

Das gebrochene Herz

Update Takotsubo (Stress) Kardiomyopathie

Die Takotsubo Kardiomyopathie (auch genannt: «broken heart syndrome», «Stress Kardiomyopathie», «apical ballooning syndrome») ist ein akutes Herzinsuffizienzsyndrom mit einer transienten linksventrikulären Dysfunktion, meist ohne signifikante Koronarstenosen, welche symptomatisch einem akuten Koronarsyndrom ähnelt. Der Name «Takotsubo» leitet sich von einer typischen japanischen Tintenfischfalle ab, da die systolische apikale Ballonierung des linken Ventrikels morphologisch an einen solchen traditionellen Tonkrug erinnert (Abbildung 1).

+ La cardiomyopathie de Takotsubo (également appelée «syndrome du cœur brisé», «cardiomyopathie de stress», «syndrome de la montgolfière apicale») est un syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë avec dysfonction ventriculaire gauche transitoire, généralement sans sténoses coronaires significatives, dont les symptômes sont semblables à un syndrome coronarien aigu. Le nom «Takotsubo» dérive d'un piège à poulpes typiquement japonais, car le ballon apical systolique du ventricule gauche morphologiquement rappelle à une telle cruche traditionnelle (Figure 1).

Die Takotsubo Kardiomyopathie wurde erstmals 1990 von japanischen Wissenschaftlern beschrieben und tritt in etwa bei 1–2% aller Patienten auf, welche mit Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom hospitalisiert werden (1–3). Obwohl zuerst angenommen wurde, dass die Takotsubo Kardiomyopathie eine sich vornehmlich auf den asiatischen Raum beschränkende Erkrankung sei, wurden mit zunehmendem Bekanntwerden der Erkrankung mittlerweile weltweit Fälle berichtet. In einer kürzlich von uns publizierten Studie im *New England Journal of Medicine* konnten wir anhand der weltweit grössten Patientenkohorte zeigen, dass 89.8% der Patienten Frauen mit einem mittleren Alter von 66.8 ± 13.0 Jahren sind (4). Die häufigste und zuerst bekannte Form der Takotsubo Kardiomyopathie ist die sogenannte apikale Ballonierung mit einer hypo-, a-, oder dyskinetischen Herzspitze sowie einer kompensatorisch hyperkontraktilen Herzbasis (1), welche in etwa 81.7% der Fälle auftritt (4). Im Laufe der Zeit wurden jedoch noch weitere «atypische» Phänotypen wie die midventrikuläre (14.6%), basale (2.2%) und fokale (1.5%) Form beschrieben (4–7).

Pathogenese

Die Pathophysiologie der Takotsubo Kardiomyopathie gilt auch nach einem Vierteljahrhundert seit der initialen Beschreibung als weitgehend unbekannt. In einer Studie der Johns-Hopkins-Universität aus dem Jahre 2005 konnte in einem Vergleich von Takotsubo Kardiomyopathie Patienten und Patienten mit Killip Klasse III Myokardinfarkt gezeigt werden, dass endogene Katecholaminspie-



Dr. med. Victoria Lucia Cammann
Zürich

Dr. med. Jelena Templin
Zürich

PDDr. med. Dr. rer. nat. Christian Templin
Zürich

gel um ein Vielfaches erhöht waren (8). Diese Ergebnisse stehen nun im Fokus vieler Forschungsgruppen, da die Takotsubo Kardiomyopathie häufig durch ein plötzlich aufgetretenes Stressereignis hervorgerufen wird. Am ehesten handelt es sich um eine Mikro-zirkulationsstörung, wobei hormonelle und möglicherweise auch genetische Ursachen ebenfalls eine Rolle spielen (9–11).

Klinische Präsentation

Patienten mit einer Takotsubo Kardiomyopathie präsentieren sich klinisch häufig mit den gleichen Symptomen wie bei einem akuten Herzinfarkt. In der grossen Mehrzahl berichten Patienten vor allem über Thoraxschmerzen (75.9%) und Dyspnoe (46.9%). Patienten können sich auch nach synkopalen Ereignissen (7.7%) vorstellen (4). Es ist wichtig zu wissen, dass es aber auch Patienten gibt, die sich völlig asymptomatisch präsentieren. Diese Patienten werden primär aufgrund einer anderen Erkrankung im Spital behandelt und fallen nur zufällig durch ein abnormales EKG oder positive Herzenzyme auf, die weiter abgeklärt werden.

Der Beginn einer Takotsubo Kardiomyopathie wird häufig begleitet durch eine vorausgegangene physische oder emotionale Belastungssituation. So präsentierten sich von den 1750 Patienten des Internationalen Takotsubo Registers 36.0% der Patienten mit physischen Stressfaktoren (z. B. akute Atemwegserkrankungen, Infektionen oder Operationen) und 27.7% der Patienten mit emotionalen Stressfaktoren (z. B. Mobbing am Arbeitsplatz oder Tod einer nahestehenden Person). Bei 7.8% der Patienten lagen beide Stressfaktoren vor, wobei bei 28.5% der Patienten kein eindeutiger Triggerfaktor erfasst werden konnte (4).

Elektrokardiographisch können keine Veränderungen, aber auch infarkttypische ST-Hebungen (43.7%) und T-Wellen Veränderungen (41.1%), ST-Senkungen (7.7%) sowie eine Verlängerung des QTc Intervalls (47.7%) vorliegen (4).

In einem Vergleich von 455 alters- und geschlechtsgematchten Patienten mit Takotsubo Kardiomyopathie und Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnte gezeigt werden, dass 87.0% der Takotsubo Patienten erhöhte Troponinwerte zum Zeitpunkt der Hospitalisierung aufwiesen. Die Kreatinkinase war bei Patienten mit

einer Takotsubo Kardiomyopathie nur moderat erhöht, während sich 82.9% der Takotsubo Patienten mit deutlich erhöhten BNP (brain natriuretic peptide) Werten im Vergleich zu Patienten mit akuten Koronarsyndrom präsentierten [upper limit of the normal range; ULN, 5.9 (1.7 – 13.9) vs. ULN, 2.9 (0.9 – 8.3), $P < 0.001$] (4). Erstmals konnten wir durch unsere systematische Untersuchung eine deutlich erhöhte Prävalenz von neurologischen und/oder psychiatrischen Komorbiditäten (55.8% vs. 25.7%, $P < 0.001$) bei Patienten mit Takotsubo Kardiomyopathie im Vergleich zu Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt nachweisen (4).

Diagnose

Eine Takotsubo Kardiomyopathie sollte vor allem bei älteren Patienten (postmenopausalen Frauen) nach einem akuten Stressereignis vermutet werden, welche sich zudem noch mit infarkttypischen Symptomen sowie mit elektrokardiographischen und laborchemischen Veränderungen der kardialen Biomarken präsentieren. Als Goldstandard der Diagnostik dient die Herzkatheteruntersuchung in welcher die Takotsubo Kardiomyopathie eindeutig durch den Ausschluss relevanter Koronarstenosen von einem akuten Myokardinfarkt unterschieden werden kann. In seltenen Fällen können jedoch auch eine Takotsubo Kardiomyopathie und eine signifikante koronare Herzerkrankung gleichzeitig vorliegen. Zur Diagnosestellung werden die sog. «Mayo Clinic Diagnostic Criteria» herangezogen (Tabelle 1) (12).

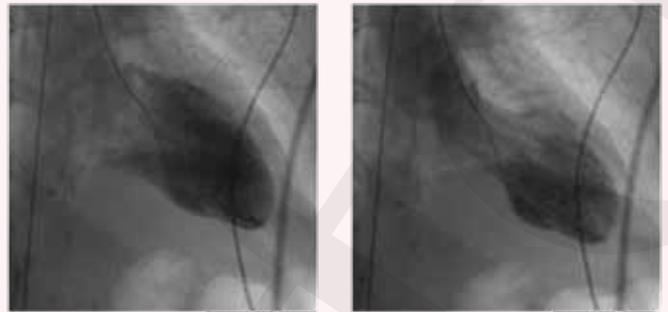
Therapie

Bislang liegen bei der Therapie der Takotsubo Kardiomyopathie noch keine evidenzbasierten Therapieformen vor. Daher erfolgt die Behandlung solcher Patienten meistens supportiv und symptomorientiert. Da in der Akutphase eine ähnlich hohe Komplikations- und Mortalitätsrate wie beim akuten Koronarsyndrom vorliegt (4), ist die Überwachung solcher Patienten obligat. Ca. 20% der Patienten entwickeln in der Akutphase eine Ausflussbahnobstruktion bedingt durch die hyperkontraktile Herzbasis (13), welche durch die exogene Gabe von Katecholaminen noch weiter verstärkt werden kann. Daher sollte eine weitere Stressexposition und wenn möglich der Verzicht auf Katecholamine zur Kreislaufunterstützung als vordergründiges Ziel angesehen werden. Als Alternative zur Kreislaufunterstützung können bei Patienten mit schwerem kardiogenen Schock der Kalziumsensitizer Levosimendan oder eine interventionell implantierbare Herzpumpe (Impella) zur Anwendung kommen (14, 15). In den meisten Fällen wird eine schnelle Rückbildung der linksventrikulären Wandbewegungsstörung beobachtet (4). Der Benefit von Beta-Blockern und ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten wurde in der Literatur bereits häufig diskutiert. Ergebnisse des Internationalen Takotsubo Registers haben gezeigt, dass in Bezug auf die Mortalitätsrate innerhalb eines Jahres eher ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten statt die Einnahme von Beta-Blockern einen Vorteil zu haben scheinen. Auch in Hinsicht auf ein Takotsubo Rezidiv hat sich die Einnahme von Beta-Blockern nicht als effektiv erwiesen, da zum Zeitpunkt des Rezidives etwa ein Drittel aller Patienten einen solchen bereits erhalten haben (4).

Prognose

Obleich sich die linksventrikuläre Wandbewegungsstörung binnen weniger Wochen bis Monaten nach der Akutphase der Takotsubo Kardiomyopathie meist vollständig zurückbildet, ist die Prognose

ABB. 1



Typische apikale Ballonierung der Takotsubo Kardiomyopathie in der Diastole (links) und Systole (rechts) während der Lävokardiographie.

TAB. 1

«Mayo Clinic Diagnostic Criteria»

zur Diagnosesicherung einer Takotsubo Kardiomyopathie

| | |
|----|---|
| 1. | Transiente Hypo-, A-, oder Dyskinesie der mittleren linksventrikulären Segmente mit oder ohne apikale Beteiligung; die regionale Wandbewegungsstörung überschreitet die Versorgung eines einzelnen epikardialen Versorgungsgebietes; ein akutes Stressereignis liegt meistens vor.* |
| 2. | Fehlen einer koronaren Herzerkrankung oder Nachweis einer akuten Plaqueruptur.** |
| 3. | Neu aufgetretene elektrokardiographische Veränderungen (ST-Hebung und/oder T-Negativierung) oder mässig erhöhte Troponinspiegel. |
| 4. | Ausschluss eines Phäochromozytoms oder einer Myokarditis. |

* Seltene Ausnahmen sind Patienten, bei welchen sich die Wandbewegungsstörung auf ein einzelnes koronares Versorgungsgebiet beschränkt.

** Es ist möglich, dass Patienten mit einer obstruktiven koronaren Herzerkrankung auch eine Takotsubo Kardiomyopathie entwickeln. Dies ist jedoch unserer Erfahrung nach und in der publizierten Literatur selten, da solche Fälle vielleicht als ein akutes Koronarsyndrom fehlagnostiziert werden.

in der Akutphase ernst. In einem Vergleich zwischen Patienten mit einer Takotsubo Kardiomyopathie und Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom konnte gezeigt werden, dass die Krankenhausmortalität sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen unterscheidet (3.7% vs. 5.3%, $P = 0.26$). Des Weiteren erleiden Takotsubo Kardiomyopathie Patienten gleichermaßen schwerwiegende Komplikationen, wie z. B. einen kardiogenen Schock (12.4% vs. 10.5%, $P = 0.39$) oder müssen sogar reanimiert werden (8.8% vs. 11.6%, $P = 0.16$) (4). Das Risiko, innerhalb der ersten 30 Tage ein «adverse event» wie zum Beispiel Schlaganfall/transiente ischämische Attacke, Takotsubo-Rezidiv oder Tod zu erleiden, lag hier bei 7.1%. Im Langzeit follow-up zeigte sich eine Mortalitätsrate von 5.6% pro Patientenjahr sowie eine Rezidivrate von 1.8% pro Patientenjahr (4).

Das Internationale Takotsubo Register (InterTAK_{Registry})

2011 wurde am Universitären Herzzentrum des UniversitätsSpitals in Zürich das Internationale Takotsubo Register gegründet. Aktuell kollaborieren in dieser weltweit grössten Studie zur Takotsubo Kardiomyopathie mehr als 30 renommierte kardiovaskuläre Zentren aus 10 Ländern (Australien, Deutschland, England, Finnland,

Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Schweiz, USA). Ziel ist es klinische Charakteristika, demographische, epidemiologische und geographische Hintergründe sowie die Behandlung und Prognose der Patienten mit einer Takotsubo Kardiomyopathie besser zu verstehen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt aber auch in der Weiterbildung von Ärzten aller Fachrichtungen, um auf das facettenreiche Auftreten und der möglichen schwerwiegenden Komplikationen, welche während der Akutphase und im Langzeitverlauf auftreten können, aufmerksam zu machen. Weiterführende Informationen dazu bietet Ihnen auch die Website www.takotsubo-registry.com.

Dr. med. Victoria Lucia Cammann

Dr. med. Jelena-Rima Templin

PDDr. med. Dr. rer. nat. Christian Templin

UniversitätsSpital Zürich, Universitäres Herzzentrum Zürich

Klinik für Kardiologie

Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Victoria.Lucia.Cammann@usz.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Takotsubo Kardiomyopathie ist ein akutes Herzinsuffizienzsyndrom, welches in der Präsentation dem eines akuten Koronarsyndroms gleicht
- ◆ Neben der typischen apikalen Ballonierung gibt es noch weitere atypische Phänotypen wie die midventrikuläre, basale und fokale Form
- ◆ Überwiegend sind postmenopausale Frauen nach einem akuten emotionalen oder physischen Stressereignis betroffen
- ◆ Häufig leiden die Patienten unter neurologischen oder psychiatrischen Komorbiditäten
- ◆ In der Akutphase stellt die Takotsubo Kardiomyopathie ein lebensbedrohliches Krankheitsbild dar, mit einer Sterblichkeit wie beim akuten Koronarsyndrom
- ◆ Zur Diagnosesicherung werden die «Mayo Clinic Diagnostic Criteria» herangezogen. Das Vorliegen einer obstruktiven Herzkrankheit muss kein Ausschluss für eine Takotsubo Kardiomyopathie sein
- ◆ Die Therapie ist meist symptomorientiert und supportiv. Der Einsatz von Katecholaminen sollte, wenn möglich vermieden werden. Beta-Blocker scheinen keinen Einfluss auf die Mortalität zu haben

Messages à retenir

- ◆ La cardiomyopathie de Takotsubo est un syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë, qui est similaire dans sa présentation à un syndrome coronaire aigu
- ◆ En plus du ballonnage apical typique, il y a d'autres phénotypes atypiques tels que la forme mi-ventriculaire, basale et focale
- ◆ Principalement les femmes post-ménopausées sont touchées après un événement de stress émotionnel ou physique aigu
- ◆ Souvent, les patients souffrent de comorbidités neurologiques ou psychiatriques
- ◆ Dans la phase aiguë, la maladie de Takotsubo est une maladie mortelle avec un taux de mortalité similaire au syndrome coronaire aigu
- ◆ Pour confirmer le diagnostic, les «Mayo Clinic diagnostic criteria» sont utilisés. La présence d'une maladie coronarienne obstructive n'exclut pas qu'il s'agit d'une cardiomyopathie de Takotsubo
- ◆ Le traitement est généralement symptomatique et supportive. L'utilisation de catécholamines doit être évitée si possible. Le bêta-bloquant ne semble avoir aucun impact sur la mortalité

Literatur

1. Sato H TH, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. in: Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure. Kodama K, Haze K, Hori M, Eds. Kagakuhyoronsha Publishing Co., Tokyo, 1990: 56-64 (Article in Japanese).
2. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R and Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. Eur Heart J. 2006;27:1523-9.
3. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, Schunkert H and Radke PW. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. Chest. 2007;132:809-16.
4. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschope C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Böhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairz O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A and Luscher TF. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015;373:929-38.
5. Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, Lee RW, Sweeney JP, Fortuin FD, Oh JK and Tajik AJ. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. J Am Coll Cardiol. 2006;48:579-83.
6. Ennezat PV, Pesenti-Rossi D, Aubert JM, Rachenne V, Bauchart JJ, Auffray JL, Logeart D, Cohen-Solal A and Asseman P. Transient left ventricular basal dysfunction without coronary stenosis in acute cerebral disorders: a novel heart syndrome (inverted Takotsubo). Echocardiography. 2005;22:599-602.
7. Suzuki K, Osada N, Akasi YJ, Suzuki N, Sakakibara M, Miyake F, Maki F and Takahashi Y. An atypical case of "Takotsubo cardiomyopathy" during alcohol withdrawal: abnormality in the transient left ventricular wall motion and a remarkable elevation in the ST segment. Intern Med. 2004;43:300-5.
8. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ and Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med. 2005;352:539-48.
9. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidi A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG and Crea F. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. Eur Heart J. 2010;31:1319-27.
10. Limongelli G, D'Alessandro R, Masarone D, Maddaloni V, Vriz O, Minisini R, Citro R, Calabro P, Russo MG, Calabro R, Pacileo G, Bossone E and Elliott PM. Takotsubo cardiomyopathy: do the genetics matter? Heart failure clinics. 2013;9:207-16, ix.
11. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y and Ishikura F. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack. Annals of the New York Academy of Sciences. 2008;1148:479-85.
12. Prasad A, Lerman A and Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2008;155:408-17.
13. De Backer O, Debonnaire P, Gevaert S, Missault L, Gheeraert P and Muyldermans L. Prevalence, associated factors and management implications of left ventricular outflow tract obstruction in takotsubo cardiomyopathy: a two-year, two-center experience. BMC Cardiovasc Disord. 2014;14:147.
14. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Ienco V, Carpagnano G, Lodispoto M, Di Biase L, Di Biase M and Brunetti ND. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. Cardiovascular therapeutics. 2013;31:e133-7.
15. Rashed A, Won S, Saad M and Schreiber T. Use of the Impella 2.5 left ventricular assist device in a patient with cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy. BMJ case reports. 2015;2015.