

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Prognostische Relevanz Magnetresonanztomographie-  
Feature-Tracking-basierter myokardialer Mechanik bei  
Patienten mit Takotsubo-Kardiomyopathie**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Torben Lange**  
aus  
Hildesheim

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück  
Referent: Prof. Dr. Dr. med. A. Schuster  
Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. T. Paul  
Drittreferent/in:  
  
Datum der mündlichen Prüfung: 08.01.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prognostische Relevanz Magnetresonanztomographie-Feature-Tracking-basierter myokardialer Mechanik bei Patienten mit Takotsubokardiomyopathie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den ..... ..

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Das Takotsubo-Syndrom .....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Epidemiologie.....	4
1.1.2 Pathophysiologie.....	5
1.1.3 Diagnostik.....	7
1.1.4 Klinisches Management .....	8
1.1.5 Komplikationen und Prognose .....	9
<b>1.2 Kardiale Bildgebung .....</b>	<b>11</b>
1.2.1 Grundlagen der kardialen Magnetresonanztomographie .....	11
1.2.2 Myokardiales Feature-Tracking.....	13
<b>1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie beim Takotsubo-Syndrom .....</b>	<b>14</b>
1.3.1 Evaluation der Ventrikeldeformation .....	15
1.3.2 Kardiale Rotation und Dyssynchronie .....	16
1.3.3 Vorhofanalyse .....	17
<b>1.4 Zielsetzungen der Studie .....</b>	<b>18</b>
<b>2 Material und Methodik .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 CMR-Akquise .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Die Methodik des myokardialen Feature-Trackings .....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Allgemeine Statistik.....</b>	<b>22</b>
<b>2.4 Analyse links- und rechts-ventrikulärer Wandbewegungen .....</b>	<b>23</b>
2.4.1 Patientenkollektiv .....	23
2.4.2 Feature-Tracking des linken Ventrikels.....	24
2.4.3 Feature-Tracking des rechten Ventrikels .....	25
2.4.4 Statistische Auswertung der LV-Deformation.....	25
2.4.5 Statistische Auswertung der RV-Deformation .....	26
<b>2.5 Rotation und Dyssynchronie .....</b>	<b>27</b>
2.5.1 Patientenkollektiv .....	27
2.5.2 Myokardiale Rotation.....	27
2.5.3 Myokardiale Dyssynchronie .....	30
2.5.4 Statistische Auswertung myokardialer Rotation und Dyssynchronie .....	31
<b>2.6 Analyse atrialer Mechanik bei TTC-Patienten .....</b>	<b>32</b>
2.6.1 Patientenkollektiv .....	32
2.6.2 Atriales Feature-Tracking .....	32

---

2.6.3 Statistische Auswertung atrialer Funktion.....	33
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Links-ventrikulärer myokardialer Strain bei TTC.....</b>	<b>34</b>
3.1.1 LV-Strain zur Differenzierung von Ballooning-Mustern .....	38
3.1.2 Veränderung des LV-Strains nach TTS.....	41
3.1.3 Prognostischer Wert des LV-Strains bei TTS .....	45
<b>3.2 Rechts-ventrikulärer myokardialer Strain bei TTC .....</b>	<b>48</b>
3.2.1 RV-Strain im Follow-up .....	50
3.2.2 Visuelle Auswertung versus Strainanalyse einer RV-Beteiligung.....	51
3.2.3 Prognostischer Nutzen des RV-Strains bei TTS .....	52
<b>3.3 Rotation und Dyssynchronie bei TTC.....</b>	<b>53</b>
3.3.1 Uniformity Ratio Estimate.....	55
3.3.2 Myokardiale Torsion .....	60
3.3.3 Einfluss biventrikulären Balloonings .....	60
<b>3.4 Vorhoffunktion bei TTC .....</b>	<b>61</b>
3.4.1 LA-Dysfunktion .....	62
3.4.2. RA-Dysfunktion .....	65
3.4.3 Assoziation atrialer Funktion und der LVEF .....	66
3.4.4 Einfluss biventrikulärer Beteiligung auf die Vorhoffunktion.....	67
3.4.5 Atriale Risikostratifizierung .....	68
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>69</b>
<b>4.1 LV-Strainanalyse in der Diagnostik der TTC .....</b>	<b>69</b>
<b>4.2 Prognostischer Nutzen der CMR-FT-LV-Strainanalyse bei TTC.....</b>	<b>71</b>
<b>4.3 Strainanalyse des RV bei TTC.....</b>	<b>73</b>
<b>4.4 Prognostischer Nutzen nachgewiesener RV-Beteiligung .....</b>	<b>74</b>
<b>4.5 Rotationsmechanik und Dyssynchronie bei TTC .....</b>	<b>76</b>
<b>4.6 Klinische Risikofaktoren und deren prognostischer Nutzen .....</b>	<b>78</b>
<b>4.7 Vorhoffunktion bei TTC.....</b>	<b>80</b>
<b>4.8 Einordnung der Ergebnisse.....</b>	<b>82</b>
<b>4.9 Studienlimitationen .....</b>	<b>84</b>
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>86</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>88</b>
<b>Publikationsliste</b>	

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Morphologie der Takotsubo-Kardiomyopathie .....	1
Abbildung 2: Übersicht verschiedener Ballooning-Muster bei TTC .....	3
Abbildung 3: Diagnostik-Algorithmus bei TTC .....	14
Abbildung 4: Analyse des LV zirkumferentiellen und radialen Strains.....	21
Abbildung 5: Analyse des LV longitudinalen Strains.....	21
Abbildung 6: 3D-Model der LV-Rotationsbewegung.....	28
Abbildung 7: Auswertung der LV-Rotation.....	29
Abbildung 8: Kurzachsen-Aufnahmen des linken Ventrikels bei einem TTS-Patienten mit apikalem Ballooning.....	30
Abbildung 9: Exemplarische Darstellung von CURE und RURE .....	31
Abbildung 10: Atriales Feature-Tracking im 2- und 4-Kammerblick während eines vollständigen Herzzyklus .....	33
Abbildung 11: Globaler myokardialer Strain im Verhältnis zur LV-Ejektionsfraktion .....	37
Abbildung 12: Erholung des LV-Strains nach akutem TTS .....	42
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Analyse der Langzeitmortalität hinsichtlich verschiedener LV-Parameter von TTC-Patienten .....	46
Abbildung 14: Globaler RV-Strain im Verhältnis zur LV-Ejektionsfraktion.....	50
Abbildung 15: Erholung des globalen RV-Strains nach TTS.....	51
Abbildung 16: Globaler RV-Strain bei Patienten mit und ohne RV-Beteiligung nach visueller Analyse.....	52
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Analyse der Langzeitmortalität hinsichtlich globalen RV-Strains.....	53
Abbildung 18: URE Unterschiede zwischen den Ballooning-Mustern.....	56
Abbildung 19: Vergleich von CURE und LVEF in der akuten Phase und im Follow-up.....	58
Abbildung 20: Vergleich von Kontrollgruppe und TTS-Patienten hinsichtlich CURE und RURE.....	59
Abbildung 21: Korrelation zwischen CURE/RURE und der LVEF.....	59
Abbildung 22: Vergleich von Kontrollgruppe mit TTS-Patienten hinsichtlich links-atrialer Reservoir-, Konduit- und Boosterpump-Funktion .....	64
Abbildung 23: Vergleich atrialen Strains in akuter Phase und im Follow-up .....	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mayo-Kriterien .....	7
Tabelle 2: Patientencharakteristika der TTC-Patienten für die LV-Strainanalyse .....	34
Tabelle 3: Basischarakteristika alters- und geschlechtsentsprechender TTC-Patienten, STEMI- und NSTEMI-Kohorten sowie gesunder Kontrollgruppe für die LV-Strainanalyse..	35
Tabelle 4: Globaler LV-Strain bei TTS-Patienten.....	36
Tabelle 5: Vergleich des LV-Strains zwischen Patienten mit TTS, anteriorem STEMI und NSTEMI sowie der gesunden Kontrollkohorte .....	38
Tabelle 6: Segmentale Analyse des GCS bei TTS-Patienten.....	39
Tabelle 7: Segmentale Analyse des GRS bei TTS-Patienten.....	39
Tabelle 8: Segmentale Analyse des LV-GLS bei TTS-Patienten im 2-Kammerblick .....	40
Tabelle 9: Segmentale Analyse des LV-GLS bei TTS-Patienten im 4-Kammerblick .....	40
Tabelle 10: Erholung des LV-Strains nach akutem TTS.....	41
Tabelle 11: Segmentale Analyse der LV-GCS-Erholung während des Follow-ups.....	43
Tabelle 12: Segmentale Analyse der LV-GRS-Erholung während des Follow-ups.....	43
Tabelle 13: Segmentale Analyse der LV-GLS-Erholung im 2-Kammerblick .....	44
Tabelle 14: Segmentale Analyse der LV-GLS-Erholung im 4-Kammerblick .....	44
Tabelle 15: Prognostischer Wert des myokardialen LV-Strains bei TTC-Patienten.....	47
Tabelle 16: Mortalitätsprädiktoren in univariater und schrittweiser multivariater Regressionsanalyse .....	47
Tabelle 17: Charakteristika der Patientenpopulation zur RV-Strainanalyse .....	48
Tabelle 18: RV-Strain bei Takotsubo-Syndrom .....	49
Tabelle 19: Demographische Patientendaten zur Rotations- und Dyssynchronieanalyse..	54
Tabelle 20: URE und Rotationsparameter bei verschiedenen Ballooning-Mustern .....	56
Tabelle 21: URE und Rotationsparameter im Follow-up .....	57
Tabelle 22: Korrelation von Torsion, Recoil und Dyssynchronie .....	57
Tabelle 23: Intra- und Interobserver-Reproduzierbarkeit.....	57
Tabelle 24: Demographische Patientendaten zur Vorhofanalyse bei TTS .....	61
Tabelle 25: Atriale Funktionsparameter im Follow-up.....	63
Tabelle 26: Korrelation von LV-Ejektionsfraktion und atrialem Strain.....	66
Tabelle 27: Vorhoffunktionen bei TTC mit unterschiedlicher ventrikulärer Beteiligung ....	67

## Abkürzungsverzeichnis

2CV	Zwei-Kammer-Blick ( <i>2-chamber-view</i> )
4CV	Vier-Kammer-Blick ( <i>4-chamber-view</i> )
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie ( <i>cardiovascular magnetic resonance</i> )
CURE	<i>circumferential uniformity ratio estimate</i>
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
$\epsilon_a$	aktiver atrialer Strain
$\epsilon_e$	passiver atrialer Strain
$\epsilon_s$	gesamter atrialer Strain
FT	Feature-Tracking
GCS	globaler zirkumferentieller Strain ( <i>global circumferential strain</i> )
GLS	globaler longitudinaler Strain ( <i>global longitudinal strain</i> )
GRS	globaler radialer Strain ( <i>global radial strain</i> )
HFpEF	diastolische Herzinsuffizienz ( <i>heart failure with preserved ejection fraction</i> )
HR	Hazard Ratio
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient ( <i>intraclass correlation coefficient</i> )
IQR	Interquartilsabstand ( <i>interquartile range</i> )
KI	Konfidenzintervall
LA	linker Vorhof; links-atrial
LV	linker Ventrikel; links-ventrikulär
LVEF	links-ventrikuläre Ejektionsfraktion
MRT	Magnetresonanztomographie
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt ( <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i> )
RA	rechter Vorhof; rechts-atrial
RURE	<i>radial uniformity ratio estimate</i>
RV	rechter Ventrikel; rechts-ventrikulär
SA	kurze Achse ( <i>short axis</i> )
SD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )
SR	Strainrate



---

SRa	aktive atriale Strainrate
SRe	passive atriale Strainrate
SRs	gesamte atriale Strainrate
SSFP	<i>steady-state free precession</i>
STEMI	ST-Hebungsinfarkt ( <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i> )
TE	Echozeit ( <i>time of echo</i> )
TR	Repetitionszeit ( <i>time of repetition</i> )
TTC	Takotsubo-Kardiomyopathie
TTS	Takotsubo-Syndrom
Voxel	Volumenpixel

## 1 Einleitung

Die Takotsubo-Kardiomyopathie (TTC) beschreibt eine meist durch Stress ausgelöste akut auftretende, reversible Dysfunktion von Herzmuskelzellen. Erstmals beschrieben wurde dieses Phänomen 1990 von der japanischen Arbeitsgruppe um Sato et al. 1990. Die typischerweise krugförmige Silhouette der Herzkammern während einer kardialen Kontraktion erinnerte die Forscher an die Form einer Tintenfischfalle (japanisch: „Tako-Tsubo“), weshalb das entdeckte Syndrom aufgrund der morphologischen Ähnlichkeit den heutigen Namen bekam (Sharkey et al. 2011). Sowohl das typische Erscheinungsbild als auch die im Laufe der Zeit mit der Erkrankung assoziierten Triggerfaktoren führten dazu, dass das Takotsubo-Syndrom (TTS) als Synonym unter einer Reihe weiterer Bezeichnungen, wie „Stress-Kardiomyopathie“, „Broken-Heart-Syndrom“ oder „Apical-Ballooning-Syndrom“ bekannt geworden ist (Maron et al. 2006; Mukherjee et al. 2013; Tsuchihashi et al. 2001). Seit 2006 wird die als primär erworbene Kardiomyopathie definierte TTC von der American Heart Association als stressinduzierte Kardiomyopathie klassifiziert (Maron et al. 2006).



**Abbildung 1:** Morphologie der Takotsubo-Kardiomyopathie

links: Zeichnung einer japanischen Tintenfischfalle (Roggenbach et al. 2010); rechts: Lävokardiographie eines linken Ventrikels mit typischem apikalem Ballooning in der Endsystole (Scantlebury und Prasad 2014) (mit freundlicher Genehmigung der Autoren).

War das Takotsubo-Syndrom anfangs noch eine selten gestellte Diagnose, so entwickelte sich dieses in den letzten Jahrzehnten zu einer immer häufiger beachteten Form einer myokardialen Erkrankung und gilt heutzutage als eine wichtige Differentialdiagnose eines akuten Koronarsyndroms (Lyon et al. 2016).

Die Visualisierung der charakteristischen Wandbewegungsstörungen spielt dabei eine

zentrale Rolle in der Diagnostik dieser Kardiomyopathie, wobei die genauere kardiale Mechanik bisher nur unzureichend untersucht worden ist. Für diesen Zweck ist die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) besonders geeignet, da mithilfe dieser bildgebenden Modalität sowohl strukturelle wie auch funktionelle Myokardanalysen durchführbar sind (Eitel et al. 2011b). Die relativ neue Methode des CMR-basierten myokardialen Feature-Trackings (CMR-FT) ermöglicht dabei eine optimierte Quantifizierung kardialer Wandbewegungen (Schuster et al. 2016) und soll nun erstmals bei Patienten mit einer TTC angewandt werden.

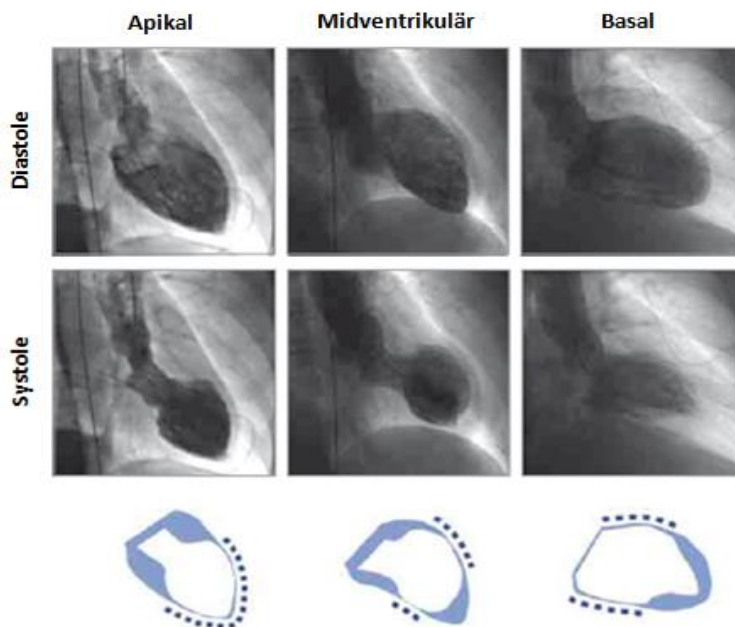
Zielsetzung dieser Arbeit ist daher die Evaluation verschiedener CMR-FT-basierter kardialer Funktionsparameter bei Patienten mit Takotsubo-Kardiomyopathie. Dabei soll insbesondere die grundsätzliche Anwendbarkeit der Methodik bei TTC-Patienten untersucht sowie ein Schwerpunkt auf den prognostischen Nutzen der ermittelten Parameter kardialer Mechanik und eine damit verbundene, in der klinischen Routine immer mehr an Bedeutung gewinnende Risikostratifizierung gelegt werden.

Grundlage der in mehreren Kapiteln beschriebenen Datenerhebungen und -analysen sind dabei im Rahmen einer internationalen multizentrischen Studie untersuchte Patienten mit einer Takotsubo-Kardiomyopathie.

## 1.1 Das Takotsubo-Syndrom

Die Takotsubo-Kardiomyopathie bezeichnet eine reversible Herzerkrankung, die sich durch eine transiente LV-Dysfunktion kennzeichnet. Vornehmlich betroffen sind postmenopausale Frauen, wobei auch Männer eine solche Symptomatik aufweisen können. Häufig liegt dem Auftreten der Erkrankung ein stressvoller Trigger (emotional oder physisch) zugrunde, ist jedoch nicht in allen Fällen auszumachen (Ghadri et al. 2018).

Kennzeichnend für die TTC sind regionale myokardiale Wandbewegungsstörungen speziell des linken Ventrikels, aber auch der rechte Ventrikel kann mitbetroffen sein. Hinsichtlich der Lokalisation hypokinetischer Myokardanteile können dabei verschiedene Formen der TTC unterschieden werden. Die weitaus häufigste Variante betrifft den apikalen Herzanteil (*apical ballooning syndrom*), worunter es zu einer systolischen Ballonierung der hypokinetischen Herzspitze und einer hyperkontraktilen Herzbasis kommt. Midventrikuläre und basale Muster hingegen treten deutlich seltener auf (El-Battrawy et al. 2016). Darüber hinaus gibt es leicht abweichende Formen, bei denen beispielsweise einzelne Segmente eine Restkontraktilität behalten (*apical sparing*) (Abdulla et al. 2006).



**Abbildung 2:** Übersicht verschiedener Ballooning-Muster bei TTC

Darstellung des linken Ventrikels mittels Lävokardiographie in der Systole und Diastole bei unterschiedlichen Ballooning-Formen sowie schematische Einzeichnung jeweils betroffener Bereiche des Ventrikels.

(Ghadri et al. 2016) (mit freundlicher Genehmigung der Autoren)

Klinisch äußert sich ein akutes TTS bei Patienten häufig durch Brustschmerzen, Dyspnoe und/oder Palpitationen, weshalb diagnostisch zunächst ein akutes Koronarsyndrom in Betracht und folglich ausgeschlossen werden muss. Ähnlich wie bei einem Myokardinfarkt kann es bei der TTC zu Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) und zur Freisetzung

kardialer Nekrosemarker kommen.

Im Unterschied zu einem akuten Koronarsyndrom, dem ursächlich stenosierte Herzkranzgefäße zugrunde liegen, sind bei einer TTC jedoch stenosefreie Koronarien vorzufinden. Zudem entsprechen die hypokinetischen Areale meist nicht lediglich dem Versorgungsgebiet einzelner Koronarien, sondern dem mehrerer und sind dabei zirkumferentiell ausgebreitet (Lyon et al. 2016). Um letztlich die Diagnose einer TTC stellen zu können, wurden die sogenannten Mayo-Klinik-Diagnosekriterien erstellt, welche nachfolgend näher erläutert werden (Madhavan und Prasad 2010).

### 1.1.1 Epidemiologie

Die genaue Prävalenz der TTC ist momentan unklar. In den bisher veröffentlichten Studien wird überwiegend von ungefähr 1-2% aller sich mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellenden Patienten berichtet, bei welchen schließlich ein TTS diagnostiziert worden ist (Gianni et al. 2006; Kurowski et al. 2007; Prasad et al. 2008). Möglicherweise unterschätzen diese Werte jedoch die tatsächliche Zahl von TTS-Patienten, da ein zunehmender Bekanntheitsgrad der Kardiomyopathie nicht nur die Zahl der Fallberichte in den letzten Jahren deutlich anstiegen ließ (Scantlebury und Prasad 2014), sondern auch eine breitere und schnellere Verfügbarkeit diagnostischer Verfahren wie beispielsweise der Koronarangiographie die Anzahl diagnostizierter Takotsubo-Kardiomyopathien steigen lassen könnte (Lyon et al. 2016). Höhere Hospitalisierungsraten in den letzten Jahren unterstützen diese Vermutungen (Minhas et al. 2015).

Fest steht, dass es sich bei dem überwiegenden Teil der Patienten um postmenopausale Frauen handelt. Diese machen ca. 90% aller TTS-Fälle aus. Das durchschnittliche Alter reicht dabei von ca. 58 bis 70 Jahren. Zu den ermittelten Risikofaktoren dieser Kardiomyopathie zählen mehrere allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Alkoholabusus, Dyslipidämie oder Diabetes mellitus, aber auch Malignome oder Angststörungen scheinen einen risikobehafteten Einfluss zu haben (Brinjikji et al. 2012; Kurisu und Kihara 2012; Sobue et al. 2017). Physischer Stress scheint hinsichtlich der Auslösung des Syndroms verglichen mit emotionalem Stress oder unbekanntem Stressor der insgesamt häufigere Trigger zu sein, wobei bei Frauen besonders emotionaler Stress eine große Rolle spielt (Templin et al. 2015). Erniedrigte Östrogen-Spiegel sowie genetische Faktoren wie

der L41Q-Polymorphismus von Adrenorezeptor gekoppelten Kinasen (GRK5) werden ebenfalls mit dem Auftreten einer Takotsubo-Kardiomyopathie in Verbindung gebracht (Komamura et al. 2014).

### 1.1.2 Pathophysiologie

Die genaue Pathophysiologie der TTC ist bis heute nicht abschließend geklärt und wird nach wie vor in zahlreichen Studien untersucht. Für die zugrunde liegenden Mechanismen gibt es verschiedene Theorien, wobei insgesamt von einer komplexen und zudem multifaktoriellen Pathophysiologie ausgegangen werden muss. Zu den bedeutendsten und meist diskutiertesten Theorien zählen derzeit einerseits vaskulär bedingte myokardiale Ischämien durch auslösende mikrovaskuläre Dysfunktionen oder Koronarspasmen sowie andererseits die Theorie von durch Katecholamine ausgelösten abnormalen Myokardreaktionen (Bitto et al. 2018; Hassan und Tornvall 2018).

Als eine mögliche Ursache des TTS wurden von den Erstbeschreibern koronare Spasmen, die sie bei einem Teil der Patienten beobachteten, in Betracht gezogen (Dote et al. 1991; Sato et al. 1990). Diese Annahmen beruhten jedoch auf einem sehr kleinen Patientenkollektiv (2 von 5 Patienten) und auch in folgenden Studien konnten lediglich bei 10-30% der Patienten Koronarspasmen gefunden oder provoziert werden (Akashi et al. 2015; Kurisu et al. 2002).

Weitere Studien zeigten eine Provozierbarkeit der TTC durch Gabe von eigentlich vasodilatatorisch wirkenden Mitteln wie Dobutamin oder Epinephrin (Abraham et al. 2009; Hassan 2016). Da zudem die meist apikal betonten Wandbewegungsstörungen nicht entsprechend koronaren Versorgungsgebieten verlaufen, spricht dies ebenfalls gegen die Hypothese einzelner spastischer Koronarien (Hassan und Tornvall 2018).

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass trotz ST-Streckenveränderungen im EKG bei Beginn des Syndroms keine Spasmen der Herzkranzgefäße vorlagen. Vor dem Hintergrund dieser Studien kann daher davon ausgegangen werden, dass Koronarspasmen zumindest nicht als pathophysiologische Hauptursache der TTC angesehen werden können (Kurisu und Kihara 2012).

Ähnlich divergent ist die derzeitige Studienlage hinsichtlich der Hypothese gestörter Mik-

rozirkulation in den Gefäßen als Erklärung für das Auftreten der Takotsubo-Symptomatik. In einigen Studien konnte eine dysfunktionale Minderperfusion auf mikrovaskulärer Ebene ausgemacht werden, die jeweils mehrere Gefäße betraf (Galiuto et al. 2010; Novo et al. 2017). Andere Arbeiten wiederum fanden nur bei einem geringen Teil der Patienten einen eingeschränkten Fluss in den Herzkranzgefäßen oder stellten gar keinen Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe fest (Kurisu et al. 2002; Sharkey et al. 2008). Möglicherweise ist dies durch eine nur kurzzeitig anhaltende und daher nicht immer nachweisbare mikrovaskuläre Durchblutungsstörung begründet. Nach Reperfusion der betroffenen Areale kann es durch die vorherige Ischämie und den damit einhergehenden oxidativen Stress zu einer eingeschränkten Myokardkontraktion kommen, weshalb das Vorliegen kardialer Wandbewegungsstörungen trotz uneingeschränkter Mikrozirkulation möglich ist. In myokardialen Biopsaten nachgewiesene endotheliale Zellapoptosen, die mit konsekutiven mikrovaskulären Spasmen einhergehen und deren Ursache wahrscheinlich in einem Stress-induzierten Katecholaminanstieg liegt, stützen diese Hypothese (Uchida et al. 2010).

Vor diesem Hintergrund kommt den Katecholaminen daher mutmaßlich eine entscheidende Bedeutung bei der Frage nach pathophysiologischen Mechanismen einer Takotsubo-Kardiomyopathie zu. Erhöhte Katecholaminspiegel bei TTC-Patienten, gehäuftes Auftreten des Syndroms bei Phaeochromozytomen und Triggerung durch u. a. therapeutisch erhöhte Epinephrinwerte lassen von einem Zusammenhang ausgehen (Hassan 2016, 2017; Wittstein et al. 2005).

Ebenfalls in Betracht zu ziehen ist aus diesem Grund eine verstärkte Katecholaminausschüttung über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse sowie eine mögliche Hyperreagibilität des kardialen Gewebes auf die zirkulierenden Neurotransmitter (Lyon et al. 2016).

Da Östrogene die präsynaptische Epinephrinausschüttung in myokardialen sympathischen Nervenfasern entscheidend verringern, könnte dies womöglich die hohe Prävalenz des TTS bei sinkenden Östrogenspiegeln in postmenopausalen Frauen erklären (Bitto et al. 2018).

Offenbar triggern hohe zirkulierende Mengen von Epinephrin eine Veränderung intrazellulärer Signalkaskaden in Myozyten. Dies betrifft in erster Linie kardiale  $\beta_2$ -Adrenorezeptor-gekoppelte stimulierende G-Proteine, die sich unter hohem Katechola-

minspiegeln zu inhibitorischen G-Proteinen umwandeln. Grund für diese Modifikation ist der Schutz vor proapoptischen Effekten bei hoher Aktivierung von stimulierenden G-Proteinen. Da auf diese Weise zusätzlich ein negativ inotroper Einfluss besonders auf die Zellen im apikalen Bereich des Herzens, wo die Dichte der  $\beta$ 2-Adrenorezeptoren am höchsten ist, ausgeübt wird, könnte diese *signal trafficking*-Theorie ebenfalls eine mögliche Erklärung für die Entstehung des TTS sein (Lyon et al. 2008).

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Frage nach den pathophysiologischen Mechanismen derzeit nicht eindeutig geklärt ist. Die diesbezügliche Vielzahl an Studien und Hypothesen lässt jedoch von einem multifaktoriellen Geschehen ausgehen, bei dem möglicherweise auch interindividuell unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge und Einflussfaktoren in Betracht zu ziehen sind.

### 1.1.3 Diagnostik

Als Basis für die Diagnosestellung einer TTC dienen die bereits zuvor erwähnten Mayo-Klinik-Diagnosekriterien. Unter Zuhilfenahme dieser Anhaltspunkte werden anhand verschiedener Symptome, diagnostischer Verfahren und (laborchemischer-) Parameter andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen und typische Befunde, die in der Zusammenschau für das Vorliegen einer TTC sprechen, ermittelt.

**Tabelle 1:** Mayo-Kriterien

<b>Mayo-Kriterien für das Vorliegen einer Takotsubo-Kardiomyopathie</b>
<b>1.</b> Transiente Hypo-, Dys- oder Akinesie der links-ventrikulären mittleren Segmente mit oder ohne apikale Beteiligung; die Wandbewegungsstörung überschreitet das Versorgungsgebiet eines einzelnen Koronargefäßes. Eine Stresstriggerung kann vorliegen, ist jedoch nicht obligat
<b>2.</b> Fehlen einer obstruktiven Koronarstenose (>50%) und fehlender Nachweis einer akuten Plaqueruptur oder eines Koronarthrombus
<b>3.</b> Neu aufgetretene EKG-Veränderungen (ST-Hebungen und/oder T-Wellen-Inversionen) und/oder moderate Troponinspiegel Erhöhung
<b>4.</b> Ausgeschlossene Differentialdiagnosen: Myokarditis, Phäochromozytom

Mayo-Kriterien modifiziert nach Madhavan und Prasad (2010).

Bei einer Vielzahl der Patienten kommt es während der akuten Phase zu Anomalitäten im EKG. Im Einzelnen können reversible ST-Strecken Hebungen oder Senkungen, T-Inversionen oder QTc-Veränderungen auftreten. Die ST-Streckenanomalien treten dabei



vornehmlich in präkordialen Ableitungen auf, seltener in inferioren. In einzelnen, atypischen Fällen zeigen TTS-Patienten sogar ein normales EKG. Grundsätzlich ist allein anhand der EKG-Erscheinungen ein TTS zunächst nicht von einem akuten Myokardinfarkt zu unterscheiden. Auch auf laborchemischer Ebene kommt es ähnlich einem Infarktgeschehen nachweislich zur Freisetzung kardialer Nekrosemarker wie Troponin oder Kreatinkinase. Weitere Biomarker wie BNP oder CRP können ebenfalls erhöht sein. Die Höhe des Troponinspiegels ist dabei allerdings deutlich geringer und die des BNP-Spiegels deutlich größer als die bei Myokardinfarktpatienten. Weiterhin können häufig die pathophysiologisch erhöhten Katecholaminspiegel im Blut nachgewiesen werden. Differentialdiagnostisch sollte diesbezüglich an ein die Symptomatik auslösendes Phäochromozytom gedacht und dieses ggf. entsprechend behandelt werden.

Um letztlich ein akutes Koronarsyndrom ausschließen zu können, wird bei diesen Patienten zunächst eine Koronarangiographie durchgeführt. Bei TTC-Patienten zeigen sich dabei in aller Regel stenosefreie oder zumindest kaum sklerosierte Herzkranzgefäße. Zudem kann mithilfe eines transthorakalen Herzultraschalls eine Evaluation der LV-Funktion und der myokardialen Morphologie erfolgen.

Daneben ist die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) eine weitere diagnostisch nützliche, nicht-invasive und multifunktionale bildgebende Modalität. Zum einen können auf diese Weise sowohl globale als auch regionale kardiale Wandbewegungen quantitativ analysiert werden, zum anderen kann in Abhängigkeit von der MRT-Bildwichtung und mithilfe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel eine TTC von möglichen Differentialdiagnosen unterschieden werden. Insbesondere die Beurteilung von myokardialen Ödemen mittels T2-Mapping oder die myokardiale Viabilitätsanalyse durch Late-Gadolinium-Enhancement (LGE) werden dabei zum Ausschluss einer Myokarditis oder eines Myokardinfarktes herangezogen. Auch intraventrikuläre Thromben als Komplikation eines TTS können mithilfe der CMR erkannt werden (Lyon et al. 2016; Madhavan und Prasad 2010; Placido et al. 2016).

#### 1.1.4 Klinisches Management

Zurzeit gibt es keine einheitlichen Leitlinien oder Konzepte für die Therapie von Takotsubo-Patienten. Die Behandlungsstrategien in verschiedenen Ländern und Kliniken

variieren daher teilweise, grundsätzlich stehen beim klinischen Management jedoch symptomatische und komplikationsvermeidende bzw. -mildernde Maßnahmen im Vordergrund.

Da das TTS prinzipiell mit einer Reihe von Komplikationen assoziiert sein kann, empfiehlt sich generell eine stationäre Überwachung mit EKG-Telemetrie über mehrere Tage. Dies betrifft besonders die ersten Tage nach dem akuten Beginn, da in dieser Zeit am häufigsten mit Komplikationen zu rechnen ist (Schneider et al. 2014).

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit einhergehender Herzinsuffizienz stellt die Gabe von ACE-Hemmern, Beta-Blockern und Diuretika eine medikamentöse Behandlungsmöglichkeit dar. Zudem kann bei ausgeprägter myokardialer Hypokontraktilität eine antikoagulatorische Therapie zur Vermeidung einer Thrombenbildung in Betracht gezogen werden (Komamura et al. 2014).

Schwerer ausgeprägte Formen der TTC, die mit hämodynamischer Instabilität bis hin zum kardiogenen Schock einhergehen, profitieren ggf. von ventrikulären Unterstützungssystemen oder sogar einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Sollte in solchen Fällen keine Möglichkeit einer mechanischen Unterstützung verfügbar sein, kann optional die Gabe einer niedrig dosierten Levosimendan-Infusion in Betracht gezogen werden (Lyon et al. 2016). Die Gabe inotroper Substanzen wie Dobutamin, Noradrenalin oder Epinephrin sollte bei Takotsubo-Patienten grundsätzlich kritisch gesehen werden, da eine weitere Aktivierung von Katecholaminrezeptoren die Symptomatik potentiell verschlechtern kann (Lyon et al. 2016; Redmond et al. 2013).

### 1.1.5 Komplikationen und Prognose

Aufgrund der bei nahezu allen Patienten mit Takotsubo-Syndrom zu beobachtenden Reversibilität der in der akuten Phase eingeschränkten Herzpumpleistung ging man in einzelnen früheren Studien anfänglich von einer harmlosen Erkrankung mit einer sehr guten Prognose für die betroffenen Patienten aus. Im Vergleich zu alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kohorten wurde diesbezüglich zunächst kein erhöhtes Mortalitätsrisiko einer Takotsubo-Kardiomyopathie dokumentiert (Bellera et al. 2010; Elesber et al. 2007; Madhavan und Prasad 2010; Prasad et al. 2008).

Entgegen der ursprünglichen Annahmen einer risikoarmen Erkrankung, konnte inzwischen jedoch in zahlreichen Studien belegt werden, dass dieses Krankheitsbild mit erhöhten Mortalitätsraten assoziiert ist und diese dabei sogar vergleichbar hoch mit jenen von Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt sind (Lyon et al. 2016; Redfors et al. 2015; Stiermaier et al. 2016b; Templin et al. 2015). Dabei spielt neben dem Alter der Patienten das Ausmaß der eingeschränkten systolischen Auswurfleistung eine entscheidende Rolle. Eine initial verminderte links-ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von <45% gilt beispielsweise als unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität (Ghadri et al. 2016). Auch wenn sich in der Folge die LV-Funktion nach dem akuten Ereignis meist erholt, sind es etwa die assoziiert auftretenden Komplikationen, die nicht nur das klinische Management, sondern auch die Prognose der Takotsubo-Kardiomyopathie beeinflussen und somit auch zunehmend im Fokus stehen. Dabei sind Vorhofflimmern oder das Vorhandensein neurologischer Erkrankungen als unabhängige Prädiktoren einer erhöhten Mortalität identifiziert worden (Ghadri et al. 2016). Darüber hinaus konnte anhand von Patientenkohorten den deutlich seltener betroffenen Männern eine signifikant höhere Mortalität gegenüber den weiblichen Patienten nachgewiesen und somit das männliche Geschlecht als allgemeiner Risikofaktor identifiziert werden (Murakami et al. 2015; Weidner et al. 2017).

Die typische Form der TTC mit ausgeprägter apikaler Hypokinesie geht ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einher (Stiermaier et al. 2016a). Des Weiteren scheint das Ballooning-Muster einen Einfluss auf die Häufigkeit von Komplikationen zu haben. El-Battway konnte 2016 diesbezüglich bei Patienten mit apikalem Ballooning-Muster eine stärkere Neigung zu lebensbedrohlichen Arrhythmien, thrombembolischen Ereignissen oder pulmonaler Stauung beobachten als bei anderen TTS-Varianten.

Ebenfalls wurde eine Prognoseabhängigkeit vom Auslösefaktor der Erkrankung festgestellt. Patienten mit einer physischen Stress-Triggerung zeigten beispielsweise eine schlechtere Langzeitprognose als solche mit emotionalem Stress als Auslösefaktor (Konstantinos et al. 2017). Da dem jeweiligen Triggerfaktor hinsichtlich des klinischen Verlaufes und der Mortalität eines TTS eine entscheidende Bedeutung zukommt, wird derzeit zudem eine auf Triggerfaktoren basierende Klassifizierung von TTC-Patienten diskutiert (Ghadri et al. 2018).

Angesichts der vielen verschiedenen Faktoren und Komplikationen, die einen Einfluss auf

die Mortalität haben können, kommt der klinischen Risikostratifizierung von TTC-Patienten eine große Bedeutung zu. Neben den individuellen Risikofaktoren gilt es folglich, die myokardiale Funktion und das klinische Erscheinungsbild für eine genauere Prognoseabschätzung adäquat beurteilen zu können.

## 1.2 Kardiale Bildgebung

Nicht-invasive bildgebende Verfahren spielen sowohl für die Diagnostik und Risikostratifizierung als auch für die Therapie- und Nachsorgeplanung kardialer Erkrankungen eine immer größer werdende Rolle (Placido et al. 2016).

Mehrere Modalitäten bildgebender Verfahren mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen stehen hierbei zur Verfügung. Neben der Echokardiographie, nuklearmedizinischen Methoden wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bzw. der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und kardialer Computertomographie hat sich die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) in der klinischen Praxis etabliert und erlangt sowohl durch technische als auch praktische Verbesserungen immer größere Bedeutung (Pennell et al. 2004).

### 1.2.1 Grundlagen der kardialen Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie beruht auf den magnetischen Eigenschaften von Wasserstoffprotonen. Jedes Proton besitzt einen Eigendrehimpuls, welcher ein magnetisches Moment induziert. Die Atomkerne wirken somit wie kleine Stabmagneten. Zusätzlich zum eigenen Kernspin rotieren die Protonen um ihre magnetische Achse. Diese Kreiselbewegung, Präzessionsbewegung genannt, kann durch ein externes Magnetfeld beeinflusst werden. Durch einen Hochfrequenzimpuls entsprechend der Präzessionsfrequenz kann eine Resonanz ausgelöst werden. Die Protonen richten sich parallel und antiparallel aus, gleichzeitig kommt es zur Synchronisierung der Kreiselbewegungen. Nach Anregung der Protonen kehren sie wieder in ihren Ausgangszustand zurück. Während dieser Relaxation erfolgt eine Energieabgabe an die Umgebung. Die in Form von elektromagnetischen Wellen abgegebene Energie kann folglich gemessen und für die Bildberechnung genutzt wer-

den. Die gemessene Stärke der Energie ist dabei abhängig von der gesamten Anzahl der Protonen und somit von der gewebspezifischen Protonendichte. Während eines Relaxationsvorgangs werden verschiedene Relaxationszeiten gemessen, die bei jeweiliger Wichtung mit unterschiedlichen Bildkontrasten einhergehen (Loewenhardt 2006).

Eine geläufige Sequenz für kardiale MRTs sind sogenannte *steady-state free precession* (SSFP-) Sequenzen. Hierbei handelt es sich um eine spezielle Gradientenechosequenz, die sich durch geringe Anregungswinkel (Flipwinkel) von  $<90^\circ$  definieren und somit durch kurze Echozeiten eine kürzere Messdauer bedeuten. Mithilfe dieser Sequenz entstehen dabei gute Kontraste zwischen Myokard und Blut bzw. umliegendem Fettgewebe (Rodgers und Robson 2011). Für die Aufnahme eines CMR werden standardmäßig zudem sogenannte Cine-Sequenzen angewandt. Hierfür werden EKG-getriggert in gleich großen Intervallen viele einzelne Aufnahmen einer Schicht hintereinander akquiriert, sodass bei Betrachtung in schneller Abfolge eine Filmsequenz der Schicht erkennbar ist. So können kardiale Morphologien, Volumina und Wandbewegungen während eines ganzen Herzzyklus beurteilt werden. Die Aufnahmen erfolgen dazu über mehrere Herzschläge und unter angehaltenem Atem, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Klinische Indikation für kardiale Magnetresonanztomographie sind unter anderem bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, akutem Koronarsyndrom, angeborenen Herzkrankheiten, verschiedenen Kardiomyopathien oder perikardialen Erkrankungen gegeben (Pennell et al. 2004). Im Vergleich zu nuklearmedizinischen Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie bzw. der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie besitzt die CMR dabei jedoch eine deutlich höhere räumliche Auflösung und geht verglichen auch z. B. mit einer CT-Untersuchung ohne jegliche Strahlenbelastung einher. Durch eine bessere Darstellung des Myokards und einen guten Kontrast zwischen Blut und Gewebe ist die CMR auch gegenüber der Echokardiographie im Vorteil. Bei echokardiographischer Darstellung myokardialer Wandbewegungen können meist aufgrund des begrenzten Schallfensters nicht alle Myokardsegmente dargestellt werden und Endokardgrenzen sind teilweise unzureichend erkennbar. Einschränkungen für eine CMR gibt es hingegen für Patienten mit implantierten Herzschrittmachern oder Defibrillatoren sowie bei Arrhythmien und Kurzatmigkeit (Schuster et al. 2012).

### 1.2.2 Myokardiales Feature-Tracking

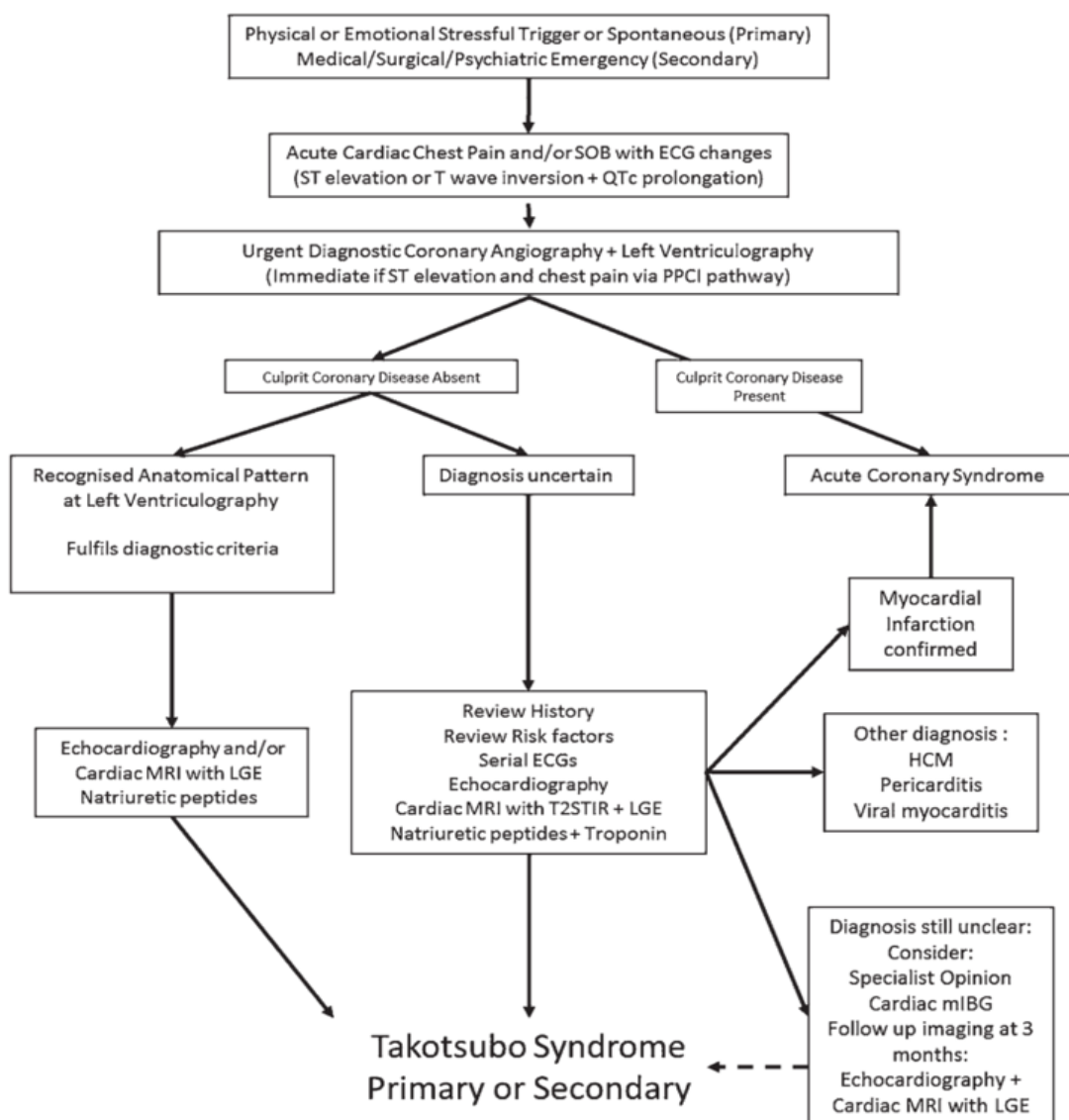
Das CMR-Feature-Tracking (CMR-FT) stellt eine neue Technik zur Quantifizierung myokardialer Bewegung dar (Maret et al. 2009). Unter Verwendung von SSFP-Cine-Bildern, die bei jeder CMR-Untersuchung generiert werden und somit keine weitere Akquisitionszeit erfordern, können mithilfe dieses Software-Algorithmus kardiale Wandbewegungen während eines Herzzyklus analysiert werden (Kowallick et al. 2014a).

Hierfür werden myokardiale Konturen in der Enddiastole markiert und über einen Herzschlag verfolgt. Der zugrunde liegende Algorithmus basiert dabei auf der Analyse einzelner markierter Punkte und deren geometrischer Lageveränderung im zweidimensionalen Raum. Dieses Prinzip beruht auf Suchfenstern, deren Größe unter anderem je nach räumlicher und zeitlicher Auflösung, Bildfrequenz und Art der Bewegung vom Algorithmus angepasst werden können. Innerhalb der Suchfenster werden dabei Punkte definiert, die nun von Bild zu Bild (unterschiedliche Zeitpunkte im Herzzyklus) verfolgt werden und auf diese Weise ein Bewegungsprofil über den ganzen Herzzyklus entsteht. Durch das automatische Tracken kardialer Strukturen können folglich deren Lageveränderungen, Bewegungen und Geschwindigkeit analysiert werden, die die myokardiale Deformierung (Strain) bzw. die myokardiale Deformierung pro Zeit (Strainrate) beschreiben (Schuster et al. 2016). Strainwerte werden dabei in Prozent angegeben. Je nach Achse und Ort der myokardialen Deformation können ein longitudinaler Strain, dessen Analyse sowohl im 2- als auch 4-Kammerblick möglich ist, sowie ein zirkumferentieller und radialer Strain, für deren jeweilige Auswertung Kurzachsenschnitte erforderlich sind, beurteilt werden. Der longitudinale Strain beschreibt dabei die Längsverkürzung des Herzens von der Spitze zur Basis, der zirkumferentielle Strain die ringförmige Verkürzung der Herzmuskelfasern in der Kurzachse und der radiale Strain die Verdickung des Myokards. Da physiologischerweise sowohl der longitudinale als auch der zirkumferentielle Strain myokardiale Verkürzungen darstellen, tragen die entsprechenden Werte im Gegensatz zur systolischen Dickenzunahme des radialen Strains negative Vorzeichen.

Zusätzlich ist mittels Feature-Tracking eine Auswertung der räumlichen Verschiebung des Myokards (*displacement*) und die Erfassung der Geschwindigkeit (*velocity*), mit der dies geschieht, möglich. Ein weiterer Vorteil des CMR-basierten Feature-Trackings ist eine Reduzierung der Untersucher-Abhängigkeit, und somit eine bessere Reproduzierbarkeit der quantitativen Parameter verglichen mit visuellen Analysen (Schuster et al. 2015a).

### 1.3 Kardiale Magnetresonanztomographie beim Takotsubo-Syndrom

Da hinsichtlich der auslösenden Mechanismen und der Pathologie einer TTC von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen ist und polymorphe Manifestationsmuster auftreten können, bringt die Durchführung einer CMR nach Ausschluss von Gefäßstenosen bei einem akuten Koronarsyndrom großen klinischen Nutzen (Panovsky et al. 2017). Im aktuell empfohlenen Diagnostik-Algorithmus des Takotsubo-Syndroms nimmt die CMR folglich eine wesentliche Stellung im diagnostischen Prozess ein (Lyon et al. 2016).



**Abbildung 3:** Diagnostik-Algorithmus bei TTC

Derzeit aktueller Diagnostik-Algorithmus nach Lyon et al. (2016) (mit freundlicher Genehmigung der Autoren).

Als nicht-invasive Untersuchungsmethode eignet sich die CMR sowohl zur Darstellung etwaiger Wandbewegungsstörungen, zur Quantifizierung ventrikulärer Funktion als auch zur Gewebscharakterisierung und zum Ausschluss weiterer Differentialdiagnosen (Placido et al. 2016). Durch die Möglichkeit kardialer Gewebscharakterisierung, Analyse myokardialer Funktion und dem damit einhergehenden Gewinn an diagnostischem Nutzen wird die CMR als derzeit geeignetste bildgebende Modalität für die kardiale Evaluation von TTC-Patienten angesehen (Eitel et al. 2011b).

### 1.3.1 Evaluation der Ventrikeldeformation

Die links-ventrikuläre Funktion kann anhand der Ejektionsfraktion (EF) und semiquantitativer Wandbewegungsanalyse bestimmt werden. Die meist echokardiographisch bestimmte EF ist dabei ein Messwert für die ventrikuläre Pumpfunktion, allerdings auch nur ein indirektes Maß für die mechanische Herzmuskelfunktion (Fortuin und Pawsey 1977). Für die direkte Darstellung links-ventrikulärer Wandbewegungen hat sich die CMR etabliert und gilt als Goldstandard (Schuster et al. 2013). Die Messung der myokardialen Wandbewegung mittels CMR-FT anhand der Gewebsdeformation hat sich dabei im Vergleich zu anderen Parametern wie z. B. der LVEF als genauere prognostischer Marker herausgestellt (Eitel et al. 2018). Dass dabei die CMR-FT-basierte Analyse der LV-Funktion bei kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls einen prognostischen Mehrwert besitzt, konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden (Buss et al. 2015; Eitel et al. 2018).

Da etwa ein Zusammenhang zwischen ventrikulärem Ballooning-Muster und einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei TTS-Patienten aufgezeigt werden konnte (Stiermaier et al. 2016a), könnte eine CMR-FT-basierte ventrikuläre Wandbewegungsanalyse ebenfalls prognostische Aussagekraft besitzen. Dies soll folglich im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand einer globalen und regionalen links-ventrikulären Wandbewegungsanalyse bei Patienten während und nach einem akuten TTS erfolgen.

Im Fokus stehen sollen hierbei die Messwerte Strain und Strainrate, um auf diese Weise akkurat myokardiale Dysfunktionen bestimmen und deren zeitlichen Verlauf verfolgen zu können.



Eine rechts-ventrikuläre Beteiligung bei TTC-Patienten geht oftmals mit längeren Hospitalisierung Zeiten und einer höheren Komplikationsrate einher (Citro et al. 2016; Kagiya et al. 2016). Das Erkennen und Evaluieren der RV-Funktion kann daher für das klinische Management entscheidend sein. Im Gegensatz zur Echokardiographie, welche oft eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der RV-Funktion zulässt, ermöglicht die CMR eine genauere Wandbewegungsanalyse. Folglich untersucht diese Arbeit ebenfalls eine CMR-FT-basierte rechts-ventrikuläre Beteiligung bei TTS-Patienten.

Insgesamt soll in diesem Abschnitt die grundsätzliche Anwendbarkeit sowie ein möglicher diagnostischer und prognostischer Nutzen CMR-FT-basierter links- und rechts-ventrikulärer Wandbewegungsanalyse bei diesem Patientenkollektiv evaluiert werden.

### 1.3.2 Kardiale Rotation und Dyssynchronie

Über die in der klinischen Routine derzeit standardmäßig erhobenen kardialen Kenngrößen zur Untersuchung biventrikulärer systolischer Funktion hinaus, stellen die myokardiale Torsion und die mechanische Dyssynchronie zusätzliche Parameter kardialer Mechanik dar. Die gegenläufig gewundenen endo- und epikardialen Myokardfasern sorgen für eine systolische Ver- und eine diastolische Entwirrung des Herzens, deren Analyse weitere (patho-) physiologische Vorgänge insbesondere des linken Ventrikels darstellen kann (Notomi et al. 2005). Neben der CMR-FT-basierten Untersuchung biventrikulärer Funktion mittels Strain- und Strainratewerten, ist mithilfe des Softwarealgorithmus auch eine solche weiterführende komplexere Analyse ventrikulärer Mechanik möglich. Die CMR-FT-basierte Auswertung entsprechender Parameter wurde in verschiedenen Studien anhand von Patientenkollektiven mit anderen kardialen Erkrankungen bereits angewandt (Steinmetz et al. 2017; Taylor et al. 2014).

Des Weiteren wurden diese Parameter mittels echokardiographischem Speckle Tracking schon bei Patienten mit einer TTC analysiert und dabei relevant verminderte Werte dokumentiert (Meimoun et al. 2011). Inwieweit diesen Parametern dabei eine pathophysiologische oder prognostische Bedeutung zukommt, ist bislang nicht untersucht. Die Tatsache, dass trotz einer sich normalisierenden LVEF nach akutem TTS verbleibende abnormale Wandbewegungen bestehen können, verdeutlicht den Nutzen einer Auswertung kardialer Torsion und Dyssynchronie über die reine Deformationsanalyse hinaus (Kobayashi et

al. 2017). Eng mit der Evaluation kardialer Mechanik verbunden ist dabei die Untersuchung mechanischer Dyssynchronie, welche bei der transient auftretenden Herzinsuffizienz eine Rolle spielen kann (Byrne et al. 2007). Inwieweit diese dabei eine pathophysiologische Bedeutung oder prognostische Aussagekraft bei TTC-Patienten innehat, soll in diesem Teil der vorliegenden Arbeit analysiert werden. In diesem Zusammenhang werden ebenfalls einige (kardiovaskuläre) Risikofaktoren auf ihre prognostische Aussagekräftigkeit bei TTC-Patienten untersucht.

### 1.3.3 Vorhofanalyse

Da zusätzlich zu der ventrikulären Beteiligung bei TTC-Patienten auch eine Beeinflussung der linken Vorhoffunktion beobachtet werden konnte (Stiermaier et al. 2017), wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit auch diesbezüglich ein Schwerpunkt gesetzt. Derzeit gewinnt die CMR-FT-basierte Analyse der Vorhoffunktion immer mehr an Bedeutung und deren Anwendbarkeit wie auch Reliabilität hierfür wurde bereits aufgezeigt (Kowallick et al. 2014a; Kowallick et al. 2015). Die Wichtigkeit einer unabhängigen Vorhofanalyse verdeutlicht sich dabei anhand verschiedener Studien, in denen beispielsweise eine pathophysiologische Beteiligung bei HFpEF-Patienten ermittelt werden konnte (Melenovsky et al. 2007; von Roeder et al. 2017). Bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie scheint die Vorhoffunktion zudem als Marker für die Stadieneinteilung der Krankheitschwere nützlich zu sein (Kowallick et al. 2017b).

Eine Analyse der atrialen Mechanik bei der TTC über die biventrikuläre Beteiligung hinaus, ist daher für das weitere Verständnis und für eine folgende klinische Klassifikation naheliegend.

Verschiedene Vorhof-Teilfunktionen stehen dabei in dieser Studie im Fokus: Die Reservoir-Funktion, in der während der ventrikulären Systole die Auffüllung der Vorhöfe mit Blut erfolgt, die Konduit-Funktion als passive Passage von Blut aus den Vorhöfen in die Ventrikel während der frühen ventrikulären Diastole, sowie die Booster-Pumpfunktion einhergehend mit der aktiven Vorhofkontraktion in der späten ventrikulären Diastole (Schuster et al. 2016). Auf diese Weise soll die atriale Funktion bei TTS-Patienten CMR-FT-basiert ausgewertet und ein möglicher Nutzen für klinische Risikostratifizierung des Patientenkollektivs definiert werden.

## 1.4 Zielsetzungen der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die CMR-Feature-Tracking-basierte umfassende Evaluation verschiedener kardialer Funktionsparameter und deren prognostischer Relevanz bei Patienten mit Takotsubo-Kardiomyopathie. Im Einzelnen sollen folgende Schwerpunkte gesetzt und nachstehende Fragen geklärt werden:

- 1.** Analyse links-ventrikulärer myokardialer Wandbewegungen während eines akuten TTS sowie nach Genesung und deren diagnostischer und prognostischer Nutzen.
- 2.** Vergleich globaler TTC-Strainwerte mit STEMI- und NSTEMI-Patienten sowie einer kardial gesunden Kontrollgruppe.
- 3.** Untersuchung rechts-ventrikulärer Funktion bei TTC-Patienten und deren Bedeutung für eine optimierte Risikostratifizierung.
- 4.** Beurteilung kardialer Dyssynchronie und Rotationsmechanik im zeitlichen Verlauf während und nach stattgehabtem TTS.
- 5.** Evaluation verschiedener (kardiovaskulärer) Risikofaktoren hinsichtlich prognostischer Aussagekraft und Anwendbarkeit bei TTC-Patienten.
- 6.** Beeinflussung atrialer Mechanik und Funktion sowie deren prognostische Auswirkung bei Patienten mit TTC.

## 2 Material und Methodik

Im Folgenden sollen sowohl allgemeine Methoden und Arbeitsschritte wie auch kapitelweise einzelne Vorgehensweisen zur Auswertung verschiedener Patientenkollektive und TTS-Parameter mittels CMR-FT-basierter Software beschrieben werden.

Alle an den einzelnen Teilstudien dieser Arbeit beteiligten Patienten wurden über das Prozedere aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die vorliegende Arbeit entspricht den Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen der Deklaration von Helsinki.

### 2.1 CMR-Akquise

Die Aufnahmen der kardialen MRTs für diese internationale Multicenterstudie wurden an 1,5- bzw. 3-Tesla MRT-Scannern (Achieva und Ingenia, Philips Medical Systems, Best, Niederlande sowie Skyra und Symphony, Siemens Healthcare, München, Deutschland) von insgesamt 152 Patienten an verschiedenen Standorten (Herzzentrum der Universität Leipzig n=125; St. Thomas' Hospital des King's College London n=25; Universitätsmedizin Göttingen n=2) generiert. Da für die Studie während der Auswertungen weiterhin Patientendaten akquiriert worden sind, entsprechen die unterschiedlichen Kohorten der einzelnen Kapitel den jeweiligen Analysezeitpunkten.

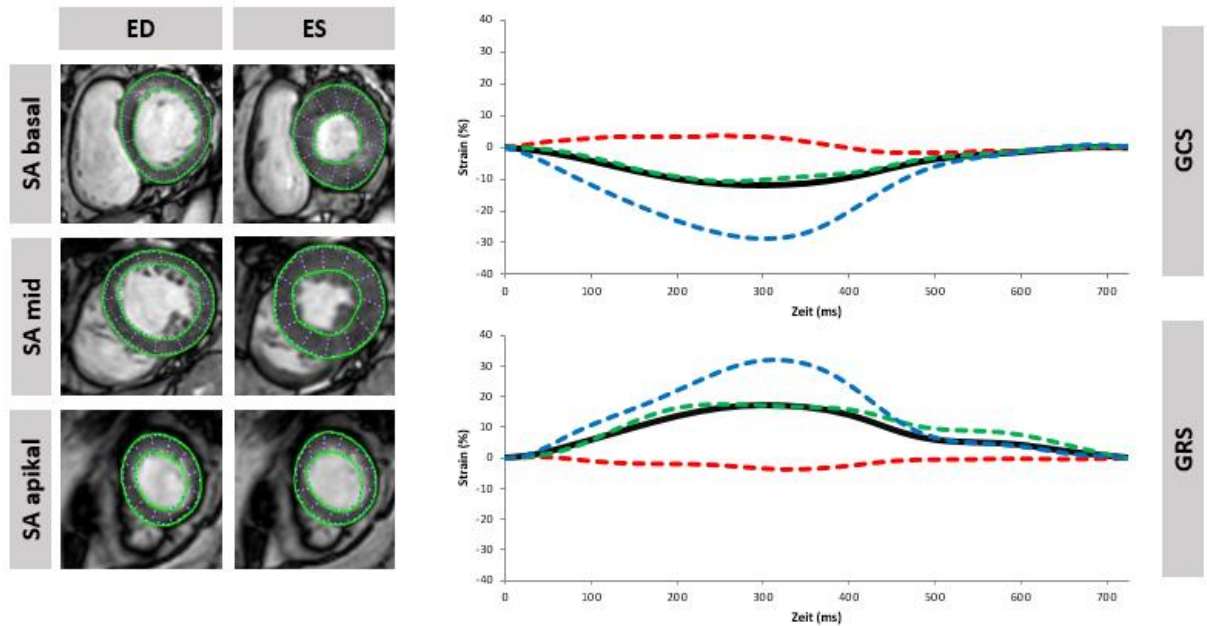
Die Patienten wurden für die MRT-Aufnahmen in Rückenlage im Scanner positioniert. Für die Bildakquise wurden standardisierte Protokolle angewandt: Während kurzer Atempausen erfolgte die Generierung EKG-getriggter SSFP-Cine-Sequenzen zur funktionellen Auswertung und die Aufnahme von ventrikulären 2- und 4-Kammerblicken sowie 12-16 Kurzachsenschnitte beider Kammern in jeweils gleichweiten 8-mm-Abständen. Die Einstellungen für die Wichtung des MRT-Bildes beinhalteten eine *time of repetition* (TR) von 3,4 ms, eine *time of echo* (TE) von 1,7 ms, einen Flipwinkel von 60° und eine Voxelgröße von 1,8 x 1,8 x 8 mm<sup>3</sup>. Weiterhin beinhaltete das Protokoll T2-gewichtete *short tau inversion recovery* (STIR-) Sequenzen (TR von zwei R-Zacken Abständen, TE 80 ms, Flipwinkel 90°, Voxelgröße 0,72 x 0,72 x 8 mm<sup>3</sup>) mit Fettsuppression zur möglichen Beurteilung eines Ödems sowie T1-gewichtete LGE-Bilder (TR 2,8 ms, TE 1,1 ms, Flipwinkel 15°, Voxelgröße

1,8 x 1,8 x 8 mm<sup>3</sup>), welche 10-15 Minuten nach intravenöser Bolusgabe von 0,2 mmol pro Kilogramm Körpergewicht eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels zur Darstellung möglicher Entzündungen, Nekrosen oder Fibrosen erstellt wurden. Gleiche Protokolle fanden bei der Bildgenerierung der Kontrollgruppen Anwendung. Für die Diagnosestellung eines TTS wertete ein erfahrener Untersucher anschließend offline die Bilder mittels einer CMR-Evaluationssoftware (cmr42, Circle, Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada) aus. Um ein myokardiales Ödem detektieren zu können, erfolgte zunächst die Festlegung eines Signalintensitäts-Verhältnisses anhand eines Vergleichs der durchschnittlichen Signalintensität von Myokard und Skelettmuskel in selbiger Bildschicht. Als Grenzwert zur Identifizierung eines myokardialen Ödems galt in der Folge ein T2-Signalintensitäts-Verhältnis von  $\geq 1,9$ . Ein signifikantes LGE wurde als ein Kontrast größer als 5 Standardabweichungen gegenüber normalem Myokard definiert.

## 2.2 Die Methodik des myokardialen Feature-Trackings

Das CMR-Feature-Tracking wurde an der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Die dazu benutzte Software (2D CPA MR, Cardiac Performance Analysis, Version 1.1.2, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) konnte bereits in zahlreichen Studien angewandt und validiert werden (Gertz et al. 2018; Schuster et al. 2016; Schuster et al. 2015a; Schuster et al. 2015b). Jegliche auf der Softwareanwendung basierenden Analysen in dieser Arbeit erfolgten dabei durch denselben verblindeten Untersucher.

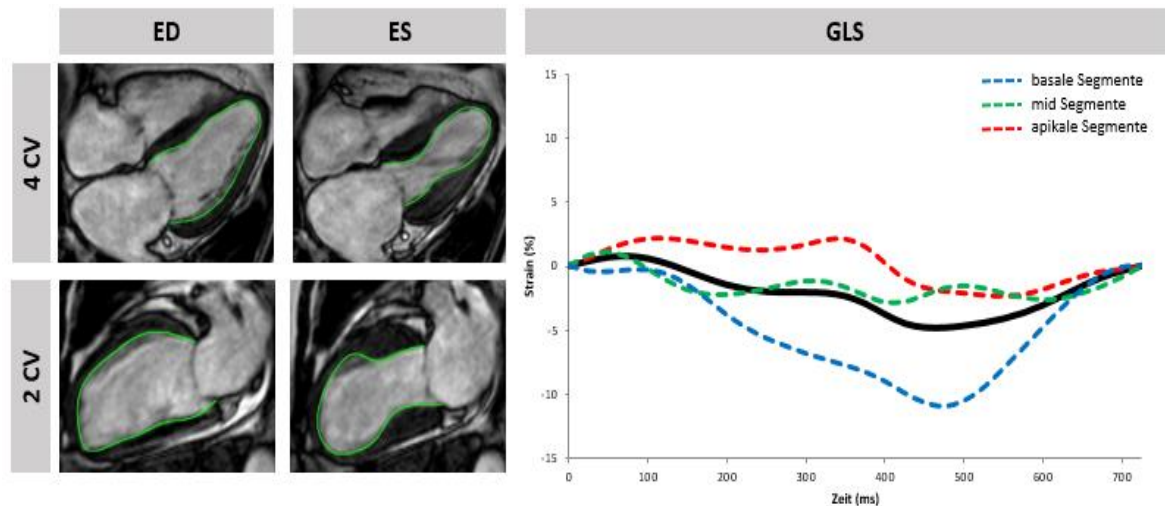
Sowohl LV- als auch RV-Konturen wurden EKG-getriggert in der Enddiastole manuell mittels eines sogenannten Point-and-Click-Bedienkonzeptes markiert und dabei entweder nur endokardial (rechter Ventrikel und Vorhöfe) oder ebenso endo- wie auch epikardial angelegt (linker Ventrikel).



**Abbildung 4:** Analyse des LV zirkumferentiellen und radialen Strains

CMR-FT in Kurzachsen-Aufnahmen zur GCS- und GRS-Analyse bei einem Patienten mit apikalem Ballooning-Muster. In beiden Koordinatensystemen repräsentieren die blauen Kurven den basalen Strain, grüne Kurven den midventrikulären Strain und rote Kurven den apikalen Strain. GCS und GRS werden jeweils durch die schwarzen Kurven dargestellt. Der globale Strain basiert auf den Mittelwerten von den basalen, midventrikulären und apikalen Schichten.

ED = Enddiastole; ES = Endsystole; GCS = globaler zirkumferentieller Strain; GRS = globaler radialer Strain; SA = Kurzachse (*short axis*)



**Abbildung 5:** Analyse des LV longitudinalen Strains

CMR-FT von Langachsen-Aufnahmen zur LS-Quantifizierung bei einem Patienten mit apikalem Ballooning. Die blaue Kurve repräsentiert den LS basaler Segmente, die grüne midventrikuläre Segmente und die rote apikale Segmente. Der globale LS wird durch die schwarze Kurve dargestellt und basiert auf gemittelten Strainwerten von 2- und 4-Kammerblick.

ED = Enddiastole; ES = Endsystole; CV = Kammerblick (*chamber view*); GLS = globaler longitudinaler Strain

Anschließend wurde der Algorithmus angewandt und durch die Software anhand von 48 Bildpunkten (*tissue voxels*) die kardialen Konturen automatisch über den ganzen Herzzyklus verfolgt. Daraufhin erfolgte eine visuelle Beurteilung der getrackten Konturen. Im Falle einer zu ungenauen Anlage der Kontur, konnte diese durch manuelle Anpassungen der Markierungen in der Enddiastole verbessert werden. Dieser Vorgang wurde dabei ggf. so oft wiederholt, bis eine akkurat anliegende Myokardkontur über einen ganzen Herzzyklus visuell sichergestellt werden konnte. Für jede Schicht erfolgte eine dreimalige Wiederholung dieses Prozederes, sodass alle Endergebnisse auf dem Durchschnitt dreier unabhängiger Messungen basieren. Aufnahmen, bei denen ein entsprechend präzises Tracken nicht möglich war, wurden in der Konsequenz von den Analysen ausgeschlossen.

### 2.3 Allgemeine Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Programme Microsoft Excel 2016 sowie IBM SPSS Statistics Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) bzw. 24 für Windows (IBM, Armonk, NY, USA). In allen folgenden Kapiteln sind kategoriale Variablen als absolute Zahlen oder in entsprechend prozentualen Werten angegeben. Normalverteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwerte  $\pm$  SD angegeben, nicht normalverteilte kontinuierliche Daten als Median (Interquartilsabstand; IQR). Zur Überprüfung der kontinuierlichen Parameter auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test angewandt. Alle kontinuierlichen Parameter abhängiger Stichproben wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test evaluiert, während für Parameter unabhängiger Stichproben der Mann-Whitney-U-Test benutzt wurde. Mittels Chi-Quadrat-Test oder, wenn anwendbar, Fisher-Exakt-Test, erfolgte die Untersuchung von Unterschieden zwischen kategorischen Variablen. Als statistisch signifikant wurden alle Ergebnisse, deren Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% liegt ( $p < 0,05$  zweiseitig), definiert.

## 2.4 Analyse links- und rechts-ventrikulärer Wandbewegungen

### 2.4.1 Patientenkollektiv

Für die ventrikuläre Strainanalyse wurden retrospektiv CMR-Daten von 141 Patienten ausgewertet. Die akquirierten Patientendaten stammten vom Herzzentrum der Universität Leipzig (n=125) sowie vom St. Thomas' Hospital des King's College London (n=16). Bei dortiger Vorstellung erfüllten die Patienten alle für die Diagnose eines TTS notwendigen zuvor beschriebenen Mayo-Klinik-Kriterien. Zum Ausschluss eines atherosklerotisch bedingten Koronarverschlusses erfolgte in allen Fällen eine Herzkatheteruntersuchung. Um eine ebenfalls als Differentialdiagnose in Betracht kommende Myokarditis auszuschließen, wurden verschiedene CMR-Parameter, wie das Vorhandensein eines myokardialen Ödems, einer myokardialen Hyperämie oder eines unüblichen Ischämie-Musters (sogenannte Lake-Louis-Kriterien), ausgewertet und unter Beachtung laborchemischer Entzündungsparameter bei allen Patienten ausgeschlossen.

Des Weiteren wurde von allen Patienten in der Folge ein klinisches Follow-up innerhalb von 6 Monaten erhoben und dabei mittels transthorakaler Echokardiographie eine vollständige Erholung der links-ventrikulären Funktion dokumentiert. Ebenfalls erfolgte eine Evaluation des klinischen Langzeit-Outcomes der Patienten. Dies geschah mithilfe eines strukturierten Interviews entweder während ambulanter Nachkontrollen, per telefonischem Kontakt mit den Patienten bzw. Verwandten oder mit den jeweils weiterbehandelnden Ärzten. Alle Ereignisse wurden hierfür anhand medizinischer Unterlagen verifiziert und durch ein Komitee beurteilt.

Für die Einteilung der verschiedenen Ballooning-Muster wurde von zwei verblindeten Untersuchern im Rahmen der Katheteruntersuchung eine biplanare Ventrikulographie visuell begutachtet. Dabei entsprachen eine Dys- oder Akinesie im Apex der apikalen Ballooning-Form und entsprechende Dys- oder Akinesien im midventrikulären oder basalen Abschnitt den jeweiligen midventrikulären oder basalen Ballooning-Mustern. Diese visuelle Beurteilung und Klassifizierung wurde in allen Fällen übereinstimmend getroffen und anhand der CMR-Bilder überprüft.

Nach Normalisierung der LV-Funktion konnten von 21 Patienten Follow-up-CMR-Bilder akquiriert werden. Da unter diesen Patienten lediglich eine midventrikuläre und eine basale Ballooning-Form diagnostiziert worden war, wurden nur Patienten mit apikalem



Ballooning-Muster (n=19) in die weitere Analyse miteingeschlossen.

Für die Auswertung der LV-Strainwerte von TTS-Patienten wurden zudem verschiedene Kontrollgruppen zum Vergleich herangezogen. Für 20 TTS-Patienten wurden CMR-Daten von alters- und geschlechtsentsprechenden Patienten mit STEMI bzw. NSTEMI hinzugezogen. Diese Patientendaten waren bereits in anderen Studien verwendet worden und erfüllten die in den Studienprotokollen festgelegten Definitionen eines STEMI/NSTEMI. Die AIDA STEMI-Studie verglich dabei die intrakoronare Gabe des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab mit der intravenösen Applikation bei 795 STEMI-Patienten (Eitel et al. 2013). Die TATORT NSTEMI-Studie untersuchte hingegen den Nutzen koronarer Thrombektomien bei 440 Patienten (Thiele et al. 2014). Nur Patienten mit einem anterior-inferioren Infarkt und einer Läsion im RIVA wurden als Kontrollkollektiv für geeignet eingestuft. Ein Untersucher wählte verblindet schließlich anhand von Alter, Geschlecht und Infarktlokalisierung 20 entsprechende Patienten aus.

In die Studie wurde außerdem vergleichend ein weiteres Kollektiv von 20 Patienten, die ein CMR erhalten hatten und kardial als gesund eingestuft worden waren, miteinbezogen.

#### 2.4.2 Feature-Tracking des linken Ventrikels

Die Auswahl der jeweiligen Ebenen für die LV-Kurzachsenanalyse erfolgte anhand eines standardisierten Vorgehens. Hierfür wurde die apikalste Schicht, in der während der Endsystole noch ein intrakardialer Blutpool sichtbar war, sowie die basalste Schicht, in der während des gesamten kardialen Zyklus keine Konturen des LV-Ausflustraktes erkennbar waren, ausgewählt. Die midventrikuläre Schicht ergab sich folglich aus entsprechend gleichem Abstand zur apikalen und basalen Ebene und lag dabei auf Höhe der Papillarmuskeln. In den Kurzachsenschnitten wurden die Werte des globalen zirkumferentiellen Strains (GCS) und des globalen radialen Strains (GRS) sowie deren time-to-peak (TTP) Dauer, welche den jeweiligen Zeitspannen bis zum Erreichen eines maximalen Strainwertes entsprechen, bestimmt.

Aus den Langachsenschnitten, also dem 2- und 4-Kammerblick, wurden Werte für den globalen longitudinalen Strain (GLS) und die zugehörigen TTP-Zeiten erhoben. Dabei erfolgte die Analyse sowohl regional auf apikaler, midventrikulärer und basaler Ebene als

auch anhand gemittelter Werte der einzelnen Schichten für den gesamten linken Ventrikel.

### 2.4.3 Feature-Tracking des rechten Ventrikels

Für die rechts-ventrikuläre Strainanalyse bildeten endokardiale Konturen im 4-Kammerblick die Grundlage für GLS und entsprechende TTP-Werte. Zur Beurteilung eines Vorliegens einer RV-Beteiligung erfolgte eine visuelle Auswertung der EKG-getriggerten SSFP-4-Kammerblicke. Hierzu wurde für die Definition einer RV-Beteiligung das bereits in anderen Studien angeführte inverse McConnell-Zeichen als Grundlage genommen (Shao et al. 2015). Das eigentliche McConnell-Zeichen beschreibt die Hyperkinesie der Herzspitze bei gleichzeitiger Hypokinesie der restlichen Wandanteile, verursacht durch eine erhöhte rechts-kardiale Belastung. Da bei TTC-Patienten jedoch meist apikale Segmente von Motilitätsstörungen betroffen sind, kommt es hier zu gegensätzlichen RV-Hypokinesien an der Herzspitze, wobei sich midventrikuläre und basale Abschnitte unbeeinträchtigt oder sogar hyperkinetisch zeigen und somit das Bild eines inversen McConnell-Zeichens abgeben (Kagiyama et al. 2016; Liu und Carhart 2013). Alle Bilder wurden diesbezüglich von zwei unabhängigen, verblindeten Untersuchern ausgewertet und Unstimmigkeiten im Konsens aufgeklärt. Diese Auswertungen erfolgten am universitären Herzzentrum in Lübeck.

### 2.4.4 Statistische Auswertung der LV-Deformation

Um die LV-Strainparameter von TTS-Patienten mit verschiedenen Ballooning-Mustern untereinander zu vergleichen, wurde zur Varianzanalyse dieser unabhängigen Patiententichproben der Kruskal-Wallis Test verwendet. Um eine Korrelation zwischen LVEF und myokardialen LV-Strainparametern zu untersuchen, wurde eine Rangkorrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Vergleiche globaler Strainwerte zwischen TTS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe erfolgten mittels Mann-Whitney-U Test. Dabei wurde der Strain ebenfalls auf segmentaler Ebene in apikaler, midventrikulärer und basaler Schicht untersucht, um auf diese Weise die Möglichkeit einer Differenzierung von

Ballooning-Formen zu beurteilen. Da keine Normalverteilung bei den Patienten mit Follow-up-CMR vorlag und eine zentrale Tendenz der Stichprobe untersucht werden sollte, fand der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test Anwendung, um Strainparameter während der akuten Phase und nach Erholung von den Symptomen miteinander zu vergleichen. Außerdem erfolgte mittels Mann-Whitney-U Test ein Vergleich des Strains zwischen Follow-up-Patienten und der Kontrollgruppe. Zudem wurden mit dem gleichen statistischen Test TTS-Patienten, die bis zur Follow-up-Erhebung überlebt hatten mit denen, die verstorben waren, hinsichtlich des Langzeit-Outcomes verglichen. Um den prognostischen Nutzen von LVEF, LV enddiastolischem Volumen, dem Vorhandensein eines myokardialen Ödems sowie den globalen Strainparametern GCS, GRS, und GLS zu evaluieren, wurden Kaplan-Meier-Schätzer und Logrank-Tests durchgeführt, um auf diese Weise Überlebenszeiten abschätzen und jene Überlebensraten miteinander vergleichen zu können. Hierfür wurde die Patientenpopulation anhand globaler Strainwerte in zwei Gruppen aufgeteilt. Nach Berechnung einer Grenzwertoptimierungskurve erfolgte mithilfe des Youden-Index die Ermittlung eines optimalen Schwellenwertes zur Vorhersage der Langzeitmortalität bei diesen Patienten. Zur weiteren Untersuchung eines unabhängigen prädikativen Wertes des myokardialen Strains kamen uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalysen zur Anwendung, wobei nur jene Prädiktoren in die multivariate Auswertung eingeschlossen wurden, die in der univariaten Analyse signifikante Werte aufwiesen.

#### 2.4.5 Statistische Auswertung der RV-Deformation

Um den RV-Strain bei Patienten mit verschiedenen Ballooning-Mustern vergleichend zu analysieren, erfolgte eine Kruskal-Wallis-Testung. Mittels Spearman-Korrelation wurde der Zusammenhang zwischen LVEF und globalem RV-Strain analysiert.

Für die Evaluation prognostischer Auswirkungen einer RV-Beteiligung bei TTC-Patienten wurde die Studienpopulation sowohl nach visueller Beurteilung hinsichtlich einer Rechtsherzbeteiligung wie auch anhand globaler RV-Strainparameter dichotomisiert. Optimale Schwellenwerte zur Einteilung verschiedener Risikogruppen für den globalen RV-Strain konnten dabei nach dem Erstellen einer Grenzwertoptimierungskurve unter Zuhilfenahme des Youden-Index definiert werden. Zudem wurden für den Vergleich der Überlebens-

raten Hazard Ratios (HR) als dafür geeignetes deskriptives Maß errechnet sowie dazugehörige 95% Konfidenzintervalle gebildet.

## 2.5 Rotation und Dyssynchronie

### 2.5.1 Patientenkollektiv

Für die Untersuchung kardialer Rotation und deren mechanischer Dyssynchronie wurden CMR-Daten von 152 Patienten ausgewertet, deren Daten von dem universitären Herzzentrum Leipzig (n=125), dem St. Thomas' Hospital des King's College London (n=25) und der Universitätsmedizin Göttingen (n=2) akquiriert worden waren.

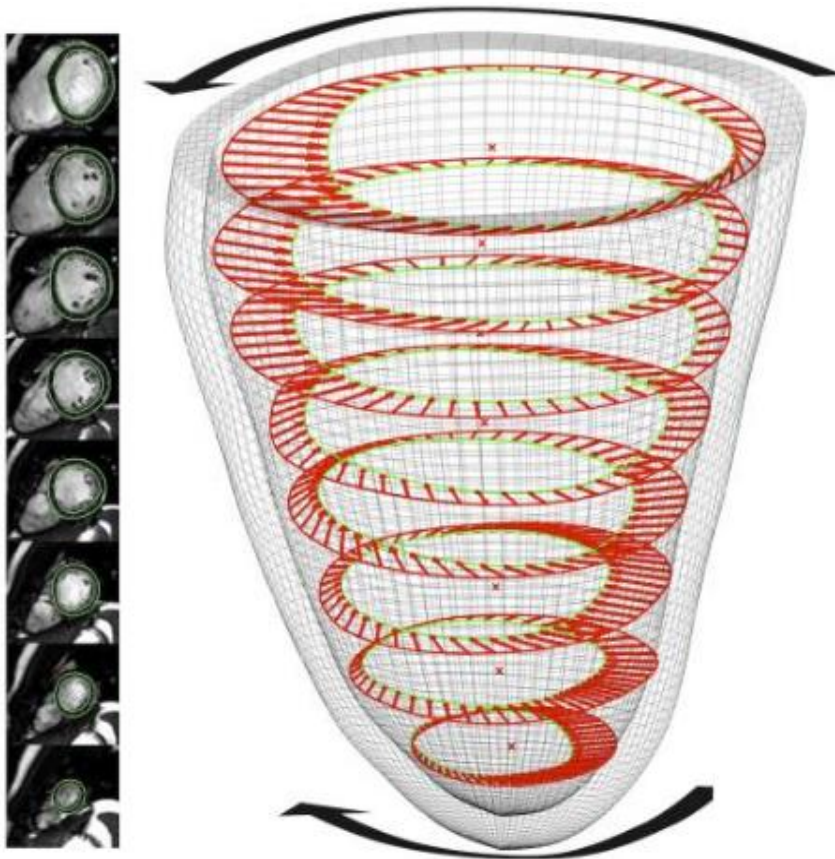
Eine aus 21 Personen bestehende Kontrollgruppe wurde basierend auf CMR-Bildern, die während des klinischen Alltags an der Universitätsmedizin Göttingen erhoben und mit normaler Herzmorphologie sowie -funktion befunden worden waren, erstellt. Alle TTC-Patienten wurden retrospektiv ausgewählt, nachdem sie sich initial mit Brustschmerz sowie Dyspnoe vorgestellt hatten, die Mayo-Klinik-Kriterien für die Diagnose eines TTS erfüllten und stenosierte Koronarien oder eine Myokarditis ausgeschlossen waren. Eine CMR-Untersuchung während des akuten Stadiums ( $3 \pm 2,3$  Tage) erfolgte bei allen Patienten. Innerhalb von 6 Monaten fanden Kontrollen der LV-Funktion mittels transthorakalen Herzultraschalls statt, bei 20 Patienten wurden zudem Follow-up-CMR-Bilder akquiriert. Langzeit-Follow-up-Daten wurden im Rahmen von Nachkontrollen sowie Telefoninterviews mit den Patienten oder deren Angehörigen bzw. behandelnden Ärzten erhoben und relevante medizinische Ereignisse dokumentiert.

### 2.5.2 Myokardiale Rotation

Als Grundlage für die Berechnung myokardialer Rotationsmechanik dienten SSFP-Cine-LV-Kurzachsenschnitte. Auswahl und Software-basierte Auswertung erfolgten dabei wie zuvor beschrieben analog der LV-Kurzachsen Strainanalyse. In der myokardialen Rotationsanalyse stellen die systolische Torsion und der diastolische Recoil relevante Parameter dar. Von der Herzspitze aus gesehen kommt es durch eine apikale Rotationsbewegung gegen den Uhrzeigersinn und eine entgegengerichtete Drehung der Herzbasis während

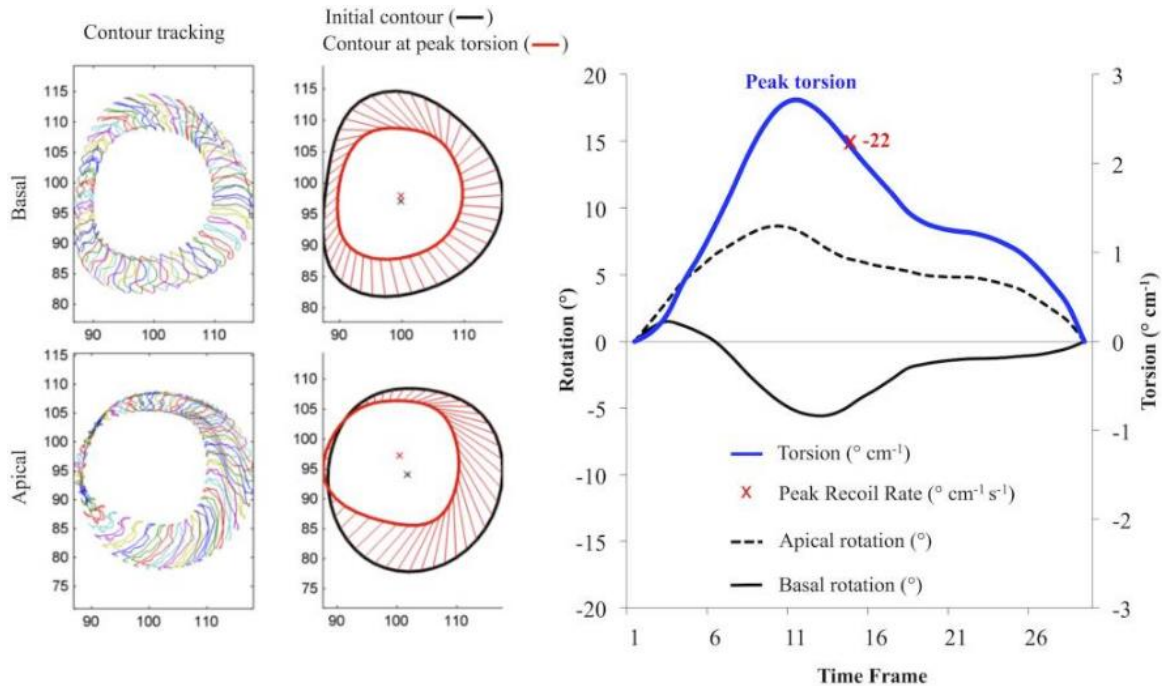
der Systole zu einer kardialen Verdrehung und anschließend diastolisch zu einer Entwindung des Herzmuskels. Die Torsion ist dabei definiert als Verdrehung (Twist) pro Länge. Berechnet wurde folglich die Differenz der apikalen und basalen Rotation dividiert durch die Länge bzw. den Abstand zwischen basaler und apikaler Schicht, um aufgrund einer variablen Herz Anatomie mit unterschiedlichen LV-Größen entsprechend relativierte Werte zu erhalten (siehe Formel unten). Die jeweilige Distanz (in mm) war zuvor als Summe der Schichtanzahl und der Abstände zwischen den Schichten ermittelt worden (Kowallick et al. 2014b).

$$T = \frac{\phi_{apex} - \phi_{base}}{D} [^{\circ} cm^{-1}]$$



**Abbildung 6:** 3D-Modell der LV-Rotationsbewegung

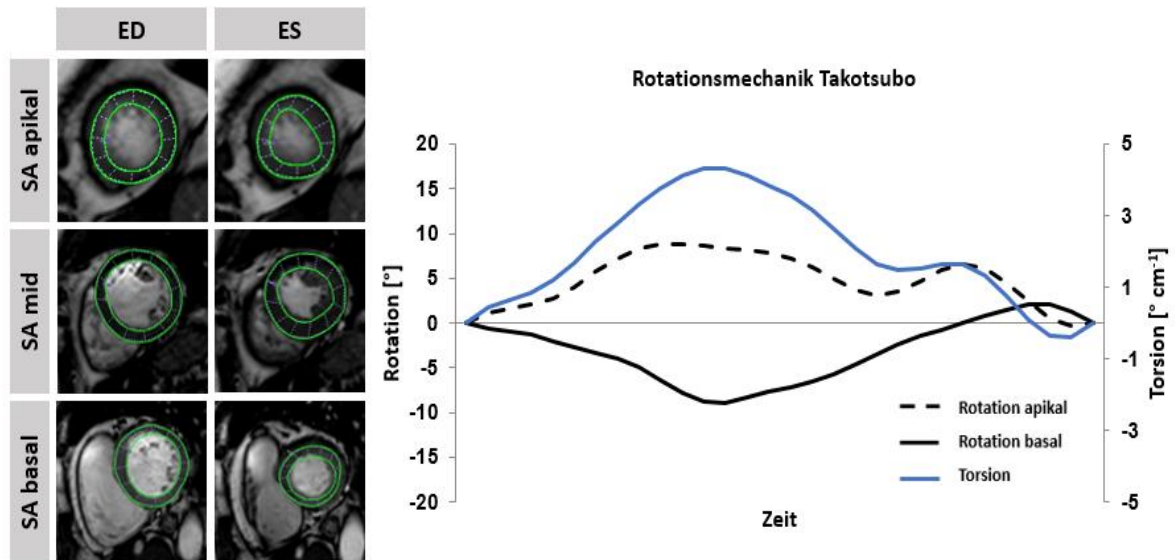
In der Abbildung (Kowallick et al. 2014b) zur Veranschaulichung kardialer Rotation sind anguläre Bewegungen zwischen roter und grüner Linie in verschiedenen Schichten während eines Herzzyklus eingezeichnet. Die Herzbasis rotiert in der Systole im Uhrzeigersinn, der Apex entsprechend gegenläufig (CC BY 4.0 Creative Commons Lizenz).



**Abbildung 7:** Auswertung der LV-Rotation

In der Abbildung (Kowallick et al. 2014b) sind Rotationsbewegungen (in Grad) von 48 Voxeln über einen vollständigen Herzzyklus getrackt (links) und links-ventrikuläre Torsion ( $^{\circ} \text{cm}^{-1}$ ) aus der Differenz zwischen basaler und apikaler Rotation geteilt durch den Abstand zwischen den Schichten errechnet (rechts) (CC BY 4.0 Creative Commons Lizenz).

Die Berechnung der kardialen Torsion und des diastolischen Recoils erfolgte mithilfe von MATLAB Software (The Math Works, MA, USA). Das Programm erstellt dabei LV-Rotationsprofile anhand der Winkelverschiebung aller in den jeweiligen Kurzachsen-schichten getrackten 48 Voxel. Für die Auswertung der endokardialen Torsion und des diastolischen Recoils wurde der Mittelwert aus den drei wiederholten Messungen in den jeweiligen LV-Kurzachsen bestimmt und zudem die Rotation graphisch gegenüber dem zeitlichen Verlauf eines kardialen Herzzyklus dargestellt.

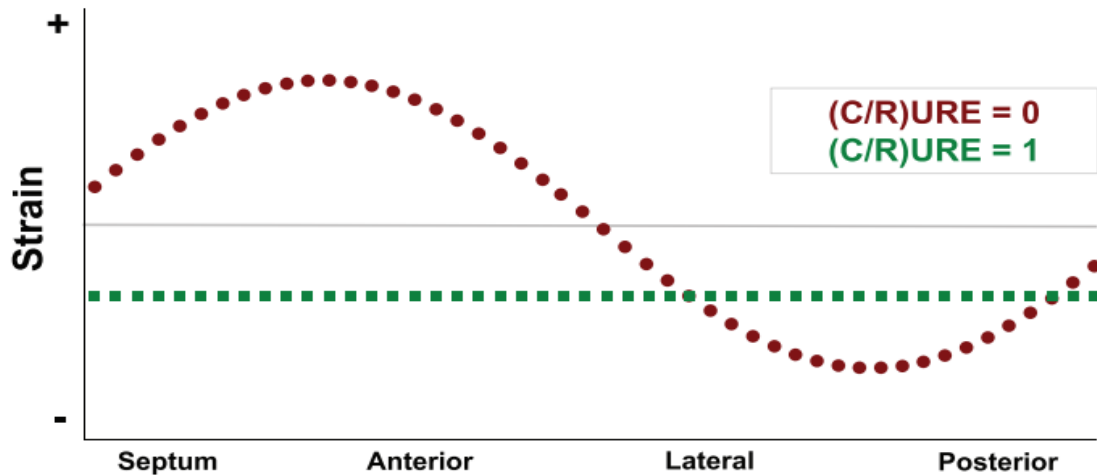


**Abbildung 8:** Kurzachsen-Aufnahmen des linken Ventrikels bei einem TTS-Patienten mit apikalem Ballooning

Linksseitig sind getrackte endo- und epikardiale Grenzen in der Enddiastole (ED) und Enddiastole (ES) in jeweils apikaler, midventrikulärer und basaler Kurzschnittschicht (SA) dargestellt. Auf der rechten Seite ist die entsprechende Rotation und Torsion über einen kompletten Herzzyklus aufgezeichnet.

### 2.5.3 Myokardiale Dyssynchronie

Die mechanische Dyssynchronie wird durch sogenannte zirkumferentielle bzw. radiale *uniformity ratio estimates* (CURE bzw. RURE) wiedergegeben. Hierbei werden zirkumferentieller bzw. radialer Strain gegen die räumliche Position zu jedem einzelnen Zeitpunkt (*time frame*) aufgetragen und so deren über die Zeit gemittelte Einheitlichkeit der Bewegung analysiert. Je mehr Oszillationen dabei auftreten, desto dyssynchroner die Herzbewegung. Hierbei resultieren Werte zwischen 0 und 1, wobei 1 vollständiger und perfekter Synchronität entspricht (Abbildung 9) (Kowallick et al. 2017a; Leclercq et al. 2002).



**Abbildung 9:** Exemplarische Darstellung von CURE und RURE (Kowallick et al. 2017a)

Nach entsprechender Berechnung von zirkumferentiellm und radialem Strain wurden zirkumferentielle und radiale *uniformity ratio estimates* (CURE und RURE) an 48 gleichverteilten Punkten eingezeichnet. Die Graphik stellt dabei den Strain zu einem bestimmten Zeitpunkt (*time frame*) des Herzzyklus dar. Die grüne Linie zeigt eine perfekte Synchronität (URE = 1), wohingegen die rote Linie vollständige Dyssynchronie darstellt (URE = 0). Jeder Punkt bzw. jedes Quadrat entspricht einem von 48 räumlichen Punkten am Myokard.

#### 2.5.4 Statistische Auswertung myokardialer Rotation und Dyssynchronie

Zunächst erfolgte ein Datenvergleich zwischen TTC-Patienten mit der Kontrollgruppe mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Des Weiteren wurden die TTC-Patienten je nach Ausprägung der Dyssynchronie (größer oder kleiner als der Median) klassifiziert und verglichen. Korrelationen ventrikulärer Rotations- und Dyssynchronieparameter wurden mithilfe Spearmans-Rangkorrelationskoeffizienten analysiert. Die Rho-Werte lagen dabei zwischen  $Rho=-1$  und  $Rho=1$ , wobei  $Rho=-1$  und  $Rho=1$  eine perfekte Korrelation, hingegen  $Rho=0$  keine Korrelation bedeuteten.

Für die Analyse des Sterblichkeitsrisikos wurden proportionale Hazard-Modelle aufgestellt. Aufgrund einer zu geringen Anzahl von Patienten mit basalem Ballooning-Muster ( $n=2$ ) waren diese keiner weiteren statistischen Testung unterzogen worden.



## 2.6 Analyse atrialer Mechanik bei TTC-Patienten

### 2.6.1 Patientenkollektiv

152 Patientenuntersuchungen wurden in die Analyse der Vorhofmechanik bei TTS-Patienten eingeschlossen. Daran beteiligt waren das Universitäre Herzzentrum Leipzig (n=125), das St. Thomas' Hospital des King's College London (n=25) und die Universitätsmedizin Göttingen (n=2).

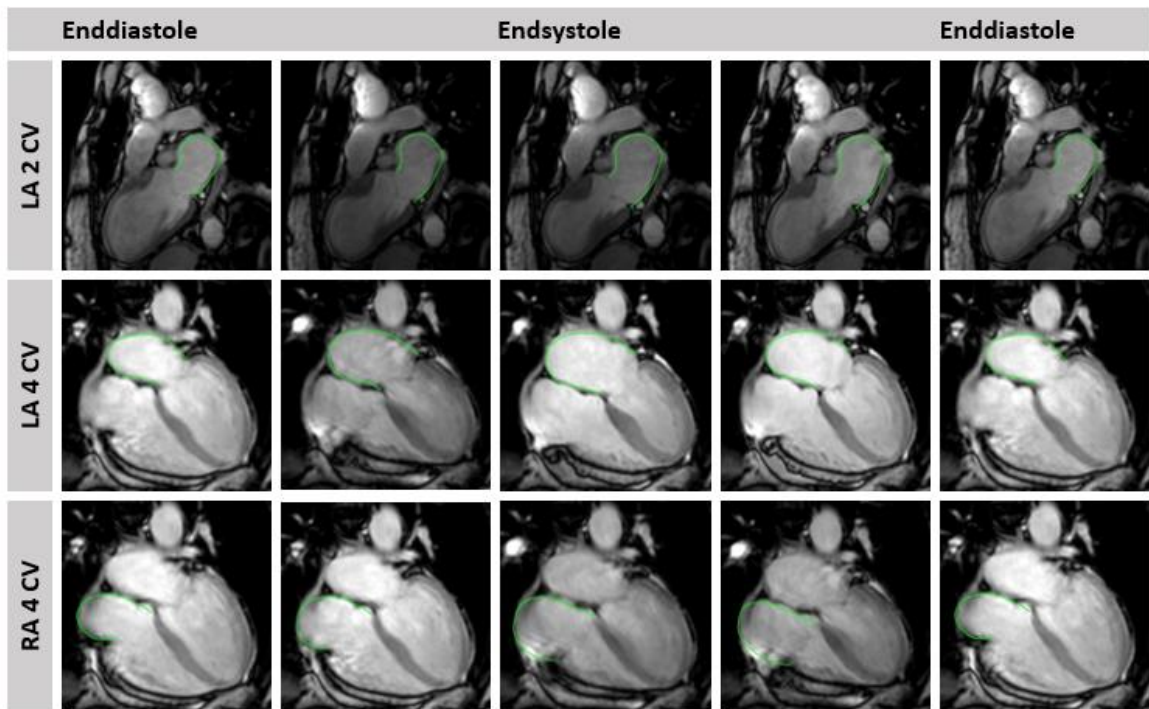
Die Patienten erfüllten dabei alle die Diagnosekriterien einer TTC und erhielten während der akuten Phase des TTS ein CMR ( $3 \pm 2,3$  Tage). Innerhalb von 6 Monaten erfolgte zudem mindestens eine weitere Nachkontrolle mit Reevaluation der LV-Funktion mittels transthorakaler Echokardiographie. Eine Teilgruppe von 20 Patienten erhielt im Rahmen der Nachkontrollen ein Follow-up-CMR. Weitere Langzeit-Follow-up-Daten wurden während der Nachkontrollen oder telefonisch durch strukturierte Interviews mit den Patienten, deren Angehörigen oder betreuenden Ärzten erhoben und relevante medizinische Vorfälle dokumentiert.

Als Kontrolle diente eine 20 Patienten umfassende Gruppe, deren CMR-Bilder bei klinischen Untersuchungen an der Universitätsmedizin Göttingen erhoben und als kardial gesund eingestuft worden waren.

### 2.6.2 Atriales Feature-Tracking

Für die CMR-FT Auswertung wurden links-atriale endokardiale Konturen sowohl im 2- als auch im 4-Kammerblick getrackt, der rechte Vorhof hingegen nur im 4-Kammerblick. Alle Messungen wurden jeweils dreimal wiederholt. Die Strainergebnisse basierten hierbei auf dem Durchschnitt aller sechs Segmente in den jeweiligen Kammerblicken. Im Falle einer trotz vorausgehender Korrektur zu ungenauen oder nicht vollständig möglichen Konturanlage (z. B. durch Anschnitt von Pulmonalvenen), wurden entsprechende Segmente aus der Berechnung ausgeschlossen. Hinsichtlich der verschiedenen Vorhoffunktionen wurden drei Schwerpunkte der Strainanalyse gesetzt: Der gesamte atriale Strain ( $\epsilon_s$ ) mit dazugehöriger Strainrate (SRs) entsprechend der Reservoir-Funktion, der die Konduit-Phase

widerspiegelnde passive atriale Strain ( $\epsilon_e$ ) mit Strainrate ( $SRe$ ), sowie der aktive atriale Strain ( $\epsilon_a$ ) mit Strainrate ( $SRa$ ) übereinstimmend mit der atrialen Booster-Pumpfunktion.



**Abbildung 10:** Atriales Feature-Tracking im 2- und 4-Kammerblick während eines vollständigen Herzzyklus

LA = linker Vorhof, RA = rechter Vorhof, 2 CV = 2-Kammerblick, 4 CV = 4-Kammerblick

### 2.6.3 Statistische Auswertung atrialer Funktion

Verglichen wurden die atrialen Werte der TTS-Patienten während der akuten Phase und nach LV-Funktionserholung sowie mit der Kontrollgruppe mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Die Untersuchung hinsichtlich einer Korrelation nicht normalverteilter Daten erfolgte mithilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten. Für die Analyse von Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden Kaplan-Meier-Kurven mit einhergehenden Logrank-Tests und Cox-Regressionen angefertigt. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit basalem Ballooning-Muster ( $n=2$ ) wurden diese keiner statistischen Testung unterzogen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Links-ventrikulärer myokardialer Strain bei TTC

83% der 141 umfassenden Patientenkohorte mit einem Altersschnitt von 72 Jahren (IQR 61,73) waren postmenopausale Frauen. Eine dem TTS vorausgehende Stressphase lag bei 63,1% der Patienten vor. Die Basischarakteristika der TTS-Patienten sind in Tabelle 2 aufgeführt, die der Kontrollgruppen in der Tabelle 3.

Aufgrund mangelhafter Bildqualität mussten einige Datensätze ausgeschlossen werden, sodass Kurzachsenbilder für die Analyse von CS und RS von 134 Patienten (95%) und Langachsenbilder für die LS-Auswertung von 138 Patienten (98%) vorlagen. Alle Patienten wiesen zirkumferentielle Wandbewegungsstörungen in apikalen, midventrikulären oder basalen Abschnitten auf. Bei keinem der Patienten konnte ein LGE nachgewiesen werden, wohingegen 80,3% ein fokales myokardiales Ödem im Bereich der myokardialen Wandbewegungsstörungen zeigten.

**Tabelle 2:** Patientencharakteristika der TTC-Patienten für die LV-Strainanalyse

Variable	TTS (n=141)
Alter (Jahre)	72 (61, 78)
Männliches Geschlecht	12/141 (8,5)
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	
Aktuelle Raucheranamnese	21/141 (14,9)
Bluthochdruck	111/141 (78,7)
Hypercholesterinämie	33/141 (23,4)
Diabetes mellitus	33/141 (23,4)
Killip-Klasse 3 oder 4 bei Aufnahme	8/141 (5,7)
Kardiogener Schock	5/141 (3,5)
Tage der Hospitalisierung	4 (3, 6)
<b>Stresstrigger</b>	89/141 (63,1)
Emotional	37/141 (26,2)
Physisch	52/141 (36,9)
<b>Ballooning-Muster</b>	
Apikal	99/141 (70,2)
Midventrikulär	40/141 (28,4)
Basal	2/141 (1,4)
Initiale LV-Ejektionsfraktion (%) <sup>1</sup>	45,9 ± 8,8

Variable	TTS (n=141)
Follow-up-LV-Ejektionsfraktion (%) <sup>1</sup>	60,6 ± 7,2
<b>CMR</b>	
LV enddiastolisches Volumen (ml)	129,2 ± 37,4
LV endsystolisches Volumen (ml)	68,1 ± 26,7
LV-Ejektionsfraktion (%)	47,4 ± 9,3
Fokales Ödem <sup>2</sup>	94/117 (80,3)
Late-Gadolinium-Enhancement <sup>3</sup>	0/133 (0)

Daten angegeben als n (%), Median (IQR) oder Mittelwert ± Standardabweichung. LV = linksventrikulär.

<sup>1</sup> analysiert mittels transthorakaler Echokardiographie

<sup>2</sup> nicht ausgewertet bei 24 Patienten aufgrund schlechter Bildqualität

<sup>3</sup> nicht ausgewertet bei 8 Patienten aufgrund schlechter Bildqualität

**Tabelle 3:** Basischarakteristika alters- und geschlechtsentsprechender TTC-Patienten, STEMI- und NSTEMI-Kohorten sowie gesunder Kontrollgruppe für die LV-Strainanalyse

Variable	TTS (n=20)	Anteriorer STEMI (n=20)	Anteriorer NSTEMI (n=20)	Gesunde Kontrolle (n=20)
Alter (Jahre)	72 (61, 77)	72 (62, 77)	72 (61, 78)	46 (32, 55)
Weibliches Geschlecht	20 (100)	20 (100)	20 (100)	10 (50)
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				-
aktives Rauchen	5 (25)	7 (35)	9 (45)	
Bluthochdruck	15 (75)	13 (65)	16 (80)	
Dyslipidämie	2 (10)	9 (45)	8 (40)	
Diabetes mellitus	5 (25)	8 (40)	6 (30)	
Killip-Klasse 3/4 bei Aufnahme	1 (5)	1 (5)	0 (0)	-
<b>Stresstriggerung</b>				-
Emotional	6 (30)	-	-	
Physisch	8 (40)	-	-	
<b>Ballooning-Muster</b>				-
Apikal	13 (65)	-	-	
Midventrikulär	7 (35)	-	-	
Basal	0 (0)	-	-	
Initial gemessene LVEF (%)	44.2 ± 6.8	49.0 ± 10.3	54.4 ± 8.0	67.6 ± 4.0
Follow-up-LVEF (%)	60.4 ± 6.1	-	-	-
Früherer Myokardinfarkt	0 (0)	1 (5)	1 (5)	-
<b>Anzahl der betroffenen Gefäße</b>				-
1	-	13 (65)	10 (50)	
2	-	7 (35)	6 (30)	
3	-	0 (0)	4 (20)	

Variable	TTS (n=20)	Anteriorer STEMI (n=20)	Anteriorer NSTEMI (n=20)	Gesunde Kontrolle (n=20)
Zeit von Hospitalisierung bis Intervention (Minuten)	-	34 (25, 45)	-	-
Zeit von Symptombeginn bis Intervention (Stunden)	-	6.3 (2,8, 7,8)	-	-
TIMI flow-Grad vor PCI	-			-
0		14 (70)	4 (20)	
1		3 (15)	3 (15)	
2		2 (10)	9 (45)	
3		1 (5)	4 (20)	
TIMI flow-Grad nach PCI	-			-
0		1 (5)	0 (0)	
1		1 (5)	0 (0)	
2		3 (15)	1 (5)	
3		15 (75)	19 (95)	

Daten angegeben als n (%), Median (IQR) oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

LV = links-ventrikulär; PCI = perkutane koronare Intervention; STEMI = ST-Hebungsinfarkt TIMI = *thrombolysis in myocardial infarction*; TTS = Takotsubo-Syndrom

Die links-ventrikulären myokardialen Strainwerte sowie zugehörige TTP-Zeiten sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Die Auswertung mittels CMR-FT erfolgte jeweils bei 134 (95%) Patienten für zirkumferentielle und radiale Strainwerte sowie bei 138 (98%) Patienten für den longitudinalen Strain. Der GCS wies an dieser Stelle beim apikalen Ballooning-Muster einen deutlich geringeren Wert (-17%; IQR -14, -22) als bei midventrikulären (-21%; IQR -19, -26) oder basalen Mustern (-20%; -19, -21) auf. Alle Strainparameter zeigten zudem eine Korrelation mit der ermittelten LVEF (Abbildung 11).

**Tabelle 4:** Globaler LV-Strain bei TTS-Patienten

	Gesamt	Ballooning-Muster			p
		Apikal	Midventrikulär	Basal	
<b>Zirkumferentieller Strain *</b>					
GCS (%)	-19 (-15, -22)	-17 (-14, -22)	-21 (-19, -26)	-20 (-19, -21)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GCS (ms)	332 (296, 357)	331 (294, 358)	333 (298, 356)	353 (347, 358)	0,58
<b>Radialer Strain *</b>					
GRS (%)	19 (15, 23)	18 (14, 22)	22 (18, 26)	14 (12, 15)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GRS (ms)	323 (282, 365)	320 (282, 366)	330 (285, 359)	358 (269, 446)	0,95

	Gesamt	Ballooning-Muster			p
		Apikal	Midventrikulär	Basal	
<b>Longitudinaler Strain †</b>					
GLS (%)	-12 (-9, -16)	-11 (-9, -14)	-16 (-12, -19)	-15 (-14, -16)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	363 (329, 396)	371 (336, 412)	351 (312, 383)	334 (320, 349)	<b>0,03</b>

Daten als Median (IQR) angegeben

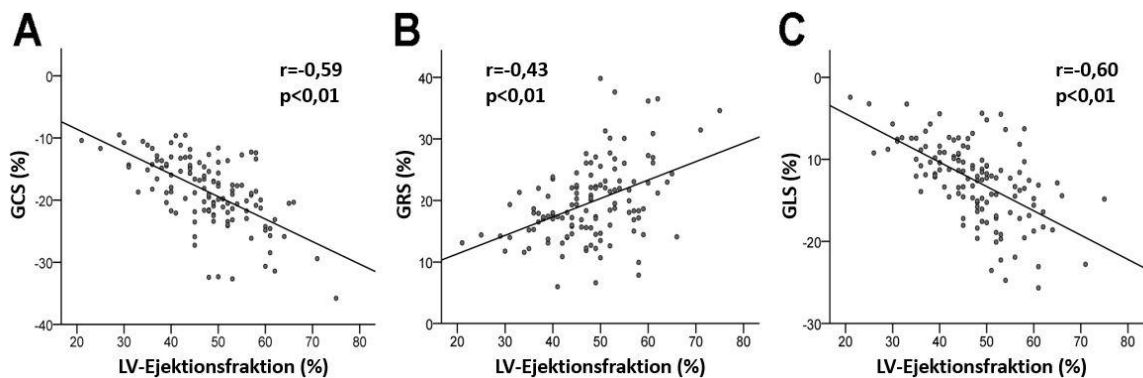
P-Werte wurden aus dem Vergleich zwischen den verschiedenen Ballooning-Mustern berechnet.

**Fett gedruckt:** statistisch signifikant.

GCS = globaler zirkumferentieller Strain; GLS = globaler longitudinaler Strain; GRS = globaler radialer Strain; TTP = time-to-peak

\* n=134/141 (apikales Ballooning n=95/99, midventrikuläres Ballooning n=37/40, basales Ballooning n=2/2)

† n=138/141 (apikales Ballooning n=96/99), midventrikuläres Ballooning n=40/40, basales Ballooning n=2/2)



**Abbildung 11:** Globaler myokardialer Strain im Verhältnis zur LV-Ejektionsfraktion

GCS (A), GRS (B) und GLS (C) korrelierten signifikant mit der durch CMR ermittelten LVEF. GCS = globaler zirkumferentieller Strain; GLS = globaler longitudinaler Strain; GRS = globaler radialer Strain; LV = links-ventrikulär

Zwischen den TTS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe bestanden signifikante Unterschiede für alle LV-Strainparameter. Im Vergleich zu den Patienten gleichen Alters und Geschlechts mit anteriorem NSTEMI konnten signifikant niedrigere GCS- sowie GLS-Werte nachgewiesen werden, GRS-Parameter zeigten dabei zumindest einen Trend zu geringeren Werten ( $p=0,09$ ). Dagegen ließen sich in der Auswertung vergleichsweise keine bedeutenden Unterschiede der Strainparameter hinsichtlich der STEMI-Kohorte dokumentieren. Gegenüber der gesunden Kontrollgruppe waren alle LV-Strainwerte der TTS-Patienten signifikant niedriger (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Vergleich des LV-Strains zwischen Patienten mit TTS, anteriorem STEMI und NSTEMI sowie der gesunden Kontrollkohorte

	TTS (n=20)	STEMI (n=20)	NSTEMI (n=20)	Gesunde Kontrolle (n=20)	p		
					TTS vs. STEMI	TTS vs. NSTEMI	TTS vs. gesunde Kohorte
<b>GCS (%)</b>	-19 (-16, -23)	-19 (-15, -22)	-23 (-19, -28)	-26 (-23, -29)	0,90	<b>0,04</b>	<b>&lt;0,01</b>
<b>GRS (%)</b>	17 (14, 22)	19 (13, 21)	22 (17, 27)	23 (19, 27)	0,87	0,09	<b>&lt;0,01</b>
<b>GLS (%)</b>	-12 (-9, -18)	-12 (-8, -15)	-17 (-14, -19)	-18 (-16, -23)	0,33	<b>0,03</b>	<b>&lt;0,01</b>

Daten als Median angegeben (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant.

GCS = globaler zirkumferentieller Strain; GLS = globaler longitudinaler Strain; GRS = globaler radialer Strain; LV = links-ventrikulär; NSTEMI = nicht-ST-Hebungs-Infarkt; STEMI = ST-Hebungs-Infarkt; TTS = Takotsubo-Syndrom

### 3.1.1 LV-Strain zur Differenzierung von Ballooning-Mustern

Die Maximalwerte des GCS bei Patienten mit apikalem Ballooning-Muster betragen in basaler/midventrikulärer/apikaler Ebene -28%/-15%/-6%, bei midventrikulärem Ballooning-Muster -28%/-15%/-21% und bei basaler Ballooning-Form -16%/-13%/-31%, sodass sich hier die Lokalisation der Ballooning-Form anhand eines entsprechend vermindertem GCS in der jeweiligen Ebene widerspiegelte. Des Weiteren konnte auf regionaler Ebene eine Verlängerung der TTP-Dauer für den GCS aufgezeigt werden (Tabelle 6). Weder für den GRS noch für den GLS konnten solche einheitlich verlängerten TTP-Werte nachgewiesen werden (Tabellen 7-9).

Ähnlich zu den Ergebnissen des GCS konnten für den GLS sowohl im 2- als auch im 4-Kammerblick lokale, der Ballooning-Form entsprechende Verteilungen eingeschränkter Strainwerte dokumentiert werden (Tabellen 8 und 9).

Im Gegensatz dazu zeigte der GRS zwar zu erwartende lokale Einschränkungen bei apikaler und midventrikulärer Ballooning-Form, nicht jedoch bei der basalen Form (Tabelle 7).

**Tabelle 6:** Segmentale Analyse des GCS bei TTS-Patienten

	Gesamt (n=134/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n=95/99)	Midventrikulär (n=37/40)	Basal (n=2/2)	
<b>Basale Segmente</b>					
Peak GCS (%)	-28 (-25, -32)	-28 (-24, -32)	-28 (-26, -31)	-16 (-11, -21)	0,10
TTP GCS (ms)	313 (272, 342)	307 (263, 335)	323 (298, 356)	382 (351, 412)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Mid Segmente</b>					
Peak GCS (%)	-15 (-11, -21)	-15 (-10, -22)	-15 (-11, -21)	-13 (-9, -17)	0,82
TTP GCS (ms)	313 (278, 361)	306 (273, 331)	344 (300, 378)	375 (363, 387)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Apikale Segmente</b>					
Peak GCS (%)	-10 (-5, -21)	-6 (-4, -14)	-21 (-15, -33)	-31 (-26, -35)	<b>&lt;0,01</b>
TTP CS (ms)	351 (293, 417)	379 (294, 439)	312 (282, 349)	301 (298, 304)	<b>&lt;0,01</b>

Daten als Median angegeben (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen den Ballooning-Mustern.

GCS = globaler zirkumferentieller Strain; TTP = time-to-peak

**Tabelle 7:** Segmentale Analyse des GRS bei TTS-Patienten

	Gesamt (n=134/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n=95/99)	Midventrikulär (n=37/40)	Basal (n=2/2)	
<b>Basale Segmente</b>					
Peak GRS (%)	31 (25, 37)	30 (25, 37)	32 (26, 38)	17 (13, 21)	0,07
TTP RS (ms)	326 (279, 357)	314 (275, 351)	345 (323, 362)	405 (398, 412)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Mid Segmente</b>					
Peak GRS (%)	18 (13, 24)	18 (13, 25)	18 (13, 23)	15 (10, 21)	0,84
TTP GRS (ms)	328 (296, 392)	324 (289, 381)	353 (299, 416)	283 (269, 297)	0,09
<b>Apikale Segmente</b>					
Peak GRS (%)	7 (4, 16)	6 (3, 9)	17 (9, 22)	9 (3, 14)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GRS (ms)	304 (233, 379)	316 (231, 401)	289 (237, 325)	385 (140, 630)	0,27

Daten als Median angegeben (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen den Ballooning-Mustern.

GRS = globaler radialer Strain; TTP = time-to-peak



**Tabelle 8:** Segmentale Analyse des LV-GLS bei TTS-Patienten im 2-Kammerblick

	Gesamt (n=138/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n=96/99)	Midventrikulär (n=40/40)	Basal (n=2/2)	
<b>Basal inferior</b>					
Peak GLS (%)	-18 (-12, -26)	-18 (-11, -25)	-21 (-15, -31)	-14 (-13, -15)	0,10
TTP GLS (ms)	369 (314, 422)	361 (305, 421)	386 (330, 423)	442 (361, 524)	0,29
<b>Mid inferior</b>					
Peak GLS (%)	-10 (-4, -15)	-9 (-4, -13)	-12 (-5, -21)	-16 (-14, -18)	<b>0,03</b>
TTP GLS (ms)	415 (313, 507)	421 (318, 506)	382 (299, 529)	414 (326, 502)	0,92
<b>Apikal inferior</b>					
Peak GLS (%)	-15 (-7, -24)	-13 (-7, -20)	-21 (-12, -29)	-41 (-34, -48)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	378 (309, 442)	393 (335, 468)	328 (272, 395)	286 (267, 305)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Apikal anterior</b>					
Peak GLS (%)	-13 (-7, -18)	-11 (-6, -16)	-16 (-11, -24)	-28 (-19, -38)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	371 (298, 452)	387 (305, 453)	351 (294, 451)	275 (267, 283)	0,22
<b>Mid anterior</b>					
Peak GLS (%)	-13 (-9, -22)	-13 (-9, -21)	-15 (-9, -24)	-9 (-0,6, -17)	0,36
TTP GLS (ms)	371 (310, 433)	369 (310, 419)	385 (304, 462)	315 (302, 327)	0,32
<b>Basal anterior</b>					
Peak GLS (%)	-16 (-9, -24)	-17 (-10, -25)	-11 (-7, -21)	-13 (-5, -22)	0,06
TTP GLS (ms)	368 (313, 461)	359 (312, 445)	409 (310, 502)	625 (436, 815)	<b>0,05</b>

Daten als Median angegeben (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen den Ballooning-Mustern.

GLS = globaler longitudinaler Strain; TTP = time-to-peak

**Tabelle 9:** Segmentale Analyse des LV-GLS bei TTS-Patienten im 4-Kammerblick

	Gesamt (n=138/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n=96/99)	Midventrikulär (n=40/40)	Basal (n=2/2)	
<b>Basal septal</b>					
Peak GLS (%)	-13 (-7, -19)	-12 (-6, -19)	-15 (-9, -20)	-12 (-7, -16)	0,32
TTP GLS (ms)	357 (286, 453)	369 (294, 477)	353 (281, 407)	199 (120, 278)	0,11
<b>Mid septal</b>					
Peak GLS (%)	-9 (-5, -15)	-9 (-4, -15)	-10 (-5, -15)	-7 (-4, -11)	0,61
TTP GLS (ms)	368 (303, 461)	366 (292, 470)	368 (322, 447)	238 (108, 368)	0,32
<b>Apikal septal</b>					
Peak GLS (%)	-14 (-8, -22)	-11 (-6, -17)	-25 (-15, -33)	-38 (-21, -55)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	356 (288, 440)	378 (282, 469)	340 (311, 387)	358 (325, 390)	0,41

	Gesamt (n=138/141)	Ballooning-Muster			p
		Apikal (n=96/99)	Midventrikulär (n=40/40)	Basal (n=2/2)	
<b>Apikal lateral</b>					
Peak GLS (%)	-12 (-6, -19)	-9 (-5, -14)	-22 (-14, -31)	-22 (-22, -23)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	329 (265, 411)	358 (262, 465)	316 (268, 340)	355 (312, 398)	0,13
<b>Mid lateral</b>					
Peak GLS (%)	-15 (-10, -24)	-15 (-10, -24)	-16 (-10, -26)	-13 (-12, -14)	0,85
TTP GLS (ms)	369 (316, 426)	362 (314, 424)	374 (317, 444)	386 (337, 435)	0,87
<b>Basal lateral</b>					
Peak GLS (%)	-27 (-18, -37)	-27 (-20, -37)	-26 (-17, -35)	-16 (-15, -17)	0,21
TTP GLS (ms)	356 (306, 399)	356 (303, 394)	356 (307, 431)	352 (325, 379)	0,65

Daten als Median angegeben (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen den Ballooning-Mustern

GLS = globaler longitudinaler Strain; TTP = time-to-peak

### 3.1.2 Veränderung des LV-Strains nach TTS

Im Median 3,5 Monate (IQR 3, 5) nach dem akuten Ereignis wurden die 21 Follow-up-CMR-Daten akquiriert. Die gänzlich weibliche Kohorte mit einem mittleren Alter von 71 Jahren (IQR 61, 79) zeigte dabei folgende Verteilung von Ballooning-Mustern: apikal n=19 (90,5%); midventrikulär n=1 (4,8%); basal n=1 (4,8%). Die weitere statistische Auswertung erfolgte nur bei Patienten mit apikalem Ballooning-Muster. Alle Strainhöchstwerte verbesserten sich während des Follow-ups signifikant, wohingegen die TTP-Zeiten größtenteils unverändert blieben (Tabelle 10, Abbildung 12).

**Tabelle 10:** Erholung des LV-Strains nach akutem TTS

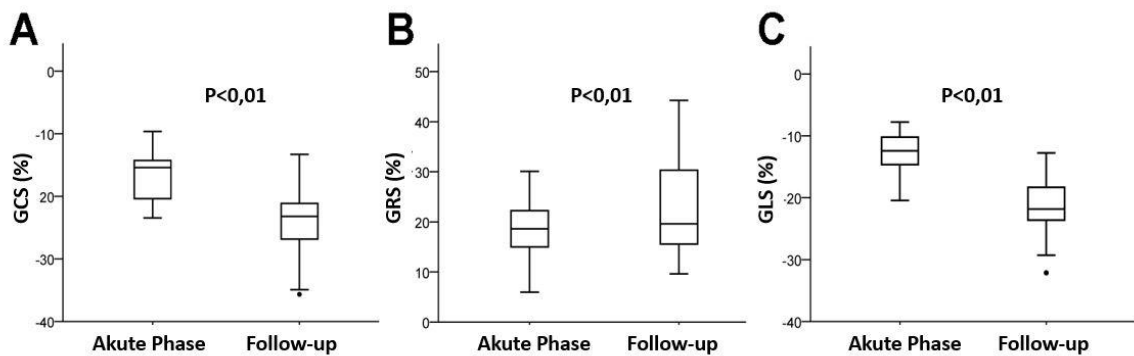
	Akute Phase (n=19)	Follow-up (n=19)	p
<b>Zirkumferentieller Strain</b>			
GCS (%)	-15 (-13, -21)	-23 (-20, -29)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GCS (ms)	326 (289, 348)	342 (320, 386)	<b>0,04</b>
<b>Radialer Strain</b>			
GRS (%)	19 (14, 22)	20 (15, 33)	<b>0,03</b>
TTP GRS (ms)	323 (293, 376)	346 (317, 397)	0,19

	Akute Phase (n=19)	Follow-up (n=19)	p
<b>Longitudinaler Strain</b>			
GLS (%)	-12 (-10, -15)	-22 (-17, -24)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	360 (338, 399)	370 (329, 389)	0,78

Daten als Median angegeben (IQR).

**Fett gedruckt:** statistisch signifikant.

GCS = globaler zirkumferentieller Strain; GLS = globaler longitudinaler Strain; GRS = globaler radialer Strain; TTP = time-to-peak



**Abbildung 12:** Erholung des LV-Strains nach akutem TTS

Boxplots (25. Perzentil, Median, 75. Perzentil) und Whisker (10. und 90. Perzentil) zeigen die Erholung von GCS (A), GRS (B) und GLS (C) während des Follow-ups.

GCS = globaler zirkumferentieller Strain; GLS = globaler longitudinaler Strain; GRS = globaler radialer Strain

Die Follow-up-Strainwerte von TTC-Patienten erwiesen sich als vergleichbar mit den Werten der gesunden Kohorte (GCS-p-Wert: 0,23; GLS-p-Wert: 0,15 sowie GRS-p-Wert: 0,62) und sind den Tabellen 11-14 zu entnehmen. Auf segmentaler Ebene zeigte die Analyse der Follow-up-Daten eine Verbesserung der Strainwerte von jenen Segmenten, die während der akuten Phase zuvor deutliche Wandbewegungseinschränkungen aufgewiesen hatten.

Hinsichtlich der TTP-Zeiten ergab die Analyse regionaler Parameter im zeitlichen Verlauf während der akuten Phase signifikant verkürzte GCS-TTP-Zeiten in den basalen Abschnitten. Ein ähnlicher jedoch nicht statistisch signifikanter Trend fiel bei den TTP-Werten von GRS und GLS auf (Tabellen 12-14).

**Tabelle 11:** Segmentale Analyse der LV-GCS-Erholung während des Follow-ups

	<b>Akute Phase</b> (n=19)	<b>Follow-up</b> (n=19)	p
<b>Basale Segmente</b>			
Peak GCS (%)	-27 (-24, -31)	-26 (-20, -29)	0,69
TTP GCS (ms)	306 (270, 332)	355 (336, 433)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Mid Segmente</b>			
Peak GCS (%)	-14 (-10, -21)	-23 (-18, -27)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GCS (ms)	306 (283, 314)	335 (308, 362)	<b>0,04</b>
<b>Apikale Segmente</b>			
Peak GCS (%)	-10 (-6, -12)	-29 (-24, -37)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GCS (ms)	405 (271, 449)	347 (320, 375)	0,07

Daten als Median angegeben (IQR).

**Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen akuter Phase und Follow-up  
GCS = globaler zirkumferentieller Strain; TTP = time-to-peak

**Tabelle 12:** Segmentale Analyse der LV-GRS-Erholung während des Follow-ups

	<b>Akute Phase</b> (n=19)	<b>Follow-up</b> (n=19)	p
<b>Basale Segmente</b>			
Peak RS (%)	30 (25, 36)	26 (21, 40)	0,98
TTP RS (ms)	312 (286, 339)	340 (315, 426)	<b>0,02</b>
<b>Mid Segmente</b>			
Peak RS (%)	17 (13, 24)	30 (20, 39)	<b>0,03</b>
TTP RS (ms)	341 (298, 381)	335 (305, 367)	0,27
<b>Apikale Segmente</b>			
Peak RS (%)	5 (4, 8)	8 (3, 20)	0,19
TTP RS (ms)	341 (248, 419)	355 (300, 444)	0,44

Daten als Median angegeben (IQR).

**Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen akuter Phase und Follow-up  
RS = radialer Strain; TTP = time-to-peak

**Tabelle 13:** Segmentale Analyse der LV-GLS-Erholung im 2-Kammerblick

	<b>Akute Phase</b> (n=19)	<b>Follow-up</b> (n=19)	p
<b>Basal inferior</b>			
Peak GLS (%)	-21 (-16, -24)	-18 (-15, -24)	0,06
TTP GLS (ms)	340 (306, 430)	392 (345, 483)	0,11
<b>Mid inferior</b>			
Peak GLS (%)	-10 (-6, -15)	-15 (-11, -26)	0,11
TTP GLS (ms)	408 (316, 472)	383 (326, 465)	0,91
<b>Apikal inferior</b>			
Peak GLS (%)	-9 (-5, -14)	-27 (-17, -38)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	384 (318, 476)	350 (304, 411)	0,23
<b>Apikal anterior</b>			
Peak GLS (%)	-8 (-3, -14)	-23 (-19, -28)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	385 (268, 502)	389 (316, 429)	0,91
<b>Mid anterior</b>			
Peak GLS (%)	-15 (-11, -22)	-25 (-18, -34)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	372 (313, 403)	360 (326, 430)	0,53
<b>Basal anterior</b>			
Peak GLS (%)	-18 (-14, -29)	-24 (-15, -36)	0,25
TTP GLS (ms)	341 (293, 404)	440 (336, 465)	0,09

Daten als Median angegeben (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen akuter Phase und Follow-up.

GLS = globaler longitudinaler Strain; TTP = time-to-peak

**Tabelle 14:** Segmentale Analyse der LV-GLS-Erholung im 4-Kammerblick

	<b>Akute Phase</b> (n=19)	<b>Follow-up</b> (n=19)	p
<b>Basal septal</b>			
Peak GLS (%)	-12 (-6, -19)	-21 (-11, -29)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	317 (266, 387)	378 (328, 431)	0,23
<b>Mid septal</b>			
Peak GLS (%)	-11 (-6, -15)	-15 (-11, -21)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	302 (234, 356)	348 (286, 392)	0,05
<b>Apikal septal</b>			
Peak GLS (%)	-14 (-6, -16)	-24 (-19, -32)	<b>&lt;0,01</b>
TTP GLS (ms)	388 (239, 473)	346 (316, 377)	0,38
<b>Apikal lateral</b>			
Peak GLS (%)	-7 (-4, -13)	-25 (-16, -40)	<b>&lt;0,01</b>

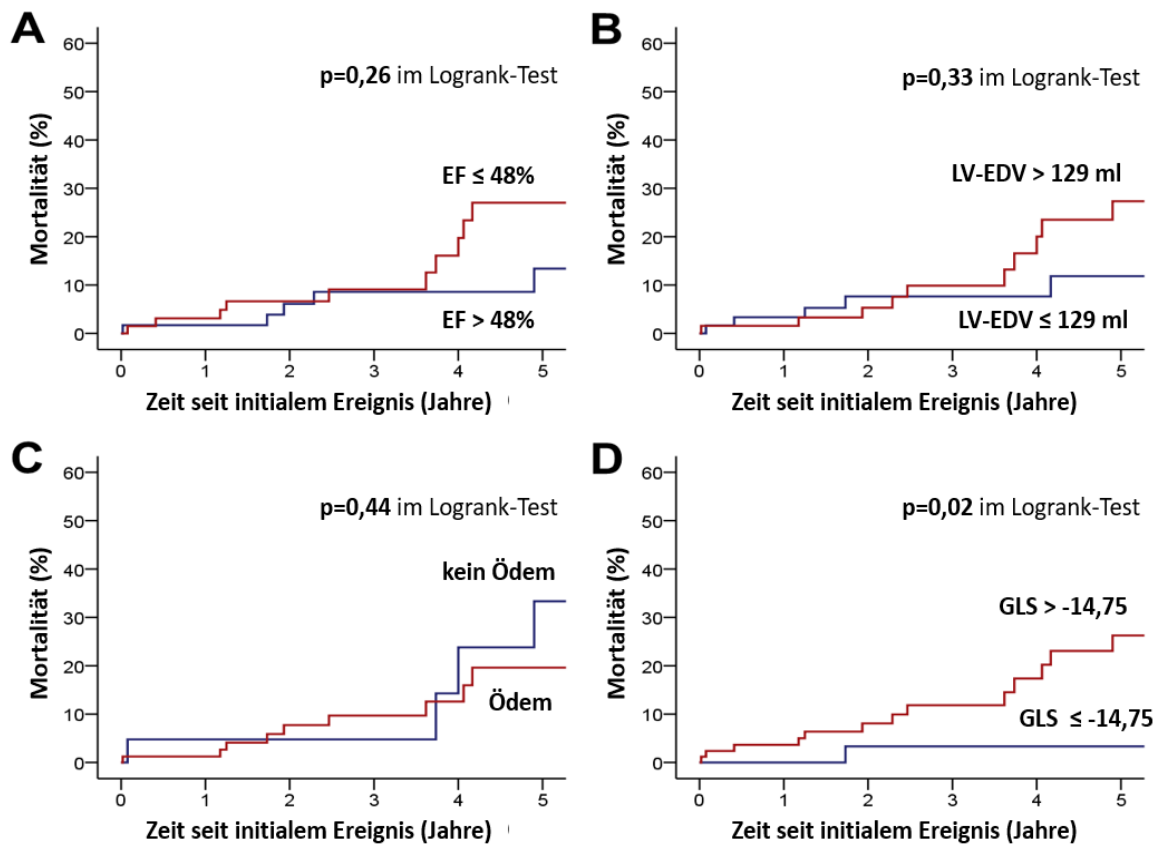
	<b>Akute Phase</b> (n=19)	<b>Follow-up</b> (n=19)	p
TTP GLS (ms)	376 (263, 605)	376 (301, 456)	0,69
<b>Mid lateral</b>			
Peak GLS (%)	-24 (-15, -30)	-23 (-16, -37)	0,52
TTP GLS (ms)	329 (285, 391)	400 (376, 448)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Basal lateral</b>			
Peak GLS (%)	-35 (-27, -38)	-35 (-17, -43)	0,31
TTP GLS (ms)	350 (280, 380)	398 (348, 460)	<b>&lt;0,01</b>

Daten als Median angegeben (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen akuter Phase und Follow-up.

GLS = globaler longitudinaler Strain; TTP = time-to-peak

### 3.1.3 Prognostischer Wert des LV-Strains bei TTS

Von 127 Patienten (90%) waren Langzeit Follow-up-Daten, die im Mittel 3,1 Jahre (IQR 1,4, 5,6) nach dem Akutereignis erhoben worden waren, verfügbar. Insgesamt konnte bei diesen Patienten eine Mortalitätsrate von 13,4% ausgemacht werden. Unter diesen waren acht nicht-kardiovaskuläre, vier kardiovaskuläre und fünf unbekannte Todesursachen. Zu den kardiovaskulären Ursachen zählten kardiogener Schock (n=2), pulmonale Embolie und ventrikuläre Arrhythmie. Weder die LVEF noch das LV-enddiastolische Volumen oder das Vorhandensein eines kardialen Ödems erlaubten bei diesen Patienten eine zuverlässige Risikostratifizierung hinsichtlich der Mortalität (p-Werte bei Logrank-Tests: 0,26, 0,32 bzw. 0,44) (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Kurven zur Analyse der Langzeitmortalität hinsichtlich verschiedener LV-Parameter von TTC-Patienten

Anhand medianer LV-Ejektionsfraktion (**A**), medianem LV-enddiastolisches Volumen (**B**), und dem Vorhandensein eines myokardialen Ödems (**C**) konnte nicht zwischen einer Hoch- oder Niedrigrisikogruppe unterscheiden werden. Dagegen zeigte sich bei TTC-Patienten mit einem GLS  $> -14,75\%$  ein erhöhtes Mortalitätsrisiko verglichen mit jenen Patienten, die einen GLS  $\leq -14,75\%$  aufwiesen (**D**).

EF = Ejektionsfraktion; GLS = globaler longitudinaler Strain; LV-EDV = links-ventrikuläres enddiastolisches Volumen

Dahingegen zeigte sich bei den während des Follow-ups verstorbenen TTC-Patienten im Vergleich zu den Überlebenden ein signifikant niedrigerer GLS in der akuten Phase der TTC. Für GCS, GRS sowie jegliche TTP-Werte konnte eine solche statistische Auffälligkeit jedoch nicht ausgemacht werden (Tabelle 15).

Die mithilfe des Youden-Index ermittelten optimalen Schwellenwerte für eine Vorhersage der Langzeitmortalität betragen im Einzelnen  $> -20,26\%$  für den GCS,  $< -14,09\%$  für den GRS und  $> -14,75\%$  für den GLS. TTC-Patienten mit einem GLS  $< -14,75\%$  zeigten dabei eine signifikant höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu jenen, die GLS-Werte  $> -14,75\%$  aufwiesen (17,9% vs. 2,5%;  $p=0,02$ ; Abbildung 13D). Solche statistisch relevanten Auffälligkeiten lie-

ßen sich hingegen für den GCS ( $p=0,38$ ) und GRS ( $p=0,27$ ) nicht ausmachen. Mithilfe eines multivariaten Modells konnte ein möglicher prognostischer Mehrwert des GLS zusätzlich zu anderen CMR-Parametern und klinischen Variablen verdeutlicht werden (Hazard Ratio = 1,12; 95% Konfidenzintervall von 1,01 bis 1,24;  $p = 0,028$ ; Tabelle 16)

**Tabelle 15:** Prognostischer Wert des myokardialen LV-Strains bei TTC-Patienten

	Verstorbene (n=17)	Überlebende (n=110)	p
<b>Zirkumferentieller Strain *</b>			
GCS (%)	-20 (-16, -22)	-19 (-14, -22)	0,73
TTP GCS (ms)	312 (281, 354)	333 (297, 358)	0,26
<b>Radialer Strain †</b>			
GRS (%)	18 (13, 23)	19 (15, 23)	0,32
TTP GRS (ms)	314 (260, 361)	323 (284, 364)	0,39
<b>Longitudinaler Strain ‡</b>			
GLS (%)	-10 (-8, -13)	-13 (-10, -17)	<b>0,04</b>
TTP GLS (ms)	380 (349, 417)	361 (325, 392)	0,15

Daten angegeben als Median (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen Verstorbenen und Überlebenden im Follow-up.

GCS = globaler zirkumferentieller Strain; GLS = globaler longitudinaler Strain; GRS = globaler radialer Strain; TTP = time-to-peak

\* GCS Daten verfügbar von 120 Patienten (Verstorbene n=14, Überlebende n=106)

† GRS Daten verfügbar von 120 Patienten (Verstorbene n=14, Überlebende n=106)

‡ GLS Daten verfügbar von 124 Patienten (Verstorbene n=16, Überlebende n=108)

**Tabelle 16:** Mortalitätsprädiktoren in univariater und schrittweiser multivariater Regressionsanalyse

Variable	Univariat		Multivariat	
	Hazard Ratio (95% KI)	p	Hazard Ratio (95% KI)	p
GLS (%)	1,14 (1,04-1,25)	<b>0,006</b>	1,12 (1,01-1,24)	<b>0,028</b>
LV-Ejektionsfraktion (%)	0,98 (0,93-1,03)	0,383		
LV enddiastolisches Volumen (mL)	1,00 (0,99-1,00)	0,379		
Myokardiales Ödem	1,54 (0,20-12,2)	0,680		
Alter (Jahre)	1,07 (1,01-1,13)	<b>0,020</b>	1,05 (1,00-1,11)	0,077
Aktuelle Raucheranamnese	1,91 (0,53-6,83)	0,323		
Bluthochdruck	1,33 (0,30-5,85)	0,706		



Variable	Univariat		Multivariat	
	Hazard Ratio (95% KI)	p	Hazard Ratio (95% KI)	p
Diabetes mellitus	3,82 (1,47-9,97)	<b>0,006</b>	3,16 (1,16-8,57)	<b>0,024</b>
Stresstrigger	2,52 (0,72-8,81)	0,149		

**Fett gedruckt:** statistisch signifikant

KI = Konfidenzintervall; GLS = globaler longitudinaler Strain; LV = links-ventrikulär

### 3.2 Rechts-ventrikulärer myokardialer Strain bei TTC

Aufgrund schwerer Atemartefakte in den 4-Kammerblicken mussten von den eingeschlossenen 141 Patienten sieben Datensätze von der RV-Auswertung ausgeschlossen werden, sodass letztlich 134 CMR-Aufnahmen, die im Mittel zwei Tage (IQR 2, 4) nach initialer Vorstellung der TTS-Patienten akquiriert worden waren, analysiert worden sind. Die weiteren Charakteristika der Studienpopulation für die RV-Strainanalyse sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

**Tabelle 17:** Charakteristika der Patientenpopulation zur RV-Strainanalyse

Variable	Alle Patienten (n=134)	RV-Strain >-17.24% (n=55)	RV-Strain ≤-17.24% (n=79)	p
Alter (Jahren)	71 (61, 77)	72 (63, 79)	70 (61, 77)	0,17
Weibliches Geschlecht	112 (83,6)	49 (89,1)	63 (79,7)	0,15
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Aktuelles Rauchen	21 (15,7)	10 (18,2)	11 (13,9)	0,55
Bluthochdruck	104 (77,6)	44 (80,0)	60 (75,9)	0,77
Hypercholesterinämie	32 (23,9)	14 (25,5)	18 (22,8)	0,78
Diabetes mellitus	30 (23,4)	13 (23,6)	17 (21,5)	0,83
Killip-Klasse 3/4 bei Aufnahme	7 (5,2)	4 (7,3)	3 (3,8)	0,37
Kardiogener Schock	5 (3,7)	3 (5,5)	2 (2,5)	0,38
Tage der Hospitalisierung	4 (3, 6)	5 (3, 7)	4 (3, 6)	0,77
<b>Stress-Ereignis</b>				
Emotional	86 (64,2)	43 (78,2)	43 (54,4)	<b>&lt;0,01</b>
Physisch	37 (27,6)	15 (27,3)	22 (27,8)	0,94
	49 (36,6)	28 (50,9)	21 (26,6)	<b>&lt;0,01</b>

Variable	Alle Patienten (n=134)	RV-Strain >-17.24% (n=55)	RV-Strain ≤-17.24% (n=79)	p
<b>Ballooning-Muster</b>	93 (69,4)	42 (76,4)	51 (64,6)	0,15
Apikal	39 (29,1)	12 (21,8)	27 (34,2)	0,12
Midventrikulär	2 (1,5)	1 (1,8)	1 (1,3)	0,80
Basal				
Initiale LVEF (%)	46,1 ± 8,7	44,1 ± 8,4	47,7 ± 8,7	<b>0,03</b>
Follow-up-LVEF (%)	60,4 ± 7,1	60,2 ± 7,4	60,5 ± 7,0	0,79

Daten angegeben als n (%), Median (IQR), oder Mittelwert ± Standardabweichung. **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen Patienten mit globalem RV-Strain >-17.24% gegenüber Patienten mit globalem RV-Strain ≤-17.24%.

EF = Ejektionsfraktion; LV = links-ventrikulär; RV = rechts-ventrikulär

Der maximale globale RV-Strainwert betrug im Mittel -19% (IQR -13, -25) mit einer TTP-Dauer von 368 ms (331, 408). Auf Segmentebene zeigten sich vor allem apikale Bereiche stärker beeinträchtigt als midventrikuläre oder basale Abschnitte, wobei insbesondere die lateralen Segmente, also solche der freien RV-Wand, betroffen waren. Die einzelnen Strainparameter sind in der Tabelle 18 aufgeführt. Eine Korrelation zwischen der CMR-basierten LVEF und dem globalen RV-Strain ist in der Abbildung 14 aufgezeigt.

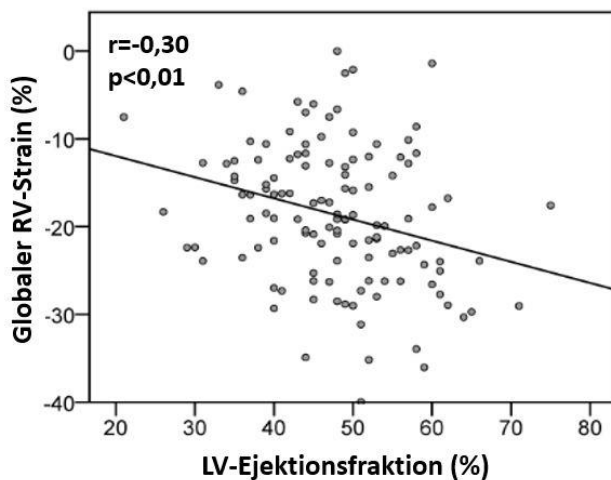
**Tabelle 18:** RV-Strain bei Takotsubo-Syndrom

	Gesamt (n=134)	LV Ballooning-Muster			p
		Apikal (n=93)	Midventrikulär (n=39)	Basal (n=2)	
<b>Global</b>					
Peak strain (%)	-19 (-13, -25)	-18 (-12, -25)	-21 (-16, -25)	-18 (-13, -23)	0,44
TTP strain (ms)	368 (331, 408)	318 (268, 385)	313 (264, 359)	456 (410, 502)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Basal septal</b>					
Peak strain (%)	-16 (-9, -24)	-16 (-10, -24)	-16 (-9, -26)	-7 (-13, -1)	0,33
TTP strain (ms)	365 (288, 459)	364 (277, 463)	382 (288, 459)	445 (312, 579)	0,80
<b>Mid septal</b>					
Peak strain (%)	-24 (-15, -34)	-23 (-13, -35)	-25 (-19, -32)	-26 (-16, -35)	0,50
TTP strain (ms)	329 (280, 425)	326 (272, 435)	335 (288, 413)	391 (313, 469)	0,75
<b>Apikal septal</b>					
Peak strain (%)	-11 (-6, -18)	-11 (-6, -20)	-12 (-7, -17)	-24 (-14, -35)	0,42
TTP strain (ms)	386 (278, 495)	377 (264, 488)	398 (296, 513)	515 (494, 536)	0,25

	Gesamt (n=134)	LV-Ballooning-Muster			p
		Apikal (n=93)	Midventrikulär (n=39)	Basal (n=2)	
<b>Apikal lateral</b>					
Peak strain (%)	-17 (-10, -26)	-17 (-10, -26)	-20 (-10, -26)	-19 (-32, -6)	0,85
TTP strain (ms)	383 (297, 465)	398 (288, 478)	358 (299, 445)	506 (301, 712)	0,55
<b>Mid lateral</b>					
Peak strain (%)	-26 (-13, -35)	-22 (-11, -35)	-28 (-21, 35)	-50 (-45, -55)	<b>0,02</b>
TTP strain (ms)	313 (253, 385)	318 (251, 404)	308 (254, 372)	245 (189, 301)	0,48
<b>Basal lateral</b>					
Peak strain (%)	-23 (-15, -33)	-24 (-16, -34)	-20 (-14, -28)	-18 (-1, -35)	0,58
TTP strain (ms)	332 (268, 423)	330 (263, 395)	348 (286, 466)	637 (313, 961)	0,26

Daten angegeben als Median (IQR). **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen den verschiedenen Ballooning-Mustern.

TTP = time-to-peak

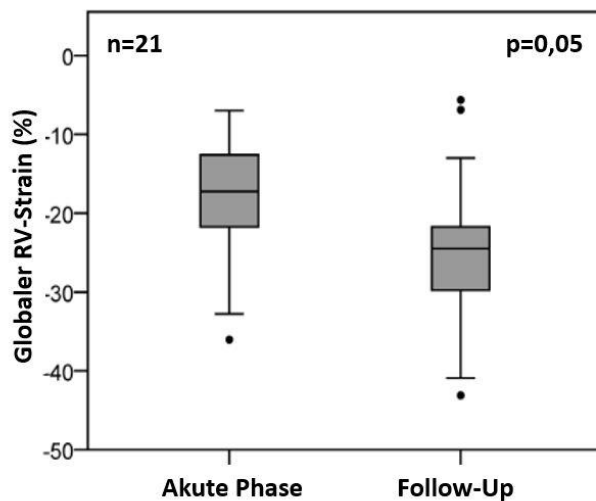


**Abbildung 14:** Globaler RV-Strain im Verhältnis zur LV-Ejektionsfraktion

LV = links-ventrikulär; RV = rechts-ventrikulär

### 3.2.1 RV-Strain im Follow-up

Die im Mittel 3,5 Monate (IQR 3, 5) nach dem Akutereignis erhobenen Follow-up-CMR-Daten von 21 Patienten zeigten eine Verbesserung des globalen RV-Strains von -17% (IQR -13, -23) auf -25% (IQR -21, -30);  $p=0,05$ ; Abbildung 15). Keine Veränderung im Follow-up war hinsichtlich der RV TTP-Zeiten auszumachen (315ms [IQR 264, 410] vs. 344ms [IQR 320, 396];  $p=0,31$ ).



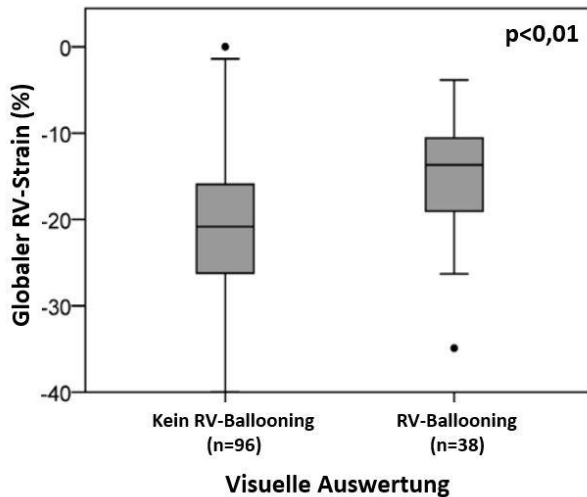
**Abbildung 15:** Erholung des globalen RV-Strains nach TTS

Box (25. Perzentile, Median, 75. Perzentile) und Whisker (10. und 90. Perzentile); RV = rechtsventrikulär

### 3.2.2 Visuelle Auswertung versus Strainanalyse einer RV-Beteiligung

Durch rein visuelle Beurteilung wurden 38 Patienten (28%) mit einer RV-Beteiligung beim akuten TTS identifiziert. Patienten, die auf diese Weise ausgemacht worden waren, zeigten in der Strainanalyse signifikant niedrigere globale RV-Maximalwerte als solche ohne eine RV-Beteiligung (-14% [IQR -10, -19] versus -21% [IQR -16, -26];  $p < 0.01$ ; Abbildung 16).

Mit Hinblick auf einen durch den Youden-Index ermittelten Schwellenwert von -17,24% als Prädiktor für die Langzeitmortalität konnten bezugnehmend auf diesen Wert sogar 55 Patienten (41%) in die Gruppe der Personen mit einer RV-Beteiligung eingeteilt werden. Dabei zeigten jene Patienten mit einer anhand des Strainwertes klassifizierten RV-Beteiligung, also  $> -17,24\%$ , eine signifikant niedrigere LVEF in der Akutphase ( $p = 0,03$ ) und zudem eine häufigere Assoziation mit einem der TTC vorausgehenden Stressor ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 17).



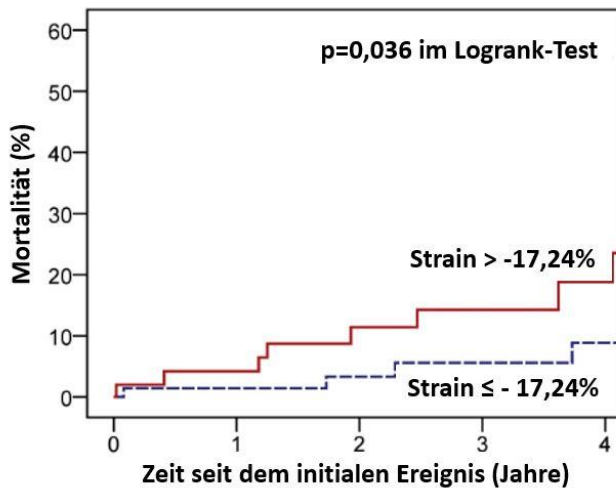
**Abbildung 16:** Globaler RV-Strain bei Patienten mit und ohne RV-Ballooning nach visueller Analyse

Box (25. Perzentile, Median, 75. Perzentile) und Whisker (10. und 90. Perzentile); RV = rechtsventrikulär

### 3.2.3 Prognostischer Nutzen des RV-Strains bei TTS

Langzeit-Follow-up-Daten, die im Mittel 3,1 Jahre (IQR 1,7, 5,6) nach dem Akutereignis erhoben worden waren, standen von 121 Patienten (90%) zur Verfügung. Insgesamt verstarben während dieses Zeitraumes 15 Patienten (11,2%), wobei hiervon sechs nicht-kardiovaskuläre, vier kardiovaskuläre und fünf unbekannte Todesursachen verzeichnet werden konnten. Im Vergleich zu den Patienten ohne eine RV-Beteiligung nach visueller Beurteilung war die Langzeitmortalität numerisch zwar erhöht, jedoch statistisch ohne Signifikanz.

Die Mortalität der Patienten mit einem globalen RV-Strain von  $>17,24\%$  (10/50 [20,0%]) war dagegen signifikant höher als jener Personen mit Werten  $\leq 17,24\%$  (5/71 [7,0%]; HR 2,98 [95% KI 1,02-8,73];  $p=0,03$ ; Abbildung 17). Für das Ergebnis dieser erhöhten Mortalität in der Gruppe mit einem globalen RV-Strain  $>17,24\%$  waren besonders die Zahlen der kardiovaskulären sowie unbekanntem Todesursachen entscheidend (7/50 [14,0%] versus 2/71 [2,8%];  $p=0,02$ ), wohingegen die nicht-kardiovaskulären Tode statistisch unauffällig verteilt waren (3/50 [6,0%] versus 3/71 [4,2%];  $p=0,66$ ).



**Abbildung 17:** Kaplan-Meier-Kurve zur Analyse der Langzeitmortalität hinsichtlich globalen RV-Strains

Die Patienten wurden nach globalem RV-Strain stratifiziert (optimaler Schwellenwert mittels Youden-Index festgelegt) TTS-Patienten mit einem Strain  $>-17,24\%$  zeigten eine signifikant höhere Mortalität gegenüber Patienten mit einem Strain  $\leq -17,24\%$ .

### 3.3 Rotation und Dyssynchronie bei TTC

Von den für die Auswertung zugrunde liegenden 152 Patienten waren 83,6% weiblichen Geschlechts mit einem durchschnittlichen Alter von 69 Jahren (SD 11,1; Tabelle 19). Bei 60,5% der Betroffenen ging der Symptomatik ein stressvoller Auslöser voraus (davon 56,5% physisch und 43,5% emotional). CMR-Bilddaten wurden im Schnitt innerhalb von 3 Tagen (SD 2,2) nach dem Akutereignis generiert.

Durch schwere Atemartefakte, die folglich kein ausreichend genaues Tracken der myokardialen Konturen in den CMR-Bildern zuließen, mussten für die Auswertung des diastolischen Recoils Datensätze von 18 Personen, für die systolische Torsion von 14 Personen und für die Dyssynchronieanalyse von acht Patienten ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigten von der ausgewerteten Patientenkohorte 108 Personen ein apikales (71,1%), 40 ein midventrikuläres (26,3%) und zwei ein basales (1,3%) Ballooning-Muster. Zwei weitere Patienten (1,3%) konnten keinem der drei klassischen Ballooning-Muster zugeordnet werden. Insgesamt waren diejenigen mit einer apikalen Form älter als die mit einer midventrikulären ( $p=0,02$ ). Bei keinem der Patienten war ein LGE nachweisbar, ein perikardialer Erguss hingegen bei 94 von 117 (80,3%) und ein myokardiales Ödem bei 47 von 125 Patienten (37,6%). Im Mittel betrug die maximale Myokardwanddicke 9,5mm ( $\pm$ SD 1,4),

die durchschnittliche Kreatinkinase-Konzentration [ $4 \mu\text{mol/l}^*s$  ( $\pm\text{SD } 5,2$ )] lag im hochnormalen Bereich. Während der akuten Phase traten Repolarisationsstörungen in Form von ST-Hebungen (37,5%), ST-Senkungen (4,2%) und T-Negativierungen auf, zeigten jedoch keine Verbindungen zur allgemeinen Mortalität. Während des Follow-ups ergab sich eine Sterblichkeitsrate von 11,2%. Unter den Verstorbenen waren acht Todesursachen nicht-kardiovaskulär bedingt, vier aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und fünf Todesfälle unklarer Ursache. An einem Malignom litten anamnestisch 16 Patienten (12,8%), was zwar signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war ( $p=0,001$ ), jedoch nur bei fünf Patienten eine direkte Todesursache darstellte. Insgesamt waren mehr Männer von einem Malignomleiden betroffen ( $p=0,007$ ). Weder Hypertonie ( $p=0,44$ ), noch Hyperlipidämie ( $p=0,44$ ), Nikotinkonsum ( $p=0,46$ ) oder eine eingeschränkte LVEF  $<50\%$  ( $p=0,131$ ) gingen mit einer erhöhten Mortalität einher. Der einzige kardiovaskuläre Risikofaktor mit einer signifikanten Assoziation zur einer erhöhten Sterblichkeitsrate war Diabetes mellitus ( $p=0,007$ ). Stresstrigger im Allgemeinen zeigten keine signifikante Verbindung zu einer erhöhten Mortalität, wohingegen physische Stresstrigger eine deutliche Assoziation zu dieser aufwiesen ( $p=0,013$ ). Männern kam insgesamt ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zu ( $p=0,024$ ), bis auf die Hyperlipidämie ( $p=0,038$ ) unterschieden sich die kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen den beiden Geschlechtern jedoch nicht ( $p=0,34$  bis  $p=0,799$ ). Die 20 Follow-up-Patienten zeigten hinsichtlich allgemeiner Charakteristika, kardiovaskulärer Risikofaktoren und ventrikulärer Funktion keine signifikanten Unterschiede gegenüber der gesamten Patientenkohorte.

**Tabelle 19:** Demographische Patientendaten zur Rotations- und Dyssynchronieanalyse

Parameter	TTS-Patienten	Kontrollgruppe	p
Population (n)	152	21	
Geschlecht (w/m)	127/25	16/5	0,405
Alter	$69 \pm 11,1$	$62,1 \pm 17,4$	0,125
LVEF (%)	$48 \pm 9$	$67,6 \pm 4$	<b>&lt;0,001</b>
RURE	$0,74 \pm 0,1$	$0,77 \pm 0,08$	0,116
CURE	$0,81 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,05$	<b>&lt;0,001</b>

Parameter	TTS-Patienten	Kontrollgruppe	p
<b>Diastolischer Recoil (<math>^{\circ} \text{cm}^{-1}</math>)</b>	-2,5 $\pm$ 1,54	-3.19 $\pm$ 1.91	0,015
<b>Systolische Torsion (<math>^{\circ} \text{cm}^{-1}</math>)</b>	2,46 $\pm$ 1,53	2,34 $\pm$ 1,32	0,901

Werte angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen TTS-Patienten und Kontrollgruppe

LVEF = links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, RURE = *radial-* CURE = *circumferential uniformity ratio estimate*.

### 3.3.1 Uniformity Ratio Estimate

Zwischen apikalem und midventrikulärem Ballooning-Muster bestanden signifikante Unterschiede der CURE- ( $p=0,001$ ) und RURE-Werte ( $p=0,045$ ), wobei Patienten mit apikaler Ausprägung deutlich stärker von dyssynchronen Veränderungen betroffen waren als solche mit midventrikulärer Form (Tabelle 20, Abbildung 18).

Bei Patienten mit einem myokardialen Ödem zeigte sich eine größere zirkumferentielle ( $p=0,043$ ) und tendenziell größere radiale Dyssynchronie ( $p=0,074$ ), wohingegen bei fehlendem myokardialen Ödem eine Differenzierung verschiedener Ballooning-Muster mittels RURE ( $p=0,045$ ) und CURE ( $p=0,041$ ) möglich war. Bei Vorliegen eines Perikardergusses war eine geringere radiale Dyssynchronie zu beobachten ( $p=0,041$ ). Zwischen den Geschlechtern gab es hinsichtlich der Dyssynchronie keine signifikanten Unterschiede (CURE  $p=0,731$ , RURE  $p=0,898$ ). Myokardiale Hypertrophie korrelierte ebenfalls nicht mit CURE- ( $\text{Rho}=0,04$ ,  $p=0,642$ ) oder RURE-Werten ( $\text{Rho}=0,021$ ,  $p=0,804$ ). Patienten mit einem Malignomleiden wiesen dabei eine größere Dyssynchronie auf (CURE  $p=0,044$ , RURE  $p=0,052$ ). Während der akuten Phase eines TTS zeigten sich die CURE-Werte deutlich verschlechtert im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p=0,001$ ), diese erholten sich jedoch wesentlich im Follow-up ( $p=0,001$ ) (Tabelle 21; Abbildungen 19 und 20). Dagegen konnten keine signifikanten Unterschiede der RURE-Werte zwischen TTS-Patienten und gesunden Probanden während des Akutereignisses oder Follow-up ausgemacht werden ( $p=0,691$  und  $p=0,179$ ) (Tabelle 21 und Abbildung 20). Ein geringeres Maß an Dyssynchronität zeigte zudem eine Assoziation mit einer höheren LVEF (CURE  $\text{Rho}=0,47$ ,  $p<0,001$  und RURE  $\text{Rho}=0,34$ ,  $p<0,001$ ; Tabelle 22, Abbildung 21). Weiterhin konnten Assoziationen von CURE-Werten mit der systolischen Torsion ( $\text{Rho}=0,192$ ,  $p=0,029$ ) sowie dem diastolischen Recoil



( $Rho=0,175$   $p=0,047$ ) ausgemacht werden (Tabelle 22). Keine Verbindung hingegen war zwischen Dyssynchronie-Parametern und der Mortalität nachzuweisen.

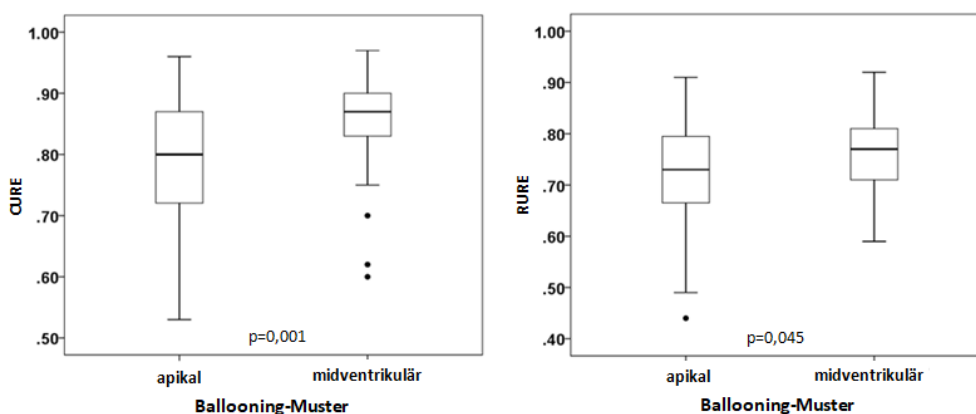
Die in dieser Arbeit ermittelten Dyssynchronie-Parameter zeigten ähnlich zu den Strainwerten eine gute Reproduzierbarkeit (Tabelle 23) und bestätigen die Ergebnisse anderer Studien (Kowallick et al. 2017a; Kowallick et al. 2016; Morton et al. 2012; Schuster et al. 2015b).

**Tabelle 20:** URE und Rotationsparameter bei verschiedenen Ballooning-Mustern

Ballooning-Muster	apikal (n=108)	midventrikulär (n=40)	basal (n=2)	p
<b>LVEF (%)</b>	43,5 ± 7,9	50,9 ± 8,4	53,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>RURE</b>	0,73 ± 0,1	0,77 ± 0,08	0,60	<b>0,045</b>
<b>CURE</b>	0,79 ± 0,1	0,85 ± 0,08	0,76	<b>0,001</b>
<b>Diastolischer Recoil (° cm<sup>-1</sup>)</b>	-2,43 ± 1,45	-2,45 ± 1,47	-3,43	0,84
<b>Systolische Torsion (° cm<sup>-1</sup>)</b>	2,28 ± 1,37	2,88 ± 1,79	2,31	0,137

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen apikalen und midventrikulären Ballooning-Mustern, basale Formen wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

LVEF = links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, RURE = *radial- CURE = circumferential uniformity ratio estimate*.



**Abbildung 18:** URE Unterschiede zwischen den Ballooning-Mustern

**Links:** Die Boxplots zeigen einen signifikanten Unterschied für CURE-Werte zwischen apikaler und midventrikulärer Ballooning-Form. n=140. CURE = *circumferential uniformity ratio estimate*. **Rechts:** Die Boxplots zeigen einen signifikanten Unterschied für RURE-Werte zwischen apikaler und midventrikulärer Ballooning-Form. n=140. RURE = *radial uniformity ratio estimate*.

**Tabelle 21:** URE und Rotationsparameter im Follow-up

Parameter	Akute Phase	Follow-up	p
<b>LVEF (%)</b>	47,52 ± 9	63,65 ± 6,64	<b>&lt;0,001</b>
<b>RURE</b>	0,73 ± 0,12	0,76 ± 0,09	0,179
<b>CURE</b>	0,77 ± 0,11	0,90 ± 0,05	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diastolischer Recoil (° cm<sup>-1</sup>)</b>	-2,60 ± 1,71	-2,74 ± 1,33	0,520
<b>Systolische Torsion (° cm<sup>-1</sup>)</b>	2,68 ± 1,80	2,80 ± 1,47	0,896

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. **Fett gedruckt:** statistisch signifikant zwischen akuter Phase und Follow-up. n=20. LVEF: links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, RURE = *radial*- CURE = *circumferential uniformity ratio estimate*.

**Tabelle 22:** Korrelation von Torsion, Recoil und Dyssynchronie

Parameter	Rho	p
<b>CURE &amp; LVEF</b>	0,47	<b>&lt;0,001</b>
<b>CURE &amp; Diastolischer Recoil</b>	0,175	<b>0,047</b>
<b>CURE &amp; Systolische Torsion</b>	0,192	<b>0,029</b>
<b>Diastolischer Recoil &amp; Systolische Torsion</b>	0,421	<b>&lt;0,001</b>

Die Tabelle zeigt Korrelationen zwischen ventrikulären Funktionsparametern von TTS-Patienten in der akuten Phase. **Fett gedruckt:** statistisch signifikant. n=129. LVEF = links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, CURE = *circumferential uniformity ratio estimate*.

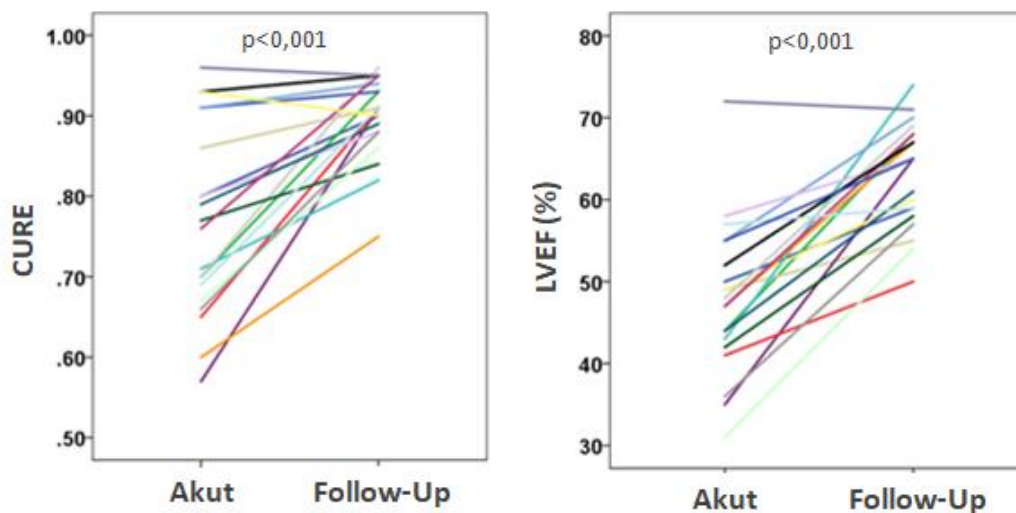
**Tabelle 23:** Intra- und Interobserver Reproduzierbarkeit

	Messwert	Mittelwertdifferenz ± SD	ICC	CoV
<b>Intraobserver</b>	<b>GCS global</b>	0,09 ± 0,21	1 (0,999-1)	1,0%
	<b>GCS apikal</b>	0,11 ± 0,42	1 (0,999-1)	2,3%
	<b>GCS midventrikulär</b>	0,14 ± 0,34	0,999 (0,998-1)	2,0%
	<b>GCS basal</b>	0,25 ± 0,45	0,999 (0,996-1)	1,5%
<b>Interobserver</b>	<b>GCS</b>	0,58 ± 0,71	0,995 (0,968-0,999)	3,4%

	Messwert	Mittelwertdifferenz ± SD	ICC	CoV
Interobserver	GCS apikal	2 ± 1,33	0,996 (0,982-0,999)	6,1%
	GCS midventrikulär	0,67 ± 0,76	0,993 (0,951-0,998)	4,6%
	GCS basal	0,35 ± 1,16	0,994 (0,983-0,998)	4,0%

Übersicht der Reproduzierbarkeit von zirkumferentiellen Strainparametern innerhalb des Befunders und zwischen verschiedenen Befundern.

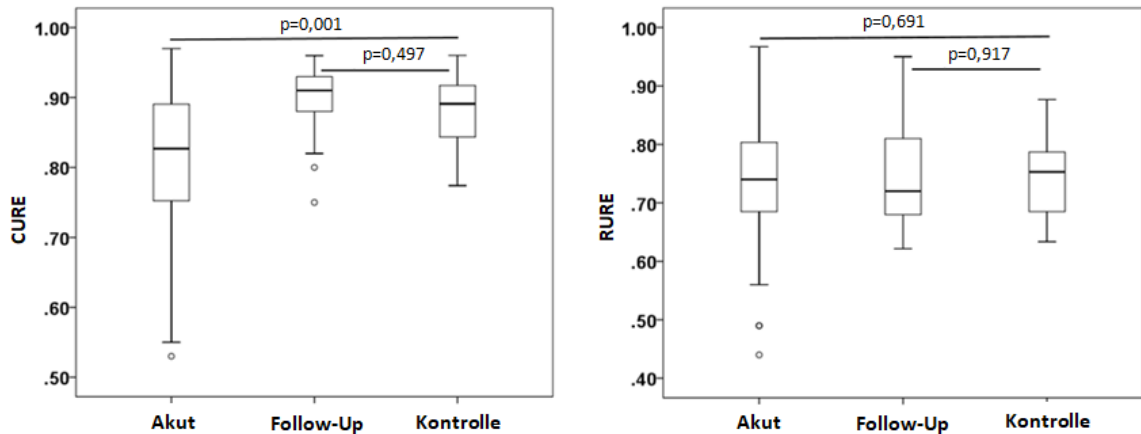
GCS = globaler zirkumferentieller Strain, CURE = *circumferential uniformity ratio estimate*, RURE = *radial uniformity ratio estimate*, ICC = Intraklassen Korrelationskoeffizient, CoV = Variationskoeffizient.



**Abbildung 19:** Vergleich von CURE und LVEF in der akuten Phase und im Follow-up

Die Liniendiagramme zeigen eine signifikante Verbesserung für CURE und LVEF im Follow-up verglichen mit der akuten Phase. n=20.

LVEF = links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, CURE = *circumferential uniformity ratio estimate*.

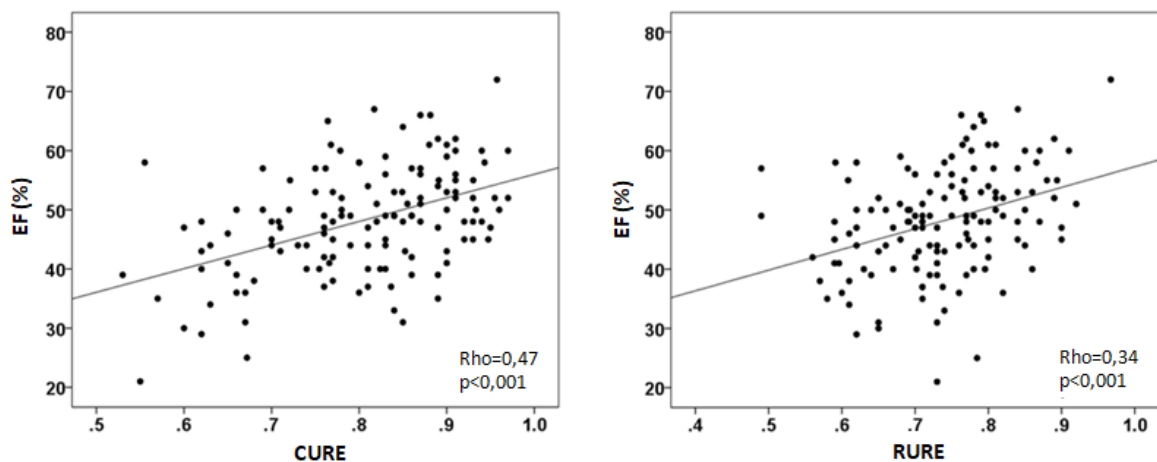


**Abbildung 20:** Vergleich von Kontrollgruppe und TTS-Patienten hinsichtlich CURE und RURE

**Links:** Die Boxplots zeigen für CURE einen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der akuten Phase, nicht jedoch im Follow-up.

**Rechts:** Für RURE zeigen die Boxplots weder in der akuten Phase noch im Follow-up einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

n=20 für die Kontrollgruppe, n=144 für akute Phase und n=20 für Follow-up TTS-Patienten. CURE = *circumferential uniformity ratio estimate*, RURE = *radial uniformity ratio estimate*.



**Abbildung 21:** Korrelation zwischen CURE/RURE und der LVEF

Die Streudiagramme zeigen eine Korrelation zwischen LVEF und CURE (links) sowie RURE (rechts). n=134.

LVEF = links-ventrikuläre Ejektionsfraktion, CURE = *circumferential uniformity ratio estimate*, RURE = *radial uniformity ratio estimate*.

### 3.3.2 Myokardiale Torsion

Weder der diastolische Recoil noch die systolische Torsion zeigten statistisch signifikante Verbindungen zum Vorhandensein eines Perikardergusses oder eines myokardialen Ödems ( $p=0,217$  bis  $0,6$ ) und korrelierten auch nicht mit myokardialer Hypertrophie (für beide:  $Rho= -0,16$  bis  $0,06$ ,  $p=0,457$  bis  $0,852$ ). Ebenfalls zeigten kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie ( $p=0,299$  und  $p=0,289$ ), Diabetes mellitus ( $p=0,198$  und  $p=0,362$ ), Hyperlipoproteinämie ( $p=0,93$  und  $p=0,592$ ) und Nikotinkonsum ( $p=0,444$  und  $P=0,975$ ) keinen Einfluss auf den Recoil und die Torsion. Verglichen mit den Frauen, wiesen Männer während der akuten Phase eines TTS einen deutlich höheren diastolischen Recoil auf ( $p=0,033$ ), wohingegen bei der Torsion kein Unterschied dokumentierbar war ( $p=0,312$ ). Die systolische Torsion blieb in der akuten Phase im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe unverändert ( $p=0,901$ ), der Recoil jedoch war signifikant verringert ( $p=0,015$ ) (Tabelle 19). Beide Parameter blieben im Follow-up unverändert ( $p=0,896$  und  $p=0,52$ ). Dennoch gab es eine zahlenmäßige Zunahme des diastolischen Recoils im Follow-up (von  $-2,6$  auf  $-2,75^\circ\text{cm}^{-1}$ ) mit einer Reduzierung der anfänglichen Differenz des Recoils im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kontrollgruppe  $-3,34$ , SD  $1,58^\circ\text{cm}^{-1}$  verglichen mit Follow-up  $-2,74$ , SD  $1,33^\circ\text{cm}^{-1}$ ,  $p=0,232$ ). Nach Dichotomisieren der Kohorte anhand des Medians der CURE-Daten, konnten in der Gruppe mit stärkerer Dyssynchronität signifikant niedrigere Werte für die systolische Torsion (Mittelwert  $2,18$ , SD  $1,38^\circ\text{cm}^{-1}$  versus Mittelwert  $2,76$ , SD  $1,64^\circ\text{cm}^{-1}$ ,  $p=0,024$ ) sowie ein Trend geringeren diastolischen Recoils (Mittelwert  $-2,27$ , SD  $1,43^\circ\text{cm}^{-1}$  zu Mittelwert  $-2,74$ , SD  $1,62^\circ\text{cm}^{-1}$ ,  $p=0,051$ ) verzeichnet werden. Ebenfalls wiesen Patienten mit einem Malignomleiden eine deutlich eingeschränkere systolische Torsion auf ( $p=0,046$ ).

### 3.3.3 Einfluss biventrikulären Balloonings

Patienten, die eine Beteiligung beider Ventrikel aufwiesen, waren im Schnitt älter ( $p=0,001$ ) und hatten mehr Stressereignisse in ihrer Anamnese ( $p=0,002$ ) als die restliche Studienkohorte. Unter den auslösenden Stressoren konnte speziell für physische Trigger eine statistische Relevanz und Assoziation zu biventrikulärer Beteiligung festgestellt werden ( $p=0,004$ ), wohingegen dies für emotionale Stresstriggerung nicht der Fall war

( $p=0,61$ ). Eine zusätzliche RV-Beteiligung trat weiterhin häufiger bei Patienten mit Malignomen auf ( $p=0,024$ ). Auffällig zeigte sich bei Patienten mit biventrikulärer Beteiligung ebenfalls eine signifikant größere zirkumferentielle Dyssynchronie ( $p<0,001$ ) sowie eine deutlich verschlechterte LVEF ( $p<0,001$ ) und eine zumindest tendenziell höhere Mortalitätsrate ( $p=0,074$ ).

### 3.4 Vorhoffunktion bei TTC

Die Studienkohorte für die Analyse der Vorhoffunktion bei TTC umfasste 152 Patienten mit in der Tabelle 24 aufgeführten demographischen Eigenschaften. Aufgrund einiger Bildartefakte, die keine akkurate Bildauswertung der Vorhofkonturen erlaubten, mussten 12 Datensätze von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Der überwiegende Teil der Ballooning-Muster entfiel auf die apikale Form (71,1%), gefolgt von der midventrikulären Form (26,3%) und einem basalen Muster (1,3%). Zwei weitere Patienten (1,3%) konnten keiner der klassischen Formen zugeordnet werden. Insgesamt unterschieden sich die atrialen Strainwerte zwischen den einzelnen Ballooning-Mustern nicht. Während des Follow-ups betrug die Mortalität 11,2%, wobei 8 nicht-kardiovaskuläre, 4 kardiovaskuläre (Schock, Arrhythmie und pulmonale Embolie umfassend) sowie 5 unklare Todesursachen dokumentiert worden waren.

**Tabelle 24:** Demographische Patientendaten zur Vorhofanalyse bei TT.

Parameter	TTS-Patienten	Kontrollgruppe	p
Population (n)	152	20	
Geschlecht (w/m)	127/25	11/9	<b>0,003</b>
Alter (Jahre)	69 ± 11,1	43,5 ± 13,3	<b>&lt;0,001</b>
LVEF (%)	48 ± 9,6	68 ± 4	<b>&lt;0,001</b>
LA gesamter Strain ( $\epsilon_s$ )	19,2 ± 7,8	25,8 ± 8,9	<b>0,003</b>
LA passiver Strain ( $\epsilon_e$ )	7,4 ± 4,5	16,5 ± 5,3	<b>&lt;0,001</b>
LA aktiver Strain ( $\epsilon_a$ )	11,8 ± 5,4	9,3 ± 6,5	<b>0,038</b>

Parameter	TTS-Patienten	Kontrollgruppe	p
LA gesamte Strainrate (SRs)	0,85 ± 0,38	0,97 ± 0,32	0,05
LA passive Strainrate (SRe)	-0,48 ± 0,26	-0,86 ± 0,38	<b>&lt;0,001</b>
LA aktive Strainrate (SRa)	-0,94 ± 0,5	-0,65 ± 0,39	<b>0,003</b>
RA gesamter Strain (Es)	25,0 ± 11,2	25,1 ± 21,6	0,213
RA passiver Strain (Ee)	10,7 ± 6,7	15,7 ± 15,5	0,193
RA aktiver Strain (Ea)	14,4 ± 8,5	9,4 ± 7,8	<b>0,005</b>
RA gesamte Strainrate (SRs)	1,17 ± 0,5	0,99 ± 0,58	<b>0,033</b>
RA passive Strainrate (SRe)	-0,55 ± 0,33	-0,62 ± 0,46	0,912
RA aktive Strainrate (SRa)	-1,06 ± 0,72	-0,7 ± 0,53	<b>0,002</b>

Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. Strain angegeben in %, Strainrate in s<sup>-1</sup>.

**Fett gedruckt:** statistisch signifikant.

LA = links-atrial, RA = rechts-atrial.

### 3.4.1 LA-Dysfunktion

Im Vergleich zu der gesunden Kohorte zeigten sich in der akuten Phase des TTS sowohl die links-atriale Reservoir-Funktion als auch die entsprechende Strainrate signifikant eingeschränkt (LA-Es p=0,003 und SRs p=0,05), beide Werte erholten sich jedoch während des Follow-ups (LA-Es p<0,001 und SRs p=0,04 vs. Ausgangswerte; LA-Es p=0,378 und SRs p=0,242 vs. Kontrollgruppe) (Tabelle 24). Ähnliche Beobachtungen konnten für die Kondukt-Funktion gemacht werden. Diese war in der akuten Phase ebenfalls deutlich vermindert (LA-Ee p<0,001 und SRe p<0,001 vs. Kontrollgruppe) und verbesserte sich während des Follow-ups (LA-Ee p=0,001 und SRe p=0,04 vs. Ausgangswerte), jedoch blieben die Werte auch nach dem Anstieg eingeschränkt im Vergleich mit der Kontrollgruppe (LA-Ee p=0,005 und SRe p=0,007). Im Gegensatz dazu konnte ein signifikanter Anstieg der Boosterpump-Funktions Strainparameter während des Akutereignisses im Vergleich zur Kontrollgruppe dokumentiert werden (LA-Ea p=0,038 und SRa p=0,003) (Abbildung 22 und 23). Im zeitlichen Verlauf zeigten sich in der Follow-up-Untersuchung keine signifikanten Veränderungen weder des aktiven Strains (LA-Ea p=0,062 vs. Ausgangswert) (Tabelle 25) noch der entsprechenden Strainrate SRa (p=0,911 vs. Ausgangswerte). Folglich wiesen die anfäng-

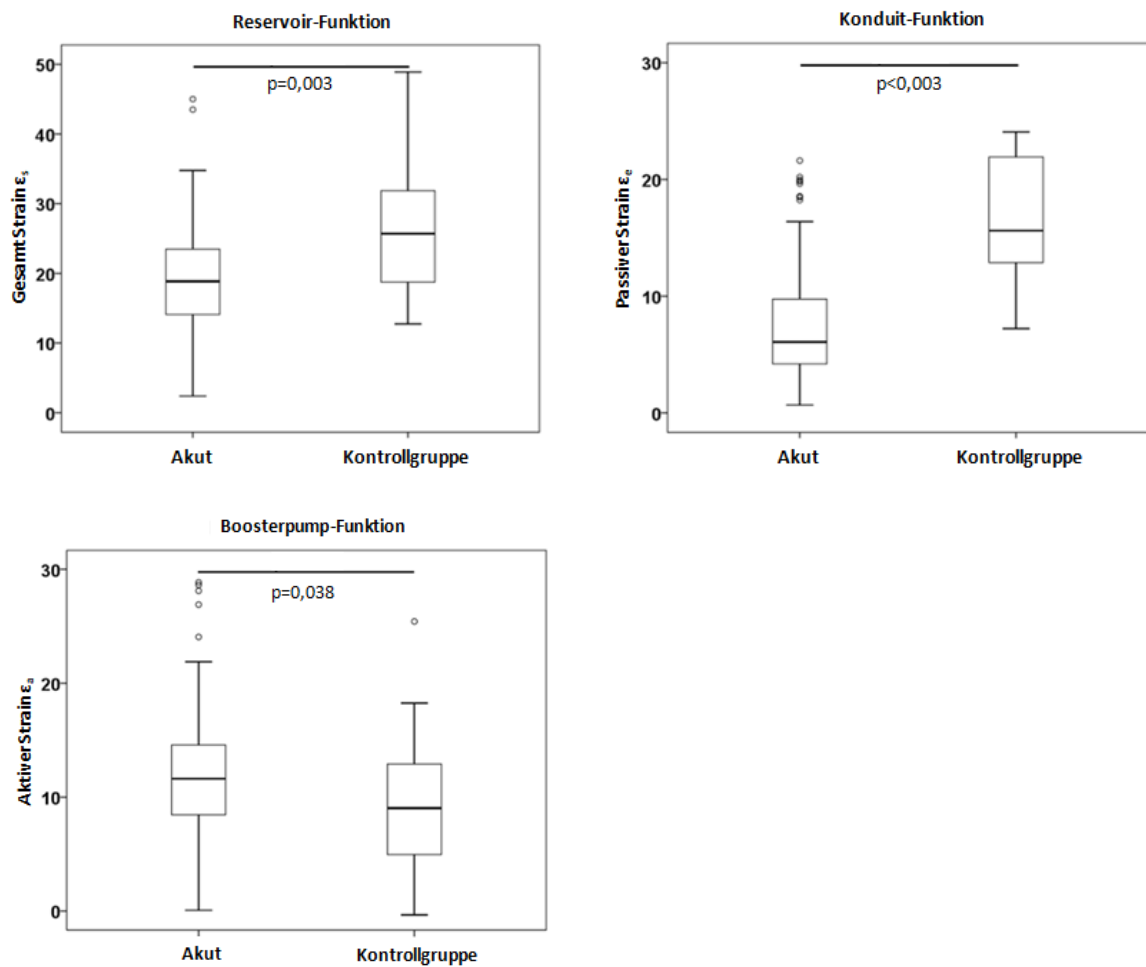
lich signifikanten Unterschiede des links-atrialen aktiven Strains in der akuten TTS-Phase und der Kontrollgruppe während des Follow-ups keine statistische Relevanz mehr auf (LA- $\epsilon_a$  und  $SR_a$ ,  $p=0,151$  und  $0,371$ ) (Tabellen 24 und 25).

**Tabelle 25:** Atriale Funktionsparameter im Follow-up

Parameter	Akute Phase	Follow-up	p
LA gesamter Strain ( $\epsilon_s$ )	16,5 ± 7,8	23,2 ± 9,6	<b>&lt;0,001</b>
LA passiver Strain ( $\epsilon_e$ )	7,1 ± 4,7	11,5 ± 6,9	<b>0,001</b>
LA aktiver Strain ( $\epsilon_a$ )	9,4 ± 5,1	11,7 ± 5,7	0,062
LA gesamte Strainrate (SRs)	0,67 ± 0,3	0,86 ± 0,34	<b>0,04</b>
LA passive Strainrate (SRe)	-0,41 ± 0,21	-0,56 ± 0,33	<b>0,04</b>
LA aktive Strainrate (SRa)	-0,72 ± 0,41	-0,73 ± 0,39	0,911
RA gesamter Strain ( $\epsilon_s$ )	23,6 ± 11,1	25,5 ± 11,1	0,520
RA passiver Strain ( $\epsilon_e$ )	11,4 ± 8,5	11,8 ± 7,0	1
RA aktiver Strain ( $\epsilon_a$ )	12,2 ± 6,7	13,6 ± 7,7	0,277
RA gesamte Strainrate (SRs)	1,02 ± 0,36	0,99 ± 0,39	0,904
RA passive Strainrate (SRe)	-0,53 ± 0,31	-0,51 ± 0,29	0,872
RA aktive Strainrate (SRa)	-0,87 ± 0,46	-0,90 ± 0,49	0,778

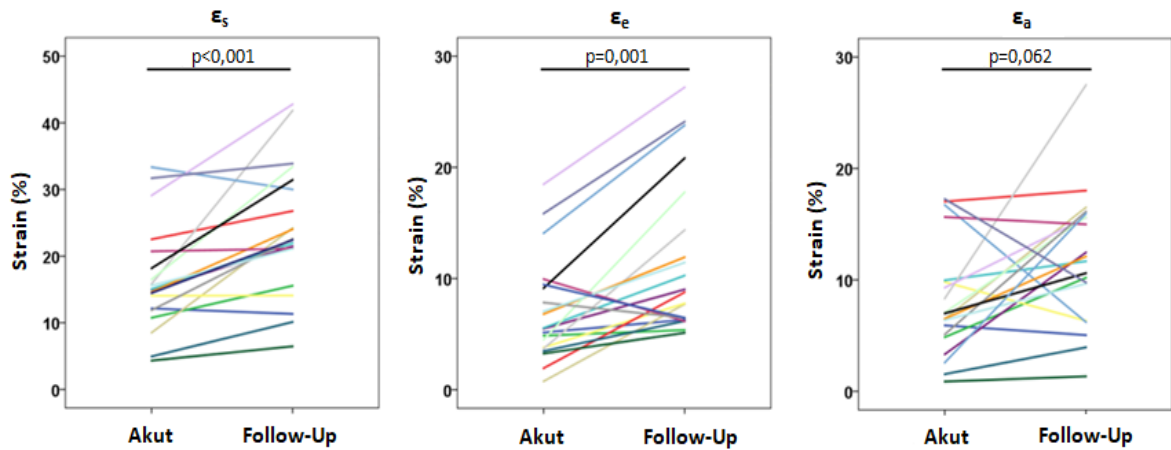
Die Tabelle zeigt die verschiedenen atrialen Funktionsparameter von TTC-Patienten in der akuten Phase und während des Follow-ups. Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.  $n=20$ . Strainwerte angegeben in %, Strainrate in  $s^{-1}$ . **Fett gedruckt:** statistisch signifikant. LA = links-atrial, RA = rechts-atrial.





**Abbildung 22:** Vergleich von Kontrollgruppe mit TTS-Patienten hinsichtlich links-atrialer Reservoir-, Konduit- und Boosterpump-Funktion

Die Boxplots zeigen signifikante Unterschiede für alle atrialen Funktionsparameter zwischen der Kontrollgruppe und der akuten Phase eines TTS.  $n=20$  für Kontrollgruppe und  $n=140$  für akute Phase von TTS-Patienten.



**Abbildung 23:** Vergleich atrialen Strains in akuter Phase und im Follow-up

Das Liniendiagramm zeigt eine signifikante Verbesserung von Reservoir- ( $\epsilon_s$ ) und Konduit-Funktion ( $\epsilon_e$ ) ( $p < 0,01$ ) im Gegensatz zur Boosterpump-Funktion ( $\epsilon_a$ ), die im Follow-up unverändert blieb.  $n=20$ .

### 3.4.2. RA-Dysfunktion

Die Strainrate der rechts-atrialen Reservoir-Funktion (SRs) war in der akuten Phase verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erhöht ( $p=0,033$ ), wohingegen der entsprechende passive Strainwert sich nicht verändert zeigte (RA- $\epsilon_s$ ,  $p=0,213$ ). Im Follow-up ließen sich für die Parameter der Reservoir-Funktion weiterhin keine Veränderungen zu denen in der akuten Phase nachweisen (RA- $\epsilon_s$   $p=0,52$  und SRs  $p=0,904$ ). Die RA-Konduit-Funktion unterschied sich weder zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe wesentlich (RA- $\epsilon_e$   $p=0,193$  und SRe  $p=0,912$ ), noch zeigten sich im Follow-up relevante Veränderungen gegenüber der Akutphase (RA- $\epsilon_e$   $p=1$  und SRe  $p=0,872$ ). Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren die Parameter der Boosterpump-Funktion signifikant gesteigert (RA- $\epsilon_a$   $p=0,005$  und SRa  $p=0,002$ ), diese zeigten jedoch ähnlich der links-atrialen Werte keine Änderung im Follow-up (RA- $\epsilon_a$   $p=0,277$  vs. Ausgangswerte und SRa  $p=0,778$  vs. Ausgangswerte). Gegenüber der Kontrollgruppe blieb der aktive rechts-atriale Strain im Follow-up deutlich erhöht ( $p=0,039$ ), was für die entsprechenden Parameter der Strainrate jedoch nicht der Fall war ( $p=0,13$ ) (Tabellen 24 und 25).

### 3.4.3 Assoziation atrialer Funktion und der LVEF

Sowohl die links- als auch rechts-atriale Konduit-Funktion zeigten die höchste Korrelation aller Vorhoffunktionsparameter mit der LVEF. Bis auf die rechts-atriale SRs ( $Rho=-0,15$ ,  $p=0,086$ ) gingen gesteigerte Werte der Konduit-Funktion mit einer höheren LVEF einher (LA- $\epsilon_e$   $Rho=0,38$ ,  $p<0,001$ , SRe  $Rho=-0,25$ ,  $p=0,004$  und RA- $\epsilon_e$   $Rho=0,33$ ,  $p<0,001$ ). Ebenfalls signifikant, wenn auch schwächer, konnte eine Korrelation zwischen der LVEF und links-atrialer Reservoir-Funktion dokumentiert werden (LA- $\epsilon_a$   $Rho=0,21$ ,  $p=0,02$ , SRs  $Rho=0,21$ ,  $p=0,017$ ), dies galt jedoch nicht für die rechts-atriale Reservoir-Funktion (RA- $\epsilon_s$   $Rho=0,09$ ,  $p=0,188$ , SRs  $Rho=0,1$ ,  $p=0,259$ ). Ebenfalls wies weder die links-atriale (LA- $\epsilon_a$   $Rho=0,05$ ,  $p=0,567$ , SRa  $Rho=-0,013$ ,  $p=0,878$ ) noch die rechts-atriale (RA- $\epsilon_a$   $Rho=-0,1$ ,  $p=0,253$ , SRa  $Rho=0,029$ ,  $p=0,738$ ) Boosterpump-Funktion eine Korrelation mit der LVEF auf (Tabelle 26).

**Tabelle 26:** Korrelation von LV-Ejektionsfraktion und atrialem Strain

Parameter	Rho	p
LA gesamter Strain ( $\epsilon_s$ )	0,21	<b>0,016</b>
LA passiver Strain ( $\epsilon_e$ )	0,38	<b>&lt;0,001</b>
LA aktiver Strain ( $\epsilon_a$ )	0,05	0,567
LA gesamte Strainrate (SRs)	0,208	<b>0,017</b>
LA passive Strainrate (SRe)	-0,249	<b>0,004</b>
LA aktive Strainrate (SRa)	-0,013	0,878
RA gesamt Strain ( $\epsilon_s$ )	0,09	0,188
RA passiver Strain ( $\epsilon_e$ )	0,33	<b>&lt;0,001</b>
RA aktiver Strain ( $\epsilon_a$ )	-0,1	0,253
RA gesamte Strainrate (SRs)	0,099	0,259
RA passive Strainrate (SRe)	-0,15	0,086
RA aktive Strainrate (SRa)	0,029	0,738

Die Tabelle zeigt die Korrelation zwischen links-ventrikulärer Ejektionsfraktion und dem atrialen Strain von TTS-Patienten in der akuten Phase. Spearmans Rangkorrelationskoeffizienten wurden

gebildet. **Fett gedruckt:** statistisch signifikant, n=132.  
LA = links-atrial, RA = rechts-atrial.

### 3.4.4 Einfluss biventrikulärer Beteiligung auf die Vorhoffunktion

Alle links-ventrikulären Funktionsparameter zeigten im Vergleich zu alleiniger LV-Beteiligung eine Verschlechterung bei biventrikulärer Beteiligung ( $\epsilon_a$  p=0,01,  $SR_a$  p=0,03;  $\epsilon_s$  p<0,001,  $SR_s$  p<0,001 und  $\epsilon_e$  p<0,001,  $SRe$  p=0,017) (Tabelle 27). Auch die Werte der rechts-atrialen Konduit-Funktion wiesen einen solchen signifikanten Unterschied bei biventrikulärer Beteiligung auf ( $\epsilon_e$  p=0,001,  $SRe$  p=0,002), wohingegen dies für die RA-Reservoir- ( $\epsilon_s$  p=0,215,  $SR_s$  p=0,066) und Boosterpump-Funktion ( $\epsilon_a$  p=0,561,  $SR_a$  p=0,784) nicht zutraf (Tabelle 27).

**Tabelle 27:** Vorhoffunktionen bei TTC mit unterschiedlicher ventrikulärer Beteiligung

Parameter	links-ventrikulär	biventrikulär	p
LA gesamt Strain ( $\epsilon_s$ )	20,7 ± 7,5	14,9 ± 7,2	<b>&lt;0,001</b>
LA passiver Strain ( $\epsilon_e$ )	8,2 ± 4,8	5,2 ± 2,9	<b>&lt;0,001</b>
LA aktiver Strain ( $\epsilon_a$ )	12,6 ± 5,2	9,7 ± 5,6	<b>0,01</b>
LA gesamte Strainrate ( $SR_s$ )	0,91 ± 0,37	0,68 ± 0,35	<b>&lt;0,001</b>
LA passive Strainrate ( $SRe$ )	-0,5 ± 0,24	-0,42 ± 0,31	<b>0,017</b>
LA aktive Strainrate ( $SR_a$ )	-1,0 ± 0,48	-0,78 ± 0,50	<b>0,03</b>
RA gesamt Strain ( $\epsilon_s$ )	25,9 ± 11	22,8 ± 11,4	0,215
RA passiver Strain ( $\epsilon_e$ )	11,8 ± 7,0	7,5 ± 4,9	<b>0,001</b>
RA aktiver Strain ( $\epsilon_a$ )	14,0 ± 8,1	15,4 ± 9,5	0,561
RA gesamte Strainrate ( $SR_s$ )	1,2 ± 0,50	1,1 ± 0,52	0,066
RA passive Strainrate ( $SRe$ )	-0,6 ± 0,32	-0,40 ± 0,32	<b>0,002</b>
RA aktive Strainrate ( $SR_a$ )	-1,0 ± 0,66	-1,14 ± 0,88	0,784

Die Tabelle zeigt die unterschiedlichen atrialen Funktionsparameter von TTS-Patienten mit biventrikulärer oder alleiniger LV-Beteiligung. Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. Strainwerte angegeben in %, Strainrate in  $s^{-1}$ . **Fett gedruckt:** statistisch signifikant.  
LA = links-atrial, RA = rechts-atrial.

### 3.4.5 Atriale Risikostratifizierung

Insgesamt zeigte sich in diesem Studienteil keine Assoziation einer eingeschränkten LVEF mit einer erhöhten Mortalität (HR 0,9822, 95% KI 0,3713 bis 2,598 p=0,971). Sowohl linksatrialer gesamt Strain (LA- $\epsilon_s$  p=0,003) als auch die Parameter der LA-Boosterpump-Funktion (LA- $\epsilon_a$  p=0,002, SRa p=0,02) konnten zwischen einer Niedrig- und Hochrisikogruppe hinsichtlich ungünstiger klinischer Ereignisse unterscheiden. Diese Auffälligkeiten hatten sowohl für die Reservoir-Funktion ( $\epsilon_s$  HR 0,31, 95% KI 0,01–0,98 p=0,0458) als auch für die Boosterpump-Funktion ( $\epsilon_a$  HR 0,32 95% KI 0,1–1,02 p=0,0495) nach einer statistischen Korrektur für das Alter Bestand.

## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation CMR-FT-basierter kardialer Funktionsparameter bei Patienten mit einer Takotsubo-Kardiomyopathie. Die verschiedenen myokardialen Wandbewegungsanalysen wurden hierfür in mehreren Studien an verschiedenen Patientenkollektiven durchgeführt. Unseres Wissens nach sind dies die ersten CMR-FT-basierten Auswertungen myokardialer Funktionsparameter bei TTC-Patienten.

Dabei konnte die Anwendbarkeit dieser quantitativen Analysetechnik an jeweils umfangreichen TTC-Kohorten für alle aufgeführten ventrikulären und atrialen Funktionsparameter dargelegt werden. Die Ergebnisse sollen nachfolgend sowohl im Einzelnen zusammengefasst und diskutiert als auch im Gesamten in einen gemeinsamen Kontext gesetzt und deren möglicher klinischer Nutzen erörtert werden.

### 4.1 LV-Strainanalyse in der Diagnostik der TTC

Die CMR-FT-basierte Auswertung links-ventrikulärer Strainparameter erbrachte einige wichtige Erkenntnisse. Insbesondere der GCS und der GLS ermöglichten eine Wandbewegungsanalyse auf segmentaler Ebene und folglich eine Differenzierung verschiedener Ballooning-Muster. Vor allem die am häufigsten auftretende apikale Form ging dabei mit den größten Veränderungen von GCS und GLS einher. Die LV-Strainwerte von TTS-Patienten zeigten sich insgesamt ähnlich denen der STEMI-Kohorte, jedoch signifikant niedriger als die der NSTEMI-Patienten sowie der gesunden Kontrolle.

Die grundsätzliche Anwendbarkeit von CMR-FT bei TTC-Patienten und eine entsprechende Auswertung, basierend auf dieser Methodik mit vielversprechendem prognostischem Potential, konnte somit in dieser Studie aufgezeigt werden. Dies zeigt sich einerseits an der in dieser Studie dargelegten guten Korrelation der CMR-FT-basierten Strainparameter mit der LVEF, aber auch an allen im Vergleich zu ermittelten Normwerten eingeschränkten globalen Strainwerten, die somit der eingeschränkten Herzfunktion während eines TTS entsprechen (Andre et al. 2015; Taylor et al. 2015).

Auch die bisher in der Praxis am häufigsten angewandten bildgebenden Verfahren, wie die Ventrikulographie oder der nicht-invasive transthorakale Ultraschall, bieten die Mög-

lichkeit, die für das TTS typischen Morphologien und Bewegungsstörungen zu erkennen. Das Sonographie basierte Speckle Tracking, ähnlich dem CMR-FT, ermöglicht ebenfalls eine objektiv quantifizierte Wandbewegungsanalyse, was bereits in mehreren vergleichbaren Studien an TTC-Patienten durchgeführt worden ist (Burri et al. 2008; Heggemann et al. 2011). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass sowohl das echokardiographische Erkennen von möglichen Komplikationen (wie z. B. eine Obstruktion des LV-Ausflustraktes, sekundäre Klappeninsuffizienzen, Thrombenbildung oder Myokardverletzungen) wie auch die Strainanalyse mittels Speckle Tracking einen prognostischen Mehrwert besitzen (Citro et al. 2015; Dias et al. 2018).

Grundsätzlich besteht eine ausreichende Vergleichbarkeit zwischen Sonographie-basiertem Speckle Tracking und CMR-FT (Padiyath et al. 2013). Da ein CMR jedoch eine umfangreiche und vielseitige myokardiale Analyse sowie zusätzlich den Ausschluss von weiteren Differentialdiagnosen (Myokarditis, nicht vitales Infarktgewebe oder spontane Lyse) ermöglicht, empfiehlt sich diese Modalität vorrangig für die Evaluation von TTC-Patienten (Eitel et al. 2008; Eitel et al. 2011b; Schuster et al. 2013). Möglicherweise eingeschränkte Beurteilbarkeiten des Myokards aufgrund schlechter Schallbedingungen sowie eine grundsätzlich bessere Bildqualität zeigen ebenfalls einen Vorteil der CMR gegenüber der echokardiographischen Untersuchung auf (Obokata et al. 2016; Richardson et al. 2013).

Durch eine sehr ähnliche klinische Präsentation von einem Infarktgeschehen und einer TTC ist die Notwendigkeit einer Differenzierung dieser beiden Pathologien gegeben. Vor diesem Hintergrund ist eine Einordnung und Unterscheidung von Strainparametern zwischen Patienten mit einem Infarkt oder einem TTS sowie das Erkennen von typischen Ballooning-Mustern essentiell. Die CMR-FT-basierten Strainwerte von TTS-Patienten zeigten sich vor diesem Hintergrund in unserer Analyse im Vergleich zu NSTEMI-Patienten signifikant eingeschränkt. Dabei ermöglichten insbesondere die Werte von GCS und GLS eine Unterscheidung von verschiedenen Ballooning-Mustern. Während der Follow-up-Untersuchung konnten Normalisierungen der GCS- und GLS-Werte dokumentiert werden, GRS-Werte verbesserten sich zwar, blieben allerdings im Vergleich zu den Normalwerten etwas eingeschränkt. Außerdem erwiesen sich die GRS-Werte auf segmentaler Ebene als eher ungeeignet für eine Unterscheidung von Ballooning-Formen. Im Gegensatz zu GCS und GLS war der GRS dabei bei basalem Ballooning am niedrigsten. Dies könnte prinzipiell

verschiedene Ursachen haben. Möglicherweise sind dies zufällige Befunde aufgrund der recht geringen Anzahl an Patienten, die ein Follow-up-CMR erhalten haben (n=21) bzw. die eine basale Ballooning-Form aufwiesen (n=2), oder es ist gegebenenfalls auf größere Abweichungen und eine schlechtere Reproduzierbarkeit des GRS, wie sie schon in anderen Studien nachgewiesen werden konnte (Schuster et al. 2016; Schuster et al. 2015b), zurückzuführen. Eventuell liegt auch eine im Vergleich zu GCS und GLS verspätete Regeneration von GRS-Werten vor, oder es persistieren möglicherweise sogar dauerhaft erniedrigte GRS-Werte nach einem TTS. Die bei den TTP-Werten beobachteten Unterschiede mit verkürzten Zeiten für den basalen TTP-Strain in der akuten Phase bei TTC-Patienten mit apikalem Ballooning-Muster könnten beispielweise auf eine basale Hyperkontraktilität zurückzuführen sein und würden somit entsprechende pathophysiologische Annahmen eines ventrikulären Kompensationsmechanismus bestätigen (Tranter et al. 2013). Weitere konsistente Veränderungen mit diagnostischem Nutzen der TTP-Zeiten konnten in dieser Studie nicht gefunden werden. Insbesondere das Auftreten von verbesserten Strainwerten bei gleichzeitig verlängerten TTP-Dauern in der Follow-up-Kohorte scheint ungewöhnlich und ist möglicherweise mit der kleinen Patientenpopulation oder einer geringeren Reproduzierbarkeit der TTP-Analyse auf segmentaler Ebene begründbar.

#### 4.2 Prognostischer Nutzen der CMR-FT-LV-Strainanalyse bei TTC

Trotz Reversibilität der myokardialen Dysfunktion kann es bei der TTC zu folgeschweren Komplikationen kommen (Lyon et al. 2016). Eine bei TTC-Patienten deutlich erhöhte Mortalitätsrate und kardiovaskuläre Risikofaktoren als unabhängige Prädiktoren der Mortalität zeigen die Wichtigkeit weiterer Analysen von Parametern zur Risikostratifizierung von betroffenen Patienten auf (Stiermaier et al. 2016b). Von der Form des Ballooning-Musters ist in den meisten Fällen auch der Schweregrad der Ausprägung abhängig. So gehen apikale Formen häufig mit einer stärker eingeschränkten LVEF einher und werden folglich mit erhöhten Mortalitätsraten nach akutem TTS in Verbindung gebracht (Ghadri et al. 2016; Stiermaier et al. 2016a). Vor diesem Hintergrund sind weitere sowie genauere Parameter wünschenswert und können in Form von den gut mit der LVEF korrelierenden Strainparametern gefunden werden. Sowohl Speckle Tracking- als auch CMR-FT-basierte Studien konnten bereits den prognostischen Nutzen von Strainwerten nachweisen. Dabei



erwies sich vor allem der GLS als ein unabhängiger Prädiktor der Überlebenswahrscheinlichkeit bei kardial erkrankten Patienten (Buss et al. 2015; Eitel et al. 2018; Shetye et al. 2015). Solche Erkenntnisse oder Werte existierten für Takotsubo-Patienten bisher nicht.

Ähnlich wie in den zuvor aufgeführten Studien, konnte in dieser Arbeit der GLS als ein potentieller Parameter mit einer Aussagekraft über das Langzeit-Outcome identifiziert werden. Der Schwellenwert von  $-14,75\%$  teilte dabei eine Niedrigrisiko- von einer Hochrisikogruppe. Dennoch bleibt der definitive Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen den GLS-Werten und dem Auftreten ungünstiger medizinischer Ereignisse im Langzeit-Follow-up offen, weshalb den Aussagen über prognostischen Nutzen zunächst zumindest ein hypothesengenerierender Stellenwert zukommt. Verschiedene Ursachen für einen verminderten GLS sind hierbei denkbar. Manche kardiovaskulär bedingten Todesfälle traten bereits vor vollständiger Regeneration der LV-Funktion auf, weshalb bei diesen Patienten grundsätzlich noch entsprechend verminderte Strainwerte vorgelegen haben können. Des Weiteren wurden verglichen mit einer primären TTC bei sekundären TTC-Formen, welche durch zugrunde liegende Begleiterkrankungen getriggert worden waren, schwerere Verläufe beobachtet. Einige der nicht-kardiovaskulären Todesfälle könnten somit auf jeweilige Begleiterkrankungen zurückzuführen sein, die in der Krankheitsfolge deutlich ausgeprägtere LV-Dysfunktionen hervorriefen. Letztlich müssen auch die im Follow-up dokumentierten unklaren Todesursachen ( $n=5$ ) der Verstorbenen beachtet werden, bei denen gänzlich offenbleibt, ob bzw. inwieweit diese im Zusammenhang mit der TTC stehen. Angesichts der Tatsache, dass verbleibende Störungen des LV-Strains trotz einer regenerierten LVEF nach akutem TTS auftreten könnten, sind Zusammenhänge mit einer kardialen Todesursache bei diesen Patienten nicht auszuschließen. Dabei sind beispielsweise postsystolische Verkürzungen von Myokard, welche auch unmittelbar nach Erholung der LV-Funktion bestehen bleiben, in Betracht zu ziehen (Heggemann et al. 2009).

Insgesamt wies in dieser Studie die Gruppe der TTS-Patienten mit einem niedrigen Risiko eine relativ geringe Langzeitmortalität ( $13,4\%$ ) auf, welche mitunter geringer ist als die anderer Studien (Stiermaier et al. 2016b).

Diese Erkenntnisse sind jedoch vergleichbar mit anderen Studienergebnissen, bei denen sich der ermittelte GLS ebenfalls als unabhängiger und sensitivster aller Strainparameter

für die Vorhersage ungünstiger kardialer Ereignisse im Verlauf einer kardialen Erkrankung darstellte (Buss et al. 2015; Eitel et al. 2018; Motoki et al. 2012). Um zu klären, wie groß der mögliche prognostische Nutzen des GLS letztlich für die Risikostratifizierung bei TTC-Patienten ist, bedarf es daher weiterer Studien zur Validierung.

Im Gegensatz zum GLS und entgegen der Ergebnisse von ähnlichen Untersuchungen bei anderen kardialen Erkrankungen, konnte in der vorliegenden Studie für den GCS und den GRS keine prognostische Bedeutung ermittelt werden (Orwat et al. 2016). Von den in der Kurzachse erhobenen Strainparametern konnte zumindest dem GCS bereits eine signifikante prognostische Bedeutung bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (Cho et al. 2009). Da die Myokardfasern in Schichten organisiert sind, deren mittlere Schicht zirkumferentiell angeordnet, und somit vor allem für die endokardiale Verdickung in der Kurzachse verantwortlich ist, wohingegen die subendokardialen und subepikardialen Schichten eher die longitudinale Kontraktion beeinflussen, ist folglich auch von Bedeutung, welche Myokardschicht bei einer vorliegenden kardialen Erkrankung vornehmlich betroffen ist und in der Folge die myokardiale Kontraktion entsprechend beeinflusst (Rademakers et al. 1994). Ob daher die Ergebnisse unserer Studie bezüglich des GCS und GRS letztlich auf die divergenten Erscheinungsbilder einer TTC und folglich inkonsistentere Strainveränderung oder aber auf weniger genaue und valide Messung der Parameter, insbesondere des GRS, zurückzuführen sind, bleibt offen.

### 4.3 Strainanalyse des RV bei TTC

Die Ergebnisse der Studie zur Analyse des RV-Strains zeigen sowohl die Möglichkeit der CMR-FT-basierten Identifizierung und Klassifizierung einer RV-Beteiligung bei TTC als auch eine damit verbundene akkuratere Risikostratifizierung gegenüber alleiniger visueller RV-Beurteilung auf.

Während der Erforschung der Takotsubo-Kardiomyopathie wurden mit der Zeit die verschiedenen Ballooning-Muster erkannt und beschrieben (Eitel et al. 2014; Eitel et al. 2011a). Viele Studien konzentrierten sich dabei vor allem auf den linken Ventrikel, da dieser in den meisten Fällen betroffen ist, jedoch befassten sich im Verlauf auch einige Arbeiten mit der rechts-ventrikulären Beteiligung und deren klinischer Bedeutung (Elesber et al. 2006; Haghi et al. 2006). Häufig liegt bei einer Beteiligung des rechten Ventrikels

eine biventrikuläre Beeinträchtigung der kardialen Wandbewegung vor, allerdings kann es auch zu alleinigen rechts-ventrikulären Einschränkungen kommen (Stahli et al. 2011).

Die in der Literatur beschriebene Prävalenz einer rechts-ventrikulären Beteiligung bei einem TTS variiert stark und reicht von unter 15% bis hin zu 50% (Citro et al. 2016; Elesber et al. 2006; Finocchiaro et al. 2015; Haghi et al. 2006; Kagiya et al. 2016). Grund für diese hohe Varianz könnten unterschiedlich große Studienpopulationen mit jeweils anderer Verteilung von Ballooning-Mustern, die Verwendung von verschiedenen Modalitäten (Echokardiographie, CMR) oder unterschiedliche Definitionen einer RV-Beteiligung sein. Die mittels visueller Analyse in unserer Studie ermittelte Anzahl an RV-Beteiligung von 28% entspricht in etwa den Zahlen anderer Studien (Becher et al. 2016; Kagiya et al. 2016). Auch wenn sich auf diese Weise ein Kollektiv ermitteln lässt, das signifikant niedrigere RV-Strainwerte aufweist als jene ohne RV-Beteiligung, sind vor diesem Hintergrund sowohl eine einheitlichere Quantifizierung als auch genauer definierte Werte für die Beurteilung der RV-Funktion erforderlich. Die Durchführung einer RV-Strainanalyse mithilfe echokardiographischem Speckle Tracking konnte bereits angewandt werden (Heggemann et al. 2014), jedoch kann die Bildqualität und die Genauigkeit der myokardialen Grenzen bei dieser bildgebenden Modalität auch eingeschränkt sein (Schuster et al. 2012). Die in unserer Arbeit erstmals mittels CMR-FT analysierte RV-Funktion bestätigt die mögliche Durchführbarkeit dieser Methode bei TTC-Patienten. Dabei wies die Kohorte mit einer RV-Beteiligung besonders im apikalen Bereich deutlich eingeschränkte Strainparameter auf, die während der Follow-up-Untersuchung größtenteils reversibel waren.

#### 4.4 Prognostischer Nutzen nachgewiesener RV-Beteiligung

Für den Fall einer diagnostizierten RV-Beteiligung bei einem TTC-Patienten stellt sich neben der Quantifizierung die Frage nach der klinischen Relevanz. Hinsichtlich der primären medizinischen Versorgung und medikamentösen Behandlung ergibt sich bei einem solchen Befund zunächst kein entscheidender Unterschied, da diesbezüglich derzeit keine alternativen Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dahingegen liegt der mögliche Nutzen einer RV-Evaluation eher in der Risikostratifizierung.

Ein vermehrtes Auftreten von Komorbiditäten bei einer RV-Beteiligung konnte bereits nachgewiesen werden (Citro et al. 2016). Dabei spielten auch nicht-kardiale Erkrankungen

eine wichtige Rolle, die letztlich auch einen Teil der in unserer Arbeit beobachteten nicht-kardiovaskulären Tode während des Follow-ups (n=6) erklären könnten. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, wurde eine RV-Beteiligung auch von vorherigen Arbeiten mit einer schlechteren LV-Funktion assoziiert (Heggemann et al. 2014; Kagiya et al. 2016). Durch eine eingeschränkte LV-Funktion, die durch eine zusätzlich die Vorlast reduzierende verminderte RV-Funktion noch verstärkt wird, ist folglich die Neigung zu einer Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock gegeben (Becher et al. 2016). Interessanterweise zeigte sich in den vorliegenden Ergebnissen eine dem TTS signifikant häufiger vorausgegangene physische Stresstriggerung bei Patienten mit einer RV-Beteiligung. Diese Stressform ist dabei erwiesenermaßen ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhausmortalität von TTC-Patienten (Kwon et al. 2013).

Folglich identifizierten einige Studien eine RV-Beteiligung als unabhängigen Prädiktor für ein schlechteres Outcome bei TTC-Patienten (Finocchiaro et al. 2015; Kagiya et al. 2016). Andere, etwas kleinere Studien wiederum konnten einen solchen prädiktiven Wert des RV-Balloonings nicht ausmachen (Becher et al. 2016; Fitzgibbons et al. 2009). Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen unserer Studie, in der sich die Mortalitätsraten zwischen den Gruppen mit und ohne RV-Beteiligung ebenfalls nicht signifikant unterschieden. Mögliche Ursachen für diese divergenten Ergebnisse könnten einerseits die unterschiedlich hohen Patientenzahlen wie auch verschiedene Definitionen des RV-Balloonings darstellen. Diese 2016 in der Studie von Kagiya aufgeführte Limitation unterstreicht dabei die Bedeutung von einheitlich durchgeführten RV-Evaluationen mit einer klaren Definition des RV-Balloonings. Der in unserer Arbeit CMR-FT-basiert ermittelte hypothetische Schwellenwert von 17,24% des longitudinalen RV-Strains zur Bestimmung einer RV-Mitbeteiligung erfasste auf diese Weise 41% der TTC-Patienten, wohingegen die visuelle Begutachtung lediglich 28% der Patienten identifizierte. In der Folge konnte in der Gruppe mit geringeren FT-basierten RV-Strainwerten (>-17,24%) ein fast dreimal so hohes Mortalitätsrisiko gegenüber den visuell identifizierten Patienten ausgemacht werden, weshalb diese Ergebnisse sowohl Nutzen als auch Mehrwert einer CMR-FT-basierten Auswertung des myokardialen RV-Strains verdeutlichen.

## 4.5 Rotationsmechanik und Dyssynchronie bei TTC

Die in dieser Arbeit durchgeführte Untersuchung kardialer Dyssynchronie und Rotation bei TTC-Patienten anhand CMR-FT-basierter Parameter liefert einige wichtige Erkenntnisse. Myokardiale Dyssynchronie tritt während eines TTS auf, ist mittels CMR-FT quantifizierbar und könnte folglich eine wichtige Rolle für weitere pathophysiologische Untersuchungen des Krankheitsbildes spielen. Die Ausprägung der Dyssynchronie ist dabei in der akuten Phase am stärksten und nimmt im Verlauf zusammen mit der Einschränkung der systolischen Funktion wieder ab.

TTC-Patienten zeigten einen eingeschränkten diastolischen Recoil, wohingegen die systolische Torsion weitgehend uneingeschränkt bleibt. Je größer jedoch die kardiale Dyssynchronie war, desto geringer war zusätzlich die systolische Torsion. Des Weiteren zeigten sowohl vorbestehende Malignomleiden als auch eine den Symptomen vorausgehende physische Stresstriggerung Verbindungen zu einer biventrikulären Beteiligung und einer insgesamt schlechteren myokardialen Mechanik.

Sowohl CURE- als auch RURE-Werte wiesen eine hohe Assoziation mit den verschiedenen Ballooning-Formen auf und erlaubten somit eine Unterscheidung zwischen diesen. Die apikale Form ging dabei mit der höchsten Dyssynchronie kardialer Performance einher. Je nach Ballooning-Muster scheint folglich eine unterschiedlich starke Beeinflussung kardialer Muskelfasern stattzufinden, was anhand einer ungleich stark ausgeprägten Dyssynchronie gemessen werden kann.

Während sowohl CURE- als auch RURE-Werte in einer anderen Studie gleichermaßen zwischen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und einer gesunden Kohorte unterschieden, erwiesen sich die CURE-Werte in unserer Arbeit in der akuten Phase des TTS dabei deutlich stärker eingeschränkt und korrelierend mit anderen Funktionsparametern als dies für entsprechende radiale Dyssynchronie-Werte der Fall war (Taylor et al. 2014). Es bleibt dabei unklar, ob dies auf pathophysiologische Mechanismen der TTC zurückzuführen ist, wobei möglicherweise eine größere zirkumferentielle als radiale Dyssynchronie entsteht. Eventuell ist auch aufgrund einer schlechteren Reproduzierbarkeit der radialen Dyssynchronie-Parameter, diesbezüglich den schlechteren Werten bei der radialen Strainanalyse entsprechend, von einer Überlegenheit der zirkumferentiellen Werte bei einer Dyssynchronitätsanalyse auszugehen (Helm et al. 2005; Schuster et al. 2011).

Wie auch bei der Strainanalyse beobachtet, konnte in der Auswertung der Follow-up-Daten einhergehend mit einer verbesserten LVEF auch eine verbesserte Synchronität als Teil der kardialen Erholung anhand der CURE-Werte ausgemacht werden. Diese Ergebnisse sind dabei zu den Beobachtungen einer Korrelation von URE-Werten mit der LVEF bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konkordant (Jiang et al. 2013). Die eingeschränkte LVEF ist dabei vermutlich Folge ungleicher Myokardbewegungen bei einem TTS, durch die es zu einer dyssynchronen und letztlich ineffizienteren Ventrikelkontraktion kommt, was in einer verminderten Auswurffraktion resultiert. Ob bzw. inwieweit diese myokardiale Dyssynchronie möglicherweise durch kardiale Rhythmusstörungen, welche bei TTC-Patienten gehäuft auftreten (Stiermaier et al. 2015), oder durch andere vermutete pathophysiologischen Mechanismen verursacht werden, bleibt offen.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse konnte des Weiteren eine Verbindung zwischen dem Ausmaß einer Dyssynchronie und den Rotations-Parametern aufgezeigt werden. Sowohl die systolische Torsion als auch der diastolische Recoil zeigten statistisch signifikante Korrelationen zu CURE-Werten. Letztlich ging eine größere Dyssynchronie mit einer geringeren systolischen Torsion und diastolischem Recoil einher.

Je nach Ausprägung einer Ischämie, kommt es zu regional unterschiedlich stark beeinflusster myokardialer Muskelfunktion, was sich in einer entsprechend lokalisierten Veränderung der myokardialen Rotation widerspiegelt (Young und Cowan 2012). Da bei einer TTC ebenfalls regionale Unterschiede in Form von verschiedenen Ballooning-Mustern aufzufinden sind, könnte man vor diesem Hintergrund ähnliche regionale Befunde bei diesem Patientenkollektiv erwarten. Solche Beobachtungen ließen sich jedoch in unserer Arbeit anhand der Ergebnisse nicht darstellen. Die systolische Torsion blieb während der akuten Phase erhalten und ermöglichte keine Differenzierung zwischen einzelnen Ballooning-Formen, wohingegen der diastolische Recoil in dieser Phase insgesamt vermindert war. Weiterhin zeigte sich bei Patienten mit größerer Dyssynchronie (ausgehend vom Median der CURE-Werte) eine deutlich geringere systolische Torsion verglichen mit jenen Patienten, die eine geringere Dyssynchronie aufwiesen.

Da die myokardiale Rotation grundsätzlich auch von der Architektur und Geometrie des Myokards abhängig ist, treten bei strukturellen Veränderungen wie beispielsweise einer konzentrischen Hypertrophie entsprechende Veränderungen auf (Young und Cowan 2012). Bei einer TTC liegen prinzipiell jedoch keine strukturellen Myokardveränderungen

zugrunde, weshalb messbare Unterschiede der Rotationsparameter auch als Folge mikrovasculärer Dysfunktionen, welche zuerst den passiven Recoil vermindern, bevor die systolische Funktion beeinflusst wird, auftreten könnten. Die infolgedessen eintretende Dysynchronie, welche nachweislich beispielsweise durch eine Ischämie ausgelöste funktionelle Beeinträchtigung des Myokards auftritt, kann somit sehr variabel in der Ausprägung sein (Pelliccia et al. 2017).

Hinsichtlich einer bereits bei der Strainanalyse diskutierten biventrikulären Beeinträchtigung bei einem TTS konnte in dieser Studie eine bei RV-Beteiligung erhöhte LV-Dyssynchronie ermittelt werden. Dies deckt sich dabei wiederum mit der beobachteten Assoziation zwischen den URE-Parametern und der LVEF, die in diesem Fall wie beschrieben ebenfalls vermindert war.

#### 4.6 Klinische Risikofaktoren und deren prognostischer Nutzen

Da sich die Langzeitüberlebensraten von TTS-Patienten entgegen früherer Annahmen einer ohne negative prognostische Folgen behafteten Erkrankung in den neusten Studien vermindert zeigten, liegt der Nutzen einer genauen pathophysiologischen Abklärung sowie Identifizierung verschiedener Risikofaktoren auf der Hand (Moeller et al. 2018; Tornvall et al. 2016). Die in diese Arbeit miteinbezogene Auswertung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonus, Hyperlipidämie oder Nikotinkonsum zeigte wie auch die LVEF keine Assoziation zu einer erhöhten Mortalität bei TTC-Patienten. Lediglich für den Risikofaktor Diabetes mellitus konnte hierbei eine entsprechende Auffälligkeit dokumentiert werden. Dies steht dabei im Gegensatz zu einigen aktuellen Studienergebnissen, wonach eine durch Diabetes verursachte autonome Neuropathie sogar protektive Effekte besitzen kann, da Katecholamin vermittelte Reaktionen am Myokard bei diesen Patienten milder ausfallen können (Gianni et al. 2006; Vinik et al. 2013; Vinik und Ziegler 2007). Mit 28,2% war die Prävalenz für einen Diabetes mellitus in dieser Studie relativ hoch. Dennoch zeigen aktuellste Berichte aus dem deutsch-italienischen Multicenter-Studienregister GEIST mitunter sogar wesentlich höhere Inzidenzen für Diabetes bei TTC-Patienten (Stiermaier et al. 2018). Entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnte in diesen Berichten ebenfalls ein schlechteres Outcome bei Vorliegen eines Diabetes festgestellt werden. Neben dem Diabetes wird in mehreren Studien auch dem Vor-

handensein eines Malignomleidens bei TTC-Patienten ein entscheidender Einfluss auf die Sterblichkeitsrate zugeschrieben. Die Prävalenz von 12,5% in dieser Arbeit war dabei geringer als von bisherigen Studien aufgeführt (Girardey et al. 2016; C Moller et al. 2018). Trotz der deutlichen Assoziation von Malignomen und einer erhöhten Sterblichkeitsrate, waren in der vorliegenden Studie nur fünf Todesursachen direkt auf ein Tumorleiden zurückzuführen. Daher scheint es plausibel, mögliche tumorbedingte inflammatorische und neurohumorale Mechanismen in Betracht zu ziehen, die die gesamte und speziell auch die kardial bedingte Mortalität steigern. Erhöhte Leukozytenwerte konnten in diesem Zusammenhang bereits als unabhängige Prädiktoren der Sterblichkeit identifiziert werden (Girardey et al. 2016). Dass ein Tumorleiden grundsätzlich die Langzeitprognose verschlechtert, steht außer Zweifel. Doch dass auch ein Einfluss auf die akute Phase eines TTS besteht, lässt beispielsweise das signifikant häufigere Auftreten biventrikulärer Beteiligung und der damit einhergehenden größeren Dyssynchronie sowie verminderten Torsion vermuten. Des Weiteren zeigte eine physische Stresstriggerung in dieser Studie auffällige Assoziationen zu einer erhöhten Mortalitätsrate, was wiederum mit häufigerer biventrikulärer Beteiligung und folglich einer größeren Dyssynchronie sowie verminderter LVEF einhergehen könnte. Dass die physische Stresstriggerung dabei direkt durch einen vorhandenen Tumor bedingt sein könnte, ist bei gehäuftem Auftreten von Malignomen bei dieser Form der Stressauslösung ebenfalls in Betracht zu ziehen (Sobue et al. 2017).

Die biventrikuläre Beteiligung selbst war bereits als Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeitsrate identifiziert worden (Kagiyama et al. 2016), konnte in dieser Arbeit trotz stärkerer Dyssynchronie jedoch lediglich einen statistisch nicht relevanten Trend zu einer höheren Mortalität aufweisen. Insgesamt waren Männer einem größeren Mortalitätsrisiko ausgesetzt. Hinsichtlich der Risikofaktoren waren nur bei der Hyperlipidämie erhöhte Werte bei den Männern festzustellen. Sowohl der Risikofaktor Diabetes mellitus als auch das Vorliegen eines physischen Stressors kam interessanterweise bei beiden Geschlechtern annähernd gleich häufig vor. Die erhöhte Sterblichkeitsrate bei Männern scheint damit zumindest ungeachtet der kardiovaskulären Risikofaktoren oder Stressfaktoren vorzuliegen. Ein lediglich geringgradig höherer diastolischer Recoil bei ansonsten gleichen Torsions- und Dyssynchronitätsparametern vermag die Unterschiede in der Mortalität nicht erklären. Ursächlich könnte hierbei jedoch die Tatsache sein, dass Malignomleiden bei



männlichen Patienten deutlich häufiger vorlagen, was letztlich die unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten, die in der vorliegenden Patientenpopulation beobachtet worden waren, erklären könnte.

#### 4.7 Vorhoffunktion bei TTC

In der akuten Phase eines TTS zeigten sich die LA-Strainparameter signifikant verändert gegenüber den Werten der gesunden Kontrollgruppe wie auch den als normal definierten Werten (Vo et al. 2018). Die LA-Boosterpump-Funktion war während der akuten Phase deutlich erhöht, was bei eingeschränkter Ventrikelfunktion als möglicher Kompensationsmechanismus auf Vorhofebene angesehen werden kann. Dabei war es zudem mithilfe der LA-Boosterpump-Funktion möglich, das Patientenkollektiv hinsichtlich der Mortalität in eine Niedrig- und Hochrisikogruppe einzuteilen. Demgegenüber steht eine verminderte LA-Boosterpump-Funktion im Falle einer biventrikulären Beteiligung. In diesen Fällen scheint der Kompensationsmechanismus folglich nicht zu funktionieren, was durch eine verminderte Vorhoffüllung bei eingeschränkter RV-Funktion sowie eine gleichzeitig erhöhte Vorhof-Nachlast durch diastolische Insuffizienz des LV zu erklären sein kann. Letztlich könnte eine eingeschränkte atriale Boosterpump-Funktion auch eine mögliche Ursache bzw. einen möglichen pathophysiologischen Aspekt für das gehäufte Auftreten von Komplikationen bei TTC-Patienten mit biventrikulärer Beteiligung darstellen.

Dass der LA-Boosterpump-Funktion grundsätzlich eine klinische und prognostische Rolle zukommt, wird auch bei anderen Krankheitsbildern vermutet. Bei HFpEF-Patienten zeigte eine verminderte atriale Boosterpump-Funktion Assoziationen zu schwerwiegenden klinischen Zwischenfällen und kardiopulmonaler Dekompensation (Freed et al. 2016). Ebenso konnte eine eingeschränkte Boosterpump-Funktion mit dem Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bei nicht-ischämischen Kardiomyopathien in Verbindung gebracht werden (Negishi et al. 2016). Nicht zuletzt wird daher auch, basierend auf echokardiographischen Daten, eine Auswertung der Boosterpump-Funktion zur Einschätzung des allgemeinen kardiovaskulären Risikos aber auch für das Auftreten von Vorhofflimmern vorgeschlagen (Hoit 2014).

Ein kompensatorischer Anstieg der Boosterpump-Funktionswerte hingegen, wie in der vorliegenden Studie dokumentiert, ist ebenfalls bei Myokardinfarkt-Patienten mit einge-

schränkter Konduit-Funktion zu beobachten (Antoni et al. 2011).

Veränderungen der Vorhoffunktionen bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM) sind ein weiteres Beispiel für die Wichtigkeit atrialer Wandbewegungsanalysen zur Einschätzung und Risikostratifizierung, wie in dieser Arbeit bei TTC-Patienten durchgeführt. Während alleinige Hypertrophie bei HCM-Patienten lediglich mit einer Vorhofdilatation einhergeht, kommt es bei fibrotischem Umbau des Myokards zu Verschlechterungen sowohl der atrialen Konduit- als auch Boosterpump-Funktionen, deren Veränderungen folglich einen Progress der Erkrankung widerspiegeln (Kowallick et al. 2017b) und somit indirekt auch das Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse angeben (O'Hanlon et al. 2010). Letztlich ist daher anzunehmen, dass auch der atrialen Boosterpump-Funktion bei TTC-Patienten eine entscheidende Rolle in der Risikostratifizierung für kardiale Komplikationen zu kommt.

Anders als die Boosterpump-Funktion zeigte sich die Reservoir-Funktion in unserer Arbeit in der akuten Phase eines TTS erniedrigt. Da die atriale Reservoir-Funktion die Vorhoffüllung während der ventrikulären Systole widerspiegelt, kann diese unter anderem zur Einschätzung einer diastolischen Dysfunktion genutzt werden (Singh et al. 2017). Das LA-Volumen spielt hierbei eine wichtige Rolle. Eine Assoziation des Volumens mit kardiovaskulären Erkrankungen (Hoit 2014; Pritchett et al. 2003), sowie der Nutzen als Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität über eine alleinige LVEF-Analyse bei Patienten mit Myokardinfarkt hinaus, zeigen die Bedeutung dieses Parameters auf (Beinart et al. 2004; Moller et al. 2003). Dennoch konnte der strainbasierten Reservoir-Funktion ein der Volumenanalyse überlegener Wert mit großem klinischen und prognostischem Nutzen bei Patienten mit HFpEF nachgewiesen (Freed et al. 2016) und eine gleichgerichtete Assoziation mit dem Ausmaß der diastolischen Dysfunktion aufgezeigt werden (Singh et al. 2017). Dass die Reservoir-Funktion dabei sogar unabhängig von dem LA-Volumen abnehmen kann, verdeutlicht die Relevanz einer atrialen Strainanalyse (Santos et al. 2014). Die in unserer Studie während der akuten Phase eines TTS eingeschränkte LA-Reservoir-Funktion könnte daher einen Einfluss des Ballooning auf die diastolische Funktion widerspiegeln, die sich bei einer Rückbildung des ventrikulären Ballooning während des Follow-ups auch wieder entsprechend normalisierte.

Da die Konduit-Funktion ebenfalls von der diastolischen Ventrikelfüllung beeinflusst wird, ist diese ähnlich der Reservoir-Funktion bei Patienten mit HFpEF oder hypertropher Kar-

diomyopathie beeinträchtigt (Hoit 2014; Kowallick et al. 2014a). Dabei gilt sie über die LV-Compliance hinaus als aussagekräftiger Prädiktor für eine mangelnde körperliche Belastbarkeit bei HFpEF-Patienten (von Roeder et al. 2017). Wie auch die Reservoir-Funktion zeigte sich die Konduit-Funktion in unserer Arbeit in der akuten Phase eines TTS eingeschränkt und erholte sich während des Follow-up, was auf eine transient verminderte ventrikuläre Compliance bei pathologischem Ballooning zurückzuführen sein könnte. Interessanterweise zeigten sowohl die links- als auch rechts-atriale Konduit-Funktion in unserer Studie die größte Korrelation mit der LVEF, allerdings ohne dabei jegliche prognostische Relevanz zu besitzen. Dahingegen zeigten die LA-Boosterpump-Funktion wie auch die LA-Reservoir-Funktion eine prognostische Bedeutung mit jedoch nur schwacher bzw. fehlender LVEF-Korrelation.

Hinsichtlich verschiedener Ballooning-Formen unterschieden sich die atrialen Funktionsparameter nicht. Weiterhin lag bei einer RV-Beteiligung lediglich eine schwache Korrelation mit den jeweiligen atrialen Parametern vor und auch eine verminderte RA-Boosterpump-Funktion zeigte keinen prognostischen Wert bezüglich der Mortalität. Die Analyse rechts-atrialer Funktion bei TTC-Patienten scheint daher gegenüber der Auswertung links-atrialer Daten nur eine untergeordnete Bedeutung zu haben.

Demzufolge ist bei einer TTC besonders die LA-Funktion betroffen. Alle drei atrialen Funktionsparameter spielen dabei eine wichtige Rolle in der Veranschaulichung sowie Quantifizierung kardialer Pathophysiologie und können somit weiterführende Informationen über prognostische Folgen einer TTC aufzeigen.

## 4.8 Einordnung der Ergebnisse

Alle in dieser Arbeit beschriebenen mittels CMR-FT ausgewerteten Parameter können anhand standardmäßig generierter SSFP-Cine-Bilder bei TTC-Patienten erhoben und somit leicht in die klinische Routine integriert werden. In zahlreichen Studien stand bezüglich einer Auswertung der systolischen Dysfunktion bisher vor allem die LVEF als unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome von TTC-Patienten im Fokus (Lee et al. 2010; Lyon et al. 2016). Da die Evaluation der LVEF allerdings auch einige Limitationen mit sich bringt, beispielweise die fehlende Möglichkeit der Analyse auf segmentaler Ebene, sind andere und präzisere quantifizierbare Parameter und Risikofaktoren mit prognostischem

Wert wünschenswert. Die am ehesten für eine Risikostratifizierung geeigneten Parametern mit prognostischem Nutzen waren in dieser Arbeit insbesondere der LV-GLS sowie die aktive LA-Kontraktilität. Für beide Parameter gibt es bereits Evidenz, allerdings bei anderen kardialen Krankheitsbildern (Buss et al. 2015; Freed et al. 2016). Ein entsprechender prognostischer Mehrwert kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit somit auch für die CMR-FT gestützte Evaluation von TTC-Patienten in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei diesen Patienten kann es aufgrund regional sehr variabler myokardialer Dysfunktionen und möglicher reaktiver Hyperkontraktilität einiger Segmente zu einer falschen Einschätzung der EF kommen, weshalb die Methode des CMR-FT daher sowohl auf globaler als auch auf regionaler Ebene wichtige zusätzliche Informationen über das kardiale Leistungsvermögen liefern und zusätzlich prognostischen Nutzen bringen kann.

Die Daten der Rotations- oder Dyssynchronieanalyse ermöglichten es nicht, einen prognostischen Mehrwert aus den entsprechenden Ergebnissen zu ziehen. Dennoch konnte das Auftreten kardialer Dyssynchronie und die Beeinflussung der Rotationsmechanik bei akutem TTS in dieser Arbeit mittels CMR-FT nachgewiesen und für weitere pathophysiologische Untersuchungen sowie für das Verständnis des zeitlichen Verlaufs dieser Erkrankung genutzt werden.

Die Identifizierung von Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome wie dem Diabetes mellitus oder dem Vorliegen eines physischen Stresstriggers könnte weitere Ansatzpunkte für eine angepasste Versorgung von entsprechenden TTC-Patienten liefern.

Darüber hinaus ist mithilfe der strainbasierten Vorhoffunktionsanalyse ein weiterer Mehrwert mittels CMR-FT Analyse zu generieren, da eine Auswertung der Vorhoffunktion in einigen Fällen eine zeitigere und sensiblere Aussage über das Outcome der Patienten ermöglichen kann (Shah und Solomon 2012; Steinmetz et al. 2018).

Die frühe Identifizierung von TTC-Patienten mit einem hohen Risiko für das Auftreten kardialer Komplikationen oder für einen schlechteren Verlauf der Erkrankung kann zudem ebenfalls eine geeignete Anpassung beispielsweise der pharmakologischen Behandlung in Form einer forcierteren Herzinsuffizienztherapie ermöglichen. Inwieweit und von welchen medikamentösen Behandlungskonzepten diese Patienten dabei im Einzelnen profitieren können, muss zukünftig untersucht werden.

Insgesamt bietet die CMR-FT-basierte Methode kardialer Deformationsanalyse daher als

relativ neue, nicht-invasive Methode mit wenig zusätzlichem zeitlichen und finanziellen Aufwand sowie einer geringen Untersuchervariabilität die Möglichkeit, eine detailliertere Quantifizierung kardialer Mechanik von TTC-Patienten mit zusätzlichem prognostischen Nutzen, der über die bisher verwendeten Parameter hinausgeht, zur Verfügung zu stellen.

#### 4.9 Studienlimitationen

Von den Patientenkollektiven der einzelnen Kapitel mussten jeweils aufgrund mangelhafter Bildqualität einige Datensätze ausgeschlossen werden. Grundsätzlich ist es für morbidere Patienten schwieriger oder sogar unmöglich, sich an die strikten Vorgaben des CMR-Protokolls zu halten, weshalb Bilder solcher Personen eher von der Auswertung ausgeschlossen worden sind als die von vergleichsweise gesünderen Patienten. Dies und die Tatsache, dass bereits vor der CMR-Akquise einige Patienten durch das Vorliegen von Kontraindikationen für eine weitere bildgebende Analyse nicht berücksichtigt worden sind, ergibt folglich einen unvermeidbaren Selektionsbias. Hieraus resultierten eventuell Studienpopulationen mit einem insgesamt geringeren Risiko für das Auftreten ungünstiger Ereignisse während der Follow-up-Untersuchungen. Da weniger Ereignisse im Follow-up jedoch eine Risikoprädiktion erschweren, unterstreichen die in unserer Studie dokumentierten Ergebnisse jedoch das mögliche Potential einer Risikostratifizierung von TTC-Patienten.

Die initialen CMR-Scans wurden durchschnittlich 2-3 Tage nach Hospitalisierung durchgeführt, was dem klinischen Alltag bei diesem Krankheitsbild entspricht. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten wäre diesbezüglich ein identischer und unmittelbarer Zeitpunkt nach Symptombeginn wünschenswert. CMR-Aufnahmen eines 3-Kammerblicks wurden nicht generiert, weshalb ein Teil der links-ventrikulären Langachse nicht analysiert worden ist.

Grundsätzlich stehen für die CMR-FT-basierte Auswertung verschiedene Softwarelösungen zur Verfügung, die mitunter Abweichungen bei den Messwerten aufzeigen können. Die zur Analyse für diese Arbeit angewandte Software ist dabei jedoch in zahlreichen vorausgegangenen Studien verwendet und validiert worden, weshalb bei nachgewiesener niedriger Intra- und Interobserver Variabilität eine wiederholende Analyse nur für einzelne Parameter durchgeführt worden ist (Morton et al. 2012; Schuster et al. 2016; Schuster

et al. 2015b).

Zahlenmäßig relativ kleine Kontroll- oder Vergleichsgruppen in den jeweiligen Kapiteln erschweren eine noch aussagekräftigere Beurteilung, wie auch die Tatsache, dass Follow-up-CMR-Scans nur von einer Subgruppe der TTC-Patienten vorlagen und folglich nur einen Teil der gesamten Patientenkohorte ausmachten. Die gesunde Kontrollgruppe setzte sich aus routinemäßig akquirierten CMR-Aufnahmen von Patienten zusammen, bei denen jedoch alle Personen eine normale, gesunde biventrikuläre Funktion aufwiesen. Vor diesem Hintergrund sind für die Validierung der vorliegenden Ergebnisse weitere Studien mit gegebenenfalls größeren Patientenkohorten erforderlich.

## 5 Zusammenfassung

Kardiale Mechanik sowie deren klinischer Nutzen für eine weiterführende Risikostratifizierung von Patienten mit einer Takotsubo-Kardiomyopathie sind bisher unzureichend untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, verschiedene kardiale Funktionsparameter und Risikofaktoren von Patienten mit einer Takotsubo-Kardiomyopathie zu evaluieren, diese mit unterschiedlichen Kontrollgruppen zu vergleichen und dabei deren prognostische Relevanz zu ermitteln.

Die hierfür angewandte relativ neue Technik des CMR-basierten Feature-Trackings erwies sich in dieser Studie als geeignet, umfassende Wandbewegungsanalysen an einem solchen Patientenkollektiv durchzuführen. Da jegliche Analysen anhand routinemäßig generierter SSFP-Cine-Aufnahmen durchgeführt werden können, ermöglicht dies eine relativ leichte Integration der Methodik in den klinischen Alltag.

Die Auswertung myokardialer LV-Deformation ließ eine Quantifizierung des Ausmaßes links-ventrikulärer Dysfunktion sowie die Unterscheidung verschiedener Ballooning-Formen zu. Während des Follow-ups konnte eine Erholung zuvor detektierter Wandbewegungsstörungen dokumentiert werden. Zudem war für TTC-Patienten eine Differenzierung gegenüber NSTEMI-Patienten möglich, nicht jedoch gegenüber Personen mit STEMI. Mit dem LV-GLS konnte für TTC-Patienten ein Parameter mit möglicher prognostischer Aussagekraft identifiziert werden. Die rechts-ventrikuläre Deformationsanalyse erlaubte eine weniger untersucherabhängige Beurteilung einer RV-Beteiligung bei TTS mit dem Potential einer entsprechend akkurateren Risikoeinschätzung.

Zudem zeigten TTC-Patienten mit Malignomleiden und vorausgegangenem physischen Stressor eine häufigere biventrikuläre Beteiligung, eine größere Dyssynchronie, eingeschränkte LVEF-Werte und nachfolgend eine höhere Sterblichkeitsrate.

Ein akutes TTS ging mit erhöhter Dyssynchronie einher, welche am stärksten bei der apikalen Ballooning-Form ausgeprägt war und sich im zeitlichen Verlauf erholte. Die Dyssynchronie beeinflusste ebenfalls die kardiale Rotationsmechanik mit stärkerer Ausprägung, je dyssynchroner die kardiale Funktion war.

Bei Auswertung der Vorhöfe zeigten sich sowohl die Reservoir- als auch die Konduit-Funktion in der akuten Phase eingeschränkt und erholten sich während des Follow-ups, wohingegen die Boosterpump-Funktion als möglicher Kompensationsmechanismus für

eine reduzierte ventrikuläre Funktion gesteigert war. Verminderte LA-Boosterpump- und Konduit-Funktionen konnten dabei zwischen einer Hoch- und Niedrigrisikogruppe für eine erhöhte Mortalität unterteilen.

Insgesamt zeigen alle ermittelten Ergebnisse den Nutzen einer CMR-FT-basierten Quantifizierung myokardialer Mechanik für die differenziertere Evaluation einer Takotsubo-Kardiomyopathie und das Potential für eine damit verbundene weiterführende Risikostratifizierung.

Um die neuen Parameter und deren prognostischen Mehrwert sowie einen möglichen Einfluss und dessen Bedeutung für das klinische Management noch besser beurteilen zu können, müssen weitere Studien durchgeführt werden.



## 6 Literaturverzeichnis

Abdulla I, Kay S, Mussap C, Nelson GI, Rasmussen HH, Hansen PS, Ward MR (2006): Apical sparing in tako-tsubo cardiomyopathy. *Intern Med J* 36, 414-418

Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Klein K, Champion HC, Wittstein IS (2009): Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol* 53, 1320-1325

Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR (2015): Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 12, 387-397

Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G et al. (2015): Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 25

Antoni ML, ten Brinke EA, Atary JZ, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V (2011): Left atrial strain is related to adverse events in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 97, 1332-1337

Becher T, El-Battrawy I, Baumann S, Fastner C, Behnes M, Lossnitzer D, Elmas E, Hoffmann U, Papavassiliu T, Kuschyk J et al. (2016): Characteristics and long-term outcome of right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 220, 371-375

Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, Matetzky S, Behar S, Eldar M, Feinberg MS (2004): Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44, 327-334

Bellera MN, Ortiz JT, Caralt MT, Perez-Rodon J, Mercader J, Fernandez-Gomez C, Pare C, Heras M (2010): Magnetic resonance reveals long-term sequelae of apical ballooning syndrome. *Int J Cardiol* 139, 25-31

Bitto R, Casale M, Morabito C, Dattilo G, Signorelli SS (2018): Takotsubo Cardiomyopathy: A Benign Condition or a Bad Omen? *Angiology* 69, 100-102

Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S (2012): In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 164, 215-221

Burri MV, Nanda NC, Lloyd SG, Hsiung MC, Dod HS, Beto RJ, Bhardwaj R, Jain A, Jackson J, Agarwal A et al. (2008): Assessment of systolic and diastolic left ventricular and left atrial function using vector velocity imaging in Takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiography* 25, 1138-1144

Buss SJ, Breuninger K, Lehrke S, Voss A, Galuschky C, Lossnitzer D, Andre F, Ehlermann P, Franke J, Taeger T et al. (2015): Assessment of myocardial deformation with cardiac magnetic resonance

strain imaging improves risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 307-315

Byrne MJ, Helm RH, Daya S, Osman NF, Halperin HR, Berger RD, Kass DA, Lardo AC (2007): Diminished left ventricular dyssynchrony and impact of resynchronization in failing hearts with right versus left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 50, 1484-1490

Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ (2009): Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 54, 618-624

Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, Lerakis S, Parodi G, Silverio A, Eitel I et al. (2015): Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 28, 57-74

Citro R, Bossone E, Parodi G, Carerj S, Ciampi Q, Provenza G, Zito C, Prota C, Silverio A, Vriza O et al. (2016): Clinical profile and in-hospital outcome of Caucasian patients with takotsubo syndrome and right ventricular involvement. *Int J Cardiol* 219, 455-461

Dias A, Franco E, Rubio M, Bhalla V, Pressman GS, Amanullah S, Hebert K, Figueredo VM (2018): Usefulness of left ventricular strain analysis in patients with takotsubo syndrome during acute phase. *Echocardiography* 35, 179-183

Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M (1991): Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 21, 203-214

Eitel I, Behrendt F, Schindler K, Kivelitz D, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H (2008): Differential diagnosis of suspected apical ballooning syndrome using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 29, 2651-2659

Eitel I, Schuler G, Gutberlet M, Thiele H (2011a): Biventricular stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy with left midventricular and right apical ballooning. *Int J Cardiol* 151, e63-64

Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O et al. (2011b): Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 306, 277-286

Eitel I, Wohrle J, Suenkel H, Meissner J, Kerber S, Lauer B, Pauschinger M, Birkemeyer R, Axthelm C, Zimmermann R et al. (2013): Intracoronary compared with intravenous bolus abciximab application during primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: cardiac magnetic resonance substudy of the AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 61, 1447-1454

Eitel I, Moeller C, Graf T, Thiele H (2014): Recurrence of takotsubo cardiomyopathy with different ballooning patterns. *Int J Cardiol* 177, 25-26

Eitel I, Stiermaier T, Lange T, Rommel KP, Koschalka A, Kowallick JT, Lotz J, Kutty S, Gutberlet M, Hasenfuss G et al. (2018): Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking for Optimized Prediction of Cardiovascular Events Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 1422-1444

El-Battrawy I, Behnes M, Ansari U, Hillenbrand D, Haghi D, Hoffmann U, Papavassiliu T, Elmas E, Fastner C, Becher T et al. (2016): Comparison and outcome analysis of patients with apical and non-apical takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 109, 797-802

Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, Valeti U, Motiei A, Lerman A, Chandrasekaran K, Rihal CS (2006): Transient cardiac apical ballooning syndrome: prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol* 47, 1082-1083

Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS (2007): Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 50, 448-452

Finocchiaro G, Kobayashi Y, Magavern E, Zhou JQ, Ashley E, Sinagra G, Schnittger I, Knowles JW, Fearon WF, Haddad F et al. (2015): Prevalence and prognostic role of right ventricular involvement in stress-induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 21, 419-425

Fitzgibbons TP, Madias C, Seth A, Bouchard JL, Kuvin JT, Patel AR, Pandian NG, Meyer TE, Aurigemma GP, Tighe DA (2009): Prevalence and clinical characteristics of right ventricular dysfunction in transient stress cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 104, 133-136

Fortuin NJ, Pawsey CG (1977): The evaluation of left ventricular function by echocardiography. *Am J Med* 63, 1-9

Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, Klein DA, Dixon D, Baldrige A, Rasmussen-Torvik LJ et al. (2016): Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e003754

Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG, Crea F (2010): Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J* 31, 1319-1327

Gertz RJ, Lange T, Kowallick JT, Backhaus SJ, Steinmetz M, Staab W, Kutty S, Hasenfuss G, Lotz J, Schuster A (2018): Inter-vendor reproducibility of left and right ventricular cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. *PLoS One* 13, e0193746

Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, Seifert B, Jaguszewski M, Sarcon A, Neumann CA et al. (2016): Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 1, 335-340

Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, Candreva A, Ding KJ, Micek J, Szawan KA et al. (2018): Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 72, 874-882

Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E (2006): Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 27, 1523-1529

Girardey M, Jesel L, Campia U, Messas N, Hess S, Imperiale A, Blondet C, Trinh A, Ohlmann P, Morel O (2016): Impact of Malignancies in the Early and Late Time Course of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J* 80, 2192-2198

Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, Suselbeck T, Fluechter S, Mahrholdt H, Borggrefe M, Sechtem U (2006): Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 27, 2433-2439

Hassan Y (2016): Clinical features and outcome of epinephrine-induced takotsubo syndrome: Analysis of 33 published cases. *Cardiovasc Revasc Med* 17, 450-455

Hassan Y (2017): Serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor (SNRI)-, selective norepinephrine reuptake inhibitor (S-NRI)-, and exogenously administered norepinephrine-induced takotsubo syndrome: Analysis of published cases. *Int J Cardiol* 231, 228-233

Hassan Y, Tornvall P (2018): Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res* 28, 53-65

Heggemann F, Weiss C, Hamm K, Kaden J, Suselbeck T, Papavassiliu T, Borggrefe M, Haghi D (2009): Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 10, 760-764

Heggemann F, Hamm K, Kaelsch T, Sueselbeck T, Papavassiliu T, Borggrefe M, Haghi D (2011): Global and regional myocardial function quantification in Takotsubo cardiomyopathy in comparison to acute anterior myocardial infarction using two-dimensional (2D) strain echocardiography. *Echocardiography* 28, 715-719

Heggemann F, Hamm K, Brade J, Streitner F, Doesch C, Papavassiliu T, Borggrefe M, Haghi D (2014): Right ventricular function quantification in Takotsubo cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *PLoS One* 9, e103717

Helm RH, Leclercq C, Faris OP, Ozturk C, McVeigh E, Lardo AC, Kass DA (2005): Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 111, 2760-2767

Hoit BD (2014): Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 63, 493-505

Jiang FX, Guo RQ, Chen JL (2013): Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony in chronic heart failure patients by two-dimensional speckle tracking imaging Kaohsiung. *J Med Sci* 29, 374-378

Kagiyama N, Okura H, Tamada T, Imai K, Yamada R, Kume T, Hayashida A, Neishi Y, Kawamoto T, Yoshida K (2016): Impact of right ventricular involvement on the prognosis of takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 210-216

Kobayashi Y, Okura H, Kobayashi Y, Fukuda S, Hirohata A, Yoshida K (2017): Left ventricular myocardial function assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography in Takotsubo cardiomyopathy. *Echocardiography* 34, 523-529

Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirohata S, Masuyama T (2014): Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol* 6, 602-609

Konstantinos G, El-Battrawy I, Schramm K, Uzair A, Hoffmann U, Martin B, Ibrahim A (2017): Comparison and Outcome Analysis of Patients with Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Emotional Stress or Physical Stress. *Front Psychol* 8, 527

Kowallick JT, Kutty S, Edelmann F, Chiribiri A, Villa A, Steinmetz M, Sohns JM, Staab W, Bettencourt N, Unterberg-Buchwald C et al. (2014a): Quantification of left atrial strain and strain rate using Cardiovascular Magnetic Resonance myocardial feature tracking: a feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 16, 60

Kowallick JT, Lamata P, Hussain ST, Kutty S, Steinmetz M, Sohns JM, Fasshauer M, Staab W, Unterberg-Buchwald C, Bigalke B et al. (2014b): Quantification of left ventricular torsion and diastolic recoil using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *PLoS One* 9, e109164

Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuss G, Lotz J, Nagel E, Chiribiri A, Schuster A (2015): Quantification of atrial dynamics using cardiovascular magnetic resonance: inter-study reproducibility. *J Cardiovasc Magn Reson* 17, 36

Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Lotz J, Hasenfuss G, Nagel E, Chiribiri A, Schuster A (2016): Inter-study reproducibility of left ventricular torsion and torsion rate quantification using MR myocardial feature tracking. *J Magn Reson Imaging* 43, 128-137

Kowallick JT, Morton G, Lamata P, Jogiya R, Kutty S, Hasenfuss G, Lotz J, Chiribiri A, Nagel E, Schuster A (2017a): Quantitative assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony using cine cardiovascular magnetic resonance imaging: Inter-study reproducibility. *JRSM Cardiovasc Dis* 6, 2048004017710142

Kowallick JT, Silva Vieira M, Kutty S, Lotz J, Hasenfuss G, Chiribiri A, Schuster A (2017b): Left Atrial Performance in the Course of Hypertrophic Cardiomyopathy: Relation to Left Ventricular Hypertrophy and Fibrosis. *Invest Radiol* 52, 177-185

Kurusu S, Kihara Y (2012): Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism. *J Cardiol* 60, 429-437

Kurusu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Kono Y, Umemura T, Nakamura S (2002): Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 143, 448-455

Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, Schunkert H, Radke PW (2007): Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 132, 809-816

Kwon SW, Kim BO, Kim MH, Lee SJ, Yoon JH, Chung H, Shim CY, Cho DK, Ryu SK, Yoon SJ et al. (2013): Diverse left ventricular morphology and predictors of short-term outcome in patients with stress-induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 168, 331-337

Leclercq C, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, Spinelli J, Halperin H, McVeigh E, Kass DA (2002): Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation* 106, 1760-1763

Lee JW, Kim JY, Youn YJ, Sung JK, Lee NS, Lee KH, Yoo BS, Lee SH, Yoon J, Choe KH (2010): Clinical characteristics and prognostic factors of stress-induced cardiomyopathy. *Korean Circ J* 40, 277-282

Loewenhardt B: Bildgebende Diagnostik Technik - Anatomie - Pathologie; physikalisch-technische Grundlagen bildgebender Verfahren in der radiologischen Diagnostik. 3. Auflage; B Loewenhardt, Fulda 2006

Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE (2008): Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5, 22-29

Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ 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

Madhavan M, Prasad A (2010): Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz* 35, 240-243

Maret E, Todt T, Brudin L, Nylander E, Swahn E, Ohlsson JL, Engvall JE (2009): Functional measurements based on feature tracking of cine magnetic resonance images identify left ventricular segments with myocardial scar. *Cardiovasc Ultrasound* 7, 53

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB, American Heart Association 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, 1807-1816

Meimoun P, Passos P, Benali T, Boulanger J, Elmkies F, Zemir H, Clerc J, Luyckx-Bore A (2011): Assessment of left ventricular twist mechanics in Tako-tsubo cardiomyopathy by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 12, 931-939

Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA (2007): Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 49, 198-207

Minhas AS, Hughey AB, Koliass TJ (2015): Nationwide Trends in Reported Incidence of Takotsubo Cardiomyopathy from 2006 to 2012. *Am J Cardiol* 116, 1128-1131

Moeller C, Stiermaier T, Graf T, Eitel C, Thiele H, Burgdorf C, Eitel I (2018): Prevalence and long-term prognostic impact of malignancy in patients with Takotsubo syndrome. *Eur J Heart Fail* 20, 816-818

Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, Park SW, Bailey KR, Pellikka PA (2003): Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 107, 2207-2212

Morton G, Schuster A, Jogiya R, Kutty S, Beerbaum P, Nagel E (2012): Inter-study reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 43

Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Troughton RW, Tang WH, Thomas JD, Klein AL (2012): Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 60, 2074-2081

Mukherjee A, Sunkel-Laing B, Dewhurst N (2013): 'Broken Heart' syndrome in Scotland: a case of Takotsubo cardiomyopathy in a recently widowed lady. *Scott Med J* 58, e15-19

Murakami T, Yoshikawa T, Maekawa Y, Ueda T, Isogai T, Sakata K, Nagao K, Yamamoto T, Takayama M (2015): Gender Differences in Patients with Takotsubo Cardiomyopathy: Multi-Center Registry from Tokyo CCU Network. *PLoS One* 10, e0136655

Negishi K, Negishi T, Zardkoohi O, Ching EA, Basu N, Wilkoff BL, Popovic ZB, Marwick TH (2016): Left atrial booster pump function is an independent predictor of subsequent life-threatening ventricular arrhythmias in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 1153-1160

Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD et al. (2005): Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 45, 2034-2041

Novo G, Quagliana A, Buccheri D, Rizzo S, Giambanco S, Giambanco F, Evola S, Geraci G, Novo S (2017): Characteristics of coronary microcirculatory function in patients with Takotsubo syndrome. *J Thorac Dis* 9, 4531-4537

O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, Webb J, Kulkarni M, Dawson D, Sulaibeekh L et al. (2010): Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 56, 867-874

Obokata M, Nagata Y, Wu VC, Kado Y, Kurabayashi M, Otsuji Y, Takeuchi M (2016): Direct comparison of cardiac magnetic resonance feature tracking and 2D/3D echocardiography speckle tracking for evaluation of global left ventricular strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 525-532

Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kuhne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy KO, Beerbaum P et al. (2016): Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 102, 209-215

Padiyath A, Gribben P, Abraham JR, Li L, Rangamani S, Schuster A, Danford DA, Pedrizzetti G, Kutty S (2013): Echocardiography and cardiac magnetic resonance-based feature tracking in the assessment of myocardial mechanics in tetralogy of Fallot: an intermodality comparison. *Echocardiography* 30, 203-210

Panovsky R, Borova J, Pleva M, Feitova V, Novotny P, Kincl V, Holecek T, Meluzin J, Sochor O, Stepanova R (2017): The unique value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute coronary syndrome and culprit-free coronary angiograms. *BMC Cardiovasc Disord* 17, 170

Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG (2017): Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 135, 2426-2441

Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, van Rossum AC, Shaw LJ, Yucel EK, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance et al. (2004): Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J* 25, 1940-1965

Placido R, Cunha Lopes B, Almeida AG, Rochitte CE (2016): The role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 18, 68

Prasad A, Lerman A, Rihal CS (2008): Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 155, 408-417

Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM (2003): Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 41, 1036-1043

Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, Hutchins GM, Siu CO, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP (1994): Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation* 89, 1174-1182



Redfors B, Vedad R, Angeras O, Ramunddal T, Petursson P, Haraldsson I, Ali A, Dworeck C, Odenstedt J, Ioannidis D et al. (2015): Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 185, 282-289

Redmond M, Knapp C, Salim M, Shanbhag S, Jaumdally R (2013): Use of vasopressors in Takotsubo cardiomyopathy: a cautionary tale. *Br J Anaesth* 110, 487-488

Richardson JD, Bertaso AG, Frost L, Psaltis PJ, Carbone A, Koschade B, Wong DT, Nelson AJ, Paton S, Williams K et al. (2013): Cardiac magnetic resonance, transthoracic and transoesophageal echocardiography: a comparison of in vivo assessment of ventricular function in rats. *Lab Anim* 47, 291-300

Rodgers CT, Robson MD (2011): Cardiovascular magnetic resonance: physics and terminology. *Prog Cardiovasc Dis* 54, 181-190

Roggenbach J, Roggenbach R, Ehlermann P (2010): Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Anaesthetist* 59, 636-642

Santos AB, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B, Voors AA, Lefkowitz M, Bransford T, Shi V et al. (2014): Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 16, 1096-1103

Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M: Takotsubo type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M (Hrsg.): *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Kagakuhyouronsya Co., Tokyo 1990, 56-64

Scantlebury DC, Prasad A (2014): Diagnosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 78, 2129-2139

Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, Pistner W, Gottwald U, Schoeller R, Toepel W, Winter KD, Stellbrink C, Muller-Honold T et al. (2014): Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 176, 199-205

Schuster A, Kutty S, Padiyath A, Parish V, Gribben P, Danford DA, Makowski MR, Bigalke B, Beerbaum P, Nagel E (2011): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking detects quantitative wall motion during dobutamine stress. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 58

Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde JL, Nagel E (2012): Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 59, 359-370

Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Morton G, Chiribiri A, Ishida M, Hussain S, Jogiya R, Kutty S, Bigalke B et al. (2013): Cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking for quantitative viability assessment in ischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 166, 413-420

Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E et al. (2015a): Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 10, e0122858

Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM et al. (2015b): Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 70, 989-998

Schuster A, Hor KN, Kowallick JT, Beerbaum P, Kutty S (2016): Cardiovascular Magnetic Resonance Myocardial Feature Tracking: Concepts and Clinical Applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 9, e004077

Shah AM, Solomon SD (2012): Myocardial deformation imaging: current status and future directions. *Circulation* 125, e244-248

Shao Y, Redfors B, Ali A, Bossone E, Lyon A, Omerovic E (2015): McConnell's sign - an insight into the pathogenesis of Takotsubo syndrome? *Int J Cardiol* 178, 40-43

Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ (2008): Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 101, 1723-1728

Sharkey SW, Lesser JR, Maron MS, Maron BJ (2011): Why not just call it tako-tsubo cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *J Am Coll Cardiol* 57, 1496-1497

Shetye A, Nazir SA, Squire IB, McCann GP (2015): Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. *World J Cardiol* 7, 948-960

Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM (2017): LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 10, 735-743

Sobue Y, Watanabe E, Ichikawa T, Koshikawa M, Yamamoto M, Harada M, Ozaki Y (2017): Physically triggered Takotsubo cardiomyopathy has a higher in-hospital mortality rate. *Int J Cardiol* 235, 87-93

Stahli BE, Ruschitzka F, Enseleit F (2011): Isolated right ventricular ballooning syndrome: a new variant of transient cardiomyopathy. *Eur Heart J* 32, 1821

Steinmetz M, Usenbenz S, Kowallick JT, Hosch O, Staab W, Lange T, Kutty S, Lotz J, Hasenfuss G, Paul T et al. (2017): Left ventricular synchrony, torsion, and recoil mechanics in Ebstein's anomaly: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 101

Steinmetz M, Broder M, Hosch O, Lamata P, Kutty S, Kowallick JT, Staab W, Ritter CO, Hasenfuss G, Paul T et al. (2018): Atrio-ventricular deformation and heart failure in Ebstein's Anomaly - A cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 257, 54-61

Stiermaier T, Eitel C, Deneff S, Desch S, Schuler G, Thiele H, Eitel I (2015): Prevalence and Clinical Significance of Life-Threatening Arrhythmias in Takotsubo Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 65, 2148-2150

Stiermaier T, Moeller C, Graf T, Eitel C, Desch S, Thiele H, Eitel I (2016a): Prognostic Usefulness of the Ballooning Pattern in Patients With Takotsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 118, 1737-1741

Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, Vonthein R, Schuler G, Thiele H, Eitel I (2016b): Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 18, 650-656

Stiermaier T, Graf T, Moeller C, Eitel C, Ledwoch J, Desch S, Gutberlet M, Schuler G, Thiele H, Eitel I (2017): Transient left atrial dysfunction is a feature of Takotsubo syndrome. *J Cardiovasc Magn Reson* 19, 15

Stiermaier T, Santoro F, El-Battrawy I, Moller C, Graf T, Novo G, Santangelo A, Mariano E, Romeo F, Caldarola P et al. (2018): Prevalence and Prognostic Impact of Diabetes in Takotsubo Syndrome: Insights From the International, Multicenter GEIST Registry. *Diabetes Care* 41, 1084-1088

Taylor RJ, Umar F, Moody WE, Meyyappan C, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Miszalski-Jamka T, Mazur W, Steeds RP et al. (2014): Feature-tracking cardiovascular magnetic resonance as a novel technique for the assessment of mechanical dyssynchrony. *Int J Cardiol* 175, 120-125

Taylor RJ, Moody WE, Umar F, Edwards NC, Taylor TJ, Stegemann B, Townend JN, Hor KN, Steeds RP, Mazur W et al. (2015): Myocardial strain measurement with feature-tracking cardiovascular magnetic resonance: normal values. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 871-881

Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA et al. (2015): Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 373, 929-938

Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, Geisler T, Gawaz M, Gunkel O, Bruch L et al. (2014): Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol* 64, 1117-1124

Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Petterson H (2016): A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 67, 1931-1936

Tranter MH, Wright PT, Sikkell MB, Lyon AR (2013): Takotsubo cardiomyopathy: the pathophysiology. *Heart Fail Clin* 9, 187-196

Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, Yoshiyama M, Miyazaki S, Haze K, Ogawa H et al. (2001): Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 38, 11-18

Uchida Y, Egami H, Uchida Y, Sakurai T, Kanai M, Shirai S, Nakagawa O, Oshima T (2010): Possible participation of endothelial cell apoptosis of coronary microvessels in the genesis of Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 33, 371-377

Vinik AI, Ziegler D (2007): Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 115, 387-397

Vinik AI, Erbas T, Casellini CM (2013): Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig* 4, 4-18

Vo HQ, Marwick TH, Negishi K (2018): MRI-Derived Myocardial Strain Measures in Normal Subjects. *JACC Cardiovasc Imaging* 11, 196-205

von Roeder M, Rommel KP, Kowallick JT, Blazek S, Besler C, Fengler K, Lotz J, Hasenfuss G, Lucke C, Gutberlet M et al. (2017): Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 10, e005467

Weidner KJ, El-Battrawy I, Behnes M, Schramm K, Fastner C, Kuschyk J, Hoffmann U, Ansari U, Borggreffe M, Akin I (2017): Sex differences of in-hospital outcome and long-term mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Ther Clin Risk Manag* 13, 863-869

Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC (2005): Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 352, 539-548

Young AA, Cowan BR (2012): Evaluation of left ventricular torsion by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 14, 49

## Publikationsliste

### Journalbeiträge

Stiermaier T\*, **Lange T\***, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Raaz U, Villa A, Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Schuster A, Eitel I (2018): Right ventricular strain assessment by cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking allows optimized risk stratification in Takotsubo syndrome. *PloS One* 13, e0202146

Stiermaier T\*, **Lange T\***, Chiribiri A, Möller C, Graf T, Villnow C, Raaz U, Villa A, Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Schuster A, Eitel I (2018): Left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking study. *Eur Radiol* 12, 5160-5170

Backhaus SJ, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Lamata P, Uhlig J, Kowallick JT, Raaz U, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2018): Temporal Changes within Mechanical Dyssynchrony and Rotational Mechanics in Takotsubo Syndrome: A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study. *Int J Cardiol* 273, 256–262

Backhaus SJ, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Uhlig J, Freund A, Kowallick JT, Gertz RJ, Bigalke B, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2019): Atrial mechanics and their prognostic impact in Takotsubo syndrome: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. (*Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, im Druck)

\* = geteilte Erstautorenschaft

### Kongressbeiträge

Eitel I, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Moeller C, Graf T, Raaz U, Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Schuster A (2017): Comprehensive assessment of left ventricular myocardial deformation in takotsubo syndrome using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. *Eur Heart J* 38, Suppl\_1, P5301

**Lange T**, Stiermaier T, Raaz U, Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2017): Temporal course of left ventricular myocardial deformation in Takotsubo syndrome assessed with cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. Poster im Rahmen des EuroEcho-Imaging Kongresses 2017, Lissabon, Portugal. (P779)

**Lange T**, Stiermaier T, Raaz U, Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2017): Discrimination of different ballooning patterns in Takotsubo syndrome using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking. Poster im Rahmen des EuroEcho-Imaging Kongresses 2017, Lissabon, Portugal. (P1153)

Backhaus SJ, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Lamata P, Uhlig J, Kowallick JT, Raaz U, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2017): Prognostic Impact and Temporal Changes within Mechanical Dyssynchrony and Rotational Mechanics in Takotsubo Syndrome: A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study. Poster Präsentation im Rahmen des EuroEcho-Imaging Kongresses 2017, Lissabon, Portugal. (P443)

Backhaus SJ, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Lamata P, Uhlig J, Kowallick JT, Raaz U, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2017): Prognostic Impact and Temporal Changes within Mechanical Dyssynchrony and Rotational Mechanics in Takotsubo Syndrome: A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study. American Heart Association Scientific Sessions 2017, Anaheim. *Circulation* 136, Suppl\_1, A19585

**Lange T**, Stiermaier T, Lamata P, Raaz U, Kowallick JT, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2017): The CURE: Demonstrating temporal resolution of mechanical dyssynchrony in patients with takotsubo syndrome using cardiovascular magnetic resonance myocardial feature-tracking. Poster im Rahmen des ESC Kongresses 2017, Barcelona, Spanien. (P5223)

Backhaus SJ, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Uhlig J, Kowallick JT, Gertz R, Bigalke B, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2018): Prognostic implications of atrial mechanics in ventricular takotsubo syndrome: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. Poster im Rahmen des ESC Kongresses 2018, München. (P4685)

Backhaus SJ, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Uhlig J, Kowallick JT, Gertz R, Bigalke B, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2018): Atrial Mechanics and their Prognostic Impact in Takotsubo Syndrome: A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study. Poster im Rahmen des SCMR Kongresses 2018, Barcelona, Spanien. (P050)

Backhaus SJ, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Uhlig J, Kowallick JT, Gertz R, Bigalke B, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2018): Atrial Mechanics and their Prognostic Impact in Takotsubo Syndrome: A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study. Freier Vortrag im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2018, Mannheim. (V1574)

Backhaus SJ, Stiermaier T, **Lange T**, Chiribiri A, Lamata P, Uhlig J, Kowallick JT, Raaz U, Villa A, Lotz J, Hasenfuß G, Thiele H, Eitel I, Schuster A (2018): Prognostic Impact and Temporal Changes within Mechanical Dyssynchrony and Rotational Mechanics in Takotsubo Syndrome: A Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging Study. Poster im Rahmen der Jahrestagung der DKG 2018, Mannheim. (P1382)

## Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Andreas Schuster danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, die umfangreiche Betreuung und Unterstützung dieses Projektes sowie die stetige Motivation und Begeisterung für das wissenschaftliche Arbeiten.

Ein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Kardiovaskuläre Bildgebung“ unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Joachim Lotz. Auf Grundlage eines dauerhaft guten Arbeitsklimas und der Möglichkeit eines facettenreichen Austausches hinsichtlich verschiedenster Fragestellungen trug diese produktive Zusammenarbeit erheblich zum Fortschritt meiner Arbeit bei.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Johannes Kowallick und Herrn Dr. Sören Backhaus für ihre ständige Bereitschaft zu fachlichen und technischen Hilfestellungen sowie die ausgezeichnete kollegiale Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Professor Dr. Ingo Eitel und Herrn Dr. Thomas Stiermaier aus der Medizinischen Klinik II / Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin des Universitären Herzzentrums Lübeck möchte ich ganz herzlich für die gute Kooperation und Zusammenarbeit bei diesem Projekt danken.

Dem Deutschen Zentrum für Herzkreislaufforschung danke ich für die Unterstützung meiner Dissertation im Rahmen eines Promotionsstipendiums.