



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org  
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

**Pressemitteilung**

*Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 03/2008*

**Immunhistologische Grundlage  
des Late-Enhancement-Phänomens  
bei Tako-Tsubo-Patienten  
in der kardialen Magnetresonanztomografie**

**Dr. Andreas Rolf et al., Bad Nauheim**

**Donnerstag, 27. März 2008 (Saal 20), 8 – 9.30 Uhr**

Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie (TTC) beschreibt eine transiente kontraktile Dysfunktion des linken Ventrikels. Leitsymptom ist ein akut einsetzender Brustschmerz mit leichtem, aber signifikanten Anstieg der Herzenzyme und EKG-Veränderungen ähnlich denen eines akuten Koronarsyndroms. Im Unterschied zum akuten Koronarsyndrom lassen sich relevante Koronarstenosen jedoch anigografisch ausschließen. In der Ventrikulografie zeigt sich das typische Bild einer meist apikalen, seltener auch midventrikulären, A- oder Dyskinesie bei gleichzeitiger Hyperkontraktibilität der basalen Segmente.



Dr. Andreas Rolf

Es besteht eine auffallend erhöhte Anfälligkeit von postmenopausalen Frauen. Die momentan am weitesten verbreitete Theorie zur Pathogenese der TTC geht von einem Katecholaminexzess infolge eines emotionalen oder physischen Ereignisses aus.

Die klinische Abgrenzung gegenüber einer Myokarditis oder einem embolischen Myokardinfarkt kann schwierig sein, weshalb der kardialen

Magnetresonanztomografie ein hoher Stellenwert in der Differenzialdiagnose zukommt.

Die kardiale Magnetresonanztomografie ist das einzige bildgebende Verfahren, das strukturelle Unterschiede vitalen und pathologisch alterierten Myokards (z.B. Nekrose oder Fibrose) nachweisen kann. Dabei nutzt man die Verteilungseigenschaften des Gadoliniums (MR-Kontrastmittel), das etwa zehn Minuten nach Gabe nur noch in nekrotischen oder fibrotischen Myokardarealen nachweisbar ist und dort zu einer Signalanhebung führt, dem so genannten Late Gadolinium Enhancement (LGE).

Da es bei der TTC in der Regel zu einer restitutio ad integrum ohne Nekrose und Ausbildung einer Narbe kommt, gilt die Abwesenheit des LGE bis heute als typisches MR-morphologisches Phänomen der TTC.

Einzelne Berichte von LGE bei TTC-Patienten haben dieses Paradigma in Frage gestellt, allerdings ist in diesen Fällen eine Myokarditis nicht sicher auszuschließen, da keine Biopsiebefunde berichtet worden sind.

Nef et al. haben kürzlich anhand einer systematischen Aufarbeitung von Endomyokardbiopsien (EMB) gezeigt, dass die TTC mit einer typischen Alteration der Myokardstruktur einhergeht. Zeichen des apoptotischen oder nekrotischen Zelltods lassen sich nicht nachweisen. Neben dem Verlust kontraktiler Proteine, die an den Zellrand der vitalen Zellen verdrängt sind, zeigt sich eine Anhäufung von Fibroblasten in einem verbreiterten Interstitium mit einer deutlichen Zunahme der Extrazellulärmatrix.

Die histomorphologische Grundlage von LGE ist anhand verschiedener klinischer Bilder in mehreren Arbeiten gut belegt. Ursachen können ein zelluläres oder interzelluläres Ödem, Fibrose oder Nekrose sein.

Aus unserer Kohorte berichten wir nun über zwei Fälle von Patienten mit LGE, deren EMB das typische Bild der TTC zeigt und gleichzeitig eine Myokarditis immunhistochemisch ausschließt.

In der aktuell durchgeführten Studie soll deshalb untersucht werden, ob LGE nur bei solchen Patienten auftritt, die eine signifikant überdurchschnittliche Anhäufung von Collagen und Fibronectin in der EMB zeigen.

Hierzu wurden insgesamt acht Patienten eingeschlossen, die die typischen Charakteristika der TTC aufwiesen. Nach Ausschluss einer relevanten koronaren Herzerkrankung in der Koronarangiografie und Dokumentation einer Dyskinesie des Apex mit Hyperkontraktilität der basalen Segmente in der Laevokardiografie erfolgte nach vorherigem schriftlichen Einverständnis die Entnahme von Endomyokardbiopsien. Bei allen Patienten wurde eine Myokarditis immunhistochemisch ausgeschlossen. Des Weiteren erfolgte eine spezifische Anfärbung von Collagen-1, und der prozentuale Flächenanteil des Collagens pro Sichtfeld wurde bestimmt. Als Marker des myokardialen Zellschadens wurde die Serum-Kreatinkinase bestimmt. Im MRT wurde Late Enhancement mit schnellen Gradienten-Echo-Sequenzen (FLASH, Siemens) gemessen und als vorhanden oder nicht vorhanden kategorisiert. Die Ausdehnung des Ödems wurde als prozentuale Fläche des Hyperenhancement in zwei langen Achsen mittels Turbo-Spin-Echo-Sequenzen bestimmt. Mann-Whitney-U-Tests wurden gerechnet, um

Gruppenunterschiede zu zeigen, absolute Zahlen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Es lagen Biopsien von acht Patienten vor, zwei dieser Patienten waren Late-Enhancement-positiv. Die Ergebnisse der Gruppen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

	<b>LGE-positiv</b>	<b>LGE-negativ</b>	<b>p-Wert</b>
CK (U/l)	115,5 $\pm$ 48,8	138,6 $\pm$ 50,8	0,7
Ödem (Fläche%)	18,7 $\pm$ 0,2	21,3 $\pm$ 1,58	0,56
Collagen-1 (Fläche%)	12 $\pm$ 4,8	4,6 $\pm$ 1,8	0,046

Tabelle 1 – Ergebnisse getrennt nach Gruppen – Signifikanzniveau

Bezüglich des Ausmaßes des Ödems sowie des Zellschadens war kein signifikanter Gruppenunterschied nachweisbar. Tatsächlich ließ sich aber in der Gruppe der LGE-positiven Patienten eine signifikant größere Zunahme der Extrazellulärmatrix nachweisen.

Unsere Ergebnisse widerlegen somit das Paradigma, dass LGE bei TTC nicht vorkommt. Ursache des LGE ist eine deutliche Zunahme der fibroiden Extrazellulärmatrix.

In der Follow-up-Kontrolle waren sowohl die histologischen Veränderungen, als auch das Late Enhancement reversibel. Die Erholung der linksventrikulären Funktion war in beiden Gruppen vollständig.

Eine Limitation der Studie ist sicherlich die geringe Patientenzahl, so dass weitere Studien mit einer größeren Kohorte unsere initialen Ergebnisse bestätigen sollen. Trotz der kleinen Patientengruppe kann jedoch sicher davon ausgegangen werden, dass der Nachweis des LGE eine TTC nicht ausschließt und somit das klinische und strukturelle Gesamtbild zur Diagnose einer TTC führt.

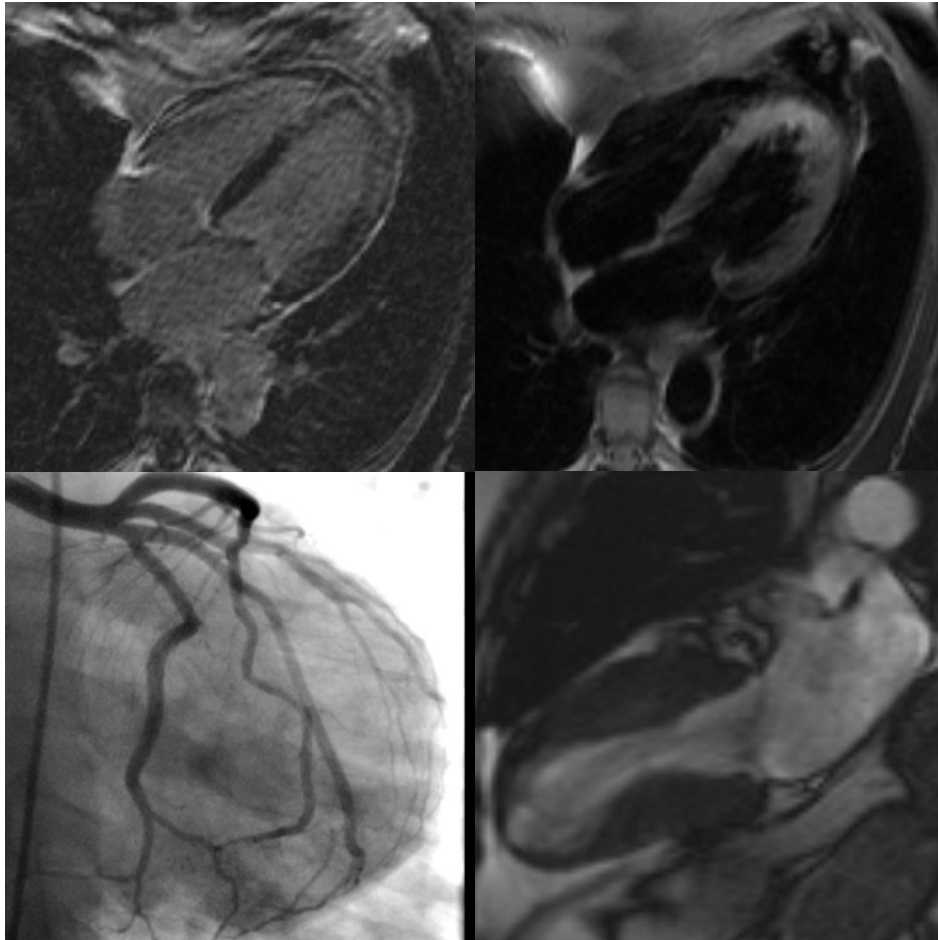
#### **Abbildung 1:**

**Oben links: diffuses apikales Late Enhancement**

**Oben rechts: apikales Ödem**

**Unten links: Ausschluss einer Koronaren Herzerkrankung**

**Unten rechts: typisches apical ballooning**



**Abbildung 2:**  
 Immunlabelling für Collagen-1 (grün), F-actin (rot) wurde mit TRITC-  
 conjugiertem Phalloidin gefärbt, Zellkerne (blau) wurden mit Draq-5  
 gegengefärbt.  
 A: LGE-negativer Patient in der Akutphase  
 B: LGE-positiver Patient in der Akutphase  
 C: Kontrollbiopsie nach der Rekonvaleszenz

