



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

**CMR-basierte Beurteilung der longitudinalen linksventrikulären  
Funktion: Prognostische Relevanz beim Takotsubo Syndrom**

Inauguraldissertation zur Erlangung  
der Doktorwürde der  
Medizin

Kira Busch



Aus der Medizinischen Klinik II  
Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

---

**CMR-basierte Beurteilung der longitudinalen linksventrikulären  
Funktion: Prognostische Relevanz beim Takotsubo Syndrom**

**Inauguraldissertation**  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Kira Busch  
aus Ischewsk

Lübeck 2022

- |                      |                                       |
|----------------------|---------------------------------------|
| 1. Berichterstatter: | Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Stiermaier |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel         |

Tag der mündlichen Prüfung	21.06.2022
----------------------------	------------

zum Druck genehmigt. Lübeck, den	21.06.2022
----------------------------------	------------

– Promotionskommission der Sektion Medizin –

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Takotsubo-Syndrom.....	3
1.1.1	Namensgebung.....	3
1.1.2	Epidemiologie.....	4
1.1.3	Prädispositionen und Risikofaktoren.....	5
1.1.4	Auslösende Faktoren.....	6
1.1.5	Pathophysiologie.....	7
1.1.6	Klinische Präsentation.....	8
1.1.7	Diagnostik.....	9
1.1.7.1	Internationale Takotsubo Diagnosekriterien.....	10
1.1.7.2	InterTAK Diagnostic Score.....	11
1.1.7.3	Elektrokardiogramm.....	12
1.1.7.4	Biomarker.....	13
1.1.7.5	Echokardiographie.....	14
1.1.7.6	Kardiale Magnetresonanztomographie.....	15
1.1.7.7	Koronarangiographie und Laevokardiographie.....	16
1.1.8	Therapie.....	16
1.1.9	Prognose.....	17
1.2	Kardiale Magnetresonanztomographie.....	18
1.2.1	Technischer Überblick.....	18
1.2.2	Myokardiale Strain-Analyse.....	20
1.3	Fragestellung.....	25
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>26</b>
2.1	Studiendesign und Studienpopulation.....	26
2.2	Kardiale Magnetresonanztomographie.....	27
2.2.1	CMR-Durchführung und -Analyse.....	27
2.2.2	Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion.....	30
2.3	Primärer Endpunkt.....	31
2.4	Statistische Analyse.....	32

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1	Studienpopulation .....	34
3.2	Patientencharakteristika .....	34
3.3	CMR-basierte Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion .....	38
3.4	Prognostischer Wert der longitudinalen linksventrikulären Funktion .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>46</b>
4.1	Prognose bei TS-Patienten .....	47
4.2	Etablierte prognostische Parameter .....	48
4.3	Rolle der CMR und potentieller prognostischer Nutzen .....	50
4.4	Ausblick .....	54
4.5	Limitationen .....	55
4.6	Schlussfolgerung .....	57
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>68</b>

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung geschlechtsspezifischer Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

# TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Emotionale und physische Trigger bei Patienten mit TS. ....	6
Tabelle 2. Internationale TS Diagnosekriterien.....	11
Tabelle 3. InterTAK Diagnostic Score.....	12
Tabelle 4. Patientencharakteristika.....	36
Tabelle 5. CMR-Befunde. ....	39
Tabelle 6. Prädiktoren zur Langzeitmortalität. ....	45

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Ballooning-Muster in der Laevokardiographie. ....	3
Abbildung 2. Diagnostisches Vorgehen bei TS. ....	9
Abbildung 3. Schematische Darstellung eines MR-Tomographen. ....	20
Abbildung 4. Unterschiedliche Methoden der longitudinalen linksventrikulären Funktion .....	29
Abbildung 5. Bland-Altman-Analyse zur Intra- und Interuntersucher-Variabilität...	40
Abbildung 6. Streudiagramme zur Korrelation der einzelnen CMR-basierten Methoden zur Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion .....	41
Abbildung 7. Kaplan-Meier-Analyse. ....	44

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AT-R	Angiotensinrezeptor
BMI	Body Mass Index
BNP	B-natriuretisches Peptid
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CCTA	Kardiale computertomographische Angiographie
CI	Konfidenzintervall
CMR	Kardiale Magnetresonanztomographie
CMR-FT	Kardiale Magnetresonanztomographie Feature Tracking
CMR-TT	Kardiale Magnetresonanztomographie Tissue Tracking
CoV	Variationskoeffizienten
CRP	C-reaktives Protein
CS	Kardiogener Schock
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EDV	Enddiastolisches Herzvolumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	Endsystolisches Herzvolumen
FT	Feature Tracking
FT-GLS	Feature Tracking Globaler longitudinaler Strain
GLS	Globaler longitudinaler Strain
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HR	Hazard Ratio
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizienten
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
InterTAK	Internationales Takotsubo Register
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAS	Long axis strain
LGE	Late gadolinium enhancement
LV	Linksventrikulär
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOTO	Left ventricular outflow tract obstruction
MR	Magnetresonanz
NSTEMI	Non-ST-Strecken-Hebungsinfarkt

NT-proBNP	N-Terminales pro-BNP
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
Rf	Radiofrequenz
ROC	Receiver operating characteristic
RV	Rechtsventrikulär
SAB	Subarachnoidalblutung
SSFP	Steady State Free Precession-Sequenz
STE	Speckle-Tracking Echokardiographie
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
STIR	Triple Short Tau Inversion Recovery-Sequenz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TS	Takotsubo Syndrom
TT-GLS	Tissue Tracking Globaler longitudinaler Strain
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

Internationale SI-Einheiten und Abkürzungen, die im deutschen Sprachgebrauch üblich sind, wurden nicht im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Aus dem Englischen entlehnte oder übernommene, gebräuchliche Fachtermini wurden nicht gesondert gekennzeichnet. Fremdsprachige Eigennamen oder Fachbegriffe und deren Abkürzungen wurden verwendet, wenn eine entsprechende deutsche Bezeichnung nicht verfügbar oder üblich ist. Fremdsprachige Eigennamen wurden kursiv gedruckt.

# 1 Einleitung

Das Takotsubo Syndrom (TS) ist eine akute und in der Regel reversible Myokarddysfunktion, dessen klinische Präsentation einem akuten Koronarsyndrom (ACS) ähnelt (56). Etwa 90 % aller TS-Patienten sind Frauen in der Postmenopause (101), wobei das Vorliegen eines auslösenden Ereignisses bei den meisten Betroffenen nachgewiesen werden kann (32). Die zugrunde liegende Pathophysiologie des TS ist weiterhin nicht abschließend geklärt, jedoch am ehesten multifaktoriell bedingt (34).

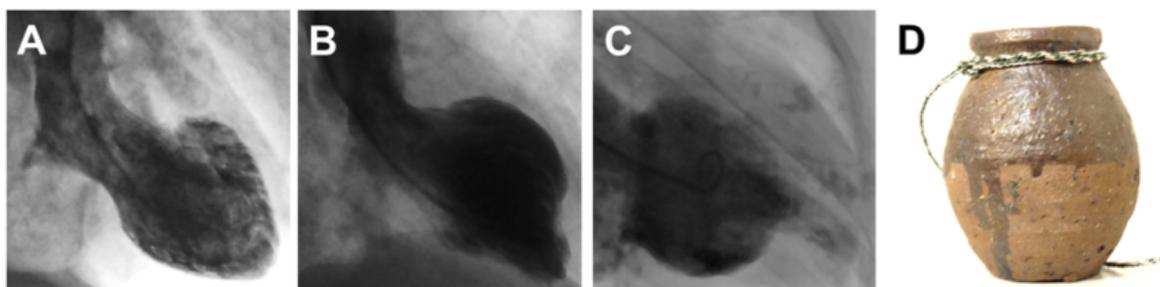
Trotz der reversiblen Myokarddysfunktion ist die Prognose von TS-Patienten ungünstig und mit der von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) vergleichbar (73, 97). Erstmals 1990 in Japan beschrieben (19), rückte das TS ab 2005 in den Fokus internationaler Forschung (108). Durch stetigen Erkenntniszuwachs ist das TS seither häufiger diagnostiziert worden (103). Die Diagnosestellung eines TS, insbesondere die differentialdiagnostische Unterscheidung zum AMI, bleibt aufgrund der ähnlichen klinischen Symptome weiterhin eine Herausforderung (101). Aktuell geht man davon aus, dass etwa 2 % der hospitalisierten Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) tatsächlich an einem TS leiden (56). Bei Erstpräsentation lässt sich das TS nicht sicher anhand klinischer, elektrokardiographischer oder laborchemischer Parameter von einem AMI unterscheiden und bedarf deswegen umgehender invasiver Abklärung mittels Koronarangiographie und Laevokardiographie (101). In Grenzfällen kann die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) die Diagnose des TS sichern. Darüber hinaus können in der CMR neben der links- und rechtsventrikulären Funktion zusätzlich Komplikationen sicher diagnostiziert werden (5, 23). Somit dient

die CMR der Diagnosesicherung und gleichzeitig der Risikostratifizierung bei Patienten mit TS. Die prognostische Ersteinschätzung der TS-Patienten ist essentiell, um das Behandlungskonzept entsprechend den individuellen Risiken zu adjustieren. Unabhängige Parameter sind notwendig, um einen ungünstigen Verlauf frühzeitig zu erkennen. Die Einschränkung der Herzleistung mittels Echokardiographie ist unter anderem ein unabhängiger Prädiktor für komplizierte Verläufe bei hospitalisierten TS-Patienten (101). Eine weitere Methode zur Abschätzung der Herzleistung ist die Strain-Analyse, die ein Maß für die Myokardkontraktilität darstellt (85). Grundsätzlich ist die Strain-Analyse als relative Längenänderung im Verhältnis zum Zeitpunkt des Ausgangszustands definiert (42). Mehrere klinische Untersuchungen zeigten, dass insbesondere die longitudinale Strain-Analyse des linken Ventrikels, also die longitudinale linksventrikuläre Funktion, eine optimierte Prognoseeinschätzung bei diversen kardiovaskulären Erkrankungen ermöglicht (26, 65, 85). Erste Daten legen nahe, dass die CMR-basierte longitudinale linksventrikuläre Funktion auch zur prognostischen Einschätzung von TS-Patienten geeignet ist (96). Diese Untersuchungen basieren jedoch auf einem kleinen Patientenkollektiv, wobei die longitudinale linksventrikuläre Funktion anhand einer technischen Methode untersucht wurde. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die prognostische Relevanz dreier unterschiedlicher Methoden der CMR-basierten Beurteilung der longitudinalen linksventrikulären Funktion bei Patienten mit TS zu evaluieren.

## 1.1 Takotsubo-Syndrom

### 1.1.1 Namensgebung

Dote et al. veröffentlichten 1990 erstmalig eine Fallserie über japanische Patientinnen in der Postmenopause, die sich mit akutem Thoraxschmerz und ischämietypischen Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) vorstellten. Bei allen Patientinnen der Fallserie konnte koronarangiographisch ein AMI ausgeschlossen werden, jedoch zeigten sich laevokardiographisch Wandbewegungsstörungen mit endsystolischer apikaler Kontraktilitätsschwäche bei erhaltener basaler Kontraktilität (19). Die endsystolische Silhouette erinnerte an die Form eines traditionell japanischen Fangbehälters für Tintenfische, dem „*Takotsubo*“, und erbrachte der neuen Entität ihren Namen, siehe Abbildung 1.



**Abbildung 1. Ballooning-Muster in der Laevokardiographie.**

Modifiziert nach Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Medizinische Klinik II, (20). Endsystolische Kontur des linken Ventrikels in der Laevokardiographie bei Patienten mit typischem apikalem Ballooning (A), mittventrikulärem Ballooning (B) und basalem Ballooning (C); fokale Dyskinesie nicht abgebildet; Abbildung einer japanischen Tintenfisch-Falle „*Takotsubo*“ (D);

Aufgrund der charakteristischen Kontraktilitätsstörung, aber auch dem häufigen Vorliegen eines emotionalen oder physischen Stressors im Vorfeld der klinischen Symptomatik, wurde das TS auch als „*Apical-Ballooning-Syndrome*“, „*Broken-Heart-Syndrome*“ oder „*Stress-Kardiomyopathie*“ beschrieben (88). Die Nomenklatur „*Takotsubo-Kardiomyopathie*“ der *American Heart Association* (58) wurde kontrovers betrachtet, da die eingeschränkte Pumpfunktion beim TS im Vergleich zu anderen Kardiomyopathien reversibel ist (67). Aktuell gibt es nach wie vor keinen endgültigen Konsens bezüglich einer einheitlichen Nomenklatur (34). Jedoch beschreibt der Terminus „*Takotsubo Syndrom*“ wohl am besten dieses heterogene Krankheitsbild (34, 55, 56, 67).

### 1.1.2 Epidemiologie

Das TS gilt als seltenes Krankheitsbild. Im Jahr 2008 war das TS in 0,02 % aller Fälle für eine Hospitalisierung in den USA ursächlich (16). Aktuell geht man davon aus, dass bei etwa 2 % der Patienten mit Verdachtsdiagnose STEMI eigentlich ein TS vorliegt (10, 34, 69). Der TS-Anteil bei weiblichen STEMI-Patienten beläuft sich hierbei schätzungsweise sogar auf 5-6 % (73). Epidemiologische Daten des Internationalen Takotsubo Registers (101) zeigen, dass annähernd 90 % aller TS-Patienten weiblich und über 66 Jahre sind, wobei etwa 80 % der TS-Patientinnen älter als 50 Jahre sind (101, 102). Mit steigendem Bewusstsein für das TS wird auch bei männlichen Patienten, vor allem im Rahmen körperlicher Traumata, häufiger die Diagnose eines TS gestellt (2). Anfänglich angenommen, dass das TS ausschließlich bei Patienten asiatischer Herkunft vorkäme, konnte diese Annahme mit Fallberichten von TS bei Patienten kaukasischer Herkunft widerlegt werden (17, 66, 89). Neuere Daten zur Auftrittswahrscheinlichkeit in

Abhängigkeit der Ethnie sind widersprüchlich sowie aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht aussagekräftig (34).

### 1.1.3 Prädispositionen und Risikofaktoren

Genetische Faktoren sind aufgrund berichteter familiärer Häufung und Hinweise auf einen relevanten Polymorphismus adrenerger Rezeptoren vermutet und untersucht worden (34, 36). Des Weiteren legt die deutliche Erkrankungshäufung unter Patientinnen in der Postmenopause nahe, dass eine hormonelle Prädisposition bei der Entwicklung eines TS eine Rolle spielen könnte (101). Das Sexualhormon Östrogen, dessen Freisetzung in der Postmenopause abnimmt, beeinflusst über unterschiedliche Rezeptoren und Signalwege den Tonus der Gefäßmuskulatur (78), wirkt antiinflammatorisch und somit vaso- und kardioprotektiv (64). Bisher fehlen jedoch systematische Daten, um die Kausalität zwischen Östrogenverhalten und TS abschließend klären zu können (34, 60). Darüber hinaus zeigten TS-Patienten eine erhöhte Prävalenz von neuropsychiatrischen Erkrankungen im Vergleich zu Patienten mit ACS gleichen Alters und Geschlechts (34). Entsprechend des Internationalen Takotsubo Registers litten 27 % der TS-Patienten gleichzeitig an einer akuten oder chronischen neurologischen Erkrankung oder hatten diese in der Vergangenheit. Psychiatrische Erkrankungen wie Angststörungen oder Depressionen waren in 42 % der TS-Patienten zu verzeichnen (34, 101).

## 1.1.4 Auslösende Faktoren

**Tabelle 1. Emotionale und physische Trigger bei Patienten mit TS.**

Auszug und modifiziert nach Ghadri et al. (34).

Emotionale Trigger	Physische Trigger
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychiatrische Grunderkrankung               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depression</li> <li>• Suizidalität</li> <li>• Posttraumatische Belastungsstörung</li> </ul> </li> <li>• Zwischenmenschliche Beziehungen/Trauer</li> <li>• Starke Emotionen</li> <li>• Umweltereignisse</li> <li>• „Happy Heart Syndrome“               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lottogewinn</li> <li>• Geburtstagsfeier</li> <li>• Hochzeit</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Anstrengung</li> <li>• Erkrankungen des zentralen Nervensystems               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebrale Blutung</li> <li>• Akute zerebrale Ischämie, TIA</li> <li>• Epilepsie, Krampfanfall</li> <li>• Migräne</li> <li>• Schädel-Hirn-Trauma</li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen des kardiovaskulären Systems               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Koronarobstruktion</li> <li>• Lungenarterienembolie</li> </ul> </li> <li>• Erkrankungen der Lunge und Luftwege</li> <li>• Erkrankungen des Verdauungstrakts</li> <li>• Phäochromozytom</li> <li>• Krebserkrankung und Chemotherapie</li> <li>• Operation und Allgemeinanästhesie</li> <li>• Schwangerschaft/Geburt</li> </ul>

TIA = Transitorische ischämische Attacke; TS = Takotsubo Syndrom;

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über mögliche Auslöser für ein TS. Bei etwa zwei Drittel der TS-Patienten lässt sich ein Trigger eruieren (101). Man unterscheidet zwischen einem primären TS, mit emotionalem Trigger oder ohne nachweisbare Auslöser, und einem sekundären TS, bei dem eine körperliche Stresssituation oder

andere Grunderkrankungen als physische Trigger identifiziert werden können (56). Ursprünglich wurden belastende, emotionale Ereignisse als häufigste Auslöser eines TS angenommen (19). Eine Auswertung des Internationalen Takotsubo Registers erbrachte jedoch, dass physische Trigger inklusive anderer Grunderkrankungen häufiger als Trigger nachweisbar waren (28 % versus 36 %) (32). Vor allem männliche Patienten entwickeln nach einem physischen Trigger ein sekundäres TS, das mit einer ungünstigeren Prognose vergesellschaftet ist (101). In früheren Diagnosekriterien als Ausschlusskriterium gewertet (57), zählt das Phäochromozytom nun zu möglichen physischen Triggern eines TS (32).

### 1.1.5 Pathophysiologie

Die konkreten pathophysiologischen Mechanismen des TS sind weiterhin nicht abschließend geklärt. Aktuell geht man am ehesten von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Trotz fehlendem Nachweis einer direkten Kausalität zwischen sympathischer Überaktivierung und TS gibt es zahlreiche Aspekte einer maßgeblichen Aktivierung des sympathischen Nervensystems und einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen im Rahmen eines TS. Die initiale Hypothese einer transienten myokardialen Ischämie im Rahmen einer Plaqueruptur und unmittelbaren Autolysierung wurde nach wiederholt fehlendem Nachweis wieder verlassen. Epikardiale Vasokonstriktionen konnten nur bei einigen TS-Patienten nachgewiesen werden, sodass dieser Mechanismus als zugrundeliegende Pathogenese ebenfalls verworfen worden ist.

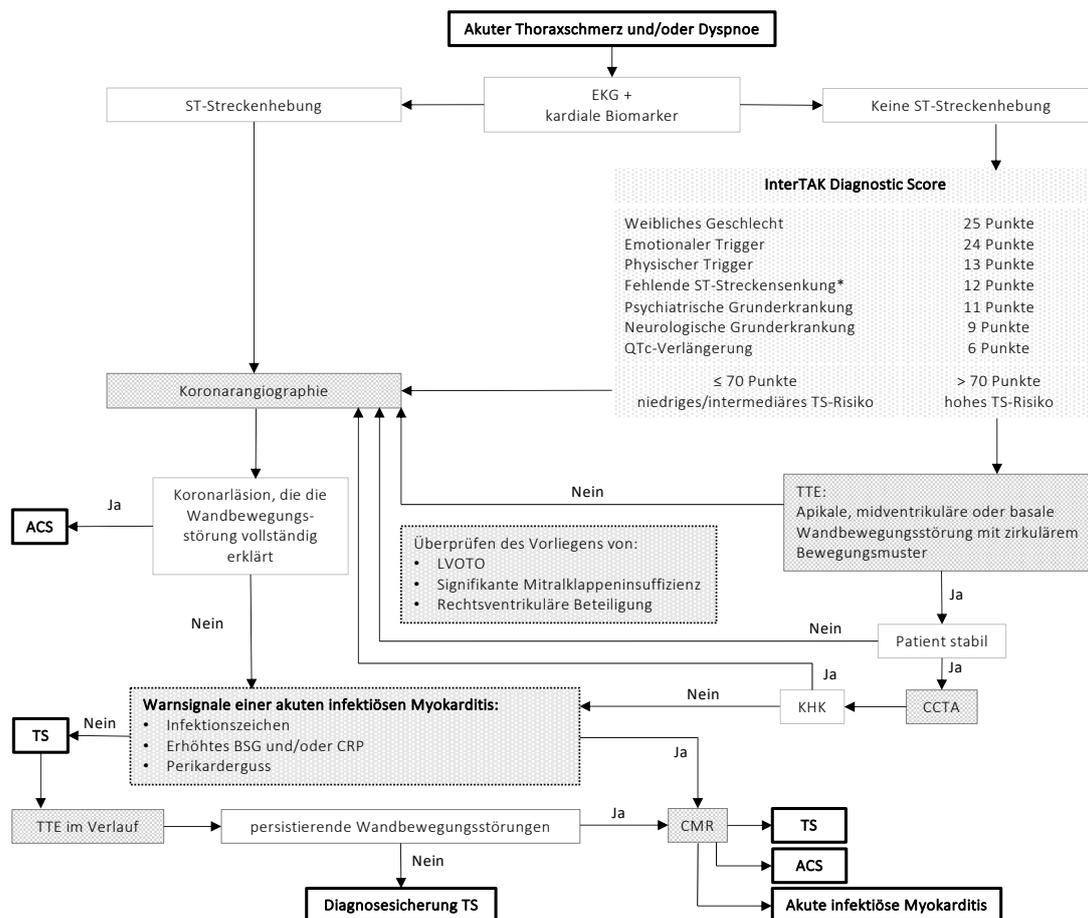
Eine zentrale Rolle scheint die akute Mikrozirkulationsstörung während eines TS zu sein. In fast allen TS-Patienten ist eine endotheliale Funktionsstörung nachzuweisen. Sowohl der mikrovaskuläre Blutfluss als auch die Koronarreserve

sind während der akuten Phase eines TS erniedrigt und sind zeitgleich mit einer verringerten Herzleistung assoziiert. Es bleibt jedoch unklar, ob die Mikrozirkulationsstörung ursächlich oder Folge des TS ist (34).

### 1.1.6 Klinische Präsentation

Das Leitsymptom der Patienten mit TS ist der akute Thoraxschmerz. Etwa 75 % aller Patienten mit TS berichten von akutem Thoraxschmerz, fast 50 % der Patienten geben unter anderem Luftnot an. Etwa 10 % der Patienten mit TS werden aufgrund einer Synkope hospitalisiert (101). Allerdings erfolgt die Präsentation häufig auch aufgrund von Komplikationen im Rahmen eines TS mit Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz oder eines kardiogenen Schocks (CS). Zu ihnen zählen die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOTO) und konsekutiver möglicher Aggravierung einer akuten und/oder chronischen Herzinsuffizienz mit Vorwärts- und/oder Rückwärtsversagen, eine neu aufgetretene oder zunehmende Mitralklappeninsuffizienz, das Vorliegen eines Thrombus im linken Ventrikel oder eine gedeckte Ruptur des linken Ventrikels (35). Durch maligne Herzrhythmusstörungen im Rahmen eines TS kann es zu einem CS bis zum Herzkreislaufstillstand kommen. Indessen gibt es auch atypische Verläufe, die fast symptomlos sind und meist inzidentell aufgrund neu aufgetretener EKG-Veränderungen oder plötzlichem Anstieg der kardialen Biomarker diagnostiziert werden (34). Sind Patienten bereits hospitalisiert, kann die Erstpräsentation eines TS von klassischen Symptomen abweichen. Es wird berichtet, dass vor allem männliche Patienten ein TS im Rahmen von Krankenhausaufenthalten entwickeln (35). Diese Verläufe sind meistens komplikationsträchtiger und führen häufiger zum Tod (43).

## 1.1.7 Diagnostik



**Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen bei TS.** Modifiziert nach Ghadri et al. (35).

ACS = akutes Koronarsyndrom; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit; CCTA = kardiale computertomographische Angiographie; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie; CRP = C-reaktives Protein; EKG = Elektrokardiogramm, InterTAK = Internationales Takotsubo Register; LVOTO = left ventricular outflow tract obstruction, Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes; QTc = Frequenzkorrigierte QT-Zeit; TTE = transthorakale Echokardiographie; TS = Takotsubo Syndrom; \*außer Ableitung aVR;

Aufgrund der ähnlichen klinischen Präsentation sollte bei Patienten mit Verdacht auf ein TS in erster Linie ein ACS, insbesondere ein AMI, ausgeschlossen werden. Ein schneller, nicht-invasiver und valider Test zur Bestätigung eines TS ist nicht

verfügbar. Die Durchführung einer Koronarangiographie ist daher bei allen Patienten mit möglichem TS erforderlich (34).

Abbildung 2 zeigt eine Übersicht des aktuell empfohlenen diagnostischen Algorithmus bei Patienten mit Verdacht auf TS (35). Unabhängig von der initialen Verdachtsdiagnose ist bei allen Patienten mit pektanginösen Beschwerden die umgehende Durchführung eines 12-Kanal-EKGs und die Abnahme von kardialen Biomarkern essentiell (3, 41, 76, 104). Zeigen sich hierbei signifikante ST-Streckenhebungen ist entsprechend der *European Society of Cardiology* eine umgehende Koronarangiographie mit Laevokardiographie zur weiteren Diagnostik und gegebenenfalls therapeutischen Revaskularisierung indiziert (41, 56).

#### *1.1.7.1 Internationale Takotsubo Diagnosekriterien*

Aufgrund der vielfältigen klinischen Präsentation und zur besseren Identifizierung wurden 2004 die *Mayo Clinic Diagnostic Criteria for Takotsubo Cardiomyopathy* vorgestellt (9), die 2008 ergänzt worden sind (70). Der Nachweis einer bisher unbekanntes koronaren Herzkrankheit (KHK) ist nach neuem Erkenntnisstand kein Ausschlusskriterium für die Diagnose eines TS (32, 34, 57). Es konnte gezeigt werden, dass die Koprävalenz einer KHK bei TS-Patienten bei 10-29 % liegt (49, 101, 107). Unter Anwendung der Mayo-Kriterien zur Diagnosestellung ist so in der Vergangenheit bei gleichzeitigem Vorliegen einer KHK möglicherweise die Diagnose eines TS fälschlicherweise nicht gestellt worden (34). Mittlerweile werden aktualisierte Diagnosekriterien empfohlen (34), siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2. Internationale TS Diagnosekriterien.** Modifiziert nach Ghadri et al. (34).**InterTAK Diagnosekriterien**

- 1) Transiente LV-Dysfunktion (Hypo-, A-, Dyskinesie) mit apikalen, mittventrikulären, basalen oder fokalen Wandbewegungsstörungen; RV-Beteiligung kann vorliegen; Übergang in unterschiedliche Wandbewegungsmuster ist möglich; Wandbewegungsstörungen überschreiten normalerweise über ein einzelnes koronares Versorgungsgebiet; selten liegt die fokale Bewegungsstörung innerhalb eines koronaren Versorgungsgebiets vor.
- 2) Ein emotionaler, physischer oder kombinierter Trigger kann im Vorfeld der klinischen Manifestation vorliegen, ist jedoch für die Diagnosestellung nicht notwendig.
- 3) Neurologische Erkrankungen, wie SAB, Schlaganfall, TIA, Krampfanfall, oder das Vorliegen eines Phäochromozytoms können Auslöser sein.
- 4) Vorliegen neuer EKG-Veränderungen, wie ST-Streckenelevation, ST-Streckensenkung, T-Wellen-Negativierung und QT-Verlängerung; in seltenen Fällen ist keine neue EKG-Veränderung nachweisbar.
- 5) Werte der kardialen Biomarker sind in den meisten Fällen moderat erhöht; in der Regel liegt eine deutliche Erhöhung des BNP vor.
- 6) Der Nachweis einer signifikanten KHK ist kein Widerspruch für ein TS.
- 7) Eine Myokarditis ist auszuschließen.
- 8) Überwiegend betroffen sind Frauen in der Postmenopause.

BNP = B-natriuretisches Peptid; EKG = Elektrokardiographie; InterTAK = Internationales Takotsubo Register; KHK = Koronare Herzkrankheit; LV = linksventrikulär; RV = rechtsventrikulär; SAB = Subarachnoidalblutung; TIA = Transitorische ischämische Attacke; TS = Takotsubo Syndrom;

### 1.1.7.2 InterTAK Diagnostic Score

Ghadri et al. stellten 2017 den *InterTAK Diagnostic Score* vor, der mittels epidemiologischer Daten des Internationalen Takotsubo Registers generiert wurde, siehe Tabelle 3 (32). Der Score ist so konzipiert, dass er frühzeitig erhoben werden kann, keiner weiteren Bildgebung bedarf und sich so die Vortestwahrscheinlichkeit

eines TS einschätzen lässt (32). Liegt der Punktwert über 70 ist die Wahrscheinlichkeit eines TS bei über 90 %. Bei Punktwerten unter 70 ist die Wahrscheinlichkeit eines TS gering und es sollte von einem ACS ausgegangen werden (32).

**Tabelle 3. InterTAK Diagnostic Score.** Modifiziert nach Ghadri et al. (35).

Parameter	Punkte
(1) Weibliches Geschlecht	25
(2) Emotionaler Trigger	24
(3) Physischer Trigger	13
(4) Fehlende ST-Strecken-Senkung	12
(5) Psychiatrische Grunderkrankung	11
(6) Neurologische Grunderkrankung	9
(7) QTc-Verlängerung	6

### 1.1.7.3 Elektrokardiogramm

Patienten mit TS weisen bei Erstpräsentation im EKG regelhaft sowohl Erregungsausbreitungs- als auch Erregungsrückbildungsstörungen auf (28). Aufgrund der variierenden Dyskinesie gibt es keine allgemeingültigen EKG-Veränderungen bei Patienten mit TS. Die Ausbreitung des betroffenen Areals, eine mögliche Involvierung des rechten Ventrikels und der Zeitpunkt der Erstvorstellung beeinflussen maßgeblich die elektrokardiographischen Befunde bei Erstpräsentation. Aufgrund häufiger linksventrikulärer Beteiligung sind EKG-Veränderungen vor allem in den präkordialen (V2-V5) und den Extremitätenableitungen wie II und aVR zu beobachten (35). ST-Streckenveränderungen in V1 und I, aVL sind bei einem TS möglich, jedoch eher mit einem Vorderwandinfarkt infolge eines akuten Gefäßverschlusses des

*Ramus interventricularis anterior* assoziiert. EKG-Veränderungen, die auf inferiore Ableitungen (II, III, aVF) begrenzt sind, sind für das TS untypisch (34, 35, 87). Eine ST-Streckenhebung ist in 44 % der TS-Fälle nachzuweisen und damit die häufigste EKG-Manifestation. Das Vorliegen von ST-Strecken-Senkungen (8 %), T-Wellen-Negativierungen (41 %), Linksschenkelblockierungen (5 %) und Verlängerung der QT-Zeit sind weitere mögliche elektrokardiographische Befunde bei TS-Patienten (101). Bei Patienten mit pektanginösen Beschwerden und neu aufgetretener QT-Zeit > 500 ms sollte ein TS in Betracht gezogen werden (104). Ähnlich wie bei Patienten mit ACS unterliegen die EKG-Befunde einer zeitlichen Dynamik. Initiale ST-Streckenhebungen können in T-Negativierungen und QT-Zeitverlängerungen umschlagen und sich nach Tagen oder Wochen entweder vollständig zurückbilden oder trotz normalisierter Herzleistung persistieren (6, 48, 50).

#### *1.1.7.4 Biomarker*

Bislang gibt es keinen spezifischen Biomarker zur Identifikation eines TS. Die Bestimmung kardialer Troponine sollte bei allen TS-Patienten direkt bei Aufnahme zum Ausschluss einer myokardialen Ischämie und zur weiteren Risikostratifizierung erfolgen (56). In über 95 % liegt eine Erhöhung der kardialen Troponine im Rahmen eines TS vor (104). Im Kontrast zur ausgedehnten myokardialen Dysfunktion liegt charakteristisch nur eine moderate Erhöhung der kardialen Troponine vor (104). Ein weiterer Aspekt ist, dass im Rahmen eines TS die maximalen Troponinwerte deutlich unterhalb der Werte liegen, wie sie bei einem AMI zu erwarten sind (34). Stark erhöhte Troponinwerte bei Aufnahme sind wiederum bei TS-Patienten mit einem ungünstigeren Verlauf assoziiert (56). Kardiale natriuretische Peptide, wie

das B-Natriuretische Peptid (BNP) oder das N-Terminale pro-BNP (NT-proBNP), sollten ebenfalls standardmäßig bestimmt werden (56). BNP und NT-proBNP sind bei TS-Patienten regelhaft erhöht und korrelieren im Vergleich zu den Troponinwerten besser mit dem Ausmaß der myokardialen Dysfunktion. Ein niedriges NT-proBNP geht mit einem günstigen Verlauf einher (56). Andere Biomarker, wie Katecholaminspiegel, finden vor allem in Studien Anwendung, wobei diese bisher nicht standardmäßig in der klinischen Routine bestimmt werden.

#### *1.1.7.5 Echokardiographie*

Die Echokardiographie dient bei Patienten mit TS der qualitativen und quantitativen Beurteilung der Myokarddysfunktion (35). Insbesondere in der Speckle-Tracking Echokardiographie (STE) können die vier unterschiedlichen Kontraktilitätsmuster des TS unterschieden werden, siehe Abbildung 1. Liegt der seltene fokale TS-Typ vor, ist umgehend ein ACS auszuschließen und die Durchführung einer CMR zum Ausschluss einer Myokarditis angezeigt (46). Zur Quantifizierung der Myokarddysfunktion eignet sich neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) die globale, longitudinale linksventrikuläre Strain-Analyse (GLS). Es konnte gezeigt werden, dass sich der GLS ähnlich der LVEF innerhalb von sechs Wochen normalisiert (53). Das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion mittels des GLS zeigte zudem eine Assoziation mit einer ungünstigeren Prognose bei Patienten mit TS (18). Die Echokardiographie ermöglicht zudem die Detektion von kardiovaskulären Komplikationen (35). Obwohl die Echokardiographie einen hohen Stellenwert in der Diagnostik des TS hat, gibt es untersuchungsspezifische Limitationen (51). Trotz standardisierter Abläufe sind die Ergebnisse und Interpretationen echokardiographischer Befunde untersucherabhängig. Vor allem

die exakte Beurteilung des rechten Ventrikels ist aufgrund dessen anatomischer Beschaffenheit und Lage im Situs eine Herausforderung (51, 54, 77).

#### *1.1.7.6 Kardiale Magnetresonanztomographie*

Anhand der CMR ist eine definitive Differenzierung zwischen TS, AMI und Myokarditis möglich (21). Darüber hinaus können mögliche Komplikationen, wie intraventrikuläre Thromben oder Begleitergüsse des Perikards oder der Pleura sicher erkannt werden (5, 23). Aufgrund der Untersuchungsmodalitäten ist die CMR als Diagnostikum in der Akutphase des TS teilweise nicht adäquat durchführbar, da es beispielsweise bei dyspnoischen Patienten zu Bewegungsartefakten und somit zu nicht aussagekräftigen Befunden kommen kann. Eine Durchführung in der subakuten Phase ist jedoch von großer Bedeutung. Neben regionalen Wandbewegungsstörungen kann mithilfe der CMR nahezu untersucherunabhängig das Ausmaß der ventrikulären Dysfunktion beurteilt werden und es ist sogar eine präzise Charakterisierung des Myokards hinsichtlich Ödem, Inflammation, Fibrose oder Nekrose möglich (5, 102). Die Gewebisdifferenzierung erfolgt vor allem durch den Bildkontrast und das Kontrastmittelverhalten (74). Die CMR ist insbesondere in der Darstellung und Beurteilung einer Mitbeteiligung des rechten Ventrikels der Echokardiographie überlegen (5, 23). Der Nachweis einer Beteiligung des rechten Ventrikels oder von fibrosierten Arealen ist mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert (35). Eitel et al. definierten anhand typischer bildmorphologischer Befunde CMR-Diagnosekriterien bei TS-Patienten. Darunter fallen spezifische regionale Wandbewegungsstörungen und das Vorhandensein eines Ödems bei gleichzeitigem Fehlen von später Kontrastmittelaufnahme (LGE) (23). Im Laufe der Jahre entwickelte sich die CMR von einer rein darstellenden

Untersuchungsmodalität zu einem Verfahren mit dem zusätzlich auch quantitative Messungen der kardialen Funktion möglich sind (85). Stiermaier et al. konnten eine Korrelation zwischen der LVEF und der longitudinalen linksventrikulären Funktion mittels *Feature Tracking* (FT) bei Patienten mit TS nachweisen und gleichzeitig zeigen, dass CMR-FT einen zusätzlichen prognostischen Nutzen bei Patienten mit TS aufweist (95). Welchen Einfluss andere CMR-basierte Analysen der longitudinalen linksventrikulären Funktion auf den prognostischen Nutzen bei TS-Patienten erbringen, wurde bisher nicht untersucht.

#### *1.1.7.7 Koronarangiographie und Laevokardiographie*

In der Koronarangiographie lässt sich in der Regel bei TS-Patienten keine ursächliche Läsion nachweisen (104). Im Gegensatz zu Patienten mit STEMI, treten die Wandbewegungsstörungen bei TS-Patienten in den meisten Fällen zirkulär auf und lassen sich keinem spezifischen Versorgungsgebiet einer singulären Koronararterie zuweisen. Die Darstellung der charakteristischen linksventrikulären Kontraktilitätsstörungen ist anhand der Laevokardiographie möglich (35), siehe Abbildung 1.

#### 1.1.8 Therapie

Bislang gibt es keine kausale Therapie des TS. Aufgrund der schwierigen Differenzierung zwischen ACS und TS bei medizinischem Erstkontakt ist bis zum Beweis des Gegenteils von einem ACS auszugehen und ein AMI auszuschließen (3, 41, 76). Ein kontinuierliches Monitoring ist bei allen TS-Patienten zur Detektion möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen, die vor allem in den ersten 48 Stunden auftreten, indiziert (33). Patienten mit TS sollten in ausgewiesenen Zentren

und je nach klinischem Zustand auf einer peripheren Station beziehungsweise auf einer Intermediate Care Station oder Intensivstation behandelt werden. Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren bei fehlenden randomisierten Studien auf Expertenmeinungen (35). Das individuelle Behandlungskonzept richtet sich nach der Schwere der klinischen Manifestation und basiert im Wesentlichen auf einer leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie. Langfristig sollten Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, KHK oder psychiatrische Grunderkrankungen kausal behandelt werden (35).

### 1.1.9 Prognose

Anfangs als prognostisch günstig angenommen, zählt das TS mittlerweile als potentiell lebensbedrohliche Erkrankung (56). Aktuellere Studien, wie die prospektive *SWEDE-HEART* Registerstudie (73) oder das *InterTAK*-Register (101), zeigten sogar, dass TS-Patienten eine vergleichbar ungünstige Prognose haben wie Patienten mit AMI. Trotz morphologisch normalisierter Ventrikelfunktion berichten einige TS-Patienten ohne vorliegende KHK nach der akuten Krankheitsphase weiterhin von pektanginösen Beschwerden, Belastungsdyspnoe und Palpitationen (25). Momentan gibt es keine anerkannten Algorithmen zur Identifizierung von Risikopatienten mit TS. Jedoch konnten Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (23, 35, 44).

## 1.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

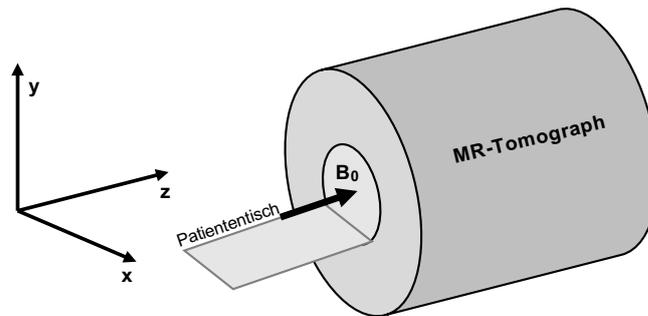
Die CMR zählt zu den nichtinvasiven, strahlenfreien Schnittbildverfahren. Ein wesentlicher Vorteil der CMR ist die Vielseitigkeit der Untersuchungsmodalität. Neben Anatomie und kardialer Funktion ist zudem auch eine Gewebscharakterisierung möglich (105). Weitere Vorteile der CMR sind die Reproduzierbarkeit und die Genauigkeit der akquirierten Daten (14). Technische Weiterentwicklungen, wie zum Beispiel die Verbesserung der Bildqualität, Entwicklung neuer Darstellungsmodalitäten und Verkürzung der Untersuchungsdauer, führten zur Erweiterung der Anwendungsgebiete der CMR. Innerhalb der letzten 20 Jahre hat die Relevanz der Magnetresonanztomographie (MR)-Bildgebung des kardiovaskulären Systems, insbesondere bei Kardiomyopathien, zugenommen (5, 52). Durch Weiterentwicklung designierter CMR-Empfängerspulen und Aufnahmetechniken, wie zum Beispiel EKG-getriggerte Aufnahmen, Gating und parallele Bildgebung, konnte die Bildqualität stetig verbessert werden. Nach wie vor wird die CMR mit neuen Möglichkeiten zur Verbesserung der Bildqualität und der Prozessoptimierung stetig weiterentwickelt (1). Im Folgenden wird sich vor allem auf den Einsatz der MR im klinischen Alltag bezogen.

### 1.2.1 Technischer Überblick

Die Grundlage der MR-Bildgebung ist das Phänomen des Kernspins. Obwohl alle Elemente einen Kernspin aufweisen, ist für die MR-Bildgebung vor allem der Kernspin von Wasserstoffmolekülen wesentlich (71, 74). Günstig für die MR-Signalgenerierung ist neben der natürlichen Häufigkeit von Wasserstoff in

organischen Verbindungen die hohe Eigenempfindlichkeit der Wasserstoffprotonen für kernmagnetische Resonanz, auch Kernspinresonanz genannt (74). Man unterscheidet zwischen offenen und geschlossenen MR-Tomographen. Im Folgenden wird ausschließlich auf geschlossene Systeme mit einer zentralen Bohrung eingegangen. Ein MR-Tomograph beinhaltet insgesamt drei Magnete, die sich durch ihre Feldstärken und Ausrichtung des jeweiligen Magnetfeldes unterscheiden. Es wird zwischen der Hauptmagnetspule, jeweils drei Gradientenfeldspulen und einer Radiofrequenzspule (Rf-Spule) unterschieden. Diese Aufteilung dient zur Signalgenerierung und der Ortskodierung der evozierten MR-Signale. Die Feldstärke eines MR-Tomographen, angegeben in Tesla  $T$ , bezieht sich auf die Feldstärke des konstanten Hauptmagnetfeldes  $B_0$ , welches entlang der Patientenlängsachse ausgerichtet ist. Sie wird entsprechend eines Koordinatensystems auch als z-Achse bezeichnet, siehe Abbildung 3. Die drei Gradientenfeldspulen sind entlang der x-, y- und z-Achsen ausgerichtet. Die erzeugten Magnetfelder sind im Vergleich zum Hauptmagnetfeld nicht permanent, sondern können je nach Untersuchung unabhängig voneinander kurzfristig an- und ausgeschaltet werden. Das entstehende Gradientenmagnetfeld summiert sich auf das Hauptmagnetfeld  $B_0$  und erzeugt so ein Gefälle der Magnetfeldstärke des Hauptmagnetfeldes  $B_0$ . Die Rf-Spule generiert ein Magnetfeld  $B_1$ , welches in einer Frequenz im Megahertz- oder Rf-Bereich oszilliert. Man spricht hier auch von kurzen Rf-Impulsen. Aus der Kombination von Hauptmagnetfeld  $B_0$  und dem oszillierenden  $B_1$ -Feld entstehen die MR-Signale. Die evozierten MR-Signale werden mithilfe des Gradientenmagnetfeldes ortskodiert und durch eine Rf-Empfängerspule detektiert. Zur Optimierung der Bildqualität werden spezifische Rf-Empfängerspulen für die

jeweiligen Untersuchungsgebiete verwendet. Anschließend erfolgt die Datenprozessierung der MR-Signale zu einem MR-Bild (74).



**Abbildung 3: Schematische Darstellung eines MR-Tomographen.**

Modifiziert nach Ridgway et al. (74). Schema eines geschlossenen MR-Tomographen mit entsprechenden Koordinatenachsen;  $B_0$  = Hauptmagnetfeld; MR = Magnetresonanz;

### 1.2.2 Myokardiale Strain-Analyse

Die Bestimmung der Herzleistung wird im klinischen Alltag meistens anhand der LVEF durchgeführt und dient zur Risikostratifizierung bei zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen (59). Sie berechnet sich vereinfacht aus dem enddiastolischen (EDV) und endsystolischen (ESV) linksventrikulären Herzvolumen (51), wobei das linksventrikuläre Volumen in der Regel biplan nach Simpson bestimmt wird (81).

$$LVEF = \frac{EDV - ESV}{EDV} [\%]$$

Patienten mit kardialen Risikofaktoren, wie zum Beispiel arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus oder Adipositas, können jedoch infolge von Mikrotraumata

subklinische Myokardveränderung im Bereich des Endokards ausbilden, die die myokardiale Deformität frühzeitig einschränken (13, 15). Die LVEF ist bei diesen Patienten oftmals noch erhalten. Die myokardiale Strain-Analyse stellt eine Methode zur Identifizierung dieser subklinischen Myokarddysfunktion bei noch erhaltener LVEF dar (13, 29, 45). Grundsätzlich beschreibt eine Strain-Analyse eine quantitative Deformitätsänderung eines Körpers unter Krafteinwirkung (42, 85) und ermöglicht so die Beurteilung der Myokardfunktion (51, 81). In der Echokardiographie hat sich zunehmend die STE zur Bestimmung des myokardialen Strains etabliert (29). Die STE ist ein doppler- und einschallwinkelunabhängiges Verfahren, welches entsprechend der Algorithmen der jeweiligen Gerätehersteller echokardiographische Bilddaten verarbeitet und somit Rückschlüsse zur Myokarddeformität ermöglicht (4). Hierfür werden Regionen im Myokard, sogenannte *Speckles*, automatisch erfasst und während des Herzzyklus verfolgt. Über die zeitliche Lageveränderung der *Speckles* wird softwarebasiert analysiert, ob sich die jeweiligen Myokardsegmente verkürzen, verlängern oder unverändert bleiben (13). Nichtsdestotrotz gibt es untersuchungsbedingte, technische Limitationen der STE, wie ein eingeschränktes Schallfenster oder das Fehlen der Charakterisierung des myokardialen Gewebes, die mit der CMR überwunden werden können (62).

Ähnlich der STE wurden dementsprechend auch myokardiale Strain-Analysen für die CMR entwickelt. Erstmals war dies Ende der 1980er Jahre durch das sogenannte *Tagging* im CMR möglich (85, 109). Dies erforderte jedoch die Durchführung von zusätzlichen CMR-Sequenzen. Die Etablierung des *Taggings* in der klinischen Praxis erwies sich aufgrund der zusätzlichen zeitaufwendigen Datenakquirierung zunächst als schwierig (42, 85). Daher wurde eine neue

---

Methode zur Strain-Analyse entwickelt, das CMR-FT. CMR-FT ist eine semiautomatisch-softwaregestützte Deformitätsanalyse und erlaubt mittels Post-processing eine Quantifizierung der biatrialen und biventrikulären Funktion in Hinblick auf Kontraktilität, Torsion und Synchronisation (85). Das Prinzip beruht auf einer automatisierten Erfassung der endo- und epikardialen Konturen während des Herzzyklus (85). Im Gegensatz zur STE werden hier also die Myokardgrenzen und nicht myokardiale *Speckles* über die Zeit verfolgt (13). CMR-FT wird offline anhand von sogenannten Steady State Free Precession-(SSFP)-Sequenzen durchgeführt. Die zusätzliche Akquirierung von zeitaufwändigen Sequenzen ist daher nicht erforderlich. CMR-FT führte somit zu einer deutlichen Verkürzung der Scandauer im Vergleich zu Protokollen mit *Tagging* (40, 85). CMR-FT wurde in zahlreichen Untersuchungen bei unterschiedlichen Formen der Kardiomyopathie hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit untersucht (13). Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) zeigten Strain-Analysen sowohl basierend auf STE als auch CMR-FT zusätzlichen prognostischen Nutzen und konnten das Auftreten von Komplikationen besser vorhersagen (13, 62). Der GLS mittels CMR-FT konnte als unabhängiger Prädiktor, neben bereits etablierten Parametern wie klinische Präsentation, kardiale Biomarker oder die Standard-CMR, zur Prognoseabschätzung bei DCM ermittelt werden (8, 13). Bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) korrelierte das klinische Outcome ebenfalls mit Einschränkungen des GLS (72).

Eine weitere Möglichkeit der CMR-basierten myokardialen Strain-Analyse ist *Tissue Tracking* (CMR-TT). Diese Methode wird ebenfalls an routinemäßig durchgeführten SSFP-Sequenzen angewendet und beruht ähnlich wie die STE auf einer Verfolgung von intramyokardialen Markern während des Herzzyklus.

Gavara et al. bestätigten ebenfalls den prognostischen Nutzen der GLS-Bestimmung mittels CMR-TT bei Patienten mit STEMI (31). Da sich in Studien insbesondere der longitudinale Strain als klinisch bedeutsam erwies, entwickelten Riffel et al. eine alternative CMR-basierte Methode zur Bestimmung der longitudinalen linksventrikulären Funktion, die nahezu softwareunabhängig und weniger zeitintensiv durchgeführt werden kann (75). Diese wird als *long axis strain* (LAS) bezeichnet (75). Hierzu wird in der longitudinalen Schnittebene sowohl im Vier- als auch im Zweikammerblick während der Enddiastole und Endsystole der Abstand zwischen dem Mittelpunkt einer Verbindungslinie der Mitralklappenansätze und der äußersten, epikardialen Kontur des linksventrikulären Apex gemessen (75). Entsprechend der Berechnung des Strains beschreibt der LAS einen Quotienten aus der Differenz der enddiastolischen und endsystolischen Abstände und des Abstandes in der Enddiastole (75). Nach der Multiplikation mit 100 wird er als Prozentsatz angegeben und hat ein negatives Vorzeichen (75).

$$LAS = \frac{L_s - L_d}{L_d} * 100 [\%]$$

Der finale LAS errechnet sich als Durchschnitt der LAS-Werte des Vier- und Zweikammerblicks (75). Der GLS zeigt bei Patienten mit nur geringgradiger Myokarddysfunktion eine bessere Trennschärfe als alleinig die LVEF und hat einen prognostischen Mehrwert bei der Beurteilung von Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz (45). In klinischen Studien zeigte sich der GLS mittels CMR im Vergleich zur LVEF als sensitiver und frühzeitiger Marker für kontraktile Dysfunktion (40, 47, 85). Der prognostische Mehrnutzen des GLS konnte ebenfalls im direkten Vergleich zur LVEF gezeigt werden (85, 93). Schuster et al. konnten demonstrieren, dass bei Patienten mit AMI der LAS einen zusätzlichen

prognostischen Nutzen hat und zur verbesserten Risikostratifizierung beiträgt (83). Nach Stiermaier et al. hat der GLS im CMR-FT ebenfalls möglicherweise einen zusätzlichen prognostischen Nutzen bei TS-Patienten (95). Der prognostische Nutzen von sowohl LAS als auch CMR-TT bei TS wurde bisher nicht untersucht.

### 1.3 Fragestellung

Obwohl sich die systolische Myokardfunktion nach einem TS innerhalb einiger Wochen vollständig erholt, ist die Prognose bei einigen Patienten ungünstig (73, 101). Studien legen nahe, dass die kurz- und langfristige Mortalität ungefähr mit der nach einem akuten Myokardinfarkt vergleichbar ist. Für ein optimales Management ist eine zeitnahe und korrekte Diagnosestellung sowie eine Risikobeurteilung hinsichtlich eines ungünstigen Verlaufs essentiell. Die CMR liefert wertvolle differentialdiagnostische Zusatzinformationen bei möglichem TS und ist demnach, sofern keine Kontraindikationen bestehen, mittlerweile ein obligater Bestandteil im Rahmen der Abklärung dieser Patienten (21). Neben der diagnostischen Information können im Rahmen der CMR auch zahlreiche Marker zur Abschätzung der Prognose ermittelt werden. Die prognostische Relevanz von quantitativen CMR-basierten Deformitätsanalysen, insbesondere des GLS, konnte für zahlreiche kardiovaskuläre Krankheitsbilder gezeigt werden. In Bezug auf das TS liegen jedoch kaum Daten vor. Ziel der Arbeit ist daher eine umfassende CMR-basierte Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion bei TS-Patienten. Hierfür werden drei unterschiedliche Methoden zur Quantifizierung des GLS bei Patienten, die im Rahmen eines akuten TS eine CMR erhielten, eingesetzt und hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit beurteilt. Die Ergebnisse der longitudinalen linksventrikulären Funktion sollen zudem mit etablierten klinischen und funktionellen Prognosemarkern in Kontext gesetzt werden, um den unabhängigen prognostischen Wert der unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der longitudinalen linksventrikulären Funktion bei TS-Patienten zu ermitteln.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Grundlage für diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse des TS-Registers der Herzzentren Leipzig und Lübeck, in welches zwischen 2004 und 2019 insgesamt 347 Patienten mit TS eingeschlossen wurden. Die primäre Vorstellung der Patienten an beiden Studienzentren erfolgte zum einen durch externe Einweisung zur weiteren Abklärung kardiorespiratorischer Symptome, zum anderen durch hausinterne Verlegung in die kardiologischen Kliniken, wenn die Patienten im Vorfeld aufgrund anderer Beschwerden hospitalisiert worden waren. Die TS-Diagnosestellung erfolgte bis 2015 anhand der Mayo-Kriterien (70) und danach anhand der aktualisierten Diagnoseempfehlungen nach Lyon et al. (56). Alle Patienten erhielten ein 12-Kanal-EKG, eine Bestimmung kardialer Biomarker, eine Echokardiographie und eine Herzkatheter-Untersuchung, wobei sich der Untersuchungszeitpunkt der Herzkatheter-Untersuchung patientenindividuell nach Klinik und elektrokardiographischer Präsentation richtete. Eine CMR wurde an beiden Zentren routinemäßig entsprechend der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse durchgeführt, sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Der Untersuchungszeitpunkt richtete sich hierbei ebenfalls nach dem klinischen Zustand der Patienten und wurde meistens in der subakuten Phase durchgeführt. Entsprechend der CMR-Kriterien für TS (23) wurde die Diagnose so gesichert beziehungsweise relevante Differentialdiagnosen, wie Spontanlyseinfarkt oder Myokarditis, ausgeschlossen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die jeweiligen TS-Register sind von den Ethikkommission vor Ort genehmigt (Aktenzeichen der Ethikkommission Lübeck 19-341) und der Einschluss der Patienten erfolgte nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis der einzelnen Teilnehmer.

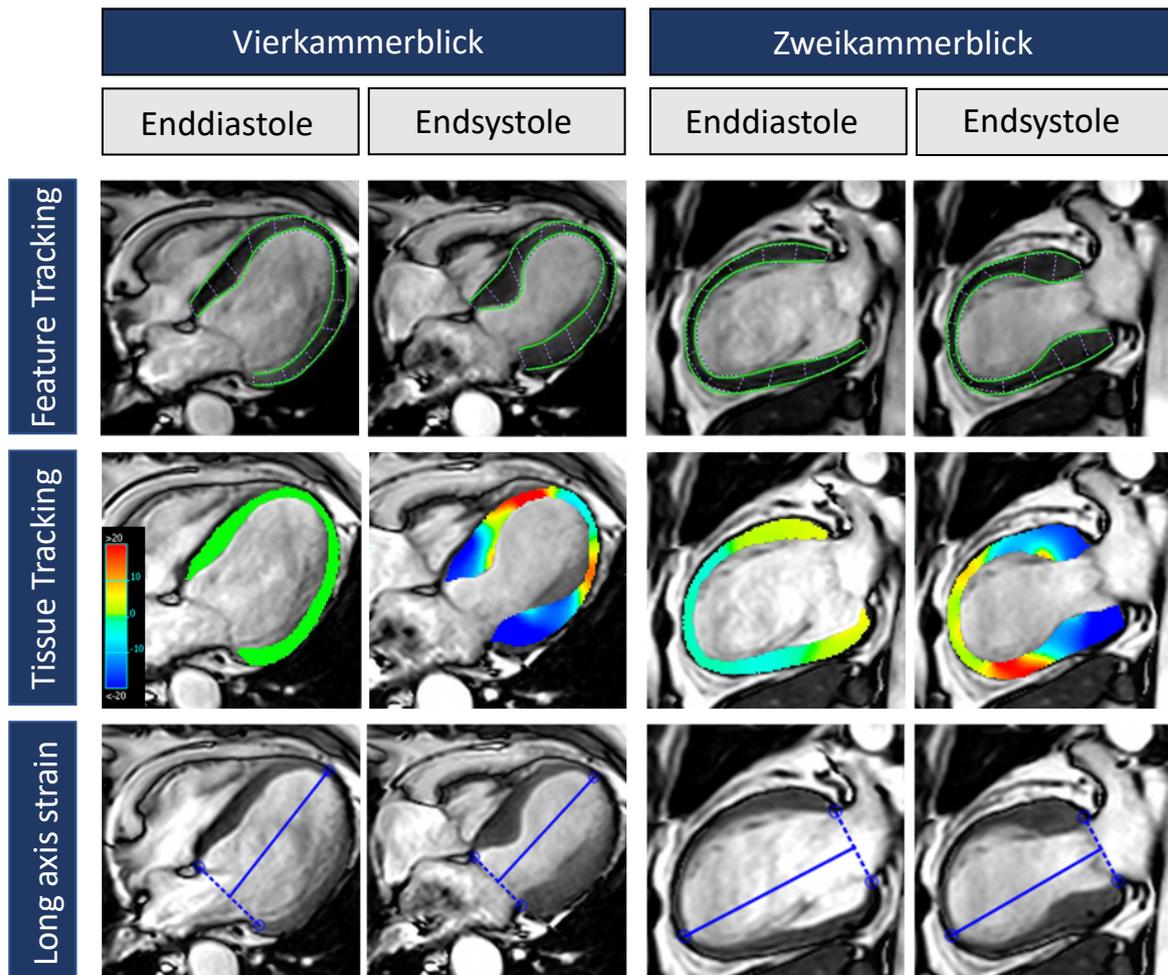
## 2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie

### 2.2.1 CMR-Durchführung und -Analyse

Die CMR-Bildgebung erfolgte an 1,5 T oder 3,0 T MR-Tomographen nach standardisiertem Protokoll, welches folgende MR-Sequenzen beinhaltet:

- (1) *ECG-gated balanced SSFP*-Sequenzen im Zwei- und Vierkammerblick sowie in kontinuierlichen Kurzachsenschnitten zur Beurteilung der kardialen Funktion.
- (2) T2-gewichtete *Triple Short Tau Inversion Recovery (STIR)*-Sequenzen in kontinuierlichen Kurzachsenschnitten zur Evaluation eines myokardialen Ödems.
- (3) T1-gewichtete *Inversion Recovery Gradient Echo* Sequenzen im Zwei- und Vierkammerblick sowie in kontinuierlichen Kurzachsenschnitten 10 bis 15 Minuten nach Gadolinium-haltiger Kontrastmittelgabe (LGE-Sequenzen) zum Ausschluss von Fibrose oder Narben.

Die Quantifizierung der LVEF und die Auswertung des myokardialen Ödems beziehungsweise einer myokardialen Fibrose erfolgte in der kurzen Achse. Das Verhältnis der T2-Signalintensität wurde anhand eines direkten Vergleichs der durchschnittlichen Signalintensität des Myokards mit der Signalintensität der umgebenden Skelettmuskulatur in derselben Schnittebene berechnet. Zur Detektion eines myokardialen Ödems wurde ein Grenzwert von  $\geq 1,9$  für das Verhältnis der T2-Signalintensität festgelegt. Als signifikantes myokardiales LGE wurde eine Gadolinium-Anreicherung von  $> 5$  Standardabweichungen im Vergleich zum gesunden Myokard definiert. Die Begutachtung und Auswertung der CMR-Scans erfolgte offline an einem dafür eingerichteten Arbeitsplatz und anhand einer zertifizierten CMR-Software (cmr42, Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Alberta, Canada).



**Abbildung 4. Unterschiedliche Methoden der longitudinalen linksventrikulären Funktion.**

Drei unterschiedliche Methoden zur CMR-basierten longitudinalen linksventrikulären Funktion bei einer 68-jährigen Patientin mit TS und typischer apikaler Kontraktilitätsstörung. Während die LVEF nur geringgradig reduziert war (42 %), zeigten FT-GLS (-7,9 %), TT-GLS (-8,1 %) und LAS (-9,6 %) eine stark eingeschränkte longitudinale Kontraktilität des linken Ventrikels.

## 2.2.2 Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion

Die CMR-basierte longitudinale linksventrikuläre Strain-Analyse zur Bestimmung des GLS wurde anhand von drei unterschiedlichen Methoden erhoben. Die Erhebung der Strain-Werte erfolgte ausschließlich anhand der SSFP-Sequenzen, zusätzliche Sequenzen wurden hierfür nicht verwendet. Der GLS wurde mittels CMR-FT (FT-GLS), dem Tissue-Tracking (TT-GLS) und dem LAS analysiert, siehe Abbildung 4. Die Quantifizierung mittels CMR-FT erfolgte am Herzzentrum Göttingen mittels validierter Software, die bereits in vorhergehenden Studien verwendet wurde (2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2. TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Deutschland) (83, 84, 86). Hierzu wurden im Zwei- und Vierkammerblick der SSFP long-axis Sequenzen während der Enddiastole die endokardialen Konturen manuell mittels *point-and-click* Verfahren markiert. Im Anschluss erfolgte eine softwarebasierte automatische Registrierung der Endokardkonturen des gesamten Herzzyklus. Um ein adäquates Tracking zu gewährleisten, erfolgte eine visuelle Kontrolle und gegebenenfalls manuelle Nachjustierung der Endokardmarkierung. Der endgültige FT-GLS eines Scans errechnete sich aus dem Durchschnitt von insgesamt drei voneinander unabhängigen CMR-FT-Messungen.

Die Berechnung des TT-GLS und des LAS erfolgte am Universitären Herzzentrum Lübeck mithilfe der cmr42-Software (Circle Cardiovascular Imaging Inc, Calgary, Alberta, Canada). Zur Bestimmung des TT-GLS erfolgte zunächst die manuelle Erfassung der linksventrikulären, endo- und epikardalen Konturen im Zwei- und Vierkammerblick jeder Einzelaufnahme der jeweiligen SSFP-Sequenzen in allen Phasen und Schichten. Im Anschluss erfolgte die automatische Berechnung des TT-GLS basierend auf dem softwareeigenen Algorithmus für den gesamten

Herzzyklus. Zur Berechnung des finalen TT-GLS eines Scans wurde der Durchschnitt aus den jeweils kleinsten Strain-Werten des Zwei- und Vierkammerblickes verwendet (30). Die Berechnung des LAS erfolgte sowohl anhand des Vier- als auch Zweikammerblickes der Längsachse, wobei die Abstände zwischen dem Mittelpunkt der Verbindungslinie des Mitralklappenansatzes und der äußersten epikardialen Kontur des linksventrikulären Apex während der Enddiastole und Endsystole gemessen wurden. Der endgültige LAS errechnete sich aus dem Quotienten der Differenz aus beiden Abständen und des maximalen Abstands in der Enddiastole, siehe 1.2.2.

## 2.3 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtsterblichkeit der eingeschlossenen Patienten festgelegt, wobei zwischen kardiovaskulärer, nicht-kardiovaskulärer und unklarer Todesursache unterschieden wurde. Als kardiovaskuläre Todesursache wurde Tod infolge myokardialer Ischämie, Herzinsuffizienz, maligner Herzrhythmusstörungen, plötzlichen Herztodes, zerebrovaskulärer Komplikationen, Lungenarterienembolien oder anderen vaskulären Komplikationen zusammengefasst. Die Erfassung des primären Endpunkts erfolgte über die Auswertung vorliegender klinischer Daten aus ambulanten Kontrollterminen in den jeweiligen Kliniken oder wurden telefonisch bei den Patienten, Angehörigen oder behandelnden Ärzten eingeholt. Lagen keine konkreten Informationen über die Todesumstände vor, wurde die Todesursache als unklar definiert.

## 2.4 Statistische Analyse

Kategoriale Variablen wurden als Anzahl und Prozent angegeben und mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Kontinuierliche Variablen waren im Shapiro-Wilk-Test überwiegend nicht normalverteilt und wurden daher als Median mit den entsprechenden Interquartilsabständen (IQR) angegeben. Gruppenvergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test. Patientencharakteristika und Werte der CMR-basierten longitudinalen linksventrikulären Funktion wurden für alle Studienteilnehmer angegeben. Es erfolgte ein Vergleich der Patientencharakteristika und der Strain-Werte der überlebenden und der zum Zeitpunkt des Follow-Ups verstorbenen Studienteilnehmer mittels Mann-Whitney-U-Test. Unter Anwendung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman wurde die Korrelation zwischen LVEF und den drei unterschiedlichen Methoden zur longitudinalen linksventrikulären Funktion untersucht. Die Intra- und Interuntersucher-Variabilität wurde anhand zehn zufällig ausgewählter Patienten aus der Gesamtkohorte untersucht. Hierzu wurden eine Bland-Altman-Analyse, die Bestimmung des Variationskoeffizienten (CoV) und des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) durchgeführt. Ein sehr hohes Übereinstimmungsniveau wurde als ICC von  $> 0,74$  definiert.

Es wurden Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven erstellt, anhand derer die Grenzwerte zur optimalen prognostischen Einschätzung mittels Youden-Index berechnet wurden. Entsprechend der Grenzwerte erfolgte eine Stratifizierung der Studienpopulation mit anschließender Analyse der Langzeitmortalität mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Rank-Test. In einer univariaten und schrittweise multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden Prädiktoren für die Mortalität

identifiziert. Die Hazard Ratio (HR) wurde mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95 % angegeben. Die univariate Regressionsanalyse erfolgte mit allen erhobenen Patientencharakteristika wie auch allen CMR-Befunden. Dabei signifikante Prädiktoren mit  $p < 0,05$  wurden in die multivariate Regressionsanalyse eingeschlossen. Ein zweiseitiger p-Wert von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Abschließend wurden die erhobenen Strain-Werte unter Berücksichtigung der jeweiligen Todesursache hinsichtlich des prognostischen Nutzens analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 23.0 (IBM, Armonk, New York, USA) und MedCalc Version 19.2.1. (MedCalc Software, Ostende, Belgien).

---

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Von den verfügbaren Registerpatienten (n = 347) wurden insgesamt 147 (42 %) retrospektiv mit vollständigem CMR-Datensatz zur Erhebung der CMR-basierten longitudinalen linksventrikulären Funktion identifiziert und eingeschlossen, wobei 125 Patienten am Herzzentrum in Leipzig und 22 Patienten am Universitären Herzzentrum Lübeck behandelt worden waren. Die Dauer zwischen Krankenhausaufnahme und Durchführung der CMR-Untersuchung betrug im Median 2 Tage (IQR 2 bis 4 Tage). Daten zum klinischen Follow-Up standen bei 138 Patienten (94 %) im Median nach 3 Jahren (IQR 1,6 bis 5,3 Jahre) zur Verfügung. Die Gesamtmortalität lag bei insgesamt 12,9 %, wobei in 26,3 % der Todesfälle die Ursache auf kardiovaskuläre Komplikationen zurückzuführen war. In 36,8 % der Fälle war die Todesursache nicht-kardiovaskulär und in 36,8 % der Fälle ungeklärt.

### 3.2 Patientencharakteristika

Die eingeschlossenen Patienten entsprachen einer typischen Population von TS-Patienten mit überwiegend weiblichen Patientinnen in der Postmenopause und einem nachvollziehbaren auslösenden Ereignis in etwa zwei Drittel der Fälle, siehe Tabelle 4. Eine apikale Kontraktilitätsstörung zeigte sich am häufigsten, welche zu einer Verringerung der LVEF im Median auf 47 % (IQR 41 % bis 53 %) zum Zeitpunkt der Hospitalisierung führte. Die vollständige Wiederherstellung der LVEF

wurde bei allen Teilnehmern im Verlauf mittels TTE festgestellt. Patienten, die im Rahmen der Nachuntersuchung als verstorben erfasst worden sind, waren signifikant älter ( $p = 0,006$ ) und wiesen eine höhere Rate an physischen Triggerfaktoren ( $p = 0,002$ ) auf. Als relevante Komorbiditäten wurden das Vorhandensein von Diabetes mellitus ( $p = 0,011$ ) und maligner Grunderkrankungen ( $p = 0,003$ ) identifiziert. Darüber hinaus war die Anzahl der Patienten mit Vorhofflimmern ( $p = 0,023$ ) und konsekutiver oraler Antikoagulationstherapie ( $p = 0,034$ ) bei den verstorbenen Patienten signifikant höher. Hinsichtlich der Medikation bei Entlassung aus der stationären Behandlung zeigte sich, dass eine Behandlung mit Diuretika bei verstorbenen TS-Patienten im Vergleich zu den Überlebenden höher war ( $p = 0,030$ ). Es zeigte sich außerdem eine erhöhte Mortalität beim männlichen Geschlecht ( $p = 0,040$ ), siehe Tabelle 4.

**Tabelle 4. Patientencharakteristika.**

Die Daten wurden als n/N (%) oder Median (IQR) dargestellt. p-Werte wurden zum Zeitpunkt des Follow-Ups zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten berechnet. Die Daten von insgesamt n = 9 Patienten standen für das Langzeit-Follow-Up nicht zur Verfügung.

	<b>Alle Patienten</b> (n = 147)	<b>Überlebende Patienten</b> (n = 119)	<b>Verstorbene Patienten</b> (n = 19)	<b>p</b>
Alter (Jahre)	72 (61; 78)	71 (61; 77)	77 (72; 82)	0,006
Männliches Geschlecht	13/147 (8,8)	8/119 (6,7)	4/19 (21,1)	0,040
Arterielle Hypertonie	122/147 (83,0)	97/119 (81,5)	17/19 (89,5)	0,395
Diabetes mellitus	33/147 (22,4)	20/119 (16,8)	8/19 (42,1)	0,011
Hypercholesterinämie	31/147 (21,1)	26/119 (21,8)	5/19 (26,3)	0,665
Rauchen	28/147 (19,0)	23/119 (19,3)	3/19 (15,8)	0,714
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25 (22; 29)	25 (22; 29)	24 (21; 27)	0,440
Vorhofflimmern	24/147 (16,3)	14/119 (11,8)	6/19 (31,6)	0,023
Malignom	27/147 (18,4)	17/119 (14,3)	8/19 (42,1)	0,003
Auslösendes Ereignis	97/147 (66,0)	75/119 (63,0)	16/19 (84,2)	0,070
Emotional	37/147 (25,2)	33/119 (27,7)	2/19 (10,5)	0,109
Physisch	60/147 (40,8)	42/119 (35,3)	14/19 (73,7)	0,002
ST-Elevation	50/142 (35,2)	36/115 (31,3)	9/19 (47,4)	0,170
Killip-Klassifikation bei Hospitalisierung				0,519
I	114/147 (7,6)	95/119 (79,8)	14/19 (73,7)	
II	25/147 (17,0)	18/119 (15,1)	5/19 (26,3)	
III	2/147 (1,4)	1/119 (0,8)	-	
IV	6/147 (4,1)	5/119 (4,2)	-	

Fortsetzung Tabelle 4. Patientencharakteristika.

	<b>Alle Patienten</b> (n = 147)	<b>Überlebende Patienten</b> (n = 119)	<b>Verstorbene Patienten</b> (n = 19)	<b>p</b>
Ballooning				0,165
Apikal	96/147 (65,3)	74/119 (62,2)	16/19 (84,2)	
Mittventrikulär	48/147 (32,7)	42/119 (35,3)	3/19 (15,8)	
Basal	3/147 (2,0)	3/119 (2,5)	-	
LVEF initial (%)*	47 (41; 53)	48 (41; 53)	47 (40; 49)	0,570
LVEF Follow-Up (%)*	60 (55; 66)	60 (55; 65)	58 (50; 69)	0,394
Hospitalisierung (Tage)	5 (3; 7)	5 (3; 7)	4 (3; 7)	0,566
Medikation bei Entlassung				
Acetylsalicylsäure	64/146 (43,8)	52/119 (43,7)	7/18 (38,9)	0,701
Clopidogrel	16/146 (11,0)	14/119 (11,8)	1/18 (5,6)	0,432
Orale Antikoagulation	19/146 (13,0)	12/119 (10,1)	5/18 (27,8)	0,034
Beta-Blocker	141/146 (96,6)	115/119 (96,6)	17/18 (94,4)	0,644
ACE Inhibitor / AT-R Blocker	141/146 (96,6)	114/119 (95,8)	18/18 (100)	0,376
Aldosteronantagonist	32/146 (21,9)	27/119 (22,7)	3/18 (16,7)	0,565
Diuretika	80/146 (54,8)	60/119 (50,4)	14/18 (77,8)	0,030
Statine	57/146 (39,0)	46/119 (38,7)	7/18 (38,9)	0,985

ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT-R = Angiotensinrezeptor; BMI = Body Mass Index; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion;

\* analysiert mittels transthorakaler Echokardiographie;

### 3.3 CMR-basierte Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion

In der untersuchten Studienpopulation waren die standardmäßig erhobenen CMR-Befunde, inklusive der LVEF, bei den überlebenden und verstorbenen TS-Patienten vergleichbar, siehe Tabelle 5. Die Beurteilung des Vorliegens eines myokardialen Ödems konnte bei 125 der 147 Patienten (85 %) mit adäquater Bildqualität der T2-gewichteten Sequenzen durchgeführt werden, siehe Tabelle 5. Dabei konnte bei etwa 80 % der Patienten ein Myokardödem nachgewiesen werden. Eine signifikante Fibrosierung konnte bei allen Patienten mittels LGE-Bildgebung ausgeschlossen werden. Die drei unterschiedlichen CMR-basierten Methoden zur longitudinalen linksventrikulären Funktion erbrachten folgende mediane Werte: FT-GLS -14,2 % (IQR -11,3 % bis -18,2 %), TT-GLS -10,4 % (-8,6 % bis -12,8 %) und LAS -11,2 % (-9,1 % bis -14,2 %). Alle drei Methoden zur longitudinalen linksventrikulären Funktion zeigten eine ausgezeichnete Übereinstimmung bei mehrfacher Auswertung durch einen Untersucher (Intrauntersucher-Variabilität) und bei wiederholter Auswertung durch verschiedene Untersucher (Interuntersucher-Variabilität), siehe Abbildung 5. Die Korrelation mit der LVEF war moderat und signifikant (FT-GLS:  $r = -0,525$ ; TT-GLS:  $r = -0,674$ ; LAS:  $r = -0,514$ ;  $p < 0,001$  für alle). Der Zusammenhang der drei Analysen zur longitudinalen linksventrikulären Funktion untereinander ist in Abbildung 6 dargestellt und zeigte eine stärkere Korrelation untereinander (FT-GLS und TT-GLS:  $r = 0,750$ ; FT-GLS und LAS:  $r = 0,602$ ; TT-GLS und LAS:  $r = 0,675$ ;  $p < 0,001$  für alle). Die longitudinale linksventrikuläre Funktion, analysiert mithilfe des TT-GLS ( $p = 0,032$ ) und des LAS ( $p = 0,014$ ), war bei den verstorbenen

TS-Patienten signifikant beeinträchtigt. Die Analyse mittels FT-GLS zeigte einen starken Trend zu einer stärkeren Beeinträchtigung ( $p = 0,097$ ) bei verstorbenen TS-Patienten, erreichte aber keine statistische Signifikanz, siehe Tabelle 5.

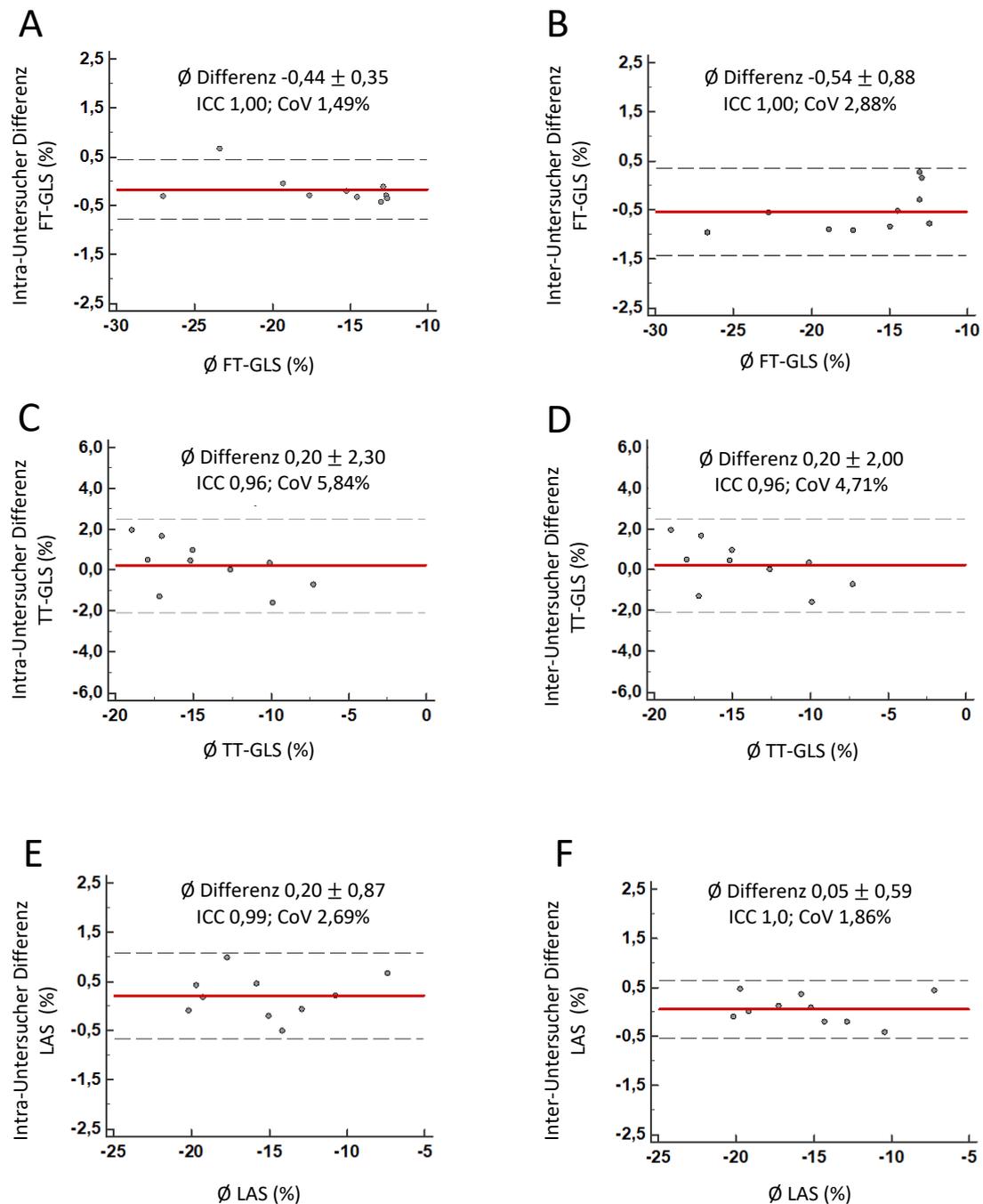
**Tabelle 5. CMR-Befunde.**

Die Daten wurden als n/N (%) oder Median (IQR) dargestellt. p-Werte wurden zum Zeitpunkt des Follow-Ups zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten berechnet. Die Daten von insgesamt  $n = 9$  Patienten standen für das Langzeit-Follow-Up nicht zur Verfügung.

	<b>Alle Patienten</b> (n = 147)	<b>Überlebende Patienten</b> (n = 119)	<b>Verstorbene Patienten</b> (n = 19)	<b>p</b>
LVEF (%)	48 (40; 53)	48 (40; 53)	47 (40; 50)	0,678
LVEDV (ml)	132 (114; 153)	131 (113; 151)	140 (121; 160)	0,200
LVESV (ml)	68 (55; 82)	68 (53; 81)	72 (60; 82)	0,403
FT-GLS (%)	-14.2 (-11,3; -18,2)	-14.5 (-11,5; -18,8)	-12.6 (-9,2; -16,4)	0,097
TT-GLS (%)	-10.4 (-8,6; -12,8)	-10.9 (-8,8; -13,3)	-8.9 (-7,6; -11,3)	0,032
LAS (%)	-11.2 (-9,1; -14,2)	-12.0 (-9,5; -14,5)	-10.2 (-7,7; -12,8)	0,014
Myokardödem*	101/125 (80,8)	82/99 (82,8)	12/18 (66,7)	0,112
LGE	-	-	-	
LV Thrombus	3/147 (2,0)	2/119 (1,7)	1/19 (5,3)	0,320
Perikarderguss	48/147 (32,7)	37/119 (31,1)	7/19 (36,8)	0,618
Pleuraerguss	63/147 (42,9)	49/119 (41,2)	11/19 (57,9)	0,172
RV Beteiligung	41/147 (27,9)	30/119 (25,2)	8/19 (42,1)	0,126

LAS = long axis strain; LGE = late gadolinium enhancement; LV = linksventrikulär; LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESV = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; FT-GLS = Feature-Tracking-Globaler longitudinaler Strain; RV = rechtsventrikulär; TT-GLS = Tissue-Tracking-Globaler longitudinaler Strain;

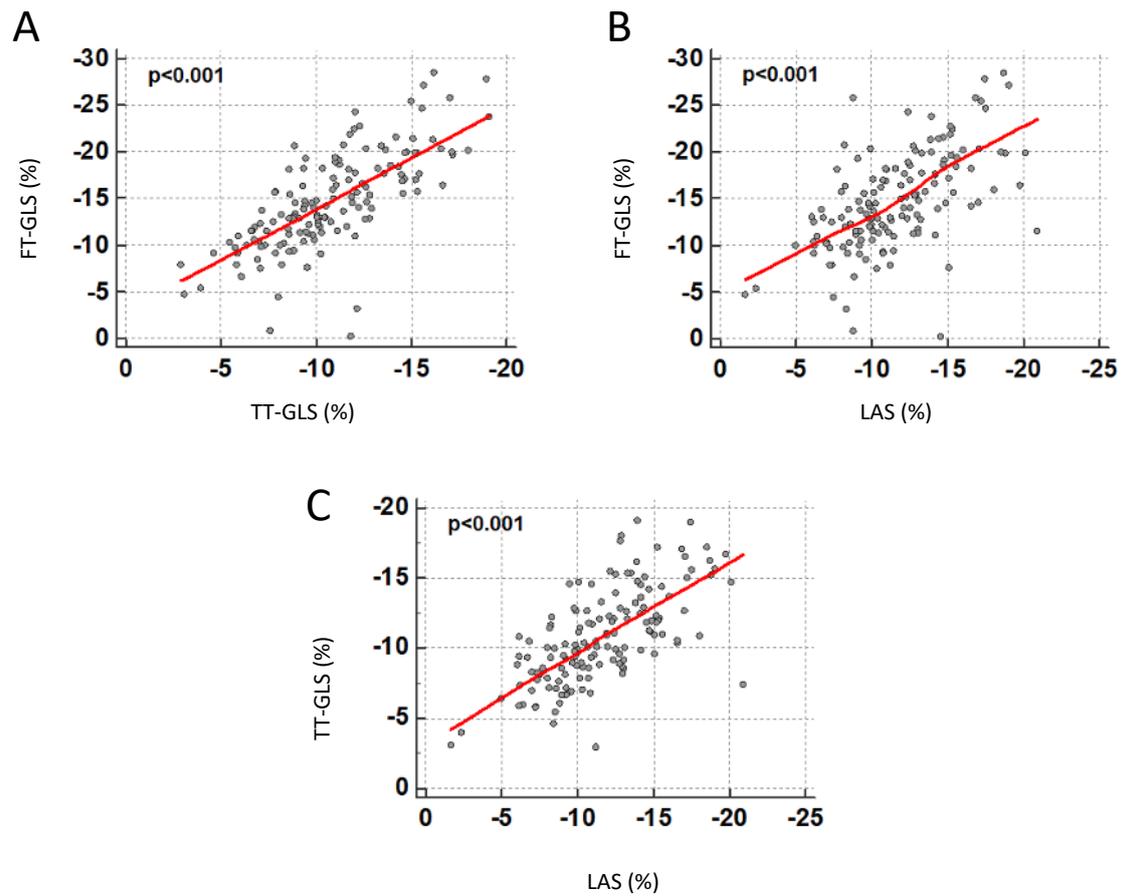
\* analysiert mittels T2-gewichteter Sequenzen; zufriedenstellende Bildqualität bei 125/147 (85 %) der Patienten gegeben;



**Abbildung 5. Bland-Altman-Analyse zur Intra- und Interuntersucher-Variabilität.**

Ergebnisse zur FT-GLS unter A und B; TT-GLS unter C und D; LAS unter E und F. Rote Linie = mittlere absolute Differenz; schwarze gepunktete Linien = 95 %-iges Konfidenzintervall;

CoV = Variationskoeffizient; FT = Feature Tracking; GLS = globaler longitudinaler Strain; ICC = Intraklassen-Korrelationskoeffizient; LAS = long axis strain; TT = Tissue Tracking;



**Abbildung 6. Streudiagramme zur Korrelation der einzelnen CMR-basierten Methoden zur Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion.**

Signifikante Korrelation zwischen FT-GLS und TT-GLS (A), FT-GLS und LAS (B), sowie TT-GLS und LAS (C).

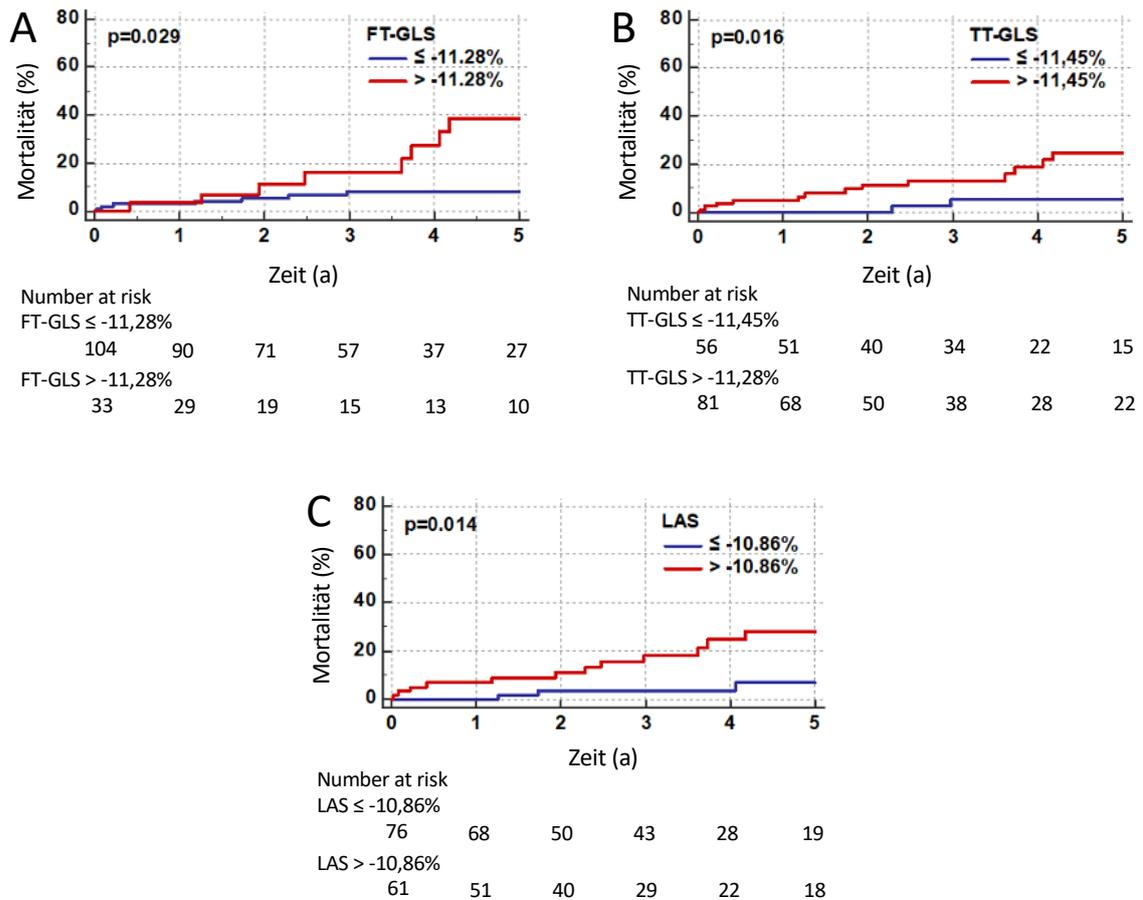
FT = Feature Tracking; GLS = globaler longitudinaler Strain; LAS = long axis strain; TT = Tissue Tracking;

### 3.4 Prognostischer Wert der longitudinalen linksventrikulären Funktion

Mithilfe des Youden-Index konnten folgende Grenzwerte zur Identifizierung von Hoch-Risiko Patienten bestimmt werden: FT-GLS -11,28 %, TT-GLS -11,45 % und LAS -10,86 %. Nach Dichotomisierung der Studienpopulation entsprechend den Grenzwerten, erfolgte eine Kaplan-Meier-Analyse beziehungsweise ein Log-Rank-Test, siehe Abbildung 7. Die beobachteten Langzeitmortalitätsraten waren bei Patienten mit FT-GLS  $> -11,28\%$  mit 25,0 % signifikant höher gegenüber Patienten mit Werten unter dem Grenzwert (9,8 %,  $p = 0,029$ , siehe Abbildung 7.A). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mortalitätsrate nach Dichotomisierung anhand eines TT-GLS  $> -11,45\%$  (20,0 % gegenüber 5,4 %,  $p = 0,016$ ; siehe Abbildung 7.B) und eines LAS  $> -10,86\%$  (23,3 % gegenüber 6,6 %;  $p = 0,014$ ; siehe Abbildung 7.C).

Die univariate Cox-Regressionsanalyse bestätigte eine Assoziation zwischen Mortalität und der berechneten GLS für alle drei Methoden, siehe Tabelle 6, während die Werte für LVEF nicht mit der Prognose korrelierten ( $p = 0,372$ ). Unter Einbezug weiterer klinischer Variablen inklusive der GLS-Ergebnisse in ein multivariates Regressionsmodell, zeigte sich der GLS als nicht mehr signifikant und somit als kein unabhängiger prognostischer Marker. Jedoch konnten das Vorliegen eines physischen Triggers ( $p = 0,006$ ) wie auch von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus ( $p = 0,001$ ), Vorhofflimmern ( $p = 0,001$ ) oder einer malignen Grunderkrankung ( $p = 0,006$ ) als unabhängige Prädiktoren einer erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit identifiziert werden, siehe Tabelle 6.

Eine Subgruppenanalyse nach Ausschluss der Patienten mit nicht-kardiovaskulärer beziehungsweise unklarer Todesursache ergab eine signifikante Einschränkung der longitudinalen linksventrikulären Funktion mittels FT-GLS (-11,2 % [IQR = -9,1 %;-15,6 %] versus -14,5 % [IQR = -11,5 %;-18,5 %];  $p = 0,052$ ), sowie TT-GLS (-8,6 % [IQR = -6,7 %;-10,0 %] versus -10,9 % [IQR = -8,9 % bis -13,2 %];  $p = 0,013$ ), als auch LAS (-9,5 % [IQR = -6,5 % bis -10,8 %] versus -12,0 % [IQR = -9,4 % bis -14,5 %];  $p = 0,006$ ) bei Patienten mit kardiovaskulärer Todesursache. In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich die Assoziation zwischen eingeschränkter longitudinaler linksventrikulärer Funktion und dem Auftreten des primären Endpunktes als statistisch signifikant (FT-GLS: HR = 1,13 [95 %-CI, 1,02 bis 1,27];  $p = 0,026$ ; TT-GLS: HR = 1,26 [95 %-CI, 1,03 bis 1,53],  $p = 0,023$ ; LAS: HR = 1,29 [95 %-CI, 1,08 bis 1,54];  $p = 0,005$ ). TT-GLS blieb neben dem Alter ( $p = 0,055$ ) und Vorhofflimmern ( $p = 0,032$ ) in einer multivariablen Analyse weiterhin signifikant und ist damit in dem vorliegenden Modell ein unabhängiger Prädiktor.



### Abbildung 7. Kaplan-Meier-Analyse.

Langzeitmortalitätsraten nach Stratifizierung entsprechend den Grenzwerten für FT-GLS (A), TT-GLS (B) und LAS (C). p-Wertberechnung mittels Log-Rank-Test.

FT = Feature Tracking; GLS = globaler longitudinaler Strain; LAS = long axis strain; TT = Tissue Tracking;

**Tabelle 6. Prädiktoren zur Langzeitmortalität.**

Prädiktoren zur Langzeitmortalitätsrate im univariaten und schrittweise multivariaten Modell anhand einer Cox-Regressionsanalyse.

Variablen	univariat		schrittweise multivariat	
	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p
Alter (Jahre)	1,07 (1,02-1,12)	0,010	-	-
Männliches Geschlecht	4,27 (1,36-13,48)	0,013	-	-
Diabetes mellitus	3,06 (1,22-7,68)	0,018	6,15 (2,18-17,32)	0,001
Vorhofflimmern	3,21 (1,20-8,55)	0,020	7,65 (2,21-26,51)	0,001
Malignom	3,17 (1,27-7,92)	0,013	4,32 (1,53-12,19)	0,006
Physischer Trigger	3,89 (1,40-10,80)	0,009	4,77 (1,58-14,39)	0,006
Pleuraerguss	2,80 (1,07-7,32)	0,035	-	-
FT-GLS (%)	1,10 (1,00-1,20)	0,041	-	-
TT-GLS (%)	1,18 (1,02-1,37)	0,026	-	-
LAS (%)	1,19 (1,03-1,36)	0,015	-	-

CI = Konfidenzintervall; FT = Feature Tracking; GLS = globaler longitudinaler Strain; HR = Hazard Ratio; LAS = long axis strain; TT = Tissue Tracking;

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig unterschiedliche CMR-basierte Methoden zur Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion bei Patienten mit TS hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz evaluiert. Die Hauptaussagen dieser Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die CMR-basierte Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion ermöglicht die Identifikation von Hochrisikopatienten mit TS und ist der LVEF hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung überlegen.
2. Die unterschiedlichen Methoden der CMR-basierten Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion (FT-GLS, TT-GLS und LAS) lieferten bei gerundeten Werten von -11 % als Grenzwert für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko vergleichbare prognostische Aussagen.
3. In der stufenweisen multivariaten Analyse erwiesen sich die unterschiedlichen Methoden zur CMR-basierten longitudinalen linksventrikulären Funktion als nicht signifikant und waren damit keine unabhängigen Prognose-Marker; die Langzeitmortalität bei TS-Patienten wird vor allem durch das gleichzeitige Vorliegen von Komorbiditäten beeinflusst.

---

## 4.1 Prognose bei TS-Patienten

Anfangs als prognostisch günstig angenommen zeigten Daten einer prospektiven Studie, dass die Langzeitmortalität von TS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höher ist (90). Andere Untersuchungen legten nahe, dass Patienten mit TS eine vergleichbare Kurzzeitmortalität wie Patienten mit STEMI oder NSTEMI haben (73, 94) und im direkten Vergleich zu STEMI- beziehungsweise NSTEMI-Patienten sogar eine Übersterblichkeit bei TS-Patienten vorliegt (94). Vor allem Patienten mit einem sekundären TS im Rahmen einer anderen Grunderkrankung haben eine schlechtere Prognose (43, 63), hierzu zählt ebenso das Vorliegen eines Malignoms (61). Generell konnte gezeigt werden, dass Patienten mit TS langfristig vor allem an nicht-kardiovaskulären Todesursachen versterben (90). Die Kurzzeitmortalität wird jedoch insbesondere durch kardiovaskuläre Ereignisse geprägt (92, 100).

Schneider et al. berichteten über eine Komplikationsrate von über 50 % bei TS-Patienten in der Akutphase bis zu 48 Stunden nach Hospitalisierung. Bei fast einem Viertel der Patienten treten die Komplikationen erst bis zu zwei Monate nach Erstpräsentation auf (82). Bisher wurden zahlreiche, teilweise auch lebensbedrohliche Komplikationen bei TS-Patienten beschrieben (11). Hierzu gehören linksventrikuläre Thromben, die bei etwa 2 % der TS-Patienten auftreten können und vor allem mit einem typischen TS mit apikalem Ballooning assoziiert sind (23, 35, 79). Bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen (99), höhergradige atrioventrikuläre Blockierungen, Asystolie wie auch Kammertachykardien mit Kammerflimmern können bei 10-15 % der TS-Patienten auftreten und gehen mit einer erhöhten Mortalität einher (99). Die Ausbildung eines

CS im Rahmen eines TS gilt als eine der schwerwiegendsten Komplikationen und tritt bei etwa 12 % aller TS-Patienten auf. Patienten mit TS entwickeln vor allem innerhalb der ersten 24 Stunden nach Hospitalisierung einen CS (94). Die Mortalität unter TS-Patienten mit CS ist deutlich höher im Vergleich zu TS-Patienten ohne CS (94). Betroffen sind vor allem ältere Patienten, das männlichen Geschlecht als auch Patienten mit einer deutlich eingeschränkten LVEF bei Aufnahme, wobei sich eine Erniedrigung der LVEF in einer multivariaten Analyse als signifikanter Prädiktor zeigte (94). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass TS-Patienten mit initial deutlich eingeschränkter LVEF eine engmaschige Überwachung zur frühzeitigen Detektion eines drohenden CS benötigen. Da die LVEF jedoch beim TS nur teilweise zur Prognoseabschätzung anwendbar ist, ist ein wesentlicher Bestandteil der aktuellen klinischen Forschung zum TS weitere Parameter zur Optimierung der Risikostratifizierung von Hochrisikopatienten zu erarbeiten.

## 4.2 Etablierte prognostische Parameter

Zur optimierten Risikostratifizierung von TS-Patienten sind im Rahmen von Studien mehrere funktionale Risikofaktoren wie auch Patientencharakteristika identifiziert worden. Zu den apparativen Parametern gehören zum Beispiel neu aufgetretene EKG-Veränderungen, Anstieg der kardialen Biomarker sowie eine deutlich eingeschränkte LVEF oder eine rechtsventrikuläre Beteiligung (56).

Bei fast allen TS-Patienten liegen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung EKG-Veränderungen vor, wobei hierbei eine sichere Abgrenzung zu Patienten mit ACS häufig nicht möglich ist (35). QT-Zeitverlängerungen, als potentiell Substrat für maligne Herzrhythmusstörungen, wie auch eine verzögerte Resolution der ST-Streckenhebung gelten beim TS als prognostisch relevant (56). Darüber hinaus

sollte eine Bestimmung der kardialen Marker bei allen Patienten mit Verdacht auf TS in Abgrenzung eines ACS erfolgen. Initiale Untersuchungen zielten vor allem darauf ab, Grenzwerte zur Unterscheidung beider Entitäten festzulegen (68). Vor allem hohe Ausgangswerte sowie Dynamik des NT-proBNP erwiesen sich bei Patienten mit TS und Herzinsuffizienz als prognostisch relevant (56, 68). Ein allgemeingültiger Cut-off-Wert des NT-proBNP bei TS-Patienten zur Vorhersage eines schwerwiegenden Verlaufs kann auf Basis der aktuellen Studienlage nicht bestimmt werden und sollte in zukünftigen Studien weiter evaluiert werden (35).

Obwohl Frauen deutlich häufiger von einem TS betroffen waren, zeigten Registerdaten, dass vor allem männliche Patienten im Rahmen eines TS verstarben (7, 56). Bei Männern mit TS lag häufiger ein sekundäres TS mit physischem Trigger oder anderer Grunderkrankung vor. Dies könnte möglicherweise die erhöhte Mortalitätsrate unter Männern mit TS erklären (7). Dementsprechend gilt das männliche Geschlecht als prognostisch ungünstig (56). Das Patientenalter ist in mehreren klinischen Studien bei TS-Patienten ebenfalls als unabhängiger prognostischer Marker identifiziert worden und ist mit erhöhten Raten an Komplikationen und Mortalität assoziiert (12, 16). Auch in der vorliegenden Subgruppenanalyse der Patienten mit kardiovaskulärer Todesursache konnte das Patientenalter als unabhängiger prognostischer Marker in der multivariaten Analyse identifiziert werden. TS-Patienten mit sekundärem TS oder mit anderen Komorbiditäten zeigten ebenfalls eine erhöhte Mortalität. Insbesondere ist hierbei das Vorliegen eines Vorhofflimmerns hervorzuheben, dessen Prävalenz mit höherem Alter stetig zunimmt und häufig auch mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist (38, 39). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich Vorhofflimmern ebenfalls als unabhängiger prognostischer Marker, siehe Tabelle 6.

Neben Vorhofflimmern beeinflusst Diabetes mellitus bei TS-Patienten die Prognose, siehe Tabelle 6. Zusammenfassend sind vor allem ältere Patienten mit bereits vorliegenden Komorbiditäten inklusive kardiovaskulärer Risikofaktoren besonders gefährdet und sollten sowohl in der Akutphase des TS als auch langfristig engmaschig auf mögliche prognoselimitierende Komplikationen untersucht werden.

### 4.3 Rolle der CMR und potentieller prognostischer Nutzen

Vor allem die multimodale Bildgebung spielt bei der Diagnosestellung und Therapieplanung bei Patienten mit TS eine wichtige Rolle (11). Der prädiktive Mehrwert von funktionellen Bildgebungsparametern wurde unter anderem bisher anhand der LVEF bei TS-Patienten untersucht. TS-Patienten mit niedriger LVEF erlitten in der Akutphase häufiger einen CS (94). Jedoch erwies sich die LVEF vor allem hinsichtlich der Langzeitprognose als nicht belastbar (98). Die LVEF ist während des TS in der Regel nur vorübergehend kompromittiert und kann die globale Herzleistung bei fokalen Kontraktilitätsstörungen und kompensierender Hyperkontraktilität überschätzen (35). Dies könnte eine mögliche Erklärung der nicht konsistenten Langzeitprognosewerte der LVEF bei TS-Patienten sein. Diese diagnostische Lücke könnte mithilfe von myokardialen Strain-Analysen überwunden werden. Die myokardiale Strain-Analyse anhand der CMR-basierten longitudinalen linksventrikulären Funktion erwies sich in vorhergehenden Studien als überlegener Prädiktor zur Risikostratifizierung bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen. Eitel et al. konnten in ihrer Untersuchung von Patienten mit AMI zeigen, dass der GLS mittels CMR-FT einen zusätzlichen prognostischen Nutzen zur Vorhersage von schwerwiegenden kardialen Komplikationen darstellte (22). Vor allem ist hervorzuheben, dass mithilfe des GLS Hochrisikopatienten, selbst mit

erhaltener LVEF, identifizieren werden konnten, welches zur Therapieoptimierung und Anpassung der Herzinsuffizienztherapie führen könnte (22). Ähnliches konnte für Patienten mit Myokarditis gezeigt werden. In der Untersuchung von Fischer et al. wurde ebenfalls die Strain-Analyse mittels CMR-FT hinsichtlich des prognostischen Nutzens evaluiert und konnte als wertvoller Parameter zur Identifizierung von Hochrisikopatienten identifiziert werden (27). Auch bei Patienten mit verschiedenen Kardiomyopathien, beziehungsweise chronischer Herzinsuffizienz, lieferte die CMR-basierte Strain-Analyse unabhängig von der LVEF eine bessere Trennschärfe zur Identifizierung von Hochrisikopatienten (8, 13, 105).

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand von SSFP-Sequenzen eines routinemäßigen CMR bei TS-Patienten drei unterschiedliche Methoden zur Analyse der longitudinalen linksventrikulären Funktion untersucht. Der Vorteil der Nutzung von SSFP-Sequenzen beruht darauf, dass keine weiteren zeitaufwendigen Sequenzen zusätzlich erzeugt werden müssen (91). Die Analysen mittels CMR-FT und CMR-TT waren softwarebasiert, wobei die CMR-FT auf der automatischen Verfolgung der endokardialen Konturen während des Herzzyklus und CMR-TT auf der Deformitätserfassung des linksventrikulären Myokards beruhten. Die Analyse mittels LAS hingegen stellt eine schnelle und benutzerfreundliche Methode zur Bestimmung der longitudinalen linksventrikulären Funktion dar. Der Vorteil des LAS ist vor allem, dass die Methode im Vergleich zu CMR-FT und CMR-TT softwareunabhängig ist und insbesondere kein zeitaufwendiges Post-processing benötigt. Alle drei Methoden zeigten sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in vorhergehenden Untersuchungen eine sehr gute Reproduzierbarkeit bei sehr geringer Inter- und Intrauntersucher-Variabilität (13, 83, 85). Zudem erbrachte die

Untersuchung der drei Methoden vergleichbare Strain-Werte und eine starke Korrelation bei der Bestimmung der longitudinalen linksventrikulären Funktion. Insbesondere ist hervorzuheben, dass die Strain-Werte der longitudinalen linksventrikulären Funktion im Vergleich zur LVEF besser mit der Langzeitprognose bei TS-Patienten korrelierten. Darüber hinaus konnten anhand des bestimmten Strain-Grenzwertes von -11 % Hochrisikopatienten identifiziert werden. Der Grenzwert war für alle drei Methoden vergleichbar. Eine CMR-Bildgebung wird bei TS-Patienten bereits zur Diagnosesicherung und Registrierung von Komplikationen durchgeführt. Die CMR-basierte Strain-Analyse stellt so möglicherweise einen weiteren, simplen sowie praktikablen Parameter zur zusätzlichen Risikostratifizierung dar (11).

Die vorliegende Arbeit konnte bereits bekannte unabhängige Risikofaktoren für eine ungünstige Langzeitprognose, wie das Vorliegen eines Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, maligne Grunderkrankungen und körperliche Trigger bestätigen. Obwohl eine klare Assoziation zwischen Prognose und Einschränkung der longitudinalen linksventrikulären Funktion vorlag, konnte diese nur bei TS-Patienten mit kardiovaskulärer Todesursache als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden. Nichtsdestotrotz könnte die longitudinale linksventrikuläre Funktion jedoch zusätzlich zur Optimierung der Risikostratifizierung bei TS-Patienten hinsichtlich der Vorhersage von schweren kardialen Komplikationen beitragen.

Trotz einer Vielzahl von nicht-kardiologischen Todesursachen ist das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen in der Akutphase bei TS-Patienten beachtenswert. Eine CMR sollte daher möglichst zeitnah nach Diagnosesicherung eines TS beziehungsweise bei hochgradigem Verdacht erfolgen. Aufgrund der

aktuell noch eingeschränkter Verfügbarkeit einer CMR-Bildgebung sollte die medizinische Versorgung und Behandlung von TS-Patienten unter anderem deswegen weiterhin in ausgewählten Zentren erfolgen (33).

Des Weiteren könnten mithilfe der longitudinalen linksventrikulären Funktion TS-Patienten mit anhaltender kontraktile Dysfunktion besser identifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass in diesem Patientenkollektiv das Risiko für das Auftreten von arrhythmogenen Spätereignissen sowie einer anhaltenden Herzinsuffizienz und von TS-Rezidiven erhöht ist (24). Das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion gemessen anhand CMR-basierter Strain-Analysen zeigte sich im Verlauf bei TS-Patienten länger beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu normalisieren sich andere Parameter wie LVEF oder kardiale Biomarker bei TS-Patienten frühzeitig (80). Eine mögliche Erklärung könnte die longitudinale Ausrichtung des Subendokards sein, dessen Dysfunktion wohlmöglich besser mit dem GLS korreliert (37). Dies könnte einen Hinweis darauf geben, weshalb CMR-basierte Strain-Analysen möglicherweise besser mit dem Outcome bei TS-Patienten korrelieren als beispielsweise die alleinige Bestimmung der LVEF. Folglich könnte die longitudinale linksventrikuläre Funktion mittels CMR langfristig Hochrisikopatienten mit TS besser identifizieren und das Therapie- wie auch das Nachsorgemanagement optimieren und so die Prognose von TS-Patienten günstig beeinflussen. Stetige Weiterentwicklung der CMR-Techniken, insbesondere der qualitativen und funktionellen Analyse der myokardialen Dysfunktion bei TS-Patienten, könnte in Zukunft weiter zur Verbesserung der Identifizierung von potentiell gefährdeten Patienten beitragen.

## 4.4 Ausblick

Basierend auf der aktuellen Datenlage ist das TS, anders als initial angenommen, eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Bisherige Beobachtungs- und Registerstudien zeigten, dass Patienten mit TS eine heterogene Gruppe mit teilweise prognoselimitierenden Komorbiditäten darstellen. Andere klinische Studien, wie die vorliegende Arbeit, beschäftigen sich mit der Identifizierung von Hochrisikopatienten, um die medizinische Versorgung dahin gehend zu optimieren und damit die Prognose potentiell zu verbessern. Nach aktuellem Kenntnisstand sind mehrere Parameter bei TS-Patienten, die sich ungünstig auf die Prognose auswirken, identifiziert worden. Langfristig wäre es erstrebenswert aus den einzelnen Parametern einen praktikablen Score zur Risikostratifizierung für den klinischen Alltag zu erstellen, der in prospektiven und bestenfalls randomisierten Studien evaluiert werden sollte. Aufgrund der niedrigen Inzidenz des TS ist eine valide Evaluation mit angemessener Stichprobengröße jedoch nur in internationalen und multizentrischen Studien möglich. Jenseits der Risikostratifizierung bei TS-Patienten ist jedoch die endgültige Klärung der zugrundeliegenden Pathophysiologie essentiell, um gezielte beziehungsweise kausale Therapieansätze zu entwickeln.

---

## 4.5 Limitationen

Aufgrund der retrospektiven Auswertung sind die Ergebnisse nicht beweisend, sondern müssen als hypothesengenerierend betrachtet werden. Der mögliche Zusatznutzen der CMR-basierten Strain-Analyse bei TS-Patienten sollte daher in prospektiven Studien evaluiert werden. Zudem war die Größe des untersuchten Patientenkollektivs vergleichbar klein und möglicherweise vorselektioniert und somit nicht vollständig repräsentativ.

Obwohl eine CMR-Bildgebung bei TS-Patienten empfohlen wird, müssen vorliegende Kontraindikationen zur CMR beachtet werden. Dazu gehört beispielsweise das Vorhandensein von Implantaten mit Bestandteilen aus ferromagnetischem Material. Hierzu zählen ebenfalls implantierte Schrittmacher sowie Kardioverter-Defibrillatoren (ICD), sodass dieses Patientenkollektiv bisher nicht anhand CMR-basierter Strain-Analysen beurteilt werden konnte. Eine CMR bei hochsymptomatischen Patienten in der Akutphase oder Patienten im CS ist ebenfalls technisch schwierig durchzuführen. Dieser Umstand könnte möglicherweise zu einem Selektionsbias beigetragen haben und das untersuchte Patientenkollektiv risikoärmer abbilden. Angesichts der zunehmenden Relevanz der CMR-Bildgebung wurde von der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie* das Vorliegen eines konventionellen Aggregats nicht mehr per se als absolute Kontraindikation zur CMR-Bildgebung eingeschätzt und kann bei fachmännischer Planung, strenger Indikationsstellung und Abwägung des Risikos und Nutzens durchgeführt werden (106). Zudem stehen mittlerweile auch MR-fähige Aggregate zur Verfügung, sodass zukünftig auch TS-Patienten mit Schrittmacher- oder ICD-Versorgung einer CMR-Bildgebung zugeführt werden könnten. Weitere

Kontraindikationen, wie Klaustrophobie oder Patienten in klinisch kritischem Zustand, könnten durch technische Weiterentwicklungen, wie offene MR-Tomographen und weitere Verkürzung der Scandauer, wohlmöglich ebenfalls überwunden werden.

In der vorliegenden Arbeit lag die Latenz zwischen Erstsymptomen und des CMR-Scans im Median bei zwei Tagen. Damit lag der Zeitpunkt der meisten untersuchten Patienten außerhalb des kritischen Zeitraums der ersten 48 Stunden, in dem es zu fatalen Komplikationen kommen kann. Daher besteht eine unvermeidbare Verzerrung hinsichtlich stabiler Patienten ohne schwerwiegende Komplikationen während der akuten Krankheitsphase. Eine Verlaufs-CMR wurde nicht standardmäßig durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität, wobei der Anteil der Patienten mit unklarer Todesursache nicht zu vernachlässigen ist. Der Einfluss der longitudinalen linksventrikulären Funktion auf kurzfristige Komplikationen oder auf die kardiale Sterblichkeit wurde nicht untersucht beziehungsweise war dafür die vorhandene Stichprobengröße für valide Aussagen zu gering. Darüber hinaus wurden mögliche Störfaktoren, wie gleichzeitige Herzrhythmusstörungen, auf die longitudinale linksventrikuläre Funktion nicht evaluiert. Hervorzuheben ist jedoch, dass das untersuchte Patientenkollektiv eine der größten TS-Kohorten mit CMR- und Langzeitdaten darstellt und auch in diesem Kollektiv mit möglicherweise geringerem Risiko die longitudinale linksventrikuläre Funktion einen prognostischen Mehrwert zeigte.

## 4.6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigte die vorliegende Arbeit, dass die CMR-basierte longitudinale linksventrikuläre Funktion unabhängig von der angewandten Methode mit der Langzeitprognose bei TS-Patienten assoziiert ist. Basierend auf diesen Ergebnissen sollte die Verwendung von CMR-basierten kardialen Strain-Analysen als prognostischer Parameter bei TS-Patienten in prospektiven Untersuchungen evaluiert werden, obwohl in dieser Untersuchung die bereits bekannten klinischen Risikofaktoren in der multivariaten Analyse die longitudinale linksventrikuläre Funktion im Hinblick auf die Wertigkeit als Prognose-Marker übertrafen. Weitere Untersuchungen sollten folgen, um den prognostischen Wert der CMR-basierten Strain-Analyse hinsichtlich der Prädikation von kardiovaskulären Komplikationen als auch der Optimierung des Patientenmanagements zu evaluieren.

## 5 Zusammenfassung

Entgegen der anfänglichen Annahme einer günstigen Prognose, gilt das TS mittlerweile als potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Zur Identifizierung von Hochrisikopatienten mit TS wurden zahlreiche Prognosefaktoren ermittelt. Im Hinblick auf die kardiale Funktion ist die LVEF in der klinischen Routine zur Prognoseabschätzung etabliert. Bei Patienten mit TS spiegelt sie aber das tatsächliche Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion nur bedingt wider. Die CMR wird zur differentialdiagnostischen Abklärung bei TS empfohlen und ermöglicht mit Hilfe von Strain-Analysen eine optimierte Beurteilung der longitudinalen linksventrikulären Funktion. In der vorliegenden Arbeit wurden an einem TS-Kollektiv drei unterschiedliche Methoden zur CMR-basierten Beurteilung der longitudinalen linksventrikulären Funktion (Feature Tracking, Tissue Tracking, Long axis strain) hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz (Mortalität) evaluiert. Hierbei zeigte sich, dass sich diese Methode besser zur Identifizierung von Hochrisikopatienten mit TS eignet als die LVEF. Darüber hinaus lieferten alle drei Methoden einen vergleichbaren Cut-off von -11 % zur Vorhersage eines erhöhten Mortalitätsrisikos. In der multivariablen Analyse erwiesen sich jedoch Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, maligne Erkrankungen) sowie das Vorliegen eines physischen Triggers als entscheidende Faktoren für die Langzeitprognose, während die CMR-basierten Strain-Werte keine unabhängigen Prognosefaktoren waren. Dennoch haben sie großes Potential, die Risikostratifizierung von Patienten mit TS beispielsweise hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen zu optimieren und sollten daher in größeren Studienpopulationen weiter untersucht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Ai T et al. (2012). A historical overview of magnetic resonance imaging, focusing on technological innovations. *Invest Radiol* 47: 725-41.
2. Aizawa K und Suzuki T (2013). Takotsubo cardiomyopathy: Japanese perspective. *Heart Fail Clin* 9: 243-7, x.
3. Amsterdam EA et al. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 64: e139-e228.
4. Amundsen BH et al. (2006). Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 47: 789-93.
5. Athanasiadis A et al. (2013). Role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 9: 167-76, viii.
6. Bennett J et al. (2013). Time course of electrocardiographic changes in transient left ventricular ballooning syndrome. *Int J Cardiol* 169: 276-80.
7. Brinjikji W et al. (2012). In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *American heart journal* 164: 215-21.
8. Buss SJ et al. (2015). Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 16: 307-15.
9. Bybee KA et al. (2004). Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 141: 858-65.
10. Bybee KA et al. (2004). Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 94: 343-6.
11. Citro R et al. (2020). Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 21: 1184-207.

12. Citro R et al. (2012). Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with tako-tsubo cardiomyopathy. *Journal of the American Geriatrics Society* 60: 93-98.
13. Claus P et al. (2015). Tissue tracking technology for assessing cardiac mechanics: principles, normal values, and clinical applications. *JACC: Cardiovascular Imaging* 8: 1444-60.
14. Constantine G et al. (2004). Role of MRI in clinical cardiology. *The Lancet* 363: 2162-71.
15. Crendal E et al. (2013). Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity* 21: E679-E86.
16. Deshmukh A et al. (2012). Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 164: 66-71 e1.
17. Desmet WJ et al. (2003). Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 89: 1027-31.
18. Dias A et al. (2018). Usefulness of left ventricular strain analysis in patients with takotsubo syndrome during acute phase. *Echocardiography* 35: 179-83.
19. Dote K et al. (1991). [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol* 21: 203-14.
20. Eitel I (2020). Zuletzt aufgerufen am 29.11.2020, von <https://www.uksh.de/innere2-luebeck/Forschung/Arbeitsgruppen/Translationale+Ans%C3%A4tze+in+der+akuten+und+interventionellen+Kardiologie/Takotsubo+Syndrom.html>.
21. Eitel I et al. (2008). Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 29: 2651-9.
22. Eitel I et al. (2018). Cardiac magnetic resonance myocardial feature tracking for optimized prediction of cardiovascular events following myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging* 11: 1433-44.
23. Eitel I et al. (2011). Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 306: 277-86.
24. El-Battrawy I et al. (2019). Incidence and clinical impact of recurrent Takotsubo syndrome: results from the GEIST registry. *Journal of the American Heart Association* 8: e010753.
25. Elesber AA et al. (2007). Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 50: 448-52.

26. Ersbøll M et al. (2013). Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 61: 2365-73.
27. Fischer K et al. (2020). Feature tracking myocardial strain incrementally improves prognostication in myocarditis beyond traditional CMR imaging features. *Cardiovascular Imaging* 13: 1891-901.
28. Frangieh AH et al. (2016). ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 5.
29. Galderisi M et al. (2017). Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18: 1301-10.
30. Gavara J et al. (2018). Prognostic value of strain by tissue tracking cardiac magnetic resonance after ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging* 11: 1448-57.
31. Gavara J et al. (2018). Prognostic value of strain by tissue tracking cardiac magnetic resonance after ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging* 11: 1448-57.
32. Ghadri JR et al. (2017). A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail* 19: 1036-42.
33. Ghadri JR et al. (2014). Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart* 100: 1804-12.
34. Ghadri JR et al. (2018). International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 39: 2032-46.
35. Ghadri JR et al. (2018). International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J* 39: 2047-62.
36. Goodloe AH et al. (2014). Characterizing genetic variation of adrenergic signalling pathways in Takotsubo (stress) cardiomyopathy exomes. *Eur J Heart Fail* 16: 942-9.
37. Greenbaum R et al. (1981). Left ventricular fibre architecture in man. *Heart* 45: 248-63.
38. Heeringa J et al. (2006). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal* 27: 949-53.

39. Hindricks G et al. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal* 42: 373-498.
40. Hor KN et al. (2010). Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging* 3: 144-51.
41. Ibanez B et al. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 70: 1082.
42. Ibrahim E-SH (2011). Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques—pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13: 36.
43. Isogai T et al. (2014). Out-of-hospital versus in-hospital Takotsubo cardiomyopathy: analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *Int J Cardiol* 176: 413-7.
44. Jha S et al. (2020). Electrocardiographic predictors of adverse in-hospital outcomes in the Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 299: 43-48.
45. Kalam K et al. (2014). Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 100: 1673-80.
46. Kato K et al. (2016). Prevalence and Clinical Features of Focal Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J* 80: 1824-9.
47. Kerwin WS und Prince JL (1998). Cardiac material markers from tagged MR images. *Medical Image Analysis* 2: 339-53.
48. Kosuge M et al. (2012). Differences in negative T waves between takotsubo cardiomyopathy and reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circ J* 76: 462-8.
49. Kurisu S et al. (2009). Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 20: 214-8.
50. Kurisu S et al. (2004). Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J* 68: 77-81.
51. Lang RM et al. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of

Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16: 233-70.

52. Lee DC et al. (2018). The growth and evolution of cardiovascular magnetic resonance: a 20-year history of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) annual scientific sessions. *J Cardiovasc Magn Reson* 20: 8.

53. Lee M (2020). Time Course of Functional Recovery in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: A Serial Speckle Tracking Echocardiography and Electrocardiography Study. *J Cardiovasc Imaging* 28: 50-60.

54. Ling LF et al. (2012). Accuracy and interobserver concordance of echocardiographic assessment of right ventricular size and systolic function: a quality control exercise. *J Am Soc Echocardiogr* 25: 709-13.

55. Luscher TF und Templin C (2016). Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards of a new definition. *Eur Heart J* 37: 2816-20.

56. Lyon AR et al. (2016). Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 18: 8-27.

57. Madhavan M und Prasad A (2010). Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 35: 240-3.

58. Maron BJ et al. (2006). 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* 113: 1807-16.

59. McMurray JJ et al. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33: 1787-847.

60. Möller C et al. (2018). Comprehensive assessment of sex hormones in Takotsubo syndrome. *International Journal of Cardiology* 250: 11-15.

61. Möller C et al. (2018). Prevalence and long-term prognostic impact of malignancy in patients with Takotsubo syndrome. *European journal of heart failure* 20: 816-18.

62. Nahum J et al. (2010). Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 3: 249-56.

63. Núñez-Gil IJ et al. (2016). Secondary forms of Takotsubo cardiomyopathy: a whole different prognosis. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 5: 308-16.
64. Orshal JM und Khalil RA (2004). Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R233-49.
65. Park JJ et al. (2018). Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 71: 1947-57.
66. Pavin D et al. (1997). Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart* 78: 509-11.
67. Pelliccia F et al. (2018). Takotsubo is not a cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 254: 250-53.
68. Ponikowski P et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 37: 2129-200.
69. Prasad A et al. (2014). Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 83: 343-8.
70. Prasad A et al. (2008). Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 155: 408-17.
71. Pykett IL et al. (1982). Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology* 143: 157-68.
72. Reant P et al. (2015). Comparison of resting and exercise echocardiographic parameters as indicators of outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography* 28: 194-203.
73. Redfors B et al. (2015). Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 185: 282-9.
74. Ridgway JP (2010). Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson* 12: 71.
75. Riffel JH et al. (2015). Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: a validation study of a novel parameter with reference values. *Journal of cardiovascular magnetic resonance* 17: 69.
76. Roffi M et al. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment

elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37: 267-315.

77. Rudski LG et al. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23: 685-713; quiz 86-8.

78. Sader MA und Celermajer DS (2002). Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 53: 597-604.

79. Santoro F et al. (2017). Left ventricular thrombi in Takotsubo syndrome: incidence, predictors, and management: results from the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *Journal of the American Heart Association* 6: e006990.

80. Scally C et al. (2018). Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation* 137: 1039-48.

81. Schiller NB et al. (1979). Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 60: 547-55.

82. Schneider B et al. (2014). Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *International journal of cardiology* 176: 199-205.

83. Schuster A et al. (2019). Fast manual long-axis strain assessment provides optimized cardiovascular event prediction following myocardial infarction. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 20: 1262-70.

84. Schuster A et al. (2016). Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking: concepts and clinical applications. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 9: e004077.

85. Schuster A et al. (2016). Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 9: e004077.

86. Schuster A et al. (2015). Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clinical radiology* 70: 989-98.

87. Sharkey SW (2008). Electrocardiogram mimics of acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from cardiac magnetic resonance imaging in patients with tako-tsubo (stress) cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 41: 621-5.

88. Sharkey SW et al. (2011). Why not just call it tako-tsubo cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *J Am Coll Cardiol* 57: 1496-7.

89. Sharkey SW et al. (1998). Reversible myocardial contraction abnormalities in patients with an acute noncardiac illness. *Chest* 114: 98-105.
90. Sharkey SW et al. (2010). Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 55: 333-41.
91. Shetye A et al. (2015). Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. *World journal of cardiology* 7: 948.
92. Singh K et al. (2014). Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 113: 1420-28.
93. Stanton T et al. (2009). Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2: 356-64.
94. Stiermaier T et al. (2016). Incidence, determinants and prognostic relevance of cardiogenic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 5: 489-96.
95. Stiermaier T et al. (2018). Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *European radiology* 28: 5160-70.
96. Stiermaier T et al. (2018). Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *Eur Radiol* 28: 5160-70.
97. Stiermaier T et al. (2016). Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 18: 650-6.
98. Stiermaier T et al. (2016). Prognostic usefulness of the ballooning pattern in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 118: 1737-41.
99. Stiermaier T et al. (2016). Management of arrhythmias in patients with Takotsubo cardiomyopathy: Is the implantation of permanent devices necessary? *Heart Rhythm* 13: 1979-86.
100. Stiermaier T et al. (2016). Long-term excess mortality in Takotsubo syndrome: is it justified to charge Takotsubo for the excess long-term mortality?: Reply. *Eur J Heart Fail* 18: 879.
101. Templin C et al. (2015). Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 373: 929-38.

102. Templin C et al. (2015). Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 373: 2689-91.
103. Templin C et al. (2016). Takotsubo Syndrome: Underdiagnosed, Underestimated, but Understood? *J Am Coll Cardiol* 67: 1937-40.
104. Thygesen K et al. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation* 138: e618-e51.
105. Vega-Adauy J et al. (2021). Comprehensive Assessment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Cardiac MRI. *Heart Failure Clinics* 17: 447-62.
106. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F et al. (2019). Empfehlungen zu kardialen MRT-Untersuchungen bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren. *Der Kardiologe* 13: 75-86.
107. Winchester DE et al. (2008). Concurrence of angiographic coronary artery disease in patients with apical ballooning syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy). *Catheter Cardiovasc Interv* 72: 612-6.
108. Wittstein IS et al. (2005). Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352: 539-48.
109. Zerhouni EA et al. (1988). Human heart: tagging with MR imaging--a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 169: 59-63.

## 7 Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Thomas Stiermaier, geschäftsführender Oberarzt der Medizinischen Klinik II, UKSH, Campus Lübeck, für die Überlassung des interessanten Themas und vor allem für die andauernde fachkompetente Betreuung, sein großes Engagement und Unterstützung von Beginn bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Ich danke Prof. Dr. med. Ingo Eitel, Direktor der Medizinischen Klinik II, USKH, Campus Lübeck, der den Grundstein der Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Thomas Stiermaier legte und mir eine optimale Arbeitsumgebung zur Verfügung stellte.

Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. med. Andreas Schuster, geschäftsführender Oberarzt und Leiter der kardiovaskulären Bildgebung des Herzzentrums Göttingen, für die Bereitstellung der Daten der CMR-basierten Feature-Tracking Methode.

Mein Dank gilt auch an Prof. Dr. med. Jörg Barkhausen, Direktor der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, USKH, Campus Lübeck, und Prof. Dr. med. Alexander Frydrychowicz, seinem Stellvertreter, für die Durchführung der MR-Scans und die kollegiale Atmosphäre im interdisziplinären Befundungsraum.

Von Herzen danke ich meinen Freunden, vor allem jedoch meinen Eltern und Großeltern, die mir stets bedingungslos zur Seite stehen und mir immer die Kraft und Ausdauer geben meine Ziele zu erreichen.

