

Aus der Medizinischen Klinik II
der Universität zu Lübeck
Direktor: Professor Dr. med. Heribert Schunkert

Langzeitprognose der Tako-Tsubo Kardiomyopathie

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Andreas Schubert
aus Soest

Lübeck, 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Radke
2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. rer. nat. Salaheldien Mohamed

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.06.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Historisches	1
1.2	Epidemiologie	2
1.3	Ätiologie	3
1.4	Überblick des bisherigen Kenntnisstandes der pathophysiologischen Mechanismen der TTC	3
1.4.1	Theorie der verstärkten Katecholaminwirkung	3
1.4.2	Theorie der beeinträchtigten kardialen Perfusion.....	4
1.5	Elektrokardiogramm.....	5
1.6	Kardiale Marker.....	6
1.7	Bildgebende Diagnostik.....	6
1.8	Prognose und Therapie	7
1.9	Fragestellung	10
2	Methodik	12
2.1	Methodik und Beobachtungszeitraum	12
2.2	Nachuntersuchung	12
2.3	Basisdaten	13
2.3.1	Patientenkollektiv	14
2.4	EKG	15
2.5	Bildgebende Verfahren	15
2.5.1	Lävokardiographie und Koronarangiographie	15
2.5.2	Echokardiographie	16
2.6	Laborchemische Analyse	16
2.7	Malignome und Mortalität	16
2.8	Angaben zur Statistik	17
3	Ergebnisse.....	18
3.1	Basisdaten des TTC– und AMI Patientenkollektivs	18
3.1.1	Trigger der TTC.....	22
3.1.2	Bildgebende Verfahren.....	23
3.1.3	Labordaten	24
3.2	Malignome	25
3.2.1	Geschlechtsverteilung und Alter der Malignompatienten	25
3.2.2	Zeitpunkt der Erstdiagnose und Tumorentität	25

3.2.3	Malignomprävalenz- und Inzidenz.....	31
3.2.4	Therapie	31
3.2.5	TTC Trigger bei Malignompatienten.....	32
3.2.6	LVEF	32
3.3	Mortalität	33
3.3.1	TTC	33
3.3.2	AMI.....	34
3.3.3	Zusammenfassung.....	34
3.3.4	Überlebensfunktion nach Kaplan- und Meier	37
4	Diskussion.....	39
4.1	Fragestellung	39
4.2	Epidemiologie und Ätiologie	40
4.3	Malignome.....	41
4.4	Mortalität	45
5	Limitationen.....	50
6	Zusammenfassung	51
7	Literaturverzeichnis.....	52
8	Abkürzungsverzeichnis.....	57
9	Abbildungsverzeichnis.....	59
10	Tabellenverzeichnis.....	60
11	Danksagung	61
12	Curriculum vitae.....	62
13	Publikationsverzeichnis	64

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Historisches

Die Tako-Tsubo Kardiomyopathie (TTC) ist eine primäre Herzmuskelerkrankung, deren charakteristisches Merkmal eine reversible, hauptsächlich linksventrikuläre Dysfunktion ist und klinisch einen akuten Myokardinfarkt (AMI) imitiert. Erstmals wurde dieses Syndrom 1990 als eigenständiges Krankheitsbild beschrieben [1]. In der Lävokardiographie erinnert die endsystolische Konfiguration des linken Ventrikels der typischen TTC (s.u.) einer historischen Tintenfischfalle aus Japan, dem „Tako-Tsubo“. Diese besitzt die Form eines Kruges mit einem bauchigen Boden und engem Hals (Abbildung 1).

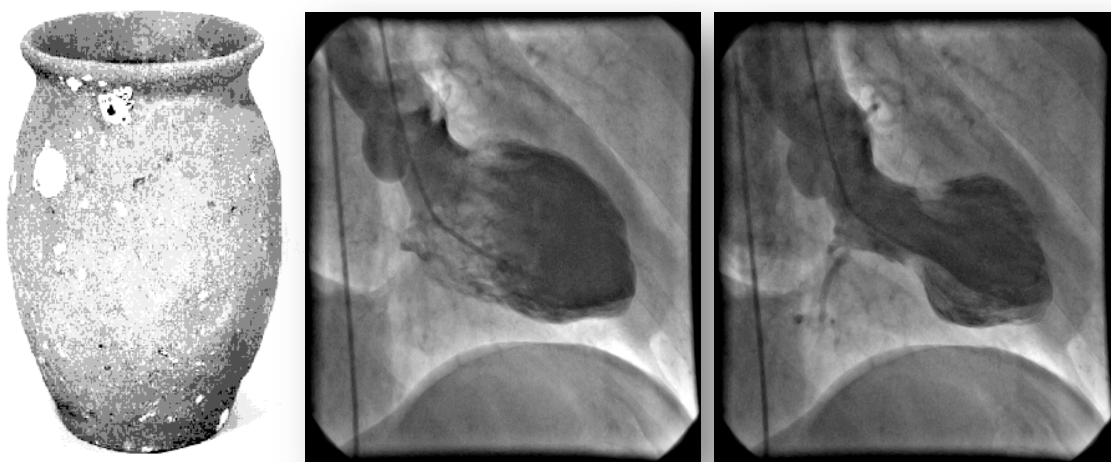


Abbildung 1: Links: Japanische Tintenfischfalle „Tako-Tsubo“ (mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health [Lizenznummer 2913780475204] aus Akashi et al. Figure 1 [2]); Mitte: Linksventrikuläre Angiographie am Ende der Diastole; Rechts: Linksventrikuläre Angiographie am Ende der Systole.

Die phänotypischen Varianten der TTC lassen sich wie folgt zusammenfassen. Etwa $\frac{2}{3}$ der TTC Patienten zeigen die typische apikale Ballonierung. Bei dieser Form beobachtet man während der Lävokardiographie am Ende der Systole die charakteristische apikale Ballonierung des linken Ventrikels mit einer hyperkontraktilen Basis. Wiederum $\frac{1}{3}$ der TTC Patienten zeigen eine basale

Ballonierung mit oder ohne zusätzlicher mittventrikulärer Komponente. Beide Formen können zudem auch eine rechtsventrikuläre Beteiligung aufweisen [3, 4]. Gemäß der Klassifikation der American Heart Association wird die TTC seit 2006 zu den erworbenen Formen der Kardiomyopathien gezählt [5]. Unklarheit herrscht hinsichtlich der Nomenklatur dieses Krankheitsbildes. Synonyme sind beispielsweise die Stress-Kardiomyopathie oder auch das neuromyokardiale Syndrom, wobei trotz der auch zuvor beschriebenen unterschiedlichen morphologischen Veränderungen davon auszugehen ist, dass es sich lediglich nur um eine Krankheitsentität handelt [6].

Klinisch imponiert die Erkrankung ähnlich wie ein AMI mit Brustschmerzen, Dyspnoe, typischen Erregungsrückbildungsstörungen im 12 Kanal-EKG und erhöhten myokardialen Markern im Blut.

1.2 Epidemiologie

Die TTC ist eine Erkrankung, die weltweit vorkommt und deren Fallberichte/Studien in den letzten Jahren deutlich zugenommen haben [6]. Es existieren Fallbeschreibungen, dass etwa 1 bis 2% der Patienten, die sich initial mit den Symptomen eines akuten Koronarsyndroms vorstellen, an einer TTC leiden [7]. Insbesondere Frauen während der postmenopausalen Phase sind von der TTC betroffen [8, 9]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt etwa in der siebten Lebensdekade. Die Daten aus dem Tako-Tsubo-Register der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK) zeigten bei insgesamt 324 Patienten aus 37 Kliniken, einen weiblichen Anteil von 91% und einen männlichen Anteil von 9%. Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug 68 ± 12 Jahren [10]. Darüber hinaus existieren einige wenige Fallberichte dieser Erkrankung bei Männern unterschiedlichsten Alters, sowie bei jungen Frauen [11-13].

Aufgrund des vorwiegend fortgeschrittenen Lebensalters der TTC Patienten liegt naturgemäß eine hohe Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren vor. Gianni und Kollegen überprüften anhand einer Übersichtsarbeit die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei TTC Patienten [9]. Bei 43% der TTC Patienten konnte ein arterieller Hypertonus, bei 11% ein Diabetes mellitus und bei 25% eine

Hyperlipidämie festgestellt werden. Zudem konnte aus der Patientenanamnese bei 20% ein Nikotinkonsum identifiziert werden.

1.3 Ätiologie

Die Ursachen für das Auftreten einer TTC sind nicht genau bekannt. Häufig wird eine Assoziation zu vorangegangenen emotionalen oder körperlichen Belastungen beschrieben. Als physischer Stress wird beispielsweise die exazerbierte chronisch obstruktive pulmonale Krankheit (COPD), eine Pneumonie, ein Asthma bronchiale, ein postoperativer Status, eine Sepsis oder körperliche Angriffe genannt. Psychisch emotionaler Stress als auslösender Faktor einer TTC wurde in Form von Todesfällen in der Familie oder das Erhalten einer tragischen Nachricht beschrieben [14, 15]. Insgesamt ist davon auszugehen das etwa $\frac{1}{3}$ aller TTC durch vorausgegangene physische und $\frac{1}{3}$ durch psychische Stressereignisse hervorgerufen werden. Bei $\frac{1}{3}$ aller TTC ist wiederum kein einheitliches Muster an auslösenden Faktoren erkennbar [10].

1.4 Überblick des bisherigen Kenntnisstandes der pathophysiologischen Mechanismen der TTC

Die Pathogenese der TTC ist zum aktuellen Zeitpunkt nur unzureichend verstanden. Dies liegt einerseits daran, dass es sich trotz der zunehmenden Anzahl an Fallberichten/Studien, um ein seltenes Krankheitsbild handelt und andererseits kein geeignetes experimentelles (Tier-) Modell vorhanden ist [6].

1.4.1 Theorie der verstärkten Katecholaminwirkung

Eine der primär untersuchten Theorien stellt die überschießende Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit begleitender Ausschüttung von Katecholaminen in den Fokus der Untersuchung. Ein weit verbreitetes Bild ist die durch übermäßigen Stress (endogen oder exogen) ausgelöste Katecholaminausschüttung (Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin). Hierdurch kommt es zu sich gegenseitig beeinflussenden strukturellen und funktionellen kardialen

Veränderungen. Die strukturellen Veränderungen befinden sich beispielsweise am kontraktilen Apparat und an der extrazellulären Matrix. Funktionell sind Veränderungen auf der Ebene der Calciumhämostasie, der Mikrozirkulation, sowie der Adrenorezeptor-nachgeschalteten Signaltransduktion nachweisbar [16].

In einer Gegenüberstellung von TTC- und Killip Klasse III AMI Patienten stellten Wittstein und Kollegen 2005 signifikant erhöhte Katecholaminspiegel bei den TTC Patienten fest. Die erhöhten Katecholaminspiegel wurden nach emotionalem Stress und anschließender klinischer Präsentation dokumentiert [17].

Bezugnehmend auf die erhöhte Katecholaminfreisetzung bei TTC Patienten postulierten Lyon und Mitarbeiter im Jahr 2008 eine veränderte myokardiale Signalkaskade („signal trafficking“). In diesem Kontext konnte beobachtet werden, wie die Bindung von Katecholaminen an kardialen β_2 -Adrenorezeptoren zu einer Veränderung des aktivierten G_s -Proteins zu einem G_i -Protein führt. Dieser differente Signalweg schützt vor der proapoptotischen Wirkung der aktivierten β_1 -Adrenorezeptoren. Zudem besitzt dieser Aktivierungsweg eine negativ inotrope Wirkung. Der Effekt scheint am apikalen Myokard am Größten zu sein, da dort die Dichte von β -Adrenorezeptoren am Höchsten ist. Nachdem die erhöhte Konzentration von Epinephrin das normale Niveau wieder erreicht hat, ist dieser Effekt innerhalb von Tagen bis Wochen als vollständig reversibel beschrieben worden [18].

Die typische Morphologie der TTC mit einem hypokontraktilen Apex ist auch durch eine Umverteilung des Blutflusses, einem sogenannten „Basis-zur-Spitze-Gradient“ denkbar, der zu einer Schädigung des Herzspitzenareals führt [19]. Des Weiteren scheint oxidativer Stress eine Schädigung der Kardiomyozyten herbeizuführen [3, 4, 20].

1.4.2 Theorie der beeinträchtigten kardialen Perfusion

Eine weitere Hypothese beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Auftreten multipler Vasospasmen und einer TTC. Es konnte von vereinzelten epimyokardialen Vasospasmen berichtet werden, die Ischämien auslösen und somit eine kardiale Dysfunktion hervorrufen [21]. Während der Durchführung von Provokationstests konnten Tsuchihashi und Mitarbeiter jedoch bei lediglich 10

von 48 (21%) Patienten einen Vasospasmus provozieren [15]. Zudem konnten andere Studien über eine ähnliche Häufigkeit berichten, so dass man heute annehmen muss, dass multiple Vasospasmen nicht die Hauptursache für das Auftreten dieses Syndroms sind [22].

1.5 Elektrokardiogramm

Im Akutstadium (Abbildung 2) der Erkrankung finden sich hauptsächlich in den Brustwandableitungen flüchtige ST-Hebungen, die oftmals nicht so eindrucksvoll konfiguriert sind wie bei einem AMI [23]. Diese sind mehrere Stunden nachzuweisen, bevor es entweder zu einer Normalisierung kommt, oder eine terminale T-Negativität zu beobachten ist (Abbildung 3). Diese kann über Monate nachgewiesen werden [24, 25]. Im zeitlichen Verlauf entwickelt sich die typische T-Negativierung zurück bis sich die T-Welle wieder vollständig aufrichtet.

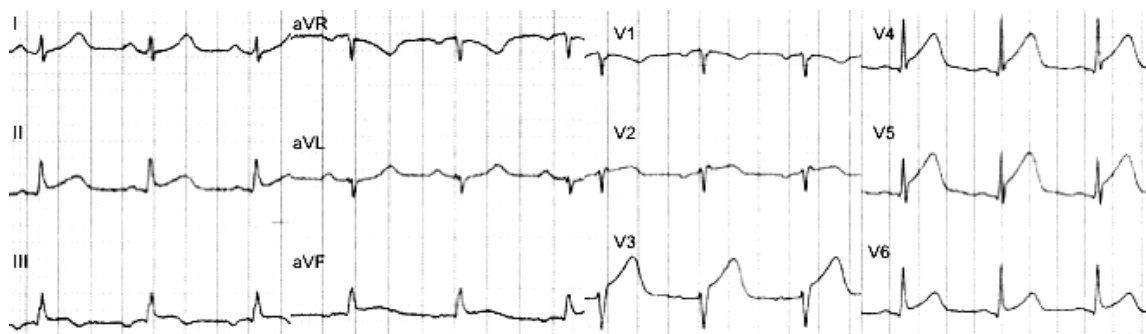


Abbildung 2: Original EKG Aufzeichnung einer 74-jährigen TTC Patientin nach Krankenhausaufnahme. Es zeigt sich ein Bild mit ST-Streckenhebungen, ähnlich dem eines AMI.

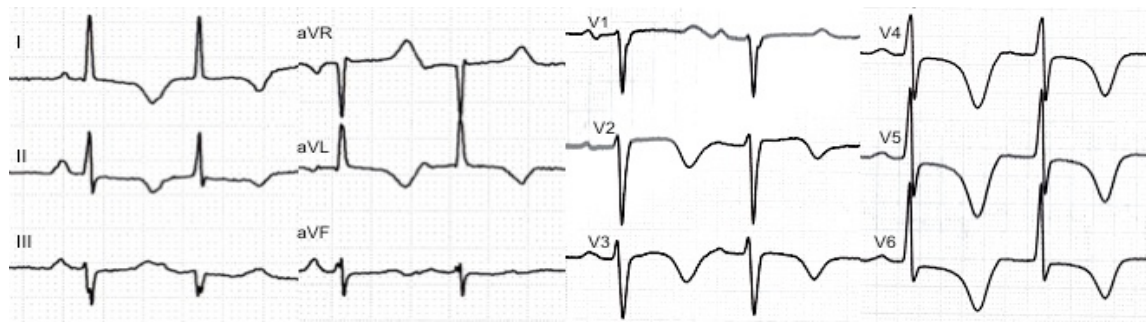


Abbildung 3: Original EKG Aufzeichnung derselben Patientin im Verlauf nach 4 Tagen. Auffallend sind die tiefen T-Negativierungen in den Brustwandableitungen.

1.6 Kardiale Marker

Von besonderer Bedeutung ist die Bestimmung der myokardialen Marker. Während der Akutphase lässt sich eine Erhöhung des Troponin T auf das Zwei- bis Dreifache der Norm nachweisen [8, 21, 26-31]. Hingegen fällt der Anstieg der Creatinkinase (CK) geringer aus, so dass folglich festgestellt werden kann, dass der Anstieg der myokardialen Marker im Vergleich zum AMI meist weniger stark ausgeprägt ist. Weiterhin fällt die CK Erhöhung in Relation zum Ausmaß der Wandbewegungsstörung gering aus [10].

1.7 Bildgebende Diagnostik

Während der akuten Phase einer TTC lässt sich mit Hilfe der Echokardiographie eine geringe bis gar keine Bewegung der Herzspitze oder der mittventrikulären Anteile erkennen. Allerdings lassen sich Hypokinesien beziehungsweise Akinesien nicht mit einem Versorgungsgebiet einer bestimmten Koronararterie in Verbindung bringen, da die beschriebene Funktionseinschränkung in diesem Gebiet weitaus größer ist als das von einer Koronararterie versorgte Areal [25]. Zudem kann mit der Echokardiographie die Ejektionsfraktion (EF) beurteilt werden, die zu Beginn eingeschränkt ist und sich üblicherweise innerhalb weniger Tage normalisiert [32]. Des Weiteren zeigte eine Studie bei einem geringen Patientenanteil als Folge einer Verdickung des mittventrikulären Septums eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes mit einem intraventrikulären Druckgradienten von bis zu 60 mmHg [20]. Insgesamt ist diese Aussage jedoch stark limitierend, da solche Beobachtungen bisher nur bei einer sehr geringen Patientenzahl festgestellt wurden. Die in der akuten Phase der TTC auftretende umschriebene Ballonierung der Herzspitze lässt sich darüber hinaus in der Lävokardiographie gut darstellen (Abbildung 1). Typischerweise findet sich eine apikale und/oder eine mittventrikuläre Dys- oder Akinesie mit einer normalen bis hyperkontraktilen Basis, sowie eine enddiastolische Dilatation [17]. Als eines der Hauptcharakteristika der TTC wurde das Fehlen hämodynamisch relevanter Stenosen in der Koronarangiographie beschrieben [8]. In der Koronarangiographie konnte auch bei infarkttypischen EKG Veränderungen im Akutstadium keine relevante

Koronarstenose dokumentiert werden, welche mit dem hypokinetischen Areal korreliert [14].

Zusätzlich liefert die Magnetresonanztomografie (MRT) qualitativ hochwertige Aufnahmen der Bewegungsstörung des Herzmuskels (Abbildung 4).



Abbildung 4: Kardiales MRT einer 68-jährigen Patientin im Akutstadium einer TTC mit typischer apikaler Ballonierung (links). Das rechte Bild zeigt 16 Tage später eine Normalisierung des zuvor hypokinetischen Apex.

1.8 Prognose und Therapie

Werden bisherige Studienergebnisse zusammengefasst, besitzen TTC Patienten, bei denen keine Begleiterkrankungen vorlagen, eine sehr gute Prognose [7]. Diese Annahme ist in vielen Publikationen zur Langzeitprognose der TTC zu finden und beruht im Wesentlichen auf der Hypothese der vollständigen Wiederherstellung der kardialen Funktion [7, 33, 34]. Zudem wird auch von einer sehr geringen Rezidivrate berichtet. Sharkey und Mitarbeiter beschrieben eine Rezidivrate der TTC von 5% über einen Zeitraum von 7 Jahren. Elesber et al. konnten eine durchschnittliche jährliche Rezidivrate von 2,9% dokumentieren [33, 35]. Auch die Krankenhausmortalitätsrate erscheint unter symptomatischer Therapie mit 2,2% sehr gering [10]. Weitere Publikationen bestätigen dieses Ergebnis und belegen ebenfalls eine sehr niedrige Mortalitätsrate von etwa 3% [36]. Elesber und Kollegen beobachteten in ihrer 4-Jahres Studie keine signifikant höhere Mortalität, verglichen mit einem Kollektiv des gleichen Alters und Geschlechts. Wegweisend erscheint auch das Madhavan und Prasad als

Begründer der Mayo Clinic Kriterien der TTC diesem Krankheitsbild ebenfalls eine sehr gute Prognose bescheinigen [34]. Auch schwere Komplikationen bis hin zum Tode sind bisweilen äußerst selten dokumentiert. Die Literatur zeigt vereinzelte Komplikationen ähnlich dem des AMI vom Vorhofflimmern bis zum Multiorganversagen [37]. Aktuell existieren Fallberichte über die Ausbildung eines manifesten kardiogenen Schocks [38-42]. Beobachtet wurden unter anderem auch das Auftreten eines Lungenödems (aufgrund des Rückwärtsversagens), respiratorische Insuffizienz bei Intensivpatienten und maligne Herz-Rhythmusstörungen. Hier sind unter anderem das Long QT-Syndrom, Torsade de pointes-Tachykardien und Bradykardien zu nennen [15, 24, 43, 44]. Aufgrund von mechanischen Komplikationen wie einer linksventrikulären Obstruktion (LVOT) oder eines linksventrikulären Thrombus sollten regelmäßig echokardiographische Kontrollen durchgeführt werden [45]. Festzuhalten bleibt jedoch, dass diese hier genannten Komplikationen der TTC sehr selten auftreten und keine wesentliche Aussagekraft bezüglich der Langzeitprognose besitzen.

Jedoch konnte in einer vor Kurzem veröffentlichten Arbeit gezeigt werden, dass trotz der Wiederherstellung einer normalen myokardialen Kontraktilität, die Mortalität bei Patienten mit überstandener TTC signifikant höher war als die eines bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbaren Allgemeinkollektivs [35]. Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Untersuchung lag bei $2,9 \pm 2$ Jahre. Allerdings waren die Todesfälle hauptsächlich nicht-kardialer Natur. Viele davon waren interessanterweise mit Krebserkrankungen assoziiert. Insbesondere die hier beschriebene Malignomprävalenz und die wohl damit einhergehenden pathophysiologischen Mechanismen der TTC rücken immer mehr in den Fokus der Betrachtungen. Diese scheinen die Langzeitprognose doch deutlich einzuschränken. Akashi und Kollegen vermuten, dass die Krankenhausmortalität der TTC insgesamt unterschätzt wird. Sie behaupten, dass die typische Hämodynamik in der Akutphase häufig mit NYHA Klasse III Herzfehlern korrespondiert [2]. Sinning und Mitarbeiter berichten über eine Krankenhausmortalität von 9-10%, was etwa der von einem AMI entspricht. Insbesondere Patienten mit einer rechtsventrikulären Beteiligung scheinen eine deutlich schlechtere Prognose zu besitzen [46]. Des Weiteren konnte die Arbeitsgruppe um Song eine erhöhte Krankenhaus- sowie Langzeitsterblichkeit

beobachten. Sie erklärten das Ergebnis durch die wesentlich längere Nachbeobachtungszeit und das breitere Patientenkollektiv [47]. In dieser Studie wurden alle Formen der TTC mit eingeschlossen, nicht wie in anderen Ausarbeitungen bei denen nur die apikale Form der TTC untersucht wurde. Auch hier konnte eine Assoziation zwischen der erhöhten Mortalität und der Malignomprävalenz festgestellt werden. Zudem ist trotz einer rasant zunehmenden Anzahl an Fallberichten/Studien über die TTC, die Pathophysiologie der TTC bei weitem noch nicht verstanden. Viele Arbeiten diskutieren eine Assoziation zwischen dem auslösenden Stressereignis und dem ausgeprägten Phänotyp. In einigen Publikationen ließ sich bei etwa 90-100% der TTC Patienten ein dem Index Ereignis unmittelbar vorausgehender psychischer oder physischer Trigger nachweisen [17, 35]. Das Ergebnis der bereits genannten Studie von Elesber und Mitarbeitern aus dem Jahr 2007 wirft die Frage auf, ob maligne Erkrankungen vor dem Index Ereignis pathophysiologische Mechanismen in Gang setzen können, die letztendlich eine TTC zur Folge haben. Es scheint also eine Korrelation zwischen der TTC und Malignomen zu bestehen, die letztendlich die Prognose der TTC einzuschränken scheint. Bisher fehlt jedoch ein erfolgreicher Erklärungsansatz, da der Fokus der genannten Studien nicht auf der Beobachtung der Malignomprävalenz von TTC Patienten lag, sondern vielmehr ein zusätzliches Resultat der verlängerten Nachbeobachtungszeiten darstellt. Dass die Langzeitprognose nicht als uneingeschränkt gut einzustufen ist, zeigt ein weiterer Aspekt. Kritisch beurteilt wird die vorherrschende Meinung bezüglich der fehlenden hämodynamisch relevanten Koronarstenosen dieses Krankheitsbildes. Durch einen intravaskulären Ultraschall konnte die Arbeitsgruppe um Haghi ein gehäuftes Auftreten von Atherosklerose der Kranzgefäße identifizieren, obwohl während der Herzkatheteruntersuchung kein pathologischer Befund erhoben werden konnte [48]. Es ist also davon auszugehen, dass eine Koinzidenz der TTC und der koronaren Herzerkrankung vorliegt. Diese besitzt in der Literatur eine eingeschränkte Prognose.

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen zur Behandlung einer TTC und somit zur Prognoseverbesserung. Die Behandlung der TTC ist vielmehr supportiv und wird symptomorientiert durchgeführt [45]. Aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes wird die TTC häufig analog zu einem

AMI behandelt [10]. Die Langzeitbehandlung mittels ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker scheint eine kardioprotektive Funktion, bezüglich der Entwicklung schwerer Komplikationen zu besitzen [49]. Die Betablockertherapie, die aufgrund der erhöhten Katecholamintherapie begründet ist, wird weiterhin kontrovers diskutiert [50].

1.9 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Langzeitprognose der TTC, werden im Folgenden die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchung mit den Resultaten anderer Arbeiten verglichen. Insbesondere wird auf die Unterschiede der Malignomprävalenz und der Mortalität zwischen dem TTC- und einem vergleichbaren AMI Patientenkollektiv eingegangen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beantwortung der Frage, ob die TTC eine erhöhte Prävalenz und Inzidenz von Malignomen aufweist und wie sich die Langzeitprognose im Vergleich zu den publizierten Ergebnissen in der Literatur verhält. Somit wird im Rahmen dieser Arbeit überprüft, in wiefern die untersuchten Daten neue Erkenntnisse bezüglich des Auftretens pathologischer Veränderungen und der Langzeitprognose der TTC liefern können. Insbesondere sollen zuvor entdeckte Ergebnisse bezüglich der Krankenhaussterblichkeit und der Langzeitsterblichkeit untersucht werden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, ein pathophysiologisches Konzept zum Auftreten der TTC zu entwickeln, in dem der Fokus insbesondere auf die Malignomprävalenz gelegt wird.

Um die Frage nach der eingeschränkten Langzeitprognose der TTC zu verifizieren, wird ein Vergleich mit einem AMI Kollektiv durchgeführt, das prinzipiell eine reduzierte Prognose aufweist. Bestehende Studienergebnisse werden erweitert, und gegebenenfalls durch neue Erkenntnisse während der Untersuchung ergänzt.

Zusammenfassend lauten die zentralen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit:

- Wie hoch ist die Krankenhaus- und Langzeitmortalität von TTC Patienten und ist ein Unterschied zu der von AMI Patienten erkennbar?

1. Einleitung und Fragestellung

- Wie häufig und zu welchem Zeitpunkt treten Malignome bei Patienten mit einer TTC auf?
- Lässt sich hieraus ein neues pathophysiologisches Konzept erarbeiten?

Zur Klärung dieser Fragestellung werden folgende Themenschwerpunkte erarbeitet:

- (1) Nachbeobachtungszeit: Systematische Darstellung der Langzeitprognose aller TTC- und AMI Patienten.
- (2) Mortalität: Identifizierung der Todesursache sowie des exakten Todeszeitpunktes innerhalb beider Kohorten.
- (3) Fokus Malignome: Analysierung der Malignome und deren zeitlichen Bezug zum Index Ereignis der TTC.

2 Methodik

2.1 Methodik und Beobachtungszeitraum

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung. In dem Zeitraum von März 2002 bis Dezember 2009 wurden in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck bei 76 Patienten eine TTC neu diagnostiziert. Es erfolgte einerseits eine anonymisierte Datenanalyse dieses TTC Kollektivs, sowie andererseits eine Analyse der Daten eines nach EKG, Alter und Geschlecht vergleichbaren Patientenkollektivs mit akutem anterioren/anterolateran ST-Streckenelevationsmyokardinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Streckenelevationsmyokardinfarkt (NSTEMI). Dazu wurden die Daten aus den Patientenakten der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und aus dem KIS (Krankenhausinformations-System) entnommen. Das KIS besteht aus dem Orbis® und der Carddas® Software. Daraufhin erfolgte mit beiden Kollektiven ein standardisiertes Telefoninterview. Abschließend wurden die erhobenen Daten miteinander verglichen.

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen der übergeordneten Studie „Lübecker Register von Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen“ der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 04 – 041). Die vorliegende Arbeit entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki.

2.2 Nachuntersuchung

Alle Patienten, die in diese Untersuchung eingeschlossen wurden, wurden in einem Zeitraum von April 2009 bis Dezember 2010 einem Telefoninterview zugeführt. Jeder dieser per Telefon kontaktierten Patienten war mit der Befragung einverstanden. Das standardisierte Telefoninterview umfasste zunächst eine einheitliche Befragung der Patienten zu ihrer klinischen Befindlichkeit und zu neu aufgetretenen Erkrankungen, im Fokus stand die Informationsgewinnung bezüglich der Malignome und der Mortalität. Aufgrund des zwischenzeitlichen

Eintritt des Todes bestand die Notwendigkeit bei einigen Patienten eine Befragung von nahen Angehörigen oder des Hausarztes (nach Rücksprache mit den Angehörigen) durchzuführen. Trat der Tod nach der letzten telefonischen Kontaktierung auf, wurde die Ursache durch Überprüfung aller verfügbaren klinischen Informationen mit aufgenommen.

Darüber hinaus wurde eine Recherche bezüglich neu aufgetretener oder bereits zuvor diagnostizierter Malignome vorgenommen. Die Generierung von weiterreichenden und detaillierteren Daten über die Krankengeschichte (unter anderem zur Erstdiagnose des Malignoms, Tumorstadium, Therapie), das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt, konnte zum einen durch den zuletzt behandelnden Arzt, sowie durch das KIS erfolgen.

Der Zeitraum der Nachuntersuchungen beider Gruppen wurde berechnet, indem die Zeit zwischen dem Index Ereignis und dem Telefoninterview, beziehungsweise dem Todeszeitpunkt, erfasst wurde (in Jahren).

2.3 Basisdaten

Die gesammelten Daten wurden in einer vom KIS unabhängigen Tabelle gesammelt.

Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme erfolgte eine körperliche Untersuchung und die Erfassung der gesamten Krankengeschichte mittels eines standardisierten Fragebogens.

Inhalte des standardisierten Fragebogens waren:

- vorausgegangene physische oder psychische Stressoren (Trigger)
- Beginn der Symptomatik
- Schwere der Angina pectoris (CCS Stadium)
- Dyspnoe (NYHA Stadium)
- Vegetative Symptomatik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Malignome (Zeitpunkt der Erstdiagnose, Tumorstadium, Therapie)

2.3.1 *Patientenkollektiv*

Das TTC Patientenkollektiv besteht aus Patienten, die sich initial mit den Symptomen eines AMI in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck vorstellten. Im weiteren klinischen Verlauf konnte unter Berücksichtigung von den Labordaten, dem EKG sowie der bildgebenden Verfahren die Diagnose und Form der TTC gestellt werden. In dem Zeitraum zwischen März 2002 und Dezember 2009 konnten somit 76 TTC Patienten identifiziert werden. Darüber hinaus existiert seit 2005 ein elektronisch angelegtes TTC Register.

Die Diagnosestellung der TTC erfolgte unter Zuhilfenahme der seit 2010 modifizierten Mayo-Clinic-Kriterien von M. Madhavan & A. Prasad aus der Mayo Clinic in Rochester, MN, USA. Die Mayo-Clinic-Kriterien wurden aufgrund typischer klinischer und nichtinvasiver/invasiver Befunde aufgestellt und setzen sich wie folgt zusammen [34]:

- Transiente Hypo- oder Akinesie der linksventrikulären mittleren Segmente mit oder ohne apikale Beteiligung; die Wandbewegungsstörung überschreitet das Versorgungsgebiet eines einzelnen Koronargefäßes.
- Fehlen einer obstruktiven Koronarstenose (>50%) und kein Nachweis einer akuten Plaqueruptur oder eines Koronarthrombus.
- Neu aufgetretene EKG- Veränderungen; z.B. ST-Hebungen oder T-Inversionen und /oder moderat erhöhte Troponinspiegel im Serum.
- Das Fehlen von: Phäochromozytom, Myokarditis.

Die Diagnose eines AMI wurde basierend auf der initialen klinischen Symptomatik, der EKG Veränderungen, der Enzymaktivität und dem Herzkatheterbefund gestellt. Zum Zeitpunkt des Herzkatheters lagen bei 8 AMI Patienten die Kontrollwerte des Troponin T nicht vor. Alle weiteren klinischen und angiographischen Variablen wurden während des Matching-Prozesses geblinded.

2.4 EKG

Bei jedem Patienten wurde zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Dabei wurde eine ST-Strecken-Hebung definiert als eine Abweichung in der Amplitude von mindestens 0,2 mV in den Brustwandableitungen und von mindestens 0,1 mV in den Extremitätenableitungen. Eine T-Wellen-Negativierung wurde definiert als Umkehrung der T-Welle in mehr als 3 mm in ihrer Amplitude in mindestens 3 benachbarten Ableitungen. Folglich wurden Veränderungen des Elektrokardiogramms, die diese Kriterien nicht erfüllten, unter nicht-spezifische ST / T-Wellen-Veränderungen oder Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) eingeordnet. Zudem wurde überprüft, ob ein Vorhofflimmern, ein Linksschenkelblock oder ein kompletter Rechtsschenkelblock bei dem jeweiligen Patienten vorlag.

2.5 Bildgebende Verfahren

2.5.1 *Lävokardiographie und Koronarangiographie*

Eine Lävokardiographie und eine Koronarangiographie wurden bei allen Patienten über den femoralen Zugangsweg durchgeführt. Die Berechnung der globalen linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) erfolgte durch die Auswertung des enddiastolischen und endsystolischen Volumens in der monoplanaren 30° rechts anterioren Schrägaufnahme (RAO). Eine EF >65% wurde als normale kardiale Funktion, eine EF von 50-65 % als leichtgradige, eine EF von 35-49 % als mäßiggradige und ein Wert <34 % als schwergradige Einschränkung der kardialen Pumpleistung eingestuft. Der Stenosierungsgrad einer epikardialen Koronararterie wird prozentuell angegeben. Eine KHK ist definitionsgemäß ab einer Verringerung des Lumendurchmessers einer Arterie > 50 % zu diagnostizieren. Die Beurteilung regionaler Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels erfolgte qualitativ nach der Nomenklatur von Herman und Kollegen [51].

- **Normokinesie:** normale Wandbeweglichkeit
- **Hypokinesie:** eingeschränkte, aber nicht aufgehobene Wandbeweglichkeit
- **Akinesie:** das betreffende Areal bleibt in der Systole und Diastole unbeweglich
- **Dyskinesie:** systolische Auswärtsbewegung des Myokards

- **Aneurysma:** der dyskinetische Abschnitt ist sowohl in der Systole als auch in der Diastole deutlich von den übrigen Wandabschnitten abgegrenzt

2.5.2 Echokardiographie

Als ergänzende Diagnostik zur Bestimmung der systolischen Funktion und regionaler Wandbewegungsstörungen wurde bei allen Patienten eine zweidimensionale transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Als Standardschnittebenen bediente man sich der parasternalen langen und kurzen Achse, sowie der apikalen Darstellung des Herzens im 2- und 4-Kammerblick. Die Einschätzung der linksventrikulären EF wurde nach Simpson im 4-Kammerblick berechnet [52].

2.6 Laborchemische Analyse

Die folgenden Laborparameter wurden für diese Untersuchung ausgewertet:

(Referenzbereich in Klammern)

- Creatinin (40-84 $\mu\text{mol/l}$)
- Troponin T ($<0,1 \mu\text{g/l}$)
- CK-MB (0-23 U/l)
- CK (10-140 U/l)

2.7 Malignome und Mortalität

Alle Malignome, die vor, während oder nach dem Krankenhausaufenthalt auftraten, wurden durch den diagnostizierenden Arzt bestätigt. Zudem wurde das exakte Datum der Erstdiagnose, die Therapie und das Tumorstadium bei Erstdiagnose (TNM Tumorklassifikation) miterfasst. Als therapeutische Maßnahmen wurden bei beiden Kohorten die Strahlentherapie, die Chemotherapie und eine chirurgische Intervention mit aufgenommen. Zusätzlich wurden zeitliche Angaben bezüglich der letzten Therapie gemacht, um so mögliche kardiotoxische Einflüsse zu identifizieren. Die Ursache des Todes wurde

klassifiziert als kardiovaskulär versus nicht kardiovaskulär. Zusätzlich wurde eine Differenzierung zwischen der Krankenhaus- und Langzeitmortalität vorgenommen.

2.8 Angaben zur Statistik

Die Datensammlung erfolgte in Microsoft Excel®-Tabellenblättern (Microsoft Excel®, Version 2008, Microsoft Corp., Redmond, Washington U.S.). Die statistischen Analysen wurden mit dem kommerziellen Statistik-Paket GraphPadPrism durchgeführt (Version 5.0, GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA). Die Textverarbeitung erfolgte in Microsoft Word® und die Erstellung von Grafiken in Microsoft Excel® und GraphPadPrism®.

Vor der Weiterbearbeitung der Angaben wurde die korrekte Übertragung der schriftlichen Daten in Tabellenblätter kontrolliert.

Sofern die Darstellung nicht bereits in tabellarischer Form erfolgte, wurden für alle kontinuierlichen Daten der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben. In den Tabellen wird der Median partiell mit dem Interquartilsbereich dargestellt. Relative Häufigkeiten und Prozentwerte werden in diesem Kontext benutzt, um diskrete Variablen zu beschreiben.

Kontinuierliche Daten wurden mittels des U-Test nach Mann-Whitney und dichotome Variablen mit dem zweiseitigen exakten Test nach Fisher analysiert. Als Testverfahren zum Vergleich der Überlebensraten wurde der Logrank-Test verwendet. Die Überlebenszeit wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode in Form von Überlebenskurven graphisch dargestellt werden.

Ein p Wert $<0,05$ wurde als signifikantes Ergebnis festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten des TTC– und AMI Patientenkollektivs

Die klinischen Basisdaten der TTC- und AMI Patienten werden in der Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme präsentierten sich die TTC Patienten am Häufigsten mit einer Kombination von pectanginösen Beschwerden, Erregungsrückbildungsstörungen im EKG und einer Erhöhung der kardialen Marker im Blut. Signifikante Unterschiede zwischen der TTC- und der AMI Kohorte wurden zu Studienbeginn im Hinblick auf die metabolischen Zustände wie Diabetes mellitus und der Hyperlipoproteinämie, die Häufigkeit von Angina pectoris Beschwerden bei Krankenhausaufnahme, die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, sowie bei den Labordaten (Troponin T, CK und CK-MB) festgestellt. Des Weiteren zeigten die in der Nachuntersuchung festgestellten linksventrikulären Ejektionsfraktionen, die Häufigkeit von verschlossenen Koronargefäßen und die Entlassungsmedikation (Aspirin, Clopidogrel, Statine, Diuretika) charakteristische Ergebnisse.

Ein gehäuftes jahreszeitabhängiges Auftreten der TTC konnte während des gesamten Untersuchungszeitraumes nicht registriert werden.

3. Ergebnisse

Tabelle 1: Basisdaten der TTC- und AMI Patienten

Charakteristika	TTC	AMI	p Wert
Patienten (n)	76	76	1,00
Alter (Jahre)	70 ± 10	70 ± 10	1.00
Altersbereich (Jahre)	41-89	41-89	1,00
weibliches Geschlecht (n)	71 (93%)	71 (93%)	1,00
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
arterieller Hypertonus (n)	62 (82%)	54 (71%)	0.19
Diabetes mellitus (n)	13 (17%)	27 (36%)	0.01
Hyperlipoproteinämie (n)	31 (41%)	44 (58%)	0.03
Nikotin			
Niemals (n)	50 (66%)	57 (75%)	0.22
Zuvor (n)	11 (14%)	4 (5%)	0.06
Aktuell (n)	15 (20%)	15 (20%)	1,00
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 4.3	27.1 ± 4.1	<0,01
Klinische Präsentation			
Angina pectoris (n)	54 (71%)	67 (88%)	<0,01
Dyspnoe (n)	34 (44%)	39 (51%)	0.42
Kongestive Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt des Index Ereignis (n)	13 (17%)	13 (17%)	1,00
Krankenhausaufenthalt (Tage) ^a	9,7,13	8,4,10	<0,01
Intubation (n)	6 (8%)	10 (13%)	0.29
IABP (n)	6 (8%)	4 (5%)	0.54

3. Ergebnisse

-Fortsetzung Tabelle 1-

Charakteristika	TTC	AMI	p Wert
EKG Veränderungen			
ST-Streckenhebungen oder T-Wellen Negativierungen (n)	39 (51%)	38 (50%)	1,00
unspezifische ST / T-Wellen Veränderungen (n)	34 (45%)	36 (47%)	0.50
LSB (n)	3 (4%)	4 (5%)	0.70
Vorhofflimmern (n)	9 (12%)	8 (11%)	0.82
Herzkatheterbefunde			
EF (%)	47 ± 12	49 ± 11	0.21
LVEDP (mmHg)	22 ± 7	24 ± 12	0.33
Nachuntersuchungs EF (%) ^b	56 ± 11	49 ± 14	<0,01
MAP bei Präsentation (mmHg)	99 ± 14	99 ± 20	0.73
Infarktlokalisation			
RIVA (n)	-	48	<0,01
RCX (n)	-	21	<0,01
Ramus intermedius (n)	-	7	<0,01
Labor			
CK	415 ± 654	1099 ± 1513	<0,01
CK-MB	38 ± 45	104 ± 140	<0,01
max. Troponin T (µg/l) ^a	0.44, 0.21, 0.92	0.65, 0.27, 1.95	0.02
max. Kreatinin (µmol/l)	97 ± 49	106 ± 83	0.47

3. Ergebnisse

-Fortsetzung Tabelle 1-

Charakteristika	TTC	AMI	p Wert
Entlassungsmedikation			
Aspirin (n)	58 (76%)	69 (91%)	<0,01
Clopidogrel (n)	12 (16%)	67 (88%)	<0,01
Betablocker (n)	63 (83%)	65 (86%)	0.28
ACE-Antagonist/ AT1-Antagonist (n)	63 (83%)	59 (78%)	0,97
Statine (n)	41 (54%)	67 (88%)	<0.01
Diuretika (n)	43 (57%)	76 (38%)	0.048

^a Median, 25ster, 75ster Interquartilsbereich

^b Die in der Nachuntersuchung ermittelte Ejektionsfraktion wurde mittels einer Echokardiographie bestimmt

Verwendete Abkürzungen:

BMI = Body Mass Index; CK = Creatininkinase; CK-MB = Creatininkinase (Myokardspezifisch); IABP = Intra-Aortale Ballonpumpe; LSB = Linksschenkelblock; LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck; RCX = Ramus circumflexus; RIVA = Ramus interventricularis anterior; MAP = Mittlerer Arterieller Druck; AT1-Antagonist = Angiotensin Rezeptor Blocker; ACE-Antagonist = Angiotensin Converting Enzym Antagonist; n = Anzahl

3.1.1 Trigger der TTC

Aus den anamnestizierten Daten konnte während eines Zeitraumes von 24 Stunden vor dem Index Ereignis bei 36 (47%) TTC Patienten ein Trigger (Krankheitsauslöser) identifiziert werden (Tabelle 2). Psychischer Stress, in der Regel familiäre oder persönliche Krisen, wurde bei 18 (24%) Patienten dokumentiert.

Nicht-kardiale Krankheiten wie eine COPD, ein Asthma bronchiale, eine Pneumonie oder medizinisch-chirurgische Eingriffe konnten bei 14 (18%) Patienten vor dem Index-Ereignis festgestellt werden. Akute körperliche Belastungssituationen gingen bei 3 (4%) Patienten voraus.

Bei den AMI Patienten konnte psychischer Stress als auslösender Faktor nicht registriert werden. 8 (11%) AMI Patienten hatten direkt vor dem Index Ereignis eine vermehrte körperliche Belastung angegeben.

Psychischer Stress	18 (24%)
<i>Familiäre Konfliktsituationen</i>	5 (14%)
<i>Tod eines Angehörigen</i>	4 (11%)
<i>Belastende Gespräche</i>	4 (11%)
<i>sonstige</i>	5 (14%)
Nicht kardiale Krankheiten	14 (18%)
<i>COPD</i>	6 (16%)
<i>Asthma bronchiale</i>	2 (6%)
<i>Urosepsis</i>	2 (6%)
<i>Pneumonie</i>	1 (3%)
<i>Viruserkrankungen</i>	2 (6%)
<i>Nicht kardiale Operation</i>	1 (3%)
Kardial bedingt	1 (1%)
Physischer Stress	3 (4%)

Tabelle 2: Trigger der TTC mit relativer Häufigkeit

3.1.2 Bildgebende Verfahren

Im Vergleich der beiden Hauptgruppen konnte während der initialen invasiven kardialen Untersuchung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der LVEF ($47 \pm 12\%$ TTC; $49 \pm 11\%$ AMI, $p=0.21$) ermittelt werden. Bei den registrierten links ventrikulären enddiastolischen Drücke (LVEDP) (22 ± 7 mmHg TTC; 24 ± 12 mmHg AMI, $p=0.33$) konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Während der Koronarangiographie konnten bei 64 TTC Patienten (85%) normale Koronararterien oder allenfalls leichte Wandunregelmäßigkeiten nachgewiesen werden. Der Rest ($n=12$; 15%) wies eine Lumeneinengung von bis zu 50% in der RIVA oder der Circumflexarterie auf. In der Lävokardiographie zeigten sich typische apikale Wandbewegungsstörungen bei 59 (78%) TTC Patienten und ein atypisches Muster bei 17 (22%) Patienten.

Bei 76 (100%) AMI Patienten zeigte sich eine Lumeneinengung von mindestens 75% in einer der Vorderwand versorgenden Koronargefäße. Der RIVA war mit einer Häufigkeit von 63%, der Ramus circumflexus mit 28% und der Ramus intermedius mit 9% betroffen. Von den 76 Patienten der Kontrollgruppe konnte bei 26 (34%) Patienten eine 2-Gefäß-KHK und bei 25 (33%) Patienten eine 3-Gefäß-KHK diagnostiziert werden. Die übrigen 25 (33%) AMI Patienten besaßen eine 1-Gefäß-KHK.

Initial wurden bei 20 (26%) Patienten aus der TTC Kohorte und bei 5 (7%) Patienten aus der Kontrollgruppe die EF mittels einer Echokardiographie bestimmt. Aufgrund divergierender Dokumentationsweisen konnte die EF nur bei 16 (21%) Patienten statistisch ausgewertet werden. Die Nachuntersuchung zeigte bei 62 (82%) TTC- und bei 35 (46%) AMI Patienten verwertbare Ergebnisse.

Mit Hilfe der Echokardiographie konnte während der initialen Untersuchung eine EF von $39 \pm 27\%$ in der TTC Kohorte und eine EF von $44 \pm 13\%$ in der AMI Kohorte ermittelt werden. Der Vergleich zeigt keinen Unterschied ($p=0.55$). Allerdings ergab sich ein deutlich signifikanter Unterschied der EF hinsichtlich der Nachuntersuchungsergebnisse ($56 \pm 11\%$ TTC, $49 \pm 14\%$ AMI; $p<0.01$).

3. Ergebnisse

3.1.3 Labordaten

In der TTC Kohorte zeigten 18 (24%) Patienten innerhalb des Krankenhausaufenthaltes erhöhte maximale Kreatinin Werte auf, während in der AMI Kohorte bei 40 (53%) Patienten über die Norm hinausgehende Werte erfasst wurden. Der Rest des Patientenkollektivs (n=58 (76%) TTC; n=36(47%) AMI) zeigte unauffällige Kreatininwerte.

Folgende Erhöhungen der maximalen Serumwerte des Troponin T wurden während der initialen Untersuchung ermittelt. 67 (88%) TTC Patienten sowie 68 (89%) AMI Patienten zeigten eine Erhöhung des Troponin T über 0,1 µg/l. Bei 9 (12%) TTC- und bei 8 (11%) AMI Patienten lag der Troponin T-Wert im Referenzbereich. Aufgrund der klinischen Symptomatik von den 8 AMI Patienten mit initial unauffälligem Troponin T Test wurde auf einen weiteren Schnelltest nach 4 Stunden verzichtet und unmittelbar eine Koronarangiographie durchgeführt. Insgesamt fiel der Troponin T Anstieg bei den AMI Patienten deutlich höher aus als bei den TTC Patienten (p=0,02).

Des weiteren konnten in der AMI Gruppe deutlich erhöhte Werte im Bereich der CK und der myokardspezifischen CK (CK-MB) festgestellt werden. Bei diesen Laborwerten zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu dem TTC Kollektiv (p<0,01).

Festzuhalten bleibt, dass die kardialen Marker im Blut zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bei den AMI Patienten im Vergleich zu den TTC Patienten deutlich erhöht sind.

Erniedrigte Werte wiesen in dieser Untersuchung keine evidenzbasierten klinischen Relevanzen auf. Somit wurde im Verlauf der Ergebnisdarstellung von einer Ausführung abgesehen.

3.2 Malignome

3.2.1 Geschlechtsverteilung und Alter der Malignompatienten

Die Gruppe der untersuchten Patienten mit malignen Erkrankungen umfasste 23 (30%) TTC- und 4 (5%) AMI Patienten.

In der TTC Kohorte konnten 3 (4%) männliche und 20 (26%) weibliche Malignompatienten identifiziert werden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Malignoms waren die TTC Patienten im Durchschnitt 66,9 Jahre (SD 10,9 Jahre) alt.

In der AMI Kohorte umfasste die Gruppe mit einem Malignom lediglich 3 (4%) weibliche und einen männlichen (1%) Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 57,5 Jahren (SD 22,4) bei Erstdiagnose (Abbildung 5).

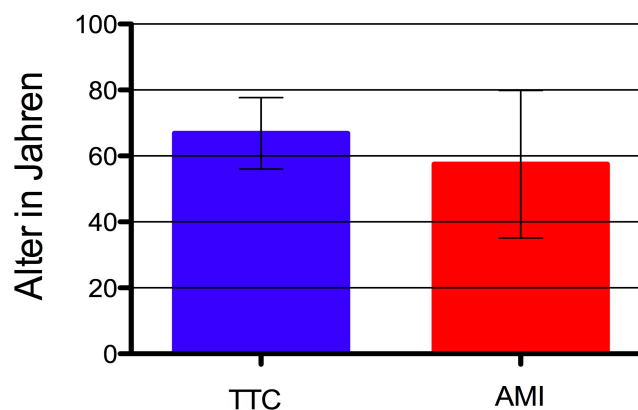


Abbildung 5: Durchschnittsalter der Malignompatienten mit SD

3.2.2 Zeitpunkt der Erstdiagnose und Tumorentität

Vor dem eigentlichen Index-Ereignis konnte anhand der Krankengeschichte bei 15 (20%) TTC und 3 (4%) AMI- Patienten ein Malignom dokumentiert werden. Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von $4,0 \pm 2,3$ Jahren (Median 4,1 Jahre, 25. und 75. Interquartilsbereich: 1,8 und 5,6 Jahre) wurden in der TTC Kohorte 13 neu diagnostizierte Malignome identifiziert, wohingegen nur ein Malignom in der AMI Kohorte beobachtet wurde ($p < 0.01$, odds ratio 19,50; 95% confidence interval [CI] 2,468 -154,1).

3. Ergebnisse

Im Hinblick auf das Index Ereignis veranschaulichen die Abbildungen 6 und 7 die zeitliche Verteilung der Erstdiagnose eines Malignoms in der TTC- und in der AMI Kohorte.

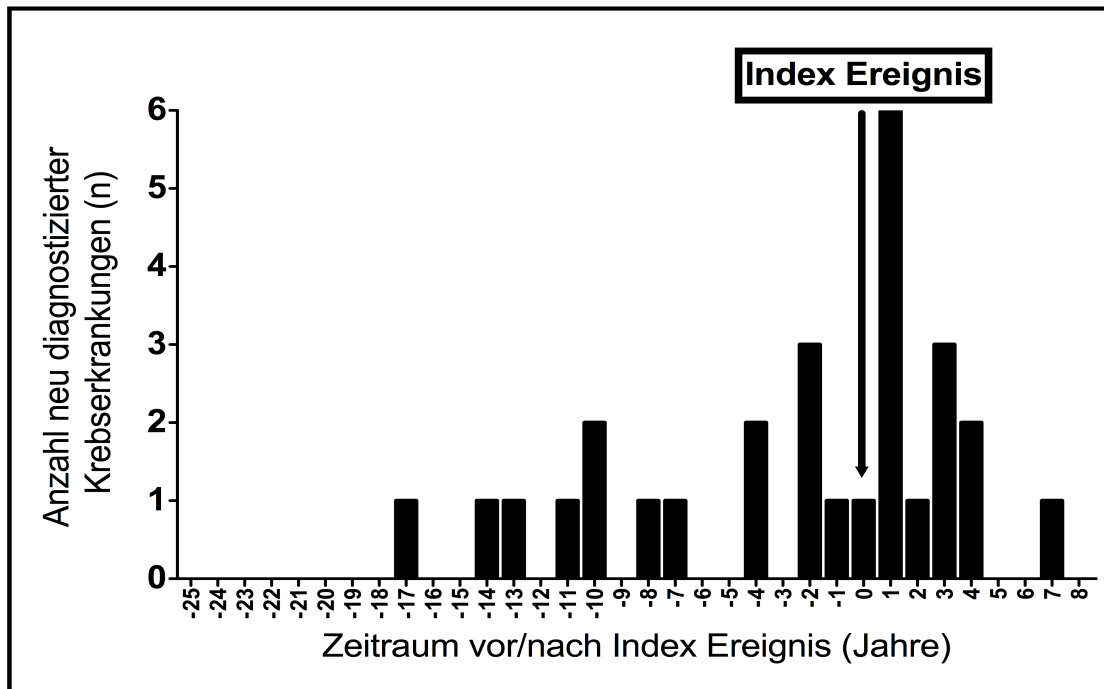


Abbildung 6: Anzahl der neu diagnostizierten Malignome in dem Patientenkollektiv mit einer **TTC** im zeitlichen Zusammenhang mit dem Index Ereignis.

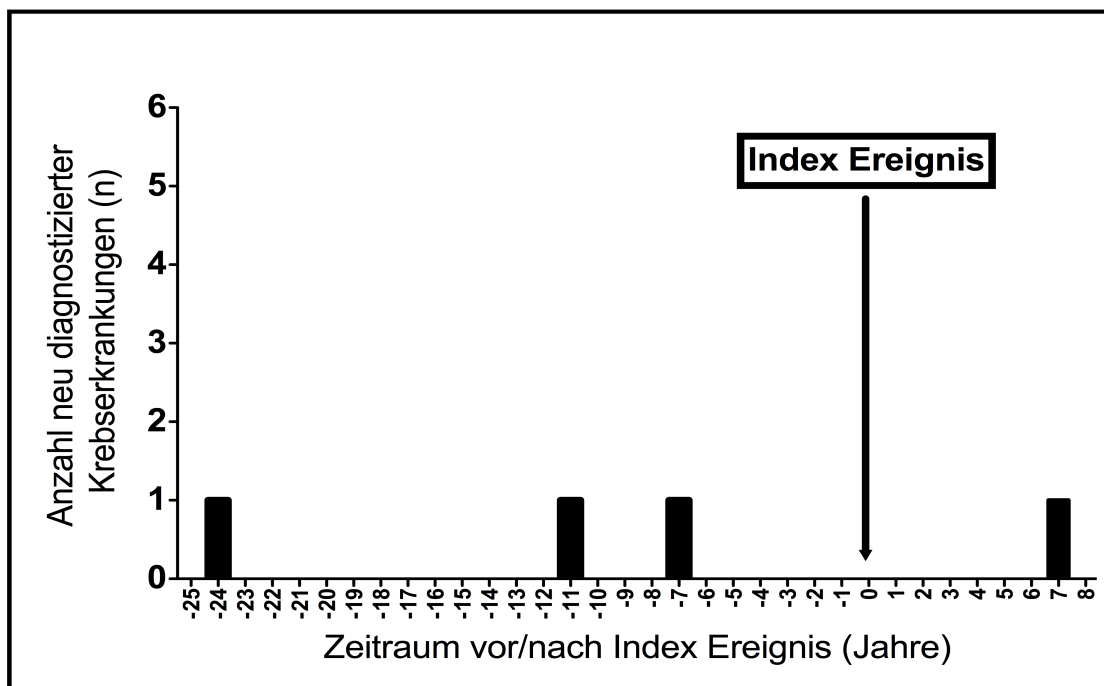


Abbildung 7: Anzahl der neu diagnostizierten Malignome in dem Patientenkollektiv mit einem **AMI** im zeitlichen Zusammenhang mit dem Index-Ereignis.

3. Ergebnisse

Als Erläuterung zu den zuvor aufgeführten Abbildungen 6 und 7 muss erwähnt werden, dass ein männlicher Patient und 4 weibliche Patientinnen mit einer TTC an 2 verschiedenen Malignomen erkrankten. Davon hatte eine TTC Patientin zunächst Brustkrebs in der linken Brust und 5 Jahre später in der rechten Brust, so dass sich die Gesamtzahl der diagnostizierten Tumore auf 28 bei insgesamt 23 an einem Malignom erkrankten TTC Patienten erhöhte. Während des initialen Krankenhausaufenthaltes wurde bei einem TTC Patienten aufgrund einer Routineuntersuchung ein Malignom diagnostiziert.

In der Summe wurden in der TTC Gruppe 14 verschiedene Tumorentitäten nachgewiesen, deren Daten in der Tabelle 3 auf der nächsten Seite dargestellt werden. Der Anzahl nach werden die häufigsten Entitäten aufgeführt. Am häufigsten wurde das Mammakarzinom (n=5,18%) und das semimaligne Basaliom (n=5,18%) diagnostiziert. Des Weiteren konnte das Non-Hodgkin Lymphom (n=3,11%), das Rektum-, Bowen- und Bronchialkarzinom, sowie das Melanom (jeweils n=2,7%) registriert werden. Selten wurde das Endometrium-, Harnblasen-, Hoden-, Urothel-, Ovarial-, Kolon- und Magen Karzinom (jeweils n=1, 4%) beobachtet. Mittels Kreisdiagrammen werden die dokumentierten Entitäten beider Kohorten in den Abbildungen 8 und 9 veranschaulicht.

Erstaunlicherweise wurde bei den TTC Patienten die höchste Zahl an neu aufgetretenen Tumorerkrankungen (n=6, 21%) im ersten Jahr nach dem Index Ereignis dokumentiert. In diesem Zeitraum wurden jeweils ein Mamma-, ein Rektum-, ein Bronchial-, ein Kolonkarzinom und eine melanotische Präkanzerose beobachtet. Ausnahmslos wurden alle Malignome in einem sehr fortgeschrittenem Tumorstadium diagnostiziert ($> T_2N_0M_0$).

Ein Rezidiv der TTC konnte in diesem Zeitraum nicht festgestellt werden.

In der AMI-Gruppe wurden lediglich 3 verschiedene Tumorentitäten registriert (Tabelle 4). Am häufigsten wurde das Mammakarzinom (50%) gefolgt von dem Magen- und Ovarialkarzinom (jeweils 25%) registriert. Mit Ausnahme des Magenkarzinoms ($T_3N_1M_0$) wurden die malignen Erkrankungen in einem sehr frühen Tumorstadium diagnostiziert ($< T_2N_0M_0$) und therapiert.

3. Ergebnisse

Tabelle 3: Tumorentitäten, Stadien bei Erstdiagnose und Tumorthherapie bei Patienten mit TTC

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre) ^a	Malignom	Tumorstadium	Therapie
1	w	75	Urothel Karzinom	nicht bekannt	S
2	w	76	Mamma Karzinom	T ₂ N ₀ M ₀	S+C
3	w	66	Magen Karzinom / Basaliom	nicht bekannt	S+R
4	w	62	Melanom	T ₃ N ₁ M ₀	S
5	w	79	Basaliom	kein TNM	S
6	w	64	NHL(B-Zell) / Mamma Karzinom	Ila nach Ann Arbor / T ₁ N ₀ M ₀	S+R
7	w	82	Basaliom	kein TNM	S
8	w	76	Kolon Karzinom	T ₃ N ₀ M ₀	S
9	w	88	Basaliom	kein TNM	S
10	m	58	Bronchial Karzinom	T ₃ N ₁ M ₁	R+C
11	w	66	Mamma Karzinom re. / li.	T ₁ N ₀ M ₀ / T ₁ N ₁ M ₀	S+C+R
12	w	66	Mamma Karzinom	T ₁ N ₀ M ₀	S+C+R
13	w	68	Melanom / Basaliom	T ₁ N ₀ M ₀ / kein TNM	S
14	m	70	NHL / Melanom	I nach Ann Arbor / T ₁ N ₀ M ₀	S, C
15	w	79	Rektum Karzinom	T ₃ N ₀ M _x	S

3. Ergebnisse

-Fortsetzung Tabelle 3-

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre) ^a	Malignom	Tumorstadium	Therapie
16	w	84	Endometrium Karzinom	T ₁ N ₀ M ₀	S
17	m	64	Hoden Karzinom	kein TNM	S+C
18	w	74	Bowen Karzinom	kein TNM	S
19	w	78	Niedrig mal. NHL	unbekannt	S+R
20	w	58	Rektum Karzinom	T ₂ N ₁ M ₀	S+R
21	w	70	Harnblasen Karzinom	T ₁ N ₀ M ₀	S
22	w	62	Bronchial Karzinom	T ₃ N ₀ M ₀	R
23	w	70	Bowen Karzinom	Kein TNM	S

Tabelle 4: Tumorentitäten, Stadien bei Erstdiagnose und Tumorthherapie bei Patienten mit AMI

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre) ^a	Malignom	Tumorstadium	Therapie
1	m	78	Magen Karzinom	T ₃ N ₁ M ₀	C
2	w	75	Ovarial Karzinom	T ₁ N ₀ M ₀	C+S
3	w	78	Mamma Karzinom	T ₁ N ₀ M ₀	S
4	w	79	Mamma Karzinom	unbekannt	C+S

^a Alter bei Index Ereignis

Verwendete Abkürzungen:

Pat. Nr. = Patienten Nummer ; M = Männlich; W = Weiblich; S = Chirurgisch; C = Chemotherapie;
R = Strahlentherapie; re.= rechts; li.=links

3. Ergebnisse

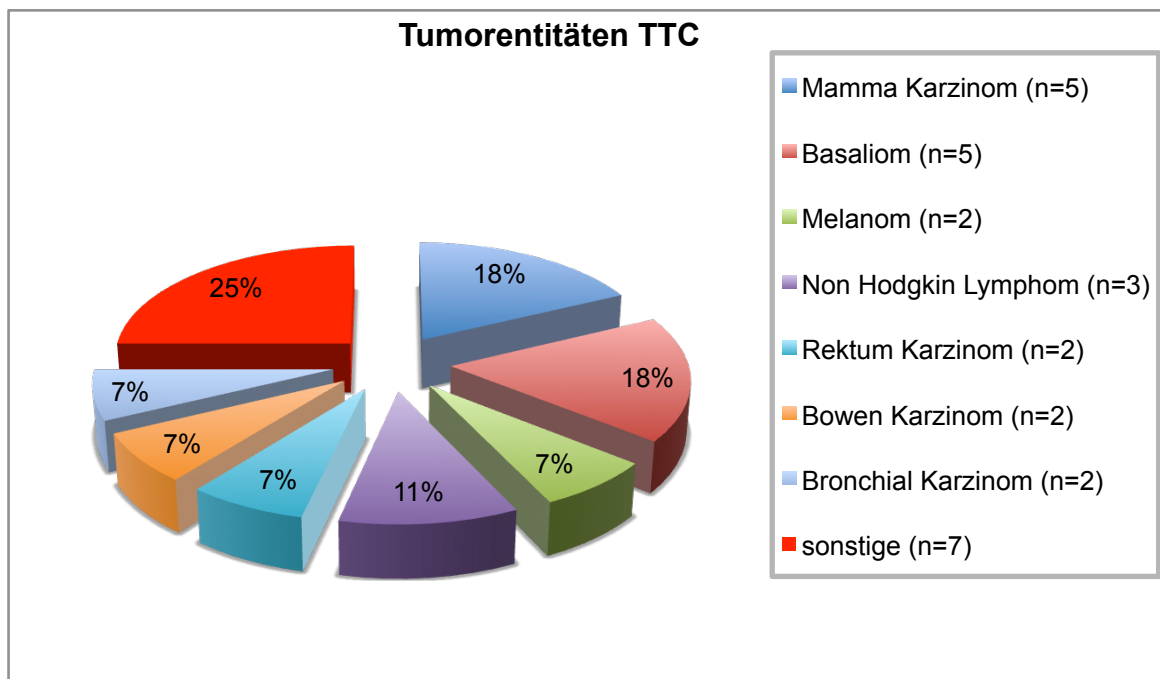


Abbildung 8: Prozentuale Darstellung der Tumorentitäten in dem TTC Kollektiv

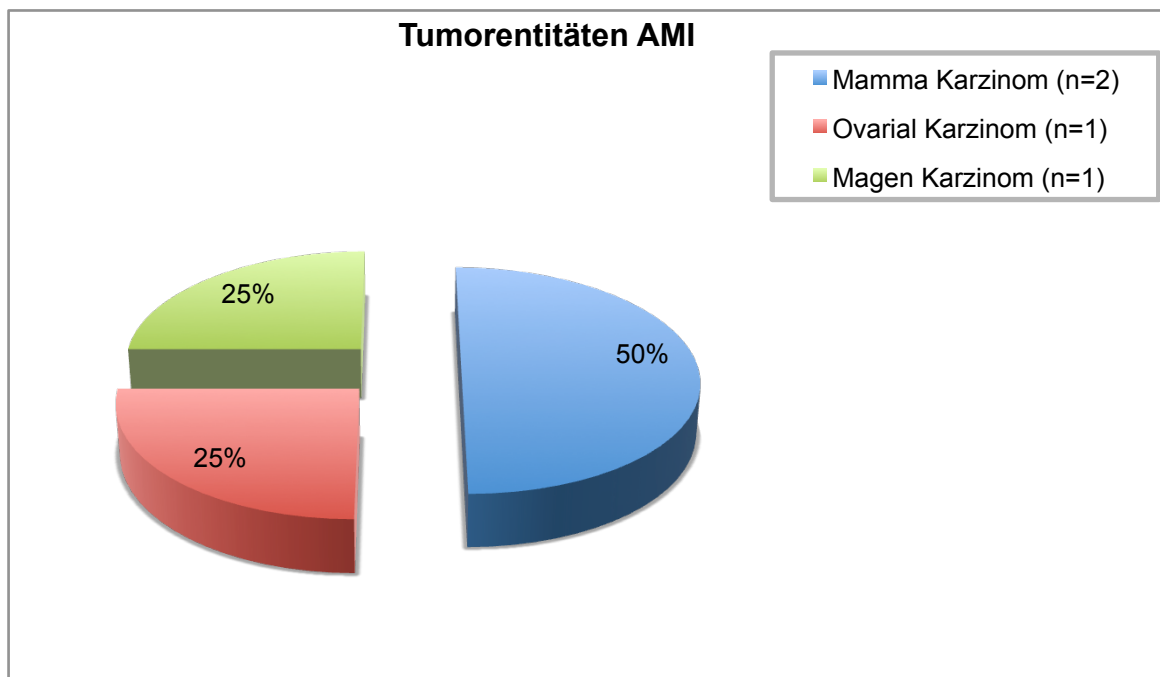


Abbildung 9: Prozentuale Darstellung der Tumorentitäten in dem AMI Kollektiv

3.2.3 *Malignomprävalenz- und Inzidenz*

Die Periodenprävalenz, die sich aus den zuvor angegebenen Daten errechnet, liegt bei 34% in der TTC Kohorte und bei 4% in der AMI Kohorte. Interessanterweise liegt die Inzidenz insbesondere im ersten Jahr nach dem Index Ereignis der TTC bei 7%. Während des gleichen Zeitraumes steht dem eine Inzidenz von 0% bei den AMI Patienten gegenüber ($p=0.01$, Quotenverhältnis (Odds ratio) 16,79; 95% confidence interval [CI] 0,91 - 310,9).

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass bis zum Studienende eine wesentlich höhere Anzahl an Malignompatienten in der TTC Kohorte als in der AMI Kohorte beobachtet wurde (23 TTC - 4 AMI ; $p<0,01$, odds ratio 7,81; 95% confidence interval [CI] 2,54- 23,93). Dies verdeutlicht eindrucksvoll, in wie weit das Krankheitsbild der TTC und Tumorerkrankungen verknüpft zu sein scheinen. Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p=0,61$) in der allgemeinen Tumorprävalenz zwischen Patienten mit typischen apikalen Wandbewegungsstörungen (17/59 Patienten; 29%) und Patienten mit einer mittventrikulären Form der TTC (6/17 Patienten; 35%).

3.2.4 *Therapie*

Die Tumorthherapie umfasste entweder eine alleinige Chemotherapie, eine chirurgische Intervention, eine Strahlentherapie oder eine individuelle Kombination dieser 3 genannten Therapieformen.

Insgesamt wurden 15 (20%) TTC Patienten mit einem Malignom vor dem Index-Ereignis therapiert. Sechsmal wurde eine Chemotherapie, zwölfmal eine chirurgische Intervention und viermal eine Strahlentherapie dokumentiert. Nach dem Index Ereignis einer TTC wurden 8 (11%) Patienten aufgrund eines Malignoms therapiert. In diesem Zeitraum wurde zwölfmal ein chirurgischer Eingriff vorgenommen und jeweils zweimal eine Chemo- und eine Strahlentherapie durchgeführt.

Jedoch wurde kein TTC Patient, in dessen Anamnese ein Tumorleiden dokumentiert wurde, innerhalb der letzten 2 Jahre vor dem Krankheitsereignis (TTC) mit einer Chemo- oder Strahlentherapie behandelt. In diesem Zeitraum konnten 6 chirurgische Interventionen registriert werden.

3.2.5 *TTC Trigger bei Malignompatienten*

Auslösende Faktoren in dieser Kohorte waren insbesondere Lungenerkrankungen (n=5, 7%), vorausgegangene psychisch bedingte Stressereignisse (n=5, 7%), Viruserkrankungen (n=1, 1%) und körperliche Aktivitäten (n=1, 1%). Insgesamt konnte jedoch bei 11 (14%) Malignompatienten kein eindeutiger „Trigger“ als Krankheitsauslöser identifiziert werden.

3.2.6 *LVEF*

Die initiale LVEF wurde zwischen den TTC Patienten mit und ohne diagnostiziertem Malignom verglichen. Festgestellt wurde eine LVEF von $44 \pm 11,6\%$ in der Gruppe mit einem Malignom gegenüber einer EF von $37,5 \pm 13\%$ in der Gruppe ohne Malignom. In der Nachuntersuchung zeigte sich, nach vollständiger klinischer Genesung, bei den Patienten mit einem Malignom eine EF von $56 \pm 12,5\%$. Die Nachuntersuchungs-EF der Patienten ohne Malignomnachweis zeigt mit $59 \pm 11,3\%$ ein ähnliches Ergebnis. Zusammenfassend konnte kein signifikanter Unterschied der EF in der initialen Untersuchung ($p=0,68$) und in der Nachuntersuchung ($p=0,39$) festgestellt werden. Alle Patienten zeigten im Verlauf eine Normalisierung der primär eingeschränkten EF.

Die EF war bei 16 TTC Patienten, die in ihrer Anamnese vor dem Index-Ereignis bereits ein Malignom aufwiesen, und mit einer Chemotherapie behandelt wurden (n=5), vergleichbar mit denen ohne eine Therapie (n=11) (EF: $45 \pm 8\%$ versus $46 \pm 3\%$, $p=0,77$).

3.3 Mortalität

Von den 76 TTC Patienten verstarben während der mittleren Nachbeobachtungszeit von $4,0 \pm 2,3$ Jahren (Median 4,1 Jahre, 25. und 75. Interquartilsbereich: 1,8 und 5,6 Jahre) 15 (20%) Patienten. Innerhalb des Kontrollkollektivs mit einem AMI verstarben 18 (24%) Patienten. Das durchschnittliche Alter der verstorbenen TTC Patienten betrug 75,6 Jahre (SD 9,7 ;Altersspannweite 59-92 Jahre) und das der AMI Patienten 82,6 Jahre (SD 8,1 ;Altersspannweite 63-92 Jahre). Die nachfolgende Abbildung 10 verdeutlicht das durchschnittliche Alter der beiden Gruppen mit SD.

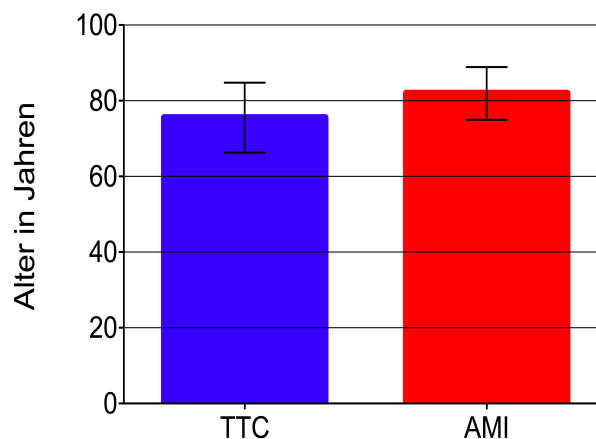


Abbildung 10: Durchschnittsalter der verstorbenen Patienten mit SD

3.3.1 TTC

Während des initialen Krankenhausaufenthaltes verstarben bei den TTC Patienten 2 aufgrund eines septischen und einer an einem kardiogenen Schock. Das durchschnittliche Alter dieser Patienten lag bei $75,3 \pm 6$ Jahren. Weitere 12 (16%) Patienten verstarben in der Nachuntersuchungszeit an einem kardiogenem Schock ($n=4,5\%$), an einer Herzinsuffizienz ($n=2,3\%$), an einer infektexazerbierten Bronchitis ($n=1,1\%$), an einer zerebralen Embolie ($n=1,1\%$) und an den Folgen eines Bronchial- ($n=1,1\%$) sowie eines Endometriumkarzinoms ($n=1,1\%$). Das durchschnittliche Alter der verstorbenen Patienten in diesem Zeitraum betrug $75,1 \pm 8,5$ Jahre. Bei 2 Patienten konnte die Todesursache nicht identifiziert werden.

3. Ergebnisse

Definiert und dokumentiert wurden diese als „unbekannte Todesursache“. 14 (93%) der 15 Nichtüberlebenden waren weiblichen Geschlechts.

3.3.2 AMI

Die Patienten der AMI Kohorte verstarben hingegen wesentlich häufiger während des initialen Krankenhausaufenthaltes. 7 (9%) Patienten verstarben aufgrund eines kardiogenen Schocks, in einem durchschnittlichen Patientenalter von $78,7 \pm 6,3$ Jahren. Im kurzfristigen Verlauf ($>1 < 2$ Jahre zum Index Ereignis) verstarben die Patienten an den Folgen einer Ventrikelseptumruptur ($n=1,1\%$) und während einer Reanimation ($n=1,1\%$). Nach dem initialen Krankenhausaufenthalt verstarben die AMI Patienten an nicht kardial bedingten Ursachen wie einer Pneumonie ($n=1,1\%$) und an den Folgen eines Karzinoms ($n=2,3\%$) in einem durchschnittlichen Alter von $78,5 \pm 8,9$ Jahren. Ein Patient erlag einem Multiorganversagen. Bei einem Patienten war als Ursache der natürliche Tod durch das Alter zu erfassen. In der AMI Kohorte konnte die Todesursache bei insgesamt 4 (5%) Patienten nicht festgestellt werden. 17 (94%) der 18 Verstorbenen waren Frauen.

3.3.3 Zusammenfassung

Während der Nachbeobachtungsphase neigte die Gesamtmortalität dazu (stationär und ambulant) innerhalb der AMI Kohorte im Vergleich zu den TTC Patienten allenfalls leicht erhöht zu sein. Die Hazard Ratio für die Mortalität betrug in der TTC Kohorte im Vergleich zur AMI Kohorte 0,99 (95% confidence interval [CI] 0,46-2,39). Die Patienten in der AMI Kohorte verstarben etwas häufiger an kardial bedingten Ursachen als in der TTC Kohorte (50% AMI; 47% TTC). Bei den AMI Patienten konnte während des initialen Krankenhausaufenthaltes eine erhöhte Frühmortalität gegenüber den TTC Patienten dokumentiert werden. Im längeren Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich jedoch eine erhöhte Spätmortalität in dem TTC Kollektiv. Insgesamt war der Tod durch einen kardiogenen Schock die am häufigsten diagnostizierte Ursache beider Gruppen (39% AMI; 33% TTC). Erwartungsgemäß besteht zudem eine deutliche Abhängigkeit der

3. Ergebnisse

Krankenhaussterblichkeit vom Alter des Patienten. Patienten, die während des primären Krankenhausaufenthaltes verstarben, waren älter als Patienten, die diese Zeit überlebten (TTC $69,7 \pm 10$ Jahre; AMI $67,5 \pm 9,8$ Jahre; $p=0,24$).

Die prozentuale Darstellung der Mortalitätsrate in zeitlichem Zusammenhang zum Indexereignis der TTC- und der AMI-Gruppe werden in den Kreisdiagrammen der Abbildungen 11 und 12 dargestellt.

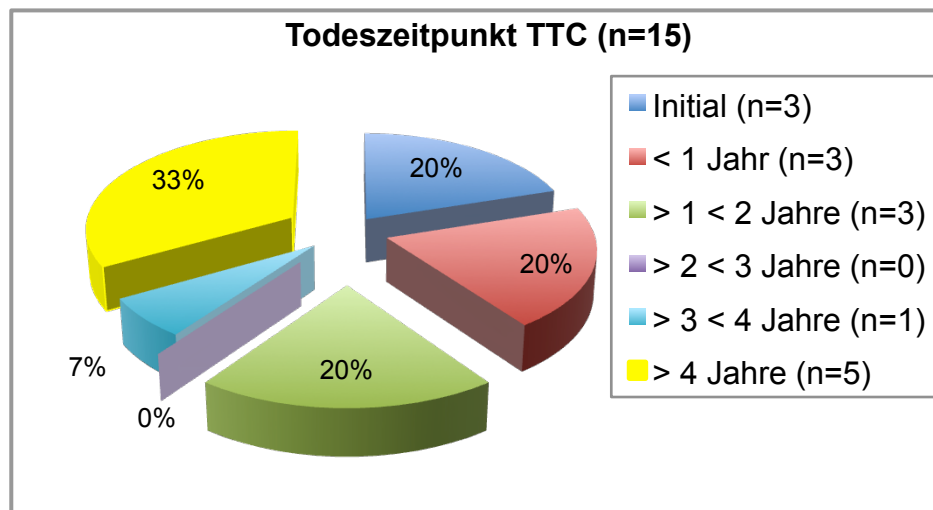


Abbildung 11: Prozentuale Darstellung der Todeshäufigkeit und Zeiträume nach Indexevent einer TTC

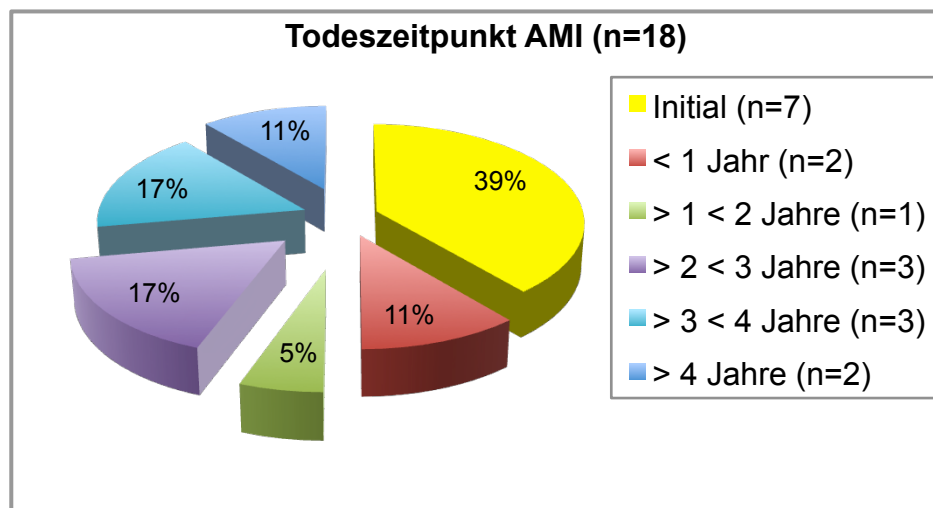


Abbildung 12: Prozentuale Darstellung der Todeshäufigkeit und Zeiträume nach Indexevent eines AMI

3. Ergebnisse

Aufgrund des überwiegend von Frauen geprägten Patientenkollektives (93%) zeigt sich hinsichtlich der Sterblichkeit ein deutliches Ergebnis hin zum weiblichen Geschlecht (93% TTC; 94% AMI). Poststationär verstarb jeweils ein männlicher TTC und AMI Patient. Die Anzahl der verschiedenen Todesursachen werden nachfolgend in Abbildung 13 für die TTC- und in Abbildung 14 für die AMI-Patienten dargestellt.

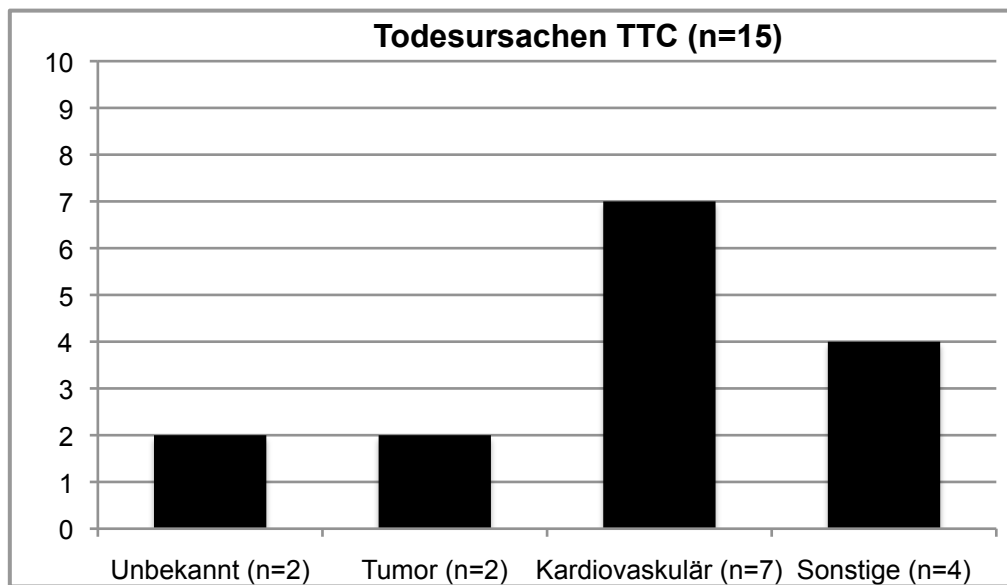


Abbildung 13: Anzahl der Todesursachen in der TTC Kohorte

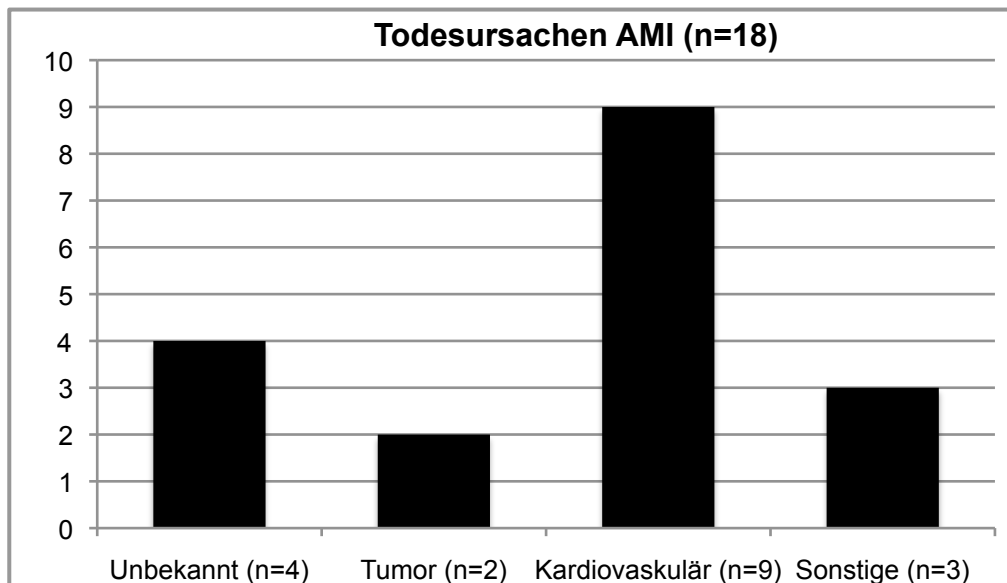


Abbildung 14: Anzahl der Todesursachen in der AMI Kohorte

3. Ergebnisse

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass es einen deutlichen Unterschied in der Anzahl an verstorbenen Patienten mit typischen apikalen Wandbewegungsstörungen (15/15 Patienten = 100%) und Patienten mit einer atypischen beziehungsweise mittventrikulären TTC (0/15 Patienten = 0%) gab. Hieraus lässt sich ableiten, dass in dem untersuchten Kollektiv eine hohe Abhängigkeit zwischen der Form der TTC und der Mortalität ($p < 0,05$) besteht.

Ein eindeutiges Muster bezüglich der Mortalität und dem „triggernden“ Ereignis der TTC Patienten lässt sich jedoch nicht ableiten. Insgesamt konnte bei 10 (13%) Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes verstorben sind, kein auslösendes Ereignis festgestellt werden. Bei den übrigen 5 Patienten wurde eine Urosepsis, Lungenerkrankungen ($n=3$) und ein emotionales Stressereignis registriert.

3.3.4 Überlebensfunktion nach Kaplan- und Meier

Die Abbildung 15 stellt die Überlebensfunktion nach Kaplan Meier bezogen auf die Anzahl der insgesamt Verstorbenen in der TTC Gruppe (schwarz hinterlegt) und in der AMI-Gruppe (blau hinterlegt) dar.

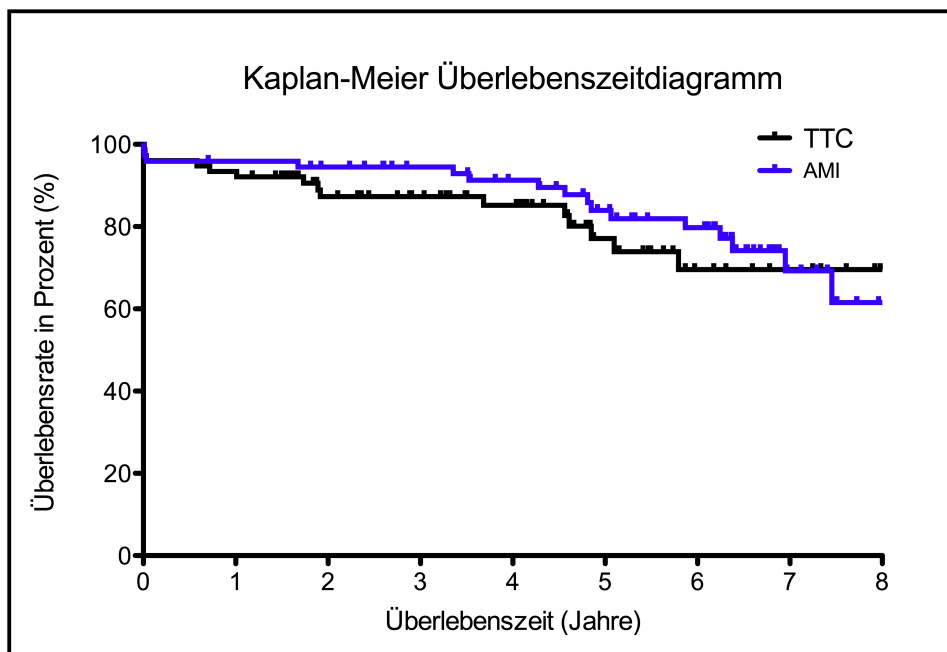


Abbildung 15: Überlebensfunktion nach Kaplan Meier (Gesamt mortalität)

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Gesamtmortalität der TTC Kohorte

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
76	15	61	80%

Ereignis= Todesfall zensiert= überlebt ; Die Gesamtmortalität lag bei 20%.

Tabelle 6: Gesamtmortalität der AMI Kohorte

Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
		N	Prozent
76	18	58	76%

Ereignis= Todesfall zensiert= überlebt ; Die Gesamtmortalität lag bei 24%.

4 Diskussion

„Patients with TTC generally have a good prognosis in the absence of significant underlying comorbid conditions“ [7]. Dieser Satz ist in vielen Publikationen zur Langzeitprognose der TTC zu finden [7, 33, 34]. Trotz einer rasant zunehmenden Anzahl an Studien über die TTC, ist die Pathophysiologie der TTC weiterhin noch nicht verstanden. Viele Arbeiten diskutieren eine Assoziation zwischen dem auslösendem Stressereignis und dem ausgeprägtem Phänotyp. In einigen Publikationen ließ sich bei etwa 90-100% der TTC Patienten ein dem Index Ereignis unmittelbar vorausgehender psychischer oder physischer Trigger nachweisen [17, 35]. Hingegen entwickelten die meisten Patienten in unserer Untersuchung keine TTC aufgrund solcher Trigger. Ein weiterer Erklärungsansatz zum Auftreten und zum besseren Verständnis der Pathophysiologie ist somit notwendig.

Eine Studie von Elesber et al. aus dem Jahr 2007 zeigt innerhalb einer großen Kohorte von TTC Patienten eine recht identische kardiovaskulär- und Tumor-assoziierte Mortalität. Diese Beobachtung führte zu der Vermutung, dass maligne Erkrankungen vor dem Index Ereignis pathophysiologische Mechanismen in Gang setzen können, die letztendlich eine TTC zur Folge haben. Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchung mit den Resultaten anderer Arbeiten verglichen. Insbesondere wird auf die Unterschiede der Malignomprävalenz und der Mortalität zwischen dem TTC- und dem AMI Patientenkollektiv eingegangen. Insgesamt existiert nur eine begrenzte Menge an Literatur über die langfristige Prognose und die Malignomprävalenz der TTC. Abschließend werden die methodischen Probleme und Limitationen der Untersuchung dargestellt.

4.1 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass (1) TTC Patienten im Vergleich zu AMI Patienten eine ähnlich schlechte Langzeitprognose aufweisen. In beiden Gruppen war der kardiovaskulär bedingte Tod der am Häufigsten registrierte. AMI Patienten verstarben oftmals in der Frühphase nach dem Index

Ereignis an den typischen Komplikationen eines AMI, wohingegen für die TTC Patienten eine erhöhte Spätmortalität charakteristisch zu sein scheint (2). Ein wesentliches Ergebnis dieser Untersuchung ist die hohe Malignomprävalenz der TTC (3). Ein pathophysiologisches Konzept erscheint denkbar, hat aufgrund fehlender (tier-) experimenteller Untersuchungen jedoch einen hypothetischen Charakter.

Entgegen bisheriger Meinungen zeigen diese Beobachtungen, dass die Prognose der TTC nicht besser ist als die von AMI Patienten. Deshalb sollte die TTC nicht länger als ein gutartiges Krankheitsbild betrachtet werden.

4.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die dokumentierte TTC Prävalenz dieser Arbeit entsprach bei einer Grundgesamtheit von 32476 Patienten, die bis zum Untersuchungszeitpunkt im Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden, in etwa den Ergebnissen der Literatur (1-2%) [7, 9, 53]. 93% der untersuchten Patienten waren Frauen. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Beobachtungen anderer Arbeiten [10].

Diverse Publikationen stellen eine Korrelation zwischen dem auslösenden Stressereignis und dem Phänotyp der TTC dar. Ergebnisse einiger Untersuchungen belegen bei über 70% aller Patienten, dass entweder ein physischer oder psychischer „Trigger“ für die Entstehung der TTC verantwortlich ist [33, 35, 47]. In unserer eigenen Studie konnten wir bei lediglich 36 von 76 (47%) TTC Patienten physische oder psychische Trigger unmittelbar vor dem Index Ereignis identifizieren. In Folge dieser Beobachtungen registrierten wir jedoch, dass physischer Stress als Auslöser der TTC häufiger bei den Patienten auftrat, die während der Nachbeobachtungszeit verstarben, als bei denen die diesen Zeitraum überlebten. Dies wiederum entspricht publizierten Ergebnissen, bei denen Komplikationen häufiger bei Patienten dokumentiert wurden, die durch physische Trigger an einer TTC erkrankten, als bei den Patienten, die aufgrund von psychischen Triggern eine TTC entwickelten [36, 54, 55]. Jedoch ist die Häufigkeit mit der ein dem Index Ereignis vorausgehender Trigger identifiziert

wird, einerseits abhängig von der Intensität der Anamnese und andererseits abhängig davon welche Ereignisse als potentielle Trigger akzeptiert werden [10].

4.3 Malignome

Herausgearbeitet wurden maligne Grunderkrankungen, die die Prognose der TTC zu verschlechtern scheinen [56, 57].

Eine Arbeit von Elesber und Mitarbeitern zeigte bereits 2007 dass innerhalb der Nachbeobachtungszeit der kardial bedingte Tod etwa gleich häufig auftrat, wie der durch ein Malignom verursachte Tod [33].

Betrachtet man eine eigene Studie aus dem Jahr 2008 wird deutlich, wie eng die TTC und das Auftreten von Malignomen miteinander verknüpft zu sein scheinen [57]. Insgesamt 16 Malignome wurden bei 50 TTC Patienten festgestellt, davon 9 vor und 7 nach dem Index-Ereignis. Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Studie betrug $2,9 \pm 1,6$ Jahre. Während dieser Nachbeobachtungszeit lag die Mortalität bei 18% (9 Patienten). In diesem Zeitraum konnte jedoch nur ein Malignom als Todesursache identifiziert werden. In einer retrospektiven Observationsstudie an 141 Patienten mit einer TTC aus drei verschiedenen deutschen Zentren konnten wir zeigen, dass die Gesamtprävalenz maligner Erkrankungen bei 21,3% lag [56]. Dies überschreitet die zu erwartende Häufigkeit maligner Grunderkrankungen in der Allgemeinbevölkerung gleichen Alters um fast 100% [58].

Um statistische Fehler auszuschließen, wurden TTC Patienten mit einem gut abgestimmten AMI Kollektiv verglichen. Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes von $4,0 \pm 2,3$ Jahren zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz von Malignomen bei den TTC- gegenüber den AMI Patienten (30% TTC; 5% AMI). Zuvor durchgeführte Untersuchungen an einer kleineren Kohorte von 50 TTC Patienten zeigten im Vergleich zu Alters-, Geschlechts und EKG vergleichbaren Patienten mit akutem AMI bereits zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme eine höhere Prävalenz maligner Erkrankungen (18% TTC ; 6% AMI) [57]. Zudem war die Neuerkrankungsrate an Malignomen bei den TTC Patienten (14%) während des Nachbeobachtungszeitraums von annähernd 3 Jahren ebenfalls signifikant höher als bei den AMI Patienten (0%). Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit ausgebaut werden. Zum Zeitpunkt

der Krankenhausaufnahme stellten sich bereits 20% der TTC und lediglich 4% der AMI Patienten mit einem diagnostizierten Malignom vor. Die Neuerkrankungsrate nach dem jeweiligen Index Ereignis betrug in der TTC Kohorte 11% und im AMI Kollektiv etwa 1%. Diese Beobachtungen verdeutlichen die enge Verknüpfung zwischen der Herzerkrankung TTC und einer malignen Grunderkrankung.

Die Verknüpfung zwischen der TTC und Tumorerkrankungen lässt sich auch in einem weiteren Vergleich verdeutlichen. Die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchung wurden mit bevölkerungsbezogenen Daten verglichen. Die Malignomprävalenz der TTC Kohorte übersteigt hierbei die erwartete Häufigkeit maligner Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands (11,2%) um ebenfalls mehr als 100% [58]. Mit einer Prävalenz von insgesamt 30,3% übersteigt die Malignomprävalenz unserer eigenen TTC Kohorte bei weitem auch die erwartete Malignomprävalenz in einer dem Alter nach vergleichbaren Bevölkerungskollektivs Europas (7,8%) und der USA (8,2%) [58]. Die Daten aus dem Krebs-Register Saarland zeigten bei Frauen (4,7%) und bei Männern (4%) aus der Allgemeinbevölkerung eine noch niedrigere Malignomprävalenz. Diese Daten stimmen hingegen in etwa mit der Prävalenz unserer untersuchten AMI Kohorte (5%) überein.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit stellte sich die Frage inwiefern Malignome und ihre Folgen eine Todesursache von TTC Patienten darstellen. Insgesamt konnten Malignome nur selten als Todesursache diagnostiziert werden (n=2). Es bleibt also offen, ob die diagnostizierten Malignome während eines noch längeren Nachbeobachtungszeitraums zu einer erhöhten Langzeitmortalität führen könnten. Diese Frage sollte in nachfolgenden Untersuchungen beantwortet werden.

Des Weiteren überprüfen wir einen möglichen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen einer Tumorerkrankung und der TTC. Insgesamt registrierten wir bei den meisten Malignompatienten die Erstdiagnose schon vor dem eigentlichen Index Ereignis der TTC, jedoch konnten wir auch eine hohe Anzahl an Erstdiagnosen innerhalb des ersten Jahres nach dem Index Ereignis beobachten.

Dies erlaubt die Hypothese einer möglichen Korrelation zwischen dieser spezifischen Herzerkrankung und dem Auftreten von Malignomen als das Ergebnis paraneoplastischer Phänomene [57].

Der genaue Mechanismus dieses Phänomens ist zum aktuellen Zeitpunkt jedoch völlig unklar und bietet großen Spielraum für Spekulationen. Es existieren mindestens zwei Hypothesen, die eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Tumorerkrankungen und der TTC darstellen. Diese werden im Folgenden näher erläutert:

1. Einerseits kann die Diagnose "Krebs" die psychische Schwelle für Stressstimuli verändern. Aufgrund eines normalerweise erhöhten Sympathikotonus bei Malignompatienten könnte das „sympathische Schwellenpotential“ generell vermindert sein. Hierdurch können weitere Stressstimuli, die natürlicherweise keine kardiale Dysfunktion auslösen, zu einer inadäquaten Zunahme der sympathischen kardialen Arbeit führen und somit eine TTC hervorrufen.
2. Andererseits kann Krebs allein, als sogenanntes paraneoplastisches Phänomen, die kardiale Adrenorezeptor Empfindlichkeit verstärken. Ungefähr 20 % aller menschlichen Malignome sind vergesellschaftet mit chronischen Infektionen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen und es ist vorstellbar, dass erhöhte Werte von Entzündungsmediatoren (Zytokine, freie Radikale, Prostaglandine, Katecholamine oder Wachstumsfaktoren) zu solch einer Zunahme der Adrenorezeptorempfindlichkeit führen [59]. Somit können vor allem immunsupprimierte oder einfach geschwächte Menschen, exemplarisch ältere Frauen, die prozentual am Häufigsten von einer TTC betroffen sind, von einer vorübergehenden ventrikulären Dysfunktion betroffen sein.

In einer Studie wurde bei 75% der TTC Patienten ein erhöhter Plasmaspiegel von Katecholaminen gefunden [9]. In unserer eigenen Untersuchung wurden die Katecholamine während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes nicht miterfasst.

Letztendlich erscheint es möglich, dass es sich um eine Kombination dieser beiden zuvor aufgeführten Hypothesen handelt. In einer Publikation von Kasirye et

al. wurde insbesondere die Hypothese der Adrenorezeptordysregulation während der Entstehung und Vermehrung von kolorektalen Adenokarzinomzellen diskutiert [60]. Dabei wurde die Adrenorezeptordysregulation als einer der zentralen Ursachen für die Entstehung einer TTC beschrieben. Diese Untersuchung beschreibt die enge Beziehung zwischen der Entstehung und Vermehrung von Karzinomzellen und der Dysregulation von Adrenorezeptoren. Bemerkenswert ist, dass dieses Phänomen am Häufigsten bei Mamma- und Kolonkarzinomen dokumentiert wurde. Die beobachtete Dysregulation von Adrenorezeptoren aufgrund eines diagnostizierten Mamma- und Kolonkarzinom, konnte jedoch auch bei einem Kollektiv ohne den Nachweis einer TTC registriert werden [61, 62].

Schließt man die Rektumkarzinome diesbezüglich mit ein, wurden während unserer eigenen Untersuchung überproportional viele Mamma- und Kolonkarzinome (n=8, 28%) diagnostiziert. Der Zeitpunkt der ED lag bei 50% vor dem eigentlichen Index Ereignis der TTC. Interessanterweise war das Tumorstadium bei allen Patienten zum Zeitpunkt der ED relativ fortgeschritten. Es ist also auch hierbei davon auszugehen, dass Tumorzellen bereits zu einer Dysregulation der Adrenorezeptoren geführt haben können. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine Korrelation zwischen Mamma-/Kolonkarzinomen und der TTC wahrscheinlich ist.

Als weiterer Faktor lässt sich der Zeitpunkt der therapeutischen Intervention in Bezug auf das Index Ereignis der TTC nennen. Einige der Patienten, die in ihrer Anamnese bereits ein diagnostiziertes Malignom aufwiesen, wurden unter anderem mit Chemotherapeutika behandelt. Interessanterweise wurden vor dem Index Ereignis einer TTC häufiger Chemotherapeutika eingesetzt, als nach dem Index Ereignis. Dies entspricht aktuellen Fallbeschreibungen, bei denen insbesondere nach einer einzelnen Gabe oder nach einem festgelegten Schema (FOLFOX) von Chemotherapeutika eine TTC beobachtet werden konnte [63, 64]. Außerdem wurden 4 Patienten vor dem Index Ereignis mit einer Strahlentherapie behandelt. Auch hier kann anhand einer Publikation ein Zusammenhang zwischen dieser Therapieform und dem Index Ereignis der TTC gesehen werden [65]. Aufgrund dieser Beobachtungen sollte eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen der Kardiologie, der Strahlentherapie sowie der Hämatologie/Onkologie

angestrebt werden, um auch frühzeitig eine kardioprotektive Behandlung gewährleisten zu können.

Insgesamt können wir jedoch nicht beweisen, dass eine vorhandene Tumorerkrankung unter bestimmten Bedingungen (Trigger) eine TTC auslöst. Wir unterstützen aber die Hypothese, dass ein Tumorleiden in der Pathophysiologie der TTC beteiligt oder auch verankert zu sein scheint. Solange ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden kann, sollte ein übergreifendes Tumorscreening (im Sinne einer Vorsorgeuntersuchung) bei allen TTC Patienten durchgeführt werden. Die große Variabilität bezüglich der Krebsarten in der TTC Kohorte sollte zudem eine gründliche klinische, laboratorische und technische Untersuchung nach sich ziehen. Insbesondere basisinternistische Untersuchungen wie eine Koloskopie, eine Gastroskopie und regelmäßige Hämocult-Tests sollten erfolgen. Patienten mit einer TTC sollten sich somit also regelmäßig global internistisch untersuchen lassen. Insbesondere bei Frauen muss auf die Notwendigkeit von gynäkologischen Untersuchungen aufmerksam gemacht werden.

Unsere Ergebnisse stellen einen bedeutenden Unterschied zu vorherigen Studien dar, in denen TTC Patienten einen ereignislosen und gutartigen klinischen Verlauf bescheinigt wurde. Beruhend auf unseren Ergebnissen kann vorerst behauptet werden, dass die TTC Patienten eine schlechtere Langzeitprognose aufweisen als bisher angenommen.

Größere Register sollten angelegt werden, um die Problematik der erhöhten Malignomprävalenz bei den TTC Patienten weiter zu ergründen.

4.4 Mortalität

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren nur einige wenige Publikationen, die die Langzeitprognose der TTC als nicht uneingeschränkt gut einstufen [34, 45]. Hingegen begründet sich die im Allgemeinen getroffene Aussage bezüglich der guten Langzeitprognose im Wesentlichen auf der Beobachtung einer raschen Normalisierung der in der Akutphase gestörten kardialen Funktion [9, 50]. Anhand von Untersuchungen liegt die vollständige Normalisierung der kardialen Pumpfunktion innerhalb eines Zeitraumes von Tagen bis Wochen [50, 66].

Aufgrund der auch in unserer eigenen Untersuchung dokumentierten Normalisierung der kardialen Funktion, scheint somit die linksventrikuläre EF die Prognose der TTC somit also nicht wesentlich zu beeinflussen. Zudem besteht die Annahme, dass sobald mögliche Akutkomplikationen, wie unter anderem ein kardiogener Schock, ventrikuläre Tachykardien oder eine Linksherzinsuffizienz, beherrscht werden können, die TTC eine gute Prognose besitzt [15, 66, 67].

Interessanterweise wurde die Prognose der TTC Patienten in einem zuvor durchgeführten Vergleich zu STEMI-Patienten ebenfalls als gut eingestuft [68]. Auch wurde in einigen wenigen Studien von einer geringeren Mortalitätsrate bei der TTC als beim akuten AMI berichtet [15, 69, 70].

In einer vor kurzem veröffentlichten Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass trotz der Wiederherstellung einer normalen myokardialen Kontraktilität, die Mortalität bei Patienten mit überstandener TTC signifikant höher war als die eines bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbaren Allgemeinkollektivs [35]. Der Nachbeobachtungszeitraum dieser Untersuchung lag bei $2,9 \pm 2$ Jahre. Des weiteren dokumentierten Elseber et al. bei einer großen Anzahl von untersuchten TTC Patienten, eine recht identische kardiovaskuläre- und Krebs assoziierte Mortalität [33]. Die Daten von Elseber et al. beruhen auf einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich $4,7 \pm 4,8$ Jahren.

Sharkey et al. registrierten, während eines mittleren Nachbeobachtungszeitraum von $1,3 \pm 1,5$ Jahren, am Häufigsten innerhalb des ersten Jahres nach dem Index Ereignis die höchste Mortalitätsrate. Ursächlich für die hohe Mortalitätsrate (15%) in der Arbeit von Sharkey et al. waren ausschließlich nichtkardiale Todesfälle. Bei insgesamt 53% der verstorbenen Patienten konnten Sie eine zugrunde liegende maligne Erkrankung als unmittelbare Todesursache identifizieren. Elseber et al. zeigten hingegen eine recht identische kardiovaskuläre- und Tumor assoziierte Mortalität. Die Mortalitätsrate (17%) dieser Publikation entsprach in etwa der von Sharkey und Kollegen. Leider wurde in der Arbeit von Elseber et al. das Gesamtereignis von bösartigen Neoplasien nicht miterfasst, jedoch erscheint es wahrscheinlich, dass diese Patienten eine vergleichbare oder eine sogar noch höhere Anzahl von Malignomen besaßen als unsere eigenen TTC Patienten.

Im Gegensatz zur Studie von Sharkey et al. ist der kardial bedingte Tod der TTC Patienten in unserer Untersuchung wesentlich häufiger beobachtet worden ($n=7$).

Auch konnte im Vergleich zur Studie von Elesber und Mitarbeitern kein identisches Auftreten von kardiovaskulär und einer Tumor assoziierten Mortalität festgestellt werden.

Insgesamt ist der kardiovaskulär ($n=7$) bedingte Tod in unserer Untersuchung häufiger, als der durch maligne ($n=2$) Erkrankungen. Dies widerlegt auch Ergebnisse einer Publikation von Song et al., die am Häufigsten nicht-kardiale Todesursachen in ihrem 87 TTC Patienten umfassenden Kollektiv registrierten [47]. Die Mortalitätsrate unterscheidet sich ebenfalls und fiel mit 20% ein wenig höher aus als zuvor dargestellt. Obwohl es jedoch keinen signifikanten Unterschied im langfristigen Überleben zwischen der gegenwärtigen Kohorte von TTC Patienten und der durch Elesber und Mitarbeitern untersuchten Kohorte gab, bestand ein Ergebnis der vorliegenden Studie darin, dass die Patienten mit einer TTC und einem AMI eine vergleichbare Langzeitprognose hatten. Einen signifikanten Unterschied zeigte die beobachtete Mortalitätsrate der TTC Patienten in unserer Untersuchung im Vergleich zu der dokumentierten Mortalität in dem bisher weltweit größten TTC Kollektiv ($n=324$) der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK), das sich aus insgesamt 37 Kliniken zusammensetzt. Diese liegt mit 2,2% deutlich unter unseren eigenen Ergebnissen [10].

Charakteristisch für unser TTC Kollektiv ist zudem eine deutlich erhöhte Spätmortalität nach >4 Jahren im Vergleich zum AMI Kollektiv. Die in Alter, EKG und Geschlecht vergleichbare AMI Kohorte verstarb hingegen wesentlich häufiger während des initialen Krankenhausaufenthaltes, vor allem an kardialen Ursachen. Insgesamt verstarben etwa 12% der AMI Patienten während des initialen Krankenhausaufenthaltes. Dieses Ergebnis stimmt in etwa mit den in bereits veröffentlichten Fallserien von Krankenhaussterblichkeit innerhalb einer AMI Kohorte von 9% -10% überein [71, 72].

Die schlechte Prognose der TTC wird außerdem durch das relativ junge Alter der verstorbenen TTC Patienten hervorgehoben. Die verstorbenen TTC Patienten waren deutlich jünger ($75,6\pm 9,7$ Jahre) als die Patienten der AMI Kontrollgruppe ($82,6\pm 8,1$ Jahre). Das Alter der verstorbenen TTC Patienten ist vergleichbar mit dem aus der Studie von Sharkey et al. aus dem Jahr 2010 (73 ± 12 Jahre).

Insgesamt beruhen unsere Daten auf einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich $4,0 \pm 2,3$ Jahren.

Ein gehäufter Todeszeitpunkt innerhalb des ersten Jahres nach dem Index Ereignis, wie es Sharkey und Kollegen berichteten, ließ sich in unserer Untersuchung nicht beobachten. Die Mortalität während des initialen Krankenhausaufenthaltes liegt bei den TTC Patienten anhand von einigen Untersuchungsergebnissen bei weniger als zwei Prozent und die Langzeitmortalität zwischen null bis acht Prozent [7, 73-75]. Wir hingegen dokumentierten in unserer Arbeit eine wesentlich höhere Tendenz zur Krankenhaus- (4%) und Langzeitsterblichkeit (12%). Song et al. registrierten in ihrer Arbeit ebenfalls eine höhere Krankenhaus- (9%) und Langzeitsterblichkeit (14%) [47]. Die beobachtete initiale Krankenhausletalität unterstreicht die Wichtigkeit des sofortigen gezielten Managements des Krankheitsbildes der TTC. Zudem scheint die Form der TTC ausschlaggebend für die Langzeitprognose zu sein. Korrespondierend zu bereits veröffentlichten Ergebnissen konnten wir eine ungünstigere Prognose bei der typischen apikalen Form der TTC als bei der atypischen mittventrikulären Form feststellen [76, 77]. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes konnten wir keine Todesereignisse bei der mittventrikulären Form der TTC dokumentieren.

Ähnlich den Schlussfolgerungen anderer Arbeiten demonstrieren unsere Ergebnisse, dass das Krankheitsbild der TTC allein ein Grund beziehungsweise ein Marker für eine beeinträchtigte Gesundheit und ein geringeres Wohlbefinden sein kann [33, 35]. Andererseits besitzen über die Hälfte der Patienten, die innerhalb der Nachbeobachtungszeit überlebten, bis zum aktuellen Studienende eine normale Lebenserwartung.

Bleibt festzuhalten, dass die Spätmortalität ein charakteristisches Merkmal für die TTC zu sein scheint. Im Vergleich zu den zuvor aufgeführten Studien ist ein Karzinom als Todesursache bei insgesamt nur 2 Patienten eruierbar gewesen und der kardiovaskulär bedingte Tod wesentlich häufiger dokumentiert. Die Anzahl an kardiovaskulären Todesfällen ist zwischen der TTC und der AMI Kohorte ähnlich hoch. Ein einheitliches Muster in Bezug auf die Todesursachen existiert, auch aufgrund der geringen Anzahl an Literatur, jedoch nicht.

Wie zuvor angedeutet, zeigte sich in unserer TTC Gruppe während der Nachbeobachtungszeit eine fast identische Mortalitätsrate, wie in der Geschlechts-Alters- und EKG vergleichbaren AMI Gruppe. Schlussfolgernd zeigen diese Ergebnisse, dass sich die Langzeitprognose der TTC- im Vergleich zu den AMI Patienten nur unwesentlich voneinander zu unterscheiden scheint. Dies widerspricht den Ergebnissen zuvor durchgeführter Untersuchungen, die der TTC einen ereignislosen und guten Verlauf bescheinigen.

Die Arbeitsgruppe um Song diskutierte allerdings schon im Jahr 2010, dass die erhöhte Krankenhaus- und Langzeitsterblichkeit im Vergleich zu bisherigen Studienergebnissen unter anderem an den doch sehr unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeiträumen und durch die unterschiedlichen Diagnosekriterien der TTC auftreten können [47]. Dem wird in der vorliegenden Arbeit vollständig zugestimmt. In der Arbeit von Song et al., sowie in unserer eigenen Untersuchung wurden die TTC Patienten unabhängig von den vorausgegangenen Stressereignis sowie unabhängig von der typischen oder atypischen Form der TTC untersucht, während ältere Studien einzig stressinduzierte TTC Fälle mit einer apikalen (typischen) Ballonierung untersuchten [7, 74].

5 Limitationen

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Da dies ein einzelnes Zentrum darstellt, ist eine allgemeine Übertragbarkeit dieser Studie auf das Gesamtkollektiv, des hier untersuchten Krankheitsbildes nur bedingt möglich.

Zur Erhöhung der Validität wäre eine kontrollierte prospektive und multizentrische angelegte Studie, bei der eine möglichst große Patientenzahl über einen langen Zeitraum untersucht und nachuntersucht wird, wünschenswert.

Das Patientenkollektiv der TTC Patienten bestand ebenso wie das der Kontrollgruppe aus nur 76 Patienten.

Als weitere Limitation muss die untersuchte Form der TTC betrachtet werden. Die TTC Kohorte bestand entweder nur aus Patienten mit einer typischen Spitzenwandbewegungsstörung oder aus Patienten mit einem atypischen mittventrikulären Muster. Deshalb muss betont werden, dass die gegenwärtigen Ergebnisse der Patienten nicht notwendigerweise auf andere noch nicht untersuchte Formen der TTC übertragbar sind.

Weiterhin wäre eine standardisierte Dokumentation hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren, wie beispielsweise therapeutische Interventionen, wünschenswert.

6 Zusammenfassung

Zwischen 2002 und 2009 wurden in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck 76 Patienten mit einer TTC identifiziert und in ein TTC Register aufgenommen. Bisher wurde die TTC als eine reversible Herzerkrankung beschrieben, die eine gute Prognose besitzt ohne dabei wesentliche kardiale oder nichtkardiale Begleiterkrankungen zu besitzen. Über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von $4,0 \pm 2,3$ Jahre untersuchten wir die langfristige Prognose und die Malignomprävalenz der TTC. Dafür stellten wir dem TTC Kollektiv ein nach Alter, EKG und Geschlecht vergleichbares AMI Kollektiv gegenüber. Die Resultate legen nahe, dass es sich bei der TTC nicht wie bisher angenommen um eine gutartige, sondern vielmehr um eine prognostisch eingeschränkte Erkrankung handelt. Im Vergleich zu den Patienten mit einem anterioren/anterolateralen AMI konnten wir eine um das vielfache erhöhte Malignomprävalenz ($p < 0,01$) und eine ähnlich hohe Mortalitätsrate feststellen. TTC Patienten scheinen insgesamt ein hohes kardiales Risiko zu tragen, da wir als häufigste Todesursache in beiden untersuchten Kollektiven kardiovaskulär bedingte Erkrankungen registrierten. Charakteristisch für die TTC scheint zudem die hohe Spätmortalität zu sein. Die langfristige Prognose der TTC ist somit also nicht besser einzustufen als die der AMI Patienten. Zudem zeigen unsere Daten, dass die TTC eng mit verschiedenen malignen Erkrankungen verknüpft ist. Dies ist möglicherweise die Folge paraneoplastischer Phänomene. Diese beobachtete Assoziation der TTC mit malignen Erkrankungen sollte Anlass zur Durchführung einer Tumorsuche und nachfolgenden Vorsorgeuntersuchungen geben. Insbesondere basisinternistische Untersuchungen wie eine Gastro- und Koloskopie, regelmäßige Hämocult-Tests oder auch gynäkologische Untersuchungen sind zu empfehlen. Des Weiteren ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit wünschenswert, um frühzeitig kardiotoxische Reaktionen, durch beispielsweise chemotherapeutische Medikamente oder eine Strahlentherapie, zu erfassen und somit schon im Vorfeld kardioprotektiv handeln zu können. Ebenso sollte die TTC in der Akutsituation analog zu einem AMI therapiert und überwacht werden.

Die TTC ist nicht länger als ein gutartiges Krankheitsbild zu betrachten.

7 Literaturverzeichnis

1. Sato H, T.H., Uchida T, et al. Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm.: 1990. , *Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm*. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Kagaku Hyoronsha, Tokyo, 1990: p. pp. 56–64 [in Japanese].
2. Akashi, Y.J., et al., *Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure*. Circulation, 2008. **118**(25): p. 2754-62.
3. Kurowski, V., et al., *Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis*. Chest, 2007. **132**(3): p. 809-16.
4. Jabara, R., et al., *Comparison of the clinical characteristics of apical and non-apical variants of "broken heart" (takotsubo) syndrome in the United States*. J Invasive Cardiol, 2009. **21**(5): p. 216-22.
5. Maron, B.J., et al., *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**(14): p. 1807-16.
6. Burgdorf, C. and R. Erbel, *[Tako-Tsubo cardiomyopathy--what do, what don't we know?]*. Herz, 2010. **35**(4): p. 227-9.
7. Prasad, A., A. Lerman, and C.S. Rihal, *Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction*. Am Heart J, 2008. **155**(3): p. 408-17.
8. Bybee, K.A., et al., *Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction*. Ann Intern Med, 2004. **141**(11): p. 858-65.
9. Gianni, M., et al., *Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review*. Eur Heart J, 2006. **27**(13): p. 1523-9.
10. Schneider, B., et al., *[Clinical spectrum of tako-tsubo cardiomyopathy in Germany: results of the tako-tsubo registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK)]*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135**(39): p. 1908-13.
11. Buja, P., et al., *Long-term outcome and sex distribution across ages of left ventricular apical ballooning syndrome*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2008. **9**(9): p. 905-9.
12. Aronov, D.M., *[Takotsubo cardiomyopathy: origin and variants]*. Kardiologija, 2008. **48**(10): p. 51-5.
13. Biteker, M., et al., *Broken heart syndrome in a 17-year-old girl*. Eur J Pediatr, 2009. **168**(10): p. 1273-5.
14. Tsai, T.T., et al., *Clinical problem-solving. A change of heart*. N Engl J Med, 2009. **361**(10): p. 1010-6.
15. Tsuchihashi, K., et al., *Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute*

- myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan.* J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(1): p. 11-8.
16. Szarden, S., et al., *[Historical and current pathophysiological concepts of stress (Tako-Tsubo) cardiomyopathy]*. Herz, 2010. **35**(4): p. 258-64.
17. Wittstein, I.S., et al., *Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress.* N Engl J Med, 2005. **352**(6): p. 539-48.
18. Lyon, A.R., et al., *Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning.* Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. **5**(1): p. 22-9.
19. Nef, H.M., et al., *[Tako-Tsubo cardiomyopathy--a novel cardiac entity?]*. Herz, 2006. **31**(5): p. 473-9.
20. Nef, H.M., et al., *Expression profiling of cardiac genes in Tako-Tsubo cardiomyopathy: insight into a new cardiac entity.* J Mol Cell Cardiol, 2008. **44**(2): p. 395-404.
21. Nef, H.M., et al., *[Tako-Tsubo-cardiomyopathy]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(31-32): p. 1629-36; quiz 1637-40.
22. Desmet, W., *Dynamic LV obstruction in apical ballooning syndrome: the chicken or the egg.* Eur J Echocardiogr, 2006. **7**(1): p. 1-4.
23. Peters, K., J. Stein, and B. Schneider, *[Electrocardiographic changes in patients presenting with an acute coronary syndrome: "apical ballooning" versus anterior myocardial infarction]*. Dtsch Med Wochenschr, 2008. **133**(16): p. 823-8.
24. Kurisu, S., et al., *Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release.* Circ J, 2004. **68**(1): p. 77-81.
25. Abe, Y., et al., *Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(5): p. 737-42.
26. Khallafi, H., et al., *"Broken heart syndrome": catecholamine surge or aborted myocardial infarction?* J Invasive Cardiol, 2008. **20**(1): p. E9-13.
27. Jayawardena, S., et al., *Takotsubo cardiomyopathy in a 68-year old Russian female.* Cases J, 2008. **1**(1): p. 64.
28. Dandel, M., et al., *Striking observations during emergency catecholamine treatment of cardiac syncope in a patient with initially unrecognized takotsubo cardiomyopathy.* Circ J, 2009. **73**(8): p. 1543-6.
29. Gangadhar, T.C., et al., *Takotsubo cardiomyopathy in a patient with esophageal cancer: a case report.* J Med Case Reports, 2008. **2**: p. 379.
30. Karavidas, A., et al., *A variant form of acute reversible cardiomyopathy: a case report.* J Med Case Reports, 2008. **2**: p. 74.
31. Littlejohn, F.C., et al., *Takotsubo cardiomyopathy associated with anesthesia: three case reports.* Cases J, 2008. **1**(1): p. 227.
32. Sealove, B.A., S. Tiyyagura, and V. Fuster, *Takotsubo cardiomyopathy.* J Gen Intern Med, 2008. **23**(11): p. 1904-8.
33. Elesber, A.A., et al., *Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(5): p. 448-52.
34. Madhavan, M. and A. Prasad, *Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis.* Herz, 2010. **35**(4): p. 240-3.
35. Sharkey, S.W., et al., *Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy.* J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(4): p. 333-41.

36. Donohue, D. and M.R. Movahed, *Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome*. Heart Fail Rev, 2005. **10**(4): p. 311-6.
37. Stollberger, C., J. Finsterer, and B. Schneider, *Transient left ventricular dysfunction (tako-tsubo phenomenon): Findings and potential pathophysiological mechanisms*. Can J Cardiol, 2006. **22**(12): p. 1063-8.
38. Guevara, R., et al., *Takotsubo cardiomyopathy complicated with acute pericarditis and cardiogenic shock*. J Natl Med Assoc, 2007. **99**(3): p. 281-3.
39. Guerrero, J., A. Majid, and A. Ernst, *Cardiogenic shock secondary to Tako-tsubo syndrome after debridement of malignant endobronchial obstruction*. Chest, 2009. **135**(1): p. 217-20.
40. Yaghoubi, A.R., et al., *Tako-tsubo cardiomyopathy induced by emotional stress leading to severe mitral regurgitation, cardiogenic shock and cardiopulmonary arrest*. Int J Cardiol, 2009. **135**(3): p. e85-6.
41. Yoshida, T., et al., *The recurrence of tako-tsubo cardiomyopathy complicated by cardiogenic shock: a case report*. Int J Cardiol, 2009. **134**(3): p. e132-4.
42. Sager, H.B., H. Schunkert, and V. Kurowski, *Tako-tsubo cardiomyopathy mimicking acute aortic dissection: a case report*. Int J Cardiol, 2010. **145**(2): p. e68-9.
43. Matsuoka, K., et al., *Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced "Takotsubo cardiomyopathy" from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram*. Am J Cardiol, 2003. **92**(2): p. 230-3.
44. Kurisu, S., *Transient left ventricular hypocontraction induced by emotional stress with immobilization: an animal model of tako-tsubo cardiomyopathy in humans?* Circ J, 2002. **66**(10): p. 985; author reply 985-6.
45. Kurowski, V., et al., *[Patient care in the acute phase of stress induced cardiomyopathy (Tako-Tsubo cardiomyopathy)--and thereafter?]*. Herz, 2010. **35**(4): p. 245-50.
46. Sinning, C., et al., *Tako-Tsubo syndrome: dying of a broken heart?* Clin Res Cardiol, 2010. **99**(12): p. 771-80.
47. Song, B.G., et al., *Clinical characteristics, ballooning pattern, and long-term prognosis of transient left ventricular ballooning syndrome*. Heart Lung, 2010. **39**(3): p. 188-95.
48. Haghi, D., et al., *Coincidence of coronary artery disease and Tako-Tsubo cardiomyopathy*. Herz, 2010. **35**(4): p. 252-6.
49. Regnante, R.A., et al., *Clinical characteristics and four-year outcomes of patients in the Rhode Island Takotsubo Cardiomyopathy Registry*. Am J Cardiol, 2009. **103**(7): p. 1015-9.
50. Bybee, K.A. and A. Prasad, *Stress-related cardiomyopathy syndromes*. Circulation, 2008. **118**(4): p. 397-409.
51. Herman, M.V., et al., *Localized disorders in myocardial contraction. Asynergy and its role in congestive heart failure*. N Engl J Med, 1967. **277**(5): p. 222-32.
52. Folland, E.D., et al., *Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques*. Circulation, 1979. **60**(4): p. 760-6.

53. Valbusa, A., et al., *Long-term follow-up of Tako-Tsubo-like syndrome: a retrospective study of 22 cases*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2008. **9**(8): p. 805-9.
54. Park, J.H., et al., *Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU*. Chest, 2005. **128**(1): p. 296-302.
55. Haghi, D., et al., *Takotsubo cardiomyopathy (acute left ventricular apical ballooning syndrome) occurring in the intensive care unit*. Intensive Care Med, 2006. **32**(7): p. 1069-74.
56. Burgdorf, C., et al., *Tako-tsubo (stress-induced) cardiomyopathy and cancer*. Ann Intern Med, 2010. **152**(12): p. 830-1.
57. Burgdorf, C., et al., *Long-term prognosis of the transient left ventricular dysfunction syndrome (Tako-Tsubo cardiomyopathy): focus on malignancies*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(10): p. 1015-9.
58. Lutz, J.M., et al., *Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study*. Ann Oncol, 2003. **14**(2): p. 313-22.
59. De Marzo, A.M., et al., *Inflammation in prostate carcinogenesis*. Nat Rev Cancer, 2007. **7**(4): p. 256-69.
60. Kasirye, Y. and I.B. Abdalrahman, *Tako-tsubo cardiomyopathy in a patient with advanced colorectal adenocarcinoma*. Case Report Med, 2010. **2010**: p. 487579.
61. Kennedy, M.F., P.J. Tutton, and D.H. Barkla, *Adrenergic factors regulating cell division in the colonic crypt epithelium during carcinogenesis and in colonic adenoma and adenocarcinoma*. Br J Cancer, 1985. **52**(3): p. 383-90.
62. Thaker, P.H. and A.K. Sood, *Neuroendocrine influences on cancer biology*. Semin Cancer Biol, 2008. **18**(3): p. 164-70.
63. Franco, T.H., et al., *Takotsubo cardiomyopathy in two men receiving bevacizumab for metastatic cancer*. Ther Clin Risk Manag, 2008. **4**(6): p. 1367-70.
64. Basselin, C., et al., *5-Fluorouracil-induced Tako-Tsubo-like syndrome*. Pharmacotherapy, 2011. **31**(2): p. 226.
65. Modi, S. and W. Baig, *Radiotherapy-induced Tako-tsubo cardiomyopathy*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009. **21**(4): p. 361-2.
66. Sharkey, S.W., et al., *Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States*. Circulation, 2005. **111**(4): p. 472-9.
67. Desmet, W.J., B.F. Adriaenssens, and J.A. Dens, *Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients*. Heart, 2003. **89**(9): p. 1027-31.
68. Said, S.M., et al., *[Takotsubo syndrome from original description up to now]*. Med Klin (Munich), 2009. **104**(6): p. 434-40.
69. Kawai, S., et al., *Ampulla cardiomyopathy ('Takotsubo' cardiomyopathy)--reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation*. Jpn Circ J, 2000. **64**(2): p. 156-9.
70. Lipiecki, J., et al., *[Transient left ventricular apical ballooning or the tako-tsubo syndrome]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 2005. **98**(4): p. 275-80.
71. Rogers, W.J., et al., *Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(7): p. 2056-63.

72. Mickelson, J.K., C.M. Blum, and J.M. Geraci, *Acute myocardial infarction: clinical characteristics, management and outcome in a metropolitan Veterans Affairs Medical Center teaching hospital*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(5): p. 915-25.
73. Dhar, S., et al., *Transient apical ballooning: sheep in wolves' garb*. Cardiol Rev, 2007. **15**(3): p. 150-3.
74. Akashi, Y.J., et al., *The clinical features of takotsubo cardiomyopathy*. QJM, 2003. **96**(8): p. 563-73.
75. Farouque, H.M., et al., *"Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction": a clinical entity mimicking acute myocardial infarction with a favorable prognosis*. Am J Geriatr Cardiol, 2004. **13**(6): p. 323-6.
76. Hurst, R.T., et al., *Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(3): p. 579-83.
77. Hahn, J.Y., et al., *The clinical features of transient left ventricular nonapical ballooning syndrome: comparison with apical ballooning syndrome*. Am Heart J, 2007. **154**(6): p. 1166-73.

8 Abkürzungsverzeichnis

Die geläufigen Maßeinheiten und Abkürzungen werden als bekannt vorausgesetzt.

ACE- Antagonist	Angiotensin Converting Enzym Antagonist
AHA	American Heart Association
AT1-Antagonist	Angiotensin Rezeptor Blocker
BMI	Body mass index
C	Chemotherapie
Ca	Calcium
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Confidence intervall
CK	Creatininkinase
CK-MB	Creatininkinase-Myokardtyp
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
ED	Erstdiagnose
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
KHK	Koronare Herzerkrankung
KIS	Krankenhaus-Informationssystem
KVRF	Kardio vaskuläre Risikofaktoren
LSB	Linksschenkelblock
LVEDP	links ventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	Links ventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikuläre Obstruktion
M	Männlich
MAP	Mittlerer arterieller Druck
AMI	Akuter Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl

8. Abkürzungsverzeichnis

NHL	Non Hodgkin Lymphom
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenelevationsmyokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
Pat. Nr.	Patienten Nummer
R	Strahlentherapie
RAO	Right anterior oblique
RCX (LCX)	Ramus circumflexus
RIVA (LAD)	Ramus interventricularis anterior
S	Chirurgie
SD	Standard-Abweichung
STEMI	ST-Streckenelevationsmyokardinfarkt
TNM	Classification of Malignant Tumours
TTC	Tako-Tsubo-Kardiomyopathie
W	Weiblich

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Links: Japanische Tintenfischfalle „Tako-Tsubo“; Mitte: Linksventrikuläre Angiographie am Ende der Diastole; Rechts: Linksventrikuläre Angiographie am Ende der Systole	1
Abbildung 2: Original EKG Aufzeichnung einer 74-jährigen TTC Patientin nach Krankenhausaufnahme.....	5
Abbildung 3: Original EKG Aufzeichnung derselben Patientin im Verlauf.....	5
Abbildung 4: Kardiales MRT einer 68-jährigen Patientin im Akutstadium, sowie im Verlauf	7
Abbildung 5: Durchschnittsalter der Malignompatienten mit SD.....	25
Abbildung 6: Anzahl der neu diagnostizierten Malignome in dem Patientenkollektiv mit einer TTC im zeitlichen Zusammenhang mit dem Index Ereignis.....	26
Abbildung 7: Anzahl der neu diagnostizierten Malignome in dem Patientenkollektiv mit einem AMI im zeitlichen Zusammenhang mit dem Index-Ereignis.	26
Abbildung 8: Prozentuale Darstellung der Tumorentitäten in dem TTC Kollektiv.....	30
Abbildung 9: Prozentuale Darstellung der Tumorentitäten in dem AMI Kollektiv	30
Abbildung 10: Durchschnittsalter der verstorbenen Patienten mit SD.....	33
Abbildung 11: Prozentuale Darstellung der Todeshäufigkeit und Zeiträume nach Indexevent einer TTC	35
Abbildung 12: Prozentuale Darstellung der Todeshäufigkeit und Zeiträume nach Indexevent eines MI.....	35
Abbildung 13: Anzahl der Todesursachen in der TTC Kohorte	36
Abbildung 14: Anzahl der Todesursachen in der AMI Kohorte.....	36
Abbildung 15: Überlebensfunktion nach Kaplan Meier (Gesamtmortalität).....	37

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basisdaten der TTC- und AMI Patienten	19
Tabelle 2: Trigger der TTC mit relativer Häufigkeit.....	22
Tabelle 3: Tumorentitäten, Stadien bei Erstdiagnose und Tumorthherapie bei Patienten mit TTC	28
Tabelle 4: Tumorentitäten, Stadien bei Erstdiagnose und Tumorthherapie bei Patienten mit AMI.....	29
Tabelle 5: Gesamtmortalität der TTC Kohorte.....	38
Tabelle 6: Gesamtmortalität der AMI Kohorte	38

11 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Vor allem danke ich Herrn Prof. Dr. Peter W. Radke und Herrn Dr. Christof Burgdorf für die Vergabe des interessanten Dissertationsthemas und ihre fachliche sehr gute Beratung sowie für die kontinuierliche und intensive Betreuung während der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Herzkatheterlabors für ihre Geduld und Rücksichtnahme im Rahmen der Aktenrecherche bedanken.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meiner Freundin, für ihre Unterstützung und ihre Motivation während der gesamten Ausarbeitungszeit meiner Promotion.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner engsten Familie, die mir während meines Medizinstudiums und der gesamten Dissertationsdauer jederzeit Kraft und Rückhalt gegeben haben.

12 Curriculum vitae

13 Publikationsverzeichnis

Burgdorf, C., Schubert, A., Schunkert, H., Kurowski, V., Radke, PW., *Release patterns of copeptin and troponin in Tako-Tsubo cardiomyopathy*. Peptides, 2012. **34**(2): p. 389-94.