

Kardiale Magnetresonanztomografie bei fokalem Takotsubo-Syndrom

Morphologische und funktionelle Merkmale

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Mirko Timon Lüftner

aus Bremen

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Julian Alexander Luetkens
2. Gutachter: Prof. Dr. Guido Hartmut Fechner

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2026

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.1 Einleitung	5
1.2 Material und Methoden	6
1.2.1 Patient*innenkollektiv und klinische Daten	6
1.2.2 MRT-Untersuchungstechnik und Bilddatenanalyse	8
1.2.3 Follow-Up Daten	9
1.2.4 Statistische Auswertung	10
1.3 Ergebnisse	10
1.3.1 Klinische Merkmale	10
1.3.2 Kardiale MRT-Merkmale	11
1.3.3 Follow-Up Analyse	12
1.4 Diskussion	13
1.5 Zusammenfassung	16
1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	17
2. Veröffentlichungen	20
3. Erklärung zum Eigenanteil	21
4. Danksagung	22
5. Publikationen (PDF-Version)	23

Abkürzungsverzeichnis

BSSFP	Balanced Steady-State Free Precession
CK-MB	Creatinkinase-Myokardtyp
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
IQR	Interquartilsabstand (Engl. Interquartile Range)
LGE	Späte Kontrastmittelanreicherung (Engl. Late Gadolinium Enhancement)
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (Engl. Major Adverse Cardiovascular Events)
MRT	Magnetresonanztomografie
NT-proBNP	N-terminales Pro Brain Natriuretisches Peptid
RIVA	Ramus interventricularis anterior
STIR	Short-Tau Inversion-Recovery
TTS	Takotsubo-Syndrom

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Beim Takotsubo-Syndrom (TTS) handelt es sich um ein akut einsetzendes Krankheitsbild, das durch meist reversible linksventrikuläre Wandbewegungsstörungen und eine damit einhergehende Einschränkung der Pumpfunktion des Herzens gekennzeichnet ist. Rund 80 % aller Betroffenen sind Frauen im Alter von über 50 Jahren und häufige Auslöser sind starke psychische oder physische Ereignisse (Templin et al., 2015). Mit Symptomen wie Angina Pectoris oder Dyspnoe ähnelt die klinische Präsentation dabei stark der des akuten Koronarsyndroms. Laborchemisch lassen sich häufig erhöhte kardiale Biomarker wie z. B. Troponin-T oder Creatinkinase-MB (CK-MB) nachweisen und im Elektrokardiogramm (EKG) können ST-Streckenhebungen auftreten (Ghadri et al., 2018a; Namgung, 2014).

Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit zu anderen akuten myokardialen Erkrankungen ist die Diagnostik des TTS eine Herausforderung und erfordert den Einsatz verschiedener apparativer Untersuchungsmethoden wie EKG, Koronarangiografie, Echokardiografie sowie kardialer Magnetresonanztomografie (MRT) (Ghadri et al., 2018b). Ein wichtiges Kriterium ist dabei das Vorhandensein von Wandbewegungsstörungen, die nicht oder nur unvollständig durch eine myokardiale Ischämie, bedingt durch Koronarstenosen, erklärt werden können (Templin et al., 2015). Die kardiale MRT nimmt in der Diagnosesicherung einen besonderen Stellenwert ein, da sie neben der präzisen Funktionsbeurteilung des Herzens auch eine Gewebecharakterisierung ermöglicht. Dadurch gelingt der Ausschluss von Differenzialdiagnosen wie der Myokarditis oder ischämischen Herzerkrankungen (Ojha et al., 2020; Plácido et al., 2016).

Je nach Lokalisation der Wandbewegungsstörungen lässt sich das TTS morphologisch in vier Varianten einteilen. Während bei der apikalen, mittventrikulären und basalen Variante die Wandbewegungsstörungen die gesamte Zirkumferenz des linken Ventrikels auf der jeweiligen Ebene betreffen, sind sie bei der fokalen Variante auf ein kleines, regional begrenztes Areal beschränkt. Die fokale Variante stellt dabei mit einer Häufigkeit von $\leq 1,5$ % die mit Abstand seltenste Form des TTS dar (Templin et al., 2015). Die Merkmale der kardialen MRT bei den häufigeren TTS-Varianten wurden in multiplen Studien bereits

ausführlich untersucht (Amin et al., 2020; Athanasiadis et al., 2013; Ghadri et al., 2018b; Jensch et al., 2021; Plácido et al., 2016; Zghyer et al., 2021). Für die fokale Variante liegen vergleichbare Daten bisher nicht vor.

Das Ziel dieser Studie war, die morphologischen und funktionellen Merkmale des fokalen TTS in der kardialen MRT zu analysieren und dabei das segmentale Verteilungsmuster der Wandbewegungsstörungen zu untersuchen, um daraus neue diagnostische Implikationen abzuleiten und zu einer verbesserten Charakterisierung dieser Entität beizutragen.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Patient*innenkollektiv und klinische Daten

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Bonn bescheinigte auf ihrer Sitzung am 22.09.2025, dass für das vorliegende Forschungsprojekt keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken zu erheben sind.

Diese retrospektive Beobachtungsstudie erfolgte am Universitätsklinikum Bonn. Es wurden alle Patient*innen in der radiologischen Datenbank der Klinik identifiziert, die während eines stationären Aufenthaltes mit dem klinischen Verdacht auf ein TTS oder myokardiales Stunning eine kardiale MRT erhalten haben. Der Begriff des myokardialen Stunnings wurde in die initiale Auswertung mit einbezogen, da es sich dabei um ein Syndrom passagerer Myokardinsuffizienz handelt, das klinisch eng mit dem TTS verwandt ist und im klinischen Sprachgebrauch nicht immer eindeutig von diesem abgegrenzt wird (Lombardi et al., 2021). Einschlusskriterium war die gesicherte Diagnose eines fokalen TTS in der kardialen MRT.

Dieses wurde auf Grundlage der internationalen Takotsubo-Diagnosekriterien definiert (Ghadri et al., 2018a; Isaak et al., 2023). Das wichtigste diagnostische Kriterium war dabei das Vorliegen einer fokalen linksventrikulären Wandbewegungsstörung, die nicht die gesamte Zirkumferenz des linken Ventrikels betrifft. Ein weiteres Kriterium war das Vorliegen eines mit der Wandbewegungsstörung assoziierten fokalen Myokardödems ohne Anzeichen einer starken späten Kontrastmittelanreicherung (engl. late gadolinium enhancement, LGE), die wiederum auf eine Infarktnarbe oder eine Myokarditis hindeuten

kann. Eine begleitende koronare Herzkrankheit war kein generelles Ausschlusskriterium, jedoch wurden Patient*innen mit signifikanter Koronararterienstenose ($\geq 50\%$ für den Hauptstamm der linken Koronararterie und $\geq 70\%$ für alle weiteren Koronargefäße, nachweislich Koronarangiografie) von der Studie ausgeschlossen, ebenso Patient*innen, bei denen eine perkutane koronare Intervention zum Zeitpunkt des studienrelevanten kardialen Ereignisses durchgeführt wurde (Neglia et al., 2015). Patient*innen mit anderen Diagnosen in der kardialen MRT (z. B. Myokarditis oder akuter Myokardinfarkt) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patient*innen mit einer fokalen Myokardnarbe im LGE wurden nur eingeschlossen, wenn die Lokalisation dieser Narbe nicht mit der von Wandbewegungsstörung und Ödem übereinstimmte (Ghadri et al., 2018a). Alle erhobenen Daten wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Diese bestand aus Patient*innen mit einer unauffälligen Anamnese bezüglich Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die in der kardialen MRT keinerlei strukturelle oder funktionelle Anomalien aufwiesen.

Die Erhebung klinischer Daten erfolgte durch Einsicht in die digitalen Patient*innenakten (Programm: ORBIS, Version 08044300.01000.DACHL, Dedalus Healthcare). Grundlegende anthropometrische Daten, auslösende Ereignisse, Symptome bei Vorstellung sowie das Vorhandensein der kardiovaskulären Risikofaktoren/Vorerkrankungen arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie und Vorhofflimmern wurden aus den Patient*innenakten entnommen. Für folgende Laborparameter wurde der während des Aufenthaltes registrierte Höchstwert dokumentiert: Troponin T (ng/L), Troponin I (ng/ml), N-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid (NT-proBNP) (pg/ml), CK-MB (ng/ml), C-reaktives Protein (CRP) (mg/l), Leukozytenzahl ($10^3/\mu\text{l}$). Troponin T Werte von ≥ 14 ng/L und Troponin I Werte von ≥ 0.05 ng/ml wurden dabei gemäß institutsspezifischen Standards als pathologisch erhöht eingestuft. Außerdem wurde der erste nach Aufnahme gemessene Kreatinin-Spiegel in mg/dl dokumentiert und die EKG-Befunde erfasst. Es erfolgte ebenfalls eine sorgfältige Analyse der durchgeführten Koronarangiografie und die Zeit zwischen initialer Patient*innenaufnahme und Durchführung der Koronarangiografie in Stunden (h) wurde dokumentiert.

1.2.2 MRT-Untersuchungstechnik und Bilddatenanalyse

Die kardialen MRT-Untersuchungen erfolgten an 1,5- und 3-Tesla Geräten (Intera 1,5 T, Ingenia 1,5 T, Ingenia 3 T; Philips Healthcare). Das bei allen Patient*innen ähnliche Bildgebungsprotokoll umfasste folgende Sequenzen:

- EKG-gesteuerte Balanced Steady-State Free Precession (BSSFP) Cine-Sequenz in Zwei- und Vierkammerblick sowie in der kurzen Herzachse
- T2-gewichtete Short-Tau Inversion-Recovery (STIR) Sequenz in Zweikammerblick, transversaler Schnittführung sowie kurzer Herzachse
- Segmentierte Inversion-Recovery-Gradient-Echo-Sequenz zur Darstellung später Kontrastmittelmehranreicherung (LGE) in Zwei- und Vierkammerblick, transversaler Schnittführung sowie kurzer Herzachse
- T1- und T2-Relaxationskarten des Myokards, sogenanntes T1- und T2-Mapping in drei Schichten (apikal, mittventrikulär und basal)

Die Analyse der Bilddaten erfolgte eigenständig durch den Doktoranden im Konsens mit Herrn Prof. Dr. Julian Luetkens (13 Jahre Erfahrung auf dem Feld der kardialen MRT) mithilfe geeigneter Software (DeepUnity Diagnost, Version 2.0.2.2, Dedalus Healthcare; IntelliSpace Portal, Version 12.1, Philips Medical Systems). Alle an der Bildauswertung beteiligten Personen waren bezüglich der klinischen Informationen der Patient*innen verblindet. Das Vorhandensein von myokardialen Arealen mit hohen Signalintensitäten in der T2-gewichteten STIR-Sequenz (zum Nachweis myokardialen Ödems), Wandbewegungsstörungen in der Cine-Sequenz sowie später Kontrastmittelanreicherung in der LGE-Sequenz wurde visuell beurteilt und deren Lokalisation mithilfe des standardisierten Myokardsegmentierungsschema der American Heart Association dokumentiert. Dieses Schema unterteilt den linken Ventrikel in eine basale, mittventrikuläre und apikale Schicht. Die basale und mittventrikuläre Schicht wird weiter in ein anteriores, anterioseptales, inferioseptales, inferiores, inferiolaterales und anterolaterales Segment und die apikale Schicht in ein anteriores, septales, inferiores und laterales Segment unterteilt (Cerqueira et al., 2002). Zur weiteren Beurteilung des myokardialen Ödems erfolgte die Erhebung der T2-Signalintensitätsratio, die sich aus dem Verhältnis der T2-Signalintensität des Myokards zur Signalintensität der Skelettmuskulatur berechnet. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, das Schlagvolumen,

die interventrikuläre Septumdicke, das enddiastolische Volumen, die enddiastolische Wandmasse sowie das longitudinale Verkürzungsmaß (Strain) wurden mittels Funktionsanalyse der Cine-Sequenzen bestimmt. Für die Strainanalyse kam dabei eine dedizierte Software (Medis Suite, Medis Medical Imaging Systems) zum Einsatz. Die myokardialen T1- und T2-Relaxationszeiten wurden durch das manuelle Einzeichnen einer „Region of Interest“ sowohl global über den gesamten linken Ventrikel als auch fokal im Bereich des von Wandbewegungsstörung betroffenen Areales in den Mapping-Sequenzen gemessen. In diesem Kontext wurden basierend auf lokalen Referenzwerten T1-Relaxationszeiten ≥ 1000 ms und T2-Relaxationszeiten $\geq 55,9$ ms als erhöht gewertet. Außerdem wurde das Vorhandensein von ventrikulären Thromben sowie Pleura- und Perikardergüssen visuell beurteilt und die Herzfrequenz zum Untersuchungszeitpunkt aus dem Untersuchungsprotokoll entnommen.

1.2.3 Follow-Up Daten

Das Auftreten schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (Engl. major adverse cardiovascular events [MACE]) nach Diagnose eines fokalen TTS wurde mithilfe der digitalen Patient*innenakten untersucht. MACE wurde dabei definiert als Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, neu aufgetretene Arrhythmie oder Rehospitalisierung aufgrund einer akuten Myokardschädigung oder Symptomen eines chronischen Herzversagens. Zur Verlaufskontrolle des fokalen TTS wurden je nach Verfügbarkeit die Daten aus kardialen Folge-MRT- und Echokardiografie-Untersuchungen aus dem stationären und ambulanten Bereich herangezogen. Bei Patient*innen mit vorhandenen Folge-MRT Untersuchungen wurden die Bilddaten nach dem gleichen Vorgehen wie bei der Erstuntersuchung analysiert. Bei den Patient*innen, die im Verlauf ausschließlich mittels Echokardiografie kontrolliert wurden, erfolgte die Beurteilung der linksventrikulären Funktionsparameter sowie des Vorliegens von Wandbewegungsstörungen auf Grundlage dieser Untersuchung.

1.2.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung kam die Software SPSS Statistics (Version 26.0, IBM), zum Einsatz. Die Daten wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Die Patient*innencharakteristika werden, je nach Art der Variablen, als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, als Median mit Interquartilsabstand (IQR) oder als absolute Häufigkeiten mit prozentualem Anteil angegeben. Der Vergleich dichotomer Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Für kontinuierliche, zwischen Patient*innengruppen zu vergleichende Variablen wurde bei Normalverteilung der Student-t-Test herangezogen, bei nicht normalverteilten Daten der Mann-Whitney-U-Test. Für intraindividuelle Vergleiche kam der Wilcoxon-Rangsummentest zur Anwendung. Für paarweise kategoriale Daten wurde der McNemar-Test angewendet. Ein p-Wert $< 0,05$ galt als statistisch signifikant.

1.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 472 Patient*innen, die zwischen 2008 und 2024 mit dem Verdacht auf ein TTS oder myokardiales Stunning eine kardiale MRT-Untersuchung erhielten, in die Auswertung einbezogen. Bei 442 Personen konnte die Diagnose eines fokalen TTS nicht bestätigt werden, sodass diese ausgeschlossen wurden. Die finale Kohorte umfasste damit 30 Patient*innen, wovon 27 (90 %) weiblich waren. Der Altersdurchschnitt lag bei 67 ± 17 Jahren. Die Kontrollgruppe bestand aus 24 Personen, wovon 19 (79 %) weiblich waren. Hier lag der Altersdurchschnitt bei 63 ± 15 Jahren. Eine schematische Übersicht des Auswahlprozesses ist in *Abbildung 1* der Originalpublikation dargestellt (Lüftner et al., 2025).

1.3.1 Klinische Merkmale

Bei 14/30 Patient*innen (47%) konnte ein auslösendes Ereignis identifiziert werden, wobei es sich in 9/14 Fällen (64%) um ein physisches und in 5/14 Fällen (36%) um ein psychisches Ereignis handelte. 15/30 Patient*innen (50%) berichteten bei Aufnahme über Brustschmerzen. EKG-Veränderungen wurden bei 14/30 Patient*innen (47%) und erhöhte Troponin-Werte bei 27/30 Patient*innen (90%) registriert. Eine ausführliche

Auflistung der klinischen Parameter der Patient*innengruppe findet sich in *Tabelle 1* der Originalpublikation (Lüftner et al., 2025).

Die mediane Zeitspanne zwischen Aufnahme und Durchführung der Koronarangiografie betrug 6,5 h (Interquartilsabstand [IQR]: 1-23 h). Bei 9/30 Patient*innen (30 %) wurden leicht- bis mittelgradige Koronarstenosen festgestellt. 5/9 dieser Stenosen (56 %) waren im Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie lokalisiert, 4/9 (44 %) in der rechten Koronararterie und ihren Ästen. Es bestand keine Indikation zur Koronarintervention. Bei 5/9 Patient*innen (56 %) lag das Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie im Bereich der durch Wandbewegungsstörungen beeinträchtigten Myokardregion.

1.3.2 Kardiale MRT-Merkmale

In der quantitativen Analyse zeigte sich, dass Myokardödeme und Wandbewegungsstörungen überwiegend in den anterioren und anteroseptalen Segmenten des linken Ventrikels auftraten. Es bestand ein sehr enger Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Ödeme und Wandbewegungsstörungen, wie auch in *Abbildung 2* der Originalpublikation (Lüftner et al., 2025) zu erkennen ist. Im Median waren 3 (IQR: 2-4,25) Segmente von Ödemen und 3,5 (IQR: 2-5,25) Segmente von Wandbewegungsstörungen betroffen.

Eine subendokardiale LGE-Läsion als Zeichen einer alten Infarktnarbe ließ sich bei 1/30 Patient*innen (3 %) nachweisen. Diese war jedoch nicht in dem von Ödem und Wandbewegungsstörung betroffenen Areal lokalisiert. Zusätzlich konnte bei 4/30 Patient*innen (13 %) eine diffuse, flauere LGE-Signalanhebung beobachtet werden. Es handelte sich dabei jedoch nicht um manifeste LGE-Läsionen im Sinne einer Infarktnarbe, sondern am ehesten um das Korrelat eines extrazellulären Ödems.

In der Auswertung der bei 25/30 Patient*innen (83 %) verfügbaren Mapping-Sequenzen zeigten 23/25 Patient*innen (92 %) erhöhte globale T1-Relaxationszeiten und 22/25 Patient*innen (88 %) erhöhte globale T2-Relaxationszeiten.

Folgende Begleitkomplikationen wurden bei Patient*innen mit fokalem TTS festgestellt: Perikardergüsse bei 12/30 Patient*innen (40 %) und Pleuraergüsse bei 6/30 Patient*innen

(20 %). Eine detaillierte Zusammenfassung der MRT-Parameter findet sich in *Tabelle 2*, eine repräsentative Zusammenfassung charakteristischer Bildgebungsbefunde in *Abbildung 3* der Originalpublikation (Lüftner et al., 2025).

1.3.3 Follow-Up Analyse

Bei insgesamt 18/30 Patient*innen (60 %) lagen bildgebende Follow-Up Daten vor. Dabei handelte es sich in 10/18 Fällen (56 %) um eine kardiale MRT und in 8/18 Fällen (44 %) um eine echokardiografische Untersuchung. Die mediane Zeit zwischen initialer- und Folge-Untersuchung betrug 103 Tage (IQR: 71-302 Tage) für die kardiale MRT und 92 Tage (IQR: 44-256 Tage) für die Echokardiografie. MACE wurden in der gesamten Nachbeobachtungszeit bei 0/30 Patient*innen (0 %) registriert.

In der Subgruppe von Patient*innen mit verfügbarer Follow-Up-MRT konnte eine signifikant größere durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion beobachtet werden (52 ± 10 % vs. 68 ± 10 %; $p = 0,015$). Für mittlere Herzfrequenz (70 ± 18 Schläge/min vs. 64 ± 9 Schläge/min; $p = 0,102$), mittleres Schlagvolumen (61 ± 15 ml vs. 67 ± 17 ml; $p = 0,509$), Anzahl von Perikardergüssen (12/30 [40 %] vs. 2/18 [11 %]; $p = 0,058$) und Anzahl von Pleuraergüssen (6/30 [20 %] vs. 0/10 [0 %]; $p = 0,500$) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Akut- und Follow-Up-Situation festgestellt werden. Der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex nahm signifikant ab (74 ± 16 ml/m² vs. 59 ± 11 ml/m²; $p = 0,022$). Ebenfalls konnte eine signifikante Abnahme der medianen Anzahl der von Wandbewegungsstörungen (3.5 [IQR: 2-5.25] vs. 1 [IQR: 0-2]; $p = 0,007$) und Myokardödem (3 [IQR: 2-4.25] vs. 0 [IQR: 0-0]; $p = 0,005$) betroffenen Herzsegmente registriert werden, wobei 6/10 Patient*innen (60 %) noch leichte residuale Wandbewegungsstörungen aufwiesen. Eine Persistenz der vorbeschriebenen LGE-Signalanhebungen konnte nicht festgestellt werden (4/30 [13 %] vs. 0/10 [0 %]; $p = 0,125$). Die Auswertung der Mapping-Sequenzen ergab eine signifikante Abnahme der globalen durchschnittlichen T1- (1090 ± 90 ms vs. 997 ± 32 ms; $p = 0,005$) sowie T2-Relaxationszeit (65 ± 7 ms vs. 56 ± 2 ms; $p = 0,012$). Eine repräsentative Übersicht der MRT-Bildbefunde zum Zeitpunkt der Akutsituation und der Nachuntersuchung ist in *Abbildung 4* der Originalpublikation (Lüftner et al., 2025) dargestellt.

In der Subgruppe von Patient*innen mit verfügbarer Follow-Up-Echokardiografie zeigte sich bei 1/8 Patient*innen (13 %) eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (≤ 50 %) sowie persistierende Wandbewegungsstörungen bei 1/8 Patient*innen (13 %). Bei 6/8 Patient*innen (75 %) ergab die Echokardiografie einen Normalbefund.

1.4 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde eine ausführliche Analyse der kardialen MRT bei Patient*innen mit fokalem TTS durchgeführt. Das charakteristische Merkmal dieser speziellen Entität waren regionale Wandbewegungsstörungen mit begleitendem Myokardödem, die überwiegend die anterioren und anteroseptalen Segmente des linken Ventrikels betrafen und mit einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion einhergingen. Trotz der begrenzten Fallzahl der Studie deuten die Ergebnisse darauf hin, dass es sich um ein wiederholendes anatomisches Verteilungsmuster handelt. Die gewonnenen Erkenntnisse unterstreichen den diagnostischen Nutzen der kardialen MRT bei der Abgrenzung von fokalem TTS gegenüber ischämischen oder entzündlichen Myokarderkrankungen.

Die klinische Präsentation der Patient*innen entsprach mit Symptomen und Befunden wie Brustschmerzen und erhöhten kardialen Biomarkern früheren Veröffentlichungen sowohl über typisches als auch fokales TTS (Amin et al., 2020; Eitel et al., 2011; Ghadri et al., 2018a; Ghadri et al., 2018b; Kato et al., 2016; Matta et al., 2022; Templin et al., 2015). In der Koronarangiografie ließen sich nicht-signifikante Koronarstenosen nachweisen, was ebenfalls mit bisherigen Beobachtungen übereinstimmt (Ghadri et al., 2018a; Matta et al., 2022; Templin et al., 2015). Eine funktionelle Relevanz dieser Stenosen lässt sich nicht gänzlich ausschließen, vor allem da sie in 5/9 Fällen (56 %) in den gleichen Segmenten wie die Wandbewegungsstörungen lokalisiert waren. Hinweise auf eine hämodynamische Relevanz konnten jedoch weder in der Akutphase noch im Follow-Up detektiert werden.

Mit einer durchschnittlichen Ejektionsfraktion von 52 ± 10 % war die linksventrikuläre Pumpfunktion beim fokalen TTS deutlich besser erhalten als bei apikalem oder mittventrikulärem TTS, für die in früheren Studien Durchschnittswerte von lediglich 36 - 37 % beschrieben wurden (Alashi et al., 2020; Citro et al., 2019). Dies steht im Einklang mit dem geringeren Ausmaß an Wandbewegungsstörungen beim fokalen TTS, die nur

einen sehr begrenzten Teil des linken Ventrikels betreffen. Die Prädilektion der Wandbewegungsstörungen für die anterioren Segmente des linken Ventrikels überschneidet sich mit dem Versorgungsgebiet des RIVA der linken Koronararterie. Dies kann als Unterstützung für Hypothesen angesehen werden, die eine koronare mikrovaskuläre Dysfunktion als Ursache für das TTS postulieren (Ghadri et al., 2018a; Y-Hassan, 2021). Das ausgedehnte Perfusionsareal des RIVA und seine hohe Dichte an Katecholaminrezeptoren könnten dazu beitragen, dass stressbezogene Pathologien wie das TTS sich dort bereits niederschwellig manifestieren (Y-Hassan, 2021).

Darüber hinaus stellen die Ergebnisse dieser Studie die aktuellen diagnostischen Kriterien des TTS infrage. In etablierten Leitlinien der Mayo-Klinik sowie dem internationalen Takotsubo Register (InterTAK Registry) ist das TTS unter anderem durch Wandbewegungsstörungen definiert, die nicht über das Versorgungsgebiet einer einzelnen Koronararterie hinausgehen (Ghadri et al., 2018a; Kawai et al., 2007; Parodi et al., 2014; Schultz et al., 2012). Wie diese Studie gezeigt hat, sind die Wandbewegungsstörungen beim fokalen TTS jedoch regelmäßig nur auf ein solches Versorgungsgebiet beschränkt, so dass dieses Kriterium hier keine Anwendung finden kann und die seltene fokale Variante des TTS dadurch im klinischen Alltag womöglich häufig undiagnostiziert bleibt. Vor diesem Hintergrund sollte eine Anpassung und Erweiterung der diagnostischen Kriterien in Erwägung gezogen werden, um auch diese seltene Ausprägung adäquat zu identifizieren.

In der akuten Phase zeigten 13 % der Patient*innen diffuse, flauere LGE-Signalanhebungen, die überwiegend in den Segmenten mit Wandbewegungsstörung und Ödem nachweisbar waren. Während das Fehlen von LGE traditionell als typisches Merkmal des TTS gilt (Plácido et al., 2016), berichten zahlreiche Publikationen über diffuse LGE-Signalanhebungen in der Akutphase, die vor allem auf interstitielle Ödeme und ein vergrößertes extrazelluläres Volumen zurückgeführt werden (Kohan et al., 2014; Ojha et al., 2020; Plácido et al., 2016; Rolf et al., 2009; Zghyer et al., 2021). Die vorliegenden Ergebnisse stehen damit im Einklang und unterstreichen, dass diffuses LGE beim TTS auftreten kann und nicht als Hinweis auf eine irreversible Schädigung fehlinterpretiert werden sollte.

Die Follow-Up Analyse ergab insgesamt eine gute Prognose für Patient*innen mit fokalem TTS. Es wurden keine MACE in der Nachbeobachtungsperiode registriert und das Myokardödem bildete sich bei allen Patient*innen vollständig zurück. Ebenso konnte beobachtet werden, dass die durchschnittlichen T1- und T2-Relaxationszeiten signifikant zurückgingen und die Ejektionsfraktion sich signifikant verbesserte. Lediglich die Wandbewegungsstörungen persistierten bei 39 % der Patient*innen, jedoch durchweg in einem geringeren Ausmaß als in der Akutsituation, was auf eine noch anhaltende Erholung hindeutet. Es ist davon auszugehen, dass bei einer längeren Nachbeobachtungszeit, die in dieser Studie im Median lediglich 103 Tage betrug, eine vollständige Auflösung der Wandbewegungsstörungen beobachtet werden könnte.

Die Geschlechterverteilung wies einen Frauenanteil von 90 % auf, was der für das TTS bekannten Epidemiologie entspricht und daher im Einklang mit früheren Publikationen steht (Arcari et al., 2022; Kato et al., 2016). Dies legt nahe, dass eine geschlechtsspezifische Vulnerabilität, möglicherweise bedingt durch hormonelle Unterschiede, auch für die fokale Form des TTS von Bedeutung sein könnte.

Trotz aller Stärken der kardialen MRT in der Diagnostik des TTS ist die routinemäßige Anwendung in der Akutsituation an vielen Kliniken nur begrenzt möglich. Die Verfügbarkeit von geeigneten Magnetresonanztomographen sowie radiologischen Fachärzt*innen mit entsprechender Expertise in kardialer Bildgebung stellen Limitationen dar. Darüber hinaus können Kontraindikationen wie Klaustrophobie oder implantierte Geräte bzw. metallische Fremdkörper vorliegen, die eine Durchführung der Untersuchung nicht möglich machen. Diese Einschränkungen können in der klinischen Praxis zu einer erheblichen Anzahl von nicht diagnostizierten Fällen führen und sollten bei der Integration von kardialer MRT in den Diagnosealgorithmus für TTS berücksichtigt werden.

Die Limitationen dieser Studie ergaben sich primär durch das retrospektive Design. Einige klinische und bildgebende Daten lagen nicht für alle Patient*innen vollständig vor, was die Studienergebnisse beeinflusst haben könnte. Außerdem schränkt die geringe Stichprobengröße die statistische Aussagekraft und Allgemeinverbindlichkeit der gewonnenen Daten ein und durch die begrenzte Anzahl an verfügbaren Follow-Up Bilddaten sind Schlussfolgerungen über die Langzeitprognose des fokalen TTS nur bedingt möglich. In zukünftigen Studien sollte darauf abgezielt werden, die gewonnen

Erkenntnisse in größeren, prospektiven Kohorten und über mehrere Zentren hinweg zu validieren. Die Möglichkeit automatisierter und durch künstliche Intelligenz unterstützter Bildanalyse sollte untersucht werden, um den Einfluss von Interobserver-Variabilität bei der Detektion von fokalem TTS zu minimieren.

1.5 Zusammenfassung

Das fokale TTS ist ein seltenes Krankheitsbild, das sich durch akut einsetzende Wandbewegungsstörungen auszeichnet, die im Gegensatz zu typischen TTS-Varianten nur einen Teil des linken Ventrikels betreffen. Die Diagnose ist meist schwer zu stellen, und die kardiale MRT spielt dabei eine wesentliche Rolle, da mit ihrer Hilfe eine Abgrenzung zu anderen akuten myokardialen Erkrankungen möglich ist.

Ziel dieser Studie war es, die morphologischen und funktionellen Merkmale des fokalen TTS in der kardialen MRT zu analysieren. Dazu wurden bildgebende sowie klinische Daten von 30 Patient*innen mit der Diagnose eines fokalen TTS, die zwischen 2008 und 2024 am Universitätsklinikum Bonn eine kardiale MRT erhalten haben, retrospektiv analysiert. Die Bilddaten wurden in der Akutsituation sowie zu einem Follow-Up Zeitpunkt auf das Vorliegen von Wandbewegungsstörungen, Myokardödemen und LGE des linken Ventrikels hin überprüft. Die klinische Präsentation ähnelte mit Brustschmerz in 15/30 Fällen (50 %) und psychischen oder physischen Auslösern in 14/30 Fällen (47 %) stark den typischen TTS-Varianten. Fokale Wandbewegungsstörungen und Myokardödem wurden in der kardialen MRT bei allen Patient*innen detektiert und waren jeweils in 29/30 Patient*innen (97 %) in dem anterioren Segment des linken Ventrikels lokalisiert, während das inferiore Segment mit Wandbewegungsstörungen in 1/30 Patient*innen (3 %) äußerst selten betroffen war. Bei 4/30 Patient*innen (13 %) zeigte sich in den betroffenen Segmenten zusätzlich eine diffuse LGE-Signalanhebung. Ein Nachweis fokaler Vernarbungen als mögliches Korrelat eines abgelaufenen Myokardinfarktes fand sich in keinem dieser Areale. In den Follow-Up MRT-Daten, die bei 10/30 Patient*innen (33 %) vorlagen, zeigte sich in allen Fällen eine komplette Rückbildung des Myokardödems und die mediane Anzahl der von Wandbewegungsstörungen betroffenen Segmente ging signifikant zurück (3,5 [IQR: 2-5,25] Segmente vs. 1 [IQR: 0-2] Segment; $p = 0,007$).

Es konnte somit gezeigt werden, dass das fokale TTS in der kardialen MRT typischerweise durch Wandbewegungsstörungen und Myokardödeme charakterisiert ist, die vorwiegend die anterioren Segmente des linken Ventrikels betreffen. Vor diesem Hintergrund erscheint die alternative Bezeichnung als „anteriores TTS“ erwägenswert. Die kardiale MRT ist für die Diagnostik von zentraler Bedeutung, da sie eine präzise Erfassung der kardialen Funktionsstörungen ermöglicht und zugleich eine zuverlässige Abgrenzung gegenüber Differenzialdiagnosen wie der Myokarditis oder dem Myokardinfarkt erlaubt.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

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

Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life.* 2020; 13: 3–7

Arcari L, Núñez Gil IJ, Stiermaier T, El-Battrawy I, Guerra F, Novo G, et al. Gender Differences in Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79: 2085–2093

Athanasiadis A, Schneider B, Sechtem U. Role of Cardiovascular Magnetic Resonance in Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart Failure Clinics.* 2013; 9: 167–176

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS, American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. 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. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9: 240–245

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

Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, 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

Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018a; 39: 2032–2046

Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018b; 39: 2047–2062

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; 33: 5498–5508

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

Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, Kobayashi Y. Prevalence and Clinical Features of Focal Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J*. 2016; 80: 1824–1829

Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, Takotsubo Cardiomyopathy Group. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apulla) cardiomyopathy. *Circ J*. 2007; 71: 990–992

Kohan AA, Levy Yeyati E, De Stefano L, Dragonetti L, Pietrani M, Perez de Arenaza D, Belziti C, García-Mónaco RD. Usefulness of MRI in takotsubo cardiomyopathy: a review of the literature. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014; 4: 138–146

Lombardi M, Vergallo R, Liuzzo G, Crea F. A case report of coronary artery spasm and takotsubo syndrome: exploring the hidden side of the moon. *Eur Heart J Case Rep*. 2021; 5: ytaa477

Lüftner MT, Isaak A, Kravchenko D, Vollbrecht TM, Bischoff LM, Mesropyan N, Pieper CC, Öztürk C, Zimmer S, Kuetting D, Luetkens JA. Cardiovascular magnetic resonance characteristics of focal takotsubo syndrome. *Eur J Radiol*. 2025; 191: 112334

Matta A, Delmas C, Campelo-Parada F, Lhermusier T, Bouisset F, Elbaz M, Nader V, Blanco S, Roncalli J, Carrié D. Takotsubo cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2022; 23: 38

Namgung J. Electrocardiographic Findings in Takotsubo Cardiomyopathy: ECG Evolution and Its Difference from the ECG of Acute Coronary Syndrome. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014; 8: 29–34

Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, et al. Detection of Significant Coronary Artery Disease by Noninvasive Anatomical and Functional Imaging. *Circ: Cardiovascular Imaging*. 2015; 8: e002179

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

Parodi G, Citro R, Bellandi B, Provenza G, Marrani M, Bossone E, Tako-tsubo Italian Network (TIN). Revised clinical diagnostic criteria for Tako-tsubo syndrome: the Tako-tsubo Italian Network proposal. *Int J Cardiol.* 2014; 172: 282–283

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

Rolf A, Nef HM, Möllmann H, Troidl C, Voss S, Conradi G, Rixe J, Steiger H, Beiring K, Hamm CW, Dill T. Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1635–1642

Schultz T, Shao Y, Redfors B, Sverrisdóttir YB, Råmunddal T, Albertsson P, Matejka G, Omerovic E. Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status. *Cardiology.* 2012; 122: 180–186

Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015; 373: 929–938

Y-Hassan S. Coronary microvascular dysfunction in Takotsubo syndrome: cause or consequence. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021; 11: 184–193

Zghyer F, Botheju WSP, Kiss JE, Michos ED, Corretti MC, Mukherjee M, Hays AG. Cardiovascular Imaging in Stress Cardiomyopathy (Takotsubo Syndrome). *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 799031

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Lüftner MT, Isaak A, Kravchenko D, Vollbrecht TM, Bischoff LM, Mesropyan N, Pieper CC, Öztürk C, Zimmer S, Kuetting D, Luetkens JA. Cardiovascular magnetic resonance characteristics of focal takotsubo syndrome. Eur J Radiol. 2025 Oct;191:112334

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2025.112334>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Prof. Dr. med. Julian Alexander Luetkens (im Folgenden Doktorvater genannt) durchgeführt. Die Konzeption der Studie wurde gemeinschaftlich durch den Doktorvater und den Doktoranden erarbeitet. Die Datengewinnung erfolgte ausschließlich in der klinischen Routine durch das Personal der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Das Zusammenstellen, Auswerten und Interpretieren des verwendeten Datenmaterials erfolgte selbstständig durch den Doktoranden nach vorheriger Anleitung durch den Doktorvater. Die statistische Auswertung erfolgte selbstständig durch den Doktoranden.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich ChatGPT (GPT-5), um die Lesbarkeit und Sprache des Manuskripts zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und bearbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Julian Luetkens bedanken, der mir dieses Thema zur Verfügung gestellt und durch seine hervorragende Betreuung maßgeblich zu dem Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat, er stand mir bei Fragen stets zur Seite.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen ärztlichen Kolleg*innen sowie medizinischen Technolog*innen für Radiologie der Universitätsklinik Bonn bedanken, die mir dabei geholfen haben, mich in die Thematik einzuarbeiten und die notwendigen Fertigkeiten zum Erstellen dieser Arbeit zu erlernen.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie, besonders meinen Eltern, die mich jederzeit liebevoll begleitet und unterstützt haben.

5. Publikationen (PDF-Version)

European Journal of Radiology 191 (2025) 112334



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Radiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejrad



Research article

Cardiovascular magnetic resonance characteristics of focal takotsubo syndrome

Mirko T. Lüftner^{a,b}, Alexander Isaak^{a,b}, Dmitriy Kravchenko^{a,b}, Thomas M. Vollbrecht^{a,b}, Leon M. Bischoff^{a,b}, Narine Mesropyan^{a,b}, Claus C. Pieper^{a,b}, Can Öztürk^c, Sebastian Zimmer^c, Daniel Kuetting^{a,b}, Julian A. Luetkens^{a,b,*}

^a Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany

^b Quantitative Imaging Laboratory Bonn (QILaB), University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany

^c Department of Internal Medicine II-Cardiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany



A B S T R A C T

Aims: Focal takotsubo syndrome (TTS) is rare, and limited data are available on its cardiovascular magnetic resonance (CMR) characteristics. We aimed to define CMR characteristics and disease patterns of focal TTS.

Methods and results: Patients with suspected TTS referred for CMR between 2008 and 2024 were retrospectively evaluated. Clinical, laboratory, and coronary angiography data were analyzed. CMR assessment included regional wall motion abnormalities (RWMA), myocardial edema, and late gadolinium enhancement (LGE). Follow-up data was retrieved. After exclusion of 442 patients, 30 patients with focal TTS were identified (67 ± 17 years; 27 females). Initial presentation resembled those typical of TTS (i.e., acute chest pain 15/30 [50 %], emotional or physical trigger 14/30 [47 %]). On CMR, focal RWMA and myocardial edema, predominantly in the anterior wall (RWMA 29/30 [97 %], edema 29/30 [97 %]) was present; involvement of the inferior wall was rare (RWMA 1/30 [3 %], edema 2/30 [7 %]). In affected segments, diffuse LGE was present in 4/30 patients (13 %). High signal intensity LGE (i.e., focal scarring) was not observed. Follow-up CMR data was available in 10/30 (33 %) patients and showed complete resolution of edema in all patients and a decreased median number of segments with RWMA (3.5 [interquartile range, IQR: 2–5.25] vs. 1 [IQR: 0–2] vs; $p = 0.007$).

Conclusion: CMR revealed a distinctive pattern of transient RWMA and myocardial edema in focal TTS, primarily affecting the anterior segments, suggesting that it may be classified as “anterior” TTS. Given its clinical similarity to typical TTS and other differential diagnoses, CMR is crucial for accurate diagnosis.

1. Introduction

Takotsubo syndrome (TTS), also known as stress cardiomyopathy or “broken heart syndrome,” was first described in Japan in 1990. It is characterized by acute, reversible regional wall motion abnormalities (RWMA) of the left ventricle and typically presents with features of acute heart failure [1–3]. TTS predominantly affects postmenopausal women and is frequently triggered by emotional or physical stress [1,3–5]. Although the exact pathophysiological mechanisms remain incompletely understood, sympathetic hyperactivity and surges in catecholamines are considered central contributors [1,3,6].

Clinically, TTS mimics acute coronary syndrome (ACS), often presenting with chest pain, dyspnea, or syncope, along with elevated cardiac biomarkers and ST-segment changes on electrocardiogram (ECG)

[3,7,8]. Its prevalence among patients with suspected ST-elevation myocardial infarction is estimated at 1–3 %, and even higher (5–6 %) among women [7].

A hallmark of TTS is the absence of significant obstructive coronary artery disease, although coexisting coronary lesions may be present [1–3]. TTS is typically categorized into four morphologic variants apical, midventricular, basal, and focal with the focal form being the least common, accounting for ≤ 1.5 % of cases [1,2,9]. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) plays a central role in the evaluation of TTS, enabling a comprehensive assessment of ventricular function, complications, and tissue characteristics [7,9–15].

While the CMR features of typical TTS variants have been well described [1–3,7,16], data on the imaging characteristics of focal TTS remain limited. This study aims to characterize the CMR findings in focal

Abbreviations: TTS, takotsubo syndrome; RWMA, regional wall motion abnormality; CMR, cardiovascular magnetic resonance; LGE, late gadolinium enhancement; ECG, electrocardiogram; IQR, interquartile range; MACE, major adverse cardiovascular event; MINOCA, myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries.

* Corresponding author at: Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Bonn, Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn, Germany.

E-mail address: Julian.Luetkens@ukbonn.de (J.A. Luetkens).

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2025.112334>

Received 2 June 2025; Received in revised form 8 July 2025; Accepted 23 July 2025

Available online 24 July 2025

0720-048X/© 2025 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

TTS and to explore whether consistent segmental involvement patterns may support a more descriptive classification such as the tentative term “anterior TTS” to better reflect the observed imaging phenotype.

2. Materials and methods

2.1. Study population

The institutional ethics commissions approved this retrospective, observational, single-center study with a waiver for informed consent. Between 2008 and 2024, patients with clinical suspicion of TTS or myocardial stunning referred for CMR were identified. Patients initially diagnosed with myocardial stunning were also included in the initial assessment, as this term is commonly used synonymously with focal TTS. TTS was defined based on the International Takotsubo Diagnostic Criteria including CMR results and standard clinical work-up [3,17]. According to these recommendations, the main diagnostic criterion is the presence of (transient) left ventricular RWMA extending beyond a single coronary vascular distribution. Since, in focal TTS, an overlap of RWMA and the perfusion territory of a single coronary artery may frequently exist, focal TTS was further defined as the clear presence of focal myocardial edema associated with RWMA, but without signs of any late gadolinium enhancement (LGE) suggesting myocardial infarction or myocarditis in these segments. Concomitant coronary artery disease was not a contradiction for study inclusion, however, patients with significant coronary artery stenosis (≥ 70 % for non-left main coronary arteries and ≥ 50 % for left main coronary artery) were excluded [18]. Patients with non-significant stenosis, which did not require interventional treatment, were included in the study cohort.

Patients with other CMR diagnosis were excluded (e.g., acute myocardial infarction or myocarditis). Patients with focal myocardial scars were only included if segments with LGE did not match segments with edema and RWMA (RWMA beyond myocardial scarring) [3].

Additionally, a control group consisting of healthy volunteers and outpatients referred for nonspecific cardiac symptoms or thoracic pain was included. All control patients had an unremarkable past medical history of cardiovascular disease. Electrocardiographic results were unremarkable and no cardiac risk factors were present. All control patients had normal CMR results without structural abnormalities.

2.2. Cardiovascular magnetic resonance

Patients with focal TTS underwent clinically indicated CMR, and each examination was performed on a whole-body magnetic resonance imaging system (Intera 1.5 T, Ingenia 1.5 T or Ingenia 3 T; Philips Healthcare). A 16-channel torso coil with a digital interface was used for signal reception. A signal intensity correction algorithm (constant level appearance, Philips Medical Systems) was used to correct for torso coil-related signal inhomogeneities. The scan protocol was similar in all patients and included electrocardiogram (ECG)-gated steady-state free-precession cine images short-axis, two-chamber and four-chamber views. T2-weighted short-tau inversion-recovery sequences were acquired in short-axis, two-chamber and transversal views. These images were utilized to visualize myocardial edema and calculate the T2 signal intensity ratio. Segmented inversion-recovery gradient-echo sequences were performed to acquire LGE images, which were obtained in short-axis, two-chamber, four-chamber, and transversal views. The Look-Locker method was used to determine the optimal inversion time for myocardial nulling. Only for patients undergoing CMR on the Ingenia 1.5 T scanner, myocardial T1 and T2 mapping was performed in end-diastolic short-axis views (apical, midventricular, and basal sections). For myocardial T1 mapping, a standard 3(3)3(3)5 modified Look-Locker inversion-recovery acquisition scheme was applied. Postcontrast T1 maps were obtained by using the same acquisition scheme 10 min after contrast material administration. For myocardial T2 mapping, a six-echo gradient spin-echo sequence was applied. All relaxation times reported

in the manuscript were obtained with on the same scanner and the same sequence type.

2.3. Image analysis

Image analysis was performed in consensus by M.T.L. (2 years of CMR experience) and J.A.L. (cardiovascular radiologist with 12 years of CMR experience) using dedicated software (IntelliSpace Portal, Philips Medical Systems). Readers were blinded to the clinical information. The presence of focal areas of regional high signal intensities in a non-ischemic distribution pattern on T2-weighted short-tau inversion-recovery images and on LGE images and the presence of RWMA on short-axis ECG-gated steady-state free-precession cine images was visually assessed and documented using the standardized myocardial segmentation scheme of the American Heart Association, which subdivides the left ventricle into 16 segments, excluding the apex. Left-ventricular ejection fraction, stroke volume, end-diastolic volume (normalized to body surface area) and longitudinal strain were assessed on ECG-gated steady-state free-precession cine images. Papillary muscles were included in the volumetric quantification of the left ventricle. Longitudinal strain was derived from four-chamber cine views using dedicated software (Medis Suite, Medis Medical Imaging Systems). Myocardial T1 and T2 relaxation maps were motion corrected by using a software-implemented algorithm (fast elastic image registration, IntelliSpace Portal, Philips Medical Systems), relaxation times were assessed in a global and segmental approach. The global relaxation times were calculated by averaging the mean values obtained from the whole circular extent of the myocardium across the three short-axis sections. The segmental approach targeted the areas affected by RWMA and focal edema. For the definition of abnormal relaxation times, institution-specific cutoffs were used. The cutoffs were greater ≥ 1000 msec for global myocardial T1 relaxation times and ≥ 55.9 msec for global myocardial T2 relaxation times [19].

2.4. Clinical data

Clinical data was collected by reviewing in-house and outpatient medical records. Symptoms and medical history at initial clinical presentation were reviewed. Possible trigger events were categorized into physical, emotional or unknown. Baseline anthropometric, laboratory, and ECG data were collected. Additionally, coronary angiography examinations and reports were re-analyzed. Coronary angiograms were carefully reevaluated to exclude any missed findings, like coronary artery spasm, coronary artery dissection or signs of residual thrombus.

2.5. Follow-up data

The occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) after the initial presentation was retrieved for every patient by reviewing in-house and outpatient medical records. MACE was defined as a composite of cardiovascular death, re-hospitalization due to acute myocardial injury (e.g., positive troponin, electrocardiogram abnormalities, angina pectoris), new-onset arrhythmia, or re-hospitalization due to symptoms of chronic heart failure. Cardiovascular death was defined as death directly attributable to heart failure, myocardial infarction, arrhythmia, or cardiovascular disease.

To assess imaging-based recovery and long-term outcome, in-house and outpatient data from follow-up CMR and echocardiography were retrieved, if available. For patients with follow-up CMR scans, the images were analyzed according to the initial scan. In patients with follow-up data only available from echocardiography, left ventricular function parameters and presence of RWMA were assessed from echocardiography data.

2.6. Statistical analysis

SPSS Statistics (version 26; SPSS Inc., IBM) was used for statistical analysis. Data were checked for normal distribution by using the Shapiro-Wilk test. Patients' characteristics are given as mean $\pm$ standard deviation, median with interquartile range (IQR) or as absolute frequencies with percentages, as appropriate. Dichotomous variables were compared by using the chi-squared test. For the comparison of continuous interindividual variables, the student-*t* test was used. The Mann-Whitney *U* test was used for non-normally distributed data. For intra-individual comparisons, the Wilcoxon rank test was employed. The McNemar test was used for paired categorical data comparison. The threshold for statistical significance was set to a P-value of less than 0.05.

3. Results

472 patients referred for CMR with clinical suspicion of TTS were evaluated. 442 patients with unconfirmed diagnosis of focal TTS were excluded. This resulted in a cohort of 30 patients (mean age 67 ± 17 years; 27/30 female, [90 %]). A patient flow diagram is given in Fig. 1. The control group consisted of 24 patients (mean age: 63 ± 15 years; 19/24 female [79 %]) with normal CMR findings.

3.1. Clinical characteristics

Baseline and clinical parameters of the study population are summarized in Table 1. The most common symptoms and findings at admission were acute chest pain (15/30 [50 %]) and ECG abnormalities (14/30 [47 %]; ST-segment elevation: 5/14 [36 %]; T-inversions 3/14, 5 [21 %]). 27/30 (90 %) patients had troponin elevation. In 14/30 (27 %) patients, a trigger event could be identified, with 9/14 (64 %) being a physical trigger and 5/14 (36 %) being an emotional trigger. The median time from admission to coronary angiography was 6.5 h (IQR: 1–23 h). Coronary artery disease with minimal to mild stenosis was present in 9/30 (30 %) patients; 5/9 (56 %) stenoses were noted in the left anterior descending artery, and 4/9 (44 %) stenoses in the supply territory of the right coronary artery. None of these stenoses were classified as significant and no coronary intervention was performed. 5/9 (56 %) stenoses were present in the same coronary supply territory as affected by RWMA (as detected by CMR).

3.2. CMR characteristics

The median time from admission to CMR examination was 82 h (IQR: 49–120 h). Detailed CMR characteristics of the study and control population are summarized in Table 2. Myocardial edema and RWMA were primarily observed in the anterior and anteroseptal segments of the left ventricle, the median number of affected segments in each patient was 3

Table 1

Clinical characteristics of patients with focal takotsubo syndrome (TTS).

Parameter	Focal TTS group (n = 30)
<u>Baseline parameters</u>	
Age (years)	67 $\pm$ 17
Sex (female)	27 (90 %)
Height (cm)	167 $\pm$ 12
<u>Cardiovascular risk factors</u>	
Arterial hypertension	12 (40 %)
Diabetes mellitus	5 (17 %)
Hyperlipidemia	8 (27 %)
Atrial fibrillation	5 (17 %)
<u>Symptoms</u>	
Chest pain	15 (50 %)
Dyspnea	11 (37 %)
Acute ECG abnormalities	14 (47 %)
ST-segment elevations	5/14 (36 %)
QT-prolongation	2/14 (14 %)
T-inversion	3/14 (21 %)
Ventricular fibrillation	1/14 (7 %)
Other	3/14 (21 %)
<u>Trigger events</u>	
Physical trigger	9 (30 %)
Emotional trigger	5 (17 %)
Unknown trigger	16 (53 %)
<u>Laboratory parameters</u>	
Troponin elevation	27 (90 %)
Peak Troponin T (ng/L)*	343 (193–565)
Peak Troponin I (ng/mL)*	1.95 (0.62–13.41)
Peak NT-pro BNP (pg/mL)	566 (125–4438)
Peak CK-MB mass (ng/mL)	8.15 (5.40–14.85)
Creatinine on admission (mg/dL)	0.72 (0.61–0.98)
Peak CRP (mg/L)	18.7 (2.8–110.5)
Peak leucocytes (G/L)	11.5 (8.1–14.2)
<u>Time</u>	
Admission to angiography (h)	6.5 (1.0–23.0)
Admission to CMR (h)	82 (49–120)

Values are reported as mean $\pm$ standard deviation for parametric variables, median with interquartile range for non-parametric variables and n (%) for categorical variables.

*Laboratory data was available as follows: Troponin T was available in 21/30 patients (70 %), Troponin I was available in 9/30 patients (30 %). Elevated troponin was defined as troponin T $\geq$ 14 ng/L and troponin I $\geq$ 0.05 ng/mL.

(IQR: 2–4.25 segments) for edema and 3.5 (IQR: 2–5.25 segments) for RWMA. A close concordance between the localization of visible edema and RWMA was observed, as can be seen in Fig. 2. In only 1/30 (3 %) patients a subendocardial LGE lesion as a correlate to an old infarct scar was present that was not localized in the region affected by RWMA or edema.

Additionally, in 4/30 (13 %) patients a diffuse focal increased LGE signal intensity, most likely as a surrogate of extracellular edema, was detected which correlated with the localization of RWMA and edema in 2/4 (50 %) of these cases. Focal “high signal intensity” scars were not present in these segments.

Mapping parameters were available in 25/30 patients (83 %). Global mean T1 relaxation time in TTS patients was 1090 ± 90 ms. Global mean T2 relaxation time was 65 ± 7 ms. 23/25 patients (92 %) had increased global T1, and 22/25 patients (88 %) increased global T2 relaxation times according to local cut-off values. Focal myocardial mean T1 and T2 relaxation times were especially elevated in segments with visual myocardial edema and RWMA (1124 ± 91 ms and 69 ± 8 ms, respectively). A representative summary of the main characteristic imaging findings is given in Fig. 3.

3.3. Follow-up

Imaging follow-up data was available in 18/30 (60 %) patients. Follow-up CMR data was available in 10/18 (56 %) patients, and sole echocardiography follow-up data was available in 8/18 (44 %) patients. The median time between the initial and follow-up CMR scan was 103

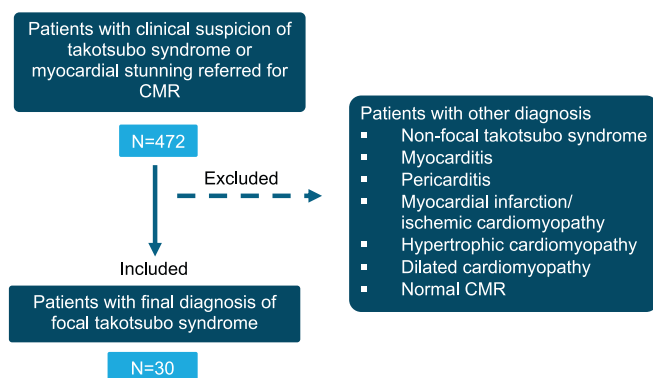


Fig. 1. Study flow diagram.

Table 2

Cardiovascular magnetic resonance parameters of the focal takotsubo syndrome (TTS), follow-up and control group.

Parameter	Focal TTS (n = 30)	TTS follow-up (n = 10)	Control group (n = 24)	P-value (TTS vs. Follow-up)	P-value (TTS vs. Control)
Heart rate (bpm)	70 ± 18	64 ± 9	71 ± 18	0.102	0.853
Left ventricular ejection fraction (%)	52 ± 10	68 ± 10	64 ± 8	0.015	<0.001
Stroke volume (ml)	60.9 ± 14.8	67.3 ± 17.3	71.9 ± 22.1	0.509	0.416
Interventricular septal thickness (mm)	8.3 ± 1.4	6.7 ± 0.8	7.8 ± 1.8	0.027	0.252
Hypo- or akinetic wall segments (16-segment model)	3.5 (2.0–5.3)	1.0 (0.0–2.0)	0.0	0.007	<0.001
Visible focal myocardial edema	30 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0.002	<0.001
T2 signal intensity ratio	1.9 ± 0.3	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.2	0.034	<0.001
Diffuse late gadolinium enhancement	4 (13 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0.125	0.120
Focal high intensity late gadolinium enhancement	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1.000	0.556
Left ventricular end-diastolic volume index (ml/m ²)	74.0 ± 15.6	59.3 ± 11.0	62.5 ± 16.7	0.022	0.024
Left ventricular end-diastolic wall mass index (gr/m ²)	47.0 ± 9.7	35.6 ± 9.0	35.9 ± 8.7	0.252	<0.001
Global longitudinal strain (%)	−20.4 ± 5.4	−29.5 ± 5	−28.1 ± 5.3	0.072	<0.001
T1 relaxation time global (ms)*	1090.4 ± 89.6	996.9 ± 31.7	974.6 ± 33.0	0.005	<0.001
T1 relaxation time affected segments (ms)*	1128.7 ± 87.3	993.5 ± 34.2	—	0.004	—
T2 relaxation time global (ms)*	64.7 ± 7.1	56.0 ± 2.2	55.4 ± 3.5	0.012	<0.001
T2 relaxation time affected segments (ms)*	69.2 ± 7.7	54.7 ± 2.5	—	0.007	—
Pericardial effusion	12 (40 %)	2 (11 %)	2 (8 %)	0.058	0.013
Pleural effusion	6 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0.500	0.030
Ventricular thrombus	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	—	—

Values are reported as mean ± standard deviation for parametric variables, median with interquartile range for non-parametric variables and n (%) for categorical variables. Bold values indicate statistical significance.

* T1 relaxation times were available in 26/30 patients (87%) of the focal TTS group, in 9/10 patients (90%) of the follow-up group and in 23/24 patients (96%) of the control group; T2 relaxation times were available in 25/30 patients (83%) of the focal TTS group, in 9/10 patients (90%) of the follow-up group and in 24/24 patients (100%) of the control group.

** 2/18 patients, due to pericardial effusion assessment on echocardiography.

days (IQR: 71–302 days) and the median time between the initial CMR scan and follow-up echocardiography was 92 days (IQR: 44–256 days). During follow-up (mean follow-up: 22.8 ± 34.3 months), MACE occurred in 0/30 patients (0 %).

In the CMR follow-up subgroup, there was a significant increase in

mean left ventricular ejection fraction from baseline to follow-up (52 ± 10 % vs 68 ± 10 %; $p = 0.015$). The mean left ventricular end-diastolic volume index decreased significantly (74 ± 16 ml/m² vs 59 ± 11 ml/m²; $p = 0.022$). No significant differences between baseline and follow-up were found in mean heart rate (70 ± 18 bpm vs 64 ± 9 bpm; $p = 0.102$), stroke volume (61 ± 15 ml vs 67 ± 17 ml; $p = 0.509$), pericardial effusion (12/30 [40 %] vs. 2/18 [11 %]; $p = 0.058$ and pleural effusion (6/30 [20 %] vs 0/10 [0 %]; $p = 0.500$). The median number of hypo- or akinetic wall segments (3.5 [IQR: 2–5.25] vs 1 [IQR: 0–2]; $p = 0.007$) and edema-affected wall segments (3 [IQR: 2–4.25] vs 0 [IQR: 0–0]; $p = 0.005$) decreased significantly, with slight residual RWMA still being present in 6/10 patients (60 %). Diffuse LGE persistence was not noted on follow-up (4/30 [13 %] vs 0/10 [0 %]; $p = 0.125$). There was a significant decrease in global mean T1 relaxation time (1090 ± 90 ms vs 997 ± 32 ms; $p = 0.005$) and global mean T2 relaxation time (65 ± 7 ms vs 56 ± 2 ms; $p = 0.012$). Less patients had elevated global T1 relaxation times (23/25 [92 %] vs 4/9 [44 %]; $p = 0.063$) as well as elevated global T2 relaxation times (22/25 [88 %] vs 3/8 [38 %]; $p = 0.375$), according to the reference values. A representative comparison of imaging findings between the acute and follow-up situation is given in Fig. 4.

In the echocardiography follow-up subgroup, left-ventricular ejection fraction was reduced (≤50 %) in 1/8 (13 %) patients and hypokinesia was persistent in 1/8 (13 %) patients on follow-up. 6/8 (75 %) patients had normal echocardiographic findings with normal ejection fraction and no RWMA.

4. Discussion

In this retrospective CMR study, we identified a distinct imaging phenotype in patients with focal takotsubo syndrome (TTS), characterized by transient regional wall motion abnormalities (RWMA) and myocardial edema predominantly involving the anterior and antero-septal segments of the left ventricle. Despite the limited prevalence of this TTS subtype, our findings suggest that focal TTS may present with a consistent anatomical distribution. Notably, late gadolinium enhancement (LGE) was absent or diffusely mild, supporting the diagnosis of transient myocardial injury without irreversible damage. These results extend prior observations by providing systematic CMR-based characterization of focal TTS, including quantitative mapping data and follow-up imaging, and highlight the diagnostic value of CMR in differentiating focal TTS from ischemic or inflammatory myocardial disease.

The clinical presentation in our cohort was consistent with previous reports on both typical and focal TTS, including acute chest pain, ECG changes mimicking ischemia, and elevated cardiac biomarkers [1–3,5,7,16,20]. Nearly half of the patients showed ST-segment elevation or T-wave inversion, and 90 % had elevated troponin levels, emphasizing the overlap with acute coronary syndromes (ACS) [1,3,21]. Coronary angiography frequently revealed non-significant coronary artery disease, which is in line with previous findings in TTS [1–3]. Importantly, significant stenoses did not correspond to the segments affected by RWMA and edema, reinforcing the diagnosis of TTS rather than ischemic myocardial injury. We cannot fully exclude the possibility that coronary artery stenoses of 50–70 % may have been functionally significant, particularly when located in the same perfusion territory as the regional wall motion abnormalities, as seen in five patients of our cohort. However, acute symptoms were regressive in all patients and unremarkable follow-up data, when available, did not suggest a hemodynamically significance of these moderate stenoses.

The observed left ventricular ejection fraction (LVEF) in focal TTS was moderately reduced (mean 52 %), which is higher than the LVEF typically reported in apical or midventricular variants (36–37 %) [22,23]. This is consistent with the limited extent of wall motion abnormalities in focal TTS, usually involving only a few segments. The anterior predominance of RWMA and edema in our cohort corresponds to the vascular territory of the left anterior descending (LAD) artery and supports the hypothesis of localized microvascular dysfunction [3,24].

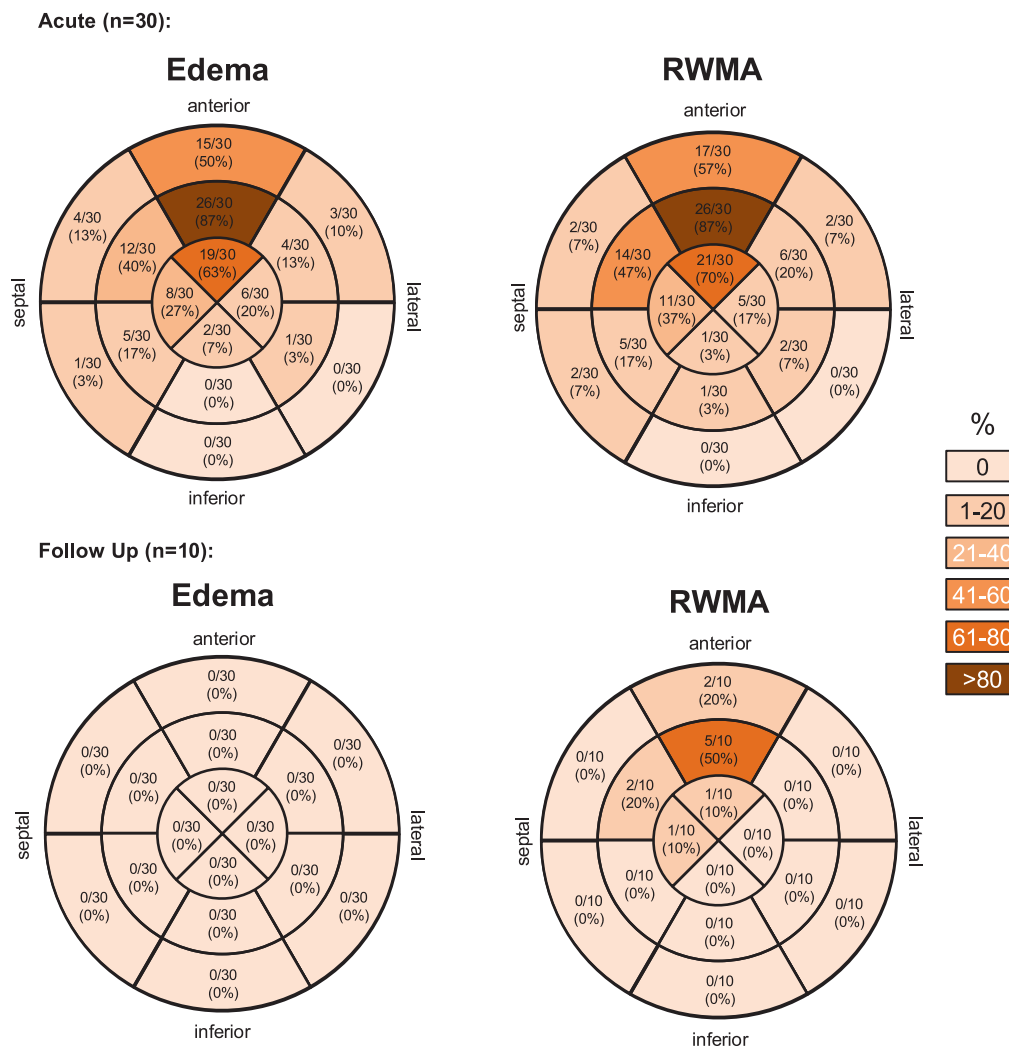


Fig. 2. Segmental distribution of visually assessed edema and regional wall motion abnormalities (RWMA) in the acute setting and on follow-up according to the 16-segment model of the left ventricle. The outer ring represents the basal, the middle ring represents the midventricular and the inner ring represents the apical portion of the left ventricle.

As previously discussed, the LAD's extensive perfusion area and high catecholamine receptor density may contribute to its susceptibility in stress-related myocardial injury [24]. Furthermore, transient coronary spasm has been implicated as a possible trigger of myocardial stunning, a condition with clinical overlap with TTS [25]. For this reason, patients with initial suspicion of "myocardial stunning" were included and angiograms were reviewed to exclude transient ischemic or vasospastic etiologies.

Our findings also call into question current diagnostic criteria for TTS. Established guidelines, such as the Mayo Clinic and InterTAK criteria, require RWMA to extend beyond the distribution of a single coronary artery [3,26–28]. However, in focal TTS, wall motion abnormalities are often confined to a single vascular territory, as shown in our cohort. This suggests that strict adherence to this criterion may lead to underdiagnosis of focal TTS and highlights the value of CMR in differentiating reversible myocardial injury from infarction or myocarditis [5,7,9–15,29].

Although the absence of LGE has traditionally been considered a hallmark of TTS, several studies have reported diffuse, low-intensity LGE in the acute phase, likely reflecting interstitial edema and increased extracellular volume rather than fibrosis [9,11–13,30]. In our study, 13 % of patients exhibited diffuse LGE, predominantly in areas of edema and RWMA, without persistent enhancement on follow-up. This supports the notion that diffuse LGE can occur in focal TTS and should

not be misinterpreted as irreversible injury. T1 and T2 mapping parameters were elevated in most patients during the acute phase, consistent with myocardial edema. These findings are in agreement with studies demonstrating the diagnostic utility of T1 and T2 mapping in acute myocardial inflammation [31,32].

Follow-up imaging confirmed resolution of myocardial edema in all patients with available CMR, and LVEF normalized or improved significantly. This is in line with previous observations that visual myocardial edema at baseline is associated with recovery of ventricular function [33]. Although residual RWMA were still present in 39 % of patients at follow-up, their extent was regressive in all cases, suggesting ongoing recovery, as median CMR follow-up was performed after 103 days. We assume that a longer follow-up period would have resulted in complete resolution of RWMA, especially as no scars were evident on LGE images. The reduction of T1 and T2 relaxation times over time further supports reversibility of the myocardial changes and parallels previous findings in TTS [34]. No major adverse cardiovascular events (MACE) were observed during follow-up, indicating a favorable prognosis for this TTS subtype.

In our cohort, 90 % of patients were female, reflecting the known sex distribution of TTS and consistent with previous reports [4,20]. This suggests that sex-related susceptibility, possibly related to hormonal or autonomic differences, may also apply to the focal form of TTS.

From a diagnostic perspective, focal TTS should be considered in the

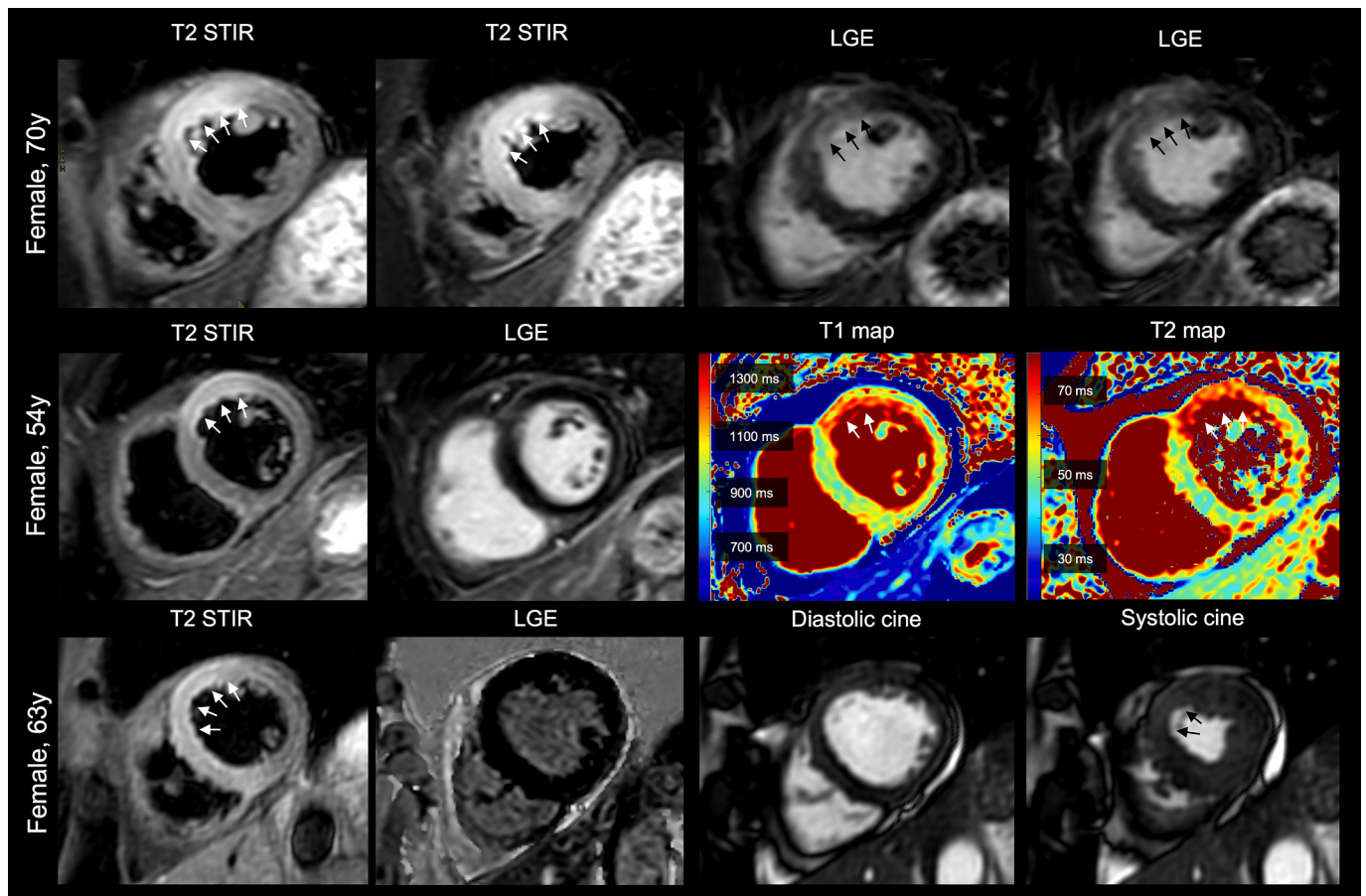


Fig. 3. Representative imaging examples of three female patients with focal takotsubo syndrome (TTS) in the acute phase: In a 70-year-old patient, a diffuse pattern of late gadolinium enhancement (LGE) in the anterior wall of the left ventricle is seen (black arrows), corresponding to the location of distinct myocardial edema on T2 short-tau inversion recovery (STIR) images (white arrows). In a 54-year-old patient, focal myocardial edema (white arrows) with corresponding segmentally elevated T1- and T2 relaxation times are shown. In a 63-year-old patient isolated hypokinesia of the anterior left ventricle (black arrows) associated with myocardial edema and without LGE is shown.

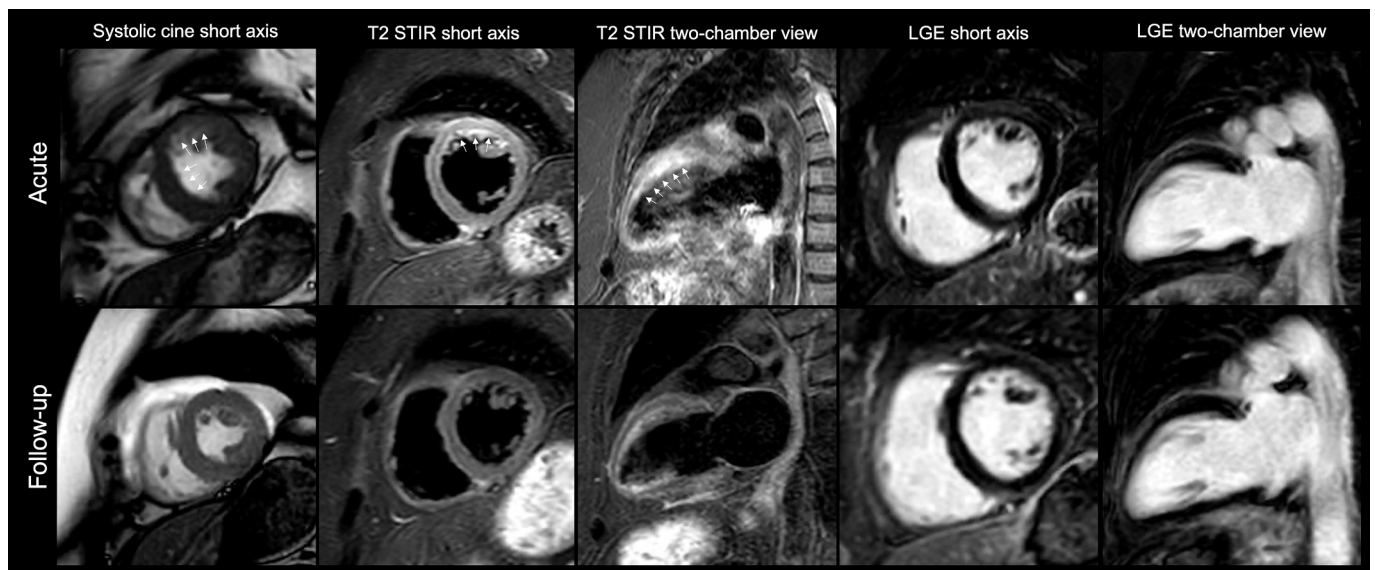


Fig. 4. Exemplary cardiovascular magnetic resonance images of a 62-year-old female patient with focal takotsubo syndrome (TTS) in the acute and follow-up phase. The typical signs of focal TTS in the acute phase are regional wall motion abnormalities (in the anterior wall of the left ventricle) with corresponding myocardial edema (white arrows) and absence of LGE. The follow-up scan after 12 months indicates a complete resolution of regional wall motion abnormalities and edema. STIR, short-tau inversion recovery; LGE, late gadolinium enhancement.

differential diagnosis of patients presenting with acute chest pain, elevated troponin, and non-obstructive coronary arteries, especially in the context of the broader MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries) spectrum. Differentiation from other causes of MINOCA such as myocarditis or microvascular infarction is critical, as treatment strategies and prognostic implications differ. CMR, by visualizing edema, RWMA, and the absence of infarct-typical LGE, provides a robust tool to support this distinction [7,9,10,29].

Despite these strengths, the routine implementation of CMR in the acute setting remains limited in many centers. Scanner availability, contraindications such as claustrophobia or implanted devices, and logistic delays may restrict access. These limitations should be acknowledged when integrating CMR into diagnostic algorithms for suspected focal TTS, as they may contribute to a substantial number of undiagnosed or misdiagnosed cases in clinical practice.

Our study has limitations. Given the retrospective design, some clinical and imaging data were not consistently available in all patients. The small sample size limits statistical power and generalizability. Also, the limited follow-up CMR data restrict conclusions about long-term prognosis. Future studies should aim to validate our findings in larger, prospective cohorts and across multiple centers. In addition, the potential role of automated CMR-based phenotyping and AI-assisted analysis should be explored to enhance diagnostic accuracy and reduce interobserver variability in distinguishing focal TTS from mimickers.

In summary, focal TTS presents with a consistent CMR pattern of transient wall motion abnormalities and myocardial edema, predominantly affecting the anterior segments. The term “anterior TTS” may be a useful descriptor but should be applied cautiously until further validated. CMR is essential for diagnosis, helping to distinguish focal TTS from myocardial infarction or myocarditis in patients with acute chest pain.

CRedit authorship contribution statement

Mirko T. Lüftner: Writing – original draft, Visualization, Formal analysis, Data curation. **Alexander Isaak:** Writing – review & editing, Investigation. **Dmitrij Kravchenko:** Writing – review & editing, Investigation. **Thomas M. Vollbrecht:** Writing – review & editing, Investigation. **Leon M. Bischoff:** Writing – review & editing, Investigation. **Narine Mesrobian:** Writing – review & editing, Investigation. **Claus C. Pieper:** Writing – review & editing, Investigation. **Can Öztürk:** Writing – review & editing, Investigation. **Sebastian Zimmer:** Writing – review & editing, Investigation. **Daniel Kuetting:** Writing – review & editing, Investigation. **Julian A. Luetkens:** Writing – original draft, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] C. Templin, J.R. Ghadri, J. Diekmann, L.C. Napp, D.R. Bataiosu, M. Jaguszewski, et al., Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy, *N. Engl. J. Med.* 373 (10) (2015 Sep 3) 929–938.
- [2] A. Matta, C. Delmas, F. Campelo-Parada, T. Lhermusier, F. Bouisset, M. Elbaz, et al., Takotsubo cardiomyopathy, *Rev. Cardiovasc. Med.* 23 (1) (2022 Jan 20) 38.
- [3] J.R. Ghadri, I.S. Wittstein, A. Prasad, S. Sharkey, K. Dote, Y.J. Akashi, et al., International expert consensus document on takotsubo syndrome (Part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology, *Eur. Heart J.* 39 (22) (2018 Jun 7) 2032–2046.
- [4] L. Arcari, L.J. Núñez Gil, T. Stiermaier, I. El-Battraw, F. Guerra, G. Novo, et al., Gender differences in takotsubo syndrome, *J. Am. Coll. Cardiol.* 79 (21) (2022 May 31) 2085–2093.
- [5] I. Eitel, F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, P. Bernhardt, I. Carbone, K. Muellerleile, A. Aldrovandi, et al., Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy, *J. Am. Med. Assoc.* 306 (3) (2011 Jul 20) 277–286.
- [6] A.R. Lyon, R. Citro, B. Schneider, O. Morel, J.R. Ghadri, C. Templin, et al., Pathophysiology of takotsubo syndrome, *J. Am. Coll. Cardiol.* 77 (7) (2021 Feb) 902–921.
- [7] J.R. Ghadri, I.S. Wittstein, A. Prasad, S. Sharkey, K. Dote, Y.J. Akashi, et al., International expert consensus document on takotsubo syndrome (Part II): diagnostic workup, outcome, and management, *Eur. Heart J.* 39 (22) (2018 Jun 7) 2047–2062.
- [8] J. Namgung, Electrocardiographic findings in takotsubo cardiomyopathy: ECG evolution and its difference from the ECG of acute coronary syndrome, *Clin. Med. Insights Cardiol.* 8 (2014) 29–34.
- [9] R. Plácido, B. Cunha Lopes, A.G. Almeida, C.E. Rochitte, The role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo syndrome, *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* 18 (1) (2016 Oct 12) 68.
- [10] P.J. Jensch, T. Stiermaier, I. Eitel, Takotsubo syndrome-is there a need for CMR? *Curr. Heart Fail. Rep.* 18 (4) (2021 Aug) 200–210.
- [11] V. Ojha, R. Khurana, K.P. Ganga, S. Kumar, Advanced cardiac magnetic resonance imaging in takotsubo cardiomyopathy, *Br. J. Radiol.* 93 (1115) (2020 Nov 1) 20200514.
- [12] F. Zgheyr, W.S.P. Botheju, J.E. Kiss, E.D. Michos, M.C. Corretti, M. Mukherjee, et al., Cardiac magnetic resonance imaging in stress cardiomyopathy (takotsubo syndrome), *Front. Cardiovasc. Med.* 8 (2021) 799031.
- [13] A.A. Kohan, E. Levy Yeyati, L. De Stefano, L. Dragonetti, M. Pietrani, D. Perez de Arenaza, et al., Usefulness of MRI in takotsubo cardiomyopathy: a review of the literature, *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 4 (2) (2014 Apr) 138–146.
- [14] S. Subbaraman, S.C. Rajan, S. Veeraiyan, P. Natarajan, Takotsubo cardiomyopathy: role of cardiac MRI, *J. Radiol. Case Rep.* 15 (6) (2021 Jun) 26–32.
- [15] A. Athanasiadis, B. Schneider, U. Sechtem, Role of cardiovascular magnetic resonance in takotsubo cardiomyopathy, *Heart Fail. Clin.* 9 (2) (2013 Apr) 167–176.
- [16] H.Z. Amin, L.Z. Amin, A. Pradipta, Takotsubo cardiomyopathy: a brief review, *J. Med. Life* 13 (1) (2020) 3–7.
- [17] A. Isaak, J. Bratz, D. Kravchenko, N. Mesrobian, I. Eckardt, L.M. Bischoff, et al., A novel and simple cardiac magnetic resonance score (PE2RT) predicts outcome in takotsubo syndrome, *Eur. Radiol.* 33 (8) (2023 Mar 23) 5498–5508.
- [18] D. Neglia, D. Rova, C. Caselli, M. Pietila, A. Teresinska, S. Aguadé-Bruix, et al., Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging, *Circ. Cardiovasc. Imaging* 8 (3) (2015 Mar) e002179.
- [19] J.A. Luetkens, A. Faron, A. Isaak, D. Dabir, D. Kuetting, A. Feisst, et al., Comparison of original and 2018 lake louise criteria for diagnosis of acute myocarditis: results of a validation cohort, *Radiol. Cardiothorac. Imaging* 1 (3) (2019 Jul) e190010.
- [20] K. Kato, H. Kitahara, Y. Fujimoto, Y. Sakai, I. Ishibashi, T. Himi, et al., Prevalence and clinical features of focal takotsubo cardiomyopathy, *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 80 (8) (2016 Jul 25) 1824–1829.
- [21] R. Citro, F. Rigo, Q. Ciampi, A. D'Andrea, G. Provenza, M. Mirra, et al., Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction, *Eur. J. Echocardiogr. J. Work Group Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.* 12 (7) (2011 Jul) 542–549.
- [22] A. Alashi, N. Isaza, J. Faulx, Z.B. Popovic, V. Menon, S.G. Ellis, et al., Characteristics and outcomes of patients with takotsubo syndrome: incremental prognostic value of baseline left ventricular systolic function, *J. Am. Heart Assoc.* 9 (16) (2020 Aug 18) e016537.
- [23] R. Citro, I. Radano, G. Parodi, D. Di Vece, C. Zito, G. Novo, et al., Long-term outcome in patients with Takotsubo syndrome presenting with severely reduced left ventricular ejection fraction, *Eur. J. Heart Fail.* 21 (6) (2019 Jun) 781–789.
- [24] S. Y-Hassan, Coronary microvascular dysfunction in Takotsubo syndrome: cause or consequence, *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 11 (2) (2021) 184–193.
- [25] M. Lombardi, R. Vergallo, G. Liuzzo, F. Crea, A case report of coronary artery spasm and takotsubo syndrome: exploring the hidden side of the moon, *Eur. Heart J. Case Rep.* 5 (1) (2021 Jan) yta477.
- [26] S. Kawai, A. Kitabatake, H. Tomoike, Takotsubo cardiomyopathy group. guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy, *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 71 (6) (2007 Jun) 990–992.
- [27] T. Schultz, Y. Shao, B. Redfors, Y.B. Sverrisdóttir, T. Råmunddal, P. Albertsson, et al., Stress-induced cardiomyopathy in Sweden: evidence for different ethnic predisposition and altered cardio-circulatory status, *Cardiology* 122 (3) (2012) 180–186.
- [28] G. Parodi, R. Citro, B. Bellandi, G. Provenza, M. Marrani, E. Bossone, et al., Revised clinical diagnostic criteria for Tako-tsubo syndrome: the Tako-tsubo Italian Network proposal, *Int. J. Cardiol.* 172 (1) (2014 Mar 1) 282–283.
- [29] P. Sörensson, C. Ekenbäck, M. Lundin, S. Agewall, E. Bacsovsics Brolin, K. Caidahl, et al., Early comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 14 (9) (2021 Sep) 1774–1783.
- [30] A. Rolf, H.M. Nef, H. Möllmann, C. Trold, S. Voss, G. Conradi, et al., Immunohistological basis of the late gadolinium enhancement phenomenon in tako-tsubo cardiomyopathy, *Eur. Heart J.* 30 (13) (2009 Jul) 1635–1642.
- [31] Y. Aikawa, T. Noguchi, Y. Morita, E. Tateishi, A. Kono, H. Miura, et al., Clinical impact of native T1 mapping for detecting myocardial impairment in takotsubo cardiomyopathy, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 20 (10) (2019 Oct 1) 1147–1155.
- [32] V.M. Ferreira, S.K. Piechnik, E. Dall'Armellina, T.D. Karamitsos, J.M. Francis, R. P. Choudhury, et al., Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular

- magnetic resonance, *J. Cardiovasc. Magn. Reson. Off. J. Soc. Cardiovasc. Magn. Reson.* (2012). Jun 21;14(1):42.
- [33] A. Isaak, T.H. Ayub, W.M. Merz, A. Faron, C. Endler, A.M. Sprinkart, et al., Peripartum cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value of cardiac magnetic resonance in the acute stage, *Diagn Basel Switz.* 12 (2) (2022 Feb 1) 378.
- [34] C. Neil, T.H. Nguyen, A. Kucia, B. Crouch, A. Sverdlov, Y. Chirkov, et al., Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI, *Heart Br Card Soc.* 98 (17) (2012 Sep) 1278–1284.