

## **Diplomarbeit**

# **Adrenalin-induzierte reverse Takotsubo-Kardiomyopathie Fallbericht und Literaturrecherche einer sehr seltenen Diagnose**

eingereicht von:

**Eva Corinna Gruber**

Zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**klinischen Abteilung für Kardiologie**

**Univ.-Klinik für Innere Medizin**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr. Robert Gasser PhD.**

**Dr. Christian Eyth**

Graz, am 18.07.2015

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die hier vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 18.07.2015*

*Eva Corinna Gruber eh.*

## Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, dafür, dass sie mir dieses Studium ermöglicht, mich immer unterstützt und jede launische Lernphase ertragen haben.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Univ.-Prof. Dr. Robert Gasser PhD für die tolle Betreuung und Unterstützung, sowie die Geduld, die Arbeit und die Zeit, die er in meine Diplomarbeit investiert hat, bedanken.

Zu guter Letzt gilt mein herzlicher Dank auch meinem Zweitbetreuer Dr. Christian Eyth, der sich, obwohl wir uns noch nie persönlich begegnet sind, per E-Mail für mich ins Zeug gelegt und mich mit vielen Verbesserungsvorschlägen unterstützt hat.

Vielen Dank Ihnen/Euch allen!

**GRAU, TEURER FREUND, IST ALLE THEORIE  
UND GRÜN DES LEBENS GOLDNER BAUM.**

*Johann Wolfgang von Goethe*

## Zusammenfassung

**Allgemeines:** Takotsubo-Kardiomyopathie, auch Stress-Kardiomyopathie, apical ballooning syndrome, Broken-Heart-Syndrom, neurogenic myocardial stunning und Ampulla-Kardiomyopathie genannt, ist eine 1990 von Satoh et al. erstmals beschriebene Erkrankung, die nach einer japanischen Tintenfischfalle, einem bauchigen Gefäß mit schmalen Hals, dem der linke Ventrikel in der Systole dieser Erkrankung ähnelt, benannt wurde. Die Symptome dieser Erkrankung ähneln sehr stark jenen eines Myokardinfarktes, es handelt sich hierbei jedoch nur um eine vorübergehende Funktionsstörung des linken Ventrikels ohne signifikante Koronararterienstenose, wobei die charakteristischen Wandbewegungsstörungen über das Versorgungsgebiet einer einzigen Koronararterie hinausgehen.

Die Prävalenz beträgt etwa 2% bis 3% aller PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom, wobei in circa 78% bis 86% postmenopausale Frauen mit einem Durchschnittsalter von 60 bis 75 Jahren betroffen sind. Die Mortalitätsrate in der Akutphase beträgt etwa 1% bei einer durchschnittlichen Heilungsdauer von zwei bis drei Wochen.

**Formen:** Mittlerweile wurden zusätzlich zum klassischen apical ballooning syndrome mit Akinesie des Apex und Hyperkinesie der Basis mit dem charakteristischen Bild der Tintenfischfalle, auch mittventrikuläre, reverse, isolierte rechtsventrikuläre und biventrikuläre Formen beschrieben.

**Pathophysiologie:** Die Pathophysiologie ist nach wie vor nicht vollständig geklärt, jedoch scheinen direkte Adrenalin-induzierte Effekte auf Kardiomyozyten eine Rolle zu spielen. So kommt es bei Takotsubo-Kardiomyopathie zu erhöhten Katecholaminkonzentrationen im Blut, was in der Herzmuskulatur zu einem „stimulus trafficking“ führt, einem Umschwung vom normalen  $\beta_2$ -Adrenozeptor- $G_s$ -Signalweg zum  $\beta_2$ - $G_i$ -Signalweg. Dadurch kommt es zu einem negativ inotropen Effekt und damit zu einer Verminderung der Kontraktionskraft des Herzmuskels. Dies scheint ein Schutzmechanismus vor Apoptose der Kardiomyozyten sein.

**Diagnostik und Therapie:** Da die Symptome dieser Erkrankung jenen eines akuten Myokardinfarktes sehr ähnlich sind, wird meist eine Herzkatheter-

untersuchung mit Ventrikulographie durchgeführt, wo sich dann unauffällige Koronargefäße und typische Wandbewegungsstörungen zeigen. Auch eine Echokardiographie kann Aufschluss über die Erkrankung geben. Des Weiteren sind die Herzfermente, vor allem Troponin und die Kreatin-Kinase vom Myokardtyp, erhöht.

Die Therapie ist rein symptomatisch und hämodynamisch unterstützend, da es keine kausale Behandlungsmöglichkeit gibt.

**Fallbericht:** Es wird der Fall einer 44-jährigen Patientin vorgestellt, die sich nach einer Adrenalingabe aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion auf Xylanaest® nach zwei Tagen mit Symptomen eines Herzinfarktes, unauffälligen Koronararterien in der Herzkatheteruntersuchung und Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels im Sinne einer reversen Takotsubo-Kardiomyopathie präsentierte.

**Conclusio:** Takotsubo-Kardiomyopathie ist eine transiente Kardiomyopathie, die sich in unterschiedlichen Formen präsentiert und bei richtiger Diagnose und Therapie ausgezeichnete Heilungschancen hat. Das Wissen über diese Erkrankung, vor allem im Zusammenhang mit Adrenalingabe, kann den betroffenen PatientInnen viele unnötige Untersuchungen und Therapien ersparen und deren Prognose verbessern.

## Abstract

**Background:** Takotsubo cardiomyopathy, also known as stress cardiomyopathy, apical ballooning syndrome, broken heart syndrome, neurogenic myocardial stunning or ampulla cardiomyopathy, was first described by Satoh et al in 1990. Mimicking acute myocardial infarction in the absence of significant coronary artery stenosis, the wall motion abnormalities of the left ventricle are of transient nature, spreading beyond the region of a single coronary artery. 2% to 3% of all patients with acute coronary syndrome suffer from Takotsubo cardiomyopathy, of which approximately 78% to 86% are postmenopausal women with an average age of 60 to 75 years. Mortality comes close to 1% in the acute phase of this disease, while the prognosis is generally good with rapid recovery within approximately two to three weeks.

**Types:** Forms of Takotsubo cardiomyopathy include classic left ventricular apical ballooning syndrome with apical akinesia, hypokinesia and compensatory basal hyperkinesia, and some other recently discovered variants such as midventricular, reverse, isolated right ventricular and biventricular Takotsubo cardiomyopathy.

**Pathophysiology:** The pathophysiology of Takotsubo syndrome has not yet been completely understood although direct epinephrine induced effects on cardiomyocytes seem to play an important role. High concentrations of catecholamines in the blood cause a switch from a  $\beta_2$ -adrenoceptor- $G_s$ -pathway to a  $\beta_2$ - $G_i$ -pathway, a process that is called stimulus trafficking. This change from  $G_s$ -signaling to  $G_i$ -signaling results in a negative inotropic effect and consequently a reduction in myocardial contraction. This effect is considered to be a protective mechanism against apoptosis of cardiomyocytes.

**Diagnosis and therapy:** Since myocardial infarction is assumed, nearly every patient with Takotsubo cardiomyopathy undergoes cardiac catheterization which delivers the result of normal coronary arteries and characteristic wall motion abnormalities. Echocardiography can also give indication of this condition. Furthermore, laboratory parameters such as troponin and CK-MB are usually high.

Therapy of stress cardiomyopathy is symptomatic and hemodynamically supportive due to a lack of causal treatment options.

**Case report:** A 44-year-old female patient suffered from symptoms similar to myocardial infarction two days after the injection of epinephrine due to an anaphylactic reaction induced by Xylanaest® (lidocaine). Cardiac catheterization showed normal coronary arteries, but wall motion abnormalities of the left ventricle consistent with reverse Takotsubo cardiomyopathy.

**Conclusion:** Takotsubo cardiomyopathy is a transient disease with varying types of wall motion abnormalities. The outcome is excellent if the condition is diagnosed and treated correctly. Awareness of Takotsubo cardiomyopathy and the effects of epinephrine can spare patients unnecessary examinations and treatment, and help to improve their prognosis.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VII</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IX</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN</b> .....	<b>XI</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XV</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>2</b>
<b>3. TAKOTSUBO KARDIOMYOPATHIE</b> .....	<b>2</b>
3.1 ALLGEMEINES .....	2
3.2 EPIDEMIOLOGIE .....	4
3.3 ÄTIOLOGIE UND SYMPTOME .....	5
3.4 FORMEN.....	7
3.4.1 <i>Apical Ballooning Syndrome</i> .....	7
3.4.2 <i>Reverse Takotsubo-Kardiomyopathie</i> .....	11
3.4.3 <i>Mittventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie</i> .....	15
3.4.4 <i>Biventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie</i> .....	17
3.4.5 <i>Isolierte rechtsventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie</i> .....	18
3.5 PATHOPHYSIOLOGIE.....	19
3.5.1 <i>Katecholamin-Hypothese</i> .....	20
3.5.1.1 <i>Phäochromozytom und Takotsubo</i> .....	21
3.5.1.2 <i>Adrenalin und Takotsubo</i> .....	23
3.5.1.3 <i>Dobutamin und Takotsubo</i> .....	24
3.5.2 <i>Vasospasmus und endotheliale Dysfunktion</i> .....	33
3.5.3 <i>„Schockstarre des Herzens“: Myocardial Stunning und Hibernation</i> .....	37
3.5.4 <i>Brain–Heart–Connection</i> .....	40
3.6 DIAGNOSTIK.....	43
3.6.1 <i>EKG</i> .....	44
3.6.2 <i>Echokardiographie</i> .....	45
3.6.3 <i>Herzkatheteruntersuchung und MRI</i> .....	46
3.6.4 <i>Laborparameter</i> .....	47
3.7 THERAPIE.....	48
<b>4. FALLBERICHT</b> .....	<b>50</b>
4.1 EINFÜHRUNG .....	50
4.2 FALLPRÄSENTATION .....	51
4.2.1 <i>Medizinische Vorgeschichte</i> .....	51
4.2.2 <i>Anaphylaktischer Schock und Komplikationen</i> .....	51
4.2.3 <i>Nachbehandlung</i> .....	67
4.3 DISKUSSION.....	67
4.4 CONCLUSIO.....	72
<b>5. ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES HERZENS</b> .....	<b>74</b>

5.1. LAGE DES HERZENS .....	74
5.2 KAMMERSYSTEM UND KLAPPEN.....	75
5.3 ARTERIELLE GEFÄßVERSORGUNG DES HERZENS .....	76
5.4 WANDAUFBAU DES HERZENS.....	78
5.5 REIZLEITUNGSSYSTEM DES HERZENS .....	80
5.6 MECHANISMEN DER HERZAKTION.....	81
5.7 ELEKTROMECHANISCHE KOPPELUNG.....	82
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>84</b>

## Glossar und Abkürzungen

4Ch, 3Ch, 2Ch.....	4-, 3-, 2-chamber view; 4-, 3-, 2-Kammerblick
A.....	Arteria, Arterie
Abb.....	Abbildung
ACE-Inhibitor/Hemmer .....	angiotensin-converting-enzyme-inhibitor, Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms
AMP/cAMP .....	Adenosinmonophosphat, zyklisches Adenosin- monophosphat
AP .....	Anterior-posterior Aufnahme
AV-Block.....	Atrioventrikulärer Block
aVF, aVL, aVR .....	unipolare EKG-Ableitungen nach Goldberger in der Frontalebene
BNP .....	B-type natriuretic peptide, natriuretisches Peptid Typ B
bzw.....	beziehungsweise
Ca <sup>2+</sup> .....	Calciumion
CK .....	Kreatin Kinase
CK-MB.....	Kreatin Kinase vom Myokardtyp
cm, cm <sup>2</sup> .....	Zentimeter, Quadratzentimeter
COPD .....	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP .....	C-reaktives Protein
CT .....	Computertomographie
CX .....	Ramus circumflexus, auch LCX oder RCX
DMAA.....	1,3-Dimethylamylamin
EF.....	Ejektionsfraktion
EKG.....	Elektrokardiogramm
eNOS .....	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FDG-PET.....	2-Fluor-2-desoxy-D-glucose Positronen-Emissions- Tomographie
G <sub>i</sub> .....	inhibitorisches G-Protein
G <sub>s</sub> .....	stimulierendes G-Protein
H1-Rezeptorantagonist .....	Histaminrezeptor Typ 1 Antagonist
HF .....	Herzfrequenz

IABP .....	intra-aortic balloon pump, intraaortale Ballonpumpe
I, II, III .....	bipolare EKG-Ableitungen nach Einthoven in der Frontalebene
i.v.....	intravenös
KHK.....	koronare Herzkrankheit
L3, L4, L5 .....	Nervenwurzeln, die zwischen den Lendenwirbelkörpern entspringen und die entsprechenden Dermatome innervieren
LAD .....	left anterior descending, Ramus interventricularis anterior
LAO-Projektion .....	left anterior oblique, linksschräge Aufnahme
LCA .....	left coronary artery, linke Koronararterie
LCX .....	left circumflex, Ramus circumflexus der linken Koronararterie
LISS .....	less invasive stabilization system
LKH .....	Landeskrankenhaus
L-NMMA .....	N-Methylarginin
L-Typ-Ca <sup>2+</sup> -Kanal .....	auch: Dihydropyridin-Rezeptor
LV.....	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVEF .....	linksventrikulärer Ejektionsfraktion
LVOT .....	left ventricular outflow tract, linksventrikulärer Ausflusstrakt
LWK .....	Lendenwirbelkörper
LWS .....	Lendenwirbelsäule
MAPK .....	Mitogen-aktivierte Protein Kinase
mg/kg KG .....	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
µg/min.....	Mikrogramm pro Minute
min .....	Minute
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
mmol .....	Millimol
m/s .....	Meter pro Sekunde
ms .....	Millisekunde
ng/mL .....	Nanogramm pro Milliliter

NO .....	Stickstoffmonoxid
NSAR .....	nicht-steroidale Antirheumatika
NSTEMI.....	Non-ST-segment-elevation-myocardial-infarction, Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
NT-proBNP .....	biologisch unwirksames Bruchstück der Vorstufe von BNP (B-type natriuretic peptide)
O <sub>2</sub> .....	Sauerstoff
PAPsyst.....	systolischer pulmonalarterieller Druck
PDA.....	posterior descending artery, Ramus interventricularis posterior
pg/mL .....	Pikogramm pro Milliliter
PLAX .....	parasternal long axis, parasternale lange Achse
PTCA.....	perkutane transluminale koronare Angioplastie
PTX .....	Pertussistoxin
QRS .....	intraventrikuläre Erregungsbildung im EKG
R.....	Ramus
RAO-Projektion .....	Right anterior oblique – rechtsschräge Aufnahme
RCA.....	right coronary artery, rechte Koronararterie
RCX.....	Ramus circumflexus
RIVA.....	Ramus interventricularis anterior
RR .....	Riva-Rocci, Blutdruck
SAB .....	Subarachnoidalblutung
SAX .....	short axis, kurze Achse
s.c.....	subcutan
sec.....	Sekunde
STEMI .....	ST-elevation myocardial infarction, ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
TAPSE .....	tricuspid annular plane systolic excursion
TEE .....	transösophageale Echokardiographie
TLIF.....	transforaminelle interkorporelle lumbale Fusion
TTE .....	transthorakale Echokardiographie
U/L.....	units per litre, Einheiten pro Liter
V.....	Vena, Vene

V1, V2, V3, V4, V5, V6 ..... unipolare Brustwandableitungen nach Wilson in der  
Horizontalebene

V3R, V5R ..... unipolare Brustwandableitungen, die auf der rechten  
Seite aufgeklebt werden, um das rechte Herz im EKG  
darstellen zu können

z.B. .... zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

<b>ABB. 1:</b> NORMALE HERZFUNKTION VERSUS TAKOTSUBO-KARDIOMYOPATHIE .....	3
<b>ABB. 2:</b> APICAL BALLOONING SYNDROME UND JAPANISCHE TINTENFISCHFALLE .....	4
<b>ABB. 3:</b> FORMEN DER TAKOTSUBO-KARDIOMYOPATHIE .....	7
<b>ABB. 4:</b> LINKER VENTRIKEL MIT MÖGLICHEN BETROFFENEN SEGMENTEN .....	8
<b>ABB. 5:</b> VERLAUF DER KORONARARTERIEN .....	8
<b>ABB. 6:</b> SCHNITTEBENEN MIT VERSORGUNG DES HERZMUSKELS.....	9
<b>ABB. 7:</b> REVERSE TAKOTSUBO-KARDIOMYOPATHIE .....	11
<b>ABB. 8:</b> KLINIK UND VORERKRANKUNGEN BEIDER PATIENTENGRUPPEN .....	12
<b>ABB. 9:</b> INOTROPE EFFEKTE VON ADRENALIN UND NORADRENALIN .....	27
<b>ABB. 10:</b> VERTEILUNG VON B-ADRENOZEPTOREN SYMPATHISCHEN NERVEN.....	31
<b>ABB. 11:</b> ZEITVERLAUF DER ISCHÄMISCHEN SCHÄDIGUNG DES MYOKARDS.....	38
<b>ABB. 12:</b> VERSCHLUSS DER LAD UND ERGEBNIS NACH BYPASSOPERATION .....	40
<b>ABB. 13:</b> BRODMANN-AREALE.....	41
<b>ABB. 14:</b> EKG VOM 15.01.2013.....	53
<b>ABB. 15:</b> LINKE KORONARARTERIE IN AP DARSTELLUNG .....	54
<b>ABB. 16:</b> CRANIAL 45° AUFNAHME DER LINKEN KORONARARTERIE .....	55
<b>ABB. 17:</b> LAD UND CX IN LAO-PROJEKTION BEI 90° VON CRANIAL.....	56
<b>ABB. 18:</b> LAD UND CX IN LAO 60°-PROJEKTION VON CAUDAL (20°) .....	56
<b>ABB. 19:</b> RCA IN LAO BEI 30° .....	57
<b>ABB. 20:</b> RCA IN RAO-PROJEKTION BEI 90° .....	58
<b>ABB. 21:</b> LAO-AUFNAHME (60°) DES LINKEN VENTRIKELS IN DER DIASTOLE .....	59
<b>ABB. 22:</b> LAO-AUFNAHME (60°) DES LINKEN VENTRIKELS IN DER SYSTOLE .....	59
<b>ABB. 23:</b> RAO-AUFNAHME DES LINKEN VENTRIKELS BEI 30°.....	60
<b>ABB. 24:</b> RAO-AUFNAHME (30°) DES LINKEN VENTRIKELS AM BEGINN DER SYSTOLE .....	61
<b>ABB. 25:</b> RAO-AUFNAHME (30°) DES LINKEN VENTRIKELS IN DER SYSTOLE.....	61
<b>ABB. 26:</b> QUERSCHNITT DURCH DEN LINKEN VENTRIKEL IN DER SYSTOLE .....	63
<b>ABB. 27:</b> QUERSCHNITT DURCH DEN LINKEN VENTRIKEL IN DER DIASTOLE.....	63
<b>ABB. 28:</b> VIERKAMMERBLICK IN DER DIASTOLE DER HERZAKTION. ....	64
<b>ABB. 29:</b> LINKSVENTRIKULÄRE AUSWURFLEISTUNG.....	64
<b>ABB. 30:</b> STRÖMUNGSMUSTER ÜBER DER MITRALKLAPPE.....	65
<b>ABB. 31:</b> GEWEBEDOPPLER UND RECHTSVENTRIKULÄRE FUNKTION .....	65
<b>ABB. 32:</b> FLUSSMUSTER ÜBER DER AORTENKLAPPE.....	66
<b>ABB. 33:</b> TAPSE (TRICUSPID ANNULAR PLANE SYSTOLIC EXCURSION).....	66
<b>ABB. 34:</b> SCHWEREGRADEINTEILUNG DER ANAPHYLAXIE .....	68
<b>ABB. 35:</b> NOTFALLMANAGEMENT DER ANAPHYLAXIE.....	69

<b>ABB. 36:</b> NOTFALLMANAGEMENT DER ANAPHYLAXIE.....	70
<b>ABB. 37:</b> SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES HERZENS .....	75
<b>ABB. 38:</b> ANATOMIE DER HERZKLANZGEFÄÙE .....	77
<b>ABB. 39:</b> WANDSCHICHTEN DES HERZENS .....	79
<b>ABB. 40:</b> REIZLEITUNGSSYSTEM DES HERZENS.....	81

# 1. Einleitung

Reverse Takotsubo-Kardiomyopathie beschreibt eine Krankheit, von welcher es nur wenige dokumentierte Fälle gibt. Als Folge einer Adrenalingabe nach anaphylaktischem Schock ist diese Krankheit überhaupt erst zweimal beschrieben. (1,2)

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll das Krankheitsbild der Adrenalin-induzierten reversen Takotsubo-Kardiomyopathie als Fallbericht aufgearbeitet werden, über deren Therapie und Outcome von PatientInnen durch Literaturrecherche aufgeklärt und Strategien zur Vermeidung bzw. Behandlung dieser Erkrankung aufgezeigt werden. Im Zuge dessen sollen folgende Kernfragen ausführlich bearbeitet werden:

Welche Kenntnisse gibt es in der Literatur bislang dazu? Was genau ist die reverse Takotsubo-Kardiomyopathie? Gibt es Unterschiede im Outcome von PatientInnen mit Adrenalin-induzierter reverser Takotsubo-Kardiomyopathie im Vergleich zu PatientInnen mit der klassischen Form der Takotsubo-Kardiomyopathie?

Da es von der durch Adrenalingabe ausgelösten Takotsubo-Kardiomyopathie nur sehr wenige dokumentierte Fälle gibt, ist es von Bedeutung diese Krankheit per se vorzustellen und Lösungsvorschläge in Bezug auf Diagnose und Therapie anzubieten.

In dieser Arbeit soll zuerst die Adrenalin-induzierte reverse Takotsubo-Kardiomyopathie zur klassischen Form dieser Erkrankung abgegrenzt werden, wobei zum besseren Verständnis auch Anatomie und Physiologie des Herzens in groben Zügen kurz zusammengefasst werden.

Anhand eines Fallberichtes, zur Verfügung gestellt vom Institut für Kardiologie an der Medizinischen Universität Graz, soll dieses Thema anschließend ausführlich aufgearbeitet und auch der Therapieerfolg der Patientin kontrolliert werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, durch Aufarbeitung der bisherigen Kenntnisse über Takotsubo-Kardiomyopathie soweit über dieses Krankheitsbild, dessen Therapie und Outcome von PatientInnen zu informieren, dass damit zur Vermeidung dieser Komplikation im Rahmen einer ärztlichen Adrenalingabe beigetragen werden kann.

## **2. Material und Methoden**

Die vorliegende Arbeit wurde als Literaturrecherche gestaltet, wobei ein Fallbericht, zur Verfügung gestellt von der klinischen Abteilung für Kardiologie des LKH-Universitätsklinikums Graz, eingearbeitet wurde. Die Literaturrecherche wurde hauptsächlich mittels der medizinischen Datenbank Pubmed durchgeführt, wobei folgende Suchbegriffe verwendet wurden: Takotsubo, Takotsubo cardiomyopathy, stress cardiomyopathy, neurogenic myocardial stunning, myocardial stunning, hibernation, reverse Takotsubo, apical ballooning syndrome, Takotsubo pathophysiology, broken heart syndrome, Takotsubo and epinephrine, midventricular ballooning.

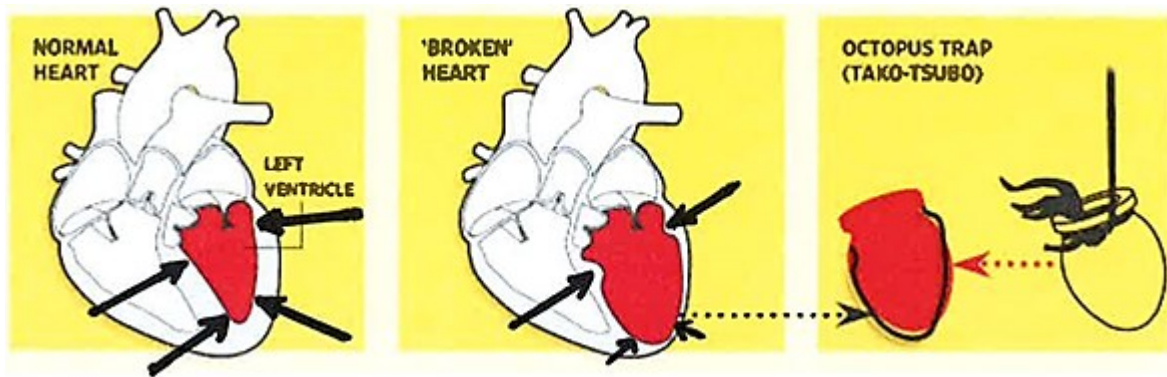
Für den Fallbericht wurden die Unterlagen der Patientin unter Wahrung des Datenschutzes von der kardiologischen Abteilung zur Verfügung gestellt.

## **3. Takotsubo Kardiomyopathie**

### **3.1 Allgemeines**

Takotsubo Kardiomyopathie, auch als Stress-Kardiomyopathie, transient left ventricular apical ballooning syndrome, neurogenic myocardial stunning, Broken Heart-Syndrom und Ampulla-Kardiomyopathie bezeichnet (3,4), entspricht einer vorübergehenden, akuten Erkrankung des Herzens, die durch linksventrikuläre, in seltenen Fällen auch rechts- und biventrikuläre Wandbewegungsstörungen ohne signifikante Stenose der Koronararterien gekennzeichnet ist. (5-7)

Satoh, Tateishi, Uchida et al. beschrieben 1990 erstmals diese Form der Kardiomyopathie und gaben ihr den Namen „Takotsubo“ (4,8). „Takotsubo“ bezeichnet eine japanische Tintenfischfalle, ein bauchiges Gefäß mit schmalen Hals, das in Japan von Fischern dazu verwendet wird, Oktopusse zu fangen (9). In der Akutphase dieser Erkrankung ähnelt der linke Ventrikel aufgrund der Wandbewegungsstörungen diesem Gefäß in der Systole der Herzaktion. (3,9)



**Abb. 1:** Normale Herzfunktion versus Takotsubo-Kardiomyopathie. Links: normale linksventrikuläre Funktion mit guter Kontraktion aller Segmente in der Systole, Mitte: Wandbewegungsstörungen im mittventrikulären und apikalen Bereich, Rechts: Takotsubo - japanische Tintenfischfalle (10)

Seit 1990 wird Takotsubo-Kardiomyopathie aufgrund verbesserter diagnostischer Möglichkeiten und steigendem Bekanntheitsgrad immer häufiger diagnostiziert.

In 70-80% der Fälle ist dieses Syndrom durch linksventrikuläre systolische Wandbewegungsstörungen mit apikaler Dys- beziehungsweise Akinesie und kompensatorischer basaler Hyperkinesie ohne signifikante Koronararterienstenose charakterisiert (3,4). Die Wandbewegungsstörungen gehen dabei immer über das Versorgungsgebiet einer einzigen Koronararterie hinaus. (11-16)

Die restlichen 20-30% sind atypische Fälle mit basaler oder mittventrikulärer Funktionsstörung ohne Einbezug der apikalen Segmente. (4)

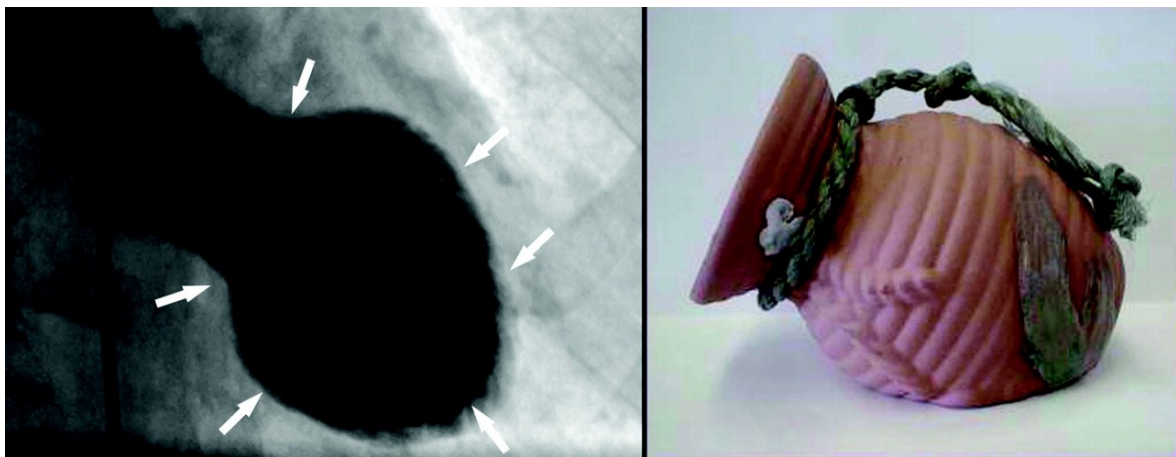
Auf die atypischen Formen der Stress-Kardiomyopathie wird im Folgenden noch genauer eingegangen. Sie sollen nur der Vollständigkeit halber hier kurz erwähnt werden.

Takotsubo-Kardiomyopathie ist nicht notwendigerweise eine Erkrankung, die nur einmal im Leben auftritt und nicht rezidiert. Es gibt einige wenige Berichte, in denen es zu Rezidiven, teils in derselben Form, teils in einer anderen, kam. In einem außergewöhnlichen Fall trat bei einer 53-jährigen Frau mit einer nicht näher bezeichneten hereditären motorisch-sensiblen Neuropathie als Grunderkrankung am fünften Hospitalisierungstag ein Rezidiv einer Takotsubo-Kardiomyopathie auf. Die Patientin überstand beide Episoden dieser Erkrankung gut und konnte am 27. Tag mit einer Ejektionsfraktion (EF) von 61% nach Hause entlassen werden. (17)

Ein weiterer Fall beschreibt eine 59-jährige Patientin mit chronischem Cannabisabusus, die eine Episode eines apical ballooning syndrome durchlitt und

fünf Monate später neuerlich aufgrund einer reversen Takotsubo-Kardiomyopathie behandelt werden musste. (18)

Im August 2008 wurde die Geschichte einer 63-jährigen Patientin publiziert, die elf Jahre nach einer mittventrikulären Takotsubo-Kardiomyopathie an einem apical ballooning syndrome erkrankte. (19)



**Abb. 2:** Links: apical ballooning syndrome, Rechts: japanische Tintenfischfalle (20)

### 3.2 Epidemiologie

Takotsubo-Kardiomyopathie wurde sowohl bei Frauen (70-100%) als auch bei Männern (5-30%) beschrieben, allerdings sind der Großteil der Erkrankten postmenopausale Frauen (78-86%). Nur 3% der meist weißen Patientinnen sind unter 50 Jahre alt (21). Das Durchschnittsalter liegt bei über 60 Jahren (21), andere Publikationen sprechen von 60 bis 75 Jahren als Hauptmanifestationsalter (4,22).

In einem systematischen Review analysierten Gianni et al. 14 Studien, die 286 PatientInnen umfassten. Fast 90% davon waren Frauen. Das Alter der PatientInnen schwankte zwischen 10 und 89 Jahren, wobei das Durchschnittsalter in allen Studien zwischen 58 bis 77 Jahren lag. Nur 2,7% der PatientInnen waren jünger als 50 Jahre (23). Die jüngste, bekannte Betroffene war ein erst zwei Jahre altes, japanisches Mädchen (24).

Warum gerade postmenopausale Frauen so häufig betroffen sind, konnten zahlreiche Studien bis jetzt nicht klären. Bekannt ist aber, dass Östrogentherapie keinen nachweislichen präventiven Effekt gegen Stress-Kardiomyopathie hat. (13)

Die Prävalenz wird in den westlichen Ländern auf etwa 2-3% aller suspekten, akuten Koronarsyndrome geschätzt. Neuere Studien weisen darauf hin, dass die Prävalenz bei Frauen mit Symptomen eines akuten Koronarsyndroms bei 6% liegt (4). Manfredini et al. meinen sogar herausgefunden zu haben, dass Montage besonders kritische Tage für das Auftreten einer Takotsubo-Kardiomyopathie zu sein scheinen (22).

Was Mortalitätsraten anbelangt, so werden in einem Bericht 0 bis 8% angegeben (22), in einem anderen wiederum nur 1,1% (23).

### **3.3 Ätiologie und Symptome**

Die Symptome dieser Erkrankung ähneln in der Akutphase sehr stark jenen eines Herzinfarktes. Die häufigsten Beschwerden, über welche die Betroffenen klagen, sind retrosternale Schmerzen und Dyspnoe. Gianni et al. berichten, dass 68% der PatientInnen an Thoraxschmerzen leiden und etwa 18% an Atemnot. Klinische Präsentationen mit cardiogenem Schock und ventrikulären Tachykardien werden mit 4% bzw. 1,5% beziffert. In derselben Studie wurden des Weiteren die auslösenden Faktoren evaluiert und festgehalten, dass annähernd 27% der PatientInnen einen emotionalen Stressfaktor, wie beispielsweise den unerwarteten Tod eines Verwandten oder Freundes, häusliche Gewalt oder Streit, in der Anamnese aufwiesen. Fast 38% der PatientInnen gaben dagegen an, vor Auftreten der Symptome unter starker physischer Belastung, wie erschöpfender Arbeit, Asthma-Attacken oder einer Gastroskopie, gelitten zu haben. Bei 34% konnte kein emotionaler oder physischer Stressfaktor gefunden werden. (23)

Castillo Rivera et al. haben bei ihren Nachforschungen allerdings festgestellt, dass Brustschmerzen am Beginn der Erkrankung in 50-100% der Fälle nachzuweisen

sind und bei Weißen häufiger vorkommen. AfroamerikanerInnen hingegen präsentierten sich in der Notaufnahme eher mit respiratorischer Insuffizienz. (21) Hurst et al. beziffern Brustschmerzen mit 70-90% und Atemnot mit etwa 20% (16). Auch abdominelle Beschwerden (8-10%), Palpitationen (5-9%), Präsynkopen oder Synkopen (6-22%), assoziiert mit Arrhythmien oder Herzkreislaufstillstand (0,5-8%), sowie plötzlicher Tod (3%) können Erstmanifestationen einer Takotsubo-Kardiomyopathie darstellen (21). Dabei reichen die Arten der transienten Arrhythmien von Extrasystolen (21) über QT-Verlängerungen bis hin zu Torsade de pointes-Tachykardien (25,26) und atrioventrikulären Blockierungen dritten Grades (27).

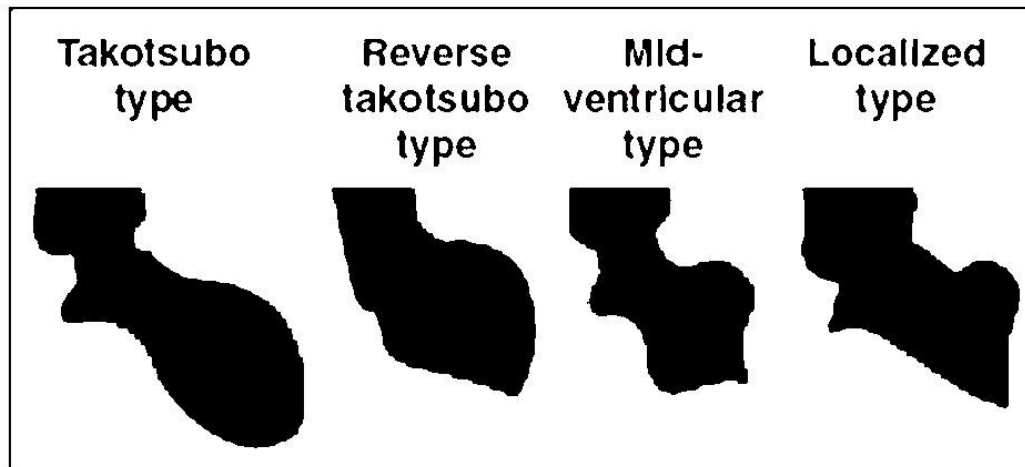
Vielerlei Erkrankungen können mit Takotsubo-Kardiomyopathie assoziiert sein. Diese inkludieren sowohl Lungenödem und QRS-Verbreiterung ohne Blockbilder (28), Posteriores Enzephalopathisches Syndrom (29), Pneumothorax (30), Hyperthyreose (31) und Herzbeutel tamponade (32), als auch Epilepsie (33) und Pneumopericardium (34).

Auch iatrogene Ursachen sind bekannt, so beispielsweise Fälle nach Schrittmacherimplantationen (35), Lumiracoxib-Einnahme (36), während Dobutamin-Stress-Testungen (37,38), in Assoziation mit der Einnahme von 5-Fluorouracil (14,39), nach einer Mitralklappenersatzoperation (40) und nach der Gabe von Adrenalin im Zuge der Bekämpfung eines anaphylaktischen Schocks (41-43).

Auch, wenn zahlreiche mit Takotsubo-Kardiomyopathie assoziierte Krankheitsbilder beschrieben wurden, scheint doch das Prinzip dasselbe zu bleiben: Auslöser sind fast immer emotionale, physische oder pharmakologische Stressfaktoren.

Die genaue Pathophysiologie dieser Erkrankung konnte bis jetzt noch nicht entschlüsselt werden. Es werden aber einige Theorien diskutiert, die im Kapitel „Pathophysiologie“ näher erläutert werden sollen.

### 3.4 Formen

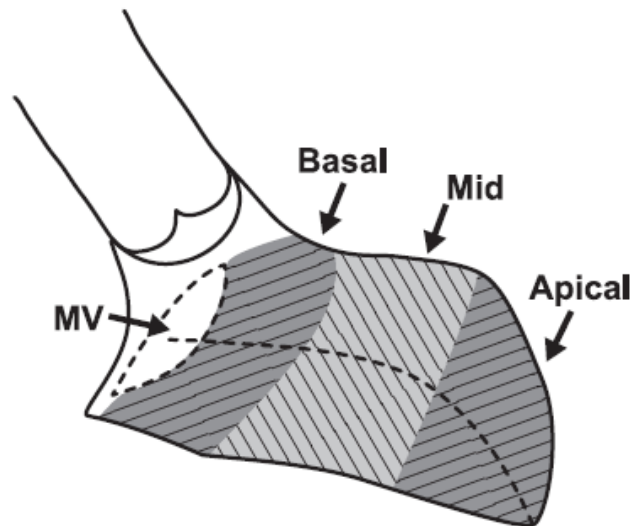


**Abb. 3: Formen der Takotsubo-Kardiomyopathie: apical ballooning syndrome, reverse Takotsubo-Kardiomyopathie, mittventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie. (44)**

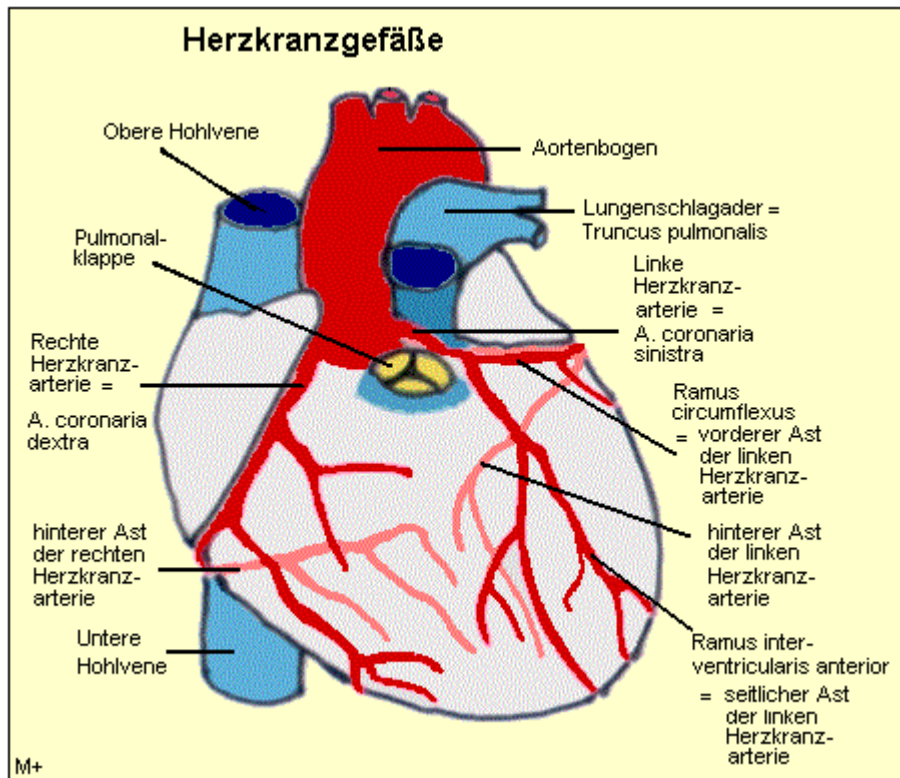
#### 3.4.1 Apical Ballooning Syndrome

Die klassische Takotsubo-Kardiomyopathie, das apical ballooning syndrome, ist jene Form, die 1990 von Satoh et al. beschrieben wurde und am häufigsten vorkommt. 70-80% aller Fälle zeigen sich als linksventrikuläre systolische Wandbewegungsstörung mit Dyskinesie oder Akinesie der apikalen Segmente und kompensatorischer Hyperkinesie der basalen Anteile. Die dyskinetischen Bereiche gehen dabei immer über das Versorgungsgebiet einer einzigen Koronararterie hinaus, wobei die Herzkranzgefäße in der koronarangiographischen Darstellung keine signifikanten Stenosen aufweisen. (3,4,11-16)

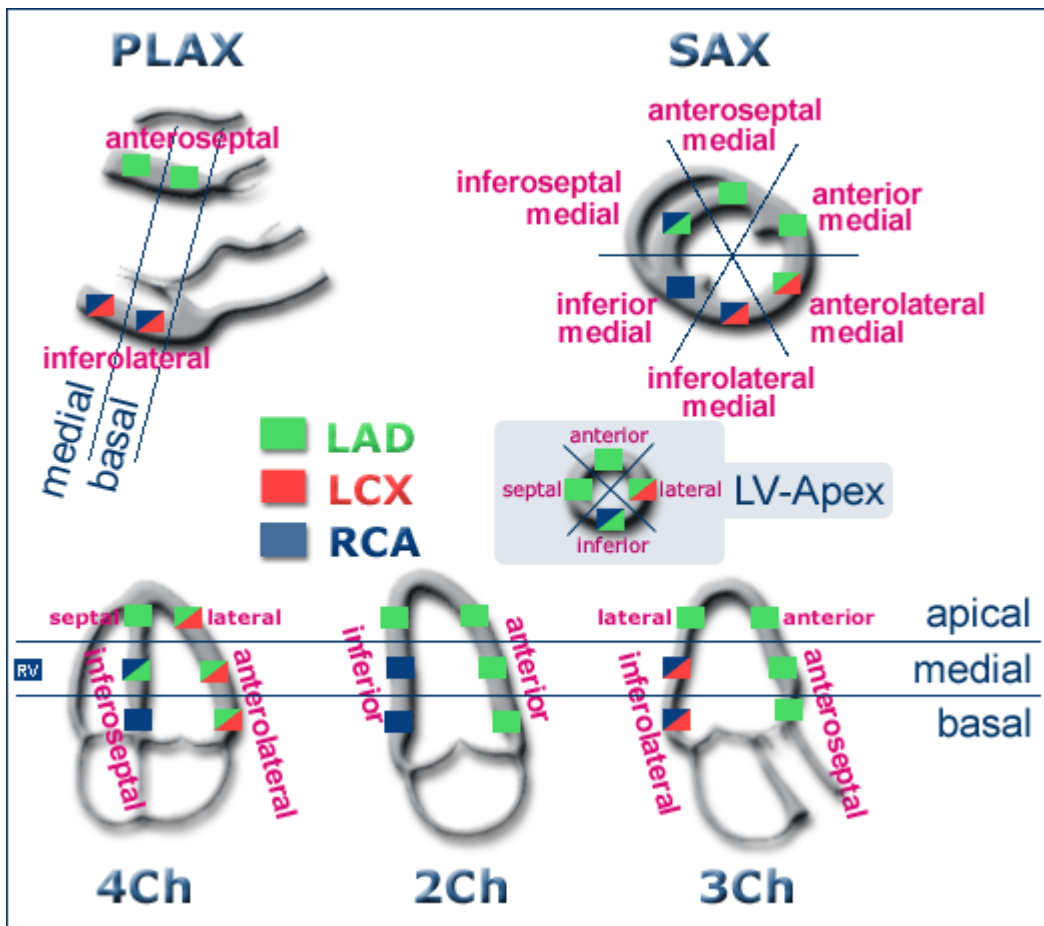
Aus dem Mehrebenen-Laevogramm ergibt sich jedoch der Hinweis, dass meist das Versorgungsgebiet des mittleren und distalen Drittels aller drei koronaren Hauptgefäße betroffen ist.



**Abb. 4:** Linker Ventrikel mit Mitralklappe (MV) und möglichen betroffenen Segmenten bei Takotsubo-Kardiomyopathie. (13)



**Abb. 5:** Verlauf der Koronararterien (45)



**Abb. 6:** Schnittebenen mit Versorgung des Herzmuskels aus dem 4-, 3- und 2-Kammerblick, sowie über die parasternale kurze und lange Achse. (46)

PatientInnen mit Takotsubo-Kardiomyopathie präsentieren sich fast immer mit Symptomen eines akuten Koronarsyndroms, weshalb sie meist sofort einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen werden.

Ein Team der Mayo Clinic hat beruhend auf deren Erfahrungen Kriterien zusammengestellt, die die klinische Diagnose einer Takotsubo-Kardiomyopathie erlauben sollen. (9)

#### Mayo Clinic Criteria (9,47):

1. Transiente Akinesie oder Dyskinesie der mittventrikulären Segmente des linken Ventrikels mit oder ohne Einbezug des apikalen Bereiches. Die regionalen Wandbewegungsstörungen gehen über das Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie hinaus.
2. Kein Vorliegen einer obstruktiven koronaren Herzkrankheit (KHK) oder eines angiografischen Beweises für eine akute Plaqueruptur.

3. Neue Elektrokardiografische Veränderungen (entweder ST-Strecken-Hebungen oder T-Negativierungen) oder Troponin-Erhöhungen.

4. Kein Vorliegen von:

Akutem Schädelhirntrauma

Intrakranieller Blutung

Phäochromozytom

Obstruktiver KHK

Myokarditis

Hypertropher Kardiomyopathie

Zur Veranschaulichung der Theorie soll hierzu nun ein Beispiel gebracht werden.

Khouri und Imran beschreiben den Fall einer 57-jährigen Patientin mit rheumatoider Arthritis, Bluthochdruck und Fibromyalgie in ihrer medizinischen Vorgeschichte. (48)

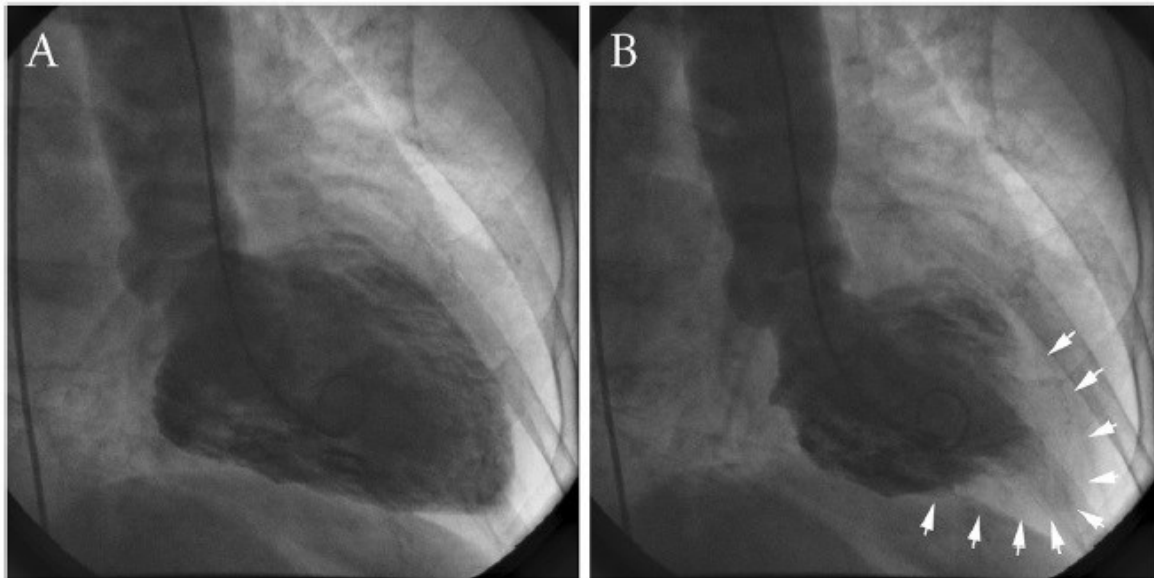
Sie wurde sechs Wochen nach einer Kyphoplastie mit starken Brustschmerzen, Odynophagie und allgemeinem Schwächegefühl in die Notaufnahme gebracht. Die klinische Untersuchung war bis auf diffuse Gelenksdeformitäten und orale Candidiasis unauffällig. Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigte T-Negativierungen in den Ableitungen I, II, aVL und aVF, sowie in V2 bis V6. Die Troponinwerte waren auf 1,1 ng/mL erhöht und die Arbeitsdiagnose eines Myokardinfarktes ohne ST-Strecken-Hebungen (NSTEMI) wurde gestellt. (48)

In der Herzkatheteruntersuchung wurde allerdings eine nur geringgradig ausgeprägte Atherosklerose des Ramus interventricularis anterior (LAD) und des Ramus circumflexus (CX) festgestellt, während in der Ventrikulographie eine *Hypokinesie der mittleren Segmente des linken Ventrikels, sowie eine Akinesie des Apex* zu sehen waren. Die anschließend durchgeführte Echokardiographie bestätigte die Wandbewegungsstörungen und eine EF von 40%.

Weitere Untersuchungen offenbarten eine erosive Ösophagitis zusätzlich zu einer Infektion mit *Candida albicans*. Dahingehend wurde sie mit Antihypertensiva und Antimykotika behandelt und nach Hause entlassen. Eine Kontrollechokardiographie sechs Wochen später zeigte eine normale Herzfunktion ohne Wandbewegungsstörungen. (48)

### 3.4.2 Reverse Takotsubo-Kardiomyopathie

Reverse Takotsubo-Kardiomyopathie ist eine seit einiger Zeit bekannte Form der klassischen Takotsubo-Kardiomyopathie. Während bei der klassischen Variante dieser Erkrankung die apikalen Segmente des linken Ventrikels akinetisch sind, zeigen bei der reversen Form die basalen Anteile keine Kontraktion. (49,50)



**Abb. 7:** Reverse Takotsubo-Kardiomyopathie. A: Diastole, B: Systole. (49)

Song et al. versuchten in ihrer Studie herauszufinden, ob es Unterschiede zwischen PatientInnen mit reverser und PatientInnen mit klassischer Takotsubo-Kardiomyopathie gibt. Von 5078 PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom wurden 103 (2%) als Takotsubo-Kardiomyopathie diagnostiziert. Diese 103 PatientInnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. 20 PatientInnen litten an der reversen Form, die restlichen 83 an der klassischen oder mittventrikulären Variante.

Alle PatientInnen wurden EKG, Echokardiographie und Labortests sowie einer Herzkatheteruntersuchung mit linksventrikulärer Angiographie unterzogen. Zum Ausschluss einer Prinzmetallangina wurde bei 74 PatientInnen (72%) ein Provokationstest mit einem Mutterkornalkaloid (Ergonovin) durchgeführt. (50)

Klinik und relevante Vorerkrankungen sind in der folgenden Tabelle (Abb. 8) zusammengefasst.

	Inverted TTC Group (n = 20)	Other Type TTC Group (n = 83)	P
Age, y <sup>a</sup>	54.5 (48.3–62.0)	64.0 (53.0–72.0)	0.006 <sup>b</sup>
Male gender, n (%)	10 (50)	23 (28)	0.060
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.2	0.864
Diabetes mellitus, n (%)	4 (20)	18 (22)	0.869
Hypertension, n (%)	4 (20)	30 (36)	0.168
Current smoker, n (%)	0 (0)	8 (9)	0.148
Underlying diseases			
Stroke/transient ischemic attack, n (%)	0 (0)	6 (7)	0.215
Liver cirrhosis, n (%)	0 (0)	2 (2)	0.483
Chronic renal failure, n (%)	2 (10)	5 (6)	0.526
Malignancy, n (%)	6 (30)	12 (15)	0.100
Stress event, n (%)	20 (100)	64 (77)	0.018 <sup>b</sup>
Preceding physical stress, n (%)	16 (80)	53 (64)	0.168
Surgery/procedure, n (%)	7 (35)	21 (25)	0.381
Preceding emotional stress, n (%)	4 (20)	11 (13)	0.443
Clinical presentation			
Chest pain, n (%)	10 (50)	40 (48)	0.885
Dyspnea, n (%)	6 (30)	48 (58)	0.025 <sup>b</sup>
Nausea, n (%)	4 (20)	6 (7)	0.083
Palpitation, n (%)	2 (10)	7 (8)	0.824
Pulmonary edema, n (%)	4 (20)	38 (46)	0.035 <sup>b</sup>
Cardiogenic shock, n (%)	2 (10)	30 (36)	0.023 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Presented as median (interquartile range). <sup>b</sup> Significant finding.			

**Abb. 8:** Vergleich von Klinik und Vorerkrankungen der beiden Patientengruppen bei der Aufnahme (50)

Die Ergebnisse von Song et al. besagen, dass PatientInnen mit reverser Takotsubo-Kardiomyopathie im Durchschnitt deutlich jünger als jene der anderen Gruppe sind. Das mittlere Alter lag bei 54,5 Jahren im Vergleich zu 64,0 Jahren. (50)

Ramaraj et al. jedoch, die eine Literaturstudie zur reversen Takotsubo-Kardiomyopathie durchführten, berichten von einem Durchschnittsalter von 36 Jahren im Vergleich zu 62 Jahren. (51)

Einig sind sich die Autoren beider Artikel allerdings darin, dass bei allen PatientInnen mit der reversen Form physischer oder psychischer Stress als Trigger wirkte. Song et al. haben des Weiteren herausgefunden, dass die Prävalenz von Dyspnoe, Lungenödem und cardiogenem Schock bei der klassischen Variante dieser Erkrankung höher ist als bei der reversen Form. (50)

Die Laborergebnisse beider Studien zeigen, dass sowohl die Konzentrationen der Kreatin Kinase (CK-MB) als auch die Troponin I- und Troponin T-Werte bei PatientInnen mit reverser Takotsubo-Kardiomyopathie höher sind, als bei PatientInnen mit klassischer oder mittventrikulärer Form. (50,51)

Das NT-proBNP war dafür signifikant höher bei der apikalen und mittventrikulären Gruppe mit einem Durchschnittswert von 4987,0 pg/mL verglichen mit 613,3 pg/mL der reversen Gruppe. (50)

Elektrokardiographisch fand sich bei der apikal-mittventrikulären Gruppe eine höhere Prävalenz für T-Negativierungen (81% im Vergleich zu 60%). (50)

Des Weiteren stellten beide Studien fest, dass die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei der reversen Takotsubo-Kardiomyopathie initial meist geringer ist, als bei der Vergleichsgruppe. (50,51)

Ramaraj et al. beziffern die linksventrikuläre EF mit durchschnittlich 27,8% bei der reversen und 34,5% bei der anderen Gruppe. Auffällig ist dabei allerdings, dass sich jene PatientInnen mit reverser Takotsubo-Kardiomyopathie schneller erholten (10,7 Tage) als jene mit anderer Form (23,6 Tage). Bemerkenswert ist auch, wie niedrig die akut gemessene, durchschnittliche EF war. (51)

Warum PatientInnen mit der reversen Form jünger sind, konnten beide Studien nicht klären. Ramaraj et al. glauben aber, dass dies an der größeren Menge von Adrenozeptoren an der Basis im Vergleich zum Apex bei jüngeren Personen liegen könnte. (51)

Der Fall eines 24-jährigen Mannes, der nach Konsum eines Energydrinks Brustschmerzen, akute Atemnot und Palpationen verspürte, könnte diese Hypothese untermauern. Der Patient wurde mit oben genannten Symptomen, sowie supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien in die Notaufnahme eingeliefert. Er wurde mit Flüssigkeit und Metoprolol behandelt, musste aufgrund fortschreitender Hypoxie aber intubiert werden. Das Thorax-Röntgen zeigte bilaterale flockige Infiltrate und im EKG wurden unspezifische T-Negativierungen in den Ableitungen I und aVL festgestellt. Die echokardiographische Untersuchung demonstrierte eine Hypokinesie der basalen Segmente des linken Ventrikels. Die EF betrug 35%. Die Troponinwerte waren nur geringfügig erhöht, das natriuretische Peptid Typ B (BNP) allerdings auf 8000 pg/mL angestiegen. (52)

Nach der Therapie mit Furosemid, Nitroglycerin, Heparin und Aspirin verbesserte sich der Zustand des Patienten sowohl klinisch als auch im Thorax-Röntgen. Am dritten Tag konnte die Extubation vorgenommen und der Patient am 14. Tag mit Lisinopril und Carvedilol als Therapie entlassen werden. Zwei Monate darauf zeigte die Echokardiographie eine komplette Normalisierung der Herzfunktion mit einer EF von 55%. Die Autoren dieses Falles berichten, dass der konsumierte Energydrink die sympathomimetischen Substanzen Koffein und 1,3-Dimethylamylamin (DMAA) enthielt. Koffein regt die Katecholaminausschüttung an, erhöht die Herzfrequenz und verursacht einen Anstieg an intrazellulärem Calcium in den Myozyten. DMAA ist eine psychoaktive Substanz, die den Konsumenten einen Adrenalinstoß verschafft. (52)

Dass Katecholamine eine wichtige Rolle in der Pathogenese diverser Formen von Takotsubo-Kardiomyopathie zu spielen scheinen, lässt auch das folgende Beispiel einer 44-jährigen Patientin mit pfeifender Atmung und Engegefühl in der Brust nach Administration von Kontrastmittel für eine CT-Untersuchung annehmen.

Zur Behebung dieser Reaktion wurden der Patientin Salbutamol und Sauerstoff verabreicht. Da diese Maßnahmen ohne Wirkung blieben, wurde der Patientin 1 mg Adrenalin intravenös gespritzt. Unmittelbar nach der Injektion verschlechterten sich Engegefühl und Atemnot stark, sie bekam Kopfschmerzen, begann zu schwitzen und verlor für einige Sekunden das Bewusstsein. (1)

Daraufhin wurde sie in ein Krankenhaus mit Maximalversorgung transferiert, wo ihre Vitalwerte bei Ankunft folgende waren: Blutdruck 80/71 mmHg, Herzfrequenz 82/min, Atemfrequenz 18/min, Temperatur 37°C, Sauerstoffsättigung 100% bei

Raumluft. Der Blutdruck wurde mittels zweier Boli Kochsalzlösung auf 100/73 mmHg angehoben, außerdem bekam sie Dexamethason und Antihistaminika. Zwei Stunden später litt sie immer noch an Brustschmerzen und Atemnot, klagte über Husten mit blutigem Auswurf und wurde tachykard mit 110 Schlägen pro Minute. Das Thorax-Röntgen zeigte ein generalisiertes interstitielles Ödem, während im EKG keine Auffälligkeiten zu finden waren. Das Labor ergab normale Werte für CK-MB, wohingegen Troponin I auf 0,56 ng/mL erhöht war. Im Herzultraschall waren dann eine Hypokinesie der basalen und mittventrikulären Segmente, sowie eine Hyperkinesie des Apex zu sehen. Die EF betrug 35%. Nach der Gabe von Furosemid verbesserten sich ihre Symptome, sie klagte jedoch weiterhin über linksseitige Brustschmerzen. Am zweiten Hospitalisierungstag erreichten die im Labor gemessenen Herzfermente ihren Höhepunkt, CK-MB war auf 13,4 ng/mL und Troponin I auf 3,23 ng/mL angestiegen. (1)

Am vierten Tag jedoch war sie beschwerdefrei und die Herzfunktion hatte sich mit einer EF von 50% und nur noch minimalen Wandbewegungsstörungen weitgehend normalisiert. Die Kontrolluntersuchung drei Wochen später zeigte eine normale Herzfunktion mit guter Auswurfleistung. (1)

Als Ursache für die reverse Takotsubo-Kardiomyopathie kann in diesem Fall mit Sicherheit die viel zu hohe Dosis Adrenalin bei einer zweitgradigen anaphylaktischen Reaktion gewertet werden. Die Dosis von 1 mg intravenös wäre erst bei einer Reaktion vierten Grades mit Herzstillstand indiziert gewesen. (1)

Im Kapitel „Pathophysiologie“ soll die Katecholamin-Hypothese genauer erläutert und aufgearbeitet werden.

### **3.4.3 Mittventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie**

Eine weitere besondere Form stellt die mittventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie dar. Hierbei zeigt sich der linke Ventrikel im mittleren Segment dilatiert und akinetisch, während die apikalen und basalen Anteile hyperkontraktile sind. (53)

Hurst et al. arbeiteten in ihrem Artikel vier Fälle von mittventrikulärer Ballonierung auf, wovon zwei hier kurz beschrieben werden sollen.

Eine 69-jährige Frau wurde einen Tag nach einer Schulterarthroskopie mit retrosternalen Schmerzen in der Notaufnahme vorstellig. Im EKG fielen nur minimale unspezifische Veränderungen der T-Welle auf. Das Labor ergab leicht erhöhte Herzfermente, die Koronararterien waren in der Herzkatheteruntersuchung jedoch unauffällig. In der Ventrikulographie war allerdings eine mittventrikuläre Akinesie mit Hyperkontraktion von Apex und Basis zu sehen. In der drei Tage darauf durchgeführten Echokardiographie hatte sich die Funktion des linken Ventrikels vollkommen normalisiert. (53)

Ein weiterer interessanter Fall ist jener einer 49-jährigen Frau, die nach einer exzessiven Trainingseinheit mit akuten substernalen Schmerzen in die Notaufnahme gebracht wurde. Ihre medizinische Vorgeschichte war unauffällig, sie stand in letzter Zeit jedoch unter großem Stress.

Ihr Blutdruck bei der Aufnahme war 132/94 mmHg, das EKG zeigte keine Auffälligkeiten, Troponin T war allerdings leicht erhöht. Kreatin Kinase und Kreatin Kinase MB waren im normalen Rahmen. Die Echokardiographie aber demonstrierte eine Dilatation und Akinesie des mittleren Bereiches des linken Ventrikels bei Hyperkontraktion von Apex und Basis und einer EF von 40%. Da die Koronararterien unauffällig waren, wurde die Patientin mit Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmern) und  $\beta$ -Blockern versorgt, auf welche sie allerdings mit symptomatischer Hypotonie und Bradykardie reagierte.

Dreieinhalb Monate später wurde eine erneute Echokardiographie durchgeführt, in der eine vollständige Normalisierung der Funktion des linken Ventrikels, sowie eine EF von 60% festgestellt wurden. (53)

Dass traumatisierende emotionale Erlebnisse nicht nur ein apical ballooning syndrome, sondern auch eine mittventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie auslösen können, zeigt die Geschichte einer 60-jährigen Frau, die nach Bezeugung des plötzlichen Herztodes eines Arbeitskollegen mit akuten Brustschmerzen in die Notaufnahme eingeliefert worden war.

EKG und Kreatin Kinase zeigten keine Auffälligkeiten, nur Troponin T war auf 2,24  $\mu\text{g/L}$  erhöht. Eine koronare Herzerkrankung konnte in der Herzkatheteruntersuchung zwar ausgeschlossen werden, die Ventrikulographie offenbarte

jedoch eine mittventrikuläre Ballonierung des linken Ventrikels mit einer reduzierten Auswurfleistung von 40%.

Am darauffolgenden Tag wurde eine Magnetresonanztomografie des Herzens durchgeführt, die eine komplette Normalisierung der Herzfunktion ohne regionale Wandbewegungsstörungen mit einer EF von 65% demonstrierte.

Dieser Fall ist insofern bedeutsam, da sich die Patientin ohne Auffälligkeiten im EKG präsentierte und nach nur 18 Stunden eine vollständige Normalisierung der Herzfunktion festgestellt werden konnte. (54)

#### **3.4.4 Biventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie**

Obwohl die meisten Takotsubo-Fälle auf den linken Ventrikel beschränkt sind, so gewinnt auch die rechtsventrikuläre Involvierung immer mehr an Aufmerksamkeit, da bereits einige Fälle mit biventrikulärer Takotsubo-Kardiomyopathie dokumentiert sind (5,55). Bei 25% bis 42% aller PatientInnen mit diagnostizierter Stress-Kardiomyopathie ist der rechte Ventrikel mitbetroffen. (5)

Rechtsventrikuläre Beteiligung scheint mit einer ernsteren linksventrikulären Dysfunktion assoziiert zu sein und eine längere Hospitalisierung, sowie eine schlechtere Prognose aufgrund hämodynamischer Instabilität nach sich zu ziehen. (5)

Eine Publikation von Daoko et al. beschreibt den Fall einer 62-jährigen Patientin, die mit abdominellen Beschwerden, Nausea, Emesis und Diarrhoe, drei Wochen nach einer Nierenbiopsie, die eine Nephropathie vom Typ der dünnen Basalmembran ergab, stationär aufgenommen wurde. Am Tag darauf klagte sie über Brustschmerzen, wies im EKG T-Negativierungen über der Vorderwand und erhöhte Troponin I- (3,84 ng/mL) und CK-MB- (11,3 ng/mL) Werte auf. (5)

Die Koronarangiographie erwies sich als unauffällig, die Ventrikulographie zeigte eine Akinesie der mittleren bis apikalen Segmente des linken Ventrikels, sowie eine Hyperkinesie der basalen Segmente und eine Ejektionsfraktion von 10-15%. Die Patientin fiel in einen cardiogenen Schock und musste mit Dobutamin und einer intraaortalen Ballonpumpe hämodynamisch unterstützt werden. In der transthorakalen Echokardiographie wurde zusätzlich zur linksventrikulären Dysfunktion eine Akinesie der mittleren bis apikalen Segmente der freien Wand

des rechten Ventrikels festgestellt. Außerdem bestand eine Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades. (5)

Die Patientin konnte nach neun Tagen beschwerdefrei entlassen werden. Eine Kontrollechokardiographie fünf Wochen später zeigte eine komplette Normalisierung der biventrikulären Funktion mit einer EF von etwa 55%. (5)

Die Literaturrecherche von Daoko et al, die diesen Fall beschrieben, ergab, dass PatientInnen mit biventrikulärer Takotsubo-Kardiomyopathie eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (29% versus 42% bei apical ballooning syndrome) erlitten, durchschnittlich vier Tage länger im Krankenhaus überwacht werden mussten (11 versus 7 Tage) und eine erhöhte Komplikationsrate im Vergleich zu Patienten mit apical ballooning syndrome aufwiesen. Die Studie zeigte des Weiteren, dass 88% der PatientInnen mit rechtsventrikulärer Beteiligung unter ernster kongestiver Herzinsuffizienz litten oder intensive medizinische Unterstützung in Form einer intraaortalen Ballonpumpe, Intubation oder cardiopulmonaler Reanimation benötigten, verglichen mit nur 12% der Gruppe ohne rechtsventrikuläre Beteiligung. Mit 25% war die Mortalitätsrate im Vergleich zu 5,8% recht hoch. (5)

Allerdings ist diese Studie durchaus mit Vorsicht zu genießen, da das Patientenkollektiv mit 25 PatientInnen, wovon acht eine rechtsventrikuläre Beteiligung aufwiesen, recht klein war.

### **3.4.5 Isolierte rechtsventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie**

Eine isolierte rechtsventrikuläre Takotsubo-Kardiomyopathie ist extrem selten. Stähli et al. berichten von einer 68-jährigen Patientin mit akuter Rechtsherzinsuffizienz nach einer laparoskopischen Bauchwandhernienoperation. Das EKG der Patientin zeigte neue T-Negativierungen in V2-V4 sowie in V3R-V5R. Troponin T war auf 0,46 ng/mL erhöht. Die Koronararterien zeigten sich in der koronarangiographischen Darstellung unauffällig, während in der Echokardiographie eine Dilatation des rechten Ventrikels (enddiastolische Fläche = 27cm<sup>2</sup>) zu sehen war. Die rechte, mittventrikuläre, laterale Wand war hypokinetisch, während die Funktion des linken Ventrikels unbeeinträchtigt blieb.

Drei Tage später zeigte die Kontrollechokardiographie eine normale rechtsventrikuläre Größe und Funktion. (7)

Von einem überaus interessanten Fall berichten auch Joe et al.: Eine 83-jährige Patientin wurde mit einer linksseitigen Hüftfraktur in die Notaufnahme gebracht, wo sie über Brustschmerzen und Atemnot klagte. Das Elektrokardiogramm zeigte bei einem S1/Q3-Typ eine Sinustachykardie mit einer Frequenz von 108/min, eine rSr'-Konfiguration in V1, sowie eine verzögerte R-Progression und T-Negativierungen in V1-V3. Troponin I war auf 0,380 ng/mL erhöht. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) offenbarte eine Akinesie der rechtsventrikulären freien Wand im mittventrikulären bis apikalen Bereich mit Dilatation des rechten Ventrikels. Die linksventrikuläre Funktion war mit einer EF von 65% normal, ebenso erwies sich die Koronarangiographie als bland. Eine Kontroll-TTE am sechsten Tag zeigte eine komplette Wiederherstellung der rechtsventrikulären Funktion ohne Wandbewegungsstörungen. (56)

Sodann wurde die Patientin aufgrund ihrer Fraktur operiert und klagte am ersten postoperativen Tag erneut über Brustschmerzen und Atemnot. Im EKG traten neue T-Negativierungen in den Ableitungen I, aVL und V2-V6 auf. Troponin I war auf 0,226 ng/mL erhöht und die TTE ließ eine Akinesie des linksventrikulären apikalen Bereiches sowie eine Hyperkinesie der basalen Anteile erkennen. Die EF betrug 56%, wogegen die Funktion des rechten Ventrikels absolut normal war. Die Patientin erholte sich schnell und konnte bald darauf entlassen werden. (56)

### **3.5 Pathophysiologie**

Die Pathophysiologie der Takotsubo-Kardiomyopathie ist bis jetzt noch nicht hinreichend geklärt (12). Es gibt mehrere Theorien, die im Folgenden vorgestellt und diskutiert werden sollen.

### 3.5.1 Katecholamin-Hypothese

Katecholamine scheinen bei der Entstehung der Takotsubo-Kardiomyopathie eine entscheidende Rolle zu spielen. Zahlreiche klinische Studien haben extrem hohe Katecholamin-Konzentrationen bei PatientInnen mit Stress-Kardiomyopathie festgestellt und emotionale Stresssituationen oder iatrogene Adrenalin- oder Sympathomimetikagaben als Ursache festgelegt. Störungen der Gehirnleistung während einer Takotsubo-Episode und auch die erfolgreiche Produktion von Tiermodellen, bei denen Takotsubo-Kardiomyopathie durch emotionalen Stress oder Katecholamin-Infusionen ausgelöst wurde, scheinen diese Theorie zu untermauern. (57)

In Ruhe sorgt das vegetative Nervensystem für eine geringe basale Adrenalin- und Noradrenalinsekretion. Bei Takotsubo-PatientInnen sind die Serumkonzentrationen dieser Katecholamine aber deutlich höher als bei PatientInnen mit ausgedehntem, schwerwiegenden Myokardinfarkt und um bis zu 34 Mal höher als normale Ruhewerte. (57,58)

Des Weiteren bleiben die Spiegel erhöht, obwohl die Halbwertszeit von Adrenalin im Serum bei nur etwa drei Minuten liegt. Wenn man nun noch bedenkt, dass die meisten PatientInnen frühestens dreißig Minuten nach Beginn der Symptome in einer Notaufnahme eintreffen, muss angenommen werden, dass die höchsten Adrenalin-Konzentrationen, denen das Myokard ausgesetzt ist, noch um einiges höher sein müssen, als bei der Aufnahme im Krankenhaus gemessen.

Wird Takotsubo-Kardiomyopathie durch einen Stressor ausgelöst, der eine große, aber kurze Katecholaminsekretion triggert, wäre die Serumkonzentration 24 Stunden nach dem Ereignis wieder genauso gering, wie die basale Sekretion. Klinische Beobachtungen haben aber gezeigt, dass das sympathische Nervensystem länger aktiviert bleibt, verbunden mit einem molekularen und pathophysiologischen „Gedächtnis“ des Katecholaminsturms. (57,58)

Erst nach sieben bis neun Tagen sinken die Adrenalin-Levels im Serum auf Konzentrationen ab, die bei einem Myokardinfarkt auftreten. (59)

### ***3.5.1.1 Phäochromozytom und Takotsubo***

Katecholaminstürme können Takotsubo-Kardiomyopathie auslösen, auch wenn sie eher mit Adrenalin-sezernierenden Phäochromozytomen assoziiert sind. Ebenso weisen Takotsubo-Fälle, die mit iatrogener Adrenalingabe oder auch Phäochromozytomen verbunden sind, auf die zentrale Rolle der Katecholamine hin. (59)

Phäochromozytome scheinen dabei fast immer eine reverse Takotsubo-Kardiomyopathie auszulösen, was auch damit zusammenhängen könnte, dass die PatientInnen etwas jünger sind, als bei der klassischen Variante dieser Erkrankung. (50,60-63)

Die folgenden Fallbeispiele sollen die Assoziation mit Phäochromozytomen veranschaulichen und die Katecholamin-Hypothese etwas verständlicher machen.

Eine 52-jährige Frau mit Gewichtsverlust und Hypertonie in der Anamnese wurde mit retrosternalen Schmerzen, Dyspnoe, Hypertensiver Krise (RR 180/120 mmHg) und Kopfschmerzen in die Notaufnahme eines Baseler Krankenhauses eingeliefert. Im EKG zeigten sich ST-Senkungen in V4 bis V6, sowie eine Sinustachykardie. Troponin T (Normalwert  $<0,01 \mu\text{g/L}$ ) war auf  $4,06 \mu\text{g/L}$  erhöht, die Kreatin Kinase auf  $266 \text{ U/L}$  (Normalwert  $38-157 \text{ U/L}$ ).

In der sofort durchgeführten perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) wurde eine obstruktive Koronararterienerkrankung ausgeschlossen. Die Ventrikulographie hingegen zeigte eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer EF von 20%, außerdem eine Akinesie der basalen und mittventrikulären Segmente mit einem hyperkinetischen Apex. Die Diagnose einer reversen Takotsubo-Kardiomyopathie wurde gestellt und eine Kontroll-Echokardiographie 24 Stunden später durchgeführt, wo sich eine Verbesserung der EF auf 40% zeigte. Eine cardiale Magnetresonanztomographie am dritten Tag demonstrierte eine Normalisierung der linksventrikulären Funktion mit einer Ejektionsfraktion von nunmehr 60%.

Erhöhte Serumkonzentrationen von totalem (normal  $2,03-4,16 \text{ nmol/L}$ ) sowie freiem Metanephrin (normal  $0,06-0,61 \text{ nmol/L}$ ) von  $51 \text{ nmol/L}$  bzw.  $5 \text{ nmol/L}$  bestätigten zusammen mit einer Computertomographie den Verdacht auf ein Phäochromozytom. Nach einer Vorbehandlung mit alpha- und beta-Blockern

wurde der Tumor entfernt und die Patientin in gutem Allgemeinzustand entlassen. (60)

Eine weitere Publikation beschreibt den Fall einer 31-jährigen Patientin, die mit Palpitationen, Fatigue, Dyspnoe, Kopfschmerzen und Diaphoresis ins Krankenhaus eingeliefert wurde. An Vorerkrankungen wies sie nur eine Schussverletzung im sechsten Lebensjahr und einen Harnwegsinfekt vor kurzer Zeit auf.

Ihre Vitalparameter bei der Aufnahme waren folgende: RR 200/120 mmHg, Herzfrequenz 120/min, normale Körpertemperatur, gerötete, kalte und schweißige Haut, Sauerstoffsättigung ohne Sauerstoffgabe 92%. Die weitere körperliche Untersuchung war unauffällig.

Die Untersuchung der Herzenzyme ergab einen Anstieg von Troponin I auf 0,18 ng/mL (Normalwert <0,7 ng/mL) und von CK-MB auf 40 U/L (Normalwert 0-25 U/L). Das EKG zeigte eine Sinustachykardie und generalisierte, aufsteigende ST-Strecken-Senkungen. (62)

Die durchgeführte Echokardiographie offenbarte eine schwere Hypokinesie der basalen und mittventrikulären Anteile bei recht guter apikaler Kontraktion. Die linksventrikuläre Funktion war mit einer EF von 30% stark eingeschränkt.

Die Patientin wurde in der Folge mit intravenösem Nitroglycerin, Furosemid und Captopril behandelt. Aufgrund der akuten Herzinsuffizienz und der hypertensiven Krise wurde ein Phäochromozytom suspekt und die Patientin mit Labetolol i.v. anbehandelt. Nach einer Stunde besserten sich Blutdruck, Herzfrequenz, Schweißabsonderung, Flush, Kopfschmerzen und Agitation.

Eine Computertomographie des Abdomens erhärtete den Verdacht auf ein Phäochromozytom, da auf der rechten Nebenniere eine solide Masse zu sehen war. Der Zustand der Patientin besserte sich rasch, sodass eine Kontroll-Echokardiographie am dritten Hospitalisierungstag eine Normalisierung der linksventrikulären Funktion mit einer Ejektionsfraktion von 55% zeigte.

Daraufhin wurde der Harn der Patientin auf Vanillinmandelsäure und Metanephrin getestet und eine Behandlung mit Phenoxybenzaminen und Propranolol eingeleitet. Anschließend konnte das Phäochromozytom entfernt und die Patientin nach Hause entlassen werden. (62)

### **3.5.1.2 Adrenalin und Takotsubo**

Die Katecholamin-Hypothese scheint auch dahin gehend untermauert zu werden, dass einige Fälle bekannt sind, in denen sowohl die klassische als auch die reverse Variante der Takotsubo-Kardiomyopathie durch Adrenalingabe ausgelöst wurden.

Volz et al. berichten von einem 27-jährigen kaukasischen Mann mit der Anamnese eines Opiat- und Benzodiazepinabusus, sowie aktiver Hepatitis C, der nach einer intravenösen Selbstinjektion von 2 mg Adrenalin von einem peripheren Krankenhaus in die Notaufnahme der Universitätsklinik Heidelberg gebracht wurde.

Der Patient wies Zeichen einer akuten Linksherzinsuffizienz mit Lungenstauung und Hypotonie (70/40 mmHg), sowie Brustschmerzen auf. Troponin T war auf 0,96 µg/L und NT-proBNP auf 3151 ng/L angestiegen. Das EKG zeigte präterminal negative T-Wellen in aVL.

Echokardiographisch ließ sich eine stark beeinträchtigte linksventrikuläre Funktion feststellen, während bei der Herzkatheteruntersuchung eine koronararterielle Erkrankung ausgeschlossen werden konnte. Allerdings zeigte die Ventrikulographie bei einer EF von 25% eine mittventrikuläre Akinesie bei erhaltener basaler und apikaler Kontraktion. Im weiteren Verlauf wurde eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) eingesetzt, die zu einer Stabilisierung des Blutdruckes führte. Nach Entfernung der IABP 24 Stunden später wurde der Patient mit  $\beta$ -Blockern und ACE-Hemmern medikamentös versorgt.

Eine Woche nach der Aufnahme hatte sich die linksventrikuläre Funktion normalisiert und der Patient konnte in das einweisende Spital rücktransferiert werden. (41)

Dieser Fall zeigt sehr deutlich, dass die Gabe von Adrenalin von schwerwiegenden Komplikationen begleitet sein kann und somit eine strenge Indikation vorliegen muss. Denn auch die iatrogene Adrenalingabe kann eine Takotsubo-Kardiomyopathie auslösen.

Patankar et al. publizierten die Geschichte einer 44-jährigen Afroamerikanerin mit Hypertonie, Depressio und Hyperlipidämie als Vorerkrankungen. Sie stellte sich mit einem seit sechs Stunden persistierenden Ödem der Unterlippe in einem peripheren Krankenhaus vor.

Ihre aktuelle Medikation bestand aus Lisinopril 10 mg täglich seit einem Jahr und Escitalopram 20 mg pro Tag. Die Patientin hatte vor einem Jahr zu rauchen aufgehört (davor 10 Packyears), Voroperationen oder Allergien waren keine bekannt. In der Familie traten KHK, Hypertonie und Diabetes mellitus als häufige Erkrankungen auf.

Bei der Aufnahme wies die Patientin folgende Vitalparameter auf: Herzfrequenz 105/min, RR 124/98 mmHg, Atemfrequenz 20/min. Ödeme der Unterlippe, des Gesichtes und des Oropharynx waren auffällig.

Aufgrund des Angioödems wurde die Patientin mit Methylprednisolon 2x 125 mg i.v., Dexamethason 4 mg i.v. alle sechs Stunden und Diphenhydramin versorgt. Außerdem bekam sie eine Initialdosis von 0,3 mg Adrenalin subcutan.

Das Lippenödem der Patientin besserte sich nicht, während sich das Oropharynxödem sogar noch verschlechterte. Daraufhin wurde eine zweite Dosis Adrenalin appliziert, allerdings inkorrektweise 3 mg subcutan. Während der folgenden zehn Minuten wurde sie hypoton und tachykard und entwickelte ein Lungenödem. Sie wurde auf die Intensivstation transferiert und mit Noradrenalin Bitartrat behandelt. Nach 24 Stunden war ihr Blutdruck soweit gestiegen, dass sie von Noradrenalin entwöhnt werden konnte. Die Therapie mit Dexamethason 4 mg alle zwölf Stunden und Diphenhydramin 25 mg i.v. alle sechs Stunden wurde fortgeführt. Eine transthorakale Echokardiographie zeigte eine EF von 67%.

Am dritten Tag verstärkte sich die Dyspnoe der Patientin und sie begann außerdem an Brustschmerzen zu leiden. Im EKG zeigten sich tief negative T-Wellen in den präkordialen Ableitungen. Ihr Troponin-Level stieg auf 3,97 ng/mL an, woraufhin sie in eine Universitätsklinik gebracht wurde. Die dort durchgeführte Ventrikulographie zeigte ein apical ballooning syndrome. Ihr Blutdruck blieb stabil und so wurde sie letztlich mit Carvedilol 6,25 mg zweimal täglich nach Hause entlassen. Bei einer Kontrolluntersuchung nach einem Jahr zeigte sich die Patientin kardiopulmonal beschwerdefrei. (42)

### ***3.5.1.3 Dobutamin und Takotsubo***

Doch auch andere Katecholamine können Takotsubo-Kardiomyopathie auslösen, wie zahlreiche Fälle nach Dobutamin-Stress-Testungen beweisen.

Eine 85-jährige Frau mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Hyperlipidämie als Grunderkrankungen wurde im Saint Vincent Hospital, Massachusetts, aufgrund einer geplanten Hüft-Totalendoprothesenoperation einer Dobutamin-Stress-Echokardiographie unterzogen. Eine bereits einen Monat zuvor durchgeführte transthorakale Echokardiographie hatte eine normale linksventrikuläre systolische Funktion mit einer Ejektionsfraktion von 55% und leichtgradiger Mitralklappeninsuffizienz ergeben.

Bei der Dobutamin-Stress-Testung erreichte die Patientin 91% ihrer maximalen Herzfrequenz bei einer Dobutamindosis von 40 µg/min. Während der Erholungsphase allerdings, entwickelte sie Brustschmerzen mit Ausstrahlung in Arme und Rücken. Zu diesem Zeitpunkt wies sie eine Herzfrequenz von 123 Schlägen pro Minute, einen Blutdruck von 124/62 mmHg und eine Atemfrequenz von 18 pro Minute auf.

Im Elektrokardiogramm zeigten sich ST-Strecken-Hebungen über den inferioren und lateralen Ableitungen. Die Patientin wurde sofort einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, in der die Untersucher normale Koronararterien feststellten. Die Ventrikulographie jedoch zeigte das Bild einer Takotsubo-Kardiomyopathie mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und einer EF von 35%.

Am selben Abend begann die Patientin verstärkt an Atemnot zu leiden und bibasiliäre Rasselgeräusche ließen sich mit dem Befund einer kongestiven Herzinsuffizienz vereinen. Eine diuretische Therapie wurde eingeleitet. Der LVOT-Gradient lag bei annähernd 85 mmHg, woraufhin mit β-Blockern begonnen wurde. Innerhalb weniger Stunden entwickelte sie eine pulslose elektrische Aktivität und konnte nicht mehr reanimiert werden. Eine auf Wunsch der Familie durchgeführte Obduktion bestätigte die Diagnose einer Takotsubo-Kardiomyopathie mit LVOT-Obstruktion als Folge der Dobutamin-Stress-Testung. (64)

Um diese eindrucksvolle Patientengeschichte vergleichen zu können, hier nun ein weiterer Fall aus dem Vereinigten Königreich.

Silberbauer et al. beschrieben in ihrer Publikation den Fall einer 75-jährigen Patientin, die an immer wiederkehrenden Brustschmerzen mit stets normalen EKGs und Herzfermenten litt. Aufgrund dessen wurde eine Dobutamin-Stress-Echokardiographie mit einem Standard Dobutamin/Atropin Protokoll mit einer

Dosis von 10 µg/kg/min in drei Minuten Intervallen durchgeführt. Bei einer Belastung von 30 µg/kg/min Dobutamin und folgenden 0,5 mg Atropin entwickelte die Patientin starke Brustschmerzen, ST-Strecken-Hebungen im EKG und eine vorübergehende Verlangsamung der Herzfrequenz.

Die Echokardiographie zeigte eine Dyskinesie des Apex und der umgebenden Region. Im EKG waren ST-Hebungen von 2 mm in V3 und V4 zu sehen. Unmittelbar darauf wurde die Patientin mit Verdacht auf Herzinfarkt einer Thrombolyse zugeführt, nachdem auf intravenöse Nitrate keine Besserung eingetreten war. Die wiederholte Echokardiographie nach der Lyse ergab keine Mitralklappeninsuffizienz und einen systolischen pulmonalarteriellen Druck (PAPsyst) von 20 mmHg. Troponin T erreichte im Serum nach sechs Stunden den höchsten Wert von 1,03 ng/mL. Am nächsten Morgen wurde die Patientin einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, die eine Takotsubo-Kardiomyopathie ohne koronare Läsionen oder Vasospasmus verifizierte.

Eine Kontroll-Echokardiographie zwei Wochen nach dem Ereignis offenbarte eine komplette Normalisierung der Wandbewegungsstörungen. Auch im weiteren Verlauf blieb die Patientin beschwerdefrei. (38)

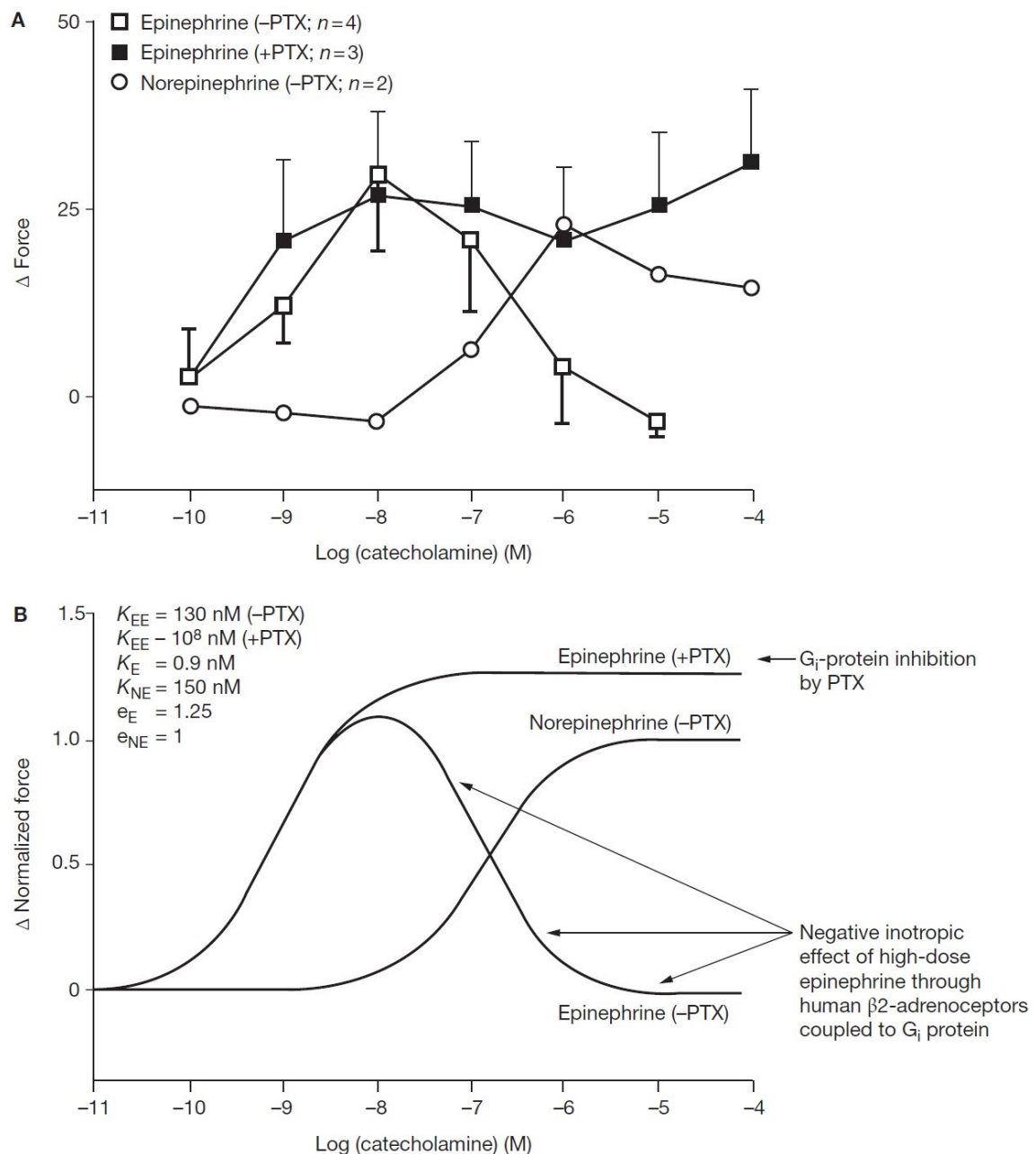
Sowohl Phäochromozytome, als auch Dobutamin- und Adrenalingaben können Takotsubo-Kardiomyopathie auslösen.

Lyon et al. versuchten in ihrer Arbeit die dahinter stehende Pathophysiologie zu klären. Für sie bedeutet ein Anstieg an Katecholaminen eine evolutionär natürliche Antwort auf plötzlichen Stress, Angst oder Gefahr. Ihre Hypothese besagt, dass die Wandbewegungsstörungen bei Takotsubo-Kardiomyopathie durch direkte Adrenalin-induzierte Effekte auf Kardiomyozyten zustande kommen. (58)

Sowohl bei normalen, als auch bei erhöhten Konzentrationen wirkt Noradrenalin, das von den sympathischen Nerven freigesetzt wird, über  $\beta_1$ -Adrenozeptoren positiv lusitrop und positiv inotrop. Die Steigerung der Kontraktilität des Herzens beruht darauf, dass  $\beta_1$ -Rezeptoren an stimulierende G-Proteine koppeln, was die Adenylatzyklase dazu veranlasst, mehr zyklisches Adenosinmonophosphat (AMP) zu bilden. Erhöhte Spiegel an zyklischem AMP wiederum aktivieren die Protein-Kinase-A, die in der Folge eine erhöhte Kontraktionskraft bewirkt. (58)

Adrenalin bindet ebenfalls an  $\beta$ 1-Adrenozeptoren, hat aber eine höhere Affinität zu  $\beta$ 2-Adrenozeptoren. Das ventrikuläre Myokard des Menschen weist eine höhere Konzentration an  $\beta$ 2-Adrenozeptoren auf als bei anderen Säugetieren.

$\beta$ 2-Adrenozeptoren liegen im normalen menschlichen Kammermyokard in einer etwa vier Mal höheren Konzentration vor als  $\beta$ 1-Adrenozeptoren.



**Abb. 9: Inotrope Effekte von Adrenalin und Noradrenalin. A:** Effekte von Adrenalin (=Epinephrine) und Noradrenalin (=Norepinephrine) im ventrikulären Myokard transgenerischer Mäuse mit  $\beta$ 2-Überexpression, sowie Effekte des Pertussistoxins (=PTX). **B:** Simulation der ventrikulären Effekte von Adrenalin und PTX. (58)

Bei einer normalen Adrenalin-Konzentration aktiviert die Bindung von Adrenalin an  $\beta_2$ -Adrenozeptoren die normale  $G_s$ -Koppelung mit resultierender, positiver Inotropie. Eine erhöhte, unphysiologische Konzentration hingegen bewirkt einen Umschwung der  $\beta_2$ -Adrenozeptoren-Koppelung vom  $G_s$ -Signalweg zum  $G_i$ -Signalweg. Dadurch kommt es zu einem negativ inotropen Effekt, was eine Verminderung der Kontraktionskraft des Herzmuskels bedeutet. Im Englischen wird diese Umkehr „stimulus trafficking“, also „Impulshandel“, genannt. Ist die Adrenalin-Konzentration also zu hoch, schwenkt der Rezeptor zum inhibitorischen G-Protein um. Der Grund dafür scheint die Protein-Kinase-A-medierte Phosphorylierung von  $\beta_2$ -Adrenozeptoren zu sein. (58)

Ist die Adrenalin-Konzentration wieder zu normalen Werten zurückgekehrt, schwenkt die Koppelung der  $\beta_2$ -Adrenozeptoren an  $G_i$ -Proteine entweder wieder zurück zu den  $G_s$ -Proteinen oder sie werden internalisiert und herabgesetzt, um den Kardiomyozyten die Gelegenheit zur Erholung zu geben.

Auf den ersten Blick scheint das Verhalten dieser Rezeptoren als Reaktion auf hohe Katecholaminkonzentrationen kontraproduktiv zum evolutionären Bedarf an Katecholamin-induzierter Erhöhung der Herzleistung zu sein. Allerdings induziert eine hohe Aktivität des  $\beta_1$ -Adrenozeptor-medierte  $G_s$ -Protein-Signalweges die Apoptose von Kardiomyozyten. Der Umschwung auf das  $G_i$ -Protein bei hohen Adrenalin-Konzentrationen könnte einen Schutzmechanismus des Myokards darstellen.

Die  $\beta_2$ - $G_i$ -Koppelung aktiviert auch den Phosphoinositid-3-Kinase – Protein-Kinase-B-Signalweg über die  $G_i\beta\gamma$ -Untereinheit, was ebenfalls einen anti-apoptotischen Effekt hat. (58)

Apoptose kann trotz dieser Schutzmechanismen entweder vor oder auch nach deren Einschaltung passieren. Dies würde erhöhte Troponin-Werte und fleckförmige Nekrosezonen bei PatientInnen mit Stress-Kardiomyopathie erklären. (58)

Auch einige  $\beta$ -Blocker mit direkten negativ inotropen Effekten auf Kardiomyozyten wirken über den  $\beta_2$ -Adrenozeptor- $G_i$ -Signalweg. (59)

In einer Studie von Paur et al. wurde Ratten Adrenalin oder Noradrenalin injiziert und eine Echokardiographie durchgeführt. Eine Subgruppe wurde dabei mit dem  $G_i$ -Hemmer Pertussistoxin, einem p38 MAPK-Antagonisten (p38 Mitogen-aktivierte

Protein Kinase) oder einem  $\beta$ 2-Adrenozepator Antagonisten vorbehandelt. Eine weitere Subgruppe wurde mit intravenösem Propranolol, Carvedilol oder Levosimendan 15 Minuten nach der Gabe des Adrenalinbolus therapiert.

Die Adrenalininjektion löste bei den Tieren eine rapide hypertensive Reaktion mit Reflexbradykardie innerhalb von Sekunden nach der Gabe aus. Nach einigen Minuten stabilisierte sich der Blutdruck im normotonen Bereich. Initial trat auch eine Steigerung der Kontraktilität des Herzmuskels auf. Dieser positiv inotrope Effekt fiel allerdings nach 15 Minuten stark ab und erreichte nach 20 bis 25 Minuten seinen Tiefpunkt. Die Kontraktionskraft normalisierte sich daraufhin aber innerhalb einer Stunde. Auch die apikale und mittventrikuläre Dysfunktion konnte in diesem Tiermodell erfolgreich reproduziert und mittels cardialer Magnetresonanztomographie verifiziert werden. (59)

Des Weiteren fanden Paur et al. heraus, dass sowohl hohe Konzentrationen von Adrenalin als auch Isoproterenol das Umschwenken von  $G_s$  zu  $G_i$  initiieren können, Noradrenalin jedoch nicht. Keine Konzentration von Noradrenalin hatte eine negative Inotropie zur Folge, wohingegen sich die Herzfrequenz- und Blutdruckänderungen nicht unterschieden. Da durch Noradrenalin kein negativer Effekt auf die Kontraktilität festgestellt werden konnte, kann eine  $\beta$ 1- oder  $\alpha$ 1-Adrenozepator-medierte Vasokonstriktion als hauptsächlich Vermittler des Adrenalin-induzierten negativ inotropen Effekts ausgeschlossen werden.

Bei den mit Pertussistoxin vorbehandelten Ratten ließ sich kein negativer Effekt der Adrenalinwirkung feststellen, was eine  $G_i$ -Abhängigkeit suggeriert. In den apikalen und mittventrikulären Segmenten wurde eine Steigerung der Kontraktionskraft festgestellt, die basale Hyperkontraktilität verbesserte sich signifikant. Das Pertussistoxin hatte dabei keinen Einfluss auf die Basisfunktion des Herzens oder den erhöhten arteriellen Blutdruck nach der Adrenalininjektion. Es reduzierte allerdings die Reflexbradykardie während der ersten Minuten nach der Injektion. Eine systemische Vagusblockade mit Atropin jedoch, konnte eine Adrenalin-induzierte Hypokinesie nicht verhindern und erhöhte auch die Mortalität durch cardiogenen Schock signifikant. Dies schloss somit auch eine vagale Hemmung als Pathomechanismus für die Prävention von apikaler Hypokinesie durch Pertussistoxin aus. (59)

Durch die Blockade der  $\beta$ 2-Adrenozepatoren mit ICI-118,551 oder p38 MAPK-Hemmung mit SB203580 stieg die Adrenalin-induzierte Mortalitätsrate signifikant

an. Der Tod der Ratten trat meist bereits fünf bis zehn Minuten nach der Adrenalininjektion durch cardiogenen Schock und Hypokinesie ein.

Bei Versuchen in vitro, entdeckten Paur et al. des Weiteren, dass Isoproterenol den Zelltod kultivierter Kardiomyozyten steigert. Dieser Effekt scheint durch Blockade der  $\beta$ 1-Adrenozeptoren blockiert zu werden, wohingegen eine Überexpression von  $\beta$ 2-Adrenozeptoren oder  $G_i$  gegen den Katecholamin-induzierten Zelltod schützte.

In der Subgruppe, die mit  $\beta$ -Blockern (Propranolol oder Carvedilol) 15 Minuten nach Adrenalininjektion therapiert wurde, zeigte sich, dass Propranolol die negativen Effekte des Adrenalins auf Apex und Basis signifikant verstärkte und verlängerte. Carvedilol hingegen, das ein weniger starker  $\beta$ 2-Adrenozeptor- $G_i$ -Agonist ist, hatte kaum einen Effekt auf die Funktion des Apex, veränderte jedoch die Funktion der Basis von einer positiven in eine negative Reaktion.

Im Gegensatz dazu, reduzierte der selektive  $\beta$ 1-Adrenozeptor-Blocker Bisoprolol zwar den positiven Effekt von Adrenalin an der Basis, verursachte aber keine negative Inotropie. Die Adrenalinreaktion am Apex wurde durch Bisoprolol nicht beeinflusst. (59)

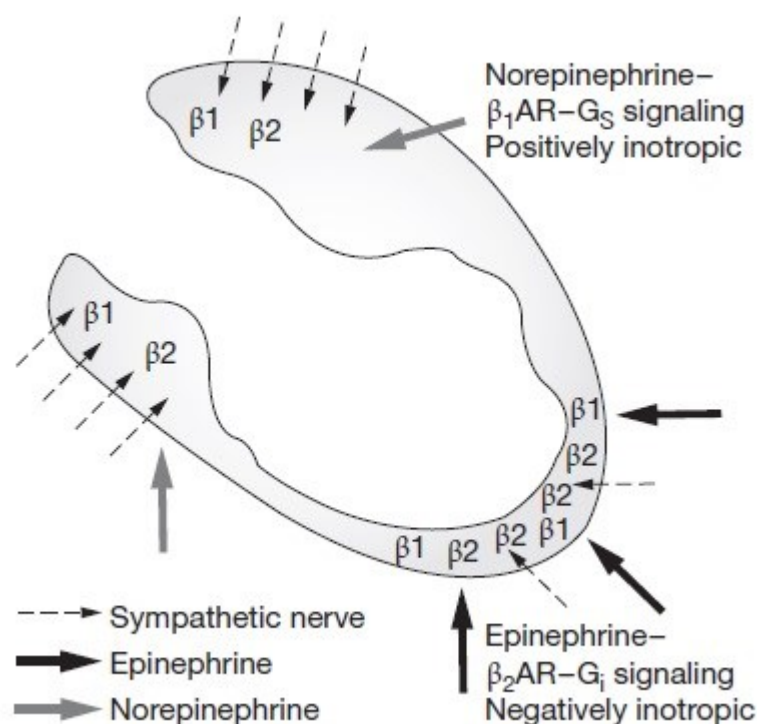
Diese Daten veranlassten Paur et al. zu der Hypothese, dass Propranolol einen synergistischen Effekt mit Adrenalin auf dem  $\beta$ 2-Adrenozeptor-Signalweg aufweist. Allerdings wurde weder durch Gabe von Carvedilol noch von Propranolol die Mortalität erhöht.

Levosimendan wurde einer Subgruppe an dem Punkt verabreicht, an dem die negative Wirkung von Adrenalin einsetzte. Es zeigte tatsächlich einen protektiven Effekt, indem es einen weiteren Abfall der Herzfunktion verhinderte. In dieser Subgruppe gab es keine Todesfälle. Die Autoren der Studie schlagen Levosimendan als Medikament der Wahl für die am schwersten betroffenen Takotsubo-PatientInnen mit cardiogenem Schock vor. Da Levosimendan in hohen Dosen jedoch die Phosphodiesterase hemmt und damit eine Erhöhung von zyklischem AMP bewirkt, empfehlen sie nur die Gabe von niedrigen Dosen. (59)

Lyon et al. versuchten jedoch auch noch herauszufinden, warum das Herz in der Systole diese Form der Wandbewegungsstörung annimmt. Warum gibt es einerseits Fälle einer reversen Takotsubo-Kardiomyopathie und andererseits Fälle eines apical ballooning?

Die durch hohe Adrenalinindosen ausgelöste negative Inotropie könnte die Neigung zu apikaler Hypokinesie mit basaler Aussparung erklären. Sympathische Stimulation im Kammermyokard kann auf zwei Arten passieren: entweder durch die lokale Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen, die das Myokard direkt innervieren oder durch Diffusion zirkulierender Katecholamine aus den Koronargefäßen in das Myokard. (58)

Im gesunden menschlichen Herz ist die Dichte an sympathischen Nervenfasern an der Basis des Ventrikels um etwa 40% höher als im apikalen Anteil. Es findet sich eine Abnahme der Dichte von der Basis bis zu Spitze.



**Abb. 10:** Verteilung der  $\beta$ -Adrenozeptoren und der sympathischen Nervenendigungen im Myokard und regionale Unterschiede in der Reaktion auf hohe Katecholaminindosen. (58)

Unter normalen physiologischen Bedingungen wird der Großteil an Noradrenalin von sympathischen Nervenendigungen freigesetzt. Nur ein kleiner Teil kommt aus der Nebenniere. (58)

Auch bei  $\beta$ -Adrenozeptoren findet sich ein Dichtegradient. Da Katecholamine einen globalen Effekt auf das Myokard haben, finden sich die größten Auswirkungen dort, wo die lokale Rezeptordichte am größten ist. So wurde gezeigt, dass die Konzentration an  $\beta$ -Adrenozeptoren im apikalen Bereich des

Myokards größer ist, als in den basalen Anteilen. Dieser Unterschied bewirkt einen verstärkten inotropen Effekt des Apex im Vergleich zur Basis. Die hohe Rezeptordichte am Apex scheint also einen Ausgleich zur hohen Konzentration an sympathischen Nervenenden an der Basis darzustellen.

Des Weiteren lässt dieser Unterschied annehmen, dass die Herzspitze empfindlicher gegenüber Katecholaminexposition ist, als die Basis. Und unter Stress ist das vorherrschende Katecholamin Adrenalin. (58)

Lyon et al. haben allerdings auch eine mögliche Erklärung für die Fälle mit reverser Takotsubo-Kardiomyopathie. Sie nehmen an, dass das gesamte ventrikuläre Myokard derselben Menge an zirkulierendem Adrenalin ausgesetzt ist. In dieser Vorstellung erklärt der  $\beta$ 2-Adrenozeptor-Gradient die apikale Hypokinesie. Allerdings können auch andere Faktoren die Katecholaminkonzentration im Myokard beeinflussen, was die unterschiedlichen Formen der Takotsubo-Kardiomyopathie bedingen könnte. Beispielsweise könnte die Umwandlung von Noradrenalin in Adrenalin durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase, so wie es im Kammermyokard von Hasen beobachtet wurde, der Grund für eine reverse Takotsubo-Kardiomyopathie sein. Denn diese Umwandlung geschieht am Punkt der höchsten sympathischen Innervation. (58)

Doch auch Noradrenalin sollte man nicht außen vor lassen. Lyon et al. suggerieren, dass Noradrenalin-mediierter koronarer Vasospasmus zusätzlich eine Rolle spielen könnte. Es gibt sehr wohl Fälle, in denen sich Koronarspasmen provozieren ließen. Koronarer Vasospasmus könnte ein zusätzliches ischämisches Ereignis auslösen, überlappend mit dem ursprünglichen Adrenalin-induzierten apical ballooning. (58)

Doch warum sind in über 90% der Fälle Frauen betroffen?

Interessant ist, dass der basale Plasma-Adrenalin Spiegel bei Frauen geringer ist, als bei Männern. Dieser Unterschied könnte auf eine geringere Produktion, gesteigerten Abbau oder geringere basale Freisetzung zurückzuführen sein, allerdings mit dem Potential eines größeren Speichers für eine plötzliche, massive Freisetzung. (58)

Östrogene haben einen nachweislichen kardioprotektiven Effekt. Chronische Östrogenexposition des Myokards hat bei Ratten allerdings gezeigt, dass die

gesteigerte Expression von  $\beta$ 1-Adrenozeptoren als Reaktion auf ihre Aktivierung durch Katecholamine, vermindert wird. Des Weiteren erhöht die bilaterale Entfernung der Eierstöcke die Expression der  $\beta$ 1-Adrenozeptoren, was sich durch Östrogensubstitution wieder aufheben lässt.

Abgesehen vom Herzmuskel hat sich bei Frauen auch eine ausgeprägtere Sensitivität vaskulärer  $\beta$ 2-Adrenozeptoren als bei Männern feststellen lassen.

Östrogene könnten demnach das Verhältnis von  $\beta$ 1- zu  $\beta$ 2-Adrenozeptoren zugunsten der protektiven Wirkung des  $\beta$ 2-Adrenozeptor- $G_i$ -Signalweges beeinflussen. Dieser Schutzmechanismus würde somit besonders dort in Kraft treten, wo die  $\beta$ 2-Adrenozeptor-Dichte am größten ist, also am Apex. Da bei Männern dieser abfedernde Effekt offenbar fehlt, scheinen sie eine intensivere Kardiotoxizität über den  $\beta$ 1- $G_s$ -Signalweg zu entwickeln, der dann in einer schwerwiegenderen Erkrankung (z.B.: Myokardinfarkt) als einer Stress-Kardiomyopathie endet. (58)

### **3.5.2 Vasospasmus und endotheliale Dysfunktion**

Koronarer Spasmus ist als eine abnormale Kontraktion einer Koronararterie mit folgender myokardialer Ischämie, definiert. Üblicherweise manifestiert sich diese Erkrankung mit Brustschmerzen, Enge- oder Beklemmungsgefühl, sowie ST-Strecken-Hebungen oder –Senkungen im EKG. Bei ST-Strecken-Hebungen handelt es sich um eine transmurale Ischämie, während bei ST-Senkungen nicht alle Wandschichten betroffen sind, beziehungsweise nur der subendokardiale Bereich. Neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen gelten jedoch als sensitivste Anzeichen für eine Minderdurchblutung des Herzmuskels. (65)

Dote et al. vermuteten in ihrer Erstbeschreibung der Takotsubo-Kardiomyopathie, dass die Erkrankung durch koronaren Mehrgefäß-Vasospasmus ausgelöst werde. Sie gründeten ihren Verdacht darauf, dass vier ihrer fünf PatientInnen entweder an spontanen oder provozierbaren Koronarspasmen litten. Jedoch konnten bis jetzt in keiner Studie Beweise für diese Theorie gefunden werden. (66)

Haghi et al. publizierten 2009 die Geschichte einer 60-jährigen Patientin, die einige Minuten nach Auftreten von Brustschmerzen mit Ausstrahlung in den linken Arm einen Herzstillstand erlitt. Sie erhielt während der erfolgreichen Reanimation

1 mg Adrenalin und wurde anschließend intubiert ins Krankenhaus transportiert, wo sie drei weitere Adrenalin Dosen zu je 200 µg zur Erhaltung eines adäquaten Blutdrucks benötigte. In ihrer medizinischen Vorgeschichte fand sich eine Stent-Implantation in die rechte Koronararterie aufgrund von chronischer stabiler Angina pectoris zwei Jahre zuvor. Seitdem war die Patientin beschwerdefrei.

Das initiale EKG zeigte einen R-Verlust in den Ableitungen V2 und V3, sowie abgeflachte T-Wellen in allen Ableitungen. Die Herzfermente waren nicht erhöht.

Die rasch durchgeführte Herzkatheteruntersuchung demonstrierte eine ausgeprägte Stenose der distalen rechten Koronararterie, sowie des gesamten linken Koronararteriensystems. Die intrakoronare Applikation von Nitroglycerin führte zu einer kompletten Normalisierung der Koronararterien mit Aufhebung aller Stenosen. Allerdings zeigte die Ventrikulographie ein apical ballooning syndrome des linken Ventrikels.

Zur hämodynamischen Unterstützung wurde die Patientin mit einer intraaortalen Ballonpumpe versorgt und ein zweites EKG geschrieben, welches nun ST-Strecken-Hebungen in allen Ableitungen zeigte.

Bei einer Laborkontrolle drei Stunden nach Ankunft der Patientin im Krankenhaus war die Kreatin-Kinase auf 247 U/L angestiegen. Die Patientin starb eine Stunde später an therapierefraktärem Kammerflimmern.

Haghi et al. ziehen aus dem Fall dieser Patientin den Schluss, dass ausgeprägter koronarer Vasospasmus zu Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels, ähnlich einer Takotsubo-Kardiomyopathie, führen kann. Sie meinen aber auch, dass Koronarspasmus mittventrikuläre und reverse Formen der Takotsubo-Kardiomyopathie nicht erklären könne.

Des Weiteren zeigen sie auch die ungewöhnlichen Aspekte dieses Falles auf, wie den Umstand, dass das initiale EKG nur geringe Veränderungen aufwies. Auch sollte ihrer Meinung nach die Möglichkeit der Induktion des Vasospasmus durch die Adrenalin-Injektion während der Reanimation in Betracht gezogen werden. (66)

Bereits 1986 versuchten Yasue et al. in ihrer Studie an PatientInnen mit Prinzmetall-Angina herauszufinden, inwieweit das parasympathische Nervensystem das Auftreten von koronarem Vasospasmus beeinflusst. (67)

Sie führten an 28 PatientInnen mit Prinzmetall-Angina Tests mit Acetylcholin durch. Das Acetylcholin wurde intrakoronar in die Koronararterie, die für die pektanginösen Attacken verantwortlich war, injiziert. Bei 25 der 27 PatientInnen wurde dadurch ein Vasospasmus ausgelöst, bei den restlichen zwei eine Vasokonstriktion. Bei 18 PatientInnen wurde das Acetylcholin in die andere Koronararterie injiziert und löste bei der Hälfte der PatientInnen eine Reduktion des Durchmessers der Arterie von 25% bis 75% bei einer Dosis von 100 µg für die linke und 50 µg für die rechte Koronararterie aus.

Acht PatientInnen wurde vor der Acetylcholingabe 1 mg Atropin intravenös verabreicht, wodurch die Spasmen verhindert wurden.

Aufgrund der Tatsache, dass die Spasmen nur in der Arterie, in die Acetylcholin injiziert wurde, auftraten, nahmen Yasue et al. an, dass die Spasmen durch direkte cholinerge muskarinische Effekte des Acetylcholins entstehen. Auch der Umstand, dass die intrakoronare Applikation bei vorheriger Gabe von Atropin keine Wirkung zeigt, scheint diese These zu unterstützen. (67)

Auch Kawano und Node schrieben in ihrer Arbeit, dass Acetylcholin und Metacholin bei PatientInnen mit Neigung zu koronaren Spasmen vasospastische Attacken via Muskarinrezeptoren auslösen können. Bei gesunden Menschen wirken Substanzen wie Acetylcholin, Serotonin, Histamin und Ergonovin vasodilatatorisch, da sie Stickstoffmonoxid freisetzen. Bei PatientInnen mit Atherosklerose wird durch diese Substanzen jedoch eine Vasokonstriktion ausgelöst, was für Kawano und Node den Schluss nahe legte, dass bei PatientInnen mit Neigung zu koronaren Spasmen eine endotheliale Funktionsstörung vorliegt. Des Weiteren schrieben sie, dass solche PatientInnen auch an einer Hyperkontraktion der glatten Gefäßmuskulatur der Koronararterien leiden. (65)

Kusama et al. schrieben 2011, dass die Pathophysiologie von koronarem Vasospasmus noch nicht vollständig geklärt sei, jedoch endotheliale Dysfunktion und verstärkte Kontraktilität der glatten vaskulären Muskulatur als zugrunde liegende Mechanismen vermutet werden. (68)

Stickstoffmonoxid (NO) wird durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) aus der Aminosäure L-Arginin hergestellt. Unter physiologischen Bedingungen relaxiert die glatte Gefäßmuskulatur unter der Wirkung von NO, was zu einer Vasodilatation führt. Weiters kontrahieren normale Koronararterien unter der Wirkung des eNOS-

Inhibitors L-NMMA (N-Methylarginin). Bei PatientInnen mit vasospastischer Angina hingegen, zeigt sich nur eine geringe oder gar keine Reaktion.

L-NMMA unterdrückt außerdem die flussabhängige Dilatation von normalen Koronararterien, hat aber keinen Effekt bei PatientInnen mit Neigung zu Koronarspasmen. Die vasodilatatorische Wirkung von Nitroglycerin ist bei Prinzmetall-Angina-PatientInnen jedoch nicht beeinträchtigt. Kusama et al. schließen daraus, dass endotheliale Dysfunktion, die zu einer unzureichenden basalen Freisetzung von NO führt, eine wichtige Rolle in der Entstehung von koronararteriellem Vasospasmus spielt. (68)

Doch auch die Rho-Kinase scheint eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Koronarspasms einzunehmen. Kusama et al. schreiben, dass die Kontraktion und Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur durch die Myosin-leichte-Ketten-Kinase und die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase reguliert wird. Rho-Kinase hemmt die Myosin-leichte-Ketten-Phosphatase, was zu einer vermehrten Phosphorylierung und erhöhten  $Ca^{2+}$ -Sensibilisierung auf einen vasokonstriktorisches Stimulus hin führt. Intrakoronare Applikation von spezifischen Rho-Kinase-Inhibitoren wie Fasudil, hemmt Acetylcholin-induzierten Vasospasmus bei Patienten mit vasospastischer Angina. Studien mit intravenösem Fasudil und intrakoronar appliziertem Nitroglycerin haben gezeigt, dass Fasudil die spastische Koronararterie, die bereits mit Nitroglycerin behandelt wurde, weiter dilatiert. Dadurch wurde demonstriert, dass Rho-Kinase in die Entstehung von koronarem Vasospasmus involviert ist. (68)

Auch freie Sauerstoffradikale schädigen das Endothel und degradieren NO, wodurch es zu einer Vasokonstriktion kommt. Bei PatientInnen mit Prinzmetall-Angina sind die Marker für oxidativen Stress erhöht, während die Konzentrationen von Antioxidantien, wie beispielsweise Vitamin E, erniedrigt sind. Rauchen stellt einen Hauptrisikofaktor für vasospastische Angina dar, da es oxidativen Stress fördert und zu einer Degradierung von NO führt. (68)

Auch die CRP-Levels sind bei diesen PatientInnen höher, was möglicherweise auf einer chronischen Entzündungsreaktion beruht, die durch Beeinträchtigung der endothelialen Funktion, sowie der Reduktion von endothelialer NO-Aktivität und der Aktivierung des Rho-Kinase-Signalweges zu einem koronararteriellen Vasospasmus führt.

Magnesium soll Calciumkanäle blockieren und damit eine Vasokonstriktion verhindern. So unterdrückt eine Magnesiuminfusion pektanginöse Attacken, die durch Hyperventilation oder intrakoronare Applikation von Acetylcholin bei PatientInnen mit Prinzmetall-Angina ausgelöst werden. Alkoholabusus führt laut Kusama et al. zu einem latenten Magnesiummangel, was die Entstehung von koronararteriellem Vasospasmus bei prädisponierten Personen begünstigen soll. (68)

### **3.5.3 „Schockstarre des Herzens“: Myocardial Stunning und Hibernation**

Bereits 1982 schrieben Braunwald und Kloner über Myocardial Stunning. Sie zitierten dabei unter anderem Blumgart et al., die 1941 Versuche an Hunden durchführten. Dabei stellten sie fest, dass bei Abklemmen einer Koronararterie über 20 Minuten, das Myokard irreversibel geschädigt wird. Bei kürzeren ischämischen Perioden jedoch, kommt es zu einer Verminderung der myokardialen Funktion des betroffenen Gebietes, die aber reversibel ist, wenn der Blutfluss wieder hergestellt wird. (69)

Braunwald und Kloner berichten weiters, dass eine kurze ischämische Episode das Herz zwar lähmt, es jedoch nicht „stirbt“ („a brief bout of ischemia may stun the heart, but not kill it.“) (69). Allerdings braucht der Herzmuskel danach einige Tage, um seine volle Funktion zurückzuerlangen. (69)

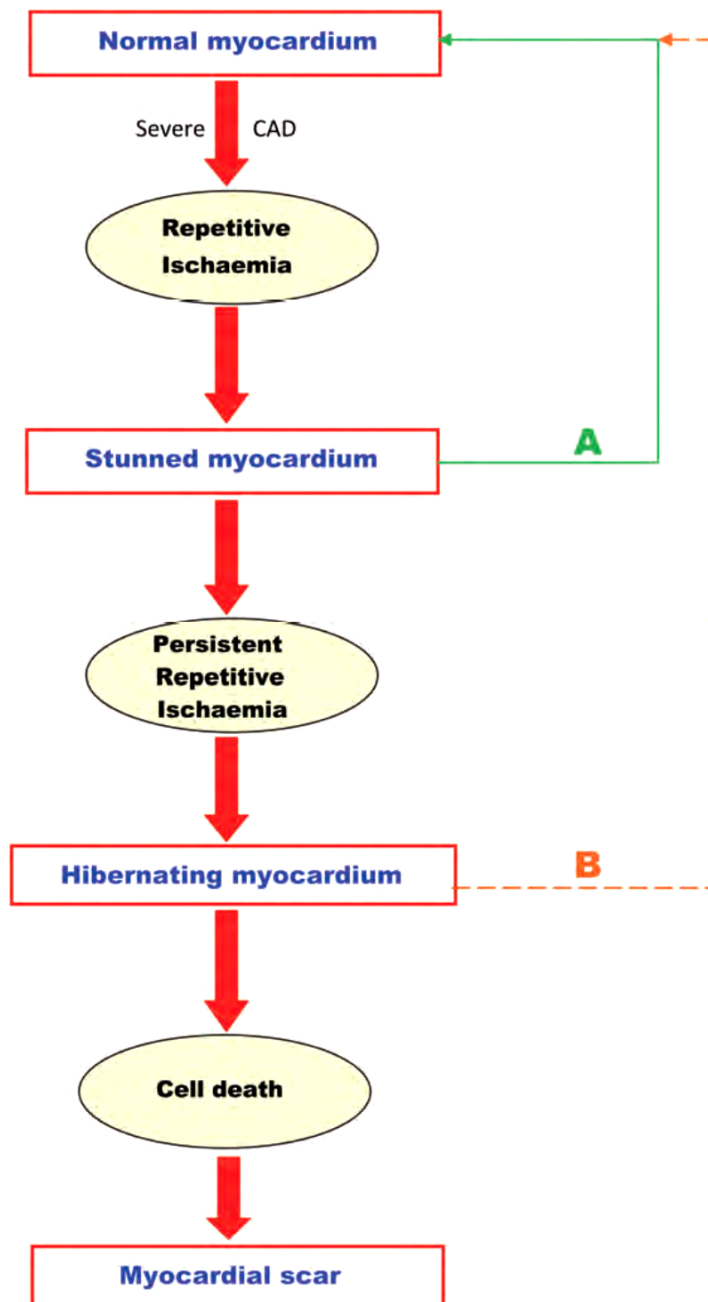
Myocardial Stunning ist eine reversible Form von myokardialer Dysfunktion. Dabei ist eine normale Perfusion des Myokards in Ruhe gegeben, während die Durchblutung bei Hibernation reduziert ist. Hibernation ist die Summierung wiederholter und kumulierender Stunning-Episoden, was zu einer chronischen Reduktion der linksventrikulären Funktion führt. Diese chronische Dysfunktion hat, obwohl das betroffene Myokard lebensfähig ist, morphologische Veränderungen zur Folge. Kontraktionsmaterial wird durch amorphes Glykogenmaterial ersetzt, dazu kommt intrazelluläre Fibrose. Im betroffenen Myokard findet sich eine Kombination aus normalen, atrophierten und hypertrophierten Myozyten. Diese Strukturveränderungen scheinen die langsame funktionelle Wiederherstellung des Myokards nach Revaskularisierung zu bedingen. (70)

CFR	CR	PERF	MET	SCAR
✓	✓	✓	✓	✗

CFR	CR	PERF	MET	SCAR
↓	✓	✓	✓	✗

CFR	CR	PERF	MET	SCAR
↓↓	↔	↔	✓	✗

CFR	CR	PERF	MET	SCAR
↓↓↓	✗	✗	✗	✓



**Abb. 11:** Zeitverlauf der ischämischen Schädigung des Myokards. Abkürzungen: CFR= koronare Flussreserve, CR= Kontraktionsreserve, PERF= Perfusion, MET= Metabolismus, SCAR= Narbe oder Fibrose. (71)

Lebensfähiges, aber dysfunktionales Myokard scheint sich an die neuen Lebensumstände anzupassen, um zu überleben. Diese Adaptation ist verbunden mit einer down-Regulierung des Energieverbrauchs und einer up-Regulierung von Stress-Proteinen. Somit wird der ischämische Effekt ausgeglichen, allerdings auf Kosten einer abgeschwächten Kontraktionsfähigkeit des betroffenen Bereiches. Chronisch beeinträchtigt, aber lebensfähiges Myokard, benötigt Wochen bis

Monate, um sich nach erfolgreicher Revaskularisierung vollständig zu regenerieren. (70)

Laut Shah et al. ist die pathophysiologische Trias von Hibernation folgende: reduzierter myokardialer Blutfluss, reduzierte myokardiale Blutflussreserve und Vorhandensein einer flusslimitierenden Koronararterienstenose bei noch nicht irreversibel geschädigtem Myokard. Auch sie schreiben, dass Stunning mit einer geringfügigeren Dysfunktion und einer größeren Regenerationswahrscheinlichkeit einhergeht. (71)

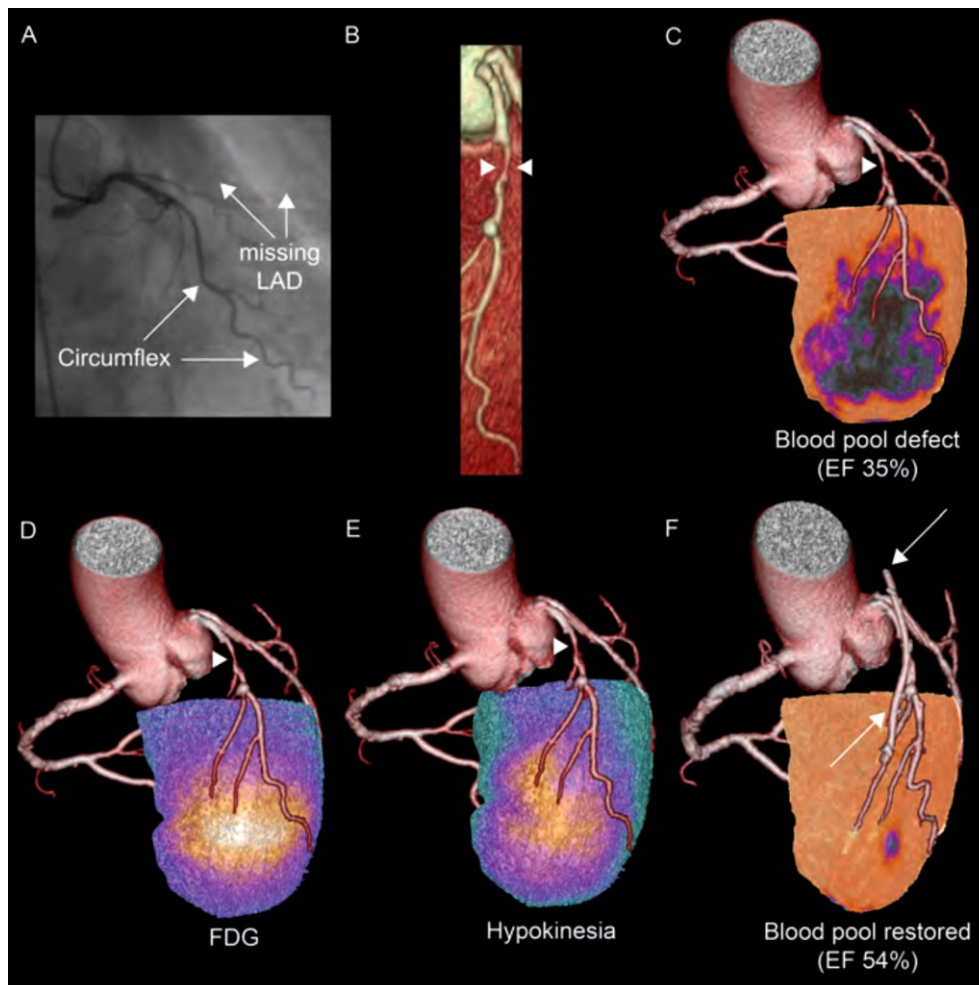
Um lebensfähiges Myokard von Infarkt Narben zu unterscheiden, gibt es viele Methoden mit unterschiedlicher Spezifität und Sensitivität. Die Positronen-Emissions-Tomographie, die Kontrast-Echokardiographie und die Dobutamin-Echokardiographie werden dazu wohl am häufigsten verwendet. (71)

Zur Veranschaulichung der bildgebenden Methoden soll hier nun ein Fallbeispiel aus Zürich dienen.

Bei einer 83-jährigen Patientin mit akutem NSTEMI zeigte sich in der Koronarangiographie ein Verschluss der LAD mit apikaler Akinesie und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 35%. (72)

Die anschließend durchgeführte CT-Angiographie offenbarte eine nicht vollständig verschlossene LAD mit einem separaten Ostium sowie einer subtotalen proximalen Stenose mit einem substantiellen Defekt anteroapikal.

Es wurde eine FDG-PET-Untersuchung angeordnet, in der lebensfähig erhaltenes Myokard detektiert wurde. Daraufhin wurde mittels Katheter versucht, die Stenose zu beheben, was aber erfolglos blieb. Somit wurde die Patientin einer minimal invasiven Bypass-Operation unterzogen, die schließlich zu einer Reperfusion des betroffenen Gewebes führte. Die akinetischen Segmente erholten sich und die EF stieg auf 54% an. (72)



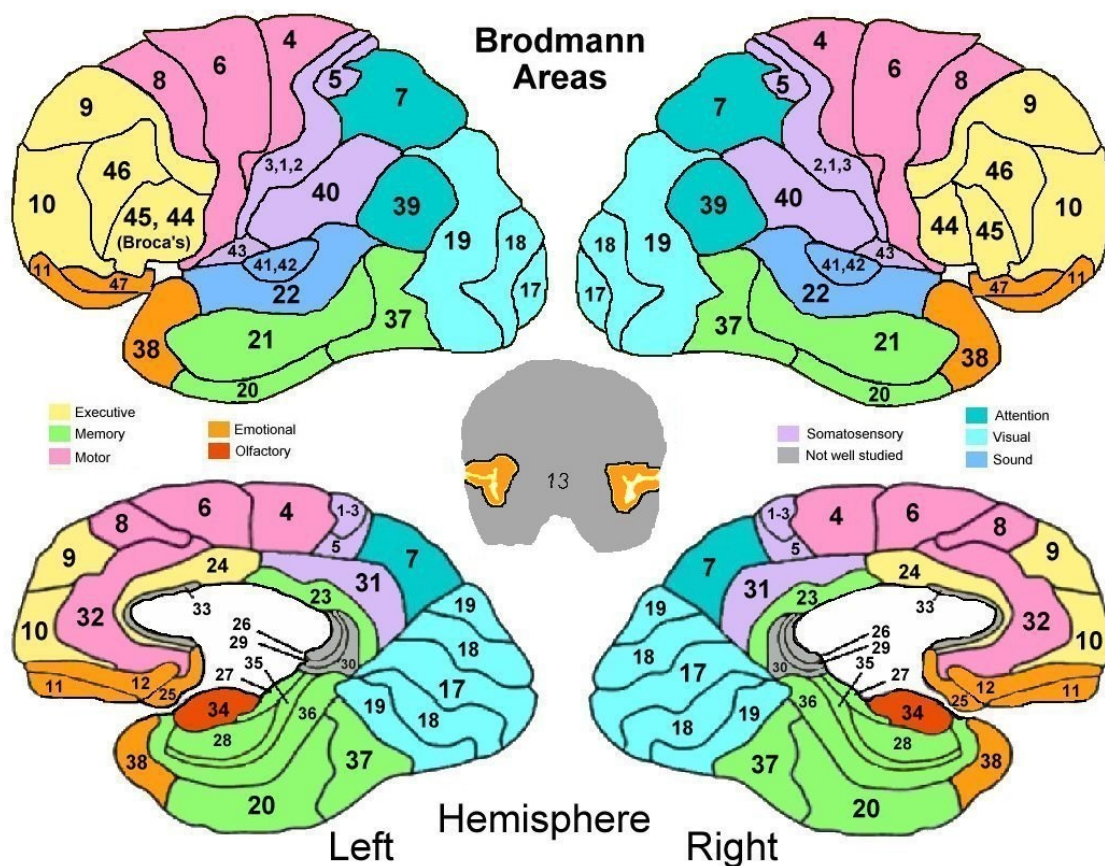
**Abb. 12:** Fast vollständiger Verschluss der LAD mit Substanzdefekt, Hypokinesie und Ergebnis nach Bypassoperation. (72)

### 3.5.4 Brain–Heart–Connection

Curt Richter, ein Schüler von Professor Walter B. Cannon, der 1942 einen Artikel über „Voodoo Death“, in dem er das Thema „Tod durch Angst“ aufarbeitete, publizierte, untersuchte 1957 mittels verschiedener Experimente das Phänomen des plötzlichen Todes an Ratten. Er ließ die Tiere bei verschiedenen Wassertemperaturen schwimmen und fand heraus, dass diese sich bei 93°C bis zu 80 min an der Oberfläche halten können. Schnitt man ihnen allerdings die Schnurrhaare ab, reagierten sie panisch und ertranken binnen weniger Minuten. EKG-Aufzeichnungen der Ratten zeigen, dass diese kurz vor ihrem Tod bradykard wurden. Die Entfernung der Nebennieren zeigte keine protektive Wirkung, wogegen Atropin einige vor dem Tod bewahrte. Durch Zufuhr cholinerg

Substanzen hingegen starben die Ratten noch schneller. Richter zog daraus den Schluss, dass nicht die Überaktivität des sympathischen Nervensystems zum Tod führte, sondern die Erhöhung des vagalen Tonus. (73)

EKG-Veränderungen in Zusammenhang mit neurologischen Ereignissen sind meist nicht Ausdruck eines ischämischen Geschehens im Herzen, sondern eine Manifestation autonomischer Dysregulation ausgelöst durch Läsionen im Cortex. Laut Cropp und Manning sind die Brodmann Areale 13 und 24 für die cardiovaskuläre Kontrolle zuständig. (73)



**Abb. 13: Brodmann-Areale.** Areal 13 in der Mitte des Bildes, Areal 24 in den unteren beiden Bildern gelb unterlegt. (74)

50% bis 100% der PatientInnen mit subarachnoidalen Blutungen (SAB) weisen Veränderungen im EKG, angefangen von T-Negativierungen über QT-Verlängerungen bis hin zu Torsade de pointes-Tachykardien auf. Herzfermenterhöhungen bestehen in 20% bis 40% der Fälle und regionale Wandbewegungsstörungen finden sich bei 10% der PatientInnen. Die kardialen

Begleiterscheinungen werden laut Hakeem et al. gemeinhin mit der Katecholaminausschüttung im Zuge der SAB in Zusammenhang gebracht.

Dabei scheint ein größeres Ausmaß der Troponin-Erhöhung und der Wandbewegungsstörungen für ein schlechteres Outcome zu sprechen.

Die Myokardläsionen bei einer SAB sind meist Kontraktionsbandnekrosen, die von der exzessiven Noradrenalin-Ausschüttung der sympathischen Nervenendigungen am Herzen herrühren.

Folgender Fallbericht soll den Zusammenhang zwischen Gehirn und Herz in Form einer SAB mit Takotsubo-Kardiomyopathie verdeutlichen.

Das CT einer bis dahin gesunden 64-jährigen Frau, die zuhause teilnahmslos aufgefunden worden war, zeigte eine subarachnoidale Blutung aufgrund eines rupturierten Aneurysmas der Arteria communicans posterior. Das bei der Aufnahme geschriebene EKG wies tiefe T-Negativierungen und QT-Verlängerungen auf. Troponin war auf 1,2 ng/mL erhöht und stieg später auf 3,7 ng/mL an. In der Echokardiographie am darauffolgenden Tag wurde ein apical ballooning syndrome mit einer EF von etwa 25% festgestellt. Da die Patientin hämodynamisch stabil war, wurde mit einer niedrigdosierten  $\beta$ -Blocker- und ACE-Hemmer-Therapie begonnen.

Fünf Tage später waren alle Wandbewegungsstörungen verschwunden und die Herzfunktion hatte sich vollkommen normalisiert. (75)

Hakeem et al. zitieren in ihrem Artikel eine Studie von Banki et al., die besagt, dass 13% einer Kohorte von 173 PatientInnen mit SAB an regionalen Wandbewegungsstörungen litten. Der Großteil dieser Dyskinesien betraf die basalen und mittleren Anteile der anteroseptalen und anterioren Wände des linken Ventrikels. Des Weiteren erholte sich die Herzfunktion nur bei 66% der PatientInnen vollständig, wogegen ältere Studien allerdings von über 80% berichteten. (75)

Bereits 1994 veröffentlichten Kono et al. eine Studie zu SAB und Takotsubo. Sie teilten zwölf PatientInnen mit SAB in zwei Gruppen ein. In Gruppe eins kamen sieben PatientInnen mit ST-Strecken-Hebungen im EKG, in Gruppe zwei fünf PatientInnen ohne ST-Strecken-Hebungen. Alle PatientInnen der ersten Gruppe wiesen ST-Hebungen in den Ableitungen V4 bis V6 auf, zwei PatientInnen der zweiten Gruppe hatten in denselben Ableitungen T-Abflachungen. QT-Verlängerungen waren in beiden Gruppen präsent. In Gruppe eins war die

Wandbewegung des apikalen Segments des linken Ventrikels im Vergleich zu Gruppe zwei signifikant reduziert. Bei allen PatientInnen außer einem in Gruppe eins, der zwei oder drei Wochen nach Auftreten der SAB verstarb, verbesserten sich die Wandbewegungsstörungen deutlich. (76)

### **3.6 Diagnostik**

Die Kriterien der Mayo Clinic erlauben die klinische Diagnose einer Takotsubo-Kardiomyopathie und sollen deshalb hier noch einmal angeführt werden: (9,47)

1. Transiente Akinesie oder Dyskinesie der mittventrikulären Segmente des linken Ventrikels mit oder ohne Einbezug des apikalen Bereiches mit über das Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie hinausgehenden Wandbewegungsstörungen.
2. Kein Vorliegen einer obstruktiven koronaren Herzkrankheit oder eines angiografischen Beweises für eine akute Plaqueruptur.
3. Neue Elektrokardiografische Veränderungen (ST-Strecken-Hebungen oder T-Negativierungen) oder Troponin-Erhöhungen.
4. Kein Vorliegen von:
  - Akutem Schädelhirntrauma
  - Intrakranieller Blutung
  - Phäochromozytom
  - Obstruktiver KHK
  - Myokarditis
  - Hypertropher Kardiomyopathie

Um zur Diagnose zu gelangen, gibt es verschiedene, teilweise bildgebende Untersuchungsmethoden, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

### 3.6.1 EKG

ST-Strecken-Hebungen und T-Negativierungen sind die häufigsten Veränderungen des Elektrokardiogramms von Takotsubo-PatientInnen. Weiters können neue pathologische Q-Zacken, Verlängerungen der QT-Zeit, ventrikuläre Tachykardien und Flimmerarrhythmien, sowie neue Links- oder Rechtsschenkelblockierungen auftreten. Allerdings schließt ein normales EKG eine Takotsubo-Kardiomyopathie auch nicht aus. (77)

Bei Herzinfarkten ist meist eine Lokalisation des Infarktgebietes durch Betrachtung des EKGs möglich. So findet man bei inferioren Infarkten pathologische Veränderungen in den Ableitungen II, III und aVF, bei Vorderwandinfarkten in den Brustwandableitungen V1 bis V6 und bei lateralen Infarkten in I, aVL, V5 und V6. (78)

Da die Wandbewegungsstörungen bei Takotsubo-Kardiomyopathie immer über das Versorgungsgebiet einer einzigen Koronararterie hinausgehen, folgen die ST-Strecken-Veränderungen diesen Regeln nicht ganz. (15,79)

Tsuchihashi et al. untersuchten EKG-Veränderungen bei 88 Takotsubo-PatientInnen. In der akuten Phase konnten bei 90% ST-Strecken-Hebungen diagnostiziert werden. 32 PatientInnen hatten zudem reziproke ST-Strecken-Senkungen. Bei acht PatientInnen zeigten sich im Elektrokardiogramm T-Negativierungen ohne ST-Strecken-Veränderungen. In der subakuten Phase wiesen nur 10% der PatientInnen persistierende Q-Zacken im EKG auf. (80)

Kurisu und Kihara schreiben, dass Takotsubo-Kardiomyopathie anhand des Elektrokardiogrammes diagnostizierbar sei. So sei die typische zeitliche Abfolge jene: In der Akutphase sind ST-Strecken-Hebungen zu sehen. Die T-Wellen-Negativierungen werden über drei Tage immer tiefer, bis der erste negative Gipfel erreicht ist. Nun flacht die T-Welle über einige Tage wieder ab, bis sie erneut tiefer wird und der zweite Nadir nach etwa zwei Wochen erreicht ist. Mit der Vertiefung der T-Welle wird auch das QT-Intervall länger.

Laut Kurisu und Kihara findet man diese EKG-Veränderungen sowohl bei Takotsubo-Kardiomyopathie als auch bei akuten Myokardinfarkten. Das Fehlen reziproker Veränderungen und abnormer Q-Zacken, sowie die größere Summe an ST-Hebungen in den Ableitungen V4 bis V6 im Vergleich zu jenen in V1 bis V3 soll

es möglich machen, Takotsubo-Kardiomyopathie mit großer Spezifität und Sensitivität zu identifizieren. (15)

Wie oben beschrieben, schließt das Vorhandensein reziproker Veränderungen, sowie pathologischer Q-Zacken eine Stress-Kardiomyopathie aber auch nicht aus. Kosuge et al. postulieren hingegen, dass negative T-Wellen in –aVR (positiv in aVR) und positive T-Wellen in V1 bei 94% der Takotsubo-PatientInnen zu finden wären, wogegen diese Konstellation bei nur 5% der PatientInnen mit akutem Myokardinfarkt vorhanden sei. Somit eigneten sich die Resultate dieser beiden Ableitungen am ehesten zur Unterscheidung zwischen Takotsubo-Kardiomyopathie und akutem Myokardinfarkt. (81)

### **3.6.2 Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist neben der Koronarangiographie das wichtigste diagnostische Instrument zur Unterscheidung einer Takotsubo-Kardiomyopathie von einem akuten Myokardinfarkt. Zu den echokardiographischen Charakteristiken der Stress-Kardiomyopathie zählen jedenfalls die typische Morphologie mit aufgeblähtem Apex und kompensatorischer Hyperkinesie der Basis. Des Weiteren sind die Bestimmung der Auswurfleistung durch Messung der Ejektionsfraktion, sowie die Existenz einer Ausflusstraktobstruktion ein wichtiges prognostisches Kriterium. Zumeist ist die EF bei Aufnahme im Krankenhaus auf etwa 20% bis 49% reduziert und normalisiert sich innerhalb von durchschnittlich 18 Tagen. Die unzureichende Regeneration der EF auf über 50% innerhalb der ersten Hospitalisierungswoche, sowie eine rechtsventrikuläre Beteiligung verschlechtern die Prognose. (82)

Die Echokardiographie ist auch im Verlauf der Erkrankung ein überaus nützliches und schnelles Werkzeug. Bei unerklärlicher Hypotonie oder Schock kann zum Beispiel ein kurzer Blick mit dem Ultraschallgerät eine LVOT-Obstruktion enttarnen. Eine solche entsteht durch die Hyperkontraktilität der Herzbasis.

Zum Ausschluss apikaler Thromben kann Kontrastmittel verwendet werden. Bei Verwendung von Kontrastmittel ist es mit echokardiographischen Methoden möglich, Abweichungen in der myokardialen Durchblutung und somit eine mikrovaskuläre Dysfunktion festzustellen.

Bei schlechten Sichtbedingungen kann auch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt werden. (82)

Mansencal et al. untersuchten in ihrer Studie die Unterschiede zwischen konventioneller und kontrastmittelgestützter Echokardiographie. Sie fanden heraus, dass die mit Kontrastmittel durchgeführte Echokardiographie deutlich besser geeignet ist, Takotsubo-Kardiomyopathie von koronarer Herzkrankheit zu unterscheiden. Allerdings meinen sie auch, dass die Durchführung dieser Untersuchung mit Kontrastmittel bei den vorwiegend postmenopausalen Frauen aufgrund der eventuell eingeschränkten Nierenfunktion durchaus problematisch sein kann. (83)

### **3.6.3 Herzkatheteruntersuchung und MRI**

PatientInnen mit Takotsubo-Kardiomyopathie werden zum Ausschluss einer Obstruktion der Koronararterien meist so schnell wie möglich zu einer Herzkatheteruntersuchung geschickt. Im Zuge dieser Untersuchung werden mittels Kontrastmittelgabe die Koronararterien dargestellt, sowie eine Ventrikulographie durchgeführt. Bei Takotsubo-Kardiomyopathie ist das Koronarangiogramm unauffällig, während die Ventrikulographie das typische Bild des apical ballooning syndrome, der reversen Takotsubo-Kardiomyopathie oder der mittventrikulären Variante zeigen kann. (84)

Die Magnetresonanztomographie des Herzens hat den Vorteil einer nicht invasiven Untersuchungsmethode, die trotzdem Gewebeschäden aufdecken kann. Der Ausschluss einer späten Anreicherung von Gadolinium (late gadolinium enhancement) im Myokard ist ein allgemein akzeptiertes Kriterium für die Diagnose von Takotsubo-Kardiomyopathie.

Carsten Schmalfuss führte eine Studie an acht PatientInnen mit Stress-Kardiomyopathie durch, die innerhalb der ersten 72 Stunden, sowie nach 90 Tagen eine MR-Untersuchung des Herzens durchliefen. Bei allen PatientInnen stellte er eine geringfügige, späte transmurale Kontrastmittelanreicherung in jenen Segmenten mit abnormaler Kontraktion fest, während in den normal funktionierenden Bereichen keine Auffälligkeiten zu finden waren. Des Weiteren fand sich bei jenen fünf PatientInnen, bei denen eine T2 gewichtete Aufnahme

gemacht worden war, in den Segmenten mit Wandbewegungsstörungen ein transmurales Ödem. Bei den Kontrolluntersuchungen zeigten sich durchwegs keine Pathologien. (84)

Die Magnetresonanztomographie scheint auch die geeignetste Methode zu sein, eine rechtsventrikuläre Beteiligung zu diagnostizieren, die den neuesten Studien zufolge bei 26% bis 30% der PatientInnen vorkommen soll. (9)

### **3.6.4 Laborparameter**

Bei nicht allen PatientInnen mit Takotsubo-Kardiomyopathie steigen die Herzfermente an, wie bei PatientInnen mit Myokardinfarkt. Es gibt Erkrankte mit normalen Troponin-Werten, beim Großteil der PatientInnen sind diese jedoch erhöht. (9)

Eine Erhöhung der Troponin-Werte (Troponin T, Troponin I, Troponin C) im Blut kann allerdings mit einer Vielzahl von Erkrankungen einhergehen. Troponin bildet zusammen mit Tropomyosin einen Komplex, der als Grundbaustein für den Muskel bezeichnet werden kann und eine regulatorische Funktion in der Entspannungs-Kontraktions-Aktion des Herzmuskels innehat. Bei akuter Schädigung des Myokards (z.B. akute Ischämie) kommt es zur Freisetzung von Troponin in den Blutkreislauf. (85)

Eine Troponin-Erhöhung kann aber auch durch chronische Niereninsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Ereignisse (wie z.B. Subarachnoidalblutungen), akute Lungenembolie oder COPD bedingt sein. Multimorbide bzw. kritisch kranke PatientInnen, die auf Intensivstationen betreut werden müssen, können genauso erhöhte Troponin-Werte aufweisen, wie Ausdauersportler, die ihre Sportart wettkampfmäßig betreiben. (85)

Durch erhöhten Sauerstoffbedarf, Hypertonie, Tachykardie, Lungenembolie oder Sepsis kann es zu kleinen Schädigungen des Myokards kommen, was zu einer Troponinausschüttung führt. Solange es zu keiner Nekrose kommt, ist die Schädigung des Myokards nach überstandener Sepsis komplett reversibel.

Eine andere Theorie ist, dass Stress ein Übermaß an freien Radikalen induziert, was zu einer vorübergehenden Erhöhung der Membranpermeabilität führt, wodurch Troponin aus dem Zytosol in die Blutbahn ausströmen kann. (85)

Neben Troponin gibt es aber auch noch andere Marker, die auf eine Schädigung des Herzmuskels hinweisen können. CK, CK-MB und NT-proBNP sind ebenso häufig erhöht. (50)

### **3.7 Therapie**

Die Therapie der Takotsubo-Kardiomyopathie ist immer nur symptomatisch und kreislaufunterstützend, da es keine kausale Behandlungsmöglichkeit gibt. Die meisten PatientInnen werden mit herzinfarktähnlichen Symptomen und ebensolchen Veränderungen im EKG in die Notaufnahme gebracht und sollten daher so schnell wie möglich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen werden. Dafür erhalten sie initial auch eine entsprechende gerinnungshemmende Therapie mit Aspirin, Clopidogrel, Nitraten, intravenösem Heparin und  $\beta$ -Blockern bis die Diagnose der Takotsubo-Kardiomyopathie gestellt ist. (9,86)

Ebenfalls ist es wichtig, die PatientInnen zu monitorisieren und sie für den Fall des Auftretens von Komplikationen, wie Arrhythmien oder cardiogenem Schock, zu überwachen. (9)

Nach Stellen der Diagnose sollte die gerinnungshemmende Therapie abgesetzt werden, außer die systolische Funktion ist so stark eingeschränkt, dass das Auftreten von Thromben wahrscheinlich ist.

Bei hämodynamisch stabilen PatientInnen ist eine  $\beta$ -Blocker-, ACE-Hemmer- und Diuretika-Therapie bis zur Wiederherstellung der Herzfunktion indiziert. Durch die Gabe von  $\beta$ -Blockern soll die exzessive Katecholaminwirkung eingedämmt und die LVOT-Obstruktion durch Senken der basalen Hyperkontraktilität reduziert werden. (9,86)

Bei hämodynamisch instabilen PatientInnen sollte eine mechanische Unterstützung der Pumpleistung mittels einer intraaortalen Ballonpumpe in Betracht gezogen werden. Vor allem deshalb, weil mit einer weitgehenden oder vollständigen Wiederherstellung der Pumpfunktion gerechnet werden kann.

Des Weiteren kann auch eine vorsichtige Therapie mit inotropen Substanzen, wie Dopamin oder Dobutamin, erfolgen, auch wenn einige Publikationen von einer

Verschlechterung der myokardialen Funktion durch Gabe von Inotropika in Bezug auf die Pathophysiologie dieser Erkrankung sprechen. Koulouris et al. schlagen deshalb auch vor, auf den Calcium-Sensitizer Levosimendan als Second-Line-Therapie zurückzugreifen. (9,86)

Die Prognose dieser Erkrankung ist im Normalfall sehr gut. Etwa ein Drittel der PatientInnen erlangt die volle Funktion des linken Ventrikels bereits im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes zurück. Der Rest erholt sich über die nachfolgenden ein bis drei Monate. Im Durchschnitt beträgt die Erholungsphase etwa zwei bis drei Wochen. Das Risiko eines Rückfalles schwankt zwischen 2% und 10%. (87)

Bei PatientInnen mit persistierender linksventrikulärer Dysfunktion empfehlen Latib et al. die weiterführende Behandlung mit Diuretika und ACE-Hemmern bis sich die Funktion des linken Ventrikels wieder normalisiert hat. Weiters raten sie zu einer Langzeitbehandlung mit einem kombinierten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blocker, wie beispielsweise Carvedilol, um Rückfälle zu verhindern. Auch sollte eine Nachuntersuchung mit echokardiographischer Kontrolle nach etwa ein bis drei Monaten durchgeführt werden. (87)

## 4. Fallbericht

### 4.1 Einführung

Es sei an dieser Stelle kurz wiederholt, dass Takotsubo-Kardiomyopathie erstmals 1990 von Satoh et al. beschrieben wurde (4,8). Es handelt sich dabei um eine transiente Kardiomyopathie, die durch eine Akinesie des Apex und der mittventrikulären Segmente sowie eine kompensatorische Hyperkinesie der basalen Anteile des linken Ventrikels charakterisiert ist. Die Wandbewegungsstörungen gehen dabei immer über das Versorgungsgebiet einer einzigen Koronararterie hinaus. (3,4,11-16)

Benannt wurde diese Erkrankung nach einer japanischen Tintenfischfalle, „Takotsubo“, einem bauchigen Gefäß mit schmalen Hals, dem der linke Ventrikel in der Systole dieses Syndroms ähnelt (3,9). Bekannt ist Takotsubo-Kardiomyopathie auch als apical ballooning syndrome, Ampulla-Kardiomyopathie, Broken-Heart-Syndrom, Stress-Kardiomyopathie und neurogenic myocardial stunning. (3,4)

In den letzten Jahren wurden abgesehen vom apical ballooning syndrome auch andere Formen von Wandbewegungsstörungen mit ansonsten denselben Charakteristiken beschrieben. So gibt es Fallberichte über isolierte rechtsventrikuläre (7), biventrikuläre (5,55), mittventrikuläre (53,54,88,89) und reverse Takotsubo-Kardiomyopathie (2,13,51,90). Alle diese Formen sind in Zusammenhang mit verschiedensten Krankheitsbildern und unterschiedlichen Stresssituationen beschrieben. So gibt es Fälle nach Geburten (91,92), cerebralen Ereignissen (93), im akuten Alkoholentzug (94), im Zusammenhang mit Adrenalingabe nach anaphylaktischem Schock (1,42,43), Dobutamin-Stress-Testungen (38,64,95-97) und Phäochromozytomen (60-63,98).

Dabei ist die Pathophysiologie dieser Erkrankung nach wie vor nicht vollständig geklärt. Vermutet wird allerdings, dass Takotsubo einen Schutzmechanismus gegen einen Überschuss an Katecholaminen darstellt. (58,59)

## **4.2 Fallpräsentation**

### **4.2.1 Medizinische Vorgeschichte**

Um den Fall unserer Patientin umfassend darstellen zu können, soll hier auch ihre medizinische Vorgeschichte ausführlich behandelt werden.

Unsere Patientin litt bereits seit über zehn Jahren an Rückenschmerzen mit progredienter Lumboischialgie im Dermatome L4 auf der linken Seite ohne Paresen im letzten halben Jahr, als sie an der Universitätsklinik für Neurochirurgie des LKH– Universitätsklinikums Graz vorgestellt wurde. In den bildgebenden Untersuchungen wurde eine erosive Osteochondrose im Segment LWK3/4 und LWK4/5 diagnostiziert. Des Weiteren konnte als Ursache für die Lumboischialgie L4 ein etwa 0,5 cm großer Tumor spinalis intradural und extramedullär auf Höhe des dritten Lendenwirbels ausgemacht werden. Vor der im Mai geplanten Operation wurde auch eine Ganzkörperskelettszintigraphie durchgeführt, bei der keine Metastasen gefunden wurden.

Am 02.05.2012 fand die Tumorextirpation mit einer less invasive stabilization system (LISS)-Spondylodese in Höhe LWK3 bis LWK5 beidseits unter Verwendung einer transforaminellen interkorporellen lumbalen Fusion (TLIF) 7 mm im Segment LWK3/4 von links unter Neuromonitoring statt. Der Tumor konnte in toto entfernt und die Lendenwirbelsäule stabilisiert werden. Die histopathologische Untersuchung bestätigte die Diagnose eines benignen Tumors mit Entfernung im Gesunden.

Postoperativ entwickelte die Patientin allerdings eine Liquorfistel mit begleitenden Kopfschmerzen, die operativ verschlossen werden musste, wobei auch die Lage der Schraube in Höhe LWK3 rechts korrigiert wurde.

Am 09.05.2012 konnte sie in gutem Allgemeinzustand in häusliche Pflege entlassen werden.

### **4.2.2 Anaphylaktischer Schock und Komplikationen**

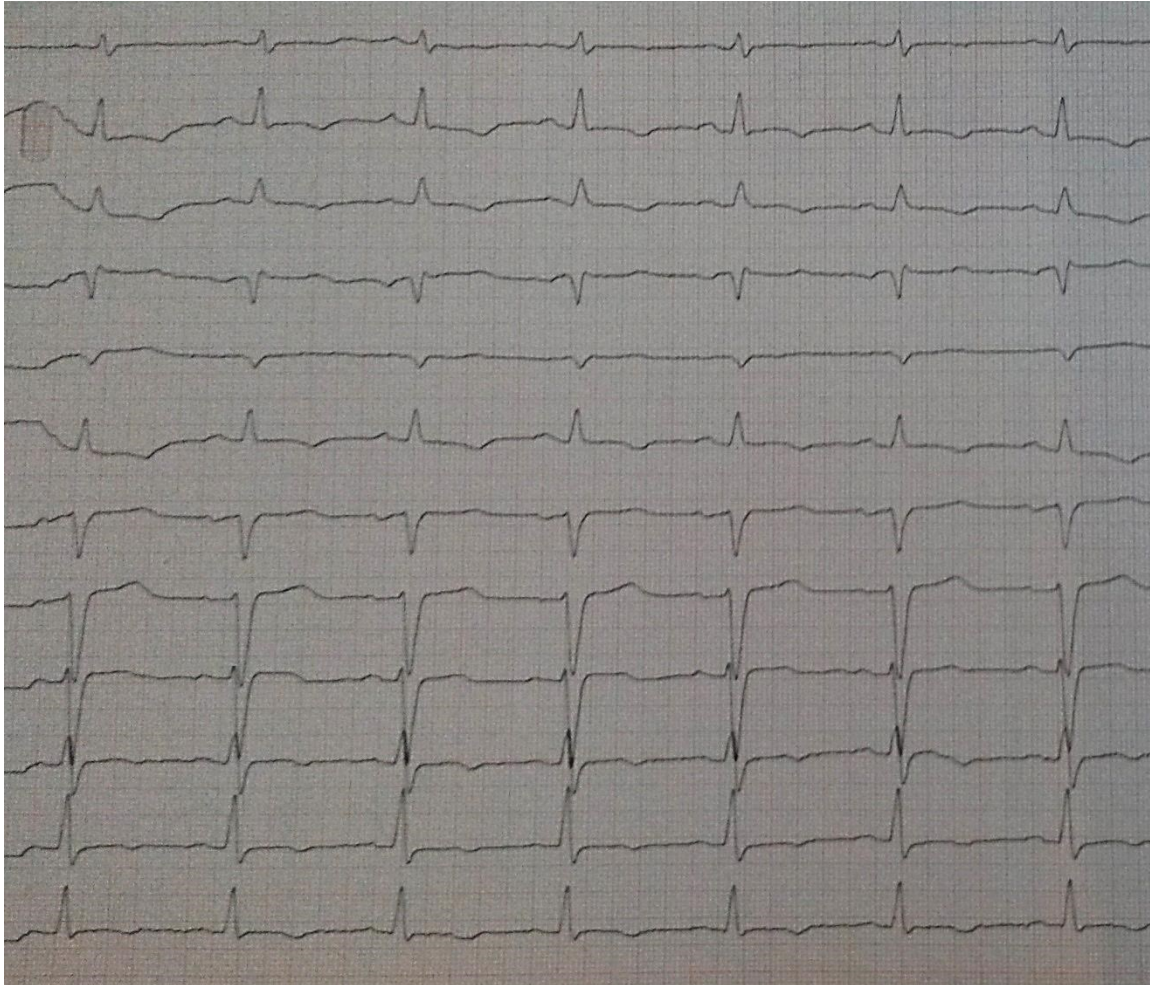
Am 10.01.2013 wurde die 44-jährige Patientin aufgrund massiver Kreuzschmerzen mit Verdacht auf Anschlussinstabilität im Segment LWK2/3 zur Erweiterungs-

spondylodese aufgenommen. Die präoperative Durchuntersuchung war bis auf eine bereits behandelte Hypertonie unauffällig. Ihre Medikation zu diesem Zeitpunkt bestand aus: Hydal, Novalgin, Simvastatin, Lisinopril, Oxycodon, Cymbalta, Gabapentin, Trittico und Oxygerolan.

Am selben Tag wurde zur Schmerzbehandlung eine Infiltrationstherapie mit Xylanaest® (Lidocain) durchgeführt. Nur wenige Minuten danach entwickelte die Patientin eine anaphylaktische Reaktion mit starker Atemnot, Hypotonie und Tachykardie, welche mit intravenöser Applikation von Cortison, einem Antihistaminikum, Adrenalin und Volumen erfolgreich behandelt werden konnte. Zur Beobachtung wurde die Patientin jedoch auf die Intensivstation verlegt. Da sie stabil blieb, konnte eine CT-Untersuchung der Lendenwirbelsäule durchgeführt werden, die keinen Hinweis auf eine Schraubenlockerung ergab.

Am Nachmittag des 12.01.2013 traten heftige Stenokardien ohne begleitende Dyspnoe auf. Troponin T war um 15:30 Uhr auf 122 pg/mL angestiegen, CK auf 165 U/L und CK-MB auf 30 U/L. Um 19:00 Uhr wurde die höchste Troponinkonzentration von 126 pg/mL gemessen, sowie ein NT-proBNP von 3783 pg/mL. Im EKG zeigten sich nach Auftreten der Brustschmerzen T-Negativierungen in II, III, aVF und V2 bis V6.

Das nachfolgende EKG (Abb. 14) wurde am 15.01.2013 aufgezeichnet. Die negativen T-Wellen in II, III, aVF und V4 bis V6 sind noch sehr gut zu sehen. Auch die verzögerte R-Progression in den Brustwandableitungen V1 bis V3 ist bemerkenswert.



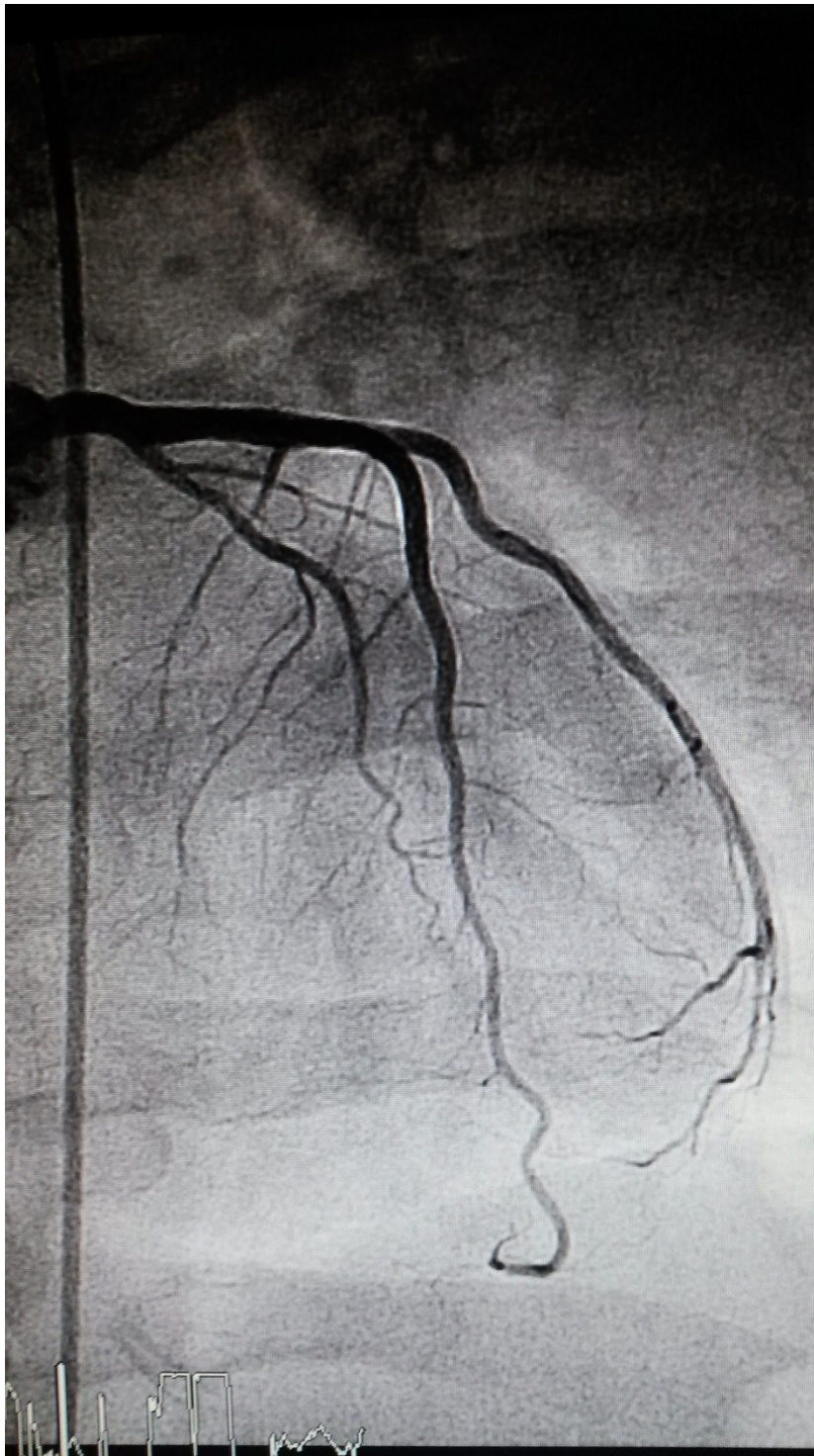
**Abb. 14:** EKG vom 15.01.2013. Sinusrhythmus, Frequenz 94/min, Steiltyp, QRS 0,09 sec, verzögerte R-Progression in V1-V3, R/S-Umschlag in V5, negatives T in II, III, aVF, V4-V6.

Die Patientin wurde vorerst zur Observanz auf der Intensivstation behalten und nach Rücksprache mit dem kardiologischen Notdienst mit 500 mg Aspisol, 60 mg Efient, 40 mg Lovenox und Sauerstoff anbehandelt. Um 21:30 Uhr wurde sie mit Verdacht auf instabile Angina pectoris zur Herzkatheteruntersuchung gebracht.

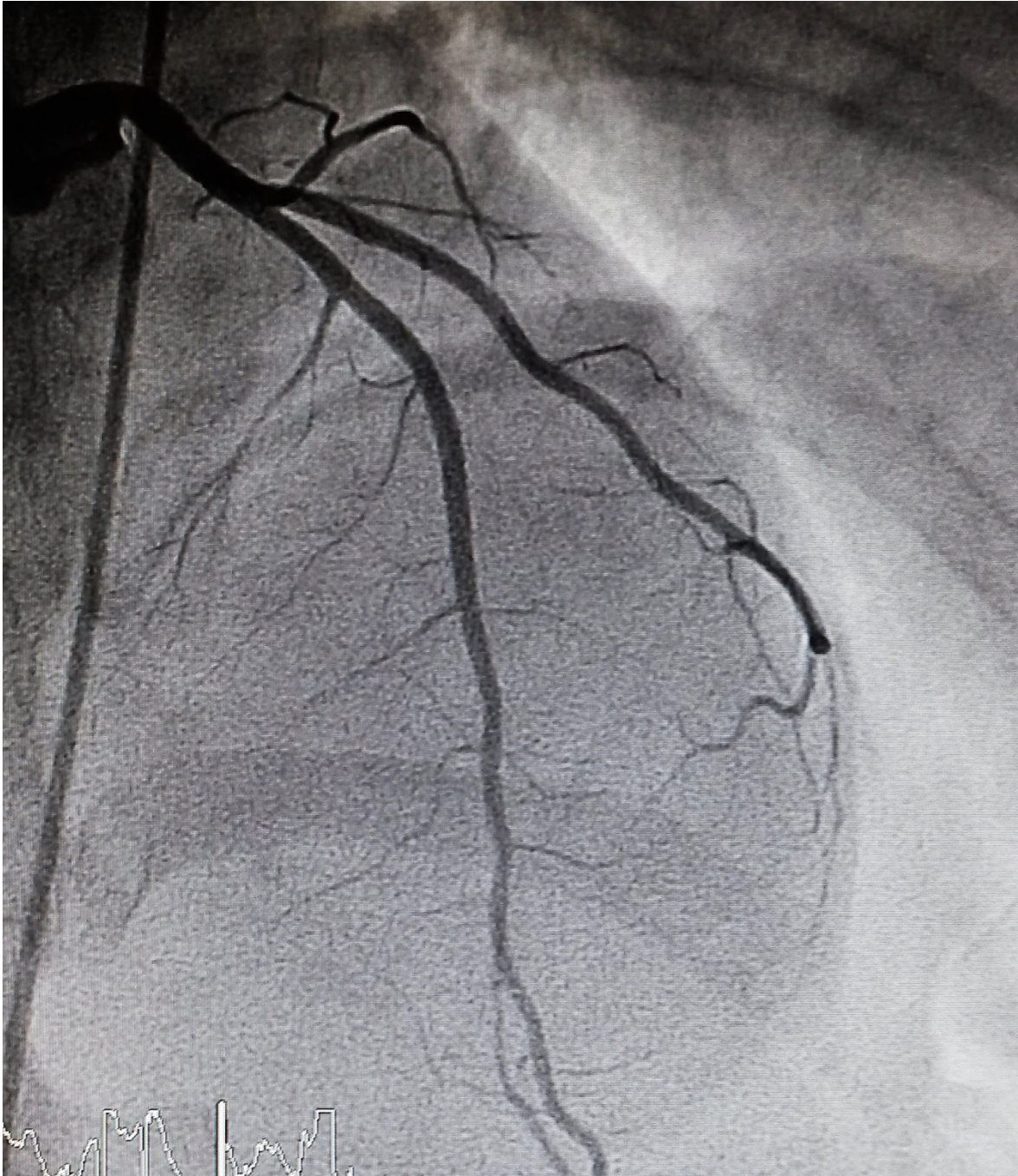
Für die Lokalanästhesie im Bereich der rechten Leiste wurden ihr 1 ml Xylanaest purum 2% s.c., 1 Ampulle Fenistil i.v. und 1 Ampulle zu 250 mg Solu-Dacortin i.v. verabreicht.

Die koronarangiographische Untersuchung war unauffällig, während in der Ventrikulographie eine Hypokinesie der Hinterwand, sowie der basisnahen Vorderwand festgestellt wurde.

Die folgenden Bilder sind Aufnahmen aus der Herzkatheteruntersuchung und wurden von der kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz zur Verfügung gestellt.

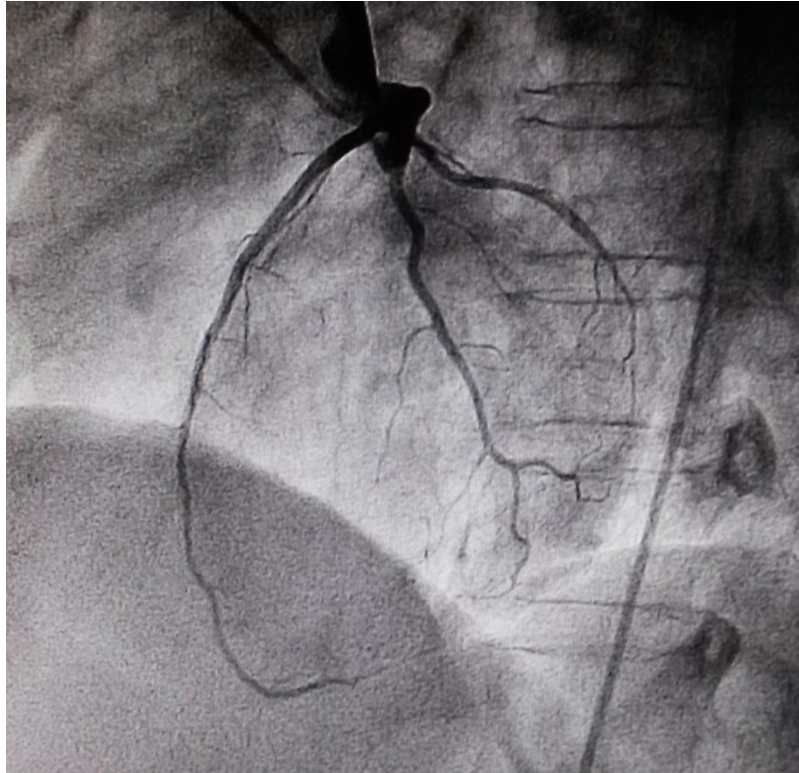


**Abb. 15:** Linke Koronararterie in AP Darstellung. Kein Hinweis auf Stenose oder Verschluss.

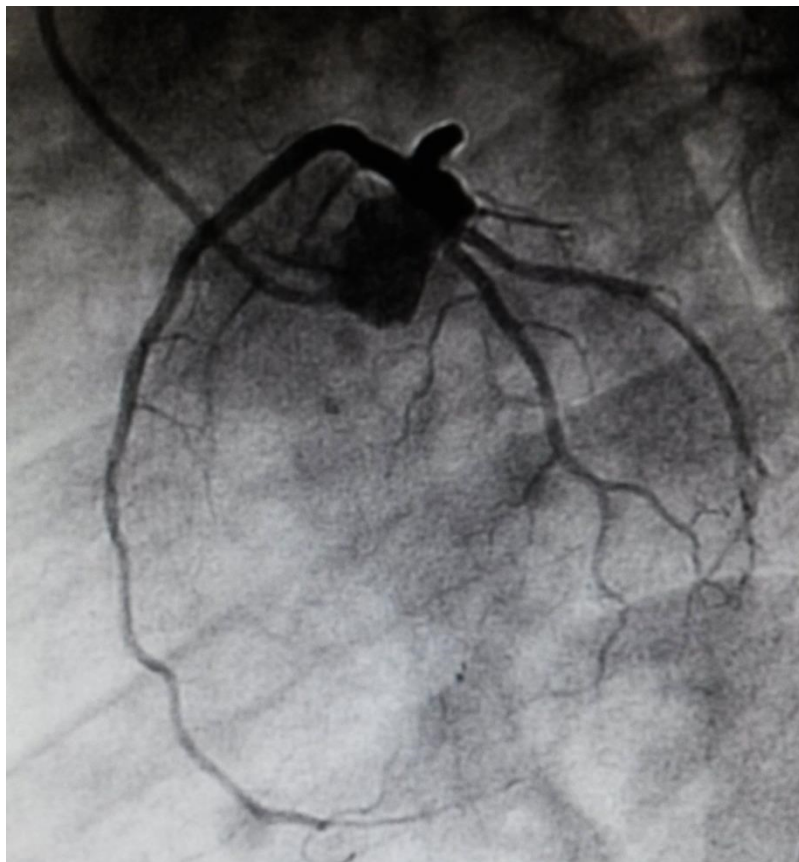


**Abb. 16:** Cranial 45° Aufnahme der linken Koronararterie. Zarte Gefäße, die kleinen Äste wirken spastisch.

Die linke Koronararterie, sowie ihre Äste, zeigte sich in allen Projektionen frei von Verschlüssen, Stenosen oder ähnlichen Pathologien. Einzig die kleinen Äste wirkten leicht spastisch.

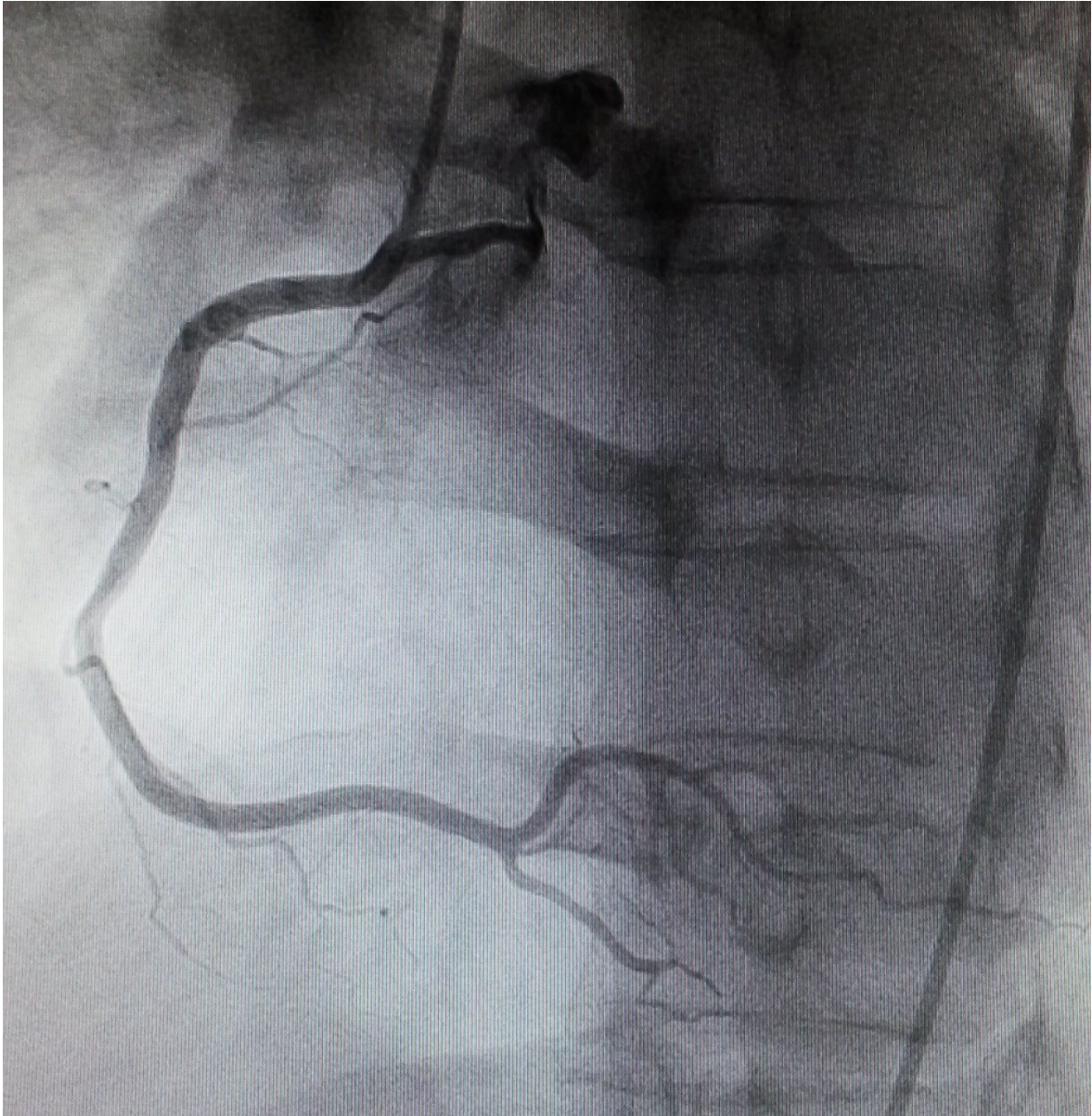


**Abb. 17:** LAD und CX in LAO-Projektion bei 90° von cranial.



**Abb. 18:** LAD und CX in LAO 60°-Projektion von caudal (20°).

Auch die rechte Koronararterie und ihre Äste waren in der Koronarangiographie absolut unauffällig.

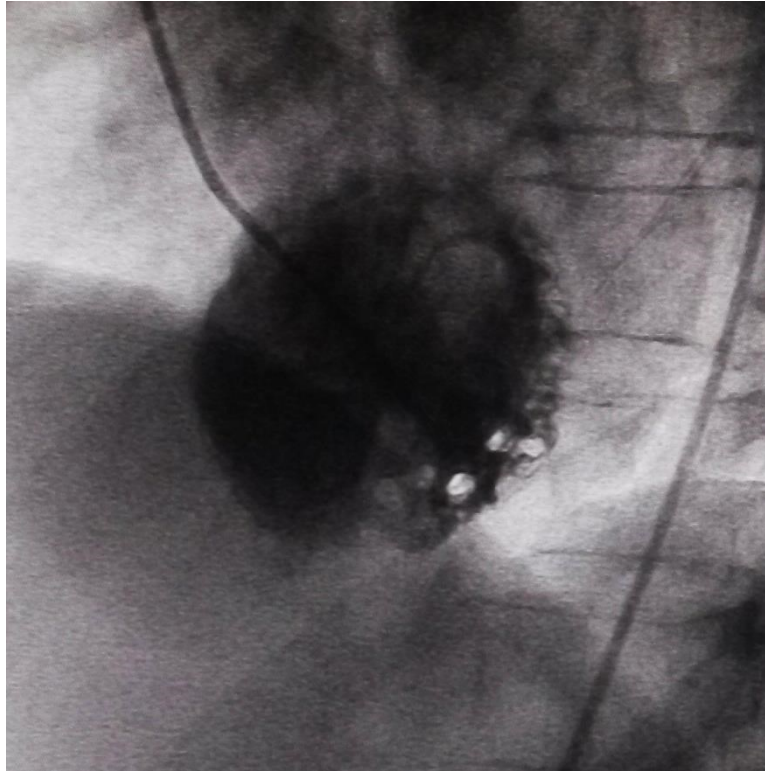


**Abb. 19:** RCA in LAO bei 30°.

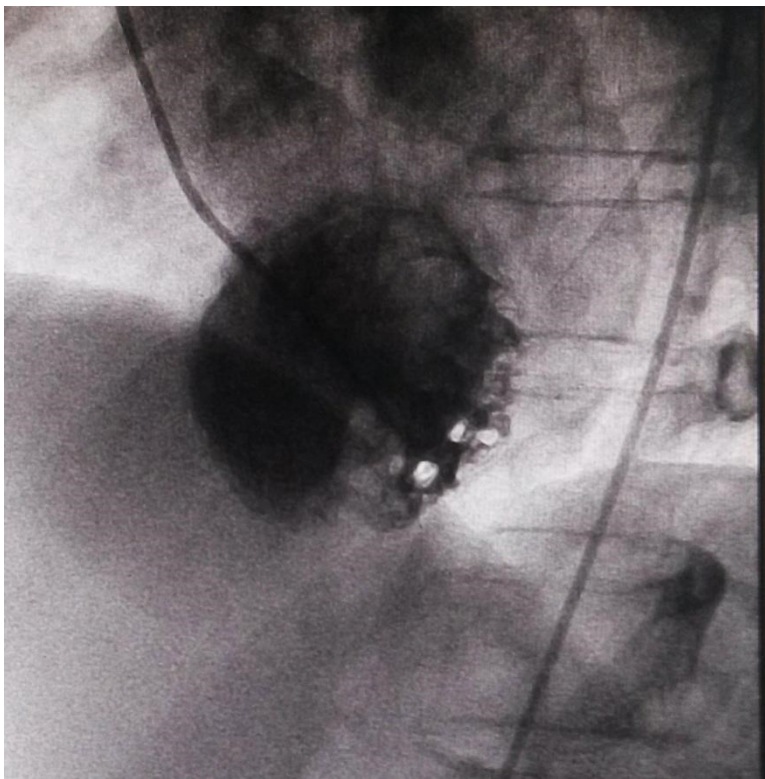


**Abb. 20:** RCA in RAO-Projektion bei 90°.

Die Ventrikulographie hingegen bot ein überraschendes Bild. Der linke Ventrikel kontrahierte basisnah in der Systole kaum, wie in den beiden nächsten Bildern eindrucksvoll zu sehen ist.

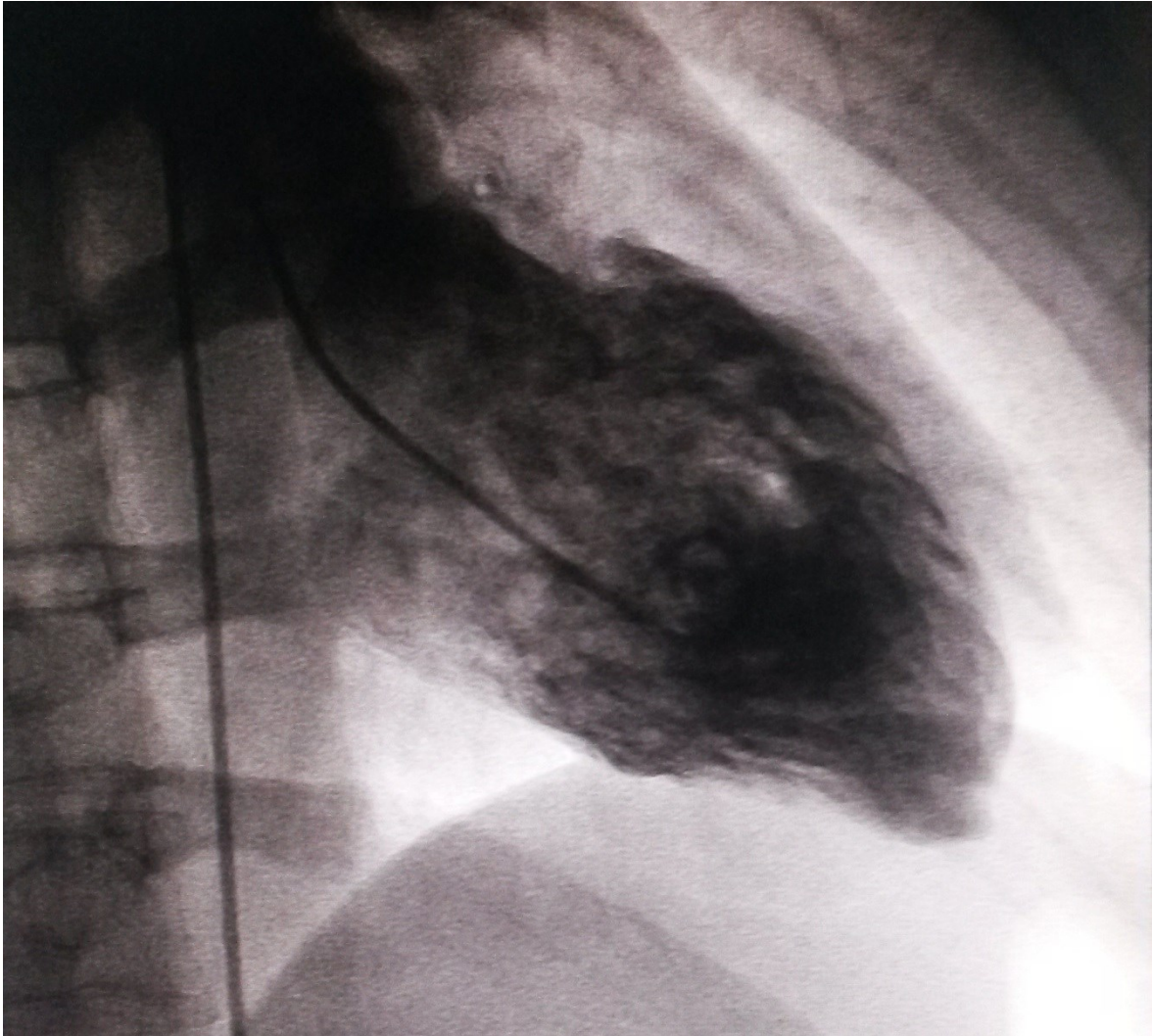


**Abb. 21:** LAO-Aufnahme (60°) des linken Ventrikels in der Diastole.



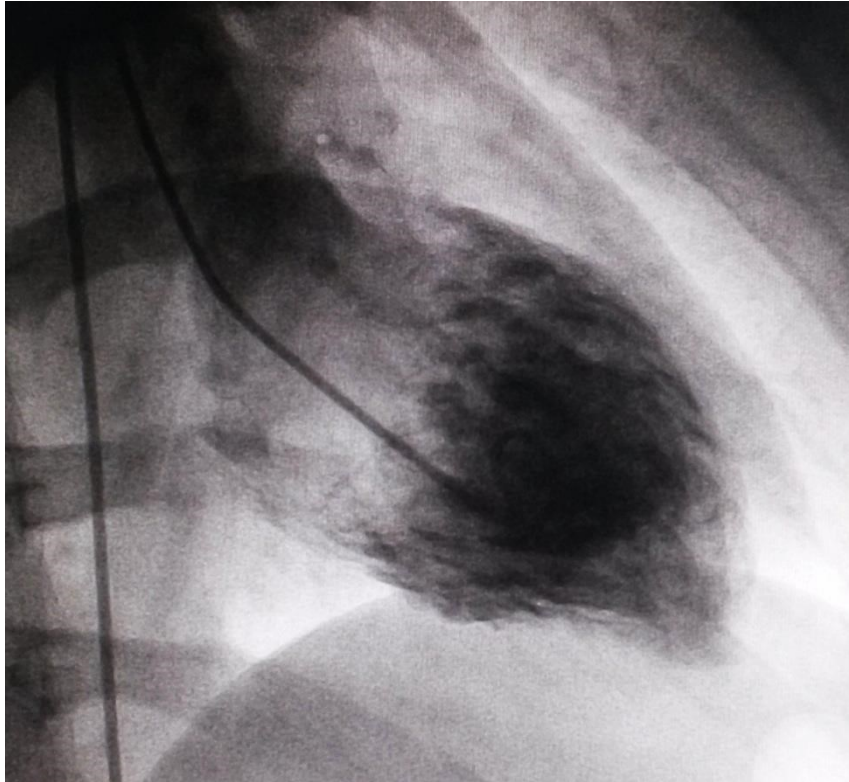
**Abb. 22:** LAO-Aufnahme (60°) des linken Ventrikels in der Systole. Auffällig ist die geringe konzentrische Größenabnahme im Vergleich zur Diastole aufgrund der basalen Ballonierung.

Die nachstehenden Abbildungen sind Aufnahmen aus der Ventrikulographie in RAO-Projektion bei 30°. Hier werden die Ausmaße der linksventrikulären Hypokinesie ersichtlich.

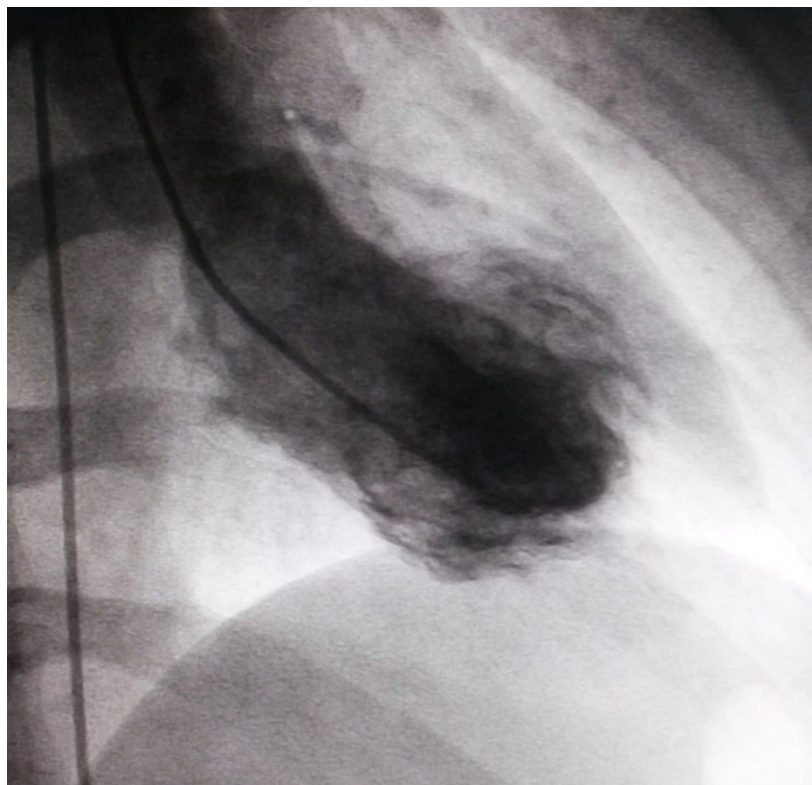


**Abb. 23: RAO-Aufnahme des linken Ventrikels bei 30°. Vollständige Relaxation in der Diastole.**

Während der linke Ventrikel in der Diastole noch einigermaßen unauffällig wirkt, ändert sich das Bild in der Systole gravierend. Die nachfolgenden Bilder zeigen die Kontraktion des linken Ventrikels am Beginn und am Ende der Systole. Beachtenswert dabei ist die annähernd gleichbleibende Ballonierung der Basis.



**Abb. 24:** RAO-Aufnahme (30°) des linken Ventrikels am Beginn der Systole. Die beginnende Kontraktion des Apex ist deutlich sichtbar, während sich die Basis akinetisch zeigt.



**Abb. 25:** RAO-Aufnahme (30°) des linken Ventrikels in der Systole. Vollständige Kontraktion des Apex bei ballonierter, akinetischer Basis.

Das Bild einer reversen Takotsubo-Kardiomyopathie, die vermutlich im Zuge der Adrenalingabe entstanden war, wurde in der am 15.01.2015 durchgeführten transthorakalen Echokardiographie bestätigt. Zu diesem Zeitpunkt betrug die EF 40%.

Die Laboruntersuchung am folgenden Morgen ergab einen Troponin T-Wert von 68 pg/mL und eine nur noch leicht erhöhte CK-MB von 25 U/L. Bei einer erneuten Blutuntersuchung am 15.01.2013 war Troponin T bereits auf 52 pg/mL abgesunken.

Da es der Patientin aufgrund anhaltender starker Rückenschmerzen, sowie der für sie emotional stark belastenden Situation psychisch äußerst schlecht ging, wurde der Schmerzdienst informiert und ein psychiatrisches Konsil anberaumt. In diesem wurde eine ausgeprägte Anpassungsstörung im Rahmen der Grunderkrankung diagnostiziert.

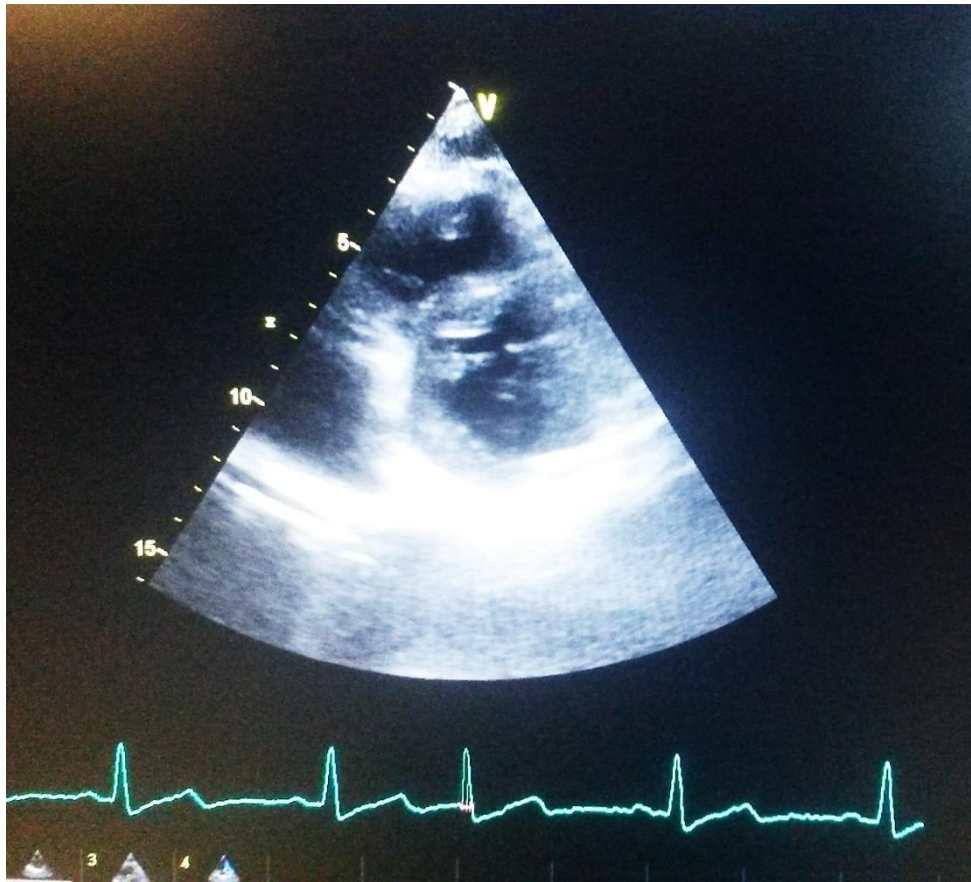
Zwei Tage später konnte die Patientin neurologisch unauffällig mit gebesserter Schmerzsymptomatik unter Lovenox 40 mg, Lyrica 150 mg, Mirtabene 30 mg, Simvastatin 20 mg, Lisinopril 10 mg, Oxycontin 50 mg, Cymbalta 120 mg, Novalgin 1000 mg, sowie Hydal 2,6 mg entlassen werden.

Bei der kardiologischen Kontrolle am 21.01.2013 zeigte sich in der Echokardiographie nur noch eine geringe basale Hypokinesie mit einer EF von 55-60%.

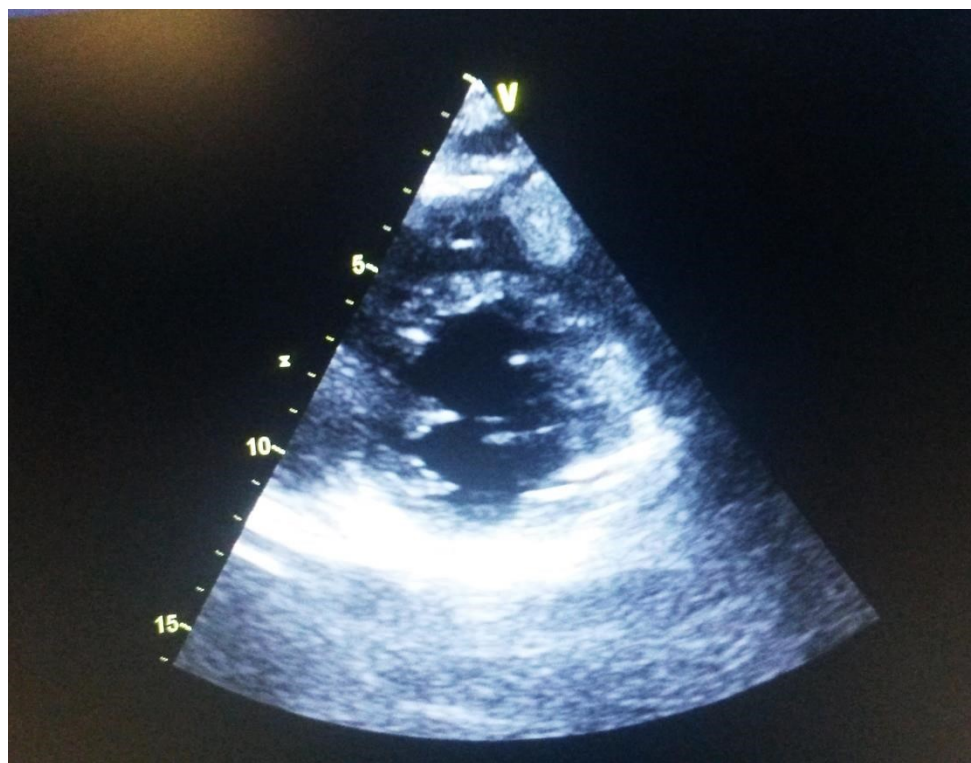
Im EKG war weiterhin eine T-Negativierung in V4 bis V6 zu sehen mit peripherer Niedervoltage und Q-Zacken in III und aVF. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt kardiologisch beschwerdefrei.

Am 26.06.2015 wurde eine Kontroll-Echokardiographie durchgeführt, in der eine sehr gute Kontraktion aller Segmente mit einer Ejektionsfraktion von etwa 60% festgestellt wurde. Es bestanden auch keine diastolische Relaxationsstörung oder andere Auffälligkeiten. Die Patientin zeigte sich nach wie vor kardiologisch beschwerdefrei.

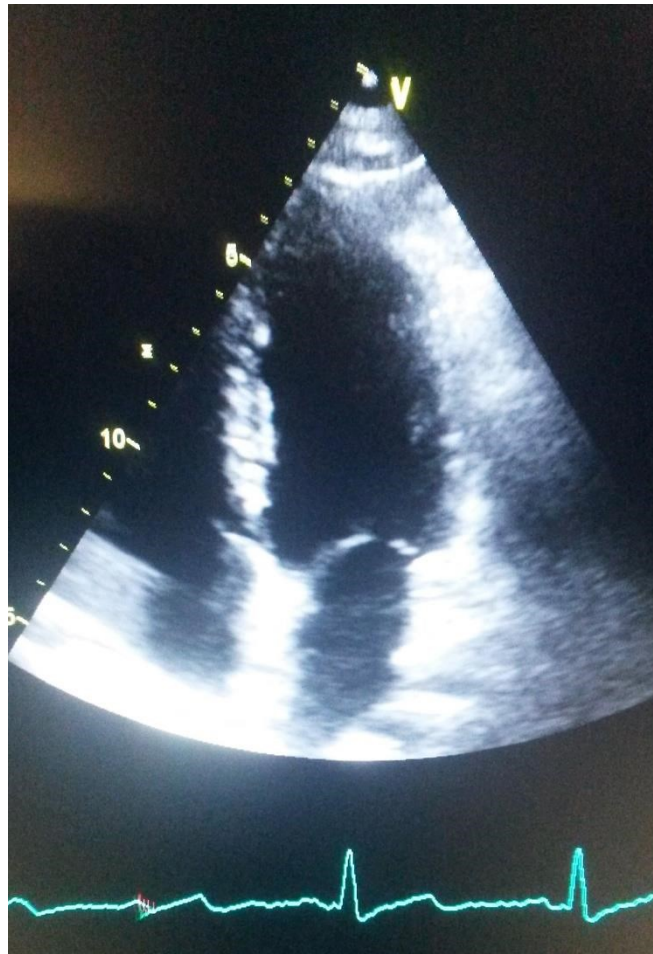
Nachstehend sind die Aufnahmen aus der echokardiographischen Kontrolluntersuchung vom 26.06.2015 zu sehen.



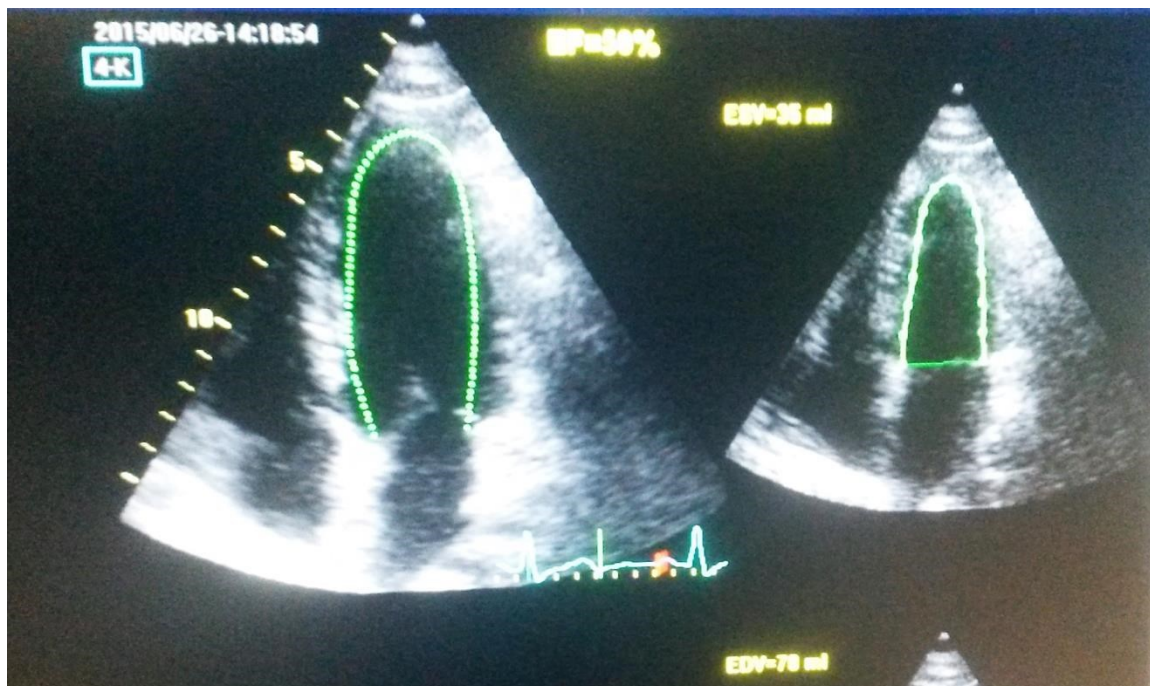
**Abb. 26:** Querschnitt durch den linken Ventrikel in der Systole.



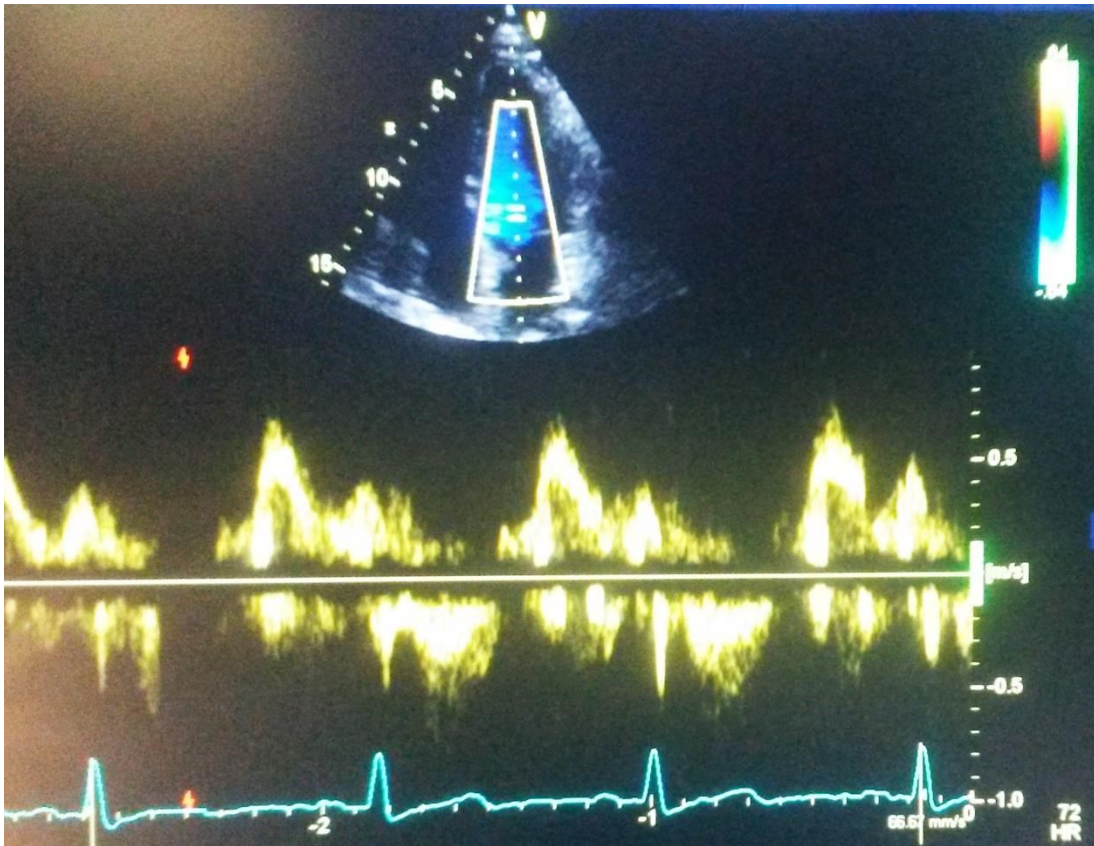
**Abb. 27:** Querschnitt durch den linken Ventrikel in der Diastole.



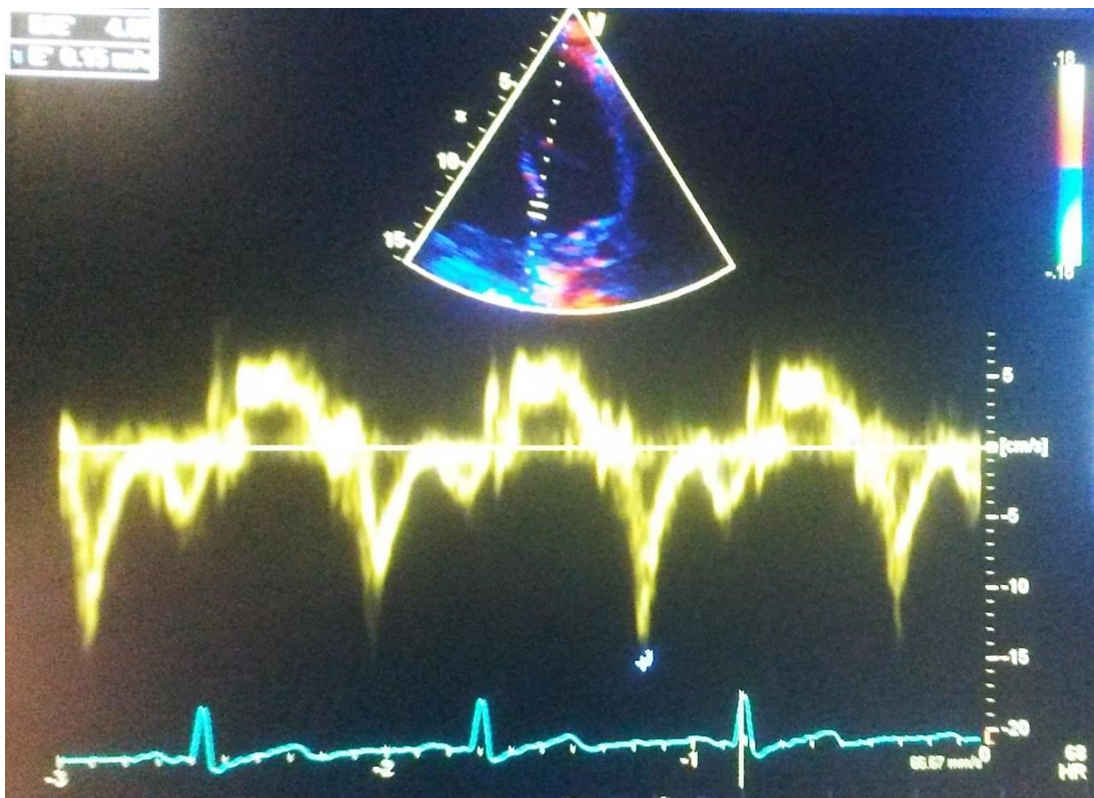
**Abb. 28:** Vierkammerblick in der Diastole der Herzaktion.



**Abb. 29:** Linksventrikuläre Auswurfleistung (EF) im unteren Normbereich (58%). Keine Wandbewegungsstörungen ersichtlich.



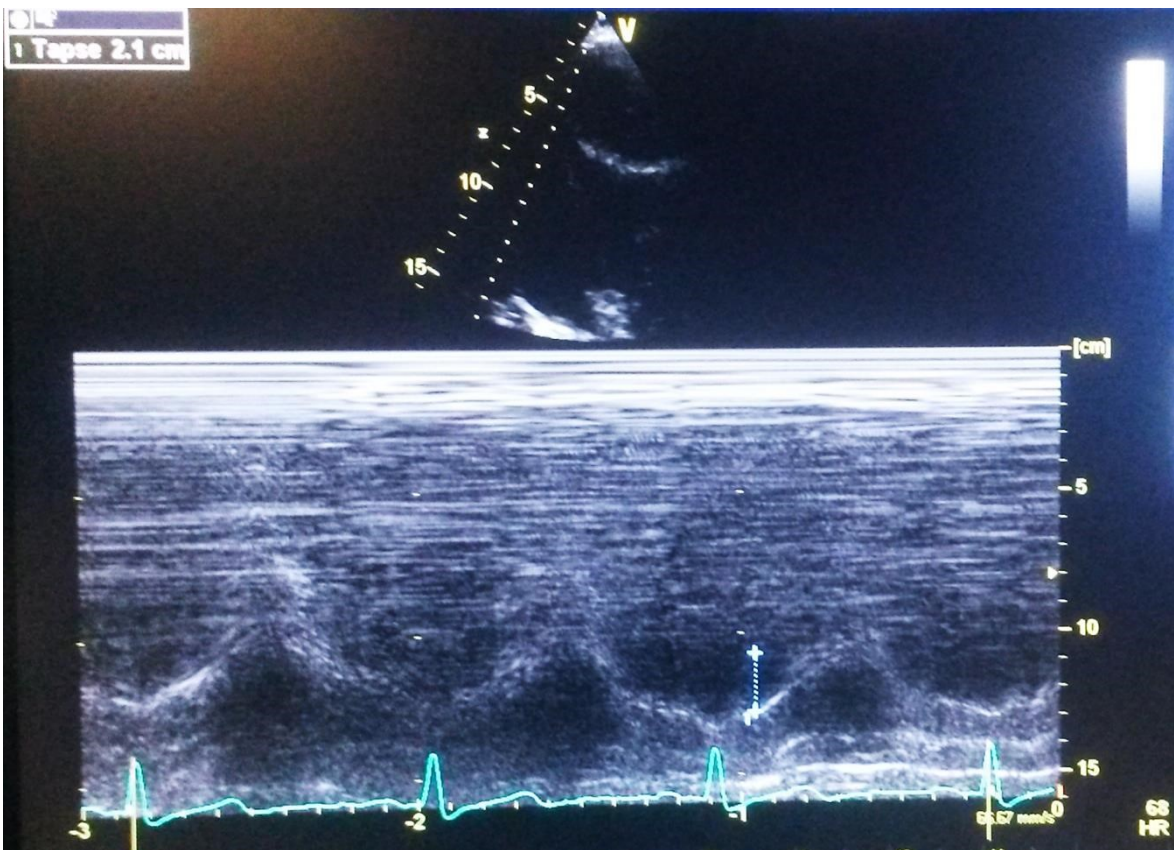
**Abb. 30:** Normales Strömungsmuster über der Mitralklappe. Keine diastolische Funktionsstörung.



**Abb. 31:** Gewebedoppler. Keine diastolische Relaxationsstörung.  $E/E'$  ist 4,80. Normale rechtsventrikuläre Funktion.



**Abb. 32:** Normales Flussmuster über der Aortenklappe. Maximale Geschwindigkeit 1,2 m/s.



**Abb. 33:** TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) 2,1cm. Normale Funktion des rechten Ventrikels.

### **4.2.3 Nachbehandlung**

Am 28.06.2013 wurden an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie des LKH–Universitätsklinikums Graz eine subkutane Provokationstestung, sowie eine Hauttestung durchgeführt. Bei diesen konnte eine Allergie auf Mepivacain und Articain/Epinephrin ausgeschlossen werden.

Am 02.01.2014 erfolgte die Wiedervorstellung der Patientin an der Universitätsklinik für Neurochirurgie aufgrund von Kreuzschmerzen mit Ausstrahlung in die linke untere Extremität. In der CT-Untersuchung wurde eine breitbasige Diskusvorwölbung im Segment LWK2/3 festgestellt. Es wurde eine Verlängerung der Dese geplant, die Operation am 25.03.2014 musste allerdings aufgrund technischer Probleme abgebrochen und verschoben werden. Am 24.04.2014 war es schließlich möglich, die Dese komplikationslos zu verlängern.

Aufgrund nach wie vor bestehender chronischer Schmerzen mit Claudicatio spinalis und Depressionen ist unsere Patientin weiterhin in medizinischer Behandlung.

## **4.3 Diskussion**

Laut den aktuellen deutschsprachigen Leitlinien zur Akuttherapie der Anaphylaxie gibt es einerseits anaphylaktische Reaktionen, die mit einer immunologischen Sensibilisierung einhergehen und andererseits sogenannte „pseudoallergische Reaktionen“ bei denen keine Sensibilisierung des Immunsystems erfolgt. Außerdem könne die Einnahme von  $\beta$ -Blockern, ACE-Hemmern und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) eine Intensivierung der anaphylaktischen Reaktion bewirken. (99)

Bei unserer Patientin sind als Medikation vor Auftreten der Anaphylaxie sowohl ACE-Inhibitoren (Lisinopril) als auch NSAR (Metamizol) bekannt. Des Weiteren war der am Institut für Dermatologie und Venerologie durchgeführte Allergietest negativ, was für eine pseudoallergische Reaktion sprechen könnte.

Um den Grad der anaphylaktischen Reaktion unserer Patientin zu klassifizieren, soll hier die Schweregradeinteilung der aktuellen deutschsprachigen Leitlinie vorgestellt werden, da diese international nicht einheitlich ist (Abb. 34). (99)

Grad	Haut- und subjektive Allgemeinsymptome	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	–	–	–
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea Krämpfe Erbrechen	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg >20/min) Hypotension (Abfall >20 mmHg systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

**Abb. 34: Schweregradeinteilung der Anaphylaxie.** Zur Klassifizierung werden die schwersten aufgetretenen Symptome herangezogen. Es ist jedoch kein Symptom zwingend erforderlich. (99)

Unsere Patientin reagierte auf die Infiltrationstherapie mit Xylanaest® (Lidocain) mit Dyspnoe, Tachykardie und Hypotonie. Laut der hier angeführten Klassifikation sind diese Symptome somit einer anaphylaktischen Reaktion zweiten Grades gleichzusetzen. Empfohlen wird die Therapie mit der intramuskulären Gabe von 0,3-0,5 mg Adrenalin, die gegebenenfalls alle fünf bis zehn Minuten wiederholt werden kann. Bei vorherrschender Atemwegsobstruktion ist zusätzlich eine inhalative Gabe von 2 ml à 1 mg/ml Adrenalin in Kombination mit Sauerstoff indiziert. Auch die Inhalation von  $\beta$ -Sympathomimetika kann bei überwiegender Bronchialobstruktion effektiv sein.

Weiters ist jede anaphylaktische Reaktion mit H1-Rezeptorantagonisten wie Dimetinden (0,1 mg/kg Körpergewicht) zu behandeln. Zusätzlich sollten auch Glukokortikoide und Volumen verabreicht werden. (99)

Die unten stehende Grafik stellt das Notfallmanagement der Anaphylaxie gemäß der Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie dar (Abb. 35 und Abb. 36).

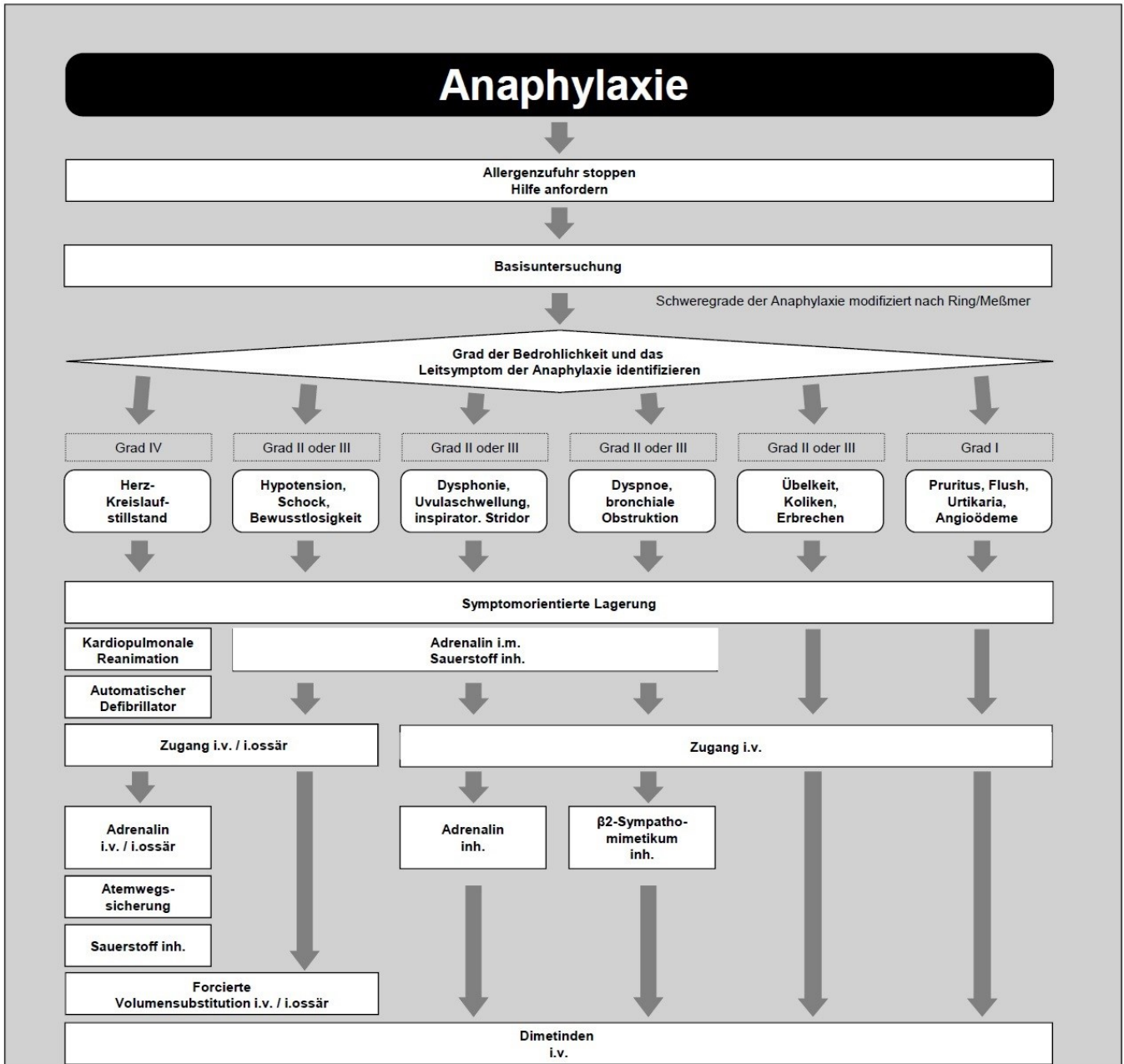
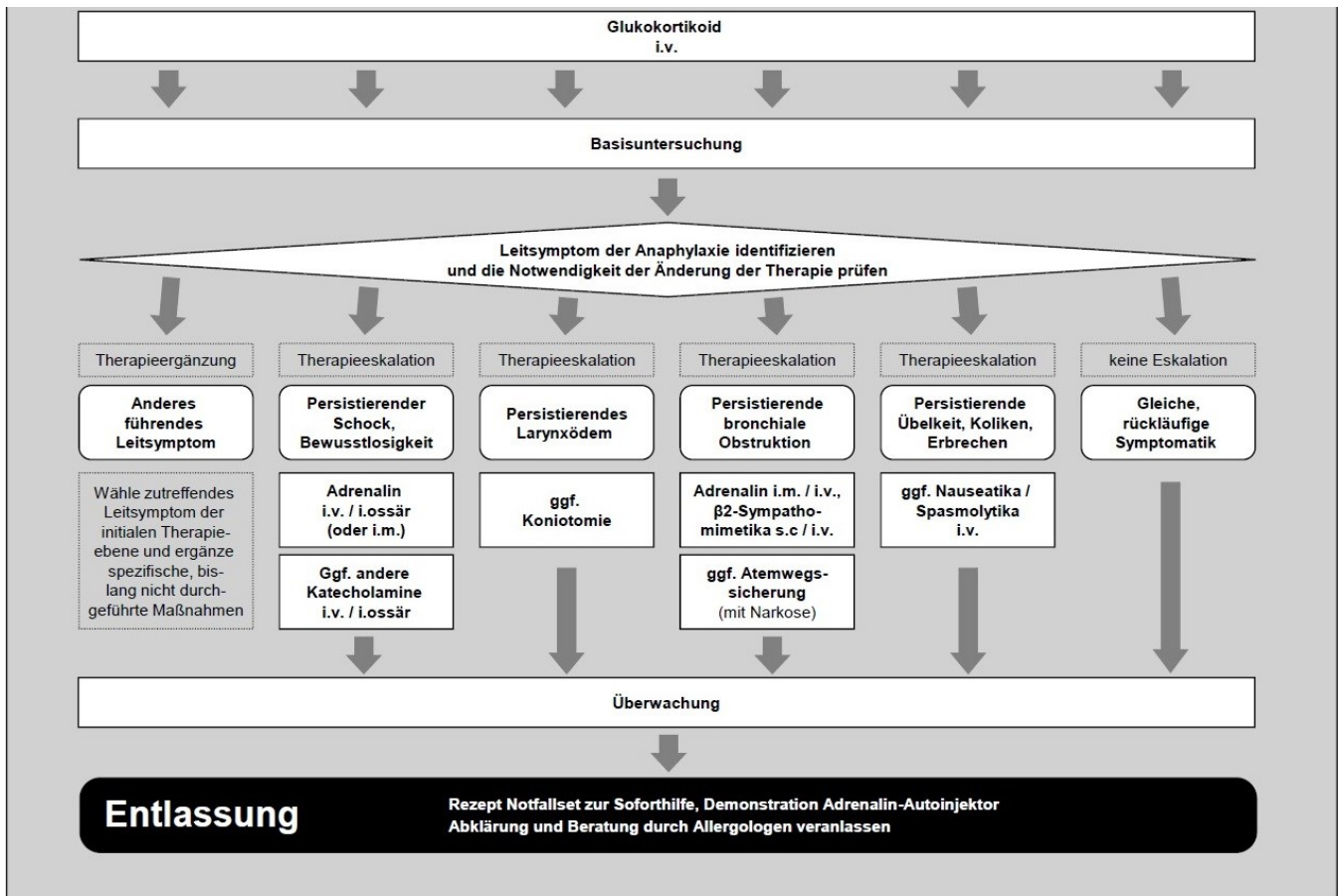


Abb. 35: Notfallmanagement der Anaphylaxie. Aus der aktuellen deutschsprachigen Leitlinie. (99)



**Abb. 36:** Notfallmanagement der Anaphylaxie, Fortsetzung der Grafik (Abb. 35). Aus der aktuellen deutschsprachigen Leitlinie. (99)

Unsere Patientin wurde den Leitlinien entsprechend korrekt versorgt und danach zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Fast zwei Tage später klagte sie über Brustschmerzen und wurde wieder auf der Intensivstation aufgenommen.

Die Herzfermente waren erhöht und das EKG zeigte T-Negativierungen über Vorder- und Hinterwand. In der Herzkatheteruntersuchung wurde eine Hypokinesie der basalen Anteile des linken Ventrikels im Sinne einer reversen Takotsubo-Kardiomyopathie festgestellt. Diese wurde auf die Adrenalingabe bei der Behandlung der Anaphylaxie zurückgeführt. Tatsächlich gibt es einen Bericht über eine afroamerikanische Patientin mit ähnlicher Zeitverzögerung (42).

Die 44-jährige Frau stellte sich mit seit sechs Stunden persistierendem Unterlippenödem in der Notaufnahme vor. Bezüglich ihrer Vorerkrankungen waren Hypertonie, Depressio, Hyperlipidämie und Nikotinabusus (zehn Packyears) sowie die regelmäßige Einnahme von Lisinopril und Escitalopram bekannt.

Familienanamnestisch waren koronararterielle Erkrankungen, Hypertonie und Diabetes mellitus bedeutend. (42)

Bei der Einlieferung war sie tachykard mit 105 Schlägen pro Minute und normoton mit einer Atemfrequenz von 20 pro Minute. Die Patientin litt an einem Angioödem der Lippen, des Gesichtes und des Oropharynx bei auskultatorisch vesikulärer Atmung und reinen Herztönen ohne Nebengeräusche. Sie wurde aufgrund der Anaphylaxie mit Dexamethason und Diphenhydramin behandelt. Außerdem wurde ihr 0,3 mg Adrenalin subcutan injiziert. Da sich das Oropharynxödem verschlechterte wurde eine zweite Adrenalindosis angeordnet. Jedoch applizierte man fälschlicherweise 3 mg Adrenalin subcutan.

Innerhalb der nächsten zehn Minuten wurde die Patientin hypoton, tachykard und entwickelte ein Lungenödem. Sie wurde auf die Intensivstation verlegt und mit Noradrenalin Bitartrat versorgt, wovon sie am nächsten Tag schon wieder entwöhnt werden konnte.

Eine TTE zeigte normale Herzaktionen mit einer EF von 67%. Am dritten Tag bekam die Patientin Brustschmerzen und litt zunehmend an Dyspnoe. Im EKG waren zu diesem Zeitpunkt T-Negativierungen über der Vorderwand zu sehen. Troponin war nun auf 3,97 ng/mL angestiegen. Die Herzkatheteruntersuchung offenbarte ein apical ballooning syndrome ohne Einengung der Koronararterien. Die Patientin konnte kurz darauf mit Carvedilol 6,25 mg zweimal täglich entlassen werden. (42)

Der Fall unserer Patientin ist ähnlich, da auch diese erst zwei Tage nach der Behandlung ihrer pseudoallergischen Reaktion mit Adrenalin eine Takotsubo-Kardiomyopathie entwickelte. Interessanter Weise manifestierte sich bei einer Patientin eine klassische Takotsubo-Kardiomyopathie und bei der anderen eine reverse, obwohl beide Patientinnen ähnliche Vorerkrankungen (Hypertonie, Hyperlipidämie) und dasselbe Alter hatten. Sie passen jedoch beide nicht unbedingt in das typische Patientenkollektiv. Takotsubo-Kardiomyopathie betrifft meist postmenopausale Frauen (78-86%) mit einem Durchschnittsalter von über 60 Jahren (21). Laut Gianni et al. sind nur 2,7% der PatientInnen jünger als 50 Jahre (23).

Allerdings sind die Erkrankten bei reverser Takotsubo-Kardiomyopathie im Vergleich zur klassischen Variante deutlich jünger. Hier liegt das Durchschnittsalter laut Song et al. bei 54,5 Jahren im Vergleich zu 64,0 Jahren (50). Ramaraj et al. sprechen jedoch von einem mittleren Erkrankungsalter von 36 Jahren

verglichen mit 62 Jahren bei der klassischen Form (51). Somit passt unsere 44-jährige Patientin sehr gut ins Schema der reversen Takotsubo-Kardiomyopathie.

Zahlreiche Fallberichte über verschiedene Formen von Takotsubo-Kardiomyopathie als Folge von Adrenalingabe geben Hinweis darauf, dass hier ein nicht unwesentlicher Zusammenhang besteht. (1,41,43,58,100,101)

Lyon et al. schreiben, dass eine normale Adrenalin-Konzentration über die Bindung an  $\beta$ 2-Adrenozeptoren die Koppelung an das  $G_s$ -Protein impliziert, was in positiver Inotropie resultiert. Eine erhöhte, unphysiologische Konzentration hingegen bewirkt einen Umschwung der  $\beta$ 2-Adrenozeptoren-Koppelung vom  $G_s$ -Signalweg zum  $G_i$ -Signalweg. Dadurch kommt es zu einem negativ inotropen Effekt, was eine Verminderung der Kontraktionskraft des Herzmuskels bedeutet. Im Englischen wird diese Umkehr „stimulus trafficking“, also „Impulshandel“, genannt. Ist die Adrenalin-Konzentration also zu hoch, schwenkt der Rezeptor zum inhibitorischen G-Protein um. (58)

#### **4.4 Conclusio**

Zusammenfassend kann man Takotsubo-Kardiomyopathie als eine im Akutstadium durchaus schwerwiegende Erkrankung einstufen, die allerdings vorübergehend ist. Innerhalb von Tagen bis Wochen normalisiert sich die linksventrikuläre Funktion wieder und die PatientInnen bleiben beschwerdefrei. Eine kausale Therapie gibt es nicht, da die Erkrankung selbstlimitierend ist. Jedoch ist eine symptomatische Therapie und intensivmedizinische Überwachung zur Vermeidung von Komplikationen durchaus angezeigt.

Diagnostiziert werden kann diese Erkrankung sowohl durch die Echokardiographie als auch durch die Herzkatheteruntersuchung mit Ventrikulographie, wo sich Wandbewegungsstörungen über das Versorgungsgebiet einer Koronararterie hinaus zeigen, jedoch ohne signifikante Stenose der Koronargefäße. (3,4,11-16)

Die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist nach wie vor nicht vollständig geklärt, es wird aber eine Reaktion auf toxische Katecholaminkonzentrationen angenommen. (57-59)

Takotsubo-Kardiomyopathie ist eine Erkrankung, die in den letzten Jahren aufgrund verbesserter diagnostischer Möglichkeiten immer häufiger und in unterschiedlichen Formvarianten diagnostiziert wird.

Reverse Takotsubo-Kardiomyopathie als Folge einer Adrenalingabe im Rahmen eines anaphylaktischen Schocks ist eine extrem seltene Komplikation, sollte aber dennoch nicht unterschätzt werden. Darum ist es anzustreben, dass jeder Arzt oder angehende Mediziner über Diagnose, Therapie und Verlauf dieser Erkrankung Bescheid weiß, um PatientInnen optimal behandeln zu können.

## **5. Anatomie und Physiologie des Herzens**

Da für das Lesen dieser Diplomarbeit Anatomie und Physiologie des Herzens Grundvoraussetzungen sind, sollen diese hier noch einmal kurz wiederholt und zusammengefasst werden. Abgesehen vom Kontraktionsmechanismus wird hier allerdings auf eine allzu detailreiche Schilderung verzichtet und auf gängige Anatomiebücher verwiesen.

### **5.1. Lage des Herzens**

Das menschliche Herz liegt im mittleren Mediastinum und hat in etwa die Form einer umgestürzten Pyramide. Die Herzspitze, der Apex, zeigt dabei nach vorne unten links und die durch die großen Gefäße fixierte Herzbasis nach hinten oben rechts. Zusätzlich dazu ist das Herz noch um seine Längsachse gedreht, wodurch die rechte Herzhälfte nach ventral und die linke mehr nach dorsal zeigt. Dabei kann man drei Flächen voneinander unterscheiden: die Facies sternocostalis, die Facies pulmonalis dextra et sinistra und die Facies diaphragmatica. (102,103)

Die Facies sternocostalis wird zum größten Teil vom rechten Ventrikel gebildet, außerdem von Teilen des rechten Atriums mit dessen Herzohr und auf der linken Seite vom linken Herzohr.

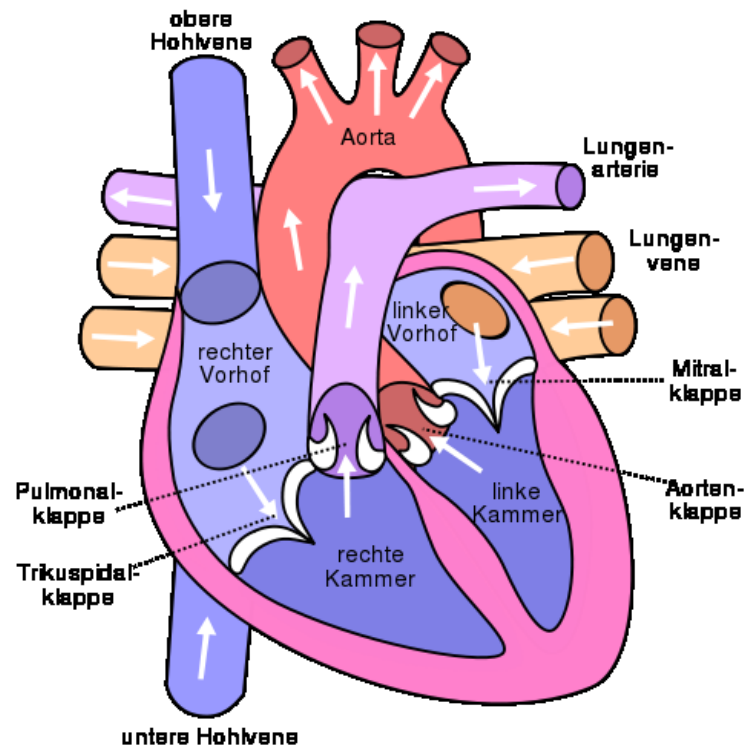
Der linke Ventrikel bildet die Facies pulmonalis sinistra, während die Facies pulmonalis dextra zum Großteil aus dem rechten Vorhof besteht.

Teile des rechten Atriums, ein schmaler Bereich des rechten Ventrikels und der Großteil des linken Ventrikels bilden die Facies diaphragmatica. (103,104)

An der Herzbasis finden sich die Ursprünge und Mündungen der großen Gefäße. In den rechten Vorhof münden die Venae cavae superior et inferior ein, in den linken die vier Venae pulmonales. Aus dem rechten Ventrikel entspringt der Truncus pulmonalis, aus dem linken die Aorta ascendens. (103,104)

## 5.2 Kammersystem und Klappen

Das Herz besteht aus zwei Vorhöfen und zwei Ventrikeln, wobei die Beschreibung derselben hier in Richtung des Blutflusses von der Einmündung der Venae cavae im rechten Vorhof bis zum Ursprung der Aorta aus dem linken Ventrikel erfolgen soll. (104)



**Abb. 37:** Schematische Darstellung des Herzens mit Richtung des Blutflusses. (105)

Das sauerstoffarme Blut des Körpers wird durch die Venae cavae superior et inferior in das rechte Herz geleitet. Dort gelangt es zuerst in den rechten Vorhof, über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel und von diesem durch die Pulmonalklappe in den Truncus pulmonalis und damit in die Lungenstrombahn, wo es mit Sauerstoff angereichert wird.

Von der Lunge kommt das nun sauerstoffreiche Blut über vier Lungenvenen in den linken Vorhof, durch die Mitralklappe in den linken Ventrikel und über die Aortenklappe in den Körperkreislauf zurück. (103)

Die Trikuspidalklappe trennt, wie oben bereits beschrieben, den rechten Vorhof von der rechten Kammer. Diese Klappe besteht aus drei Segeln, die durch Sehnenfäden (Chordae tendineae) an den Papillarmuskeln befestigt sind. Bei der

Ventrikelkontraktion in der Systole verhindern diese das Zurückschlagen der Segel in den Vorhof und damit den Rückfluss des Blutes. (104)

Die Pulmonalklappe ist eine Taschenklappe und besteht ebenfalls aus drei Teilen, einer vorderen, einer rechten und einer linken Tasche. Ist der Druck im Truncus pulmonalis am Ende der Systole größer als im rechten Ventrikel, füllen sich die Taschen und verschließen das Gefäß, um einen Rückstrom des Blutes in der Diastole zu verhindern. (104)

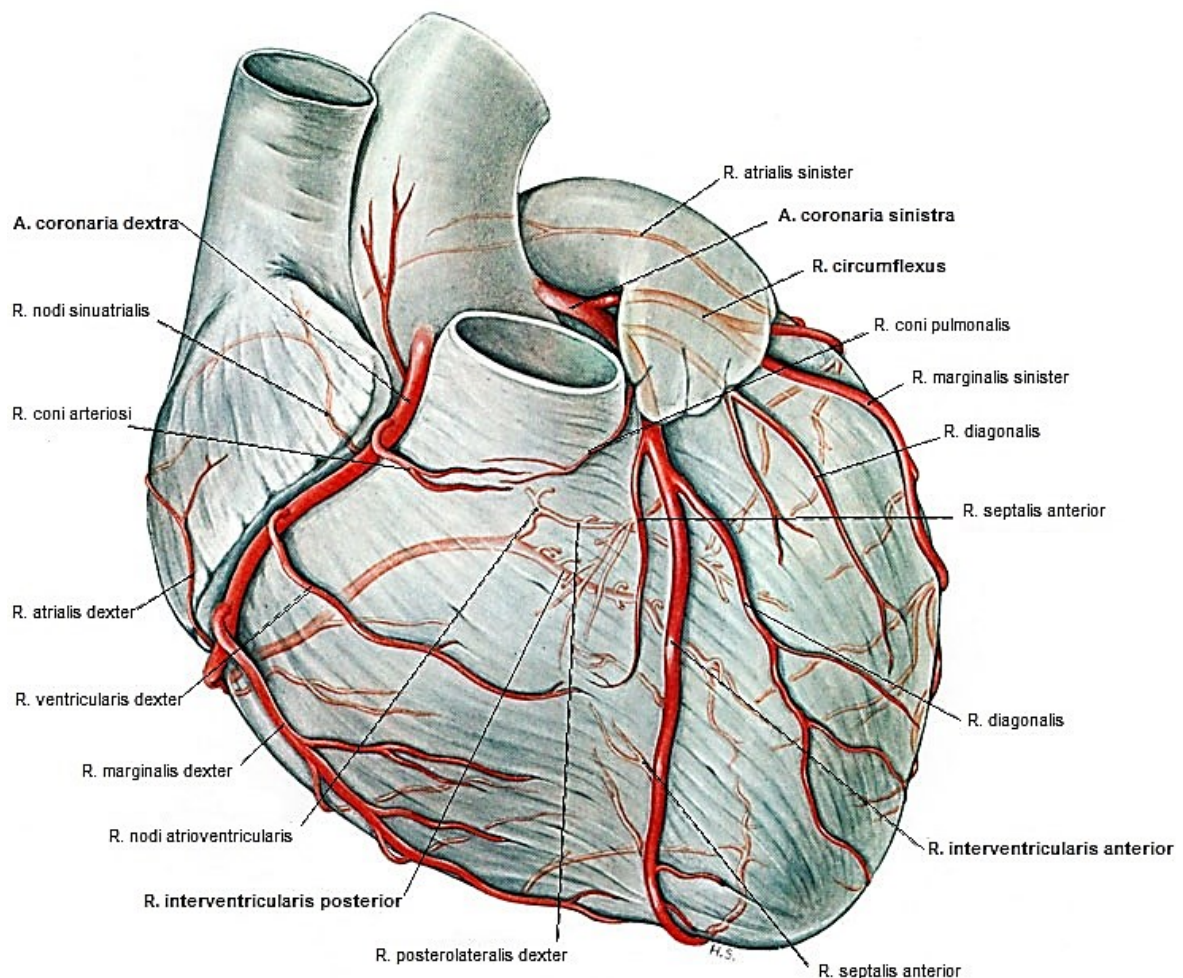
Die Mitralklappe besteht im Gegensatz zur Trikuspidalklappe nur aus zwei Segeln, die ebenfalls über Chordae tendineae mit Papillarmuskeln verbunden sind.

Die Aortenklappe hat wie die Pulmonalklappe drei Taschen, eine hintere, eine rechte und eine linke. Im Bereich der rechten und der linken Tasche befinden sich die Abgänge der beiden Koronararterien, weshalb man diese beiden Taschen auch als koronare und die hintere als akoronare Tasche bezeichnet. (103,104)

### **5.3 Arterielle Gefäßversorgung des Herzens**

Die Arteriae coronariae, auch Herzkranzarterien oder Koronararterien genannt, versorgen den Herzmuskel mit Sauerstoff und Nährstoffen. Im Bereich der Herzkranzgefäße sorgt eine individuell variable Menge an Baufett unter dem Epikard für eine glatte Oberfläche, die die Herztätigkeit erleichtert. Grundsätzlich gibt es zwei Koronararterien, die Arteriae coronariae dextra et sinistra, die sich dann aber weiter aufteilen, um das gesamte Myokard versorgen zu können. (104)

In der nachstehenden Abbildung ist der Verlauf der Koronararterien bildlich dargestellt (Abb. 38).



**Abb. 38: Anatomie der Herzkranzgefäße (106)**

Die A. coronaria sinistra, im klinischen Sprachgebrauch auch als LCA (left coronary artery) abgekürzt, hat ihren Ursprung über der linken Tasche der Aortenklappe, die A. coronaria dextra (RCA = right coronary artery) über der rechten Tasche. Die linke Koronararterie tritt zwischen dem Truncus pulmonalis und dem linken Herzhorn an der Facies sternocostalis an die Oberfläche und teilt sich nach einer kurzen, individuell unterschiedlichen Strecke von 0,5 cm bis 3 cm in einen Ramus interventricularis anterior (RIVA; LAD = left anterior descending) und einen Ramus circumflexus (RCX) auf. (103,104)

Der Ramus interventricularis anterior verläuft im Sulcus interventricularis anterior zur Herzspitze und gibt auf seinem Weg mehrere Äste ab. Damit versorgt er zwei Drittel des Septums und Teile der Vorderwand des rechten Ventrikels.

Der Ramus circumflexus hingegen zieht im Sulcus coronarius nach links zur Facies diaphragmatica und gibt dabei mehrere Äste ab, die sowohl den linken Vorhof als auch den linken Ventrikel versorgen. (104)

Die rechte Herzkranzarterie verläuft nach ihrem Ursprung im Sinus aortae im Sulcus coronarius nach rechts und gibt als Ramus interventricularis posterior (PDA = posterior descending artery) mehrere Äste auf ihrem Weg zur Herzspitze ab. Ihr Versorgungsgebiet beinhaltet Teile des linken und rechten Vorhofes und meist (55%) auch den Sinusknoten. Die Äste der rechten Koronararterie versorgen des Weiteren die Vorderwand der rechten Kammer und die dem Zwerchfell zugewandte Fläche der linken Kammer. In 90% der Fälle wird auch der AV-Knoten von Ausläufern der rechten Koronararterie mitversorgt, ansonsten vom Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie. Auch das hintere Drittel des Septums wird vom Ramus interventricularis posterior ernährt.

Allerdings sind die Aufzweigungen, Verläufe und Versorgungsgebiete der Herzkranzgefäße individuell sehr unterschiedlich. Es gibt sogenannte Rechts- und Linkstypen, sowie einen ausbalancierten Typen betreffend die Versorgung des Myokards. In der Unterscheidung zwischen diesen Typen orientiert man sich grundsätzlich am Ursprung des Ramus interventricularis posterior. Beim Linksversorgungstyp wird dieser von der linken Koronararterie abgegeben, beim Rechts- und dem ausgeglichenen Typen von der rechten Koronararterie. Relevant wird dieses Versorgungssystem aber erst dann, wenn es zu einem Verschluss eines Gefäßes kommt, der dann je nach System mehr oder weniger große Auswirkungen hat. (104)

## **5.4 Wandaufbau des Herzens**

Das Herz besteht aus drei Wandschichten: dem Epikard, dem Myokard und dem Endokard.

Das Epikard bildet die innere Begrenzungsschicht der Herzbeutelhöhle. Seine Funktion besteht hauptsächlich darin, die Herzoberfläche zu glätten und die

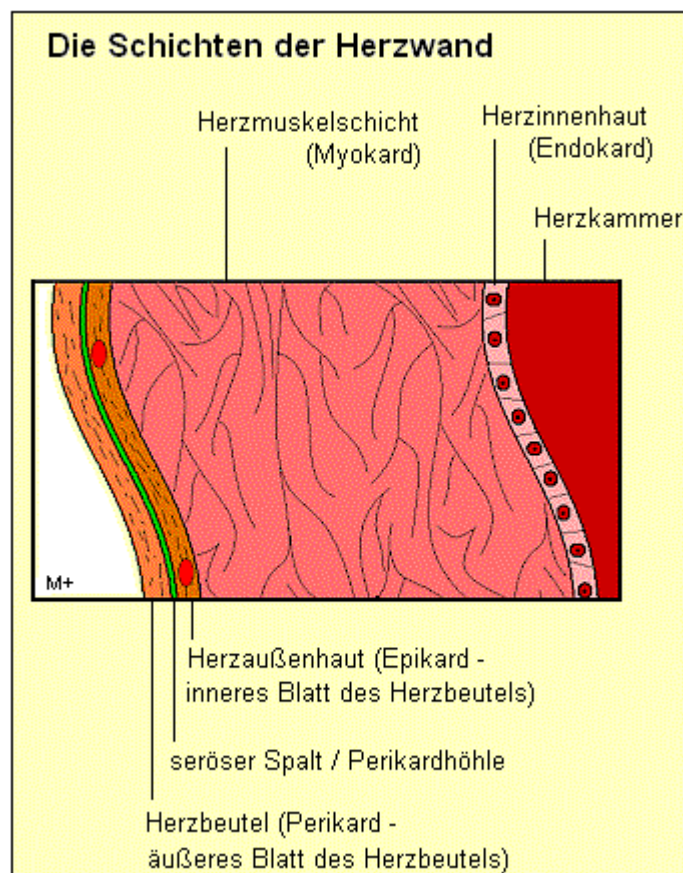
Herzkranzgefäße zu schützen, um einen reibungsarmen Pumpvorgang zu ermöglichen. (103)

Das Myokard, die Muskelschicht des Herzens, ist im Bereich des linken Ventrikels am dicksten und in den Vorhöfen am dünnsten. Es besteht aus zwei Typen von Muskelzellen, der Arbeitsmuskulatur und der Muskulatur des Reizleitungssystems. Die Arbeitsmuskulatur verläuft im Bereich der Ventrikel schraubenförmig, sodass eine äußere Längsschicht, eine mittlere Ringschicht und eine innere Längsschicht entstehen, wobei die Ringschicht des linken Ventrikels besonders ausgeprägt ist.

Die Muskulatur des Reizleitungssystems hat im Vergleich zur Arbeitsmuskulatur einen größeren Durchmesser und einen hohen Glykogengehalt.

Das Endokard bildet die innerste Schicht des Herzens und kleidet somit die Herzhöhlen aus.

Um eine Überdehnung des Herzens zu verhindern, ist dieses außerdem vom Herzbeutel, dem Perikard, umgeben. (103)



**Abb. 39:** Wandschichten des Herzens (107)

## 5.5 Reizleitungssystem des Herzens

Das Reizleitungssystem des Herzens initiiert und koordiniert die Kontraktionen der Muskulatur von Vorhöfen und Kammern. Es besteht aus Knoten und Netzwerken spezialisierter Herzmuskelzellen, die in vier Komponenten organisiert sind:

- den Sinusknoten,
- den Atrioventrikularknoten (AV-Knoten),
- das His-Bündel mit rechtem und linkem Tawaraschenkel und
- die Purkinje-Fasern.

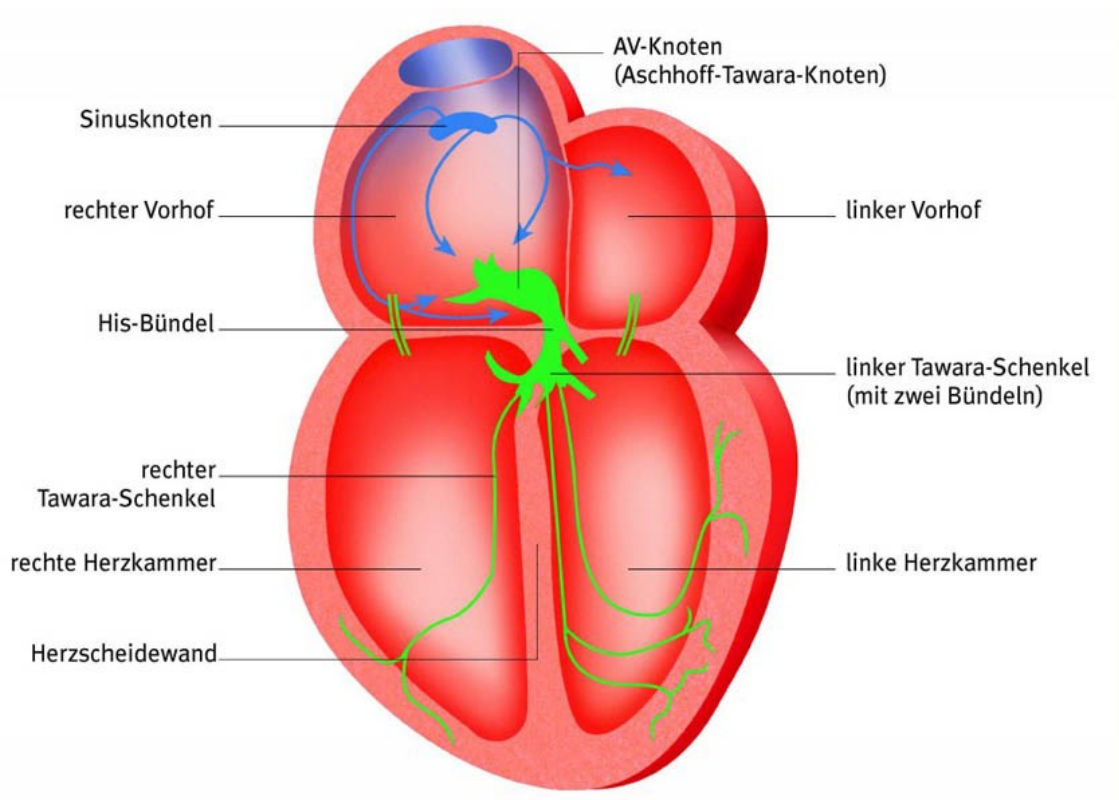
Dieses einzigartige Erregungsleitungssystem ist durchwegs durch Bindegewebe vom restlichen Myokard abgegrenzt, um unerwünschte Stimulation und Kontraktion zu vermeiden. (108)

Der Sinusknoten fungiert als Schrittmacher des Herzens, der dieses beim gesunden Erwachsenen in Ruhe etwa 60 bis 90 Mal pro Minute schlagen lässt. Dieser circa 2 mm breite und 2 cm bis 3 cm lange Knoten befindet sich in der Wand des rechten Vorhofes, nahe der Einmündungsstelle der Vena cava superior. Die Erregung breitet sich nun vom Sinusknoten ausgehend über das ganze Vorhofmyokard bis zum AV-Knoten hin aus. (104)

Der AV-Knoten liegt ebenfalls im rechten Vorhof und zwar im Septum interatriale. Er ist für die Verzögerung der Reizweiterleitung zuständig, die normalerweise etwa 90 ms beträgt und damit eine vollständige Füllung der Kammern ermöglicht.

Anschließend wird die Erregung über das His-Bündel an das Kammermyokard weitergeleitet. Im Falle einer Funktionsstörung des Sinusknotens übernimmt der AV-Knoten mit einer Frequenz von 40 bis 60 Schlägen pro Minute dessen Schrittmacherfunktion. (103,104)

Das His-Bündel zieht im Septum bis zur Pars muscularis, wo es sich in einen rechten und einen linken Schenkel (Tawara-Schenkel) aufspaltet. Während der rechte Schenkel entlang der Kammerscheidewand in Richtung Herzspitze zieht, durchbricht der linke das Septum um in die linke Kammer zu kommen und teilt sich dort in einen vorderen und hinteren Schenkel auf. Sowohl der rechte als auch die beiden linken Schenkel zweigen sich am Ende in die Purkinje-Fasern auf und versorgen somit das gesamte Kammermyokard. (103,104)



**Abb. 40:** Reizleitungssystem des Herzens (109)

## 5.6 Mechanismen der Herzaktion

Das Herz unterliegt im Wechsel zwischen Systole und Diastole verschiedenen Druck- und Volumsänderungen. In der Systole, der Anspannungsphase des Herzens, sind Trikuspidal- und Mitralklappe geschlossen. Die Systole beginnt also mit dem Schluss der Atrioventrikularklappen, der dadurch zustande kommt, dass der Druck im Ventrikel größer ist, als im Vorhof. Da am Beginn der Systole alle Klappen geschlossen sind, steigt der Druck im gefüllten Ventrikel weiter an, ohne dass dort noch eine Volumsänderung vorstättengeht. Überschreitet der im Ventrikel aufgebaute Druck den in der Aorta herrschenden, öffnet sich die Aortenklappe und die Austreibungsphase beginnt. Das Schlagvolumen (ca. 80 ml) wird ausgeworfen und ein Restblutvolumen (ca. 40 ml) bleibt in der Kammer zurück. Die Austreibungsphase ist dann beendet, wenn der Druck im Ventrikel wieder geringer ist, als in der Aorta und sich die Taschenklappe schließt. (110)

Die Zeit zwischen Schluss der Taschenklappen und Öffnung der Segelklappen bezeichnet man als isovolumetrische Erschlaffungsphase, in der der Ventrikeldruck soweit abnimmt, bis er den Vorhofdruck unterschreitet, was zur Öffnung der Segelklappen und damit zum Beginn der Füllungsphase führt.

Um auch bei höherer Herzfrequenz, die eine Verkürzung der Diastolendauer bedingt, eine ausreichende Füllung des Ventrikels zu garantieren, ist die Diastole so konzipiert, dass bereits in ihrem ersten Drittel 80% des Schlagvolumens in die Kammer fließen. (110)

Die Mechanismen, die also für die Ventrikelfüllung zuständig sind, sind zum einen die Druckdifferenz zwischen Vorhof und Ventrikel und zum anderen die Kontraktion der Vorhöfe, die eine Druckerhöhung im Ventrikel bewirkt. Außerdem zieht sich das Herz in jeder Systole entlang seiner Längsachse durch Wirkung der Spiralmuskulatur zusammen, was durch Dehnung der Vorhöfe zu einer Sogwirkung führt, bei der Blut aus den Venen angesaugt wird. (110)

## 5.7 Elektromechanische Koppelung

Als elektromechanische Koppelung wird die Aktivierung der kontraktionsfähigen Elemente des Myokards durch ein Aktionspotential bezeichnet. Aktionspotentiale verteilen sich mit einer Geschwindigkeit von 0,5 bis 1 m/s über das Arbeitsmyokard und gelangen über transversale Tubuli in der Zellmembran in das Zellinnere. Der  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom über L-Typ-Kanäle während der Plateauphase des Aktionspotentials löst die elektromechanische Koppelung aus. In der Membran der transversalen Tubuli öffnen sich durch die Depolarisation unzählige  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle des L-Typs, was zu einem  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle führt. Dadurch öffnen sich weitere  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle im sarkoplasmatischen Retikulum, wodurch  $\text{Ca}^{2+}$  aus intrazellulären Speichern freigesetzt wird. Diese Mechanismen steigern die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration von  $10^{-7}$  auf  $(0,2-1) \cdot 10^{-5}$  mmol/l innerhalb von 10 ms. (111)

Katecholamine fördern durch Bindung an  $\beta$ 1-Adrenozeptoren die Öffnung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen. Auch Histamin, Dopamin und Prostacyclin führen zu einer Erhöhung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration, wohingegen Acetylcholin den

$\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom hemmt. Über Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen an Troponin C wird der Kontraktionsvorgang ausgelöst.

Verschiedene Transporter befördern die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen zurück in den Extrazellularraum und beenden damit den Kontraktionsvorgang. (111)

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Khoueir G, Abi Rafeh N, Azab B, Markman E, Waked A, AbouRjaili G, et al. Reverse Takotsubo cardiomyopathy in the setting of anaphylaxis treated with high-dose intravenous epinephrine. *J Emerg Med* 2013 Jan;44(1):96-99.
- (2) Litvinov, Ivan V., Kotowycz, Mark A., Wassmann, Sven. Iatrogenic epinephrine-induced reverse Takotsubo cardiomyopathy: direct evidence supporting the role of catecholamines in the pathophysiology of the "broken heart syndrome".
- (3) Golabchi A, Sarrafzadegan N. Takotsubo cardiomyopathy or broken heart syndrome: A review article. *J Res Med Sci* 2011 Mar;16(3):340-345.
- (4) Andrade AA, Stainback RF. Takotsubo cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2014 Jun 1;41(3):299-303.
- (5) Daoko J, Rajachandran M, Savarese R, Orme J. Biventricular takotsubo cardiomyopathy: case study and review of literature. *Tex Heart Inst J* 2013;40(3):305-311.
- (6) Korlakunta H, Butkevich A, Muthupillai R, Cheong BY. Biventricular takotsubo cardiomyopathy: cardiac magnetic resonance imaging as useful diagnostic tool. *Tex Heart Inst J* 2011;38(1):88-89.
- (7) Stahli BE, Ruschitzka F, Enseleit F. Isolated right ventricular ballooning syndrome: a new variant of transient cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2011 Jul;32(14):1821.
- (8) Satoh H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. Kodama, K.; Haze, K.; Hon, M.; editors.; *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure* (in Japanese). 1990:56-64.
- (9) Koulouris S, Pastromas S, Sakellariou D, Kratimenos T, Piperopoulos P, Manolis AS. Takotsubo cardiomyopathy: the "broken heart" syndrome. *Hellenic J Cardiol* 2010 Sep-Oct;51(5):451-457.

- (10) Schweizerische Herzstiftung. Fallbeispiel "Das gebrochene Herz". Available at: [http://www.swissheart.ch/uploads/pics/Herzka\\_li\\_Tako-Tsubo\\_de\\_02.jpg](http://www.swissheart.ch/uploads/pics/Herzka_li_Tako-Tsubo_de_02.jpg). Accessed 23.08.2014.
- (11) Mehta NK, Aurigemma G, Rafeq Z, Starobin O. Reverse takotsubo cardiomyopathy: after an episode of serotonin syndrome. *Tex Heart Inst J* 2011;38(5):568-572.
- (12) Ukita C, Miyazaki H, Toyoda N, Kosaki A, Nishikawa M, Iwasaka T. Takotsubo cardiomyopathy during acute adrenal crisis due to isolated adrenocorticotropin deficiency. *Intern Med* 2009;48(5):347-352.
- (13) Angelini P. Reverse, or Inverted, Transient Takotsubo Cardiomyopathy. *Texas Heart Institute journal* 2013(Volume 40):26.09.2014-60-63.
- (14) Lim SH, Wilson SM, Hunter A, Hill J, Beale P. Takotsubo cardiomyopathy and 5-Fluorouracil: getting to the heart of the matter. *Case Rep Oncol Med* 2013;2013:206765.
- (15) Kurisu S, Kihara Y. Clinical Management of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J* 2014 Jun 12.
- (16) Hurst RT, Prasad A, Askew JW, 3rd, Sengupta PP, Tajik AJ. Takotsubo cardiomyopathy: a unique cardiomyopathy with variable ventricular morphology. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010 Jun;3(6):641-649.
- (17) Uechi Y, Higa K. Recurrent takotsubo cardiomyopathy within a short span of time in a patient with hereditary motor and sensory neuropathy. *Intern Med* 2008;47(18):1609-1613.
- (18) Kaushik M, Alla VM, Madan R, Arouni AJ, Mohiuddin SM. Recurrent stress cardiomyopathy with variable regional involvement: insights into etiopathogenetic mechanisms. *Circulation* 2011 Nov 29;124(22):e556-7.
- (19) Madaria Marijuan Z, Andres A, Blanco J, Ruiz L. Tako-tsubo syndrome. Atypical presentation. *Rev Esp Cardiol* 2010 Mar;63(3):364-365.

- (20) Sharkey SW, Lesser JR, Maron BJ. Cardiology Patient Page. Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Circulation* 2011 Nov 1;124(18):e460-2.
- (21) Castillo Rivera AM, Ruiz-Bailen M, Rucabado Aguilar L. Takotsubo cardiomyopathy--a clinical review. *Med Sci Monit* 2011 Jun;17(6):RA135-47.
- (22) Manfredini R, Fabbian F, De Giorgi A, Pala M, Mallozzi Menegatti A, Parisi C, et al. Heart and lung, a dangerous liaison - Tako-tsubo cardiomyopathy and respiratory diseases: A systematic review. *World Journal of Cardiology* 26.05.2014;6(5):338-344.
- (23) Gianni M, Dentali F, Grandi A, Sumner G, Hiradal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *European Heart Journal* 23.05.2006;27:1523-1529.
- (24) Maruyama S, Nomura Y, Fukushige T, Eguchi T, Nishi J, Yoshinaga M, et al. Suspected takotsubo cardiomyopathy caused by withdrawal of buprenorphine in a child. *Circ J* 2006 Apr;70(4):509-511.
- (25) Rotondi F, Manganelli F, Lanzillo T, Candelmo F, Lorenzo ED, Marino L, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy complicated by recurrent torsade de pointes in a patient with anorexia nervosa. *Intern Med* 2010;49(12):1133-1137.
- (26) Kawano H, Matsumoto Y, Arakawa S, Satoh O, Hayano M. Premature atrial contraction induces torsades de pointes in a patient of Takotsubo cardiomyopathy with QT prolongation. *Intern Med* 2010;49(16):1767-1773.
- (27) Inoue M, Kanaya H, Matsubara T, Uno Y, Yasuda T, Miwa K. Complete atrioventricular block associated with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2009 Mar;73(3):589-592.
- (28) Kurisu S, Ishibashi K, Kato Y, Mitsuba N, Dohi Y, Nishioka K, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy complicated by QRS prolongation. *Intern Med* 2012;51(3):291-294.
- (29) Papanikolaou J, Tsirantonaki M, Koukoulitsios G, Papageorgiou D, Mandila C, Karakitsos D, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and

takotsubo cardiomyopathy: the role of echocardiographic monitoring in the ICU. *Hellenic J Cardiol* 2009 Sep-Oct;50(5):436-438.

(30) Akashi YJ, Sakakibara M, Miyake F. Reversible left ventricular dysfunction "takotsubo" cardiomyopathy associated with pneumothorax. *Heart* 2002 Feb;87(2):E1.

(31) Miyazaki S, Kamiishi T, Hosokawa N, Komura M, Konagai H, Sagai H, et al. Reversible left ventricular dysfunction "takotsubo" cardiomyopathy associated with hyperthyroidism. *Jpn Heart J* 2004 Sep;45(5):889-894.

(32) Yeh RW, Yu PB, Drachman DE. Takotsubo Cardiomyopathy Complicated by Cardiac Tamponade: Classic Hemodynamic Findings With a New Disease. *Circulation* 2010 September 21;122(12):1239-1241.

(33) Naganuma M, Isoda K, Ishizaki M, Ito K, Hirano T, Uchino M. Epilepsy and takotsubo cardiomyopathy: a case report. *Intern Med* 2011;50(20):2397-2399.

(34) Fuse K, Fujita T, Ebe K, Nagai T, Aizawa Y. Pneumopericardium: a rare triggering factor for Takotsubo cardiomyopathy. *Intern Med* 2006;45(15):931-932.

(35) Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Hata T, et al. Persistent left ventricular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *Circ J* 2006 May;70(5):641-644.

(36) Ker J, Van Wyk CJ. A case of takotsubo cardiomyopathy precipitated by lumiracoxib, a selective COX-2 inhibitor. *Cardiovasc J Afr* 2007 Nov-Dec;18(6):383-384.

(37) Arias AM, Oberti PF, Pizarro R, Falconi ML, de Arenaza DP, Zeffiro S, et al. Dobutamine-Precipitated Takotsubo Cardiomyopathy Mimicking Acute Myocardial Infarction: A Multimodality Image Approach. *Circulation* 2011 September 20;124(12):e312-e315.

(38) Silberbauer J, Hong P, Lloyd GW. Takotsubo cardiomyopathy (left ventricular ballooning syndrome) induced during dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2008 Jan;9(1):136-138.

- (39) Kobayashi N, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Shirakabe A, Mizuno K. A case of Takotsubo cardiomyopathy during 5-fluorouracil treatment for rectal adenocarcinoma. *J Nippon Med Sch* 2009 Feb;76(1):27-33.
- (40) Blazquez JA, Gonzalez JM, Dalmau MJ, Lopez J. Takotsubo cardiomyopathy after elective mitral valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 Jul;11(1):117-119.
- (41) Volz HC, Erbel C, Berentelg J, Katus HA, Frey N. Reversible left ventricular dysfunction resembling Takotsubo syndrome after self-injection of adrenaline. *Can J Cardiol* 2009 Jul;25(7):e261-2.
- (42) Patankar GR, Donsky MS, Schussler JM. Delayed takotsubo cardiomyopathy caused by excessive exogenous epinephrine administration after the treatment of angioedema. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012 Jul;25(3):229-230.
- (43) Manivannan V, Li JTC, Prasad A, Campbell RL. Apical Ballooning Syndrome After Administration of Intravenous Epinephrine During an Anaphylactic Reaction. *Mayo Clin Proc* 2009;84(9):845-846.
- (44) Shimizu M, Kato Y, Matsukawa R, Masai H, Shima T, Miwa Y, et al. Recurrent severe mitral regurgitation due to left ventricular apical wall motion abnormality caused by coronary vasospastic angina: a case report. *J Cardiol* 2006 Jan;47(1):31-37.
- (45) Wehner J. MedizInfo Gesundheitsportal für Verbraucher und Fachkräfte. Available at: <http://www.medizinfo.de/kardio/herzkranzgefuesse.shtml>, 14.06.2015.
- (46) Mereles D. Echobasics. Available at: <http://www.echobasics.de/systole.html>, 14.06.2015.
- (47) Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007 Feb 6;115(5):e56-9.
- (48) Khouri S, Imran N. Stress cardiomyopathy (takotsubo cardiomyopathy). *Clin Med Cardiol* 2009 Sep 17;3:93-99.

(49) Patankar GR, Choi JW, Schussler JM. Reverse takotsubo cardiomyopathy: two case reports and review of the literature. *J Med Case Rep* 2013 Mar 19;7(1):84-1947-7-84.

(50) Song BG, Chun WJ, Park YH, Kang GH, Oh J, Lee SC, et al. The clinical characteristics, laboratory parameters, electrocardiographic, and echocardiographic findings of reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy: comparison with mid or apical variant. *Clin Cardiol* 2011 Nov;34(11):693-699.

(51) Ramaraj R, Movahed MR. Reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy (reverse left ventricular apical ballooning syndrome) presents at a younger age compared with the mid or apical variant and is always associated with triggering stress. *Congest Heart Fail* 2010 Nov-Dec;16(6):284-286.

(52) Kaoukis A, Panagopoulou V, Mojibian HR, Jacoby D. Reverse Takotsubo cardiomyopathy associated with the consumption of an energy drink. *Circulation* 2012 Mar 27;125(12):1584-1585.

(53) Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, Lee RW, Sweeney JP, Fortuin FD, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol* 2006 Aug 1;48(3):579-583.

(54) Doesch C, Burgstahler C, Seeger A, Miller S, May AE. Chest pain and reversible midventricular ballooning in a woman after witnessing sudden cardiac death: a possible variant of takotsubo cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2009 Jan;25(1):e22.

(55) Korlakunta H, Butkevich A, Muthupillai R, Cheong BY. Biventricular takotsubo cardiomyopathy: cardiac magnetic resonance imaging as useful diagnostic tool. *Tex Heart Inst J* 2011;38(1):88-89.

(56) Joe BH, Hwang HJ, Park CB, Jin ES, Sohn IS, Cho JM, et al. Takotsubo cardiomyopathy recurrence with left ventricular apical ballooning following isolated right ventricular involvement: A case report. *Exp Ther Med* 2013 Jul;6(1):260-262.

- (57) Wright PT, Tranter MH, Morley-Smith AC, Lyon AR. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circ J* 2014 Jun 23.
- (58) Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 Jan;5(1):22-29.
- (59) Paur H, Wright PT, Sikkell MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High Levels of Circulating Epinephrine Trigger Apical Cardiodepression in a  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor/Gi-Dependent Manner: A New Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circulation* 2012 August 07;126(6):697-706.
- (60) Di Valentino M, Balestra GM, Christ M, Raineri I, Oertli D, Zellweger MJ. Inverted Takotsubo cardiomyopathy due to pheochromocytoma. *Eur Heart J* 2008 Mar;29(6):830.
- (61) Sanchez-Recalde A, Costero O, Oliver JM, Iborra C, Ruiz E, Sobrino JA. Pheochromocytoma-Related Cardiomyopathy: Inverted Takotsubo Contractile Pattern. *Circulation* 2006 May 02;113(17):e738-e739.
- (62) Naderi N, Amin A, Setayesh A, Pouraliakbar H, Mozaffari K, Maleki M. Pheochromocytoma-induced reverse tako-tsubo with rapid recovery of left ventricular function. *Cardiol J* 2012;19(5):527-531.
- (63) Kim HS, Chang WI, Kim YC, Yi SY, Kil JS, Hahn JY, et al. Catecholamine cardiomyopathy associated with paraganglioma rescued by percutaneous cardiopulmonary support: inverted Takotsubo contractile pattern. *Circ J* 2007 Dec;71(12):1993-1995.
- (64) Cherian J, Kothari S, Angelis D, Atef A, Downey B, Kirkpatrick J, Jr. Atypical takotsubo cardiomyopathy: dobutamine-precipitated apical ballooning with left ventricular outflow tract obstruction. *Tex Heart Inst J* 2008;35(1):73-75.
- (65) Kawano H, Node K. The role of vascular failure in coronary artery spasm. *J Cardiol* 2011 Jan;57(1):2-7.

- (66) Haghi D, Suselbeck T, Wolpert C. Severe multivessel coronary vasospasm and left ventricular ballooning syndrome. *Circ Cardiovasc Interv* 2009 Jun;2(3):268-269.
- (67) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986 Nov;74(5):955-963.
- (68) Kusama Y, Kodani E, Nakagomi A, Otsuka T, Atarashi H, Kishida H, et al. Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management. *J Nippon Med Sch* 2011;78(1):4-12.
- (69) Braunwald E, Kloner RA. The Stunned Myocardium: Prolonged, Postischemic Ventricular Dysfunction. *Circulation* 1982;66(6):1146-1149.
- (70) Shabana A, El-Menyar A. Myocardial viability: what we knew and what is new. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:607486.
- (71) Shah BN, Khattar RS, Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. *Eur Heart J* 2013 May;34(18):1323-1336.
- (72) Fiechter M, Fuchs TA, Stehli J, Jacobs S, Falk V, Kaufmann PA. Reversible true myocardial hibernation. *Eur Heart J* 2013 Mar;34(9):648.
- (73) Samuels MA. The Brain–Heart Connection. *Circulation* 2007 July 03;116(1):77-84.
- (74) Available at: <http://www.skiltopo.com/BA/myBrodmannsAreas2-802.jpg>, 14.06.2015.
- (75) Hakeem A, Marks AD, Bhatti S, Chang SM. When the worst headache becomes the worst heartache! *Stroke* 2007 Dec;38(12):3292-3295.

- (76) Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994 Sep;24(3):636-640.
- (77) Ahmed S, Ungprasert P, Ratanapo S, Hussain T, Riesenfeld EP. Clinical characteristics of takotsubo cardiomyopathy in north america. *N Am J Med Sci* 2013 Feb;5(2):77-81.
- (78) Trappe HJ, Schuster HP. *EKG-Kurs für Isabel*. 6. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
- (79) Wissner E, Fortuin FD, Scott LR, Altemose GT. Reversible pacemaker dysfunction in a patient with transient cardiac apical ballooning syndrome: a case report. *Europace* 2008 Sep;10(9):1105-1107.
- (80) Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan*. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jul;38(1):11-18.
- (81) Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Iwahashi N, Tsukahara K, Endo M, et al. Differences in negative T waves between takotsubo cardiomyopathy and reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circ J* 2012;76(2):462-468.
- (82) Lee JW, Kim JY. Stress-induced cardiomyopathy: the role of echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011 Mar;19(1):7-12.
- (83) Mansencal N, Pellerin D, Lamar A, Beauchet A, El Mahmoud R, Pilliere R, et al. Diagnostic value of contrast echocardiography in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis* 2010 Aug-Sep;103(8-9):447-453.
- (84) Schmalfluss C. Tako-tsubo cardiomyopathy and cardiac magnetic resonance imaging. *Clin Cardiol* 2011 Mar;34(3):145-146.
- (85) Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:597-603.

(86) Rahman A, Liu D. Broken heart syndrome - a case study. *Aust Fam Physician* 2012 Jan-Feb;41(1-2):55-58.

(87) Latib A, Ielasi A, Montorfano M, Colombo A. Broken heart syndrome: takotsubo cardiomyopathy. *CMAJ* 2009 May 12;180(10):1033-1034.

(88) Nogi M, Fergusson D, Chiaco JM. Mid-ventricular variant takotsubo cardiomyopathy associated with Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: a case report. *Hawaii J Med Public Health* 2014 Apr;73(4):115-118.

(89) Daly MJ, Harbinson MT, Dixon LJ, Spence MS. An unusual case of mid-ventricular Takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2010 Sep;103(9):695-696.

(90) Song BG, Chun WJ, Park YH, Kang GH, Oh J, Lee SC, et al. The clinical characteristics, laboratory parameters, electrocardiographic, and echocardiographic findings of reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy: comparison with mid or apical variant. *Clin Cardiol* 2011 Nov;34(11):693-699.

(91) Hamadanchi A, Lichtenauer M, Dannberg G, Figulla HR. Association of inverted Takotsubo cardiomyopathy with postpartum pneumo-mediastinum: when a "broken lung" meets a "broken heart". *Wien Klin Wochenschr* 2014 Jan;126(1-2):1-013-0455-7. Epub 2013 Nov 19.

(92) Crimi E, Baggish A, Leffert L, Pian-Smith MCM, Januzzi JL, Jiang Y. Acute Reversible Stress-Induced Cardiomyopathy Associated with Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. *Circulation* 2008 June 10;117(23):3052-3053.

(93) Pierard S, Vinetti M, Hantson P. Inverted (Reverse) Takotsubo Cardiomyopathy following Cerebellar Hemorrhage. *Case Rep Cardiol* 2014;2014:781926.

(94) Stout BJ, Hoshide R, Vincent DS. Takotsubo cardiomyopathy in the setting of acute alcohol withdrawal. *Hawaii J Med Public Health* 2012 Jul;71(7):193-194.

(95) Arias AM, Oberti PF, Pizarro R, Falconi ML, de Arenaza DP, Zeffiro S, et al. Dobutamine-precipitated Takotsubo cardiomyopathy mimicking acute myocardial

infarction: a multimodality image approach. *Circulation* 2011 Sep 20;124(12):e312-5.

(96) Margey R, Diamond P, McCann H, Sugrue D. Dobutamine stress echo-induced apical ballooning (Takotsubo) syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2009 May;10(3):395-399.

(97) Vasconcelos Filho FJ, Gomes CA, Queiroz OA, Barreto JE. Dobutamine stress echocardiography-induced broken heart syndrome (Takotsubo Syndrome). *Arq Bras Cardiol* 2009 Jul;93(1):e5-7.

(98) Subramanyam S, Kreisberg RA. Pheochromocytoma: a cause of ST-segment elevation myocardial infarction, transient left ventricular dysfunction, and takotsubo cardiomyopathy. *Endocr Pract* 2012 Jul-Aug;18(4):e77-80.

(99) Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. S2-Leitlinie DGAKI, AeDA, GPA, DAAU, BVKJ, ÖGAI, SGAI, DGAI, DGP, DGPM, AGATE und DAAB. *Allergo J Int* 2014;23(3).

(100) Park IK, Sir JJ, Jung HJ, Jo SY, Cho WH, Choi SK. Atypical takotsubo cardiomyopathy associated with nasal packing for paranasal sinus surgery. *Eur J Echocardiogr* 2010 Mar;11(2):186-188.

(101) Lainez B, Urena M, Alvarez V, Lezaun R. Iatrogenic tako-tsubo cardiomyopathy secondary to catecholamine administration. *Rev Esp Cardiol* 2009 Dec;62(12):1498-1499.

(102) Drake R, Vogl A, Mitchell A. *Gray's Basic Anatomy*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.

(103) Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, et al. *Duale Reihe Anatomie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.

(104) Anderhuber F, Pera F, Streicher J editors. *Waldeyer - Anatomie des Menschen*. Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19. ed. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2012.

- (105) Angele C. Medizin-Netz. Available at: <http://www.medizin-netz.de/herzkrankheiten/>, 14.06.2015.
- (106) Klose K. Radiologiescript. Einführung in die Radiologie - Anatomie in der Bildgebung. Available at: [http://online-media.uni-marburg.de/radiologie/bilder/herz\\_mrt/herz\\_anato.htm](http://online-media.uni-marburg.de/radiologie/bilder/herz_mrt/herz_anato.htm), 14.06.2015.
- (107) Wehner J. MedizInfo. Aufbau der Herzwand. Available at: [http://www.medizinfo.de/kardio/endokard/anatomie\\_herzwand.shtml](http://www.medizinfo.de/kardio/endokard/anatomie_herzwand.shtml), 15.06.2015.
- (108) Drake R, Vogl A, Mitchell A. Gray's Basic Anatomy. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2012.
- (109) wissenmedia GmbH. Jameda. 2008; Available at: <http://www.jameda.de/gesundheits-lexikon/erregungsleitungssystem/>, 15.06.2015.
- (110) Klinke R, Pape H, Kurtz A, Silbernagel S editors. Physiologie. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2009.
- (111) Mutschler E, Schaible H, Vaupel P. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. 6th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2007.