



Takotsubo-Syndrom: Kann die Grundlagenwissenschaft helfen?

Bastian Bruns^{1,2,3,4} · Norbert Frey^{2,4} · Johannes Backs^{1,4,5}

¹ Institut für Experimentelle Kardiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

² Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³ Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁴ Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK), Partnersite Heidelberg/Mannheim, Heidelberg/Mannheim, Deutschland

⁵ Helmholtz-Institute for Translational AngioCardioScience (HI-TAC) of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC), Heidelberg University, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung

Das Takotsubo-Syndrom (TTS) ist eine Stress-assoziierte akute Herzinsuffizienz, die mit dem klinischen Bild eines akuten Myokardinfarkts einhergeht. Man vermutet, dass erhöhte Katecholaminspiegel in der Pathogenese eine zentrale Rolle spielen. Trotz zumeist rascher Erholung der systolischen linksventrikulären Funktion besteht abhängig vom klinischen Risikoprofil oft eine eingeschränkte Akut- und/oder Langzeitprognose. Eine Pathophysiologie-orientierte Therapie gibt es bislang nicht, da evidenzbasierte Strategien fehlen. Die Grundlagenforschung hat jedoch Mechanismen identifiziert, die über eine reine Katecholaminhypothese hinausgehen. Das umfasst beispielsweise eine apikale β_2 -Adrenozeptor-vermittelte myokardiale Inhibition, eine mikrovaskuläre, mitochondriale oder metabolische Dysfunktion sowie die myokardiale Inflammation. In einem translationalen Ansatz wird – basierend auf experimentellen Daten – aktuell beispielsweise eine Therapie im Akutsetting durch die Inhibition des Calcineurinsignalwegs als Treiber des TTS in einer randomisierten doppelblinden Phase-II-Studie untersucht. Dieser Beitrag diskutiert beispielhaft, wie die Grundlagenforschung gerade bei der Identifikation wichtiger Aspekte der Pathophysiologie und Translation kausaler Therapiestrategien helfen kann.

Schlüsselwörter

Broken Heart · Cyclosporine A · Akute Herzinsuffizienz · Inflammation · Repurposing

In diesem Beitrag

- Takotsubo-Syndrom als Prototyp für translationale Forschung
- Proof-of-Principle der Katecholaminhypothese
- Pathophysiologie jenseits der Katecholaminhypothese
- Präklinische Modelle: Was sie leisten – und was nicht



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die Prognose von Patienten mit Takotsubo-Syndrom wurde lange Zeit überschätzt und ist vergleichbar mit der eines akuten Myokardinfarkts. Entscheidend für die Prognose ist das Vorliegen eines psychischen vs. eines somatischen Auslösers. Patienten mit vorausgehendem physischem Stressor haben eine deutlich schlechtere Prognose. Akutverläufe können schwer sein, und viele Betroffene bleiben langfristig symptomatisch. Evidenzbasierte Therapien fehlen bislang. Dieser Beitrag diskutiert wie die Grundlagenforschung bei der Identifikation wichtiger Aspekte der Pathophysiologie,

und Translation kausaler Therapiestrategien helfen kann.

Takotsubo-Syndrom als Prototyp für translationale Forschung

Das Takotsubo-Syndrom (TTS) ist eine akute, meist Stress-assoziierte, reversible linksventrikuläre Dysfunktion mit charakteristischen regionalen Wandbewegungsstörungen bei fehlender relevanter Koronarobstruktion [1]. Das TTS zählte historisch zu den Kardiomyopathien, wurde hiervon jedoch zuletzt von der ESC ausgenommen [2] und ist nach der 4. Definition des Myokardinfarkts eine wichtige Differenzi-

aldiagnose des akuten Koronarsyndroms [3]. Klinisch imitiert das TTS mit pektanginösen Beschwerden, EKG-Veränderungen und Troponindynamik einen akuten Myokardinfarkt (NSTEMI/STEMI) und wird daher entsprechend invasiv abgeklärt [4]. Die diagnostische Abgrenzung erfolgt dann über eine fehlende relevante Obstruktion in der Koronarangiographie mit zumeist typischer linksventrikulärer apikaler Ballonierung und pathognomonischem Bild im Kardio-MRT bzw. der Erholung der kardialen Funktion in der Verlaufsechokardiographie [5]. Das Syndrom betrifft überwiegend postmenopausale Frauen, tritt aber auch bei Männern auf – dann häufig im Kontext schwerer somatischer Stressoren mit nachfolgend nahezu doppelt so schlechter Prognose [6]. Registerdaten zeigen, dass Akutkomplikationen wie kardiogener Schock, maligne Arrhythmien, linksventrikuläre Thromben oder mechanische Komplikationen (z. B. LVOT-Obstruktion, Mitralsuffizienz) nicht selten sind. Langfristig sind Rezidive, persistierende Herzinsuffizienzsymptome und eine erhöhte Rehospitalisierungsrate beschrieben [5]. Gleichzeitig existieren bislang keine spezifischen, evidenzbasierten pharmakologischen Therapien. Diese Lücke macht das TTS zu einem Prototyp für translationale Forschung mit der Möglichkeit, zum einen durch präklinische Modelle pathophysiologische Hypothesen weiter zu explorieren und zu evaluieren und aus experimentellen Befunden mechanistisch fundierte, belastbare Therapieansätze abzuleiten.

Proof-of-Principle der Katecholaminhypothese

Im Vergleich zu Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt konnten Wittstein et al. etwa 3-fach erhöhte Blutkatecholaminspiegel (v. a. Adrenalin und Noradrenalin) bei Patienten im akuten TTS nachweisen und kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine sympathische Überstimulation vermutlich die zentrale Ursache dieses Syndroms darstellt [7]. Auch im Koronarsinus konnten erhöhte Katecholaminkonzentrationen bei TTS-Patienten gemessen werden, was diese Hypothese um eine vermehrte kardiale Noradrenalinfreisetzung erweitert [8]. Passend dazu zeigen sich

außerdem bei TTS-Patienten eine erhöhte Herzfrequenz, eine oftmals verlängerte QT-Zeit [9] sowie Kontraktionsbänder und Kontraktionsbandnekrosen in Myokardbiopsien, die als pathognomonisch für eine kardiomyozytäre Kalziumüberladung im Rahmen einer Katecholamintoxizität gelten [7]. Hierbei handelte es sich allerdings zunächst um klinische Korrelationen ohne kausalen Beweis (dieser fehlt formal bis heute). Allerdings konnten Grundlagenforscher aus London 2012 im Rattenmodell mit einer intravenösen hohen Dosis Adrenalin eine (prinzipiell paradoxe) reversible akute Herzinsuffizienz mit apikaler Ballonierung des linken Ventrikels induzieren [10], was einem Kausalzusammenhang schon deutlich näherkommt. Ergänzend konnten wir dieses Modell in die Maus übertragen und eine myokardiale Noradrenalindepletierung (entsprechend einer vermehrten neurokardiogenen Freisetzung) in Analogie zum klinischen Befund nachweisen [11]. Neben Adrenalininduktion sind auch Maus- und Rattenmodelle publiziert, in denen eine hohe Dosis des synthetischen unspezifischen Betarezeptoragonisten Isoproterenol zu einer reversiblen akuten Herzinsuffizienz führt [12, 13]. Eine Arbeitsgruppe aus Schweden konnte in der Ratte außerdem durch den Einsatz des α_1 -Adrenozeptoragonisten Phenylephrin einen ähnlichen Phänotyp auslösen [14]. Hierbei zeigte sich allerdings ein „reverses“ TTS mit basaler Akinesie im Vergleich zur v. a. apikalen Akinesie (apikale Ballonierung) durch Isoproterenol und Adrenalin. Letztlich bleibt aber die Frage nach dem entscheidenden adrenergen Rezeptortyp unbeantwortet, da es durch den Einsatz spezifischer synthetischer α -/ β -Agonisten vermutlich zur indirekten sekundären Aktivierung der endogenen Stress- und Katecholaminachse kommt. Im Rahmen des von uns publizierten Adrenalin-Mausmodells demaskierte sich beispielsweise eine ausgeprägte sekundäre Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit deutlich erhöhtem Serumkortikosteron (entspricht Kortisol in der Maus) [11] und vermutlich zusätzlichen Katecholamin-permissiven systemischen und myokardialen Effekten. Gerade hieran zeigt sich aber auch die strenge Limitation medikamentös induzierter Tiermodelle,

welche die Komplexität des humanen TTS stets nur approximieren können.

Pathophysiologie jenseits der Katecholaminhypothese

Experimentell lassen sich TTS-ähnliche Phänotypen also durch adrenerge Stimulation induzieren. Interessanterweise ging man im Rahmen der Erstbeschreibung des Syndroms auch von einem koronaren Mehrgefäßspasmus aus [15], was prinzipiell natürlich durch einen sog. „Katecholamin-Sturm“ verursacht werden könnte. Dasselbe gilt für die subtilere mikrovaskuläre Dysfunktion. Allerdings erklären Katecholamine möglicherweise einige Phänomene nicht hinreichend, wie z. B. die regionalen Wandbewegungsmuster, die ausgeprägte Geschlechtsdimorphie oder die Heterogenität bezüglich Akutverlauf und Langzeitfolgen.

Eine prominente Hypothese, die versucht, die v. a. apikal auftretende myokardiale Pumpfunktionseinschränkung (ca. 80% der Fälle) zu erklären, wurde 2012 von der Londoner Forschungsgruppe um Sian E. Harding aufgestellt. Diese geht von einer Signaltransduktion über stimulierenden G-Protein gekoppelten β_2 -Adrenozeptoren bei „normalen“ Katecholaminspiegeln und einem Wechsel auf eine inhibitorische G-Protein(G_i)-gekoppelte β_2 -Signaltransduktion bei exzessiven Katecholaminspiegeln aus. Eine vermehrte apikale β_2 -Rezeptordichte wird hier für die Erklärung der apikalen Ballonierung beim TTS verantwortlich gemacht. Man vermutete, dass diese Adrenalin-induzierte β_2 - G_i -Signalkaskade eine adaptive kardioprotektive Strategie des Organismus zur Begrenzung katecholaminerger Myokardtoxizität im Rahmen von exzessivem Stress darstellt. Während diese Hypothese die regionalen Kontraktionsunterschiede beim TTS – unabhängig von Koronarterritorien – erklären könnte, lässt sich hierdurch nur schwer erklären, wie es beispielsweise bei ein und demselben Patienten zu verschiedenen TTS-Morphen zwischen TTS-Index- und Rezidivereignis kommen kann. Allerdings könnten regional divergente myokardiale Epinephrinkonzentrationen eine Rolle spielen [16].

Jüngere Daten zeigen, dass das TTS mit einer mikrovaskulären Dysfunktion einher-

geht [17]. Dong et al. postulierten sogar, dass das TTS mechanistisch auf einer koronaren mikrovaskulären Dysfunktion basiert. In Mäusen mit einem Knock-out des spannungsabhängigen Kaliumkanals 1.5 (einhergehend mit dem Phänotyp einer chronischen mikrovaskulären Dysfunktion) konnte die Arbeitsgruppe Nachlast-abhängig durch eine transaortale Konstriktions-OP (TAC) eine apikale kardiale Dysfunktion aufgrund eines lokal reduzierten myokardialen Blutflusses induzieren (Reversibilität unter Dipyridamol) [18]. Da es sich hier aber um ein Knock-out-Modell mit fraglicher klinischer Relevanz und atypischer Kinetik im Vergleich zum perakuten TTS-Setting handelt, gilt es, die Schlussfolgerung der Autoren mit Vorsicht einzuordnen [19]. Schließlich bleibt die Frage, ob es sich in diesem Modell um ein TTS oder lediglich um eine dem TTS morphologisch ähnliche kontraktile Dysfunktion handelt, offen. Nichtsdestotrotz können koronare Mikrozirkulationsstörungen und endotheliale Dysfunktion zu Perfusionsdefiziten führen, die auch ohne makroskopische koronare Läsion die Kontraktilität beeinträchtigen. Es bleibt unklar, ob eine mikrovaskuläre Dysfunktion ein Epiphenomen des TTS ist oder eine kausale Ursache darstellen könnte. Dieser Fragestellung könnte man sich beispielsweise durch die Kombination eines niedrig dosierten Katecholaminmodells mit oben genanntem Knock-out nähern.

» TTS geht mit einer myokardialen Inflammation einher

Neben der akuten Herzinsuffizienz scheint allerdings auch eine potenziell Katecholamin-induzierte myokardiale und systemische Inflammation eine akute und längerfristige Rolle zu spielen [20]. Inflammation ist ein wichtiger Risikofaktor bei Patienten mit TTS, der die akute und langfristige Prognose signifikant beeinflusst [21]. Beim TTS stellt das klinische „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS) einen Prädiktor für ein schlechteres kardiovaskuläres Outcome dar [22]. Passend dazu ist eine erhöhte initiale laborchemische Inflammation bei TTS-Patienten mit einer schlechteren linksventrikulären Funktion und erhöhter kardialer Rehospitalisierung und Sterblichkeit im 2-Jahres-Fol-

low-up vergesellschaftet [23]. Die Arbeitsgruppe um Dana Dawson aus Aberdeen (UK) charakterisierte die myokardiale und systemische Inflammation im Isoproterenol-induzierten Rattenmodell mit Nachweis einer frühen myokardialen Infiltration mit Neutrophilen, gefolgt von M1-proinflammatorischen Makrophagen ohne Wechsel zu einem protektiven M2-Makrophagentyp im Rahmen der Resolution [24]. Myokardbiopsien verstorbener Takotsubo-Patienten bestätigten diese Daten zumindest teilweise, was zur Schlussfolgerung der Autoren führte, dass eine Inflammationsmodulation eine potenzielle Therapie des Takotsubo-Syndroms darstellen könnte. Passend dazu konnten wir im Adrenalin-induzierten Mausmodell durch eine Gene-Set-Enrichment-Analyse nach RNA-Sequenzierung von linksventrikulärem Myokardgewebe eine Hochregulation multipler proinflammatorischer Signalwege detektieren. Im Vergleich zu weiblichen Mäusen war diese bei männlichen Mäusen signifikant ausgeprägter, was ggf. den exazerbierten männlichen Phänotyp mit schlechterer linksventrikulärer Funktion, ausgeprägterem Myokardschaden und erhöhter Sterblichkeit in der Maus wie auch im humanen TTS erklären könnte.

Eine Netzwerkanalyse mit invers regulierten Zielsignalwegen bekannter Medikamente ergab den Calcineurininhibitor Ciclosporin A (CsA) als möglichen therapeutischen Kandidaten. Ein gängiger Reporter von Calcineurinaktivität, der Regulator of Calcineurin 1–4 (RCAN1–4) war ebenfalls signifikant hochreguliert (mehr bei männlichen Mäusen als bei weiblichen), und ein Therapieversuch mit CsA in vivo zeigte eine verminderte myokardiale Inflammation mit reduziertem Myokardschaden, verbesserter Kontraktilität und reduzierter Sterblichkeit im Mausmodell. Auch in peripheren mononukleären Immunzellen aus dem Blut von Takotsubo-Patienten bestätigte sich eine erhöhte *RCAN1–4*-Expression, was zeigt, dass es sich beim Takotsubo-Syndrom zum einen um eine Systemerkrankung handelt, die sich nicht auf das Herz beschränkt, und zum anderen, dass die Calcineurinaktivität möglicherweise auch beim humanen TTS eine Rolle spielt [11]. CsA bindet Cyclophiline mit anschließender Inaktivierung der CnA-Untereinheit und wird

nach Organtransplantation oder in der Behandlung entzündlicher Erkrankungen eingesetzt [25]. CsA moduliert neben der bekannten Inhibition der T-Zell-Antwort auch die angeborene Immunantwort mit Suppression von dendritischen Zellen, Makrophagen und Neutrophilen [26]. Außerdem inhibiert CsA eine vermehrte mitochondrielle Permeabilität durch die Bindung von Cyclophilin D, was die Integrität der Mitochondrien in Stressszenarien stabilisiert [27]. Aufgrund der zentralen Rolle von Mitochondrien beim Transport reaktiver Sauerstoffspezies könnte auch dieser Effekt einen vorteilhaften Einfluss beim Takotsubo-Syndrom haben [17]. Basierend auf diesen Daten aus der Grundlagenforschung wurde mit Unterstützung des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislaufforschung die translationale Phase-II-Studie „Cyclosporine In Takotsubo syndrome“ (CIT-DZHK29; NCT05946772) initiiert (■ Abb. 1). CIT ist eine der ersten randomisiert kontrollierten und doppelblinden multizentrischen Studien beim TTS überhaupt. Es ist auch die erste klinische Studie, die den potenziellen Nutzen einer antiinflammatorischen Therapie in diesem Kontext untersucht.

Die CIT-Studie untersucht über einen Gesamtzeitraum von 4 Jahren 204 Patient:innen mit einem besonders hohen Risiko für ein schlechtes Outcome, basierend auf dem GEIST-Score [29], der eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für intrahospitale Komplikationen antizipiert, und dem InterTAK Prognostic Score, der darüber hinaus eine erhöhte 5-Jahres-Sterblichkeit anzeigt [30]. Nach Studieneinschluss werden die Patient:innen zufällig in Placebo- oder CsA-Gruppe randomisiert. Die Placebogruppe erhält im Rahmen der Studie im Abstand von jeweils 12 h 3 intravenöse Gaben einer geringen Menge Kochsalzlösung. Im Gegensatz dazu erhält die CsA-Gruppe 3 hoch dosierte Gaben des Immunsuppressivums (2,5 mg/kgKG CsA). Eine Besonderheit der Studie ist der Versuch, die gewonnene Evidenz aus der Grundlagenforschung direkt klinisch abzubilden. Im Mausmodell führte bereits eine 1-malige CsA-Gabe 2 h nach Induktion des experimentellen TTS zu einer Verbesserung im 24-h-high-sensitive Troponin T (hs-TnT) im Serum mit rascher Verbesserung der LV-Funktion nach wenigen Stunden. Da CsA im Mausmodell

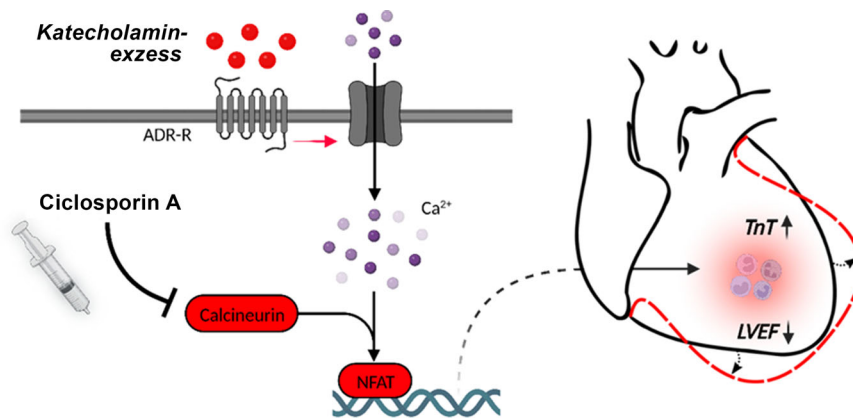


Abb. 1 ▲ Rationale für die Behandlung mit Ciclosporin A (CsA) beim Takotsubo-Syndrom (aus Bruns et al. [28], © 2026 Bruns et al., CC-BY 4.0 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Durch Katecholaminexzess kommt es zum Agonismus an adrenergen Rezeptoren (ADR-R) mit vermehrter myokardialer Calcineurinaktivität und Induktion des nukleären Faktors aktivierter T-Zellen (NFAT) sowie nachfolgend zur myokardialen Inflammation mit Exazerbation von Myokardschaden (TnT – kardiales Troponin) und Verschlechterung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Ciclosporin A hemmt in diesem Setting die Calcineurin-vermittelte myokardiale Inflammation mit nachfolgender Reduktion des Myokardschadens und verbesserter LVEF

v. a. zu einer deutlichen Reduktion des hs-TnT führte, wurde als primärer Endpunkt der Studie eine 72-h-hs-TnT-AUC im Vergleich zwischen Placebo- und CsA-Gruppe gewählt. Dies bietet den weiteren Vorteil hoher Sensitivität als Surrogatmarker des Myokardschadens und die Unabhängigkeit von Untersuchungseigenschaften wie z.B. im Rahmen einer transthorakalen Echokardiographie. Unabhängig davon bekommen beide Gruppen weiterhin eine Herzinsuffizienztherapie. Während der Behandlung werden die Studienteilnehmer über 72 h engmaschig kontrolliert mit insgesamt 1-jährigem Follow-up. Es werden zusätzlich zahlreiche sekundäre Endpunkte untersucht, um weitere Informationen zu gewinnen. Besonders die Inflammation wird mit weiteren Parametern im Blut und mittels kardialer Magnetresonanztomographie (MRT) untersucht, um zu beurteilen, ob es durch die Gabe von CsA bei den Patient:innen im Interventionsarm zu einer Verbesserung gekommen ist [28]. Dieses Beispiel einer translationalen Repurposing-Strategie, basierend auf einem Mausmodell, zeigt das Potenzial der Grundlagenforschung für die Klinik auf. Heute wird das TTS zunehmend als dynamisches Netzwerk aus Triggern, vaskulärer und zellulärer Stressantwort sowie individueller Vulnerabilität verstanden. Ein entscheidender Beitrag der Grundlagenwissenschaft liegt darin, diese Achsen kausal

zu verknüpfen: Welche Signale sind primär, welche sekundär? Welche sind therapeutisch modifizierbar? Und welche Biomarker bilden mechanistisch und klinisch relevante TTS-Endotypen ab?

Präklinische Modelle: Was sie leisten – und was nicht

Präklinische Modelle sind für ein rasches Vorankommen bei der Erforschung des TTS unverzichtbar. Sie erlauben experimentelle Kontrolle über Trigger, Dosis, Zeitverlauf und Interventionen. Am häufigsten genutzt werden adrenerge In-vivo-Modelle mit reversibler systolischer Dysfunktion. Diese einfachen Modelle reproduzieren zentrale Elemente des humanen TTS und erlauben mechanistische Analysen der Katecholaminhypothese und der nachgeschalteten Signalwege. Vor allem Mausmodelle eignen sich aufgrund der kurzen Generationszeiten und der Möglichkeit von gewebespezifischen Knock-out-Modellen zum mechanistischen Beweis von Hypothesen. Für die translationale Aussagekraft ist jedoch entscheidend, sich im Rahmen der Phänotypisierung auch an klinisch relevanten Parametern zu orientieren. Ein entscheidender Aspekt, der gerade im Umgang mit TTS-Mausmodellen zu berücksichtigen ist, ist die große biologische Varianz. Eine geschlechtsspezifische Untersuchung ist aufgrund der bereits im Men-

schen hohen Divergenz der TTS-Prognose obligatorisch. Das Mausalter spielt ebenfalls in diesem Setting eine entscheidende Rolle. Beispielsweise waren Mäuse im Alter von 8 Wochen im Epinephrin-induzierten TTS-Modell im Vergleich zu 12 Wochen alten Mäusen signifikant geschützt. Passend zur Inflammationshypothese zeigte sich wie beim Geschlechtsvergleich auch hier eine signifikant niedrigere myokardiale Rcan1-4-Expression im Sinne einer vermutlich vorteilhaften reduzierten Calcineurinaktivierung [11]. Außerdem spielen Speziesunterschiede z.B. bei β -Rezeptorexpression und Reagibilität der Stressachse eine wichtige Rolle. Allein schon der genetische Hintergrund von Mauslinien kann hoch relevant sein. Mauslinien mit divergentem genetischem Hintergrund zeigen signifikante Unterschiede im Phänotyp pathophysiologischer Modelle verschiedener Erkrankungen.

» Die humane Relevanz der präklinisch erarbeiteten Hypothesen sollte in Patientenproben verifiziert werden

Da aber auch die elaboriertesten Krankheitsmodelle der Grundlagenforschung stets nur eine Approximation humaner Pathophysiologie darstellen können, sollte die humane Relevanz der präklinisch erarbeiteten Hypothesen möglichst in Patientenproben verifiziert werden. Das kann z.B. die Nutzung von humanen zu Kardiomyozyten differenzierten pluripotenten Stammzellen als patientenspezifisches TTS-Modell beinhalten [31], aber auch die Untersuchung von aus Patientenblut isolierten mononukleären Immunzellen ex vivo. Zuletzt ist sicherlich die Untersuchung der beforschten Signalwege in Myokardbiopsien von Patienten der Goldstandard mit der höchsten Aussagekraft bezüglich einer möglichen translationalen Relevanz.

Fazit für die Praxis

- Das Takotsubo-Syndrom (TTS) ist eine Stress-assoziierte akute Herzinsuffizienz.
- Die Prognose von TTS-Patienten ist vergleichbar mit der eines akuten Myokardinfarkts.

- Eine Pathophysiologie-orientierte Therapie gibt es bislang nicht, da evidenzbasierte Strategien fehlen.
- Katecholamine und nachgeschaltete Signalwege spielen in der Pathogenese eine zentrale Rolle. Die Grundlagenforschung zeigt nun, dass der Calcineurin-Pathway kausal ist.
- Diskutiert wird, wie die Grundlagenforschung bei der Identifikation weiterer kausaler Mechanismen und pharmakologischer Ziele helfen kann.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Johannes Backs

Institut für Experimentelle Kardiologie,
Universitätsklinikum Heidelberg
Eppelheimer Str. 8, 69115 Heidelberg,
Deutschland
johannes.backs@cardioscience.uni-
heidelberg.de

Förderung. Sonderforschungsbereich 1550 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (CRC1550) & Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK).

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Bruns und N. Frey leiten die CIT-Studie. J. Backs gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die nicht-kommerzielle Nutzung, Vervielfältigung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Lizenz gibt Ihnen nicht das Recht, bearbeitete oder sonst wie umgestaltete Fassungen dieses Werkes zu verbreiten oder öffentlich wiederzugeben. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Takotsubo syndrome: can basic science help?

Takotsubo syndrome (TTS) is a stress-associated acute heart failure mimicking the clinical features of acute myocardial infarction. Elevated catecholamine levels appear to play a pivotal role in the pathogenesis. Despite rapid recovery of systolic left ventricular function in most cases the acute and/or long-term prognosis is often limited depending mostly on the clinical risk profile. A pathophysiology-oriented treatment does not yet exist due to the lack of evidence-based strategies; however, basic research has identified several possible mechanisms beyond a purely catecholamine hypothesis. This includes, for example, an apical beta-2-adrenoceptor mediated myocardial inhibition, a microvascular, mitochondrial or metabolic dysfunction as well as myocardial inflammation. In a translational approach, based on experimental data, the inhibition of the calcineurin signalling pathway as the driver of TTS is currently being investigated in the acute setting in a randomized double-blind phase II clinical study. This article, for example, discusses how basic science can contribute to the identification of important aspects of the pathophysiology and translation of causal treatment strategies.

Keywords

Broken Heart · Cyclosporine A · Acute heart failure · Inflammation · Repurposing

Literatur

- Omerovic E, Citro R, Bossone E et al (2022) Pathophysiology of Takotsubo syndrome - a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology - Part 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *Eur. J. Heart Fail* 24:257–273
- Arbello E, Protonotarios A, Gimeno JR et al (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 44:3503–3626
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al (2018) Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 40:237–269
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al (2018) International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 39:2032–2046
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A et al (2018) International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J* 39:2047–2062
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al (2015) Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med* 373:929–938
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA et al (2005) Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N. Engl. J. Med* 352:539–548
- Kume T, Kawamoto T, Okura H et al (2008) Local release of catecholamines from the hearts of patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 72:106–108
- Chhabra L, Butt N, Ahmad SA et al (2021) Electrocardiographic changes in Takotsubo cardiomyopathy. *J. Electrocardiol* 65:28–33
- Paur H, Wright PT, Sikkil MB et al (2012) High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 126:697–706
- Bruns B, Antoniou M, Baier I et al (2023) Calcineurin signaling promotes takotsubo syndrome. *Nature Cardiovascular Research* 2:645–655
- Shao Y, Redfors B, Stahlman M et al (2013) A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 15:9–22
- Shao Y, Redfors B, et ST et al (2013) Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol* 168:1943–1950
- Redfors B, Ali A, Shao Y et al (2014) Different catecholamines induce different patterns of takotsubo-like cardiac dysfunction in an apparently afterload dependent manner. *Int. J. Cardiol* 174:330–336
- Dote K, Sato H, Tateishi H et al (1991) Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 21:203–214
- Lyon AR, Rees PS, Prasad S et al (2008) Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med* 5:22–29
- Omerovic E, Citro R, Bossone E et al. (2021) Pathophysiology of Takotsubo syndrome - a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology - Part 2: vascular pathophysiology, gender and sex hormones, genetics, chronic cardiovascular problems and clinical implications. *Eur. J. Heart Fail.*
- Dong F, Yin L, Sisakian H et al (2023) Takotsubo syndrome is a coronary microvascular disease: experimental evidence. *Eur Heart J* 44:2244–2253
- Couch LS, Banning AP (2023) Takotsubo syndrome or Takotsubo-like contractile dysfunction? *Eur Heart J* 44:5167–5167
- Couch LS, Channon K, Thum T (2022) Molecular Mechanisms of Takotsubo Syndrome. *Int. J. Mol. Sci* 23:12262

21. Lim KRQ, Mann DL, Kenzaka T et al (2023) The Immunology of Takotsubo Syndrome. *Front. Immunol* 14:1254011
22. Lachmet-Thébaud L, Marchandot B, Matsushita K et al (2020) Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Outcome in Takotsubo Syndrome. *Circ. J* 84:592–600
23. Lachmet-Thebaud L, Marchandot B, Matsushita K et al (2021) Impact of residual inflammation on myocardial recovery and cardiovascular outcome in Takotsubo patients. *ESC Heart Fail* 8:259–269
24. Wilson HM, Cheyne L, Brown P et al (2018) Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC. Basic to translational science* 3:766–778
25. Flores C, Fouquet G, Moura IC et al. (2019) Lessons to Learn From Low-Dose Cyclosporin-A: A New Approach for Unexpected Clinical Applications. *Front. Immunol.* 10
26. Liddicoat AM, Lavelle EC (2019) Modulation of innate immunity by cyclosporine A. *Biochem Pharmacol* 163:472–480
27. Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH et al (2005) Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature* 434:658–662
28. Bruns B, Elsous N, Burghaus I et al (2025) Rationale and design of the cyclosporine in Takotsubo syndrome (CIT) trial. *Am. Heart J* 289:147–157
29. Santoro F, Núñez Gil IJ, Stiermaier T et al (2019) Assessment of the German and Italian Stress Cardiomyopathy Score for Risk Stratification for In-hospital Complications in Patients With Takotsubo Syndrome. *JAMA cardiology* 4:892–899
30. Wischniewsky MB, Candreva A, Bacchi B et al (2019) Prediction of short- and long-term mortality in takotsubo syndrome: the InterTAK Prognostic Score. *Eur. J. Heart Fail* 21:1469–1472
31. Borchert T, Hubscher D, Guessoum CI et al (2017) Catecholamine-Dependent beta-Adrenergic Signaling in a Pluripotent Stem Cell Model of Takotsubo Cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol* 70:975–991

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.