großen Koronararterien, bei 10/16 Patientinnen sogar alle 3 Gefäße während der akuten Phase signifikant pathologisch beeinträchtigt [18]. Bei den zwei Patienten, die sich für eine Verlaufsangiographie zur Verfügung stellten, war der Blutfluss normalisiert [18]. In einer etwas größeren Studie verbesserte sich der Blutfluss zwar im Verlauf, blieb aber auch nach erholter LV-Funktion anhaltend herabgesetzt [85].

In einer jüngeren Studie unterzogen sich jeweils 15 TTS- und ST-Hebungsmyokardinfarkt (STEMI)-Patienten einer myokardialen Kontrastechokardiographie [49]. Mittels Adenosin-Provokationstest verbesserte sich signifikant die myokardiale Perfusion, der Wandbewegungsscore-Index und die LVEF bei TTS-Patienten, währenddem keine Veränderung in der STEMI-Gruppe gefunden wurde [49].

Ein beeinträchtigter Blutfluss in multiplen Gefäßen, deren Versorgungsgebiet sich über die „Apical Ballooning“-Region hinaus erstreckt, scheint Teil der komplexen Pathophysiologie des TTS zu sein. Jedoch ist es unklar, ob dieser den primären Grund oder nur eine Folgeerscheinung darstellt [18].

Erbliche Genese

In den letzten Jahren ermittelten Studien mit Verwandten eine erbliche Genese des TTS [20, 75, 142]. Die Studienpopulationen waren jedoch zu klein, um hieraus valide Aussagen ableiten zu können.

Weiterhin forschte man auf molekularer Ebene an den Polymorphismen des ARs. Diese wurden hinsichtlich ihrer Verteilung bei TTS und gesunden Probanden erforscht [148, 152, 173]. Dabei zeigte sich bei TTS-Patienten beispielsweise ein gehäuftes Vorkommen des β_1 -AR-Polymorphismus Arg389Gly, währenddem der β_2 -AR-Polymorphismus Gln27Glu häufiger in gesunden Kontrollen vorkam [173]. Signifikante Unterschiede

zwischen den beiden Gruppen wurden jedoch in keiner der Studien festgestellt, einige Polymorphismen waren zwischen den Gruppen gleich verteilt [148, 152, 173]. Jüngsten Studien zufolge liegt dem TTS möglicherweise auch ein Polymorphismus des Östrogenrezeptors zu Grunde. Eine kleine Studie konnte diesbezüglich zeigen, dass Träger des T-Allels am rs2234693-Locus des Östrogenrezeptor-1-Gens und am rs1271572-Locus des Östrogenrezeptor-2-Gens ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines TTS im Vergleich zu AMI-Patienten und zur gesunden Kontrollgruppe besitzen [124]. Insgesamt sind die Aussagen über Polymorphismen kontrovers diskutiert.

In einer kürzlich publizierten genomweiten Assoziationsstudie zur Identifikation von Risikoallelen für das TTS zeigten sich vielversprechende Kandidatenloci [38]. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Das TTS gilt aktuell nicht als primär genetische Kardiopathie, sondern vielmehr als eine Erkrankung, die mit genetischen Risikofaktoren assoziiert ist [99].

2.1.5 Klinische Präsentation

Die typische klinische Präsentation des TTS gleicht der Symptomatik des AKS. Als Leitsymptome gelten pektanginöse Beschwerden in Ruhe (ca. 75%) und Dyspnoe (ca. 30%), wenngleich nicht alle Patienten davon betroffen sind [36, 123, 162]. Begleitend können Übelkeit und Erbrechen sowie Palpitationen auftreten [30, 123]. In seltenen Fällen präsentieren sich TTS-Patienten mit Synkopen (4–8%) und Hypotonie [36, 123, 162]. Der überwiegende Anteil der Patienten ist trotz leichter bis moderater Herzinsuffizienz hämodynamisch stabil [126].

Die klinische Manifestation des TTS scheint dominiert durch den zugrundeliegenden Triggerfaktor. Beispielsweise geben Patienten mit emotionalen Triggerfaktoren einen stärkeren Brustschmerz an als solche mit Epilepsie als physischen Auslöser des TTS [158].

2.1.6 Diagnostik

Die große Ähnlichkeit des TTS in der klinischen und elektrokardiographischen Präsentation mit dem AMI ist Grund für die erschwerte eindeutige Diagnosestellung und die häufige Fehlinterpretation als AMI [39]. Mittlerweile ist jedoch ein Takotsubo Diagnosealgorithmus als Leitlinie etabliert (Abbildung 3) [56]. In der Regel handelt es sich bei dem TTS um eine Ausschlussdiagnose, wenn bei einem AKS eine zugrundeliegende Koronarstenose oder ein Koronarverschluss ausgeschlossen wurde [34].

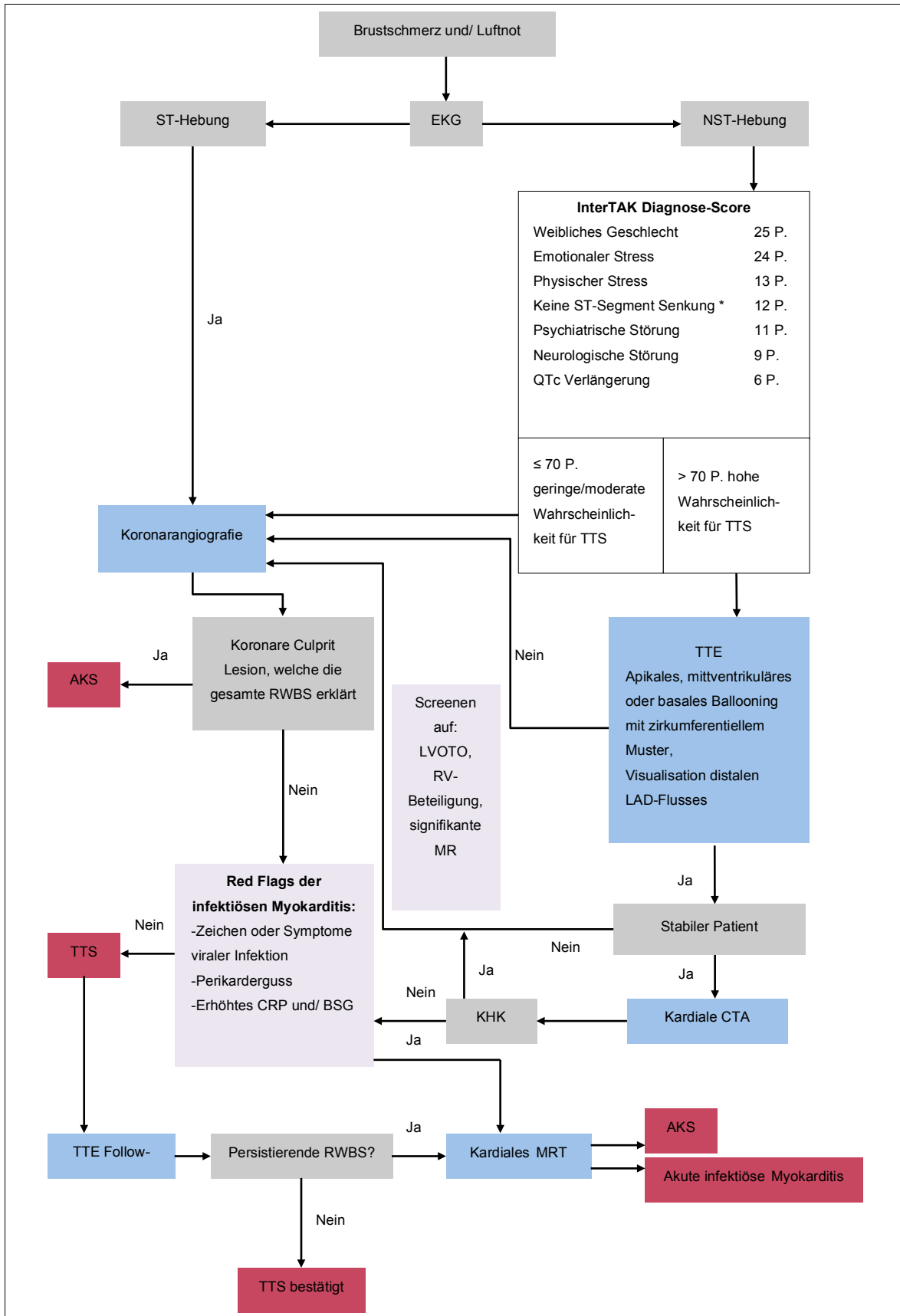


Abbildung 3: Diagnosealgorithmus des Takotsubo-Syndroms, modifiziert nach [57].

Der InterTAK Diagnosealgorithmus schließt keine Patienten mit Phäochromozytom-assoziiertem Takotsubo-Syndrom ein. AKS = Akutes Koronarsyndrom, BSG = Blutkörperchen-

senkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein, EKG = Elektrokardiogramm, InterTAK = Internationales Takotsubo Register, KHK = Koronare Herzkrankheit, kardiale CTA = kardiale Computertomographie-Angiographie, kardiale MRT = kardiale Magnetresonanztomographie, LAD = Left Anterior Descending, LVOTO = linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, MR = Mitralklappenregurgitation, NST-Hebung = Nicht-ST-Hebung, QTc = korrigierte QT-Zeit, RV = rechtsventrikulär, RWBS = regionale Wandbewegungsstörung, TTE = Transthorakale Echokardiographie, TTS = Takotsubo-Syndrom

* außer in Ableitung aVR

Gemäß des oben dargestellten TTS-Diagnosealgorithmus sollte sich ein Patient mit ST-Hebung im EKG einer Koronarangiographie mit Ventrikulographie unterziehen, um einen AMI auszuschließen. Liegt keine ST-Hebung im EKG vor, so entscheidet der InterTAK-Diagnose-Score (siehe Abbildung 3) über das weitere Vorgehen. Dieser wurde von Experten des InterTAK basierend auf insgesamt 6 klinischen Merkmalen und einem EKG-Parameter entwickelt [52]. Bei einer Punktzahl > 70 von insgesamt 100 Punkten liegt eine ca. 90%ige Wahrscheinlichkeit für die Diagnose TTS vor [52]. Dann sollte schnellstmöglich eine Bildgebung mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) stattfinden. Liegt eine niedrige Wahrscheinlichkeit für die Diagnose TTS vor (≤ 70 Punkten), sollte der Patient einer Koronarangiographie mit Ventrikulographie zugeführt werden.

Bei Abwesenheit des zirkumferentiellen Ballooning-Musters im TTE ist zudem eine Koronarangiographie empfohlen. Ist der Patient mit TTE-morphologischem Ballooning stabil, wird eine nichtinvasive Diagnostik zum Ausschluss einer KHK mittels computertomographischer Angiographie der Koronargefäße bevorzugt.

Bei instabilen Patienten sollten typische Komplikationen des TTS wie LVOTO mittels TTE eruiert werden und der sichere Ausschluss eines AMI durch die Koronarangiographie erfolgen.

Liegt das Bild normaler Koronararterien und ein bekanntes Ballooning-Muster ohne Hinweis auf eine akute Myokarditis vor, ist das TTS die wahrscheinlichste Diagnose. Sie sollte mittels Follow-Up-TTE bestätigt werden. Im Falle von Hinweisen auf eine akute Myokarditis wird eine kardiale MRT zur Diagnosesicherung empfohlen [57].

Im Folgenden wird der Stellenwert der einzelnen Diagnosemodule dargestellt:

Stellenwert des Elektrokardiogramms

Das Aufnahme-EKG zeigt im Falle eines TTS als erstes und schnellstes diagnostisches Mittel zu > 95% pathologische Veränderungen [91]. In der Regel treten vorwiegend in den präkordialen Ableitungen transiente ST-Hebungen auf, die einem Vorderwandinfarkt aufgrund eines Verschlusses des Ramus interventricularis anterior (RIVA, engl.: left anterior descending, LAD) sehr ähnlich sind [32, 84, 166]. Insgesamt sind bei TTS-Patienten mehr Ableitungen von ST-Streckenveränderungen betroffen als bei AMI-

Patienten [57, 82]. Weiterhin zählen T-Negativierungen zu den häufigen Bildern im EKG bei TTS-Patienten [84]. Deren Tiefe nimmt im Verlauf zu [84]. Sie können noch Monate nach Erholung der LV-Funktion nachweisbar sein [8]. Mit tiefer werdender T-Welle verlängert sich das QT-Intervall [84]. Die verlängerte korrigierte QT-Zeit birgt die Gefahr einer Torsade de pointes-Tachykardie [134].

Eine Q-Zacke tritt in der Akutphase bei ca. $\frac{1}{4}$ des Patientenkollektivs auf und bildet sich in den Folgetagen zurück [82, 139]. Neben den genannten Veränderungen können sich Blockbilder sowie Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien zeigen [91].

Das EKG von TTS-Patienten weist eine hohe Variabilität auf. Es ist von Patienteneigenschaften, Wandbewegungsstörungen, Triggerfaktoren sowie dem Zeitpunkt des Symptomeintritts abhängig und stellt somit nur einen Baustein der Diagnostik dar [44, 63].

Stellenwert der Biomarker

In der laborchemischen Analyse kardialer Marker werden bei TTS-Patienten für den Troponinwert und das B-Type Natriuretic Peptide/N-terminales Fragment des proBNP-Wertes (BNP/NT-proBNP) charakteristische Messwerte festgestellt.

Der Troponinwert weist bei diesen Patienten in der Regel deutlich geringere Werte im Vergleich zu AKS-Patienten auf [162].

Beim TTS zeigen die BNP- und NT-proBNP-Werte als Zeichen der LV-Dysfunktion sehr hohe Level (Peak 24-48 h nach Symptombeginn) [57, 93, 107]. Hier zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zu Messwerten von AMI-Patienten, die nur eine geringe Erhöhung der BNP-Werte verzeichnen [57, 93].

Die Werte der Creatinkinase und der Creatinkinase vom Muscle-Brain-Typ sind nur marginal erhöht [108]. Die Biomarker alleine liefern jedoch keinen hinreichenden Nachweis für die Diagnose des TTS [56].

Stellenwert der Echokardiographie

Um erste morphologische und funktionelle Kriterien für die Diagnose des TTS zu erhalten, wird die TTE als nichtinvasive Methode angewendet [166]. Hiermit lassen sich die 4 Hauptmuster des TTS (apikales, mittventrikuläres, basales und fokales TTS) differenziert darstellen und mittels STE objektivieren [31, 53, 162].

Mittels Echokardiographie werden in der Akutphase und in Nachkontrollen des TTS die LVEF bestimmt und die akute Reduktion bzw. Erholung der LV-Funktion detektiert (Akutphase: durchschnittliche LVEF 20–49%; (Normwert LVEF \geq 55%); Erholungsphase: durchschnittliche LVEF 60–76%) [58, 139, 174]. In Studien wiesen die typischen TTS-

Patienten eine niedrigere LVEF im Vergleich zu den atypischen TTS-Patienten auf [53, 157].

Auch für die Feststellung von Komplikationen in der Akutphase wie Thromben, Mitralklappeninsuffizienz oder LV-Ruptur ist die Echokardiographie eine unverzichtbare Methode [57].

Citro et al. zeigten, dass die alleinige Betrachtung von Wandbewegungsstörungen mittels Echokardiographie nicht dazu befähigt, das TTS von einem AMI zu differenzieren [24]. Außerdem ist die Darstellung des rechten Ventrikels erschwert. Daher ist eine umfangreiche Diagnostik über die Echokardiographie hinaus nötig (z. B. die Koronarangiographie zum definitiven Ausschluss einer Koronarstenose).

Stellenwert der Koronarangiographie mit Ventrikulographie

Die Koronarangiographie mit Ventrikulographie gilt derzeit als Goldstandard zur Diagnose und zum Ausschluss des TTS [133]. Eine schnellstmögliche Durchführung der Koronarangiographie ist im Kontext mit ST-Hebungen im EKG indiziert und dient dem Ausschluss hämodynamisch relevanter Koronarstenosen und einer akuten Plaqueruptur [57, 126]. Typischerweise zeigt diese Methode, dass sich die LV-Kontraktionsstörung bei dem TTS über das Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie hinaus erstreckt [35].

Die Koronarangiographie mit Ventrikulographie gewinnt insbesondere bei suspektem TTS mit begleitender KHK an Bedeutung [57]. Durch die Ventrikulographie können die Wandbewegungsabnormalitäten visualisiert und in ihrer Intensität durch den Untersucher von normal über hypo- bis akinetisch bewertet werden [120]. Der sorgfältige Vergleich der Koronarangiographie mit biplanarer Ventrikulographie ermöglicht die Detektion eines Perfusions-Kontraktions-Ungleichgewichts (Korrelation der Wandbewegungsstörung mit der Koronarperfusion) und im Zuge dessen die Differenzierung des klassischen AMI vom TTS [57]. Weiterhin können Komplikationen des TTS wie LVOTO mittels Druckbestimmung im Ausflusstrakt und enddiastolisch ermittelt werden [28].

Stellenwert der kardialen computertomographischen Angiographie

Die kardiale computertomographische Angiographie dient der nichtinvasiven Beurteilung der Koronararterienanatomie und der regionalen LV-Kontraktion bei stabilen Patienten [57]. Allerdings ist die Datenlage zur diagnostischen und differenzialdiagnostischen Wertigkeit der kardialen computertomographischen Angiographie bei TTS limitiert [23, 116]. Der Stellenwert der computertomographischen Angiographie muss daher in zukünftigen Studien geklärt werden. Im Zweifelsfall sollten Patienten mit V.a. auf TTS einer Koronarangiographie zugeführt werden.

Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT ein wichtiger Baustein in der Diagnostik des TTS [35]. Sie dient hier insbesondere der Diagnosesicherung durch Ausschluss von klinisch relevanten Differentialdiagnosen (Myokarditis, Infarkt mit Spontanthrombolysel) [50, 91].

Durch die Kombination aus detaillierter anatomischer Visualisierung und quantitativer biventrikulärer Funktionsmessung hat sich das kardiale MRT zu einer geeigneten Methode nichtinvasiver Beurteilung bei Patienten mit TTS entwickelt [125]. Es ist der Echokardiographie bei der Detektion rechtsventrikulärer Beteiligung des TTS überlegen [36, 77, 153]. Darüber hinaus können auch Komplikationen wie Perikarderguss und linksventrikuläre Thromben präzise quantifiziert werden [36]. Eitel et al. haben Diagnosekriterien für das Vorliegen eines TTS im MRT definiert, auf die im Detail in Kapitel 2.2 eingegangen wird [36].

2.1.7 Therapie

Aktuell basiert die Therapie des TTS auf klinischer Erfahrung und Empfehlungen des Experten-Konsensus 2018 [57]. Es fehlen großangelegte prospektive pharmakologische Studien, ebenso ist die Ursache des TTS weiterhin unklar [91]. Aus diesen Gründen werden TTS-Patienten rein supportiv, in Anlehnung an die Herzinsuffizienztherapie behandelt [57, 91].

Abhängig von der klinischen Ausprägung des TTS und der hämodynamischen Stabilität des Patienten sollte über die Überwachungseinrichtung und das Therapieausmaß entschieden werden [91].

Hämodynamisch stabile Patienten werden mit ACE-Hemmern (bei Unverträglichkeit mit Angiotensinrezeptorblockern) und Betablockern behandelt [91, 133]. Bei Herzinsuffizienz oder pulmonalem Ödem sollten zusätzlich Diuretika und Nitroglycerin eingesetzt werden [57].

Liegt hämodynamische Instabilität z. B. im Rahmen ausgeprägter LVOTO vor, ist die Behandlung mit kurzwirksamen Betablockern, LV-Herzunterstützungssystemen (LVAD) oder bei fehlender Herzinsuffizienz die intravenöse Flüssigkeitsgabe in Betracht zu ziehen [91, 104]. Es ist bei hämodynamischer Instabilität von größter Relevanz, die Behandlung mit Nitraten, Diuretika oder einer intraaortalen Ballonpumpe zu vermeiden, da sie die LVOTO aggravieren können [91].

In schweren Fällen bis hin zum kardiogenen Schock kann Levosimendan, ein Kalzium-Sensitizer, als positives Inotropikum an Stelle der sonst verbreiteten aber hier kontraproduktiven Katecholamine verwendet werden [91, 112]. Als maschinelle Unterstützung kann insbesondere bei primärem Pumpversagen eine extrakorporale

Membranoxygenierung das Überleben des Patienten sichern, die dann nach Erholung des LV wieder explantiert wird („bridging to recovery“) [57].

Wird der Patient aus dem Krankenhaus entlassen, sollten ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker für 3 Monate bzw. bis zur Normalisierung der Wandbewegungsstörung in Betracht gezogen werden und auch als Rezidivprophylaxe erwogen werden [57]. Eine Hormonersatztherapie kann zusätzlich zur Rezidivprophylaxe beitragen [57].

Schlussendlich ist noch einmal darauf hinzuweisen, dass in Abwesenheit von randomisierten TTS-Studien die Behandlung für dieses Syndrom nach wie vor empirisch bleibt und nach den Patientenmerkmalen einschließlich ihrer Komplikationen zum Zeitpunkt der Präsentation individualisiert werden sollte [150].

Nachfolgend ist eine schematische Übersicht zum therapeutischen Vorgehen beim TTS dargestellt (Abbildung 4).

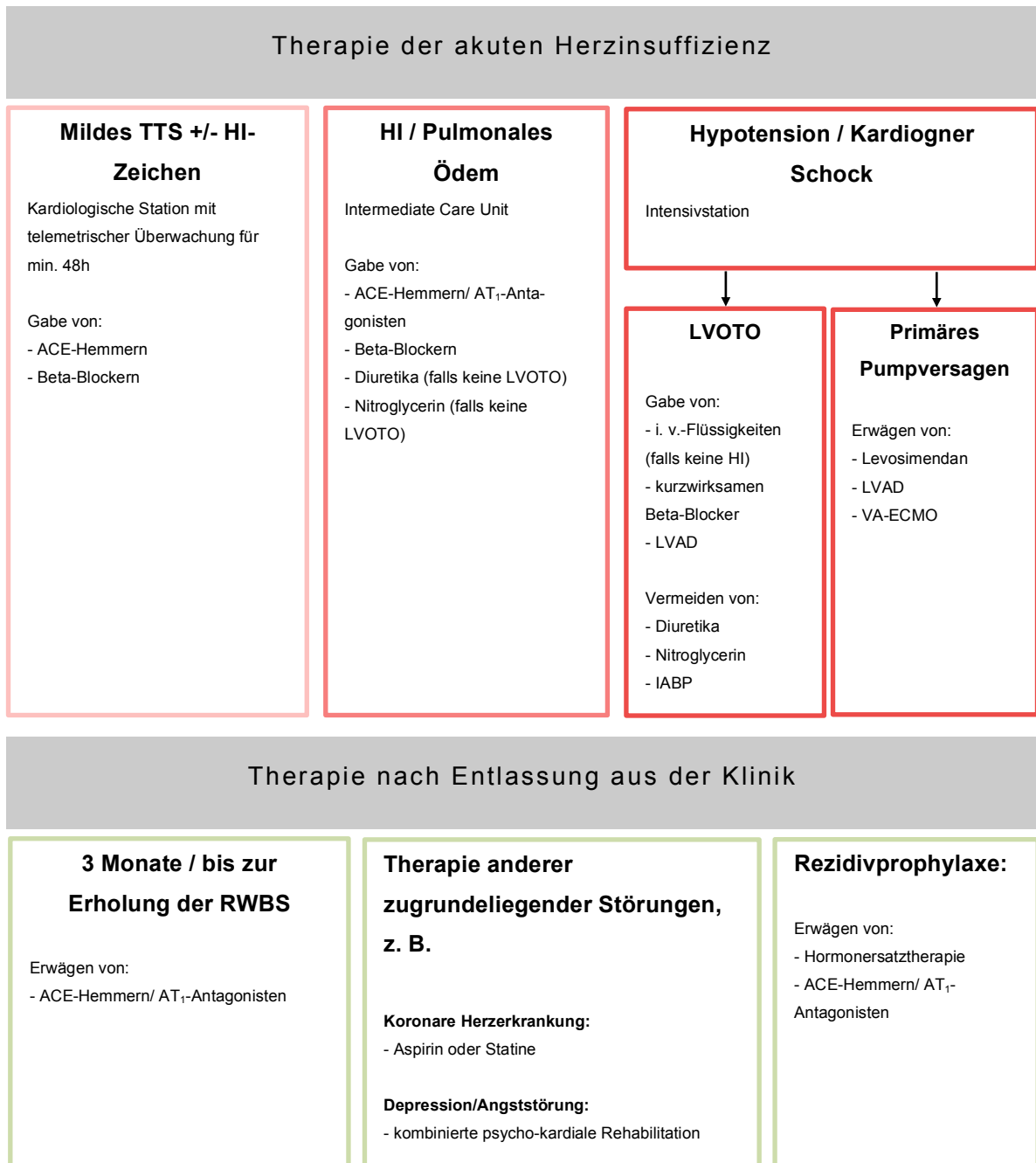


Abbildung 4: Therapeutisches Vorgehen bei dem Takotsubo-Syndrom, modifiziert nach [57].

ACE = Angiotension-konvertierendes Enzym, AT₁-Antagonisten = Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten, HI = Herzinsuffizienz, IABP = intraaortale Ballonpumpe, i. v. = intravenös, LVAD = linksventrikuläre Herzunterstützungssystem, LVOTO = linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion

2.1.8 Prognose und Rezidivrate

Die Prognose des TTS wurde lange Zeit aufgrund der Transienz der LV-Dysfunktion als benigne angesehen [156]. In der Akutphase zeigten frühere Studien eine Letalität von 2,5–4,2% [127, 139, 142]. Hinsichtlich der 28-Tage- und Ein-Jahres-Mortalität ergaben sich in einer aktuellen Studie keine signifikanten Unterschiede zur STEMI-Population (28-Tage-Mortalität: TTS 5,5%, STEMI 5,7%; Ein-Jahres-Mortalität: TTS 12,5%, STEMI 9%) [156]. Weiterhin sprach eine schwedische Übersichtsarbeit im Jahr 2015 von einer STEMI- und Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) -äquivalenten schlechten Langzeitprognose [129]. Auch die Arbeit von Ghadri et al. zeigte eine vergleichbare Langzeitmortalität von AKS- und TTS-Patienten [54]. Kürzlich fanden Stiermaier et al. jedoch in einer großangelegten Kohortenstudie von TTS- und STEMI-Patienten erstmals heraus, dass die Langzeitmortalität von TTS-Patienten mit 24,7% signifikant höher ist als die einer parallelisierten („gematchten“) STEMI-Population mit nur 15,1% (Nachsorgeuntersuchungen nach $3,8 \pm 2,5$ Jahren) [156]. Aus diesem Grund sollte das TTS nicht mehr als eine rein gutartige Erkrankung angesehen werden.

Die Todesursache war zu einem Drittel kardiovaskulär bedingt und in den übrigen Fällen nicht-kardiovaskulärer oder unklarer Genese [156].

Prädiktoren schlechten Outcomes sind Lebensalter ≥ 75 Jahre, männliches Geschlecht, hohe Killip-Klasse, ein physikalischer Trigger als Auslöser, akute neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Troponinlevel höher als das 10fache des Referenzbereichmaximums sowie eine initiale LVEF $< 45\%$ [25, 156, 162].

Die Rezidivrate nach TTS-Anfall beträgt ca. 5–10% [127, 139, 142]. Es sind allerdings umfangreichere Studien notwendig, um signifikante Aussagen diesbezüglich zu treffen.

2.1.9 Komplikationen

Die häufigste Komplikation in der akuten Phase stellt mit 18–45% der Fälle die kongestive Herzinsuffizienz dar, gefolgt von einem Perikard- (43% der Patienten) und Pleuraerguss (33% der Patienten) [36, 58, 92]. Eine andere schwere Komplikation stellt die LVOTO dar. Sie kann als Folge der Wandbewegungsstörung sowie aufgrund der möglichen Anteriorbewegung der Mitralklappe entstehen [41, 91]. In der koronarangiographischen Druckmessung ergibt sich bei vorliegender Pathologie ein Gradient von der Herzbasis zu ihrer Spitze [103]. Werte ≥ 40 mmHg gelten als Hochrisikofaktor der Herzinsuffizienz [91]. In einigen Fällen konnte zusätzlich eine Verdickung des mittventrikulären Septums beobachtet werden [103].

Eine Mitralklappeninsuffizienz ist eine weitere Komplikation, die ca. 20% der TTS-Patienten betrifft und auch in Folge der LVOTO entstehen kann [67]. Bei diesen Patienten

nimmt der pulmonalarterielle Druck höhere Werte an, während die LVEF niedrige Werte misst [76]. Hierdurch besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung schwerer Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock [91]. Ein primärer kardiogener Schock aufgrund LV-Dysfunktion liegt in 4–20% der TTS-Fälle vor [91].

Eine rechtsventrikuläre Beteiligung verkompliziert den Verlauf des TTS und führt zu einem prolongierten Krankenhausaufenthalt [140]. Betroffene Patienten sind älter, haben eine geringere LVEF und kompensatorisch höhere Herzfrequenzen [64, 91]. Auch ist das Risiko, einen Pleuraerguss zu entwickeln höher [36, 64].

Eine weitere häufige pulmonale Komplikation im Rahmen des TTS ist das Lungenödem, welches in einer Population von 209 Patienten in 13% der Fälle diagnostiziert wurde [91, 139]. Bei 15 von 28 TTS-Patienten trat das Ödem bereits am Aufnahmetag auf, die übrigen Patienten entwickelten es erst innerhalb der folgenden 5 Tage [140].

Weiterhin zählen Herzrhythmusstörungen, die besonders in der Akutphase präsent sind, zu den Komplikationen. Vorhofflimmern tritt mit ca. 10% am häufigsten auf [91, 140]. Zudem kommen in bis zu 13,5% der Fälle lebensbedrohliche Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern und kompletter AV-Block) vor [140, 154].

Durch die Beeinträchtigung des Blutflusses wird die Bildung von Embolien und Thromben begünstigt [4, 62, 66]. In einer MRT-Studie von Schneider et al. ließen sich innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn bei 3% der Patienten LV-Thromben nachweisen [140].

Zu den sehr seltenen Komplikationen gehören die Ventrikelruptur sowie die Perikardtamponade [91].

2.2 Das MRT bei Patienten mit Takotsubo-Syndrom

2.2.1 Grundlagen der kardialen MRT

Wichtigster Bestandteil der MRT ist der supraleitende Magnet mit Feldstärken von 1,5–3 Tesla im klinischen Alltag [80]. Die Signalentstehung der kardialen MRT entsteht durch die Interaktion von magnetisch ausgerichteten Wasserstoffprotonen mit dem kurzen Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses [80]. Dabei wird die elektromagnetische Ausrichtung der Protonen verändert [80]. Nach der Einstrahlung des Impulses kehren die Protonen in ihre Ausgangslage im Magnetfeld über 2 unabhängige Verfahren zurück: die Spin-Gitter-Relaxation und die Spin-Spin-Relaxation mit ihren jeweiligen Zeitkonstanten T_1 und T_2 [80]. Die ausgesendeten und vom Signal-Zeit-Verhältnis des Gewebes abhängigen hochfrequenten Radiowellen werden durch die Spulensysteme detektiert und dienen dem Aufbau des MRT-Bildes [80]. Die Spulen der MRT erzeugen zudem ortsabhängige Magnetfeldgradienten [80]. Über die Einstellung definierter Echo- und

Repetitionszeiten werden die verschiedenen Empfindlichkeiten der Relaxationszeiten festgelegt [80]. Diese Kombination aus räumlicher und zeitlicher Kodierung durch Gradienten- und Hochfrequenzimpulsreihen wird als Sequenz bezeichnet [80]. Daraus resultieren T_1 - oder T_2 -gewichtete Bilder [80, 89]. Darüber hinaus kann ein Bild auch über die Protonendichte gewichtet sein [80, 89]. Der Bildkontrast entsteht aus den unterschiedlichen Protonendichten sowie T_1 - und T_2 -Zeiten verschiedener Gewebe und ermöglicht so ihre Differenzierung (z. B. Infarktgröße, Ödem und mikrovaskuläre Obstruktion) [149, 175].

Die erzeugten 3-dimensionalen anatomischen Bilder bieten optimale Voraussetzungen für die morphologische, funktionelle, quantitative und qualitative Beurteilung des Herzens [36, 91]. Grundlage der LV-Funktionsmessung bilden EKG-getriggerte Aufnahmen des Herzzyklus [94]. Während der Patient den Atem anhält, wird eine Schichtebene zu den verschiedenen Zeiten der Herzphasen dargestellt (Cine-MRT) [94]. Dank der in erster Linie verwendeten EKG-getriggerten Steady State Free Precession-Sequenzen (SSFP-Sequenzen) bleibt die hohe Bildqualität auch bei eingeschränkter Herzfunktion, wie beispielsweise bei Wandbewegungsstörungen erhalten [94, 136]. Diese Technik zeichnet sich sowohl durch eine kurze Messzeit als auch eine T_2/T_1 -Mischwichtung mit daraus resultierendem exzellentem Kontrast zwischen Myokard und dem Blut der Ventrikelhöhle aus [48, 136].

Weiterhin bedarf die LV-Funktionsbestimmung der Volumetrie oder der Strain-Messung (Kapitel 2.2.4). Die Berechnung des ventrikulären Volumens (Volumetrie) basiert auf der Multiplikation aller Schnittflächen mit ihren Schichtdicken in Summe [94]. Die einzelnen Schichten werden enddiastolisch und endsystolisch entlang der kurzen Herzachse von der Basis bis zum Apex generiert (Simpson-Scheibchensummations-Methode) [94]. Da die Schichtdicke der Scheiben maximal 8 mm beträgt, muss in entsprechend vielen Cine-Sequenzen das Endokard enddiastolisch und endsystolisch manuell oder über semi-automatische Konturerkennungsverfahren markiert werden [136]. Erst dann kann eine Postprocessing-Software über diese Markierungen das enddiastolische LV-Volumen (EDLV) und das endsystolische LV-Volumen (ESLV) kalkulieren [136].

Dieses Verfahren gibt die Anatomie der gemessenen Herzstrukturen sehr präzise wieder und zeichnet sich im Gegensatz zur 2-dimensionalen Echokardiographie durch seine Unabhängigkeit von geometrischen Modellen aus [94]. Über die Bestimmung des EDLV und ESLV hinaus können Funktionsparameter wie z. B. die LVEF errechnet werden [94, 136].

Nicht zuletzt aufgrund der insgesamt hohen Messgenauigkeit in Kombination mit der niedrigen Interobserver- und Interstudienvariabilität für das EDLV offeriert sich die kardiale MRT als ein robustes und reproduzierbares Verfahren, das mittlerweile als Goldstandard

der kardialen Funktionsanalyse etabliert ist [94]. Die Anwendung der kardialen MRT erfolgt inzwischen bei vielen Indikationen wie z. B. KHK, Koronaranomalien, Kardiomyopathien, Myokarditis, Zustand nach Herztransplantation, kongenitalen Herzerkrankungen und kardialen Tumoren [122].

Im Gegensatz zur Computertomographie ermöglicht die MRT eine nichtinvasive Schnittbildgebung ohne die Belastung ionisierender Strahlen [89]. Zudem erzeugt die gute räumliche Auflösung und das hohe Signal-Rausch-Verhältnis der kardialen MRT eine der Echokardiographie überlegene Bildqualität [143, 149].

Nachteil der MRT-Untersuchung sind die hohen Kosten und zu beachtende Kontraindikationen (z. B. implantierte Herzschrittmacher, Aneurysmaclips, Klaustrophobie, unkooperative Patienten) dieser Modalität [149]. Wird die Untersuchung mit Gadolinium-haltigem Kontrastmittel durchgeführt, kann sie in ungünstigen Fällen bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu einer nephrogenen systemischen Fibrose führen [80]. Dies ist allerdings eine seltene Komplikation [80].

2.2.2 Das Takotsubo-Syndrom in der kardialen MRT

Im Expert Consensus Dokument wird die MRT-Akquisition im subakuten Zustand (nach den ersten 2 bis 4 Tagen nach akuter Präsentation) des TTS empfohlen [36, 57]. Sie besitzt die einzigartige Möglichkeit verschiedene pathophysiologische Effekte reversibler und irreversibler akuter myokardialer Schädigung zu charakterisieren (Ödem, Hyperämie, Nekrose/Fibrose) und unterstützt damit das Verständnis für die Erkrankung [35, 37, 46].

Eitel et al. postuliert in der unten stehenden Tabelle die folgenden MRT-Diagnosekriterien [36]:

Tabelle 3: Die MRT-Diagnosekriterien für das Takotsubo-Syndrom [36].

1. Schwere linksventrikuläre Dysfunktion, die sich unabhängig des Versorgungsgebietes der Koronararterien ausbreitet.
2. Myokardödem im Ausbreitungsgebiet der Wandbewegungsstörung (T_2 -SI-Ratio Myokard-zu Skelettmuskel $\geq 1,9$ als Cut-Off-Wert).
3. Abwesenheit von signifikantem LGE im Kontrastmittel-MRT (Cut-off-Wert > 5 SD)
4. Vermehrte frühe Gadolinium-Anreicherung (EGE-Ratio $\geq 4,0$ als Cut-off-Wert).
5. Kompletter oder nahezu kompletter Rückgang aller genannten Diagnosekriterien in einer Follow-Up-Untersuchung (> 4 Wochen) als Bestätigungskriterium.

EGE = Early Gadolinium Enhancement, LGE = Late Gadolinium Enhancement, MRT = Magnetresonanztomographie, SD = Standard Deviation, SI = Signalintensität

Zu 1) Mittels kardialer MRT SSFP-Cine-Sequenzen werden die regionalen Wandbewegungsstörungen zunächst qualitativ und quantitativ erfasst sowie die moderate bis schwere LV-Funktionseinschränkung bestimmt [36].

Zu 2) Ein myokardiales Ödem im Gebiet der systolischen Dysfunktion wird bei ca. 80% der TTS-Patienten detektiert [36]. Die technische Umsetzung erfolgt mittels T_2 -gewichteten Images, wodurch magnetischer Kontrast entsteht, welcher bei Veränderung des Gewebe-Wasser-Gehaltes beeinträchtigt ist und in einer hohen Signalintensität des ödematösen Gewebes resultiert [125]. Black-Blood T_2 -gewichtete Triple Inversion Recovery Sequenzen liefern den nötigen Kontrast zum gesunden Myokard durch Suppression von Fettgewebe- und Blutflusssignalen [125]. Besteht der Verdacht auf eine globale myokardiale Beeinträchtigung, sollte eine quantitative Methode gewählt werden [125]. Hierbei wird klassischerweise die Kalkulation der SI-Ratio zwischen Myokard und Skelettmuskel mit einem Cut-Off-Wert von $\geq 1,9$ angewendet [125]. Das Myokardödem stellt sich in der Regel im Bereich der Kinetikstörung [36, 125].

Zu 3) Zur Differenzierung einer Myokarditis oder eines Myokardinfarktes ohne obstruktive koronare Atherosklerose wird Gadolinium-haltiges Kontrastmittel eingesetzt, da ein Late Gadolinium Enhancement (LGE) Narben- oder Fibroseareale detektiert [57, 125]. Bei Patienten mit Myokarditis ist zumeist ein subepikardiales LGE evident, während bei Patienten mit Myokardinfarkt durch die Ischämie in der Regel ein subendokardiales oder transmurales LGE präsent ist [12, 35].

Die Erfassung des LGE ist u.a. auch vom festgelegten Grenzwert im Vergleich zum gesunden Myokard abhängig. Üblicherweise gilt ein Grenzwert von > 5 Standardabweichungen (SD) über dem normalen Wert als relevantes LGE [35, 176]. Unter diesen Bedingungen zeigen TTS-Patienten kein LGE [35]. Eine Studie von Eitel et al. zeigte allerdings bei 9% der TTS-Patienten bei einem Schwellenwert von 3 SD fokales oder fleckiges LGE, dessen Ausmaß im Vergleich zu Myokardinfarkt-Patienten deutlich kleiner war [36]. Das subtile LGE der akuten Phase hatte keinen persistierenden Effekt und war in der Follow-Up-MRT-Untersuchung nicht mehr nachweisbar [36].

Außerdem kommen in den LGE-Sequenzen intraventrikuläre Thromben, welche typischerweise kein Kontrastmittel anreichern, optimal zur Darstellung [125].

Zu 4) Zur Quantifizierung der Myokardentzündung werden das Ödem und das relative Early Gadolinium Enhancement als Korrelat der Hyperämie und Kapillarleckage einbezogen [125]. Dabei ist eine Early Gadolinium Enhancement-Ratio von ≥ 4 , welche je nach Scanner etwas variieren kann, als Zeichen einer Inflammation zu werten [36]. Knapp 70% der TTS-Patienten zeigten in der Studie von Eitel et al. Zeichen einer akuten Inflammation [36].

Zu 5) Das Bestätigungskriterium für alle TTS-Diagnosekriterien ist eine komplette oder nahezu komplette Reversibilität der genannten Merkmale bei einer Follow-Up-MRT-Untersuchung mehr als 4 Wochen nach initialem Ereignis [36].

In der folgenden Abbildung 5 sind die TTS-typischen MRT-Merkmale dargestellt:

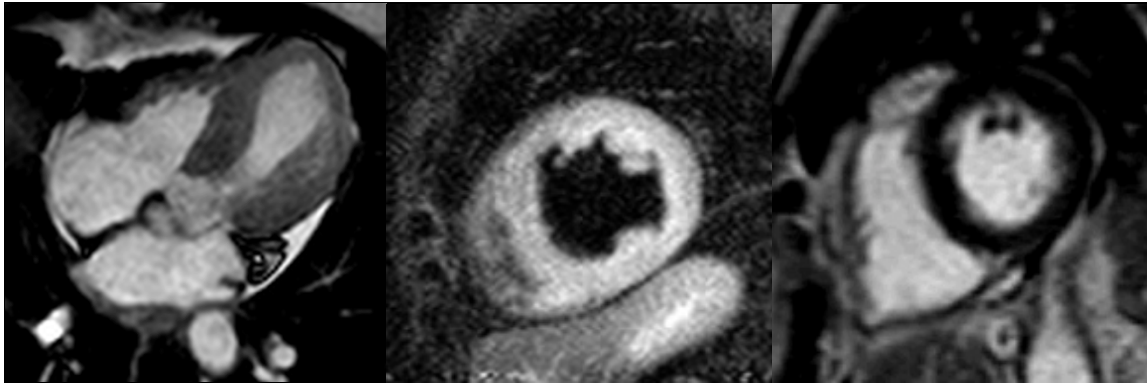


Abbildung 5: Takotsubo-Syndrom-Patient mit typischem „Apical Ballooning“ in der Endsystole (links), ausgeprägtem myokardialem Ödem im Bereich der Kinetikstörung (Mitte), keinen irreversiblen Myokardschäden im Sinne einer Narbe/Fibrose (rechts).

Spezielle kardiale MRT-Postprocessing-Software wie das FT erlauben darüber hinaus eine optimierte Funktionsanalyse der Wandbewegung [143]. Dieses Verfahren wurde bereits bei zahlreichen Herzerkrankungen angewendet und ist in der vorliegenden Arbeit erstmals im Rahmen des TTS eingesetzt worden.

2.2.3 Feature Tracking

Das kardiale MRT-FT ist ein semiautomatisches Tracking-Verfahren, das das zeitintensive ausschließlich manuelle Kontureinzeichnen von Schicht zu Schicht zur LV-Funktionsbestimmung revolutioniert hat [143]. Das Standard-Untersuchungsprotokoll der kardialen MRT allein ist ausreichend, um dieses Postprocessing-Verfahren zur optimierten Wandanalyse durchzuführen [143, 149].

In Anlehnung an die STE wurde 2009 das FT als neuer Algorithmus für kardiale MRT-Cine-Sequenzen eingeführt [97]. Beide Methoden beruhen wie auch andere kardiale Bewegungsanalysen auf der Technik des optischen Flusses [143]. Dieser umfasst die Geschwindigkeit von sichtbaren Bildmustern und ihre Verteilung [73].

Die markierten Strukturen basieren beim FT auf elektromagnetischen Signalen, während es sich bei den Speckles der STE um akustische Signale handelt [121].

Zur sowohl präzisen als auch räumlich umfassenden Darstellung eines Merkmals wird jedes Feature hierarchisch 1- und 2-dimensional verfolgt [143].

Nach manueller Markierung des Grenzgewebes des enddiastolischen Bildes mit der schärfsten Abgrenzung des Myokards zur Ventrikelhöhle wird der automatische Grenzbereich-Verfolgungsalgorithmus der kardialen MRT-FT Software initiiert [143]. Es erfolgt dabei die computergestützte Erkennung der Merkmale über die maximale Wahrscheinlichkeit in 2 „Regions of Interest“ zwischen 2 aufeinanderfolgenden „Frames“ und deren automatische, kontinuierliche Verfolgung über mehrere Einzelbilder hinweg [143]. Die geometrische Verschiebung des Myokardrandes von Ebene zu Ebene wird über die orthogonale Markierung des Merkmals zum Rand selbst erzielt [143]. Die manuell eingezeichneten Punkte werden von der Software verfolgt und fortlaufend transmurale Schnitte orthogonal zu allen Punkten über die Zeit des Herzzyklus akquiriert (Abbildung 10, 12) [143].

Das kardiale MRT-FT, als neue Technik, markiert die tatsächlichen epi- und/oder endokardialen Grenzen [143]. Die STE hingegen die myokardiale Fläche [143]. Durch die kontinuierliche Verfolgung über mehrere Einzelbilder hinweg ermöglicht das kardiale MRT-FT Anwendern Änderungen der Dimension, der Geschwindigkeit, der Verschiebung, der Rotationsmechanik sowie des Strain (siehe Kapitel 2.2.4) und des diastolischen Recoil zu erfassen [143]. Darüber hinaus wird der Nutzer unterstützt, die normale von der abnormalen systolischen oder diastolischen Herzfunktion zu unterscheiden [143].

Durch die präzise, regionale, segmentale Kontraktionsbestimmung ist das MRT-FT vielversprechend für die Forschung und den klinischen Alltag [121, 143]. Das kardiale MRT-FT findet bereits in der Ischämie- und Funktionsdiagnostik, bei pulmonaler Hypertension sowie verschiedenen Kardiomyopathien und der genauen Quantifikation von Dyssynchronie seine Anwendung [143].

Bisher stehen unterschiedliche Postprocessing-Softwareprodukte aus verschiedenen Ländern zur Verfügung (TomTec Imaging-Systeme, Unterschleissheim, Deutschland; Toshiba, Tokio, Japan; CVI, Circle, Calgary, Kanada) [143].

2.2.4 Strain

Strain, übersetzt mit Dehnung oder Deformation, ist als sensitiver Messwert der Kontraktilität des Herzens ein alternativer Parameter zur Erhebung der LV-Funktion [121]. Die semiautomatische Strain-Messung erfolgt wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben mittels FT. Der Anwender hat die Möglichkeit diese auch retrospektiv durchzuführen [143].

Nach der Lagrange-Formel wird Strain als relative Längenänderung eines Objekts zu seiner Ursprungslänge definiert und in Prozent oder als Dezimalzahl angegeben [121]. Das Bezugssystem ist das ventrikuläre Koordinatensystem, welches nach den natürlichen Kontraktionsrichtungen des Herzens ausgerichtet ist [121]. Es gilt:

$$St(\%) = \frac{L - L_0}{L_0}$$

mit St = Strain, L = aktuelle Länge und L_0 = Ursprungslänge [121].

Strain kann global (gesamtes rechtsventrikuläres oder LV-Myokard) oder regional (auf ein Segment bezogen), systolisch oder diastolisch und in den 3 Achsen myokardialer Kontraktion – zirkumferentiell, longitudinal und radial – bestimmt werden (Abbildung 6) [121]. Der enddiastolische Zustand gilt hierbei als Referenzwert [149].

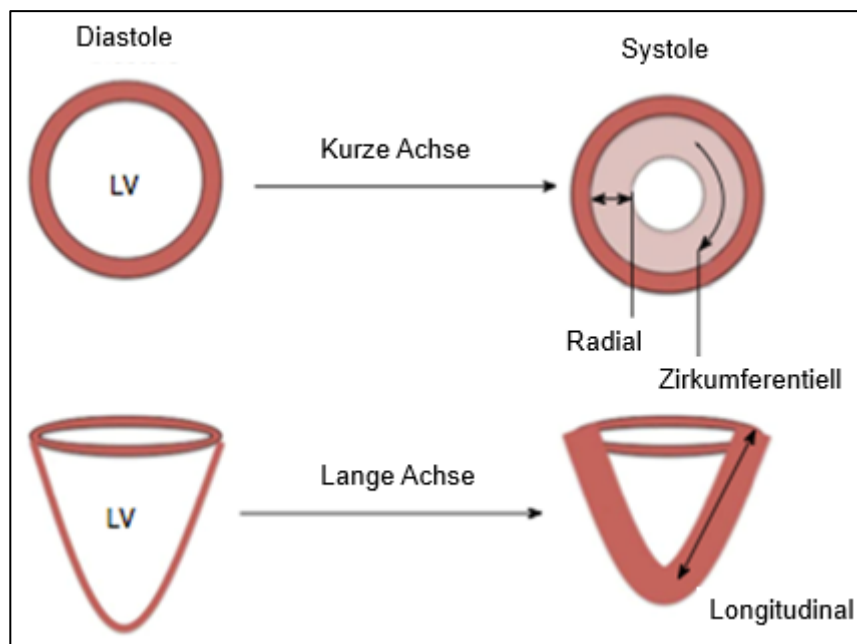


Abbildung 6: Richtungsvektoren der Strain-Messung in der kurzen Achse: radial und zirkumferentiell (obere Bildhälfte) sowie in der langen Achse: longitudinal (untere Bildhälfte), für beide Achsen in systolischer und diastolischer Ansicht, nach [149].

LV = linker Ventrikel

Die verfolgten Gewebekomponenten bewegen sich entweder radial (senkrecht zur lokalen Wandebene), zirkumferentiell (in der kurzen Herzachse) oder longitudinal (entlang der langen Herzachse) [121]. Die Messung der beiden Ersteren findet in der Kurzachsenansicht auf apikaler, mittlerer und basaler Ebene statt. Der longitudinale Strain hingegen wird im 2-, 3- und 4-Kammerblick ermittelt [101]. Je nach Lage der eingezeichneten Grenzen wird der Strain endokardial und/oder epikardial gemessen [121]. Da endokardiale Messwerte besser mit volumetrischen Messungen korrelieren, werden sie häufiger in klinischen Studien verwendet [121].

Ein negativer Strain-Wert gibt eine Verkürzung, ein positiver eine Verlängerung des Gewebestückes an [121]. Die Strain-Werte sind alters- und geschlechtsabhängig [161].

Als Peak Strain wird der Maximalwert der myokardialen Deformation im gesamten Herzzyklus angegeben [172]. Er kann nach Aortenklappenschluss während der Systole vorliegen [172]. Die Time To Peak (TTP) gibt die Zeit vom enddiastolischen Zeitpunkt bis zum Erreichen des o. g. Zustandes an [101, 172]. Globale Strain-Werte entstehen, indem die segmentalen Messwerte der einzelnen Ebenen gemittelt werden [172]. Für sie liegen Normwerte vor (Tabelle 4) [5].

Tabelle 4: Referenzwerte der globalen Strain-Parameter des linken Ventrikels, angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, nach [5].

Parameter	Strain (%)
GLS	-19,2 \pm 3,6
GCS	-20,5 \pm 3,7
GRS	34,5 \pm 10,2

GLS = globaler longitudinaler Strain, GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GRS = globaler radialer Strain

Die einzelnen globalen Strain-Parameter verfügen über eine unterschiedliche Aussagekraft und intermodale Reproduzierbarkeit.

Reproduzierbarkeit der Strain-Parameter

Globale Messwerte weisen eine suffiziente Reproduzierbarkeit in der STE und dem kardialen MRT-FT auf [121, 143, 149]. Dabei sind die Messwerte des globalen longitudinalen Strain (GLS) und des globalen zirkumferentiellen Strain (GCS) verlässlicher reproduzierbar als die des globalen radialen Strain (GRS) [121]. Für den GLS konnte zudem eine vergleichbare Inter- und Intraobserver-Reproduzierbarkeit für die STE und das kardiale MRT-FT belegt werden [121].

Innerhalb des kardialen MRT-FT zeigen der GLS und der GCS eine exzellente Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit [161]. Am zuverlässigsten werden die GCS-Werte im kardialen MRT-FT gemessen [121]. Als Grund vermutet man die höhere Bildqualität der Kurzachsenansicht im Vergleich zu STE-Aufnahmen [121].

Die GLS-Werte zeigen die höchste Reliabilität innerhalb der STE, basierend auf der hohen Echogenität des Anulus fibrosus der Mitralklappe in STE-Aufnahmen [121]. In der kardialen MRT zeigt sich der Anulus hingegen als komplexe Struktur, die während des Herzschlages deformiert sowie rotiert wird, und das Tracking dadurch erschwert [121].

Aufgrund der geringen Distanz zwischen Endo- und Epikard verfügen GRS-Werte über eine recht geringe Präzision [121].

Im Gegensatz zu globalen Parametern unterliegen die regionale Werte aller 2D-Deformationstechniken einer höheren Variabilität [121, 143]. Ursächlich dafür sind

„Through-Plane-Motion-Effekte“, bei denen das Tracking die Bildebene zwischen Systole und Diastole verfehlt [143]. Weitere Studien und eine insgesamt stärkere Evidenz sind nötig, um eine umfassende klinische Anwendung des Strain zu ermöglichen [143].

Weitere Aspekte, die die Reproduzierbarkeit der Strain-Parameter beeinflussen, sind die Differenzen verschiedener Software-Lösungen unterschiedlicher Hersteller. Noch 2015 zeigten Schuster et al. in einem Vergleich der kardialen MRT-FT Softwareprogramme (TomTec Imaging-Systeme, Unterschleissheim, Deutschland mit CVI, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada) eine erhebliche Variabilität der Messwerte [146]. Durch drei Analysewiederholungen konnte diese reduziert werden [146]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie qualifizierten sich der GCS und LV-GLS als robusteste Parameter (TomTec, Imaging-Systeme, Unterschleissheim, Deutschland und QStrain von Medis Medical Imaging Systems, Niederlande) [51]. Das Intervendor Agreement war am höchsten bei dem GCS, gefolgt von dem LV-GLS [51]. Die Intravendor Reproduzierbarkeit war hervorragend für den GCS und den GLS beider Ventrikel [51]. Zukünftige Studien sollten eine größere Anzahl von Patienten für die ventrikuläre Funktionsanalyse umfassen und sich zum Ziel setzen, die Ergebnisvariabilität zwischen Softwarelösungen verschiedener Anbieter weiter zu reduzieren, damit Daten wissenschaftlich validiert und klinisch nutzbar sind.

Relevanz der Strain-Parameter

In der klinischen Forschung haben vorwiegend globale Strain-Parameter einen hohen Stellenwert.

Der GLS gilt intermodal als der sensitivste Marker der LV-Funktion mit vielversprechender diagnostischer und prognostischer Implikation [121]. Es zeigte sich eine diagnostische und prognostische Überlegenheit im Vergleich zu der standardmäßig durchgeführten LVEF-Untersuchung des Herzens [78, 143, 160]. Dazu veröffentlichten Buss et al. eine Studie über die dilatative Kardiomyopathie von 210 Patienten [17]. Dabei war der GLS ein unabhängiger und sowohl der LVEF, dem NT-proBNP und der Narbenlast überlegener Parameter zur Bestimmung der klinischen Prognose [17]. Auch in Studien zur Detektion subklinischer LV-Dysfunktion (LVEF > 45%) hat sich der GLS als ein sensitiver und spezifischer Parameter mit besserer Aussagekraft gegenüber der LVEF erwiesen [78]. Bis zu 13% der Patienten, die hier echokardiographisch eine normale LVEF präsentierten, wurden durch die Messung des GLS als mild herzinsuffizient reklassifiziert [78]. Dennoch ist die LVEF weiterhin der etablierte Prognoseparameter der routinemäßigen nichtinvasiven Messung globaler LV-Funktion am Patientenbett [78, 121, 160].

Auch pathophysiologisch ist der GLS von Bedeutung. So zeigte eine Studie, dass

Frühgeborene einen reduzierten GLS bei normwertiger LVEF und normwertigem GCS aufweisen [143].

Die Datenlage zur Aussagekraft des GCS ist insgesamt geringer. Hier ist beispielhaft eine Studie zu nennen, bei der bereits intermediäre Dobutamin-Level zur Stresstestung ausreichen, um GCS-Gewebeveränderungen zu detektieren [143].

Der GRS wird stets in Studien mitbestimmt, erreicht jedoch selten diagnostische oder prognostische Signifikanz [6, 72, 88]. Vermutlich trägt seine geringe Reproduzierbarkeit dazu bei [7].

Trotz der häufig publizierten schlechten Reproduzierbarkeit der regionalen Messwerte lieferte eine Studie über STEMI-Patienten aus dem Jahr 2016 wertvolle prognostische Informationen über die regionale longitudinale Analyse [11].

3 Zielstellung

Bisher gibt es keine Studie, die das TTS mit Hilfe des kardialen MRT-FT-Verfahrens untersucht hat, um morphologische und funktionelle Veränderungen optimiert zu analysieren. Daher ist das Ziel dieser Dissertation der erstmalige Einsatz dieser neuen Technik bei TTS-Patienten in einer ausreichend großen und multizentrischen Studie. Konkret soll dazu die globale LV-Leistung und die regionale myokardiale Verformung bei sowohl in der akuten Phase des TTS als auch nach Erholung der LV-Funktion dargestellt werden. Dabei werden bei jeder Messung die verschiedenen TTS-Muster berücksichtigt. Außerdem wird aus den gewonnenen Daten sowohl die Anwendbarkeit als auch die diagnostische und prognostische Wertigkeit dieser neuen Technik bei Patienten mit TTS erforscht.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Zwischen 2005 und 2016 wurden insgesamt 141 kardiale MRT-Datensätze von TTS-Patienten des Herzzentrums der Universität Leipzig (n = 125) und der St. Thomas Klinik des King's College London (n = 16) in diese internationale multizentrische Studie aufgenommen.

Bei den eingeschlossenen Studienpatienten wurde nach den o.g. Mayo-Diagnosekriterien das TTS diagnostiziert (siehe Tabelle 1, Kapitel 2.1.1). Alle Patienten stellten sich initial mit akuten Thoraxschmerzen und/oder Dyspnoe vor. Die Befunde der kardialen Marker und die apparativen Untersuchungen mittels 12-Kanal-EKG, TTE und Herzkatheter konnten einen akuten Myokardinfarkt ausschließen. Lävokardiographisch zeigte sich für die komplette Studienpopulation eines der charakteristischen Ballooning-Muster. Im Intervall konnte die vollständige Erholung der LV-Funktion dokumentiert werden. Um die Diagnose zu bestätigen, wurde bei allen Patienten eine kardiale MRT durchgeführt und nach den internationalen o. g. etablierten MRT-Kriterien nach Eitel et al. diagnostiziert (siehe Tabelle 3, Kapitel 2.2.2). Letztendlich konnte bei allen eingeschlossenen Studienteilnehmern das TTS mittels MRT bestätigt werden.

Die visuelle Differenzierung der verschiedenen Ballooning-Varianten erfolgte durch zwei verblindete Untersucher mittels biplaner Ventrikulographie.

Die Ballooning-Muster wurden wie folgt definiert:

- a) Apikales Ballooning: apikale und mitt-LV Akinese/Dyskinese bei erhaltener basaler Funktion.
- b) Mittventrikuläres Ballooning: mitt-LV Akinese/Dyskinese bei erhaltener apikaler und basaler Funktion.
- c) Basales Ballooning: basale LV-Akinese/Dyskinese bei erhaltener mittventrikulärer und apikaler Funktion.

Ausschlusskriterien für die Studie waren eine alternative Diagnose (z. B. Myokarditis, Myokardinfarkt mit Spontanlyse des Thrombus, andere Kardiomyopathie) sowie Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie Metallkörper (z. B. implantierte Herzschrittmacher oder Aneurysmaclips) sowie Klaustrophobie, unkooperatives Verhalten, hämodynamische Instabilität, Allergie auf Gadolinium-haltiges Kontrastmittel und Niereninsuffizienz mit schwerer Funktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Weiterhin wurden Patientendaten mit unzureichender Bildqualität ausgeschlossen (siehe Abbildung 7).

Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wurde bei der gesamten Studienpopulation innerhalb von 6 Monaten nach initialer Präsentation mittels 2-dimensionaler TTE die komplette Erholung der LV-Funktion erfasst [91]. Eine Subgruppe von 21 TTS-Patienten stellte sich für eine Follow-Up-Untersuchung mittels kardialer MRT nach Normalisierung der systolischen LV-Funktion (nach medianen 3,5 Monaten) zur Verfügung. Davon wurden jedoch nur die 19 Patienten mit typischem „Apical Ballooning“ eingeschlossen, da mittventrikuläres und basales Ballooning nur jeweils einen Probanden umfasste.

Informationen über das Langzeitüberleben wurden regelmäßig entweder per Telefonkontakt mit dem Patienten selbst oder dem behandelnden Arzt erfragt. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum betrug 3,1 Jahre. Alle Ereignisse wurden anhand der Krankengeschichte geprüft und endgültig von einem klinischen „Event“-Komitee beurteilt.

Die erhobenen Strain-Werte der TTS-Population wurden mit den Ergebnissen verschiedener Kontrollgruppen verglichen. Dazu wurde eine Substudien-Gruppe aus 20 TTS-Patienten mit 3 Vergleichsgruppen gleicher Probandenzahl verglichen. Diese drei Gruppen umfassten eine anteriore STEMI-, NSTEMI-Patientengruppe und eine Gruppe aus gesunden Probanden.

Die jeweils 20 STEMI- und NSTEMI-Patientendatensätze wurden aus früher durchgeführten randomisierten Kontrollstudien zur Untersuchung der intrakoronaren Analyse von Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren bei STEMI-Patienten (20 aus 795 Patienten) bzw. der Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten (20 aus 440 Patienten) entnommen, bei denen im Rahmen der Studien ebenfalls ein kardiales MRT zur Infarktgrößenbestimmung realisiert wurde (Abbildung 8) [40, 164]. Im Rahmen dieser MRT-Untersuchungen wurden auch SSFP-Sequenzen für die Evaluierung der LV-Funktion generiert, wodurch das kardiale MRT-FT und die Strain-Analyse retrospektiv durchführbar waren. Diese ausgewählten Kontroll-Gruppen waren hinsichtlich des Geschlechts und Alters (± 3 Jahre) vergleichbar. STEMI- und NSTEMI-Patienten erfüllten die im jeweiligen Studienprotokoll festgehaltenen Kriterien zur Definition des STEMI bzw. NSTEMI [40, 164].

Aus der STEMI-Studie wurden ausschließlich Vorderwandinfarkt-Patienten ausgesucht, die über die Lokalisation des Infarkts in der LAD definiert waren: Anhand einer Patientenliste, die Alter, Geschlecht, Identifikationsnummer sowie Lokalisation der Culprit Lesion umfasste, wurden die Kontrollpatienten gemäß der „matching“-Kriterien Alter, Geschlecht und Infarktlokalisierung in der LAD ausgewählt. Gegenüber weiteren Patientencharakteristika waren die Untersucher verblindet.

Das gesamte Studienvorhaben unterliegt einem positiven Votum der Ethikkommission zu Lübeck vom 07.11.2019 (Aktenzeichen: 19–341). Alle Patienten waren über 18 Jahre alt und willigten ihre Studienteilnahme nach erfolgter ausführlicher Aufklärung durch einen Studienarzt schriftlich ein. Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Das Studiendesign und die Methodik der TTS-Hauptstudie sowie der Substudien sind in den nachstehenden Flussdiagrammen zusammengefasst.

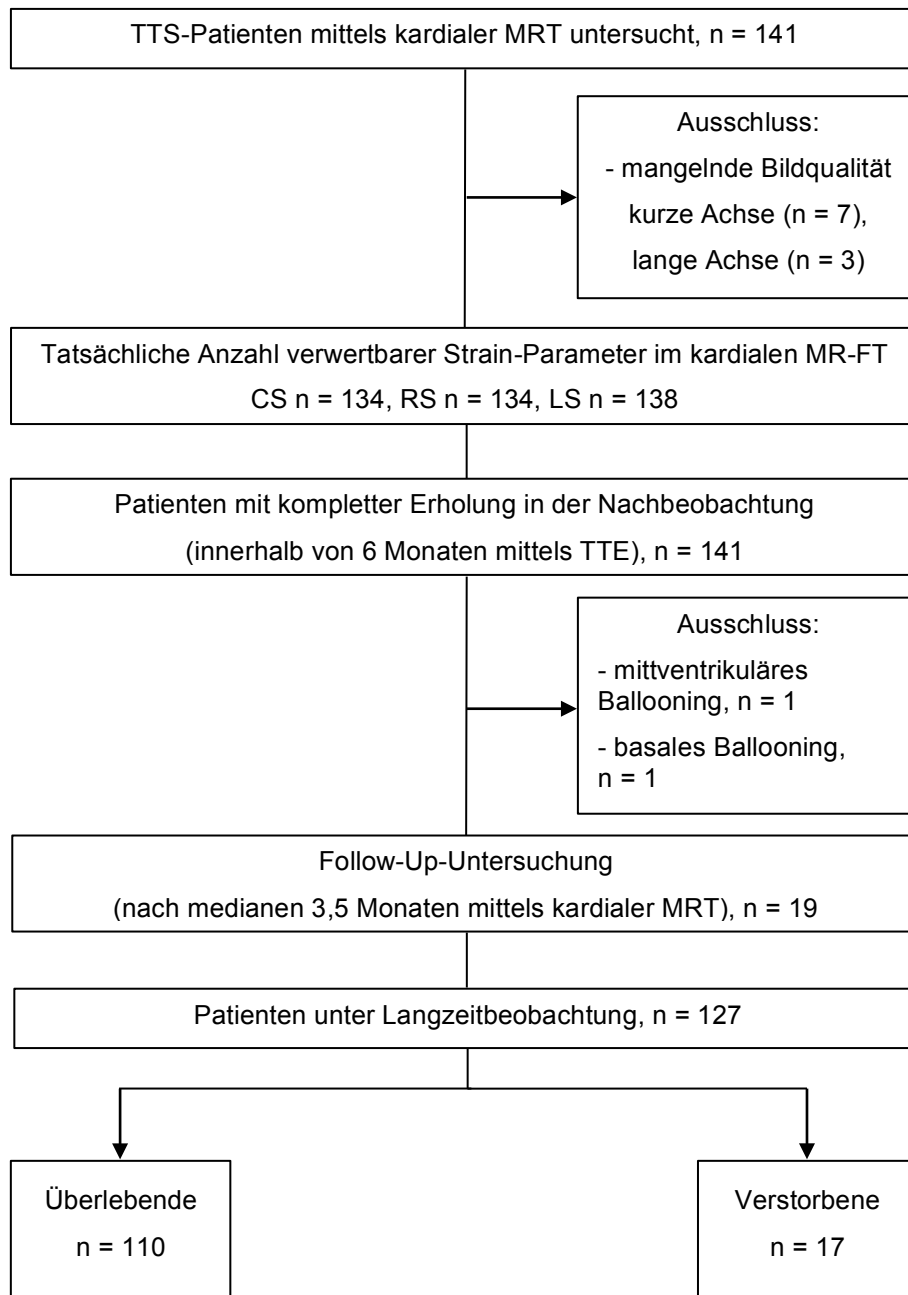


Abbildung 7: Flussdiagramm zu Methodik und Studiendesign der Takotsubo-Hauptgruppe.

kardiale MRT = kardiale Magnetresonanztomographie, FT = Feature Tracking, CS = zirkumferentieller Strain, LS = longitudinaler Strain, RS = radialer Strain, TTE = transthorakale Echokardiographie

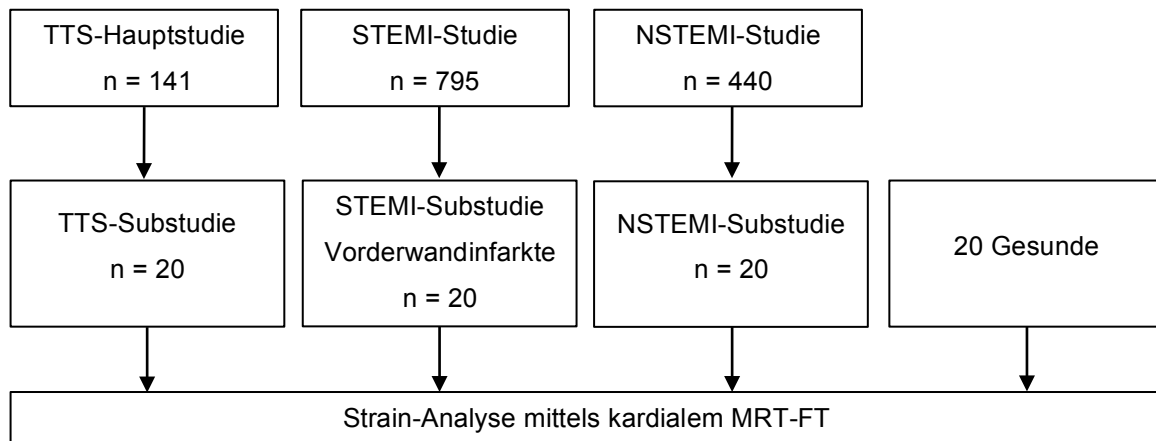


Abbildung 8: Flussdiagramm der Substudien- und gesunden Kontrollgruppe.

TTS = Takotsubo-Syndrom, STEMI = ST-Hebungs-Myokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt, kardiale MRT-FT = Feature Tracking der kardialen Magnetresonanztomographie

4.2 Definition der klinischen Endpunkte

Der primäre klinische Endpunkt war der Tod definiert nach kardiovaskulären, nichtkardiovaskulär-bedingten und/oder unklaren Ursachen in der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung.

4.3 Protokoll der kardialen MRT

Alle MRT-Messungen wurden anhand des vordefinierten Standard-Untersuchungsprotokolls mit einem 1,5- oder 3-Tesla Scanner unterschiedlicher Hersteller (Philips Intera 1,5 Tesla, Siemens Avanto 3,0 Tesla) durchgeführt. Die Aufnahmen aller Daten erfolgte unter Atemstillstand der Patienten und innerhalb der ersten 4 Tage nach der initialen Vorstellung.

Das Standarduntersuchungsprotokoll umfasste folgende Sequenzabfolgen:

- 1) Zunächst wurden EKG-getriggerte balancierte SSFP-Sequenzen (Repetitionszeit 3,4 ms; Echo-Zeit 1,7 ms; Anregungswinkel 60°; Voxel-Größe 1,25 x 1,25 x 8 mm³) zur Evaluation der LV-Funktion generiert (Abbildung 9). Es erfolgte die Darstellung im 2- und 4-Kammerblick sowie in der kurzen Achse des linken Ventrikels von der Basis bis zum Apex. Mithilfe der SSFP-Technik wurden Cine-Aufnahmen der Herzfunktion durchgeführt.
- 2) Um ein kardiales Ödem zu detektieren, wurden T2-gewichtete Triple-Short-Tau-Inversion-Recovery-(STIR) Sequenzen angewendet (Repetitionszeit 2 RR-Intervalle; Echo-Zeit 80 ms; Anregungswinkel 90°; Voxel-Größe 0,72 x 0,72 x 8 mm³).
- 3) Im Anschluss erfolgte die T₁-gewichtete LGE-Bildgebung (Repetitionszeit 2,8 ms;

Echo-Zeit 1,1 ms; Anregungswinkel 15°; Voxel Größe 1,8 x 1,8 x 5 mm³; individuell angepasste Inversionszeit mit typischen Werten zwischen 200 ms und 300 ms). 10–15 min nach intravenösem Gadolinium-Kontrastmittel-Bolus von 0,2 mmol/kg Körpergewicht wurden so genannte LGE-Aufnahmen zur Detektion einer myokardialen Fibrose oder Narben erstellt [35, 36, 47].

Ein identisches Protokoll wurde für die Kontrollgruppen verwendet.

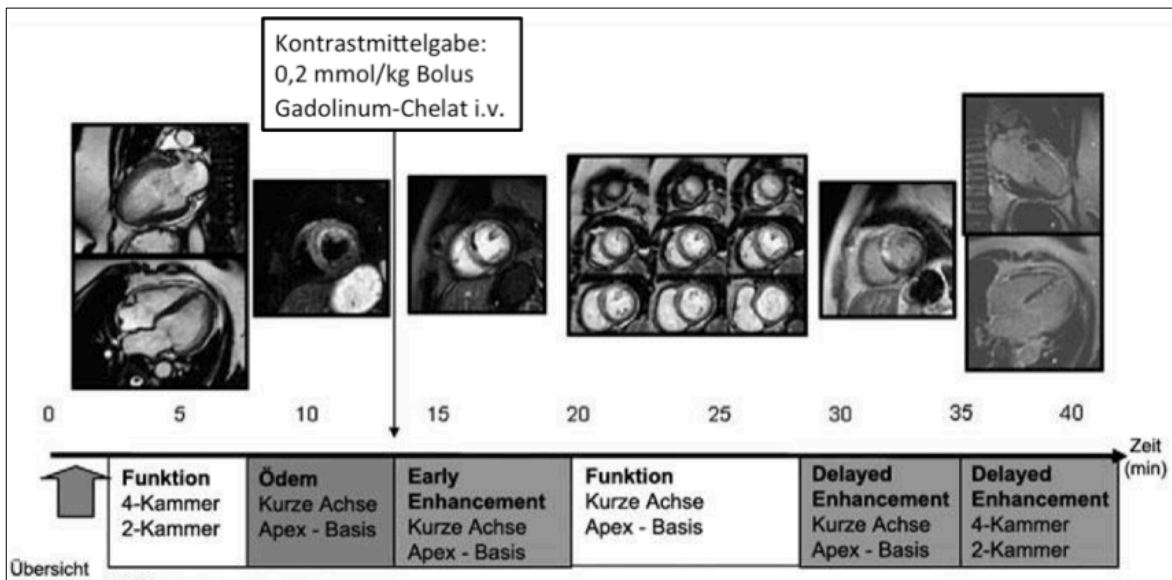


Abbildung 9: Darstellung des kardialen MRT-Protokolls anhand des chronologischen Ablaufs der Sequenzen, nach [165].

GE = Gadolinium Enhancement

4.4 Auswertung der MRT-Datensätze

4.4.1 Die Bilderhebung im kardialen MRT

Die in den verschiedenen Zentren erhobenen kardialen MRT-Daten der TTS-Patienten wurden auf Datenträgern gespeichert und an das MRT-Core-Lab in Lübeck versendet. Anschließend wurden sie offline und verblindet an einer MRT-Workstation analysiert.

Nach Markierung der enddiastolischen und endsystolischen Konturen des Endo- und Epikards erfolgte mit Hilfe der Scheibchensummationsmethode die Bestimmung der Funktionsparameter EDLV, ESLV und LVEF. Mithilfe der untenstehenden Formel wurde die LVEF aus dem EDLV und ESLV errechnet:

$$LVEF(\%) = (EDLV - ESLV) \div EDLV$$

Zur Darstellung eines kardialen Ödems im MRT wurde das T₂-Signalintensitätsverhältnis des gesunden Myokards gegenüber dem Skelettmuskel derselben Schichtebene berechnet. Ein T₂-Signalintensitätsverhältnis von $\geq 1,9$ wurde als Schwellenwert zur

Identifikation eines Myokardödems vorgegeben [36, 47]. Als Narbe oder Fibrose wurden in der Late-Gadolinium-Bildgebung 5 SD gegenüber der Signalintensität gesunden Myokardgewebes festgelegt. Für die Erhebung der o. g. Parameter kam eine zertifizierte Untersuchungssoftware des kardialen MRT (CVI 42, Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Kanada) zum Einsatz [35, 36, 47].

4.4.2 Feature Tracking des kardialen MRT

Die Strain-Analyse erfolgte an einer Workstation im universitären Herzzentrum Lübeck mit der MRT-FT-Software CVI 42, welche bereits in vielen vorherigen Studien angewendet und etabliert wurde [15, 68, 143, 145, 146].

Für die optimale Auswertung wurde die Bildhelligkeit in der jeweils zu bearbeitenden Schnittebene angepasst. Zunächst erfolgte die manuelle Einzeichnung der endo- und epikardialen Konturen mittels Point-To-Click-Methode in die enddiastolischen EKG-getriggerten balancierten SSFP-Sequenzen der kurzen und langen Achse des linken Ventrikels (Abbildungen 10 und 12). Anschließend wurde der automatische Grenzverfolgungsalgorithmus der Software angewendet, welcher Bildmerkmale im gesamten kardialen Zyklus markiert. Die akkurate Markierung wurde durch visuelle Kontrolle aller Konturen in allen Schichten sichergestellt. Gegebenenfalls erfolgte eine manuelle Anpassung mit konsequenter Wiederanwendung des Grenzverfolgungsalgorithmus. Sequenzen, die kein zuverlässiges Tracking gewährleisteten, wurden für die weitere Bearbeitung und Untersuchung ausgeschlossen. Alle Analysen wurden von einem verblindeten erfahrenen Untersucher getätigt. Die endgültigen Werte wurden nach durchschnittlich 3 Wiederholungsvorgängen, welche an unterschiedlichen Tagen erfolgten, festgelegt [146].

Die kurze Achse wurde auf basaler, mittventrikulärer und apikaler Ebene in SSFP-Cine-Loop-Sequenzen, wie zuvor beschrieben, analysiert und aus den Ergebnissen der Peak des zirkumferentiellen und radialen Strain sowie die TTP abgeleitet (Abbildung 11) [83]. Ebenso wurde die lange Achse im 2- und 4-Kammerblick analysiert und aus den Resultaten der longitudinale Strain inklusive Peak-Strain und die TTP ermittelt (Abbildung 13). Sowohl segmentale als auch globale Strain-Werte wurden berechnet. Aus den segmentalen Daten wurden jeweils Mittelwertkurven erstellt (Abbildung 11, 13). Die globalen Strain-Werte GCS und GRS wurden in den Kurz-Achsen-Sequenzen als durchschnittliche Werte ihrer segmentalen Analyseergebnisse bestimmt. Anhand des 2- und 4-Kammerblicks wurden die durchschnittlichen basalen, mittventrikulären und apikalen Strain-Werte zur Bestimmung des GLS errechnet.

Um die korrekte Zuordnung der Segmente zu gewährleisten, wurde manuell in jeder Ebene eine Markierung an der Grenze der Vorderwand zum Septum gesetzt.

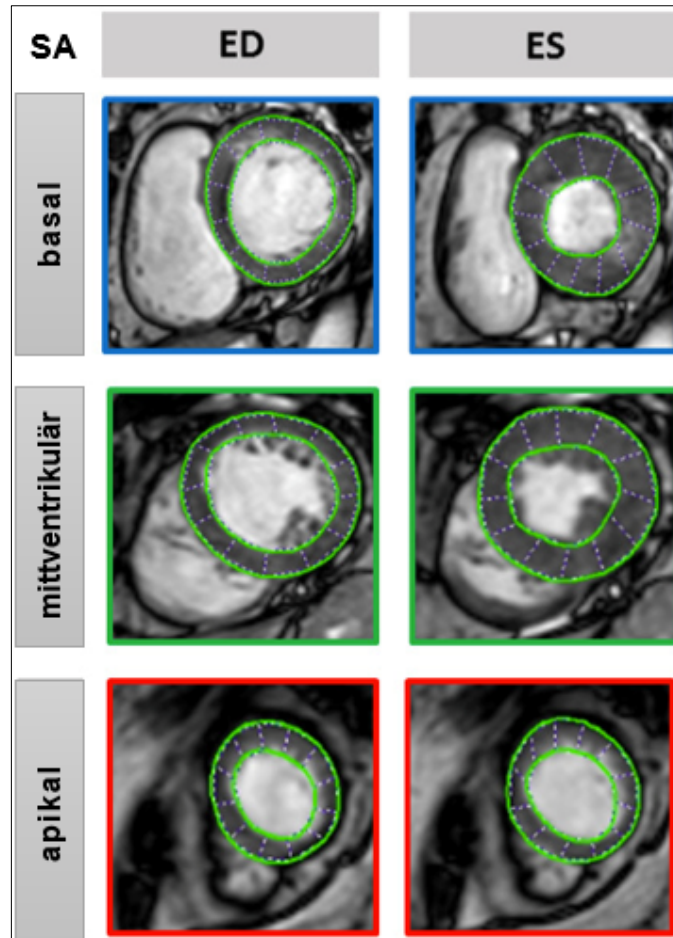


Abbildung 10: Analyse des zirkumferentiellen und radialen Strain bei einem Patienten mit typischer apikaler Ballonierung. Kurzachsenansicht der basalen, mittleren und apikalen Ebene endsystolisch und enddiastolisch im kardialen MRT mit markierter endokardialer und epikardialer Kontur (grün).

ED = enddiastolisch, ES = endsystolisch, SA = kurze Achse

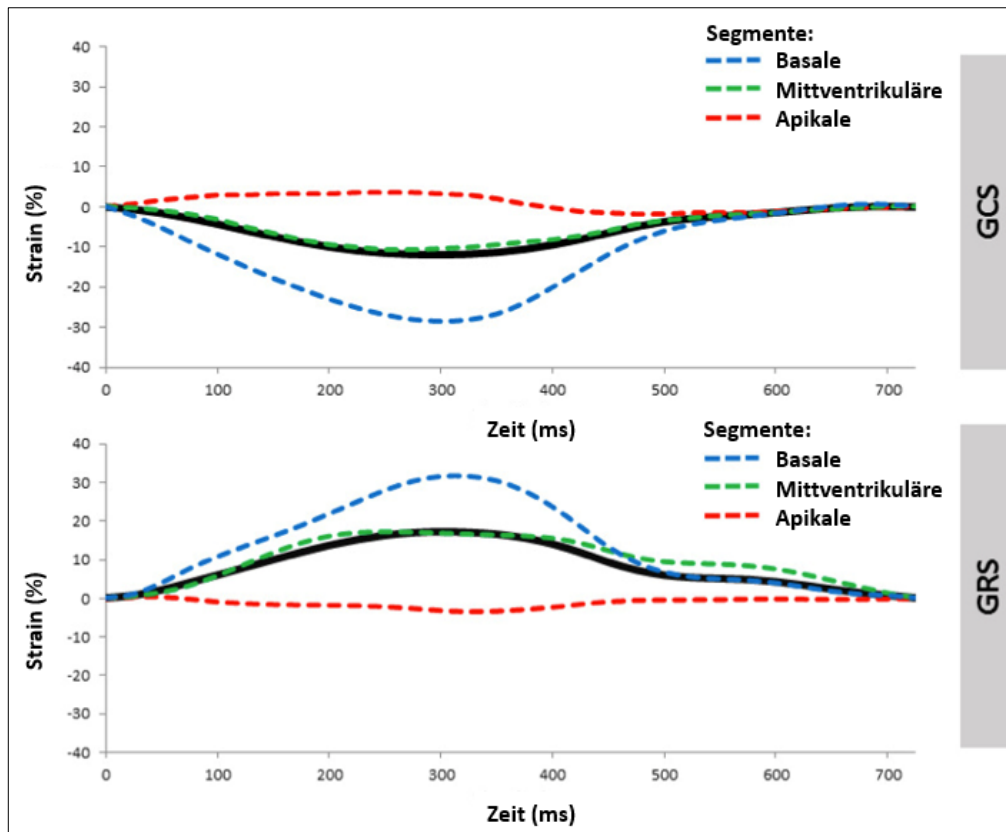


Abbildung 11: In jedem Koordinatensystem ist der Strain (%) gegen die Zeit (ms) aufgetragen. Die blaue Kurve repräsentiert den basalen, die grüne Kurve den mittventrikulären und die rote Kurve den apikalen Strain, basierend auf den jeweiligen basalen bzw. mittventrikulären bzw. apikalen Segmenten. GCS und GRS werden jeweils durch eine schwarze Kurve repräsentiert.

GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GRS = globaler radialer Strain

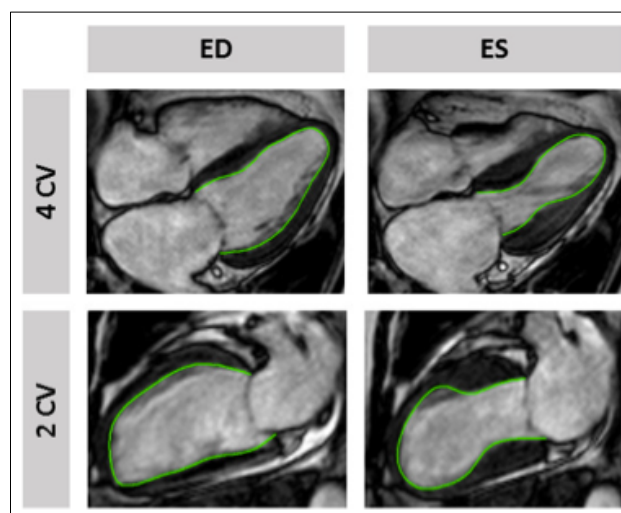


Abbildung 12: Analyse des longitudinalen Strain bei einem Patienten mit typischer apikaler Ballonierung. Ansicht der langen Achse im 4- und 2-Kammerblick enddiastolisch und endsystolisch im kardialen MRT-FT mit markierter endokardialer Kontur (grün).

CV = Kammerblick, ED = enddiastolisch, ES = endsystolisch

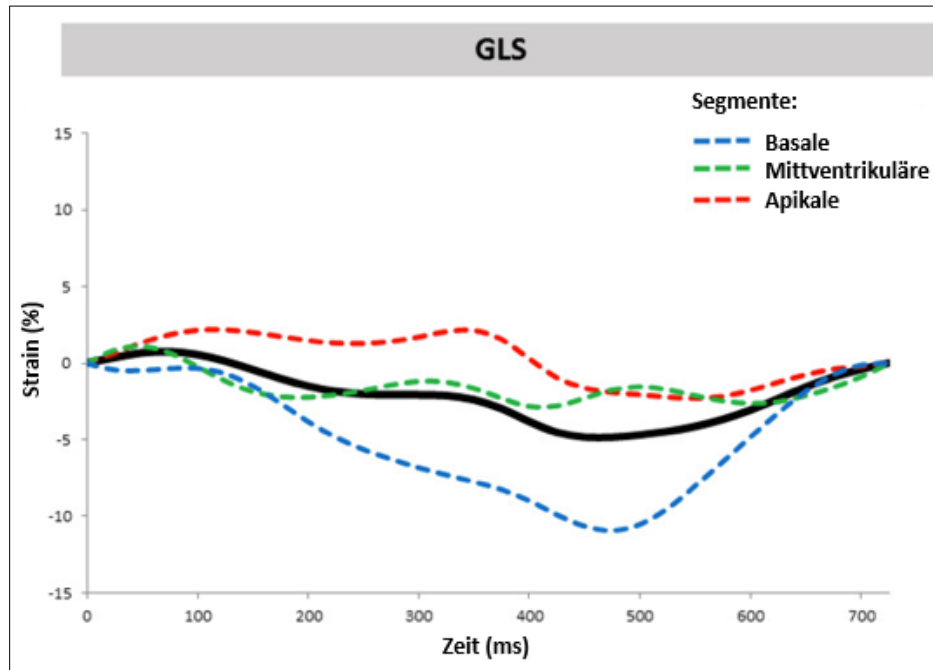


Abbildung 13: Im Koordinatensystem ist der Strain (%) gegen die Zeit (ms) aufgetragen. Die blaue Kurve repräsentiert den basalen, die grüne Kurve den mittventrikulären und die rote Kurve den apikalen Strain, basierend auf den jeweiligen basalen bzw. mittventrikulären bzw. apikalen Segmenten. Der GLS, repräsentiert durch die schwarze Kurve, basiert auf dem durchschnittlichen Strain, quantifiziert im 2- und 4-Kammerblick.

GLS = globaler longitudinaler Strain

4.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS (Version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die kategorialen Variablen (z. B. weibliches Geschlecht) wurden als absolute und prozentuale Häufigkeiten dokumentiert. Kontinuierliche Variablen (z. B. LVEF) wurden als Median \pm Standardabweichung berechnet und präsentiert, wenn sie normalverteilt waren. Waren die Werte nicht normalverteilt, wurden sie als Median mit zugehörigem Interquartilsabstand (IQR) angegeben (z. B. Alter). Der Shapiro-Wilk-Test wurde zur Testung der Normalverteilung eingesetzt.

Da keine Normalverteilung der kardialen MRT-FT-Daten vorlag, wurde der Kruskal-Wallis-Test zum Vergleich der globalen Strain-Werte der verschiedenen Ballooning-Muster angewendet.

Mittels der Spearman-Methode wurde die Korrelationen zwischen der LVEF und den myokardialen Strain-Werten berechnet. Der Vergleich zwischen globalen TTS-Strain-Werten und der Kontrollgruppen fand mittels Mann-Whitney-U-Tests statt.

Der segmentale Strain wurde anhand der apikalen, mittventrikulären und basalen Ebenen erhoben, um die Fähigkeit der Differenzierung der Ballooning-Muster zu evaluieren.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde angewendet, um Strain-Werte der akuten Phase mit den Follow-Up-Daten der kardialen MRT-Untersuchung statistisch zu vergleichen. Ferner wurden die Follow-Up-Daten mit der gesunden Kontrollpopulation mittels Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Auch auf segmentaler Ebene erfolgte die Follow-Up-Erhebung.

Zum Vergleich der lebenden versus verstorbenen TTS-Patienten im Langzeit-Follow-Up wurde der Mann-Whitney-U-Test herangezogen. Weiterhin wurden die Kaplan-Meier-Methode und der Long-Rang-Test zur Evaluation des prognostischen Wertes der LVEF, des EDLV, des Vorliegens eines myokardialen Ödems, des GCS, des GRS und des GLS durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde die Patientenpopulation anhand ihrer globalen Peak-Strain-Werte in zwei Gruppen unterteilt. Die optimalen Strain-Cutoff-Punkte für die Vorhersage der Langzeitmortalität wurden mittels des Youden-Index nach Anwendung einer Receiver-Operating-Characteristic-Kurve definiert. Die uni- und multivariante Cox-Regressionsanalyse erfolgte zur Erhebung des unabhängigen prädiktiven Wertes des myokardialen Strain. Ausschließlich signifikante Prädiktoren der univarianten Analyse wurden in das multivariante Modell einbezogen. Eine zweiseitige Wahrscheinlichkeit von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Die erhobenen Patientencharakteristika der Studienkohorte sind in Tabelle 5 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika des Takotsubo-Patientenkollektivs.

Variable	Takotsubo-Syndrom (n = 141)
Alter (Jahre)	72 (61, 78)
Männliches Geschlecht	12/141 (8,5)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Gegenwärtiges Rauchen	21/141 (14,9)
Hypertension	111/141 (78,7)
Hypercholesterinämie	33/141 (23,4)
Diabetes mellitus	33/141 (23,4)
Killip-Klasse 3 oder 4 bei Aufnahme	8/141 (5,7)
Kardiogener Schock	5/141 (3,5)
Krankenhausaufenthalt (Tage)	4 (3, 6)
Stressreiches Ereignis	
Emotional	89/141 (63,1)
Physisch	37/141 (26,2)
Ballooning-Muster	
Apikal	99/141 (70,2)
Mittventrikulär	40/141 (28,4)
Basal	2/141 (1,4)
Initiale LV Ejektionsfraktion (%) ¹	45,9 ± 8,8
Follow-Up LV Ejektionsfraktion (%) ¹	60,6 ± 7,2
Kardiale Magnetresonanztomographie	
LV enddiastolisches Volumen (ml)	129,2 ± 37,4
LV endsystolisches Volumen (ml)	68,1 ± 26,7
LV Ejektionsfraktion (%)	47,4 ± 9,3
Fokales Ödem ²	94/117 (80,3)
Late Gadolinium Enhancement ³	0/133 (0)

Die Daten sind als Median (Interquartilsabstand), n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. LV = linksventrikulär

¹ Ermittelt durch transthorakale Echokardiographie

² Nicht ermittelt bei 24 Patienten aufgrund schlechter Bildqualität

³ Nicht ermittelt bei 8 Patienten aufgrund schlechter Bildqualität

Die Studienkohorte aus 141 Patienten repräsentiert eine typische TTS-Studienpopulation aus überwiegend postmenopausalen Frauen mit einem Frauenanteil von 91% und einem medianen Lebensalter unserer Population von 72 Jahren (IQR 61–78 Jahre). Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor war bei 78,7% der Patienten die arterielle Hypertonie. Die Prävalenz für Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus betrug jeweils 23,4%.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das jeweilige Krankenhaus wurden insgesamt 5,7% der TTS-Patienten der Killip-Klasse 3 oder 4 zugeordnet. Im Zustand des kardiogenen Schocks befanden sich 3,5% der Patienten. Die mediane Verweildauer im Krankenhaus umfasste 4 Tage.

Bei 63,1% der Patienten konnte ein stressreicher Auslöser eruiert werden. Die Mehrheit der Patienten wies die typische Form des „Apical Ballooning“ auf (70,2%). Die LV-Dysfunktion erholte sich vollständig von $45,9 \pm 8,8\%$ in der akuten Phase auf $60,6 \pm 7,2\%$ zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung bei allen Patienten.

Wie bereits beschrieben, wurde eine TTS-Subpopulation aus 20 Studienpatienten mit jeweils 20 STEMI-, NSTEMI- und gesunden Individuen verglichen. Die Basisdaten der Kontrollgruppen und der TTS-Subgruppe sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6: Klinische Charakteristika der Takotsubo-Subgruppe, anterioren STEMI- und NSTEMI-Kohorte sowie der gesunden Kontrollgruppe.

Variable	TTS (n = 20)	Anteriorer STEMI (n = 20)	Anteriorer NSTEMI (n = 20)	Gesunde Kontrollen (n = 20)
Alter (Jahre)	72 (61, 77)	72 (62, 77)	72 (61, 78)	46 (32, 55)
Weibliches Geschlecht	20 (100)	20 (100)	20 (100)	10 (50)
<i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>				-
Gegenwärtiges Rauchen	5 (25)	7 (35)	9 (45)	
Hypertension	15 (75)	13 (65)	16 (80)	
Hypercholesterinämie	2 (10)	9 (45)	8 (40)	
Diabetes mellitus	5 (25)	8 (40)	6 (30)	
Killip-Klasse 3 oder 4 bei Aufnahme	1 (5)	1 (5)	0 (0)	-
<i>Stressreiches Ereignis</i>	14 (70)	-	-	-
Emotional	6 (30)			
Physisch	8 (40)			
<i>Ballooning-Muster</i>		-	-	-
Apikal	13 (65)			
Mittventrikulär	7 (35)			
Basal	0 (0)			
Initiale LV Ejektionsfraktion (%)	44.2 ± 6.8	49.0 ± 10.3	54.4 ± 8.0	67.6 ± 4.0
Follow-Up LV Ejektionsfraktion (%)	60.4 ± 6.1	-	-	-
Früherer Myokardinfarkt	0 (0)	1 (5)	1 (5)	-
<i>Anzahl der betroffenen Gefäße</i>	-			-
1		13 (65)	10 (50)	
2		7 (35)	6 (30)	
3		0 (0)	4 (20)	
Door-To-Balloon Zeit (min)	-	34 (25, 45)	-	-
Symptombeginn bis Balloon-Zeit (h)	-	6.3 (2.8, 7.8)	-	-
<i>TIMI-Klassifikationsgrad vor PCI</i>	-			-
0		14 (70)	4 (20)	
1		3 (15)	3 (15)	
2		2 (10)	9 (45)	
3		1 (5)	4 (20)	
<i>TIMI-Klassifikationsgrad nach PCI</i>	-			-
0		1 (5)	0 (0)	
1		1 (5)	0 (0)	
2		3 (15)	1 (5)	
3		15 (75)	19 (95)	

Die Daten sind als Median (Interquartilsabstand), n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung präsentiert. LV = linksventrikuläre, PCI = perkutane koronare Intervention, STEMI = ST-Hebungsmyokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt, TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction, TTS = Takotsubo-Syndrom

Die anteriore STEMI- und NSTEMI-Population war hinsichtlich des medianen Alters und der Geschlechtsverteilung den TTS-Probanden äquivalent. Insgesamt waren beide Gruppen durch eine höhere Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren belastet als die TTS-Patienten (siehe Tabelle 6). Die initiale LVEF betrug $49,0 \pm 10,3\%$ in der STEMI-Population und $54,4 \pm 8,0\%$ in der NSTEMI-Studiengruppe. In beiden Infarkt-Gruppen hatte je eine Patientin einen Myokardinfarkt in der Vergangenheit. Die weiteren klinischen und prognostischen Kriterien wie die Door-To-Balloon-Zeit, der Zeitraum des Symptombeginns bis zum Balloon-Zeitpunkt und der TIMI-Fluss vor und nach der Koronarintervention sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Die gesunde Kontrollgruppe war im Gegensatz zu den anderen Gruppen mit einem medianen Alter von 46 Jahren deutlich jünger und nur 50% der Studienteilnehmer waren weiblich. Es lagen keine kardiovaskulären Risikofaktoren vor. Die initiale LVEF belief sich auf $67,6 \pm 4,0\%$.

5.2 Ergebnisse der kardialen MRT-Bilddaten

Die kardiale MRT-Datenerhebung fand im Median 2 Tage (IQR 2–4) nach Aufnahme des Patienten im Krankenhaus statt und bestätigte die Diagnose TTS bei allen Patienten. Über die Bestimmung des EDLV mit $129,2 \pm 37,4$ ml und des ESLV mit $68,1 \pm 26,7$ ml konnte die LVEF errechnet werden. Sie ergab mit $47,4 \pm 9,3\%$ einen höheren Wert als initial mittels TTE gemessen. Weiterhin zeigte sich in 80,3% der Fälle ein fokales myokardiales Ödem im Bereich der Wandbewegungsstörungen. Signifikantes LGE konnte bei allen TTS-Patienten in den vorliegenden Bilddatensätzen ausgeschlossen werden. Alle Patienten hatten zirkumferentielle Wandbewegungsstörungen der apikalen, mittventrikulären und basalen LV-Segmente. Fokales TTS wurde in unserer Studienpopulation nicht detektiert. Die detaillierten Daten liegen in Tabelle 5 vor.

5.2.1 Globale linksventrikuläre myokardiale Strain-Analyse

Nicht für alle Patientendaten der TTS-Population konnte die vollständige Strain-Analyse erhoben werden. Aufgrund unzureichender Bildqualität, die hauptsächlich aus atmungsbedingten Artefakten wegen Kurzatmigkeit der Patienten resultierte, mussten einige Daten verworfen bzw. Patienten von der Strain-Analyse ausgeschlossen werden. Letztendlich konnten die zirkumferentiellen, radialen und longitudinalen Strain-Messungen im Rahmen des kardialen MRT-FT auf 134 (95%) bzw. 134 (95%) bzw. 138 (98%) Bilddatensätze angewendet und gemessen werden.

Die medianen Werte des globalen Strain betrugen -19% (IQR -15 – -22) für den GCS, 19% (IQR 15–23) für den GRS sowie einen medianen Wert des GLS von -12%

(IQR -9 – -16). Die TTP Strain-Werte ergaben für den GCS, GRS und GLS die nachfolgenden Werte: 332 ms (IQR 296–357), 323 ms (IQR 282–365), 363 ms (IQR 329–396). Tabelle 7 fasst alle in diesem Abschnitt genannten Ergebnisse zusammen.

Alle globalen Strain-Parameter zeigten eine signifikante Korrelation mit der aus den kardialen MRT-Daten abgeleiteten LVEF (siehe Abbildung 14). Im Vergleich der Ballooning-Muster war die klassische „Apical Ballooning“-Variante mit einem signifikant geringeren GCS (-17%; IQR -14 – -22) assoziiert. Mittventrikuläres und basales Ballooning ergaben die nachfolgenden Werte: -21%; IQR -19 – -26 bzw. -20%; IQR -19 – -21; $p < 0,01$. Ähnliche Unterschiede wurden für den GLS beobachtet. Der GRS hingegen war am geringsten bei Patienten mit basalem Ballooning. Die TTP-Strain-Werte zeigten außer kleinen Variationen in der TTP des GLS keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Ballooning-Muster. Die globalen LV-Strain-Werte, auch im Vergleich der Ballooning-Muster, sind im Detail in Tabelle 7 dargestellt:

Tabelle 7: Globale linksventrikuläre myokardiale Strain-Werte des Takotsubo-Syndroms.

	Gesamt-kohorte	Ballooning-Muster			p
		Apikal	Mittventrikulär	Basal	
Zirkumferentieller Strain *					
GCS (%)	-19 (-15, -22)	-17 (-14, -22)	-21 (-19, -26)	-20 (-19, -21)	<0,01
TTP GCS (ms)	332 (296, 357)	331 (294, 358)	333 (298, 356)	353 (347, 358)	0,58
Radialer Strain *					
GRS (%)	19 (15, 23)	18 (14, 22)	22 (18, 26)	14 (12, 15)	<0,01
TTP GRS (ms)	323 (282, 365)	320 (282, 366)	330 (285, 359)	358 (269, 446)	0,95
Longitudinaler Strain †					
GLS (%)	-12 (-9, -16)	-11 (-9, -14)	-16 (-12, -19)	-15 (-14, -16)	<0,01
TTP GLS (ms)	363 (329, 396)	371 (336, 412)	351 (312, 383)	334 (320, 349)	0,03

Die dargestellten Werte repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die p-Werte wurden zum Vergleich der verschiedenen Ballooning-Muster errechnet. Die fett gedruckten Zahlen zeigen signifikante Unterschiede an. GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GLS = globaler longitudinaler Strain, GRS = globaler radialer Strain, TTP = Time To Peak

* n = 134/141 (apikales Ballooning n = 95/99, mittventrikuläres Ballooning n = 37/40, basales Ballooning n = 2/2)

† n = 138/141 (apikales Ballooning n = 96/99, mittventrikuläres Ballooning n = 40/40, basales Ballooning n = 2/2)

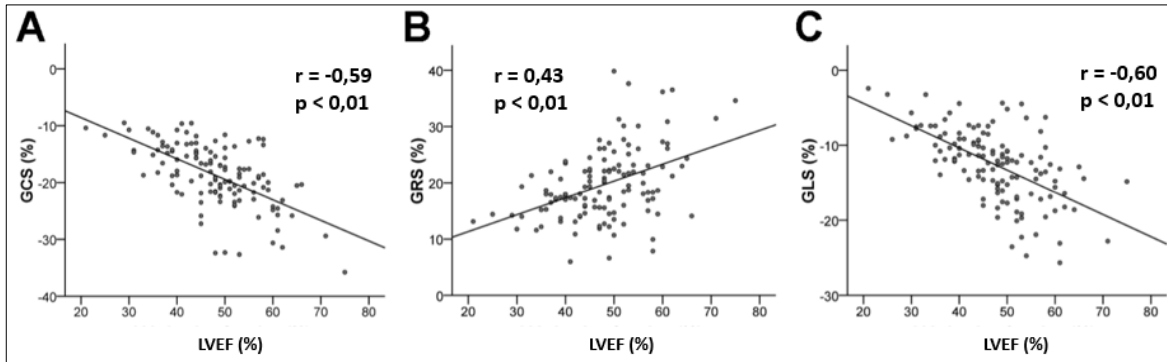


Abbildung 14: Darstellung der Korrelation der globalen myokardialen Strain-Werte (%) der Takotsubo-Patienten mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (%). GCS (A), GRS (B) und GLS (C) stehen in signifikanter Korrelation mit der über die kardiale MRT errechneten LVEF.

GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GLS = globaler longitudinaler Strain, GRS = globaler radialer Strain, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

5.2.2 Segmentaler myokardialer Strain der verschiedenen Ballooning-Muster

Die detaillierte Analyse des segmentalen zirkumferentiellen Strain bezüglich der verschiedenen Ballooning-Varianten zeigt Tabelle 8.

Der Peak des jeweils basalen, mittventrikulären und apikalen zirkumferentiellen Strain war -28/ -15/ -6% bei den Patienten mit der „Apical Ballooning“-Variante, -28/ -15/ -21% bei Patienten mit mittventrikulärem Ballooning und -16/ -13/ -31% bei Patienten mit basalem Ballooning-Muster.

Tabelle 8: Segmentale Analyse des linksventrikulären zirkumferentiellen Strain bei Takotsubo-Syndrom.

	Gesamtkohorte (n = 134/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n = 95/99)	Mittventrikulär (n = 37/40)	Basal (n = 2/2)	
Basale Segmente					
Peak CS (%)	-28 (-25, -32)	-28 (-24, -32)	-28 (-26, -31)	-16 (-11 -21)	0,10
TTP CS (ms)	313 (272, 342)	307 (263, 335)	323 (298, 356)	382 (351, 412)	<0,01
Mittlere Segmente					
Peak CS (%)	-15 (-11, -21)	-15 (-10, -22)	-15 (-11, -21)	-13 (-9 -17)	0,82
TTP CS (ms)	313 (278, 361)	306 (273, 331)	344 (300, 378)	375 (363, 387)	<0,01
Apikale Segmente					
Peak CS (%)	-10 (-5, -21)	-6 (-4, -14)	-21 (-15, -33)	-31 (-26, -35)	<0,01
TTP CS (ms)	351 (293, 417)	379 (294, 439)	312 (282, 349)	301 (298, 304)	<0,01

Die Daten repräsentieren den Median (Interquartilsabstand). Die p-Wert-Berechnung dient dem Vergleich der verschiedenen Ballooning-Muster. Die fett gedruckten Zahlen zeigen signifikante Unterschiede an. CS = zirkumferentieller Strain, TTP = Time To Peak

Anhand des segmentalen Peak des longitudinalen Strain konnte zudem zuverlässig das Ausmaß der beeinträchtigten Strain-Werte der verschiedenen Ballooning-Muster detektiert werden (Tabellen 9, 10).

Tabelle 9: Segmentale Analyse des linksventrikulären longitudinalen Strain des Takotsubo-Syndroms, beurteilt in der langen Achse des 2-Kammerblicks.

	Gesamtkohorte (n = 138/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n = 96/99)	Mittventrikulär (n = 40/40)	Basal (n = 2/2)	
Basal inferior					
Peak LS (%)	-18 (-12, -26)	-18 (-11, -25)	-21 (-15, -31)	-14 (-13 -15)	0,10
TTP LS (ms)	369 (314, 422)	361 (305, 421)	386 (330, 423)	442 (361, 524)	0,29
Mittleres inferior					
Peak LS (%)	-10 (-4, -15)	-9 (-4, -13)	-12 (-5, -21)	-16 (-14 -18)	0,03
TTP LS (ms)	415 (313, 507)	421 (318, 506)	382 (299, 529)	414 (326, 502)	0,92
Apikal inferior					
Peak LS (%)	-15 (-7, -24)	-13 (-7, -20)	-21 (-12, -29)	-41 (-34 -48)	<0,01
TTP LS (ms)	378 (309, 442)	393 (335, 468)	328 (272, 395)	286 (267, 305)	<0,01
Apikal anterior					
Peak LS (%)	-13 (-7, -18)	-11 (-6, -16)	-16 (-11, -24)	-28 (-19, -38)	<0,01
TTP LS (ms)	371 (298, 452)	387 (305, 453)	351 (294, 451)	275 (267, 283)	0,22
Mittleres anterior					
Peak LS (%)	-13 (-9, -22)	-13 (-9, -21)	-15 (-9, -24)	-9 (-0,6, -17)	0,36
TTP LS (ms)	371 (310, 433)	369 (310, 419)	385 (304, 462)	315 (302, 327)	0,32
Basal anterior					
Peak LS (%)	-16 (-9, -24)	-17 (-10, -25)	-11 (-7, -21)	-13 (-5, -22)	0,06
TTP LS (ms)	368 (313, 461)	359 (312, 445)	409 (310, 502)	625 (436, 815)	0,05

Die dargestellten Werte repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die p-Werte wurden zum Vergleich der verschiedenen Ballooning-Muster errechnet. Die fett gedruckten Zahlen zeigen signifikante Unterschiede an.

LS = longitudinaler Strain, TTP = Time To Peak

Tabelle 10: Segmentale Analyse des linksventrikulären longitudinalen Strain des Takotsubo-Syndroms, beurteilt in der langen Achse des 4-Kammerblicks.

	Gesamtkohorte (n = 138/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n = 96/99)	Mittventrikulär (n = 40/40)	Basal (n = 2/2)	
Basal septal					
Peak LS (%)	-13 (-7 -19)	-12 (-6, -19)	-15 (-9, -20)	-12 (-7 -16)	0,32
TTP LS (ms)	357 (286, 453)	369 (294, 477)	353 (281, 407)	199 (120, 278)	0,11
Mittleres septal					
Peak LS (%)	-9 (-5, -15)	-9 (-4, -15)	-10 (-5, -15)	-7 (-4 -11)	0,61
TTP LS (ms)	368 (303, 461)	366 (292, 470)	368 (322, 447)	238 (108, 368)	0,32
Apikal septal					
Peak LS (%)	-14 (-8, -22)	-11 (-6, -17)	-25 (-15, -33)	-38 (-21 -55)	<0,01
TTP LS (ms)	356 (288, 440)	378 (282, 469)	340 (311, 387)	358 (325, 390)	0,41
Apikal lateral					
Peak LS (%)	-12 (-6, -19)	-9 (-5, -14)	-22 (-14, -31)	-22 (-22, -23)	<0,01
TTP LS (ms)	329 (265, 411)	358 (262, 465)	316 (268, 340)	355 (312, 398)	0,13
Mittleres lateral					
Peak LS (%)	-15 (-10, -24)	-15 (-10, -24)	-16 (-10, -26)	-13 (-12, -14)	0,85
TTP LS (ms)	369 (316, 426)	362 (314, 424)	374 (317, 444)	386 (337, 435)	0,87
Basal lateral					
Peak LS (%)	-27 (-18, -37)	-27 (-20, -37)	-26 (-17, -35)	-16 (-15, -17)	0,21
TTP LS (ms)	356 (306, 399)	356 (303, 394)	356 (307, 431)	352 (325, 379)	0,65

Die dargestellten Werte repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die p-Werte wurden zum Vergleich der verschiedenen Ballooning-Muster errechnet. Die fett gedruckten Zahlen zeigen signifikante Unterschiede an. LS = longitudinaler Strain, TTP = Time To Peak

Anhand des radialen Strain konnte keine zuverlässige Diskrimination gegenüber den verschiedenen Ballooning-Mustern durchgeführt werden. Der Peak des radialen Strain zeigte nur bei Patienten mit apikalem und mittventrikulärem Ballooning die erwarteten lokalen Veränderungen, jedoch nicht bei Patienten mit basalem Ballooning (Tabelle 11).

Tabelle 11: Segmentale Analyse des linksventrikulären radialen Strain des Takotsubo-Syndroms.

	Gesamt- kohorte (n = 134/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n = 95/99)	Mittventrikulär (n = 37/40)	Basal (n = 2/2)	
Basale Segmente					
Peak RS (%)	31 (25, 37)	30 (25, 37)	32 (26, 38)	17 (13, 21)	0,07
TTP RS (ms)	326 (279, 357)	314 (275, 351)	345 (323, 362)	405 (398, 412)	<0,01
Mittlere Segmente					
Peak RS (%)	18 (13, 24)	18 (13, 25)	18 (13, 23)	15 (10, 21)	0,84
TTP RS (ms)	328 (296, 392)	324 (289, 381)	353 (299, 416)	283 (269, 297)	0,09
Apikale Segmente					
Peak RS (%)	7 (4, 16)	6 (3, 9)	17 (9, 22)	9 (3, 14)	<0,01
TTP RS (ms)	304 (233, 379)	316 (231, 401)	289 (237, 325)	385 (140, 630)	0,27

Die dargestellten Werte repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die p-Werte wurden zum Vergleich der verschiedenen Ballooning-Muster errechnet. Die fett gedruckten Zahlen zeigen signifikante Unterschiede an. RS = radialer Strain, TTP = Time To Peak

Eine regionale TTP-Strain-Verlängerung wurde in den Segmenten mit niedrigeren Peak-Strain-Werten des zirkumferentiellen Strain gefunden (Tabelle 8). Dieses Verhalten zeigte sich jedoch nicht für die TTP der longitudinalen und radialen Strain-Werte (Tabellen 9–11).

5.2.3 Strain-Werte der TTS-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen

Der Vergleich von TTS-Patientendaten mit den Daten der NSTEMI-Patienten ergab signifikant geringere GCS- und GLS-Werte in der TTS-Gruppe. Die GRS-Werte zeigten nur eine Tendenz zu geringeren Werten in dieser Gruppe. Auch im Verhältnis zu der gesunden Kontrollgruppe waren alle TTS-Strain-Parameter signifikant geringer. Im Gegensatz dazu waren die Strain-Werte für vergleichbare TTS-Patienten sehr ähnlich zu der „gematchten“ anterioren STEMI-Gruppe. Tabelle 12 und 13 geben hierzu eine detaillierte Übersicht:

Tabelle 12: Vergleich der linksventrikulären Strain-Parameter bei Takotsubo-Syndrom, anteriorem STEMI und NSTEMI sowie gesunden Kontrollen.

	TTS (n = 20)	STEMI (n = 20)	NSTEMI (n = 20)	Gesunde (n = 20)
GCS (%)	-19 (-16 – -23)	-19 (-15 – -22)	-23 (-19 – -28)	-26 (-23 – -29)
GRS (%)	17 (14–22)	19 (13–21)	22 (17–27)	23 (19–27)
GLS (%)	-12 (-9 – -18)	-12 (-8 – -15)	-17 (-14 – -19)	-18 (-16 – -23)

Die dargestellten Werte repräsentieren den Median (Interquartilsabstand). GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GLS = globaler longitudinaler Strain, GRS = globaler radialer Strain, STEMI = ST-Hebungsmyokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt, TTS = Takotsubo-Syndrom

Tabelle 13: Vergleich der Strain-Parameter bei Takotsubo-Syndrom, anteriorem STEMI und NSTEMI sowie gesunden Kontrollen mittels p-Wert-Berechnung.

	p		
	TTS vs. STEMI	TTS vs. NSTEMI	TTS vs. Gesunde
GCS	0,90	0,04	<0,01
GRS	0,87	0,09	<0,01
GLS	0,33	0,03	<0,01

Die fett gedruckten p-Werte markieren signifikante Unterschiede. GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GLS = globaler longitudinaler Strain, GRS = globaler radialer Strain, STEMI = ST-Hebungsmyokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt, TTS = Takotsubo-Syndrom

5.2.4 Erholung des myokardialen Strain

Follow-Up-Daten des kardialen MRT lagen im Median nach 3,5 Monaten (IQR 3–5) bei 21 Patienten vor. Alle im kardialen MRT nachuntersuchten Patienten waren weiblich. Ihr medianes Alter betrug 71 Jahre (IQR 61–79). Bei 19 Patientinnen (90,5%) lag das typische „Apical Ballooning“ vor und bei jeweils einer Patientin (4,8%) mittventrikuläres und basales Ballooning. Die weitere statistische Analyse wurde nur in der Subgruppe der „Apical Ballooning“-Patientinnen durchgeführt.

Alle Peaks der globalen Strain-Werte verbesserten sich signifikant in der Follow-Up-Untersuchung (Tabelle 14). In Abbildung 15 ist diese Entwicklung dargestellt. Die TTP der 3 globalen Strain-Parameter blieb hingegen weitgehend unverändert (Tabelle 14).

Die Follow-Up-Werte des GCS, GLS und GRS der TTS-Patienten waren vergleichbar mit der gesunden Kontrollgruppe mit den folgenden p-Werten: 0,23, 0,15 und 0,62. Die segmentale Analyse zeigte eine Strain-Erholung der Segmente mit beeinträchtigter Kontraktion während der akuten Phase (Tabelle 15–18).

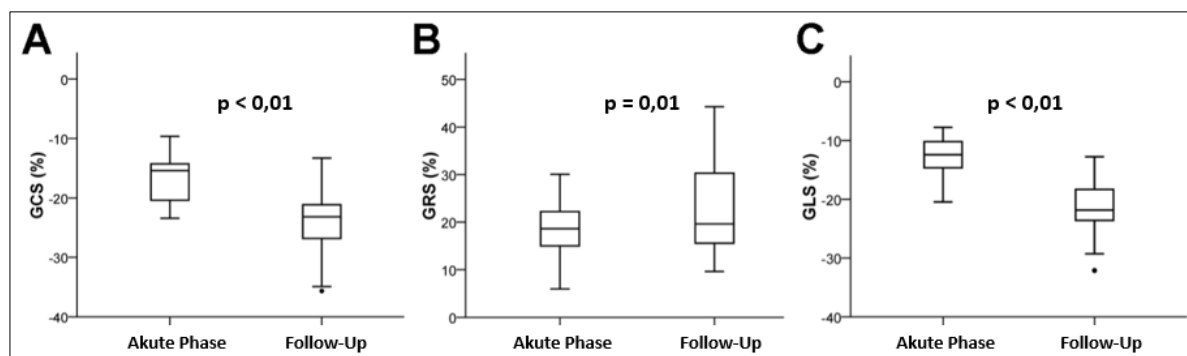
Tabelle 14: Erholung des globalen linksventrikulären myokardialen Strain bei Takotsubo-Syndrom.

	Akute Phase (n = 19)*	Follow-Up (n = 19)*	p
Zirkumferentieller Strain			
GCS (%)	-15 (-13, -21)	-23 (-20, -29)	<0,01
TTP GCS (ms)	326 (289, 348)	342 (320, 386)	0,04
Radialer Strain			
GRS (%)	19 (14, 22)	20 (15, 33)	0,03
TTP GRS (ms)	323 (293, 376)	346 (317, 397)	0,19
Longitudinaler Strain			
GLS (%)	-12 (-10, -15)	-22 (-17, -24)	<0,01
TTP GLS (ms)	360 (338, 399)	370 (329, 389)	0,78

Die Daten repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die fett gedruckten Zahlen zeigen die signifikanten Unterschiede zwischen der akuten Phase und der Follow-Up-Untersuchung im kardialen MRT. GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GLS = globaler longitudinaler Strain, GRS = globaler radialer Strain, TTP = Time To Peak

* apikales Ballooning bei allen Patienten

**Abbildung 15: Erholung des globalen myokardialen Strain bei Patienten mit Takotsubo-Syndrom.**

Box (25. Perzentile, Median, 75. Perzentile) und Whisker (10. und 90. Perzentile) Plots illustrieren die Erholung von GCS (A), GRS (B) und GLS (C) während der Follow-Up-Untersuchung. GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GRS = globaler radialer Strain, GLS = globaler longitudinaler Strain

Im Vergleich zur Follow-Up-Analyse zeigte die regionale Analyse während der akuten Phase eine signifikant kürzere TTP des zirkumferentiellen Strain im basalen LV-Segment ($p < 0,01$; Tabelle 15). Ein ähnlicher Trend, der jedoch nicht immer statistisch signifikant war, wurde für die TTP des radialen und longitudinalen Strain beobachtet (Tabelle 16–18).

Tabelle 15: Segmentale Analyse des linksventrikulären Peak-zirkumferentiellen-Strain in der akuten Phase und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung.

	Akute Phase (n = 19)*	Follow-Up (n = 19)*	p
Basales Segment			
Peak CS (%)	-27 (-24, -31)	-26 (-20, -29)	0,69
TTP CS (ms)	306 (270, 332)	355 (336, 433)	<0,01
Mittleres Segment			
Peak CS (%)	-14 (-10, -21)	-23 (-18, -27)	<0,01
TTP CS (ms)	306 (283, 314)	335 (308, 362)	0,04
Apikales Segment			
Peak CS (%)	-10 (-6, -12)	-29 (-24, -37)	<0,01
TTP CS (ms)	405 (271, 449)	347 (320, 375)	0,07

Die Daten repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die fett gedruckten Zahlen zeigen die signifikanten Unterschiede zwischen der akuten Phase und der Follow-Up-Untersuchung im kardialen MRT. CS = zirkumferentieller Strain, TTP = Time To Peak

* apikales Ballooning bei allen Patienten

Tabelle 16: Segmentale Analyse des linksventrikulären Peak-radialen-Strain in der akuten Phase und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung, beurteilt in der kurzen Achse.

	Akute Phase (n = 19)*	Follow-Up (n = 19)*	p
Basales Segment			
Peak RS (%)	30 (25, 36)	26 (21, 40)	0,98
TTP RS (ms)	312 (286, 339)	340 (315, 426)	0,02
Mittleres Segment			
Peak RS (%)	17 (13, 24)	30 (20, 39)	0,03
TTP RS (ms)	341 (298, 381)	335 (305, 367)	0,27
Apikales Segment			
Peak RS (%)	5 (4, 8)	8 (3, 20)	0,19
TTP RS (ms)	341 (248, 419)	354 (300, 444)	0,44

Die Daten repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die fett gedruckten Zahlen zeigen signifikante Unterschiede zwischen der akuten Phase sowie der Follow-Up-Untersuchung im kardialen MRT an. RS = radialer Strain, TTP = Time To Peak

* apikales Ballooning bei allen Patienten

Tabelle 17: Segmentale Analyse des linksventrikulären Peak-longitudinalen-Strain in der akuten Phase und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung, beurteilt in der langen Achse des 2-Kammerblicks.

	Akute Phase (n = 19)	Follow-Up (n = 19)	p
Basal inferior			
Peak LS (%)	-21 (-16, -24)	-18 (-15, -24)	0,06
TTP LS (ms)	340 (306, 430)	392 (345, 483)	0,11
Mittleres inferior			
Peak LS (%)	-11 (-6, -15)	-15 (-10, -26)	0,11
TTP LS (ms)	408 (316, 472)	383 (326, 465)	0,91
Apikal inferior			
Peak LS (%)	-9 (-5, -14)	-27 (-17, -38)	<0,01
TTP LS (ms)	384 (318, 476)	350 (304, 411)	0,23
Apikal anterior			
Peak LS (%)	-8 (-3, -14)	-23 (-19, -28)	<0,01
TTP LS (ms)	385 (268, 502)	389 (316, 429)	0,91
Mittleres anterior			
Peak LS (%)	-15 (-11, -22)	-25 (-18, -34)	0,01
TTP LS (ms)	372 (313, 403)	360 (326, 430)	0,53
Basal anterior			
Peak LS (%)	-18 (-14, -29)	-24 (-15, -36)	0,25
TTP LS (ms)	341 (293, 404)	440 (336, 465)	0,09

Die Daten repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die fett gedruckten Zahlen zeigen signifikante Unterschiede zwischen der akuten Phase sowie der Follow-Up-Untersuchung im kardialen MRT an. LS = longitudinaler Strain, TTP = Time To Peak

* apikales Ballooning bei allen Patienten

Tabelle 18: Segmentale Analyse des linksventrikulären Peak-longitudinalen-Strain in der akuten Phase und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung, beurteilt in der langen Achse des 4-Kammerblicks.

	Akute Phase (n = 19) [*]	Follow-Up (n = 19) [*]	p
Basal septal			
Peak LS (%)	-12 (-6, -19)	-21 (-11, -29)	<0,01
TP LS (ms)	317 (266, 387)	378 (328, 431)	0,23
Mittleres septal			
Peak LS (%)	-11 (-6, -15)	-15 (-10, -21)	<0,01
TTP LS (ms)	302 (234, 356)	348 (286, 392)	0,05
Apikal septal			
Peak LS (%)	-14 (-6, -16)	-24 (-19, -32)	<0,01
TTP LS (ms)	388 (239, 473)	346 (316, 377)	0,38
Apikal lateral			
Peak LS (%)	-7 (-4, -13)	-25 (-15, -40)	<0,01
TTP LS (ms)	376 (263, 605)	376 (301, 465)	0,69
Mittleres lateral			
Peak LS (%)	-24 (-15, -30)	-23 (-16, -37)	0,52
TTP LS (ms)	329 (285, 391)	400 (376, 448)	<0,01
Basal lateral			
Peak LS (%)	-35 (-27, -38)	-35 (-17, -43)	0,31
TTP LS (ms)	350 (280, 380)	398 (348, 460)	<0,01

Die Daten repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die fett gedruckten Zahlen zeigen signifikante Unterschiede zwischen der akuten Phase und der Follow-Up-Untersuchung im kardialen MRT an. LS = longitudinaler Strain, TTP = Time To Peak

* apikales Ballooning bei allen Patienten

5.3 Prognostischer Wert des myokardialen Strain des Takotsubo-Syndroms

Die Langzeit-Follow-Up-Daten lagen für 127 Patienten (90%) nach einem Median von 3,1 Jahren (IQR 1,4–5,6) vor. Die beobachtete Mortalitätsrate betrug insgesamt 13,4%. Dies entspricht 17 Todesfällen, wovon n = 8 nicht-kardial, n = 4 kardiovaskulär und n = 5 unklarer Ursache waren. Die kardiovaskulären Todesfälle beruhten entweder auf einem kardiogenen Schock (n = 2), einer Lungenembolie oder ventrikulärer Arrhythmie. Der Long-Rank-Test zeigte, dass die LVEF, das EDLV und das Vorhandensein eines myokardialen Ödems keine verlässliche Risikostratifikation erlaubt. Daher konnte nicht zwischen Hoch- und Niedrigisiko-TTS-Patienten unterschieden werden. Die folgende Abbildung 16 A–C visualisiert die Ergebnisse des Long-Rank-Tests.

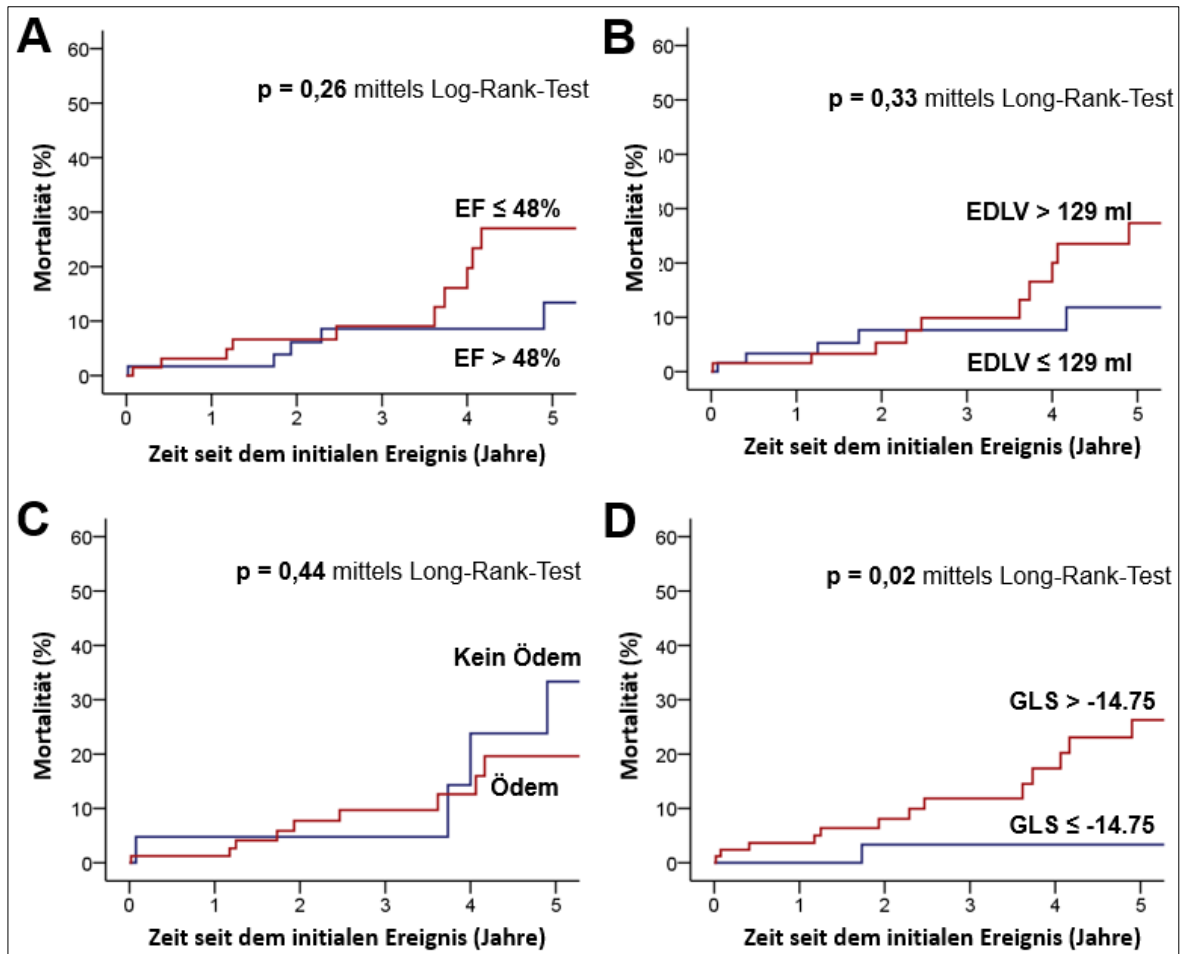


Abbildung 16: Die Kaplan-Meier-Analyse der Langzeitmortalität für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das linksventrikuläre Volumen, die Präsenz eines Ödems und des globalen longitudinalen Strain.

Mediane EF (A), mediane LV-ED (B) und die Präsenz eines myokardialen Ödems (C) konnten nicht zwischen Hoch- und Niedrigrisiko-Takotsubo-Patienten unterscheiden. Hingegen zeigte sich eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit einem GLS $> -14,75\%$ im Vergleich zu einem GLS $\leq -14,75\%$ (D). EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, GLS = globaler longitudinaler Strain, LV-ED = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

Der Vergleich der GLS-Werte von TTS-Patienten mit tödlichen Ereignissen in der akuten Krankheitsphase mit Überlebenden zeigte signifikant geringere GLS-Werte bei den verstorbenen TTS-Patienten ($p = 0,04$, Tabelle 19; Abbildung 16). Keine signifikanten Unterschiede wurden hinsichtlich der GCS- und GRS-Werte sowie der TTP beobachtet (Tabelle 19).

Tabelle 19: Prognostischer Wert des globalen linksventrikulären Strain bei Patienten mit Takotsubo-Syndrom.

	Verstorbene (n = 17)	Überlebende (n = 110)	p
Zirkumferentieller Strain *			
GCS (%)	-20 (-16, -22)	-19 (-14, -22)	0,73
TTP GCS (ms)	312 (281, 354)	333 (297, 358)	0,26
Radialer Strain †			
GRS (%)	18 (13, 23)	19 (15, 23)	0,32
TTP GRS (ms)	314 (260, 361)	323 (284, 364)	0,39
Longitudinaler Strain ‡			
GLS (%)	-10 (-8, -13)	-13 (-10, -17)	0,04
TTP GLS (ms)	380 (349, 417)	361 (325, 392)	0,15

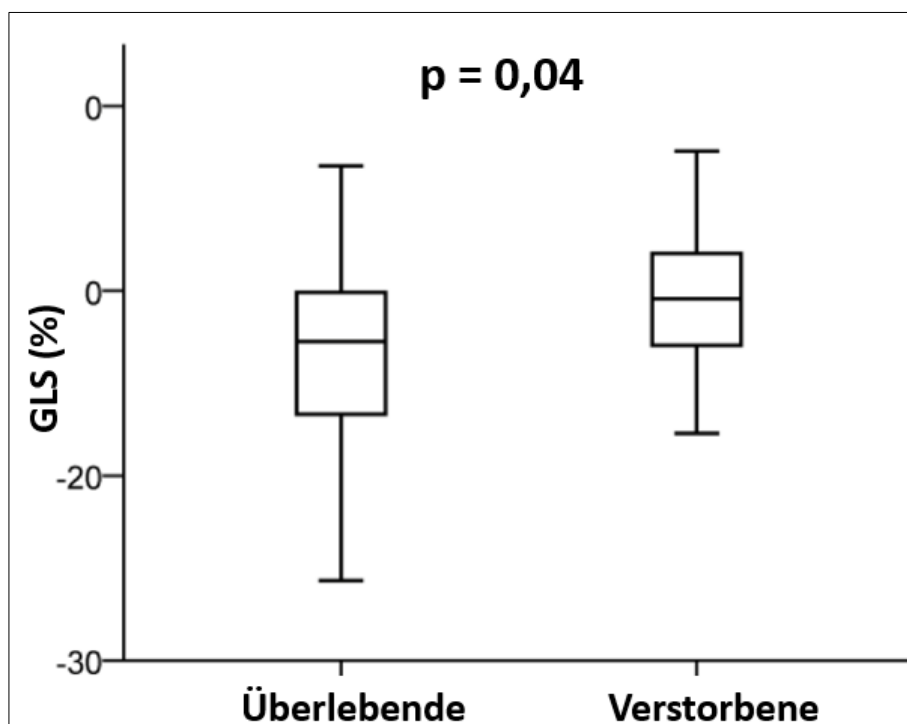
Die Daten repräsentieren den Median (Interquartilsabstand).

Die fett gedruckten Zahlen zeigen die signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenden sowie den Verstorbenen in der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung. GCS = globaler zirkumferentieller Strain, GLS = globaler longitudinaler Strain, GRS = globaler radialer Strain, TTP = Time To Peak

* CS-Daten sind bei 120 Patienten verfügbar (Verstorbene n = 14, Überlebende n = 106)

† RS-Daten sind bei 120 Patienten verfügbar (Verstorbene n = 14, Überlebende n = 106)

‡ LS-Daten sind bei 124 Patienten verfügbar (Verstorbene n = 16, Überlebende n = 108)

**Abbildung 17: Prognostischer Wert des linksventrikulären longitudinalen Strain.**

Box- (25. Perzentile, Median, 75. Perzentile) und Whisker- (10. und 90. Perzentile) Plot illustrieren den GLS der überlebenden Patienten im Vergleich zu Patienten mit tödlichem Ereignis während der Follow-Up-Untersuchung. GLS = globaler longitudinaler Strain

Zu Langzeitmortalitätsvorhersagen wurden mittels Youden-Index die optimalen Cutoff-Punkte der einzelnen Strain-Werte bestimmt. Sie betragen: GCS > -20,26%, GRS < 14,09%, und GLS > -14,75%. Jedoch erwiesen sich die Kaplan-Meier-Analyse und der Log-Rank-Test hinsichtlich ihrer Langzeitrisikovorhersagen dennoch als nicht signifikant und somit nicht geeignet für die Prognoseabschätzung (GCS ($p = 0,38$) und GRS ($p = 0,27$)).

Allerdings zeigte der GLS eine Assoziation mit der Langzeitprognose. TTS-Patienten mit einem GLS > -14,75% (Abbildung 16 D, rote Kurve) zeigten mit 17,9% eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zu Patienten mit GLS \leq -14,75% (Abbildung 16 D, blaue Kurve) mit einer Mortalitätsrate von 2,5% ($p = 0,02$, Abbildung 16 D). Ein multivariates Modell bestätigte den prädiktiven Wert des GLS zusammen mit anderen kardialen MRT-Parametern und klinischen Variablen (Hazard Ratio 1,12; 95% Konfidenzintervall 1,01 bis 1,24; $p = 0,028$). Im Folgenden ist das multivariate Modell präsentiert:

Tabelle 20: Prädiktoren der Mortalität in univariater und stufenweiser multivariater Regressionsanalyse.

Variable	Univariate		Multivariate	
	HR (95% KI)	p	HR (95% KI)	p
GLS (%)	1,14 (1,04-1,25)	0,006	1,12 (1,01-1,24)	0,028
LV Ejektionfraktion (%)	0,98 (0,93-1,03)	0,383		
LV enddiastolisches Volumen (ml)	1,00 (0,99-1,00)	0,379		
Myokardiales Ödem	1,54 (0,20-12,2)	0,680		
Alter (Jahre)	1,07 (1,01-1,13)	0,020	1,05 (1,00-1,11)	0,077
Gegenwärtige Raucher	1,91 (0,53-6,83)	0,323		
Hypertension	1,33 (0,30-5,85)	0,706		
Diabetes mellitus	3,82 (1,47-9,97)	0,006	3,16 (1,16-8,57)	0,024
Stressreiches Ereignis	2,52 (0,72-8,81)	0,149		

GLS = globaler longitudinaler Strain, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, LV = linksventrikulär

6 Diskussion

6.1 Zentrale Aussagen

Die vorliegende multizentrische Studie ist die erste umfangreiche Analyse der LV-Deformationsmessung mittels kardialen MRT-FT in einer großen Kohorte von TTS-Patienten.

Ziel dieser Studie war es, mittels kardialen MRT-FT die LV-Wandanalyse einer TTS-Population in der Akutphase und der Erholungsphase zu optimieren. Hierbei wurden die verschiedenen Ballooning-Muster differenziert betrachtet. Darüber hinaus sollte die diagnostische und prognostische Relevanz der erhobenen Strain-Parameter und ihre klinische Anwendbarkeit evaluiert werden.

Die Studie ergab folgende Hauptresultate, die im Verlauf diskutiert werden:

- a) Das kardiale MRT-FT erlaubt eine zuverlässige Quantifikation der transienten LV-Dysfunktion bei TTS-Patienten.
Insbesondere der zirkumferentielle und longitudinale Strain ermöglichen die objektive Bewertung der regionalen LV-Kontraktionsstörung und darüber hinaus die Differenzierung des Kontraktionsmusters.
Konkret zeigte das typische „Apical Ballooning“ hierbei ausgeprägtere Veränderungen des GCS und GLS als die übrigen Ballooning-Muster.
- b) Die TTS-Strain-Werte ähneln den Strain-Werten von STEMI-Patienten. Sie sind aber signifikant geringer als bei Gesunden oder NSTEMI-Patienten.
- c) Der GLS könnte ein potentieller Parameter für die Langzeitriskostratifizierung bei TTS sein. GLS-Werte von $> -14,75\%$ zeigten mit 17,9% eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate. GLS-Werte von $\leq -14,75\%$ zeigten mit 2,5% eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate.

Diese Resultate zeigen das Potential des kardialen MRT-FT zur umfassenden Evaluation von Patienten mit Verdacht auf TTS auf. Sie liefern die Grundlage für den Einsatz des kardialen MRT-FT hinsichtlich Diagnose und Prognose bei TTS-Patienten.

6.2 Epidemiologie, Ätiologie und Patientencharakteristika

In der vorliegenden Studie mit 141 TTS-Patienten liegt der Frauenanteil bei 91,5% und entspricht damit der in der Literatur berichteten Geschlechterverteilung von 90% zu 10% [29, 162]. Auch der Altersdurchschnitt unserer Patientenpopulation liegt mit 72 Jahren auf dem Niveau einer der weltweit größten TTS-Studien von Templin et al. [162].

Klinisch präsentieren sich alle Patienten mit denen für das TTS-typischen Symptomen Thoraxschmerzen und/ oder Dyspnoe [91, 162]. Die in der Literatur als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor genannte arterielle Hypertonie erwies sich auch in der hier präsentierten Studie als häufigster Risikofaktor [58, 166].

Somit wurde in die vorliegende Studie ein klassisches Kollektiv von TTS-Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht, Symptomatik und Risikofaktoren eingeschlossen.

Wie auch in der Studie von Stiermaier et al. mit 285 TTS-Patienten wies eine Mehrheit von 70% unserer Patienten die typische Form des „Apical Ballooning“ auf [157]. Das InterTAK-Register als bisher größte TTS-Patientenpopulation enthielt ca. 80% typische Ballooning-Patienten und zeigte damit eine ähnliche Verteilung wie die vorliegende Studie [53].

6.3 Diagnostische Wertigkeit des kardialen MRT-Feature Tracking beim Takotsubo-Syndrom

Die Diagnose TTS beruht primär auf Befunden bildgebender Verfahren. In der akuten Situation wird nichtinvasiv mittels TTE und/ oder lävokardiographisch das typische Kontraktionsmuster des TTS identifiziert.

Das TTE ist ein schnell verfügbares und weitverbreitetes Instrument. Es ermöglicht die umfassende Evaluation auch beispielsweise des LV-Ausflustraktes sowie der diastolischen oder rechtsventrikulären Funktion und bietet mittels STE den Vorteil einer Objektivierung der regionalen Wandbewegungsstörung über die allein visuelle Beurteilung hinaus.

Bisher gab es nur kleine Studien, in denen die LV-Strain-Analyse beim TTS rein echokardiographisch durchgeführt wurde [16, 24, 70]. Auch fanden die unterschiedlichen Ballooning-Muster keine Berücksichtigung [16, 24, 70]. Dennoch detektierten Studien in der akuten Phase eine transiente Beeinträchtigung globaler und regionaler Strainparameter weit über das Ausbreitungsgebiet der LAD hinaus und fanden somit im Gegensatz zum AMI eine zirkumferentielle Beteiligung des TTS [24, 69, 70, 95]. Dadurch ergaben sich Hinweise für eine nichtinvasive Diskrimination dieser beiden visuell ähnlichen Entitäten [69, 118].

Die Echokardiographie ist jedoch durch ihre Winkelabhängigkeit sowie durch die unzureichende Darstellung der Apexregion und der distalen Ultraschallsektoren in ihrer Bildqualität limitiert [5, 121, 161]. Dias et al. berichteten in ihrer STE-Studie über die LV-Analyse bei TTS von einem ca. 15%igen Datenverlust aufgrund schlechter Bildqualität, Nowak et al. sogar von einem Verlust von 30% aufgrund eingeschränkter Bildqualität [31, 113].

Zudem stellen Pathologien eine Herausforderung für die Echokardiographie dar. Beispielsweise erfordert die für dilatierte Herzen nötige Sektorbreite häufig eine Bildrate, welche suboptimal für die STE ist [161].

Dagegen bieten die Cine-Sequenzen des MRT einen relativ uneingeschränkten Zugang zu großen Sichtfeldern mit guter räumlicher Auflösung, die dank der SSFP-Sequenzen auch bei reduzierter Herzfunktion erhalten bleibt [94, 121, 136]. Darüber hinaus gewährleistet das kardiale MRT relativ hohe Signal-Rausch- und Kontrast-Rausch-Verhältnisse [121]. Ein Nachteil ist allerdings die zeitliche Auflösung, sodass kurzlebige Phasen des Herzzyklus möglicherweise nicht dargestellt werden [121].

Während das Vorgängerverfahren des MRT-FT, das Tagging, durch die Notwendigkeit zusätzlicher Sequenzen zeitaufwendig und dadurch unpraktikabel war, wird das MRT-FT auf regulär erhobene Cine-SSFP Sequenzen angewendet [143]. Des Weiteren wird durch die schnelle ca. 10-minütige retrospektive Analyse von Datensätzen eine Anwendung in der klinischen Routine ermöglicht [90]. Aufgrund der technologieimmanenten Vorteile des MRT hinsichtlich der Bildqualität, konnten in der vorliegenden Studie mehr als 95% der Strain-Bilddaten ausgewertet werden [5, 155, 161].

Die dieser Dissertation zugrunde liegende umfassende MRT-FT-Evaluation von TTS-Patienten zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen der LVEF und den myokardialen Strain-Parametern, wodurch das MRT-FT als zuverlässige quantitative Bewertungsmethode bestätigt wird. Der Korrelationskoeffizient für den GRS war in der vorliegenden Studie eher gering. In anderen MRT-FT- und STE-Studien wurde ebenfalls eine geringe Korrelation des GRS mit dem LVEF festgestellt [171, 178]. Demgegenüber konnten Tutarel et al. bei Patienten mit Zustand nach Transposition der großen Gefäße für alle drei Strain-Parameter eine hohe Korrelation detektieren [167].

Eine mögliche Ursache für den geringen Korrelationskoeffizient des GRS ist, dass die Bestimmung des RS über die gleichzeitige Verfolgung von zwei bewegten Regionen, das Endo- und Epikard, erfolgt [161]. Zudem ist der Kontrast der Epikardgrenze geringer als die der Endokardgrenze [161]. Die begrenzten Möglichkeiten der zu markierenden Fläche in der kurzen Achse vermag diese Variabilität widerspiegeln [178]. Auch werden Through-Plane-Motion-Effekte als mögliche Ursache erachtet [171].

Im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe waren die beobachteten GCS-, GRS- und GLS-Werte der vorliegenden TTS-Population deutlich geringer. Dies wurde auch in früheren Studien beobachtet [5, 161]. Im Hinblick auf die Dysfunktion bei TTS war dieses Ergebnis erwartungsgemäß. Es spricht für eine multidirektionale Beeinträchtigung der myokardialen Deformation während der akuten Phase des TTS.

Nach sorgfältiger Literaturrecherche vergleicht bisher keine andere MRT-Studie die drei häufigsten Ballooning-Muster mit ihren je drei Strain-Parametern [65, 74, 79].

Der zugrunde liegenden MRT-FT-Studie gelang über die segmentale Analyse insbesondere des zirkumferentiellen und longitudinalen Strain eine präzise Diskriminierung der drei verschiedenen Ballooning-Muster. Dabei zeigten sich beim „Apical Ballooning“ signifikant geringere GLS- und GCS-Werte.

Der longitudinale Strain ist im Gegensatz zum radialen und zirkumferentiellen Strain ein in der Literatur bereits validierter sensitiver und spezifischer Parameter zur Detektion früher Wandbewegungsstörungen [78, 143, 160].

Der GRS der vorliegenden Studie trug weniger zur Differenzierung der Ballooning-Struktur bei, war aber im Gegensatz zu dem GCS und GLS auffällig gering bei Patienten mit basalem Ballooning. Allerdings handelte es sich hierbei nur um zwei Patienten. Auch erscheint die segmentale Analyse des radialen Strain insgesamt weniger geeignet für die Diskrimination der Ballooning-Muster. Eine dezidierte Analyse ist hier erforderlich.

Alle globalen Strain-Messwerte besserten sich signifikant während der Follow-Up-Untersuchung im Median nach 3,5 Monaten. Der GCS und GLS erreichten die als normal definierten Level, der GRS blieb jedoch unterhalb des Cutoffs [5, 161].

Eine mögliche Erklärung für den Verbleib des GRS unterhalb des Cutoffs ist eine verzögerte Erholung des RS oder persistierende Strain-Abnormalitäten, die gegebenenfalls auf mikroskopischer Fibrose gründen [147]. Eine andere potentielle Erklärung ist die geringe Reproduzierbarkeit und höhere Divergenz des radialen Strain [143, 146]. Auch aufgrund der eher kleinen Subgruppe (n = 19) von ausschließlich „Apical Ballooning“-Patienten mit Follow-Up-Daten im kardialen MRT könnten unsere Resultate inzidentell sein.

Einige Variationen wurden auch in Bezug auf die TTP beobachtet. Die verkürzte basale TTP-Dauer in der akuten Phase des „Apical Ballooning“ erscheint erwähnenswert und könnte die kompensatorische basale Hyperkontraktilität repräsentieren. Jedoch zeigen unsere Ergebnisse keine einheitlichen Muster der TTP-Dauer, die von diagnostischer Relevanz sind.

Insbesondere die inverse Assoziation zwischen verbessertem Strain und numerisch prolongierter TTP-Dauer in der Follow-Up-Untersuchung ist unerwartet und könnte durch die kleine Patientenpopulation und geringere Reproduzierbarkeit insbesondere der segmentalen TTP-Messungen verursacht worden sein.

6.4 Strain-Werte des Takotsubo-Syndroms im Vergleich zu denen der Differenzialdiagnosen

Das TTS überschneidet sich mit dem AKS in der klinischen Präsentation mit Brustschmerzen, EKG-Veränderungen, erhöhten Troponinleveln und reduzierter LV-Funktion und ist daher schwer von einem AKS zu unterscheiden. Beim TTS ist die LVEF zwar in der vorliegenden Studie und den Ergebnissen anderer Studien zufolge stärker reduziert als bei AKS-Patienten, aber auch hier sind die Grenzen fließend, sodass auch dieses Kriterium allein zur Differenzierung ungeeignet ist [69, 102].

Beide Entitäten zeigen umfassende apikale Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels auf. Insbesondere die mittventrikulären Segmente scheinen beim TTS zirkumferentiell betroffen zu sein. Dagegen bleiben beim LAD-Infarkt die inferioren und inferolateralen Regionen im Sinne der Ausbreitung des LAD-Perfusionsgebietes unverändert [19, 95].

Der Vergleich anteriorer STEMI- mit TTS-Individuen mittels longitudinalem Strain zeigte diskriminatorische Werte der apikal-inferioren und mitt-inferioren Region [19]. Auch die mit der vorliegenden Studie hinsichtlich der Probandengröße vergleichbaren STE-Studien von Heggemann und Meimoun zeigten signifikante Unterschiede des GLS zwischen AMI- und TTS-Patienten [69, 102]. Über den longitudinalen Strain hinaus untersuchte Heggemann et al. auch den radialen Strain, der ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen TTS und AMI zeigte [69].

Die vorliegende MRT-FT-Studie zeigte demgegenüber sehr ähnliche Strain-Werte bei der anterioren STEMI- und TTS-Gruppe. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die unterschiedliche Untersuchungsmethodik (Echokardiographie zu MRT) sowie die recht kleinen Populationen der genannten Studien.

Gegebenenfalls hätte die Erweiterung der vorliegenden Studie um die Untersuchung des rechten Ventrikels bei rechtsventrikulärer Beteiligung des TTS eine Differenzierung zum AMI erlaubt. Cai et al. konnten in ihrer Studie eine solche Differenzierung nachweisen [19].

Die vorliegende Studie ist die erste, die NSTEMI- und TTS-Patienten gegenüberstellt. Dies ist von besonderer Bedeutung, da sich viele TTS-Patienten mit erhöhten Troponinwerten, aber unspezifischen EKG-Veränderungen präsentieren [3]. Die Ergebnisse unserer Studie zeigten signifikant höhere Werte des GCS und GLS bei NSTEMI-Patienten als bei TTS-Patienten. Auch für die GRS-Werte zeigte sich eine ähnliche Tendenz. Vergleichbare Studien müssen erhoben werden, um unsere Ergebnisse zu bestätigen. Diese Erkenntnisse sprechen für das Potential des MRT-FT zur nichtinvasiven Differenzierung dieser visuell ähnlichen Entitäten [22, 69].

6.5 Prognostische Wertigkeit des Feature Tracking im kardialen MRT bei Takotsubo-Syndrom

Lange Zeit galt das TTS als eine Erkrankung mit guter Prognose und identischer Langzeitmortalität hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbarer Populationen [42]. In den letzten Jahren berichteten Studien allerdings vermehrt von lebensbedrohlichen Komplikationen wie kardiogener Schock, LVOTO und Herzrhythmusstörungen im ersten Jahr nach dem Indexereignis [91, 154, 176]. Beim Vergleich der unterschiedlichen Ballooning-Typen zeigte sich bei dem typischen „Apical Ballooning“-Patienten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität innerhalb der ersten 6 Monate nach initialem Ereignis [157]. Darüber hinaus war die Langzeitmortalität in einer jüngst publizierten Studie bedeutend höher als bei STEMI-Patienten [54, 156].

Aus diesen Gründen wurde gezielt nach determinierenden Risikofaktoren geforscht. Dabei erwies sich eine geringere LVEF als unabhängiger Prädiktor des Outcomes [53].

Wegen ihrer überlegenen Präzision und Objektivität kann die myokardiale Strain-Messung im Vergleich zur LVEF zu einer optimierten Risikostratifikation bei TTS-Patienten beitragen [17]. In einer kürzlich veröffentlichten STE-Studie stellte sich der GLS als ein unabhängiger Prädiktor schwerer kardialer Komplikationen in der akuten Phase des TTS heraus [31]. Auch bei AMI-Patienten zeigte der GLS eine prognostische Relevanz [149]. Darüber hinaus ist der mittels kardialem MRT-FT erhobene GLS bereits bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ein unabhängiger und überlegener Prädiktor der Mortalität im Vergleich zu anderen prognostischen Faktoren [17].

Die vorliegende Studie identifizierte den GLS mit einem Cutoff-Wert von -14,75% als potentielle Determinante des Langzeit-Outcomes.

Eine direkte kausale Assoziation zwischen einem akut beeinträchtigten GLS und Langzeitfolgen kann in dieser Studie jedoch nicht bewiesen werden. Daher muss diese prognostische Schlussfolgerung aus den nachfolgenden Gründen als hypothesengeneriert gewertet werden:

Einige kardiovaskulär bedingte Todesfälle ereigneten sich vor der vollständigen Erholung des myokardialen Strain und waren damit nicht mehr Teil der Langzeitbeobachtungsphase.

Des Weiteren wurde ein deutlich schwererer Krankheitsverlauf bei sekundärem TTS im Vergleich zu primärem TTS berichtet [14]; diese Differenzierung wurde in der vorliegenden Studie nicht vorgenommen.

Letztendlich verstarb auch eine beträchtliche Anzahl von Patienten an ungeklärter Todesursache, sodass in diesen Fällen ein Zusammenhang mit TTS offen geblieben ist.

Des Weiteren bestand unsere Studienkohorte aufgrund der Voraussetzung MRT-fähig zu sein, aus Niedrigrisikopatienten, die kaum ein Ereignis während der akuten Phase

zeigten. Dadurch entstand eine Selektion von weitgehend stabilen Patienten, die erwartungsgemäß eine insgesamt niedrigere Mortalität aufweisen. Daher entspricht ihre Langzeitmortalität mit 13,4% nicht der aktuell berichteten Prognose des TTS von 24,7% [156].

Die vorliegende Studie fand im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen keinen prognostischen Wert des GCS und GRS für das TTS [115].

Aus diesen Gründen sollte die prognostische Wertigkeit des myokardialen Strain in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Dabei sollten auch seltene Ballooning-Formen in ausreichender Zahl für eine statistisch wertvolle Aussage vertreten sein. Bezüglich der Langzeitmortalität ist es wichtig, die Einschlusskriterien so zu definieren, dass möglichst alle Patienten („all-comers“) unabhängig von ihrem Krankheitszustand eingeschlossen werden können und die Zeitspanne für die Erfassung der Langzeitmortalität normiert wird.

Mit Hilfe prognostisch relevanter initialer Strain-Werte könnten somit Hochrisikopatienten frühzeitig detektiert und therapeutische Maßnahmen rechtzeitig initiiert werden.

6.6 Limitationen

Obwohl diese Arbeit auf einer großen Population von TTS-Patienten aus zwei erfahrenen Zentren beruht, sind einige Einschränkungen vorhanden, die an dieser Stelle diskutiert werden sollen.

Da die Bildgenerierung mittels MRT-Hardware unterschiedlicher Hersteller und in zwei unterschiedlichen Zentren stattfand, ist eine gewisse Heterogenität in den Abläufen nicht auszuschließen. Auch kamen sowohl 1,5 Tesla- als auch 3 Tesla-Scanner zum Einsatz, die zu kleinen Abweichungen, aber übertragbaren Resultaten führen [144]. Jedoch wurden in beiden Zentren ein identisches Standarduntersuchungsprotokoll und die gleiche Postprocessing-Software verwendet.

Das kardiale MRT-FT unterliegt derzeit noch nicht standardisierten Abläufen, weshalb die vorliegende Studie sich an aktuellen Studienempfehlungen zur Erlangung präziser Resultate orientiert [146].

Darüber hinaus existieren zur Zeit verschiedene kardiale MRT-FT-Softwares, die einige Unterschiede der Strain-Messung aufweisen [13, 143, 146]. Jedoch wurde für die vorliegende Studie eine ausgiebig validierte Software eingesetzt, die von einem erfahrenen Core-Labor verwendet wurde. Frühere Studien konnten eine niedrige Inter- und Intraobserver-Variabilität dieser Softwarelösung zeigen. Diese Softwarelösung zeigte weiterhin eine gute Übereinstimmung zwischen kardialen MRT-FT-Analysen und der STE

[106, 114, 143]. Aus diesem Grund wurden die Analysen in der vorliegenden Studie nicht wiederholt.

Wegen unzureichender Bildqualität mussten Daten ausgeschlossen werden. Zudem wurde der 3-Kammer-Blick nicht akquiriert, was in einer inkompletten Abdeckung der LV langen Achse resultiert.

In die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nicht nach den aktuellen InterTAK-Diagnosekriterien, sondern nach den Mayo-Klinik-Diagnosekriterien des TTS ausgewählt. Folglich wurden gegebenenfalls im Vorfeld Patienten mit Phäochromozytom oder anderen neuen Einschlusskriterien ausgeschlossen, welche nach den aktuellen Kriterien Teil des TTS-Kollektivs wären. Zum Zeitpunkt des Einschlusses war keine Konsensusvereinbarung über die Diagnose des TTS existent und somit die Wahl der Mayo-Diagnosekriterien legitim. Allerdings wird das Vorgehen nach den veralteten Kriterien zu einem Selektionsbias geführt haben.

Weiterhin entstand auch aufgrund der Voraussetzung MRT-fähig zu sein, ein unvermeidbares Selektionsbias kreislaufstabiler und für das MRT kontraindikationsloser Patienten. Diese niedrig-Risiko Studienpopulation schließt somit die detaillierte Evaluation schwer beeinträchtigter Strain-Parameter hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft (z. B. in Bezug auf frühere Events) aus. Daher erfordert der vorgeschlagene Cutoff des GLS für die Risikoeinschätzung eine Validation in einer unabhängigen TTS-Kohorte.

Die Gesamtpopulation der TTS-Patienten war zu klein, um über alle Balloning-Muster eine statistische Aussage der Ergebnisse zu erlangen. Auch die Subpopulationen sowie die gesunde Kontrollgruppe und die Follow-Up-Kohorte waren sehr klein. Über den LAD-Infarkt und NSTEMI hinaus wurden keine weiteren Infarkttypen mit der TTS-Subpopulation verglichen. Die Kontrollgruppe war weder hinsichtlich Alter noch Geschlecht vergleichbar. Darüber hinaus blieben kardiovaskuläre Komorbiditäten der Subgruppen unbeobachtet, sodass ihr Einfluss auf das Outcome ungeklärt ist.

7 Zusammenfassung

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

Optimierte Wandanalyse der linksventrikulären Kinetikstörung bei Patienten mit Takotsubo-Syndrom analysiert mittels kardialer Magnetresonanztomographie

Eingereicht von: Christina Edith Helene Villnow
Angefertigt an: Universität Lübeck, Medizinischen Klinik II/
Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin,
Direktor Prof. Dr. med. Ingo Eitel
Betreut von: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

Monat und Jahr (der Einreichung): Juni 2020

Das Takotsubo-Syndrom (TTS) ist eine wichtige Differenzialdiagnose des akuten Koronarsyndroms (AKS) mit bisher ungeklärter Pathogenese. Es äußert sich mit Brustschmerzen und Dyspnoe. Echokardiographisch und in der Ventrikulographie zeigen sich die TTS-typischen transienten linksventrikulären Wandbewegungsstörungen, die in der vorliegenden Dissertation mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) analysiert werden. Neben dem klassischen „Apical Ballooning“ existieren auch atypische TTS-Wandausprägungen wie basales und mittventrikuläres Ballooning.

Die kardiale MRT ermöglicht eine nichtinvasive morphologische und funktionelle Beurteilung des Herzens und die Unterscheidung wichtiger Differenzialdiagnosen. Mittels Feature Tracking (FT), einem neuen MRT-Postprocessing-Verfahren, gelingt darüber hinaus die dezidierte myokardiale Wandanalyse.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, mittels MRT-FT die linksventrikuläre myokardiale Kinetikstörung akut und nach Erholung der Dysfunktion präzise und objektiv zu quantifizieren und daraus die diagnostische und prognostische Wertigkeit des MRT-FT für das TTS abzuleiten.

Für dieses Ziel unterzogen sich insgesamt 141 TTS-Patienten der Universität Leipzig und des King's Kollege London einer kardialen MRT-Untersuchung. Die erhobenen Datensätze wurden anschließend verblindet im Core-Labor der Universität Lübeck mittels FT analysiert. Die dabei ermittelte myokardiale Dehnung (engl. Strain) wurde in longitudinaler, radialer und zirkumferentieller Richtung global und segmental erfasst und die unterschiedlichen Ballooning-Muster vergleichend betrachtet. Die Ergebnisse der Subgruppe aus 20 „Apical Ballooning“ Patienten wurde den Ergebnissen gleich großer

anterioren ST-Hebungsmyokardinfarkt- (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt-Gruppen (NSTEMI) vergleichbaren Alters und Geschlechts gegenübergestellt. Die beiden letzteren Populationen und ihre Bilddaten entstammten einer Studie zur intrakoronaren Analyse von Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren bei STEMI-Patienten (20 aus 795 Patienten) bzw. einer Studie über die Thrombusaspiration bei NSTEMI-Patienten (20 aus 440 Patienten).

Im Median 3,5 Monate nach der Akutpräsentation erfolgte eine MRT-Reevaluation der TTS-Subgruppe. Innerhalb von 6 Monaten nach Akutereignis wurde eine komplette Erholung der linksventrikulären Funktion der TTS-Hauptpopulation mittels Echokardiographie detektiert. Die klinische Endpunktermittlung für den Tod fand innerhalb eines Nachbeobachtungszeitraums von 3,1 Jahren statt.

Die vorliegende Studie ist die erste multizentrische groß angelegte MRT-FT-Analyse des linken Ventrikels beim TTS. Die Untersuchung aller globalen Parameter ergab die nachfolgenden medianen Werte für den zirkumferentiellen, radialen und longitudinalen Strain: -19%, 19% und 12%. Das „Apical Ballooning“ war mit signifikant geringeren globalen zirkumferentiellen ($p < 0,01$) und longitudinalen Strain-Werten ($p < 0,01$) im Vergleich zu mittventrikulärem und basalem Ballooning assoziiert. Der globale radiale Strain war bei Patienten mit basalem Ballooning am geringsten ($p < 0,01$). Die segmentale Analyse des zirkumferentiellen und longitudinalen Strain konnte erstmals eine verlässliche Differenzierung zwischen den Ballooning-Mustern erzielen.

Beim Vergleich der verschiedenen Entitäten des AKS zeigten sich bei TTS-Patienten signifikant geringere Strain-Werte als bei NSTEMI-Patienten und Gesunden. Im Gegensatz dazu waren die Werte der STEMI-Population ähnlich denen der TTS-Gruppe. Mittels Receiver-Operating-Characteristic-Kurve und Youden-Index wurde der globale longitudinale Strain als potentieller Parameter der Langzeitrisikof stratifikation untersucht. Dabei waren globale longitudinale Strain-Werte mit einem Cutoff von $> -14,75\%$ mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Durch den ausschließlichen Einschluss nur MRT-fähiger Patienten unterliegt die Studienpopulation einem Selektionsbias.

Die vorliegenden Ergebnisse unserer Studie sprechen für das Potential die verschiedenen AKS-Entitäten über die Strain-Analyse zu unterscheiden. Darüber hinaus können die TTS-Muster mittels Strain-Analyse objektiviert differenziert werden. Der globale longitudinale Strain ist hilfreich für die prognostische Aussagekraft des TTS.

Ergänzend sollten weitere Studien auf Basis einer umfangreicheren TTS-Population die klinische und prognostische Relevanz der optimierten Wandanalyse mittels FT im MRT untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Akashi Y (2005) Reversible ventricular dysfunction takotsubo (ampulla-shaped) cardiomyopathy. *Intern Med Tokyo Jpn* 44:175–176
2. Ako J, Takenaka K, Uno K, et al (2001) Reversible left ventricular systolic dysfunction--reversibility of coronary microvascular abnormality. *Jpn Heart J* 42:355–363
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 64:e139–e228
4. Andò G, Saporito F, Trio O, Cerrito M, Oreto G, Arrigo F (2009) Systemic embolism in takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 134:e42-43
5. Andre F, Steen H, Matheis P, et al (2015) Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 17:25
6. Backhaus SJ, Stiermaier T, Lange T, et al (2018) Temporal changes within mechanical dyssynchrony and rotational mechanics in Takotsubo syndrome: A cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Int J Cardiol* 273:256–262
7. Barreiro-Pérez M, Curione D, Symons R, Claus P, Voigt J-U, Bogaert J (2018) Left ventricular global myocardial strain assessment comparing the reproducibility of four commercially available CMR-feature tracking algorithms. *Eur Radiol* 28:5137–5147
8. Bennett J, Ferdinande B, Kayaert P, Wiyono S, Goetschalkx K, Dubois C, Sinnaeve P, Adriaenssens T, Coosemans M, Desmet W (2013) Time course of electrocardiographic changes in transient left ventricular ballooning syndrome. *Int J Cardiol* 169:276–280
9. Berton E, Vitali-Serdoz L, Vallon P, Maschio M, Gortani G, Benettoni A (2012) Young girl with apical ballooning heart syndrome. *Int J Cardiol* 161:e4-6
10. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Hannam S, Rysz J, Michalska M, Akashi YJ, Banach M (2010) Takotsubo cardiomyopathy — The current state of knowledge. *Int J Cardiol* 142:120–125
11. Biering-Sørensen T, Jensen JS, Pedersen SH, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, Olsen FJ, Mogelvang R (2016) Regional Longitudinal Myocardial Deformation Provides Incremental Prognostic Information in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PloS One* 11:e0158280
12. Blissett S, Chocron Y, Kovacina B, Afilalo J (2019) Diagnostic and prognostic value of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 35:2221-2229
13. Bourfiss M, Vigneault DM, Aliyari Ghasebeh M, et al (2017) Feature tracking CMR reveals abnormal strain in preclinical arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a multisoftware feasibility and clinical implementation study. *J Cardiovasc Magn Reson* 19:66
14. Brinjkiji W, El-Sayed AM, Salka S (2012) In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 164:215–221
15. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, et al (2016) Impact of microvascular obstruction on semiautomated techniques for quantifying acute and chronic

- myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance. *Open Heart* 3:e000535
16. Burri MV, Nanda NC, Lloyd SG, et al (2008) Assessment of systolic and diastolic left ventricular and left atrial function using vector velocity imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiogr Mt Kisco N* 25:1138–1144
 17. Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, et al (2015) Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:307–315
 18. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, Wright RS, Rihal CS (2004) Clinical characteristics and Thrombolysis In Myocardial Infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 94:343–346
 19. Cai L, Addetia K, Medvedofsky D, Spencer KT (2017) Myocardial strain may be useful in differentiating Takotsubo cardiomyopathy from left anterior descending coronary artery ischemia. *Int J Cardiol* 230:359–363
 20. Caretta G, Robba D, Vizzardi E, Bonadei I, Raddino R, Metra M (2015) Tako-tsubo cardiomyopathy in two sisters: a chance finding or familial predisposition? *Clin Res Cardiol* 104:614–616
 21. Chesley A, Lundberg MS, Asai T, Xiao R-P, Ohtani S, Lakatta EG, Crow MT (2000) The 2-Adrenergic Receptor Delivers an Antiapoptotic Signal to Cardiac Myocytes Through Gi-Dependent Coupling to Phosphatidylinositol 3'-Kinase. *Circ Res* 87:1172–1179
 22. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, et al (2015) Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 28:57–74
 23. Citro R, Pontone G, Pace L, Zito C, Silverio A, Bossone E, Piscione F (2016) Contemporary Imaging in Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin* 12:559–575
 24. Citro R, Rigo F, Ciampi Q, D'Andrea A, Provenza G, Mirra M, Giudice R, Silvestri F, Di Benedetto G, Bossone E (2011) Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol* 12:542–549
 25. Citro R, Rigo F, Previtali M, et al (2012) Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with tako-tsubo cardiomyopathy. *J Am Geriatr Soc* 60:93–98
 26. Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS (1999) Opposing Effects of 1- and 2-Adrenergic Receptors on Cardiac Myocyte Apoptosis: Role of a Pertussis Toxin-Sensitive G Protein. *Circulation* 100:2210–2212
 27. Daaka Y, Luttrell LM, Lefkowitz RJ (1997) Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. *Nature* 390:88–91
 28. De Backer O, Debonnaire P, Muyldermans L, Missault L (2011) Tako-tsubo cardiomyopathy with left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 66:298–301
 29. Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL (2012) Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 164:66–71.e1
 30. Desmet WJR, Adriaenssens BFM, Dens J a. Y (2003) Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart Br Card Soc* 89:1027–1031

31. Dias A, Franco E, Rubio M, Bhalla V, Pressman GS, Amanullah S, Hebert K, Figueredo VM (2018) Usefulness of left ventricular strain analysis in patients with takotsubo syndrome during acute phase. *Echocardiogr Mt Kisco N* 35:179–183
32. Dib C, Asirvatham S, Elesber A, Rihal C, Friedman P, Prasad A (2009) Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *Am Heart J* 157:933–938
33. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M (1991) [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol* 21:203–214
34. Eitel I (2012) Stress-Kardiomyopathie – neue Differenzialdiagnose des akuten Koronarsyndroms. *Notfallmedizin Up2date* 7:97–101
35. Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H (2008) Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 29:2651–2659
36. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al (2011) Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 306:277–286
37. Eitel I, Lücke C, Grothoff M, Sareban M, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M (2010) Inflammation in takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 20:422–431
38. Eitel I, Moeller C, Munz M, Stiermaier T, Meitinger T, Thiele H, Erdmann J (2017) Genome-wide association study in takotsubo syndrome - Preliminary results and future directions. *Int J Cardiol* 236:335-339
39. Eitel I, Thiele H (2013) Takotsubo-Kardiomyopathie - unterdiagnostiziert? *Kardiologie Up2date* 09:172–176
40. Eitel I, Wöhrle J, Suenkel H, et al (2013) Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: cardiac magnetic resonance substudy of the AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 61:1447–1454
41. El Mahmoud R, Mansencal N, Pilière R, et al (2008) Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndrome. *Am Heart J* 156:543–548
42. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS (2007) Four-Year Recurrence Rate and Prognosis of the Apical Ballooning Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 50:448–452
43. Emrich T, Emrich K, Abegunewardene N, Oberholzer K, Dueber C, Muenzel T, Kreitner K-F (2015) Cardiac magnetic resonance enables diagnosis in 90% of patients with acute chest pain, elevated biomarkers, and unobstructed coronary arteries. *Br J Radiol* 88: 20150025
44. Enseleit, F, Sudano, I, Ghadri, J R, Templin, C (2012) Takotsubo Kardiomyopathie: Eine wichtige Differenzialdiagnose des Akuten Koronarsyndroms. *Cardiovasc. Med.* 15:310-316
45. Finsterer J, Wahbi K (2014) CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 177:322–329
46. Friedrich MG (2008) Tissue characterization of acute myocardial infarction and myocarditis by cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 1:652–662

47. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al (2009) Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 53:1475–1487
48. Fuchs F, Laub G, Othomo K (2003) TrueFISP--technical considerations and cardiovascular applications. *Eur J Radiol* 46:28–32
49. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG, Crea F (2010) Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J* 31:1319–1327
50. Gerbaud E, Harcaut E, Coste P, et al (2012) Cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* 28:783–794
51. Gertz RJ, Lange T, Kowallick JT, Backhaus SJ, Steinmetz M, Staab W, Kutty S, Hasenfuß G, Lotz J, Schuster A (2018) Inter-vendor reproducibility of left and right ventricular cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. *PLoS One* 13:e0193746
52. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, et al (2017) A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail* 19:1036–1042
53. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al (2016) Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 1:335–340
54. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al (2018) Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 72:874–882
55. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al (2016) Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 37:2823–2829
56. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al (2018) International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 39:2032–2046
57. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, et al (2018) International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J* 39:2047–2062
58. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E (2006) Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 27:1523–1529
59. Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, Plouin P-F, Hagège A, Amar L (2013) Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart Br Card Soc* 99:1438–1444
60. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al (1996) TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 93:879–888
61. Golabchi A, Sarrafzadegan N (2011) Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome: A review article. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* 16:340–345
62. de Gregorio C, Grimaldi P, Lentini C (2008) Left ventricular thrombus formation and cardioembolic complications in patients with Takotsubo-like syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol* 131:18–24

63. Guerra F, Giannini I, Capucci A (2017) The ECG in the differential diagnosis between takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 15:137–144
64. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, Borggreffe M, Sechtem U (2006) Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 27:2433–2439
65. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, Kaden JJ, Borggreffe M, Papavassiliu T (2007) Cardiovascular magnetic resonance findings in typical versus atypical forms of the acute apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Int J Cardiol* 120:205–211
66. Haghi D, Papavassiliu T, Heggemann F, Kaden JJ, Borggreffe M, Suselbeck T (2008) Incidence and clinical significance of left ventricular thrombus in tako-tsubo cardiomyopathy assessed with echocardiography. *QJM Mon J Assoc Physicians* 101:381–386
67. Haghi D, Röhm S, Suselbeck T, Borggreffe M, Papavassiliu T (2010) Incidence and clinical significance of mitral regurgitation in Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc* 99:93–98
68. Haubenreisser H, Henzler T, Budjan J, Sudarski S, Zenge MO, Schmidt M, Nadar MS, Borggreffe M, Schoenberg SO, Papavassiliu T (2016) Right Ventricular Imaging in 25 Seconds: Evaluating the Use of Sparse Sampling CINE With Iterative Reconstruction for Volumetric Analysis of the Right Ventricle. *Invest Radiol* 51:379–386
69. Heggemann F, Hamm K, Kaelsch T, Sueselbeck T, Papavassiliu T, Borggreffe M, Haghi D (2011) Global and regional myocardial function quantification in Takotsubo cardiomyopathy in comparison to acute anterior myocardial infarction using two-dimensional (2D) strain echocardiography. *Echocardiogr Mt Kisco N* 28:715–719
70. Heggemann F, Weiss C, Hamm K, Kaden J, Süsselbeck T, Papavassiliu T, Borggreffe M, Haghi D (2009) Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol* 10:760–764
71. Hiestand T, Hänggi J, Klein C, Topka MS, Jaguszewski M, Ghadri JR, Lüscher TF, Jäncke L, Templin C (2018) Takotsubo Syndrome Associated With Structural Brain Alterations of the Limbic System. *J Am Coll Cardiol* 71:809–811
72. Hinojar R, Fernández-Golfín C, González-Gómez A, et al (2017) Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis. *Int J Cardiol* 249:467–472
73. Horn BKP, Schunck BG (1981) Determining optical flow. *Artif Intell* 17:185–203
74. Hurst RT, Prasad A, Askew JW, Sengupta PP, Tajik AJ (2010) Takotsubo cardiomyopathy: a unique cardiomyopathy with variable ventricular morphology. *JACC Cardiovasc Imaging* 3:641–649
75. Ikutomi M, Yamasaki M, Matsusita M, Watari Y, Arashi H, Endo G, Yamaguchi J, Ohnishi S (2014) Takotsubo cardiomyopathy in siblings. *Heart Vessels* 29:119–122
76. Izumo M, Nalawadi S, Shiota M, Das J, Dohad S, Kuwahara E, Fukuoka Y, Siegel RJ, Shiota T (2011) Mechanisms of acute mitral regurgitation in patients with takotsubo cardiomyopathy: an echocardiographic study. *Circ Cardiovasc Imaging* 4:392–398

77. Kagiya N, Okura H, Tamada T, Imai K, Yamada R, Kume T, Hayashida A, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K (2016) Impact of right ventricular involvement on the prognosis of takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:210–216
78. Kalam K, Otahal P, Marwick TH (2014) Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart Br Card Soc* 100:1673–1680
79. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, Kobayashi Y (2016) Prevalence and Clinical Features of Focal Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 80:1824–1829
80. Kauffmann G, Sauer R, Weber W (2011) *Magnetresonanztomografie (MRT), MR-Kontrastmittel. Radiologie, 4. Auflage. Elsevier Urban und Fischer, München, pp 79–90, 102*
81. Kim S-A, Jo S-H, Park K-H, Kim H-S, Han S-J, Park W-J (2017) Functional recovery of regional myocardial deformation in patients with takotsubo cardiomyopathy. *J Cardiol* 70:68–73
82. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al (2010) Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 55:2514–2516
83. Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Lotz J, Hasenfuß G, Nagel E, Chiribiri A, Schuster A (2016) Inter-study reproducibility of left ventricular torsion and torsion rate quantification using MR myocardial feature tracking. *J Magn Reson Imaging JMRI* 43:128–137
84. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, Yoshida M, Mitsuba N, Hata T, Sato H (2004) Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 68:77–81
85. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M, Sato H (2003) Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 41:743–748
86. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Kono Y, Umemura T, Nakamura S (2002) Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: A novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 143:448–455
87. Kurowski V (2007) Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): Frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 132:809–16
88. Kutty S, Rangamani S, Venkataraman J, Li L, Schuster A, Fletcher SE, Danford DA, Beerbaum P (2013) Reduced global longitudinal and radial strain with normal left ventricular ejection fraction late after effective repair of aortic coarctation: a CMR feature tracking study. *Int J Cardiovasc Imaging* 29:141–150
89. Laubenberger T, Laubenberger J (1999) *Magnetresonanztomographie-MRT: Einführung, Kernrelaxation. Tech. Med. Radiol., 7. überarbeitete Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, p 360*
90. Liu X, Zhang Q, Yang Z, Shi K, Xu H, Xie L, Jiang L, Diao K, Guo Y (2017) Assessment of left ventricular deformation in patients with Ebstein's anomaly by cardiac magnetic resonance tissue tracking. *Eur J Radiol* 89:20–26

91. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al (2016) Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 18:8–27
92. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE (2008) Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:22–29
93. Madhavan M, Borlaug BA, Lerman A, Rihal CS, Prasad A (2009) Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 95:1436–1441
94. Mahnken AH, Günther RW, Krombach GA (2004) [The basics of left ventricular functional analysis with MRI and MSCT]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 176:1365–1379
95. Mansencal N, Abbou N, Pillière R, El Mahmoud R, Farcot J-C, Dubourg O (2009) Usefulness of two-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 103:1020–1024
96. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al (2013) Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women’s Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310:1353–1368
97. Maret E, Todt T, Brudin L, Nylander E, Swahn E, Ohlsson JL, Engvall JE (2009) Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound* 7:53
98. Margey R, Diamond P, McCann H, Sugrue D (2009) Dobutamine stress echo-induced apical ballooning (Takotsubo) syndrome. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol* 10:395–399
99. Maron BJ (2006) 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* 113:1807–1816
100. Martin EA, Prasad A, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A (2010) Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 56:1840–1846
101. Maskatia SA, Lee W, Altman CA, Ayres NA, Feagin DK, Pignatelli RH (2017) Left ventricular rotational mechanics in early infancy: Normal reference ranges and reproducibility of peak values and time to peak values. *Early Hum Dev* 104:39–44
102. Meimoun P, Abouth S, Boulanger J, Luyckx-Bore A, Martis S, Clerc J (2014) Relationship between acute strain pattern and recovery in tako-tsubo cardiomyopathy and acute anterior myocardial infarction: a comparative study using two-dimensional longitudinal strain. *Int J Cardiovasc Imaging* 30:1491–1500
103. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GGR (2006) Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol* 7:53–61

104. Migliore F, Bilato C, Isabella G, Iliceto S, Tarantini G (2010) Haemodynamic effects of acute intravenous metoprolol in apical ballooning syndrome with dynamic left ventricular outflow tract obstruction. *Eur J Heart Fail* 12:305–308
105. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, Hayashi J, Watanabe Y, Hoffman JIE, Okino H (1993) Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res* 27:192–198
106. Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E (2012) Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 14:43
107. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H (1990) Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 323:757–758
108. Nef HM, Möllmann H, Hamm CW, Elsässer A (2006) Tako-Tsubo-Kardiomyopathie – eine neue kardiale Entität? *Herz Kardiovaskuläre Erkrank* 31:473–479
109. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al (2007) Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 28:2456–2464
110. Neil C, Nguyen TH, Kucia A, et al (2012) Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart Br Card Soc* 98:1278–1284
111. Neil CJ, Nguyen TH, Singh K, Raman B, Stansborough J, Dawson D, Frenneaux MP, Horowitz JD (2015) Relation of delayed recovery of myocardial function after takotsubo cardiomyopathy to subsequent quality of life. *Am J Cardiol* 115:1085–1089
112. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LMA, Suominen PK, Gordon AC, Kivikko M, Pollesello P (2013) Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessels* 5:227–245
113. Nowak R, Fijalkowska M, Gilis-Malinowska N, Jaguszewski M, Galaska R, Rojek A, Narkiewicz K, Gruchala M, Fijalkowski M (2017) Left ventricular function after takotsubo is not fully recovered in long-term follow-up: A speckle tracking echocardiography study. *Cardiol J* 24:57–64
114. Obokata M, Nagata Y, Wu VC-C, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, Takeuchi M (2016) Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17:525–532
115. Orwat S, Diller G-P, Kempny A, et al (2016) Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart Br Card Soc* 102:209–215
116. Otalvaro L, Zambrano JP, Fishman JE (2011) Takotsubo cardiomyopathy: utility of cardiac computed tomography angiography for acute diagnosis. *J Thorac Imaging* 26:W83-85
117. Otilio JK, Harris JK, Tuuri R (2014) A 6-year-old girl with undiagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis and takotsubo cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 30:561–565
118. Park S-M, Prasad A, Rihal C, Bell MR, Oh JK (2009) Left ventricular systolic and diastolic function in patients with apical ballooning syndrome compared with patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: a functional paradox. *Mayo Clin Proc* 84:514–521

119. Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, Salvadori C, Memisha G, Simonetti I, Antonucci D, Gensini GF (2007) Incidence, Clinical Findings, and Outcome of Women With Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome. *Am J Cardiol* 99:182–185
120. Patel SM, Lennon RJ, Prasad A (2012) Regional wall motion abnormality in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): importance of biplane left ventriculography for differentiating from spontaneously aborted anterior myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* 28:687–694
121. Pedrizzetti G, Claus P, Kilner PJ, Nagel E (2016) Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 18:51
122. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al (2004) Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 25:1940–1965
123. Pilgrim TM, Wyss TR (2008) Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol* 124:283–292
124. Pizzino G, Bitto A, Crea P, et al (2017) Takotsubo syndrome and estrogen receptor genes: partners in crime? *J Cardiovasc Med Hagerstown Md* 18:268–276
125. Plácido R, Cunha Lopes B, Almeida AG, Rochitte CE (2016) The role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson* 18:68
126. Prasad A (2007) Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 115:e56-59
127. Prasad A, Lerman A, Rihal CS (2008) Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 155:408–417
128. Rajani R, Przedlacka A, Saha M, de Belder A (2010) Pancreatitis and the broken heart. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med* 17:27–29
129. Redfors B, Vedad R, Angerås O, et al (2015) Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 185:282–289
130. Rose JJ, Vanhecke TE, McCullough PA (2010) Subarachnoid hemorrhage with neurocardiogenic stunning. *Rev Cardiovasc Med* 11:254–263
131. Roshanzamir S, Showkathali R (2013) TakoTsubo Cardiomyopathy A Short Review. *Curr Cardiol Rev* 9:191–196
132. Rozema T, Klein LR (2016) Takotsubo cardiomyopathy: a case report and literature review. *Cardiol Young* 26:406–409
133. Said SM, Hahn J, Schmeißer A, Buerke M, Prondzinsky R, Braun-Dullaeus RC (2009) Takotsubo-Kardiomyopathie: Diagnose und Therapie. *Kardiologie* 3:211–219
134. Samuelov-Kinori L, Kinori M, Kogan Y, et al (2009) Takotsubo cardiomyopathy and QT interval prolongation: who are the patients at risk for torsades de pointes? *J Electrocardiol* 42:353–357.e1
135. Samuels MA (2007) The brain-heart connection. *Circulation* 116:77–84
136. Sandner TA, Theisen D, Bauner KU, Picciolo M, Reiser MF, Wintersperger BJ (2010) [Cardiac functional analysis with MRI]. *Radiol* 50:514–522

137. Sato M, Fujita S, Saito A, et al (2006) Increased incidence of transient left ventricular apical ballooning (so-called “Takotsubo” cardiomyopathy) after the mid-Niigata Prefecture earthquake. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 70:947–953
138. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, Wilson H, Srinivasan J, Horgan G, Broadhurst P, Newby DE, Henning A, Dawson DK (2017) Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation* 137:1039–1048
139. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, et al (2010) Clinical spectrum of tako-tsubo cardiomyopathy in Germany: results of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Dtsch Med Wochenschr* 135:1908–13
140. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, et al (2014) Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 176:199–205
141. Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, et al (2013) Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 166:584–588
142. Schultz T, Shao Y, Redfors B, Sverrisdóttir YB, Råmunddal T, Albertsson P, Matejka G, Omerovic E (2012) Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status. *Cardiology* 122:180–186
143. Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016) Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 9:e004077
144. Schuster A, Morton G, Hussain ST, et al (2013) The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol* 82:296–301
145. Schuster A, Paul M, Bettencourt N, et al (2015) Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 10:e0122858
146. Schuster A, Stahnke V-C, Unterberg-Buchwald C, et al (2015) Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 70:989–998
147. Schwarz K, Ahearn T, Srinivasan J, et al (2017) Alterations in Cardiac Deformation, Timing of Contraction and Relaxation, and Early Myocardial Fibrosis Accompany the Apparent Recovery of Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy: An End to the Concept of Transience. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 30:745–755
148. Sharkey SW, Maron BJ, Nelson P, Parpart M, Maron MS, Bristow MR (2009) Adrenergic receptor polymorphisms in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Cardiol* 53:53–57
149. Shetye A, Nazir SA, Squire IB, McCann GP (2015) Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. *World J Cardiol* 7:948–960
150. Singh K, Akashi YJ, Horowitz J (2016) Takotsubo Syndrome Therapy: Current Status and Future Directions. *Int Cardiovasc Forum J* 5:23–29
151. Skavdahl M, Steenbergen C, Clark J, Myers P, Demianenko T, Mao L, Rockman HA, Korach KS, Murphy E (2005) Estrogen receptor-beta mediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H469-476

152. Spinelli L, Trimarco V, Di Marino S, Marino M, Iaccharino G, Trimarco B (2010) L41Q polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *Eur J Heart Fail* 12:13–16
153. Stähli BE, Ruschitzka F, Enseleit F (2011) Isolated right ventricular ballooning syndrome: a new variant of transient cardiomyopathy. *Eur Heart J* 32:1821
154. Stiermaier T, Eitel C, Deneff S, Desch S, Schuler G, Thiele H, Eitel I (2015) Prevalence and Clinical Significance of Life-Threatening Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 65:2148–2150
155. Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, et al (2018) Right ventricular strain assessment by cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking allows optimized risk stratification in Takotsubo syndrome. *PLoS One* 13:e0202146
156. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, Vonthein R, Schuler G, Thiele H, Eitel I (2016) Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 18:650–656
157. Stiermaier T, Möller C, Graf T, Eitel C, Desch S, Thiele H, Eitel I (2016) Prognostic Usefulness of the Ballooning Pattern in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 118:1737–1741
158. Stöllberger C, Wegner C, Finsterer J (2011) Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. *Epilepsia* 52:e160–167
159. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A (2010) Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (tako-tsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? *J Am Coll Cardiol* 55:700–701
160. Szymanski C, Lévy F, Tribouilloy C (2014) Should LVEF be replaced by global longitudinal strain? *Heart Br Card Soc* 100:1655–1656
161. Taylor RJ, Moody WE, Umar F, et al (2015) Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16:871–881
162. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al (2015) Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 373:929–938
163. Thawornkaiwong A, Preawnim S, Wattanapermpool J (2003) Upregulation of beta 1-adrenergic receptors in ovariectomized rat hearts. *Life Sci* 72:1813–1824
164. Thiele H, de Waha S, Zeymer U, et al (2014) Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 64:1117–1124
165. Thiele H, Wöhrle J, Neuhaus P, et al (2010) Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention: design and rationale of the Abciximab Intracoronary versus intravenously Drug Application in ST-Elevation Myocardial Infarction (AIDA STEMI) trial. *Am Heart J* 159:547–554
166. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al (2001) Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 38:11–18
167. Tutarel O, Orwat S, Radke RM, Westhoff-Bleck M, Vossler C, Schülke C, Baumgartner H, Bauersachs J, Röntgen P, Diller G-P (2016) Assessment of myocardial function using MRI-based feature tracking in adults after atrial repair of transposition of the great arteries: Reference values and clinical utility. *Int J Cardiol* 220:246–250

168. Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I (2003) Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 42 Suppl 1:S117-119
169. Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, et al (2007) Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 71:565–573
170. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F (2008) Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack. *Ann N Y Acad Sci* 1148:479–485
171. Vo HQ, Marwick TH, Negishi K (2018) MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging* 11:196–205
172. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al (2015) Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 28:183–193
173. Vriz O, Minisini R, Citro R, Guerra V, Zito C, De Luca G, Pavan D, Pirisi M, Limongelli G, Bossone E (2011) Analysis of beta1 and beta2-adrenergic receptors polymorphism in patients with apical ballooning cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 66:787–790
174. Wedekind H, Möller K, Scholz KH (2006) [Tako-tsubo cardiomyopathy. Incidence in patients with acute coronary syndrome]. *Herz* 31:339–346
175. Weishaupt D, Koechli V, Marincek B (2009) Bildkontrast, Wie funktioniert MRI?, 6. Auflage. Springer, Heidelberg, p 9
176. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC (2005) Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352:539–548
177. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al (2011) 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 57:e215–e367
178. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH (2013) Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 26:185–191

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Verfassung dieser wissenschaftlichen Arbeit unterstützt haben.

In erster Linie gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Ingo Eitel, der mich mit diesem spannenden und innovativen Thema vertraut gemacht und diese Arbeit von der Erhebung und Auswertung der Daten bis zum Korrekturlesen hervorragend betreut hat. Seine fachliche Anleitung und stets positive motivierende Art haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Danke auch an das Team des Herzkatheterlabors für das bereitwillige Teilen eines Arbeitsplatzes im Planungsbüro.

Außerdem danke ich allen am Projekt beteiligten Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen aus den MRT-Abteilungen der Universität Leipzig und der St. Thomas Klinik des King's College London.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern für ihre uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während der gesamten Promotion.

Sehr herzlich möchte ich meinen Freunden für das Korrekturlesen danken.

Lebenslauf



PERSÖNLICHE DATEN

Name: Christina Edith Helene Villnow
Geburtsdatum: 16. Juli 1990
Geburtsort: Frankfurt am Main
Nationalität: deutsch

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2009–WS 2011 Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig
02/2012 1. Staatsexamen, Universität Leipzig
SS 2012–WS 2016 Studium der Humanmedizin, Universität zu Lübeck
WS 2013 Auslandssemester Karls-Universität, Prag
10/2015 2. Staatsexamen, Universität zu Lübeck
12/2016 3. Staatsexamen, Universität zu Lübeck

BERUFLICHER WERDEGANG

3/2017–12/2017 Screening-Assistentin betriebliche Gesundheitsförderung,
Heigel GmbH, Hanstedt
9/2017 Studentische Hilfskraft interdisziplinäre Notaufnahme,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
01/2018–4/2019 Assistenzärztin, Klinik für Pneumologie und Allgemeine
Innere Medizin, Kliniken des Main-Taunus-Kreises GmbH,
Hofheim
Seit 04/2019 Assistenzärztin, Klinik für Kardiologie, Angiologie und
Intensivmedizin, Kliniken des Main-Taunus-Kreises GmbH,
Bad Soden

ZEITLICHER RAHMEN DER DISSERTATION

09/2014 Vergabe des Themas
11/2014–07/2015 Datenerfassung und Literaturrecherche
01/2016–6/2020 Statistische Analyse und schriftliche Ausarbeitung

PUBLIKATION

Stiermaier T, Lange T, Chiribiri A, Möller C, Graf T, **Villnow C**, Raaz U, Villa A, Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Schuster A, Eitel I „Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study.“ Eur Radiol. 2018 Jun 7. doi: 10.1007/s00330-018-5475-2 (Impact factor: 4,014).