

Stressinduceret »Takotsubo«-kardiomyopati: Man kan dø af et bristet hjerte!

Overlæge Peter Riis Hansen

Gentofte Hospital, Kardiologisk Laboratorium

Resume

Stressinduceret »Takotsubo«-kardiomyopati er en nybeskrevet differentialdiagnose til akut myokardieinfarkt, som karakteriseres af reversibel venstre ventrikel-dysfunktion med ballonering af apex, i fravær af koronarsygdom. Det ses hyppigst hos ældre kvinder og forudgås ofte af psykisk eller fysisk stress. Med tidlig diagnostik og aggressiv terapi er prognosen god. Syndromet er underdiagnostiseret og i patofysiologien indgår antagelig koronar vaskulær dysfunktion, excessiv sympatisk stimulation samt venstre ventrikel-udløbsobstruktion.

Det er i folkemunde velkendt, at man kan »dø af et bristet hjerte« og »dø af skræk«. Siden 1990 er sandheden i disse udsagn blevet underbygget af en række rapporter, fortrinsvis fra Japan, om et kardiiovaskulært syndrom med akut indsættende, reversibel venstre ventrikel-dysfunktion med akinetisk ballonering af apex udløst af psykisk eller fysisk stress hos individer uden signifikant koronarsygdom [1-3]. Patienterne var specielt ældre kvinder og syndromet blev kaldt »Takotsubo«-kardiomyopati (TK, eller *stressinduced cardiomyopathy*, *transient left ventricular apical ballooning*, *apical ballooning syndrome*, *ampulla cardiomyopathy*, *broken heart syndrome* mv.), efter navnet på en krukke med kort smal hals og kugleformet bund, der blev anvendt til blækspruttefiskeri i det japanske hav og som i profil ligner det venstresidige ventrikulogram i lidelsens akutte fase, med ballonering af apex og kompensatorisk hyperkontraktilitet i de basale ventrikelsegmenter (**Figur 1**). I starten antog man i vesten, at TK var en geografisk/etnisk afgrænset sygdoms enhed, evt. spasmeudløst akut myokardieinfarkt (AMI). Imidlertid er der i de seneste par år fremkommet en række rapporter om TK fra USA og flere europæiske lande (bl.a. Norge), der viser, at TK er en alment forekommende sygdoms enhed [4-15]. Ikke mindst som differentialdiagnose til AMI har kendskab til TK klinisk betydning, og det er derfor fundet relevant at give en oversigt over litteraturen inden for området.

Metode

Der blev foretaget systematisk litteratursøgning frem til april 2006 på PubMed og EMBASE med anvendelse af søgeordene *Takotsubo cardiomyopathy*, *stressinduced cardiomyopathy*, *transient left ventricular apical ballooning*, *apical ballooning syndrome* og

ampulla cardiomyopathy. Alle artikler med retrospektive eller prospektive originaldata blev fundet og underkastet en detaljeret bedømmelse. Kasuistikker blev kun medtaget, såfremt de blev skønnet at være repræsentative for større patientserier. Pga. materialets heterogenitet var det ikke muligt at foretage en formel metaanalyse.

Forekomst og klinisk præsentation

De sparsomme data og den manglende konsensus vedr. diagnostiske kriterier giver ikke fuld klarhed over TK's incidens og prævalens. I den hidtil største (japanske) patientserie med 88 patienter, udgjorde TK ca. 1% af alle indlæggelser på mistanke om AMI i det seneste årti, mens der i nyligt publicerede amerikanske og israelske materialer er fundet TK hos ca. 2% af de patienter, der var henvist til invasivt hjertecenter på mistanke om ST-elevations-AMI [2, 6, 8]. Syndromet er antagelig underdiagnostiseret, jf. den beskedne litteraturdækning og det hyppige fravær af rutinemæssig tidlig ekkokardiografi og koronarangiografi i flere lande. Specielt tyder nye resultater på, at TK forekommer relativt hyppigt hos intensivpatienter med kritisk nonkardial sygdom [11]. Patienterne er oftest (>75%) postmenopausale kvinder og er tidligere hjerterask, uden specielle risikofaktorer. Der er ved indlæggelsen typisk symptomer som ved AMI, dvs. brystmerter, dyspnø og evt. klinisk venstresidig hjerteinsufficiens med lungeødem og/eller kardiogent shock. Hyppigheden af hjerteinsufficiens er i litteraturen anført stærkt varierende (5-50%), utvivlsomt pga. selektionsbias, men i den største japanske patientserie havde 22% af patienterne lungeødem, og 15% havde kardiogent shock [2]. Forbigående systolisk mislyd kan forekomme



Figur 1. Venstre ventrikulografi i diastole og systole (højre skråprojektion) med den karakteristiske venstre ventrikel-dysfunktion ved »Takotsubo«-kardiomyopati. Ved slutsystole antager venstre ventrikel en distinkt krukkeform (»kort hals og rund krop«), fordi den apikale del af ventriklen er akinetisk, mens de basale segmenter er hyperkontraktile. Overgangen herimellem er markeret med pile. Gengivet fra [12] med tilladelse.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

pga. dynamisk udløbsobstruktion (se nedenfor). Hos de fleste patienter udløses symptomerne inden for få minutter til få timer efter markante psykiske eller fysiske stressbelastninger, f.eks. tragiske nyheder (dødsfald i familien mv.), skænderier, traumer, nonkardial kirurgi og andre invasive indgreb eller akutte medicinske lidelser (astma, pneumoni mv.), men hos en del patienter kan en udløsende begivenhed ikke identificeres [1-15]. Principielt kræver diagnosen fravær af andre årsager til reversibel ventrikeldysfunktion, f.eks. myokarditis, subaraknoidealblødning, fæokromocytom, takykardiinduceret kardiomyopati og indtagelse af kardiotoxiske eller vaso-konstriktoriske stoffer (alkohol, kokain, triptaner mv.).

Parakliniske fund

Et elektrokardiogram (ekg) viser for det meste ST-elevation, specielt i prækordialafledningerne, ligesom patologiske Q-takker og grenblok kan forekomme samt sædvanligvis hurtig, udbredt udvikling af negative symmetriske »koronare« T-takker. QT-intervallet er hyppigt moderat forlænget, men maligne ventrikulære arytmier ses formentlig sjældent [16]. De myokardiale biomarkører (kreatinkinase MB-fraktion og troponiner) er sædvanligvis kun let forhøjede, og ofte har de nået deres topværdi allerede ved indlæggelsen. Ekkokardiografi viser en karakteristisk akinetisk ballonagtig udspilning af venstre ventrikels midtsegmenter og apikale segmenter, sædvanligvis med kompensatorisk hyperkontraktilitet i de basale segmenter. Udsvingningsfraktionen kan være betydeligt nedsat [2, 5, 12, 13]. Dyssynergien kan desuden give anledning til dynamiske intraventrikulære trykgradienter, som hos op til 20% af patienterne kan bevirke forbigående udløbsobstruktion og samtidig mitralinsufficiens pga. systolisk anteriorbevægelse af mitralklappens forreste flig [2, 7, 9, 12, 14, 15]. Koronarangiografi viser ingen eller kun nonsignifikante forandringer, mens der ved provokationstest med intrakoronar indgift af acetylkolin eller ergonovin hos en mindre del af patienterne kan udløses spasmer i de epikardiale koronarkar [1-3]. Ved venstresidig ventrikulografi ses ballonerung af den distale halvdel (eller mere) af venstre ventrikel samt ofte højt slutdiastolisk tryk. Myokardiebiopsi viser generelt ikke histopatologiske tegn på myokarditis, og ved kardial magnetisk resonans-skanning med gadoliniumkontrast påvises der ikke forandringer såsom ødem, inflammation eller infarkt [12, 13].

Behandling og forløb

De fleste data vedr. behandling af TK stammer fra patienter, som blev initialbehandlet på mistanke om ST-elevations-AMI og siden diagnostiseret som TK. Syndromet responderer sædvanligvis favorabelt på konventionel farmakologisk behandling ved akut koronarsyndrom og hjerteinsufficiens samt evt. mekanisk cirkulationsstøtte og respirator ved behov [9, 10]. I ovennævnte store japanske patientserie blev der brugt aortaballonpumpe i 8% af tilfældene, mens behovet herfor angives stærkt varierende (0-50%) i den øvrige litteratur, jf. de selek-

terede patientserier [2-4]. Hvis der er en dynamisk udløbsobstruktion i venstre ventrikel, er intropika og nitroglycerin kontraindicerede pga. risiko for forværret udløbsgradient, og her kræves i stedet intravenøs betablokker [7, 9, 14, 15]. Med adækvat akutbehandling er prognosen generelt god, og de ekkokardiografiske abnormiteter normaliseres fuldstændigt i løbet af 2-3 uger, evt. allerede efter få dage [2, 4, 5, 7, 9, 10, 12]. Mortaliteten under indlæggelsen anføres til at være 0-8%, men kan være betydelig højere ved udvikling af TK hos intensivpatienter med kritisk nonkardial sygdom, og sparsomme opfølgingsdata tyder på, at overlevende patienter siden er kardialt symptomfrie, men at recidiv af TK kan forekomme i op til 10% af tilfældene [2, 4, 9-12]. Den optimale medicinske langtidsbehandling er uvis.

Patofysiologiske mekanismer

De patofysiologiske mekanismer ved TK kendes ikke i detaljer, men opmærksomheden samler sig om makro- eller mikrovaskulær koronar dysfunktion, excessiv sympatisk stimulation og dynamisk venstre ventrikel udløbsobstruktion. Apex ligger sædvanligvis i skellet mellem de store epikardiale koronarkars perfusionsområder og adskiller sig fra den øvrige del af venstre ventrikel ved at mangle den trelagede myokardistruktur og evt. ved øget følsomhed over for sympatisk stimulation. Det har været foreslået, at TK repræsenterer *stunning* (reversibel myokardiedysfunktion efter transmural iskæmi-reperfusion), betinget af epikardial koronarspasme og/eller subangiografiske, ustabile koronarplaques, men imod dette taler bl.a., at den ballonerende apikale region ikke svarer til et veldefineret koronart perfusionsterritorium, og at en del patienter ikke har ST-elevation i ekg (1-3, 17). Derimod er der i en række tilfælde fundet tegn på en diffus beskadigelse af den koronare mikrocirkulation [6, 18]. Overdreven sympatisk aktivitet spiller formentlig også en rolle og der er f.eks. fundet et betydelig højere plasmaniveau af katekolaminer ved TK, i forhold til patienter med hjerteinsufficiens efter AMI [13]. Endelig kan udvikling af en dynamisk intrakavitær obstruktion, ikke mindst hos disponerede personer (f.eks. kvinder med nedsat venstre ventrikel-volumen, dehydratio og/eller alderbetinget septal remodelering mv.), potentielt udløse en ond cirkel med faldende blodtryk, øget apikal vægbelastning og myokardieiskæmi [2, 7, 9, 12, 14, 15]. Den relative betydning af disse individuelle mekanismer varierer formentlig blandt patienterne og i forløbet hos den enkelte patient, hvilket understreger behovet for individualiseret behandling.

Konklusion

TK er en underdiagnostiseret, erhvervet primær kardiomyopati, som bør overvejes hos patienter med formodet AMI, ikke mindst ved misforhold mellem udbredte ekg-forandringer og beskeden stigning i de koronare biomarkører, fravær af signifikante forandringer ved koronarangiografi og ekkokardiografisk påvisning af apikal ballonerung. TK kan opfattes

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

som en unik type af akut koronarsyndrom, og patienter med dette syndrom vil i Danmark typisk blive visiteret akut til et invasivt hjertecenter på mistanke om ST-elevations-AMI. Ved tidlig diagnostik og ekkokardiografisk vejledt aggressiv terapi er prognosen god med normalisering af systolisk venstre ventrikel-funktion og funktionel kapacitet hos de fleste patienter. Mange danske kardiologer har utvivlsomt set tilsvarende sygdomsforløb, og skærpet opmærksomhed herpå må forventes snart at resultere i meddelelser om danske tilfælde og værdifuld ny viden om dette fascinerende syndroms patofysiologi og optimale behandling.

Korrespondance: *Peter Riis Hansen*, Kardiologisk Laboratorium, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: prh@dadlnet.dk

Antaget: 10. august 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Læge *Mads Møller Pedersen* takkes for hjælp med figurmaterialet.

Litteratur

- Dote K, Satoh H, Tateishi H et al. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991;21:203-14.
- Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:11-8.
- Kurusu S, Sato H, Kawgøe T et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:448-55.
- Desmet WJR, Adriaenssens BFM, Dens JAY. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003;89:1027-31.
- Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM et al. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: A perspective from the United States. *Cardiology* 2003;100:61-6.
- Bybee KA, Prasad A, Barness GW et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:343-6.
- Graven T, Dalen H, Klykken B et al. Takotsubo cardiomyopathy-potential differential diagnosis to myocardial infarction. *Tidsskr Nor Lægefor* 2005;125:2641-4.
- Elián D, Oshero A, Matetzky S et al. Left ventricular apical ballooning: not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women. *Clin Cardiol* 2006;29:9-12.
- Bybee KA, Kara T, Prasad A et al. Transient left ventricular apical ballooning: A syndrome that mimics ST-elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141:858-65.
- Donohue D, Mohammed-Reza M. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005;10:311-6.
- Park J-H, Kang S-J, Song J-K et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the ICU. *Chest* 2005;128:296-302.
- Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from United States. *Circulation* 2005;111:472-9.
- Wittstein IS, Thieman DR, Lima JAC et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *New Engl J Med* 2005;352:539-48.
- Metzl MD, Altman EJ, Spevack DM et al. A case of Takotsubo cardiomyopathy mimicking an acute coronary syndrome. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:53-6.
- Merli E, Sutcliffe S, Gori M et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiography* 2006;7:53-61.
- Matsuoka K, Okubo S, Fujii E et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced 'Takotsubo cardiomyopathy' from the time course of 12-lead surface electrogram. *Am J Cardiol* 2003;92:230-3.
- Ibanez B, Navarro F, Cordoba M et al. Tako-Tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005;91:102-4.
- Ito K, Sugihara H, Kinoshita N et al. Assessment of Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning) using 99mTc-tetrofosmin, 123I-BMIPP, 123I-MIBG and 99mTc-PYP myocardial SPECT. *Ann Nucl Med* 2005;19:435-45.

Kirurgisk kontra ikkekirurgisk behandling af pseudoaneurismer i arteria femoralis

Overlæge Ulf Johan Vilhelm Helgstrand

Rigshospitalet, Abdominalcentret, Karkirurgisk Afdeling

Pseudoaneurismer i arteria femoralis, eller populært pulserende hæmatom, opstår som komplikation i forbindelse med endovaskulære eller interventionelle procedurer i helt op til 8% af tilfældene eller efter kirurgisk rekonstruktion. Sidstnævnte er udeladt i dette studie, da det oftest kræver primær kirurgisk intervention.

Små pseudoaneurismer vil ofte trombosere spontant, mens andre kræver behandling. Indtil for få år siden var kirurgisk

behandling med frilægning og suturering af indstiksstedet standardbehandling. Mindre invasive teknikker er imidlertid ønskelige, også fordi de fleste patienter er hjertesygge, og tilstanden hos dem netop er udviklet som følge af hjertekateterisation. Man har derfor indført kompressionsbehandling med ultralyd og de seneste år også ultralydvejledt trombininjektion i disse pseudoaneurismer. I dette Cochrane-review har man søgt at belyse evidensen for den bedste behandling.

Cochrane-analyse

I den foreliggende cochrane-analyse [1], har man som inklusionskriterier valgt randomiserede kontrollerede undersøgelser, hvori man sammenligner to ikkekirurgiske behandlinger