Diplomarbeit

Tako-Tsubo-Kardiomyopathie

Fallbericht: Herzkreislaufstillstand als Erstmanifestation einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie und Literaturübersicht

eingereicht von

Kerstin Rosina Waschnig

Mat.Nr.: 0533231

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinische Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Kardiologie

unter der Anleitung von

Ass.Prof.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Daniel Scherr

und

OA Dr.med.univ. Peter Lercher

Graz, 20. April 2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Alle Stellen, die direkt oder indirekt auf dem Gedankengut anderer Autoren beruhen, als solche kenntlich gemacht habe. Außerdem versichere ich, dass ich keine andere als die angegebenen Quellen verwendet habe.

Graz,20. April 2011 *Unterschrift:*

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit, um den Textfluss nicht zu beeinträchtigen, wurde auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten jedoch für beiderlei Geschlecht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, um mich bei all jenen zu bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Abreit unterstützt und zum erfolgreichen Studienabschluss beigetragen haben. Ein großer Dank geht an meinen Betreuer Herrn Ass.Prof.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Daniel Scherr. Obgleich er viele Kilometer entfernt war und ohnedies ein dicht gedrängtes Arbeitspensum hatte, stand er mir mit Rat und Tat zu Seite und machte die Durchführung dieser Arbeit durch seine großartige Motivation und Unterstützung überhaupt erst möglich. Darüber hinaus möchte ich mich auch bei meinem Co-Betreuer OA Dr. Peter Lercher herzlich bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, vor allem meinen Eltern, durch deren finanzielle Unterstützung dieses Ziel erreichbar wurde. Aber auch für die liebevolle Begleitung in all den Jahren meiner Ausbildung, wo sie mir in den schweren Zeiten Rückhalt gegeben und Mut zugesprochen haben. Durch sie konnte ich all meine Wünsche und Träume erfüllen. Auch meinen Freunden und Studienkollegen möchte ich meinen Dank aussprechen. Es war eine wunderschöne Studienzeit, in der wir gemeinsam viele Hürden gemeistert haben. Vielen Dank für die zahlreichen, schönen Momente, die den Alltag so abwechslungsreich und lebenswert gemacht haben.

Dankeschön an meinen Freund Michael, der mich während des Praktikums und der Verfassung dieser Diplomarbeit durch die Tiefen begleitete, ein offenes Ohr für meine Probleme hatte und mir immer wieder neue Kraft gab. Ebenso möchte ich herzlichsten Dank meinem Onkel Alois aussprechen, der mich von Anfang an in meiner Entscheidung zu diesem Studium bestärkt und sich für mein Weiterkommen eingesetzt hat. Durch seine Hilfe waren viele Hindernisse leichter zu überwinden. Zu guter Letzt danke ich allen Personen, die mich auf meinem Weg begleitet, meine Persönlichkeit geprägt und mich zu dem Menschen gemacht haben, der ich heute bin.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung II

Danksagung III

Inhaltsverzeichnis IV

Abkürzungen VII

Abbildungsverzeichnis X

Tabellenverzeichnis XIII

Zusammenfassung XIV

Abstract XV

Fallpräsentation 1

1 Akutgeschehen 1

2 Stationärer Aufenthalt 4

2.1 Echokardiographie 6

2.2 Koronarangiographie und Ventrikulographie 8

2.3 Elektrokardiogramm 9

2.4 Thoraxröntgen 10

2.5 Magnetresonanz 11

2.6 Psychologisches Konsil 12

2.7 ICD-Kontrolle 12

3 Nachsorge 13

3.1 Erste Kontrolle 13

3.2 Zweite Kontrolle 14

3.3 Dritte Kontrolle 15

Tako-Tsubo – Eine Übersicht 17

1 Definition 17

2 Epidemiologie 17

3 Ätiologie 18

4 Klinik 19

5 Pathogenese 20

5.1 Theorie der epimyokardialen Vasospasmen 20

5.2 Theorie der gestörten Mikrozirkulation 21

5.3 Theorie der dynamischen Obstruktion des linken Ausflusstraktes 22

5.4 Theorie des Katecholamin-induzierten Kardiomyozyten-schadens 23

5.5 Theorie des relativen Östrogenmangels 26

6 Diagnostikverfahren 28

6.1 Elektrokardiogramm 28

6.2 Labor 32

6.3 Echokardiographie 32

6.4 Koronarangiographie und Ventrikulographie 33

6.5 Magnetresonanztomographie 35

6.6 SPECT 37

6.7 Myokardbiopsie 39

7 Differentialdiagnosen 41

7.1 Das akute Koronarsyndrom 41

7.1.1 Akuter Herzinfarkt 41

7.1.2 Instabile Angina pectoris 42

7.1.3 Plötzlicher Herztod 43

7.2 Die Pulmonalarterienembolie 44

7.3 Perikarditis 45

7.4 Aortendissektion 46

7.5 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie 47

7.6 Andere Differentialdiagnosen 47

8 Therapie 50

9 Komplikationen 54

9.1 Thromben/ Embolie 54

9.2 Kardiogener Schock 55

9.3 Ventrikelruptur 56

9.4 Rhythmusstörung 56

10 Rezidiv und Prognose 58

Diskussion - Der Fall im Vergleich 60

Literaturverzeichnis XVI

Curriculum vitae XXVI

Abkürzungen

123I-MIBG..... Iod-123-MetalodBenzylGuanidin

ABS.....Apical Ballooning Syndrome

ACC ..... American College of Cardiology

ACE.....Angiotensin Converting Enzyme

ACLS .....Advanced Cardiac Life Support (Erweiterte lebensrettende .....Sofortmaßnahmen)

ACS..... Akutes Coronar Syndrom

AHA .....American Heart Association

AP-Symptomatik.....Angina Pectoris Symptomatik

ARVC .....Arrhythmogene Rechtsventrikuläre KardioMyopathie

ASB..... Assisted Spontaneous Breathing (unterstützte Spontanbeatmung)

ASV.....Assisted Spontaneous Ventilation (unterstützte Spontanbeatmung)

BNP..... Brain Natriuretic Peptide = B-Type Natiuretic Peptide

CPR.....Cardiopulmonary Resuscitation (Herz-Lungen Wiederbelebung)

CRP.....C-Reaktives Protein

ECMO .....ExtraCorporale MembranOxigenierung

ECLS..... ExtraCorporeal Life Support (extrakorporale Lebensunterstützung)

EDV..... Enddiastolisches Volumen

EF.....EjektionsFraktion ((EF = (EDV-ESV) / EDV), Auswurffraktion)

EKG .....ElektroKardioGramm

ESV.....EndSystolisches Volumen

GCS ..... Glasgow Coma Scale

HSM .....HerzSchrittMacher

HZV ..... HerzZeitVolumen

IABP.....IntraAortale BallonPumpe

ICD ..... Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator

IEG ....Immediate Early Genes (Gene, welche innerhalb weniger Minuten nach .....Stimulation einer Zelle transkribiert werden)

LVMM.....LinksVentrikuläre MuskelMasse

LVOT..... Left Ventricular Outflow Tract (Linksventrikulärer Ausflusstrakt)

MI .....MyokardInfarkt (Herzinfarkt)

MINS ..... MitralklappenINSuffizienz

mRNA ..... messenger RiboNucleic Acid (Messenger Ribonukleinsäure)

MRT ..... **MagnetResonanzTomographie**

NOS ..... **Nitric Oxide Synthase (Stickstoffmonoxid-Synsthase)**

NONSTEMI ..... **Non ST-Elevation Myocard Infarction** ..... **(Nicht-ST-Hebungsherzinfarkt)**

PAP ..... **Pulmonary Artery Pressure (Pulmonalarteriendruck)**

PET ..... **PositronenEmissionsTomographie**

PiCCO ..... **Pulse Contour CardiacOutput (Pulskonturherzzeitvolumen)**

RV ..... **Rechter Ventrikel bzw. rechtsventrikulär**

SCD ..... **Sudden Cardiac Death (Plötzlicher Herztod)**

SPECT ..... **Single Photon Emissions ComputerTomographie**

STEMI ..... **ST-Elevation Myocard Infarction (ST-Hebungsherzinfarkt)**

SV ..... **Schlagvolumen**

TIMI ..... **Thrombolysis In Myocardial Infarction (Klassifikation zur** ..... **Beurteilung der Koronarperfusion)**

TRINS ..... **TRikuspidalklappenINSuffizienz**

TTC ..... **Tako-Tsubo-Cardiomyopathy**

VF ..... **Ventricular Fibrillation (Kammerflimmern)**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Echokardiographie der Patientin während der Systole im 2-Kammer-Blick (oberes Bild) bzw. im 4-Kammer-Blick (unteres Bild). Es zeigt sich das typische Bild einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie mit schwerer Hypokinesie bis Akinesie der apikalen Segmente (siehe Pfeil). LA = Linker Vorhof, LV = Linke Kammer, MK = Mitralklappe, RA = Rechter Vorhof 7

Abbildung 2: Koronarangiographie und Ventrikulographie der Patientin am Tag der Übernahmen. Die Koronarangiographie zeigt weder eine Stenose der linken Herzkranzarterien (linkes, oberes Bild) noch der rechten Herzkranzarterie (rechtes, oberes Bild). Die Ventrikulographie, in der unteren Bildreihe lässt deutlich die Dys- bis Akinesie der Herzspitze sowohl in der Systole (links) als auch in der Diastole (rechts), sowie die hyperkontraktile Basis in der systolischen Phase erkennen. RCA = rechte Koronararterie, LAD = Ramus interventrikularis anterior, RCX = Ramus circumflexus 8

Abbildung 3: EKG-Verlauf der Patientin. Es ist am 3.Tag ein negatives T in den Ableitungen II, III, aVF und V4-V6 zu sehen, am 4.Tag terminal negative T-Wellen in II, III und V3-V5, am 8.Tag ein negatives T in II, aVF, V3-V6, am 19.Tag negative T-Wellen in II, III; aVF, V4-V6 und am 123.Tag terminal negative T-Wellen in V4-V6..... 10

Abbildung 4: MR im Cine-Mode in der systolischen (linke Abbildung) und diastolischen Phase. Eindeutig ist die eigeschränkte Wandbewegungsstörung mit Dyskinesie bis Akinesie des Apex und des anteroseptalen, sowie anterolateralen Bereiches zu erkennen. Als Nebenbefund sieht man Pleuraergüsse beidseits. LV = linker Ventrikel, Aorta desc. = Aorta descendens, LK = linke Kammer, LV = linker Vorhof, RK = rechte Kammer, RV = rechter Vorhof 11

Abbildung 5: (adaptiert und übersetzt nach Akashi et. al): Mögliche, pathophysiologische Mechanismen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie 25

Abbildung 6: Typischer Verlauf der EKG-Veränderungen bei einer Tako-Tsubo-Patientin. Man erkennt ST-Hebungen am ersten Tag, welche sich am zweiten Tag bereits zur T-Negativierung geändert haben. Im Verlauf werden diese geringer. Am Tag 34 ist wieder eine vollständige Normalisierung des EKGs gegeben 30

Abbildung 7: Echokardiographiebild eines Tako-Tsubo-Patienten. Das linke Bild zeigt die Diastole, das rechte Bild die systolische Phase mit typischem apikalen Ballooning. 33

Abbildung 8: Die oberen Abbildungen zeigen eine Koronarangiographie eines Patienten mit Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. Eine signifikante Stenose kann sowohl an der linken Koronararterie (links), als auch an der rechten Koronararterie (rechts) ausgeschlossen werden. Die unteren Bilder zeigen eine Ventrikulographie in der diastolischen (links) und systolischen (rechts) Phase. Dabei deutlich die hyperkontraktile Basis und das Ballooning der Herzspitze erkennbar. 35

Abbildung 9: MRT-Bild im Cine-Mode. Diastole (links) und Systole (rechts) im Vergleich. Deutlich lässt sich die Dyskinesie der Herzspitze und das apikale Ballooning sehen (Sternchen). 37

Abbildung 10: Verlauf einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie im 99mTc-tetrofosmin SPECT. Es ist zu erkennen, dass sich die Perfusionsstörung im Verlauf bis zur Normalisierung bessert. Das erste, linke Bild zeigt die akute Phase, mit verminderter Aufnahme von 99mTc-tetrofosmin und somit verminderte myokardiale Durchblutung. In den weiteren Bildern kommt es zur besseren Aufnahme des Radionuklids, was eine verbesserte Perfusion bedeutet..... 38

Abbildung 11: Myokardbiopsie einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie im Elektronenmikroskop. Es lässt sich eine Aufhebung der typischen Anordnung von zytoskeletalen, sowie kontraktilen Proteinen erkennen. Kontraktionsbänder (Pfeile) geben Hinweis auf exzessive Katecholaminspiegel..... 40

Abbildung 12: Schema für die Herangehensweise bei Tako-Tsubo-Patienten 50

Abbildung 13: Ventrikulographiebild der 73-jähringen Patientin. Das für die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie typische Bild der apikalen Wandbewegungsstörung ist deutlich zu erkennen 62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verlauf der Laborparameter bei der Patientin. Die fettgedruckten Werte entsprechen einer Erhöhung über dem Normbereich. Man kann erkennen, dass die akuten Herzenzyme erhöht waren und im Verlauf bis zum 9. Tag wieder im Normbereich lagen. Das NT-proBNP war ebenfalls im Verlauf deutlich rückläufig. CK…Creatin-Kinase, CK-MB…Creatin-Kinase Muscle-Brain, LDH(Laktat-Dehydrogenase) 6

Tabelle 2: Triggerfaktoren für das Auslösen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie 19

Tabelle 3: Untersuchungsverfahren für die Diagnosestellung eines ABS, mit den wichtigsten pathologischen Befunden der jeweiligen Diagnostikmethode..... 31

Tabelle 4: Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie 40

Tabelle 5: Risikofaktoren für die erhöhte Wahrscheinlichkeit einen plötzlichen Herztod zu erleiden 44

Tabelle 6: Mögliche Differentialdiagnosen bei Verdachtsdiagnose Morbus Tako-Tsubo 49

Tabelle 7: Komplikationen, die bei einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie auftreten können. 57

Zusammenfassung

Hintergrund: Die TTC (Tako-Tsubo-Cardiomyopathy) beschreibt ein Krankheitsbild mit vorübergehender, kontraktiler Dysfunktion des Herzens. Dieses Bild wurde im Jahr 1990 erstmals von Sato et al. in Japan beschrieben, findet allerdings ein weltweites Auftreten. Es handelt sich um ein prinzipiell reversibles Zustandsbild, welches die Klinik eines akuten Myokardinfarktes imitiert, jedoch ohne relevante Koronarstenosen vorzuweisen. Hauptsächlich sind Frauen im postmenopausalen Alter, nach Auftreten eines physikalischen oder psychischen Stressfaktors, betroffen. Die Krankheit äußert sich mit akutem Thoraxschmerz, Dyspnoe, in Begleitung von EKG (Elektrokardiogramm)-Veränderungen und geringem Anstieg der Herzenzyme. Typisch für diese Erkrankung ist das Bild einer akuten myokardialen Wandbewegungsstörung mit Akinesie des linksventrikulären Apex und hyperkontraktiler Basis. Der pathophysiologische Mechanismus ist bis heute ungeklärt und lässt nur Vermutungen zu. Derzeit gibt es keinen gültigen Ablauf für die Therapie dieser Krankheit. Da es aber der Klinik eines akuten Koronarsyndroms ähnelt und auch Komplikationen, wie Thrombenbildung, kardiogener Schock und Rhythmusstörungen auftreten können, ist die initiale Therapie an die des akuten Myokardinfarktes angelehnt.

Fallpräsentation: In der vorliegenden Arbeit wird der seltene Fall einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie mit Herzkreislaufstillstand als Erstmanifestation präsentiert. Diese Form der Komplikation wurde in der Literatur bislang erst wenige Male beschriebenen.

Schlussfolgerung: Der untersuchte Fall zeigte einen typischen Verlauf einer TTC mit atypischer Erstmanifestation. Die Symptome begannen klassisch mit thorakalem Druckgefühl, wobei es dann zur seltenen Komplikation eines Herzkreislaufstillstandes bei Kammerflimmern mit notwendiger externer Defibrillation kam. Auch das Alter der Patientin weicht vom Normbereich ab. Eine Woche nach dem Geschehen bekam die Patientin einen ICD (Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator) implantiert. Bereits ein Monat nach dem Ereignis stellte sich eine komplette Rückbildung der Wandbewegungsstörungen, ohne linksventrikuläre Funktionseinschränkung ein.

Abstract

Background: The TTC describes a disease pattern with transitional contractile dysfunction of the heart. What appears worldwide nowadays was described in 1990 by Sato et al. in Japan for the first time. Generally it is displayed by a reversible status image which imitates the clinic of an acute myocardial infarction without showing relevant coronary stenosis. Mostly women in their postmenopausal age are affected, after the appearance of a physical or psychic stress factor. Representative symptoms of this disease are thorax pain, dyspnea accompanied by ECG (electrocardiogram) changes and marginal rise of the heart enzymes. A typical pattern for this affection is an acute regional wall motion abnormality with akinesia of the left ventricular apex and hyper contractile basis. So far the pathophysiological mechanism is unexplained and only admits assumptions. Still there is no real valid course of action available to administer therapy for this disease. Initially the therapy is based on the one of an acute myocardial infarction, since there are similarities to the clinic of an acute coronary syndrome. These are for example the appearance of complications like thromboembolism, cardiogenic shock and arrhythmia.

Case presentation: In the present thesis the rarely appearing case of a TTC with ventricular fibrillation as a primary manifestation is presented. Up to now this type of complication is rarely mentioned in literature.

Conclusion: The examined case shows a typical progression of a TTC with atypical primary manifestation. Chest pain was one of the classical first symptoms which led to a rare complication in form of cardiac arrest at ventricular fibrillation. Additionally the age of the patients deviates out of the normal range. One week after the primary incidence the patient got an ICD. A complete remission of the wall motion disorder appeared just one month after the incidence, without left ventricular functional constraints to appear.

Fallpräsentation

1 Akutgeschehen

Eine 50-jährige Patientin (L.B.) kam wegen plötzlich aufgetretenem, seit wenigen Stunden bestehendem thorakalem Druckgefühl, Dyspnoe, sowie Nausea (ohne Erbrechen) und zunehmender Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit mit subjektivem Schwindelgefühl in die Ambulanz eines peripheren Krankenhauses. Außerdem berichtete sie bei der Aufnahme über Parästhesien und leichtes Druckgefühl in den Armen.

Laut Anamnese bestand keine Dauermedikation. Weiteres waren keine Allergien bekannt. An Vorerkrankungen existierte lediglich ein Status post Appendektomie und ein Status post Ovarialfibrom rechts. Die Familienanamnese ergab eine mögliche Vorbelastung aufgrund einer koronaren Herzerkrankung der Mutter.

In der Notfallaufnahme zeigten sich im Auskultationsbefund das Herz rein, rhythmisch, normokard und die Lunge eine Vesiculäratmung ohne Nebengeräusche. Die Perkussion der Lunge ergab einen beidseits sonoren Klopfschall, sowie atemverschiebliche Lungenbasen. Es gab keine Anzeichen für das Vorliegen eines Meningismus, die Hirnnervenaustrittspunkte waren frei. Die Pupillen präsentierten sich seitengleich, isocor und reagierten prompt auf Licht. Die Zunge sowie der Mund- und Rachenraum zeigten sich bland. Es konnten keine pathologisch vergrößerten Lymphknoten getastet werden. Die Bauchdecke palpierte sich weich und ohne Resistenzen. Ebenso lag kein Druckschmerz oder Abwehrspannung vor. Die Auskultation ergab lebhafte Darmgeräusche in allen vier Quadranten. Die Nierenlager wiesen keinen Klopfschmerz auf. Sowohl die Pulse der oberen, als auch der unteren Extremität waren zum Zeitpunkt der Untersuchung gut tastbar. Es gab keinen Hinweis auf Varizen oder Stauungsödeme. Alle Extremitäten, wie auch die Wirbelsäule zeigten sich aktiv und passiv frei beweglich. Die Untersuchung der Reflexe ergab keinen pathologischen Befund. Die Patientin erschien subjektiv agitiert und verängstigt.

Die Blutdruckmessung nach Riva-Rocci ergab einen Wert von 145/89 mmHg. Das EKG zeigte laut Befund einen Sinusrhythmus mit 72 Schlägen pro Minute, Steiltyp, neg. T in V1, biphasisches T in V2, sowie eine ST-Senkung in der Ableitung V3.

Wenige Minuten nach der Dokumentation dieser Anamnese synkopierte Frau L.B in sitzender Position in der Notfallsambulanz. Der vom anwesenden Arzt sofort durchgeführte Notfallcheck zeigte Bewusstlosigkeit, sowie fehlende Atmung und Pulslosigkeit, woraufhin mit der kardiopulmonalen Reanimation begonnen wurde. Im EKG zeigte sich das Bild eines Kammerflimmerns, weshalb die Patientin einmal mit 360 Joule biphasisch defibrilliert wurde und in ein VH-Flimmern mit normofrequentem Kammerrhythmus umschlug. Der Puls der A. carotis war eindeutig tastbar. Die Frau wurde intubiert und begann spontan zu atmen. Es zeigten sich eine gute Sauerstoffsättigung, sowie ein weiterhin gut palpabler Puls. Nach ca. einer Minute kam es zum erneuten Auftreten von Kammerflimmerrn, begleitet von einem klonischen Krampfanfall, woraufhin nochmals mit 360 Joule extern defibrilliert wurde und die Patientin in einen Sinusrhythmus mit normokarder Kammerfrequenz konvertierte. Abermals war der arterielle Puls der A. carotis eindeutig palpabel. Die Patientin wurde umgehend auf die interdisziplinäre Intensivstation des peripheren Krankenhauses transferiert.

Bei der Aufnahme an der Intensivstation zeigte sich eine analgosedierte, intubierte Patientin, welche assistiert maschinell beatmet wurde, deren Sättigung bei 96% und der Blutdruck im Normbereich lag. Die Pupillen waren beidseits weitgestellt, mit träger Lichtreaktion. Sie befand sich im stabilen, normofrequenten Sinusrhythmus. Im EKG präsentierte sich eine normale PQ-Zeit, der QRS-Komplex schmal, die Endstrecken waren konkordant und wiesen keinen Anhaltspunkt für ein akutes Koronargeschehen auf. Laut Echokardiographiebefund zeigten sich die Vorhöfe und Herzkammern in normaler Größe, sowie die Wanddicke im Normbereich. Es bestand eine gute linksventrikuläre Funktion, die Klappen zeigten sich unauffällig. Weiteres bestand eine A- bis Hypokinesie im apikal-septalen Bereich. Ein Perikarderguss konnte ausgeschlossen werden.

Da weiterhin klonische Krampfanfälle auftraten, wurde ein neurologisches Konsil eingefordert und daraufhin ein Schädel-CT veranlasst. Dort zeigten sich weder

Blutungen, noch Raumforderungen oder Zeichen einer Ischämie. Aufgrund der initialen Klinik wurde die Notfallsdiagnose eines Herzkreislaufstillstandes auf der Basis eines akuten Koronarsyndroms diagnostiziert. Es wurde eine Therapie mittels Heparin i.v., Plavix und Aspirin i.v., sowie niedrigdosiertem Katecholamin (Dobutamin) eingeleitet. Zusätzlich erfolgte bei der Patientin eine intravenöse, isotone Flüssigkeitssubstitution.

Am nächsten Tag zeigte sich die Frau im kreislaufstabilen Zustand. Die Herzenzyme wiesen eine steigende Tendenz auf. Das EKG präsentierte einen Sinusrhythmus mit normaler Herzfrequenz und PQ-Überleitung, sowie einen schlanken QRS-Komplex. Weiters waren in den Ableitungen I, II, III. aVF und V3-V6 negative T-Wellen vorhanden. Die Kontroll-Echokardiographie ergab normal dimensionierte Herzhöhlen. Akinesie mit geringer Dyskinesie der Herzspitze und anliegenden distalen Anteilen aller Herzhöhlen. Außerdem eine gute Beweglichkeit der Herzbasis, sowie eine global hochgradig eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels. Die errechnete EF (Ejektionsfraktion) nach Simpson (Scheibchen-summationsmethode) lag um die 30%. Weiteres bestand eine geringe Mitralklappeninsuffizienz mit leichtem Prolaps des vorderen Segelanteils, sowie eine Trikuspidalinsuffizienz Grad I ohne Dilatation des rechten Herzens. Sowohl die Aorten- als auch die Pulmonalklappe stellten sich in der Echokardiographie unauffällig dar. Zum Zeitpunkt der Untersuchung konnte kein Perikarderguss festgestellt werden. Sowohl die Sedierung als auch die Analgesie wurden ausgeleitet, woraufhin die Patientin bei lauter Ansprache mit dem Öffnen der Augen reagierte. Die assistierte mechanische Ventilation erfolgte über ASB (assisted spontaneous breathing) Modus.
Am dritten Tag nach der Aufnahme wurde die niedrigdosierte Katecholamintherapie mit Dobutamin abgesetzt. Am Nachmittag dieses Tages wurde die Patientin extubiert. Zunächst befand sie sich im somnolenten Zustand, wohl aber kontaktierbar mit adäquaten Reflexen.

Am folgenden Tag wurde die Patientin im hämodynamisch und respiratorisch stabilen und mittlerweile neurologisch unauffälligen Zustand in Arztbegleitung an die kardiologische Intensivstation der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz zur Koronarangiographie überstellt.

2 Stationärer Aufenthalt

Es erfolgte die Übernahme der Patientin vom peripheren LKH bei Zustand nach cardiopulmonaler Reanimation wegen ventrikulären Flimmerns und NONSTEMI (Non ST-Elevation Myocard Infarction) auf die Intensivstation der Universitätsklinik Graz für Innere Medizin.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme befand sich die Patientin im kardiorespiratorisch stabilen Zustand. Sie schien völlig orientiert, mit einem GCS (Glasgow Coma Scale) von 15. Die Frau berichtete über ein leichtes, thorakales Druckgefühl ohne Ausstrahlung und ohne Dyspnoe. Bezüglich kardialer Risikofaktoren fand sich anamnestisch nur eine positive Familienanamnese. (Die Mutter hatte eine koronare Herzerkrankung). Allergien waren keine bekannt.

Im physikalischen Status zeigten sich im Auskultationsbefund die Herztöne rein, rhythmisch, im normofrequenten Bereich, ohne pathologische Herzgeräusche. Die Lunge wies ein vesikuläres Atemgeräusch über beiden Lungenflügeln auf, ohne begleitende Rasselgeräusche. Die Bauchdecke palpierte sich weich und ohne Druckschmerz oder Abwehrspannung. Die Nierenlager waren beidseits frei. Alle Pulse erwiesen sich als gut tastbar. Es gab keinen Hinweis auf Varizen oder Beinödeme.

Das EKG bei Aufnahme zeigte einen Sinusrhythmus mit 67 Schlägen pro Minute, einen normalen Lagetyp, sowie eine regelrechte PQ-Zeit. Der QRS-Komplex wirkte schmal, der R-Anstieg war träge. In den Ableitungen II, III, aVF und V4-V6 konnte eine negative T-Welle diagnostiziert werden.

Die Frau war bereits mit einem Cavakatheter und einer arteriellen Leitung inguinal rechts für PiCCO-Katheter (Pulse Contour Cardiac Output) versorgt.
(Mittels PiCCO Katheter wird das Herzzeitvolumen sowohl diskontinuierlich über die transpulmonale Thermodilutiontechnik, als auch kontinuierlich mittels arterieller Pulskonturanalyse ermittelt. Ebenso wird vom PiCCO die Pulsfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck gemessen und der mittlere arterielle Blutdruck abgeleitet. Bei der Analyse der Thermodilutionskurve werden die mittlere Durchgangszeit (MTt) und die exponentielle Abfallzeit (DSt) zur Erhebung von intra- und extravaskulären Flüssigkeitsstatus verwendet. (1))

Noch am selben Tag folgte eine Herzkatheteruntersuchung. Dabei konnte weder in der rechten Koronararterie noch in den beiden Hauptästen der linken Herzkranzarterie eine relevante Verengung detektiert werden. In der Ventrikulographie zeigte sich eine Dys- bis Akinesie des Apex, woraus die Diagnose Morbus Tako-Tsubo gestellt und eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden konnte.
Während der Nacht ergaben sich keinerlei Besonderheiten. Die Patientin war rhythmusstabil, die Herzfermente und das BNP (Brain Natriuretic Peptide) waren jedoch weiterhin erhöht, weshalb man sich für die Einleitung des Betablockers Bisoprolol 1x 2,5 mg täglich und des ACE-Hemmers Enalapril 1x 5 mg täglich entschloss. Laut rhythmologischem Konsil war eine ICD-Implantation aus sekundärprophylaktischer Indikation (überlebter plötzlicher Herzkreislaufstillstand) für den kommenden Tag vorgesehen. Im weiteren Verlauf wurden T-ASS 100 mg und Plavix 75 mg abgesetzt, sowie die subkutane niedermolekulare Heparindosis von 120 mg auf 40 mg Tagesdosis reduziert.

Am nächsten Tag erfolgte die stationäre Übernahme von der Klinischen Abteilung für Transplantationschirurgie zur geplanten ICD-Implantation bei Status post VF (Kammerflimmern). Noch am selben Tag wurde die Operation durchgeführt. Der Patientin wurde ein 2-Kammer-ICD links pektoral eingesetzt. Sowohl die Operation als auch der postoperative Verlauf gestalteten sich komplikationslos. Eine kardiologische Kontrolle des ICDs nach Implantation ergab eine einwandfreie Funktion zum Zeitpunkt der Untersuchung.

Am darauffolgenden Tag konnte die Frau mit blanden Wundverhältnissen auf die medizinische Abteilung rücktransferiert werden.

Am achten postoperativen Tag konnte Frau L. subjektiv beschwerdefrei, mit normaler Körpertemperatur, rückläufigen Entzündungsparametern (nach durchgemachtem postoperativem Harnwegsinfekt) und im kardiorespiratorisch stabilen Zustand nach Hause entlassen werden.

Während des stationären Aufenthaltes wurden folgende Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 1: *Verlauf der Laborparameter bei der Patientin. Die fettgedruckten Werte entsprechen einer Erhöhung über dem Normbereich. Man kann erkennen, dass die akuten Herzenzyme erhöht waren und im Verlauf bis zum 9. Tag wieder im Normbereich lagen. Das NT-proBNP war ebenfalls im Verlauf deutlich rückläufig. CK…Creatin-Kinase, CK-MB…Creatin-Kinase Muscle-Brain, LDH…Laktat-Dehydrogenase*

Verlauf der Laborparameter

	4.d	5.d	6.d	7.d	9.d	20.d	55.d	123.d
CK (U/l)	**318**	**227**	143	**271**	**259**	37	62	107
CK-MB (U/l)	16	10	9	9	7	3	7	7
LDH (U/l)	**271**	**263**	-	**305**	**312**	234	200	208
Troponin T (ng/ml)	**0,622**	**0,676**	-	**0,144**	0,012	<0,010	<0,010	<0,010
Myoglobin (ng/ml)	26,8	26,7	-	**66,6**	<21,0	<21,0	<21,0	26,4
NT-proBNP pg/ml)	-	**2323**	-	**2219**	**3123**	**1732**	**560**	**608**

2.1 Echokardiographie

Der Herzultraschall zeigte am Tag der Übernahme eine normale Dimension des linken Ventrikels, sowie eine normale Wandstärke. Der Apex und Teile der mid-Segmente waren von einer Hypokinesie betroffen. Die Dimension und Funktion des rechten Ventrikels ergab einen normalen Befund. Beide Vorhöfe stellten sich in normaler Größe dar. Die Aortenklappe schien unauffällig. Sowohl die Mitralklappe als auch die Trikuspidalklappe wiesen eine 0 - I-gradige Insuffizienz auf. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag kein ersichtlicher Perikarderguss vor.

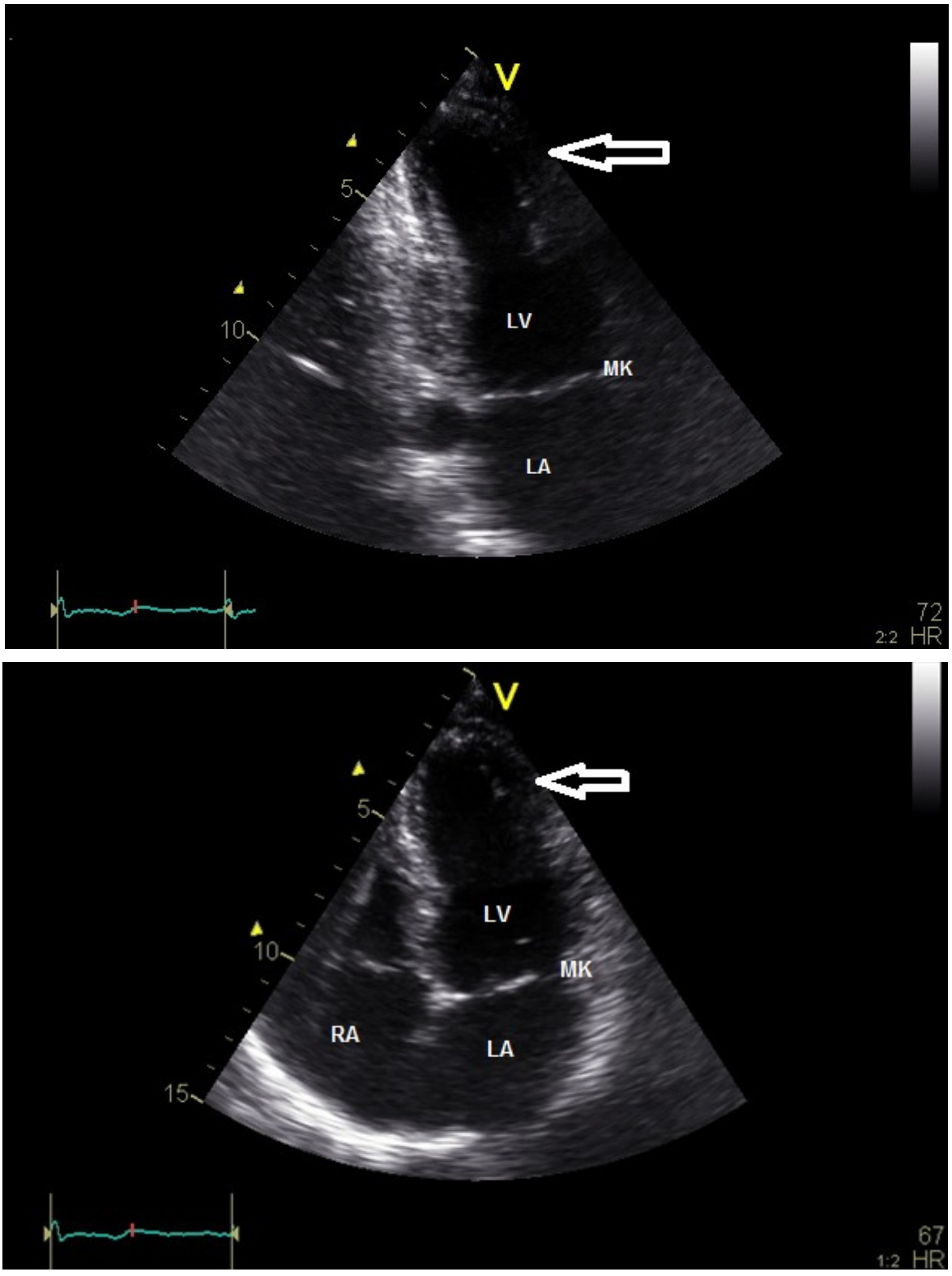

Abbildung 1: *Echokardiographie der Patientin während der Systole im 2-Kammer-Blick (oberes Bild) bzw. im 4-Kammer-Blick (unteres Bild). Es zeigt sich das typische Bild einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie mit schwerer Hypokinesie bis Akinesie der apikalen Segmente (siehe Pfeil). LA = Linker Vorhof, LV = Linke Kammer, MK = Mitralklappe, RA = Rechter Vorhof*

2.2 Koronarangiographie und Ventrikulographie

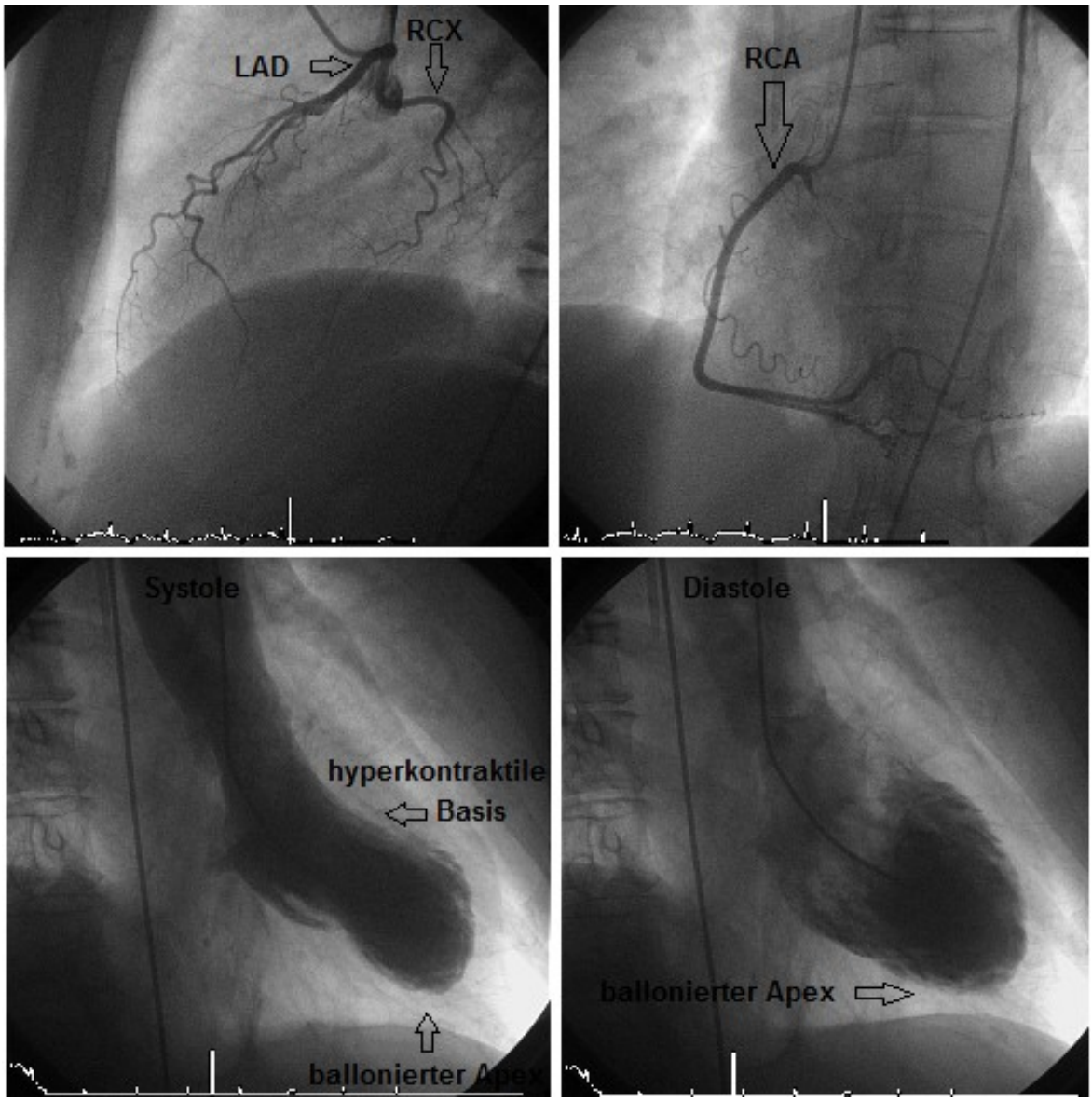

Abbildung 2: *Koronarangiographie und Ventrikulographie der Patientin am Tag der Übernahmen. Die Koronarangiographie zeigt weder eine Stenose der linken Herzkranzarterien (linkes, oberes Bild) noch der rechten Herzkranzarterie (rechtes, oberes Bild). Die Ventrikulographie, in der unteren Bildreihe lässt deutlich die Dys- bis Akinesie der Herzspitze sowohl in der Systole (links) als auch in der Diastole (rechts), sowie die hyperkontraktile Basis in der systolischen Phase erkennen. RCA = rechte Koronararterie, LAD = Ramus interventrikularis anterior, RCX = Ramus circumflexus*

Noch am Tag der Übernahme wurde eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Ventrikulographie zum Ausschluss relevanter Koronarstenosen durchgeführt. Die Herzfrequenz betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 65 Schläge pro Minute. In der Ventrikulographie konnte man eine Akinesie bis Dyskinesie im Bereich der Herzspitze erkennen. Die anderen Wandabschnitte wiesen eine Normo- bis Hyperkinesie auf. Der systolische Druck betrug im linken Ventrikel 139mmHg, in der Aorta ascendens 132mmHg. Der diastolische Druck ergab linksventrikulär 22mmHg, in der Aorta ascendens 78mmHg. Der mittlere Blutdruck betrug 102mmHg. Sowohl die rechte Koronararterie, als auch die beiden Hauptäste der linken Koronararterie wiesen blande Verhältnisse, ohne relevante Stenosen auf. Während der Untersuchung ergaben sich keinerlei Komplikationen. Eine koronare Herzerkrankung konnte ausgeschlossen und die Diagnose Tako-Tsubo-Kardiomyopathie aufgrund der sichtbaren Wandbewegungsstörugen und der blanden Herzkranzgefäße gestellt werden.

2.3 Elektrokardiogramm

Das EKG am zweiten Tag nach Übernahme dokumentierte einen normofrequenten Sinusrhythmus mit 66 Schlägen pro Minute. Es handelte sich um einen Steiltyp mit einer PQ-Zeit von 140 msec. Der QRS-Komplex war schmal, die Endstrecken zeigten ein terminal negatives T in den Ableitungen V3-V5. Der RS-Umschlag erfolgte zwischen V3 und V4.

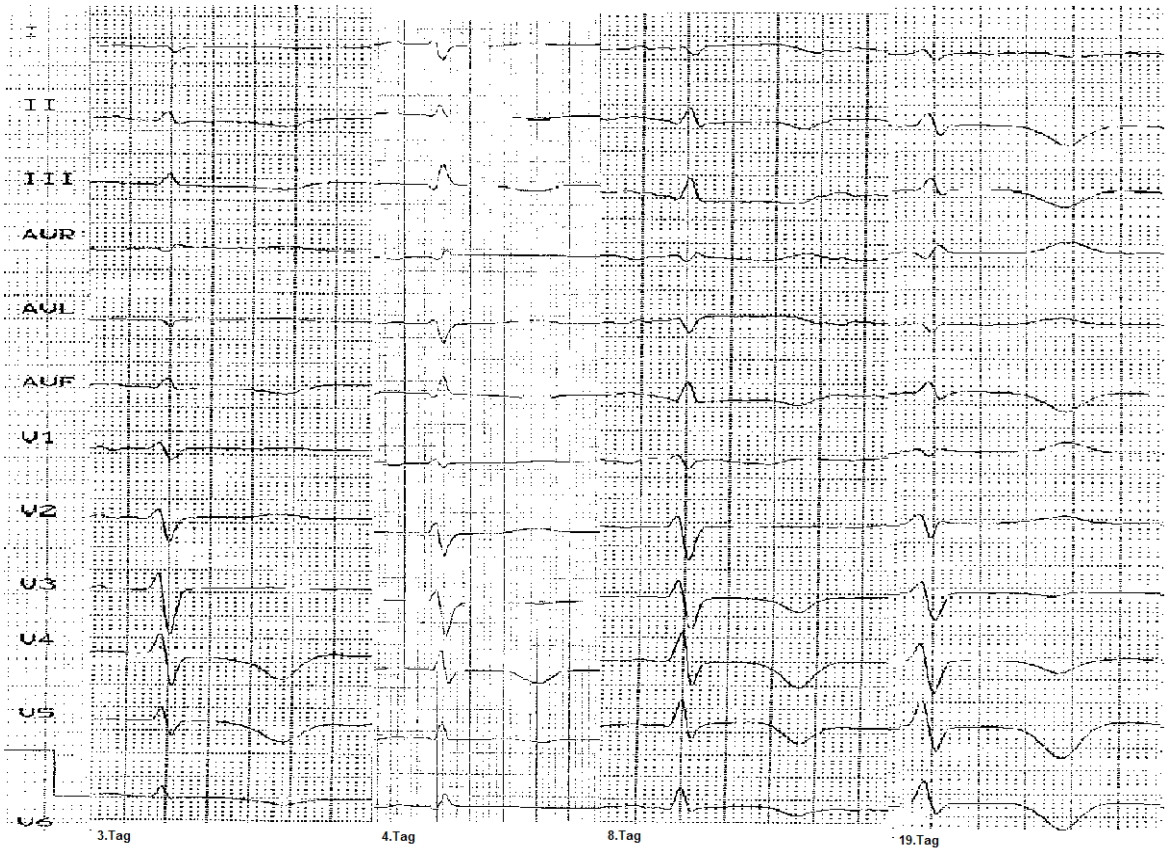

Abbildung 3: *EKG-Verlauf der Patientin. Es ist am 3.Tag ein negatives T in den Ableitungen II, III, aVF und V4-V6 zu sehen, am 4.Tag terminal negative T-Wellen in II, III und V3-V5, am 8.Tag ein negatives T in II, aVF, V3-V6, am 19.Tag negative T-Wellen in II, III; aVF, V4-V6 und am 123.Tag terminal negative T-Wellen in V4-V6.*

2.4 Thoraxröntgen

Im Thoraxröntgen am Tag nach Übernahme konnte man ein grenzwertig großes Herz mit Linksbetonung erkennen. Es zeigten sich Zeichen einer pulmonal venösen Druckerhöhung mit betonten, unscharf konturierten Hilusstrukturen. Es fanden sich im Bereich der Lunge keine entzündlichen Infiltrate, ebenso keine Pleuraergüsse. Des Weiteren projizierte sich der Subclaviakatheter rechts mit der Katheterspitze auf die Vena cava superior.

Das Thoraxröntgen bei zugewiesener Verdachtsdiagnose Pneumonie am zweiten Tag nach Übernahme zeigte ein HSM (Herzschrittmacher)-System mit Defibrillatorfunktion mit Lage der Elektrodenspitze in Projektion auf den rechten Vorhof bzw. auf die rechte Herzkammer. Das Herz war unverändert groß zur

Voruntersuchung, linksbetont mit Zeichen der pulmonal venösen Druckerhöhung. Es konnte ein Pleuraerguss rechtsseitig mit Minderbelüftung in den angrenzenden basalen Lungenanteilen erkannt werden. Ebenso zeichnete sich ein Randwinkelerguss linksseitig ab. Es gab keinen Hinweis auf umschriebene entzündliche Infiltrate. Zusätzlich konnte eine Aortensklerose mit Aortenelongation diagnostiziert werden.

2.5 Magnetresonanz

Im MR des Herzens mit quantitativer Auswertung, am dritten Tag post Übernahme, fand sich auf den Haste-Aufnahmen eine regelrechte Positionierung beider Vorhöfe und beider Herzkammern. Das rechtsventrikuläre Myokard war ohne Hinweise auf fettige oder narbige Infiltrationen abzugrenzen.

Im Cine-Mode konnte keine eingeschränkte Wanddickenänderung dargestellt werden, jedoch eine beschränkten Wanddickenänderung des Herzmuskels des linksventrikulären Apex, des anteroseptalen Bereiches, sowie des anterolateralen Anteils. Ebenso war eine geringfügige Trikuspidalinsuffizienz, jedoch kein Hinweis auf ein Mitrallklappen-, Aorten- oder Pulmonalvitium erkennbar.

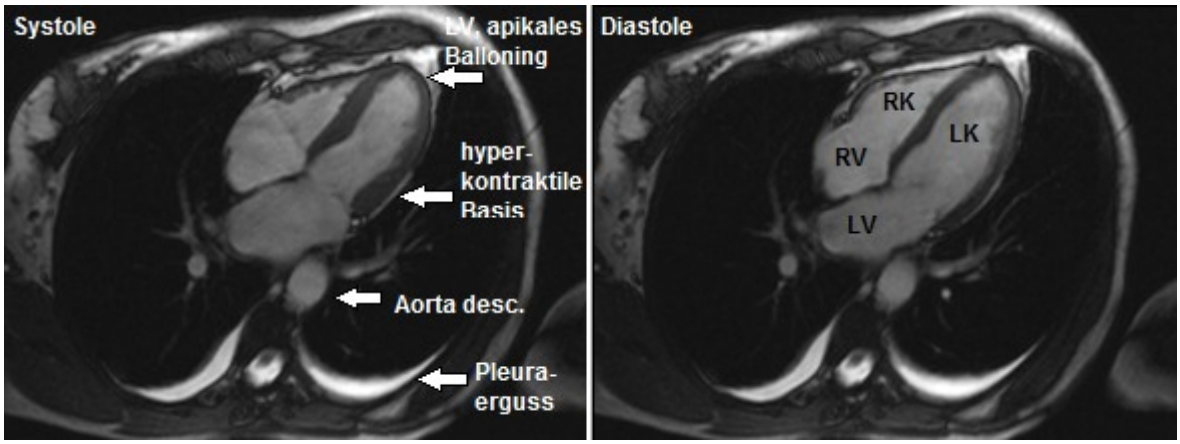

Abbildung 4: *MR im Cine-Mode in der systolischen (linke Abbildung) und diastolischen Phase. Eindeutig ist die eigeschränkte Wandbewegungsstörung mit Dyskinesie bis Akinesie des Apex und des anteroseptalen, sowie anterolateralen Bereiches zu erkennen. Als Nebenbefund sieht man Pleuraergüsse beidseits. LV = linker Ventrikel, Aorta desc. = Aorta descendens, LK = linke Kammer, LV = linker Vorhof, RK = rechte Kammer, RV = rechter Vorhof*

Nach intravenöser Gabe von Kontrastmittel zeigte sich kein Nachweis früharterieller Kontrastmittelaussparungen (ohne vorherigem Stresstest) jedoch ließ sich ein „Late-Enhancement“ subendokardial im Bereich der anterolateralen Wand des linken Ventrikels nachweisen.

Bei einer mittleren Herzfrequenz von 70 Schlägen pro Minute und einem Blutdruck von 128/56 mmHg zeigten die linksventrikulären Volumina ein EDV (enddiastolisches Volumen) von 143 mL, ESV (endsystolisches Volumen) von 61 mL, ein SV (Schlagvolumen) von 82 mL, eine AF (Auswurffraktion) von 58%, eine HZV (Herzzeitvolumen) von 5,8l/min und eine LVMM (linksventrikuläre Muskelmasse) von 116 g. Der Nettoauswärtsfluss in der Aorta ascendens betrug 81 mL. Die enddiastolische Wandspannung lag mit 44,9 kN/m² im Normbereich. Als Nebenbefund fanden sich Pleuraergüsse beidseits. Die Beurteilung ergab keinen Hinweis einer ARVC (arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie). Die linksventrikuläre Auswurffraktion war erniedrigt. Die normale endsystolische Wandspannung sprach gegen einen erhöhten Sauerstoffbedarf und daher gegen eine verminderte linksventrikuläre myokardiale Durchblutung. Man konnte eine nahezu Akinesie der gesamten Herzspitze des linken Ventrikels erkennen.

2.6 Psychologisches Konsil

Es zeigte sich eine Patientin mit psychischer Belastung bei Zustand nach kardiopulmonaler Reanimation neun Tage zuvor. Es wurde eine weitere psychologische Betreuung mittels Gesprächstherapie zur Krankheitsbewältigung empfohlen. Dazu wurde darauf hingewiesen, dass die Frau sich jederzeit im ambulanten Bereich der Universitätsklinik für Medizinische Psychologie und Psychotherapie melden könne.

2.7 ICD-Kontrolle

Die kardiologische Kontrolle am dritten Tag nach Implantation ergab eine einwandfreie Funktion des ICDs. Aus Sicht der Transplantationschirurgie zeigte sich eine blande Wunde, ohne Hinweis auf ein lokales Entzündungsgeschehen oder eines Hämatoms. Die Schmerzen in der linken Schulter, welche die Patientin angab, waren in erster Linie auf die Lagerung während der OP zurückzuführen. Es

wurde empfohlen dies mit Voltarengel mehrmals täglich lokal zu therapieren und zusätzlich als analgetische Therapie Novalgintropfen dreimal täglich 20gtt (500mg Metamizol) einzunehmen. Das Fieber und das erhöhte CRP (C-reaktives Protein) waren durch den ICD nicht erklärbar, weshalb eine Kontrolle der Werte, sowie eine Harn- und Sputumuntersuchung empfohlen wurde. (In weiterer Folge wurde ein Harnwegsinfekt diagnostiziert, der antibiotisch therapiert wurde und auf welchen im Rahmen dieser Kasuistik nicht weiter eingegangen wird).

3 Nachsorge

3.1 Erste Kontrolle

Neun Tage nach Entlassung kam die Patientin zur ICD-Kontrolle, sowie Kontrolle der Wandbewegungstörungen und Ejektionsfraktion in die Rhythmusambulanz des LKHs. Anamnestisch gab Frau L. geringe Dyspnoe an. Palpitationen, Vertigo Präsynkopen oder Synkopen waren nicht erhebbar.

Im EKG zeigte sich ein normofrequenter Sinusrhythmus, Steiltyp, die PQ-Zeit im Normbereich. Man erkannte eine Niedervoltage und neg. T-Wellen über der Hinterwand sowie der Vorderwand.

Die ICD-Kontrolle ergab folgendes: Batteriespannung von 3,23V, Ladezeit 8,1 msec., P-Welle 3,0 mV, R-Welle 8,4 mV, Reizschwelle atrial 0,375 V/0,4 msec., ventrikulär 0,75 V/0,4 msec., Impedanz atrial 551, ventrikulär 437. Im Eventrecorder wurde kein Ereignis seit der letzten Kontrolle verzeichnet. Somit war eine einwandfreie Aggregatfunktion gegeben.

Die Herzultraschallkontrolle zeigte eine normale Dimension des linken Herzens mit geringgradig reduzierter Linksventrikelfunktion und Spitzendyskinesie. Es wurde eine geringgradige MINS (Mitralinsuffizienz) und geringgradige TRINS (Trikuspidalinsuffizienz) mit einem maximalen Gradienten von 26mmHg entsprechend einem PAP (pulmonary artery pressure) von 30 – 35 beschrieben. Es war kein Perikarderguss ersichtlich. Im Vergleich zur Voruntersuchung bestand eine deutlich bessere linksventrikuläre Funktion.

Es wurde die Fortführung der eingeleiteten Medikation empfohlen und eine neuerliche ICD-Kontrolle in einem Monat vereinbart.

3.2 Zweite Kontrolle

Einen Monat später kam die Patientin zu einer weiteren ICD-Kontrolle in die Ambulanz. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Patientin beschwerdefrei und im deutlich gebesserten Zustand. Bis zu diesem Tage absolvierte sie einen Rehabilitationsaufenthalt. Die Patientin hatte keinerlei Beschwerdesymptomatik wie Angina pectoris, Dyspnoe, Schwindel, Palpitationen, Präsynkopen oder Synkopen. Die derzeitige Medikation bestand aus Bisoprolol 2,5 mg und Candesartan 8 mg, bei bekannter ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer-Unverträglichkeit.

Im physikalischen Status auskultierte man ein vesikuläres Atemgeräusch über beiden Lungenseiten, ohne zusätzliche Rasselgeräusche. Die Herztöne waren rein, die Herzaktion rhythmisch mit normokarder Frequenz, auch waren keine pathologischen Geräusche auskultierbar. Die Extremitäten zeigten keinen Hinweis für das Vorhandensein von Ödemen.

Der Laborbefund ergab ein deutlich rückläufiges BNP, die anderen Laborparameter inklusive Blutbild, CRP, Elektrolyte, Nierenwerte und TSH lagen im Normbereich.

Die ICD-Kontrolle zeigte folgendes: Batteriespannung: 3,22V, Ladezeit 8 sec., Impedanzen im Normbereich, P-Amplitude 2,4 mV, R-Amplitude 12 mV, Reizschwelle: 0,375 V/0,4 msec. atrial bzw. 0,750 V/0,4 msec. ventrikulär. Seit der letzten Kontrolle gab es keine tachyarrhythmischen Ereignisse.

Das EKG erwies einen Sinusrhythmus mit 65 Schlägen pro Minute, Indifferenztyp, mit normaler Vorhof-Erregung. Die PQ-Zeit lag im Normbereich, der QRS-Komplex zeigte sich schlank, der RS-Umschlag erfolgte zwischen V3 und V4. In den Ableitungen V4 – V6 bestanden negative T-Wellen.

Die Ultraschallkardiographie ergab normale Dimensionen des linken und rechten Ventrikels, mit normaler Wandstärke, guter linksventrikulärer Funktion ohne sichtbare Wandbewegungsstörungen. Die Ejektionsfraktion hatte einen Wert von

65%, es konnte eine geringgradig exzentrische MINS sowie eine geringgradige TRINS mit einem maximalen Gradienten von 30 mmHg diagnostiziert werden. Zum Untersuchungszeitpunkt bestand kein Hinweis für einen Perikarderguss.

Die Gesamtbeurteilung erfasste eine einwandfreie Funktion des Aggregats und deutliche Besserung der linksventrikulären Funktion sowie des kardiorespiratorischen Zustands. Eine Weiterführung der Medikation wurde empfohlen und eine ambulante Kontrolle in zwei Monaten vereinbart.

3.3 Dritte Kontrolle

Zwei Monate nach der letzten Kontrolle kam Frau L.B. zur erneuten ICD-Kontrolle und Ergometrie in die kardiologische Ambulanz. Seit der letzten Überprüfung zeigte sich ein stabiles Zustandsbild, die Patientin gab subjektiv keinerlei Beschwerden an.

Im physikalischen Status zeigten sich im Auskultationsbefund das Herz rein, rhythmisch und normocard, die Lunge eine Vesiculäratmung ohne pathologische Geräusche. An den Extremitäten zeigten sich keine Hinweise auf Ödeme.

Das EKG wies einen Sinusrhythmus mit 60 Schlägen pro Minute auf. Es zeigte sich ein Indifferenztyp mit normaler Vorhof-Erregung und PQ-Zeit im Normbereich, der QRS-Komplex war schmal, der RS-Umschlag fand zwischen V4 und V5 statt. Es konnte eine posterolaterale Erregungsrückbildungsstörung diagnostiziert werden.

Die ICD-Kontrolle ergab folgende Daten: Batteriespannung: 3,22 V, Ladezeit 8 sec, P-Amplitude 2,0 mV, R-Amplitude 15 mV, Reizschwelle: 0,75 V im Vorhof und der Kammer. Impedanzen im Normbereich. Seit der letzten Kontrolle traten keine tachyarrhythmischen Ereignisse auf.

Die Echokardiographie zeigte normale Dimensionen aller Herzhöhlen, normale Wandstärke des linken Ventrikels, eine gute globale, systolische Funktion der linken Herzkammer ohne regionale Wandbewegungsstörungen. Der Klappenapparat stellte sich morphologisch und funktionell unauffällig dar. Der PAP betrug 29 + 5mmHg. Es fand sich kein Perikarderguss.

Die Ergometrie wurde gemäß WHO durchgeführt und hatte eine Dauer von 16 Minuten und 44 Sekunden. Dabei wurde eine Maximalleistung von 127 Watt erreicht, was einer errechneten Sollwattleistung von 104% (121 Watt) entspricht. Die Ruheherzfrequenz von 62 Schlägen pro Minute stieg auf ein Maximum von 166/min, das einen Wert von 97% der maximalen, altersentsprechenden, vorhergesehenen Herzfrequenz entspricht. Der Blutdruck betrug in Ruhe 155/94 mmHg und stieg auf einen Maximalwert von 198/94 mmHg, in der Nachbelastungsphase fiel dieser auf 148/81 mmHg ab. Die Ergometrie wurde wegen Ausbelastung abgebrochen. Während der Untersuchung traten keine Arrhythmien und keine signifikanten ST-Streckenveränderungen auf.

Es zeigte sich ein klinisch stabiles Zustandsbild, sowie eine einwandfreie Funktion des Aggregates. Eine ambulante Kontrolle wurde in sechs Monaten vereinbart.

Tako-Tsubo – Eine Übersicht

1 Definition

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist eine Form der primären, erworbenen Kardiomyopathie, welche 2006 in die Klassifikation der AHA (American Heart Association) unter stressinduzierter Kardiomyopathie aufgenommen wurde. Dieses Krankheitsbild wurde erstmals von Dote und Sato et. al (2) 1990 in Japan beschrieben. Dabei handelt es sich um ein reversibles Zustandsbild, welches ein akutes Koronarsyndrom imitiert und meistens durch einen emotionalen oder physischen Stressfaktor herbeigeführt wird. (3) Dabei kommt es zum akuten Auftreten von thorakalen Schmerzen, in Begleitung von EKG-Veränderungen und minimaler Erhöhung von kardialen Markern. (4) Gekennzeichnet ist Tako-Tsubo aber vor allem durch eine vorübergehende Wandbewegungsstörung des linken Ventrikels mit Akinesie der Herzspitze und hyperkontraktiler Basis, wobei allerdings eine signifikante Koronarstenose nicht nachweisbar ist. Seinen Namen verdankt diese Herzerkrankung einem Fischfanggerät für Tintenfische, ein bauchiges Gefäß mit engem Hals, genannt Tako-Tsubo, da der linke Ventrikel diesem in der Ventrikulographie am Ende der Systole ähnelt. (5) Durch diese ballonartige Auftreibung des Apex, welche vorübergehend ist, spricht man in der Literatur auch von „Transient Left Ventricular Apical ballooning“. (6) Auch das Synonym des Broken Heart Syndroms findet häufig Verwendung. (7) Es wurde bereits von Fällen mit midventrikulärer Kontraktionsstörung berichtet, weshalb es bis dato noch keine einheitliche Nomenklatur gibt. (8)

2 Epidemiologie

Obwohl anfangs nur Fälle aus Japan beschrieben wurden, kann man beobachten, dass die Fallbeschreibungen ausgehend von der Erstbeschreibung im Jahr 1990, exponentiell zunahmen und schließlich auch in den USA auftauchten, ebenso in Europa. (9) Die genaue Prävalenz der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist bislang noch unbekannt, allerdings geht aus den bisher beschriebenen Fällen hervor,

dass circa 1-2% aller Patienten mit den Symptomen eines akuten Koronarsyndroms bzw. eines Myokardinfarkts an dieser Erkrankung leiden. (3) Eine Studie aus Frankreich zeigte ein Vorkommen von 0,9%. Hingegen gibt es Ergebnisse aus Italien, wo die Inzidenz mit 2% angegeben wird. Eine Reihe von Patienten aus Deutschland zeigten eine Inzidenz zwischen 0,1-2,3%. (10) Eine aktuelle Studie aus Österreich mit einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren konnte ein Auftreten von 2,2% aufzeigen. Dabei wurden alle akuten STEMI (ST-Elevation Myocard Infarction) und NONSTEMI (Non ST-Elevation Myocard Infarction) Patienten, welche in Summe eine Zahl von 1411 ergab, evaluiert. (4) Die geschlechtliche Verteilung ergibt eine deutliche Verschiebung in Richtung weiblicher Population. M. Gianni et al. (11) konnten in einer rückblickenden Zusammenfassung aufzeigen, dass 88,8% der 286 inkludierten Patienten Frauen waren und davon nur wenige unter 50 Jahren. (11) Untersuchungen von Priemetshofer et. al (4) im Zeitraum von 2004-2008, mit einem Kollektiv von 31 Tako-Tsubo Patienten zeigten einen weiblichen Anteil von 90,3%, mit einem Durchschnittsalter von 75 ± 10,2a. (4) In Studien welche die kardiovaskulären Risiken ebenfalls berücksichtigten, konnte aus 11 verschiedenen Arbeiten herausgelesen werden, dass 43% der Patienten einen nicht eingestellten Hypertonus hatten, 11% der Fälle einen Diabetes, 25% jener an Hyperlipidämie litten und 23% davon Raucher waren. Seit Bekanntwerden der Krankheit findet sich immer häufiger die Ausprägung eines Morbus Tako-Tsubo im klinischen Alltag, weshalb man davon ausgehen muss, dass dieses Syndrom häufig als embolisches Infarktgeschehen missinterpretiert wird. (12)

3 Ätiologie

Bislang ist die Ätiologie völlig ungeklärt, allerdings geht die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie in 40 – 100% der Fälle mit vorheriger starker seelischer (dazu zählen unter anderem: Todesfälle in der Familie, Unfälle von Familienmitgliedern, Streit, Alkoholmissbrauch, posttraumatische Belastungsstörung, Scheidungen (13) oder körperlicher Belastung (sportliche Überanstrengung, starke Schmerzen, postoperativ, Exazerbation einer Asthmaerkrankung, körperliche Angriffe (14, 15) einher. (16) In Tabelle 1 sind

diese möglichen Triggerfaktoren zusammengefasst. In einem Drittel der Fälle kann kein solcher Faktor exploriert werden und schließt somit die Diagnose nicht aus. (17)

Tabelle 2: *Triggerfaktoren für das Auslösen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (16)*

Auslösefaktoren für eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie	
Körperliche Stressfaktoren	Psychische Stressfaktoren
Akute, respiratorische Erkrankung	Unerwarteter Todesfall in der Familie
Asthma, COPD	Heftigste Streitereien
Pneumonie	Bekanntgabe einer Tumorerkrankung
Pneumothorax	Panikattacken
Pulmonalarterienembolie	Stress in der Arbeit, Mobbing
Operationen	Auftritt vor öffentlichem Publikum
Unfälle	Akut psychotischer Anfall
Extreme, körperliche Anstrengung	Alkoholentzug
Ischämischer Insult	
Epileptischer Anfall	

4 Klinik

Die Kardiomyopathie präsentiert sich am häufigsten bei weiblichen Personen im Alter zwischen 65-75 Jahren. Dabei treten meistens akut einsetzende, thorakale Schmerzen, ähnlich dem Bild einer Angina Pectoris, sowie Dyspnoe auf. In seltenen Fällen sind auch Synkopen beschrieben worden. (16) Bei Intensivpatienten konnten Lungenödem, Ischämiezeichen im EKG und erhöhte Herzenzyme festgestellt werden, ebenso eine leichte bis mittelschwere

Herzinsuffizienz. Bei einem geringen Anteil der Patienten konnte eine Hypotension diagnostiziert werden, welches am ehesten auf die verminderte Auswurfleistung und die relative Ausflussobstruktion zurückzuführen ist. (17) Ein kardiogener Schock wurde bislang nur in Einzelfällen beschrieben. (3) Gelegentlich wird auch von ventrikulären Tachykardien, Kammerflimmern, Bradykardien, Rupturen des linken Ventrikels, Ventrikelseptumperforationen und Thromben in der linken Kammer mit folgendem Insult bzw. renalem Infarkt berichtet. (18)

Nach einem Erdbeben in Japan 2004 konnte ein Anstieg der Inzidenz von Tako-Tsubo-Kardiomyopathie beobachtet werden. Bis innerhalb eines Monats nach dem Ereignis wurden 16 Fälle mit dieser Diagnose ermittelt. 13 davon, das entspricht 81%, lebten in einem Gebiet, wo das Erdbeben die Stärke sechs oder sogar darüber erreichte. 11 Patienten, entsprechend 69%, schilderten den Symptombeginn am Tag des Bebens. In diesem Zeitraum kam es zur 24-fachen Erhöhung der Inzidenz in der Nähe des Epizentrums. (19)
Dadurch kann angenommen werden, dass einige kardiovaskuläre Ereignisse bzw. Todesfälle im Zusammenhang mit Naturkatastrophen und folglich stressinduzierter Kardiomyopathie stehen. (3)

5 Pathogenese

Derzeit ist die genaue Pathophysiologie dieser Krankheit noch nicht bekannt. Allerdings gibt es bereits viele Theorien, welche verschiedene, mögliche Mechanismen aufzeigen.

5.1 Theorie der epimyokardialen Vasospasmen

Diese beschreibt zahlreiche, epimyokardiale Vasospasmen, welche Ischämien auslösen und so zu einer Kontraktionsstörung führen. (8) Bei Gianni et. al (11) wurden 286 Patienten aus acht verschiedenen Studien in einem Review zusammengefasst, um mögliche Pathomechanismen ausfindig zu machen. Spontane, multifokale Gefäßspasmen zeigten in der Koronarangiographie nur 1,4%, wo hingegen nach Provokation mit Ergonovin oder Acetylcholin 28,6% der Menschen ein solches Geschehen entwickelten. (11) In der Arbeit von Abe et al.

(20) konnte mittels Doppler und Kontrast-Echokardiographie nur bei einem Patienten von 17 ein fokaler Gefäßspasmus mit ST-Hebung nachgewiesen werden und bei vier eine diffuse Vasokonstriktion ohne ST-Hebung. (20) Insgesamt wird diese Theorie aufgrund der bisherigen Untersuchungen als eher unwahrscheinlich angesehen. (8) In neueren, längeren Studien konnte dies nicht als grundlegende Ursache für die TTC (Tako-Tsubo-Cardiomyopathy) aufgedeckt werden. (2) Tsuchihashi et al (13) zeigten, dass nach Provokation eines Vasospasmus nur einige Fälle diese Theorie bekräftigten und somit davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei dieser Hypothese nicht um den Hauptgrund handelt. (13)

5.2 Theorie der gestörten Mikrozirkulation

In mehreren Studien konnte das Auftreten einer eingeschränkten Mikrozirkulation beobachtet werden. Eine reduzierte koronare Flussreserve konnte einerseits im Zuge eines intravaskulären Dopplers erkannt, andererseits auch mittels „TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) frame count“-Methode bestätigt werden. (8)

(Beim TIMI Frame Count wird ein Kontrastmittel appliziert und dabei die Zeit gemessen, welche das Kontrastmittel braucht, um eine definierte Stelle am Ende des betroffenen Gefäßes zu erreichen. Somit kann indirekt auf die Mikrozirkulation des Gewebes zurückgeschlossen werden. (21)

Beide Methoden konnten eine verminderte Flussgeschwindigkeit in den Koronararterien trotz ausgeschlossener Verengung belegen. Ebenso konnten mittels Kontrastmittel-Echokardiographie Durchblutungsdefizite in den apikalen Segmenten nachgewiesen werden, die sich aber nach 4 Wochen bei einer Kontrolluntersuchung wieder normalisiert hatten. Durch diese Erkenntnisse kann man annehmen, dass die Kardiomyopathie eine Mikrozirkulationsstörung mit sich bringt, allerdings ist noch unklar ob es die Ursache oder eine Folge der Erkrankung ist. (8) Auch in anderen Studien wurde eine reduzierte Koronarreserve nachgewiesen, welches die Annahme einer symapthikogenen Behinderung der Mikrozirkulation unterstützt. (12)

5.3 Theorie der dynamischen Obstruktion des linken Ausflusstraktes

Eine weitere Erklärung für das Auftreten von Wandbewegungsstörungen, „myokardialem Stunning“, Thoraxschmerzen, EKG-Veränderungen mit Ausbleiben von Koronararterienverschlüssen könnte eine Ausflussverengung des linken Ventrikels sein. In der Arbeit von Villareal (22) werden drei Patienten mit diesem Krankheitsbild beschrieben. Plötzlich neu auftretende Thoraxschmerzen, hämodynamische Instabilität infolge einer Obstruktion des linken Ausflusstraktes, EKG-Veränderungen, fokale Wandbewegungsstörungen, jedoch ohne nachweisbarer Koronararterienstenose oder einer hypertrophen Kardiomyopathie. Im Follow-up normalisierten sich alle Parameter der drei Patienten wieder. Unklar bleibt ob es zu einer fokalen, kurzen Ischämie durch Verschluss oder Vasospasmus infolge einer Stressreaktion kommt und es dadurch zu einer Wandbewegungsstörung und dynamischen Ausflussstörung des linken Ventrikels, oder ob eine bestehende Obstruktion des linken Ausflusstraktes sekundär eine Ischämie hervorruft. Besonders gefährdet scheinen dabei Personen mit verdicktem Septum, mit s-förmigem Septum (wodurch es sich in den linken Ventrikel vorwölbt), mit schmalem Ausflusstrakt des linken Ventrikels, reduziertem linksventrikulären Volumen, sowie Abnormalität des Mitralsegels zu sein. (22) Eine Arbeit von Merli et. al. (23) konnte anhand von vier Patientinnen aufzeigen, dass eine Kombination von anatomischen Veränderungen (wie fokale Ventrikelseptumverdickung) und Dehydration oder erhöhten Katecholaminspiegel (aufgrund von diversen Stressoren) die Entwicklung eines ABS (Apical Ballooning Syndrome) auslösen kann. Durch den dabei entstehenden intraventrikulären Druckgradienten kommt es zur Reduktion des sub-endokardialen Blutflusses, wodurch es zur Unterversorgung des apikalen Abschnittes kommt und somit zum „Stunning“ in diesem Areal. (23)

5.4 Theorie des Katecholamin-induzierten Kardiomyozyten-schadens

Wie bereits erwähnt handelt es sich bei Tako-Tsubo-Kardiomyopathie um eine stressinduzierte Erkrankung. Demzufolge könnte eine erhöhte Sympathikusaktivität für die Entstehung dieses Krankheitsbildes verantwortlich sein. Egal ob die Stressoren exogener oder endogener Herkunft sind. Dies führt zur Ausschüttung von Katecholaminen, wie Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin. Dadurch kommt es möglicherweise zum „myokardialen Stunning“ oder es entsteht überhaupt eine Schädigung der Kardiomyozyten. Mehrere Autoren haben bestätigt, dass es im Zuge der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie zu deutlich erhöhten Plasmakonzentrationen, teilweise sogar mehr als bei Myokardinfarkt-Patienten, kommt. Wittstein et. al (24) konnte zeigen, dass es sich um höhere Konzentrationen als bei Killip Klasse III Herzinfarktpatienten handelt. (Mittlerer Epinephrinspiegel, 1264 pg pro Milliliter vs. 376 pg pro Milliliter; Norepinephrin-Spiegel, 2284 pg per milliliter vs. 1100 pg per Milliliter und Dopaminspiegel 111 pg per milliliter vs. 61 pg per Milliliter.) (24)

(Bei der Killip-Klassifikation handelt es sich um einen Score zur Einschätzung der Letalität bei Patienten mit akutem Herzinfarkt. Mit zunehmender Insuffizienz des linken Herzens steigt die Wahrscheinlichkeit zu versterben.
In der Klasse I gibt es keine Zeichen einer Linksherzinsuffizienz, die Letalität beträgt < 5%. In der Klasse II besteht eine geringe Linksherzinsuffizienz mit basalen Rasselgeräuschen, wobei die Letalität bis zu 20% geht. Die Klasse III stellt bereits eine schwere Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem dar, deren Letalität bis 40% beträgt. Die IV Klasse bezeichnet bereits einen kardiogenen Schock, wobei die Sterblichkeit bereits 90% ausmacht. (25)

Bei Erkrankungen, welche mit einem erhöhten Katecholaminspiegel, wie beispielsweise das Phäochromozytom oder Subarachnoidalblutung einhergehen konnten ebenfalls Wandbewegungsstörungen und eine verminderte EF beobachtet werden. (2) Es handelt sich dabei um keine Neuigkeit, dass Katecholamine, in zu hoher Dosis, zu einer Beeinträchtigung der Kardiomyozyten führen. Durch hoch toxische Metaboliten und freie Radikale, welche bei der Oxidation von Katecholaminen entstehen, kommt es einerseits zur direkten

Schädigung der Myokardzellen, andererseits auch zur Calciumüberladung dieser. Die Schäden welche dabei entstehen können in der Histologie nachgewiesen werden und sind sichtbar in Form von fokal inflammatorischen Bereichen, gesteigerte extrazelluläre Fibrose, sowie Kontraktionsbändern. All diese Anzeichen wurden auch bei Patienten mit dem „Broken Heart Syndrom“ gefunden. Ganz besonders die Kontraktionsbänder, welche oft mit Subarachnoidalblutungen und dem Phäochromozytom vergesellschaftet sind, geben Grund zur Annahme, dass die Katecholamine eine kontraktile Dysfunktion herbeiführen können. (8)

(Die Bezeichnung Kontraktionsbänder tauchte erstmals 1959 in der Literatur auf, wenn auch erst später deren genauere Bedeutung erkannt wurde. Es handelt sich dabei um eine spezielle Form von Nekrose. Dieses charakteristische histologische Bild entsteht bei Reperfusion nach temporärer Ischämie, jedoch auch bei exzessiven Katecholaminspiegeln, wie es bei Hypothermie, hämorrhagischem Schock, Beinahe-Ertrinken, intrakraniellen Blutungen oder beim Phäochromozytom der Fall ist. Auch bei Status post Reanimation wurde dieses Phänomen beschrieben und zwar sowohl durch den Einsatz von Katecholaminen unter laufender Reanimation, als auch durch das Verwenden von Defibrillatoren. Kontraktionsbandnekrosen sind eine Art von bestimmtem Zelltod, welcher bereits zwei Minuten vor der irreversiblen Phase beginnt. Diese kommen zustande, da es zu einer Unterbrechung der linearen Anordnung von Myofibrillen durch Hyperkontraktion kommt. Die verminderte Dichte von dicken und dünnen Filamenten gibt den Eindruck von dazwischenliegenden, hellen Arealen und zeigt dadurch ein gestreiftes Muster. (26))

Warum es bei der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie genau zur Motilitätsstörung des Apex kommt, kann am ehesten durch eine gesteigerte Vulnerabilität bezüglich eines erhöhten Katecholaminspiegels gegenüber den anderen Abschnitten erklärt werden. Andererseits wäre auch eine Umverteilung des Blutflusses, durch einen „Basis-zur-Spitze-Gradienten“ denkbar, welcher dadurch eine Schädigung des Areals der Herzspitze hervorruft. (12)

Untersuchungen von Ueyama (27) verstärken die Annahme dieser Hypothese. In der Studie wurde bei Ratten, durch Erzeugen eines Immobilisationsstresses, eine linksventrikuläre Ballonierung hervorgerufen. Diese konnte durch eine kombinierte

Blockade von Alpha- und Betablockern normalisiert werden, nicht aber durch potente Mittel zur Vasodilatation, wie Calciumkanalblocker oder Nitroglyzerin. Die Expression von IGE (immediate early genes) deutet eine Aktivierung auf Stressreaktion der Zellen an. Die Behandlung mittels Alpha-1 (Prazosin)- und Beta-1 (Metoprolol)-Blocker oder einem Alpha-Beta-Blocker konnten die stressinduzierte Expression von IEG (immediate early genes) mRNAs (messenger Ribonukleinsäure) beseitigen. (27, 28)

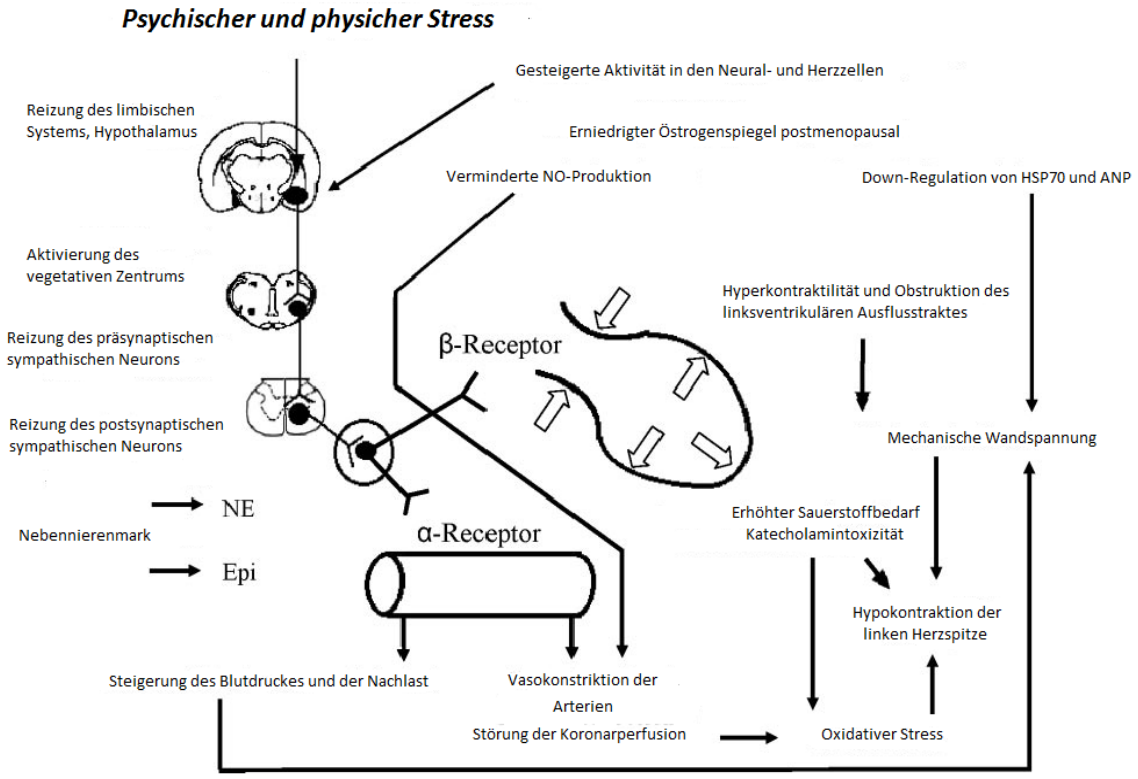

Abbildung 5: *(adaptiert und übersetzt nach Akashi et. al): Mögliche, pathophysiologische Mechanismen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (9)*

5.5 Theorie des relativen Östrogenmangels

Zu diesem Zeitpunkt lassen sich keine genauen Angaben zur Epidemiologie geben. Lediglich eine ungefähre Zahl kann durch mehrere Fallberichte und einigen Studien genannt werden. So berichtet etwa Said et. al (29) durch Zusammenschau einiger Berichte über das Vorkommen bei Frauen zwischen 89,8% bis 95% und dabei das mittlere Alter von 63-67 Jahren. Dies lässt zur Schlussfolgerung, dass das Tako-Tsubo-Syndrom hauptsächlich Frauen im postmenopausalen Alter betrifft. (29) Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Östrogenspiegel diese linksventrikulären Veränderungen reduzierte. Dies lässt vermuten, dass der sinkende Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen in Zusammenhang mit dem Auftreten der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie in dieser Altersgruppe steht. Einerseits hat Östrogen einen vasodilatorischen Effekt, durch Induktion und Aktivierung der endothelialen NOS (nitric oxide synthase), weshalb ein Abfall von Östrogen vermutlich zu einer Störung der Mikrozirkulation führt. Auf der anderen Seite haben Studien gezeigt, dass Östrogen den Vagustonus erhöht und die sympathische Aktivität senkt. (27) Ueyama (27) konnte zeigen, dass eine Supplementierung mit Östrogen die Expression von IGE im Herzen reduziert. Das kardiale Syndrom X ist eine Form der Angina pectoris, ohne angiographisch auffindbare Koronarstenosen. Gleich wie bei der TTC betrifft dies hauptsächlich Frauen und auch hier wird ein Östrogenmangel und sympathische Überlegenheit im autonomen Nervensystem diskutiert. (27)

Sclarovsky und Nikus (30) beschäftigten sich mit dieser Theorie in Zusammenhang mit EKG-Veränderungen beim Morbus Tako-Tsubo. Sie unterscheiden zwischen zwei verschiedenen Typen von akuten Myokardischämien. Einerseits die subendokardiale, andererseits die subepikardiale Ischämie. Kennzeichnend für die TTC ist eine subepikardiale Veränderung, welche im EKG in allen Ableitungen, ohne spezifisches Segment sichtbar wird. Dies ist auf einen unterschiedlichen Metabolismus der beiden Schichten zurückzuführen. Die subepikardiale Schicht scheint gut gegenüber Ischämien oder Ansturm von adrenergen Substanzen geschützt zu sein. So betrifft ein Verschluss einer versorgenden Arterie zuerst die inneren zwei Drittel des Myokards, hingegen bleibt die subepikardiale Schicht ausgespart. Normalerweise

befinden sich in der subepikardialen Schicht eine höhere Konzentration von Adenosin und eine größere Dichte von ATP-sensitiven K-Kanälen. Es zeigte sich, dass bei akuten Ischämien der Einstrom von Ca^{2+} herabgesetzt ist und so eine Verkürzung des Aktionspotenzials bewirkt, sowie eine Steigerung des endo-subepikardialen Repolarisationsgradienten, welche zur T-Wellen-Spitze führt. Diese Veränderung lässt erkennen, dass es bei Unterversorgung zuerst zu einer Verkürzung der Aktionspotentiale kommt, um das Subepikard zu schützen. Ein verminderter Einstrom von Ca^{2+} führt zu einer verringerten Kontraktion und so zu einem geringeren Verbrauch von Sauerstoff. (30)

Weibliche Sexualhormone beeinflussen die Regulation von Ca^{2+} Einstrom in die Sarkomere. Östrogen ist beteiligt an der Steuerung der Ausschüttung von Katecholaminen in den präsynaptischen kardialen sympathischen Nerven durch Steigerung der Adenosinkonzentration, welcher ein Hauptfaktor für den Einfluss von Ca^{2+} in das sarkoplasmatische Retikulum ist. Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion während Stresssituationen. Bei älteren Frauen kommt es zu einer signifikanten Down-Regulation von Alpha- und Beta-Rezeptoren und dadurch zu einem Verlust dieser protektiven Funktion. So kommt es während großer Stresssituationen zu einem Ansturm adrenerger Substanzen ohne protektiver Reaktion durch einen Mangel an Östrogen. Die subepikardialen Myozyten können durch verminderte Konzentration von Adenosin und einer herabgesetzten Dichte von ATP-sensitiven K-Kanälen nicht hyperpolarisiert werden, wodurch es zu geringen ST-Hebungen kommt. (30)

Auch Nef u. a. (31) konnten einen Zusammenhang mit intrazellulärer Ca^{2+}-Regulation aufzeigen. So lässt sich aus dieser Arbeit schließen, dass eine veränderte Genexpression von Ca^{2+}-Regulationsproteinen eine Rolle im Pathomechanismus der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie spielt. Eine Überexpression von SLN (sarcolipin) und eine dephosphorylierte PLN (phospholamban) sind Faktoren, welche die SERCA2a- (sarcoplasmic Ca^{2+} ATPase) Aktivität und dessen Ca^{2+} Affinität möglicherweise reduzieren. Außerdem scheint eine erhöhte PLN/SERCA2a Ratio einen wichtigen Faktor für die kontraktile Dysfunktion darzustellen. Somit scheint die TTC mit einer spezifischen Veränderung von Ca^{2+}-

regulierenden Proteinen einherzugehen, welche wahrscheinlich für die kontraktile Dysfunktion ausschlaggebend sind. (31)

In einer anderen Arbeit konnte belegt werden, dass bei ovariektomierten Ratten eine deutliche Downregulation der SERCA2a Expression und eine verminderte PLN-Aktivität folgte. Diese Konstellation ist ähnlich zu jener, bei der TTC. Ob nun die fehlenden weiblichen Sexualhormone für diese Erscheinung verantwortlich sind, gilt es noch herauszufinden. SLN hat die Funktion als Regulator für SERCA2a, indem er die Ca^{2+}-Affinität reduziert und möglicherweise sogar direkt einen inhibitorischen Effekt, eventuell auch in Kombination mit PLN auf SERCA2a hat. Im normalen Herzen zeigt sich typischerweise eine Expression auf atrialer Ebene und wenig bis gar keine Expression im ventrikulären Bereich. Beim Morbus Tako-Tsubo wurde hingegen eine Überexpression im Ventrikel gefunden. Es wird angenommen, dass dies mit einer kontraktilen Dysfunktion verbunden ist. Der Einfluss von ovarialen Hormonen im Bezug auf die Expression kann somit nicht ausgeschlossen werden. Dennoch stellt man sich die Frage, warum das männliche Geschlecht, welches somit gänzlich ungeschützt sein müsste von dieser Erkrankung weit seltener betroffen ist. Aus diesem Grund spricht es gegen die Hypothese eines alleinigen Hormondefizites. (32)

6 Diagnostikverfahren

Tabelle 3 zusammenfassend die wichtigsten Untersuchungsmethoden, sowie deren Pathologien zur Diagnosestellung einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. In Tabelle 4 werden die wichtigsten Diagnosekriterien für das Vorliegen eines ABS dargestellt.

6.1 Elektrokardiogramm

Schreibt man in der akuten Phase der TTC ein EKG, so erkennt man in den meisten Fällen ST-Strecken-Hebungen über 2mm im Bereich der Vorderwand (V1 – V6). (13) Gelegentlich findet man auch Veränderungen in den Extremitätenableitungen, vor allem in Ableitung I und aVL. (16) Laut Tsuchihashi (13) handelt es sich dabei um 90% aller Patienten. (13) Vergleicht man diese

EKG-Änderungen mit denen von Infarktpatienten, sind sie in der Regel jedoch deutlich geringer ausgebildet. EKG-Veränderungen lassen aber auf keinen Fall eine Unterscheidung der beiden Krankheiten zu. Die ST-Strecken-Erhöhung kann einige Stunden andauern und normalisiert sich meistens wieder bzw. kommt es dann zu einer T-Negativierung in den Brustwandableitungen. (8) Die T-Negativität bleibt für Wochen bis Monate bestehen. Charakteristisch ist, dass die T-Negativierungen im Laufe der Zeit flacher werden und sich dann wieder aufrichten. Der Mittelwert für die Rückkehr zu einem normalen EKG-Befund beträgt in der Regel 110 Tage. (16) Bei gewissen Patienten konnte sogar die Ausbildung einer Q-Zacke mit den typischen Infarktstadien registriert werden. (12) Allerdings entwickelten sich nur bei 10% persistierende Q-Zacken. (13) In manchen Fällen konnte im Akutstadium ebenfalls ein verlängertes QT-Intervall beobachtet werden, welches sich aber mit der Zeit wieder zurückbildete. (12) Wittstein et.al (24) beschrieb in einer Studie, dass innerhalb von 48h, 100 Prozent der Patienten eine verlängerte korrigierte QT-Zeit entwickelten, welche sich aber in einem Großteil der Fälle binnen ein bis zwei Tagen wieder normalisierte. (24) Dennoch ist die Repolarisationszeit nicht bedeutsam, verglichen mit einem ST-Hebungsinfarkt, verändert. (8) Gegensinnige ST-Senkungen, wie sie für den Myokardinfarkt typisch sind, konnten bisher nur in ausgesprochen wenigen Fällen beobachtet werden. (16)

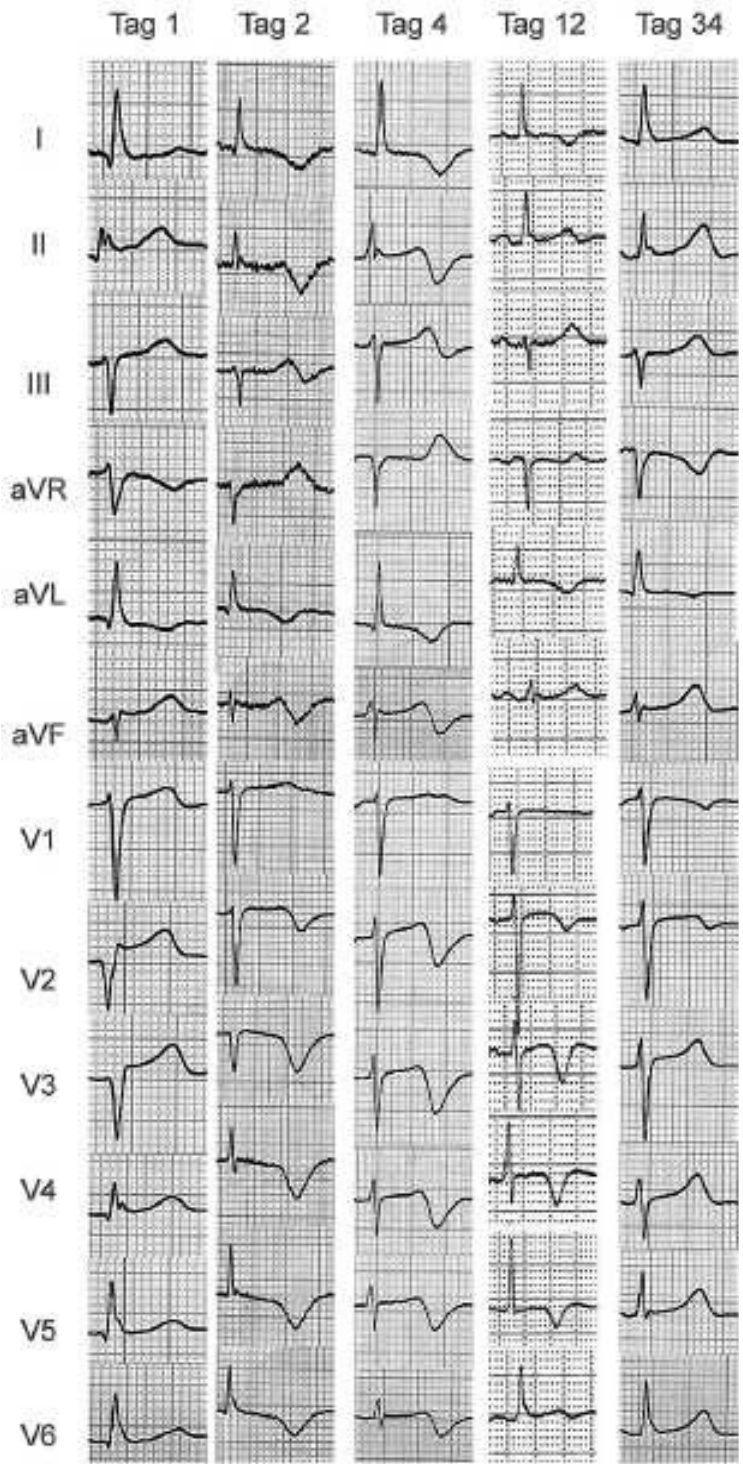

Abbildung 6: *Typischer Verlauf der EKG-Veränderungen bei einer Tako-Tsubo-Patientin. Man erkennt ST-Hebungen am ersten Tag, welche sich am zweiten Tag bereits zur T-Negativierung geändert haben. Im Verlauf werden diese geringer. Am Tag 34 ist wieder eine vollständige Normalisierung des EKGs gegeben. (16)*

Tabelle 3: *Untersuchungsverfahren für die Diagnosestellung eines ABS, mit den wichtigsten pathologischen Befunden der jeweiligen Diagnostikmethode (siehe Text)*

Diagnostik	
EKG	• Vorübergehende ST-Hebungen • T-Wellen-Inversion für Tage bis Monate • Kaum Ausbildung einer Q-Zacke • Gelegentlich QT-Verlängerung
Labor	• Geringer Anstieg der Herzenzyme • Starke Erhöhung des Katecholaminspiegels in der Akutphase • Anstieg von BNP und Serotonin
Echokardiographie	• Wandbewegungsstörung der midventrikulären Anteile und des Apex • Gelegentlich Obstruktion des Ausflusstraktes • Deutlich reduzierte EF
Koronarangio- und Ventrikulographie	• Blande Koronarien • Apikale ev. auch midventrikuläre Dys- oder Akinesie mit normaler bis hyperkontraktilen Basis • Enddiastolische Dilatation
MRT	• First-Pass-Perfusion-MRT zeigt keinen Perfusionsdefekt • Kein Anzeichen für ein „late-enhancement“ • Reversibles apikales Ödem
SPECT	• Eingeschränkte Perfusion der Herzspitze • Gesteigerte Sympathikusaktivität • Diskrepanz zwischen Myokardperfusion und • Fettsäuremetabolismus
Myokardbiopsie	• Verletzung von Myozyten • Leichte Vermehrung von Bindegewebe • Kontraktionsbänder • Alle Veränderungen nahezu vollständig reversibel

6.2 Labor

Beim überwiegenden Teil der Patienten (80-90%) kommt es zu einem Troponin-Anstieg auf das Doppelte bis Dreifache des Normbereiches im Akutstadium. Bei ca. der Hälfte der Patienten kann eine CK-Erhöhung dokumentiert werden. Typischerweise ist die Zunahme der Herzparameter im Vergleich zu Patienten mit akutem Myokardinfarkt und in Anbetracht der ausgedehnten Wandbewegungsstörung der linken Kammer verhältnismäßig niedrig ausgeprägt. Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin), welche im Akutstadium gemessen wurden, waren zwischen sieben – 30-fach erhöht und auf bist das Doppelte und Dreifache gegenüber Patienten mit akutem Myokardinfarkt der Killip-Klasse III. (16) Im Akutstadium waren auch Metanephrin und Normetanephrin proportional erhöht. Ebenso konnte eine Erhöhung des Neuropeptid Y festgestellt werden, welches in den postganglionären Synapsen gemeinsam mit Katecholaminen gespeichert wird und sich bei Stress entleert. In gleicher Folge stiegen auch die Plasmaspiegel für BNP und Serotonin. Es konnte aber auch beobachtet werden, dass das BNP viel rascher abfiel und am 7., 8. und 9. Tag des Krankenhausaufenthaltes bereits deutlich niedriger war, als bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. (24)

6.3 Echokardiographie

Im Vier-Kammer-Blick des Herzultraschalls lässt sich eine geringe bis gar keine Bewegung der Herzspitze bzw. der midventrikulären Anteile erkennen. Allerdings lassen sich diese Hypo- bzw. Akinesien nicht mit dem Versorgungsgebiet einer bestimmten Herzkranzarterie in Verbindung bringen. Vereinzelt gibt es Berichte, die zusätzlich eine Ausflussbehinderung des linken Ventrikels mit einem endsystolischen Druckgradienten bis zu 60 mmHg beschreiben. Die Obstruktion konnte in Zusammenhang mit einer Verdickung im Bereich des Septums gebracht werden. (8) Mit der Echokardiographie kann auch die eingeschränkte Ventrikelfunktion bestätigt werden, da sich anfangs oft eine EF von nur 20 – 40% zeigt, welche sich aber üblicherweise wieder auf 60 - 75% normalisiert. (33) Im Zwei- und Vier-Kammer-Blick, kann man eine Symmetrie der Wandbewegungsstörung erkennen, welche sich geleichmäßig an den unteren und

seitlichen Anteilen ausbreitet. (34) In der Echokardiographie kann man die Abnormität der Wandbewegungen gut darstellen, obwohl der wahre anatomische Apex sich besonders bei akut Kranken schwer veranschaulichen lässt. (3)

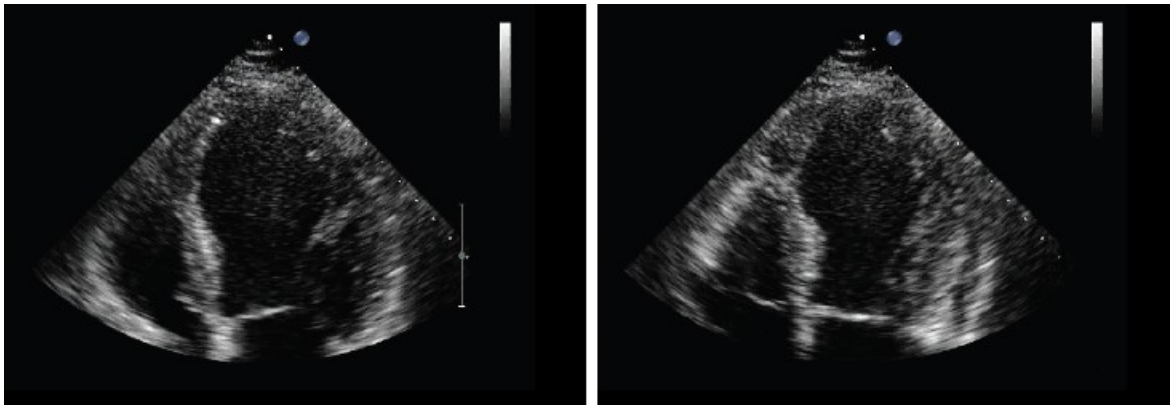

Abbildung 7: *Echokardiographiebild eines Tako-Tsubo-Patienten. Das linke Bild zeigt die Diastole, das rechte Bild die systolische Phase mit typischem apikalen Ballooning. (10)*

6.4 Koronarangiographie und Ventrikulographie

Obwohl die Klinik auf ein ischämisches Geschehen der Koronargefäße hindeutet, findet sich in der Regel ein Normalbefund oder minimale Stenosen, ohne hämodynamische Wirkung. (15, 16) In der Koronarangiographie konnte laut Bybee et. al (6) in 25 bis 100% der Fälle keine Koronargefäßerkrankung erkannt werden. Keine der Untersuchten hatten eine Stenose über 50% des Arterienlumens. (6) In bis zu 10% der Fälle konnten auch spontan auftretende Spasmen der Kranzgefäße beobachtet werden. Trotz der Anzeichen im EKG fanden sich im Akutstadium bei einem Großteil der Patienten keine Koronarverengungen. (15, 16) In einer Studie mit Umfang von fünf Personen wurde allerdings durch intravaskulärem Ultraschall eine artherosklerotische Plaque beschrieben, wonach es laut Meinung verschiedener Autoren durch gesteigerte Katecholaminspiegel, infolge einer Stresssituation, zur Vasokonstriktion und somit zu einer Plaqueruptur mit früher Reperfusion kommen könnte. Die geringe Anzahl an dokumentierten Fällen lässt allerdings keine umfassende Aussage zu. (12)

In der kontrastmittelunterstützten Ventrikulographie lässt sich eine apikale und gelegentlich auch midventrikuläre Dys- oder Akinesie mit einer normalen bis

hyperkontraktilen Basis sowie eine enddiastolische Dilatation, feststellen. (24) Die Wandbewegungsstörung der linken Herzkammer ist aber meistens viel umfangreicher als das Versorgungsgebiet einer zugehörigen Herzkranzarterie. An der Basis zeigt sich eine Hyperkontraktion, wobei bei 18% in diesem Abschnitt ein intraventrikulärer Druckgradient beschrieben wurde. (16) Laut Primetshofer et. al (4) fand sich in der Ventrikulographie in der Mehrzahl der Patienten eine abnorme, linksventrikuläre EF, mit insgesamt Werten zwischen 30,1% und 61,1% und zusätzlich eine Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruckes auf durchschnittliche 22,0 mmHg (Normbereich 6 – 12mmHg). (4) In seltenen Fällen wurde auch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung vorgenommen und konnte gleichzeitig eine apikale Dilatation des rechten Ventrikels aufzeigen. (16)

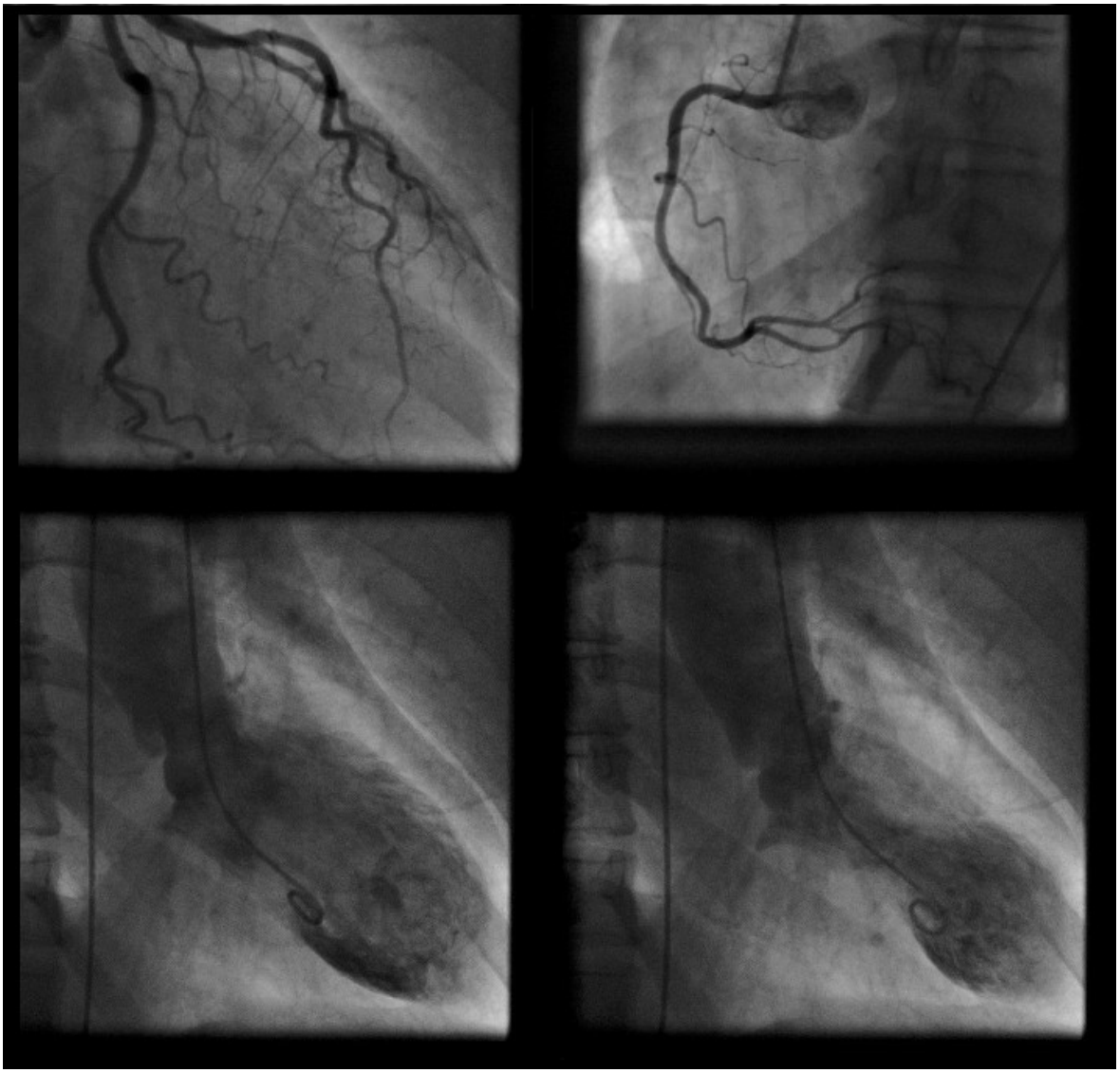

Abbildung 8: *Die oberen Abbildungen zeigen eine Koronarangiographie eines Patienten mit Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. Eine signifikante Stenose kann sowohl an der linken Koronararterie (links), als auch an der rechten Koronararterie (rechts) ausgeschlossen werden. Die unteren Bilder zeigen eine Ventrikulographie in der diastolischen (links) und systolischen (rechts) Phase. Dabei deutlich die hyperkontraktile Basis und das Ballooning der Herzspitze erkennbar. (10)*

6.5 Magnetresonanztomographie

Die MRT (Magnetresonanztomographie) wird zur Differenzierung verschiedener Herzerkrankungen verwendet. Sie zeigt wichtige Informationen über die Struktur und Funktion des Herzens. Durch diese Untersuchung können auch regionale Wandbewegungsstörungen in der rechten Herzkammer nachgewiesen werden. Vereinzelt kann in der MRT eine punktuelle Signalanhebung in T2-gewichteten

TSE-Sequenzen bei Patienten mit TTC gesehen werden, welche für ein myokardiales Ödem sprechen.

Eine begrenzte Perfusionsstörung, entsprechend einem Areal welche eine Koronararterie versorgt, konnte durch eine First-Pass-Perfusionsdiagnostik nicht diagnostiziert werden.

Ebenso wurden bislang keine pathologischen Signalaktivitäten in den T1-gewichteten Sequenzen („late-enhancement"-Sequenzen), welche typisch für einen Entzündungsprozess oder eine Myokardnekrose wäre, festgestellt. (8)

Die kardiale Magnetresonanztomographie gehört womöglich zu den bildgebenden Verfahren, welche die grundlegenden Pathomechanismen der TTC in Zukunft klären könnten. Sie ist ein wichtiges diagnostisches Mittel zur Differenzierung von anderen kardialen Entitäten. In einer Studie von Eitel et al. (35) konnte anhand von 59 Patienten, welche mit der Verdachtsdiagnose Tako-Tsubo-Kardiomyopathie von 6100 ausgewählt wurden, diese Wichtigkeit hervorgehoben werden. Die Diagnose ABS wurde bestätigt, wenn in der MRT keine Zeichen einer verspäteten Kontrastmittelanreicherung, welche typisch sind für z.B.: ischämische Herzerkrankungen oder Herzmuskelentzündungen, zu finden waren. Bei 22% der Fälle konnte eine Speicherung subendokardial oder transmural festgestellt werden, welches für einen Myokardinfarkt spricht. Bei weiteren 13,6% konnte eine Anreicherung in der Wandmitte bzw. subepikardial gefunden werden, was für eine akute Myokarditis spricht. Im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen und keiner späten Anreicherung konnte bei den restlichen 64,4% der Personen die Verdachtsdiagnose TTC bestätigt werden. In dieser Gruppe konnte allerdings bei 26,3% der Fälle ein apikales Ödem beschrieben werden. Nach 3 Monaten folgte ein Follow-up und zeigte eine vollständige Normalisierung der EF, des enddiastolischen Volumens, sowie des endsystolischen Volumens. Außerdem konnte auch keine Nekrose, fibrotisches Gewebe oder Narbengewebe gefunden werden. Daraus lässt sich der Rückschluss ziehen, dass ein myokardiales Ödem auch bei reversibel erkranktem Herzmuskel bestehen kann. (35)

In der First-Pass-Perfusion-MRT zeigte sich bei keinem der Patienten ein Myokardperfusionsdefekt. (36) Die Klinik allein erlaubt keine Unterscheidung zwischen TTC und anderen kardialen Geschehnissen, sodass die MRT dazu herangezogen werden kann. Die Differenzierung ist wichtig, da sie die akute ebenso die weitere Behandlung und Prognose der Patienten bestimmt. So ist die Sekundärbehandlung bei einem Myokardinfarktpatienten besonders wichtig, wo hingegen ABS-Patienten keine spezifische Sekundärprophylaxe benötigen. (35)

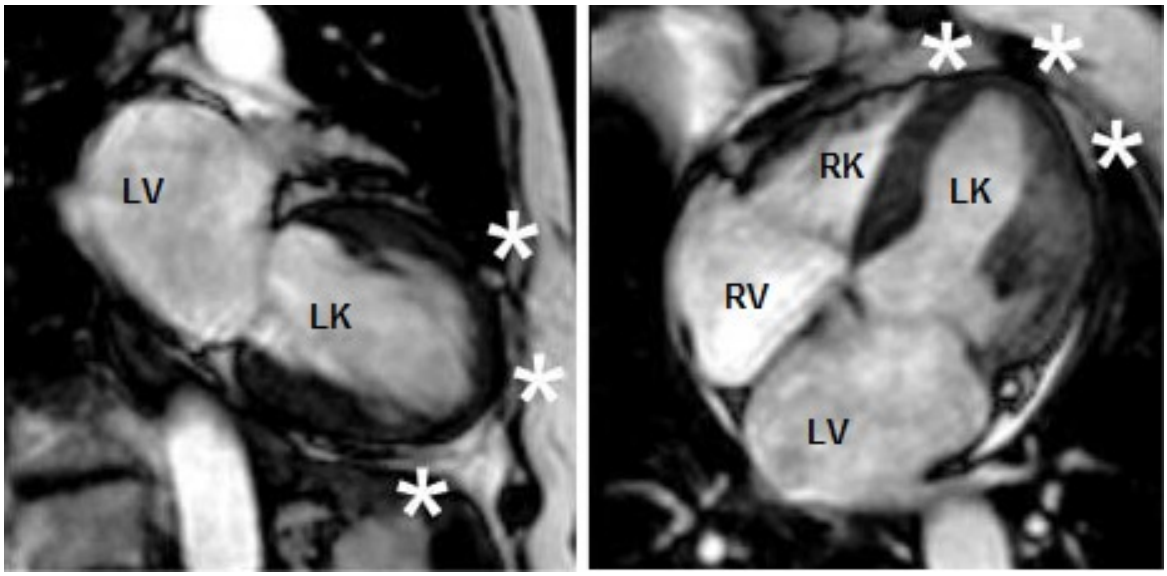

***Abbildung 9**: MRT-Bild im Cine-Mode. Diastole (links) und Systole (rechts) im Vergleich. Deutlich lässt sich die Dyskinesie der Herzspitze und das apikale Ballooning sehen (Sternchen).*
LK= linke Kammer, LV= linker Vorhof, RK= rechte Kammer, RV= rechter Vorhof (36)

6.6 SPECT

In der SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie) kann oftmals eine reduzierte Durchblutung der Herzspitze festgestellt werden, obwohl sich in der Koronarangiographie keine Pathologien der Gefäße zeigen (8) Ito et al. (37) erkannten, dass eine eingeschränkte Linksventrikelfunktion, sowie verminderte Durchblutung bei 99mTc-tetrofosmin SPECT sich gänzlich zwei Wochen nach dem Geschehen erholten und sich vollständig innerhalb eines Monats normalisierten. (37) Mit Hilfe des Radiojod-Analogon für Noradrenalin, 123I-MIBG (Iod-123-MetaIodBenzylGuanidin) kann die sympathische Funktion der kardialen Nervenfasern dargestellt werden. Diese Untersuchung wird verwendet, um

ischämische Geschehnisse zu diagnostizieren und pathologische Mechanismen aufzuklären. Die reduzierte Anreicherung von 123-I-MIBG erholt sich langsamer als die reduzierte Perfusion. Die geringere Anreicherung und das schnellere Abströmen des Radiojods im bewegungseingeschränktem Areal geben einen Hinweis auf eine gesteigerte Sympathikusaktivität in diesem Gebiet. (37) Auch konnte einem Fallbericht zufolge bei zwei Patienten eine reduzierte koronare Flussreserve ohne Koronarstenose nachgewiesen und mit Hilfe des 123-I-MIBG regionale Speicherungsdefekte und eine erhöhte „Wash-Out-Rate“ gezeigt werden. (38)

Der Herzmuskel bezieht seine benötigte Energie unter aeroben Bedingungen zu 70 – 80% aus Oxidation von Fettsäuren. Laut einer Studie von Kuriso et. al (39) im Umfang von 28 Patienten zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen Myokardperfusion und Fettsäuremetabolismus, welche sich auch nach Normalisierung der apikalen Wandbewegungsstörung aufrecht erhielt. Es lässt sich daraus schließen, dass es bei der TTC zu einem „Myokardialen Stunning“ kommt, infolge verminderter koronarer Mikrozirkulation. (40)

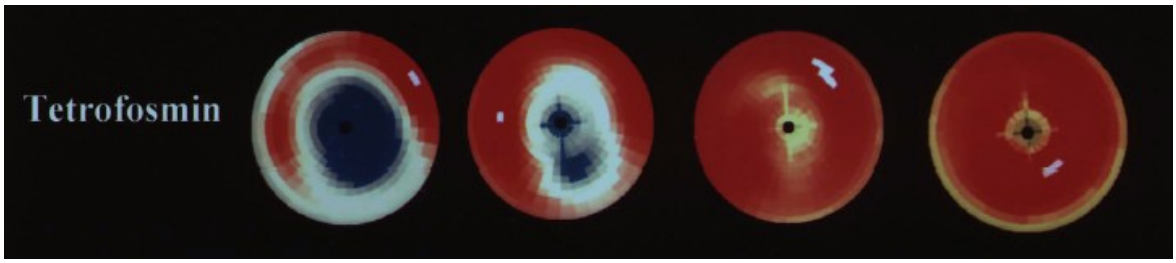

Abbildung 10: Verlauf einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie im *99mTc-tetrofosmin SPECT. Es ist zu erkennen, dass sich die Perfusionsstörung im Verlauf bis zur Normalisierung bessert. Das erste, linke Bild zeigt die akute Phase, mit verminderter Aufnahme von 99mTc-tetrofosmin und somit verminderte myokardiale Durchblutung. In den weiteren Bildern kommt es zur besseren Aufnahme des Radionuklids, was eine verbesserte Perfusion bedeutet.* (37)

6.7 Myokardbiopsie

Eine Myokarditis kann ähnlich typische Symptome wie eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie aufweisen. Jedoch konnten unterschiedliche Autoren keine Anzeichen für eine Herzmuskelentzündung in der Myokardbiopsie nachweisen. (6) Akashi et al. (9) zählen diese sogar als Ausschlusskriterium für ein Apical ballooning Syndrom. (9) Bereits mehrere Arbeitsgruppen haben Endomyokardbiopsien genommen, um Aufschluss über die Erkrankung zu bekommen. Es wurden jeweils sowohl Proben vom rechten, als auch vom linken Ventrikel entnommen. In diesen konnte man eine deutliche Verletzung von Myozyten, sowie eine leichte Vermehrung von Bindegewebe feststellen. Außerdem erkannte man zahlreiche Vakuolen von unterschiedlicher Größe und zelluläre Zerstörung. Aktin und Myosin, welche für die Kontraktion verantwortlich sind, sowie die Zytoskelett-Proteine, alpha-Actinin, Titin und Dystrophin waren in ihrer spezifischen Anordnung völlig aufgelöst. In Zusammenschau waren die Proteine mit kontraktiler Eigenschaft gemindert und zusätzlich an den Rand der Zellen gedrängt. Spärlich konnten einzelne Kontraktionsbänder erkannt werden. Charakteristisch ist auch eine abweichende Vergrößerung und Form der Mitochondrien. Eine Veränderung an anderen Zellorganellen konnte nicht beobachtet werden. Typische Kennzeichen für einen onkotischen Zelltod, wie zum Beispiel Schwellung der Zelle assoziiert mit Zerstörung der Basalmembran oder kaputten Mitochondrien wurden nicht dokumentiert. Ebenso konnten mit Hilfe von Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie eine Apoptose und ein autophagozytotischer Zelltod ausgeschlossen werden. Der Zellzwischenraum zeigte sich vergrößert und war mit Kollagenfibrillen, Zelltrümmern, Makrophagen und Fibroblasten ausgefüllt. Allerdings sind alle genannten Veränderungen vorübergehend und bilden sich nahezu vollständig, nach erfolgter Genesung, wieder zurück. (10)

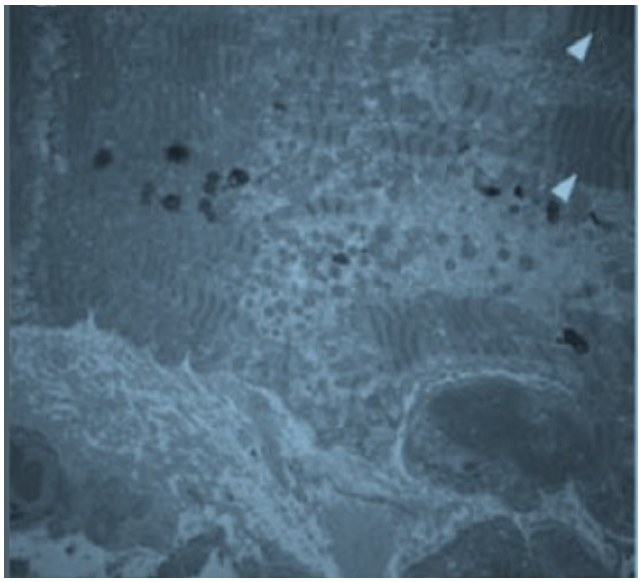

Abbildung 11: *Myokardbiopsie einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie im Elektronenmikroskop. Es lässt sich eine Aufhebung der typischen Anordnung von zytoskeletalen, sowie kontraktilen Proteinen erkennen. Kontraktionsbänder (Pfeile) geben Hinweis auf exzessive Katecholaminspiegel. (8)*

Tabelle 4: *Diagnosekriterien für das Vorliegen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie*

Kriterien für die Diagnostik einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
Vorübergehende ballonartige Akinesie, Hypokinesie oder Dyskinesie von linksventrikulären mittleren Anteilen, mit oder ohne apikale Beteiligung, welche größere Areale, als es dem Versorgungsgebiet einer Koronararterie entspricht, betreffen
Stenoseausschluss eines Herzkranzgefäßes und Ausschluss einer Plaqueruptur in der Koronarangiographie
Akut aufgetretene, neue EKG-Veränderungen mit ST-Hebungen oder T-Wellen-Inversionen wie beim akuten Herzinfarkt oder erhöhte Herzenzyme
Vorangegangener physischer oder emotionaler Stressfaktor
Ausschluss eines Schädel-/Hirntraumas, Subarachnoidal- oder intrakraniellen Blutung, Phäochromozytoms, akuten Myokarditis, Ischämie der Koronarien mit „myocardial stunning“, tachykardiebedingter oder hypertropher Kardiomyopathie

7 Differentialdiagnosen

7.1 Das akute Koronarsyndrom

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie zeigt sich in 87% der Fälle als akutes Koronarsyndrom. (41) Somit stellt das ACS (akute Koronarsyndrom) die wichtigste Differentialdiagnose des Tako-Tsubo-Syndroms dar.

Das akute Koronarsyndrom beinhaltet alle koronaren Herzerkrankungen, welche unmittelbar lebensbedrohlich sind. Dazu gehören die instabile Angina pectoris, der akute Herzinfarkt und der plötzliche Herztod. (42)

7.1.1 Akuter Herzinfarkt

Beim akuten Myokardinfarkt werden jene mit und ohne ST-Hebungen unterschieden. Typische Begleitsymptome eines akuten Herzinfarktes sind Schwächegefühl, Kaltschweißigkeit, Blässe, Übelkeit und Erbrechen, sowie Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit. Die häufigste Ursache (>95%) für das Auftreten eines Infarktes, stellt das thrombembolische Geschehen, im Zuge einer koronaren Herzerkrankung dar.

In der Anfangsphase des Herzinfarktes kommt es zu Störungen des Elektrolythaushaltes, wodurch es zu Veränderungen im Membranpotential und dadurch zu Änderungen in der ST-Strecke im EKG kommt. Dies kann zur Folge haben, dass ventrikuläre Ektopien (z.B.: Torsade-de-pointes) oder Kammerflimmern auftreten. Innerhalb von 1-4h entsteht ein intrazelluläres Ödem mit Zerstörung des Sarkolemms, was letztendlich zur Nekrose führt. Kommt es zur Reperfusion der Herzkranzgefäße kann dies eine weitere Schädigung durch enormen Anstieg der Calcium-Konzentration zur Folge haben. Dies kann sich in Form ventrikulärer Arrhythmien oder einer vorübergehenden Einschränkung der Pumpfunktion („myokardiales Stunning“) äußern. Zwölf Stunden bis einen Tag nach Infarktbeginn kommt es zur Granulation und Narbenbildung des irreversibel geschädigten Myokardgewebes. Die Ausdehnung des Myokardinfarktes wird im Wesentlichen durch die Lokalisation des Thrombus, und das Vorhandensein eventueller Kollateralgefäße, sowie durch die Verschlussdauer bestimmt.

Die Diagnostik beinhaltet eine typische Klinik, typische EKG-Veränderungen und einen Anstieg der Herzenzyme. Zumindest zwei dieser Kriterien müssen erfüllt sein. Neben EKG und Labor bietet die Echokardiographie ein schnelles, nicht-invasives Untersuchungsverfahren. Dabei ist es möglich eine Aussage bezüglich linksventrikulärer Funktion, das Vorhandensein von Wandbewegungsstörungen, eines Aneurysmas oder Perikardergusses zu erhalten. (43) Den Goldstandard bietet die Koronarangiographie. Mit dieser Untersuchung können Stenosen erkannt und bei Bedarf mittels PTCA und Stentimplantation beseitigt werden. Außerdem kann die Indikation für eine Bypass-Operation gestellt werden. In der Ventrikulographie kann zusätzlich das Vorhandensein von Hypo-, Dys- oder Akinesien und somit die Infarktgröße bestimmt werden. Eine zusätzliche Druckmessung in der Aorta und dem linken Ventrikel bringt Aufschluss über die linksventrikuläre Auswurffraktion. (25)

Die Basistherapie des akuten Myokardinfarktes beinhaltet Bettruhe, Sauerstoffgabe, Analgosedierung mit Opiaten, Nitroglyzerin zur Verbesserung der Koronarperfusion, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zur Thrombozytenaggregationshemmung, Heparin, um das Wachstum des Thromben zu hemmen, sowie eine β-Blocker-Therapie zur Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfes und Stabilisierung des Herzrhythmus. Bei vorhandener Indikation kann eine PTCA (oder Lysetherapie) mit gegebenenfalls Stentimplantation im Sinne einer revaskularisierenden Therapie, durchgeführt werden.

7.1.2 Instabile Angina pectoris

Die Angina pectoris ist das Leitsymptom der koronaren Herzerkrankung. Der typische Schmerz ist retrosternal und hat eine drückende, dumpfe oder einschnürende Qualität. Meistens strahlt dieser Schmerz in einen oder beide Arme, den Hals, die Mandibula, den Rücken oder Bauch aus.

Die instabile Angina pectoris weicht von den Symptomen einer stabilen Form ab und kann in bis zu 20% der Fälle in einen akuten Herzinfarkt übergehen. Sie weist unterschiedliche Verlaufsformen auf. Die De-novo-Angina beschreibt erstmals auftretende, pectangiöse Beschwerden. Die Crescendo-Angina beinhaltet

zunehmende Stärke, Dauer und Frequenz der Angina-pectoris-Attacken bzw. nimmt das Belastungsniveau für das Auslösen der typischen Beschwerden immer mehr ab. Als Ruhe-Angina bezeichnet man pectangiöse Beschwerden, welche bereits ohne vorhergehende Belastung auftreten. Diese Symptomatik ist sehr stark gefährdet in einen akuten Myokardinfarkt überzugehen. Die Prinzmetal-Angina stellt eine seltene Variante der instabilen Angina pectoris dar. Dabei kommt es zu vorübergehenden ST-Hebungen, ausgelöst durch Koronarspasmen. Der Übergang in ein Infarktgeschehen ist sehr selten.

Die Klinik gleicht dem eines akuten Herzinfarktes, weshalb erst dessen Ausschluss die Diagnose bestätigen kann. (43)

7.1.3 Plötzlicher Herztod

Über 80% der Fälle des SCDs (SuddenCardiac Death) betrifft KHK-Patienten. Bei ca. 30% dieser Fälle handelt es sich um die Erstmanifestation dieser Erkrankung. Die häufigste Ursache für das Auftreten des plötzlichen Herztodes sind maligne Arrhythmien, seltener handelt es sich um eine Asystolie oder um kardiales Pumpversagen. Die Prävention des plötzlichen Herztodes gestaltet sich schwierig, da dies nicht vorhersehbar ist. Lediglich eine Aufklärung bezüglich des Gesundheitsbewusstseins und somit Reduktion der kardialen Risikofaktoren könnte eine Besserung erzielen. Eine gezielte Prophylaxe ist bei Patienten mit erhöhtem Risiko sinnvoll. Dies beinhaltet die optimale Therapie der Grunderkrankung, oftmals aber stellt sich die Indikation für eine Kardioverter-Defibrillator-Implantation. Die Faktoren für das erhöhte Risiko eines SCD werden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: *Risikofaktoren für die erhöhte Wahrscheinlichkeit einen plötzlichen Herztod zu erleiden (43)*

Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod
Vorangegangene Reanimation bei Kammerflimmerrhythmus („überlebter SCD“)
Koronare Herzerkrankung mit Ischämie des Herzens
Koronare Herzkrankheit nach großem Herzinfarkt und darausfolgender verminderter linksventrikulärer Funktion, komplexe, ventrikuläre Ektopien
Kardiomyopathie mit ventrikulärer Arrhythmie
Angeborene oder erworbene Herzfehler (allen voran die Aortenstenose)
Inflammatorische Prozesse (Myokarditis, Vaskulitis bzw. Aneurysmen der Koronarien)
Störungen im Reizleitungssystem (Vorhofflimmerarrhythmie bei akzessorischer AV-Leitungsbahn)
Repolarisationsstörungen (angeboren oder medikamtentös)
Koronarspasmen durch Crack oder Kokain

7.2 Die Pulmonalarterienembolie

Bei der PAE (Pulmonlarterienembolie) kommt es zum thrombotischen Verschluss einer Pulmonalarterie. Meistens wird dieser von den tiefen Bein- oder Beckenvenen, seltener vom rechten Herzen oder der Vena cava superior ausgeschwemmt. Gelegentlich können auch Luft, Fett oder Fremdkörper zu einer Embolie führen. Die Ausprägung der Krankheit hängt von der Ausdehnung des Verschlusses, sowie der Zeitspanne des Geschehens ab. Eine PAE kann vom klinisch stummen Verlauf bis zum Herzstillstand reichen.

Typische Symptome sind Thoraxschmerz, Dyspnoe und Synkope. Weiters können Tachykardie, Tachypnoe und Husten, sowie ein Beklemmungsgefühl und Todesangst bestehen. Bei einer ausgedehnten Embolie kommt es zur Zyanose,

Hypotonie und Zeichen der oberen Einflussstauung bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand.

Die Diagnostik erfolgt über Ausschlussverfahren. (43) Der D-Dimeretest fällt bei frischer tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie, durch die Spontanfibrolyse, positiv aus. Aber auch andere Erkrankungen können einen positiven Test bedingen, weshalb zwar ein negativer Test eine Lungenembolie mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließt, ein positiver aber die Verdachtsdiagnose jedoch nicht sicher bestätigt. Im EKG finden sich in einem Viertel der Fälle spezifische Veränderungen (Sinustachykardie, plötzliche Drehung der Herzachse nach rechts, inkompletter Rechtsschenkelblock, ST-Hebung in Ableitung III, T-Negativierung in V1-V3, P-pulmonale mit P ≥ 0,25mV und Rhythmusstörungen). Die Echokardiographie kann zum Ausschluss anderer Erkrankungen herangezogen werden. Der Goldstandard für den Nachweis einer Embolie, bei begründetem Verdacht, bringt die CT- bzw. MR-Angiographie. Die Methode der ersten Wahl zum Nachweis der Emboliequelle stellt die Kompressions- und Farbduplexsonographie dar, weil diese in 90% der Fälle aus den tiefen Bein- und Beckenvenen stammt. (25)

Die Basistherapie beinhaltet eine Vollheparinisierung, Sauerstoffgabe und Analgosedierung. Weiters ist eine absolute Bettruhe über einige Tage empfehlenswert, um einem Rezidiv vorzubeugen. Aufgrund der hohen Spontanlyse der Lunge ist eine Lysetherapie nur bei sehr großen Lungenembolien indiziert. Am zweiten bis fünften Tag nach Ereignis ist eine überlappende orale Antikoagulation notwendig, welche für mindestens sechs Monate bestehen bleibt, da es in dieser Zeit in 30% der Fälle ohne therapeutischen Maßnahmen zu Re-Embolien kommt. (43)

7.3 Perikarditis

Die Perikarditis stellt eine entzündliche Erkrankung des Herzbeutels dar, häufig begleitet von Entzündungen anderer Herzschichten. Beim akuten Auftreten kommt es zum bewegungsabhängigen retrosternalen und linksthorakalen Schmerz, gelegentlich auch im Epigastrium. Die Schmerzen werden meistens von Fieber und einer tachykarden Herzfrequenz begleitet.

Die Diagnostik beinhaltet Auskultation, EKG, Echokardiographie, Labor und Thoraxröntgen. Durch Befundzusammenschau dieser Untersuchungen kann die Diagnose gestellt werden.
Je nach Ursache der Perikarditis variieren die therapeutischen Maßnahmen. (43)

7.4 Aortendissektion

Als Dissektion wird ein Einriss der Intima mit Ausbildung eines Hämatoms und Längsspaltung der Gefäßwand bezeichnet. Dadurch kommt es zur Bildung eines zweiten, falschen Lumens. Häufige Ursache ist ein Hypertonus bei vorbestehender, atherosklerotischer Schädigung der Gefäßwand. (43) Seltener liegt das Marfan-Syndrom, der Zustand nach Aortenklappenersatz mit Isthmuskorrektur oder eine Aortitis zu Grunde. (25) Bei der Aortendissektion werden zwei Arten unterschieden. Typ A betrifft die Aorta ascendens, Typ B die Aorta descendens.

Oft ist die Dissektion ein Zufallsbefund im Ultraschall oder Röntgen. Die Klinik einer Dissektion der Aorta ascendens sind wandernde, schneidende, starke Thoraxschmerzen (retrosternaler Vernichtungsschmerz). Ist die Aorta descendens betroffen können akute Schmerzen vom Bereich der Schulterblätter bis zum Kreuzbein auftreten. Bei Thrombosierung kann die Dissektion eine periphere Embolіequelle darstellen. Bei einer Ruptur kommt es schnell zur Massenblutung mit schwerer Schocksymptomatik. (43)

Zur Diagnosestellung kann eine transösophageale Echokardiographie, eine Computertomographie oder Magnetresonanz Aufschluss geben.

Als therapeutische Maßnahme muss der Blutdruck auf 100 – 110mmHg gesenkt werden. (25) Die Typ-A-Dissektion hat eine hohe Mortalität zu Folge, weshalb eine baldige Operation durchgeführt werden muss. Die Typ-B-Dissektion kann, aufgrund der wesentlich besseren Prognose, konservativ behandelt werden und muss nur bei drohenden Komplikationen operativ versorgt werden. (43, 25)

7.5 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die ARVC ist eine seltene Erkrankung, welche zu einer fortschreitenden Degeneration des Herzmuskels mit fettigen bis fibrösen Veränderungen führt. Vorwiegend betrifft dies die rechtsventrikuläre Wand, dabei kommt es zu Verdünnungen der rechten Herzkammer mit umschriebenen Mikroaneurysmen, Dilatation des gesamten Ventrikels und fettig-fibrösen Umbauvorgängen. Die Symptomatik hängt im Großen und Ganzen vom Erkrankungsstadium ab und beginnt meistens mit linksschenkelblockartigen Extrasystolen, welche bis zum Kammerflimmern ausarten und dadurch zum plötzlichen Herztod führen können. Hauptsächlich sind junge Menschen männlichen Geschlechtes betroffen. Bei gesunden Leuten, auch bei ausgeprägter Adipositas überschreitet der gesamte Fettanteil des Herzens niemals 3%. Die Ätiologie gilt bislang als unbekannt. (44) Jedoch handelt es sich um eine familiäre Herzerkrankung mit genetischem Hintergrund. Ein genaues Gen wurde bisher noch nicht identifiziert. (45) Laut einer Studie an 30 Herzen mit ARVC wurde bei 63% der Fälle EKG-Veränderungen mit negativen T-Wellen in den rechtsgerichteten Ableitungen und ventrikuläre Arrhythmien gefunden. Die Diagnose kann über mindestens zwei Hauptkriterien, ein Hauptkriterium und zwei Nebenkriterien bzw. vier Nebenkriterien gestellt werden. Ebenso liefert das MR eine wichtige Informationsquelle um fettige und fibröse Bereiche wie auch Ausdünnungen und Mikroaneurysmen zu detektieren. Auch regionale Dyskinesien können Hinweise auf die Erkrankung aufzeigen. EKG-Veränderungen gehören auch in die Diagnostik einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie. (44) Die Therapie dieser Krankheit streckt sich über ß-Blocker, Antiarrhythmika und Katheterablation bis hin zur Implantation eines ICDs. (45)

7.6 Andere Differentialdiagnosen

Dies waren die wichtigsten Differentialdiagnosen zum Tako-Tsubo-Syndrom. Die häufigsten Differentialdiagnosen werden in Tabelle 6 zusammengefasst. Trotzdem gibt es eine Vielzahl an Erkrankungen, welche eine ähnliche Klinik bieten. Circa ein Fünftel der Fälle mit akutem Thoraxschmerz lassen sich dabei auf eine nicht-kardiale Ursache zurückführen.

Zu den weiteren Ursachen des Thoraxschmerzes zählen Aortenstenose, pulmonale Hypertonie, Lungenentzündung mit begleitender Perikarditis, Asthma bronchiale, Spontanpneumothorax, zahlreiche Erkrankungen des Bewegungsapparates im Brustbereich, Gürtelrose, gastroösophageale Refluxerkrankung, Ulcus ventrikuli/duodeni eventuell mit Perforation, Gallenkolik, Pankreatitis, psychische Überlagerung, Mediastinitis, Ösophagus-Motilitätsstörungen und subphrenische oder hepatische Abszesse. (43)

Tabelle 6: *Mögliche Differentialdiagnosen bei Verdachtsdiagnose Morbus Tako-Tsubo (siehe Text)*

Differentialdiagnosen der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
Akutes Koronarsyndrom -> akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und plötzlicher Herztod
Pulmonalarterienembolie
Perikarditis
Aortendissektion
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie
Aortenstenose
Pulmonale Hypertonie
Pneumonie mit begleitender Perikarditis
Asthma bronchiale
Spontanpneumothorax
Erkrankungen des Bewegungsapparates
Herpes zoster
Gastroösophageale Refluxerkrankung
Ulcus ventrikuli/ duodeni mit Perforation
Gallenkolik
Pankreatitis
Psychische Überlagerung
Mediastinitis
Subphrenische oder hepatische Abszesse
Ösophagusmotilitätsstörung

8 Therapie

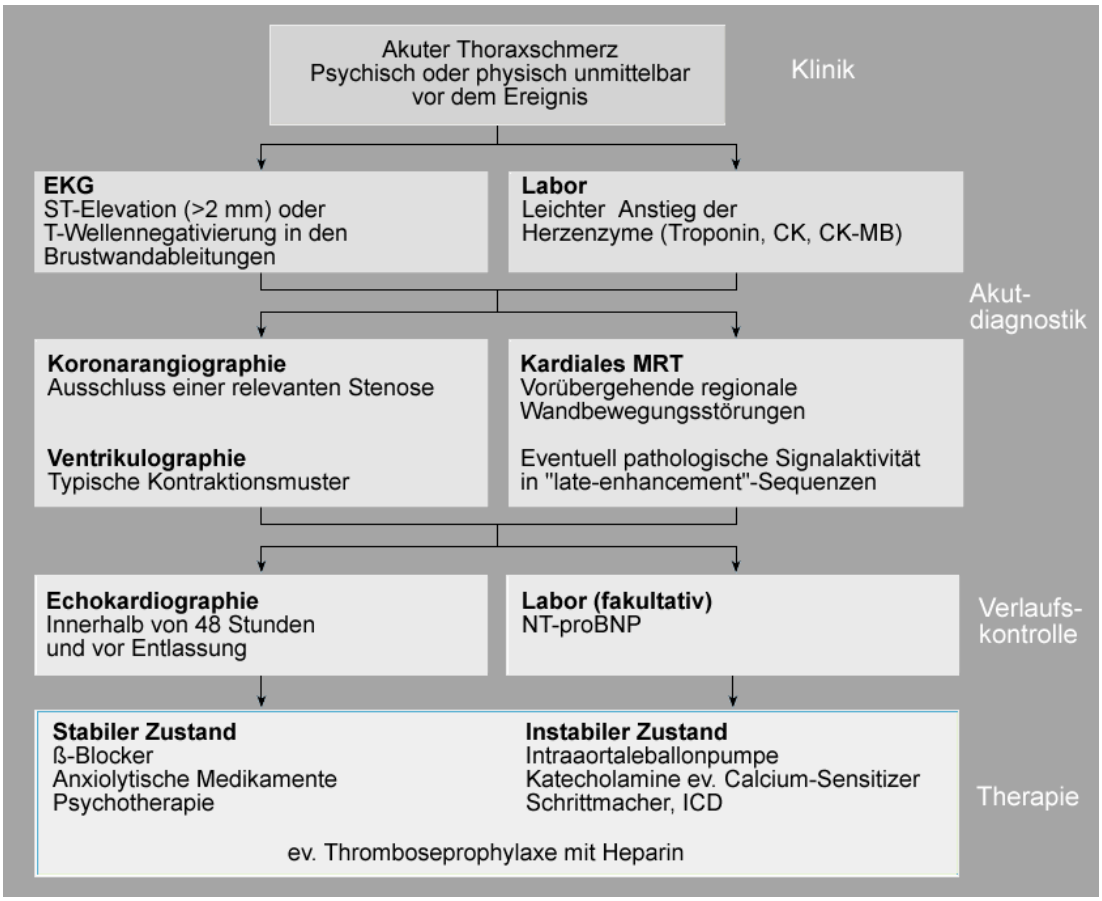

Abbildung 12: *Schema für die Herangehensweise bei Tako-Tsubo-Patienten (8)*

Derzeit gibt es für die Therapie der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie keinen gültigen Standard. Diese ist symptomatisch, unterstützend und gleicht der Therapie der Herzinsuffizienz. Diese beinhaltet ACE-Hemmer, Diuretika und Beta-Blocker. Leider gibt es derzeit keine Studien, welche die Effektivität und den tatsächlichen Nutzen dieser Therapie sowie die Beeinflussung der Regeneration und Verminderung von Komplikationen aufzeigt. Da im Zuge des ABS häufig ein extrem erhöhter Katecholaminspiegel beobachtet wird, diskutiert man die Sinnhaftigkeit einer Beta-Blocker-Therapie.

Meistens werden die Patienten in der Akutphase der TTC in die Notfallambulanz eingeliefert, da ihre Beschwerden, dem eines ACS gleichen. Diese sind Dyspnoe, AP-Symptomatik (Angina pectoris Symptomatik), EKG-Veränderungen,

geringgradig erhöhte Herzenzyme usw. Da die Klinik allein keine Differenzierung zwischen akuten Myokardinfarkt und Tako-Tsubo-Kardiomyopathie zulassen, werden die Patienten mit dem Verdacht auf MI (Myokardinfarkt) behandelt. Diese beinhaltet die Gabe von Antikoagulantien, antithrombozytären Mitteln und Schmerzmedikamenten. Bislang konnten keine vernünftigen Kriterien gefunden werden, welche die Diagnose einer TTC sichert. Somit wird ein Hauptteil des Patientenguts koronarangiographiert. Mit Hilfe dieser Methode kann das ABS erkannt und eine Koronarstenose ausgeschlossen werden. Trotz Ausschluss eines ischämischen Ereignisses und erstellten Diagnose eines ABS muss der Patient in der Akutphase jedoch intensiv behandelt und überwacht werden, da es bei der TTC immer wieder zu Komplikationen kommen kann. So können mögliche, auftretende Komplikationen, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Zusätzlich sollten regelmäßige Echokardiographiekontrollen zur Beurteilung der Entwicklung der links- und rechtsventrikulären Funktion bzw. Komplikationen, welche sich im Ultraschall leicht darstellen lassen, durchgeführt werden (Mitralklappeninsuffizienz, linksventrikuläre Ausflussobstruktion, Thrombus im Ventrikel).

Das Krankheitsbild geht oft mit emotionalen oder psychischen Stressoren einher. In diesem Fall wird auch die Gabe eines Anxiolytikums bzw. von Benzodiazepinen erwägt.

Ebenso müssen begleitende Symptome, wie zum Beispiel Schmerzen, Atemnot, Delir, Lungenödem, etc. mit behandelt werden. Zurzeit ist die genaue Ursache der TTC noch ungeklärt. Nichts desto trotz gibt es einige Theorien, wozu die Theorie des katecholamin-induzierten Kardiomyozytenschadens zählt. Aus diesem Grund gilt die Empfehlung Therapeutika, welche dieser Gruppe angehören, möglichst nicht bis gering dosiert zu verwenden. (46) Trotzdem gibt es Berichte, wo Dobutamin bei fehlender Pumpleistung effizient eingesetzt wurde und so innerhalb von drei Tagen eine Verbesserung der Insuffizienz erreicht werden konnte. (4) Im Schockgeschehen sollte an eine vorsichtige Flüssigkeitszufuhr gedacht werden und eventuell an den Einsatz einer IABP (Intraaortale Ballonpumpe). (6) Kommt es nach Therapie mittels Diuretika bzw. ACE-Hemmern zur Ausbildung einer Hypotonie kann die Ursache eine Zunahme einer nicht erfassten oder

unterschätzten Ausflussobstruktion der linken Kammer sein. (46) In diesem Fall ist die Behandlung nicht dieselbe wie die eines kardiogenen Schocks. Bei Patienten mit dynamischer intraventrikulärer Obstruktion werden Volumenzufuhr und die Gabe von Beta-Blockern empfohlen, um eine Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und der diastolischen Ventrikelfüllungszeit zu erzielen. Alpha1-Agonisten können zur Erhöhung des Blutdruckes bei steigender Nachlast mit daraus folgender Reduktion des intraventrikulären Gradienten eingesetzt werden. Wird eine LVOT (Left Ventricular Outflow Tract) -Obstruktion übersehen, kann dies zu fatalen Therapiefehlern führen, wie zum Beispiel den Einsatz von Beta-Mimetika oder Einsatz einer IABP. Beides kann die Verschlechterung des intraventrikulären Gradienten oder der Hypotension induzieren. (47)

Laut einem Fallbericht einer 70-jährigen Dame mit dem Zustandsbild einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie konnte Levosimedan (0.1mg/kg/min2 für 24h) erstmals die Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe verhindern, da dessen Gabe rasch zu einer Verbesserung der Hämodynamik führte. (48) Levosimedan stabilisiert den Ca-Troponin-C-Komplex und erhöht somit die Konzentration des intrazellulären Calciums und des cAMP. (49)

Ein weiterer Fallbericht konnte den erfolgreichen Einsatzes von ECLS (extrakorporale Lebensunterstützung) aufzeigen. Bonacchi et al. (50) berichteten von einer 74-jährigen Frau, welche mit ABS verbunden mit Mitralinsuffizienz und einer linksventrikulären Ausflussobstruktion (90 mmHg) in Behandlung war. Die Patientin wurde pharmakologisch mittels inotropen Substanzen und zusätzlich einer IABP therapiert. Nach 48h verschlechterte sich der hämodynamische Zustand zunehmend, daher wurde der Therapieversuch mittels ECMO (extrakorporale Membranoxigenierung) unternommen. Die Echokontrolle, 5 Tage nach Beendigung der ECLS, zeigt eine EF von 55%, eine normale Wandbeweglichkeit, keine LVOT-Obstruktion und eine minimale Mitralinsuffizienz. Dieser Therapieversuch zeigte, dass die ECLS eine effektive Behandlungsmöglichkeit als Ultima ratio bei therapierefraktären Patienten darstellt. (50)

Häufig treten bei der TTC als Komplikation maligne Rhythmusstörungen auf. Zum Beispiel können sich diese als Torsade-de-Pointes-Tachykardien zeigen und die

ebenso häufig vorhandenen QT-Verlängerungen dadurch verdecken. Aus diesem Grund soll bei der Therapie des Morbus Tako-Tsubo auf die Medikation mit QT-Intervall verlängernder Wirkung verzichtet werden. Hierzu zählen bestimmte Antiarrhythmika (Klasse III-Antiarrythmika wie Amiodaron oder Sotalol, Klasse IA) Antibiotika der Makrolidgruppe, Antihistaminika und gewisse Neuroleptika und Antipsychotika. Zur Behandlung dieser speziellen ventrikulären Tachykardie verwendet man eine Defibrillation und zusätzlich verabreicht man Magnesium intravenös. Eigentlich liegt die Empfehlung bei der Gabe von Beta-adrenergen Substanzen, welche aber aufgrund des fraglichen katecholamininduzierten Myozytenschadens nicht anzuraten sind. (46) Treten diese oder andere lebensbedrohliche Arrhythmien, wie zum Beispiel Kammerflimmern, höhergradige AV-Blockierungen auf, sollte an die etwaige Implantation eines Schrittmachers bzw. Defibrillators gedacht werden. (8)

Eine weitere mögliche Komplikation, welche eine Prophylaxe verlangt, stellt die Ausbildung von intrakavetären Thromben und der daraus resultierenden Thrombembolie dar. Deswegen sollten alle Patienten mit TTC ebenso antikoaguliert werden, bis es zu einer funktionellen Wiedererholung gekommen ist. Da das klinische Bild im Akutzustand ohnedies dem des akuten Koronarsyndroms ähnelt, wird einem Hauptteil der Leute unter dieser Verdachtsdiagnose bereits eine antithrombozytäre Therapie und Heparin verabreicht. Da im Zuge der Diagnostik oft eine Mikroperfusionsstörung erkannt wird, scheint eine Antikoagulation ebenfalls von Vorteil zu sein. Bei vielen wird die Therapie poststationär weitergeführt, obwohl es keine Empfehlung zur dauerhaften Thrombosephrophylaxe bei blander Koronarangiographie gibt. (46)

Um ein Lungenödem zu therapieren wird von manchen die Gabe eines Diuretikums angeraten, wobei aber bei hypotonen Patienten vorab unbedingt zu klären ist, ob eine dynamische LVOT Obstruktion vorliegt. Ist dies der Fall oder besteht eine schwere Herzinsuffizienz, kann versucht werden durch behutsame Beta-Blocker Gabe und Volumensubstitution die Hyperkontraktilität zu senken und das Ausflusshindernis zu vermindern. Auch der Einsatz von Noradrenalin wäre durch Erhöhung der Nachlast denkbar, wobei aber im Hintergrund an die Möglichkeit der katecholamininduzierten Myozytentoxizität zu denken ist. (49)

9 Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie werden in Tabelle 7 zusammengefasst.

9.1 Thromben/ Embolie

Die intraventrikuläre Thrombenbildung ist eine bekannte Komplikation bei der TTC. Haghi et. al (51) machten aufgrund dessen eine retroperspektive Studie mit 52 Patienten, um die Häufigkeit eines linksventrikulären Thrombus zu erfassen. Dem Ergebnis zu Folge stellte sich bei 8% der Menschen eine solche Formation dar, welche in allen Fällen ohne Kontrastmittel erkannt werden konnten. Die Gesamtheit wies außerdem ein erhöhtes CRP auf. Im Follow-up hatte sich der Thrombus bei jedem unter antikoagulativer Therapie aufgelöst. (51) In der Untersuchung von Schneider et al. (52) konnte bei einem Untersuchungskollektiv von 314 Patienten eine Inzidenz von 3% ermittelt werden. (52) Mitsuma et al. (53) zeigte, dass die Bildung eines Thrombus die zweithäufigste Komplikation mit 14% nach Entwicklung eines Herzversagens mit 52% ist. Allerdings wurden bei dieser Studie lediglich 21 Patienten beobachtet, was die Aussagekraft bezüglich der Inzidenz deutlich einschränkt. (53)

Die eingeschränkte Wandbeweglichkeit und die daraus folgende, besonderes in der Herzspitze unvorteilhafte Flusseigenschaft, sowie niedrige EF bilden wahrscheinlich die optimale Voraussetzung für die Thrombenbildung. (46)

Ein zusätzliches Problem zeigte ein Einzelbericht einer 81-jährigen Patientin mit Morbus Tako-Tsubo auf. Die Katheteruntersuchung zeigte keine relevanten Koronarstenosen, dafür eine Okklusion der rechten A.poplitea und A.tibilalis anterior, ausgelöst durch einen linksventrikulären Thrombus. (54)

Ebenso wäre es möglich, dass es bei intraventrikulären Thromben durch Ausschwemmung zum zerebralen Insult kommt. (55)

Aufgrund des immer wieder beschriebenen Auftretens dieser Komplikation wird eine Antikoagulation bis zur Vollständigen Erholung der Wandbewegungsstörung empfohlen. (53)

9.2 Kardiogener Schock

Die Herzfunktion bei der TTC ist trotz aufrechter, ungestörter Makroperfusion und geringgradig beeinträchtigter Mikroperfusion eingeschränkt. Im PET oder in der Szintigraphie kann eine verminderte Stoffwechselaktivität in Zusammenhang mit dem Gebiet der eingeschränkten Beweglichkeit des Myokards gebracht werden. Durch diese Störung der Funktionalität kann es als Folge zum Herzversagen kommen. Einerseits kann das Pumpversagen die Ausbildung eines Lungenödems verursachen, andererseits kann es auch zur Entwicklung eines kardiogenen Schocks kommen. Die Werte bezüglich der Inzidenz liegen mit einer breiten Streuung zwischen 4,2% und 24%. (46)

Im Jahre 2009 präsentierte Schneider et al. (52) eine Sammlung von insgesamt 314 dokumentierten Fällen mit Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. Von diesen entwickelten 7% einen kardiogenen Schock und 2% erlagen den Folgen der Krankheit. (52)

Zur Erfassung der rechtsventrikulären Beteiligung führten Elesber et al. (56) eine Untersuchung durch. Innerhalb von 3 Jahren wurden 30 Patienten dokumentiert. 40% der Patienten wiesen eine RV (rechtsventrikulär) -Beteiligung auf. Die linksventrikuläre EF war in der Gruppe mit Beteiligung des rechten Ventrikels deutlich niedriger als in der Gruppe ohne eingeschränkten RV (rechter Ventrikel). Allerdings konnte sich das im Follow-up nicht bestätigen. Das Vorkommen einer Trikuspidalinsuffizienz war ebenfalls deutlich gesteigert, wie auch die Anzahl der Tage des Krankenhausaufenthaltes. Ebenfalls damit verbunden war eine höhere Rate an Herzinsuffizienz, hämodynamischer Instabilität und diverser Komplikationen, wie zum Beispiel notwendige CPR (cardiopulmonary resuscitation), Intubation und Implantation einer IABP. Somit ist es verständlich, dass die RV-Funktion eine der wichtigsten Indikatoren für das Management und die Prognose darstellt. (56)

In 13 – 18% der Fälle kann es auch zur Ausbildung eines intraventrikulären Druckgradienten kommen, welcher oftmals mit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz vergesellschaftet ist. (16)

9.3 Ventrikelruptur

Eine äußert seltene, aber umso gefährlichere Komplikation stellt die Zerreißung der linken Herzkammerwand oder des Ventrikelseptums dar, mit oft tödlichem Verlauf. (46, 57) Die Mechanismen scheinen eine erhöhte Wandspannung und ein gestörter Stoffwechsel des dysfunktionalen Myokards zu sein. Bisher bleibt unklar, ob die meistens vorhandene antikoagluative Therapie eine Erhöhung des Risikos für eine Ventrikelruptur darstellt. (46) Die frühe Verwendung von Beta-Blockern senkt womöglich den Stress in der apikalen Region und kann dadurch das Auftreten einer Ventrikelruptur verhindern. Um den tatsächlichen Nutzen einer frühen Beta-Blocker Anwendung zu bestätigen, bedarf es allerdings noch weiterer Studien. (58)

Einem Bericht zu Folge, konnte bei einer 83-jährigen Patientin mit TTC ein hämorrhagischer Perikarderguss festgestellt werden. Nach eingeleiteter Perikardiozentese mit einem Punktatvolumen zwischen 75 und 100ml blutigen Ergusses stabilisierte sich der Kreislauf schlagartig. Dies ist vermutlich die erste Beschreibung einer Perikardtamponade bei Tako-Tsubo-Kardiomyopathie infolge einer hoch-dosierten Antikoagulation. (59)

9.4 Rhythmusstörung

Das Apical Ballooning Syndrom geht häufig mit dem Auftreten von gefährlichen Rhythmusveränderungen einher. Van de Car (60) berichtete von einer Patientin mit Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, welche asystolische Perioden zwischen 6 und 44 Sekunden aufwies. Deshalb wurde ihr ein Ein-Kammer-Schrittmacher implantiert. Aufgrund dessen konnte beobachtet werden, dass sich die Rhythmusstörung zeitgleich mit der Wandbewegungsstörung erholte. (60) Aber auch AV-Blockierungen und Vorhofflimmerarrhythmie sowie maligne ventrikuläre Arrhythmien gehören zu den Beobachtungen. Die genaue Inzidenz dieser lebensbedrohlichen Tachykardien liegt zwischen 1,5% und 15%. (46) In der Arbeit von Schneider (52) mit insgesamt 314 Patienten waren es 9%. (52)

Bonello et al. (61) berichtete von 15% an ventrikulären Arrhythmien in seinem Krankengut.. Wahrscheinlich präsentiert sich das ABS auch öfters als plötzlicher Herztod, wodurch die tatsächliche Sterblichkeitsrate unterschätzt wird. (61)

In einem Bericht von Bahlmann et. al (62) wurde eine 73-jährige Patientin mit Herzstillstand vorgestellt. Mittels Reanimation und ventrikulärem Schrittmacher konnte die Patientin erfolgreich behandelt werden. Als eine stabile Kreislauffunktion erreicht wurde, konnte mittels Koronarangiographie die Diagnose TTC gestellt werden. Nach 10 Tagen hatte sich die Wandbewegungsstörung der apikalen Segmente vollständig erholt und nach Implantation eines ICDs konnte die Patientin ohne neurologische Defizite nach Hause entlassen werden. (62)

Tabelle 7: *Komplikationen, die bei einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie auftreten können. (16)*

Komplikationen einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
Linksherzschwäche mit Lungenödem
Kardiogen bedingter Schock
Druckgradient, intraventrikulär
Kammerflimmern
Ventrikuläre Tachykardie
Tachykardes Vorhofflimmern
Thromenbildung, linksventrikulär mit ischämischem Insult
Ruptur des linken Ventrikels
Ventrikelseptumsperforation
Tod aufgrund Multiorganversagens/ kardiogenem Schocks

10 Rezidiv und Prognose

In den länger zurückliegenden Fallberichten und Studien wird davon ausgegangen, dass es bei der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie selten zu Rezidiven kommt. Allerdings zeigen Arbeiten mit längerer Nachbeobachtung eine Rezidivrate von 5% bis über 11%. (63, 64) Begründete Standardempfehlungen zur Vermeidung eines Wiederauftretens gibt es derzeit noch nicht. Da aber ein Katecholaminüberschuss als mögliche Grundursache aufzufassen ist, wird der Einsatz von Beta-Blockern nützlich angesehen. Allerdings gibt es Beschreibungen, wonach ein Fünftel aller Patienten mit TTC bereits vor der Erstdiagnose mit Beta-Blocker behandelt worden sind. In einem TTC Register von Rhode Island zeigte sich, dass eine präexistente Langzeitbehandlung mittels ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker eine protektive Wirkung auf die Entwicklung schwerer Komplikationen und Tod haben kann. (65)

Die Mehrheit der Patienten mit TTC hat eine gute Prognose mit kompletter Remission der systolischen Funktionsstörung. Die „im-Krankenhaus Sterblichkeit“ beträgt weniger als 2%. (66) In einer Studie von Sharkey et. al (63) konnte eine erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit überstandener TTC verglichen mit einem Kollektiv mit demselben Geschlecht und Alter innerhalb des darauffolgenden Jahres aufgezeigt werden. Allerdings waren alle diese Todesfälle nicht-kardialer Ursache und häufig mit Krebserkrankungen assoziiert. Ein Drittel der Patienten hatten eine normale Lebenserwartung (≥ 75 Jahre). (63) Laut Elesber (64) u.a. konnte man in deren 4-Jahres-Studie mit Umfang bei 100 Patienten keine signifikant höhere Sterblichkeit, verglichen mit einer Population des gleichen Alters und Geschlechtes feststellen. (64)

Eine Studie mit 50 Tako-Tsubo-Patienten konnte aufzeigen, dass bereits vor dem Eintritt ins Krankenhaus eine höhere Assoziation mit malignen Erkrankungen vorliegt, als bei Vorderwandinfarkt-Patienten desselben Alters und Geschlechts. (67) Erst kürzlich wurde eine Studie mit 141 Patienten veröffentlicht, welche das Ziel hatte diese Beobachtung durch ein größeres Kollektiv zu validieren. 23,6% der Patienten wiesen eine Krebserkrankung auf, wobei bei ca. ein Fünftel im Zuge des Krankenhausaufenthaltes die Erstdiagnose gestellt wurde. In der

Vergleichsgruppe liegt das Vorkommen deutlich niedriger bei 11,2% in Deutschland. Somit hat die Takso-Tsubo-Gruppe die doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit an einer malignen Erkrankung zu leiden. (68) Auch die Inzidenz von Krebserkrankungen während drei Jahre nach stattgehabter TTC war deutlich erhöht. Warum das Vorkommen von Krebs und TTC miteinander verbunden scheint, ist bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht geklärt.

Kurowski (46) stellt zwei Theorien auf. Erstens wäre es möglich, dass es bei Krebserkrankungen zu einer erhöhten Sympathikusaktivität kommt, wodurch es bei zusätzlichen Stressereignissen zu einer Überladung und somit zur TTC führt. Zweitens, dass die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie zum paraneoplastischen Syndrom gehört, durch Einflussnahme auf die adrenergen Rezeptoren des Herzens und dessen sympathischen Fasern. Wenn auch die Ursache für diesen Zusammenhang ungeklärt bleibt, sollte es dennoch den Anstoß geben, bei Patienten mit dieser Diagnose gründlich nach Tumorerkrankungen zu suchen. Weitere Studien, welche ein Augenmerk auf diese Assoziation legen geben womöglich Aufschluss über den möglichen Grund. (46)

Die Rezidivrate bei Morbus Tako-Tsubo liegt zwischen 5% laut Sharkey et al. (63) und 11,4% über 4Jahre laut Elseber. (64) Auf alle Fälle ist das Wiederauftreten des ABS mit einer durchschnittlichen, jährlichen Rezidivrate von 2,9% nicht häufig. Diese wird mit zunehmendem Abstand zum Ereignis von Jahr zu Jahr weniger. Die Gabe von Beta-Blockern konnte das allerdings nicht gänzlich verhindern. (63, 64)

Im Gesamten gesehen hat die TTC eine günstige Prognose und Langzeitverlauf, vor allem nach überstandener Akutphase, wenn sich die Parameter wieder normalisieren. Nur vereinzelt kommt es zu schweren Komplikationen bis hin zum tödlichen Verlauf. (16)

Diskussion - Der Fall im Vergleich

In der vorliegenden Fallpräsentation wird der seltene Verlauf, beziehungsweise eine seltene Komplikation der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie geschildert. Das Besondere an diesem Ereignis war das Auftreten von Kammerflimmern als Erstmanifestation dieser Erkrankung. Außerdem befand sich die Patientin noch nicht im postmenopausalen Alter.

In dem diskutierten Fall begannen die Symptome dieser Erkrankung jedoch typisch. Die Frau litt an thorakalem Druck bzw. Engegefühl, sowie Übelkeit und zunehmender Kreislaufschwäche. Ebenso gab sie ein Schweregefühl in den Armen und Parästhesien an. Zum Bild eines Morbus Tako-Tsubo passend waren auch die EKG-Veränderungen und der Anstieg der Herzenzyme im Labor. Auch die Echokardiographie mit Hypo- bis Akinesien und die dennoch blande Koronarangiographie sind typische und letztlich diagnosegebende Befunde und lassen sich mit dieser Krankheit in Einklang bringen. Ebenso war eine Reversibilität der Wandbewegungsstörungen gegeben, ohne bleibende Narben am Myokard und ohne Funktionseinschränkungen. Bereits circa vier Monate nach Erstmanifestation war eine vollständige subjektive und objektive Reversibilität gegeben. Somit konnte eine normale Ergometrie mit 100 prozentiger Ausbelastung erzielt werden.

Das Tako-Tsubo-Syndrom wurde erstmals von Dote und Sato (2) in Japan beschrieben. (2) Danach folgten vorerst nur Berichte aus Japan, später auch aus Amerika. (14) Im Jahre 2003 folgte die erste Berichterstattung über das Auftreten von Morbus Tako-Tsubo bei weißer Abstammung an Hand von dreizehn Fällen. Die Autoren gingen der Frage nach, ob diese Erkrankung auch außerhalb Japans existiere. (69)

Für gewöhnlich betrifft diese Erkrankung ältere postmenopausale Frauen, mit Durchschnittsalter von 75 Jahren. (4) Gleichwohl gibt es wenige Fälle, die das Auftreten der TTC bei jüngeren Frauen bestätigen, wie zum Bespiel der Fallbericht einer 48-jährigen Frau. (70)

Auch dieser Fallbericht schildert die Geschichte einer 50-jährigen Frau, die somit 25 Jahre unter dem Durchschnittsalter war. Des Weiteren nicht in den typischen Verlauf der TTC passend, ist das plötzliche Auftreten von Kammerflimmern. Bisher wurden erst wenige Fälle von Herzkreislaufstillstand mit folgender erfolgreicher Reanimation in der Literatur beschrieben Dazu gehört ein Fallbericht von Bahlmann et. al (62) im Jahre 2008. Ebenso wie in unserem Fall führte der frühe Beginn der cardiopulmonalen Reanimation zum erfolgreichen Outcome für diese Frau. (62)

Unsere Patientin hatte das Glück zum Zeitpunkt ihres Herzkreislaufstillstandes noch im Krankenhaus zu sein und dadurch sofort effizient versorgt worden zu sein.

Im Gegensatz zur 50-jährigen Patientin war die Frau in der Präsentation von Bahlmann (62) bereits 73 Jahre und gehörte somit genau zum altersentsprechenden Patientengut der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. (62)

Bei Frau L.B. kam es direkt im Krankenhaus, während sie auf die Ergebnisse und den Arztbrief wartete zum Herzkreislaufstillstand. Sofort wurde mit der Reanimation begonnen. Im EKG wurde ein Kammerflimmern diagnostiziert, welches erfolgreich defibrilliert wurde.

Bei der 73-jährigen Patientin trat dies im außerklinischen Bereich, nach einer längeren Bustour ein. Nach sofortiger Verständigung des Rettungsdienstes wurde mit dem ACLS (advanced cardiac life support) begonnen. In deren ersten Rhythmusanalyse wurde eine Asystolie erkannt. Um die Asystolie zu beherrschen, war eine Therapie mittels externen Herzschrittmachers erforderlich. Eine vorläufige Schrittmachersonde wurde transkutan in den rechten Ventrikel gelegt und führte zu einem instabilen spontanen Kreislauf nach 40 Minuten. Das Elektrokardiogramm zeigte ST-Strecken-Hebungen an. Im 12-Kanal EKG bei stabilem Kreislauf sah man präterminal negative T-Wellen in den Ableitungen I, aVL und V1-V3. (62)

Anders als bei unserer Patientin, wo es kaum Anzeichen auf eine akute Koronarsituation gab, bis auf negatives T in V1, biphasisches T in V2, sowie eine

ST-Senkung in der Ableitung V3, jedoch zwei Tage darauf negative T-Wellen in den Ableitungen I, II, III, aVF und V3-V6.

In der transösophagealen Echokardiographie konnte man bei der ersten Patientin eine Akinesie der apikalen Segmente sehen, (62) bei unserer Patientin sah man in der transkutanen Echokardiographie eine Akinesie mit geringer Dyskinesie der Herzspitze und der angrenzenden distalen Segmente aller Herzhöhlen. Die EF war hochgradig eingeschränkt und betrug um die 30%. Die 73-Jährige hingegen hatte noch eine errechnete EF von ca. 40%. (62)

In der Koronarangiographie konnte man in beiden Untersuchungen blande Koronargefäße darstellen und in der Ventrikulographie ein apikales Ballooning verzeichnen. In beiden Fällen kam es während des stationären Aufenthaltes zu Erhöhungen der Herzenzyme.

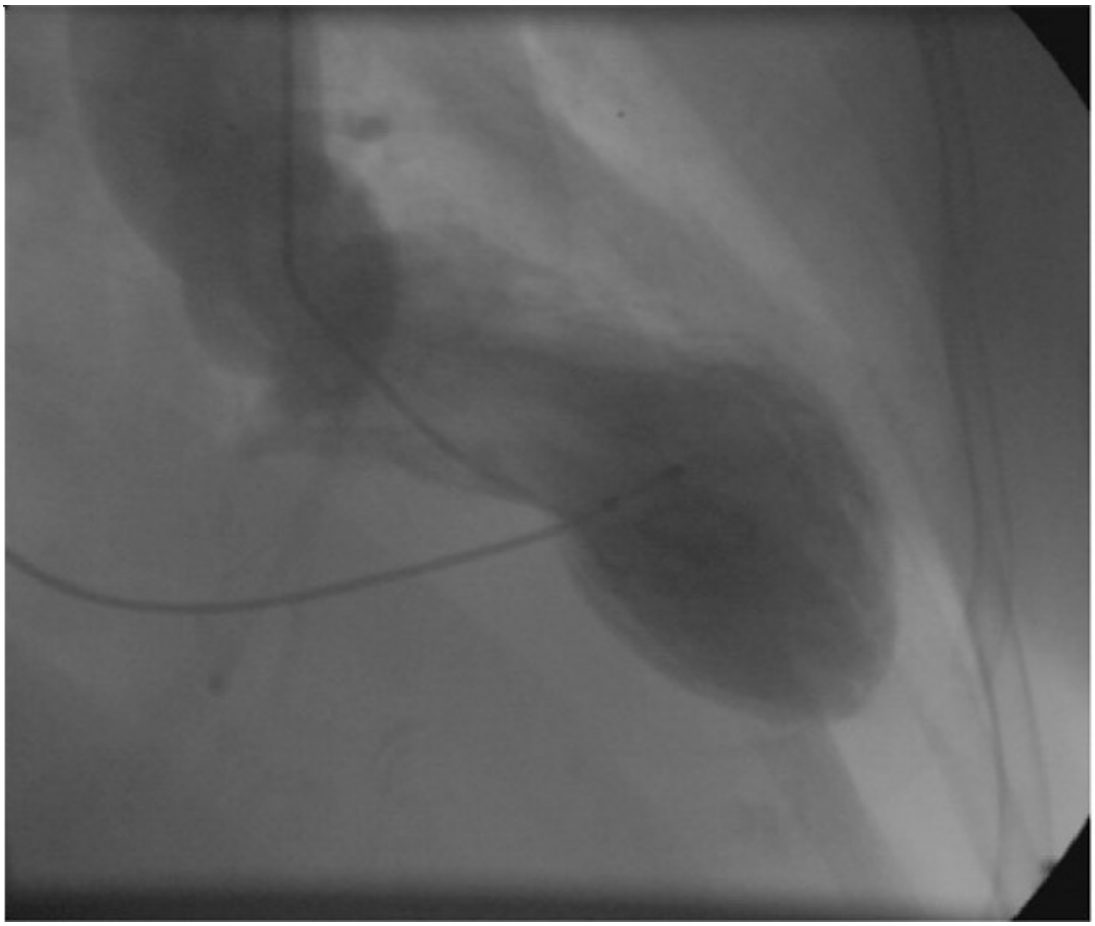

Abbildung 13: *Ventrikulographiebild der 73-jähringen Patientin. Das für die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie typische Bild der apikalen Wandbewegungsstörung ist deutlich zu erkennen. (62)*

Im Falle der Patientin von Bahlmann (62) kam es zu Ausbildung einer Pneumonie, welche eine Antibiose mittels Cefazolin/Metronidazol und Tacobactam/Piperacillin und eine mechanische Beatmung für sechs Tage forderte. (62) Bei der Patientin in meinem Bericht kam es durch erhöhte Temperatur und erhöhten Entzündungswerten ebenfalls zum Verdacht auf Pneumonie, welcher jedoch mittels Thoraxröntgen ausgeschlossen wurde. Bei der Harnuntersuchung wurde ein Harnwegsinfekt entdeckt.

In der Echokardiographiekontrolle nach 10 Tagen wurde eine deutliche Besserung bei der 73-jährigen Frau gesehen. Die Dyskinesie der apikalen Segmente normalisierte sich. Als Nebenbefund wurden eine Trikuspidalinsuffizienz und eine pulmonale Hypertension festgestellt. (62) Bei Frau L. wurde nach 19 Tagen, im Rahmen einer ambulanten Wiedervorstellung zur Kontrolle eine Echokardiographie durchgeführt. Diese zeigte eine normale Dimension des linken Herzens, eine geringgradige Spitzendyskinesie mit nur mehr gering reduzierter Linksventrikelfunktion. Als Nebenbefund stellte man eine geringgradige MINS, geringgradige TRINS mit einem maximalen Gradienten von 26 mmHg entsprechend einem PAP von 30 – 35 fest.

Die Patientin in meinem Fallbericht konnte die Klinik ohne bleibende Schäden und im kardiorespiratorisch stabilen Zustand nach 10 Tagen verlassen. Die Frau der anderen Fallpräsentation konnte im guten Zustand, ohne neurologische Ausfälle und voll orientiert nach 18 Tagen entlassen werden. (62)

Ein Fakt, welcher nicht den in der Literatur beschriebenen klassischen Verlauf der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie widerspiegelt, ist das stattgehabte Kammerflimmern. Dies wird zwar in der Literatur als seltene Komplikation beschrieben, dennoch gibt es bis dato erst wenig beschriebene Fälle. (39, 62, 71, 72, 73)

Eine zusammenfassende Studie von Dib und Mitarbeitern (74) untersuchte erstmals das Auftreten von malignen Arrhythmien beim ABS. Dabei wurden alle Patienten, welche an der Mayo Clinic im Zeitraum von November 2003 bis Oktober 2006 koronarangiographiert wurden erhoben und nach Kriterien der Mayo

Clinic Criteria kategorisiert. Bei 105 Patienten wurde die Diagnose Tako-Tsubo gestellt und erfüllten die Einschlusskriterien für die Studie. *Diese sind:*

- Eine vorübergehende Hypokinesie, Akinesie oder Dyskinesie der linksventrikulären mittleren Segmente mit oder ohne Beteiligung der apikalen Anteile.
- Das Nichtvorhandensein von Koronararterienobstruktionen oder akuten Plaquerupturen.
- Neue EKG-Veränderungen (ST-Streckenhebungen und/oder T-Wellen Inversionen) oder erhöhte Herzenzyme.
- Ausschluss eines Schädel-Hirntraumas, einer intrakraniellen Blutung, eines Phäochromozytoms, einer Myokarditis und einer hypertrophen Kardiomyopathie.

Von den 105 Erkrankten trat bei 6 Patienten, das entspricht 5,7%, ein Kammerflimmern auf. (74)

Anders als bei diesem Fallbericht waren die klinischen Merkmale (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, klinische Symptomatik etc.) sowohl bei den sechs Patientinnen als auch in der Kontrollgruppe (jene Patienten, die unter der Diagnose TTC liefen, allerdings keine malignen Arrhythmien aufwiesen) gleich. Allerdings zeigten sich im EKG zwischen den beiden Gruppen einige Unterschiede. Die Gruppe mit malignen Arrhythmien wies eine signifikant höhere RR-Intervallvariation als die Vergleichsgruppe auf. Außerdem konnte gezeigt werden, dass jene Patienten, welche eine malige Rhythmusstörung entwickelten, eine höhere Rate an früheren Arrhythmien (Vorhofflimmern, AV-Knotendysfunktion, Sinusknotendysfunktion, …) aufwiesen. Auch eine verlängerte PR-Zeit mit folgender Verlangsamung der Herzfrequenz wurde entdeckt, was auf ein sympathovagales Missverhältnis schließen lässt. Ein zusätzlicher Informationsgewinn stellte die Erkennung der protektiven Funktion gegenüber maligner Arrhythmien durch Beta-Blocker da. Jedoch erfordert eine genauere Aussage weitere spezifische Untersuchungen diesbezüglich. (74)

In Bezug auf Vorhofflimmerarrhythmie konnte ein deutlich signifikanter Unterschied gefunden werden. So litten 66% der sechs Patienten an Vorhofflimmern, im Gegensatz zu 9,6% in der Kontrollgruppe. Über den Nutzen eines ICDs konnte wegen der geringen Fallzahl keine Aussage gemacht werden. (74)

Literaturverzeichnis

1.http://www.zwai.net/pflege/Intensiv/Journal/Intensivmedizin/Erweitertes_haemodynamisches_Monitoring_ _PAK_vs_PiCCO/.

2. **Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. ,.** "Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases". s.l. : J Cardiol. 1991;21(2):203 14. (PubMed, 11.09.2010).

3. **Prasad Abhiram, Lerman Amir, Rihal Charanjit S.** "Apical ballooning syndrome (Tako Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction". s.l. : American Heart Journal 155, no. 3 (3, 2008): 408 417. (PubMed, 11.09.2010).

4. **Primetshofer D., Agladze R., Kratzer H., Reisinger J., Siostrzonek P.** "Tako-Tsubo syndrome: an important differential diagnosis in patients with acute chest pain.". s.l. : Wien Klin Wochenschr. 2010 Jan;122(1-2):37-44 (PubMed 24.02.2011).

5. **Veegh, Werner.** "Fallbericht: Japanische Aspekte eines „Floridsdorfer Frauenherzens". s.l. : AustrianJournal of Cardiology 2006; 13 (7 8), 273 276 (Journal für Kardiologie, 11.09.2010);.

6. **Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, Rihal CS.** "Systematic Review: Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST Segment Elevation Myocardial Infarction". s.l. : Ann Intern Med. 2004;Dec 7;141:858-865. (PubMed, 11.09.2010).

7. **Latib A, Ielasi A, Montorfano M, Colombo A.** "Broken heart syndrome: tako tsubo cardiomyopathy,". s.l. : CMAJ : Canadian Medical Association Journal 180, no. 10 (Mai 12, 2009): 1033 1034. (PubMed, 12.09.2010).

8. **Nef, H.M. Möllmann, H. Hilpert, P. Hamm, C. Elsässer, A.** "Tako Tsubo Kardiomyopathie". s.l. : CME Beitrag Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1629 1636 (erhalten von Dr.Daniel Scherr).

9. **Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T.** Takotsubo Cardiomyopathy; A New Form of Acute, Reversible Heart Failure. s.l. : Circulation 2008;118;2754-2762; (PubMed 11.09.2010).

10. **Nef Holger M, Möllmann Helge, Elsässer Albrecht,.** Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). s.l. : Heart 2007;93:10;1309–1315 (http://heart.bmj.com/cgi/content/full/93/10/1309 21.09.2010).

11. **Gianni M., Dentali F., Grandi A.M., Sumner G., Hiralal R., Lonn E.** “Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review,”. s.l. : European Heart Journal 27, no. 13 (Juli 1, 2006): 1523 1529. (PubMed, 13.09.2010).

12. **Nef, Holger, u.a.** “Tako Tsubo Kardiomyopathie – eine neue kardiale Entität?,”. s.l. : Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen 31, no. 5 (8, 2006): 473 479.

13. **Tsuchihashi, Kazufumi und u.a.** Transient Left Ventricular Apical Ballooning Without Coronary Artery Stenosis: A Novel Heart Syndrome Mimicking Acute Myocardial Infarction. s.l. : Journal of the American College of Cardiology Vol. 38, No. 1, 2001; July 2001:11–8 (PubMed 19.02.2011).

14. **Vetter M., Aeschbacher B., Schönfelder A., Rupp P.** "Das Tako−Tsubo−Syndrom - Eine passagere linksventrikuläre Kardiopathie unklarer Ätiologie; Ein Fallbeispiel mit atypischem EKG und eine aktuelle Literaturübersicht". s.l. : Der Notarzt 23: no.2 (4, 2007) ; 56-63 (PubMed 11.09.2010), 2007.

15. **Tsai TT, Nallamothu BK, Prasad A, Saint S, Bates ER.** "A Change of Heart". s.l. : N Engl J Med 2009; 361:1010 1016 (PubMed, 11.09.2010).

16. **Schneider, Birke.** Tako−Tsubo−Kardiomyopathie - Was steckt dahinter? s.l. : Kardiologie up2date (2006) 2:131 136. (PubMed, 11.09.2010).

17. **Prasad, Abhiram.** Apical Ballooning Syndrome: An Important Differential Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. s.l. : Circulation 115, no. 5 (Februar 6, 2007): e56 59. (PubMed, 13.09.2010).

18. **Stöllberger Claudia, Finsterer Josef, Schneider, Birke.** ., “Transient left ventricular dysfunction (tako tsubo phenomenon): Findings and potential pathophysiological mechanisms,”. s.l. : The Canadian Journal of Cardiology 22, no. 12 (Oktober 2006): 1063 1068. (PubMed, 12.09.2010).

19. **Sato, Masahito, u.a.** “Increased Incidence of Transient Left Ventricular Apical Ballooning (So-Called `Takotsubo' Cardiomyopathy) After the Mid-Niigata Prefecture Earthquake,”. s.l. : Circulation Journal 70, no. 8 (2006): 947-953. (PubMed 11.01.2011).

20. **Abe Y., Kondo M., Matsuoka R., Araki M., Dohyama K., Tanio H.** “Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning,”. s.l. : Journal of the American College of Cardiology 41, no. 5 (März 5, 2003): 737 742. (PubMed, 14.09.2010).

21. **J., Arning.** "Die Beurteilung von Veränderungen der myokardialen Perfusion nach PTCA bei akutem Myokardinfarkt durch wiederholte Bestimmung des Myocardial Blush Grade". s.l. : Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Rheinisch Westfälischen Technischen Hochschule Aachen 2006 (http://darwin.bth.rwth aachen.de/opus/volltexte/2006/1488/pdf/Arning_Jan.pdf 21.09.2010).

22. **Villareal, R.P, A., Achari und Wilansky S., Wilson J.M.** Anteroapical Stunning and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. s.l. : Congrès Cameron Symposium on Barrett Esophagus and GERD, 2001, vol. 76, no.1, pp. 93 106 (21 ref.), pp.79 83 (http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=873471; 14.09.2010).

23. **Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG.** “Tako Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology,”. s.l. : European Journal of Echocardiography: The Journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology 7, no. 1 (Januar 2006): 53 61. (PubMed 14.09.2010).

24. **Wittstein, I.S. u.a.** “Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress,”. s.l. : The New England Journal of Medicine 352, no. 6 (Februar 10, 2005): 539 548. (PubMed, 14.09.2010).

25. **Herold, Gerd und u.a.** *"Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung".* Köln : s.n., 2007.

26. **Hopster D.J., Milroy C.M., Burns J., Roberts NB.** „Necropsy study of the association between sudden cardiac death, cardiac isoenzymes and contraction band necrosis". s.l. : J Clin Pathol 1996;49:403-406 (Google http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC500481/ 20.12.2010).

27. **Ueyama, Takashi,.** "Emotional Stress-Induced Tako-tsubo Cardiomyopathy: Animal Model and Molecular Mechanism". s.l. : Department of Anatomy and Cell Biology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan Ann. N.Y. Acad. Sci. 1018: 437–444 (2004). © 2004 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1296.054. Bd. (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1196/annals.1296.054/full 06.01.2011).

28. **Nef, Holger und Möllmann, H., Hilpert, P., u.a.** "Sympathoadrenergic overstimulation in Tako-Tsubo cardiomyopathy triggered by physical and emotional stress.". s.l. : International Journal of Cardiology, Volume 130, Issue 2, 12 November 2008, Pages 266-268 (PubMed 24.02.2011).

29. **Said S.M., Albouaini K., Herold J., Hahn J., Brucks S., Schmidt H., Schmeisser A., Prondzinsky R., Braun-Dullaeus R.C.** „Das Takotsubo-Syndrom von der Erstbeschreibung bis heute". s.l. : Med.Klinik 2009; 104:434-40 (Nr.6) (PubMed 19.12.2010).

30. **Sclarovsky, Samuel und Nikus, Kjell.** "The electrocardiographic paradox of tako-tsubo cardiomyopathy-comparison with acute ischemic syndromes and consideration of molecular biology and electrophysiology to understand the electrical-mechanical mismatching". s.l. : Journal of Electrocardiology 43 (2010) 173–176 (http://www.jecgonline.com/article/S0022-0736%2809%2900327-6/abstract 06.01.2011).

31. **Nef HM, Möllmann H, Troidl C, Kostin S, Voss S, Hilpert P, Behrens CB, Rolf A, Rixe J, Weber M, Hamm CW, Elsässer A.** "Abnormalities in intracellular Ca2+ regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy". s.l. : Eur Heart J. 2009 Sep;30(17):2155-64. Epub 2009 Jun 13 (PubMed 16.12.2010).

32. **Sclarovsky S., Nikus K.C.** “The role of oestrogen in the pathophysiologic process of the Tako-Tsubo cardiomyopathy”. s.l. : In: European Heart Journal 31 (3), S. 377. (PubMed 16.12.2010).

33. **Brett A. Sealove, Satish Tiyyagura, Valentin Fuster,.** “Takotsubo Cardiomyopathy,”. s.l. : Journal of General Internal Medicine 23, no. 11 (8, 2008): 1904 1908. (PubMed 17.09.2010).

34. **van der Wall EE, Holman ER, Scholte AJ, Bax JJ.** “Echocardiography in takotsubo cardiomyopathy; a useful approach?”. s.l. : The International Journal of Cardiovascular Imaging 26, no. 5 (4, 2010): 537 540. (PubMed 17.09.2010).

35. **Eitel I., Behrendt F., Schindler K., Kivelitz D., Gutberlet M., Schuler G., Thiele H.** "Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast enhanced magnetic resonance imaging,”. s.l. : European Heart Journal 29, no. 21 (5, 2008): 2651 2659. (PubMed 20.09.2010).

36. **Muellerleile, K., u.a.** “Delayed Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients with Clinically Suspected Stress Cardiomyopathy (Tako Tsubo),”. s.l. : RöFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren 182, no. 01 (8, 2009): 29 35. (PubMed 20.09.2010).

37. **Ito K., Sugihara H., Kinoshita N., Azuma A., Matsubara H.** “Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using 99mTc tetrofosmin, 123I BMIPP, 123I MIBG and 99mTc PYP myocardial SPECT.”. s.l. : Annals of Nuclear Medicine Vol. 19, No. 6, 435–445, 2005 (PubMed 20.09.2010).

38. **Sadamatsu K., Tashiro H., Maehira N., Yamamoto K.** “Coronary Microvascular Abnormality in the Reversible Systolic Dysfunction Observed After Noncardiac Disease,”. s.l. : Japanese Circulation Journal 64, no. 10 (2000): 789 792. (PubMed 21.09.2010).

39. **Kurisu, S. u.a.** "Tako-tsubo cardiomyopathy after successful resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest.”. s.l. : J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2010 Jun;11(6):465-8 (PubMed 08.01.2011).

40. **Satoshi Kurisu, u.a.** “Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako tsubo like left ventricular dysfunction,”. s.l. : Journal of the American College of Cardiology 41, no. 5 (3, 2003): 743 748. (PubMed 20.09.2010).

41. **Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, Pistner W, von Scheidt W, Gottwald U, Schamberger R, Schoeller R., Bublak A, Toepel W, Winter KD, Sechtem U.** Clinical spectrum of tako-tsubo cardiomyopathy in Germany: results of the tako-tsubo registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). s.l. : Dtsch Med Wochenschr. 2010 Oct;135(39):1908-13. Epub 2010 Sep 21.

42. **Hamm, C.W. u.a.** "Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) - Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung". s.l. : Z Kardiol 93:72–90 (2004) (http://www.uniklinik-herzzentrum.de/herz-und-thoraxchirurgie/zuweisende-aerzte/koronarsyndrom.pdf).

43. **Renz-Polster, Herbert, Krautzig, Steffen und u.a.** *"Basislehrbuch Innere Medizin, kompakt - greifbar - verständlich".* München : Urban & Fischer, Elsevier GmbH, 2008. ISBN 978-3-437-41053-6.

44. **Frank, H.** „Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD)“. s.l. : Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology 2003; 10 (1 2), 17 18 (http://www.kup.at/journals/kardiologie/index.html 09.12.2010).

45. **Kriebel, Thomas, u.a.** “Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie/ Cardiomyopathie,”. s.l. : Zeitschrift für Kardiologie 92, no. 5 (5, 2003): 418 424. (http://www.springerlink.com/content/qv3h2v0r7v53tt3w/ 13.12.2010).

46. **Kurowski V., Radke P.W., Schunkert H., Burgdorf C.** “Patientenversorgung in der akuten Phase der stressinduzierten Kardiomyopathie (Tako Tsubo Kardiomyopathie) – und danach?”. s.l. : Herz, Online First, 26 Juni 2010 (PubMed 27.02.2011).

47. **Fefer, Paul u.a.** “Takotsubo Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction”. s.l. : Journal of Interventional Cardiology 22, no. 5 (10, 2009): 444 452. (PubMed 23.09.2010).

48. **Antonini M. Stazi G. V., Cirasa M. T., Garotto G., Frustaci A.** “Efficacy of levosimendan in Takotsubo related cardiogenic shock,”. s.l. : Acta Anaesthesiologica Scandinavica 54, no. 1 (1, 2010): 119 120. (PubMed 23.09.2010).

49. **Roggenbach J., Roggenbach R., und Ehlermann P.** “Tako Tsubo Kardiomyopathie,”. s.l. : Der Anaesthesist 59, no. 7 (6, 2010): 636 642. (PubMed 23.09.2010).

50. **Bonacchi Massimo, Valente Serafina, Harmelin Guy, Gensini Gian Franco, Sani Guido.** “Extracorporeal Life Support as Ultimate Strategy for Refractory Severe Cardiogenic Shock Induced by Tako tsubo Cardiomyopathy: A New Effective Therapeutic Option,”. s.l. : Artificial Organs 33, no. 10 (10, 2009): 866 870. (PubMed 23.09.2010).

51. **Haghi, D. u.a.** “Incidence and clinical significance of left ventricular thrombus in tako tsubo cardiomyopathy assessed with echocardiography,”. s.l. : QJM 101, no. 5 (1, 2008): 381 386. (PubMed 24.09.2010).

52. **Schneider, B. et. al.** “Abstract 3931: Clinical Management and Therapeutic Strategies in Patients With Tako Tsubo Cardiomyopathy,”. s.l. : Circulation 2009 120: S890-a, März 11, 2009 (http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/120/18_MeetingAbstracts/S890-a?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=1&title=clinical+management&andorexacttitle=phrase&andorexacttitleabs=and&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=120&resourcetype=HWCIT 24.09.2010)

53. **Mitsuma W., Kodama M., Ito M., Kimura S., Tanaka K., Hoyano M., Hirono S., Aizawa Y.** "Thromboembolism in Takotsubo cardiomyopathy". s.l. : Int J Cardiol. 2010 Feb 18;139(1):98-100. Epub 2008 Aug 21 (PubMed 24.09.2010).

54. **Figueredo V.M., Gupta S.** “Embolic complication of Tako Tsubo cardiomyopathy,” . s.l. : QJM (7, 2009), (PubMed 24.09.2010).

55. **Grabowski A, Kilian J, Strank C, Cieslinski G, Meyding-Lamadé U.** "Takotsubo Cardiomyopathy – A Rare Cause of Cardioembolic Stroke". s.l. : Cerebrovasc Dis. 2007;24(1):146-8. Epub 2007 Jun 11 (PubMed 16.04.2011).

56. **Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, Valeti U, Motiei A, Lerman A, Chandrasekaran K, Rihal CS.** "Transient Cardiac Apical Ballooning Syndrome: Prevalence and Clinical Implications of Right Ventricular Involvement,". s.l. : Journal of the American College of Cardiology 47, no. 5 (3, 2006): 1082 1083. (PubMed 24.09.2010).

57. **Mafrici, Antonio u. a.** "Left ventricular free wall rupture in a Caucasian female with Takotsubo syndrome: a case report and a brief literature review,". s.l. : Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.) 7, no. 12 (Dezember 2006): 880 883.(Abstract Pubmed 24.09.2010).

58. **Shinozaki K., Tamura Akira, Abe Yusei , Yano Shoji, Kadota Junichi.** "Left ventricular free wall rupture in takotsubo cardiomyopathy,". s.l. : International Journal of Cardiology 115, no. 1 (1, 2007): E3 E4 (PubMed 24.09.2010).

59. **Yeh R. W., Yu P. B., Drachman D. E.,.** "Takotsubo Cardiomyopathy Complicated by Cardiac Tamponade: Classic Hemodynamic Findings With a New Disease," . s.l. : Circulation 122, no. 12 (9, 2010): 1239 1241. (PubMed 24.09.2010).

60. **Van De Car, David A., u.a.** "Sinoatrial Arrest Associated With Tokutsobe Cardiomyopathy,". s.l. : Congestive Heart Failure 14, no. 6 (11, 2008): 322 324. (PubMed 24.09.2010).

61. **Bonello, Laurent, et al.** "Ventricular arrhythmias during Tako-tsubo syndrome". s.l. : Int J Cardiol. 2008 Aug 18;128(2):e50-e53. Epub 2007 Aug 15 (PubMed 23.02.2011).

62. **Bahlmann, Edda und u.a.** "Cardiac arrest and successful resuscitation in a patient with Tako Tsubo Cardiomyopathy,". s.l. : International Journal of Cardiology 130, no. 1 (10, 2008): e4 e6. (PubMed 24.09.2010).

63. **Sharkey, Scott W., u.a.** “Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Tako Tsubo) Cardiomyopathy,”. s.l. : Journal of the American College of Cardiology 55, no. 4 (1, 2010): 333 341. (PubMed 24.09.2010).

64. **Elesber, Ahmad A. u.a.** “Four Year Recurrence Rate and Prognosis of the Apical Ballooning Syndrome,”. s.l. : Journal of the American College of Cardiology 50, no. 5 (7, 2007): 448 452. (PubMed 25.09.2010).

65. **Regnante, Richard A., u.a.** “Clinical Characteristics and Four Year Outcomes of Patients in the Rhode Island Takotsubo Cardiomyopathy Registry,”. s.l. : The American Journal of Cardiology 103, no. 7 (4, 2009): 1015 1019. (PubMed 24.09.2010).

66. **Madhavan M., Prasad A.,.** “Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako Tsubo cardiomyopathy and long term prognosis,”. s.l. : Herz (6, 2010), http://han.meduni graz.at/han/pubmed/www.springerlink.com/content/u1861242245k4578/. PubMed 24.09.2010).

67. **Burgdorf C, Kurowski V, Bonnemeier H, Schunkert H, Radke PW.** "Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): focus on malignancies". s.l. : Eur J Heart Fail. 2008 Oct;10(10):1015-9. Epub 2008 Aug 8 (PubMed 16.04.2011).

68. **Burgdorf C, Nef HM, Haghi D, Kurowski V, Radke PW.** “Tako tsubo (stress induced) cardiomyopathy and cancer.”. s.l. : Ann Intern Med. 2010 Jun 15;152(12):830 1.(PubMed 25.09.2010).

69. **Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA.** “Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients,”. s.l. : Heart 89, no. 9 (9, 2003): 1027-1031. (PubMed 13.12.2010).

70. **Lalonde, G., Beaulieu, Y.,.** “Tako-tsubo cardiomyopathy”. s.l. : The Canadian Journal of Cardiology November 2005, Volume 21 Issue 13: 1213-1216 (PubMed 24.02.2011).

71. **Freitas, H.F.G., u. a.** “Sudden cardiac arrest due to puerperal transient left ventricular apical ballooning syndrome,”. s.l. : International Journal of Cardiology In Press, Corrected Proof, (PubMed 27.02.2011).

72. **Raddino, Riccardo, u. a.** “Out-of-hospital cardiac arrest caused by transient left ventricular apical ballooning syndrome,”. s.l. : International Journal of Cardiology 128, no. 1 (August 1, 2008): e31-e33. (PubMed 08.01.2011).

73. **Makaryus, Amgad N., u. a.** “Cardiac arrest in a patient with normal coronary arteries,”. s.l. : The American Journal of Emergency Medicine 26, no. 6 (Juli 2008): 734.e5-734.e7. (PubMed 08.01.2011).

74. **Dib, Chadi, u.a.** „Malignant Arrhythmia in Apical Ballooning Syndrome: Risk Factors and Outcomes“. s.l. : Indian Pacing and Electrophysiology Journal (ISSN 0972-6292), 8 (3): 182-192 (2008) (PubMed 08.01.2011).

Curriculum vitae

ANGABEN ZUR PERSON

Name:	Waschnig Kerstin Rosina
Geburtsdatum:	10.Juni 1987 / Wolfsberg
E-Mail:	k.waschnig@gmx.at
Nationalität:	Österreich
Familienstand:	ledig

SCHULISCHE AUSBILDUNG

1993 - 1995	Volksschule Maria Rojach
1995 - 1997	Volksschule St.Andrä im Lav.
1997 - 2001	Hauptschule St. Marein
2001 – 2005	Bundesoberstufenrealgymnasium Wolfsberg

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

Wintersemester 2005	Beginn des Medizinstudiums an der Medizinischen Universität Graz
Famulaturen:	07/07 – 08/07 LKH Wolfsberg, Zentrum für Lymphologie 02/08 LKH Wolfsberg, Anästhesiologie 07/08 – 08/08 KH der Barmherzigen Brüder Graz (Eggenberg), Innere Medizin 09/08 KH der Elisabethinen Graz Radiologie 02/09 LKH Wolfsberg, Innere Medizin 08/09 – 09/09 KH der Barmherzigen Brüder, Graz (Marschallgasse), Innere Medizin
Spezielle Studienmodule:	Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten, WS 2006

	Dermatoonkologie, WS 2007
	Notfallmedizin, WS 2008
	Case-based Learning in Klinik und Praxis,
	SS 2009
	Water for Life - Lebensmittel, Heilmittel, Umwelt WS 2009
	Arzneipflanzen und andere Therapieformen in der TCM - Einführung, WS 2009
Praktisches Jahr:	05-07/2010; Fächergruppe 3, LKH Leoben, HNO
	10-12/2010; Fächergruppe 2 LKH Bruck/Mur Innere Medizin
	12/2010-03/2011; Fächergruppe 1, LKH Leoben Anästhesiologie
	04-05/2011; Famulatur Allgemeinmedizin, Dr.Leodolter Christa, Leoben

FORMALE ABSCHLÜSSE

Matura mit ausgezeichnetem Erfolg am Bundesoberstufenrealgymnasium Wolfsberg

BERUFLICHE TÄTIGKEITEN

07/2003 – 08/2003	Ferialjob bei Firma Schwing GmbH, St.Stefan im Lavanttal
seit 2004	Ferialjob in einer internistischen Ordination, Leoben

SONSTIGE TÄTIGKEITEN

seit 10/2006	ehrenamtliche Rettungssanitäterin beim Österreichischen Roten Kreuz, Wolfsberg

BESONDERE FÄHIGKEITEN

Spezielle Fachkenntnisse:	Microsoft Packages (Windows/Office)
Fremdsprachen:	Englisch (in Wort und Schrift)
Freizeitaktivitäten:	Reiten, Gesellschaftliche Kontakte, Musikausbildung