

**Prognostischer Nutzen der Evaluation von
Akutkomplikationen mittels kardialer
Magnetresonanztomographie bei
Tako-Tsubo-Syndrom**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Johanna Sofia Bratz

aus Krefeld

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Julian A. Luetkens
2. Gutachter: Prof. Dr. Jörg Ellinger

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.10.2024

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1. Deutsche Zusammenfassung | 6 |
| 1.1 Einleitung | 6 |
| 1.2 Material und Methoden | 9 |
| 1.3 Ergebnisse | 13 |
| 1.4 Diskussion | 17 |
| 1.5 Zusammenfassung | 21 |
| 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung | 23 |
| 2. Veröffentlichung | 30 |
| 3. Danksagung | 31 |

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| ACS | Akutes Koronarsyndrom (Engl. Acute coronary syndrome) |
| CK-MB | Creatine kinase-Myocardial band |
| CRP | C-reaktives Protein |
| EKG | Elektrokardiographie |
| GraSE | Gradient-and-Spin-Echo |
| HR | Hazard Ratio |
| ICU | Intensivstation (Engl. Intensive Care Unit) |
| IMC | Überwachungsstation (Engl. Intermediate Care Unit) |
| IQR | Interquartilsbereich (Engl. Interquartile range) |
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| KI | Konfidenzintervall |
| LGE | Late Gadolinium Enhancement |
| LVEF | linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MACE | Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (Engl. Major Adverse Cardiac Events) |
| MOLLI | Modified Look-Locker Inversion Recovery |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NT-proBNP | N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide |
| PACS | Bildablage- und Kommunikationssystem (Engl. Picture Archiving and Communication System) |
| SSFP | Steady-State Free Precession |
| STIR | Short Tau Inversion Recovery |
| TTS | Tako-Tsubo-Syndrom |

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Das Tako-Tsubo-Syndrom (TTS), auch Broken-Heart-Syndrom oder Stress-Kardiomyopathie genannt, ist ein akutes Herzinsuffizienz-Syndrom. Es äußert sich durch eine in der Regel reversible Wandbewegungsstörung, die oft zu einer systolischen Pumpfunktionseinschränkung des Herzmuskels führt (Ghadri et al., 2018b). Klinisch imponiert die Erkrankung meist ähnlich wie das akute Koronarsyndrom (ACS): Thoraxschmerzen, Dyspnoe, ST-Strecken-Hebungen oder T-Inversionen in der Elektrokardiographie (EKG) sowie Erhöhungen der kardialen Biomarker (Troponin und N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide [NT-proBNP]) prägen das typische Bild der Erkrankung (Templin et al., 2015). Es können eine Reihe von lebensbedrohlichen Akutkomplikationen auftreten. Dazu zählen unter anderem die Herzrhythmusstörungen, der kardiogene Schock, der ventrikuläre Thrombus, das Lungenödem und der Schlaganfall (Ghadri et al., 2018c). Etwa 1-3 % der initialen Verdachtsfälle auf einen ST-Hebungsinfarkt werden letztlich als TTS diagnostiziert (Bybee et al., 2004; Prasad et al., 2014). Oftmals tritt es nach einer starken Belastung durch Stress auf, der emotionaler (in etwa 1/3 der Fälle; z.B. der Tod einer Bezugsperson), aber auch physischer Natur (in etwa 1/3 der Fälle; z.B. ein medizinischer Eingriff) sein kann (Lyon et al., 2016; Pelliccia et al., 2019). Diese sogenannten Trigger können bei etwa zwei Dritteln der Patienten beobachtet werden (Alashi et al., 2020; Templin et al., 2015). Etwa 80 % aller Betroffenen sind postmenopausale Frauen, jedoch können sowohl Frauen jeden Alters als auch Männer von der Erkrankung betroffen sein (Eitel et al., 2011; Templin et al., 2015).

Die Ätiologie der Erkrankung ist bisher noch nicht gänzlich geklärt. Als Pathomechanismen werden unter anderem Vasospasmen der Koronargefäße, Mikrozirkulationsstörungen sowie ein deutlicher Katecholamin-Überschuss durch Sympathikus-Überstimulation diskutiert (Ghadri et al., 2018b). Letzteres lässt eine Anwendung von Alpha- oder Betablockern als mögliche Therapieoption sinnvoll erscheinen, jedoch existiert aktuell keine evidenzbasierte Standardtherapie und das therapeutische Management beruht auf klinischer Erfahrung und Expertenkonsens (Ghadri et al., 2018c).

Die Diagnostik des TTS ist aufgrund der klinischen Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zu anderen akuten myokardialen Erkrankungen komplex, so dass die Diagnose oft erst verzögert gestellt wird. Entscheidend zur bildgebenden Differenzierung des TTS von einem Herzinfarkt ist, dass die Wandbewegungsstörungen des Myokards meist zirkulär auftreten und in der Regel nicht dem Versorgungsgebiet eines einzelnen Herzkranzgefäßes folgen. Die Hypo- oder Akinesie des Myokards kann nicht oder nur unvollständig durch eine Obstruktion der Herzkranzgefäße und einer daraus resultierenden myokardialen Ischämie erklärt werden (Ghadri et al., 2018b). Zur Diagnosesicherung wird laut Expertenkonsens ein mehrstufiger Algorithmus empfohlen, in den unter anderem das EKG, die Koronarangiographie mit Lävokardiographie, die Echokardiographie und die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) einfließen (Ghadri et al., 2018c; Lyon et al., 2016). Die kardiale MRT hat dabei durch die Möglichkeit einer genauen Funktionsbeurteilung und einer vielschichtigen Gewebecharakterisierung einen besonders hohen Stellenwert: Sie bestätigt die Diagnose des TTS direkt und klärt wichtige Differenzialdiagnosen der entzündlichen und ischämischen Herzmuskelerkrankungen wie beispielsweise die Myokarditis oder den Myokardinfarkt ohne koronare Obstruktion (Engl. myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, MINOCA) ab (Ghadri et al., 2018c; Jensch et al., 2021; Plácido et al., 2016; Sörensson et al., 2021). Darüber hinaus sind diverse begleitende Komplikationen (z.B. ein Perikard- oder Pleuraerguss, ein ventrikulärer Thrombus oder eine rechtsventrikuläre Beteiligung) in der kardialen MRT verlässlich darstellbar (Ghadri et al., 2018c). In der Funktionsbildgebung lassen sich bei Patienten mit einem TTS typischerweise zirkuläre Wandbewegungsstörungen darstellen. Dadurch ist der linke Ventrikel in den betroffenen Arealen meist zirkulär erweitert, was man auch als sogenanntes „Ballooning“ bezeichnet (Lyon et al., 2016). Es werden, je nach Lokalisation der hypokinetischen Segmente, insgesamt vier Formen unterschieden: Der apikale Typ ist die häufigste Form, der mittventrikuläre und basale Typ sind seltener. Der fokale Typ, bei dem die Wandbewegungsstörungen nicht zirkulär angeordnet sind, ist sehr selten (Ghadri et al., 2016; Templin et al., 2015). Mithilfe von ödemsensitiven kardialen MRT-Sequenzen ist in den funktionseingeschränkten Segmenten typischerweise ein Myokardödem nachweisbar, gleichzeitig aber keine entzündliche oder ischämische Kontrastmittel-

Anreicherung vorhanden (Aikawa et al., 2019; Dabir et al., 2019; Eitel et al., 2011; Iacucci et al., 2013).

Die Daten zur Prognose des TTS sind teils widersprüchlich und haben sich seit der Erstbeschreibung im Jahr 1990 zunehmend gewandelt: Das Syndrom wurde lange Zeit als gutartige Erkrankung mit sehr günstiger Prognose beschrieben, da es in den allermeisten Fällen zu einer vollständigen Erholung der systolischen linksventrikulären Funktion innerhalb von Wochen bis Monaten kommt (Elesber et al., 2007; Núñez-Gil et al., 2012). Neuere Studien zeigen jedoch, dass die langfristige Prognose von Patienten mit TTS schlechter ist, als zuvor angenommen. Die Sterblichkeitsrate von Patienten mit TTS ist aktuelleren Erkenntnissen zufolge mit der von Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt vergleichbar oder übertrifft diese sogar (Ghadri et al., 2018b; Murugiah et al., 2016; Stiermaier et al., 2016; Templin et al., 2015). In diesem Spannungsfeld wächst das Interesse an aussagekräftigen Einflussfaktoren auf die Prognose. Klinische und bildgebende Charakteristika, die in vorausgegangenen Studien mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert waren, sind unter anderem das männliche Geschlecht, das Alter, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), die rechtsventrikuläre Beteiligung, ein physischer Trigger und ein nicht-apikaler Typ (Kagiyama et al., 2016; Pelliccia et al., 2019; Santoro et al., 2019; Stiermaier et al., 2016; Uribarri et al., 2019). Die prognostische Wertigkeit von Merkmalen in der kardialen MRT ist trotz etablierter diagnostischer Relevanz dieser Bildgebungsmodalität bisher nur wenig untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen Kardio-MRT-Parametern und dem Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen (major adverse cardiac events [MACE]) bei Patienten mit TTS untersucht. Dabei lag ein Schwerpunkt auf der Evaluierung von in der kardialen MRT nachweisbaren Begleitkomplikationen wie dem Vorliegen von einem Perikard- oder Pleuraerguss, einer rechtsventrikulären Beteiligung oder intraventrikulärer Thromben. Das primäre Ziel der Studie war es, einfache, in der täglichen klinischen Routine zu bestimmende Merkmale in der kardialen MRT zu finden, die mit der langfristigen TTS-Prognose assoziiert sind.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patientenkollektiv

Diese Studie steht im Einklang mit den Grundsätzen der revidierten Deklaration von Helsinki. Sie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns wurde auf eine informierte Einwilligung der Patienten verzichtet.

Diese retrospektive Beobachtungsstudie wurde am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt. Es wurden Daten von Patienten analysiert, bei denen sich während eines stationären Aufenthaltes zwischen November 2007 und Januar 2021 der Verdacht auf ein TTS ergab, und bei denen eine kardiale MRT durchgeführt wurde. Das Einschlusskriterium für diese Studie war die bestätigte Diagnose eines TTS in der kardialen MRT. Die Diagnose basierte auf klinischen, labordiagnostischen und bildgebenden Daten unter Berücksichtigung der Internationalen Diagnostischen Kriterien für das TTS (InterTAK Diagnostic Criteria), die im internationalen Expertenkonsens von Ghadri et al. (2018b) empfohlen wurden. Das diagnostische Hauptkriterium waren die Wandbewegungsstörungen, die über das Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie hinausgingen. Eine begleitend vorhandene koronare Herzerkrankung (KHK) war entsprechend aktueller diagnostischer Richtlinien kein prinzipielles Ausschlusskriterium, wenn die oben genannten diagnostischen Kriterien für das TTS erfüllt waren. Von insgesamt 161 Patienten mit Verdacht auf ein TTS konnte bei 79 Patienten die Diagnose bestätigt werden. Bei den übrigen 82 Patienten lag entweder ein unauffälliger kardialer MRT-Befund vor, oder es wurden andere Differenzialdiagnosen festgestellt, insbesondere Myokarditiden oder subakute Myokardinfarkte. Eine detaillierte Übersicht zum Auswahlverfahren des Studienkollektivs ist in *Abbildung 1* der Originalpublikation dargestellt (Isaak et al., 2023).

Zur Erhebung der Patientendaten wurden die digitalen Krankenakten (Programm: ORBIS Version 08043701.01010.DACHL, Dedalus Healthcare GmbH) und die MRT-Befunde mittels Bildablage- und Kommunikationssystem (Engl. Picture Archiving and Communication System [PACS]; Programm: IMPAX Version EE R20 XIX, Agfa HealthCare) einbezogen. Die Krankenakte enthielt unter anderem Aufnahme- und Entlassungsdaten, Arztbriefe, labordiagnostische Befunde und die Befunde apparativer

Untersuchungen wie beispielsweise der EKG, Koronarangiographie und Echokardiographie. Bei den elektrokardiographischen Veränderungen wurden ST-Strecken-Hebungen und -Senkungen sowie eine veränderte Morphologie der T-Welle als auffällig bewertet. Entsprechend den Referenzen des Labors war der Cut-Off für eine signifikante Troponin-Erhöhung bei ≥ 14 ng/l (Troponin T) beziehungsweise $\geq 0,05$ ng/l (Troponin I). Einige labordiagnostische Befunde waren aufgrund des retrospektiven Studiendesigns zum Teil unvollständig vorhanden: Das NT-proBNP war bei 11/79 Patienten (14 %) verfügbar, die Kreatin-Kinase (CK-MB) bei 64/79 Patienten (81 %), das Troponin T war bei 19/79 Patienten (24 %) verfügbar, das Troponin I bei 60/79 Patienten (76 %).

Aus den digitalen Krankenakten wurde mittels Microsoft Excel (Version 2016, Microsoft) eine Patientendatenbank in pseudo-anonymisierter Form erstellt. Eine Übersicht der in die Analyse eingeflossenen Parameter ist in *Tabelle 1* der Originalpublikation dargestellt (Isaak et al., 2023).

1.2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie und Bildanalyse

Die kardiale MRT wurde im Median 4 Tage (Interquartilsbereich [IQR] 2-6) nach Symptombeginn an einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen durchgeführt (Philips Ingenia 1.5 bzw. Philips Intera 1.5). Zum Signalempfang wurde eine Torso-16-Kanal-Spule verwendet. Als Kontrastmittelbolus wurde Gadobutrol (Gadovist, Bayer HealthCare) in einer Dosis von 0,2 mmol/kg Körpergewicht verabreicht. Das Bildgebungsprotokoll beinhaltete folgende Sequenzen:

- EKG-getriggerte balanced Steady-State Free Precession (bSSFP) Cine-Sequenz im Zwei-, Drei- und Vierkammer-Blick sowie in der kurzen Herzachse
- T2-gewichtete Short-Tau Inversion-Recovery (STIR) -Sequenz in kurzer Achse, Zweikammer-Blick und transversaler Schnittführung
- Späte Kontrastmittelanreicherung (Late Gadolinium Enhancement [LGE]) mittels segmentierter Inversion-Recovery-Gradient-Echo-Sequenz in Kurzachsen-, Zweikammer- und Vierkammeransicht

Zusätzlich wurden bei einer Subgruppe von 37 Patienten die T1- und T2-Relaxationskarten des Myokards, ein sogenanntes T1- und T2-Mapping, angefertigt (Dabir et al., 2019; Isaak et al., 2020; Luetkens et al., 2016). Das T1-Mapping wurde vor und 10 Minuten nach Kontrastmittel-Gabe enddiastolisch in drei Schichten (apikal, mittventrikulär und basal) der kurzen Achse mittels eines 3(3)3(3)5 modifizierten Look-Locker-Inversion-Recovery-Schemas (MOLLI) akquiriert. Das T2-Mapping wurde vor Kontrastmittel-Gabe enddiastolisch mittels einer 6-Echo Gradient-and-Spin-Echo (GraSE)-Sequenz in drei Schichten der kurzen Achse (apikal, mittventrikulär und basal) akquiriert. Ergänzend zur initialen Befundung der kardialen MRT erfolgte die Nachanalyse der Bilddaten durch zwei erfahrene kardiovaskuläre Radiologen (J. A. Luetkens mit 10 Jahren Erfahrung und A. Isaak mit 5 Jahren Erfahrung), die bezüglich des klinischen Verlaufs der Patienten zum Zeitpunkt der Befundung verblindet waren. Dazu wurde eine entsprechende Auswertungssoftware eingesetzt (IntelliSpace Portal Version 12, Philips Medical System).

Mittels Funktionsanalyse der Cine-Sequenzen wurde insbesondere das linksventrikuläre enddiastolische Volumen, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und der longitudinale, der zirkumferentielle sowie der radiale Strain bestimmt. Die Wandbewegungsstörungen wurden visuell beurteilt und als vorhanden oder nicht vorhanden klassifiziert. Der TTS-Typ wurde je nach Muster der Wandbewegungsstörungen in apikal, mittventrikulär, basal oder fokal eingeteilt. Die Strain-Analyse erfolgte mit der Feature Tracking Methode. Hierzu wurden die Funktionsbilder manuell in verschiedenen Herzachsen segmentiert. Anschließend wurden die endokardialen Konturen mittels Software (Image-Arena, Version 4.6, TomTec Imaging Systems) getrackt und die Strain-Werte berechnet. Die Beurteilung des myokardialen Ödems erfolgte einerseits visuell und andererseits semi-quantitativ durch die Erhebung der T2-Signalintensitätsratio. In den LGE-Sequenzen wurden potenzielle myokardiale Anreicherungen visuell bewertet. Die globalen myokardialen T1- und T2-Relaxationszeiten sowie die extrazelluläre Volumenfraktion wurden in den parametrischen Mapping-Sequenzen durch manuelles Einzeichnen einer sogenannten „Region of Interest“ in der basalen, mittventrikulären und apikalen Schicht bestimmt. Alle Untersuchungen erfolgten standardisiert unter Berücksichtigung von aktuellen Empfehlungen und unter Nutzung zentrumsspezifischer Referenzwerte (Isaak

et al., 2020; Kawel-Boehm et al., 2020; Luetkens et al., 2016; Messroghli et al., 2017). Dabei wurden basierend auf lokalen Referenzwerten für eine entzündliche Kardiomyopathie globale T1-Relaxationszeiten ≥ 1000 ms und globale T2-Relaxationszeiten $\geq 55,9$ ms als erhöht gewertet. Zudem wurde das Vorliegen von folgenden Akutkomplikationen evaluiert und als vorhanden oder nicht vorhanden klassifiziert: Pleuraerguss (>20 mm), Perikarderguss (>5 mm), rechtsventrikuläre Beteiligung und intraventrikulärer Thrombus. Repräsentative Bildbeispiele dieser Komplikationen sind in *Abbildung 3* der Originalpublikation dargestellt (Isaak et al., 2023). Basierend auf Expertenwissen wurde ein Score entworfen, der das Vorliegen dieser Komplikationen zusammenfasst, der PE²RT-Score (Pleuraerguss, Perikarderguss, rechtsventrikuläre Beteiligung, ventrikulärer Thrombus). Pro Komplikation wurde ein Punkt vergeben, sodass eine Punktzahl von 0-4 Punkten erreicht werden konnte.

1.2.3 Outcome-Analyse

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Auftreten von MACE im poststationären Verlauf. MACE wurde in dieser Studie als kombinierter Endpunkt definiert und setzte sich aus den folgenden Kriterien zusammen: der kardiovaskuläre Tod, das Neuauftreten von Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, AV-Block, Torsades des pointes, Vorhofflimmern/Vorhofflattern, inadäquate Sinustachykardie) oder die erneute Hospitalisierung aufgrund von einer akuten Herzerkrankung oder einer chronischen Herzinsuffizienz. Eine akute Herzerkrankung wurde durch das neue Auftreten folgender Symptome beziehungsweise Befunde definiert: Angina pectoris, erhöhtes Troponin (Troponin I $\geq 0,05$ ng/l; Troponin T ≥ 14 ng/l) oder neu aufgetretene EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Hebung oder -Senkung, morphologische T-Wellen-Veränderungen). Als kardiovaskulärer wurde der Tod, der als direkte Folge von Herzversagen, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen eintrat, definiert. Andere bekannte Todesursachen wurden als nicht-kardiovaskulär beziehungsweise ansonsten als unbekannt klassifiziert.

Der klinische Verlauf der Patienten und das Auftreten von MACE wurde durch lokale digitale Patientenakten mit dem Programm ORBIS (Version 08043701.01010.DACHL, Dedalus Healthcare GmbH) sowie über ambulante Dokumentationen erhoben.

1.2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit der Software Prism (Version 8.4.3; GraphPad Software Inc.) und SPSS Statistics (Version 26; SPSS Inc., IBM) durchgeführt. Ein P-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit Interquartilsbereich (IQR) dargestellt. Kategorische Variablen werden in absoluten Zahlen mit Prozentsätzen dargestellt. In der Cox-Regressionsanalyse wird die Hazard-Ratio (HR) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme wurde die Datenverteilung visuell mittels Histogramm überprüft und zusätzlich mit dem Shapiro-Wilk-Test analysiert. In Abhängigkeit vom Eintreten des primären Endpunkts (Auftreten von MACE im poststationären Verlauf) wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Die beiden Gruppen wurden für kontinuierliche Variablen mittels einfachem t-Test bei Normalverteilung, alternativ mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Unterschiede dichotomer Merkmale der Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat Test oder exaktem Test nach Fisher ermittelt. Mithilfe eines multivariablen Cox-Regressionsmodells wurde eine Risikofaktoranalyse durchgeführt und Variablen mit einem Einfluss auf das Eintreten von MACE ermittelt. Nach schrittweiser Vorwärtsselektion der signifikanten Variablen in der univariablen Analyse ($p < 0,05$) wurde ein multivariablen logistisches Regressionsmodell erstellt. Zudem wurden die Unterschiede im Auftreten von MACE je nach erreichtem PE²RT-Score mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert (Score < 2 versus ≥ 2). Ein Vergleich der beiden Kaplan-Meier-Kurven wurde mittels Log-Rank-Test vorgenommen.

1.3 Ergebnisse

Eine Übersicht von klinischen und demographischen Daten sowie kardialen MRT-Merkmalen der Patientenkohorte ist in *Tabelle 1* der Originalpublikation dargestellt (Isaak et al., 2023).

1.3.1 Patientenkollektiv

Von den 79 Patienten mit TTS waren 72 (91 %) weiblich. Der Altersdurchschnitt der Kohorte lag bei 68 ± 14 Jahren. Die häufigsten Symptome bzw. Befunde bei der Patientenaufnahme waren Thoraxschmerzen (49/79 [59 %]), Dyspnoe (39/79 [49 %]),

EKG-Veränderungen (47/79 [59 %]) und erhöhte Troponin-Werte (75/79 [95 %]). Ein vorausgehendes auslösendes Stressereignis konnte bei der Mehrheit der Patienten (53/79 [67 %]) identifiziert werden. Dieser Trigger war bei 32/79 Patienten (41 %) physischer Art und bei 21/79 (27 %) emotionaler Art (siehe *Abbildung 2* der Originalpublikation; Isaak et al., 2023). Häufige physische Trigger waren beispielsweise eine medizinische Intervention oder Operation (12/79 [15 %]), ein Sturzereignis (5/79 [6 %]) oder eine Infektion (5/79 [6 %]). Emotionale Trigger waren beispielsweise der Tod eines nahestehenden Menschen (6/79 [8 %]), eine Konfliktsituation (3/79 [4 %]) oder ein nicht genauer spezifiziertes emotional belastendes Ereignis (6/79 [8 %]). Aufgrund des initialen Verdachts auf ein akutes Koronarsyndrom erhielten nahezu alle Patienten (77/79 [97 %]) eine Koronarangiographie. Bei den übrigen Patienten (2/79 [3 %]) wurde bei NSTEMI- (Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Konstellation und TTS-typischem Befund in der transthorakalen Echokardiographie eine nicht-invasive bildgebende Abklärung mittels Kardio-Computertomographie (CT) und kardialer MRT durchgeführt. Bei 31/77 Patienten (40 %) lag eine begleitende KHK vor. Von diesen hatten 26/31 Patienten (84 %) eine nicht-obstruierende KHK und 5/31 Patienten (16 %) eine obstruierende KHK, die einer Koronarintervention bedurfte. In diesen Fällen erklärte die obstruierende KHK das Ausmaß der Wandbewegungsstörungen in der Ventrikulographie und Echokardiographie nicht. In der anschließend durchgeführten kardialen MRT konnte die Diagnose eines TTS bestätigt werden. Klinisch schwere Verläufe mit akutem kardiogenem Schock traten bei 6/79 Patienten (8 %) auf. Ein Aufenthalt auf der Überwachungs- oder Intensivstation war bei 29/79 Patienten (37 %) erforderlich und dauerte im Median 2 Tage (IQR 1-6).

1.3.2 Kardiale MRT-Parameter

Die Funktionsanalyse in der kardialen MRT ergab bei 47/79 Patienten (59 %) eine auf unter 50 % reduzierte LVEF. Durchschnittlich lag die Auswurfraction bei 46 ± 13 %. Die unterschiedlichen TTS-Typen wurden in folgenden Häufigkeiten beobachtet: apikaler Typ bei 60/79 (76 %), mittventrikulärer Typ bei 10/79 (13 %), basaler Typ bei 2/79 (3 %) und fokaler Typ bei 7/79 Patienten (9 %; siehe *Abbildung 2* der Originalpublikation; Isaak et al., 2023). Nach dem 17-Segmente Modell der American Heart Association waren im

Median 9 Segmente (IQR 5-11) von den Wandbewegungsstörungen betroffen (Cerqueira et al., 2002). In den ödemsensitiven Sequenzen zeigte sich bei nahezu allen Patienten (74/79 [95 %]) ein regional sichtbares myokardiales Ödem in den von Wandbewegungsstörungen betroffenen Segmenten. Bei den übrigen Patienten (5/79 [5 %]) konnte das korrespondierende Myokardödem semiquantitativ oder quantitativ erhoben werden. Die Kontrastmittel-Sequenzen zeigten eine fokale Anreicherung (positives LGE) bei 11/79 Patienten (14 %). Davon hatten die Läsionen in 5/79 Fällen (6 %) ein ischämisches, in 6/79 Fällen (8 %) ein nicht-ischämisches Verteilungsmuster. Alle LGE-positiven Läsionen waren außerhalb der von Wandbewegungsstörungen und Ödem betroffenen Segmente lokalisiert. In der Subgruppenanalyse von Patienten mit vorhandenen Mapping-Sequenzen war die globale T1-Relaxationszeit bei allen Patienten (37/37 [100 %]) und die globale T2-Relaxationszeit bei 36/37 Patienten (97 %) erhöht. In der kardialen MRT wurden bei 49/79 Patienten (62 %) folgende begleitende Komplikationen festgestellt: Perikarderguss bei 34/79 Patienten (43%), Pleuraerguss bei 25/79 Patienten (32 %), rechtsventrikuläre Beteiligung bei 17/79 Patienten (22 %) und intraventrikulärer Thrombus bei 7/79 Patienten (9 %). Eine grafische Übersicht der Komplikationen findet sich in *Abbildung 2* der Originalpublikation (Isaak et al., 2023). Daraus resultierte ein PE²RT-Score von 0 Punkten bei 30/79 (38 %), 1 Punkt bei 28/79 (35 %), 2 Punkten bei 12/79 (15 %), 3 Punkten bei 6/79 (8 %) und 4 Punkten bei 3/79 Patienten (4 %).

1.3.3 Outcome

In der Nachbeobachtungszeit (Median 13,3 Monate [IQR 0,4-36,0]) kam es zu insgesamt 17 MACE bei 14/79 Patienten (18 %; siehe *Abbildung 2* und *Tabelle 2* der Originalpublikation; Isaak et al., 2023). MACE traten im Median 10,2 Monate (IQR 2,1-32,5) nach der initialen kardialen MRT-Untersuchung auf. 9/79 Patienten (11 %) wurden aufgrund von akuten kardialen Symptomen und 4/79 Patienten (5 %) aufgrund von Symptomen einer chronischen Herzinsuffizienz erneut ins Krankenhaus aufgenommen. 6/79 Patienten (8 %) stellten sich mit neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen vor: 3/6 Patienten (50 %) mit ventrikulärer Arrhythmie, 2/6 (33 %) mit supraventrikulärer Arrhythmie und 1/6 Patienten (17 %) mit AV-Block dritten Grades. Konsekutiv wurde bei

2/6 Patienten (33 %) ein implantierbarer Kardioverter/Defibrillator und bei 1/6 Patienten (17 %) ein Herzschrittmacher implantiert. 2/79 Patienten (3 %) erlitten ein TTS-Rezidiv. 1/79 Patienten (1 %) hatte einen Schlaganfall. Die Gesamtmortalität lag während der Nachbeobachtungszeit bei 5 % (4/79 Patienten). Bei 1/79 Patienten (1 %) wurde eine kardiale Todesursache festgestellt, 2/79 (3 %) starben an septischem Multiorganversagen. Bei einem weiteren Patienten (1 %) blieb die Todesursache unklar.

Innerhalb der demographischen, klinischen und laborchemischen Daten ergaben sich folgende signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne MACE: Patienten, die von MACE betroffen waren, hatten häufiger Diabetes mellitus als Patienten ohne MACE (6/14 [43 %] mit MACE vs. 11/65 [17 %] ohne MACE; $p=0,032$). Zudem waren Patienten mit MACE häufiger einem physischen Trigger (11/14 [79 %] mit MACE vs. 21/65 [32 %] ohne MACE; $p=0,001$) oder keinem bekannten Trigger (1/14 [7 %] mit MACE vs. 25/26 [39 %] ohne MACE; $p=0,02$) ausgesetzt. Von MACE betroffene Patienten zeigten im Vergleich zu Patienten ohne MACE eine veränderte Hämodynamik: Sie hatten durchschnittlich eine höhere Herzfrequenz (82 ± 19 bpm mit MACE vs. 70 ± 13 bpm ohne MACE; $p=0,004$) während der kardialen MRT-Untersuchung und eine niedrigere LVEF (40 ± 14 % mit MACE vs. 48 ± 12 % ohne MACE; $p=0,03$). Zudem hatten sie in der semiquantitativen Ödem-Bestimmung eine niedrigere T2-Signalintensitätsratio ($1,8\pm 0,3$ mit MACE vs. $2,2\pm 0,5$ ohne MACE; $p=0,01$). Das Vorliegen eines Perikardergusses (12/14 [86 %] mit MACE vs. 22/65 [33 %] ohne MACE; $p<0,001$), eines Pleuraergusses (10/14 [71 %] mit MACE vs. 15/65 [23 %] ohne MACE; $p<0,001$), eines intraventrikulären Thrombus (4/14 [29 %] mit MACE vs. 3/65 [5 %] ohne MACE; $p=0,004$) und einer rechtsventrikulären Beteiligung (8/14 [57 %] mit MACE vs. 9/65 [14 %] ohne MACE; $p<0,001$) war mit dem Auftreten von MACE assoziiert. Diese Akutkomplikationen waren in dem Patientenkollektiv regelmäßig zu beobachten: 49/79 Patienten (62 %) waren von mindestens einer, 21/79 (27 %) von mindestens zwei dieser Komplikationen betroffen. Der mediane PE²RT-Score bei von MACE betroffenen Patienten war höher als bei nicht von MACE betroffenen Patienten (2 Punkte [IQR 2-3] vs. 1 Punkt [IQR 0-1]; $p<0,001$). Keiner der Patienten mit einem PE²RT-Score von 0 Punkten (30/79 [38 %]) war im Verlauf von einem MACE betroffen (0/30 [0 %]).

In der univariablen Cox-Regressionsanalyse waren das Vorliegen von Diabetes mellitus sowie ein physischer TTS-Trigger mit dem Auftreten von MACE assoziiert. Zudem gab es einen Zusammenhang zwischen MACE und den kardialen MRT-Parametern Herzfrequenz, LVEF, T2-Signalintensitätsratio sowie dem Vorliegen von einem Perikarderguss, Pleuraerguss, Ventrikel-Thrombus und einer rechtsventrikulären Beteiligung. Darüber hinaus konnte eine Assoziation zwischen dem Auftreten von MACE und dem PE²RT-Score gezeigt werden (HR pro Punkt im PE²RT-Score: 2,44; KI: 1,62-3,68; $p < 0,001$; HR für einen PE²RT-Score ≥ 2 : 15,68; KI: 3,51-70,10; $p < 0,001$). Eine Übersicht der univariablen Cox-Regressionsanalyse für das Auftreten von MACE in der Nachbeobachtungszeit ist in *Tabelle 3* der Originalpublikation dargestellt (Isaak et al., 2023). Im multivariablen Regressionsmodell mit schrittweiser Vorwärtsselektion zeigte sich ein PE²RT-Score ≥ 2 als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von MACE bei einer Hazard-Ratio von 7,98 (KI 1,34-47,40; $p = 0,02$ [siehe *Tabelle 4* der Originalpublikation; Isaak et al., 2023]).

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der kumulativen Inzidenz von MACE nach Stratifizierung der Patienten anhand des PE²RT-Scores (≥ 2 Punkte vs. < 2 Punkte; Log-Rank-Test: $p < 0,001$). Eine Abbildung der Kaplan-Meier-Kurven ist in *Abbildung 5* der Originalpublikation dargestellt (Isaak et al., 2023).

1.4 Diskussion

Trotz gesteigertem Interesse am Outcome von TTS-Patienten sind Daten zur langfristigen Prognose spärlich vorhanden und inkonsistent. Ziel dieser Studie war es, möglichst einfache kardiale MRT-Parameter zu finden, die mit der langfristigen Prognose von Patienten mit TTS assoziiert sind. Die Studienergebnisse zeigen, dass es bei unserem Patientenkollektiv einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MACE und dem Auftreten von Begleitkomplikationen (Pleuraerguss, Perikarderguss, rechtsventrikuläre Beteiligung und Ventrikel-Thrombus) gibt. Diese Komplikationen können in der kardialen MRT relativ einfach visuell ohne den Aufwand quantitativer Analysen detektiert werden. Die Erfassung dieser Komplikationen mittels PE²RT-Score könnte sich im klinischen Alltag dazu eignen, eine schnelle Risikostratifizierung bezüglich der Prognose von Patienten mit TTS vorzunehmen.

Die Studiendaten zur langfristigen Prognose von TTS variieren in der bestehenden Literatur: Lange ging man davon aus, dass die Erkrankung grundsätzlich günstig verlaufe, da sich die myokardiale Pumpfunktion bei den meisten Patienten kurz- bis mittelfristig wieder erholt (Eitel et al., 2011). In den letzten Jahren zeigten einige große Multicenter-Studien jedoch ein schlechteres Outcome bei Patienten mit TTS, als es zuvor angenommen wurde (Ghadri et al., 2018c; Templin et al., 2015). So zeigten Ghadri et al. (2018a) in einer Registerstudie eine ähnliche Langzeitmortalität bei Patienten mit TTS wie bei einer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe von Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris. In einer Studie von Stiermaier et al. (2016) war die Langzeitmortalität von TTS-Patienten sogar höher als in einer alters- und geschlechtsgleichen Patientenkohorte mit ST-Hebungsinfarkt. In der vorliegenden Studie lag die Inzidenz von MACE bei etwa 18 % (mediane Nachbeobachtungszeit: 13,3 Monate [IQR 0,4-36,0]) und die Gesamtmortalität bei etwa 5 %. Vergleichbare Ergebnisse legten Citro et al. (2019) in einer Studie vor, die auf einer ähnlichen Definition von MACE basiert (Gesamt-Inzidenz von MACE: 16,6 %; Gesamtmortalität: 7,4 %; mediane Nachbeobachtungszeit: 26,5 Monate). Die Gesamtmortalität ist in einigen Studien höher als im Patientenkollektiv dieser Studie: Stiermaier et al. (2020) zeigen eine Gesamtmortalität von 16 % (mediane Nachbeobachtungszeit: 3 Jahre [IQR 1,6-5,3]). Die längere Nachbeobachtungszeit ist ein möglicher Erklärungsansatz dieses Unterschieds. Insgesamt liegt die Gesamtmortalität in unserem Patientenkollektiv innerhalb des Spektrums der beschriebenen Gesamtsterblichkeitsraten vorheriger Studien.

Klinische und bildgebende Parameter sind zur Prognoseabschätzung des TTS von erheblichem Interesse. Einige Studien belegen den Einfluss klinischer (beispielsweise Alter, Geschlecht, physischer TTS-Trigger, kardiogener Schock) und bildgebender Parameter (beispielsweise LVEF, rechtsventrikuläre Beteiligung, nicht-apikaler TTS-Typ) auf das Outcome bei TTS (Di Vece et al., 2019; Ghadri et al., 2018c; Kagiya et al., 2016; Pelliccia et al., 2019; Uribarri et al., 2019). Diese Studien basieren zum Großteil auf echokardiographischer Bildgebung. Kardiale MRT-Parameter flossen in diese Prognose-Analysen nicht ein.

Eine Studie zur prognostischen Aussagekraft von Strain-Parametern beim TTS demonstrierte einen Zusammenhang zwischen dem longitudinalen Strain und der

Langzeit-Mortalitätsrate (Stiermaier et al., 2020). In einem multivariablen Regressionsmodell unter Einbezug klinischer Merkmale bestätigte sich der myokardiale Strain jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor (Stiermaier et al., 2020). In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen einem veränderten Strain und der Langzeit-Mortalität nachgewiesen werden.

In der Akutphase des TTS können mitunter lebensbedrohliche Komplikationen auftreten (Ghadri et al., 2018c). Die kardiale MRT eignet sich, um einige solcher Komplikationen wie Pleuraergüsse, Perikardergüsse, intraventrikuläre Thromben und eine rechtsventrikuläre Beteiligung verlässlich darzustellen. Dazu genügt im Regelfall eine visuelle Auswertung der standardmäßig akquirierten Cine-Sequenzen, ohne dass quantitative Analysen oder zeitaufwendige Nachbearbeitungen erforderlich sind (Ojha et al., 2020). Die beobachtete Häufigkeit derartiger Komplikationen in dieser Studie stimmt weitgehend mit anderer, auf kardialer MRT basierender Literatur, überein (Eitel et al., 2011; Stiermaier et al., 2020). Eine rechtsventrikuläre Beteiligung des TTS tritt laut Literatur bei etwa 18-34 % der Fälle auf (Lyon et al., 2016). Echokardiographisch ist der rechte Ventrikel häufig nur schwierig darzustellen, was möglicherweise erklärt, warum die rechtsventrikuläre Beteiligung bei TTS lange Zeit nicht systematisch erfasst worden ist. Haghi et al. (2006) beschrieben in einer kardialen MRT-Studie mit relativ kleinem Patientenkollektiv (34 Patienten) eine Assoziation der rechtsventrikulären Beteiligung mit einer herabgesetzten systolischen Pumpfunktion und dem Auftreten von Pleuraergüssen. Die Autoren erklärten sich diesen Zusammenhang pathophysiologisch mit erhöhten systemisch-venösen und pulmonal-venösen Druckverhältnissen, bedingt durch eine rechts- beziehungsweise linksventrikuläre Pumpfunktionseinschränkung. Darüber hinaus zeigten Kagiya et al. (2016) in einer echokardiographischen Studie an einem Patientenkollektiv von 113 Patienten, dass eine rechtsventrikuläre Beteiligung beim TTS mit einer schlechteren Prognose einherging. Diese Studie steht im Einklang mit den eben genannten Ergebnissen; sie zeigt neben der rechtsventrikulären Beteiligung aber auch eine Assoziation zwischen weiteren visuell erhebbaren Komplikationen (Pleuraergüssen, Perikardergüssen, rechtsventrikulärer Beteiligung und intraventrikulärem Thrombus) und dem Auftreten von MACE. Diese vier Komplikationen zusammengefasst als PE²RT-Score zeigten in der univariablen Analyse eine Assoziation mit dem Auftreten von MACE (HR 2,44; KI: 1,62-3,68; p<0,001). Im multivariablen Regressionsmodell zeigte sich ein PE²RT-

Score von ≥ 2 Punkten als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von MACE (HR 7,98; KI: 1,34-47,40; $p=0,02$). Zudem zeigte die Kaplan-Meier Analyse, dass zwei oder mehr PE²RT-Merkmale mit dem Event-freien „Überleben“ assoziiert waren.

Es gibt einige Studien zu Outcome-Scores, die sich primär mit der kurzfristigen Risikostratifizierung beim TTS beschäftigen. So entwickelten Santoro et al. (2019) in einer internationalen multizentrischen Studie den GEIST-Score (German and Italian Stress Cardiomyopathy) zur frühen Risikostratifizierung beim TTS (Prognoseabschätzung von Komplikationen noch während des Krankenhausaufenthalts). Auch bekannte und klinisch etablierte Risiko-Scores konnten in einigen Studien das langfristige Outcome beim TTS prognostizieren: Parodi et al. (2017) konstatierten, dass der CHA₂DS₂-VASc-Score die Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen und der Gesamtsterblichkeit ermöglichte. Scudiero et al. (2020) fanden eine prognostische Relevanz des GRACE-Risiko-Scores (Global Registry of Acute Coronary Events) für die Prädiktion von Gesamtmortalität sowie von kardio- und zerebrovaskulären Events. Die genannten Scores beziehen sich jedoch entweder auf eine frühe Risikostratifizierung von TTS oder sie basieren auf Funktionsparametern, die komplex zu messen sind und deshalb je nach Zentrum oder sogar Untersucher variieren können. In der Echokardiographie sind beispielsweise nicht-apikale TTS-Typen sowie die rechtsventrikuläre Beteiligung schwierig zu identifizieren. Diese haben aber eine prognostische Relevanz (Ghadri et al., 2018c; Kagiya et al., 2016). Im Gegensatz dazu sind diese Veränderungen in der kardialen MRT meist eindeutig und untersucherunabhängig bestimmbar. Insgesamt wurden kardiale MRT-Parameter in den meisten vorangegangenen Outcome-Studien jedoch nicht berücksichtigt.

Ein Myokardödem ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium in der Abklärung bei Verdacht auf ein TTS (Eitel et al., 2011). In 94 % der Fälle konnte es in dieser Studie visuell festgestellt werden. War das nicht der Fall, so konnte das myokardiale Ödem mittels T2-Signal-Intensitäts-Ratio beziehungsweise T2-Mapping-Verfahren quantitativ nachgewiesen werden. Die Werte der T2-Signalintensitätsratio waren in der Gruppe mit MACE niedriger (das Ödem war also weniger stark ausgeprägt) als in der Gruppe ohne MACE. Das könnte analog zu anderen Studien über nicht-ischämische Kardiomyopathien ein Zeichen für eine eingeschränkte Reversibilität der bestehenden

Herzmuskelschädigung sein, die mit einer potenziell eingeschränkten beziehungsweise verlängerten Erholungszeit und einer schlechteren Langzeitprognose einhergeht (Aquaro et al., 2019; Friedrich, 2010).

In der Subgruppe mit Mapping-Parametern wurden bei fast allen Patienten (97 %) verlängerte T1- und T2-Relaxationszeiten festgestellt. Jedoch gab es keine Assoziation zwischen verlängerten Relaxationszeiten und MACE. Womöglich war die Stichprobengröße zu klein und somit die Anzahl der MACE zu niedrig, um einen signifikanten Unterschied festzustellen.

Die Limitationen dieser Studie ergeben sich vor allem durch das retrospektive Studiendesign. Dadurch sind die erhobenen Daten zum Teil unvollständig, was die Studienergebnisse beeinflussen könnte. So waren beispielsweise die laborchemischen Parameter des Patientenkollektivs sowie Mapping-Daten unvollständig vorhanden (siehe Material und Methoden). Gleichzeitig könnten im retrospektiven Setting potenziell aufgetretene MACE nicht erfasst worden sein (z.B. bei Anbindung des Patienten in einem neuen Zentrum oder einem neuen Hausarzt nach Umzug), was zu einer Unterschätzung der Eventrate führen kann. Die niedrige Inzidenz des TTS führt zu einer insgesamt relativ geringen Größe der Kohorte. Dadurch ist die multivariable Regressionsanalyse anfällig für Overfitting. Das untersuchte Patientenkollektiv ist möglicherweise zu klein, um von einer Allgemeinverbindlichkeit unserer Ergebnisse auszugehen. Sie sind daher als Hypothesen-generierend zu betrachten und an einer größeren Patientenkohorte unter dem Einfluss von anderen klinischen und bildgebenden Parametern zu überprüfen. Dazu geeignet wäre idealerweise eine multizentrische prospektive Studie mit einer zusätzlichen Validierungs-Kohorte.

1.5 Zusammenfassung

Das TTS ist ein akutes Herzinsuffizienz-Syndrom, welches sich typischerweise durch zirkuläre Wandbewegungsstörungen mit einer apikalen Erweiterung des linken Ventrikels äußert, welche definitionsgemäß das Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie (Ghadri et al., 2018b) überschreitet. Die kardiale MRT spielt in der Diagnostik der Erkrankung eine wesentliche Rolle, da sie eine Differenzierung zwischen TTS und anderen akuten myokardialen Erkrankungen ermöglicht. Zudem sind einige

Komplikationen der Erkrankung in der kardialen MRT verlässlich nachweisbar (Ghadri et al., 2018c; Jensch et al., 2021; Plácido et al., 2016; Sörensson et al., 2021). Neue Erkenntnisse zur Prognose des TTS führen zunehmend zu einem Paradigmenwechsel: Während man lange von einer weitestgehend günstigen Prognose des TTS ausging, demonstrieren neuere Studien eine ähnliche Langzeitmortalität wie beim Myokardinfarkt (Ghadri et al., 2018a; Stiermaier et al., 2016).

Ziel dieser Studie war es, die prognostische Aussagekraft von kardialen MRT-Merkmalen bei TTS zu analysieren. Dazu wurden klinische und bildgebende Daten von 79 Patienten, bei denen zwischen November 2007 und Januar 2021 bei Verdacht auf TTS eine kardiale MRT am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt wurde, retrospektiv analysiert. Insbesondere das Auftreten von den Begleitkomplikationen Pleuraerguss, Perikarderguss, rechtsventrikuläre Beteiligung und Ventrikel-Thrombus wurde in der kardialen MRT untersucht. Hieraus wurde ein Summenscore, der PE²RT-Score gebildet. Als primärer Outcome-Parameter wurde das Auftreten von MACE definiert. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,3 Monaten traten bei 14/79 Patienten (18 %) MACE auf. Patienten, die von MACE betroffen waren, hatten einen höheren PE²RT-Score als Patienten, die nicht von MACE betroffen waren (Median 2 Punkte [IQR 2–3] mit MACE vs. Median 1 Punkt [IQR 0–1] ohne MACE; $p < 0,001$). In der multivariablen Regressionsanalyse zeigte sich ein PE²RT-Score von ≥ 2 Punkten als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von MACE. Diese Hypothesen-generierenden Ergebnisse müssen an einer größeren Patientenkohorte unter dem Einfluss von anderen klinischen und bildgebenden Parametern überprüft werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Erhebung des PE²RT-Scores mittels der kardialen MRT eine einfache und schnelle prognostische Risikostratifizierung bei Patienten mit TTS erlauben kann. Eine solche Outcome-Evaluation könnte die Einschätzung der Prognose von TTS erleichtern und damit die individuelle Nachbeobachtung von Patienten mit TTS beeinflussen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Aikawa Y, Noguchi T, Morita Y, Tateishi E, Kono A, Miura H, Komori Y, Asaumi Y, Fukuda T, Yasuda S. Clinical impact of native T1 mapping for detecting myocardial impairment in takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 1147–1155

Alashi A, Isaza N, Faulx J, Popovic ZB, Menon V, Ellis SG, Faulx M, Kapadia SR, Griffin BP, Desai MY. Characteristics and Outcomes of Patients With Takotsubo Syndrome: Incremental Prognostic Value of Baseline Left Ventricular Systolic Function. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e016537

Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, Monti L, Dellegrottaglie S, Moro C, Lanzillo C, Scatteia A, Di Roma M, Pontone G, Perazzolo Marra M, Barison A, Di Bella G. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2439–2448

Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, Wright RS, Rihal CS. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94: 343–346

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539–542

Citro R, Radano I, Parodi G, Di Vece D, Zito C, Novo G, Provenza G, Bellino M, Prota C, Silverio A, Antonini-Canterin F, Rigo F, Vriz O, Galasso G, Bossone E, Salerno-Uriarte J, Piscione F. Long-term outcome in patients with Takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 781–789

Dabir D, Luetkens J, Kuetting DLR, Feisst A, Isaak A, Schild HH, Thomas D. Cardiac magnetic resonance including parametric mapping in acute Takotsubo syndrome: Preliminary findings. *Eur J Radiol* 2019; 113: 217–224

Di Vece D, Citro R, Cammann VL, Kato K, Gili S, Szawan KA, Micek J, Jurisic S, Ding KJ, Bacchi B, Schwyzer M, Candreva A, Bossone E, D'Ascenzo F, Sarcon A, Franke J, Napp LC, Jaguszewski M, Noutsias M, Münzel T, Knorr M, Heiner S, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Pieske BM, Rajan L, Michels G, Pfister R, Cuneo A, Jacobshagen C, Hasenfuß G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Banning A, Cuculi F, Kobza R, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KEJ, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, El-Battrawy I, Akin I, Borggrefe M, Gilyarova E, Shilova A, Gilyarov M, Horowitz J, Kozel M, Tousek P, Widimský P, Winchester DE, Ukena C, Di Mario C, Prasad A, Böhm M, Bax JJ, Lüscher TF, Ruschitzka F, Ghadri JR, Templin C. Outcomes Associated With Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2019; 139: 413–415

Eitel I, Knobelsdorff-Brenkenhoff F von, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011; 306: 277–286

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

Friedrich MG. Myocardial edema--a new clinical entity? *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 292–296

Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, Seifert B, Jaguszewski M, Sarcon A, Neumann CA, Geyer V, Prasad A, Bax JJ, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 335–340

Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, Candreva A, Ding KJ, Micek J, Szawan KA, Bacchi B, Bianchi R, Levinson RA, Wischnewsky M, Seifert B, Schlossbauer SA, Citro R, Bossone E, Münzel T, Knorr M, Heiner S, D'Ascenzo F, Franke J, Sarcon A, Napp LC, Jaguszewski M, Noutsias M, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Pieske BM, Rajan L, Michels G, Pfister R, Cuneo A, Jacobshagen C, Hasenfuß G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-

Dullaëus RC, Banning A, Cuculi F, Kobza R, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KEJ, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, El-Battrawy I, Akin I, Borggrefe M, Horowitz J, Kozel M, Tousek P, Widimský P, Gilyarova E, Shilova A, Gilyarov M, Winchester DE, Ukena C, Bax JJ, Prasad A, Böhm M, Lüscher TF, Ruschitzka F, Templin C. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018a; 72: 874–882

Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018b; 39: 2032–2046

Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J* 2018c; 39: 2047–2062

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

Iacucci I, Carbone I, Cannavale G, Conti B, Iampieri I, Rosati R, Sardella G, Frustaci A, Fedele F, Catalano C, Francone M. Myocardial oedema as the sole marker of acute injury in Takotsubo cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance (CMR) study. *La Radiol Med* 2013; 118: 1309–1323

Isaak A, Bratz J, Kravchenko D, Mesropyan N, Eckardt I, Bischoff LM, Weinhold L, Kuetting D, Pieper CC, Attenberger U, Zimmer S, Luetkens JA. A novel and simple cardiac magnetic resonance score (PE2RT) predicts outcome in takotsubo syndrome. *Eur Radiol* 2023

Isaak A, Praktijnjo M, Jansen C, Faron A, Sprinkart AM, Pieper CC, Chang J, Fimmers R, Meyer C, Dabir D, Thomas D, Trebicka J, Attenberger U, Kuetting D, Luetkens JA. Myocardial Fibrosis and Inflammation in Liver Cirrhosis: MRI Study of the Liver-Heart Axis. *Radiology* 2020; 297: 51–61

Jensch P-J, Stiermaier T, Eitel I. Takotsubo Syndrome-Is There a Need for CMR? *Curr Heart Fail Rep* 2021; 18: 200–210

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

Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, Captur G, Francois CJ, Jerosch-Herold M, Salerno M, Teague SD, Valsangiacomo-Buechel E, van der Geest RJ, Bluemke DA. Reference ranges ("normal values") for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; 22: 87

Luetkens JA, Homsy R, Sprinkart AM, Doerner J, Dabir D, Kuetting DL, Block W, Andrié R, Stehning C, Fimmers R, Gieseke J, Thomas DK, Schild HH, Naehle CP. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 154–161

Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, Sheppard MN, Figtree GA, Parodi G, Akashi YJ, Ruschitzka F, Filippatos G, Mebazaa A, Omerovic E. 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* 2016; 18: 8–27

Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 75

Murugiah K, Wang Y, Desai NR, Spatz ES, Nuti SV, Dreyer RP, Krumholz HM. Trends in Short- and Long-Term Outcomes for Takotsubo Cardiomyopathy Among Medicare Fee-for-Service Beneficiaries, 2007 to 2012. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 197–205

Núñez-Gil IJ, Molina M, Bernardo E, Ibañez B, Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC, Vivas D, Feltes G, Luaces M, Alonso J, Zamorano J, Macaya C, Fernández-Ortiz A. Tako-tsubo syndrome and heart failure: long-term follow-up. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65: 996–1002

Ojha V, Khurana R, Ganga KP, Kumar S. Advanced cardiac magnetic resonance imaging in takotsubo cardiomyopathy. *Br J Radiol* 2020; 93: 20200514

Parodi G, Scudiero F, Citro R, Silverio A, Bellandi B, Zito C, Antonini-Canterin F, Rigo F, Zocchi C, Bossone E, Salerno-Uriarte J, Piscione F, Di Mario C. Risk Stratification Using the CHA2DS2-VASc Score in Takotsubo Syndrome: Data From the Takotsubo Italian Network. *J Am Heart Assoc* 2017; 6

Pelliccia F, Pasceri V, Patti G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, Camici PG. Long-Term Prognosis and Outcome Predictors in Takotsubo Syndrome: A Systematic Review and Meta-Regression Study. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 143–154

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

Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R, Stone GW. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: 343–348

Santoro F, Núñez Gil IJ, Stiermaier T, El-Battrawy I, Guerra F, Novo G, Guastafierro F, Tarantino N, Novo S, Mariano E, Romeo F, Romeo F, Capucci A, Bahlmann E, Zingaro M, Cannone M, Caldarola P, Marchetti MF, Montisci R, Meloni L, Thiele H, Di Biase M, Almendro-Delia M, Sionis A, Akin I, Eitel I, Brunetti ND. Assessment of the German and Italian Stress Cardiomyopathy Score for Risk Stratification for In-hospital Complications in Patients With Takotsubo Syndrome. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 892–899

Scudiero F, Arcari L, Cacciotti L, Vito E de, Marcucci R, Passaseo I, Limite LR, Musumeci MB, Autore C, Citro R, Bossone E, Sanna GD, Bacchi B, Volpe M, Di Mario C, Parodi G. Prognostic relevance of GRACE risk score in Takotsubo syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 721–728

Sörensson P, Ekenbäck C, Lundin M, Agewall S, Bacsovcics Brolin E, Caidahl K, Cederlund K, Collste O, Daniel M, Jensen J, Y-Hassan S, Henareh L, Hofman-Bang C, Lyngå P, Maret E, Sarkar N, Spaak J, Winnberg O, Ugander M, Tornvall P. Early Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 1774–1783

Stiermaier T, Busch K, Lange T, Pätz T, Meusel M, Backhaus SJ, Frydrychowicz A, Barkhausen J, Gutberlet M, Thiele H, Schuster A, Eitel I. Prognostic Value of Different CMR-Based Techniques to Assess Left Ventricular Myocardial Strain in Takotsubo Syndrome. *J Clin Med* 2020; 9: 3882

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

Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Schultheiss H-P, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Böhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck K-H, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KEJ, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Lüscher TF. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 929–938

Uribarri A, Núñez-Gil IJ, Conty DA, Vedia O, Almendro-Delia M, Duran Cambra A, Martín-García AC, Barrionuevo-Sánchez M, Martínez-Sellés M, Raposeiras-Roubín S, Guillén M, García Acuña JM, Matute-Blanco L, Linares Vicente JA, Sánchez Grande Flecha A, Andrés M, Pérez-Castellanos A, Lopez-Pais J. Short- and Long-Term Prognosis of

Patients With Takotsubo Syndrome Based on Different Triggers: Importance of the Physical Nature. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013701

2. Veröffentlichung

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Isaak A, Bratz J, Kravchenko D, Mesropyan N, Eckardt I, Bischoff LM, Weinhold L, Kuetting D, Pieper CC, Attenberger U, Zimmer S, Luetkens JA. A novel and simple cardiac magnetic resonance score (PE2RT) predicts outcome in takotsubo syndrome. Eur Radiol 2023

<https://doi.org/10.1007/s00330-023-09543-x>

3. Danksagung

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer Alexander Isaak sowie meinem Doktorvater Julian Luetkens für die hervorragende und geduldige Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem danke ich von ganzem Herzen meinem Partner Nico Hoffmeister, meiner guten Freundin und ärztlichen Kollegin Leonie Molitor sowie meiner Mutter, die mich in allen Phasen der Erstellung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben.