Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Holger Thiele

Inzidenz und prognostische Relevanz von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Takotsubo Kardiomyopathie

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

vorgelegt von
Stefanie Denef, geb. Adamik
aus Riesa

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ingo Eitel

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hauke Paarmann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.08.2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.08.2017

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **I**
Abkürzungsverzeichnis ..... **III**
Abbildungsverzeichnis ..... **IV**
Tabellenverzeichnis ..... **VI**
1 Einleitung ..... **- 1 -**
2 Takotsubo Kardiomyopathie ..... **- 3 -**
2.1 Definition ..... - 3 -
2.2 Epidemiologie ..... - 4 -
2.3 Ätiologie und Pathogenese ..... - 5 -
2.4 Klinik ..... - 8 -
2.5 Diagnostik ..... - 8 -
2.6 Therapie ..... - 13 -
2.7 Komplikationen ..... - 14 -
2.8 Prognose und Rezidivrate ..... - 16 -
3 EKG bei Patienten mit Takotsubo Kardiomyopathie ..... **- 17 -**
3.1 EKG allgemein ..... - 17 -
3.1.1 Definition ..... - 17 -
3.1.2 Ableiten eines EKG ..... - 17 -
3.1.3 Normales EKG und beispielhafte Betrachtung pathologischer Veränderungen ..... - 17 -
3.1.4 Bedeutung des EKG ..... - 20 -
3.2 EKG-Auffälligkeiten bei TTK ..... - 21 -
3.3 Häufigkeit maligner Herzrhythmusstörungen ..... - 24 -
4 Zielstellungen der Arbeit ..... **- 28 -**
5 Methoden ..... **- 29 -**
5.1 Einschluss der Patienten ..... - 29 -
5.2 Erhebung der Patientendaten ..... - 31 -
5.3 Speicherung der Patientendaten ..... - 31 -
5.4 EKG-Analyse ..... - 32 -
5.5 Statistische Auswertung ..... - 39 -
6 Ergebnisse ..... **- 40 -**
6.1 Patientenkollektiv ..... - 40 -
6.2 EKG-Charakteristika ..... - 44 -
6.3 Inzidenz und Art von Herzrhythmusstörungen ..... - 49 -
6.4 Vergleich von TTK Patienten mit und ohne maligne HRST ..... - 54 -
6.5 Langzeitprognose ..... - 56 -
7 Diskussion ..... **- 58 -**
7.1 Patientenkollektiv und Präsentation ..... - 58 -
7.2 EKG-Auffälligkeiten im Rahmen der TTK ..... - 61 -

7.3 Inzidenz von Herzrhythmusstörungen ..... - 66 -
7.4 Prognostische Relevanz von malignen HRST ..... - 72 -
7.5 Risikofaktoren für HRST bei TTK Patienten ..... - 73 -
7.6 Zusammenfassung ..... - 76 -
Referenzen VII
Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit XX
Danksagung XXI
Curriculum vitae Stefanie Denef, geb. Adamik XXII

Abkürzungsverzeichnis

AKS	Akutes Koronarsyndrom
ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AV	Atrioventrikular
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
bpm	beats per minute
bzw.	beziehungsweise
CK-MB	Kreatinkinase Myokard-Brain
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HRST	Herzrhythmusstörung
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending – absteigender Ast der linken Koronararterie
LAHB	Linksanteriorer Hemiblock
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikulär
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MRT	Magnetresonanztomographie
mm	Millimeter
msek	Millisekunde
mV	Millivolt
NSAR	Nicht-steroidale-Antirheumatika
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
QT_c	Korrigierte QT-Zeit
RSB	Rechtsschenkelblock
SA-Block	Sinuatrialer Block
sek	Sekunde
SERCA2a	Sarkoplasmatische Kalzium-ATPase
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TTK	Takotsubo Kardiomyopathie
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VHF	Vorhofflimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Links: Takotsubo (japanische Tintenfischfalle) [1]; Rechts: Lävokardiographie der Diastole und Systole, welche die typische Form mit hyperkontraktiler Basis und akinetischer Herzspitze eines Patienten mit TTK zeigt (sog. „apical ballooning“, siehe Pfeile) [2] ..... - 3 -

Abbildung 2: Echokardiographie eines TTK Patienten; Links: Diastole; Rechts: Systole mit typischem apikalen „ballooning“ [3] ..... - 9 -

Abbildung 3: Typische angiographische Befunde der TTK: (A) Linker Ventrikel in der Diastole (B) Linker Ventrikel in der Systole (C) Koronarangiographie [4] .....- 10 -

Abbildung 4: Atypische TTK Formen: Links: TTK Patient mit Hyperkontraktilität des basalen sowie apikalen Segments und Akinesie des mittelventrikulären Segments („midventrikuläres ballooning“) [5]; Rechts: TTK Patient mit Akinesie des basalen Segments und Hyperkontraktilität der Herzspitze („basales ballooning“) [6] .....- 11 -

Abbildung 5: Kardiales MRT eines TTK Patienten mit „apical ballooning“; Links: Diastole; Mitte: Systole; Rechts: „Follow up“ MRT nach 3 Monaten mit kompletter Regredienz der linksventrikulären Kinetikstörungen [7] .....- 12 -

Abbildung 6: Normale EKG-Kurve, Erregungszyklus einer Herzaktion [8] .....- 18 -

Abbildung 7: Normale U-Welle [9] .....- 20 -

Abbildung 8: Elektrokardiographischer Befund bei Kammerflimmern [10].....- 24 -

Abbildung 9: Elektrokardiographischer Befund einer limitierten, monomorphen VT [11].....- 25 -

Abbildung 10: Elektrokardiographischer Befund einer Torsade de pointes Tachykardie [12]...- 25 -

Abbildung 11: Elektrokardiographischer Befund eines AV-Blockes 3. Grades bei einem TTK Patienten [13] .....- 26 -

Abbildung 12: Fließschema zur Methodik und Datenerhebung .....- 30 -

Abbildung 13: Schematische Darstellung der korrekten Elektrodenpositionen für die EKG-Registrierung [14].....- 33 -

Abbildung 14: Markierung von J-Punkt, ST-Strecke und isoelektrischer Linie innerhalb eines normalen Herzzyklus (modifiziert nach Weiss [8]).....- 34 -

Abbildung 15: Brustwandableitungen (V_1 bis V_6) eines normalen EKG mit zunehmender R-Zacke und abnehmender S-Zacke; der R/S Umschlag befindet sich bei V_4 [15].....- 37 -

Abbildung 16: Geschlechterverteilung der Patientenkohorte.....- 40 -

Abbildung 17: Altersverteilung der Patientenkohorte.....- 40 -

Abbildung 18: Art und Häufigkeit auslösender Stressereignisse der untersuchten 85 TTK Patienten ..... - 41 -

Abbildung 19: TTK Patient mit diskreter Fibrose des LV (adaptiert nach Eitel et al. [7]) ..... - 43 -

Abbildung 20: Prozentuale Verteilung des Herzrhythmus im Verlauf ..... - 44 -

Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Lagetypen im Verlauf ..... - 45 -

Abbildung 22: Prozentualer Verlauf des Auftretens von ST-Strecken-Hebungen und T-Negativierungen ..... - 46 -

Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der ST-Strecken-Hebungen auf die EKG-Ableitungen ..... - 46 -

Abbildung 24: Durchschnittliche QTc im Verlauf ..... - 48 -

Abbildung 25: Ableitungen des R/S Umschlags im EKG-Verlauf ..... - 49 -

Abbildung 26: EKG Beispiel aus dem untersuchten Patientenkollektiv - Bigeminus ..... - 50 -

Abbildung 27: EKG Beispiel aus dem untersuchten Patientenkollektiv - Selbst limitierende VT ..... - 51 -

Abbildung 28: EKG Beispiel aus dem untersuchten Patientenkollektiv - Torsade de pointes Tachykardie ..... - 52 -

Abbildung 29: EKG Beispiel aus dem untersuchten Patientenkollektiv - Übergang eines AV-Blockes 3. Grades in eine Asystolie ..... - 53 -

Abbildung 30: Mortalität der TTK bei Präsentation mit bzw. ohne maligne HRST ..... - 56 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für auslösende Stressereignisse einer TTK (modifiziert nach Eitel et al. [7])- 5 -

Tabelle 2: Zusätzliche Befunde der MRT-Untersuchung von 75 TTK Patienten.....- 43 -

Tabelle 3: Arten und Häufigkeit von Blockbildern im EKG-Verlauf der TTK .....- 47 -

Tabelle 4: Übersicht der 11 Patienten mit malignen Arrhythmien und deren EKG-Veränderungen.....- 54 -

Tabelle 5: Merkmalsvergleich zwischen TTK Patienten mit und ohne maligner Arrhythmie - 55 -

Tabelle 6: Prädiktoren der Langzeit-Mortalität bei Patienten mit TTK in einer univariaten- und multivariaten Cox-Regressions-Analyse.....- 57 -

1 Einleitung

Die TTK ist eine relativ neue kardiale Entität, die insbesondere durch eine akut einsetzende, transiente LV Dysfunktion gekennzeichnet ist. Erstmals beschrieben wurde sie 1991 in Japan [16], wonach die typische endsystolische Form des linken Ventrikels mit ballonartiger Auftreibung des LV Apex („left ventricular apical ballooning“) an die Form einer historischen Tintenfischfalle (japanisch „Takotsubo“ genannt) erinnert.
In den meisten Fällen handelt es sich bei den betroffenen Patienten um ältere postmenopausale Frauen mit einem emotionalen (z.B. Tod eines Familienmitglieds, Diagnose einer schweren Erkrankung) oder mit einem physischen (z.B. operativer Eingriff, Schmerzen) Stresserlebnis unmittelbar vor dem Auftreten der Erkrankung. Deshalb wird die TTK auch synonym als „broken heart syndrome“ oder Stress Kardiomyopathie bezeichnet. Seit 2006 wurde die Erkrankung von der US-amerikanischen American Heart Association (AHA) als erworbene primäre Kardiomyopathie klassifiziert [17].
Klinisch präsentieren sich die Patienten mit Angina pectoris und Dyspnoe. Neu auftretende EKG-Veränderungen, wie z.B. ST-Strecken-Hebungen und/oder T-Negativierungen, sowie ein geringer Anstieg myokardspezifischer Marker sind ebenfalls typisch [2]. Damit ist die TTK eine wichtige Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms (AKS). In der Koronarangiographie sind allerdings trotz der ausgeprägten LV Kinetikstörungen keine relevanten Koronarstenosen nachweisbar. Die Prognose für Patienten mit TTK ist in der Regel gut, wobei neuere Studien eine im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Mortalität suggerieren [159]. Nur in wenigen Fällen sind Komplikationen beschrieben. Therapeutisch empfehlen sich eine konsequente Überwachung und eine supportive Behandlung der transienten Herzinsuffizienz.

Die Elektrokardiographie ist eine essentielle, nicht invasive Methode, um kardiale Erkrankungen frühzeitig zu erkennen, eine Risikostratifizierung durchzuführen und den Verlauf sowie Komplikationen zu erfassen. Auch bei Patienten mit TTK wurde das EKG in kleinen Fallserien untersucht. In einzelnen Studien ist man der Frage nachgegangen, ob die TTK anhand von EKG-Kriterien von einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) unterschieden werden kann [18]. Zudem wurde das Auftreten von relevanten HRST (z.B. höhergradiger AV-

Block, VT, Notwendigkeit einer Herzschrittmacher-Implantation etc.) bei Patienten mit TTK untersucht [4], wobei die bisher publizierten Studienergebnisse zu diesem Thema heterogen sind.

Ein Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie ist es daher, in einer großen Fallserie genaue EKG-Charakteristika von TTK Patienten zu eruieren. Dabei sollen zum einen EKG-Veränderungen bei der akuten Präsentation, sowie der Verlauf des EKGs untersucht werden. Weiterhin soll geklärt werden, wie häufig und welche relevanten HRST bei Patienten mit TTK auftreten und ob diese prognostisch relevant sind. Dies kann wichtige Hinweise für die Überwachung und Therapie von Patienten mit TTK geben.

Grundlage für die Datenerhebung sind EKG von 85 Patienten mit nachgewiesener TTK, die akut, sowie im Verlauf – während der Hospitalisation – erhoben wurden.

2 Takotsubo Kardiomyopathie

2.1 Definition

Bei der TTK handelt es sich um eine reversible Erkrankung des Herzens, welche häufig als Folge von physischem oder psychischem Stress auftritt und daher auch „Broken-Heart-Syndrom“ genannt wird. Allerdings ist ein stressiges Ereignis als Trigger keine zwingende Voraussetzung für die Entwicklung einer TTK, da bei einigen Patienten anamnestisch kein stressiges Ereignis eruierbar ist.

Wichtigstes Kennzeichen der TTK ist eine transiente kontraktile Dysfunktion des linken und/oder rechten Ventrikels. Klinisch ähnelt die TTK einem AKS mit Brustschmerzen und Dyspnoe. Auch elektrokardiographische Veränderungen im Sinne einer ST-Strecken-Hebung oder T-Negativierung und ein marginaler Anstieg der kardialen Biomarker (z.B. Troponin, Kreatinkinase [CK]) sind nachweisbar. Relevante Koronarstenosen lassen sich allerdings in den meisten Fällen ausschließen. In der Ventrikulographie ist die charakteristische Wandbewegungsstörungen, d.h. eine Hypo- bis Akinesie der apikalen Segmente und eine basale Hyperkontraktilität erkennbar. Seltener zeigen sich auch andere Formen, in denen die mittlere Wand des linken Ventrikels oder dessen Basis von der Akinesie betroffen ist.

Das Syndrom wurde 1991 erstmals in Japan beschrieben und nach einer historischen Tintenfischfalle – japanisch Takotsubo – benannt. Dabei handelt es sich um ein bauchiges Gefäß mit engem Hals, das an die Form des linken Ventrikels am Ende der Systole erinnert (siehe Abbildung 1) [16].

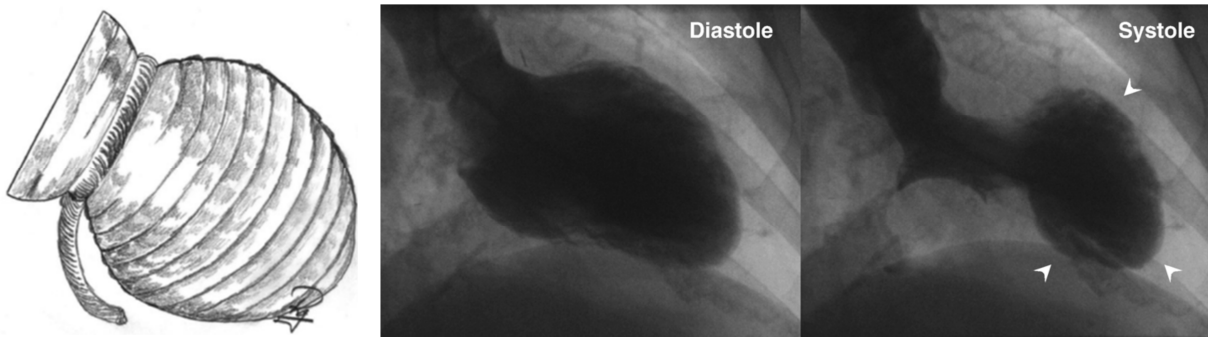


Abbildung 1: Links: Takotsubo (japanische Tintenfischfalle) [1]; Rechts: Lävokardiographie der Diastole und Systole, welche die typische Form mit hyperkontraktiler Basis und akinetischer Herzspitze eines Patienten mit TTK zeigt (sog. „apical ballooning“, siehe Pfeile) [2]

Synonym wird aufgrund der charakteristischen apikalen Wandbewegungsstörung auch der Begriff „apical ballooning syndrom“ verwendet. Da allerdings auch Fälle auftreten, bei denen nicht der Apex, sondern die basalen oder mittelventrikulären Wandabschnitte von der Bewegungsstörung betroffen sind, kann einheitlich von einem „transienten linksventrikulären Dysfunktionssyndrom mit apikaler, mittelventrikulärer oder basaler Wandbewegungs-störung“ [19] gesprochen werden.
Die TTK zählt zu den primären, erworbenen Kardiomyopathien und wurde 2006 in die Klassifikation der AHA als stressinduzierte Kardiomyopathie aufgenommen [17].

2.2 Epidemiologie

Die genaue Prävalenz der Erkrankung ist nicht bekannt. Mit zunehmender Kenntnis stieg die Zahl der diagnostizierten Fälle in den letzten Jahren deutlich an. Verschiedene Studien berichten über einen Anteil von annähernd 1,0 bis 2,0% aller Patienten, die anfänglich als AKS diagnostiziert wurden [2].
Primetshofer et al. untersuchten in Linz, Österreich mehr als tausend Patienten mit der Diagnose STEMI, sowie Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und konnten einen Anteil von 2,2% Patienten mit TTK nachweisen [20].
Weitere Studien mit großen Patientenzahlen gab es z.B. in Japan, Nordamerika und Ländern Europas. Auch in diesen Untersuchungen zeigten sich ähnliche Ergebnisse von 1,2 bis 2,3% [21,19]. Es wird vermutet, dass derzeit weiterhin viele Fälle mit TTK fehldiagnostiziert werden und die wahre Prävalenz der Erkrankung höher ist. Facciorusso et al. publizierten beispielsweise einen Anteil von 4,8% an Patienten mit AKS [22].
Typischerweise handelt es sich bei Patienten mit TTK um postmenopausale Frauen. Verschiedene Studien und Übersichtsarbeiten zeigen eine typische Verteilung der Geschlechter mit über 90% Frauen [20,23,24]. Das Durchschnittsalter liegt zwischen 58 bis 77 Jahren [25]. Folglich leiden postmenopausale Frauen, die mit einem AKS in die Klinik eingewiesen werden, auch häufiger an einer TTK. Eitel et al. ermittelten in einer prospektiven Studie eine Prävalenz der TTK von 1,0%, welche bei ausschließlicher Betrachtung der Frauen mit 2,6% signifikant höher war [26]. Auch andere Studien zeigten diesen Zusammenhang: Wedekind et al. publizierten eine Häufigkeit von 2,3% im Gesamtkollektiv und 7,5% innerhalb der Gruppe von Frauen [27]. Der Grund für dieses Phänomen ist nicht bekannt. Eine endotheliale Dysfunktion aufgrund des Östrogenmangels nach der Menopause und der damit verbundene Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen ist eine mögliche Erklärung [28] (siehe Abschnitt 2.3).

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der TTK sind nicht bekannt. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Mechanismen diskutiert. Die am häufigsten diskutierten Auslöser sind: 1) Stress und eine damit verbundene verstärkte sympathoadrenerge Aktivität; 2) Vasospasmen; 3) Myokarditis; 4) eine transiente Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT); 5) Plaque-Ruptur mit spontaner Auflösung des Thrombus.

Im Folgenden soll auf die verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen genauer eingegangen werden.

Stress als Auslöser der TTK

Vielfach beschrieben ist der Zusammenhang mit einem psychischen oder physischen Stressereignis [29,30]. Somit wird angenommen, dass eine verstärkte sympathoadrenerge Aktivität, ausgelöst durch das stressige Ereignis, für die Entstehung der TTK verantwortlich ist. Die Art des Stresses ist variabel. Emotionale Ereignisse wie der Tod einer nahestehenden Person, Streit, Missbrauch oder auch private Insolvenz waren in einem systematischen Review bei 26,8% der Patienten Auslöser der TTK. Beispiele physischer Faktoren sind schwere Asthmaattacken, medizinische Eingriffe oder Schmerzen und Erschöpfung. Diese traten in 37,8% der Fälle auf [25].

Tabelle 1: Beispiele für auslösende Stressereignisse einer TTK (modifiziert nach Eitel et al. [7])

Emotionale Stressereignisse
Tod eines nahen Verwandten, Freundes oder eines Haustieres
Zwischenmenschliche Konflikte
Angst / Panik
Ärger / Frustration
Probleme im Beruf
Schwere Erkrankung eines Verwandten oder Freundes
Diagnose einer malignen Erkrankung
Schlechte Nachrichten
Physische Stressereignisse
Peri- oder Postoperativer Zustand
Akute Atemwegserkrankungen (Obstruktion durch COPD oder Asthma bronchiale)
Maligne Erkrankung / Chemotherapie
Abdominalschmerzen / Magenulzera / Divertikulitis
Infektion
Apoplexie
Verabreichung exogener Katecholamine
Allergische Reaktion auf Medikamente / Impfung
Koloskopie
Sturz

Martin et al. konnte bei weiblichen Patienten mit Zustand nach TTK aufzeigen, dass mentaler Stress zu einer verminderten endothelgesteuerten Vasodilatation, überschießenden Vasokonstriktion und Katecholaminanstieg führt, der bei Patienten ohne TTK nicht vorhanden war [32]. Die beschriebene abnormale Gefäß- und Sympathikus-Reaktion ist eine mögliche Ursache der Erkrankung als Folge von Stress. Allerdings ist der Nachweis eines akuten Stressereignisses keinesfalls zwingend für die Diagnose der TTK [2]. Bei einem Drittel der Patienten konnte in mehreren Studien kein solcher auslösender Stressor eruiert werden [25].

Eine der wichtigsten Studien zur Stresshypothese als Ursache der TTK stammt von Wittstein et al. In dieser Studie wurden Daten von 19 Patienten mit LV Funktionsstörung nach einem stressigen Ereignis präsentiert [33]. Die Konzentration der Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin, sowie stressabhängiger Neuropeptide wurden im Blutplasma gemessen (13 Patienten mit TTK und 7 Patienten mit Myokardinfarkt). Im Anfangsstadium der TTK waren die Katecholaminwerte zwei- bis dreifach höher als bei Patienten mit Myokardinfarkt der Killip-Klasse 3 [a]. Im Vergleich zu veröffentlichten Werten der Normalbevölkerung [35] waren die Spiegel der Stresshormone sogar durchschnittlich 20-fach erhöht. Auch eine Woche nach Symptombeginn konnte eine Erhöhung der Katecholamine bei den TTK Patienten noch nachgewiesen werden. Man schlussfolgerte daher, dass es nach einem akuten Stressereignis zu einer überschießenden sympathischen Stimulation kommt mit folglich lokalem Katecholaminexzess im Herzen, der dann Ursache der reversiblen Funktionsstörung sein könnte [33]. Dass Katecholamine das Myokard schädigen, wurde bereits im Zusammenhang mit dem Phäochromozytom publiziert [36]. Ähnliche histologische Veränderungen am Herzmuskel in Form von Vakuolen und Kontraktionsbändern konnten auch bei der TTK in einigen wenigen Myokardbiopsien gezeigt werden [37].

Madhavan et al. führten in einer größeren Studie einen weiteren Vergleich der Katecholaminspiegel im Blut von Patienten mit TTK und STEMI durch [38]. Dabei kamen sie nicht zum gleichen Ergebnis wie die Arbeitsgruppe um Wittstein und widersprachen der Annahme, dass die erhöhte sympathische Aktivität der Hauptentstehungsmechanismus ist. Es scheint, dass die TTK nicht durch eine einzige Ursache erklärt werden kann und eher multifaktoriell entsteht. Dabei scheinen das vaskuläre (gestörte Vasoaktivität, endotheliale und mikrovaskuläre Dysfunktion), endokrine (erniedrigtes Östrogen) und zentralnervöse System (Reaktion auf ein akutes Stressereignis) eine wesentliche Rolle zu spielen [7]. Weitere Studien führten zu der Erkenntnis, dass die Stimulation der β-Adrenorezeptoren zu einer

[a] Die Killip Klassifikation dient der prognostischen Einschätzung eines Myokardinfarkts. Es werden vier klinische Schweregrade beschrieben. Grad 3 entspricht einer schweren Herzinsuffizienz mit Lungenödem und geht mit einer Letalität von 30-40% einher [34].

veränderten Genexpression der Kalzium regulierenden Proteine führt. Daraus resultiert die Reduktion und verminderte Affinität der sarkoplasmatischen Kalzium-ATPase (SERCA2a). Dies wurde in einer experimentellen Studie als entscheidende Ursache für die kontraktile Dysfunktion angesehen [39]. Eine Studie an Ratten stellte ebenfalls eine Erniedrigung der SERCA2a fest. Allerdings wurde hier der Zusammenhang zu weiblichen Sexualhormonen untersucht, und die Veränderung konnte an ovarektomierten Versuchstieren gezeigt werden [40]. Der erniedrigte Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen scheint demnach eine ursächliche Rolle zu spielen und würde die erhöhte Inzidenz der TTK bei Frauen in dieser Population erklären.

Vasospasmen, Myokarditis und transiente LV-Obstruktion als Ursache der TTK

Die Theorie, dass die regionalen Wandbewegungsstörungen Folge multipler epimyokardialer Vasospasmen sind, konnte nur in Einzelfällen gezeigt werden [25] und wird aufgrund widersprüchlicher Datenlage derzeit als unwahrscheinlich angesehen.

Ebenso verlassen wurde die Annahme, dass eine regionale Myokarditis zur TTK führt, da dies nicht durch Myokardbiopsien bestätigt werden konnte [41]. Heute zählt die Myokarditis sogar zu den Ausschlusskriterien der TTK [42].

Vereinzelt wurden auch Fälle mit einer transienten Obstruktion des LVOT beschrieben. Dieser Hypothese widerspricht die Tatsache, dass diese nur bei vereinzelten Patienten nachgewiesen werden konnte [43] und insgesamt eher als Folge der basalen Hyperkontraktilität angesehen werden kann [44].

Myokardinfarkt mit Spontanlyse des Thrombus als Ursache der TTK

Ein viel diskutierter Mechanismus der TTK ist ein Myokardinfarkt mit spontaner Auflösung des Thrombus. Folglich ist in der Koronarangiographie keine ursächliche Gefäßauffälligkeit mehr zu sehen. In einer Arbeit von Ibanez et al. war mittels intravaskulärer Ultraschalluntersuchungen bei 5 Patienten jeweils eine Plaque-Ruptur nachweisbar [45]. Eine größere Studie von Haghi et al. konnte diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren [46]. Daher gilt die Plaque-Ruptur aktuell als eine eher unwahrscheinliche Ursache der TTK, gerade auch vor dem Hintergrund, dass in der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) keinerlei Anzeichen einer infarkttypischen myokardialen Nekrose zu detektieren sind [7].

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die genaue Pathogenese der TTK trotz intensiver Forschungsbemühungen noch nicht geklärt ist und am ehesten als multifaktoriell anzusehen ist.

2.4 Klinik

Das klinische Bild ähnelt einem AKS. Als Hauptsymptom gelten Brustschmerzen, von denen mehr als zwei Drittel der Patienten zu Beginn der TTK betroffen sind [25,47]. Sie treten meist in Ruhe auf und haben Angina pectoris ähnlichen Charakter [2]. Viele Patienten leiden außerdem unter Luftnot. Seltener beschrieben werden Synkopen [30] und Hypotonie [20]. Einige TTK Patienten berichten über Schwindel und Palpitationen [48]. In einem Großteil der Fälle sind die Patienten hämodynamisch stabil, allerdings gibt es auch Fälle, bei denen eine leichte bis schwere Herzinsuffizienz nachweisbar ist [49]. Bei Aufnahme ist in der Regel im Echokardiogramm eine verminderte LV Ejektionsfraktion (EF) messbar [50]. Tsuchihashi et al. konnten bei 22% von 88 untersuchten TTK Patienten ein Lungenödem nachweisen [29]. Einzelfälle zeigen lebensbedrohliche Verläufe mit kardiogenem Schock oder ventrikulären Arrhythmien [25]. Das Kammerflimmern gilt dabei als häufigste Ursache eines plötzlichen Herztodes bei Patienten mit TTK [4]. Systematische Daten fehlen hierzu allerdings und sind Zielstellung der vorliegenden Arbeit.

2.5 Diagnostik

Die klinische Ähnlichkeit mit dem AKS erschwert die Unterscheidung zwischen der TTK und einem Herzinfarkt. Aufgrund steigender Fallzahlen und klinischer Relevanz wurde die TTK durch kardiologische Fachgesellschaften in die Liste relevanter Differentialdiagnosen des AKS aufgenommen [51]. Vor allem bei weiblichen Patienten nach der Menopause, die von einem akuten Stressereignis berichten und über Brustschmerz und Luftnot klagen, sollte an eine TTK gedacht werden [20].

Wertigkeit des EKG

Neben der klinischen Symptomatik simulieren auch die elektrokardiographischen Veränderungen der TTK das Erscheinungsbild eines akuten Myokardinfarkts (AMI). ST-Strecken-Hebungen und T-Negativierungen werden am häufigsten aufgezeichnet, wobei sich ein Teil der Patienten auch mit unspezifischen Veränderungen präsentiert. Demnach kommt die TTK laut Dib et al. auch beim NSTEMI als Differentialdiagnose in Betracht [52]. Seltener

beschrieben werden pathologische Q-Zacken [29]. Wittstein et al. präsentierten eine Fallserie, in der bei allen Patienten innerhalb von 48 Stunden QT-Strecken-Verlängerungen nachweisbar waren. Demnach war die an der Herzfrequenz korrigierte QT-Zeit im Durchschnitt 542 msek lang [33]. Das Risiko, aufgrund der verlängerten QT-Zeit auch Torsade de Pointes Tachykardien zu entwickeln, erwies sich bei männlichen Patienten mit TTK als signifikant höher [53]. HRST wurden in Form von supraventrikulären HRST wie Vorhofflimmern (VHF), aber auch als ventrikuläre Arrhythmien, wie VT oder Kammerflimmern beschrieben und sind als Komplikationen der TTK nicht zu unterschätzen [4]. Über die Aussagekraft des EKG zur Diagnose der TTK gehen die Meinungen in der Literatur derzeit auseinander [18,54,107].

Wertigkeit kardialer Biomarker

Laborchemisch ist die TTK durch einen mäßigen Anstieg der kardialen Biomarker gekennzeichnet. Initial zeigt sich sowohl Troponin T und I, als auch die CK und CK-MB bei der Mehrheit der TTK Patienten erhöht [30]. Sharkey et al. konnten durch eine Vergleichsgruppe von Patienten mit STEMI zeigen, dass Troponin T bei Patienten mit TTK signifikant niedriger ist [55]. Im Gegensatz dazu war das natriuretische Peptid Typ B (BNP) bei Patienten mit TTK extrem erhöht [38]. Die Kombination eines nur marginal gestiegenen Troponins mit deutlich erhöhten Werten des BNP ist demnach laborchemisch typisch für die TTK.

Wertigkeit der Detektion von Wandbewegungsstörungen in der Echokardiographie

Die auftretenden regionalen Wandbewegungsstörungen können bereits echokardiographisch dargestellt werden.

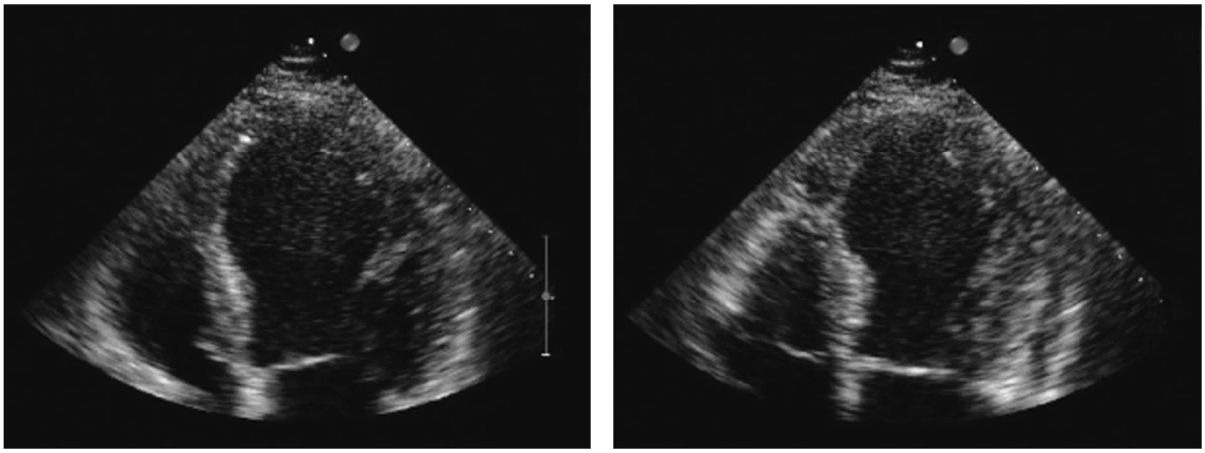


Abbildung 2: Echokardiographie eines TTK Patienten; Links: Diastole; Rechts: Systole mit typischem apikalen „ballooning“ [3]

Verschiedene Studien zeigten eine Verminderung der EF auf 29-49%, (Normwert ≥ 55%) in der Akutphase der Erkrankung [56–58]. Verlaufskontrollen bei den Patienten zeigten in fast allen Fällen eine Normalisierung des Wertes innerhalb von Tagen bis Wochen.
Die Echokardiographie zeigt bei TTK Patienten eine typische Form der Kontraktions- und Wandbewegungsstörung, ist aber allein zur Differentialdiagnostik zum STEMI nicht ausreichend, da Patienten mit Myokardinfarkt ähnliche Kinetikstörungen des linken Ventrikels zeigen [50].

Wertigkeit der Koronarangiographie inklusive Ventrikulographie
Die Abwesenheit einer obstruktiven koronaren Herzerkrankung (KHK) in der Koronarangiographie zusammen mit den charakteristischen Wandbewegungsstörungen gilt als diagnostisches Kriterium der TTK.

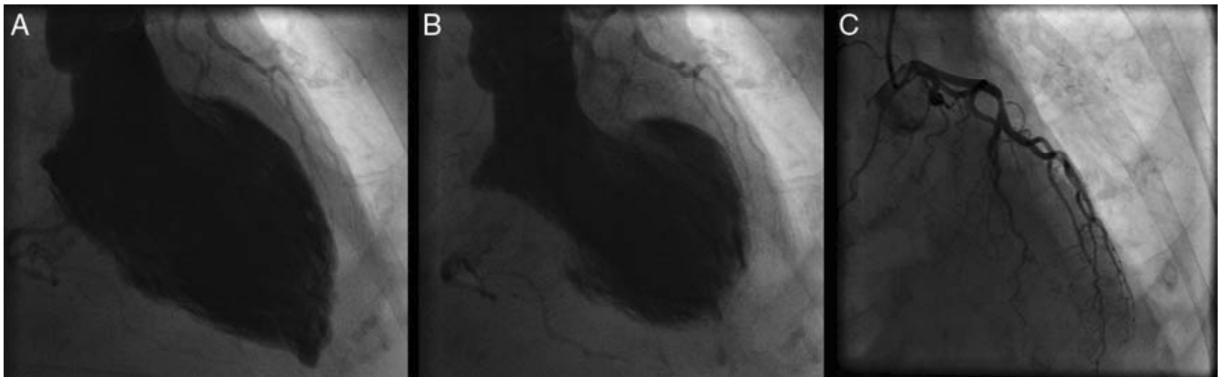


Abbildung 3: Typische angiographische Befunde der TTK: (A) Linker Ventrikel in der Diastole (B) Linker Ventrikel in der Systole (C) Koronarangiographie [4]

Eine Arbeitsgruppe um Prasad veröffentlichte eine große prospektive Studie, in der die Koronarangiographie bei Patienten mit TTK im Vordergrund stand. Über die Hälfte der TTK Patienten hatten keine oder nur minimale Anzeichen einer KHK. Dass Arteriosklerose und TTK sich aber nicht generell ausschließen, wird dem Alter der Patientenpopulation zugeschrieben [60]. Dieser Sachverhalt wird auch in den modifizierten Mayo-Kriterien berücksichtigt. Hier gilt nun die Einschränkung, dass ein Patient mit obstruktiver KHK ebenso eine TTK entwickeln kann, auch wenn dies erst selten beschrieben wurde [49]. Eine Studie in Japan ging dieser Frage nach und konnte bei 10% der TTK Patienten nebendiagnostisch eine KHK mit Koronarstenosen über 75% ermitteln [61]. Diese sind zumeist im Bereich der rechten Koronararterie und können somit die ausgeprägte LV Dysfunktion, die dem Perfusionsgebiet der linken Koronararterie entspricht, nicht verursachen.

Neben der Koronarangiographie ist auch die Darstellung der typischen Wandbewegungsstörung durch die kontrastmittelunterstützte Ventrikulographie in der Herzkatheter-Untersuchung möglich. Im klassischen Fall zeigt sich die Herzspitze des linken Ventrikels akinetisch bzw. dyskinetisch [62]. Daraus ergibt sich das typische Bild des „apical ballooning". Inzwischen wurde bereits eine Vielzahl atypischer Wandbewegungsstörungen beschrieben. Nachdem Einzelfälle mit Akinesie der mittleren Wand des linken Ventrikels beschrieben wurden [63], stellten Kurowski et al. fest, dass bis zu 40% der TTK Patienten diese Form der Wandbewegungsstörung aufweisen. Unterschiede bezüglich Klinik, Labor oder Demographie konnten zwischen der typischen und atypischen Formen der TTK dabei nicht ermittelt werden [19]. Eine weitere, recht seltene Variante der TTK ist eine isolierte Akinesie des basalen linken Ventrikels mit hyperkontraktiler Herzspitze („basales ballooning") [6]. Es sind auch Patienten mit einem Wechsel der Kinetikstörung z.B. vom mittelventrikulären zum apikalen Typ beschrieben [64]. Weiterhin wurden Fälle mit initial typischer apikaler Präsentation der Kinetikstörung publiziert, welche im Rahmen eines Rezidivs jedoch eine mittelventrikuläre Kinetikstörung entwickelten [157]. Die Ursache für das Auftreten der verschiedenen TTK Varianten ist bisher unklar.

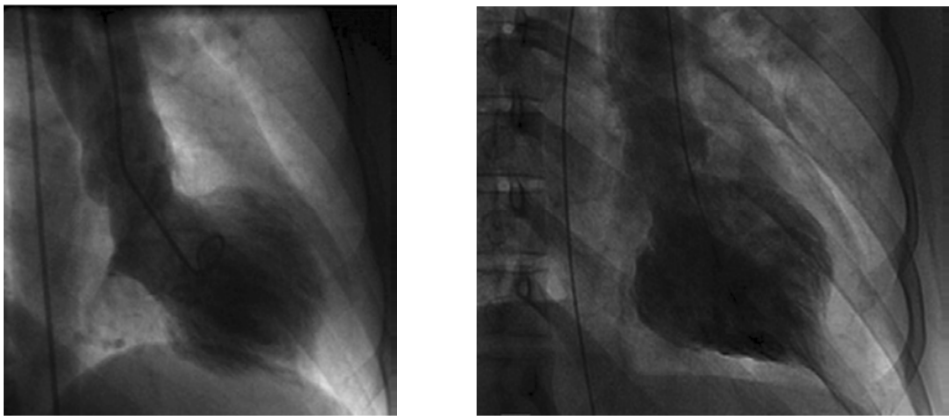


Abbildung 4: Atypische TTK Formen: Links: TTK Patient mit Hyperkontraktilität des basalen sowie apikalen Segments und Akinesie des mittelventrikulären Segments („midventrikuläres ballooning") [5]; Rechts: TTK Patient mit Akinesie des basalen Segments und Hyperkontraktilität der Herzspitze („basales ballooning") [6]

Generell ist typisch, dass der hypokinetische Bereich nicht dem Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie entspricht [65]. Neben dem linken Ventrikel kann bei ca. einem Drittel der Patienten auch eine rechtsventrikuläre Beteiligung auftreten („biventrikuläres ballooning") [7]. Patienten, deren rechter Ventrikel ebenfalls von Kinetikstörungen betroffen ist, haben in der Regel kritischere Verläufe und sind signifikant länger hospitalisiert [7,66]. Die rechtsventrikuläre Beteiligung kann vor allem in der kardialen MRT gut beurteilt werden [67].

Wertigkeit der kardialen MRT

Die MRT ist ein weiteres nicht-invasives Verfahren in der Diagnostik der TTK. Es konnte gezeigt werden, dass die Methode bei suspekten Fällen von TTK differentialdiagnostisch eine Myokarditis oder einen Myokardinfarkt mit spontaner Lyse des Thrombus abgrenzen kann [26]. Das MRT eignet sich somit in hervorragender Weise zur Diagnosesicherung und kann darüber hinaus auch pathophysiologische Einblicke bieten.

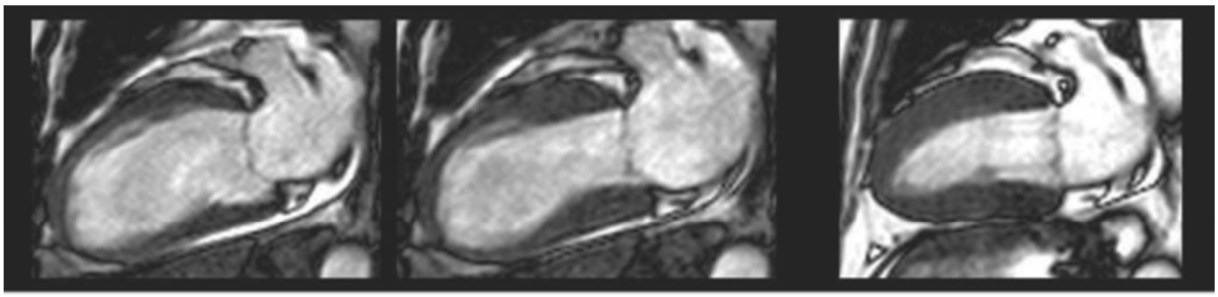


Abbildung 5: Kardiales MRT eines TTK Patienten mit „apical ballooning"; Links: Diastole; Mitte: Systole; Rechts: „Follow up" MRT nach 3 Monaten mit kompletter Regredienz der linksventrikulären Kinetikstörungen [7]

Zur Diagnosestellung der TTK mittels MRT formulierten Eitel et al. folgende Kriterien [7]:

1) Darstellung einer umfassenden linksventrikulären Funktionsstörung, die über das Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie hinausgeht.
2) Vorhandensein eines myokardialen Ödems als Zeichen einer akuten, aber reversiblen Schädigung des Herzmuskels im Bereich der regionalen Wandbewegungsstörung.
3) Kein signifikantes ischämie-typisches Late-Gadolinium-Enhancement als Zeichen der Abwesenheit einer signifikanten Nekrose oder Fibrose im Rahmen eines Myokardinfarkts (irreversibler Myokardschaden).

Majo-Kriterien für die Diagnose einer TTK

International wird die TTK vor allem mittels der sogenannten Majo-Kriterien diagnostiziert. Diese beinhalten vier klinische Kriterien, die alle erfüllt sein müssen [42]:

1) Das typische Bild der Wandbewegungsstörung des linken Ventrikels in Form einer transienten Akinesie oder Dyskinesie mit oder ohne Beteiligung des Apex, die nicht dem Versorgungsgebiet eines einzelnen Herzkranzgefäßes entspricht. Ein stressiges Ereignis ist oft der Auslöser, muss aber nicht zwingend vorhanden sein.
2) Ausschluss einer obstruktiven KHK, sowie angiographischer Zeichen einer akuten Plaqueruptur.

3) Neu aufgetretene EKG-Veränderungen, wie ST-Strecken-Hebungen und/oder T-Negativierungen, sowie ein mäßiger Anstieg des myokardspezifischen Markers Troponin.
4) Ein Phäochromozytom und/oder eine Myokarditis müssen ausgeschlossen sein.

2.6 Therapie

Derzeit existiert kein einheitliches Therapiekonzept für Patienten mit TTK. Zunächst empfehlen sich ein intensivmedizinisches Monitoring und eine supportive Herzinsuffizienztherapie.

Da die Symptomatik zunächst dem AKS gleicht und die klinische Unterscheidung zwischen der TTK und einem koronararteriellen Verschluss nicht sicher möglich ist, wird ein Großteil der Patienten zunächst mit der Standardmedikation des AMI behandelt. Diese beinhaltet die Gabe von Antikoagulanzien, antithrombozytären Substanzen und Analgetika [68]. Wenn die Diagnose TTK mittels Koronarangiographie und Lävokardiographie gestellt wurde, ist die weitere Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) nicht erforderlich, außer man konnte eine Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen nachweisen [2]. Opolski et al. zeigten, dass sich bei einem Großteil der betroffenen Patienten nach Fortführung der Gabe von ASS, β-Blockern und ACE-Hemmern (Angiotensin konvertierendes Enzym) der linke Ventrikel rasch erholte [69]. Ein Fallbericht von Eitel et al. beschreibt die vollständige Normalisierung der LV Funktion innerhalb von 36 Stunden. In diesem Kasus erhielt die Patientin eine umfassende medikamentöse Therapie zur optimalen Blutdruckeinstellung (sowohl α-, als auch β-Blocker) [70].

Auch im Tiermodell konnte mit Hilfe simultaner α- und β- Blockade ein positiver Einfluss auf die Rückbildung des Syndroms gezeigt werden [71]. Eine Studie, die den Vorteil von β-Blockern, Kalzium-Antagonisten, ASS und ACE-Hemmern einzeln anhand der Entwicklung der LV Funktion untersuchte, dokumentierte allerdings für keines dieser Medikamente eine signifikante Effizienz. Die LV Funktionsstörung erholte sich bei der Kontrollgruppe ohne Medikamente in der gleichen Zeit [72].

Da die TTK in der Mehrzahl der Fälle durch ein akutes Stressereignis ausgelöst wurde, ist auch hier ein therapeutischer Ansatz zu finden. Die vorsichtige Verabreichung anxiolytischer Medikamente wird unter klinischer Beobachtung durchgeführt, wenn der Patient durch ein emotionales Ereignis aufgeregt wird. Von physischen Stressoren, wie Luftnot oder starken Schmerzen, sind die Patienten ebenfalls konsequent zu entlasten [73].

Insgesamt erholt sich die LV Funktion bei einem Großteil der Patienten innerhalb von Tagen bis Wochen.

2.7 Komplikationen

Herzinsuffizienz

Eine der häufigsten Komplikationen der TTK ist die Herzinsuffizienz, insbesondere in der Akutphase der Erkrankung [74]. Die Ausbildung eines Lungenödems ist eine nicht selten beschriebene Folge der ausgeprägten Wandbewegungsstörungen und konsekutiv eingeschränkten LV Funktion [75]. Führt das Pumpversagen zum Blutdruckabfall, ist die Unterstützung des Herzens beispielsweise durch eine intraaortale Ballonpumpe (IABP) angezeigt [76]. In etwa 6,5 bis 10,3% der Fälle entwickelt sich ein kardiogener Schock [75,77].

Obstruktion des LVOT

Eine Hypotonie kann differentialdiagnostisch ebenfalls Folge einer Obstruktion des LVOT sein. El Mahmoud et al. konnten dieses der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie ähnliche Phänomen bei 25% der Patienten mit TTK echokardiographisch darstellen [43]. Begleitend ließen sich eine systolische Vorwärtsbewegung des anterioren Mitralsegels und eine Mitralinsuffizienz nachweisen. Der sonographische Ausschluss dieser Komplikation wird in der Akutphase der Erkrankung empfohlen, da dies für die Wahl der Therapie entscheidend ist. Positiv inotrop wirkende Medikamente und der Einsatz einer IABP könnten bei diesen TTK Patienten die Herzleistung verschlechtern, da der intraventrikuläre Gradient verstärkt wird. Den betroffenen Patienten sollte bei respiratorischer Stabilität Volumen substituiert werden. Zusätzlich steigern β-Blocker die LV Auswurfleistung durch Senkung der Herzfrequenz und Zunahme des enddiastolischen Volumens [43,73,76]. Die Prognose der Patienten unterscheidet sich nicht zu TTK Patienten ohne Obstruktion der LV Ausflussbahn[78].

Intrakardiale Thrombenbildung

Durch die Akinesie des LV Apex besteht die Gefahr der Thrombenbildung im linken Ventrikel, welche mit oder ohne einem embolischen Ereignis einhergehen können. Die Inzidenz eines LV Thrombus liegt bei ca. 5%, wobei für Frauen im Alter > 65 Jahren ein höheres Risiko nachgewiesen wurde [79]. Im Falle eines Thrombusnachweises sollte eine orale Antikoagulation für 1-3 Monate mit echokardiographischen Kontrollen eingeleitet werden.

Mechanische Komplikationen (Ventrikelseptumdefekt, Ventrikelruptur)

Mechanische Komplikationen sind bisher selten in Form eines akuten Ventrikelseptumdefekts oder einer Ruptur der LV Herzwand beschrieben [80,81]. Derart seltene Komplikationen sollten nach üblichen Leitlinien behandelt werden.

Herzrhythmusstörungen

HRST sind eine typische Komplikation und machen in der Akutphase einer TTK die konsequente Überwachung der Patienten per Monitor bevorzugt auf der Intensivstation notwendig. VHF wird mit durchschnittlich 4,7% am häufigsten festgestellt [4]. Neben den atrialen Arrhythmien und atrioventrikulären Blockierungen sind vor allem ventrikuläre Rhythmusstörungen von klinischer Bedeutung. Diese sind die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod von Patienten mit TTK [4]. Die mit der Erkrankung assoziierte Verlängerung des QT-Intervalls birgt die Gefahr, Torsade de Pointes Tachykardien zu entwickeln. Von daher ist darauf zu achten, dass die Patienten mit TTK nicht zusätzlich QT-Zeit verlängernde Medikamente wie z. B. Klasse-IA- und Klasse-III-Antiarrhythmika, Makrolidantibiotika, sowie bestimmte Neuroleptika und Antipsychotika erhalten [53,73].

Klinisches und therapeutisches Umgehen bei Patienten mit TTK

Bybee et al. fassten die verschiedenen Gesichtspunkte des klinischen und therapeutischen Umgangs mit der TTK zusammen, auch wenn diese bisher im Einzelnen nicht empirisch durch Studien belegt sind [76]. Im Vordergrund steht die Erkennung und Behandlung möglicher TTK-assoziierter Komplikationen:

1) Es empfehlen sich sowohl die Monitorüberwachung, als auch eine intensivmedizinische Betreuung der Patienten, um Zeichen der Herzinsuffizienz und Arrhythmien frühzeitig zu erkennen und adäquat zu therapieren.

2) Mithilfe von Echokardiographie oder MRT gilt es im Verlauf die links- und rechtsventrikuläre kardiale Funktion zu beurteilen und eine neu aufgetretene Mitralinsuffizienz, eine Obstruktion des LVOT oder einen LV Thrombus zu identifizieren und entsprechend zu therapieren.

3) Eine Antikoagulation mit Heparin kann die Bildung von Thromben, die aufgrund der Wandbewegungsstörung vor allem im apikalen Bereich entstehen können, verhindern. Allerdings gibt es derzeit keine systematischen Studiendaten, die eine Heparingabe unterstützen. Persistiert die LV Dysfunktion des Patienten zum Zeitpunkt der Klinikentlassung, ist die orale Gabe von Vitamin-K-Antagonisten in Erwägung zu ziehen. Auch hier gibt es allerdings keine kontrollierten Studien, die den Nutzen einer oralen Antikoagulation gezeigt haben. Im Rahmen der klinischen Routine wird daher eine orale Antikoagulation nur im Falle eines gesicherten Thrombusnachweises durchgeführt.

4) Die Herzinsuffizienztherapie sollte sich an den üblichen Richtlinien orientieren.

5) Die Normalisierung der Pumpleistung des linken Herzens ist echokardiographisch vor Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus zu kontrollieren. Die Untersuchung sollte nach einem und drei Monaten wiederholt werden um die vollständige Regredienz der LV Kinetikstörungen zu dokumentieren.

2.8 Prognose und Rezidivrate

Die Prognose der Patienten mit TTK wird im Allgemeinen als gut angesehen, wobei neuere Studien eine erhöhte Langzeitmortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung aufgezeigt haben [159]. Mit den Wandbewegungsstörungen erholt sich auch die LV Pumpleistung in den meisten Fällen innerhalb von Tagen bis Wochen [2]. Die Mortalität liegt bei ca. 2 bis 3%, wobei Donohue et al. zeigten, dass verstorbene TTK Patienten signifikant älter waren als überlebende TTK Patienten. Allerdings konnten sie keine prädisponierenden Faktoren für Komplikationen oder den tödlichen Ausgang der Erkrankung herausarbeiten [84].

Über die Langzeitprognose der TTK existieren derzeit nur wenige Daten in der Literatur. Eine Studie zeigte eine gute 4-Jahres-Prognose, bei der das Überleben der Patienten mit TTK mit einer alters- und geschlechtsadaptierten Population vergleichbar war [83]. In diesen vier Jahren klagte fast ein Drittel der Patienten erneut über Brustschmerzen, wobei koronarangiographisch kein Fortschreiten einer Arteriosklerose festzustellen war. In kürzlich publizierten Arbeiten zeigte sich jedoch eine erhöhte Langzeitmortalität. Stiermaier et al. konnten beispielsweise eine ähnlich hohe Langzeitmortalität wie bei Patienten mit STEMI nachweisen [159]. Nach 4 ± 2.5 Jahren betrug diese bei TTK Patienten 29% versus 16% bei der adaptierten Vergleichsgruppe von STEMI Patienten. Damit scheint die Prognose der TTK nicht so gut zu sein wie bisher angenommen.

Die Gefahr, erneut an einer TTK zu erkranken, wird in Studien mit einer Häufigkeit von 2,7 bis 5% angegeben [65,83,159]. Auch die prophylaktische Einnahme von β-Blockern kann Rezidive nicht verhindern [83,85]. Sharkey et al. zeigten zudem, dass Rezidive häufig den gleichen Trigger wie die Ersterkrankung vorweisen. Auch wenn ein erneutes Auftreten des Syndroms selten erscheint, sollte jeder Patient mit TTK auf diese Gefahr hingewiesen werden und eine Empfehlung zur Lebensführung erhalten. Dabei gilt es auch physische und psychische Stressoren zu erkennen und zu verarbeiten, um nicht erneut an einer TTK zu erkranken [85].

3 EKG bei Patienten mit Takotsubo Kardiomyopathie

3.1 EKG allgemein

3.1.1 Definition

Bei der Elektrokardiographie handelt es sich um ein „Verfahren zur Registrierung der Aktionspotentiale des Herzens, die von der Körperoberfläche […] abgeleitet und als Kurven aufgezeichnet werden“ [86]. Die Zacken und Wellen eines elektrischen Herzzyklus stellen die Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung in bestimmten Abschnitten des Herzens dar.

3.1.2 Ableiten eines EKG

Ein EKG wird durch Elektroden auf der Haut abgeleitet. Das Routine-EKG setzt sich aus 12 Standardableitungen zusammen. Diese beinhalten sechs Extremitätenableitungen, bei denen zwischen bipolar und unipolar unterschieden wird. Die bipolaren Extremitätenableitungen I, II und III wurden 1906 von Einthoven definiert [87]. Die unipolaren Extremitätenableitungen gehen auf Goldberger zurück [88].
Dazu kommen sechs Brustwandableitungen, welche durch Wilson eingeführt [89] und von der „American Heart Association and Cardiac Society of Great Britain“ [90] als V_1 bis V_6 definiert wurden. Veränderungen in den Ableitungen lassen Rückschlüsse auf anatomische Gebiete des Herzens zu. Dies ist beispielsweise für die Lokalisation von Myokardinfarkten bedeutsam [91].
Da für den Lagetyp die Projektion der Frontalebene entscheidend ist, wird dieser anhand der Extremitätenableitungen bestimmt. Die Vektorkardiographie zur Bestimmung der elektrischen Herzachse und Auswirkung pathologischer Prozesse auf diese wurde durch Einthoven und dessen Schüler verbreitet [92].
Die Aufzeichnung des 12-Kanal-EKGs erfolgt auf kalibriertem Papier, damit die einzelnen Zeitintervalle (im Folgenden in Millisekunden [msek] angegeben) und Potentiale (in Millivolt [mV]) standardisiert ausmessbar sind.

3.1.3 Normales EKG und beispielhafte Betrachtung pathologischer Veränderungen

Die typische Form der EKG-Kurve entsteht durch das Aufzeichnen der Spannungsdifferenzen, die bei der Depolarisation der Herzmuskelzellen entstehen. Die Form und Abstände der Zacken und Kurven erlauben Rückschlüsse auf Herzfrequenz, sowie

Erregungsausbreitung und -rückbildung. Veränderungen der normalen Form sind als Hinweis auf eine Herzerkrankung abzuklären.

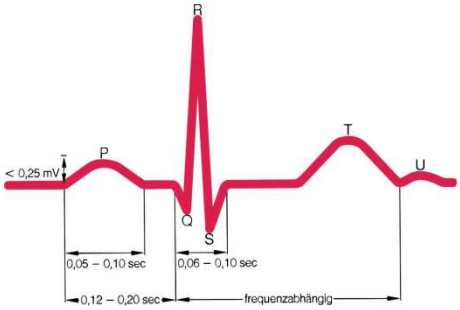


Abbildung 6: Normale EKG-Kurve, Erregungszyklus einer Herzaktion [8]

Spricht man von einem normalen EKG, ist obligat, dass der elektrische Reiz für die Depolarisation der Vorhöfe und Kammern vom Sinusknoten ausgeht. In diesem Fall liegt ein Sinusrhythmus vor, der mit 60 bis 100 Schlägen pro Minute als normofrequent bezeichnet wird. Einthoven stellte bereits fest, dass die Herzfrequenz einer atemabhängigen Schwankung unterliegt [93].

Die P-Welle stellt die Erregungsausbreitung in den Vorhöfen dar. Im Fall eines normalen Sinusrhythmus folgt der regelmäßigen P-Welle stets ein QRS-Komplex. Es handelt sich um eine halbrunde, positive, glatte Welle deren Dauer zwischen 50 und 100 msek liegt. Bei Abweichung von diesen als normal definierten Kriterien ist an eine heterotope Vorhoferregung oder gestörte Reizleitung zu denken.

Nach der intraatrialen Erregungsausbreitung erreicht die elektrische Aktivität die Ventrikel verzögert über den AV-Knoten. Dieses „AV-Intervall“ wird über die PQ-Zeit messbar. Vom Beginn der P-Welle bis zur Q-Zacke vergehen normalerweise maximal 200 msek. Darüber hinaus spricht man von einer verzögerten atrioventrikulären Überleitung – dem AV-Block – der in drei Grade eingeteilt wird.

Der QRS-Komplex repräsentiert die Kammererregung. Die negative Q-Zacke ist in den Extremitätenableitungen, sowie V_5 und V_6 physiologisch und gilt nur ab einer Breite von 30 msek und/oder Tiefe von mehr als einem Viertel der folgenden R-Zacke als pathologisch. Eine abnormale Q-Zacke kann Zeichen eines akuten oder abgelaufenen Myokardinfarktes sein. Sie ist Zeichen einer Nekrose, die sich aus einer anhaltenden Ischämie entwickelt und im Sinne einer Infarktnarbe erhalten bleibt. Die abnormale Form entsteht, weil der QRS-Vektor bei Nekrose vom Infarktareal weg zeigt [94].

Insgesamt sollte der QRS-Komplex eine Dauer von 100 msek nicht überschreiten, sonst spricht man von einer verzögerten intraventrikulären Leitung. Das normale Reizleitungssystem des Herzens erreicht über den AV-Knoten das His-Bündel und verzweigt sich daraus in den linken und rechten Tawara-Schenkel, wobei der linke sich zu einem linksanterioren und linksposterioren Faszikel teilt. Den Endpunkt der Erregungsausbreitung stellen feinste Purkinje-Fasern, die in die Arbeitszellen des Herzmuskels münden, dar [95]. Wird die Erregung an einer Stelle geblockt, resultiert ein verbreiterter und deformierter QRS-Komplex. Je nach Konfiguration kann auf einen Schenkel – oder Faszikelblock geschlossen werden. In den Brustwandableitungen deutet eine Zunahme der R-Zacke (die sogenannte R-Progression) mit gleichzeitiger Abnahme der S-Zacke auf eine normale Reizausbreitung hin. Fehlt der R-Aufbau völlig, spricht man von dem R-Verlust. Sind die vorderen und mittleren Brustwandableitungen davon betroffen, ist neben anderen Ursachen vor allem ein abgelaufener Vorderwandinfarkt auszuschließen.

Dem QRS-Komplex folgt die ST-Strecke, welche normalerweise als isoelektrische Linie abgebildet wird. Abweichend davon kann sie in unterschiedlicher Ausprägung und Form sowohl angehoben, als auch abgesenkt erscheinen, wobei zwischen unspezifischen und spezifischen Erregungsrückbildungsstörungen zu unterscheiden ist. Während einer vorübergehenden Hypoxie des Myokards senkt sich die ST-Strecke. Diese Senkung tritt z.B. als Zeichen der Ischämie bei Belastung auf [96]. Pardee registrierte 1920 erstmalig das EKG eines AMI mit einer aus dem absteigenden R-Schenkel hervorgehenden ST-Strecke [97]. Eine myokardiale Ischämie führt zur Ablenkung des ST-Vektors [98]. Treten diese Veränderungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden und damit anatomisch zusammenhängenden Ableitungen auf, ist die Diagnose eines Myokardinfarktes zu stellen. Dieser wird aufgrund der vorliegenden ST-Strecken-Hebung als STEMI bezeichnet [96]. Die ST-Strecken-Hebung muss dabei mindestens 0,1 mV in II, III, aVF, bzw. 0,2 mV in den Brustwandableitungen betragen. Anhand der betroffenen Ableitungen kann man bedingt auf das ischämische Areal schließen [91]. Die reziproken Ableitungen zeigen in diesem Fall eine ST-Strecken-Senkung.

Auch die T-Welle repräsentiert die Erregungsrückbildung. Veränderungen der normalen halbrunden, positiven Form sind häufig unspezifisch. Ursachen für eine „zeltförmige“ Erhöhung kann eine Hyperkaliämie oder ein frischer Myokardinfarkt sein. Die T-Negativierung wird je nach Form als terminal – oder präterminal bezeichnet. Sie können isoliert betrachtet nur schwierig interpretiert werden [99].

Die U-Welle folgt der T-Welle in gleicher Polarität, ist aber in vielen Fällen nicht eindeutig abzugrenzen oder fehlt.

Abbildung 7: Normale U-Welle [9]

Sowohl Hypokaliämie, als auch Bradykardie können zur Erhöhung der U-Welle führen. Eine transiente Inversion wurde dagegen als Zeichen myokardialer Ischämie beschrieben [100].

Neben dem Ausmessen aller Zacken und Wellen ist die QT-Zeit, als Dauer der gesamten intraventrikulären Erregungsdauer, vom Beginn der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle zu bestimmen. Da diese von der Herzfrequenz abhängt, sollte die QT-Zeit danach korrigiert werden. Dazu wird in der Regel die Bazett-Formel ($QT_c = QT/RR^{0.5}$) genutzt [101]. Die AHA definiert zur standardisierten Interpretation eines EKG die normale korrigierte QT-Zeit (QT_c) für Frauen zwischen 390 bis 460 msek und für Männer von 390 bis 450 msek. Längere oder kürzere Zeiten werden jeweils als langes oder kurzes QT-Syndrom bezeichnet [99]. Die Verlängerung der QT-Zeit kann angeboren, aber auch durch Pharmaka (z.B. Neuroleptika, Antibiotika oder Antiarrhythmika wie Amiodaron [102]), kardiale Erkrankungen oder Elektrolytstörungen bedingt sein. Dabei besteht die Gefahr, ventrikuläre Tachykardien, sogenannte Torsade de pointes Tachykardien, zu entwickeln [103].

3.1.4 Bedeutung des EKG

Der Kardiologie stehen heute eine Reihe diagnostischer Hilfsmittel zur Verfügung. Trotz technischer Weiterentwicklung und invasiver Diagnostik gilt die Elektrokardiographie weiterhin als Basis der kardiologischen Untersuchung [94]. Aufgrund der schnellen und nicht invasiven Durchführbarkeit ist das EKG in der präklinischen Phase zur Erkennung akuter Krankheitsbilder, wie dem Myokardinfarkt, essenziell. Dabei ist immer möglichst ein 12-Kanal-EKG zu schreiben [91]. Auch für die Diagnostik und Differenzierung von Arrhythmien ist das EKG von großer Bedeutung.
Insgesamt ist das 12-Ableitungs-Routine-EKG einer der wichtigsten medizinischen Tests und ist die bedeutsamste initiale Untersuchung zur Diagnose oder zum Ausschluss eines AMI [96].

3.2 EKG-Auffälligkeiten bei TTK

Verschiedene meist kleinere Studien untersuchten die Veränderungen im EKG bei Patienten mit TTK. Zu den am häufigsten beschriebenen Pathologien zählen die ST-Strecken-Hebung, T-Negativierung, Verlängerung des QT-Intervalls und pathologische Q-Zacken. Im Folgenden werden die einzelnen Veränderungen näher betrachtet:

ST-Strecke

Systematische Reviews berichten in 70 bis 80% der Fälle von einer ST-Strecken-Hebung bei Patienten mit TTK [25,75]. Diese stellen sich überwiegend in den Ableitungen V_2 bis V_5 dar [18] und sind im Vergleich zum STEMI geringer ausgeprägt (1.4 ± 1.5 mm bei TTK Patienten versus 2.4 ± 2.2 mm bei Patienten mit akutem Verschluss der linken Koronararterie [55]). Während Bybee et al. die elektrokardiographischen Veränderungen nicht für ausreichend suffizient zur Unterscheidung zwischen STEMI und TTK halten [18], fanden andere Autoren Kriterien, die diese Unterscheidung zu ermöglichen scheinen.

Ogura et al. erkannten in der Kombination aus fehlenden reziproken ST-Strecken-Senkungen und einer größeren Summe der ST-Strecken-Hebung in V_4 bis V_6 als in V_1 bis V_3 eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der TTK [54].

Das Fehlen reziproker ST-Strecken-Senkungen bei Patienten mit TTK sehen Jim et al. als ein Unterscheidungskriterium zum STEMI. Daneben halten sie die Elevation des ST-Segments in den inferioren Ableitungen, II ≥ III, für ein typisches Merkmal des EKG bei TTK Patienten[104].

Inoue et al. halten es aufgrund ihrer Untersuchungen zwar für möglich, die TTK von einem STEMI mit proximalem Verschluss des absteigenden Astes der linken Koronararterie (LAD) zu unterscheiden, nicht aber bei Okklusion des distalen Anteils dieses Gefäßes. Dementsprechend halten die Autoren das EKG nicht für eine zuverlässige Untersuchung um die TTK vom STEMI zu unterscheiden [105].

Tamaru et al. kritisierten an den vorangegangenen Untersuchungen, dass nicht der J-Punkt (Übergangspunkt von S zu ST) zur Ausmessung der ST-Strecken-Hebung genutzt wurde, und untersuchten, ob durch die Messung der ST-Elevation am J-Punkt eine diagnostische Unterscheidung zwischen TTK und STEMI möglich ist. Es stellte sich heraus, dass eine ST-Strecken-Hebung größer/gleich 1 mm in V_1 überwiegend mit dem AMI, nicht aber mit der TTK assoziiert ist. Statistisch noch besser zu diagnostizieren ist die TTK bei zusätzlichem Vorhandensein von mehr als einer ST-Strecken-Hebung in den Ableitungen V_3 bis V_5 [106].

Auch Kosuge et al. untersuchten die Unterschiede im EKG zwischen Patienten mit TTK und STEMI [107]. Dabei konnte die TTK durch die Kombination aus einer ST-Strecken-Senkung in Ableitung aVR und das Fehlen einer ST-Hebung in V_1 mit einer Sensitivität und Spezifität von über 90% diagnostiziert werden.

T-Welle

Mitsuma et al. zeigten anhand einer Betrachtung der Verlaufs-EKG von 9 Patienten mit TTK die Entwicklung und Veränderung der T-Welle [108]. Im Anschluss an die initiale ST-Strecken-Hebung kam es zur T-Negativierung, welche sich im Verlauf zunächst zurückbildete, um dann erneut in Form von sogenannten „giant T-waves“ (besonders tiefen T-Wellen), die mit einer QT-Zeit Verlängerung assoziiert waren, aufzutreten.

In systematischen Reviews zeigten unter Einbeziehung zahlreicher Studien insgesamt 61% [75] bzw. 64% [25] der Patienten Veränderungen der T-Welle im EKG. Da meist mehrere Ableitungen betroffen waren, schlussfolgerte man, dass T-Strecken-Veränderungen über das Versorgungsgebiet eines einzelnen Koronargefäßes hinauszugehen [110]. T-Negativierungen sind unspezifische Zeichen einer Erregungsrückbildungsstörung und treten demnach auch bei Patienten mit AMI auf. Zur Unterscheidung verglichen Kosuge et al. die negativen T-Wellen der TTK mit denen von STEMI Patienten nach Reperfusion des verschlossenen Gefäßes [111]. Sie fanden heraus, dass T-Negativierungen bei der TTK sowohl eine größere Amplitude besitzen, als auch in mehr Ableitungen als beim STEMI vorhanden sind.

Q-Zacke

Im Vergleich zum STEMI sind pathologische Q-Zacken bei der TTK signifikant seltener zu erkennen, was auf eine geringe Schädigung bzw. reversible Schädigung des Myokards hinweist [107]. In verschiedenen Untersuchungen wurden abnormale Q-Zacken in 21 bis 45% der Fälle dokumentiert [109,110]. Auffällig bei TTK Patienten ist, dass es sich beim Nachweis von Q-Zacken im akuten Stadium meist um ein transientes Q, welches sich im Verlauf zurückbildet, handelt [110]. Dies stimmt mit der fehlenden myokardialen Narbenbildung im kardialen MRT überein [7].

QT-Intervall

Die TTK ist in der Literatur in 50% bis 100% der Fälle mit einer Verlängerung der QT-Zeit assoziiert [41,112]. Abe et al. errechneten beispielsweise eine an der Herzfrequenz korrigierte QT-Zeit von durchschnittlich 500 msek [41]. Verschiedene Autoren stellten bei der Betrachtung

des zeitlichen Verlaufs von EKG-Veränderungen bei TTK Patienten fest, dass die Verlängerung der QT-Zeit mit negativen T-Wellen assoziiert ist [108,113]. Wittstein et al. konnten bei allen 19 untersuchten TTK Patienten innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn eine signifikante QT-Zeit Verlängerung auf durchschnittlich 542 msek feststellen, wobei zusätzlich, mit Ausnahme eines Patienten, auch tiefe, symmetrische T-Negativierungen nachzuweisen waren [33].
Ebenso scheint ein Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und der verlängerten QT-Zeit zu bestehen: In einem Fallbericht von Kurisu et al. führte eine Bradykardie im Verlauf der TTK zur Verlängerung der QT-Zeit und letztendlich auch zur Entwicklung einer Torsade de pointes Tachykardie [114]. Im Rückschluss darauf wurde deutlich, dass eine Anhebung der Herzfrequenz in solchen Fällen eine Torsade de pointes Tachykardie verhindern kann. Obwohl sich die Veränderungen der QT-Zeit nach Normalisierung der LV Funktion in den meisten Fällen zurückbilden [33], existieren einzelne Fallberichte, in denen die QT-Zeit-Verlängerung auch nach Abheilen der LV Wandbewegungsstörung festzustellen war [112].

Dib et al. konnten in einer Studie zeigen, dass ca. ein Drittel der untersuchten TTK Patienten jeweils ST-Strecken-Hebungen, T-Negativierungen oder nur unspezifische EKG-Veränderungen zeigten [52]. Zwischen den Gruppen gab es keine Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild, in der Ventrikelfunktion oder hinsichtlich der Prognose. Man schlussfolgerte, dass die TTK sich sowohl mit, als auch ohne ST-Stecken-Hebung präsentieren kann und somit sowohl beim STEMI als auch beim NSTEMI differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen ist.
Neben der „klassischen“ TTK mit „apical ballooning“ sind inzwischen, wie oben bereits beschrieben, auch alternative Formen der Wandbewegungsstörungen bekannt. Die häufigste Variante betrifft den mittleren Teil des linken Ventrikels [19]. Kurisu et al. gingen der Frage nach, ob bei diesen beiden häufigsten Formen auch Unterschiede im EKG festzustellen sind [115]. Die mittelventrikuläre Wandbewegungsstörung führte insgesamt zu geringer ausgeprägten Veränderungen im EKG, was sowohl die Anzahl von Ableitungen mit ST-Hebungen und/oder T-Negativierungen, als auch die Höhe der ST-Hebung in V_4 bis V_6 betrifft.
Der EKG-Vergleich zwischen männlichen und weiblichen TTK Patienten erbrachte für die Veränderung der ST-Strecke, der T-Welle und das Auftreten einer abnormalen Q-Zacke keine Unterschiede. Lediglich die QT-Zeit war bei Frauen im Akutstadium signifikant länger, ohne

dass dabei vermehrt Komplikationen entstanden. In den Folgeuntersuchungen war auch für diesen Parameter kein Unterschied zwischen Männern und Frauen mehr eruierbar [24].

3.3 Häufigkeit maligner Herzrhythmusstörungen

Ventrikuläre Arrhythmien gelten als häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit TTK und werden somit als wichtige klinische Komplikation der TTK angesehen.

Kammerflimmern

Beim Kammerflimmern führt eine Frequenz von über 300 Schlägen pro Minute [116] zu einem unkoordinierten Zucken des Herzens. Da keine mechanische Auswurfleistung resultiert, ist Kammerflimmern mit dem Leben nicht vereinbar und fordert umgehende Reanimationsmaßnahmen. Im EKG stellen sich chaotische Flimmerwellen mit unterschiedlicher Amplitude dar [10]. QRS-Komplexe sind nicht abgrenzbar.

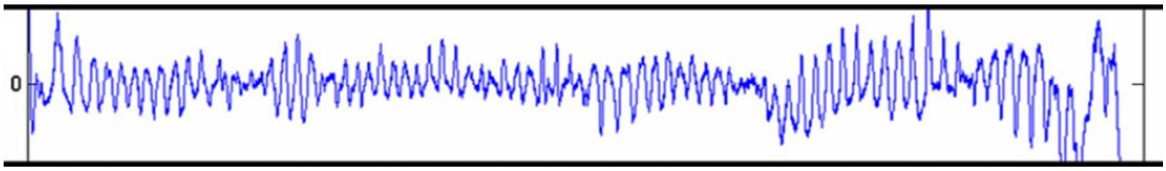


Abbildung 8: Elektrokardiographischer Befund bei Kammerflimmern [10]

Syed et al. ermittelten für das Kammerflimmern bei TTK Patienten eine Prävalenz von 1,8% [4]. Bonello et al. ermittelten eine höhere Zahl betroffener Patienten mit malignen HRST und sind der Auffassung, dass die Häufigkeit von malignen Rhythmusstörungen insgesamt unterschätzt wird. Da bei einigen Fällen des plötzlichen Herztodes die HRST nicht immer analysiert werden kann, wird die Zahl von TTK Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien höher geschätzt, als bisher publiziert [117].

Ventrikuläre Tachykardien

Als VT bezeichnet man mindestens drei aufeinanderfolgende verbreiterte QRS-Komplexe, deren Ursprung eine kreisförmige Erregung im Ventrikel („Reentry“) ist. Unabhängig vom Vorhof (AV-Dissoziation) erreichen sie eine Frequenz von über 100 Schlägen pro Minute [116]. Man unterteilt sie in anhaltende (länger als 30 Sekunden) und nicht anhaltende VT (kürzer als 30 Sekunden). Bezüglich ihrer Form unterscheidet man zwischen monomorphen (stabile,

gleichbleibende QRS Form) und polymorphen VT (Veränderung des QRS-Komplexes) [116]. Sie können spontan sowohl wieder in den Sinusrhythmus, aber auch in ein lebensbedrohliches Kammerflimmern übergehen.

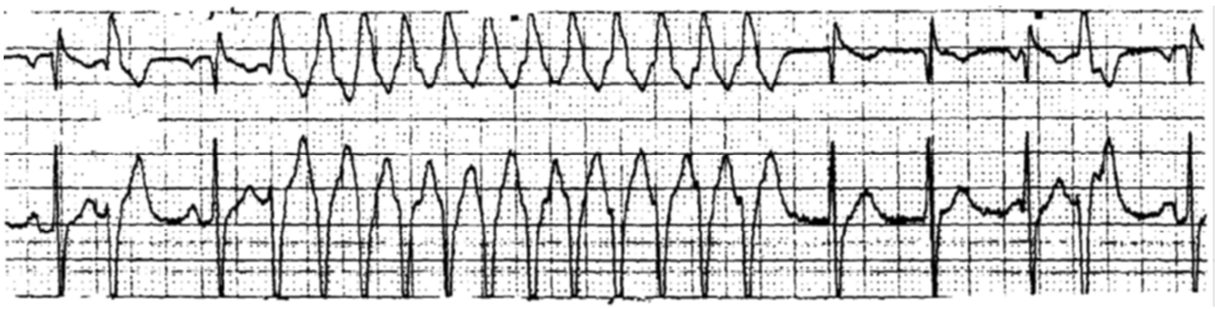


Abbildung 9: Elektrokardiographischer Befund einer limitierten, monomorphen VT [11]

Nach systematischer Betrachtung zahlreicher Fallserien wurde eine VT bei 2,2% der TTK Patienten detektiert [4]. Konety et al. berichten von einer Patientin, die erst Wochen nach der TTK und trotz vollständiger Normalisierung der ventrikulären Funktion eine symptomatische VT entwickelte. Die Autoren schlussfolgern daher, dass Arrhythmien sich unabhängig von der ventrikulären Kinetikstörung manifestieren können [11].

Torsade de pointes Tachykardie

Dass die TTK häufig mit einer Verlängerung der QT-Zeit assoziiert ist, wurde bereits erläutert. Denney et al. präsentierten einen der ersten Fallberichte, in dem es bei der TTK mit verlängerter QT-Zeit auch zur Entwicklung einer Torsade de pointes Tachykardie kam [118]. Bei einer Torsade de pointes Tachykardie handelt es sich um eine polymorphe ventrikuläre Tachykardie, mit der Besonderheit, dass die QRS-Komplex-Vektoren um eine isoelektrische Linie undulieren („Spitzenumkehr-Tachykardie“). Patienten mit Long-QT-Syndrom erleben die meist selbstlimitierenden Torsaden klinisch als Synkopen oder Schwindel [103].

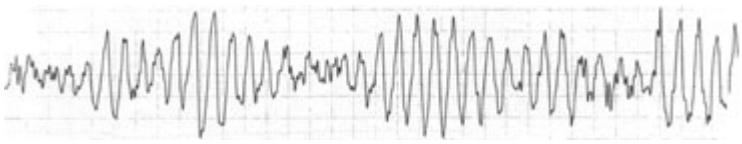


Abbildung 10: Elektrokardiographischer Befund einer Torsade de pointes Tachykardie [12]

Das Risiko, aufgrund einer TTK mit verlängerter QT-Zeit eine Torsade de pointes Tachykardie zu entwickeln, untersuchte die Arbeitsgruppe um Samuelov-Kinori [53]. Es zeigte

sich, dass eine längere QT-Zeit und das männliche Geschlecht zu Torsaden prädisponieren. Zusätzlich konnten bei 80% der betroffenen Patienten bekannte Risikofaktoren für eine Torsade de pointes Tachykardie festgestellt werden. Dabei handelt es sich beispielsweise um Hypokaliämie, Bradykardie oder die Einnahme QT-Zeit verlängernder Medikamente.

Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen

Es existieren in der Literatur bisher nur einzelne Berichte von TTK Patienten mit AV-Überleitungsstörungen. Erstmalig publizierten Nef et al. den Fall eines Patienten mit TTK, welcher einen AV-Block 3. Grades mit einem Ersatzrhythmus von 30 Schlägen pro Minute präsentierte (siehe Abbildung 11).

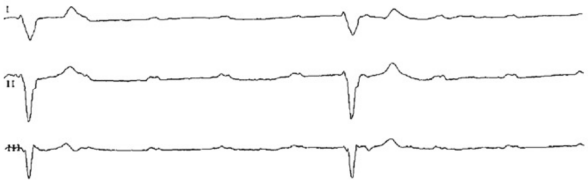


Abbildung 11: Elektrokardiographischer Befund eines AV-Blockes 3. Grades bei einem TTK Patienten [13]

Da der AV-Block auch nach der Erholung der Herzfunktion nachweisbar war, entschied man sich für die Implantation eines DDD-Schrittmachers [13]. Ein anderer Fallbericht beschreibt ebenfalls die Notwendigkeit der Schrittmacherimplantation, da die AV-Blockierung über die akute Phase der TTK hinaus vorhanden war [119].

Auch andere Formen der AV-Knoten-Blockierung wurden im Zusammenhang mit der TTK publiziert, wobei es sich um Einzelfälle handelt. So präsentierte sich in der Studie von Dib et al. ein TTK Patient mit einem AV-Block 2. Grades Typ Mobitz I, der neben einem Rechtsschenkelblock (RSB) auch nach Abklingen der TTK im EKG nachweisbar blieb. Ein anderer Patient erhielt aufgrund eines AV-Blockes 2. Grades Typ Mobitz II mit einer Herzfrequenz von 32 Schlägen pro Minute einen permanenten Herzschrittmacher. Allerdings ist bisher unklar ob die Implantation eines Herzschrittmachers nach der Erholung der LV Funktion bei Patienten mit TTK notwendig ist.

Asystolie

In dem systematischen Review von Syed et al. wird bei fünf von insgesamt 816 TTK Patienten über eine Asystolie berichtet [4]. Ein Fallbericht von Bahlmann et al. beschreibt eine TTK Patientin, die einen Herzstillstand mit nachgewiesener Asystolie dank frühzeitiger

Reanimation überlebte. Zwei Wochen nach dem initialen Ereignis erhielt diese einen permanenten Einkammer-Herzschrittmacher und erholte sich vollständig [120]. Eine Patientin der Untersuchungsgruppe von Dib et al. zeigte im EKG zunächst Pausen, die bis zu 7,4 Sekunden andauerten. Der klinische Verlauf verkomplizierte sich in Form einer Asystolie und erforderte lebensrettende Maßnahmen und die Implantation eines temporären Herzschrittmachers. In diesem Fall wurde auf einen permanenten Schrittmacher verzichtet [121].

Um Risikofaktoren für lebensbedrohliche Arrhythmien zu identifizieren, untersuchten Dib et al. 105 TTK Patienten und stellten bei sechs Frauen (5,7%) maligne HRST in Form von Kammerflimmern und Asystolie fest [121]. Im Vergleich zu TTK Patienten ohne klinische HRST zeigte sich, dass die Einnahme von β-Blockern bereits vor Ausprägung der TTK einen schützenden Einfluss in Bezug auf die Entwicklung maligner Arrhythmien zu haben scheint. Im Gegensatz dazu stellten die Autoren fest, dass Patienten mit über den Tag schwankenden R-R Abständen im EKG signifikant häufiger HRST entwickeln. Weiterhin konnten sie nachweisen, dass TTK Patienten mit malignen HRST schon vor Beginn der TTK häufiger Arrhythmien in Form von persistierendem oder paroxysmalem VHF, sowie AV- oder Sinusknoten Dysfunktionen hatten. Da auch diese HRST zu schwankenden R-R Intervallen führen, erhöht sich das Risiko zusätzlich.
Einen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnten Schneider et al. in Bezug auf HRST nicht feststellen [24].

4 Zielstellungen der Arbeit

EKG-Veränderungen bei Patienten mit TTK wurden bisher nur in kleineren Fallserien untersucht. In einzelnen Studien ist man der Frage nachgegangen, ob die TTK anhand von EKG-Kriterien von einem STEMI unterschieden werden kann [18]. Zudem wurde das Auftreten von malignen HRST in kleinen Fallserien oder Übersichtsarbeiten untersucht [4]. Systematische Daten fehlen hierzu allerdings.
Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, in einer großen Fallserie genaue EKG-Charakteristika von Patienten mit TTK zu eruieren. Dabei sollen zum einen EKG-Veränderungen bei der akuten Präsentation, sowie der Verlauf des EKG untersucht werden. Ein Hauptaugenmerk soll auf die Frage gelegt werden, wie häufig und welche relevanten HRST bei Patienten mit TTK auftreten. Dies kann wichtige Hinweise für die Überwachung und Therapie von Patienten mit TTK geben.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Welche EKG-Auffälligkeiten zeigen sich in der Akutphase der TTK (ST-Hebung, ST-Senkung, T-Negativierung, in welchen Ableitungen, QT-Zeit Verlängerung)?

2. Gibt es spezielle EKG-Kriterien für die Diagnose der TTK (z.B. in Differential-diagnose zum Myokardinfarkt)?

3. Bei wie vielen Patienten mit TTK treten HRST generell auf (VHF, AV-Block 1./2. Grades)?

4. Bei wie vielen Patienten treten maligne, lebensbedrohliche HRST auf (VT, Torsade de pointes Tachykardie, Kammerflimmern, Asystolie oder höhergradige SA- oder AV-Blockierungen mit konsekutiver Herzschrittmacher-Implantation)?

5. Ist das Auftreten von malignen HRST mit einer schlechten klinischen Prognose im Langzeitverlauf assoziiert?

5 Methoden

5.1 Einschluss der Patienten

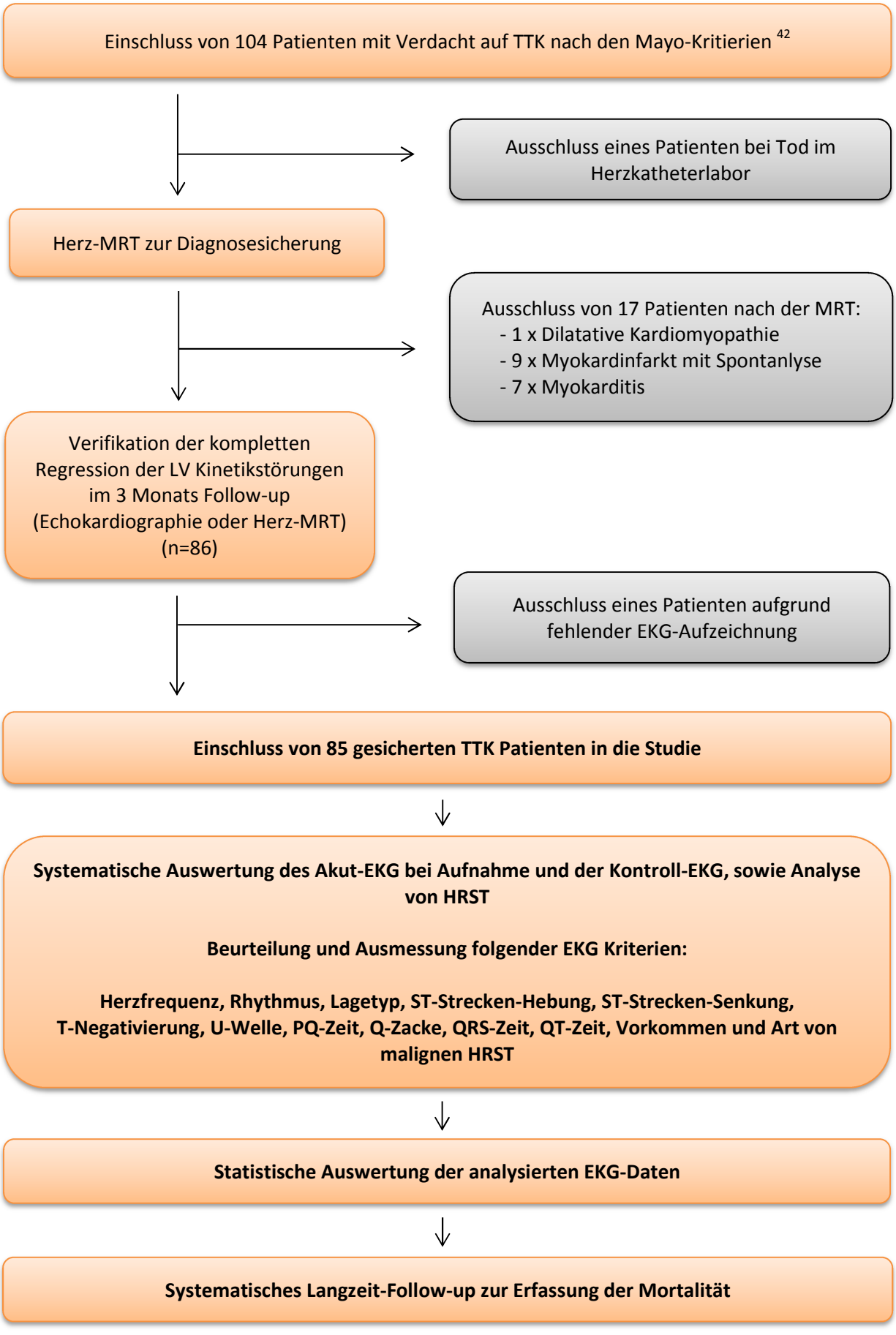
In dieser retrospektiven Studie wurden EKG-Daten von 85 Patienten mit TTK systematisch untersucht und ausgewertet. Die Aufnahme in die Studie erfolgte im Herzzentrum der Universität Leipzig bei Diagnose einer TTK. Eingeschlossen wurden die Patienten im Zeitraum von Januar 2008 bis Mai 2011. Vor Diagnose und Bestätigung der TTK stellten sich die Patienten initial mit den klinischen Zeichen eines AKS (STEMI, NSTEMI oder instabiler Angina pectoris) in der Klinik vor.

Die klinische Präsentation war hierbei teilweise sehr unterschiedlich. Typischerweise hatten die Patienten Brustschmerzen, daneben waren die häufigsten Symptome Luftnot, Übelkeit und Erbrechen, aber auch abdominale Schmerzen [122].

Die Vorstellung oder Klinikeinweisung der Patienten in das Herzzentrum Leipzig erfolgte über die klinikinterne Brustschmerzambulanz, den Notarzt oder eine periphere Klinik. Bei klinischer Präsentation eines AKS erhielten die Patienten neben der körperlichen Untersuchung ein 12-Kanal-EKG, eine Blutuntersuchung bezüglich kardialer Biomarker, sowie eine transthorakale Echokardiographie. Im Falle von ST-Hebungen im EKG wurde eine sofortige Koronarangiographie durchgeführt, bei fehlenden oder unspezifischen EKG-Veränderungen wurde die Herzkatheter-Untersuchung in der Regel innerhalb eines Tages nach der akuten Präsentation durchgeführt. Nach der Herzkatheter-Untersuchung erfüllten 104 Patienten nach oben beschriebenen Mayo-Kriterien die Diagnose einer TTK [42] (siehe Seite 13).

Wenn keine Ausschlusskriterien vorlagen erhielten die Patienten zur endgültigen Diagnosesicherung ein kardiales MRT. Die TTK wurde im MRT mittels der oben genannten definierten Kriterien diagnostiziert [7] (siehe Seite 13). Anhand des MRT wurden 17 Patienten aufgrund alternativer Diagnosen aus der Studienkohorte ausgeschlossen.
Abbildung 12 zeigt einen Überblick der Datenerhebung inklusive Ein- und Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie.

Abbildung 12: Fließschema zur Methodik und Datenerhebung



5.2 Erhebung der Patientendaten

Grundlage für die Studie bildet die systematische Auswertung der EKG von 85 TTK Patienten. Hierbei liegt das Hauptaugenmerk sowohl auf EKG-Veränderungen bei der akuten Präsentation, als auch im Verlauf. Bei Überweisung des Patienten aus einer peripheren Klinik wurde auch ein auswärts registriertes EKG der akuten Phase zur Auswertung herangezogen, um den Verlauf möglichst genau widerzuspiegeln.
Aufgrund fehlender systematischer Daten in der Literatur ist eines der Hauptziele der vorliegenden Studie, in einer großen Fallserie zu eruieren, wie häufig und welche relevanten HRST bei Patienten mit TTK auftreten. Zur Datenerhebung dienten die aufgezeichneten EKG der eingeschlossenen Patienten.

Zur Erfassung der Langzeit-Mortalität wurden alle Patienten nach einer minimalen Follow-up Dauer von 6 Monaten bis maximal 7 Jahren telefonisch mittels eines standardisierten Fragebogens befragt. Es wurde Kontakt zum Patienten selbst, dem behandelnden Hausarzt/ Facharzt oder ggf. Angehörigen aufgenommen. Dadurch konnte bei allen Patienten der Überlebensstatus eruiert werden.

5.3 Speicherung der Patientendaten

Zur übersichtlichen Erfassung und Speicherung der Daten von 85 TTK Patienten wurde mit Microsoft® Excel 2010 eine Tabelle erstellt. Nominale Daten mit dichotomen Antworten vom Typ "ja/nein" wurden zur Vereinfachung der folgenden statistischen Auswertung in Form von "1/0" dokumentiert. Die Daten lassen sich in vier Kategorien unterteilen:

Allgemeine Angaben zum Patienten
Neben den persönlichen Angaben aller Patienten interessieren vor allem Alter und Geschlecht. Das Datum der Klinikeinweisung entspricht der Aufnahme in die Studie und liegt somit im Zeitraum von Januar 2008 bis Mai 2011. Zusammen mit dem Entlassungstag lässt sich der Klinikaufenthalt in Tagen errechnen.

Kardiales Risikoprofil
Bei den Patienten wurden kardiale Risikofaktoren ermittelt: Neben dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus, sowie einer Hyperlipidämie wurde anhand von Größe und Gewicht der Body-Mass-Index (BMI) bestimmt. Nach Leitlinien der World

Health Organization (WHO) [125] liegt eine Adipositas ab einem BMI von 30 kg/m² vor. Als weiterer Risikofaktor wurde das Rauchen von Nikotin erfasst.

TTK assoziierte Angaben

Mittels Herzkatheter wurde jeder Patient der Kohorte auf das Vorhandensein einer KHK untersucht. Zudem wurde dokumentiert, ob ein für die TTK typisches „ballooning" in der Ventrikulographie registriert werden konnte. Wie im einleitenden Teil bereits beschrieben, kann die Wandbewegungsstörung unterschiedliche Abschnitte des Ventrikels betreffen [62].
Da das Auftreten einer psychischen oder physischen Stresssituation im Vorfeld der Erkrankung als charakteristisches Merkmal für die TTK gilt, wurden die Patienten genau über ein auslösendes Stressereignis befragt.

EKG-Daten

Die Dokumentation der EKG erfolgte in chronologischer Reihenfolge. Jedes EKG ist durch Datum und Uhrzeit genau definiert. EKG 1 wurde in der Akutphase (in der Regel bei Aufnahme im Krankenhaus oder durch den Notarzt) der TTK registriert. Je nach Dauer des Krankenhausaufenthalts ist eine unterschiedliche Anzahl von Folge-EKG für den einzelnen Patienten vorhanden (Median EKG Anzahl 3 [Interquartilsabstand 2-4)]. Jedes EKG wurde in gleicher Form exakt analysiert und systematisch ausgewertet.

Langzeit-Mortalität

Die Dokumentation der Langzeit-Mortalität erfolgte binär gemäß dem Überlebensstatus des Patienten.

5.4 EKG-Analyse

12-Kanal EKG

Für die Ausmessung und Auswertung der folgenden EKG-Charakteristika wurden in der vorliegenden Studie standardisierte 12-Kanal-EKG verwendet. Die Registrierung erfolgte auf kalibriertem EKG-Papier mit einem Vorschub von 50 mm/sek und einer Amplitude von 10 mm/mV. Die Ausmessung der EKG erfolgte mit einem standardisierten EKG-Lineal. Abbildung 13 zeigt die Position der Elektroden für die korrekte EKG Ableitung.

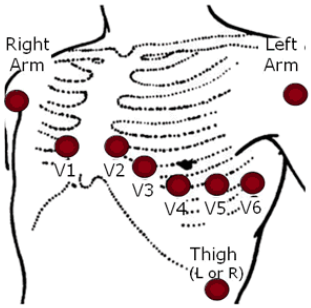


Abbildung 13: Schematische Darstellung der korrekten Elektrodenpositionen für die EKG-Registrierung [14]

Die Aufzeichnung von HRST erfolgte in einzelnen Fällen auch über ein Monitor-EKG, da die TTK Patienten in der Regel die ersten 48 Stunden nach Symptombeginn auf einer kardiologischen Intensivstation überwacht wurden. Obwohl in diesen Fällen keine Auswertung aller 12 Ableitungen möglich war, lieferten diese Aufzeichnungen wertvolle Informationen über das Auftreten und die Art insbesondere maligner Arrhythmien.
Einzelne Patienten erhielten neben dem Routine-EKG auch eine Erweiterung der Brustwandableitungen von V_7 bis V_9. Auffälligkeiten in diesen Ableitungen wurden für diese Fälle ebenfalls dokumentiert.

Rhythmus
Jedes EKG wurde auf das Vorliegen eines Sinusrhythmus‘ überprüft. Dieser präsentiert sich durch regelmäßige P-Wellen, denen stets ein QRS-Komplex folgt. Ein regelmäßiger Herzschlag ergibt sich aus annähernd gleichen Abständen der R-Zacken, welche per EKG-Lineal abgemessen wurden.
Eine regelmäßige Grundrhythmik ist auch beim Vorhofflattern nachweisbar. Die Flatterwellen zeigen sich als „Sägezahnmuster“ mit einer Frequenz von ca. 300/min und sind in den Ableitungen II, III und aVF am deutlichsten erkennbar. Je nach Überleitung der Vorhoferregung auf die Herzkammer lässt sich eine 2:1- bzw. 3:1-Überleitung ablesen.
Eine absolute Arrhythmie ist am häufigsten Folge eines VHF. In diesem Fall sind keine P-Wellen abgrenzbar und keine regelmäßigen Abstände der R-Zacken nachweisbar.
Des Weiteren wurde das Vorliegen eines Herzschrittmacher-EKG oder weiterer HRST (SA- oder AV-Blockierungen, supraventrikuläre oder ventrikuläre HRST) dokumentiert.

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde mit Hilfe eines standardisierten EKG-Lineals bestimmt. Dazu wurde die Skala der Herzfrequenz angelegt und nach drei "R"-Abständen in der Spalte mit 50 mm/sek Papiervorschub abgelesen. Bei Vorliegen eines VHF wurde durch mehrmaliges Anlegen und Messen ein durchschnittlicher Wert ermittelt. Eine Herzfrequenz von 60 bis 100 Schlägen pro Minute wird als normofrequent definiert [126]. Werte darunter gelten als bradykard, eine höhere Frequenz als tachykard.

Lagetyp

Anhand der QRS-Vektoren in den Extremitätenableitungen erfolgte die Bestimmung des Lagetyps. Durch das Eintragen der Summenvektoren (positiver Ausschlag minus negativer Ausschlag) in einen Cabrera Kreis lässt sich die elektrische Herzachse konstruieren und ablesen. Es wird zwischen Linkstyp, Indifferenztyp, Steiltyp, Rechtstyp und überdrehtem Links- oder Rechtstyp unterschieden.

ST-Strecken-Veränderung

Mit Hilfe der Amplitudenskala des EKG-Lineals wurde in allen Ableitungen der EKG überprüft, ob eine Hebung der ST-Strecke vorliegt. Die Messung erfolgte von der isoelektrischen Linie aus und wurde ab einem Anstieg von 0,1 mV, zunächst in nominaler Form, als vorhanden erfasst. Die ST-Strecke beginnt am J-Punkt, welcher das Ende des QRS-Komplexes darstellt (siehe Abbildung 14).

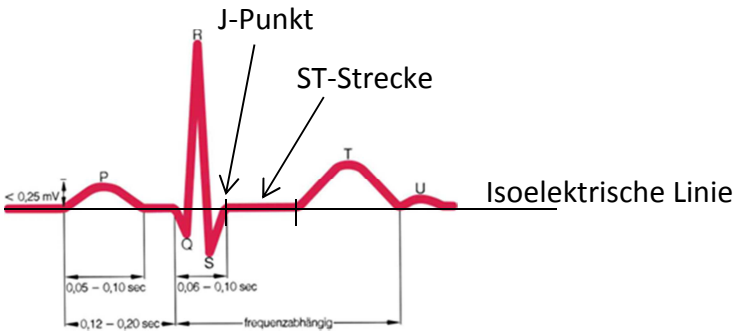


Abbildung 14: Markierung von J-Punkt, ST-Strecke und isoelektrischer Linie innerhalb eines normalen Herzzyklus (modifiziert nach Weiss [8])

Des Weiteren erfolgte die Auflistung aller Ableitungen, in denen eine ST-Strecken-Hebung messbar war. Ein metrischer Wert der Anhebung wurde in 0,05 mV-Schritten dokumentiert und entspricht dem höchsten zu messenden Anstieg aller Ableitungen.
In gleicher Form erfolgte die Dokumentation von ST-Strecken-Senkungen. Alle Senkungen ab 0,1 mV unterhalb der isoelektrischen Linie wurden neben den betroffenen Ableitungen und dem metrischen Wert der größten Amplitude dokumentiert.

T-Negativierung und U-Welle

Die normale T-Welle ist eine halbrunde, glatte, positive Welle, die der ST-Strecke entspringt. In der Ableitung V_1 kann die T-Welle physiologisch invertiert sein [99]. Jedes EKG wurde auf T-Negativierungen überprüft. Wenn vorhanden, erfolgte eine Auflistung aller betroffenen Ableitungen.
Die U-Welle ist eine kleine Welle niedriger Amplitude, die der T-Welle mit gleicher Polarität folgt [126]. Oft ist sie nicht sicher abgrenzbar. Ob und in welcher Ableitung eine U-Welle nachweisbar war, wurde für jedes EKG untersucht und dokumentiert.

PQ-Zeit und AV-Blockierungen

Die PQ-Zeit entspricht dem Zeitintervall vom Beginn der P-Welle bis zur Q-Zacke und beträgt normalerweise 120 bis 200 msek [126]. Für die exakte Messung wurde die Ableitung mit der besten Darstellung der P-Welle (meist Ableitung II) gewählt und, nach präzisem Anlegen des EKG-Lineals, die Zeit abgelesen. Es wurden mindestens drei PQ-Intervalle pro EKG gemessen und der Mittelwert dokumentiert. Im Falle eines VHF war die PQ-Zeit nicht messbar, da keine P-Welle vorhanden ist. Dies gilt ebenso für den SA-Block 3. Grades, wobei es sich um eine Überleitungsstörung der im Sinusknoten gebildeten Impulse auf die Vorhofmuskulatur handelt [94]. In der vorgesehenen Tabellenspalte für die PQ-Zeit wurde dies durch eine "0" gekennzeichnet.
Zur AV-Blockierung kommt es bei einer Störung der Erregungsüberleitung zwischen Vorhof und Kammer. Elektrokardiographisch können drei Grade eingeteilt werden [127]:
(1) Beim AV-Block 1. Grades ist die AV-Überleitung verzögert, aber alle Herzaktionen werden vom Vorhof übergeleitet. Das PQ-Intervall ist länger als 200 msek.
(2) Der AV-Block 2. Grades wird nochmals unterteilt: Bei der Wenckebach-Periodik oder dem Mobitz Typ I ist der AV-Knoten direkt blockiert. Die AV-Überleitungszeit wird bei jeder Herzaktion länger, bis eine Erregung blockiert wird. Die QRS-Komplexe sind schmal und die Prognose ist gut. Bei einem Mobitz Typ II liegt die Blockierung im Bereich oder

distal des HIS-Bündels. Es kommt zur unvorhergesehenen Blockierung mit der Gefahr des Überganges in einen totalen AV-Block.
(3) Beim AV-Block 3. Grades wird keine Vorhoferregung auf die Kammer übergeleitet. In vollständiger AV-Dissoziation schlagen Vorhof und Kammer regelmäßig, aber unabhängig voneinander. Je distaler die Blockierung im Reizleitungssystem lokalisiert ist, desto niederfrequenter und deformierter sind die QRS-Komplexe.
In der vorliegenden Studie wurde zum einen die Verlängerung der PQ-Zeit > 200 msek, und zum anderen der Grad der AV-Blockierung ermittelt und dokumentiert.

Q-Zacken

Alle Ableitungen wurden auf das Vorhandensein pathologischer Q-Zacken untersucht. Von einer abnormalen Q-Zacke spricht man ab einer Breite von 30 msek und/oder Tiefe von mehr als einem Viertel der folgenden R-Zacke. Es wurden sowohl das Auftreten, als auch die betroffenen Ableitungen dokumentiert.

QRS-Zeit und intraventrikuläre Leitungsstörungen

Der QRS-Komplex stellt die intraventrikuläre Erregungsausbreitung dar und wurde mit einem EKG-Lineal vom Beginn der Q-Zacke (bzw. dem frühesten Beginn des QRS Komplexes) bis zum Ende der S-Zacke gemessen. Die Zeit wurde als Durchschnittswert von mindestens drei Herzaktionen dokumentiert.
Eine Verbreiterung des QRS-Komplexes wurde ab einer gemessenen Zeit von ≥ 110 msek definiert. Neben der Dauer der intraventrikulären Erregungsausbreitungsstörung galt es, die Ursache dafür zu ermitteln. Es wurde zwischen einem Rechts- oder Linksschenkelblock (LSB) und dem Linksanterioren Hemiblock (LAHB) unterschieden.

QT-Zeit

Die Ausmessung der absoluten QT-Zeit erfolgte vom frühesten Punkt des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle. Für eine möglichst präzise Messung wurde die Strecke in mehreren Herzaktionen untersucht und der Durchschnittswert verwendet. Da die QT-Zeit von der Herzfrequenz abhängt, wurde für jedes EKG die korrigierte QT-Zeit (QT_c) anhand der Bazett-Formel errechnet und dokumentiert [101]:

$$QT_c = \frac{\mathbf{QT\ (sek)}}{\sqrt{\mathbf{R{-}R\ Intervall\ (sek)}}}$$

In Anlehnung an die Normwerte der AHA für die normale korrigierte QT-Zeit [99] ist der Wert einer QT-Zeit-Verlängerung in dieser Studie für Frauen ab einer QT_c von 460 msek und für Männer ab 450 msek definiert.
Bei Patienten mit einem VHF wurde zur Berechnung der Durchschnittswert der Herzfrequenz verwendet.

R/S-Umschlag und S-Persistenz

Die normale intraventrikuläre Erregungsausbreitung wird in den Brustwandableitungen durch das Ansteigen der R-Zacke und eine gleichzeitige Verkleinerung der S-Zacke abgebildet.

Abbildung 15: Brustwandableitungen (V_1 bis V_6) eines normalen EKG mit zunehmender R-Zacke und abnehmender S-Zacke; der R/S Umschlag befindet sich bei V_4 [15]

Bei einer normalen Entwicklung von R und S (vergleiche Abbildung 15) wird die R-Zacke entweder in V_3 oder spätestens in V_4 größer als die S-Zacke. Dies wird als R/S Umschlag bezeichnet [128]. Zur Erfassung dieser Daten wurde für jedes EKG die Ableitung, in der die R-Zacke erstmalig größer als die S-Zacke ist, bestimmt. Ist der Umschlagspunkt in Ableitung V_5 oder V_6, liegt eine verzögerte R-Progression vor. Die S-Zacke bildet sich im normalen EKG bis V_5 vollständig zurück. Ein bestehendes tiefes S in V_6 wird als S-Persistenz bezeichnet und wurde ebenfalls in allen EKG untersucht und, wenn vorhanden, dokumentiert.

Herzrhythmusstörungen

Neben der systematischen Untersuchung und Ausmessung der oben genannten EKG-Kriterien, soll anhand der vorliegenden Studie eine Aussage über die Inzidenz maligner HRST bei TTK Patienten getroffen werden. Zur Erfassung aller HRST im Krankheitsverlauf der TTK Patienten wurden zusätzlich Aufzeichnungen der Monitor Überwachung genutzt, auch wenn es sich dabei nicht um 12-Kanal-EKG handelte.

Jedes Standard-EKG wurde auf ventrikuläre Extrasystolen (VES) untersucht. Es handelt sich um den vorzeitigen Einfall eines deformierten und verbreiterten (>110 msek) QRS-Komplexes. Folgt jedem QRS-Komplex eine VES, handelt es sich um einen Bigeminus. Folgen jedem QRS Komplex zwei VES, liegt ein Trigeminus vor.

VT werden als mindestens drei aufeinanderfolgende verbreiterte QRS-Komplexe definiert, die unabhängig vom Vorhof mit hoher Frequenz schlagen. Anhand ihrer Form wurden sie in monomorphe und polymorphe unterschieden. Eine besondere polymorphe VT stellt die Torsade de pointes Tachykardie dar, die meist mit einem vorangegangenen Long-QT-Syndrom assoziiert ist. Auch diese Form der HRST wurde bei allen Patienten untersucht.

Ein Kammerflimmern wird bei einer Frequenz von über 300 Schlägen pro Minute und lediglich chaotischer Flimmerwellen unterschiedlicher Amplitude im EKG diagnostiziert.

Bei der Asystolie zeigt sich im EKG eine „Null-Linie“. Sie kann nur Sekunden anhalten und Vorstufe eines ventrikulären Ersatzrhythmus‘ sein. Neben dem SA- oder AV-Block 3. Grades stellt sie eine Indikation zur Schrittmachertherapie dar. Da die Synkope das klinische Korrelat einer bradykarden HRST ist, wurde diese anamnestisch abgefragt. Ebenso wurde erfasst, ob Patienten einen Herzschrittmacher erhalten haben.

Zusammenfassend wurden folgende HRST im EKG der TTK Patienten untersucht und dokumentiert:

- VHF
- Vorhofflattern
- SA-Blockierungen
- AV-Blockierungen
- VES, Bigeminus, Trigeminus
- VT (monomorph oder polymorph)
- Torsade de pointes Tachykardie
- Kammerflimmern
- Asystolie

5.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der tabellarisch gesammelten Daten erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows Version 19 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Anhand einer deskriptiven Statistik wurden zunächst empirische Daten für die Beschreibung des Patientenkollektivs ermittelt. Absolute Daten, wie Geschlecht oder Präsentation eines Stressereignisses vor dem Auftreten der TTK, werden in Anzahl und Prozent der Patienten ausgedrückt. Für kontinuierliche Werte wie Alter oder BMI wurden jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

Die EKG-Daten jedes einzelnen Patienten wurden exakt und standardisiert ausgewertet (siehe Kapitel 5.4 EKG-Analyse).

Unterscheide zwischen TTK Patienten mit versus keiner HRST wurden mittels Chi-Quadrat und t-Tests verglichen. Durch den Vergleich der klinischen Charakteristika und MRT-Merkmale sollte überprüft werden, ob signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne maligne HRST bei TTK Patienten bestehen. Hierzu wurden neben Korrelationsanalysen mittels Spearman Tests auch lineare Regressionsanalysen durchgeführt.

Weiterhin wurde der Überlebensstatus mit Kaplan-Meier Kurven zwischen Patienten mit und ohne HRST im Langzeitverlauf untersucht und statistische Unterschiede mittels des log-rank Testes überprüft. Um festzustellen, ob maligne HRST auch ein unabhängiger Prädiktor für die Langzeit-Prognose sind, wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Zunächst wurden potentiell prognostische Variablen in einer univariaten Cox-Regressionsanalyse getestet und signifikante Variablen schließlich in das multivariable Cox-Regressionsmodell eingeschlossen.

Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant gewertet.

6 Ergebnisse

6.1 Patientenkollektiv

Geschlecht

Die vorliegende Studie schließt 85 Patienten mit TTK ein, wovon 72 weiblich (85%) und 13 männlich (15%) sind.

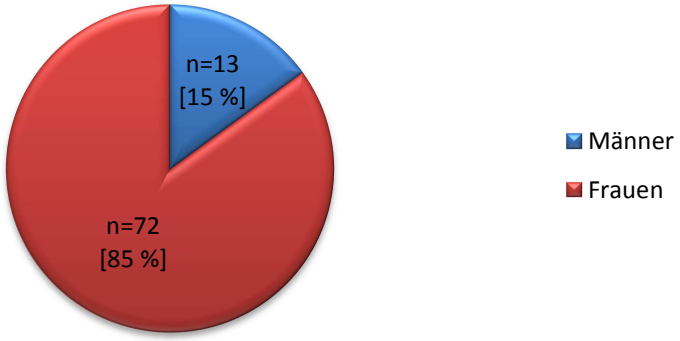


Abbildung 16: Geschlechterverteilung der Patientenkohorte

Alter

Die Patienten waren bei Studieneinschluss durchschnittlich 71 ± 10 Jahre alt. Die Frauen hatten dabei ein mittleres Alter von 71 ± 10 Jahren und die Männer von 74 ± 10 Jahren. Folgendes Diagramm zeigt die Altersverteilung der untersuchten 85 TTK Patienten. In den Balken ist die jeweilige Anzahl (n) von Frauen und Männern in dieser Altersgruppe abzulesen. Während mit 34 Patienten die größte Gruppe zwischen 70 und 79 Jahren ist, bilden auch drei weibliche Patienten eine Altersgruppe ≤ 49 Jahre.

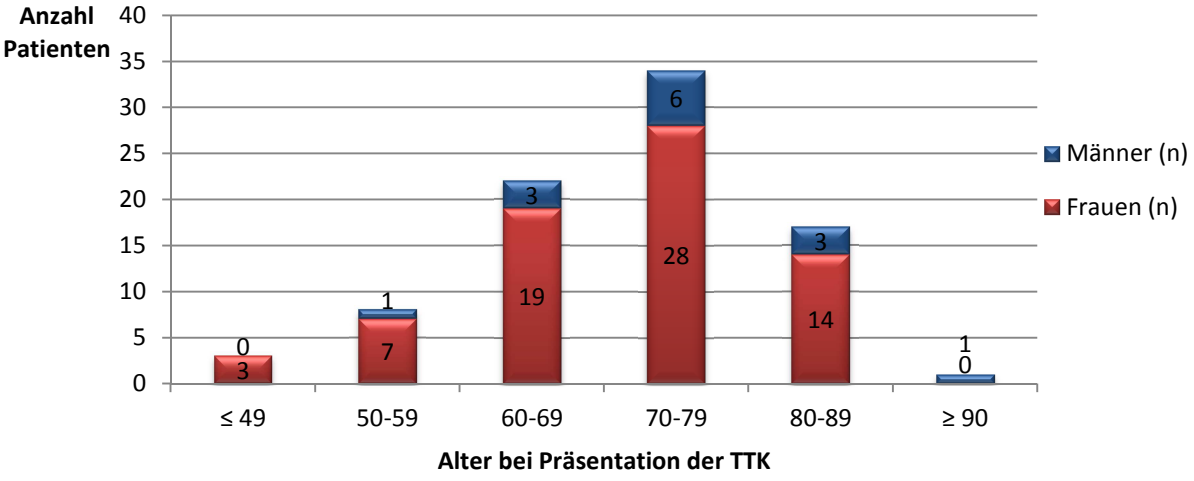


Abbildung 17: Altersverteilung der Patientenkohorte

Klinische Präsentation

Das häufigste klinische Symptom in der Akutphase der Erkrankung waren Brustschmerzen und/oder Dyspnoe, welche 75 Patienten (88%) angaben. Eine Synkope erlitten 11 Patienten (15%) der Kohorte. Es entwickelten vier Patienten (5%, zwei Frauen, zwei Männer) einen kardiogenen Schock. Insgesamt verstarben vier Patienten (5%) in der akuten Phase der TTK (siehe Abschnitt *Akutes Management und Komplikationen*).

Risikofaktoren

Für alle 85 TTK Patienten wurde das kardiale Risikoprofil erfasst. Mit 65 betroffenen Patienten (76%) stellte die arterielle Hypertonie den häufigsten Risikofaktor dar. An einem Diabetes mellitus waren 24 der 85 untersuchten Patienten (28%) erkrankt. Eine Hyperlipidämie war bei 21 Patienten (25%) nachweisbar. Der durchschnittliche BMI betrug für alle Patienten 26 ± 5 kg/m^2. Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) lag bei 18 Patienten (21%) vor. Ein Nikotinabusus wurde von 16 Patienten (19%) angegeben.

Auslösendes Stressereignis

Abbildung 18 stellt sowohl die Verteilung, als auch die konkreten Stressereignisse graphisch dar:

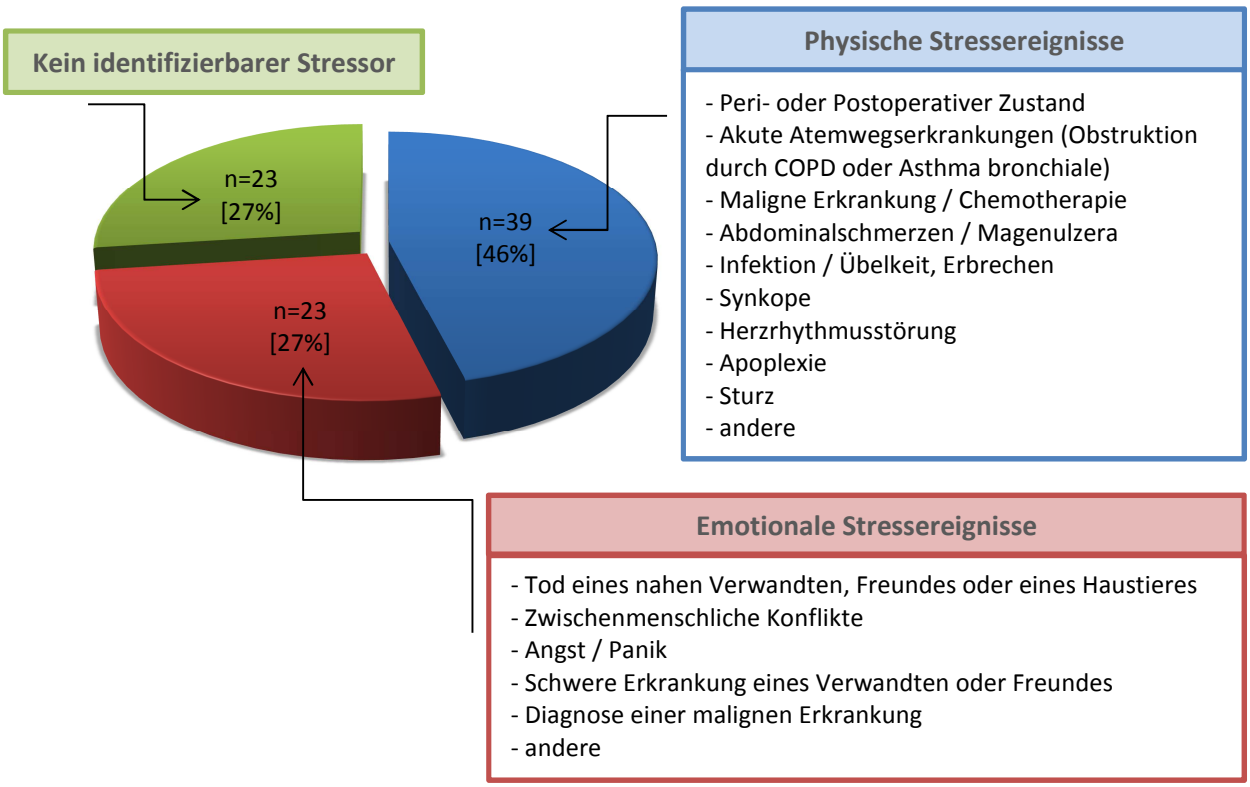


Abbildung 18: Art und Häufigkeit auslösender Stressereignisse der untersuchten 85 TTK Patienten

Ein Stressereignis als Trigger der TTK konnte bei 62 Patienten (73%) identifiziert werden. Insgesamt berichteten 23 Patienten (27%) von einem emotionalen und 39 Patienten (46%) von einem physischen Stressor. Bei 23 Patienten (27%) konnte auch nach eingehender Befragung kein Stresstrigger ermittelt werden.

Koronarangiographie und Ventrikulographie

In der Herzkatheter-Untersuchung wurden alle Patienten auf eine KHK untersucht. Bei 15 von 85 Patienten (18%) konnten Zeichen einer KHK nachgewiesen werden. Es handelte sich dabei allerdings um leichte bis mittelgradige Stenosen in der Regel des rechten Koronargefäßes, die die ausgeprägte apikale Wandbewegungsstörung nicht erklären konnten.

Bei allen 85 TTK Patienten dieser Studie wurden anhand einer Ventrikulographie die Pumpleistung und Wandbewegungsstörungen der linken Herzkammer ermittelt. Ein typisches apikales Ballooning zeigten 63 Patienten (74%), während sich bei 23 Patienten (27%) ein mittelventrikuläres Ballooning darstellen ließ. Eine basale Akinesie ließ sich bei keinem der 85 Patienten nachweisen.

Kardiale Biomarker

Troponin T war in 93% der Fälle (n=79) erhöht. Mit durchschnittlich 1.1 ± 1.9 ng/ml liegt im Vergleich zu der ausgeprägten Kinetikstörung nur ein mäßiger Anstieg vor. Auch die CK und deren Isoenzym CK-MB waren bei 53 (n=46) und 65% (n=55) der untersuchten Patienten erhöht. Im Durchschnitt lag der Wert der CK bei 4.3 ± 5.3 µmol/l/s und die CK-MB bei 0.5 ± 0.6 µmol/l/s und somit ebenfalls nur marginal erhöht vor.

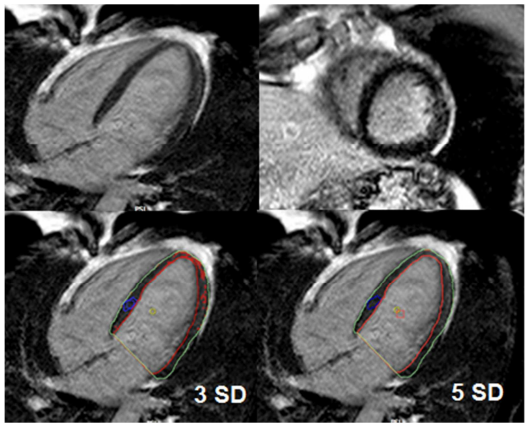
Ergebnisse der MRT

Bei 75 von 85 TTK Patienten dieser Studie wurde die Diagnose zusätzlich durch ein MRT gesichert (Tabelle 2). Ausschlusskriterien stellten bei 6 Patienten ein vorhandener Herzschrittmacher, sowie bei 4 Patienten eine Klaustrophobie dar. Zusätzliche Angaben aus der MRT-Untersuchung betreffen die LV Funktion des Herzens sowie Komplikationen und Nebendiagnosen der TTK. Bei 6 Patienten (7%) konnte eine diskrete Fibrose im Bereich der LV Wandbewegungsstörungen identifiziert werden (siehe Abbildung 19).

Tabelle 2: Zusätzliche Befunde der MRT-Untersuchung von 75 TTK Patienten

LV EF in %	45.8 ± 9.2
LV enddiastolisches Volumen in ml	136.6 ± 34.5
LV endsystolisches Volumen in ml	74.1 ± 26.8
Pleuraerguss – n (%)	23 (27)
Perikarderguss – n (%)	30 (35)
Thrombus – n (%)	1 (1)
Rechtsventrikuläre Beteiligung – n (%)	26 (31)
Myokardiales Ödem – n (%)	78 (92)
Diskrete Fibrose (< 5 SD) – n (%)	6 (7)

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung präsentiert;
SD = Standardabweichung



obere Abbildungen: Late-Gadolinium-Enhancement Sequenz im Herz MRT

untere Abbildungen: Detektion/Quantifizierung des Late-Gadolinium-Enhancements mittels spezifischer Auswertesofteware. Es zeigt sich die Detektion einer diskreten Fibrose (rote Markierung links) bei einem Grenzwert >3 SD gegenüber gesundem Myokard (blaue Kontur), aber nicht bei >5 SD im Vergleich zum gesunden Myokard (blau markiert).
rote Kontur: subendokardiale Grenze
grüne Kontur: subepikardiale Grenze

Abbildung 19: TTK Patient mit diskreter Fibrose des LV (adaptiert nach Eitel et al. [7])

Akutes Management und Komplikationen

In der akuten Phase der TTK verstarben vier Patienten (5%). Bei zwei Patientinnen war ein plötzlicher Herztod die Ursache, wobei in einem Fall ein Kammerflimmern nachweisbar war. In einem Fall war ein Hypophysentumor ursächlich beteiligt (nicht-kardialer Tod). Bei einem männlichen Patienten war ein Badeunfall mit Beinahe-Ertrinken Auslöser der TTK. Bei Asystolie wurde dieser Patient prolongiert reanimiert. Er verstarb nach kompliziertem Verlauf mit zusätzlichem Apoplex letztlich an einem Multiorgandysfunktionssyndrom. Insgesamt wurden 9 Patienten (11%) kardiopulmonal reanimiert. Vier Patienten (5%, zwei Frauen, zwei Männer) entwickelten in der Akutphase einen kardiogenen Schock und

überlebten nach maximaler intensivmedizinischer Therapie und zum Teil durch Unterstützung des Herzens durch eine IABP.

6.2 EKG-Charakteristika

Bei allen 85 TTK Patienten erfolgte eine detaillierte Auswertung der im klinischen Verlauf registrierten EKG. Während in der akuten Phase der TTK 100% der Kohorte (n=85) ein auswertbares EKG besitzen (im Folgenden als EKG 1 bezeichnet), nimmt die Anzahl der EKG-Aufzeichnungen je nach Dauer des Klinikaufenthalts und der Notwendigkeit einer Kontrolluntersuchung ab. Ein 2. EKG ist bei 78 Patienten (92%) vorhanden, EKG 3 und EKG 4 jeweils bei 54 (64%) und 22 Patienten (26%). Es folgen die Ergebnisse der ausgewerteten EKG-Charakteristika.

Rhythmus

In der akuten Phase der TTK präsentierten 66 Patienten (78%) einen Sinusrhythmus. Bei 17 Patienten (20%) war ein VHF nachweisbar. Daneben präsentierten 2 Patienten (2%) einen AV-Block 3. Grades bei vollständiger AV-Dissoziation, die daraufhin einen Herzschrittmacher erhielten. Während der Anteil von Sinusrhythmus und VHF zunächst konstant blieb, entwickelte ein Patient in EKG 2 einen SA-Block. Im weiteren Verlauf nimmt der Anteil des VHF bei Abnahme der Patienten mit mehreren registrierten Folge-EKG, im Gegensatz zu den Patienten mit Sinusrhythmus, minimal zu. Das folgende Diagramm zeichnet den Verlauf der registrierten Herzrhythmen, bezogen auf die Anzahl registrierter EKG, auf.

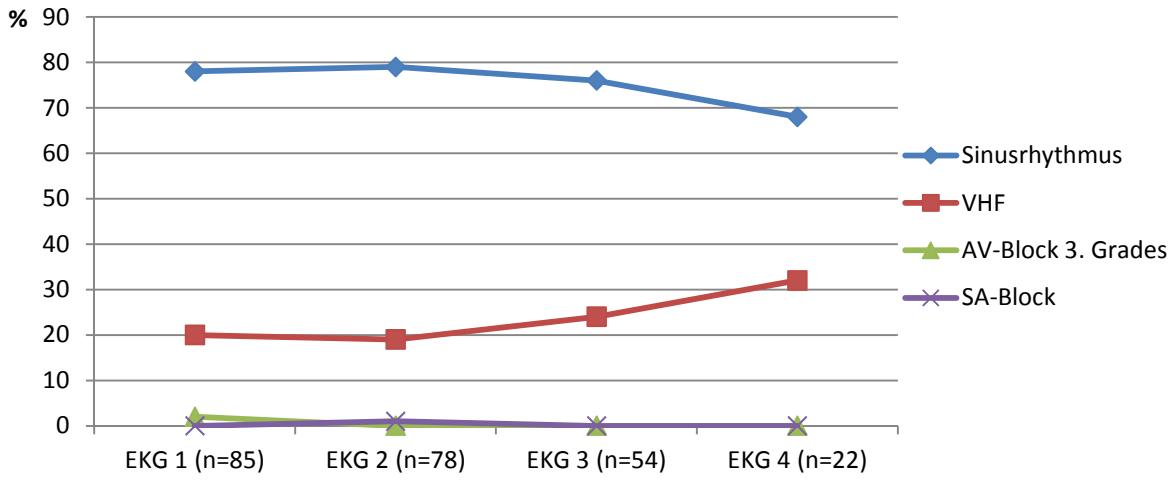


Abbildung 20: Prozentuale Verteilung des Herzrhythmus im Verlauf

Herzfrequenz

Die durchschnittliche Herzfrequenz (beats per minute [bpm]) betrug bezogen auf EKG 1: 89.3 ± 27.6 bpm; EKG 2: 76.1 ± 29.6 bpm; EKG 3: 85.8 ± 22.2 bpm und EKG 4: 90.6 ± 18.1 bpm.

Lagetyp

Der am häufigsten registrierte Lagetyp der akuten Phase war der Linkstyp (n=35 [41%]). Zusammen mit dem Indifferenztyp (n=15 [18%]) und dem Steiltyp (n=9 [11%]) präsentierten 70% der Patienten einen physiologischen Lagetyp im EKG des akuten Krankheitsstadiums. Knapp 30% der Patienten (n=25) zeigten in dieser Phase einen überdrehten Linkstyp, der zu 80% mit einem LAHB assoziiert war. Bei einem Patienten war ein Rechtslagetyp nachweisbar. Das prozentuale Verhältnis der physiologischen Lagetypen im Gegensatz zu überdrehtem Linkstyp und Rechtstyp änderte sich kaum im Verlauf und ist im folgenden Diagramm graphisch dargestellt.

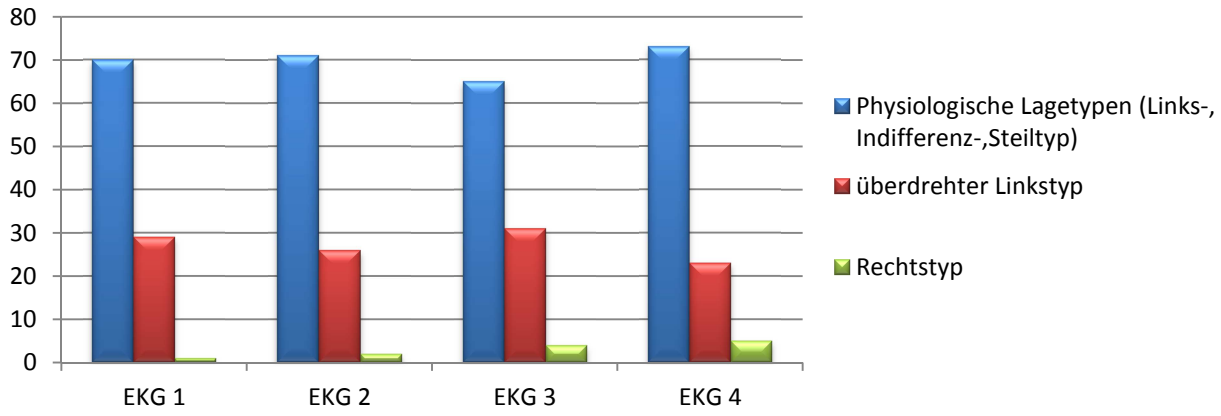


Abbildung 21: Prozentuale Verteilung der Lagetypen im Verlauf

Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle

ST-Strecken-Hebungen und T-Negativierungen gelten als typische Veränderungen in der Akutphase der TTK. Folgende Merkmale waren bei 85 Patienten dieser Studie nachweisbar: ST-Strecken-Hebungen zeigten 46 Patienten (54%), während T-Negativierungen bei 50 Patienten (59%) im akuten Krankheitsstadium nachweisbar waren.

Im Verlauf nahm die Häufigkeit der ST-Hebungen ab, während T-Negativierungen auf über 90% der TTK Patienten anstiegen. Der prozentuale Verlauf ist in folgendem Diagramm dargestellt:

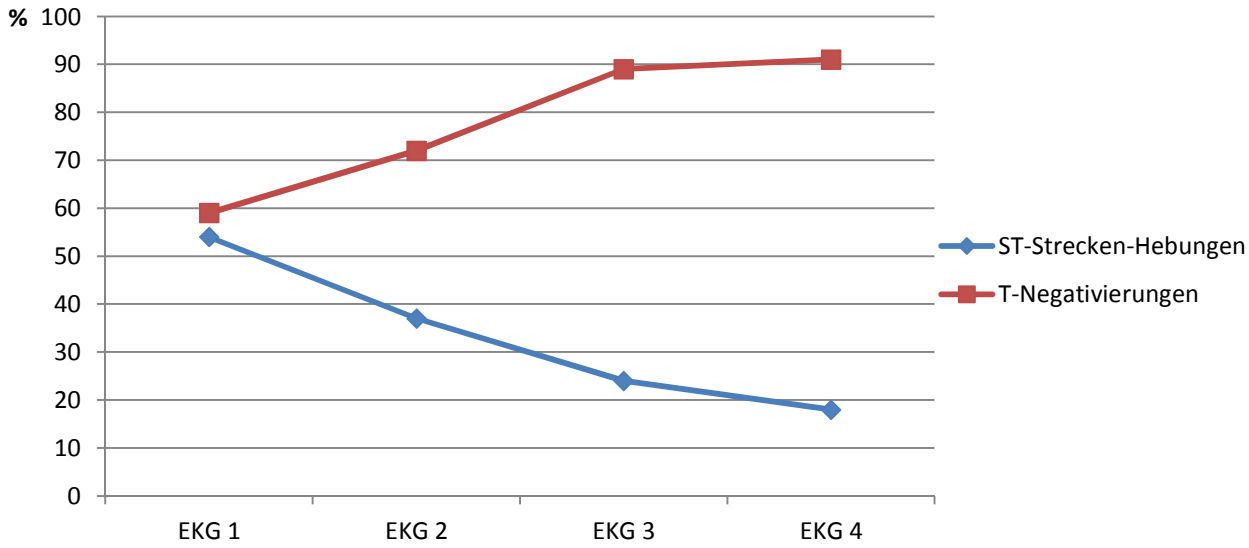


Abbildung 22: Prozentualer Verlauf des Auftretens von ST-Strecken-Hebungen und T-Negativierungen

Unabhängig vom Krankheitsstadium betrug die durchschnittliche Höhe der ST-Hebungen 0.2 ± 0.1 mV.

In welchen Ableitungen des Akut-EKG die ST-Strecken-Hebungen nachweisbar waren, zeigt Abbildung 23:

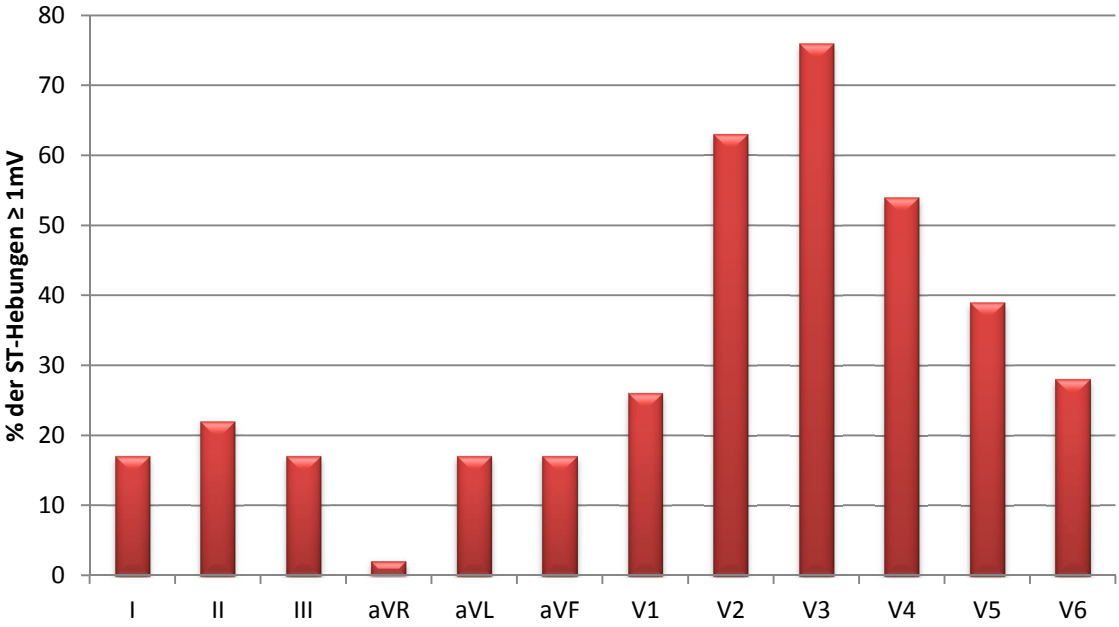


Abbildung 23: Prozentuale Verteilung der ST-Strecken-Hebungen auf die EKG-Ableitungen

ST-Strecken-Senkungen waren mit 0.1 ± 0.0 mV gering ausgeprägt und in der akuten Phase bei lediglich 17 Patienten (20%) nachweisbar.

Pathologische Q-Zacke und U-Welle

Pathologische Q-Zacken waren im Akut-EKG bei 12 Patienten (14%) nachweisbar. Eine U-Welle war in 4% der Fälle (n=3) im Akut-EKG vorhanden. Auch in Folge-EKG kam sie nur sporadisch vor und konnte im EKG 4 bei keinem Patienten mehr nachgewiesen werden.

PQ-Zeit

Die durchschnittliche PQ-Zeit (ms) war normal und im EKG-Verlauf der TTK sehr ähnlich: EKG 1: 165.1 ± 27.5 ms; EKG 2: 167.0 ± 25.2 ms; EKG 3: 162.7 ± 25.5 ms; EKG 4: 169.3 ± 28.7 ms.

QRS-Zeit und Blockbilder

Die Ausmessung des QRS-Komplexes ergab folgende durchschnittliche Dauer (ms): EKG 1: 101.1 ± 18.5 ms; EKG 2: 99.9 ± 17.5 ms; EKG 3: 99.8 ± 16.5 ms und EKG 4: 103.6 ± 21.3 ms.

Eine verlängerte QRS-Zeit ≥ 120 ms war bei 11 Patienten (13%) im Akut-EKG auffällig. Verteilung und Anzahl einzelner Arten der Blockbilder, bezogen auf den Verlauf der TTK, stellt Tabelle 3 dar:

Tabelle 3: Arten und Häufigkeit von Blockbildern im EKG-Verlauf der TTK

	EKG 1 (n=85)	EKG 2 (n=78)	EKG 3 (n=54)	EKG 4 (n=22)
Blockbild (QRS > 120 ms) n (%)	11 (13)	9 (12)	6 (11)	5 (23)
LSB	8 (9)	6 (8)	3 (6)	3 (14)
RSB	3 (4)	3 (4)	3 (6)	2 (9)
LAHB	20 (24)	16 (21)	12 (22)	5 (23)
Bifaszikulärer Block	3 (3)	4 (5)	3 (6)	2 (9)

Verlängerung der QT-Zeit

Die Ausmessung der QT-Zeit ergab im EKG-Verlauf folgende durchschnittliche Werte (ms): EKG 1: 387.3 ± 75.3 ms; EKG 2: 413.5 ± 62.4 ms; EKG 3: 416.2 ± 62.5 ms und EKG 4: 401.4 ± 47.5 ms.

Da die QT-Zeit von der Herzfrequenz abhängig ist, wurde sie mit Hilfe der Bazett-Formel [101] korrigiert. Im Akut-EKG betrug die durchschnittliche QT_c 462.1 ± 51.6 ms. Im Verlauf stieg diese erneut an (EKG 2: 480.1 ± 47.2 ms), um im 3. EKG einen Höchstwert von 491.2 ± 43.4 ms zu erreichen. In EKG 4 sinkt sie minimal auf 485.1 ± 42.7 ms ab. Die

Werte der durchschnittlichen QT_c sind, inklusive Markierung des Normbereiches für Frauen und Männer, in Abbildung 24 ersichtlich.

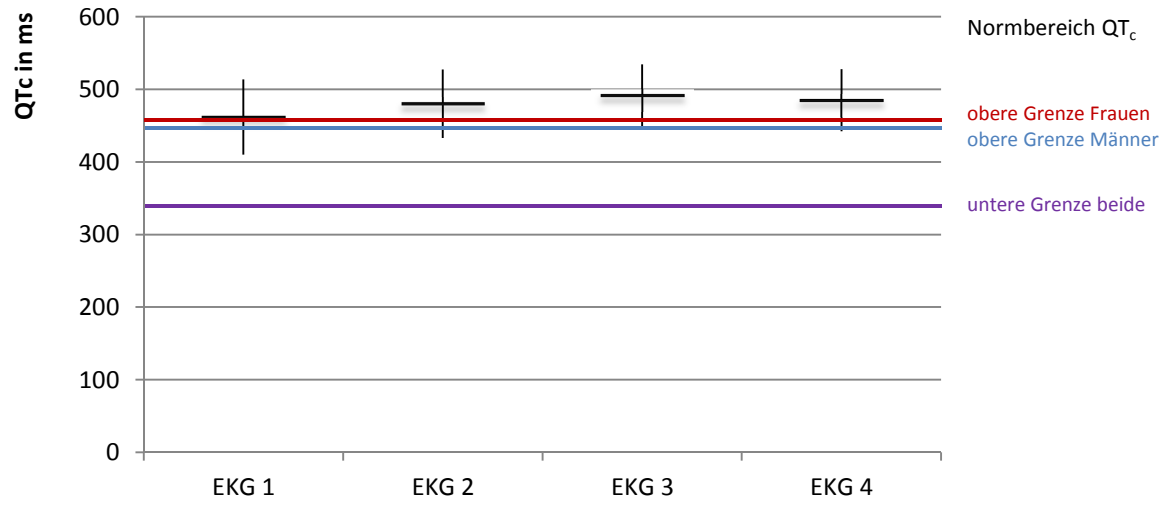


Abbildung 24: Durchschnittliche QTc im Verlauf

Ein ähnlicher Verlauf wie in den konkreten Zeiten der durchschnittlichen QT_c zeigt sich im prozentualen Anteil von Patienten mit einer verlängerten QT_c-Zeit. Während im EKG 1 der akuten Phase bereits 41% der untersuchten Patienten über dem festgelegten oberen Grenzwert (Frauen: 460 ms und Männer 450 ms) lagen, waren es in den darauf folgenden EKG-Aufzeichnungen 64 und 72%. Auch im 4. EKG sind noch fast 70% von einem Long-QT-Syndrom betroffen.

R/S-Umschlag und S-Persistenz

Zur Erfassung des R/S Umschlags wurde für jedes EKG die Ableitung, in der die R-Zacke erstmalig größer als die S-Zacke ist, bestimmt. Es zeigte sich ein ähnlicher prozentualer Verlauf in allen 4 Verlaufs-EKG, welcher in folgendem Diagramm veranschaulicht wird. Mit 36, 42, 50 und 45% aller untersuchten EKG ist der physiologische R/S Umschlag in V_4 bei dieser Gruppe von TTK Patienten in allen Phasen der Erkrankung am häufigsten.

Im Diagramm ist erkennbar, dass ein gewisser Anteil der Patienten den R/S Umschlag erst in den Ableitungen V_5 oder V_6 präsentiert. Bei 45% der Patienten ließ sich in der akuten Phase eine S-Persistenz diagnostizieren. Im Verlauf nimmt der Anteil über 35% (EKG 2 und 3) bis hin zu 27% im 4. EKG ab.

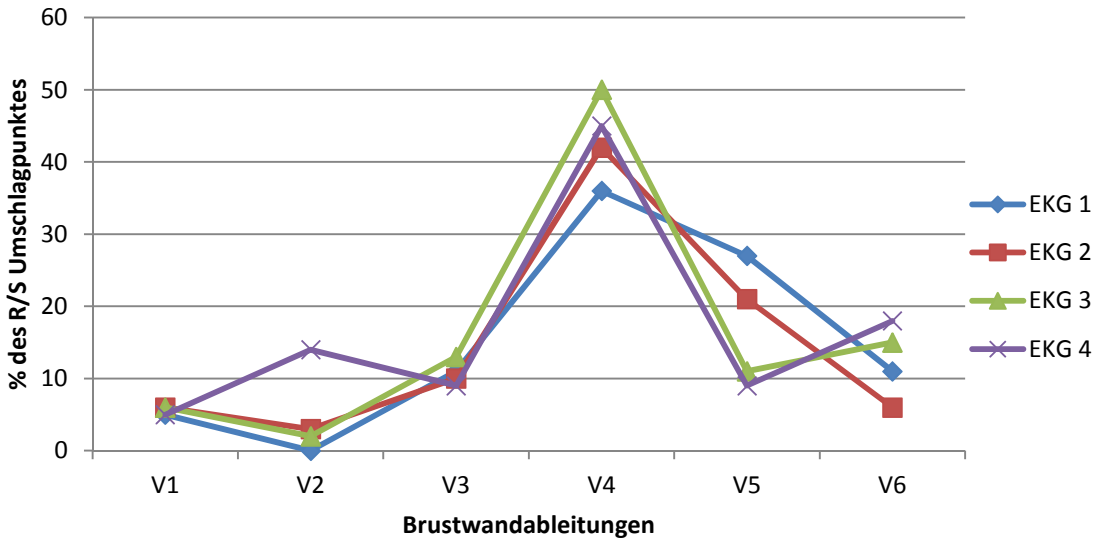


Abbildung 25: Ableitungen des R/S Umschlags im EKG-Verlauf

6.3 Inzidenz und Art von Herzrhythmusstörungen

Das Vorkommen von HRST wie beispielsweise VHF, Vorhofflattern, SA- oder AV-Blockierungen, VES, VT (monomorph oder polymorph), Torsade de pointes Tachykardien, Kammerflimmern und Asystolie wird in den folgenden Abschnitten dargestellt:

Supraventrikuläre HRST

Bei 17 Patienten (20%) ließ sich ein VHF im Akut-EKG diagnostizieren. In wenigen Fällen war dieses bereits bekannt. Nicht bei allen Patienten kann eine Aussage getroffen werden, ob dieses VHF schon vor Ausprägung der TTK vorhanden war oder in deren Folge entstanden ist. Bei drei Patienten war es nur in der Akutphase nachweisbar.

Ein 84-jähriger Patient entwickelte im Verlauf der TTK einen SA-Block 3. Grades mit einem bradykarden ventrikulären Ersatzrhythmus mit bis zu lediglich 36 Schlägen pro Minute. Daraufhin wurde die Indikation zur Schrittmacherimplantation gestellt.

Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen

Im Akut-EKG von 6 Patienten (7%) konnte bei einer PQ-Zeit über 200 ms ein AV-Block 1. Grades diagnostiziert werden. Bei drei dieser Patienten ließ sich der AV-Block auch im Folge-EKG nachweisen. Im Verlaufs-EKG von zwei Patienten ließ sich der AV-Block durch den Übergang in ein VHF aufgrund fehlender P-Wellen nicht mehr nachweisen. Ein Patient entwickelte zusätzlich einen SA-Block 3. Grades und erhielt bei einem Ersatzrhythmus von 36 Schlägen pro Minute einen Herzschrittmacher (siehe *Supraventrikuläre HRST*).

Zwei Patienten (2%) präsentierten im Akut-EKG einen AV-Block 3. Grades mit vollständiger AV-Dissoziation. Bei der ersten Patientin (Alter: 69 Jahre) kann nicht sicher unterschieden werden, ob es sich dabei um eine Folge oder die Ursache der TTK handelt. Sie entwickelte in Folge des AV-Blockes 3. Grades eine Asystolie (siehe Abbildung 29) und musste reanimiert werden. Die Patientin überlebte unter Anlage eines passageren Herzschrittmachers. Dieser wurde 18 Tage nach akuter Ausprägung der TTK durch einen dauerhaften Herzschrittmacher ersetzt.
Die andere Patientin (Alter: 66 Jahre) stellte sich bereits initial mit einer Synkope bei AV-Block 3. Grades und einem ventrikulären Ersatzrhythmus von 23 Schlägen pro Minute in der Klinik vor. Während die Patientin in der Akutphase nach Implantation eines Herzschrittmachers voll schrittmacherabhängig war, stellte sich im Verlaufs-EKG nach zwei Tagen bereits wieder ein Sinusrhythmus mit normaler AV-Überleitung dar.

VES

VES waren bei 10 Patienten (12%) im Akut-EKG nachweisbar. Auch in den EKG-Aufzeichnungen des Krankheitsverlaufes präsentierten einzelne Patienten (EKG 2: n=4, EKG 3: n=1, EKG 4: n=3) VES.
In der Akutphase präsentierten zwei Patienten (2%) einen Bigeminus (Abbildung 26). In beiden Fällen konnten im Verlauf der TTK keine weiteren ventrikulären HRST nachgewiesen werden.

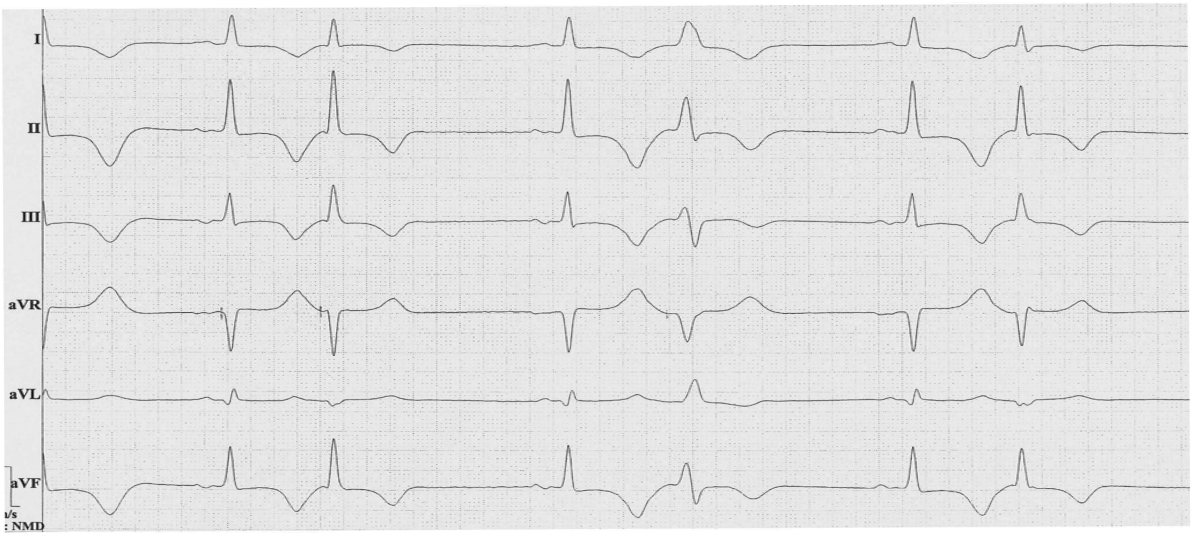


Abbildung 26: EKG Beispiel aus dem untersuchten Patientenkollektiv - Bigeminus

Tachykarde ventrikuläre HRST

VT traten insgesamt bei 5 Patienten (6%) im akuten Verlauf der TTK (EKG 1 und 2) auf. Es erfolgte die Unterteilung in monomorphe und polymorphe VT: Drei Patienten (4%) entwickelten eine monomorphe VT. Betroffen war eine 81-jährige Patientin, welche in der Akutphase eine selbst limitierende VT von 11 Schlägen präsentierte (Abbildung 27). Sie bedurfte keiner Therapie. Bei dieser Patientin ließ sich zusätzlich ein inkompletter LSB diagnostizieren.

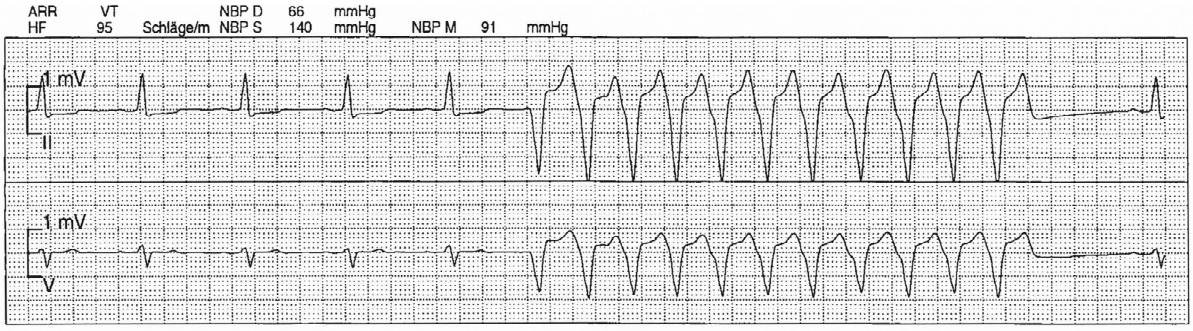


Abbildung 27: EKG Beispiel aus dem untersuchten Patientenkollektiv - Selbst limitierende VT

Bei einer 76-jährigen Patientin wurden zwei selbstlimitierende Salven in der Frühphase der Erkrankung, noch vor endgültiger Diagnose der TTK, im peripheren Krankenhaus registriert. Diese Patientin präsentierte zusätzlich ein VHF, sowie einen LAHB. Während die QT_c bei der erstgenannten Patientin bereits im Akut-EKG verlängert war, entwickelte sich bei der zweitgenannten das Long-QT-Syndrom erst im Verlauf.

Bei der dritten Patientin wurde die VT per Monitor durch die Anästhesie während einer Osteosynthese-OP nach Oberschenkelfraktur dokumentiert. Im Akut-EKG präsentierte sich zusätzlich ein LAHB, welcher im Folge-EKG nicht mehr nachweisbar war. Das anamnestisch bekannte paroxysmale VHF dieser Patientin war in keinem EKG zu sehen.

Bei intensivmedizinischer Überwachung konnte in keinem Fall ein erneutes Auftreten einer ventrikulären Arrhythmie nachgewiesen werden.

Bei zwei Patientinnen (3%) trat eine polymorphe VT in Form einer Torsade de pointes Tachykardie auf (Abbildung 28). Dabei handelte sich um eine 78- bzw. eine 72-jährige Patientin, deren korrigierte QT-Zeiten auf 647 ms und 552 ms verlängert waren. Beide Patientinnen synkopierten aufgrund der Torsade de pointes Tachykardie und in beiden Fällen ließ sich ein LAHB nachweisen. Bei der erstgenannten Patientin rezidivierte die ventrikuläre Arrhythmie im Akutstadium. Die zweite Patientin präsentierte VES im Akut-

EKG. In Bezug auf die Anzahl von Patienten mit verlängerter QT-Zeit liegt die Inzidenz für eine Torsade de pointes Tachykardie bei 6%.

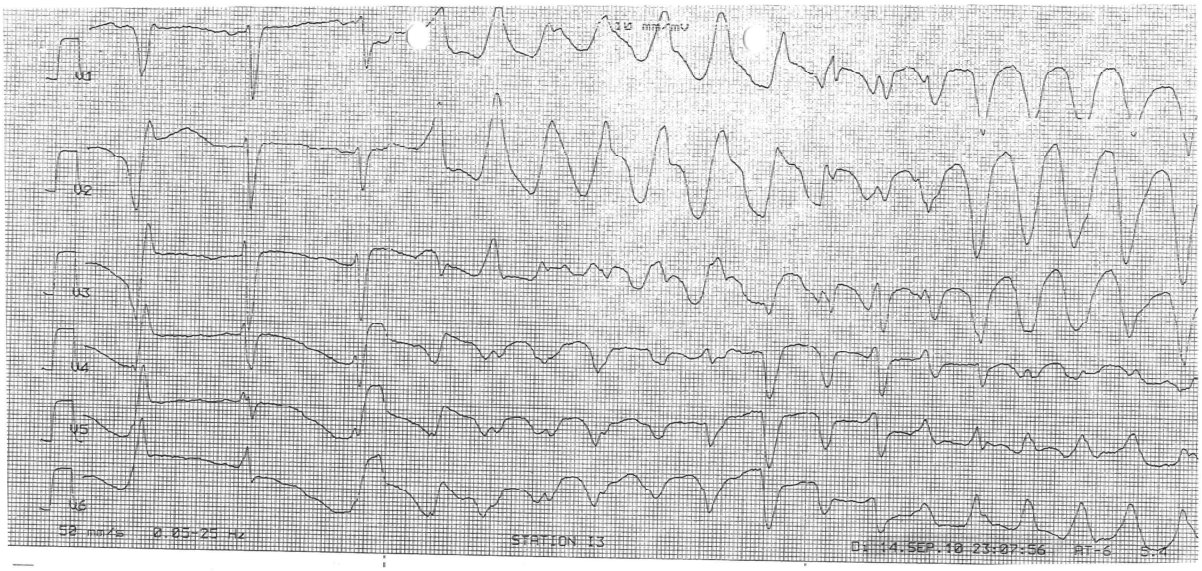


Abbildung 28: EKG Beispiel aus dem untersuchten Patientenkollektiv - Torsade de pointes Tachykardie

Bei einer Patientin (Alter: 69 Jahre) wurde Kammerflimmern nachgewiesen. Trotz kardiopulmonaler Reanimation verstarb die Patientin. In den weiteren EKG-Aufzeichnungen vor dem Auftreten der malignen Arrhythmie konnten im EKG ein während der TTK aufgetretenes paroxysmales VHF und eine QT_c-Verlängerung bis auf 485 ms nachgewiesen werden.

Asystolie

Bei 3 der 85 TTK Patienten (4%) war in einer EKG-Aufzeichnung der akuten Phase eine Asystolie nachweisbar, der eine kardiopulmonale Reanimation folgte.

Die erste Patientin erlitt eine Synkope aufgrund der Asystolie und entwickelte im Verlauf einen kardiogenen Schock, welcher intensivmedizinisch inklusive Anlage einer IABP versorgt wurde. Die Patientin überlebte mit hypoxischem Hirnschaden. Eine verlängerte QT-Zeit der Akutphase bildete sich im Verlauf zurück.

Der zweite Patient kollabierte aufgrund einer Asystolie und überlebte aufgrund sofortiger kardiopulmonaler Reanimation. Erst danach wurde die Diagnose der TTK mit begleitendem kardiogenem Schock bei einer EF von 30%, gestellt. Im Akut-EKG war ein neu aufgetretenes VHF nachweisbar, welches im Verlauf spontan in einen Sinusrhythmus konvertierte und in den folgenden EKG-Aufzeichnungen nicht mehr vorhanden war. Stattdessen entwickelte sich ein Long-QT-Syndrom.

Bei der dritten Patientin war die Asystolie Folge eines AV-Blockes 3. Grades (Abbildung 29). Der Krankheitsverlauf ist im Abschnitt *Atrioventrikuläre Überleitungsstörungen* (Seite 50) beschrieben.

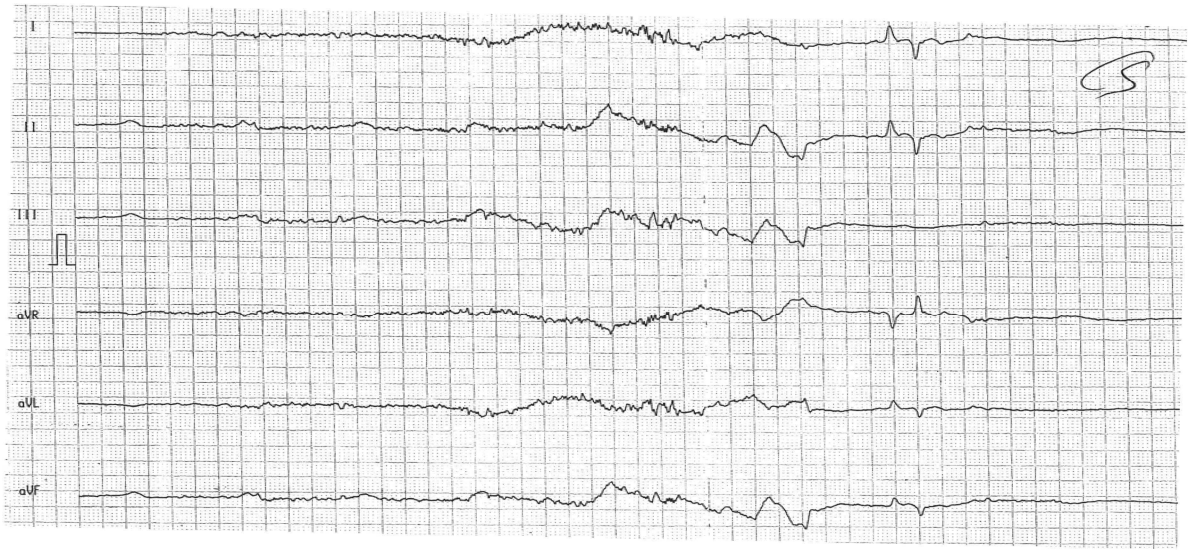


Abbildung 29: EKG Beispiel aus dem untersuchten Patientenkollektiv - Übergang eines AV-Blockes 3. Grades in eine Asystolie

Zusammenfassung der TTK Patienten mit malignen HRST

Lebensbedrohliche HRST, die eine unverzügliche Therapie verlangen, traten bei 11 von 85 (13%) der TTK Patienten auf. Die genaue Verteilung ist in Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4: Übersicht der 11 Patienten mit malignen Arrhythmien und deren EKG-Veränderungen

Sex, Alter	ST-Heb.	T-Neg.	HRST	Weitere EKG-Auffälligkeiten	Auffälligkeiten im Folge-EKG
Pat.1 W, 81	nein	ja	**VT** (11 Schläge)	Inkompletter LSB	Entwicklung ↑ QT_c (505 ms), LSB bleibt
Pat.2 W, 76	ja	ja	2 x **VT**	VHF, LAHB, ↑ QT_c (513 ms)	VHF, LAHB, ↑ QT_c (546 ms)
Pat.3 W, 72	nein	ja	**VT**	LAHB, paroxysmales VHF	Kein LAHB mehr nachweisbar
Pat.4 W, 78	nein	ja	Rez. **TdP**-Tachykardie mit Synkope	↑ QT_c (647 ms), LAHB	↑ QT_c (516 ms), LAHB
Pat.5 W, 72	nein	ja	**TdP**-Tachykardie mit Synkope	↑ QT_c (552 ms), VES, LAHB	↑ QT_c (641 ms), LAHB
Pat.6 W, 69	ja	ja	**Kammerflimmern**, Tod	↑ QTc (472 ms)	Paroxysmales VHF, ↑ QT_c (485 ms)
Pat.7 W, 73	nein	nein	**Asystolie** mit Synkope	↑ QTc (518 ms)	QT_c normal
Pat.8 M, 72	nein	ja	**Asystolie** noch vor Diagnose der TTK	Neues VHF in Akutphase	↑ QT_c (535 ms)
Pat.9 W, 69	ja	ja	**Asystolie** als Folge **AV-Block 3. Grades**	HSM-EKG (passager), LAHB, ↑ QT_c (542 ms)	Sinusrhythmus mit RT, HSM Implantation → ventr. Stimulation
Pat.10 W, 66	ja	ja	**AV-Block 3. Grades** mit Synkope	Ventr. Ersatzrhythmus von 23 bpm	HSM-EKG mit RT, ↑ QT_c (526 ms), im Verlauf Sinusrhythmus
Pat.11 M, 84	ja	nein	**SA-Block** mit Frequenz von 36 bpm	Vor SA-Block AV-Block 1. Grades	↑ QT_c (480 ms), HSM mit ventr. Stimulation

↑ QT_c: bei Frauen ab 460 ms, Männer ab 450 ms, TdP=Torsade de pointes; ST-Heb.=ST-Srecken-Hebung, T-Neg.=T-Negativierung jeweils sowohl Akut-, als auch Folge-EKG betrachtet; W=weiblich; M=männlich; HSM=Herzschrittmacher; RT=Rechtslagetyp; ventr.=ventrikulär

6.4 Vergleich von TTK Patienten mit und ohne maligne HRST

Tabelle 5 stellt verschiedene Merkmale von TTK Patienten mit oder ohne maligne HRST gegenüber. Es zeigt sich, dass in Bezug auf das Alter, den BMI, die LV EF, eine diskrete myokardiale Fibrose detektiert im MRT und die QT-Zeit signifikante Unterschiede zwischen TTK Patienten mit und ohne maligne HRST ermittelt werden konnten. Somit scheint eine diskrete myokardiale Fibrose detektiert im MRT mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine maligne HRST im Rahmen einer TTK einherzugehen.

Tabelle 5: Merkmalsvergleich zwischen TTK Patienten mit und ohne maligner Arrhythmie

	Keine HRST N=75	Maligne HRST N = 10	p-Wert
Alter – Jahre (alle)	71 ± 10	75 ± 4	0.05
Frauen – n (%)	63 (74)	8 (80)	0.74
Stressiges Ereignis – n (%)	54 (72)	8 (80)	0.28
Risikofaktoren – n (%)			
Hypertonus	56 (75)	9 (90)	0.44
Hyperlipidämie	19 (25)	2 (20)	0.84
Diabetes mellitus	19 (25)	5 (50)	0.24
Raucher	15 (20)	1 (10)	0.72
Adipositas (BMI > 30 kg/m^2)	15 (20)	3 (30)	0.32
BMI (kg/m^2)	26 ± 4	32 ± 9	0.002
Klinische Präsentation			
Brustschmerzen und/oder Dyspnoe	67 (89)	8 (80)	0.75
Synkope	7 (9)	4 (40)	0.07
Art des “Ballooning” – n (%)			0.59
Apikal	54 (72)	8 (80)	
Midventrikulär	21 (28)	2 (20)	
Begleitende KHK	13 (17)	2 (20)	0.73
Erhöhtes Troponin T – n (%)	69 (92)	10 (100)	0.35
Troponin (ng/ml)	1.1 ± 1.8	1.5 ± 2.1	0.02
LV EF – %	45.9 ± 9.1	37.6 ± 10.6	0.03
LV enddiastolisches Volumen – ml	138.7 ± 34.7	118.0 ± 24.1	0.19
LV endsystolisches Volumen – ml	75.5 ± 26.1	68.1 ± 22.4	0.40
Rechtsventrikuläre Beteiligung – n (%)	22 (29)	4 (40)	0.49
Myokardiales Ödem – n (%)	60 (90)*	8 (100)*	0.78
Diskrete Fibrose (< 5 SD) – n (%)	2 (3)*	4 (50)*	< 0.001
Herzrhythmus – n (%)			
Sinusrhythmus	58 (77)	8 (80)	0.81
VHF	15 (20)	2 (20)	0.89
QT-Zeit	384.8 ± 70.4	477.4 ± 113.1	0.01
QT_c-Zeit	457.8 ± 45.4	522.2 ± 73.6	0.002
QT_c-Zeit verlängert – n (%)	27 (36)	8 (80)	0.03
Herzfrequenz (bpm)	88.9 ± 25.2	102.3 ± 30.5	0.11
PQ-Zeit	165.8 ± 27.7	158.6 ± 26.1	0.96
ST-Hebung – n (%)	42 (56)	4 (40)	0.34
T-Negativierung – n (%)	42 (56)	8 (80)	0.35

Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung präsentiert,
*Ein MRT lag bei 67 (89%) Patienten in der Gruppe ohne HRST und bei 8 (80%) der Patienten der malignen HRST Gruppe vor.

6.5 Langzeitprognose

Das Langzeit-Follow-up wurde nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3.5 ± 1.8 Jahren durchgeführt. Bei allen Patienten konnte der Überlebensstatus eruiert werden. Es zeigte sich, dass insgesamt 24 Patienten (28%) verstorben waren. Bei 9 Patienten (11%) konnte eine kardiovaskuläre Todesursache, bei 8 Patienten (9%) eine nicht kardiovaskuläre Todesursache festgestellt werden. Bei 7 der verstorbenen TTK Patienten (8%) war die Todesursache unklar.

Patienten mit malignen HRST hatten ein signifikant schlechteres Überleben als TTK Patienten ohne eine HRST (p=0,04).

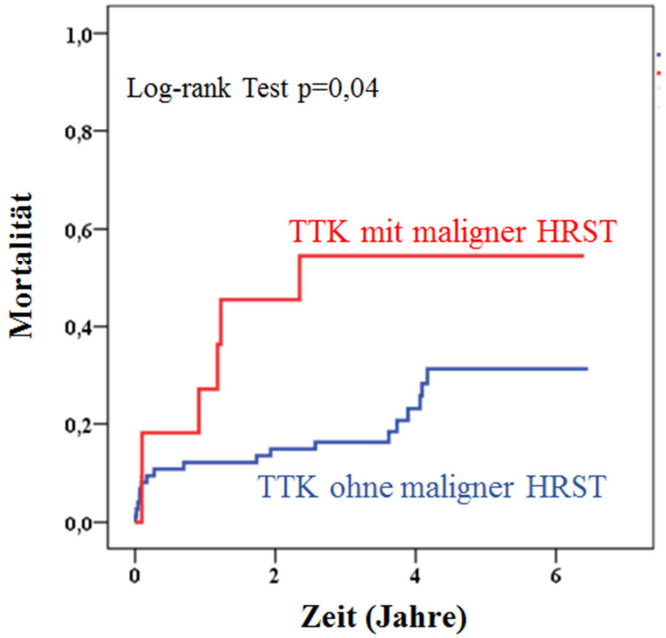


Abbildung 30: Mortalität der TTK bei Präsentation mit bzw. ohne maligne HRST

In einer multivariaten Cox-Regressions-Analyse konnte ebenfalls bestätigt werden, dass das Vorliegen von malignen HRST ein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für die Langzeitprognose bei Patienten mit TTK ist. Neben der prognostischen Relevanz von malignen HRST konnten auch das männliche Geschlecht, ein apikales „Ballooning“, die Präsentation mit schwerer Herzinsuffizienz, repräsentiert als Killip Klasse 3/4, sowie anhand der univariaten Cox-Regressions-Analyse auch das Alter und die LV EF als signifikante Prädiktoren der Mortalität etabliert werden.

Tabelle 6: Prädiktoren der Langzeit-Mortalität bei Patienten mit TTK in einer univariaten- und multivariaten Cox-Regressions-Analyse

	Univariat		Multivariat	
	HR (95% KI)	p	HR (95% KI)	p
Alter	1.73 (1.30-2.31)	<0.01	1.03 (0.99-1.06)	0.06
Männliches Geschlecht	3.10 (1.67-5.75)	<0.01	2.13 (1.09-4.18)	0.03
Apikales Ballooning	2.34 (1.22-4.50)	0.01	2.23 (1.12-4.43)	0.02
Stresstrigger	0.93 (0.56-1.56)	0.55		
Physischer Stressor	1.67 (1.01-2.76)	0.44		
Killip Klasse 3/4	7.68 (4.44-13.30)	<0.01	5.77 (2.97-11.23)	<0.01
CK (µmol/l*s)	1.03 (0.99-1.07)	0.11		
EF (%)	0.95 (0.93-0.98)	<0.01	0.98 (0.95-1.01)	0.12
Hypercholesterinämie	0.98 (0.58-1.66)	0.72		
Nikotinabusus	0.97 (0.48-1.96)	0.92		
BMI	0.98 (0.91-1.06)	0.62		
Hypertonie	1.07 (0.56-2.06)	0.83		
Maligne HRST	2.78 (1.66-4.63)	<0.01	1.75 (1.00-3.07)	0.04

BMI = Body-Mass-Index; CK = Kreatinkinase; EF = Ejektionsfraktion; HR = Hazard Ratio; HRST = Herzrhythmusstörung; KI = Konfidenzintervall

7 Diskussion

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine der größten Fallserien, die Veränderungen im EKG und das Vorkommen von HRST bei Patienten mit TTK systematisch untersucht. Darüber hinaus handelt es sich um die erste systematische Studie, die das Auftreten von malignen HRST im Rahmen der Akutphase einer TTK mit der klinischen Langzeitprognose korreliert. Die Diagnose der TTK setzte die Erfüllung aller diagnostischen Mayo-Kriterien [42] voraus. Zusätzlich erhielten die Patienten mit Verdacht auf TTK ein kardiales MRT zur Diagnosesicherung. Anhand dieser Einschlusskriterien konnten 85 TTK Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei allen Patienten konnte eine systematisches Langzeit-Follow-up hinsichtlich der Mortalität durchgeführt werden. Die Hauptergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen und diskutieren:

7.1 Patientenkollektiv und Präsentation

Von den untersuchten 85 TTK Patienten waren 85 Prozent Frauen. Das deutlich häufigere Auftreten einer TTK bei Frauen wird als typisches Merkmal der TTK angesehen, allerdings ist die Ursache dafür bisher nicht geklärt. Ein möglicher Einfluss geht vom endokrinen System aus, da Östrogene protektiv auf das kardiovaskuläre System wirken [129]. Es wird vermutet, dass der Abfall des Hormons nach der Menopause zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Stress führt [74].

In der vorliegenden Studie liegt der Anteil männlicher Patienten mit 15 Prozent etwas höher als in vorangegangenen Untersuchungen [20,25,75]. Obwohl die typische TTK Patientin im postmenopausalen Alter ist und ein akutes Stressereignis als Auslöser präsentiert, zeigen aktuelle Studien neben einem höheren Anteil männlicher Patienten auch eine wachsende Zahl jüngerer Patienten [85]. Das klinische Profil der TTK scheint demnach umfassender zu sein, als bisher angenommen. Auch im vorliegenden Patientenkollektiv waren vier Prozent der Patienten zum Zeitpunkt der Präsentation der TTK ≤50 Jahre.

Insgesamt liegt das Durchschnittsalter der untersuchten 85 TTK Patienten bei 71 ± 10 Jahren. Dies entspricht in etwa den Angaben der Literatur: Primetshofer et al. geben das Durchschnittsalter mit 75 ± 10 Jahren [20], Sharkey et al. mit 68 ± 13 Jahren [85] oder Bybee et al. mit 72 ± 13 Jahren an [18].

Klinisch präsentierten sich die Patienten der hier untersuchten Kohorte identisch mit dem in der Literatur beschriebenen typischen Bild der TTK: Fast 90 Prozent stellten sich mit Brustschmerzen und/oder Dyspnoe vor und präsentierten demnach klinisch das Bild eines AKS. Allerdings waren in der vorliegenden Studie mehr Patienten (13 Prozent) von einer Synkope betroffen, als in vorangegangenen Studien gezeigt [85,130].

Im Einklang mit bisherigen Studien und Metaanalysen war auch die initial eingeschränkte EF mit klinisch häufig konsekutiver Herzinsuffizienz. Verschiedene Studien zeigten eine Verminderung der EF auf 29-49%, (Normwert ≥ 55%) in der Akutphase der Erkrankung [56–58]. In diesem Bereich liegt auch der ermittelte Durchschnittswert dieser Kohorte mit einer EF von 45.8 ± 9.2%. Es muss allerdings angemerkt werden, dass in der vorliegenden Studie die Bestimmung der LV Pumpleistung mittels kardialer MRT durchgeführt wurde. In Vergleichsstudien wurde die LV Funktion mittels Echokardiographie oder Lävokardiographie bestimmt. Im Rahmen der Herzinsuffizienz entwickelten 27 Prozent der Patienten einen Pleuraerguss. Seltenere Komplikationen wie ein kardiogener Schock, LV Thromben oder Perikardergüsse traten in vergleichbarer Häufigkeit zu Vorstudien auf [74,75,77,79]. Die Implantation einer IABP war bei einer Patientin zur hämodynamischen Stabilisierung nötig.

Hinsichtlich des kardialen Risikoprofils der 85 TTK Patienten wiesen nur acht Prozent des Patientenkollektivs keinen kardialen Risikofaktor auf. Die arterielle Hypertonie stellte den häufigsten Risikofaktor dar. Dieses Ergebnis gleicht den Erkenntnissen anderer Arbeitsgruppen [60], die außerdem zeigen konnten, dass das kardiale Risikoprofil von TTK Patienten sich nicht signifikant von STEMI Patienten unterscheidet.

Bei 18 Prozent der Patienten konnte im Rahmen der Herzkatheter-Untersuchung eine KHK nachgewiesen werden. Es handelte sich dabei um leicht- bis mittelgradige Stenosen eines oder mehrerer Herzkranzgefäße. Insbesondere war mehrfach die rechte Koronararterie betroffen, welche die ausgeprägte apikale LV Dysfunktion nicht verursachen kann.
Die Abwesenheit einer obstruktiven KHK galt in den ursprünglichen Mayo-Kriterien nach Bybee et al. als diagnostisches Kriterium der TTK [56]. Zahlreiche Studien gingen der Frage nach, ob die Diagnose TTK bei Patienten mit einer obstruktiven KHK ausgeschlossen werden muss. Der Vergleich koronarangiographischer Befunde zwischen TTK und STEMI Patienten zeigte zwar, dass eine Arteriosklerose bei TTK Patienten signifikant seltener nachweisbar, aber keinesfalls auszuschließen war [60]. Ursachen für das Vorkommen einer KHK, auch bei TTK Patienten, liegen im hohen Lebensalter und in den oben genannten kardialen

Risikofaktoren [131]. Die Möglichkeit eine TTK trotz KHK zu diagnostizieren, wurde in den aktualisierten Mayo-Kriterien modifiziert und ist somit möglich [49]. Die vorliegende Studie bestätigt, dass es TTK Fälle mit gleichzeitiger KHK gibt und der Nachweis einer leicht bis mittelgradigen Stenose kein Ausschlusskriterium für die TTK darstellt.

Während vorangegangene Studien bei nahezu allen Patienten ein akutes Stressereignis als Auslöser der TTK ermittelten [29,132], konnte ein solches, trotz sorgfältiger Befragung, nur bei 73 Prozent dieser Kohorte eruiert werden. Dabei waren mehr Patienten von einem physischen als von einem psychischen Stressor betroffen. Diese Verteilung zeigten auch andere Studien [25,130] und scheint ein Trend der zunehmenden diagnostizierten Fälle in den letzten Jahren zu sein [85]. Die Publikation von Wittstein et al. mit der Hypothese, dass eine überschießende sympathische Stimulation mit folglich lokalem Katecholaminexzess im Herzen nach einem akuten Stressereignis die Ursache der TTK sein könnte [33], stellte einen Meilenstein in der Erforschung der Pathogenese dar. Krankheitsfälle ohne auslösendes Stressereignis lassen sich durch diese Theorie allerdings nicht erklären. Zudem konnte ein Anstieg der Katecholamine nicht bei allen TTK Patienten nachgewiesen werden [38]. Bis heute lässt sich weder ein einheitlicher Trigger für alle Patienten identifizieren, noch ist der genaue Pathomechanismus der TTK bekannt. Dass nicht alle Patienten einen Stresstrigger präsentieren, geht mit den Aussagen großer prospektiver Studien [7,85] konform und beweist, dass das Fehlen eines akuten Stressereignisses als Auslöser der TTK keineswegs zum Ausschluss der Diagnose führt. Das in der Literatur häufig verwendete Synonym der „Stress-Kardiomyopathie“ [2,55] eignet sich demnach nicht zur Beschreibung aller Patienten mit einer TTK und sollte verlassen werden [133].

Die Durchführung einer Lävokardiographie ermöglichte eine Aussage über den Bereich der Wandbewegungsstörung im linken Ventrikel der untersuchten 85 TTK Patienten. In der Literatur werden neben der „klassischen“ apikalen Akinesie (apikales Ballooning) Varianten mit mittelventrikulärem und basalem Ballooning beschrieben [62]. Im vorliegenden Patientenkollektiv präsentierten sich mit der apikalen und der mittelventrikulären Akinesie die beiden häufigsten Arten der Wandbewegungsstörung. Die klassische Form stellte sich in knapp drei Viertel der Patienten dar. Mit 27 Prozent liegt die Häufigkeit des mittelventrikulären „Balloonings“ im Bereich der in der Literatur beschriebenen Anzahl [19,63]. Seltenere Varianten, darunter auch die basale Akinesie, traten bisher nur in Einzelfällen auf [6,64] und waren im vorliegenden Patientenkollektiv nicht nachweisbar. Ob die

unterschiedlichen Varianten der Ventrikeldyskinesie Auswirkungen auf das Vorkommen von HRST haben, soll in einem der folgenden Abschnitte diskutiert werden.

7.2 EKG-Auffälligkeiten im Rahmen der TTK

Die Mehrzahl der untersuchten TTK Patienten zeigte im Akut-EKG einen Sinusrhythmus, wobei in der Akutphase bei 20 Prozent der Fälle ein VHF nachweisbar war. Damit liegt der Anteil von TTK Patienten mit VHF höher als in vorangegangenen Studien [29,130]. In vielen Fällen bestand das VHF bereits vor Krankheitsbeginn und war somit keine Folge der TTK. Bei vier Patienten ließ sich ein neu aufgetretenes VHF nachweisen, welches im Verlaufs-EKG nicht mehr vorhanden war. Es ist somit anzunehmen, dass die TTK Ursache für ein neu aufgetretenes VHF sein kann. Wenige Fälle dieser Art sind bereits in der Literatur beschrieben [144,145]. Peters et al. untersuchten EKG-Veränderungen bei TTK Patienten im Vergleich zu Patienten mit Vorderwandinfarkt und konnten ebenfalls bei 21 Prozent des TTK Kollektivs ein VHF feststellen. Dabei wird ein Zusammenhang zwischen dem VHF und dem hohen Alter der Patientengruppe mit TTK vermutet [110]. Auch andere Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz des VHF mit zunehmendem Lebensalter steigt [134]. Der relativ große Anteil von Patienten mit VHF in dieser Kohorte hängt demnach vermutlich mit dem höheren Lebensalter der TTK Patienten zusammen.

VHF scheint in mehreren Entstehungsmechanismen gefährlicher Arrhythmien eine Rolle zu spielen. Dib et al. stellten im Vergleich zwischen TTK Patienten mit und ohne maligne Arrhythmie fest, dass ein schwankendes R-R-Intervall, dessen Ursache beispielsweise die absolute Arrhythmie bei VHF sein kann, signifikant häufiger bei den Arrhythmie-Patienten vorkam [121]. Auch in dieser Untersuchung ging ein bekanntes paroxysmales oder neu aufgetretenes VHF verschiedenen Arten der malignen Arrhythmie, wie der VT, dem Kammerflimmern oder der Asystolie, voraus. Ob dies einen signifikanten Unterschied zu Patienten ohne Arrhythmie darstellt, soll im Abschnitt 7.3 Inzidenz von HRST näher diskutiert werden.

Auffällig ist, dass mehr als 30 Prozent der untersuchten Patienten im Akut-EKG einen nicht physiologischen Lagetyp im Sinne eines überdrehten Linkstyps oder Rechtstyps präsentieren. Der überdrehte Linkstyp im Akut-EKG der TTK Patienten ist dabei in über 80% mit einem LAHB assoziiert. Im ersten Folge-EKG ist keine Veränderung bezüglich der Verteilung der Lagetypen zu registrieren. Dass der Anteil physiologischer Lagetypen im 2. Folge-EKG etwas abnimmt, lässt sich durch die unterschiedliche Anzahl von Verlaufs-EKG der einzelnen

Patienten begründen. Unproblematische Verläufe ohne kontrollbedürftige EKG-Veränderungen wurden eher aus der Klinik entlassen oder bedurften keiner weiteren EKG-Aufzeichnung. Aufgrund fehlender Vordaten ist kein Vergleich zum Zustand vor der TTK möglich. Somit kann nicht festgestellt werden, ob die TTK Ursache der pathologischen Lagetypen ist. In der Literatur sind keine Daten zu Lagetypveränderungen bei TTK vorhanden. Der LAHB gehört zu den unspezifischen Erregungsfortleitungsstörungen [135] und könnte durchaus mit den transienten LV Wandbewegungsstörungen assoziiert sein. Auch in diesem Fall fehlen jedoch Vergleichsdaten in der Literatur.

Wie im einführenden Teil beschrieben, werden eine ST-Strecken-Hebung und die Inversion der T-Welle häufig im Rahmen einer TTK beobachtet [29]. Seltener detektiert werden pathologische Q-Zacken [110]. Als weiteres charakteristisches Merkmal konnte bei einem Großteil der Patienten die Verlängerung der QT-Zeit dargestellt werden [33]. Diese EKG-Veränderungen ließen sich auch bei den 85 TTK Patienten der vorliegenden Studie im Akut-EKG nachweisen: 55 Prozent der Patienten präsentierten ST-Strecken-Hebungen und bei 54 Prozent waren T-Negativierungen nachweisbar. Frühere Studien registrierten einen wesentlich höheren Anteil an Patienten mit ST-Hebungen und T-Negativierungen: Tsuchihashi et al. erkannten diese Veränderungen mit einer Häufigkeit von 90 und 97 Prozent [29]. Systematische Reviews publizierten eine Häufigkeit von ST-Hebungen bei TTK Patienten von über 80 Prozent [25,56]. Aktuellere Studien konnten allerdings zeigen, dass sich bis zu zwei Drittel der TTK Patienten ohne ST-Strecken-Hebung präsentierten [52]. Diese Entwicklung ist durch das stetig wachsende Bewusstsein für die Erkrankung, welches gemeinsam mit präziseren diagnostischen Kriterien zu einem Anstieg der diagnostizieren Fälle führte, zu erklären. Dib et al. schlussfolgerten, dass die TTK sowohl als Differentialdiagnose des STEMI, als auch des NSTEMI in Frage kommt [52]. Sharkey et al. ermittelten anhand einer großen Fallserie einen Anteil von 49 Prozent mit ST-Strecken-Hebung. Die EKG der restlichen Patienten zeigten ein gemischtes Bild [85]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind demnach keinesfalls ungewöhnlich. Insgesamt gilt zu bedenken, dass ein nicht einheitliches Bild die Schwierigkeit erhöht, charakteristische EKG-Merkmale für TTK Patienten zu definieren. Die Betrachtung der EKG-Veränderungen bei Patienten dieser Studie zeigt, dass einige Patienten eine ST-Hebung oder T-Negativierung als isolierte Veränderung im Akut-EKG zeigen, während diese Charakteristika bei anderen Patienten kombiniert sind.

Als eine der wichtigsten Fragestellungen in diesem Gebiet gilt die Möglichkeit des EKG, die TTK von deren häufigster Differentialdiagnose – dem Herzinfarkt – zu unterscheiden.

Verschiedene Autoren publizierten EKG-Charakteristika und die Kombination von EKG-Merkmalen, die die Unterscheidung zwischen der TTK und dem akuten STEMI potentiell erlauben.

Ogura et al. erkannten in der Kombination aus fehlenden reziproken ST-Strecken-Senkungen und ST-Strecken-Hebungen in bestimmten Ableitungen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der TTK [54]. Kurisu et al. ermittelten einen typischen zeitlichen Ablauf der EKG-Veränderungen bei TTK Patienten und zeigten zudem, dass die QT-Zeit in korrigierter Form signifikant länger als bei den untersuchten Patienten mit AMI war [113]. Inoue et al. hielten die Unterscheidung der TTK anhand von EKG-Veränderungen lediglich von einem AMI mit proximalem Verschluss der LAD für möglich [105]. Sharkey et al. stellten im Vergleich der ST-Strecken-Hebungen fest, dass die ST-Elevation mit 1.4 ± 1.5 mm bei TTK Patienten signifikant geringer ausgeprägt war als bei Patienten mit akutem Verschluss der linken Koronararterie mit 2.4 ± 2.2 mm [55].

Die Aussagekraft der Studien ist jedoch durch geringe Fallzahlen und eine unzureichend vergleichbare geschlechts- und altersspezifische Zusammenstellung der Gruppen eingeschränkt. In der vorliegenden Studie steht keine Vergleichsgruppe mit STEMI Patienten zur Verfügung, dennoch wurden zahlreiche EKG-Merkmale anhand der großen Untersuchungsgruppe von 85 TTK Patienten ermittelt. Dabei gehen einzelne Ergebnisse mit den Erkenntnissen der genannten Studien konform: Von relevanten ST-Strecken-Hebungen ≥ 1 mV waren vor allem die Brustwandableitungen V_2 und V_3 betroffen. Die durchschnittliche Höhe der Elevation betrug dabei 0.2 ± 0.1 mV (0.2 mV entsprechen 2 mm) und ist damit nicht so deutlich von STEMI Patienten zu unterscheiden wie in der Studie von Sharkey et al. [55]. ST-Strecken-Senkungen waren insgesamt selten und wenn, dann nur sehr gering ausgeprägt. In diesem Punkt scheint die Unterscheidung zum EKG von STEMI Patienten möglich, da auf Grundlage standardisierter Werte zur EKG-Auswertung eine zur ST-Hebung reziproke ST-Strecken Senkung aufgezeichnet werden kann, welche in V_2 und V_3 mindestens 0.05 mV und in den restlichen Ableitungen 0.1 mV betragen sollte [96].

Aber sind diese Ergebnisse suffizient genug, um einen akuten Koronarverschluss sicher auszuschließen? Barker et al. halten es derzeit nicht für möglich, die TTK in der Notaufnahme allein anhand des EKG von einem STEMI zu unterscheiden [48]. Bis auf die Tatsache, dass ST-Hebungen bei der TTK gewöhnlich eher die Brustwandableitungen V_1 bis V_4 betreffen und reziproke ST-Strecken-Senkungen im Vergleich zum STEMI seltener vorkommen, ist das elektrokardiographische Bild dem Myokardinfarkt sehr ähnlich. Auch Bybee et al. verglichen

EKG-Merkmale zwischen TTK und STEMI Patienten [18]. Dabei präsentierten sich die TTK Patienten mit weniger prominenten ST-Strecken-Hebungen, sowie fehlenden reziproken ST-Strecken-Senkungen. Die Autoren halten diese Unterschiede allerdings wie Barker et al. nicht für suffizient genug, um die beiden Entitäten zu unterscheiden.
Da bei klinischer Präsentation ein AKS oder ein Herzinfarkt die wesentlich häufigere Diagnose darstellt, ist bei ST-Hebungen im EKG eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer signifikanten Koronarstenose somit immer indiziert und man sollte sich nicht alleine auf das EKG zur Diagnose einer TTK verlassen.

Eine weitere diagnostische Schwierigkeit stellen die verschiedenen morphologischen Ausprägungen der TTK in Form des apikalen und mittelventrikulären „Ballonings“ dar. Kurisu et al. stellten bereits Unterschiede im EKG zwischen diesen Varianten fest [115]. Die mittelventrikuläre Wandbewegungsstörung führt insgesamt zu geringer ausgeprägten Veränderungen im EKG, was sowohl die Anzahl von Ableitungen mit ST-Hebungen und/oder T-Negativierungen, als auch die Höhe der ST-Hebung in V_4 bis V_6 betrifft. Die Autoren geben zu bedenken, dass die Entwicklung einer TTK mit eingeschränkten EKG-Veränderungen, die Diagnostik erschwert.

Ein weiteres Kriterium, das zur Unterscheidung zwischen TTK und Myokardinfarkt herangezogen wird, ist eine pathologische Q-Zacke. Diese war in der vorliegenden Studie nur bei 15 Prozent der untersuchten Patienten im Akut-EKG nachweisbar. Das Vorkommen ist mit den Ergebnissen einer Studie von Peters et al. vergleichbar, die eine Q-Zacke bei 21 Prozent der TTK Patienten nachweisen konnten. Dies ergab einen signifikanten Unterschied zu einer Vergleichsgruppe von Patienten mit Vorderwandinfarkt, die in 79 Prozent ein pathologisches Q präsentierten [110].
Das seltene Vorkommen von Q-Zacken lässt auf die geringe Ausprägung myokardialer Schädigung schließen. Ihr Fehlen bei Patienten mit TTK korreliert mit den Daten der kardialen MRT. Bei den Betroffenen ist im MRT kein sogenanntes „late gadolinium enhancement“ als Zeichen einer irreversiblen Nekrose festzustellen.

In einzelnen Studien wurde über das Vorkommen einer U-Welle im EKG von TTK Patienten berichtet [136,137]. Aufgrund fehlender systematischer Daten galt es dies als mögliches charakteristisches elektrokardiographisches Zeichen zu überprüfen. Allerdings stellte sich die U-Welle in dieser Untersuchung nicht als typisches Merkmal dar. Sowohl im Akut- als auch in den folgenden EKG war das Vorkommen sporadisch. Auch wenn U-Wellen in Einzelfällen

nachzuweisen waren, scheint es, dass das Vorkommen einer U-Welle nicht mit der Ausprägung der TTK assoziiert ist.

Über das Vorkommen von LSB bei TTK Patienten wurde bereits in der Literatur berichtet [52,138,139]. Parodi et al. ermittelten anhand ihrer untersuchten Patientengruppe die Häufigkeit eines LSB von neun Prozent. Dies ist mit der hier vorliegenden Studie vergleichbar, in der ebenfalls bei neun Prozent der TTK Patienten ein LSB nachweisbar war. Durch Langzeitkontrollen konnte die Arbeitsgruppe um Parodi im Vergleich zu einer alters- und nebenerkrankungsadaptierten Patientengruppe keinen Anhalt für ein schlechteres Outcome für die TTK Patienten mit LSB finden [139].
Bei drei Patienten der vorliegenden Kohorte stellte sich im Akut-EKG, sowie im Verlauf ein RSB dar. Dabei handelt es sich um die ersten beschriebenen Fälle in Assoziation mit einer TTK. In allen drei Fällen entwickelte sich zudem ein Long-QT-Syndrom. Im klinischen Verlauf zeigten sich dabei keine Komplikationen. Studien konnten zeigen, dass der RSB häufig mit einer KHK, Hypertonie oder einem Cor pulmonale assoziiert ist [140]. Eine weitere Studie beschreibt bei 0,18 Prozent der untersuchten Patienten einen RSB auch ohne begleitende Herzerkrankung [141]. Bei einer betroffenen Patientin dieser Studie war eine KHK nachweisbar, bei einer anderen ist eine arterielle Hypertonie anamnestisch bekannt. Liegt der Schenkelblockierung keine KHK zugrunde, ist die Prognose sehr gut. Die Ergebnisse dieser Studie gaben keinen Anhalt dafür, dass ein RSB in Zusammenhang mit einer TTK zu Komplikationen im klinischen Verlauf führt. Daten zur Langzeitprognose sind aufgrund fehlender Fälle bisher nicht vorhanden.

Die Verlängerung der QT-Zeit gilt als typische EKG-Veränderung der TTK und wird in zahlreichen Fallserien berichtet [29,33]. Im Vergleich zum AMI zeigte sich, dass die QT_c bei TTK Patienten signifikant länger [107] und somit auch ein potentieller Trigger für Torsade de pointes Tachykardien ist.

Insgesamt werden die Rolle des EKG in der Diagnostik und die differentialdiagnostische Wertigkeit des EKG bei Patienten mit TTK kontrovers diskutiert. In vielen Fällen sind die Studien durch zu geringe Fallzahlen oder andere Faktoren limitiert, sodass bisher keine eindeutige Aussage zur Identifizierung der TTK anhand von EKG-Veränderungen getroffen werden konnte. Auch die vorliegende Untersuchung konnte kein spezifisches Kriterium identifizieren, welches erlaubt, die TTK von anderen Entitäten sicher zu unterscheiden. Zwar konnten die bekannten, mit der TTK assoziierten Merkmale bestätigt werden, aber nicht bei

allen Patienten. Einen Normalbefund im Akut-EKG zeigten 15 Prozent der Fälle und wären ohne weiterführende Diagnostik unerkannt geblieben. Aber auch die Präsentation typischer EKG-Veränderungen in der Akutphase der TTK, wie die ST-Strecken-Hebung ist nicht eindeutig, da das Bild der TTK dem klinischen Erscheinungsbild des AKS gleicht. In der akuten Präsentation scheint das EKG nicht aussagekräftig genug, um die TTK sicher vom STEMI zu unterscheiden und sollte zur schnellen und eindeutigen Diagnose durch die Koronarangiographie mit Lävokardiographie und im Verlauf mittels kardialer MRT unterstützt werden. Sharkey et al. geben zu bedenken, dass eine Fehldiagnose zu unnötigen und für den Patienten potenziell gefährlichen therapeutischen Maßnahmen führt [142]. So erhielten zwei TTK Patienten bei Verdacht auf einen akuten Verschluss der LAD eine thrombolytische Therapie und setzten sich dabei unnötig dem Risiko intrakranieller hämorrhagischer Komplikationen aus [143]. Peters et al. erklären im Kompromiss mit zahlreichen als Unterscheidungsmerkmal publizierten elektrokardiographischen Zeichen und Formeln, dass eine Unterscheidung zwischen STEMI und TTK anhand von Akut- und Verlaufs-EKG zwar möglich ist, bei akuter Präsentation eine exakte Unterscheidung aber nicht garantiert werden kann [110].

7.3 Inzidenz von Herzrhythmusstörungen

Die Prognose der TTK wird bisher als gut beschrieben. Gianni et al. publizierten in einem systematischen Review, dass von 286 nur drei Patienten (1,1 Prozent) in der Hospitalphase verstarben und zwei davon an einer nicht-kardialen Ursache [25]. Andere Autoren geben die Mortalität der TTK mit zwei bis drei Prozent der Betroffenen an [4,84,85]. Allerdings existieren auch Studien, in denen der Anteil verstorbener Patienten bei acht [56] oder sogar 16 Prozent [57] liegt. Diese Daten zeigen, dass nicht alle Verläufe der TTK benigne sind. HRST scheinen dabei eine größere Rolle zu spielen, als bisher angenommen. Es existieren nur wenige Studien, die sich systematisch mit malignen Arrhythmien befassen [121]. Bonello et al. vermuten, dass eine TTK zum Zeitpunkt eines plötzlichen Herztodes, aufgrund einer HRST, häufig noch nicht diagnostiziert wurde und sowohl die Inzidenz maligner Arrhythmien, als auch die Mortalitätsrate unterschätzt wird [117].

Ein Hauptziel der vorliegenden Studie war es daher systematische Daten über die Inzidenz von HRST bei Patienten mit TTK zu erheben. Weiterhin wird untersucht, ob die klinischen und elektrokardiographischen Charakteristika betroffener Patienten eine Aussage über Risikofaktoren für die Entwicklung von HRST bei TTK zulassen. Denn die klinische Herausforderung ist es, die Patienten mit erhöhtem Risiko für eine maligne Arrhythmie

frühzeitig zu erkennen um diesen intensiver zu überwachen und somit die Prognose der TTK weiter zu verbessern. Damit könnte die vorliegende Arbeit wichtige Hinweise für die Überwachungsnotwendigkeit und Therapie von Patienten mit TTK geben.

Ein SA-Block in Assoziation mit einer TTK wurde vorher in lediglich einem Fallbericht publiziert [146]. Ähnlich wie im Fall der vorliegenden Studie war die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig. Da die Arrhythmie sich bei dieser Patientin nicht im Initial-EKG, sondern erst im Verlauf der akuten Phase entwickelte, ist die Notwendigkeit der intensivmedizinischen Überwachung vor allem in der akuten Phase der TTK bereits an dieser Stelle zu unterstreichen.

Eine weitere Indikation zur Herzschrittmacherimplantation kann – je nach Ausprägung – eine atrioventrikuläre Blockierung darstellen. In Publikationen wurden Einzelfälle von TTK Patienten mit einem AV-Block 3. Grades beschrieben [13,119]. In dieser Studie trat ein AV-Block 3. Grades bei zwei Patientinnen in der akuten Phase der TTK auf. Auffällig ist, dass die HRST in beiden Fällen zu den ersten Anzeichen der TTK gehörte. Kurisu et al. publizierten Fälle, in denen die Herzschrittmacherimplantation nach AV-Block 3. Grades der Auslöser der TTK zu sein schien [147]. HRST und operativer Eingriff als Stresstrigger der TTK sind zumindest bei einer Patientin der untersuchten Kohorte denkbar. Die zweite Patientin präsentierte als initiales Symptom eine Synkope.

Neben einem höhergradigen SA- und AV-Block waren in der vorliegenden Studienkohorte auch Patienten mit initialer Asystolie auffällig. Über das Vorkommen einer Asystolie existieren in der Literatur erst wenige Einzelfallberichte [85,120,121,154]. Die Prävalenz liegt in dieser Studie mit vier Prozent deutlich über der aus mehreren Untersuchungen errechneten Häufigkeit von 0,6% [4]. Ein Patient der vorliegenden Studie zeigte einen ähnlichen Verlauf, wie ein Fallbericht von Mathew et al., in dem sich der Herzstillstand noch vor Diagnose der TTK ereignete [154]. Demnach kann auch eine Asystolie als erstes Symptom der TTK auftreten. Die drei betroffenen Patienten dieser Studie überlebten dank rechtzeitiger kardiopulmonaler Reanimation. Bei einer Patientin war die Asystolie Folge eines vollständigen AV-Blockes und führte zur Implantation eines Herzschrittmachers. Über die Präsentation einer Asystolie nach komplettem AV-Block existiert bereits ein Fallbericht [155]. Der darin beschriebene TTK Patient erhielt zwar ebenso zunächst einen passageren Schrittmacher, im Anschluss daran aber keinen permanenten Herzschrittmacher. Im Rahmen der vollständigen Erholung der LV Funktion zeigte sich auch eine komplette Erholung des AV-Blockes.

Da es sich bei der TTK um eine vorübergehende ventrikuläre Dysfunktion handelt, von der sich ein Großteil der Patienten folgenlos erholt [2], stellt sich bei Patienten mit höhergradigem SA-, AV-Block oder Asystolie die Frage nach der Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachers, wenn Ventrikelfunktion und EF bereits normalisiert sind. Auch im Fallbericht von Dib et al. wurde bei einer Patientin trotz Sinus-Pausen über sieben Sekunden und folgender Asystolie auf die Implantation eines dauerhaften Herzschrittmachers verzichtetet. Ein Jahr nach TTK zeigte sich die Patientin vollständig beschwerdefrei [121]. Ähnlich wie bei der Entscheidung über die Implantation eines ICD liegt keine evidenzbasierte Aussage in Bezug auf Schrittmacher bei TTK Patienten vor. Anhand von Schrittmacher-Abfragen ließen sich der Nutzen und die Notwendigkeit von implantierten Schrittmachern überprüfen, da auch der Herzschrittmacher selbst und dessen Implantation Risiken für den Patienten bergen.

Insgesamt ereignete sich in unserem Patientenkollektiv bei neun Prozent der untersuchten Patienten eine Synkope, wobei diese bei mehr als der Hälfte der Betroffenen das initiale Symptom darstellte. Sie ereigneten sich in Zusammenhang mit Asystolie, AV-Blockierung, SA-Blockierung und auch als Folge eines Long-QT-Syndroms. Somit stellen die beobachteten Synkopen am ehesten ein unspezifisches klinisches Korrelat von Arrhythmien dar und sollten bei TTK Patienten zu einer engmaschigen Überwachung des Herzrhythmus‘ mittels EKG bzw. Monitor führen.
Zusammengefasst mit den Patienten, in deren Akut-EKG ein AV-Block 1. Grades nachgewiesen werden konnte, sind neun Prozent aller Patienten im Anfangsstadium der TTK von einer AV-Knoten-Dysfunktion betroffen. Wittstein et al. ermittelten bei 26 Prozent ihrer untersuchten TTK Patienten im initialen EKG eine PQ-Zeit Verlängerung [33].
AV-Blockierungen 2. Grades wurden in der vorliegenden Studie nicht registriert, sind aber in Einzelfällen publiziert [121]. Somit konnte die TTK bereits mit jeder Art der atrioventrikulären Überleitungsstörung assoziiert werden.

Neben den lebensbedrohlichen Arten ventrikulärer HRST wurde das Vorkommen von VES in der Akutphase der TTK ermittelt. Neben 12 Prozent mit VES präsentierten zusätzlich zwei Patienten einen Bigeminus in der akuten Phase der TTK. Diese Zahl stellt nach aktuellem Kenntnisstand die erste Angabe zum Vorkommen von Bigemini in Assoziation zur TTK dar. Bei Patienten mit Bigeminus wurden keine weiteren ventrikulären HRST im Verlauf dokumentiert.

In einem systematischen Review von Syed et al. werden VT mit einer Prävalenz von 2,2 Prozent angegeben [4]. Nicht in allen der betrachteten Studien wurde die VT anhand von Dauer und Morphologie unterteilt. Tsuchihashi et al. berichteten bei sechs von 88 Patienten über diese Komplikation und ermitteln damit eine relativ hohe Prävalenz für VT, ohne dabei die verschiedenen Erscheinungsformen zu berücksichtigen [29]. In den wenigen Fällen, in denen diese Unterteilung vorgenommen wurde, zeigten sich doppelt so viele selbstlimitierende wie anhaltende VT [4]. In der vorliegenden Untersuchung konnten monomorphe VT bei drei Patienten registriert werden, wobei in einem Fall mehrere Salven aufgezeichnet wurden. Mit vier Prozent liegt die ermittelte Prävalenz im Bereich der Inzidenz vorangegangener Studien [4,29]. Bei allen Fällen der vorliegenden Studie handelte es sich um selbstlimitierende VT, welche demnach in Zusammenschau mit vorliegenden Publikationen häufiger vorzukommen scheinen. Dass kein Patient der untersuchten Kohorte aufgrund der VT reanimationspflichtig wurde, ist mit der zeitlichen Begrenzung der HRST in diesen Fällen zu erklären. Dennoch ist jede Art der VT als potenziell lebensbedrohlich einzustufen, da sie sowohl zur kardialen Dekompensation führen, als auch in ein Kammerflimmern übergehen kann [94]. Dass die Arrhythmie auch unabhängig von der LV Funktionsstörung lange Zeit nach Entlassung der Patienten aus der Klinik auftreten kann, zeigt ein Fallbericht von Konety et al., in dem eine Patientin sechs Wochen nach der TTK eine VT hatte [11].

Eine Sonderform der polymorphen VT stellt die Torsade de pointes Tachykardie dar, die mit einer Verlängerung des QT-Intervalls assoziiert ist [103]. Während die QT_c in einem Großteil der Fallserien errechnet wurde, kann über die Prävalenz einer Torsade de pointes Tachykardie bei TTK Patienten aufgrund zwar zahlreicher Einzelfallberichte [112,114,118,148,149], aber fehlender systematischer Daten bisher keine fundierte Aussage getroffen werden. In der vorliegenden Fallserie liegt die Häufigkeit bei zwei Prozent, bezogen auf die gesamte Kohorte. Werden zur Berechnung nur Patienten mit verlängerter QT_c herangezogen, ergibt sich eine Inzidenz von sechs Prozent.

Samuelov-Kinori et al. verglichen Fälle von TTK Patienten mit verlängerter QT-Zeit, mit und ohne Präsentation einer Torsade de pointes Tachykardie [53]. Während sich die Patienten in Bezug auf allgemeine Angaben, wie Alter, EF und klinische Symptomatik nicht unterschieden, zeigte sich, dass mehr männliche Patienten von einer Torsade de pointes Tachykardie betroffen waren und dass die QT_c signifikant länger war, als bei Patienten ohne eine solche Arrhythmie. Letzteres konnte auch anhand der vorliegenden Patientengruppe bestätigt werden. Im Vergleich zwischen TTK Patienten mit und ohne HRST ließ sich ein

signifikanter Unterschied bezüglich der QT-Zeit ermitteln. Insgesamt resümierte die Arbeitsgruppe um Samuelov-Kinori, dass das Risiko für eine Torsade de pointes Tachykardie zwar nicht am Schweregrad der TTK festzumachen ist, aber das bekannte Risikofaktoren dieser Arrhythmie, wie Hypokaliämie, Bradykardie oder die Einnahme QT-Zeit verlängernder Medikamente auch im Fall einer TTK zum gehäuften Auftreten der HRST führt [53].

Beide betroffenen Patientinnen dieser Studie präsentierten sich mit einem LAHB. Während der AV-Block und der Rechtsschenkelblock bereits in Verbindung mit Torsade de pointes Tachykardien publiziert wurden [53,114], ist dies für den LAHB bisher nicht der Fall. Nachgewiesen ist allerdings, dass ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen Torsade de pointes Tachykardien auslösen können. Die kompensatorische Pause nach einem ventrikulären Extraschlag führt zur Oszillation im R-R-Intervall. Folgt dem nächsten Herzschlag mit verlängerter QT-Zeit eine erneute Extrasystole, kann diese in die vulnerable Phase der Repolarisation gelangen und die Torsade de pointes Tachykardie auslösen [148]. Da ein Großteil der TTK Patienten eine QT-Zeit-Verlängerung entwickelt (im Verlauf bis zu 72 Prozent des vorliegenden Patientenkollektivs), gilt es diesen Risikofaktor zu minimieren und zu beachten. Es sollte auf die Einnahme QT-Zeit verlängernder Medikamente, wie Neuroleptika, Antibiotika oder Antiarrhythmika, verzichtet werden. Sowohl im Klinikverlauf, als auch nach Entlassung des Patienten sollte vor allem bei Diuretikatherapie der Kaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Und da Patienten oft mit bestehenden EKG-Veränderungen aus der Klinik entlassen werden, betrifft dies auch die weiterbetreuenden Hausärzte [53]. Bei ausgeprägter Bradykardie ist die Implantation eines Schrittmachers zu diskutieren, denn es konnte gezeigt werden, dass bei Anhebung der Herzfrequenz durch kardiale Schrittmacherstimulation die Torsade de pointes Tachykardie verhindert werden konnte [114].

Die Häufigkeit der Registrierung eines Kammerflimmerns in verschiedenen Fallserien schwankt zwischen einem [130] und sieben Prozent [117]. Im Review von Syed et al. liegt die Prävalenz bei 1,8 Prozent [4], was mit dem Vorkommen von einem Prozent dieser Studie vergleichbar ist. In dem vorliegenden Patientenkollektiv war eine Patientin betroffen und verstarb trotz kardiopulmonaler Reanimation. Bei ihr konnten sowohl ein paroxysmales VHF, als auch eine Verlängerung der QT-Zeit eruiert werden – beides Befunde, die in der Literatur als Risikofaktoren für eine maligne Arrhythmie beschrieben werden [121,150]. Da im Fall des plötzlichen Herztodes oftmals weder die Art der Arrhythmie noch die Diagnose der TTK selbst gestellt werden konnte, besteht die Möglichkeit, dass die Häufigkeit des

Kammerflimmerns und anderer maligner Arrhythmien unterschätzt werden [117]. Einer der wenigen Fallberichte, in denen das EKG der Patientin zum Zeitpunkt des plötzlichen Herztodes per Monitor aufgezeichnet wurde, beschreibt eine präarrhythmische transiente ST-Hebung die klinisch von starken Brustschmerzen begleitet wurde. Im Anschluss wurde das Kammerflimmern durch zahlreiche VES eingeleitet und konnte nur erfolglos reanimiert werden.

Patienten mit TTK wird eine erhöhte Vulnerabilität für arrhythmogene Trigger, aufgrund potentiell zirkulierender Katecholamine, zugeschrieben. Bei STEMI Patienten konnte das Risiko maligner tachykarder HRST nach Reperfusion mittels perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie, durch die Gabe von β-Blockern minimiert werden [152]. Auch in Bezug auf Arrhythmien bei TTK Patienten wird β-Blockern eine protektive Rolle zugeschrieben. Dib et al. fanden heraus, dass im Vergleich von TTK Patienten mit und ohne Präsentation maligner Arrhythmien ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Einnahme von β-Blockern besteht [121]. Von den TTK Patienten mit maligner Arrhythmie nahm nur ein Drittel vorher β-Blocker ein, während über 80 Prozent der Vergleichsgruppe ohne HRST dies taten. Trotz des signifikanten Unterschiedes geben die Autoren zu bedenken, dass nur eine relativ kleine Patientengruppe untersucht wurde.

Aufgrund einer exzessiven Erhöhung der Katecholamine und der resultierenden sympathischen Überstimulation, die als Auslöser der TTK beschrieben wurden [33], lässt sich vermuten, dass β-Blocker eine schützende Rolle in der Krankheitsentstehung spielen könnten. Neuere Studien konnten letztere Hypothese allerdings widerlegen, da Patienten trotz Einnahme von β-Blockern eine TTK entwickelten und Rezidive auftraten [85,153].

Zusammen mit VT stellt das Kammerflimmern die häufigste Todesursache bei TTK Patienten dar [4]. Während ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) bei Hochrisiko-Patienten, beispielsweise nach Myokardinfarkt, nachweislich die Gefahr eines plötzlichen Herztodes aufgrund einer lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmie reduziert [116], gibt es dazu keine evidenzbasierten Daten für Patienten mit TTK. In Einzelfällen diente die Implantation eines ICD der sekundären Prävention nach Kammerflimmern [132] und ist derzeit von Fall zu Fall zu entscheiden [4]. Da sich die LV Funktion im Verlauf der Erkrankung allerdings komplett erholt, ist eine ICD-Indikation eher zurückhaltend zu stellen.

Bisher ist nur wenig über das Vorkommen und Prognose von ventrikulären Arrhythmien bei TTK Patienten bekannt. Gründe dafür sind zu geringe Fallzahlen und fehlende systematische Betrachtung. Syed et al. ermittelten in einem systematischen Review bei Betrachtung von

insgesamt 816 TTK-Fällen nur in 1,1 Prozent der Fälle dokumentierte lebensbedrohliche ventrikuläre Tachyarrhythmien [4]. Dass die Prävalenz damit unterschätzt wird, zeigen Studien, in denen diese Arrhythmien bei acht Prozent der Patienten nachgewiesen werden konnten [150]. Die vorliegende Studie ermittelt systematische Daten über die Inzidenz maligner HRST und stellte bei 11 Patienten der Kohorte lebensbedrohliche HRST verschiedener Arten fest. Damit liegt die Inzidenz mit 13 Prozent etwas höher als bisher berichtet. Dank intensiver Überwachung und früher Erkennung maligner Arrhythmien überlebte mehr als die Hälfte der Betroffenen die kardiopulmonale Reanimation. In der Akutphase der TTK verstarben vier Patienten dieser Studie. Die Mortalität liegt mit fünf Prozent im Bereich vorangegangener Studien, deren Zahlen zwischen zwei und 16 Prozent liegen [57,85]. Bei zwei Patienten dieser Studie spielten dabei nicht-kardiale Grunderkrankungen eine Rolle. Als häufigste Ursachen für Todesfälle im Rahmen einer TTK wurden in den bisher verfügbaren Publikationen der plötzliche Herztod, der kardiogene Schock oder das Multiorganversagen neben dem Tod an einer nicht-kardialen Grunderkrankung genannt [4]. Während zwei Patienten dieser Studie am plötzlichen Herztod verstarben, konnte die Ursache, nämlich Kammerflimmern, nur in einem der Fälle genau nachgewiesen werden. Die Arbeitsgruppe um Syed fand heraus, dass Kammerflimmern die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit TTK darstellt [4].

7.4 Prognostische Relevanz von malignen HRST

Über die Langzeitprognose der TTK existieren derzeit nur wenige Daten in der Literatur. Mit den Wandbewegungsstörungen erholt sich auch die LV Pumpleistung in den meisten Fällen innerhalb von Tagen bis Wochen, sodass der TTK im Allgemeinen eine gute Prognose zugeschrieben wurde [2]. Doch sind nicht alle Verläufe unkompliziert. Akute Komplikationen, wie eine eingeschränkte EF mit konsekutiver Herzinsuffizienz, ein Pleuraerguss oder ein kardiogener Schock konnten auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden und mussten intensivmedizinisch behandelt werden. Das Vorkommen dieser Komplikationen und Verläufe ist allerdings bereits in der Literatur beschrieben worden [57,74,75,77] und hinreichend bekannt. In der vorliegenden Untersuchung konnte nun zudem gezeigt werden, dass die Prävalenz maligner HRST bisher unterschätzt wurde. Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob das Auftreten von malignen HRST mit einer schlechteren klinischen Prognose im Langzeitverlauf assoziiert ist. Bei allen 85 TTK Patienten wurde der Überlebensstatus eruiert und es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen malignen HRST und einem schlechteren Überleben aufgezeigt werden ($p=0,04$). Zudem konnte erstmalig gezeigt werden, dass

maligne HRST einen signifikanten, unabhängigen Prädiktor für die Langzeitprognose bei Patienten mit TTK darstellen. Lebensbedrohliche Arrhythmien sind demnach in der akuten Krankheitsphase nicht nur häufiger als bisher angenommen, sondern zudem auch ein wichtiger Indikator für das Langzeitüberleben.

Neben malignen HRST konnten in dieser Untersuchung weitere signifikante Prädiktoren der Mortalität etabliert werden: das Alter, das männliche Geschlecht, ein apikales „Ballooning", die LV EF, sowie die Präsentation mit schwerer Herzinsuffizienz repräsentiert als Killip Klasse 3/4. Der Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und einer erhöhten Mortalität wurde in der Literatur bereits beschrieben [158]. Das apikale „Ballooning" ist in diesem Zusammenhang in der Literatur noch nicht beschrieben und kann somit ebenfalls als neuer Prädiktor der Mortalität angesehen werden.

Insgesamt existieren bisher limitierte Daten in der Literatur über die Prognose der TTK, allerdings scheint diese nicht so gut zu sein wie bisher angenommen. Parallel zu weiteren Faktoren erhöht das Vorkommen maligner HRST signifikant die Langzeitmortalität. Neben einer engmaschigen Überwachung auf einer kardiologischen Intensivstation in der Akutphase sollten auch eine Langzeitüberwachung mit Kontrolle der LV Funktion und regelmäßige Untersuchungen auf EKG-Veränderungen durchgeführt werden. Dies gilt vor allem für Patienten, die einen oder mehrere der genannten prognosebestimmenden Faktoren präsentieren. Die Etablierung eines Risikoscores wäre denkbar [159] und kann Inhalt folgender Studien sein.

7.5 Risikofaktoren für HRST bei TTK Patienten

Maligne HRST stellen eine ernst zu nehmende Komplikation bei Patienten mit TTK dar. Beispielsweise waren das Auftreten einer VT, Kammerflimmern und/oder Asystolie Ursachen für eine kardiopulmonale Reanimation in der vorliegenden Patientengruppe. Die Ergebnisse untermauern die Vermutungen von Autoren mit kleineren Fallserien, dass die Inzidenz und prognostische Relevanz bisher unterschätzt wurde [117].

Die vorliegende Studie ist die erste die zeigt, dass das Auftreten von malignen HRST mit einer schlechten klinischen Prognose im Langzeitverlauf assoziiert ist. Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob sich Risikofaktoren für HRST bei TTK Patienten ermitteln lassen. Dib et al. verglichen ähnlich wie in der vorliegenden Studie TTK Patienten mit und ohne maligne Arrhythmien [121]. Es zeigte sich, dass sowohl schwankende R-R Intervalle, als auch das Auftreten von Arrhythmien vor Ausprägung der TTK Risikofaktoren darstellen. Auch bei

einzelnen Patienten dieser Studie ließen sich diese Faktoren nachweisen. Eine Patientin mit SA-Block zeigte vorher im EKG einen AV-Block 1. Grades; bei zwei der drei Patienten mit VT, sowie dem Patienten mit Kammerflimmern war anamnestisch ein VHF bekannt; und bei einer Patientin entwickelte sich die Asystolie aus einem kompletten AV-Block. Es scheint, als zeigten TTK Patienten mit malignen Arrhythmien häufig schon vor deren Auftreten Störungen in der kardialen Reizleitung und Herzrhythmus – sei es durch VHF, atrioventrikuläre Dysfunktionen oder VES. In Bezug auf das VHF ließ sich in dieser Patientengruppe zwischen Patienten mit und ohne maligne HRST allerdings kein signifikant erhöhtes Risiko nachweisen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich bei der korrigierten QT-Zeit (p=0,002). Dies entspricht den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Dib [121]. Während die Verlängerung der QT-Zeit im EKG-Verlauf als typisches Merkmal der TTK nachzuweisen ist, zeigen Patienten mit lebensbedrohlichen HRST im Vergleich zu der Gruppe ohne HRST signifikant höhere Werte. Dib et al. erörtern eine höhere Herzfrequenz, wie sie auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung zu finden ist, als Ursache für die zur Berechnung einer längeren QT_c bei Patienten mit HRST. Der Vergleich der Herzfrequenzen in beiden Gruppen dieser Studie unterstützt diese Hypothese.

Bei der Gegenüberstellung von Merkmalen der untersuchten TTK Patienten zeigten sich außerdem im Alter, dem BMI, der LV EF und einer diskreten Wandfibrose im MRT zwischen TTK Patienten mit und ohne maligne HRST signifikante Unterschiede. Insofern scheinen insbesondere ein höheres Lebensalter und eine besonders stark beeinträchtigte LV Funktion, sowie eine Fibrosierung des Myokards im MRT Risikofaktoren für höhergradige HRST bei TTK Patienten zu sein. Die unterschiedlichen Wandbewegungsstörungen der TTK (apikal oder mittelventrikulär) haben im Gegensatz dazu keinen Einfluss auf die Entwicklung von HRST.

Bezüglich der Daten, die anhand der MRT ermittelt wurden, war die Fibrose bei Patienten mit HRST deutlich häufiger diagnostizierbar. Erfolgt die Diagnose der TTK anhand eines kardialen MRT, könnte durch diesen Parameter bereits eine Risikoabschätzung in Bezug auf die Entwicklung von HRST erfolgen. Während die Entwicklung eines kardialen Ödems bei TTK Patienten bereits Inhalt verschiedener Studien war [7,156], könnte der Zusammenhang zwischen einer diskreten Wandfibrose und der Entwicklung von HRST die Fragestellung zukünftiger Untersuchungen sein.

Diese Studie konnte Merkmale, die sich zwischen Patienten mit und ohne maligne HRST unterscheiden, herausarbeiten und Inhalte vorangegangener Studien bestätigen. Aufgrund unserer Studienergebnisse ist dem EKG somit für die TTK eine große Bedeutung auch hinsichtlich der prognostischen Abschätzung zuzuschreiben. Da in dieser Studie gezeigt werden konnte, dass maligne HRST eine ernst zu nehmende Gefahr für Patienten mit einer TTK darstellen bzw. mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, ist das EKG vor allem bei der frühen Erkennung rhythmologischer Komplikationen relevant. Deshalb empfehlen sich ein intensivmedizinisches Monitoring und die regelmäßige Aufzeichnung von 12-Kanal-EKG in der Akutphase und dem klinischen Verlauf der Erkrankung.

Weitere Studien sind nun notwendig, um die prognostische Relevanz von HRST bei Patienten mit TTK weiterführend zu klären und zu bestätigen. Weiterhin sind mehr Untersuchungen notwendig, ob es sinnvoll ist dieser Patientenklientel einen Herzschrittmacher oder ICD zu implantieren. Aktuell basiert diese wichtige klinische Entscheidung auf Einzelfallentscheidungen. Hier wären belastbare und validierte Kriterien sinnvoll und hilfreich.

7.6 Zusammenfassung

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war zum einen, genaue EKG-Charakteristika von Patienten mit TTK bei akuter Präsentation und im intrahospitalen Verlauf zu eruieren. Zum anderen wurde ein Hauptaugenmerk auf die Frage gelegt, wie häufig und welche relevanten HRST bei Patienten mit TTK auftreten. Darüber hinaus sollten die prognostische Relevanz von HRST und Risikofaktoren für das Auftreten einer HRST bestimmt werden. Die wesentlichen Ergebnisse unserer Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Klinisches Profil: Die untersuchte Gruppe von 85 TTK Patienten zeigt im Wesentlichen alle für die TTK typischen Charakteristika, wie die Geschlechts- und Altersverteilung, das Vorkommen auslösender Stressereignisse oder klinische und angiographische Befunde. Dennoch konnte anhand der Kohorte gezeigt werden, dass das klinische Profil der TTK umfangreicher ist, als frühere Studien zeigten. Die TTK betrifft einen größeren Anteil männlicher und auch jüngerer Patienten als bisher angenommen. Entgegen der Bezeichnung „Stress-Kardiomyopathie“ ist die Diagnose auch ohne ein auslösendes Stressereignis möglich. In der Herzkatheter-Untersuchung lässt sich bei einem Teil der Patienten eine leicht- bis mittelgradige KHK nachweisen. Bei der stetig steigenden Zahl diagnostizierter Fälle ist es für behandelnde Ärzte wichtig, mit diesem umfassenderen klinischen Profil der TTK vertraut zu sein, um betroffene Patienten mit einer TTK nicht fehlerhaft als Myokardinfarkt oder Myokarditis zu diagnostizieren.

2. EKG-Unterscheidung zwischen TTK und Myokardinfarkt: Eine Unterscheidung zwischen TTK und STEMI ist allein durch das EKG nicht sicher möglich. Während in kleineren Fallserien verschiedene Kriterien für die Erkennung der TTK im EKG publiziert wurden, ließ sich in der vorliegenden Studie kein charakteristisches Merkmal herausarbeiten. Da die schnelle und sichere Unterscheidung der beiden Entitäten wichtige therapeutische Konsequenzen zur Folge hat, kann somit nicht auf die Koronarangiographie verzichtet werden.

3. Inzidenz von malignen HRST: Diese Studie zeigte eine etwas höhere Inzidenz maligner HRST als bisher publiziert. Mit 13 Prozent handelt es sich um eine nicht seltene Komplikation im Rahmen der Akutphase einer TTK. Da im Fall einer lebensbedrohlichen Arrhythmie ein akutes therapeutisches Einschreiten in Form der kardiopulmonalen Reanimation, einer Schrittmacherimplantation oder einer kreislaufunterstützenden Medikation nötig werden kann, ist die intensivmedizinische Überwachung vor allem in

der Akutphase der TTK dringend zu empfehlen. Neben Kontrolle der Herz-Kreislauffunktion ist durch die Monitoraufzeichnung ein frühes Erkennen rhythmologischer Komplikationen gewährleistet. Auch regelmäßige 12-Kanal-EKG-Aufzeichnungen sind bis zur Rückbildung der LV Funktionsstörung zu empfehlen. Da EKG-Veränderungen wie die Verlängerung der QT-Zeit oftmals über den Klinikaufenthalt hinaus bestehen, sind auch Hausärzte in poststationäre Kontrollen mit einzubeziehen.

4. Das Auftreten von malignen HRST ist mit einer erhöhten Mortalität im Langzeitverlauf assoziiert und ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität. Patienten mit malignen HRST sollten daher engmaschig klinisch überwacht werden.

5. In der vorliegenden Studie konnten als Risikofaktoren für maligne HRST im Rahmen einer TTK eine deutlich verlängerte QT-Zeit und eine diskrete Wandfibrose des Herzens im MRT identifiziert werden. Die intensive Überwachung dieser Patienten und die Vermeidung zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. Gabe QT-Zeit verlängernder Medikamente) sollten die Konsequenz dieser Daten sein.

Referenzen

1 Roggenbach J, Roggenbach R, Ehlermann P. Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. *Anaesthesist* 2010; **59:** 636–42. doi:10.1007/s00101-010-1745-3.

2 Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *American Heart Journal* 2008; **155:** 408–17. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.008.

3 Nef HM, Möllmann H, Elsasser A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart* 2007; **93:** 1309–15. doi:10.1136/hrt.2006.101675.

4 Syed FF, Asirvatham SJ, Francis J. Arrhythmia occurrence with takotsubo cardiomyopathy: a literature review. *Europace* 2011; **13:** 780–88. doi:10.1093/europace/euq435.

5 Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **48:** 579–83. doi:10.1016/j.jacc.2006.06.015.

6 Reuss CS, Lester SJ, Hurst RT, et al. Isolated Left Ventricular Basal Ballooning Phenotype of Transient Cardiomyopathy in Young Women. *The American Journal of Cardiology* 2007; **99:** 1451–53. doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.078.

7 Eitel I, Knobelsdorff-Brenkenhoff F von, Bernhardt Pea. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *The Journal of the American Medical Association* 2011*;* **306:** 277–86.

8 Weiss P. Informations-Webseite der kardiologischen Praxis Dr. Philipp Weiss. http://www.drphweiss.ch/untersuch/ekgkurve.php (accessed May 23, 2012).

9 Hopenfeld B, Ashikaga H. Origin of the Electrocardiographic U Wave: Effects of M Cells and Dynamic Gap Junction Coupling. *Annals of Biomedical Engineering* 2010; **38:** 1060–70. doi:10.1007/s10439-010-9941-5.

10 Latcu GD, Meste O, Duparc A, Mondoly P, Rollin A, Delay M, Maury P. Temporal and spectral analysis of ventricular fibrillation in humans. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2011; **30:** 199–209. doi:10.1007/s10840-010-9541-1.

11 Konety SH, Horwitz P, Lindower P, Olshansky B. Arrhythmias in tako-tsubo syndrome—Benign or malignant? *International Journal of Cardiology* 2007; **114:** 141–44. doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.051.

12 Meyer JS, Mehdirad A, Salem BI, Kulikowska A, Kulikowski P. Sudden arrhythmia death syndrome: importance of the long QT syndrome. *American Family Physician* 2003; **68:** 483–88.

13 Nef HM, Möllmann H, Sperzel J, Weber M, Brück H, Hamm CW, Elsässer A. Temporary third-degree atrioventricular block in a case of apical ballooning syndrome. *International Journal of Cardiology* 2006; **113:** e33-5. doi:10.1016/j.ijcard.2006.04.007.

14 www.newcardio.com. http://www.newcardio.com/images/graphs/ecg-graph.gif (accessed May 22, 2012).

15 Kleindienst R. Das normale EKG 3. http://www.grundkurs-ekg.de/normekg/normekg3.htm (accessed May 17, 2012).

16 Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *Journal of Cardiology* 1991; **21:** 203–14.

17 Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; **113:** 1807–16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

18 Bybee KA, Motiei A, Syed IS, et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Electrocardiology* 2007; **40:** 38.e1. doi:10.1016/j.jelectrocard.2006.04.007.

19 Kurowski V, Kaiser A, Hof K von, et al. Apical and Midventricular Transient Left Ventricular Dysfunction Syndrome (Tako-Tsubo Cardiomyopathy)* Frequency, Mechanisms, and Prognosis. *Chest* 2007; **132:** 809–16. doi:10.1378/chest.07-0608.

20 Primetshofer D, Agladze R, Kratzer H, Reisinger J, Siostrzonek P. Tako-Tsubo syndrome: an important differential diagnosis in patients with acute chest pain. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2010; **122:** 37–44. doi:10.1007/s00508-009-1275-7.

21 Stöllberger C, Finsterer J, Schneider B. Transient left ventricular dysfunction (tako-tsubo phenomenon): Findings and potential pathophysiological mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology Vol 22 No 12 October 2006* 2006: 1063–68.

22 Facciorusso A, Vigna C, Amico C, et al. Prevalence of Tako-Tsubo Syndrome among patients with suspicion of acute coronary syndrome referred to our centre. *International Journal of Cardiology* 2009: 255–59.

23 Hertting K, Krause K, Härle T, Boczor S, Reimers J, Kuck K. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. *International Journal of Cardiology* 2006; **112:** 282–88. doi:10.1016/j.ijcard.2005.09.006.

24 Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 2011. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.027.

25 Gianni M. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *European Heart Journal* 2006; **27:** 1523–29. doi:10.1093/eurheartj/ehl032.

26 Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *European Heart Journal* 2008; **29:** 2651–59. doi:10.1093/eurheartj/ehn433.

27 Wedekind H, Möller K, Scholz K. Tako-Tsubo-Kardiomyopathie Inzidenz bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. *Herz* 2006: 339–46.

28 Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996; **28:** 576–82.

29 Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute

myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; **38:** 11–18. doi:10.1016/S0735-1097(01)01316-X.

30 Bybee K, Prasad A, Barsness GW. Clinical characteristics and Thrombolysis In Myocardial Infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *The American Journal of Cardiology* 2004; **94:** 343–46. doi:10.1016/j.amjcard.2004.04.030.

31 Goor DA, Sheffy J, Schnall RP, Arditti A, Caspi A, Bragdon EE, Sheps DS. Peripheral arterial tonometry: a diagnostic method for detection of myocardial ischemia induced during mental stress tests: a pilot study. *Clinical Cardiology* 2004; **27:** 137–41.

32 Martin EA, Prasad A, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Endothelial Function and Vascular Response to Mental Stress Are Impaired in Patients With Apical Ballooning Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; **56:** 1840–46. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.107.

33 Wittstein I, Thiemann D, Lima J, et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *The new england journal of medicine* 2005; **2005:** 539–48.

34 Baenkler H. Kurzlehrbuch Innere Medizin. 163 Tabellen. Stuttgart, New York, NY: Thieme, 2010.

35 Goldstein D, Eisenhofer G, Kopin I. Sources and Significance of Plasma Levels of Catechols and Their Metabolites in Humans. *The Journal of pharmacology and experimantal therapeutics* 2003; **305:** 800–11.

36 Vahdat A, Vahdat O, Chandraratnac P. Pheochromocytoma presenting as reversible acute cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 2006: 395–96.

37 Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *European Heart Journal* 2007; **28:** 2456–64. doi:10.1093/eurheartj/ehl570.

38 Madhavan M, Borlaug B, Lerman A, Rihal C, Prasad A. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart* 2009; **95:** 1436–41.

39 Nef HM, Möllmann H, Troidl C, et al. Abnormalities in intracellular Ca2+ regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2009; **30:** 2155–64. doi:10.1093/eurheartj/ehp240.

40 Bupha-Intr T, Wattanapermpool J. Regulatory role of ovarian sex hormones in calcium uptake activity of cardiac sarcoplasmic reticulum. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2006; **291:** H1101-8. doi:10.1152/ajpheart.00660.2005.

41 Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; **41:** 737–42. doi:10.1016/S0735-1097(02)02925-X.

42 Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 2010; **35:** 240–44. doi:10.1007/s00059-010-3339-x.

43 El Mahmoud R, Mansencal N, Pilliere R, et al. Prevalence and characteristics of left ventricular outflow tract obstruction in Tako-Tsubo syndromed. *American Heart Journal* 2008; **156:** 543–48. doi:10.1016/j.ahj.2008.05.002.

44 Nef HM, Möllmann H, Hilpert P, Hamm C, Elsässer A. Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2008; **133:** 1629–36. doi:10.1055/s-0028-1082779.

45 Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, M-Alberca P, Farre J. Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005; **91:** 102–04. doi:10.1136/hrt.2004.035709.

46 Haghi D, Roehm S, Hamm Kea. Takotsubo Cardiomyopathy Is Not Due to Plaque Rupture: An Intravascular Ultrasound Study. *Clinical Cardiology 29, 9–12 (2006)* 2010; **32:** 307–10.

47 Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, et al. Klinische Versorgung von Patienten mit Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2010; **135:** 1908–13. doi:10.1055/s-0030-1263337.

48 Barker S, Solomon H, Bergin JD, Huff JS, Brady WJ. Electrocardiographic ST-segment elevation: Takotsubo cardiomyopathy versus ST-segment elevation myocardial infarction—A case series. *The American Journal of Emergency Medicine* 2009; **27:** 220–26. doi:10.1016/j.ajem.2008.02.016.

49 Prasad A. Apical Ballooning Syndrome: An Important Differential Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; **115:** e56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.669341.

50 Citro R, Rigo F, Ciampi Q, et al. Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction. *European Journal of Echocardiography* 2011; **12:** 542–49. doi:10.1093/ejechocard/jer059.

51 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; **50:** e1-e157. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.013.

52 Dib C, Asirvatham S, Elesber A, Rihal C, Friedman P, Prasad A. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *American Heart Journal* 2009; **157:** 933–38. doi:10.1016/j.ahj.2008.12.023.

53 Samuelov-Kinori L, Kinori M, Kogan Y, et al. Takotsubo cardiomyopathy and QT interval prolongation: who are the patients at risk for torsades de pointes? *Journal of Electrocardiology* 2009; **42:** 353–357.e1. doi:10.1016/j.jelectrocard.2009.01.005.

54 Ogura R, Hiasa Y, Takahashi Tea. Specific Findings of the Standard 12-Lead ECG in Patients With 'Takotsubo' Cardiomyopathy. Comparison With the Findings of Acute

Anterior Myocardial Infarction. *Circulation Journal Vol.67, August 2003* 2003; **67:** 687–90.

55 Sharkey S, Lesser J, Menon M, Parpart M, Maron M, Maron B. Spectrum and Significance of Electrocardiographic Patterns, Troponin Levels, and Thrombolysis in Myocardial Infarction Frame Count in Patients With Stress (Tako-tsubo) Cardiomyopathy and Comparison to Those in Patients With ST-Elevation Anterior Wall Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology* 2008; **101:** 1723–28. doi:10.1016/j.amjcard.2008.02.062.

56 Bybee K, Kara T, Prasad A. et al. Transient Left Ventricular Apical Ballooning: A Syndrome That Mimics ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Annals of Internal Medicine* 2004; **141:** *858-865* 2004: 858–65.

57 Lee PH, Song J, Sun BJ, et al. Outcomes of Patients with Stress-Induced Cardiomyopathy Diagnosed by Echocardiography in a Tertiary Referral Hospital. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010; **23:** 766–71. doi:10.1016/j.echo.2010.05.002.

58 Heggemann F, Hamm K, Kaelsch T, Sueselbeck T, Papavassiliu T, Borggrefe M, Haghi D. Global and Regional Myocardial Function Quantification in Takotsubo Cardiomyopathy in Comparison to Acute Anterior Myocardial Infarction Using Two-Dimensional (2D) Strain Echocardiography. *Echocardiography* 2011; **28:** 715–19. doi:10.1111/j.1540-8175.2011.01430.x.

59 Chao T, Lindsay J, Collins S, et al. Can acute occlusion of the left anterior descending coronary artery produce a typical "takotsubo" left ventricular contraction pattern? *American Journal of Cardiology* 2009; **104:** 202–04. doi:10.1016/j.amjcard.2009.03.018.

60 Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R, Stone GW. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONSAMI trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2011: 1–17.

61 Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coronary Artery Disease* 2009; **20:** 214–18. doi:10.1097/MCA.0b013e3283299260.

62 Hurst RT, Prasad A, Askew JW, Sengupta PP, Tajik AJ. Takotsubo Cardiomyopathy: A Unique Cardiomyopathy With Variable Ventricular Morphology. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* 2010; **3:** 641–49. doi:10.1016/j.jcmg.2010.01.009.

63 Steen H. A Rare Form of Midventricular Tako-Tsubo After Emotional Stress Followed up With Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 2006; **114:** e248. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609750.

64 Yoshida T, Nishizawa T, Yajima K, et al. A rare case of tako-tsubo cardiomyopathy with variable forms of left ventricular dysfunction: A new entity. *International Journal of Cardiology* 2009; **134:** e73. doi:10.1016/j.ijcard.2007.12.092.

65 Eshtehardi P, Koestner SC, Adorjan P, et al. Transient apical ballooning syndrome — clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term follow-up in a Swiss population. *International Journal of Cardiology* 2009; **135:** 370–75. doi:10.1016/j.ijcard.2008.03.088.

66 Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, et al. Transient Cardiac Apical Ballooning Syndrome: Prevalence and Clinical Implications of Right Ventricular Involvement. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; **47:** 1082–83. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.004.

67 Leurent G, Larralde A, Boulmier D, et al. Cardiac MRI studies of transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): A systematic review. *International Journal of Cardiology* 2009; **135:** 146–49. doi:10.1016/j.ijcard.2009.03.067.

68 Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; **57:** e215-367. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.011.

69 Opolski G, Pawlak M, Roik M, et al. Clinical presentation, treatment, and long -term outcomes in patients with takotsubo cardiomyopathy. Experience of a single cardiology center. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2010*;* **120** *(6)* 2010: 1–5.

70 Eitel I, Lücke C, Behrendt F, Sareban M, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H. Full recovery of Takotsubo cardiomyopathy (apical ballooning) in two days. *International Journal of Cardiology* 2010; **143:** e51. doi:10.1016/j.ijcard.2008.12.044.

71 Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T. Emotional Stress Induces Transient Left Ventricular Hypocontraction in the Rat Via Activation of Cardiac Adrenoceptors. *Circulation Journal Vol.66, July 2002* 2002: 712–13.

72 Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, et al. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 2008; **127:** 121–23. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.013.

73 Kurowski V, Radke P, Schunkert H, Burgdorf C. Patientenversorgung in der akuten Phase der stressinduzierten Kardiomyopathie (Tako-Tsubo-Kardiomyopathie) – und danach? *Herz* 2010; **35:** 245–51. doi:10.1007/s00059-010-3349-8.

74 Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo Cardiomyopathy: A New Form of Acute, Reversible Heart Failure. *Circulation* 2008; **118:** 2754–62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767012.

75 Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *International Journal of Cardiology* 2008; **124:** 283–92. doi:10.1016/j.ijcard.2007.07.002.

76 Bybee KA, Prasad A. Stress-Related Cardiomyopathy Syndromes. *Circulation* 2008; **118:** 397–409. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677625.

77 Koulouris S, Pastromas S, Sakellariou D, Kratimenos T, Piperopoulos P, Manolis A. Takotsubo Cardiomyopathy: The "Broken Heart" Syndrome. *Hellenic Journal of Cardiology* 2010; **51:** 451-457.

78 Fefer P, Chelvanathan A, Dick A, Teitelbaum E, Strauss B, Cohen E. Takotsubo Cardiomyopathy and Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Journal of Interventional Cardiology* 2009; **22:** 444–52. doi:10.1111/j.1540-8183.2009.00488.x.

79 Gregorio C de. Cardioembolic outcomes in stress-related cardiomyopathy complicated by ventricular thrombus: A systematic review of 26 clinical studies. *International Journal of Cardiology* 2010; **141:** 11–17. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.468.

80 Izumi K, Tada S, Yamada T. A Case of Takotsubo Cardiomyopathy Complicated by Ventricular Septal Perforation. *Circulation Journal* 2008; **72:** 1540–43.

81 Mafrici A, Proietti R, Fusco R, Biase A de, Klugmann S. Left ventricular free wall rupture in a Caucasian female with Takotsubo syndrome: a case report and a brief literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)* 2006; **7:** 880–83. doi:10.2459/JCM.0b013e328010410c.

82 Guevara R, Aguinaga-Meza M, Hazin M, Ribhi Hazin R. Takotsubo Cardiomyopathy Complicated with Acute Pericarditis and Cardiogenic Shock Takotsubo Cardiomyopathy Complicated Acute Pericarditis and Cardiogenic Shock. *Journal of the national medical association Vol. 99, NO. 3, MARCH 2007* 2007; **99:** 281–83.

83 Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-Year Recurrence Rate and Prognosis of the Apical Ballooning Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; **50:** 448–52. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.050.

84 Donohue D, Movahed M. Clinical Characteristics, Demographics and Prognosis of Transient Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome. *Heart Failure Reviews* 2005; **10:** 311–16.

85 Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural History and Expansive Clinical Profile of Stress (Tako-Tsubo) Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; **55:** 333–41. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.057.

86 Pschyrembel W. Pschyrembel klinisches Wörterbuch 2012. Berlin; Boston; De Gruyter, 2011.

87 Einthoven W. Le telecardiogramme. *Archives Internationales de Physiologie* 1906: 132–64.

88 Goldberger E. A simple, indifferent, electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented, unipolar, extremity leads. *American Heart Journal* 1942: 483–92.

89 Wilson F. The distribution of the potential differences produced by the heart beat within the body and at its surface. *American Heart Journal* 1930: 599.

90 Barnes A, Pardee H, White P, Wilson F, Wolferth C. Standardization of precordial leads: Supplementary report. *American Heart Journal* 1938: 235–39.

91 Sommer P, Fürnau G, Thiele H. EKG-Diagnostik. *Notfallmedizin up2date* 2010; **5:** 193–208. doi:10.1055/s-0030-1250243.

92 Einthoven W, Fahr G, Waart A de. On the direction and manifest size of the variations of potential in the human heart and on the influence of the position of the heart on the form of the electrocardiogram. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie* 1913: 275–315.

93 Einthoven W, Fahr G, Waart A. Über die Richtung und die manifeste Grösse der Potentialschwankungen im menschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrokardiogramms. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie* 1913; **150:** 275–315. doi:10.1007/BF01697566.

94 Gertsch M. Das EKG. Auf einen Blick und im Detail ; mit 54 Tabellen. Heidelberg: Springer, 2008.

95 Aumüller G. Anatomie. 208 Tabellen ; [mit DVD zum Präp.-Kurs]. Stuttgart: Thieme, 2010.

96 Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part VI: Acute Ischemia/Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009; **119:** e262. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191098.

97 Pardee H. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. *Archives of Internal Medicine* 1920: 244–57.

98 Surawicz B, Saito S. Exercise testing for detection of myocardial ischemia in patients with abnormal electrocardiograms at rest. *American Journal of Cardiology* 1978; **41:** 943–51.

99 Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; **53:** 982–91. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.014.

100 Costantini M, Capone S, Tondo A, Oreto G. Is exercise-induced U-wave inversion predictive of proximal left anterior descending coronary artery disease? *Journal of Electrocardiology* 2008; **41:** 99–101. doi:10.1016/j.jelectrocard.2007.09.001.

101 Bazett J.C. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920: 353–67.

102 Laszlo R, Laszlo S, Kettering K, Schreieck J, Riessen R. Das medikamentös induzierte Long-QT-Syndrom. Bedeutung in der Intensivmedizin. *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2012; **107:** 197–205. doi:10.1007/s00063-011-0072-z.

103 Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt Intational* 2011; **108:** 687–93. doi:10.3238/arztebl.2011.0687.

104 Jim M, Chan A, Tsui P, Lau S, Siu C, Chow W, Lau C. A new ECG criterion to identify takotsubo cardiomyopathy from anterior myocardial infarction: role of inferior leads. *Heart Vessels* 2009; **24:** 124–30. doi:10.1007/s00380-008-1099-9.

105 Inoue M, Shimizu M, Ino H, et al. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circulation Journal* 2005; **69:** 89–94.

106 Tamura A, Watanabe T, Ishihara M, et al. A new electrocardiographic criterion to differentiate between Takotsubo cardiomyopathy and anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 2011; **108:** 630–33. doi:10.1016/j.amjcard.2011.04.006.

107 Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Simple and Accurate Electrocardiographic Criteria to Differentiate Takotsubo Cardiomyopathy From Anterior Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; **55:** 2514–16. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.059.

108 Mitsuma W, Kodama M, Ito M, et al. Serial Electrocardiographic Findings in Women With Takotsubo Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2007; **100:** 106–09. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.062.

109 Thakar S, Chandra P, Hollander G, Lichtstein E. Electrocardiographic Changes in Takotsubo Cardiomyopathy. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2011; **34:** 1278–82. doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03151.x.

110 Peters K, Stein J, Schneider B. EKG-Veränderungen beim akuten Koronarsyndrom: "Apical ballooning" versus Vorderwandinfarkt. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; **133:** 823–28. doi:10.1055/s-2008-1067306.

111 Kosuge M, Ebina T, Hibi K, et al. Differences in negative T waves between takotsubo cardiomyopathy and reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation Journal* 2012; **76:** 462–68.

112 Ahn J, Park S, Shin W, et al. Long QT Syndrome and Torsade de Pointes Associated with Takotsubo Cardiomyopathy. *Journal of Korean Medical Science* 2011; **26:** 959. doi:10.3346/jkms.2011.26.7.959.

113 Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circulation Journal* 2004; **68:** 77–81.

114 Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Torsade de pointes associated with bradycardia and takotsubo cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology* 2008; **24:** 640–42.

115 Kurisu S, Kato Y, Mitsuba N, Ishibashi K. Comparison of Electrocardiographic Findings Between the Midventricular Ballooning Form and Apical Ballooning Form of Takotsubo Cardiomyopathy. *Clinical cardiology* 2011; **34:** 555–59.

116 Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; **114:** e385-484. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178233.

117 Bonello L, Com O, Ait-Moktar O, et al. Ventricular arrhythmias during Tako-tsubo syndrome. *International Journal of Cardiology* 2008; **128:** e50. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.166.

118 Denney SD, Lakkireddy DR, Khan IA. Long QT syndrome and torsade de pointes in transient left ventricular apical ballooning syndrome. *International Journal of Cardiology* 2005; **100:** 499–501. doi:10.1016/j.ijcard.2004.05.072.

119 Inoue M, Kanaya H, Matsubara T, Uno Y, Yasuda T, Miwa K. Complete atrioventricular block associated with takotsubo cardiomyopathy. *Cirulation Journal* 2009; **73:** 589–92.

120 Bahlmann E, Krause K, Härle T, Häerle T, van der Schalk H, Kuck K. Cardiac arrest and successful resuscitation in a patient with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology* 2008; **130:** e4-6. doi:10.1016/j.ijcard.2008.06.065.

121 Dib C, Prasad A, Friedman PA, Ahmad E, Rihal CS, Hammill SC, Asirvatham SJ. Malignant arrhythmia in apical ballooning syndrome: risk factors and outcomes. *Indian Pacing Electrophysiology Journal* 2008; **8:** 182–92.

122 Hamm CW, Bassand J, Agewall S, Bax Jea. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; **32:** 2999–3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.

123 Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; **23:** 47–51. doi:10.1093/ndt/gfm517.

124 Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases* 1972; **25:** 329–43. doi:10.1016/0021-9681(72)90027-6.

125 World Health Organization. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (accessed May 23, 2012).

126 Bayés Luna A de, Genis AB. Clinical electrocardiography. Chichester, West Sussex ;, Hoboken, NJ: Wiley, 2012.

127 Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; **51:** e1-62. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.032.

128 Klinge R. Das Elektrokardiogramm. Leitfaden für Ausbildung und Praxis. Stuttgart ;, New York: Thieme, 2009.

129 Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine* 1999; **340:** 1801–11. doi:10.1056/NEJM199906103402306.

130 Singh NK, Rumman S, Mikell FL, Nallamothu N, Rangaswamy C. Stress cardiomyopathy: clinical and ventriculographic characteristics in 107 North American subjects. *International Journal of Cardiology* 2010; **141:** 297–303. doi:10.1016/j.ijcard.2008.12.043.

131 Haghi D, Papavassiliu T, Hamm K, Kaden JJ, Borggrefe M, Suselbeck T. Coronary artery disease in takotsubo cardiomyopathy. *Circulation Journal* 2007; **71:** 1092–94.

132 Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; **111:** 472–79. doi:10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB.

133 Waldenborg M, Soholat M, Kähäri A, Emilsson K, Fröbert O. Multidisciplinary assessment of tako tsubo cardiomyopathy: a prospective case study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011; **11:** 14. doi:10.1186/1471-2261-11-14.

134 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; **12:** 1360–420. doi:10.1093/europace/euq350.

135 Surawicz B, Childers R, Deal BJ, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; **53:** 976–81. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.013.

136 Vivo RP, Krim SR, Hodgson J. It's a Trap! Clinical Similarities and Subtle ECG Differences between Takotsubo Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *Journal of General Internal Medicine* 2008; **23:** 1909–13. doi:10.1007/s11606-008-0768-9.

137 Matsuoka K. Evaluation of the arrhythmogenecity of Stress-Induced "Takotsubo cardiomyopathy" from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *The American Journal of Cardiology* 2003; **92:** 230–33. doi:10.1016/S0002-9149(03)00547-2.

138 Di Cori A, Gemignani C, Lazzari M, Lorenzoni R, Boni A, Cortigiani L, Bovenzi F. New-onset left bundle branch block as an early electrocardiographic feature of takotsubo cardiomyopathy. *Giornale Italiano di Cardiologia (Rome)* 2010; **11:** 442–45.

139 Parodi G, Salvadori C, Del Pace S, Bellandi B, Carrabba N, Gensini GF, Antoniucci D. Left bundle branch block as an electrocardiographic pattern at presentation of patients with Tako-tsubo cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)* 2009; **10:** 100–03.

140 Adams JC, Nelson MR, Chandrasekaran K, Jahangir A, Srivathsan K. Novel ECG criteria for right ventricular systolic dysfunction in patients with right bundle branch block. *International journal of cardiology* 2012. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.025.

141 Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, McCabe N, Pye C, Walsh MJ, Robinson K. Natural history of isolated bundle branch block. *American Journal of Cardiology* 1996; **77:** 1185–90.

142 Sharkey SW. Electrocardiogram mimics of acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging in patients with tako-tsubo (stress) cardiomyopathy. *Journal of Electrocardiology* 2008; **41:** 621–25. doi:10.1016/j.jelectrocard.2008.06.015.

143 Jaegere PP de, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; **19:** 289–94.

144 Previtali M, Repetto A, Panigada S, Camporotondo R, Tavazzi L. Left ventricular apical ballooning syndrome: prevalence, clinical characteristics and pathogenetic

mechanisms in a European population. *International Journal of Cardiology* 2009; **134:** 91–96. doi:10.1016/j.ijcard.2008.01.037.

145 Bonnemeier H, Ortak J, Bode F, et al. Modulation of ventricular repolarization in patients with transient left ventricular apical ballooning: a case control study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2006; **17:** 1340–47. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00644.x.

146 van de Car DA, Evans MR, Gentlesk PJ, Eckart RE. Sinoatrial Arrest Associated With Tokutsobe Cardiomyopathy. *Congestive Heart Failure* 2008; **14:** 322–24. doi:10.1111/j.1751-7133.2008.00017.x.

147 Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Persistent left ventricular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *Circulation Journal* 2006; **70:** 641–44.

148 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. *Internal Medicine* 2010; **49:** 1767–73. doi:10.2169/internalmedicine.49.3237.

149 Okada T, Miyata S, Hashimoto K, Maie K, Mochizuki S. [Takotsubo cardiomyopathy associated with torsades de pointes and long QT interval: a case report]. *Journal of Cardiology* 2007; **50:** 83–88.

150 Madias C, Fitzgibbons TP, Alsheikh-Ali AA, et al. Acquired long QT syndrome from stress cardiomyopathy is associated with ventricular arrhythmias and torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2011; **8:** 555–61. doi:10.1016/j.hrthm.2010.12.012.

151 Pepe M, Zanna D, Quagliara D, et al. Sudden cardiac death secondary to demonstrated reperfusion ventricular fibrillation in a woman with Takotsubo cardiomyopathy. *Cardiovascular Pathology* 2011; **20:** 254–57. doi:10.1016/j.carpath.2010.06.006.

152 Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; **43:** 1765–72. doi:10.1016/j.jacc.2003.09.072.

153 Palla AR, Dande AS, Petrini J, Wasserman HS, Warshofsky MK. Pretreatment With Low-Dose β-Adrenergic Antagonist Therapy Does Not Affect Severity of Takotsubo Cardiomyopathy. *Clinical Cardiology* 2012: n/a. doi:10.1002/clc.21983.

154 Mathew B, Villarreal D. Two Unusual Cases of Takotsubo Cardiomyopathy Presenting With Sudden Cardiac Death. *The American Journal of the Medical Sciences* 2009; **337:** 473–75. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181956f49.

155 Lopes LR, Vinhas H, Cordeiro P, Guardado J, Pereira H, Catarino C, Carrageta M. Five cases of transient left ventricular apical ballooning--the experience of a Portuguese center. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2008; **27:** 495–502.

156 Abdel-Aty H, Cocker M, Friedrich MG. Myocardial edema is a feature of Tako-Tsubo cardiomyopathy and is related to the severity of systolic dysfunction: Insights from T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *International Journal of Cardiology* 2009; **132:** 291–93. doi:10.1016/j.ijcard.2007.08.102.

157 Eitel I, Moeller C, Graf T, Thiele H. Recurrence of takotsubo cardiomyopathy with different ballooning patterns. *International Journal of Cardiology* 2014; **177:** 25-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.043.

158 Singh K, Carson K, Shah R et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 2014; **113:** 1420-8.

159 Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, Vonthein R, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *European Journal of Heart Failure* 2016 Jun; **18(6):**650-6. doi: 10.1002/ejhf.494.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....	.....
Datum	Unterschrift

Danksagung

Großer Dank geht an meinen Doktorvater PD Dr. med. Ingo Eitel (Geschäftsführender Oberarzt der Medizinischen Klinik II / Klinik für Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin des Universitären Herzzentrums Lübeck) für die Überlassung des Themas und vor allem für die andauernde fachkompetente Betreuung, großes Engagement und Unterstützung von Beginn bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch meinem Ehemann Marcus Denef, der mich über die ganze Zeit immer motiviert und unterstützt hat.

Das Gleiche gilt für meine lieben Eltern Andrea und Reinhard Adamik, die mir durch die kontinuierliche Begleitung und das unermüdliche Korrekturlesen eine große Hilfe waren.

Danke an Familie und Freunde, welche die Fertigstellung der Arbeit immer interessiert mitverfolgt haben und mir mit Hinweisen hilfreich zur Seite standen.

Curriculum vitae Stefanie Denef, geb. Adamik

Persönliche Daten

Geburtsdatum	10.11.1986
Geburtsort	Riesa
Nationalität	Deutsch

Schulbildung

1993 – 2005	Erlangen der allgemeinen Hochschulreife, Abitur

Universitäre Ausbildung

10/2005 – 12/2011	Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
09/2007	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Physikum
12/2011	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Staatsexamen

Studienbegleitende Tätigkeit

08/2008 – 12/2011	studentische Hilfskraft der kardiologischen Intensivstation im Herzzentrum Leipzig

Facharztausbildung

ab 07/2012	Ausbildung zur Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe Kreiskrankenhaus Torgau „Johann Kentmann“ gGmbH

Dissertation

ab 08/2008	„Inzidenz und prognostische Relevanz von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit Takotsubo Kardiomyopathie“ Herzzentrum Leipzig (Kardiologie) / Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck

Publikation

2015	Publikation in JACC: “Prevalence and Clinical Significance of Life-Threatening Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy” (Impact factor 15,343)