

Aus der I. Medizinischen Klinik (bzw.: Aus dem Institut für Kardiologie)
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

Über die Analyse von Prädiktoren des Überlebens der Takotsubo-Kardiomyopathie im Vergleich zum Akuten Koronarsyndrom

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Thorsten Wilhelm Gietzen

aus
Bielefeld
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. Med. Ibrahim Akin

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1. EINLEITUNG	2
1.1. Erstbeschreibung und Definition des Tako-Tsubo Syndroms	2
1.2. Epidemiologie	2
1.3. Ätiologie und Pathogenese	3
1.4. Diagnostische Kriterien	3
1.5. Klinisches Erscheinungsbild.....	4
1.6. Morphologische Varianten	5
1.7. Therapie.....	6
1.8. Prognose.....	7
1.9. Zielsetzung dieser Arbeit	8
2. PATIENTEN UND METHODEN	9
2.1. Patientenkollektiv	9
2.2. Datenerfassung.....	10
2.2.1. Grundcharakteristika der Tako-Tsubo Patienten.....	10
2.2.2. Grundcharakteristika der Patienten mit akutem Koronarsyndrom.....	12
2.3. Definitionen	14
2.4. Statistische Auswertung.....	18

3.	ERGEBNISSE	20
3.1.	Vergleich zwischen den Gesamtkollektiven	20
3.1.1.	Klinische Präsentation und diagnostische Parameter	20
3.1.2.	Innerklinischer Verlauf.....	23
3.1.3.	Kurz- und Langzeitverlauf	24
3.2.	Einfluss der T-Negativierungen auf das Überleben der Tako-Tsubo Patienten im Vergleich zum Akuten Koronarsyndrom	27
3.2.1.	Klinische Präsentation und diagnostische Parameter	27
3.2.2.	Innerklinischer Verlauf.....	30
3.2.3.	Kurz- und Langzeitverlauf	31
3.3.	Vergleich zwischen Tako-tsubo Patienten mit ST-Hebungen und Patienten mit ST-Hebungs Myokardinfarkt	34
3.3.1.	Klinische Präsentation und diagnostische Parameter	34
3.3.2.	Innerklinischer Verlauf.....	37
3.3.3.	Kurz- und Langzeitverlauf	38
4.	DISKUSSION	41
4.1.	Gesamtmortalität.....	42
4.2.	Maligne Tumorerkrankungen	46
4.3.	Thromboembolische Ereignisse	49
4.4.	EKG-Analyse	51
4.5.	Limitationen.....	54
5.	ZUSAMMENFASSUNG	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS	56
7.	PUBLIKATIONEN	61

8.	LEBENS LAUF	63
9.	DANKSAGUNG.....	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASS	Acetylsalicylsäure
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
COPD	Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-MB
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer Tomographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Left ventricular outflow tract
MRT	Magnetresonanztomographie
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
nsVT	Non-sustained ventricular tachycardia
PCI	Perkutane Koronarintervention
PM	Pacemaker
QTc-Zeit	Korrigierte QT-Zeit
STEMI	ST-elevation myocardial infarction
TNI	Troponin I
TTS	Tako-Tsubo Syndrom
UMM	Universitätsmedizin Mannheim
sVT	Sustained ventricular tachycardia
VT	Ventricular tachycardia

1. EINLEITUNG

1.1. Erstbeschreibung und Definition des Tako-Tsubo Syndroms

Das im Jahre 1990 erstmals in Japan beschriebene Tako-Tsubo Syndrom (TTS) zeichnet sich durch eine akut auftretende reversible Wandbewegungsstörung des linken Ventrikels aus. (1) Diese stellt sich im Ventrikulogramm klassischer Weise als Kontraktilitätsminderung der Herzspitze mit gleichzeitiger Hyperkontraktilität der Basis dar. Die daraus resultierende Form erinnerte die Erstbeschreiber an eine japanische Tintenfischfalle, welche namensgebend für das TTS wurde. (2) Neben dem klassischen apikalen Muster (3) wurden später noch weitere Formen beschrieben. Des Weiteren kann es auch zur Beteiligung beider Ventrikel kommen. (4)

Das klinische Erscheinungsbild ähnelt initial dem eines akuten Koronarsyndroms (ACS), mit Dyspnoe und Thoraxschmerz, ohne jedoch eine koronararterielle Stenose aufzuweisen. (3)

Im Jahre 2006 wurde das TTS schließlich als primäre, erworbene Kardiomyopathie durch die American Heart Association klassifiziert. (5) Da bislang jedoch keine histopathologischen Veränderungen des Herzmuskels festgestellt werden konnten, erfüllt die Erkrankung die Bedingungen eines Syndroms. (6)

Das TTS kann mit einigen klinischen Komplikationen vergesellschaftet sein. Dazu gehören maligne Rhythmusstörungen, Vorhofflimmern, QT-Zeit Verlängerungen, linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, Herzinsuffizienz, Rezidive, thromboembolische Ereignisse, Mitralklappenvitien und Herzruptur. (7, 8) Da aufgrund der noch jungen Geschichte des TTS noch keine ganzheitliche Erklärung bezüglich Pathogenese, Therapie und Prognose der Erkrankung vorhanden ist, sollte sie in einer differenzierten Betrachtung thematisiert werden.

1.2. Epidemiologie

Man geht davon aus, dass etwa 2-5% der Patienten, die ein ACS präsentierten, an einem TTS litten. (9) In Studien waren mit bis zu 90% vor allem Frauen betroffen, von denen sich die Mehrheit im postmenopausalen Alter befand. (3) Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 67 – 70 Jahren. (10) Dennoch trat das TTS in seltenen Fällen auch bei deutlich jüngeren Patienten auf. (11)

1.3. Ätiologie und Pathogenese

Bis heute sind die Ursachen für das Auftreten eines TTS noch nicht vollständig verstanden. Häufig, wenn auch nicht immer, kann ein möglicher auslösender Faktor identifiziert werden. Hierbei kann sowohl ein emotionaler, als auch ein physischer Trigger Auslöser eines TTS sein. (3) Interessanterweise kann nicht nur ein negatives, sondern auch ein positives emotionales Ereignis ein TTS hervorrufen. (12) Mögliche physische Faktoren können hierbei beispielsweise Infektionen, Elektrolytstörungen, Blutdruck- sowie metabolische Entgleisungen oder Traumata darstellen. (3, 13)

Zu den pathogenetischen Mechanismen hinter dem TTS existieren einige Hypothesen, die versuchen die Vorgänge zu beschreiben. Da die meisten Betroffenen postmenopausale Frauen sind, wurde vermutet, dass durch einen resultierenden Mangel an Östrogen, protektive Faktoren entfallen und es so zur Entstehung eines TTS kommen kann. (14) Eine weitere Hypothese beschäftigte sich mit einer möglichen Bedeutung von erhöhten Katecholaminen im Blut während des akuten Stressereignisses. (15) Dies könnte in der Tatsache begründet liegen, dass eine unterschiedliche Dichte bzw. Verteilung von β - Rezeptoren innerhalb verschiedener Areale des Myokards vorliegt. (16) Man glaubt, dass diese Katecholamine möglicherweise eine Rolle bei "myocardial stunning", koronararteriellen Vasospasmen, mikrovaskulärer Dysfunktion und direkter Myozytenschädigung spielen. (17) Auch eine Rolle inflammatorischer Prozesse und kardialer Fibrosierung wurde diskutiert. (18) In weiteren Untersuchungen wurden daneben eine Endotheldysfunktion sowie eine Mikrozirkulationsstörung der Koronarien dargestellt. (19) Auch eine Assoziation mit Krebserkrankungen (20, 21) und eine hohe Prävalenz neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen konnte festgestellt werden. (3, 22)

1.4. Diagnostische Kriterien

Die Diagnose des TTS wurde seit ihrer Erstbeschreibung im Jahre 1990 mittels unterschiedlicher diagnostischer Kriterien gestellt. Aktuell wird die Diagnose des TTS anhand der Mayo-Kriterien gestellt. (23, 24) Hierbei wird die Diagnose anhand morphologischer Kontraktilitäts- oder Wandveränderungen des ausschließlich linken Ventrikels gestellt. Weitere obligate Kriterien stellen der Ausschluss einer Plaqueruptur oder einer obstruktiven Gefäßerkrankung, das Vorliegen von EKG-Veränderungen sowie der Ausschluss von zusätzlich vorliegenden Pathologien, wie beispielsweise eines

Phäochromozytoms, einer Myokarditis oder einer intrakranielle Blutung, dar. Diese modifizierten Kriterien werden bisher am häufigsten in Studien berücksichtigt.

1.5. Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild des TTS weist eine deutliche Ähnlichkeit mit dem eines ACS auf. (10) Am häufigsten werden hierbei Beschwerden wie Thoraxschmerzen und Dyspnoe geäußert. Jedoch können auch Übelkeit, Krankheitsgefühl oder Abgeschlagenheit im Sinne von unspezifischen Allgemeinsymptomen vorliegen. Bei der initialen Untersuchung können sich Patienten mit verschiedenen EKG-Veränderungen, wie ST-Hebungen, ST-Senkungen, T-Negativierungen sowie einer veränderten Q-Zacke, präsentieren. (2, 25) Des Weiteren stellt sich das QTc-Intervall signifikant länger gegenüber Patienten mit einem anterioren Myokardinfarkt dar. (26) Im Vergleich zum ACS stellten sich die T-Negativierungen beim TTS häufig tiefer dar und betrafen eine größere Anzahl an Ableitungen. In der initialen Phase scheinen T-Negativierungen in den Ableitungen I, aVL, V5-V6, sowie ST-Elevationen in aVR mit T-Negativierungen in einer beliebigen Ableitung eine hohe Spezifität für ein nicht-ST-Hebungs TTS zu sein, im Vergleich zum nicht-ST-Hebungs Myokardinfarkt (NSTEMI). (27)

Die beschriebenen Veränderungen (ST-Hebungen, veränderte Q-Zacken und T-Negativierungen) bilden sich bei Patienten mit einem TTS, in einer signifikanten Häufigkeit, innerhalb eines Zeitraumes von Tagen bis Wochen zurück. (2, 28) Bei der bildgebenden Darstellung des Herzens fällt auf, dass die betroffenen dyskinetischen Areale des Myokards nicht mit dem Versorgungsgebiet der entsprechenden Koronararterie übereinstimmen, wie es beispielsweise bei einem Myokardinfarkt nach einem arteriellen Verschluss der Fall wäre. (29) Außerdem tritt auch eine signifikante Verbesserung bis hin zu einer vollständigen Wiederherstellung der Herzfunktion ein, was sich anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nachweisen lässt. (3)

Aufgrund der symptomatischen Ähnlichkeit mit einem ACS, ist eine möglichst frühzeitige Unterscheidung anhand verschiedener diagnostischer Kriterien von großer Bedeutung. Eine alleinige Differenzierung zwischen einem TTS und einem Myokardinfarkt anhand gemessener kardialer Laborparameter ist bislang jedoch nicht möglich.

Häufige Komorbiditäten und Risikofaktoren sind Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Übergewicht und Dyslipidämie sowie pulmonale und maligne Erkrankungen. (21, 30)

1.6. Morphologische Varianten

Anhand echokardiographischer und lävokardiographischer Untersuchungen konnten verschiedene TTS-Formen beschrieben werden. Die am häufigsten zu beobachtende stellt dabei die apikale TTS-Form dar. (1, 3, 26) In absteigender Reihenfolge wird diese gefolgt von drei weitere Formen. Dem TTS mit Beteiligung der mittventrikulären (2, 26), basalen (26), sowie der fokalen Segmente, welche erst kürzlich beschrieben wurde. (31, Abbildung 1) Darüber hinaus kann es auch zu Wandbewegungsstörungen in beiden Ventrikel kommen. (4)

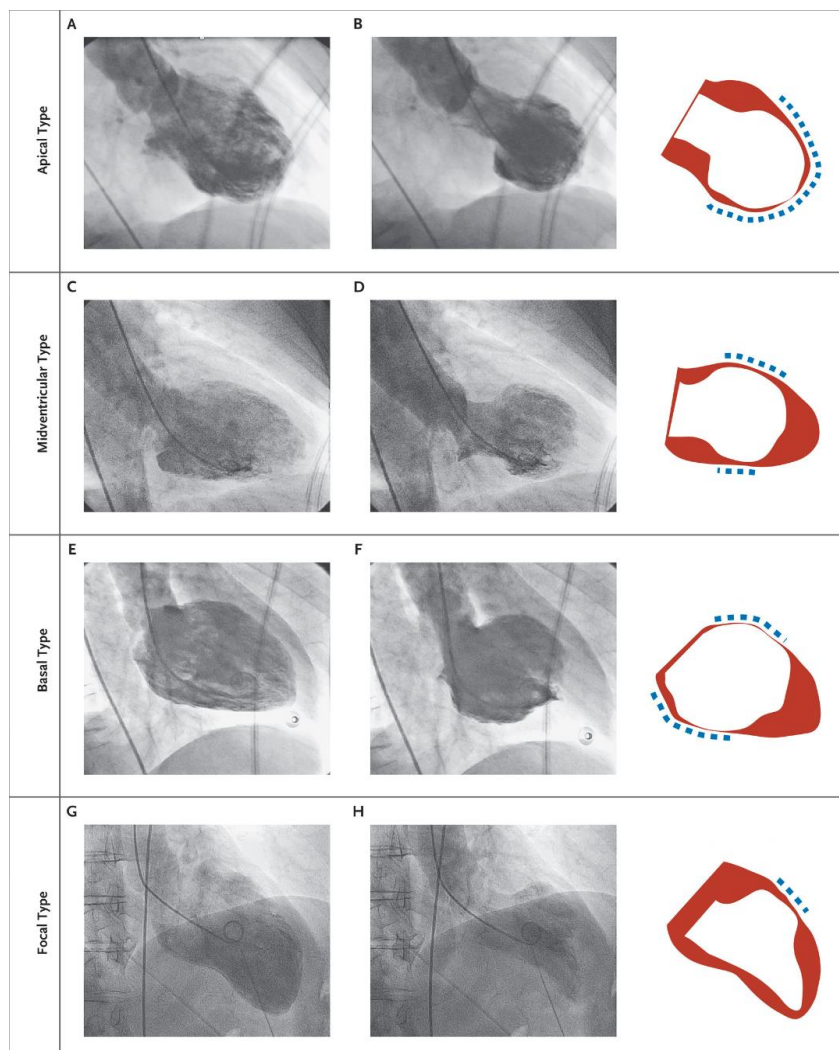


Abb. 1: Morphologische Varianten des Tako-Tsubo Syndroms

Quelle: 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(10):929-38.

1.7. Therapie

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage besteht aktuell noch kein einheitliches medikamentöses Therapiekonzept.

Ursprünglich wurden β -Blocker zur Therapie des TTS verwendet. Neuere retrospektive Untersuchungen zeigten jedoch, dass diese keinen positiven Einfluss auf die Prognose haben. (3) Allerdings wiesen einige Studien eine verbesserte Prognose für ACE-Hemmer sowie Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten auf. (3, 32) Als Zwischenereignis kann es zu Thrombenbildungen und folgenden Thrombembolien kommen, was möglicherweise durch eine frühe Antikoagulation verhindert werden könnte. (7)

In der Literatur finden sich Anhaltspunkte dafür, dass die Verwendung von Katecholaminen möglicherweise zu einer Verschlechterung der klinischen Prognose führen. Diese Annahme wird durch die pathogenetische Hypothese des Katecholaminexzesses unterstützt. (15, 17) Deshalb wurden in kleineren Studien der Kalzium-Sensitizer Levosimendan sowie der Phosphodiesterase-3-Hemmer Milrinone bei TTS Patienten mit kardiogenem Schock getestet. Hierdurch, sowie durch den Einsatz von extracorporaler Membranoxygenierung (ECMO) und intraaortaler Balonpumpe (IABP) kann die Katecholaminabhängigkeit reduziert werden. (33) Zunehmende Bedeutung in der Herzunterstützung gewinnt die Impella. Bei Tako-Tsubo Syndrome sowie anderen Kardiomyopathien mit linksventrikulärer Dilatation entwickelt sie sich zum führend eingesetzten Herzunterstützungssystem, während bei anderen Kardiomyopathien mit reduziertem enddiastolischem Volumen andere interventionelle Therapien zur Verbesserung des linksventrikulären Auswurfes gute Erfolge zeigten. (34)

Insgesamt zeigten jene Ergebnisse den Bedarf einer eingehenderen Untersuchung von Medikamenten. Da bislang jedoch zuverlässige Ergebnisse hinsichtlich der Pathophysiologie der Erkrankung fehlen, gestalten sich therapeutische Ansätze für das TTS schwierig. Zudem fehlen große prospektive Studien in einem multizentrischen Rahmen zur Bestätigung.

1.8. Prognose

Im Allgemeinen galt die Prognose des TTS als günstig, da sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Laufe weniger Wochen nahezu vollständig erholen kann. Neuere Studien zeigten jedoch, dass das TTS eine vergleichbare Prognose wie das ACS aufweist und in manchen Studien sogar eine höhere Mortalitätsrate zeigten. (3, 13) Im Vergleich zu einer gepaarten Allgemeinbevölkerung besaßen Patienten nach Sharkey et al. eine signifikant höhere Mortalität, wobei sich die meisten Todesfälle innerhalb des ersten Jahres nach dem TTS ereigneten. (35) Nichtsdestotrotz zeigten kürzlich veröffentlichte Studien, dass es auch nach Erholung der LVEF weiterhin zu klinisch relevanten Komplikationen kommen kann. (8, 36)

Typische Komplikationen eines TTS stellen mitunter innerklinische Ereignisse wie thromboembolische Ereignisse, kardiogener Schock mit Notwendigkeit der Gabe von Katecholaminen und Intubation bei respiratorischem Versagen dar. Auch im Langzeitverlauf treten gehäuft thromboembolische Ereignisse auf. (36, 37) Weitere mögliche Komplikationen sind maligne Rhythmusstörungen, Vorhofflimmern, QT-Zeit Verlängerungen, linksventrikuläre Ausflusstraktobstruktion, Herzinsuffizienz, Rezidive, Mitralklappenvitien und Herzruptur. (7, 8, 38, 39) Im Hinblick auf die verschiedenen Klassifikationen der Erkrankung existieren ebenfalls nachweisbare Unterschiede. Neben einem längeren stationären Aufenthalt sowie einer erhöhten Zahl an Komplikationen und Rezidiven, weisen beispielsweise Patienten mit einem sekundären TTS auch eine schlechtere innerklinische, 30- Tages- sowie 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zur primären Variante auf. (40) Zudem weisen jene Patienten eine stärkere Einschränkung der LVEF, einen längeren klinischen Aufenthalt im Rahmen des TTS, häufigere Intubationen sowie eine höhere innerklinische Komplikationsrate auf. (41)

Bei Gegenüberstellung der klassischen, apikalen Variante mit den restlichen Typen ergibt sich bislang kein Unterschied hinsichtlich innerklinischer Mortalität und langfristiger Prognose. (26) Ergänzend konnte auch für das fokale TTS, im Vergleich zum apikalen und mittventrikulären Typ, keine Abweichung nachgewiesen werden. (42) Patienten mit einer Obstruktion des LVOT sind zwar in einer klinisch schlechten Verfassung, hinsichtlich der Mortalitätsrate besteht jedoch nach 3 Jahren kein Unterschied. (43)

1.9. Zielsetzung dieser Arbeit

Aufgrund der noch jungen Geschichte des TTS ist dessen Pathophysiologie bis heute noch nicht gänzlich geklärt. Dies ist jedoch wichtig um Patienten mit TTS richtig zu diagnostizieren und anschließend adäquat therapieren zu können. Epidemiologische Studien schätzen die Prävalenz der Erkrankung als gering ein. Dennoch geht man davon aus, dass die Zahl der nicht erkannten Fälle deutlich höher ist, da das TTS aufgrund der schwierigen Diagnostik und des mangelnden Wissens häufig nicht erkannt und fälschlicher Weise als ACS diagnostiziert wird. Vorangegangene Studien konnten ebenfalls zeigen, dass es sich bei dem TTS nicht um eine benigne Erkrankung handelt. Deshalb ist eine Risikostratifizierung in Bezug auf Prognose, Verlauf und mögliche Komplikationen zwingend erforderlich.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, die Mortalität und die Prognose des TTS mit der des ACS zu vergleichen. Des Weiteren sollen Risikofaktoren anhand von EKG-Veränderungen herausgearbeitet werden und so das Wissen um den klinischen Umgang mit der Erkrankung in der Akutsituation, sowie im weiteren poststationären Verlauf, verbessert werden.

Dies erfolgte retrospektiv anhand eines Kollektivs von TTS Patienten, die sich im Universitätsklinikum Mannheim (UMM) in stationärer Behandlung befanden. Weiter wurden konsekutive ACS Patienten eingeschlossen, welche sich ebenfalls im UMM in stationärer Behandlung befanden. Diese beiden Patientenkollektive wurden anhand des propensity scores gepaart und in Gruppen von je 138 Patienten unterteilt.

2. PATIENTEN UND METHODEN

2.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste insgesamt 138 konsekutive Patienten mit einem diagnostizierten Tako-Tsubo Syndrom, die sich im Erhebungszeitraum von Januar 2003 bis Juni 2017 in stationärer Behandlung der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) befanden. Als Vergleichskollektiv wurden konsekutiv 532 Patienten mit der Diagnose eines ACS ausgewertet, die sich in den Jahren 2007 und 2008 in stationärer Behandlung der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) befanden. Die Patienten wurden anschließend gemäß des propensity scores nach Alter und Geschlecht gepaart und in Gruppen zu je 138 Patienten aufgeteilt. Es erfolgte ein Vergleich der Gesamtkollektive von 138 TTS und 138 mittels propensity score identifizierten ACS Patienten. Eine zweite Subanalyse befasste sich mit Subpopulationen von 123 TTS Patienten mit T-Negativierungen und 80 ACS Patienten mit T-Negativierungen. Als dritter Vergleich wurden die Subpopulationen mit ST-Hebungen betrachtet. Aus dem Gesamtkollektiv wiesen 41 TTS Patienten ST-Hebungen auf. Von den 532 ACS Patienten erhielten 226 (42.5%) die Diagnose eines STEMI. 59 dieser STEMI Patienten waren Frauen. Deshalb wurden insgesamt 64 Patienten mit STEMI als Vergleichskollektiv eingeschlossen, um eine ähnliche Alters und Geschlechtsverteilung (92.7% vs. 92.2% Frauen) zu gewährleisten. Für diese retrospektive Betrachtung liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg vor.

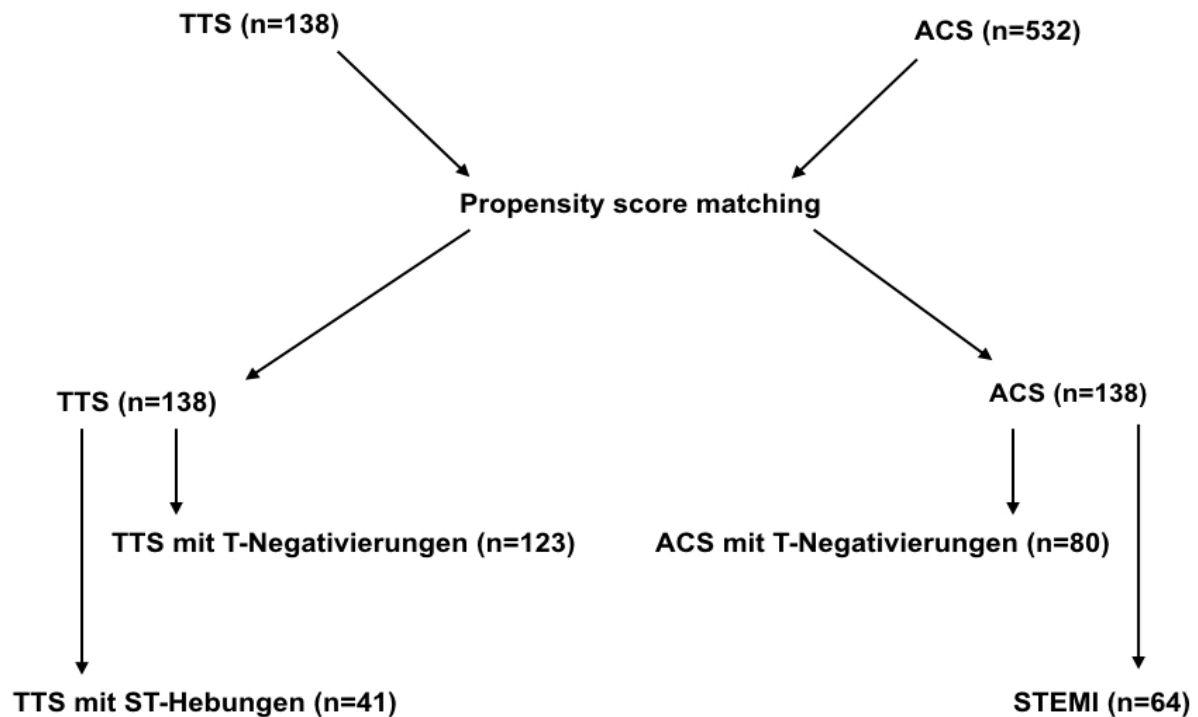


Abb. 2: Patientenkollektiv

2.2. Datenerfassung

2.2.1. Grundcharakteristika der Tako-Tsubo Patienten

Die Diagnose des TTS wurde anhand der modifizierten klinischen Kriterien der Mayo Klinik von 2008 nach Prasad et al. durch zwei Kardiologen der UMM unabhängig voneinander gestellt. (44)

Das erste Kriterium beschreibt das Vorliegen von transienten Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels, welche ein koronararterielles Versorgungssegment überschreiten und häufig, jedoch nicht immer, im Rahmen eines Stressereignisses auftreten.

Das zweite Kriterium schreibt den Ausschluss einer obstruktiven Koronarstenose oder

einer Plaqueruptur vor. Das dritte Kriterium behandelt das Auftreten von neuen Veränderungen im EKG, wie ST-Hebungen oder T-Negativierungen, oder einen erhöhten Wert für das kardiale Troponin $>0,045$ ng/ml.

Das letzte Kriterium beschreibt die Abwesenheit einer Myokarditis und eines Phäochromozytoms.

Als Basis für die Datenerhebung galten die kardiologischen Akten der Intensiv- und Normalstationen der I. Medizinischen Klinik der UMM hinsichtlich Echokardiographien, 12-Kanal-EKG-Auswertungen, Laborparameter sowie beigefügte Dokumente, wie Arztbriefe oder Laborwerte von weiteren Kliniken bei Überweisung oder Notfallscheine. Des Weiteren wurden, ergänzend zu den Dokumenten aus Akten, digitalisierte Arztbriefe und klinikinterne Dokumentationssysteme für Laborwerte, Echokardiographien, durchgeführte Herzkatheteruntersuchungen bzw. Koronarangiographien und MRTs des Herzens herangezogen. Im Falle einer Verlegung des Patienten vor oder nach dem primären stationären Aufenthalt auf einer Station der UMM wurden jene Akten von anderen Stationen bei Verfügbarkeit ebenfalls berücksichtigt. Zusätzliche Daten wurden in Einzelfällen aus anderen Krankenhäusern bezogen.

Anhand der genannten Quellen wurden folgende Grundcharakteristika eigenständig ermittelt, welche im nachfolgenden Abschnitt weiter definiert werden:

- das Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten
- das Alter bei Diagnosestellung
- Risikofaktoren und Vorerkrankungen
- initiale Symptomatik
- Vitalparameter
- auslösende Faktoren
- innerklinische Komplikationen
- Laborparameter
- elektrokardiographische Parameter
- echokardiographische Parameter
- Herzkatheterbefunde
- MRT Befunde
- klinische bzw. stationäre Gegebenheiten

- Medikamente bei Aufnahme sowie bei Entlassung

Im Rahmen einer übergeordneten Arbeitsgruppe wurden außerdem, unter ärztlicher Supervision, die Merkmale Vormedikation, das Follow-up inklusive Mortalitätsstatus und -zeitpunkt, der Rezidivstatus, die Nachuntersuchung der LVEF und die poststationären Komplikationen erhoben.

2.2.2. Grundcharakteristika der Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Die Diagnose des ACS wurde anhand der folgenden Kriterien gemäß der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) gestellt: (45)

- Erhöhung des kardialen Troponin I >99% Perzentile mit Bewegung im Verlauf
- Vorhandensein signifikanter koronararterieller Stenosen
- Auftreten typischer EKG-Veränderungen, wie ST-Hebungen oder T-Negativierungen

Die Diagnose eines ST-Hebungs Infarktes (STEMI) wurde nach den ESC-Leitlinie definiert als eine neue ST-Hebung am J-Punkt von >0.1mV in zwei kontinuierlichen Ableitungen oder >0.02 mV in den Extremitätenableitungen. Dies gilt für die Ableitungen V1,V4-V6. Für die Ableitungen V2-V3 werden ≥ 0.2 mV bei Männern ≥ 40 Jahren, ≥ 0.25 mV bei Männern <40 Jahren, oder ≥ 0.15 mV bei Frauen festgelegt.

Die Diagnose eines NSTEMI wurde gestellt bei Vorhandensein einer signifikanten koronararteriellen Stenose und Erhöhung des kardialen Troponins über einen Schwellenwert oberhalb der 99% Perzentile mit Bewegung im Verlauf, ohne das Auftreten pathologischer EKG-Veränderungen.

Alle Patienten in der ACS Gruppe unterliefen einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit Stent-implantation.

Ebenso wie in der TTS Gruppe wurden die Daten dieses Patientenkollektivs anhand kardiologischer Akten der Intensiv- und Normalstationen der I. Medizinischen Klinik

der UMM hinsichtlich Echokardiographien, 12-Kanal-EKG-Auswertungen, Laborparameter sowie beigefügte Dokumente, wie Arztbriefe oder Laborwerte von weiteren Kliniken bei Überweisung oder Notfallscheine, erhoben.

Anhand der genannten Quellen wurden ebenfalls folgende Grundcharakteristika eigenständig ermittelt, welche im nachfolgenden Abschnitt weiter definiert werden:

- das Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten
- das Alter bei Diagnosestellung
- Risikofaktoren und Vorerkrankungen
- initiale Symptomatik
- Vitalparameter
- auslösende Faktoren
- innerklinische Komplikationen
- Laborparameter
- elektrokardiographische Parameter
- echokardiographische Parameter
- Herzkatheterbefunde
- MRT Befunde
- klinische bzw. stationäre Gegebenheiten
- Medikamente bei Aufnahme sowie bei Entlassung

Das Follow up im Bezug auf Mortalitätsstatus und -zeitpunkt, sowie weitere klinische Komplikationen wurde anhand von Patientenakten und telefonischer Nachkontrollen erhoben. Sofern Patientenakten, behandelnde Ärzte und Angehörige keine Auskunft zu den genauen Umständen des Todes geben konnten, wurde diese als unbekannte Todesursache angegeben.

2.3. Definitionen

Als Ereignis wird die klinische Präsentation eines Patienten aufgrund eines TTS mit einer Akutsymptomatik definiert. Jedes Ereignis entspricht hierbei einer Erstvorstellung mit einem TTS. Sofern kein genaues Datum hinsichtlich des Symptombeginns identifiziert werden konnte, wurde das Aufnahmedatum als Ereigniszeitpunkt festgelegt. Für die Aufenthaltsdauer des Patienten auf einer Intensivstation wurde jeder dokumentierte Tag in dem Zeitraum berücksichtigt und summiert. Für den Ereigniszeitpunkt wurde primär das intensivstationäre Aufnahmedatum gewählt.

Das Kriterium innerklinische Mortalität fasst Patienten zusammen, die innerhalb des stationären Aufenthaltes mit der Diagnose eines TTS in der UMM verstorben sind. Ergänzend umfasst die Gesamtmortalität alle Patienten, die innerhalb des Erhebungszeitraums nachweislich und unabhängig der Ursache verstorben sind.

Unter den Vorerkrankungen bzw. Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus sowie COPD wurden bereits vorbestehende sowie auch Neu-diagnosen, die jeweils zum Ereigniszeitpunkt dokumentiert wurden, zusammengefasst. Dies erfolgte unabhängig des jeweiligen Stadiums. Des Weiteren berücksichtigt der Risikofaktor Nikotinabusus jeglichen anamnestisch angegebenen Genuss unabhängig dessen Aktualität. Patienten wurden dem Merkmal Übergewicht zugeteilt, sofern diese einen BMI-Wert über 25,0 kg/m² aufwiesen. Ein maligner Tumor ist definiert als anamnestisch angegebenes oder histopathologisch gesichertes Malignom.

Als Dyspnoe wurde eine akut einsetzende oder chronisch bestehende respiratorische Insuffizienz oder Atemnot, unabhängig der Belastung beim Ereigniseintritt, dokumentiert. Stenokardien, retrosternales Druck- oder Engegefühl, Angina pectoris bzw. pektanginöse Beschwerden sowie Brustschmerz in Ruhe oder unter Belastung wurden als Thoraxschmerz zusammengefasst, sofern dieser im Rahmen des TTS neu aufgetreten war oder als rezidivierend, vorbekannt oder anhaltend bestehend vor dem Ereignis beschrieben wurde. Der Aspekt Vorhofflimmern beinhaltet paroxysmales, persistierendes, chronisches oder als intermittierend bezeichnetes Vorhofflimmern, das zum Ereigniszeitpunkt initial, als Vordiagnose und/oder während des folgenden klinischen Aufenthalts festgestellt wurde. Ein Kollaps wurde definiert als dokumentierte Synkope oder Bewusstlosigkeit initial beim Ereignis. Hinsichtlich einer bestehenden KHK wurden Patienten berücksichtigt, die mit einer solchen Vordiagnose, einer 1-, 2- oder 3-

Gefäßerkrankung oder mindestens einem koronararteriellen Plaque konform der Mayo-Kriterien vorstellig wurden.

Die Einteilung des TTS in die Typen apikal, mittventrikulär und invers bzw. basal sowie die Beurteilung einer rechtsventrikulären Beteiligung erfolgte anhand der Echokardiographien inklusive ärztlichem Befund und wurde durch zwei unabhängige Ärzte des Klinikums überprüft und gegebenenfalls korrigiert. Insuffizienzen der Mitral-, Trikuspidal-, Aorten- sowie Pulmonalklappe wurden separat als Merkmale dargestellt und berücksichtigen jeweils deren Dokumentation in mindestens einer durchgeführten Herzkatheteruntersuchung, einer Echokardiographie oder einem Vermerk in den Arztbriefen. Das Vorliegen von mindestens einer der genannten Klappenstörungen wird zusätzlich durch das Kriterium Insuffizienzen abgebildet.

Der Parameter LVEF stellt primär die echokardiographisch gemessene Ejektionsfraktion von ärztlicher Seite an der UMM dar. War diese nicht zu ermitteln, wurde sekundär die schriftliche Ausführung in den Untersuchungsprotokollen von Herzkatheteruntersuchungen sowie Lavo- bzw. transösophagealen Echokardiographien während des Zeitraums auf Station verwendet. Anhand dieser Daten wurde eine Einteilung in Schweregrade vorgenommen. Hierbei wurde eine Ejektionsfraktion von $<60\%$ als leichtgradig, $<48\%$ als mittelgradig und $<36\%$ als hochgradig eingestuft.

Die betrachteten Laborparameter C-reaktives Protein (CRP), Kreatinkinase (CK), Kreatinkinase-MB (CK-MB), Troponin I (TNI), Hämoglobin und das Kreatinin entsprechen dem ersten gemessenen Wert innerhalb eines Zeitraums von maximal 48 Stunden nach der ersten eingegangenen Laborprobe am ersten intensiv- oder normalstationären Tag. In Einzelfällen wurden bei Neuaufnahmen Werte, die in zeitlicher Assoziation stehen, vom Vortag ab 20.00 Uhr eingeschlossen und als ersten Wert gewertet. Zusätzlich wurden alle Labordaten unabhängig des Zeitpunktes ausgeschlossen, die nach einer Koronarangiographie erhoben wurden. Als Zeitpunkt wurde die angegebene Uhrzeit im Protokoll der frühesten durchgeführten Koronarangiographie festgelegt. War der Patient bereits vorher wegen anderer Gründe in stationärer Behandlung an der UMM, so gilt der nächste eingetragene Laborwert zum Ereigniszeitpunkt. Bei Aufenthalt in einem anderen Klinikum und dem Fehlen eigener Messungen, wurden die dort vorhandenen Laborwerte übernommen. In Einzelfällen wurde auf die Dokumentation in Arztbriefen zurückgegriffen. Für das TNI und die CK wurden Werte von $>0,045$ ng/ml und >171 U/l als pathologisch angesehen. Hinsichtlich des Hämoglobins

wurde für Frauen einerseits ein Grenzwert von 12 g/dl festgelegt, während andererseits ein Grenzwert von 13 g/dl für Männer berücksichtigt wurde.

Für den Blutdruck und die Herzfrequenz wurden jene Werte festgelegt, die zum frühesten Zeitpunkt nach Eintreten des Ereignisses dokumentiert wurden. Dies umfasst in absteigender Priorität den Notfallschein, die Unterlagen aus der zentralen Notaufnahme der UMM sowie die Dokumentation in der Patientenakte bei stationärer Aufnahme. Bei mehrmaliger Aufführung im Notfallschein wurden die niedrigsten Blutdruckwerte sowie die höchste Herzfrequenz verwendet. Ein systolischer Blutdruck von <90 mmHg, die Notwendigkeit einer Katecholamingabe oder ein initialer Herzstillstand wurden durch das Merkmal Schock zusammengefasst.

Daten für den Sinusrhythmus, Lagetyp, PQ-Zeit, korrigierte QT-Zeit (QTc-Zeit) sowie die Beurteilung von T-Negativierungen wurden anhand eines EKGs innerhalb der ersten drei Kalendertage ab dem Ereigniszeitpunkt erhoben. Hierbei wurden primär die auf dem EKG-Bogen vermerkten Werte verwendet. Sekundär wurden fehlende Werte selbst gemessen und bezüglich der QTc-Zeit anhand der Bazett-Formel mit einer Herzfrequenz des EKGs berechnet. Bei der Auswahl des EKGs wurden Zeitpunkt, Beurteilbarkeit, T-Negativierungen, inklusive der Zahl der betroffenen Ableitungen und den jeweiligen Amplituden, sowie pathologische Zeiten berücksichtigt. Als pathologisch verlängerte QTc-Zeit gelten Intervalle, die bei Männern 450 ms bzw. 460 ms bei Frauen überschreiten. Als relevanter AV-Block wurden bekannte oder im Zuge des Ereignisses diagnostizierte atrioventrikuläre Blockbilder II° Typ Mobitz oder III° bezeichnet.

Die Zuordnung zu malignen Herzrhythmusstörungen wurde bei Vorliegen von mindestens einer der folgenden Pathologien vor oder während des Ereigniszeitpunktes oder innerhalb des folgenden stationären Aufenthaltes getroffen: AV-Block II° Typ Mobitz oder III°, ventrikuläre Tachykardie (>3 aufeinander folgende QRS Komplexe, sVT wurde definiert als HF >100 und Dauer >30 s, nsVT wurde definiert als HF >100 und Dauer <30 s), Asystolie, Long-QT-Syndrom sowie Kammerflimmern.

Eine kardiopulmonale Reanimation (CPR) wurde definiert als dokumentierte Anwendung einer solchen oder eine Defibrillation als Folge des Ereigniseintritts. Als katecholaminpflichtig wurden Patienten definiert, die akut im Ereignis durch den Notarzt oder intensivstationär mindestens eine der folgenden Katecholamine erhalten haben:

Arterenol bzw. Norepinephrin, Suprarenin bzw. Epinephrin oder Dobutrex. Hierfür wurden die intensivstationären Tageskurven sowie die Arztbriefe ausgewertet.

Patienten, die initial oder auf Intensivstation eine Beatmung erhielten, wurden unter dem Merkmal Beatmung eingeordnet. Hierbei wurde zwischen einer Beatmung mithilfe einer Nasen- oder O₂-Brille, einer nicht invasiven (CPAP- oder O₂-Maske) sowie einer invasiven Form (Intubation bzw. maschinelle Beatmung) unterschieden. Zudem wurden die beiden letztgenannten Varianten als mechanische Beatmung zusammengefasst.

Als thromboembolische Ereignisse wurden ein Apoplex, Lungenarterienembolien, Organinfarkte von Milz und Niere, arterielle sowie intrakardiale Thromben berücksichtigt, die zum Ereigniszeitpunkt bestanden oder auf Station neu diagnostiziert wurden.

Ließ sich anhand des Follow-ups nach dem beschriebenen Erstereignis ein Wiederauftreten des TTS feststellen, wurden jene Patienten anhand des Kriteriums Rezidiv dargestellt.

Als Auslöser wurden physische oder psychische Faktoren gewertet, die dem TTS unmittelbar oder längerfristig vorausgingen und bis zum Ereigniseintritt anhielten. Als Basis wurde hierbei die schriftliche Dokumentation innerhalb der Arztbriefe verwendet. Vorkommnisse, wie Operationen oder therapeutische Interventionen, aktive Erkrankungen und Infektionen, Chemotherapie, Entgleisungen des Blutdrucks sowie des Säure-Base-Haushaltes, Belastungszustände, Sepsis, Traumata bis hin zu anhaltenden Schmerzzuständen wurden als physische Auslöser gewertet. Psychische bzw. emotionale Auslöser wurden definiert als anamnestisch angegebene psychische Stress- oder Belastungszustände, Überforderungsgefühl, soziale Spannungen wie angeregte Diskussionen, Streitereien oder Scheidungen innerhalb des sozialen wie familiären Umfeldes oder Erkrankungs- und Todesfälle. Sofern sowohl ein physischer als auch ein psychischer Auslöser identifiziert wurde, wurden beide als solcher separat vermerkt. Falls keine Symptomatik vorlag, die den genannten Kriterien entsprach, wurde dies als unklarer bzw. fehlender Triggerfaktor eingestuft.

2.4. Statistische Auswertung

Mithilfe von Microsoft Office Excel 2003 wurden die erhobenen Daten tabellarisch zusammengefasst und mit SPSS 23.0 statistisch ausgewertet. Es erfolgte die Charakterisierung des Kollektivs in Bezug auf qualitative (absolute und relative Häufigkeiten) und quantitative (Median, Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite, Minimum, Maximum) Merkmale. Des Weiteren wurden das Patientenalter beim Ereignis, der Body-Mass-Index (BMI) sowie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation berechnet. Fehlende Werte bzw. Angaben wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt. Zur graphischen Darstellung wurden Tabellen und Kaplan-Meier-Kurven mit SPSS 23.0 erstellt.

Zur Ermittlung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov Test verwendet. Die verschiedenen Merkmale werden nachfolgend bei normalverteilten kontinuierlichen Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Demgegenüber werden der Median und die Spannweite für kontinuierliche Variablen ohne Normalverteilung berücksichtigt. Für die qualitativen Merkmale werden nachfolgend die Fallzahl und der prozentuale Anteil am restlichen Kollektiv angegeben. Die Daten werden mit Ausnahme des p-Wertes auf eine Nachkommastelle gerundet.

Die Überprüfung der Unterschiede wurde bei fehlender Normalverteilung mittels des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests und bei vorhandener Verteilung mittels des t-Tests durchgeführt. Für qualitative Merkmale wurde der Chi²-Test bzw. der exakte Fisher-Test angewandt. Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert $\leq 0,05$ gewertet.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mithilfe der Methode nach Kaplan und Meier. Ausgangspunkt stellte hierbei der Ereigniseintritt des TTS mitsamt dem folgenden klinischen Aufenthalt dar. Für das Gesamtüberleben wurde das Zeitintervall vom Ereigniseintritt bis zum Todeszeitpunkt, unabhängig der Genese, gewertet. Eine Zensur der Patienten fand in den Analysen des komplikationsfreien bzw. Gesamtüberlebens statt, sofern kein Todesereignis oder keine Komplikation im Rahmen des Follow-ups ermittelt wurde. Beim Vergleich der Überlebenszeiten der jeweiligen Subgruppen wurde der Log-Rank-Test verwendet und das Signifikanzniveau auf $\alpha < 0,05$ gesetzt.

Faktoren mit $p < 0.05$ in der univariaten Analyse wurden, zur Ermittlung der unabhängigen Risikofaktoren für den Endpunkt, in die Cox multivariate Regression eingepflegt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Vergleich zwischen den Gesamtkollektiven

In unserer Studie haben wir konsekutiv 138 TTS Patienten aufgenommen. Als Vergleichskollektiv wurden 532 konsekutive Patienten mit der Diagnose eines ACS ausgewertet. Die Patienten wurden anschließend gemäß des propensity scores nach Alter und Geschlecht gepaart und in Gruppen zu je 138 Patienten aufgeteilt.

3.1.1. Klinische Präsentation und diagnostische Parameter

Es wurden Daten von 138 TTS Patienten, mit einem mittleren follow-up Zeitraum von 1448 ± 1255 Tagen, mit denen von 138 ACS Patienten, mit einem mittleren follow-up Zeitraum von 1190 ± 1169 Tagen ($p=0.44$), verglichen.

Die klinische Präsentation der mehrheitlich weiblichen Patienten ist in Tabelle 1 dargestellt. Verglichen mit der TTS Gruppe war die Inzidenz von Thoraxschmerz (50.4% versus 74.6%; $p<0.01$), sowie von kardialen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (22.5% versus 41.3%; $p<0.01$), arterieller Hypertonie (59.4% versus 77.5%; $p<0.01$) und Übergewicht (31.3% versus 52.9%; $p<0.01$) höher bei den Patienten mit ACS. TTS Patienten stellten sich mit einer höheren Herzfrequenz vor (99 ± 26 versus 82 ± 21 ; $p<0.01$), hatten eine längere QTc-Zeit (475ms versus 456ms; $p<0.01$) und zeigten öfter eine COPD (20.3% versus 10.3%; $p=0.03$) oder maligne Tumorerkrankung (12.3% versus 5.8%; $p=0.06$) in ihrer Vorgeschichte. Patienten mit ACS wurden im Verlauf häufiger mit Aspirin behandelt (38.4% versus 84.8%; $p<0.01$), wohingegen TTS Patienten bei Entlassung häufiger therapeutisch antikoaguliert wurden (23.9% versus 7.2%; $p<0.01$). In der Echokardiographie wiesen Patienten mit TTS eine höhere Prävalenz an Mitral- (47.8% versus 31.2%; $p<0.01$) und Trikuspidalvitien (39.1% versus 15.9%; $p<0.01$) auf. Die LVEF war bei den TTS Patienten initial deutlicher verringert (TTS $39 \pm 10\%$ versus ACS $50 \pm 13\%$; $p<0.01$), erholte sich im Verlauf jedoch wieder vollständig (TTS $52 \pm 11\%$ versus ACS $50 \pm 13\%$; $p=0.32$).

Tabelle 1 Klinische Präsentation und diagnostische Parameter des Gesamtkollektivs

Variablen	TTS (n=138)	ACS (n=138)	p-Wert *
Demographie			
Alter, (M±SD)	67±11	68±14	0.64
Weiblich, n (%)	117 (84.8)	117 (84.8)	1.00
Symptome, n (%)			
Dyspnoe	54 (39.1)	42 (30.4)	0.13
Thoraxschmerz	69 (50.4)	103 (74.6)	<0.01
Klinische Parameter			
Systolischer RR, (mmHg)	141 (62-240)	140 (50-240)	0.57
Diastolischer RR, (mmHg)	79 (40-151)	76 (7-120)	0.46
Herzfrequenz, (bpm)	99±26	82±21	<0.01
EKG Daten, n (%)			
ST-Hebungen	41 (29.9)	19 (13.8)	<0.01
T-Negativierungen	123 (93.2)	80 (58.0)	<0.01
PQ-Interval (ms)	159±28	166±32	0.23
QTc (ms)	475 (62)	456 (358-614)	<0.01
Laborwerte, (M±SD)			
Troponin I (U/L) (IQR)	63.15 (0.01-2738.00)	11.71 (0.03-228.09)	0.12
CK (U/L) (IQR)	587 (39-26600)	751 (35-10250)	0.47
CKMB (U/L) (IQR)	35 (1-415)	55 (2-741)	0.13
C-Reaktives Protein (mg/l) (IQR)	48.2 (0.4-467.1)	44.1 (0.6-594.0)	0.66
Hämoglobin (g/dl) (IQR)	12.2 ± 2.0	12.6 ±1.7	0.08
Kreatinin (mg/dl) (IQR)	1.12 (0.40-5.56)	1.30 (0.43-8.33)	0.09
Echokardiographie Daten, n (%)			
LV EF %, (M±SD)	39±10	50±13	<0.01
LV EF% im Verlauf, (M±SD)	52±11	50±13	0.32
Mitralklappeninsuffizienz	66 (47.8)	43 (31.2)	<0.01
Trikuspidalklappeninsuffizienz	54 (39.1)	22 (15.9)	<0.01

Vorerkrankungen und Risikofaktoren, n (%)			
Nikotinabusus	41 (29.7)	44 (31.9)	0.70
Diabetes mellitus	31 (22.5)	57 (41.3)	<0.01
Übergewicht	36 (31.3)	73 (52.9)	<0.01
Arterielle Hypertonie	82 (59.4)	107 (77.5)	<0.01
COPD	28 (20.3)	15 (10.9)	0.03
Vorhofflimmern	26 (18.8)	21 (15.2)	0.42
KHK	26 (18.8)	114 (82.6)	<0.01
Maligne Tumorerkrankung	17 (12.3)	8 (5.8)	0.06
Vormedikation, (%)			
Beta-Blocker	46 (35.4)	47 (34.6)	0.89
ACE-Hemmer	51 (39.2)	41 (29.9)	0.11
Aldosteronantagonisten	1 (0.8)	2 (1.5)	0.59
Aspirin	36 (27.7)	39 (28.5)	0.88
Therapeutische Antikoagulation	12 (9.3)	11 (8.0)	0.71
Entlassmedikation, n (%)			
Beta-Blocker	103 (74.6)	110 (79.7)	0.32
ACE-Hemmer	82 (59.4)	90 (65.2)	0.32
Aldosteronantagonisten	2 (1.4)	1 (0.7)	0.56
Aspirin	53 (38.4)	117 (84.8)	<0.01
Therapeutische Antikoagulation	33 (23.9)	10 (7.2)	<0.01

*P-Wert für den Vergleich zwischen TTS und ACS; M. Mittelwert; SD. Standardabweichung; EKG. Elektrokardiogram; EF. Ejektions Fraktion; BMI. body-mass-index. COPD. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ACE-Hemmer. Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer;

3.1.2. Innerklinischer Verlauf

Die mittlere Aufenthaltsdauer war mit 5 ± 6 Tagen (0 – 52 Tage) in der TTS Gruppe sowie 3 ± 2 Tagen (0 – 14 Tage) in der ACS Gruppe vergleichbar ($p=0.21$). Während des Krankenhausaufenthaltes musste in der TTS Gruppe signifikant öfter, aufgrund respiratorischem und/oder hämodynamischem Versagens, intubiert werden als in der ACS Gruppe (58.0% versus 9.4%; $p<0.01$) (Tabelle 2). Des Weiteren kam es bei TTS Patienten zu signifikant mehr thromboembolischen Ereignissen (13.0% versus 2.2%; $p<0.01$).

Tabelle 2 Innerklinischer Verlauf des Gesamtkollektivs

Variablen	TTS (n=138)	ACS (n=138)	p-Wert *
maligne Rhythmusstörungen	12 (8.8)	16 (11.6)	0.26
Beatmung	80 (58.0)	13 (9.4)	<0.01
Katecholamingabe	23 (16.7)	15 (10.9)	0.16
CPR	4 (12.5)	16 (11.6)	0.14
Device-Implantation	4 (2.9)	9 (6.5)	0.16
ICD	4 (2.9)	5 (3.6)	
PM	0 (0.0)	4 (2.9)	
Intensivstationärer Aufenthalt (Tage)	5 (0-52)	3 (0-14)	0.21
In-Hospital Mortalität	10 (7.2)	12 (8.7)	0.66
Thromboembolische Ereignisse	18 (13.0)	3 (2.2)	<0.01
Kardiogener Schock	25 (18.5)	15 (10.9)	0.07

*p-Wert für den Vergleich zwischen TTS und ACS; CPR. Kardio-pulmonale Reanimation; maligne Rhythmusstörung. AV-Block II°Typ Mobitz oder III°, ventrikuläre Tachykardie, Asystolie, Long-QT-Syndrom, Kammerflimmern; Beatmung. CPAP, Intubation; ICD. Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; PM. Schrittmacher

3.1.3. Kurz- und Langzeitverlauf

In den ersten Jahren nach dem Ereignis, zeigten TTS und ACS eine ähnliche Mortalitätsrate nach 30 Tagen (7.2% versus 8.7%; $p=0.66$), 1 Jahr (10.1% versus 9.4%; $p=0.84$), 2 Jahren (15.2% versus 9.4%; $p=0.14$) und 3 Jahren (16.7% versus 10.1%; $p=0.11$). Im Langzeitverlauf war die Gesamtmortalität nach 4 Jahren (21.0% versus 10.1%; $p=0.01$) und 5 Jahren (25.4% versus 12.3%; $p<0.01$) sogar höher bei den Patienten mit TTS im Vergleich zu jenen mit ACS (Tabelle 3, Abbildung 3). Besonders extrakardiale Todesursachen wurden bei TTS Patienten signifikant häufiger beobachtet (10.9% versus 1.4%; $p<0.01$). Die Anzahl der kardialen Todesursachen war dagegen nicht signifikant verschieden (8.0% versus 10.8%; $p=0.22$). Die genauen Todesursachen der TTS und ACS Patienten wurden in Tabelle 4 zusammengetragen. Sowohl im Kurz- (13.0% versus 3.6%; $p<0.01$) als auch im Langzeitverlauf (21.0% versus 8.7%; $p<0.01$) kam es bei TTS Patienten signifikant häufiger zu thromboembolischen Ereignissen als bei ACS Patienten. Patienten mit ACS mussten hingegen häufiger aufgrund von Herzinsuffizienz rehospitalisiert werden (3.6% versus 14.5%; $p<0.01$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf maligne Rhythmusstörungen (10.1% versus 13.0%; $p=0.45$), Schlaganfälle (6.5% versus 5.1%; $p=0.60$) und Rezidive der Grunderkrankung (5.1% versus 8.7%; $p=0.33$).

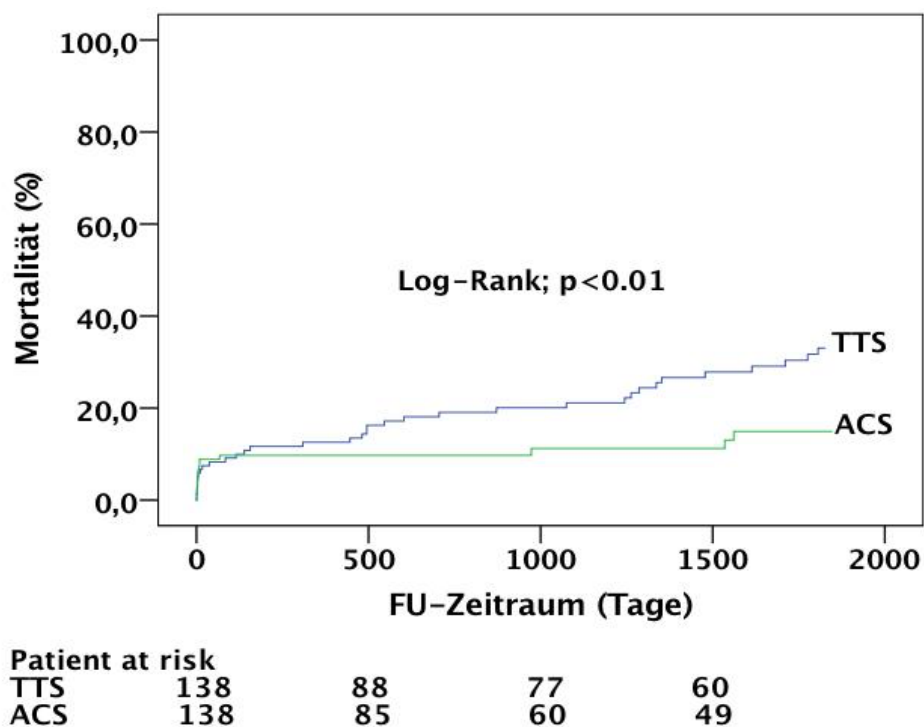


Abb. 3: Kurz- und Langzeitmortalität der TTS und ACS Patienten

Tabelle 3 Kurz- und Langzeitverlauf des Gesamtkollektivs

Variablen	<i>TTS</i> (n=138)	<i>ACS</i> (n=138)	Relatives Ri- siko (95% CI)	p-Wert *
Innerklinische Mortalität	10 (7.2)	12 (8.7)	0.8 (0.4-1.9)	0.66
30-Tage Mortalität	10 (7.2)	12 (8.7)	0.8 (0.4-1.9)	0.50
1-Jahres Mortalität	14 (10.1)	13 (9.4)	1.1 (0.5-2.2)	0.84
Langzeit Mortalität	35 (25.4)	17 (12.3)	2.1 (1.2-3.5)	<0.01
Kardiale Todesursache	11 (8.0)	15 (10.8)	0.6 (0.3-1.3)	0.22
Extrakardiale Todesursache	15 (10.9)	2 (1.4)	8.0 (2.5-25.9)	<0.01
Unbekannte Todesursache	9 (6.5)	0 (0.0)		<0.01
30-Tage Schlaganfall	4 (2.9)	1 (0.7)	4.0 (0.5-35.3)	0.17
1-Jahres Schlaganfall	5 (3.6)	3 (2.2)	1.7 (0.4-6.8)	0.47
Langzeit Schlaganfall	9 (6.5)	7 (5.1)	1.3 (0.5-3.4)	0.60
30-Tage maligne Rhythmusstörungen	12 (8.7)	16 (11.6)	0.8 (0.4-1.5)	0.43
1-Jahres maligne Rhythmusstörungen	13 (9.4)	16 (11.6)	0.8 (0.4-1.6)	0.57
Langzeit maligne Rhythmusstörungen	14 (10.1)	18 (13.0)	0.8 (0.4-1.5)	0.45
30-Tage Herzinsuffizienz	3 (2.2)	6 (4.3)	0.5 (0.1-2.0)	0.31
1-Jahres Herzinsuffizienz	4 (2.9)	14 (10.1)	0.3 (0.1-0.8)	0.02
30-Tage Rezidiv	0 (0.0)	3 (2.2)		0.08
1-Jahres Rezidiv	1 (0.7)	7 (5.1)	0.1 (0.0-1.1)	0.03
Langzeit Rezidiv	7 (5.1)	12 (8.7)	0.6 (0.3-1.6)	0.33
30-Tage thromboembolische Ereignisse	18 (13.0)	5 (3.6)	3.6 (1.4-9.4)	<0.01
1-Jahres thromboembolische Ereignisse	18 (13.0)	6 (4.3)	3.0 (1.2-7.3)	0.01
Langzeit thromboembolische Ereignisse	29 (21.0)	12 (8.7)	2.4 (1.3-4.5)	<0.01

*p-Wert für den Vergleich zwischen *TTS* und *ACS* Patienten; Langzeit. > 5 Jahre

Tabelle 4 Todesursachen der Gesamtkollektive

Variablen	TTS (n=138)	ACS (n=138)
Plötzlicher Herztod	2	1
Akuter Myokardinfarkt	0	2
Kardiale Dekompensation	4	4
Kardiogener Schock	4	6
Kammerflimmern	1	2
Septischer Schock	1	1
Analkarzinom	1	0
COPD	2	0
Respiratorisches Versagen	1	0
Bronchialkarzinom	4	0
Nierenversagen	3	1
Mammakarzinom	1	0
AML Blastenkrise	1	0
Magen-Darm Perforation	1	0
Unbekannte Todesursache	9	0

*AML. Akute myeloische Leukämie; COPD. chronisch obstruktive Lungenerkrankung

3.2. Einfluss der T-Negativierungen auf das Überleben der Tako-Tsubo Patienten im Vergleich zum Akuten Koronarsyndrom

3.2.1. Klinische Präsentation und diagnostische Parameter

Aus dem Gesamtkollektiv wiesen 123 TTS Patienten T-Negativierungen auf. Von den 138 gepaarten ACS Patienten wiesen 80 T-Negativierungen auf. Der mittlere follow-up Zeitraum betrug 1492 ± 1211 Tage, Median 1329 Tage, in der TTS Kohorte und 1446 ± 1213 Tage, Median 1295 Tage, in der ACS Kohorte ($p=0.79$). Die klinische Präsentation der mehrheitlich weiblichen Patienten ist in Tabelle 5 dargestellt. Verglichen mit der TTS Gruppe war die Inzidenz von Thoraxschmerz (52.5% versus 77.5%; $p<0.01$) sowie von kardialen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (23.6% versus 45.0%; $p<0.01$) und arterieller Hypertonie (57.7% versus 77.7%; $p<0.01$) höher bei den Patienten mit ACS. TTS Patienten wiesen eine höhere Herzfrequenz auf ($99 \pm 26/\text{min}$ versus $81 \pm 17/\text{min}$; $p<0.01$) und hatten öfter eine COPD (20.3% versus 8.8%; $p=0.03$) und maligne Tumorerkrankung in ihrer Vorgeschichte (13.0% versus 2.5%; $p<0.01$). Patienten mit ACS wurden häufiger mit Aspirin vorbehandelt (39.0% versus 87.4%; $p<0.01$), wohingegen TTS Patienten bei Entlassung häufiger therapeutisch antikoaguliert wurden (26.0% versus 3.8%; $p<0.01$). In der Echokardiographie wiesen Patienten mit TTS eine höhere Prävalenz an Mitral- (49.6% versus 31.3%; $p=0.01$) und Trikuspidalvitien (42.3% versus 15.9%; $p<0.01$) auf. Die LVEF war bei den TTS Patienten initial deutlich verringert (TTS $38\% \pm 10$ versus ACS $50\% \pm 13$; $p<0.01$), erholte sich im Verlauf jedoch wieder vollständig (TTS $52 \pm 11\%$ versus ACS $50 \pm 13\%$; $p=0.41$).

Tabelle 5 Klinische Präsentation und diagnostische Parameter der TTS Patienten mit T-Negativierungen und ACS Patienten mit T-Negativierungen

Variablen	<i>TTS gesamt (n=138)</i>	<i>TTS mit T- Negativie- rungen (n=123)</i>	<i>ACS ge- samt (n=138)</i>	<i>ACS mit T- Negativie- rungen (n=80)</i>	p- Wert *
Demographie					
Alter, (M±SD)	67±11	67±11	68±14	68±11	0.91
Weiblich, n (%)	117 (84.8)	103 (83.7)	117 (84.8)	67 (83.7)	1.00
Symptome, n (%)					
Dyspnoe	54 (39.1)	48 (39.0)	42 (30.4)	28 (35.0)	0.56
Thoraxschmerz	69 (50.4)	64 (52.5)	103 (74.6)	62 (77.5)	<0.01
Klinische Parameter					
Systolischer RR, (mmHg)	141 (62-240)	133 (62-240)	140 (50-240)	143 (50-240)	0.15
Diastolischer RR, (mmHg)	79 (40-151)	78 (40-111)	76 (7-120)	77 (35-120)	0.84
Herzfrequenz, (bpm)	99±26	99±26	82±21	81±17	<0.01
EKG Daten, n (%)					
ST-Hebungen	41 (29.9)	36 (29.3)	19 (13.8)	7 (8.8)	<0.01
T-Negativierungen	123 (93.2)	123 (100.0)	80 (58.0)	80 (100.0)	
PQ-Interval (ms)	159±28	159±29	166±32	165±34	0.15
QTc (ms)	475 (62)	478 (130-700)	456 (358-614)	457 (358-540)	0.07
Laborwerte, (M±SD)					
Troponin I (U/L) (IQR)	63.15 (0.01-2738.00)	68.16 (0.01-2738)	11.71 (0.03-228.09)	11.10 (0.03-202.24)	0.21
CK (U/L) (IQR)	587 (39-26600)	636 (39-26600)	751 (35-10250)	543 (35-2959)	0.74
CKMB (U/L) (IQR)	35 (1-415)	36 (2-415)	55 (2-741)	44 (2-236)	0.38
C-Reaktives Protein (mg/l) (IQR)	48.2 (0.4-467.1)	47.6 (0.4-467.1)	44.1 (0.6-594.0)	37.2 (0.6-594.0)	0.36
Hämoglobin (g/dl) (IQR)	12.2 ± 2.0	12.3 ± 1.9	12.6 ± 1.7	12.6 ± 1.8	0.22
Kreatinin (mg/dl) (IQR)	1.12 (0.40-5.56)	1.13 (0.40-5.56)	1.30 (0.43-8.33)	1.32 (0.43-8.33)	0.17
Echokardiographie Daten, n (%)					
LV EF %, (M±SD)	39±10	38±10	50±13	50±13	<0.01
LV EF% im Verlauf, (M±SD)	52±11	52±11	50±13	50±13	0.41
Mitralklappeninsuffizienz	66 (47.8)	61 (49.6)	43 (31.2)	25 (31.3)	0.01
Trikuspidalklappeninsuffizienz	54 (39.1)	52 (42.3)	22 (15.9)	13 (16.3)	<0.01

Vorerkrankungen und Risikofaktoren, n (%)					
Nikotinabusus	41 (29.7)	38 (30.9)	44 (31.9)	27 (33.8)	0.67
Diabetes mellitus	31 (22.5)	29 (23.6)	57 (41.3)	36 (45.0)	<0.01
Übergewicht	36 (31.3)	31 (29.8)	73 (52.9)	36 (45.0)	0.03
Arterielle Hypertonie	82 (59.4)	71 (57.7)	107 (77.5)	63 (78.8)	<0.01
COPD	28 (20.3)	25 (20.3)	15 (10.9)	7 (8.8)	0.03
Vorhofflimmern	26 (18.8)	25 (20.3)	21 (15.2)	11 (13.8)	0.23
KHK	26 (18.8)	25 (20.3)	114 (82.6)	70 (87.5)	<0.01
Maligne Tumorerkrankung	28 (20.3)	16 (13.0)	11 (8.0)	2 (2.5)	<0.01
Vormedikation, (%)					
Beta-Blocker	46 (35.4)	42 (35.9)	47 (34.6)	29 (37.2)	0.86
ACE-Hemmer	51 (39.2)	47 (40.2)	41 (29.9)	21 (26.6)	0.05
Aldosteronantagonisten	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.5)	2 (2.5)	0.35
Aspirin	36 (27.7)	34 (29.1)	39 (28.5)	29 (36.7)	0.26
Therapeutische Antikoagulation	12 (9.3)	12 (10.3)	11 (8.0)	5 (6.3)	0.33
Entlassmedikation, n (%)					
Beta-Blocker	103 (74.6)	90 (73.2)	110 (79.7)	66 (82.5)	0.12
ACE-Hemmer	82 (59.4)	75 (61.0)	90 (65.2)	56 (70.0)	0.19
Aldosteronantagonisten	2 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (1.3)	0.76
Aspirin	53 (38.4)	48 (39.0)	117 (84.8)	72 (90.0)	<0.01
Therapeutische Antikoagulation	33 (23.9)	32 (26.0)	10 (7.2)	3 (3.8)	<0.01

*P-Wert für den Vergleich zwischen TTS mit T-Negativierungen und ACS mit T-Negativierungen; M. Mittelwert; SD. Standardabweichung; EKG. Elektrokardiogram; EF. Ejektions Fraktion; BMI. body-mass-index. COPD. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ; ACE-Hemmer. Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer;

3.2.2. Innerklinischer Verlauf

Während des Krankenhausaufenthaltes musste in der TTS Gruppe signifikant öfter intubiert werden als in der ACS Gruppe (60.2% versus 6.3%, $p<0.01$) (Tabelle 6). Des Weiteren kam es bei TTS Patienten mit T-Negativierungen zu signifikant mehr thromboembolischen Ereignissen (13.8% versus 2.5%; $p<0.01$) und es gab eine höhere Rate an kardiogenem Schock (18.9% versus 8.8%; $p=0.05$). Die mittlere Aufenthaltsdauer war in beiden Gruppen vergleichbar ($p=0.21$).

Tabelle 6 Innerklinischer Verlauf der TTS Patienten mit T-Negativierungen und ACS Patienten mit T-Negativierungen

Variablen	<i>TTS gesamt</i> (n=138)	<i>TTS mit T-Negativierungen</i> (n=123)	<i>ACS gesamt</i> (n=138)	<i>ACS mit T-Negativierungen</i> (n=80)	p-Wert *
maligne Rhythmusstörungen	12 (8.8)	12 (9.8)	16 (11.6)	8 (10.0)	0.96
Beatmung	80 (58.0)	74 (60.2)	13 (9.4)	5 (6.3)	<0.01
Katecholamingabe	23 (16.7)	20 (16.3)	15 (10.9)	6 (7.5)	0.07
CPR	4 (12.5)	9 (7.3)	16 (11.6)	7 (8.8)	0.71
Device-Implantation	4 (2.9)	4 (3.3)	9 (6.5)	7 (8.8)	0.09
ICD	4 (2.9)	4 (3.3)	5 (3.6)	4 (5.0)	
PM	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.9)	3 (3.8)	
Intensivstationärer Aufenthalt (Tage)	5 (0-52)	5 (0-52)	3 (0-14)	3 (0-14)	0.21
In-Hospital Mortalität	10 (7.2)	8 (6.5)	12 (8.7)	5 (6.3)	0.94
Thromboembolische Ereignisse	18 (13.0)	17 (13.8)	3 (2.2)	2 (2.5)	<0.01
Kardiogener Schock	25 (18.5)	23 (18.9)	15 (10.9)	7 (8.8)	0.05

*p-Werte für den Vergleich zwischen *TTS mit T-Negativierungen* und *ACS mit T-Negativierungen*; CPR. Kardiopulmonale Reanimation; maligne Rhythmusstörung. AV-Block II°Typ Mobitz oder III°, ventrikuläre Tachykardie, Asystolie, Long-QT-Syndrom, Kammerflimmern; Beatmung. CPAP, Intubation; ICD. Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; PM. Schrittmacher

3.2.3. Kurz- und Langzeitverlauf

Während die Mortalität nach 30 Tagen (6.5% versus 6.3%), 1 Jahr (9.8% versus 6.3%) und 2 Jahren (15.4% versus 6.3%) in beiden Gruppen ähnlich war, war die Gesamtmortalität im Langzeitverlauf signifikant höher bei den TTS Patienten mit T-Negativierungen (25.2% vs. 7.5%; $p < 0.01$) (Tabelle 7). Auch die Kaplan-Meier Kurve zeigt die höhere Gesamtmortalität der TTS Patienten mit T-Negativierungen im Vergleich zu den ACS Patienten mit T-Negativierungen (Abbildung 4). Besonders extrakardiale Todesursachen wurden bei TTS Patienten signifikant häufiger beobachtet (11.4% vs. 1.3%; $p < 0.01$). Die Anzahl der kardialen Todesursachen war in beiden Gruppen ähnlich (8.1% vs. 6.3%; $p = 1.00$).

Während des Follow-up Zeitraumes kam es bei TTS Patienten signifikant häufiger zu thromboembolischen Ereignissen als bei ACS Patienten (18.7% versus 10.0%; $p = 0.02$). Patienten mit ACS mussten hingegen häufiger aufgrund von Herzinsuffizienz rehospitalisiert werden (4.1% versus 16.3%; $p < 0.01$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf maligne Rhythmusstörungen (10.1% versus 11.1%; $p = 0.98$), Schlaganfälle (7.3% versus 6.3%; $p = 0.77$) und Rezidive der Grunderkrankung (5.7% versus 10.0%; $p = 0.28$). In der univariate Analyse zeigten sich männliches Geschlecht, $EF < 35\%$, $GFR < 60$ ml/min, kardiogener Schock, die Notwendigkeit der Verwendung von Katecholaminen und eine Krebsvorgeschichte als Prädiktoren der 5-Jahressterblichkeit bei TTS Patienten. Die multivariate Analyse zeigte jedoch nur männliches Geschlecht, (HR 2.7, 95% CI 1.1-6.5; $p = 0.02$), $GFR < 60$ ml/min (HR 2.8, 95% CI 1.2-6.0; $p < 0.01$) eine Krebsvorgeschichte (HR 3.6, 95% CI 1.4-9.3; $p < 0.01$) als unabhängige Prädiktoren der 5-Jahres Sterblichkeit. Das Vorliegen von T-Negativierungen beeinflusste die Prognose der TTS Patienten nicht.

Tabelle 7 Kurz- und Langzeitverlauf der TTS Patienten mit T-Negativierungen und ACS Patienten mit T-Negativierungen

Variablen	TTS ge- samt (n=138)	TTS mit T-Nega- tivierun- gen (n=123)	ACS ge- samt (n=138)	ACS mit T-Nega- tivierun- gen (n=80)	Relatives Ri- siko (95% CI)	p- Wert *
Innerklinische Mortalität	10 (7.2)	8 (6.5)	12 (8.7)	5 (6.3)	1.0 (0.5-3.1)	1.00
30-Tage Mortalität	10 (7.2)	8 (6.5)	12 (8.7)	5 (6.3)	1.0 (0.5-3.1)	1.00
1-Jahres Mortalität	14 (10.1)	12 (9.8)	13 (9.4)	5 (6.3)	1.6 (0.6-4.3)	0.44
Langzeit Mortalität	35 (25.4)	31 (25.2)	17 (12.3)	6 (7.5)	3.4 (1.5-7.7)	<0.01
Kardiale Todesursache	11 (8.0)	10 (8.1)	15 (10.8)	5 (6.3)	1.0 (0.4-2.6)	1.00
Extrakardiale Todesursa- che	15 (10.9)	14 (11.4)	2 (1.4)	1 (1.3)	14.3 (2.0- 104.1)	<0.01
Unbekannte Todesursache	9 (6.5)	7 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)		0.04
30-Tage Schlaganfall	4 (2.9)	4 (3.3)	1 (0.7)	0 (0.0)		0.16
1-Jahres Schlaganfall	5 (3.6)	5 (4.1)	3 (2.2)	2 (2.5)	1.6 (0.3-8.2)	0.71
Langzeit Schlaganfall	9 (6.5)	9 (7.3)	7 (5.1)	5 (6.3)	1.2 (0.4-3.4)	0.77
30-Tage maligne Rhythmusstörungen	12 (8.7)	12 (9.8)	16 (11.6)	7 (8.8)	1.1 (0.5-2.7)	0.81
1-Jahres maligne Rhythmusstörungen	13 (9.4)	13 (10.6)	16 (11.6)	7 (8.8)	1.2 (0.5-2.9)	0.67
Langzeit maligne Rhythmusstörungen	14 (10.1)	14 (10.1)	18 (13.0)	9 (11.3)	1.0 (0.5-2.2)	0.98
30-Tage Herzinsuffizienz	3 (2.2)	3 (2.4)	6 (4.3)	4 (5.0)	0.5 (0.1-2.1)	0.44
1-Jahres Herzinsuffizienz	4 (2.9)	4 (3.3)	14 (10.1)	10 (12.5)	0.3 (0.1-0.8)	0.02
Langzeit Herzinsuffizienz	5 (3.6)	5 (4.1)	20 (14.5)	13 (16.3)	0.3 (0.1-0.7)	<0.01
30-Tage Rezidiv	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (3.8)		0.06
1-Jahres Rezidiv	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (5.1)	4 (5.0)	0.2 (0.0-1.4)	0.08
Langzeit Rezidiv	7 (5.1)	7 (5.7)	12 (8.7)	8 (10.0)	0.6 (0.2-1.5)	0.28
30-Tage thromboembo- lische Ereignisse	18 (13.0)	17 (13.8)	5 (3.6)	3 (3.8)	3.7 (1.1-12.2)	0.03
1-Jahres thromboembo- lische Ereignisse	18 (13.0)	17 (13.8)	6 (4.3)	4 (5.0)	2.8 (1.0-7.9)	0.06
Langzeit thromboembo- lische Ereignisse	29 (21.0)	23 (18.7)	12 (8.7)	8 (10.0)	2.3 (1.1-4.7)	0.02

*p-Wert für den Vergleich zwischen TTS mit T-Negativierungen und ACS mit T-Negativierungen; Langzeit. > 5 Jahre

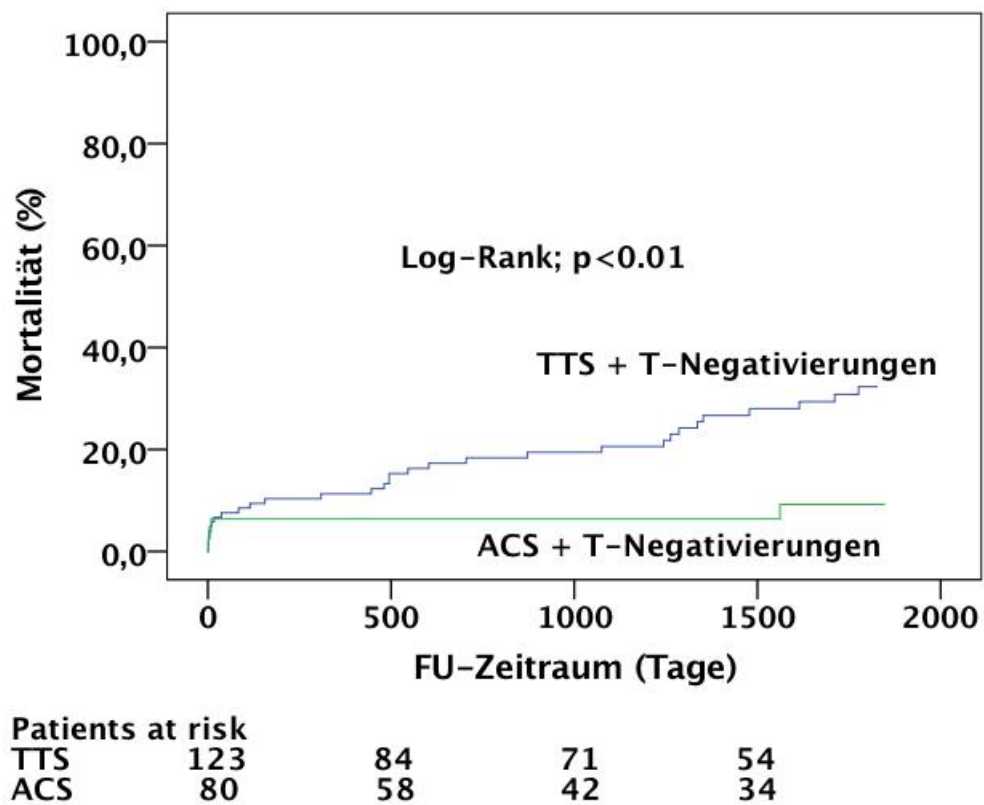


Abb. 4: Kurz- und Langzeitmortalität der TTS Patienten mit T-Negativierungen und ACS Patienten mit T-Negativierungen

3.3. Vergleich zwischen Tako-tsubo Patienten mit ST-Hebungen und Patienten mit ST-Hebungs Myokardinfarkt

3.3.1. Klinische Präsentation und diagnostische Parameter

Aus dem Gesamtkollektiv wiesen 41 TTS Patienten ST-Hebungen auf. Von den 532 ACS Patienten erhielten 226 (42.5%) die Diagnose eines STEMI. 59 dieser STEMI Patienten waren Frauen. Deshalb wurden insgesamt 64 Patienten mit STEMI als Vergleichskollektiv eingeschlossen, um eine ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilung (92.7% vs. 92.2% Frauen) zu gewährleisten. Der mittlere follow-up Zeitraum betrug 1682 ± 1332 Tage, median 1751 Tage in der TTS Kohorte und 1181 ± 1312 Tage, median 632 Tage, in der STEMI Kohorte ($p=0.44$). Die klinische Präsentation der mehrheitlich weiblichen Patienten ist in Tabelle 8 dargestellt. Verglichen mit der TTS Gruppe war die Inzidenz von Thoraxschmerz (48.8% versus 78.1%; $p<0.01$) sowie von kardialen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (12.2% versus 29.7%; $p=0.02$) höher bei den Patienten mit STEMI. TTS Patienten stellten sich mit einer höheren Herzfrequenz vor (99 ± 20 versus 80 ± 18 ; $p<0.01$) und zeigten öfter eine COPD in ihrer Vorgeschichte (22.0 vs. 6.3; $p=0.04$). TTS Patienten wurden häufiger mit Aspirin (35.0% versus 17.2%; $p=0.04$) und ACE-Hemmern (41.5% versus 21.9%; $p<0.03$) vorbehandelt. Des Weiteren wurden TTS Patienten bei Entlassung häufiger therapeutisch antikoaguliert (24.4% vs 7.8%; $p=0.02$). STEMI Patienten hingegen wurden bei Entlassung häufiger mit Aspirin (41.5% versus 76.6%; $p<0.01$) und Statinen behandelt (41.5% versus 71.8%; $p<0.01$). In der Echokardiographie wiesen Patienten mit TTS eine höhere Prävalenz an Mitral- (46.3% versus 21.9%; $p<0.01$) und Trikuspidalvitien (34.1% versus 14.1%; $p<0.01$) auf. Die LVEF war bei den TTS Patienten initial deutlich verringert (TTS $39\pm 9\%$ versus STEMI $45\pm 16\%$; $p=0.01$), erholte sich im Verlauf jedoch wieder vollständig (TTS $54\pm 10\%$ versus STEMI $45\pm 16\%$; $p<0.01$).

Tabelle 8 Klinische Präsentation und diagnostische Parameter der TTS Patienten mit ST-Hebungen und STEMI Patienten

Variables	TTS gesamt (n=138)	ACS gesamt (n=138)	TTS mit ST- Hebungen (n=41)	STEMI (n=64)	p- Wert *
Demographie					
Alter, (M±SD)	67±11	66±15	68±12	68±16	1.00
Weiblich, n (%)	117 (84.8)	117 (84.8)	38 (92.7)	59 (92.2)	0.93
Symptome, n (%)					
Dyspnoe	54 (39.1)	44 (31.9)	13 (31.7)	17 (26.6)	0.57
Thoraxschmerz	69 (50.4)	107 (77.5)	20 (48.8)	50 (78.1)	<0.01
Klinische Parameter					
Systolischer RR, (mmHg)	141 (62-240)	137 (60-240)	135 (80-220)	130 (60-210)	0.49
Diastolischer RR, (mmHg)	79 (40-151)	76 (7-120)	81 (50-111)	74 (7-120)	0.44
Herzfrequenz, (Bpm)	99±26	81±19	99±20	80±18	<0.01
EKG Daten, n (%)					
ST-Hebungen	41 (29.9)	64 (46.4)	41 (100.0)	64 (100.0)	1.00
T-Negativierungen	123 (93.2)	69 (50.0)	36 (92.3)	21 (32.8)	<0.01
PQ-Interval (ms)	159±28	166±31	157±28	169±33	0.09
QTc (ms)	475 (62-604)	457 (358-614)	475 (130-604)	456 (373-614)	0.14
Laborwerte, (M±SD)					
Troponin I (U/L) (IQR)	63.15 (0.01-2738.00)	20.02 (0.03-233.88)	77.44 (0.06-2631)	29.10 (0.03-233.88)	0.37
CK (U/L) (IQR)	587 (39-26600)	1028 (35-10250)	475 (48-939)	1353 (53-6260)	0.56
CKMB (U/L) (IQR)	35 (1-415)	79 (0-741)	77 (4-167)	108 (0-589)	0.49
C-Reaktives Protein (mg/l) (IQR)	48.2 (0.4-467.1)	45.2 (1.0-594.0)	29.8 (1.4-467.1)	45.2 (1.0-323.7)	0.65
Hämoglobin (g/dl) (IQR)	12.2 ± 2.0	12.8 ± 1.9	12.4 ± 2.4	12.8 ± 2.2	0.32
Kreatinin (mg/dl) (IQR)	1.12 (0.40-5.56)	1.10 (0.43-6.44)	0.97 (0.40-1.85)	0.98 (0.43-1.87)	0.82
Echokardiographie Daten, n (%)					
LV EF %, (M±SD)	39±10	49±15	39±9	45±16	0.01
LV EF % im Verlauf, (M±SD)	52±11	49±15	54±10	45±16	<0.01
Mitralklappeninsuffizienz	66 (47.8)	39 (28.3)	19 (46.3)	14 (21.9)	<0.01
Trikuspidalklappeninsuffizienz	54 (39.1)	20 (14.5)	14 (34.1)	9 (14.1)	<0.01

Vorerkrankungen und Risikofaktoren, n (%)					
Nikotinabusus	41 (29.7)	45 (32.6)	10 (24.4)	19 (29.7)	0.38
Diabetes mellitus	31 (22.5)	49 (35.5)	5 (12.2)	19 (29.7)	0.02
Übergewicht	36 (31.3)	74 (53.6)	10 (24.4)	29 (45.3)	0.11
Arterielle Hypertonie	82 (59.4)	98 (71.0)	25 (61.0)	39 (60.9)	0.80
COPD	28 (20.3)	12 (8.7)	9 (22.0)	4 (6.3)	0.04
Vorhofflimmern	26 (18.8)	19 (13.8)	5 (12.2)	8 (12.5)	0.96
Maligne Tumorerkrankunge	17 (12.3)	8 (5.8)	2 (5.1)	3 (4.7)	1.00
Vormedikation, (%)					
Beta-Blocker	46 (35.4)	32 (23.7)	14 (35.0)	13 (20.6)	0.11
ACE-Hemmer	51 (39.2)	31 (22.6)	17 (41.5)	14 (21.9)	0.03
ARB	12 (9.3)	8 (5.8)	4 (10.2)	4 (6.3)	0.49
Aldosteronantagonisten	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0.39
Aspirin	36 (27.7)	31 (22.6)	14 (35.0)	11 (17.2)	0.04
Statin	26 (20.0)	17 (12.4)	10 (25.0)	10 (15.6)	0.24
OAD	6 (4.6)	11 (8.0)	1 (2.5)	5 (7.8)	0.25
Insulin	12 (9.3)	17 (12.4)	2 (5.1)	5 (7.8)	0.59
Therapeutische Antikoagulation	12 (9.3)	9 (6.5)	4 (10.2)	4 (6.3)	0.47
Heparin	6 (4.6)	3 (2.2)	3 (7.7)	1 (1.6)	0.16
Entlassmedikation, n (%)					
Beta-Blocker	103 (74.6)	110 (79.7)	32 (78.0)	48 (75.0)	0.94
ACE-Hemmer	82 (59.4)	85 (61.6)	24 (58.5)	32 (50.0)	0.54
ARB	10 (7.2)	20 (14.5)	5 (12.2)	10 (15.6)	0.62
Aldosteronantagonisten	2 (1.4)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	1.00
Aspirin	53 (38.4)	113 (81.9)	17 (41.5)	49 (76.6)	<0.01
Statin	48 (34.8)	110 (79.7)	17 (41.5)	46 (71.8)	<0.01
OAD	4 (2.9)	8 (5.8)	0 (0.0)	4 (6.3)	0.32
Insulin	14 (10.1)	18 (13.0)	3 (7.7)	6 (9.4)	0.78
Therapeutische Antikoagulation	33 (23.9)	10 (7.2)	10 (24.4)	5 (7.8)	0.02
Heparin	18 (13.0)	8 (5.8)	7 (17.1)	4 (6.3)	0.18

*p-Werte für den Vergleich zwischen *TTS mit ST-Hebungen* und *STEMI*; *P-Wert für den Vergleich zwischen *TTS* und *ACS*; M. Mittelwert; SD. Standardabweichung; EKG. Elektrokardiogram; EF. Ejektions Fraktion; BMI. body-mass-index. COPD. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ; ACE-Hemmer. Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer; ARB. Angiotensin-Rezeptor Blocker; OAD. Orale antidiabetische Medikation

3.3.2. Innerklinischer Verlauf

Während des Krankenhausaufenthaltes musste in der TTS Gruppe signifikant öfter intubiert werden als in der STEMI Gruppe (68.3% versus 20.3%, $p<0.01$). (Tabelle 9) Des Weiteren kam es bei TTS Patienten zu signifikant mehr thromboembolischen Ereignissen (22.0% versus 4.7%; $p=0.02$).

Tabelle 9 Innerklinischer Verlauf der TTS Patienten mit ST-Hebungen und STEMI Patienten

Variablen	TTS gesamt (n=138)	ACS gesamt (n=138)	TTS mit ST-He- bungen (n=41)	STEMI (n=64)	p-Wert*
maligne Rhythmusstörun- gen	12 (8.8)	16 (11.6)	5 (12.2)	11 (17.2)	0.49
Beatmung	80 (58.0)	16 (11.6)	28 (68.3)	13 (20.3)	<0.01
Katecholamingabe	23 (16.7)	18 (13.0)	8 (19.5)	14 (21.9)	0.77
CPR	4 (12.5)	17 (12.3)	3 (7.3)	11 (17.2)	0.15
Device-Implantation	4 (2.9)	9 (6.5)	1 (2.4)	5 (7.8)	0.25
ICD	4 (2.9)	5 (3.6)	1 (2.4)	4 (6.3)	
PM	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Intensivstationärer Aufen- thalt (Tage)	5 (0-52)	3 (0-14)	4 (0-20)	3 (0-11)	0.43
In-Hospital Mortalität	10 (7.2)	17 (12.3)	3 (7.3)	13 (20.3)	0.10
Kardiogener Schock	25 (18.5)	16 (11.6)	6 (15.4)	13 (20.3)	0.51
Thromboembolische Ereignisse	18 (13.0)	3 (2.2)	9 (22.0)	3 (4.7)	0.02

*p-Wert für den Vergleich zwischen TTS mit ST-Hebungen und ACS mit ST-Hebungen; CPR. Kardio-pulmo-
nale Reanimation; maligne Rhythmusstörung. AV-Block II°Typ Mobitz oder III°, ventrikuläre Tachykardie,
Asystolie, Long-QT-Syndrom, Kammerflimmern; Beatmung. CPAP, Intubation; ICD. Implantierbarer Kardi-
overter-Defibrillator; PM. Schrittmacher

3.3.3. Kurz- und Langzeitverlauf

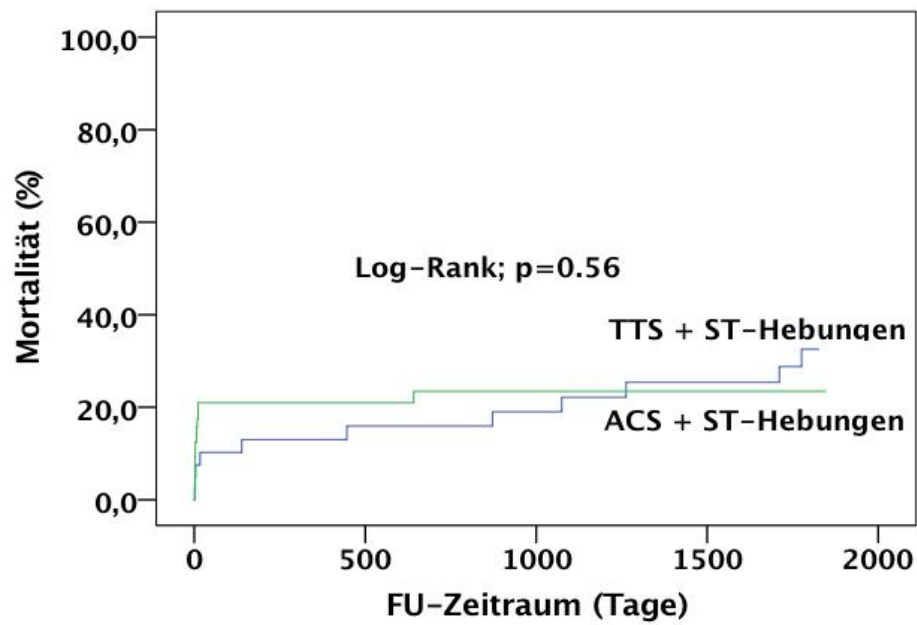
Nach einer anfangs höheren innererklinischen Mortalität bei STEMI Patienten (7.3% versus 20.3%; $p=0.10$), kam es bei den TTS Patienten zu mehr Todesfällen während des follow-up Zeitraums. Nach 5 Jahren zeigte sich die Gesamtmortalität der TTS und STEMI Patienten nicht signifikant unterschiedlich (26.8% versus 21.9%; $p=0.56$). (Tabelle 10, Abbildung 5) Insgesamt gab es in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Gesamtmortalität, kardiale Mortalität (14.6% versus 17.2%; $p=0.73$) sowie extrakardiale Mortalität (4.9% versus 4.7%; $p=1.00$) zwischen TTS Patienten mit ST-Hebungen und STEMI Patienten.

Im Langzeitverlauf kam es bei TTS Patienten signifikant häufiger zu thromboembolischen Ereignissen als bei STEMI Patienten (36.6% versus 9.4%; $p<0.01$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf maligne Rhythmusstörungen (12.2% versus 17.2%; $p=0.59$), Schlaganfälle (7.3% versus 4.7%; $p=0.68$), Rehospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (4.9% versus 15.6%; $p=0.12$) und Rezidiven der Grunderkrankung (7.3% versus 7.8%; $p=1.00$). In der univariaten Analyse zeigten sich männliches Geschlecht, $EF<35\%$, $GFR<60$ ml/min, kardiogener Schock, die Notwendigkeit der Verwendung von Katecholaminen und eine Krebsvorgeschichte als Prädiktoren der 5-Jahressterblichkeit bei TTS Patienten. Das Vorliegen von ST-Hebungen beeinflusste die Prognose der TTS Patienten nicht.

Tabelle 10 Kurz- und Langzeitverlauf der TTS Patienten mit ST-Hebungen und STEMI Patienten

Variablen	TTS gesamt (n=138)	ACS gesamt (n=138)	TTS mit ST- Hebungen (n=41)	STEMI (n=64)	Relatives Risiko (95% CI)	p- Wert *
Innerklinische Mortalität	10 (7.2)	17 (12.3)	3 (7.3)	13 (20.3)	0.4 (0.1-1.2)	0.10
30-Tage Mortalität	10 (7.2)	17 (12.3)	4 (9.8)	13 (20.3)	0.5 (0.7-1.4)	0.18
1-Jahres Mortalität	14 (10.1)	18 (13.0)	4 (9.8)	13 (20.3)	0.5 (0.7-1.4)	0.18
Langzeit Mortalität	35 (25.4)	22 (15.9)	11 (26.8)	14 (21.9)	1.2 (0.6-2.4)	0.56
Kardiale Todesursache	11 (8.0)	17 (12.3)	6 (14.6)	11 (17.2)	0.9 (0.3-2.1)	0.73
Extrakardiale Todesursache	15 (10.9)	5 (3.6)	2 (4.9)	3 (4.7)	1.0 (0.2-6.0)	1.00
Unbekannte Todesursache	9 (6.5)	0 (0.0)	3 (7.3)	0 (0.0)		0.06
30-Tage Schlaganfall	4 (2.9)	1 (0.7)	2 (4.9)	0 (0.0)		0.15
1-Jahres Schlaganfall	5 (3.6)	2 (1.4)	2 (4.9)	0 (0.0)		0.15
Langzeit Schlaganfall	9 (6.5)	6 (4.3)	3 (7.3)	3 (4.7)	1.6 (0.3-7.4)	0.68
30-Tage maligne Rhythmusstörungen	12 (8.7)	16 (11.6)	5 (12.2)	11 (17.2)	0.7 (0.3-1.9)	0.59
1-Jahres maligne Rhythmusstörungen	13 (9.4)	16 (11.6)	5 (12.2)	11 (17.2)	0.7 (0.3-1.9)	0.59
Langzeit maligne Rhythmusstörungen	14 (10.1)	17 (12.3)	5 (12.2)	11 (17.2)	0.7 (0.3-1.9)	0.59
30-Tage Herzinsuffizienz	3 (2.2)	8 (5.8)	2 (4.9)	7 (10.9)	0.4 (0.1-1.1)	0.48
1-Jahres Herzinsuffizienz	4 (2.9)	14 (10.1)	2 (4.9)	8 (12.5)	0.4 (0.1-1.7)	0.31
Langzeit Herzinsuffizienz	5 (3.6)	19 (13.8)	2 (4.9)	10 (15.6)	0.3 (0.1-0.7)	0.12
30-Tage Rezidiv	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)		
1-Jahres Rezidiv	1 (0.7)	7 (5.1)	1 (2.4)	2 (3.1)	0.8 (0.1-8.3)	1.00
Langzeit Rezidiv	7 (5.1)	15 (10.9)	3 (7.3)	5 (7.8)	0.9 (0.2-3.7)	1.00
30-Tage thromboembo- lische Ereignisse	18 (13.0)	5 (3.6)	9 (22.0)	3 (4.7)	4.2 (1.2-14.8)	0.02
1-Jahres thromboembo- lische Ereignisse	18 (13.0)	6 (4.3)	9 (22.0)	3 (4.7)	4.2 (1.2-14.8)	0.02
Langzeit thromboembo- lische Ereignisse	29 (21.0)	12 (8.7)	15 (36.6)	6 (9.4)	3.6 (1.5-8.7)	<0.01

*p-Werte für den Vergleich zwischen TTS mit ST-Hebungen und STEMI; Langzeit. > 5 Jahre



Patient at risk				
TTS	41	29	26	22
ACS	64	34	28	22

Abb. 5: Kurz- und Langzeitmortalitätsrate der TTS Patienten mit ST-Hebungen und STEMI Patienten

4. DISKUSSION

Das TTS wurde historisch als benigne Erkrankung angesehen, da sich die Wandbewegungsstörungen und somit die verringerte linkventrikuläre Auswurfleistung innerhalb weniger Wochen komplett zurückbilden können. (1) Daraus wurde zunächst auf eine günstige Prognose geschlossen, welche in den nachfolgenden Studien mit einer Gesamtmortalitätsrate von 1-5% dokumentiert wurde. (2, 10) Im Vergleich zu Patienten mit einem ACS zeigte sich sowohl während des Krankenhausaufenthaltes, als auch im Verlauf eine niedrigere Gesamtmortalitätsrate. (46)

Im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch, dass die Prognose des TTS weniger günstig ist, als zunächst angenommen wurde. (9) Neuere Studien verglichen TTS Patienten mit ACS Patienten und wiesen eine vergleichbare Prognose nach. (3, 9) In einer Studie zeigte sich sogar eine höhere Gesamtmortalitätsrate als bei STEMI Patienten. (13) Diese Studien zeigten außerdem Komplikationsraten von 9,9 - 30%. (3, 13)

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das TTS nicht als benigne Erkrankung eingeschätzt. Durch die initiale Annahme, dass es sich bei dem TTS um eine benigne Erkrankung handele, wurden in der Vergangenheit nur vereinzelt und in der Summe unzureichend Daten zu Verlauf und Therapieerfolg erhoben. Daher kommt es möglicherweise zusätzlich noch zu einer Unterschätzung der Rate an klinischen Komplikationen. Vor diesem Hintergrund sollte in dieser Arbeit die Gesamtmortalität, die kardiale Mortalität und der Verlauf des TTS mit der des ACS verglichen werden. Des Weiteren sollten Risikofaktoren und Komorbiditäten, welche die Prognose der TTS Patienten negativ beeinflussen, herausgearbeitet werden. Dies geschah anhand der Betrachtung von jeweils 138 konsekutiven TTS Patienten und 138 konsekutiven ACS Patienten, die mittels des propensity scores gepaart wurden. Weiter wurden zwei Subpopulationen mit unterschiedlichen EKG-Veränderungen (ST-Hebungen und T-Negativierungen) betrachtet.

4.1. Gesamtmortalität

Bei dem Vergleich der Gesamtkollektive zeigten in unserer Studie TTS Patienten eine höhere Gesamtmortalität im Langzeitverlauf von mehr als 5 Jahren, als jene mit ACS. In der Literatur wird die innerklinische Mortalität bei TTS Patienten zwischen 1 und 8% angegeben. (2, 46, 47) Dies entspricht der innerklinischen Mortalität unseres Kollektivs (TTS 7.2% versus 8.7% bei ACS).

Nachdem beide Gruppen in den ersten Jahren nach dem initialen Ereignis eine ähnliche Gesamtmortalität beibehielten, war die Gesamtmortalität im Langzeitverlauf von mehr als 5 Jahren sogar höher bei den Patienten mit TTS, im Vergleich zu jenen mit ACS (25.4% versus 12.3%; $p < 0.01$).

Besonders extrakardiale Todesursachen wurden im Langzeitverlauf bei TTS Patienten signifikant häufiger beobachtet als bei ACS Patienten. Interessant ist hierbei auch die Beobachtung, dass TTS Patienten in der frühen Phase insbesondere an kardialen Todesursachen verstorben sind, wohingegen im Langzeitverlauf vor allem extrakardiale Todesursachen auftraten. Die extrakardiale Mortalität nahm bei den TTS Patienten also im Verlauf der Nachverfolgung stärker zu als bei ACS Patienten. Es lässt sich nicht ausschließen, dass in manchen Fällen diese extrakardialen Erkrankungen gleichzeitig auch der initiale Trigger des TTS gewesen sein könnten.

Hierbei spiegelt sich das häufigere Auftreten der traditionellen kardialen Risikofaktoren in der primär kardialen Mortalität der ACS Patienten wieder, wohingegen TTS Patienten häufiger bekannte Risikofaktoren für eine schlechte klinische Prognose bei TTS Patienten, wie Vorhofflimmern, thromboembolische Ereignisse und QT-Verlängerung aufwiesen. Hieraus schlussfolgerten wir, dass die klassischen kardialen Risikofaktoren nicht zur Prognosevorhersage bei TTS Patienten geeignet sind, sondern eigene Risikofaktoren erkannt werden müssen, welche das extrakardiale Risiko miteinbeziehen. Obwohl überwiegend postmenopausale Frauen vom TTS betroffen sind, scheinen männliche TTS Patienten ein schlechteres klinisches Outcome zu haben. (48) In unserer Studie zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass männliches Geschlecht einen unabhängigen Prädiktor einer hohen 5-Jahres-Mortalität darstellt (HR 2.7, 95% CI 1.1-6.5; $p = 0.02$). Mögliche Gründe für die Geschlechterunterschiede könnten das unterschiedlich häufige Auftreten von emotionalem Stress und depressiven Symptomen sowie ein niedriger Östrogenspiegel beim Mann sein. (28) Es wurde hierbei jedoch nicht zwischen prä- und postmenopausalen Frauen diskriminiert. Weiter gibt es keine

zuverlässigen Daten, ob ein mögliches Übergewicht sowie ein potentieller Alkoholkonsum bei Männern und ein damit einhergehender höherer Östrogenspiegel einen Einfluss auf die Gesamtmortalität haben. Somit handelt es sich hierbei nicht um eine gesicherte Theorie. Unsere Patientenpopulation bestand zu 84.8% aus Frauen mit einem Alter von 67 ± 11 (TTS) bzw. 68 ± 14 Jahren (ACS). Im Vergleich zu anderen Studien, wo der Anteil innerhalb der Kollektive etwa 90% darstellt, fällt dieser hierbei etwas geringer aus. (3, 10)

Man muss zur Kenntnis nehmen, dass es sich bei dieser monozentrischen Studie um vergleichsweise kleine Patientenzahlen handelt, wodurch es zu Über- und Unterschätzungen von relativen Werten kommen kann. Dennoch könnte das noch unvollständige ätiologische und pathophysiologische Verständnis des TTS eine mögliche Erklärung für die höhere Gesamtmortalität im Langzeitverlauf der TTS Patienten liefern. So besteht nach wie vor kein ausreichend durch randomisierte Studien belegtes Therapiekonzept für das TTS. In ersten Ansätzen zeigte sich, dass die Verwendung der gleichen Medikation wie bei einem ACS, laut neuen Studien, keinen vergleichbaren Nutzen zu erzielen scheint. So wiesen Templin et al. nach, dass die Verwendung von Beta-Blockern keinen protektiven Effekt bei TTS Patienten hat. (3) Dahingegen gibt es Hinweise, dass ACE-Hemmer und in manchen Fällen eine orale Vollantikoagulation mit einer besseren Prognose assoziiert sind, als ein konservatives wait and watch management. (3, 6, 49)

In der Subpopulation der TTS Patienten mit T-Negativierungen zeigte sich eine ähnliche Gesamtmortalität im Langzeitverlauf. TTS Patienten mit T-Negativierungen hatten ebenfalls eine signifikant höhere Gesamtmortalität im Langzeitverlauf als ACS Patienten mit T-Negativierungen. Die Beobachtung, dass TTS Patienten im Langzeitverlauf vor allen Dingen an extrakardialen Todesursachen verstarben trifft auch auf TTS Patienten mit T-Negativierungen zu. Diese waren signifikant häufiger als bei ACS Patienten mit T-Negativierungen.

In der Literatur findet sich wenig zu dem prognostischen Wert der T-Negativierungen bei TTS Patienten. Jha et al. beschrieben, in einer Kohorte von 215 TTS Patienten, eine geringere Rate an innerklinischen Ereignissen, insbesondere ventrikulärer Tachykardien und Kammerflimmerns, wenn im Aufnahme-EKG T-Negativierungen auftraten. (50) Eine derartige Korrelation konnte bei unseren Patienten nicht beobachtet

werden. Auch war der Anteil an TTS Patienten mit T-Negativierungen mit 47.7% deutlich geringer als in unserer Studie (93.2%). Jha et al. beschrieben allerdings auch eine steigende Rate an T-Negativierungen während des Krankenhausaufenthaltes, sodass dieser Unterschied primär auf den unterschiedlichen Zeitpunkt der Aufnahme nach dem Ereignis zurückzuführen ist.

Dem gegenüber gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität im Langzeitverlauf bei TTS Patienten mit ST-Hebungen im Vergleich zu ACS Patienten mit STEMI. Dies beruht auf der in unserem Studienkollektiv ungewöhnlich hohen Gesamtmortalität in der STEMI Gruppe. Diese war bereits während des stationären Aufenthaltes mit 20.3% innerklinischer Mortalität höher als in vorherigen randomisierten kontrollierten Studien, welche die innerklinische Mortalität von STEMI Patienten zwischen 2.6% und 12.5% angeben. (51)

Diese Unterschiede können zum einen durch die optimierte Therapie in randomisierten Studien erklärt werden, zum anderen dadurch, dass bei randomisierten kontrollierten Studien ausschließlich Patienten unterhalb des 74. Lebensjahres eingeschlossen werden. Bei unserer Studie wurden die Patienten jedoch konsekutiv eingeschlossen, ohne eine Altersselektion durchzuführen. Des Weiteren muss man zur Kenntnis nehmen, dass die Geschlechterverteilung in unserer Studie mit 84.8% weiblichem Anteil nicht der Geschlechterverteilung des STEMI entspricht. Diese wurde in unserer Studie im Zuge der Zuteilung mittels propensity scores herbeigeführt, da das TTS überwiegend Frauen betrifft. In den erwähnten Studien zeigten Frauen mit STEMI jeweils eine höhere Gesamtmortalität als Männer mit STEMI. (51)

TTS Patienten mit ST-Hebungen zeigten im Vergleich zum Gesamtkollektiv der TTS Patienten und dem TTS Kollektiv mit T-Negativierungen eine höhere kardiale und niedrigere extrakardiale Mortalität im Langzeitverlauf. Diese Beobachtung stimmt mit früheren Studien überein. So zeigte Santoro et al. etwa, dass TTS Patienten mit persistierenden ST-Hebungen eine höhere innerklinische Mortalität und ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben, als TTS Patienten ohne persistierende ST-Hebungen. Im Langzeitverlauf ergaben sich in der Studie von Santoro et al., wie in unserer Studie auch, keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtmortalität zwi-

schen TTS Patienten mit und ohne ST-Hebungen. (52) Im Unterschied zu dieser Studie war die innerklinische Mortalität der TTS Patienten mit und ohne ST-Hebungen in unserer Studie jedoch nicht verschieden.

Insgesamt zeigte sich, dass TTS Patienten mit ST-Hebungen den STEMI Patienten in Bezug auf die Gesamtmortalität im Langzeitverlauf sowie die Häufigkeit von kardialen und extrakardialen Todesursachen stark glichen. Dies entspricht der aktuellen Studienlage. In einer Studie von Stiermaier et al. zeigten TTS Patienten sogar eine höhere Langzeitmortalität als STEMI Patienten. (13) Bei Stiermaier et al. wiesen die STEMI Patienten mit 15.1% eine niedrigere Langzeitmortalität auf als in unserer Studie, welche jedoch immer noch höher ist als jene, in der Literatur beschriebene. (51) In der Studie von Stiermaier et al. wurde, ebenso wie in der von uns durchgeführten, ein hoher Anteil an Frauen in die STEMI Gruppe eingeschlossen (89.5%). Die Langzeitmortalität der TTS Patienten entsprach der in unserer Studie (24.7% vs. 25.4%). Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wiesen ihre TTS Patienten eine niedrigere kardiale und höhere extrakardiale Mortalität auf als STEMI Patienten. Dies ist damit zu begründen, dass Stiermaier et al. einen Vergleich zu allen TTS Patienten durchführten und nicht isoliert TTS Patienten mit ST-Hebungen betrachteten. Dementsprechend gleicht die Verteilung der Todesursachen stark denen unseres TTS Gesamtkollektivs. Ferner wiesen sie einen bestehenden Diabetes mellitus als unabhängigen Prädiktor für ein schlechtes Überleben bei beiden Patientenkohorten nach. Die Rolle des Diabetes mellitus wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Teilweise werden eine hohe Prävalenz und ein schlechtes Überleben bei Patienten mit TTS und Diabetes mellitus beschrieben. (53) Andere Studien zeigten wiederum eine niedrigere Prävalenz des Diabetes bei TTS Patienten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung. (54) Selbst eine niedrigere Gesamtmortalität der TTS Patienten mit Diabetes mellitus gegenüber jenen ohne Diabetes mellitus wurde beschrieben. (55) In unserer Studie hatten 22.5% der TTS Patienten einen bekannten Diabetes mellitus. Als einen Prädiktor für ein schlechtes 5-Jahres-Überleben der TTS Patienten in der univariaten Analyse stellte sich ein vorbestehender Diabetes mellitus nicht dar.

Insgesamt muss bei der Nachverfolgung dieser Subpopulation mit ST-Hebungen besondere Sorgfalt bei der Detektion von kardiovaskulären Komplikationen aufgewandt werden.

4.2. Maligne Tumorerkrankungen

In unserer Studie zeigte sich, in der univariaten Analyse, eine maligne Tumorerkrankung als Prädiktor einer hohen 5-Jahres-Mortalität. Die Prävalenz von malignen Tumorerkrankungen im Langzeitverlauf war dabei signifikant höher bei TTS Patienten als bei ACS Patienten (20.3% versus 8.0%).

Einige Studien legen eine Assoziation von TTS und malignen Tumorerkrankungen nahe. (20, 21) Laut Rinde et al. betrug die Prävalenz von malignen Tumorerkrankungen hierbei 22% für das TTS und 8% bei dem ACS. Sowohl für das TTS, als auch für das ACS besteht somit eine deutlich erhöhte Prävalenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. (56) Es zeigte sich auch in unserer Studie, dass TTS Patienten häufiger maligne Tumorerkrankungen aufwiesen als ACS Patienten. TTS Patienten mit einer zusätzlichen malignen Tumorerkrankung verstarben zudem häufiger an dieser. Somit lassen sich die häufigeren malignen Tumorerkrankungen als ein Grund für die höhere extrakardiale Mortalität des TTS Gesamtkollektivs im Vergleich zum ACS Gesamtkollektiv benennen.

Obwohl das vermehrte Auftreten maligner Tumorerkrankungen bei TTS hinreichend dokumentiert ist, bleiben die ätiologischen und pathophysiologischen Mechanismen hinter dieser Assoziation schlechter verstanden, als es bei dem ACS der Fall ist. Den Zusammenhang zwischen malignen Tumorerkrankungen und Atherosklerose, als Hauptursache des ACS, erklärt man durch ähnliche Pathomechanismen beider Prozesse. Als klassische Risikofaktoren für beides, maligne Tumorerkrankungen und Atherosklerose, gelten Diabetes mellitus, Übergewicht, arterielle Hypertonie, Tabak-, sowie Alkoholkonsum und körperliche Inaktivität. (57) Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen beinhalten einen beeinträchtigten zellulären Fett-, sowie Glukosestoffwechsel, inflammatorische Prozesse, oxidativen Stress, prothrombotische Faktoren und genetische Modifikationen. (58) Tatsächlich wiesen in unserer Studie Patienten mit ACS häufiger diese „klassischen Risikofaktoren“ auf als jene mit TTS.

Die zugrundeliegenden Mechanismen der Assoziation zwischen malignen Tumorerkrankungen und TTS sind dahingegen in weiten Teilen spekulativ. Dies liegt zum Teil daran, dass die Pathophysiologie des TTS selbst noch nicht vollständig geklärt ist. So nimmt man an, dass TTS Patienten häufig fälschlicherweise als ACS diagnostiziert

werden, da die klinischen Symptome und die Erhöhung kardialer Biomarker primär auf ein ACS schließen lassen. Diese Zeichen stellen jedoch nur die Endstrecke myokardialer Schädigung dar. Einen spezifischen Marker für das Vorhandensein eines TTS gibt es bisher noch nicht. Die Beobachtung der Assoziation des Phäochromozytoms oder Paraganglioms mit dem TTS stieß die Diskussion an, ob das TTS eine katecholaminvermittelte Erkrankung sei. (59) Da Katecholamine möglicherweise auch eine Rolle in der Entstehung von malignen Tumorerkrankungen spielen, stellten wir kürzlich die Hypothese auf, dass TTS und maligne Tumore Manifestationen eines individuell zu hohen Katecholaminspiegels sein könnten. (20) Für diese Hypothese spricht die höhere Herzfrequenz, das häufigere Auftreten von Vorhofflimmern sowie die initial niedrigere LVEF, die wir in der TTS Gruppe im Vergleich zur ACS Gruppe beobachten konnten. Eine Vorhersage, welche TTS Patienten auch eine zukünftige maligne Tumorerkrankung entwickeln werden, lässt sich hieraus allerdings nicht ableiten, da nicht alle TTS Patienten mit hohen Katecholaminspiegeln auch maligne Tumoren entwickeln.

Da die Todesursachen in der TTS Gruppe hauptsächlich extrakardialer Natur waren, wohingegen ACS Patienten hauptsächlich an kardialen Ursachen verstarben, kamen wir zu der Hypothese, dass auch das TTS einen extrakardialen Ursprung haben könnte. Somit wäre das TTS möglicherweise keine primär kardiale Erkrankung, sondern vielmehr ein Symptom einer extrakardialen Erkrankung, welche ebenfalls die Entstehung maligner Tumorerkrankungen als weiteres Symptom beinhaltet.

Interessant ist ferner die Beobachtung, dass die Erstmanifestation einer Tumorerkrankung und eines TTS häufig eng aufeinander folgten, was die These eines zugrundeliegenden gemeinsamen Mechanismus unterstützt. (20, 60) In diesen Studien war die Prävalenz von malignen Tumorerkrankungen sogar noch höher als in unserer (14% bzw. 28.5%). Das Langzeitüberleben glich dem unserer TTS Patienten und auch die Verteilung der Todesursachen zeigte, wie in unserer Studie, primär extrakardiale Ereignisse als Grund für ein Versterben der Patienten. Sie kamen somit ebenfalls zu dem Schluss, dass das Vorhandensein einer malignen Erkrankung die Prognose der TTS Patienten stark negativ beeinflusst. Die in unserer Studie vorgestellten Daten untermauern diese Annahme.

Aufgrund der zeitlichen Korrelation des TTS und der malignen Tumorerkrankungen könnte deshalb gerade zum Diagnosezeitpunkt eine ausführliche Tumorabklärung zielführend sein.

Weiterhin scheint es notwendig, im Rahmen weiterer Untersuchungen, geeignete Biomarker oder Parameter zur Erkennung von Risikopatienten für die Entwicklung maligner Tumorerkrankungen zu identifizieren. Hierfür werden längerer Nachuntersuchungen bei TTS Patienten benötigt, um eventuell neu aufgetretene maligne Tumorerkrankungen zu erkennen. Umgekehrt sollten in weiteren Studien auch die Patienten mit malignen Tumorerkrankungen bezüglich eines sich im Verlauf entwickelnden TTS nachverfolgt werden, um Risikoindikatoren für das Auftreten eines TTS zu identifizieren und die Schwere eines begleitend auftretenden TTS zu evaluieren. Unseren Beobachtungen zufolge treten im Rahmen eines TTS vor allem kolorektale maligne Tumore auf. Da es für diese Tumorentität auch gut definierte Guidelines zur Nachkontrolle gibt (61), wäre diese Patientengruppe die am besten zu untersuchende.

4.3. Thromboembolische Ereignisse

Vorherige Studien zeigten, dass thromboembolische Ereignisse besonders in der akuten Phase eine häufige Komplikation des TTS darstellen. (62)

In unserer Studienkohorte kam es sowohl während des Krankenhausaufenthaltes, als auch während des Langzeitverlaufs von 5 Jahren zu signifikant mehr thromboembolischen Ereignissen in der TTS Gruppe. Unabhängig von elektrokardiographischen Unterschieden war diese Beobachtungen in allen Subpopulationen dieser Studie festzustellen.

Eine mögliche Erklärung für die hohe Rate an thromboembolischen Ereignissen bei TTS könnte die niedrige Flussrate des Blutes im Ventrikel während der Initialphase sein. Hierdurch könnte die Entstehung von ventrikulären Thromben begünstigt werden. (62) Die bei TTS auftretenden Wandbewegungsstörungen erholen sich innerhalb weniger Wochen. Die Verbesserung der linksventrikulären Funktion könnte im Anschluss das Auswerfen von intraventrikulären Thromben in die periphere Blutbahn bewirken, wodurch es zu peripheren Embolien und Schlaganfällen kommt. Aber auch endotheliale Marker, Gerinnungsaktivierungs Biomarker (von Willebrand Faktor, Plasminogen) sowie Lipoprotein-a Spiegel waren bei TTS Patienten höher als in einer gesunden Vergleichspopulation, was eine Rolle von endothelialer Dysfunktion und Hyperviskosität im Blutfluss bei TTS nahelegt. Im Vergleich zu einer Population aus ACS Patienten ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Lipoprotein-a Spiegel. (63)

Eine weitere Studie zeigte, dass Patienten mit TTS, die thromboembolische Ereignisse erlitten, höhere CRP Spiegel aufwiesen. (64) Dies lässt auf eine mögliche pathogenetische Rolle von Inflammation bei der Entstehung von thromboembolischen Ereignissen schließen. Des Weiteren wurde berichtet, dass thromboembolische Ereignisse, wie zum Beispiel eine Lungenembolie, mit ST-Hebungen assoziiert sind. Tatsächlich wiesen auch in unserer Studie jene Patienten mit ST-Hebungen eine nochmals höhere Rate an thromboembolischen Ereignissen auf als jene ohne ST-Hebungen.

Es gibt jedoch auch Studien, welche die Prävalenz von linksventrikulären Thromben bei TTS zwischen 2% und 8% einschätzen. Den Goldstandard in der Diagnostik von linksventrikulären Thromben stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) dar. Häufiger eingesetzt wird aufgrund der besseren Verfügbarkeit allerdings die zwei-dimensionale, transthorakale Echokardiographie (TTE) und die transösophageale Echokardi-

ographie (TEE). Die Genauigkeit dieser Methoden ist jedoch abhängig von der Häufigkeit der durchgeführten Untersuchungen pro Patient, dem Untersucher, dem Zeitpunkt der Untersuchung, sowie der Verwendung von Kontrastmittel. Da die meisten Thromben im Apex des linken Ventrikels auftreten, sollte besonders diese Region genau untersucht werden, was wiederum mit der MRT am Besten möglich ist. Es können allerdings auch andere Bereiche Ursprung der Thrombusformation sein und in seltenen Fällen ließ sich ebenfalls eine rechtsventrikuläre Beteiligung mit Thrombusbildung beobachten. (7) Eine weitere Schwierigkeit stellt die Differenzierung zwischen einer Thrombus- und einer (selten auftretenden) Tumorformation sowie die Möglichkeit des Übersehens kleiner Thromben, in der Echokardiographie dar. (65) Bei Patienten, die mechanisch ventiliert wurden, können die frühen Symptome eines linksventrikulären Thrombus und einer zerebralen Embolie fehlen, was zum Übersehen der Selbigen führen könnte. Deshalb ist in dieser Konstellation ein hohes Maß an klinischer Erfahrung notwendig. Einigen Studien zufolge sollten Patienten, welche sich mit Schlaganfallsymptomen aufgrund einer vermuteten kardioembolischen Ursache präsentieren, neben einer kranialen Computer Tomographie (cCT) und einer TEE, eine zusätzliche weitere Bildgebung mittels MRT erhalten, um intraventrikuläre Thromben mit hinreichender Sicherheit auszuschließen. (66)

Es wurde beschrieben, dass in manchen Fällen eine orale Vollantikoagulation mit einer besseren Prognose assoziiert ist, als ein konservatives, beobachtendes Vorgehen. (3, 49) Aufgrund der hohen Rate an thromboembolischen Ereignissen scheint dies sinnvoll. Allerdings kam diese in unserer Untersuchung zustande, obwohl in der TTS Gruppe bereits häufiger bei Entlassung therapeutisch antikoaguliert wurde, als in der ACS Gruppe. Möglicherweise muss die Antikoagulation früher und/oder intensiver erfolgen. Lyon et al. schlugen vor, TTS Patienten initial mit einer dualen Plättchenhemmung (Aspirin und P2Y₁₂-Rezeptor Antagonisten) und unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin zu therapieren. Nachdem ein Myokardinfarkt definitiv ausgeschlossen wurde, soll dann der P2Y₁₂-Rezeptor Antagonist abgesetzt werden. (6) Eine orale Vollantikoagulation schlug Lyon et al. nur im Falle eines bereits detektierten intraventrikulären Thrombus vor. Da wir allerdings auch gehäufte Thrombembolien im Langzeitverlauf sahen, bleibt nach unserer Auffassung zu prüfen, ob nicht ein breiterer Einsatz der Antikoagulation, auch bei Patienten ohne detektierten Ventrikeltrombus sinnvoll sein könnte.

4.4. EKG-Analyse

Insgesamt ergaben sich in unserer Studie für den Vergleich der Gesamtkollektive von TTS und ACS die gleichen Ergebnisse in Bezug auf Gesamtmortalität im Langzeitverlauf, Vorhandensein maligner Tumorerkrankungen und Auftreten von Thromboembolischen Ereignissen wie für den Vergleich der Subpopulationen mit T-Negativierungen bei TTS und ACS. Kosuge et al. zeigten zwar, dass die Analyse der T-Negativierungen ein hilfreiches Instrument in der Unterscheidung zwischen TTS und ACS darstellt, in unserer Studie konnten wir jedoch keinen prognostischen Mehrwert in der Differenzierung zwischen leichten und schweren Formen des TTS feststellen. (67) Dementsprechend zeigte sich in der von uns 2019 veröffentlichten Arbeit über die Analyse von T-Negativierungen bei TTS Patienten kein signifikanter Unterschied bei TTS Patienten mit und ohne T-Negativierungen in Bezug auf die Prognose. (68)

Diese Ergebnisse sind mit dem häufigen Auftreten der T-Negativierungen bei TTS Patienten zu begründen, weshalb sich diese Subpopulation kaum von dem Gesamtkollektiv unterscheidet. Eine Ursache hierfür könnte laut Medias et al. die im Vergleich zum ACS schnellere Umwandlung der ST-Hebungen in T-Negativierungen beim TTS sein. (69) So wird vermutet, dass die hohe Zahl der TTS Patienten, die sich mit T-Negativierungen präsentieren auch dadurch zustande kommt, dass zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme eventuell vorhandene ST-Hebungen bereits in T-Negativierungen konvertiert sind. Tatsächlich nehmen TTS Patienten häufig erst später medizinische Versorgung in Anspruch als ACS Patienten, da die anfänglichen Symptome teils weniger ausgeprägt erscheinen. Zusätzlich führt das geringere Vorhandensein von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und vorbekannter KHK möglicherweise zu einer verspäteten Krankenhauseinweisung der TTS Patienten im Vergleich mit ACS Patienten. (69) Kurisu et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass TTS Patienten den gleichen zeitlichen Ablauf von EKG Veränderungen haben wie ACS Patienten, die innerhalb von 24h eine Reperfusionstherapie erhielten. (70) Hierbei kam es direkt nach Wiederherstellung der Perfusion zu einer Konversion der ST-Hebungen in T-Negativierungen. In unserer Studie wiesen 93.2% der TTS Patienten T-Negativierungen im initialen EKG auf.

Die Ergebnisse der TTS Patienten mit ST-Hebungen wichen hingegen deutlich ab. So zeigten sich zwar ähnliche Gesamtmortalitätsraten wie im Gesamtkollektiv und in der Subpopulation der TTS Patienten mit T-Negativierungen, jedoch erlitten die TTS

Patienten mit ST-Hebungen deutlich mehr thromboembolische Ereignisse. Dies widerspricht der im März 2018 von Watanabe et al. getroffenen Aussage, dass fast alle TTS Patienten im Initialstadium ST-Hebungen aufweisen. (71) Somit dürfte es keine prognostischen Unterschiede zwischen den hier analysierten Subpopulationen der TTS Patienten geben, da sie alle initial ST-Hebungen hatten, welche in einem späteren Stadium von T-Negativierungen gefolgt werden. Der Unterschied der betrachteten Patienten ergäbe sich somit nur aus dem Zeitpunkt des ersten EKGs nach Auftreten des Ereignisses und bietet keinen Anhalt für die Schwere der Erkrankung. Nach unseren Daten konnten wir diese Auffassung nicht unterstützen, weshalb wir in der von uns 2019 veröffentlichten Arbeit zu ST-Hebungen bei TTS Patienten eine konsequente antithrombotische Therapie sowie enge Verlaufskontrollen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse empfehlen. (72)

Des Weiteren fiel bei TTS Patienten mit ST-Hebungen eine höhere Rate an kardialen Todesursachen, im Vergleich zu dem Gesamtkollektiv der TTS Patienten auf. Diese Beobachtung ist konsistent mit den STEMI Patienten, die ebenfalls eine höhere Rate an kardialen Todesursachen aufwiesen als das Gesamtkollektiv der ACS Patienten. Interessanterweise wiesen die TTS Patienten mit ST-Hebungen, trotz vermehrter kardialer Ereignisse, nicht häufiger die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, Dyslipoproteinämie) auf als jene ohne ST-Hebungen. Auch hieran sahen wir, dass die klassischen kardialen Risikofaktoren nicht zur Prognosevorhersage bei TTS Patienten geeignet sind, sondern eigene Risikofaktoren erkannt werden müssen, welche eine bessere Prognoseabschätzung zulassen.

Maligne Tumorerkrankungen traten hingegen sowohl bei TTS Patienten mit ST-Hebungen als auch bei STEMI Patienten seltener auf als in den jeweiligen Gesamtkollektiven. Wie bereits vorhergehend beschrieben, könnte eine mögliche Erklärung hierfür in der angewandten Medikation bestehen.

In der Literatur wird das Auftreten von ST-Hebungen bei TTS sehr unterschiedlich angegeben. Bei der Erstbeschreibung des TTS gingen Tsuchihashi et al. davon aus, dass 90% ST-Hebungen aufweisen. (2) Spätere Studien zeigten eine niedrigere Inzidenz an ST-Hebungen. (73) Dib et al. begründete dies mit der steigenden Aufmerksamkeit, die dem TTS gewidmet wurde und den somit häufigeren Diagnosen. Ferner führen sie die ausgeweiteten Strategien zur Therapie eines NSTEMI an, weshalb auch Patienten

ohne ST-Hebungen im initialen EKG bei Verdacht auf NSTEMI einer invasiven Katheterdiagnostik unterzogen werden, im Zuge welcher das typische Lävokardiographische Bild des TTS zum Vorschein kommen kann. Bei unseren TTS Patienten ließen sich in 29.9% der Fälle ST-Hebungen während des Akutereignisses beobachten. Dies entspricht der aktuellen Auffassung, dass etwa ein Drittel aller TTS Patienten ST-Hebungen bei der Aufnahme aufweisen. (74)

Auch der Anteil des STEMI an allen ACS Patienten ging laut Freisinger et al. in den letzten Jahren zurück. (75) Sie beschrieben eine Abnahme um 23% in der deutschen Bevölkerung zwischen den Jahren 2005 und 2009. Als Grund hierfür ist die verbesserte primäre und sekundäre Prävention des STEMI zu nennen. (76) Weitere Studien zeigten, dass es günstige Veränderungen in Bezug auf das Rauchverhalten und den Cholesterinspiegel in der Gesamtbevölkerung gibt. (77) Demgegenüber steht eine seit Einführung des hoch-sensitiven Troponins steigende Anzahl an NSTEMI Diagnosen, durch welche der Anteil an STEMI Diagnosen an allen ACS Diagnosen sinkt. (78)

Vor Kurzem wurde in einem europäischen Positionspapier ein Model zur Risikostratifizierung entwickelt, welches das TTS in eine Hoch- und eine Niedrigrisikogruppe unterteilt. (6) In diesem Model wurden persistierende ST-Hebungen als Nebenkriterium für das Vorliegen eines Hochrisiko-TTS herangezogen. Außerdem sind persistierende ST-Hebungen demnach auch längerfristig mit vermehrtem Auftreten von schwerwiegenden kardialen Ereignissen assoziiert. Es zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Gesamtmortalität zwischen TTS Patienten mit und ohne ST-Hebungen. (52) Dementsprechend konnte auch in unserer Studie, in Bezug auf die Gesamtmortalität, kein signifikanter Unterschied in der Schwere des TTS bei Vorliegen von ST-Hebungen festgestellt werden. So stellte sich das Vorhandensein von ST-Hebungen nicht als Prädiktor für ein schlechtes 5-Jahresüberleben in der Univariaten Analyse dar. Dennoch muss bei der Nachverfolgung dieser Subpopulation mit ST-Hebungen besondere Sorgfalt bei der Detektion von kardiovaskulären Komplikationen aufgewandt werden. In Bezug auf die Gesamtmortalität hingegen erachten wir es als notwendig, andere Parameter für die Risikostratifizierung von TTS Patienten hinzuzuziehen. Um welche Parameter es sich dabei handeln sollte, gilt es in weiteren Studien zu evaluieren.

4.5. Limitationen

Es gilt zu beachten, dass es sich bei unserer Studie um eine monozentrische, retrospektive Studie handelt.

Es wurde nicht bei allen Patienten eine Bildgebung mittels MRT durchgeführt. Der Einfluss von verbliebenem Ödem und myokardialen Narben auf die Langzeitprognose konnte deshalb nicht ermittelt werden.

Auch wurden keine systematischen, seriellen EKG Analysen während des Krankenhausaufenthaltes durchgeführt.

In manchen Fällen war aufgrund der limitierten Patientenzahl eine statistische Bewertung nicht oder nur eingeschränkt durchführbar. Aufgrund der Seltenheit des TTS ist es schwierig, große Patientenzahlen in einer monozentrischen Studie zu erreichen. Deshalb ist es notwendig, die hier dargestellten Ergebnisse und Hypothesen in weiteren großen, multizentrischen Studien zu verifizieren.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war es, die Mortalität und die Prognose des Takot-Tsubo Syndroms (TTS) mit der des akuten Koronarsyndroms (ACS) zu vergleichen sowie besondere Risikofaktoren und Komorbiditäten, welche die Prognose der TTS Patienten beeinflussen können, differenziert darzustellen.

Das Studienkollektiv umfasste 138 Patienten, die aufgrund eines TTS an dem Universitätsklinikum Mannheim von Januar 2003 bis September 2017 vorstellig wurden. Des Weiteren wurden 532 konsekutive ACS Patienten aus den Jahren 2007 und 2008 eingeschlossen und mit Hilfe des propensity scores gepaart. Nach einem Vergleich der Gesamtkollektive, wurden zwei weitere Subpopulationen mit EKG-Veränderungen analysiert. Jene Patienten mit ST-Hebungen sowie jene mit T-Negativierungen. TTS Patienten zeigten eine höhere Gesamtmortalität im Langzeitverlauf, als jene mit ACS. Besonders extrakardiale Todesursachen wurden bei TTS Patienten häufiger beobachtet, wohingegen die Anzahl der kardialen Todesursachen in beiden Gruppen nicht verschieden war.

In unserer Studie zeigte sich eine maligne Tumorerkrankung als Prädiktor einer hohen 5-Jahres-Mortalität in der univariaten Analyse. Die Prävalenz von malignen Tumorerkrankungen im Langzeitverlauf stellte sich dabei signifikant höher bei TTS Patienten als bei ACS Patienten dar.

In unserer Studienkohorte kam es sowohl während des Krankenhausaufenthaltes, als auch während des Langzeitverlaufs von 5 Jahren zu mehr thromboembolischen Ereignissen in der TTS Gruppe.

Die hier dargestellten Ergebnisse trafen sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die Subpopulation der Patienten mit T-Negativierungen zu, wohingegen es keine signifikanten Unterschiede zwischen TTS Patienten mit ST-Hebungen und ST-Hebungsinfarkt Patienten in Bezug auf Gesamtmortalität und Auftreten maligner Tumorerkrankungen gab.

Aus diesen Ergebnissen zeigt sich, dass TTS Patienten eine ebenso differenzierte Kurzzeit- und Langzeittherapie sowie Nachbeobachtung wie Patienten mit einem ACS benötigen. Des Weiteren empfehlen wir weitere groß angelegte multizentrische Studien zur Verifizierung der vorhandenen Therapieansätze.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol.* 1991;21(2):203-14.
2. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):11-8.
3. 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(10):929-38.
4. Novak G, Kross K, Follmer K, Brofferio A, Shirani J. Transient biventricular apical ballooning: a unique presentation of the "broken heart". *Clin Cardiol.* 2007;30(7):355-8.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16.
6. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. 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(1):8-27.
7. Haghi D, Papavassiliu T, Heggemann F, Kaden JJ, Borggreffe M, Suselbeck T. Incidence and clinical significance of left ventricular thrombus in tako-tsubo cardiomyopathy assessed with echocardiography. *QJM.* 2008;101(5):381-6.
8. El-Battrawy I, Lang S, Ansari U, Tulumen E, Schramm K, Fastner C, et al. Prevalence of malignant arrhythmia and sudden cardiac death in takotsubo syndrome and its management. *Europace.* 2017.
9. Redfors B, Vedad R, Angeras O, Ramunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol.* 2015;185:282-9.
10. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, Pistner W, von Scheidt W, Gottwald U, et al. [Clinical spectrum of tako-tsubo cardiomyopathy in Germany: results of the tako-tsubo registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010;135(39):1908-13.
11. Urbinati A, Pellicori P, Guerra F, Capucci A, Clark AL. Takotsubo syndrome in the paediatric population: a case report and a systematic review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(4):262-7.
12. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2016;37(37):2823-9.
13. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):650-6.

14. El-Battrawy I, Zhao Z, Lan H, Schunemann JD, Sattler K, Buljubasic F, et al. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int J Cardiol.* 2018;254:195-202.
15. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539-48.
16. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(1):22-9.
17. Redfors B, Ali A, Shao Y, Lundgren J, Gan LM, Omerovic E. Different catecholamines induce different patterns of takotsubo-like cardiac dysfunction in an apparently afterload dependent manner. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):330-6.
18. Santoro F, Costantino MD, Guastafierro F, Triggiani G, Ferraretti A, Tarantino N, et al. Inflammatory patterns in Takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome: A propensity score matched analysis. *Atherosclerosis.* 2018;274:157-61.
19. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation.* 2017;135(24):2426-41.
20. Sattler K, El-Battrawy I, Lang S, Zhou X, Schramm K, Tulumen E, et al. Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: Short and long-term outcome. *Int J Cardiol.* 2017;238:159-65.
21. Sattler K, El-Battrawy I, Gietzen T, Lang S, Zhou X, Borggrefe M, et al. Long term outcome of patients suffering from cancer and Takotsubo syndrome or myocardial infarction. *QJM.* 2018;111(7):473-81.
22. El-Battrawy I, Gietzen T, Ansari U, Behnes M, Lang S, Zhou X, et al. Short-term and long-term incidence of stroke in Takotsubo syndrome. *ESC Heart Fail.* 2018.
23. Dias A, Nunez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 2. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(2):153-66.
24. Dias A, Nunez Gil IJ, Santoro F, Madias JE, Pelliccia F, Brunetti ND, et al. Takotsubo syndrome: State-of-the-art review by an expert panel - Part 1. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20(1):70-9.
25. Samardhi H, Raffel OC, Savage M, Sirisena T, Bett N, Pincus M, et al. Takotsubo cardiomyopathy: an Australian single centre experience with medium term follow up. *Intern Med J.* 2012;42(1):35-42.
26. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):335-40.
27. Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR, Imori Y, D'Ascenzo F, Kovac M, et al. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6).
28. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation.* 2005;111(4):472-9.
29. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115(5):e56-9.
30. Sattler K, El-Battrawy I, Borggrefe M, Akin I. Reponse to Qi et al. regarding the letter to the Editor "Development of Takotsubo syndrome and cancer may share a common signaling pathway". *Int J Cardiol.* 2018;270:79.

31. Haghi D, Papavassiliu T, Fluchter S, Kaden JJ, Porner T, Borggrefe M, et al. Variant form of the acute apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy): observations on a novel entity. *Heart*. 2006;92(3):392-4.
32. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Fanelli M, Musaico F, Tarantino N, et al. Hemodynamic Effects, Safety, and Feasibility of Intravenous Esmolol Infusion During Takotsubo Cardiomyopathy With Left Ventricular Outflow Tract Obstruction: Results From A Multicenter Registry. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(3):161-6.
33. Padayachee L. Levosimendan: the inotrope of choice in cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy? *Heart Lung Circ*. 2007;16 Suppl 3:S65-70.
34. Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H. Role of transcatheter ablation of septal hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy, New York Heart Association functional class III or IV, and outflow obstruction only under provocative conditions. *Circulation*. 2002;106(4):454-9.
35. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(4):333-41.
36. El-Battrawy I, Borggrefe M, Akin I. Takotsubo Syndrome and Embolic Events. *Heart Fail Clin*. 2016;12(4):543-50.
37. Mitsuima W, Kodama M, Ito M, Kimura S, Tanaka K, Hoyano M, et al. Thromboembolism in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2010;139(1):98-100.
38. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, Pistner W, Gottwald U, Schoeller R, et al. Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014;176(1):199-205.
39. El-Battrawy I, Lang S, Ansari U, Behnes M, Hillenbrand D, Schramm K, et al. Impact of concomitant atrial fibrillation on the prognosis of Takotsubo cardiomyopathy. *Europace*. 2017;19(8):1288-92.
40. Murugiah K, Wang Y, Desai NR, Spatz ES, Nuti SV, Dreyer RP, et al. Trends in Short- and Long-Term Outcomes for Takotsubo Cardiomyopathy Among Medicare Fee-for-Service Beneficiaries, 2007 to 2012. *JACC Heart Fail*. 2016;4(3):197-205.
41. Citro R, Bossone E, Parodi G, Carerj S, Ciampi Q, Provenza G, et al. Clinical profile and in-hospital outcome of Caucasian patients with takotsubo syndrome and right ventricular involvement. *Int J Cardiol*. 2016;219:455-61.
42. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, Sakai Y, Ishibashi I, Himi T, et al. Prevalence and Clinical Features of Focal Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J*. 2016;80(8):1824-9.
43. Kawaji T, Shiomi H, Morimoto T, Tazaki J, Imai M, Saito N, et al. Clinical impact of left ventricular outflow tract obstruction in takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2015;79(4):839-46.
44. Madhavan M, Prasad A. Proposed Mayo Clinic criteria for the diagnosis of Tako-Tsubo cardiomyopathy and long-term prognosis. *Herz*. 2010;35(4):240-3.
45. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
46. Zalewska-Adamiec M, Bachorzewska-Gajewska H, Tomaszuk-Kazberuk A, Nowak K, Drozdowski P, Bychowski J, et al. Takotsubo cardiomyopathy: serious early complications and two-year mortality - a 101 case study. *Neth Heart J*. 2016;24(9):511-9.
47. Vríz O, Brosolo G, Martina S, Pertoldi F, Citro R, Mos L, et al. In-hospital and long-term mortality in Takotsubo cardiomyopathy: a community hospital experience. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016;6(3):31082.

48. Weidner KJ, El-Battrawy I, Behnes M, Schramm K, Fastner C, Kuschyk J, et al. Sex differences of in-hospital outcome and long-term mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:863-9.
49. Mejia-Renteria HD, Nunez-Gil IJ. Takotsubo syndrome: Advances in the understanding and management of an enigmatic stress cardiomyopathy. *World J Cardiol.* 2016;8(7):413-24.
50. Jha S, Zeijlon R, Enabtawi I, Espinosa AS, Chamat J, Omerovic E, et al. Electrocardiographic predictors of adverse in-hospital outcomes in the Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2020;299:43-8.
51. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *Eur Heart J.* 2012;33(5):630-9.
52. Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, Guastafierro F, Graf T, Moller C, et al. Impact of persistent ST elevation on outcome in patients with Takotsubo syndrome. Results from the GERman Italian STress Cardiomyopathy (GEIST) registry. *Int J Cardiol.* 2018;255:140-4.
53. Stiermaier T, Santoro F, El-Battrawy I, Moller C, Graf T, Novo G, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Diabetes in Takotsubo Syndrome: Insights From the International, Multicenter GEIST Registry. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1084-8.
54. Madias JE. Diabetes mellitus prevalence in patients with takotsubo syndrome: the case of the brain-heart disconnect. *Heart Lung.* 2018;47(3):222-5.
55. Bill V, El-Battrawy I, Behnes M, Baumann S, Becher T, Elmas E, et al. "Diabetes paradox" in Takotsubo Cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016;224:88-9.
56. http://www.rki.de/EN/Content/Institute/DepartmentsUnits/Epidem-HealthReprting/ZFKD/ZFKD_node.html.
57. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation.* 2016;133(11):1104-14.
58. Masoudkabar F, Sarrafzadegan N, Gotay C, Ignaszewski A, Krahn AD, Davis MK, et al. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis.* 2017;263:343-51.
59. Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, Pierrard R, Burnot C, Vorilhon C, et al. Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses?: A Systematic Analytical Review. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2198.
60. Girardey M, Jesel L, Campia U, Messas N, Hess S, Imperiale A, et al. Impact of Malignancies in the Early and Late Time Course of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2016;80(10):2192-8.
61. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL.
62. El-Battrawy I, Behnes M, Hillenbrand D, Haghi D, Hoffmann U, Papavassiliu T, et al. Prevalence, Clinical Characteristics, and Predictors of Patients with Thromboembolic Events in Takotsubo Cardiomyopathy. *Clin Med Insights Cardiol.* 2016;10:117-22.
63. Cecchi E, Parodi G, Fatucchi S, Angelotti P, Giglioli C, Gori AM, et al. Prevalence of thrombophilic disorders in takotsubo patients: the (ThROmbophilia in TAKotsubo cardiomyopathy) TROTA study. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(9):717-26.
64. Bakalli A, Georgievska-Ismail L, Kocinaj D, Musliu N, Krasniqi A, Pllana E. Prevalence of left chamber cardiac thrombi in patients with dilated left ventricle at sinus rhythm: the role of transesophageal echocardiography. *J Clin Ultrasound.* 2013;41(1):38-45.

65. Rinuncini M, Zuin M, Scaranello F, Fejzo M, Rampin L, Rubello D, et al. Differentiation of cardiac thrombus from cardiac tumor combining cardiac MRI and 18F-FDG-PET/CT Imaging. *Int J Cardiol.* 2016;212:94-6.
66. Grabowski A, Kilian J, Strank C, Cieslinski G, Meyding-Lamade U. Takotsubo cardiomyopathy--a rare cause of cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):146-8.
67. Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Tsukahara K, Iwahashi N, Gohbara M, et al. Differences in negative T waves among acute coronary syndrome, acute pulmonary embolism, and Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1(4):349-57.
68. Gietzen T, El-Battrawy I, Lang S, Zhou XB, Ansari U, Behnes M, et al. Impact of T-inversion on the outcome of Takotsubo syndrome as compared to acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(4):e13078.
69. Madias JE. Plausible mechanisms of the rapid conversion of ST-segment elevation to T-wave inversion in Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4593-5.
70. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J.* 2004;68(1):77-81.
71. Watanabe M, Izumo M, Akashi YJ. Novel Understanding of Takotsubo Syndrome. *Int Heart J.* 2018;59(2):250-5.
72. Gietzen T, El-Battrawy I, Lang S, Zhou XB, Behnes M, Ansari U, et al. Impact of ST-segment elevation on the outcome of Takotsubo syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:251-8.
73. Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1723-8.
74. Dib C, Asirvatham S, Elesber A, Rihal C, Friedman P, Prasad A. Clinical correlates and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress-induced cardiomyopathy). *Am Heart J.* 2009;157(5):933-8.
75. Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, Wellmann J, Keil U, Breithardt G, et al. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *Eur Heart J.* 2014;35(15):979-88.
76. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(4):e18-e209.
77. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373(9667):929-40.
78. Wang OJ, Wang Y, Chen J, Krumholz HM. Recent trends in hospitalization for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2012;109(11):1589-93.

7. PUBLIKATIONEN

Originalarbeiten

Gietzen T, El-Battrawy I, Lang S, Zhou XB, Ansari U, Behnes M, Borggrefe M, Akin I. Impact of T-inversion on the outcome of Takotsubo syndrome as compared to acute coronary syndrome.

Eur J Clin Invest. 2019;49(4):e13078.

Gietzen T, El-Battrawy I, Lang S, Zhou XB, Behnes M, Ansari U, Borggrefe M, Akin I. Impact of ST-segment elevation on the outcome of Takotsubo syndrome.

Ther Clin Risk Manag. 2019;15:251-8.

El-Battrawy I, Gietzen T, Lang S, Ansari U, Behnes M, Zhou X, Borggrefe M, Akin I. Short- and Long-Term Incidence of Thromboembolic Events in Takotsubo Syndrome as Compared With Acute Coronary Syndrome.

Angiology. 2019 Apr 15:3319719842682.

El-Battrawy I, Gietzen T, Ansari U, Behnes M, Lang S, Zhou X, Borggrefe M, Akin I. Short-term and long-term incidence of stroke in Takotsubo syndrome.

ESC Heart Fail. 2018

Sattler K, El-Battrawy I, Gietzen T, Lang S, Zhou X, Borggrefe M, Akin I. Long term outcome of patients suffering from cancer and Takotsubo syndrome or myocardial infarction.

QJM. 2018 1;111(7):473-81.

Giannakopoulos K, El-Battrawy I, Gietzen T, Ansari U, Borggrefe M, Akin I.

Gender-based comparison of takotsubo syndrome versus myocardial infarction.

QJM. 2019 May 1;112(5):355-362.

El-Battrawy I, Erath JW, Lang S, Ansari U, Behnes M, Gietzen T, Zhou X, Borggrefe M, Akin I.

Takotsubo syndrome and cardiac implantable electronic device therapy.

Sci Rep. 2019 Nov 12;9(1):16559

Sattler K, El-Battrawy I, Gietzen T, Kummer M, Lang S, Zhou XB, Behnes M, Borggrefe M, Akin I. Improved Outcome of Cardiogenic Shock Triggered by Takotsubo Syndrome Compared With Myocardial Infarction.

Can J Cardiol. 2020 Jun;36(6):860-867

Kummer M, El-Battrawy I, Gietzen T, Ansari U, Behnes M, Lang S, Zhou X, Borggrefe M, Akin I. The Use of Beta Blockers in Takotsubo Syndrome as Compared to Acute Coronary Syndrome. Front Pharmacol. 2020 May 14;11:681.

Abumayyaleh M, El-Battrawy I, Kummer M, Gietzen T, Behnes M, Zhou XB, Lang S, Borggreffe M, Akin I.
Association Between Mortality and Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Takotsubo Syndrome *Versus* Acute Coronary Syndrome.
In Vivo. 2020 Nov-Dec;34(6):3639-3648

Kongressbeiträge

Do we underprovide patients with takotsubo syndrome and kidney failure?
I. El-Battrawy, V. Bill, D. Haghi, S. Lang, X. Zhou, M. Borggreffe, I. Akin (Mannheim, Ludwigs-
hafen am Rhein)
Abstract P1683

Short- and long-term incidence of stroke in Takotsubo syndrome
I. El-Battrawy, T. Gietzen, U. Ansari, M. Behnes, S. Lang, X. Zhou, M. Borggreffe, I. Akin (Mann-
heim)
Abstract V5

Gender-based Comparison of In-hospital and Long-term Outcomes on Patients with Tako-
tsubo Syndrome versus Patients with Myocardial Infarction
K. Giannakopoulos, I. El-Battrawy, M. Borggreffe, I. Akin (Mannheim)
Abstract V935

8. LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname:	Gietzen Thorsten
Geburtsdatum:	05.06.1995
Geburtsort:	Bielefeld
Familienstand:	Ledig
Vater:	Dr. Frank H. Gietzen
Mutter:	Dr. Heike Hafemann-Gietzen

SCHULISCHER WERDEGANG

2001 – 2005	Grundschule Leopoldshöhe u. Bad Neustadt/S.
2005 - 2013	Rhönqymnasium Bad Neustadt/S.
Juni 2013	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2014/15	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
September 2016	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
2016 – 2019	Hauptstudium an der medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg Tutor Anatomie Med. Fakultät Mannheim Senior im Mentorenprogramm Med. Fakultät Mannheim Famulaturen: - Herz-und Gefäßklinik Bad Neustadt/Saale - Ruijin Hospital der Jiao-Tong University Shanghai (China) - Gemeinschaftspraxis Dr.Sakriß/Dr. Reinsch Erfurt - Universitätsklinikum Mannheim
2020	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2) Praktisches Jahr: - Universitätsklinik Köln - Universitätsspital Zürich - Universitätsklinikum Mannheim
2021	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

9. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Ibrahim Akin danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. Ibrahim El-Battrawy für die ausgezeichnete Betreuung und die Durchsicht meiner Arbeit, sowie die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Ebenso danke ich Herrn Siegfried Lang für seine Hilfe bei einer Vielzahl an statistischen und organisatorischen Fragen.

Mein Dank gilt außerdem den Mitarbeitern aus der kardiologischen Abteilung der I. medizinischen Klinik für die Bereitstellung der Patientendaten sowie der Rücksichtnahme während des Arbeitsablaufes.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, dass sie mich stets in meinem Vorhaben unterstützt haben und immer hilfsbereit an meiner Seite standen.