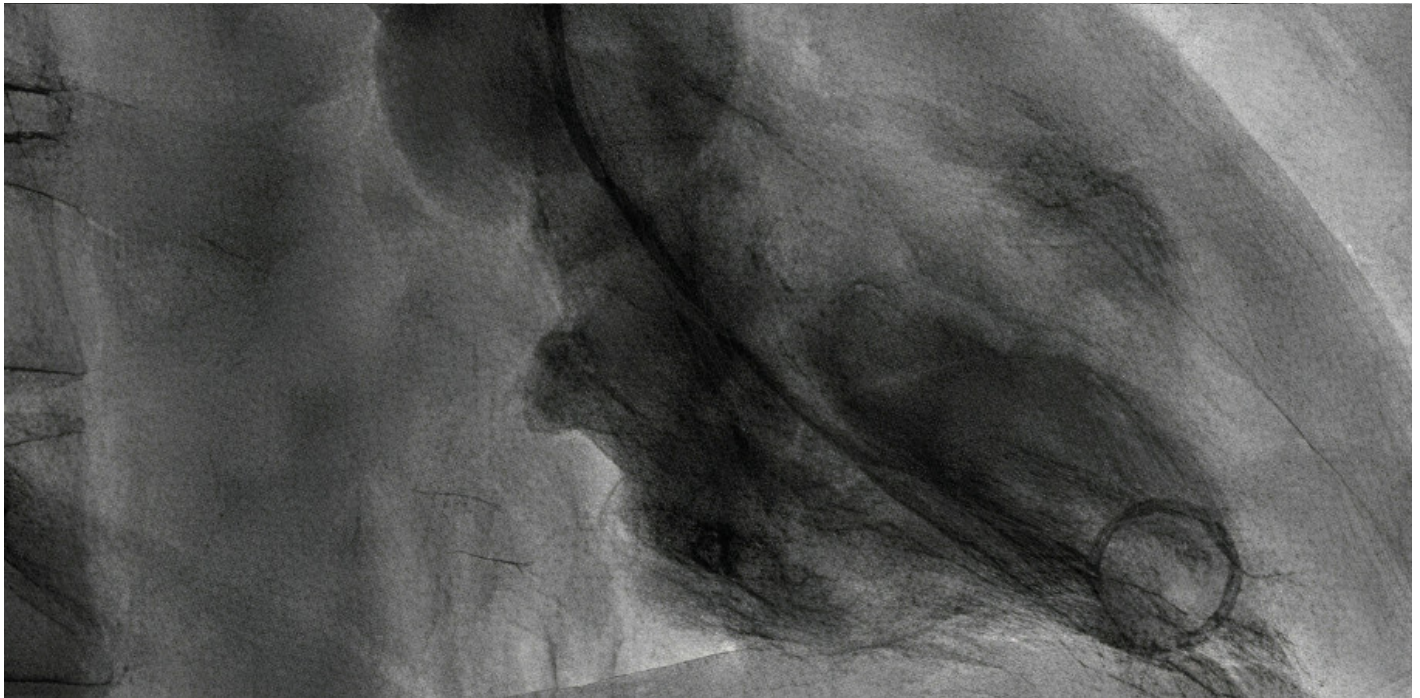




© Herzzentrum LUKS, Luzern

Seltene Ursache eines Takotsubo-Syndroms

Das Herz im Katecholamin Sturm

Stefanie Küng^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Ramona Düggelin^b; Dr. med. Thomas Arnold^b; Prof. Dr. med. Christoph Henzen^{a,c}Luzerner Kantonsspital (LUKS), Luzern: ^a Allgemeine Innere Medizin; ^b Klinik für Anästhesie; ^c Klinik für Endokrinologie

Hintergrund

Das Takotsubo-Syndrom – der Name geht auf das japanische Wort für Oktopusfalle zurück und beschreibt die typische Form des linken Ventrikels am Ende der Systole – ist eine akute, meist reversible Funktionsstörung des Myokards [1]. Zur Präsentation gehören Thoraxschmerzen, infarkttypische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), erhöhte Herzbiomarker und regionale Wandbewegungsstörungen des linken oder rechten Ventrikels. Die Ursache liegt jedoch nicht in einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit, sondern am ehesten in einem hyperaktiven sympathischen Nervensystem mit exzessiver Ausschüttung von Katecholaminen [1].

Man nimmt an, dass circa 1–3% der Patientinnen und Patienten, die sich mit dem Bild eines akuten Koronarsyndroms vorstellen, an einem Takotsubo-Syndrom leiden. Dabei sind 90% der Betroffenen Frauen, 80% von ihnen sind über 50-jährig. In etwa 70% der Fälle besteht ein Zusammenhang mit einem Trigger im Sinne eines emotionalen oder physischen Stressors [1].

Ein seltener Auslöser eines Takotsubo-Syndroms ist der Katecholamin Sturm, der im Rahmen eines Phäochromozytoms oder hormonaktiven Paraganglioms auftreten kann. Dabei handelt es sich um Katecholamin-seziernde Tumoren, die von den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks oder den sympathischen Paraganglien ausgehen [2].

Wir berichten über den Fall eines durch ein Phäochromozytom ausgelösten Takotsubo-Syndroms.

Fallbericht

Anamnese

Eine sportliche Frau Anfang 50 verspürte auf einer Skitour plötzlich starke retrosternale Schmerzen und Dyspnoe, was zur notfallmässigen Spitalweisung führte. Die Patientin berichtete, dass sie seit drei Jahren an plötzlichen Episoden von Herzpochen und Schwäche leide, die 10–60 Minuten andauern und zunehmend häufiger auftreten würden.

Im Verlauf der Jahre seien die Episoden intensiver geworden und Symptome wie Blässe, thorakales Druckgefühl, starke Kopfschmerzen und Übelkeit dazugekommen. Während sie normalerweise mit einem systolischen Blutdruck von 105–110 mm Hg eher hypoton sei, habe sie während dieser Episoden systolische Blutdruckwerte >200 mm Hg gemessen.

Eine kardiologische Abklärung mittels Echokardiographie, Holter-Elektrokardiographie und Fahrradergometrie zwei Jahre zuvor sei unauffällig gewesen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren waren nicht vorhanden. Ausser einem homöopathischen Präparat mit dem pflanzlichen Wirkstoff Strophantin und Vitaminpräparaten nahm die Patientin keine regelmässige Medikation ein. Vorerkrankungen bestanden im Sinne einer Gerinnungsstörung (Heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, Hyperhomocysteinämie, Von-Willebrand-Syndrom 1) und eines drei Wochen zuvor diagnostizierten, ausgeheilten COVID-19. Traumatisierende Erlebnisse oder sonstige ausserordentliche Stressoren

während der letzten Monate wurden von der Patientin verneint.

Status

Die Patientin war auf dem Notfall hypoton (76/53 mm Hg), normokard (Puls 91/min), normoxäm und afebril. Kardial waren rhythmische Herztöne ohne pathologische Herzgeräusche auskultierbar. Die Halsvenenfüllung war unauffällig, periphere Ödeme bestanden nicht. Die Lunge war symmetrisch belüftet mit allseits vesikulärem Atemgeräusch. Der restliche Status war normal.

Befunde

Das EKG zeigte einen normokarden Sinusrhythmus ohne Repolarisationsstörungen. Die kardialen Biomarker waren mässig erhöht und zeigten eine ansteigende Dynamik. Die transthorakale Echokardiographie ergab eine mittelschwer eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von 35% bei basalen Hypo- bis Akinesien. In der Koronarangiographie fanden sich stenosefreie Koronarien. Zusammenfassend waren die Befunde vereinbar mit einem Takotsubo-Syndrom vom basalen Typ (Abb. 1).

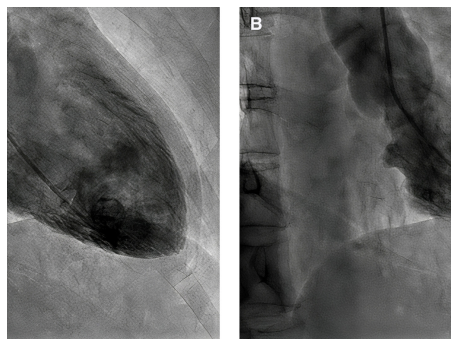


Abbildung 1: Ventrikulographie mit Akinesie der basalen Manschette. Darstellung des Herzes in der Diastole (A) und in der Systole (B). Hierbei ist zu erkennen, dass sich die Herzspitze in der Systole stärker kontrahiert als die Herzbasis.

© Herzzentrum LUKS, Luzern, mit freundlicher Genehmigung

Verlauf und Diagnose

Während der ersten Nacht auf der Überwachungsstation kam es zu einer Episode mit thorakalem Druckgefühl, Dyspnoe und Tremor. Gleichzeitig konnte bei der bisher hypotonen Patientin ein plötzlicher Blutdruckanstieg bis 200 mm Hg dokumentiert werden.

Bei hochgradigem Verdacht auf einen Katecholamin-produzierenden Tumor als Ursache der Paroxysmen und des Takotsubo-Syndroms wurde eine Computertomographie (CT) des Abdomens durchgeführt, in der sich eine inhomogene Raumforderung der rechten Nebenniere nachweisen liess. Die freien

Metanephrine im Plasma waren um mehr als das 10-Fache des oberen Grenzwerts erhöht. Wir diagnostizierten ein Phäochromozytom der rechten Nebenniere und etablierten eine Therapie mit einem Alphablocker (Phenoxybenzamin). Die durch das Takotsubo-Syndrom verursachte Herzinsuffizienz erholte sich im Verlauf rasch, die LVEF lag am 4. Hospitalisationstag bereits wieder im Normbereich. Der Alphablocker Phenoxybenzamin wurde von initial 10 mg pro Tag sukzessive bis auf 60 mg pro Tag aufdosiert. Zwei Monate nach der Erstdiagnose wurde das Phäochromozytom mittels laparoskopischer Adrenalectomie rechts entfernt (Abb. 2).

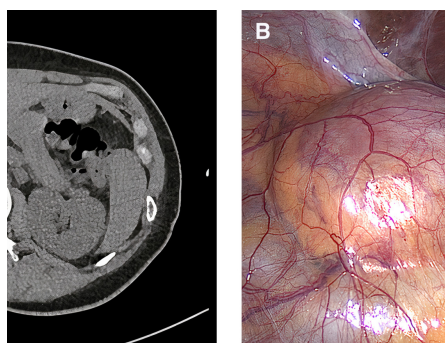


Abbildung 2: A) Computertomogramm des Abdomens, Axialschnitt. Pfeile: Phäochromozytom der rechten Nebenniere. B) Intraoperative Darstellung während der laparoskopischen Adrenalectomie.

A) © Radiologie und Nuklearmedizin, LUKS, Luzern, mit freundlicher Genehmigung
B) © Allgemein- und Viszeralchirurgie, LUKS, Luzern, mit freundlicher Genehmigung

Diskussion

Das Takotsubo-Syndrom ist eine akute Kardiopathie mit den in Tabelle 1 dargestellten Diagnosekriterien.

1. Es besteht eine transiente linksventrikuläre Dysfunktion mit apikalem „Ballooning“ oder midventrikulärer, basaler oder lokaler Wandbewegungsstörung. Der rechte Ventrikel kann mitbetroffen sein. Die regionale Wandbewegungsstörung überschreitet üblicherweise die Gefäßerterritorien der epikardialen Gefässe, jedoch kann selten die Wandbewegungsstörung auf das Territorium eines einzelnen epikardialen Gefässes begrenzt sein.
2. Ein emotionaler, physischer oder kombinierter Trigger kann einem Takotsubo-Syndrom vorausgehen. Ein solcher muss jedoch nicht zwingend vorliegen.
3. Neurologische Erkrankungen (z.B. Subarachnoidalblutung, Schlaganfall, epileptischer Anfall) sowie ein Phäochromozytom können Trigger eines Takotsubo-Syndroms sein.
4. Neue EKG-Veränderungen sind üblicherweise vorhanden (ST-Hebung, ST-Senkung, T-Wellen-Negativierung, QTc-Verlängerung); jedoch können diese in seltenen Fällen auch fehlen.
5. Die Herzbiomarker (Troponin und CK) sind in den meisten Fällen moderat erhöht. BNP ist häufig stark erhöht.
6. Eine signifikante koronare Herzkrankheit ist kein Ausschlusskriterium für ein Takotsubo-Syndrom.
7. Eine infektiöse Myokarditis darf nicht vorliegen.
8. Es sind vorwiegend postmenopausale Frauen betroffen.

BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; CK: Kreatinkinase; EKG: Elektrokardiogramm.

Angesest und überzogen aus [1] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sherkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. Eur Heart J. 2018;39(20):2002–46. doi:10.1093/eurheartj/ehy016.

Die wichtigste Differentialdiagnose ist das akute Koronarsyndrom. Da die klinische Präsentation nahezu identisch ist, ist zur Unterscheidung eine Koronarangiographie mit Ventrikulographie nötig [1]. Ein seltener Auslöser des Takotsubo-Syndroms ist das Phäochromozytom, das mit einer Inzidenz von ungefähr 0,6 Fällen pro 100 000 Person-

en Jahren auftritt [3]. Bei bis zu 40% der Betroffenen findet sich eine genetische Mutation als Ursache für das Phäochromozytom, sodass bei allen Personen mit dieser Diagnose eine genetische Testung auf krankheitsverursachende Mutationen erfolgen soll [3].

Das klinische Bild des Phäochromozytoms weist eine hohe Variabilität hinsichtlich des Schweregrads und der Symptomatik auf, wodurch die Diagnosestellung erschwert und häufig verzögert wird. Die Diagnosestellung im Zuge der klassischen Symptomatik von paroxysmaler Hypertonie, Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitationen wie im beschriebenen Fall ist selten. Über 60% der Phäochromozytome werden heutzutage aufgrund des Computertomographischen Nachweises eines Inzidentaloms oder im Rahmen eines Screenings von hereditären Syndromen wie dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom oder der Neurofibromatose Typ 1 entdeckt [3, 4]. In Tabelle 2 sind die wichtigsten Schritte der Diagnostik des Phäochromozytoms zusammengefasst.

	Diagnostik • Nebenniereninzidentalom mit einer Dichte >10 HU • Träger einer krankheitsverursachenden Genmutation • Kardiovaskuläre Ereignisse (inklusive Takotsubo-Syndrom) mit Symptomen, die auf ein Phäochromozytom hindeuten • Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 bei einem BMI <25 kg/m²
Biochemie	
Empfohlene Tests	Aufgrund der Testgenauigkeit und unkomplizierten Präanalytik wird heute die Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma oder im 24-Stunden-Urin empfohlen.
Präanalytik	Bei Bestimmung der Metanephrine im Plasma: Blutentnahme nach einer mindestens 8- bis 12-stündigen Fastenperiode und nach mindestens 20 Minuten im Liegen. Titrizische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Adrenalin, Phenylephrin, Levodopa, Kokain, Amphetamine können zu falsch hohen Werten führen (Liste nicht abschliessend).
Test-Performance	Plasma- und Urinbestimmung vergleichbar. Spezifität 94%, negativer prädiktiver Wert >99%
Bildgebung	
CT/MRT	Nach biochemischem Nachweis eines Phäochromozytoms soll der Tumor bildgebend lokalisiert werden. Initiale Abklärung mittels Kontrastmittel-CT/MRT des Abdomens. Falls dort kein Tumor nachweisbar ist, kann ein Paragangliom mittels MRT der Schädelbasis, des Halses, des Thorax und des Beckens gesucht werden.
Scintigraphie/PET-CT	Bei erhöhtem Risiko für eine Metastasierung (grosser Primärtumor, extraadrenales Lokalisation, Metastasen im Skelett, etc.)

Eine zeitnahe Diagnosestellung ist anzustreben, da ein Phäochromozytom unbehandelt ein hohes kardiovaskuläres Risiko darstellt. Kommt es zur Ausbildung eines Takotsubo-Syndroms, erleiden ⅓ der Betroffenen Komplikationen wie Thromboembolien oder Arrhythmien bis hin zum kardiogenen Schock [2]. Zudem besteht beim Phäochromozytom ein Metastasierungspotential [3].

Die Therapie der Wahl beim nicht metastasierten Phäochromozytom stellt die laparoskopische Adrenalectomie dar. Präoperativ wird das Auftitrieren von Alpha-Rezeptorblockern über mindestens 7–14 Tage empfohlen, um intraoperative kardiovaskuläre Komplikationen wie hypertensive Krisen oder Arrhythmien zu vermeiden. Hiermit konnte die intraoperative Mortalität von 40% auf unter 3% gesenkt werden [3]. Notfallmässige Adrenalectomien bei thera-

pierefraktären, lebensbedrohlichen Symptomen wie anhaltender Kreislaufinstabilität sind im Rahmen von «Case Reports» beschrieben worden, hierzu existieren bisher wenige Daten [5]. Eine Betablocker-Therapie ohne vorangehende Alpha-Rezeptor-Blockade ist kontraindiziert: durch die ungehinderte alpha-adrenerge Aktivierung (bei fehlender beta-2-mimetischer Vasodilatation) kann dies zu hypertensiven Krisen mit konsekutivem «low-output failure» führen.

Postoperativ sollten nach 2–6 Wochen die Metanephrene im Plasma gemessen werden. Sind diese normwertig, wird von einer kompletten Resektion des Tumors ausgegangen. Aufgrund der Möglichkeit eines Rezidivs sollten danach jährlich Symptome, Blutdruck und Metanephrene nachkontrolliert werden. Nach kompletter Resektion eines Phäochromozytoms ist die Prognose günstig, die Rezidivrate wurde mit 1 pro 100 Patientenjahre angegeben. Bei syndromalen oder hereditären Phäochromozytomen ist diese doppelt so hoch [3].

Zusammenfassend ist das Phäochromozytom zwar selten, kann jedoch mit schweren kardiovaskulären Komplikationen einhergehen. Eine interdisziplinäre Betreuung durch ein Team aus Vertretern und Vertreterinnen der Endokrinologie, Chirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin ist – vor allem im Hinblick auf eine geplante operative Versorgung – entscheidend, um eine optimale Betreuung zu gewährleisten.

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Takotsubo-Syndrom ist eine akute Kardiopathie, die sich klinisch wie ein akutes Koronarsyndrom präsentiert, jedoch am ehesten durch einen Katecholaminexzess verursacht wird [1].
- Selten ist ein Phäochromozytom der Auslöser eines Takotsubo-Syndroms. In dieser Situation besteht ein hohes Komplikationsrisiko [2].
- Die Gabe von Betablockern ohne vorangehende Alpha-Blockade ist bei der Behandlung des Phäochromozytoms kontraindiziert [3].
- Im Fall eines nicht metastasierten Phäochromozytoms der Nebenniere besteht die Therapie in der Gabe eines Alphablockers für mindestens 7–14 Tage, gefolgt von einer laparoskopischen Adrenalektomie [3].

Korrespondenz

Stefanie Küng
Allgemeine Innere Medizin
Spital Thun
Krankenhausstrasse 12
CH-3600 Thun
[stefanie.kueng\[at\]spitalstsag.ch](mailto:stefanie.kueng[at]spitalstsag.ch)

Verdankung

PD Dr. med. Adrian Attinger, Herzzentrum Luzerner Kantonsspital (LUKS), Luzern; Dr. med. Urs Jeker, Herzzentrum LUKS, Luzern; Prof. Dr. med. Jürg Metzger und Dr. med. Claudia Stieger, Allgemein- und Viszeralchirurgie, LUKS, Luzern; Dr. med. Christian Blüthgen und Dr. med.

Erik Andres, Radiologie und Nuklearmedizin, LUKS, Luzern.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–46.
- 2 Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome. *Endocrine*. 2019;65(3):483–93.
- 3 Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2020;38(8):1443–56.
- 4 Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–42.
- 5 Bekelaar T, Nougou G, Peters M, De Roeck F, Haine S, Ysebaert D, et al. Life-saving emergency adrenalectomy in a pheochromocytoma crisis with cardiogenic shock. *Case Rep Cardiol*. 2021;2021:8848893.



Stefanie Küng, dipl. Ärztin
Allgemeine Innere Medizin, Luzerner Kantonsspital, Luzern