

Petra Puola

Takotsubokardiomyopatia yleisesti

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2023

Petra Purola

Takotsubokardiomyopatia yleisesti

Sydänkeskus

Kevätlukukausi 2023

Vastuhenkilö: Samuli Jaakkola

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO Lääketieteellinen tiedekunta

PUROLA, PETRA: Takotsubokardiomyopatia yleisesti

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 s.

Kardiologia

Huhtikuu 2023

Tämä tutkielma käsittelee takotsubokardiomyopatian piirteitä yleisesti. Tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta sekä käytännön osuudesta, eli oman tutkimuksen osuuden raportista. Oman tutkimuksen osuuden tarkoituksena on tarkastella Turun yliopistollisessa keskussairaалassa hoidettuja takotsubopotilaita ottaen huomioon potilaiden lähtötilanteen, takotsubon aiheuttaman oireiston, klinisiä löydöksiä ja seurannan aikana havaitut tapahtumat. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellän yleisesti takotsubon tyyppiäpiirteitä.

Valitsin kirjallisuuskatsaukseen artikkelit, jotka kertovat takotsubon tyyppiäpiirteistä. Käytännön osuuden tutkimus on luonteeltaan retrospektiivinen rekisteritutkimus. Aineistona ovat Turun yliopistolliseen keskussairaалassa vuosina 2012-2018 hoidetut potilaat, joilla on todettu olleen takotsubo. Potilaista kerättiin tiedot sairaushistoriasta, käytössä olleista lääkityksistä, sairaalassaoloaikana tehdyistä tutkimuksista ja seuranta-ajan tapahtumista, kuten takotsubon uusiutumisesta.

Kirjallisuuskatsaus ja tutkimus osoittavat, että takotsubo on keskimäärin yli 60-vuotiaiden naisten sairaus, joka oireilee pääasiassa rintakipuna. Toisinaan kohtausta edeltää jonkinlainen tekijä, jonka ajatellaan laukaiseen kohtaus, tekijä voi olla esimerkiksi järkytys, jännitys, suru tai vaikka liikunta. Mahdollisesti takotsuboon sairastuneiden keskuudessa on keskimääräistä enemmän psykiatrisia ja neurologisia sairauksia. Oireisto ja löydökset muistuttavat monesti sydäninfarktia, mutta usein potilaille tehdään sydämen ultraäänitutkimus, joka paljastaakin liikehäiriön. Useimmiten tämä liikehäiriö on sydämen vasemman kammion kärjessä. Toisinaan häiriö voi olla myös keskellä kammiota, ja on mahdollista, että potilaan nuorempi ikä ja esimerkiksi neurologinen perussairaus vaikuttavat liikehäiriön paikkaan. Varsinaista hoitoa takotsubon aiheuttamaan liikehäiriöön ei ole, eikä parhaasta hoidosta takotsuboon ole varmaa tietoa, tutkimuksen perusteella TYKS:ssä yleisimmin käytetään ACE-estäjiä/ATR-salpaajia tai beetasalpaajia, aspiriiniakin toisinaan. Takotsubo uusiutuu tai johtaa kuolemaan harvoin eivätkä kardiovaskulaarikomplikaatiot ole sen jälkeen aineiston perusteella yleisiä.

Asiasanat: takotsubokardiomyopatia, särkyneen sydämen oireyhtymä

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	5
2. TAKOTSUBOKARDIOMYOPATIA	5
2.1 ETIOLOGIA	6
2.3 PATOFYSIOLOGIA	7
2.4 OIREET	10
2.5 EKG-LÖYDÖKSET	10
2.6 LABORATORIOLÖYDÖKSET	11
2.7 KUVANTAMINEN	12
2.8 TAKOTSUBON ANATOMISET VARIANTIT JA LUOKITTELU	13
2.9 HOITO	14
3. YHTEENVETO	15
4. SELVITYS OMAN TUTKIMUKSEN OSUUDESTA	16
4.1 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	16
4.2. AINEISTON KERÄYS	16
5. TUTKIMUKSEN TULOKSET	17
5.1 PERUSSAIRAUDET	17
5.2 TAKOTSUBOKOHTAUKSEN ETIOLOGIA	17
5.3 OIREET	18
5.4 SYDÄNLIHASVAURION MERKKIAINEET	18
5.5 KUVANTAMINEN	18
5.6 TAKOTSUBON ANATOMINEN VARIANTTI	19
5.7 LÄÄKITYS	19
5.8 SEURANTA	20
6. JOHTOPÄÄTÖKSET	20
7. LOPPUPÄÄTELMÄT	23
LÄHTEET	23

1. JOHDANTO

Tässä syventävien opintojen kirjallisessa työssä käsitellään kirjallisuuskatsauksen muodossa takotsubo kardiomyopatian etiologisia ja patofysiologisia syitä, oireita, EKG-, laboratorio- ja kuvantamislöydöksiä, jaottelua sekä hoitoa. Lisäksi tehdään lyhyt katsaus Turun yliopistollisessa sairaalassa (TYKS) vuosina 2012-2018 hoidettujen takotsubo -potilaiden kohtauksen etiologiaan, perussairauksiin, lääkityksiin ja laboratoriolöydöksiin sairaalaan tullessa sekä takotsubon tyyppiin. Käsitellään myös takotsubon uusiutumista näillä potilailla sekä potilaiden tiedonkeruuajankohdan loppuun mennessä saatuja kardiovaskulaarikomplikaatiota ja tapahtuneita kuolemia.

Syventävät opintoni koostuvat tästä kirjallisesta työstä, joka koostuu kirjallisuuskatsauksesta ja Kansainväliseen Takotsuborekisteriin (International Takotsubo Registry) suorittamastani potilastietojen keruusta ja niiden käsittelystä. Kirjallisuuskatsauksessa referoidaan mukaan valittuja artikkeleita takotsubon etiologiaa, patofysiologiaa, oireita, kliinisiä löydöksiä ja hoitoa käsitellen. Lopuksi käsitellään, mitä 29 potilaan tutkimusaineistosta saadaan selville.

2. TAKOTSUBOKARDIOMYOPATIA

Takotsubokardiomyopatia, eli toisinaan suomeksi myös särkyneen sydämen oireyhtymä on oireiltaan samankaltainen kuin sydäninfarkti. Sepelvaltimoissa ei kuitenkaan ole ateroskleroosin aiheuttamaa tukosta eikä kyseessä ole sydäninfarkti (Parkkonen & Sinisalo 2013). EKG-löydöksetkin voivat viitata sydäninfarktiin, samoin laboratoriolöydökset, jotka osoittavat sydänlihaskvaurion (Ghadri ym. 2018a). Koronaariangiografiassa näkyvät auki olevat sepelvaltimot, mutta vasemman kammion seinämät supistuvat alueellisesti epänormaalisti (Y-Hassan & Tornvall 2018).

Takotsubosta raportoitiin ensimmäisen kerran 1990-luvulla Japanissa. Itse oireyhtymän nimi tulee siitä, että vasemman kammion supistumishäiriön seurauksena yleensä sydämen kärki jää hypokineettisenä pallomaiseksi ja ylempi osa supistuu, jolloin syntyy japanilaista mustekalapyydyistä eli takotsuboa muistuttava muoto. (Ghadri ym. 2018a.)

Takotsubokohtauksen on todettu usein liittyvän jonkinlaiseen fyysiseen tai psyykkiseen rasitukseen tai järkytykseen ja tyypillinen potilas on yli 60-vuotias postmenopausaalinen nainen (Parkkonen &

Sinisalo 2013). Suurin osa takotsubopotilaista on naisia, mutta myös miehillä esiintyy takotsuboa ja länsimaisissa aineistoissa noin kymmenesosa takotsubopotilaista on miehiä (Templin ym. 2015). Joskus harvoin takotsuboa on todettu lapsillakin, vaikka pääasiassa kyseessä on iäkkäiden sairaus (Otilio ym. 2014).

2.1 ETIOLOGIA

Takotsubon etiologiasta ei ole täyttä varmuutta, kolmasosalla ei ole osoitettavissa mitään edeltävää erityistä tekijää ja kahdella kolmasosalla voidaan osoittaa olevan kohtausta edeltävästi jokin tekijä, jonka voisi ajatella olevan yhteydessä kohtaukseen. Tällöin taustalla on nimettävissä oleva stressitekijä ja tällaiset tekijät voidaan jaotella psyykkiseen ja fyysiseen stressiin. (Parkkonen & Sinisalo 2013.)

Psyykkisellä stressillä tarkoitetaan emotionaalisesti kuormittavia tekijöitä, fyysiset tekijät taas voivat olla esimerkiksi liikuntaa, sairaustiloja tai lääketieteellisiä toimenpiteitä. Jako fyysiseen ja psyykkiseen stressiin ei kuitenkaan aina ole helppo ja joskus taustalla voi olla molemmat tekijät samanaikaisesti (Ghadri ym. 2018a).

Templin ym. (2015) ovat julkaisseet Kansainvälisen Takotsuborekisterin perusteella tehdyn artikkelin, jossa fyysinen stressi on ollut takotsubon taustalla yleisempi kuin psyykkinen (36,0 % vs. 27,7 %). Tässä on kuitenkin eroa sukupuolten välillä, miesten takotsubokohtausta edeltänyt stressi on useammin fyysistä ja naisilla taas psyykkistä (Templin ym. 2015).

Psyykkiset stressitekijät voivat olla emotionaalisesti negatiivisia tai positiivisia. Negatiivinen tunne kohtauksen taustalla voi olla monenlainen, kuten suru, pelko, viha, järkytys tai ahdistus. Tapahtumia, jotka ovat johtaneet takotsubokohtaukseen ovat mm. läheisen kuolema, riita, työpaikan menetys tai luonnonkatastrofi. (Ghadri ym. 2018a.)

Takotsubon ilmeneminen on yhdistetty erityisesti negatiivisiin stressitekijöihin, mutta Ghadri ym. (2016) tutki ryhmineen myös positiivisen emotionaalisen stressin vaikutusta takotsubon syntymiseen. He totesivat, että Kansainvälisen Takotsuborekisterin mukaa positiivinen takotsubokohtausta edeltävä tapahtuma johti samanlaisiin oireisiin ja löydöksiin, kuin negatiivinenkin tapahtuma. Positiivisia emotionaalisia kokemuksia olivat mm. omat syntymäpäiväjuhlat, lapsen häät ja isoäidiksi tuleminen. Positiiviset emotionaaliset kokemukset ovat kuitenkin takotsubon taustalla huomattavasti harvinaisempia kuin negatiiviset, Ghadrin

aineistossa Takotsuborekisterissä onnellisia kohtausta edeltäviä tapahtumia oli vain 20 (4,1 %), kun taas negatiivisia ennakkotekijöitä takotsuboa edeltävästi oli jopa 465 (95,5 %).

Fyysinen rasitus voi tarkoittaa esimerkiksi liikuntasuoritusta, sairastumista tai hoitotoimenpidettä. Meilahden sairaalassa vuosina 2001-2010 kerätyssä aineistossa takotsubo seurasi fyysisestä ponnistelusta tapauksissa, joissa mm. oli tehty puutöitä, kiivetty portaita tai tampattu mattoja. Aineistosta näkyy, että takotsubon taustalla olevia sairauksia taas olivat esimerkiksi epilepsiakohtaus ja pitkittynyt flunssa, takotsubo on seurannut myös rytminsiirtoa. (Parkkonen & Sinisalo 2013.)

Toisinaan takotsubo saattaa tulla akuutin sairastumisen seurauksena. Näitä ovat mm. neurologiset sairaudet, joista erityisesti aivoverenkiertohäiriön, subaraknoidaalivuodon ja kouristuskohtausten yhteydessä on todettu takotsuboa (Ghadri ym. 2018a).

Paitsi, että takotsubokohtaus yhdistetään kahdessa kolmasosassa tapauksista selkeään etiologiseen tekijään tai tapahtumaan, on todettu, että jotkut sairaudet tai tilat, kuten neurologiset ja psykiatriset häiriöt, mahdollisesti altistavat takotsubokohtaukselle. Takotsubon saaneilla on todettu olevan enemmän psykiatrisia ja neurologisia häiriöitä, kuin akuutin sepelvaltimotautikohtausken saaneilla, mahdollisesti jopa puolella takotsubon saaneista on joko aikaisempi tai akuutti psykiatrinen tai neurologinen häiriö (Templin ym. 2015). Psykiatrisia häiriöitä ovat olleet mm. masennus ja ahdistuneisuushäiriö, joita on takotsubokohtauksen saaneilla todettu olevan enemmän kuin akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla tai terveillä verrokeilla (Delmas ym. 2013). Takotsubolle saattaa myös altistaa hormonaaliset tekijät, erityisesti estrogeenin vähentyminen, mikä selittäisi, miksi takotsubo on tyypillisesti menopaussin ohittaneella naisella, joskaan estrogeenitasojen vaikutuksesta takotsubon syntyyn ei ole systemaattista näyttöä (Ghadri ym. 2018a).

Genetiikan vaikutuksesta takotsubon syntyyn ei ole vielä täyttä varmuutta, todennäköisesti kyse olisi kuitenkin monitekijäisestä mekanismista, jossa vaikuttavana tekijänä olisivat sekä useammat geenit ja alleelit että myös ympäristö (Ghadri ym. 2018a).

2.3 PATOFYSIOLOGIA

Patofysiologia takotsubon taustalla on todennäköisesti monitekijäinen ja taustalta on löydetty useita mahdollisia patofysiologisia mekanismeja (Y-Hassan & Tornvall 2018). On kuitenkin havaittu, että sympaattinen hermosto ja katekoliamiinit vaikuttaisivat olevan keskeisessä roolissa takotsubon

synnyssä (Ghadri ym. 2018 a). Epikardiaalista tai mikrovaskulaarista sepelvaltimospasmia pidetään yhdessä tai erikseen todennäköisinä patogeneettisinä mekanismeina (Naegele ym. 2016).

Varmuutta takotsubon patofysiologiasta ei ole, mutta useita eri mekanismeja on esitetty. Y-Hassan ja Tornvall (2018) ovat koonneet katsausartikkelissaan takotsubon mahdollisiksi patofysiologisiksi mekanismeiksi autonomisen hermoston toimintahäiriön ja siihen liittyvän sympaattisen hermoston liiallisen aktiivisuuden, katekoliamiinien toksisuuden sydänlihakselle, adrenaliinin aiheuttaman muutoksen solun sisäiseen signalointiin sydänlihaksessa sekä sydänlihasiskemian, joka voi syntyä eri tekijöiden myötä sekä vasemman kammion ulosvirtausesteen.

Sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta takotsubon mekanismina puoltaa muun muassa se, että tyypillisenä etiologisena tekijänä on psyykkinen tai fyysinen stressi, kuten edellä on tarkemmin käsitelty. Lisäksi on havaittu, että tilat, jotka aiheuttavat sydämen sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta, kuten kallonsisäiset tukokset tai vuodot, ovat toisinaan olleet takotsubon taustalla. (Y-Hassan & Tornvall 2018.)

Toisaalta taas on todettu, että takotsubon saaneilla on vähemmän diabetesta, kuin akuutin sepelvaltimotautikohtauksen saaneilla. Tämän on arveltu johtuvan siitä, että diabeteksen myötä syntyvä autonomisen hermoston neuropatia heikentää aivojen ja sydämen välistä hermostollista yhteyttä, mikä estäisi takotsubon syntyä ja toisaalta puhuisi siis sen puolesta, että autonomisen hermoston toiminnalla olisi rooli takotsubon synnyssä. (Tornvall ym. 2016.)

Katekoliamiinit, kuten adrenaliini ja noradrenaliini ovat keskeisiä, kun käsitellään sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta ja katekoliamiineilla on arveltu olevan tekemistä takotsubon syntymisen kanssa. Katekoliamiinipitoisuuksien on havaittu olevan koholla takotsubokohtauksen saaneilla potilailla niin plasmassa, kuin sydänlihaksenkin tasolla (Wittstein ym. 2005 ja Kume ym. 2005). Hiirimalleilla on voitu myös osoittaa, että antamalla hiirelle vahvaa adrenaliiniliuosta, voidaan aiheuttaa saman tyyppinen vasemman kammion liikehäiriö, kuin mikä esiintyy takotsubossa (Paur ym. 2012). Ei ole kuitenkaan saatu täysin selville, millä mekanismeilla korkea katekoliamiinipitoisuus saa aikaan vasemman kammion supistumishäiriön (Pellicia ym. 2017).

On arveltu, että yksi mahdollinen mekanismi takotsubon taustalla on veressä kiertävien katekoliamiinien aiheuttama suora toksisuus sydänlihassoluille, tätä puoltaa esimerkiksi se, että takotsuboa on havaittu olevan potilailla, joilla on jokin veressä kiertävien katekoliamiinien pitoisuutta nostava tila. Toisaalta teoriaa vastaan kuitenkin puhuu se, että kuten aiemminkin on

todettu, takotsubo voi esiintyä myös ilman minkäänlaista etiologista tekijää, kuten stressiä tai muuta katekoliamiinipitoisuutta nostavaa tilaa tai tapahtumaa. (Y-Hassan & Tornvall 2018.)

Katekoliamiiniteoria voisi selittää myös takotsubossa esiintyvät eri liikehäiriöiden muodot, tavallisimmin liikehäiriö tulee kammion kärjen alueelle, mutta toisinaan se voi tulla myös muualle. Liikehäiriön paikka voisi selittyä sillä, että sydänlihaksessa on alueellisia eroja adrenergisten reseptorien tiheydessä. (Y-Hassan ym. 2014.)

Toisaalta on kuitenkin havaittu, että uusiutuvassa takotsubokohtauksessa liikehäiriö voi tulla eri kohtaan, kuin ensimmäisessä takotsubokohtauksessa ja tämä puhuisi sitä vastaan, että adrenergisten reseptorien sijoittumisella ja tiheydellä olisi merkitystä liikehäiriön kehittymiseen ja paikkaan (Ghadri ym. 2018a).

Yksi mahdollisesti takotsubon patofysiologian taustalla vaikuttavista tekijöistä on endoteelin toimintahäiriö (Naegele ym. 2016). Tämä voisi selittää yhteyden stressin ja katekoliamiinien vaikutuksen sekä mikrovaskulaarisen tai epikardiaalisen sepelvaltimospasmin, eli todennäköisten sydämen liikehäiriön patogeneettisten mekanismien, välillä (Naegele ym. 2016). Tällöin syntyisi siis ohimenevä sydänlihaskemia sepelvaltimoiden spasmin vuoksi, mikä selittäisi palautuvan liikehäiriön ja kun toisaalta yksi endoteelin toimintahäiriötä aiheuttava tekijä on estrogeenin puute, voisi se selittää myös sitä, miksi sairastuneet ovat monesti postmenopausaalisia naisia (Pellicia ym. 2017).

Kaiken kaikkiaan sympaattisen hermoston stimulus ja suuri katekoliamiinipitoisuus vaikuttaa olevan kliinisten tutkimusten perusteella varsin keskeisessä osassa takotsubon synnyssä. Tätä tukee myös se, että histologisissa näytteissä, joita on otettu takotsubokohtauksen aikana sekä seurannassa takotsubon jälkeen, on havaittu samanlaisia muutoksia, kuin katekoliamiinien myötä syntyvä kardiotoksisuus aiheuttaa (Nef ym. 2007). Pellicia ym. (2017) ehdottavat katsauksessaan, että todennäköisin mekanismi liikehäiriön synnylle on katekoliamiinien kohononneen pitoisuuden aiheuttama sydänlihaskemia ja mikrovaskulaarinen sepelvaltimospasmi.

Y-Hassanin ja Tornvallin (2018) esittämät kaksi muuta mahdollista patofysiologista mekanismia ovat sydänlihaskemia eri syistä ja vasemman kammion ulosvirtauseste. Iskeemisen mekanismin taustalla on ajateltu olevan monen sepelvaltimon samanaikainen spasmi, sydänlihaksen mikroverenkierron häiriö tai LAD-suonen ohimenevän tukoksen aiheuttama keskeytynyt infarkti. Kuitenkaan spasmia ei ole pystytty osoittamaan läheskään aina takotsubon yhteydessä ja toisaalta terveellä kontrollihenkilöllä on dobutamiinin annon yhteydessä tehty sama löydös.

Mikroverenkierron poikkeavuutta puoltaa se, että vasemman kammion segmentissä, jossa on toimintahäiriö, on havaittu hidastunutta mikroverenkierron virtausta, mutta toisaalta sitäkään ei läheskään aina ole takotsubon yhteydessä voitu osoittaa. Keskeytyneen infarktin mahdollisuutta taas perustellaan sillä, että yhdessä tutkimuksessa on pystytty osoittamaan muutamalla potilailla repeytyntä ateroskleroottista plakkia sepelvaltimoissa sepelvaltimon sisäisellä ultraäänikuvauksella, löydöstä ei kuitenkaan myöhemmissä tutkimuksissa ole voitu toistaa. Vasemman kammion ulosvirtausesteen suhteen taas tiedetään, että sitäkin on takotsubokohtausten yhteydessä esiintynyt, mutta ei kuitenkaan suurimmalla osalla takotsubopotilaista. (Y-Hassan & Tornvall 2018.)

2.4 OIREET

Takotsubokohtauksen tavallisimpia oireita ovat kova, akuutti rintakipu, hengenahdistus, sekä huimaus ja pyörtyminen (Templin ym. 2015). Huonovointisuuttakin voi esiintyä (Parkkonen & Sinisalo 2013). Usein oireet lievittyvät nopeasti (Airaksinen 2016).

Pyörryttävä tunne tai pyörtyminen takotsubon yhteydessä ovat seurausta verenvirtauksen tai -paineen laskusta ja voivat ennakoida vakavampia komplikaatioita, kuten kammioperäisiä rytmihäiriöitä tai jopa sydänpysähdystä. Rintakipupainoitteinen oireisto saattaa esiintyä etenkin takotsubon harvinaiseen fokaaliseen muotoon painottuen. (Medina de Chazal ym. 2018.)

Mielenkiintoista kyllä, etiologisella tekijällä on todettu olevan vaikutusta oireisiin; takotsubossa, jossa on taustalla psyykinen stressitekijä, on todettu olevan todennäköisemmin rintakipua, kuin jos taustalla olisi vakava sairaus. (Song ym. 2012.)

Vaikka takotsubon oirekuva voi olla siis voimakaskin, jopa akuutin ST-nousuinfarktin kaltainen, osa takotsubokohtauksista on kuitenkin oireettomia ja ne paljastuvat oireiden sijasta tutkimustulosten, kuten EKG:n löydösten avulla (Ghadri ym. 2018a).

2.5 EKG-LÖYDÖKSET

Suurimmassa osassa, eli käytännössä yli 95% takotsubokohtauksia, on havaittavissa EKG-muutoksia (Lyon ym. 2015). Tyypillisesti kyseessä on ST-tason muutokset, T-inversio tai QT-ajan

piteneminen, Q-aaltoja ja vasen haarakatkos voi myös näkyä, takotsubon EKG-löydökset siis muistuttavat varsin paljon ST-nousuinfarktia (Ghadri ym. 2018b).

Yleisin löydös on ST-tason muutos ja näistä ST-tason nousu on ehdottomasti ST-tason laskua tavallisempi, ST-tason nousua havaittiin InterTAK-rekisterissä 44 prosentilla, ST-tason laskua taas vain alle kymmenellä prosentilla (Templin ym. 2015).

Yleensä ST-tason nousuja näkyy muun muassa lateraalikytkennöissä ja rintakytkennöissä. Kytkennät, joissa ST-tason nousu näkyy, riippuvat kuitenkin vaurion paikasta. On kuitenkin havaittu, että takotsubolle ei ole tyypillistä, että ST-tason nousut ilmenevät ainoastaan alaseinäkytkennöissä. (Ghadri ym. 2018b.)

Mielenkiintoisesti on todettu myös, että epätyypillisissä takotsubon muodoissa, kuten midventrikulaarisessa tai basaalisessa muodossa, on todettu enemmän ST-tason laskuja, kuin tyypillisessä, eli käytännössä apikaalisessa muodossa. (Ghadri ym. 2016.)

T-inversiot ovat lähes yhtä yleisiä muutoksia EKG:ssä, kuin ST-tason nousutkin, ja ne esiintyvät hyvin pitkälti samoissa kytkennöissä. Toisinaan T-inversiot voivat olla ainoita muutoksia EKG:ssä ja vaikka vasemman kammion liikehäiriö onkin jo ohittunut, ne voivat näkyä vielä joitain kuukausia. (Ghadri ym. 2018b.)

2.6 LABORATORIOLÖYDÖKSET

Useimmiten takotsubon yhteydessä on laboratoriolöydöksiä, jotka muistuttavat akuutin ST-nousuinfarktin (STEMI) yhteydessä havaittuja löydöksiä. Takotsubo vaikuttaa pitoisuutta nostavasti niin sydänlihaksen vauriosta kertoviin merkkiaineisiin, kuin sydänperäiseen BNP:hen ja NT-proBNP:kin. (Kato ym. 2017.)

Sydänlihasvauriosta kertovat troponiini ja kreatiinikinaasi, joista kreatiinikinaasi nousee yleensä vain hieman, mutta troponiinin nousu on verrattavissa ST-nousuinfarktiin. Troponiinin ja kreatiinikinaasin pitoisuusnousu on kuitenkin maltillinen kammion seinämän liikehäiriön laajuuteen nähden eikä nousun suuruus kerro kammion seinämän liikehäiriön laajuudesta. (Templin ym. 2015.)

Takotsubon yhteydessä otetuissa sydänlihasbiopsioissa on havaittu muutoksia, jotka viittaavat ei-apoptoottiseen sydänlihaksen vaurioon, joka taas viittaisi sydänlihaksen vaurion palautuvuuteen ja toisaalta selittäisi troponiinipitoisuuden nousun maltillisuutta suhteutettuna siihen, että liikehäiriö voi olla varsin laaja (Nef ym. 2007).

NT-proBNP:n nousu taas korreloi liikehäiriön laajuuteen ja sen aiheuttaman sydämen systolisen vajaatoiminnan vakavuuteen (Nguyen ym. 2011) ja sen pitoisuus nousee takotsubon myötä yleensä enemmän, kuin se nousisi sydäninfarktin yhteydessä (Ahmed ym. 2012).

Liikehäiriön laajuuden lisäksi NT-proBNP:n nousu vaikuttaisi korreloivan myös CRP:n pitoisuuden nousuun ja sympaattisen hermoston aktivaation tasoon. NT-proBNP palautuu normaalille tasolle varsin hitaasti takotsubon jälkeen, tähän voi mennä jopa kolme kuukautta. (Nguyen ym. 2011.) NT-proBNP-pitoisuus on useimmiten takotsubon yhteydessä koholla ja mikäli NT-proBNP:n huippupitoisuus on matala, saattaa se viitata parempaan ennusteeseen takotsubokohtauksessa. NT-proBNP:n ja BNP:n on ajateltu olevan mahdollisesti jopa hyödyllisempiä diagnostisesta näkökulmasta, kuin troponiinin, NT-proBNP:n mittaaminen lieneekin olevan hyödyllistä takotsuboa epäiltäessä (Lyon ym. 2016).

Edellä mainitut laboratoriomarkkerit eivät ole ainoita, joiden on todettu nousevan takotsubon yhteydessä ja tätä pyritään hyödyntämään sydäninfarktin ja takotsubon erottamisessa toisistaan. Lupaavimpia tämän suhteen ovat tällä hetkellä mikroRNA:han liittyvät menetelmät (Kato ym. 2017).

2.7 KUVANTAMINEN

Kuvantaminen takotsubokohtauksessa tähtää takotsubon varmistamiseen ja ennen kaikkea akuutin sepelvaltimotautikohtauksen poissulkuun, toisinaan erotusdiagnostiikan kohteena voi olla myös myokardiitti. Käytettyjä kuvantamismenetelmiä ovat sepelvaltimoiden angiografia ja vasemman kammion varjoainokuvaus, sepelvaltimoiden tietokonekuvaus, isotooppikuvaukset, transtorakaalinen sydämen ultraäänitutkimus ja toisinaan myös myokardiitin poissulkuun sydämen magneettikuvaus. (Ghadri ym. 2018b.)

Potilaaseen kajoamaton tutkimusvaihtoehto, jonka perusteella voidaan epäillä takotsubokohtausta, on sydämen transtorakaalinen ultraäänitutkimus. Tutkimuksessa takotsubon aikana voidaan havainnoida vasemman kammion supistumista ja nähdä liikehäiriö, joka ei noudata mitään tiettyä suonitusaluetta, mutta voi olla varsin laaja. Ultraäänien avulla voidaan jo nähdä, millainen anatominen variantti takotsubokohtauksesta on kyseessä ja myöhemmin ultraääntä voi hyödyntää

muutoksen palautuvuuden seurannassa. Ultraääni näyttää käytännössä kaikki takotsubon akuutit komplikaatiot, kuten trombin muodostuksen, vasemman kammion seinämän repeämisen ja vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtautumisen sekä mitraaliläppävuodon. (Kato ym. 2017.)

Sydäninfarktin poissulkemisen on takotsubon yhteydessä aina oleellista, joten sepelvaltimoiden angiografia tärkeä sekä käytännössä ainoa tutkimus, jonka perusteella akuutti sepelvaltimotautikohtaus voidaan lähes varmasti poissulkea. Yleisin löydös sepelvaltimoiden angiografiassa takotsubon aikana ovat avoimet sepelvaltimot ilman sepelvaltimotautia, keskimäärin noin 10%:lla on kuitenkin havaittu löytyvän sepelvaltimotautia tässä yhteydessä ja tällöin on oleellista arvioida, johtuuko oireisto takotsubosta vai sepelvaltimotaudista. (Lyon ym. 2016.)

Vasemman kammion varjoainokuvaus suoritetaan, mikäli oirekuva ei selity sepelvaltimotaudilla ja ultraäänitutkimuksessa ei ole saatu riittävän selvää löydöstä takotsubon aiheuttamasta liikehäiriöstä. Tällöin viimeistään havaitaan kammion seinämän liikehäiriö, jonka paikka siis riippuu takotsubon anatomisesta variantista. (Lyon ym. 2016.)

Sydämen oikea kammio ja siihen ulottuva liikehäiriö näkyvät hyvin magneettikuvassa ja magneettikuva saattaa havaita paremmin etenkin trombin kehittymisen vasemman kammion kärkeen (Kato ym. 2017). Lyon ym. (2016) jopa suosittelevat, että magnettikuvaus voitaisiin tehdä kaikille potilaille seitsemän päivän sisällä takotsubokohtauksesta, mikäli magneettikuvauksen saatavuus on hyvä.

2.8 TAKOTSUBON ANATOMISET VARIANTIT JA LUOKITTELU

Takotsubossa on siis kyse sydämen, lähes aina vasemman kammion, liikehäiriöstä. Tämä liikehäiriö voi tulla eri kohtiin kammiota ja sen perusteella takotsubo voidaan jaotella eri tyypeihin. Templin ym. (2015) tutkimuksessa apikaalinen liikehäiriö on ollut ehdottomasti yleisin, noin 80% tapauksista, midventrikulaarinen häiriö toiseksi yleisin, hieman vajaa 15% tapauksista, ja huomattavasti harvinaisempia ovat olleet basaalinen ja fokaalinen liikehäiriö, joiden molempien määrä oli suurin piirtein 2% tapauksista.

Harvinaisia muotoja liikehäiriöstä ovat myös molemmat kammiot kattava liikehäiriö sekä ainoastaan oikeaan kammioon painottuva liikehäiriö. (Medina de Chazal ym. 2018.)

On havaittu, että takotsubon variantilla on yhteys siihen, minkä tyyppinen potilas sen saa. Epätavallisempia varianteja, eli käytännössä muita, kuin apikaalista muotoa, on todettu esiintyvän enemmän potilailla, joilla on enemmän neurologisia sairauksia ja jotka ovat nuorempia. (Ghadri ym. 2016.)

Eri varianteilla on vaikutusta siihen, millaisia komplikaatioita takotsubosta seuraa. Apikaalisessa muodossa voi tyypillisesti seurata LVOTO-tilanne eli vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtautumista ja riski trombin muodostukselle supistumattomaan kammion kärkeen.

Midventrikulaarisessa muodossa esiintyy tyypillisesti sydämen vajaatoimintaa ja harvinainen biventrikulaarinen muoto voi olla hemodynamiikan kannalta kaikkein katastrofaalisin ja johtaa helposti jopa kardiogeeniseen shokkiin. Toisaalta taas vaikeat hemodynamiikan ongelmat ovat basaalisessa muodossa harvinaisempia. (Medina de Chazal ym. 2018.)

Takotsubokohtauksia voidaan myös jaotella sen mukaan, onko takotsubo potilaan syy hakeutua hoitoon, jolloin kyse on primäärisestä takotsubosta. Sekundäärisessä muodossa potilas saa takotsubon ollessaan jo hoidossa jonkin muun asian takia. Tällä on väliä etenkin hoidon toteutumisen kannalta, sekundäärinen muoto jää helposti huomaamatta. (Medina de Chazal ym. 2018.)

2.9 HOITO

Varsinaista hoitoa, joka hoitaisi kammion liikehäiriön, ei ole. Randomoituja kliinisiä tutkimuksia hoidosta ei myöskään ole, joten hoito on pääasiassa kliiniseen kokemukseen ja asiaan perehtyneiden lääkäreiden yhteisymmärrykseen perustuvaa (Ghadri ym. 2018b).

Alkuvaiheen hoito perustuu lähinnä takotsubon oireilun vaikeusasteeseen ja seurausten sekä mahdollisten komplikaatioiden hoitoon, mikä myös ohjaa hoitoa. Ghadrin ym. (2018)

Takotsubokonsensus-katsausartikkelin toisessa osassa suositellaan vähintäänkin seuranta kardiologisessa yksikössä kahden vuorokauden ajan, lisäksi artikkelissa mainitaan akuuttivaiheeseen muutama suositeltu lääke tilanteesta riippuen ja lisäksi lääkkeitä, joita ei tulisi käyttää.

Inotroopit, jotka ovat samanaikaisesti katekoliaamiineja, saattavat aiheuttaa tai pahentaa vasemman kammion liikehäiriötä (Arias ym. 2011). Tästä poikkeus on kuitenkin inotrooppi levosimendaani,

joka ei ole katekoliamiini, levosimendaania voisi siis mahdollisesti käyttää turvallisena inotrooppina takotsubon yhteydessä (Santoro ym. 2013).

Inotrooppisten lääkkeiden käyttöä on siis todennäköisesti syytä välttää akuuttivaiheessa, paitsi levosimendaania, jota voidaan käyttää, jos sydämen pumppausfunktio on erittäin huono. Akuuttivaiheessa voi harkita ACE-estäjän/ATR-salpaajan sekä beetasalpaajan aloitusta. Beetasalpaajat saattavat parantaa LVOTO-tilannetta (vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma) mutta toisaalta niitä ei pidä käyttää, mikäli syke ja verenpaine ovat matalat ja esiintyy vaikeaa vajaatoimintaa. Jos potilaalle on kehittynyt sydämen vajaatoimintaa tai nesteilyä keuhkoihin, voi harkita lisäksi diureetteja ja nitroglyseridiä, mutta nämä ovat kuitenkin vasta-aiheisia, mikäli potilaalla on LVOTO. LVOTO-tilanteessa tuolloin hyödynnetään laskimoon annettavaa nesteytystä ja lyhytvaikutteista beetasalpaajaa. Hemodynaamisesti hyvin epävakaaan potilaan hoitopaikka on teho-osasto. Sydämen pumppaustoiminnan pettäessä voidaan harkita jopa kammioiden toimintaa tukevaa tukipumppua. (Ghadri ym. 2018b.)

Rytmihäiriöiden suhteen lääkkeitä suositeltu on lähinnä beetasalpaaja ja AV-blokkia voidaan hoitaa väliaikaisella tahdistimella. QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tulee välttää.

Verisuonitukosten muodostumisen estoon käytetään antikoagulantteja, kuten hepariinia tai suoria antikoagulantteja (NOAC), antikoagulaatiohoito on tarpeellista, mikäli ejektiofraktio on alle 30% ja on voimakasta vasemman kammion kärjen liikehäiriötä. (Ghadri ym. 2018b.)

Pitkäaikaishoidon kannalta ennustetta parantavaa vaikutusta vuoden seurannassa todettu olevan ACE-estäjillä ja ATR-salpaajilla, niitä käyttäneillä on todettu olleen vähemmän takotsubon uusiutumista. Beetasalpaajista taas ei ollut hyötyä uusiutumisten estossa. (Templin ym. 2015.)

Mikäli potilaalla on sepelvaltimotautia, suositellaan hoidoksi lisäksi aspiriinia ja statiinia.

Takotsubon uusiutumisen estoon voidaan naisille harkita myös hormonikorvaushoitoa. (Ghadri ym. 2018b.)

3. YHTEENVETO

Takotsubossa on kyse sydämen liikehäiriöstä, joka toisinaan syntyy laukaisevan tekijän, kuten voimakkaan järkytyksen tai fyysisen rasituksen seurauksena. Varmuutta liikehäiriön

syntymekanismista ei ole, mutta todennäköisesti sympaattisella hermostolla ja katekoliamiineilla on siihen vaikutusta. Liikehäiriö voi syntyä eri kohtiin sydänlihasta, mutta yleisimmin vasemman kammion kärkeen. Oireina on yleensä rintakipua, toisinaan myös esimerkiksi hengenahdistusta. Löydöksinä potilailla on EKG-muutoksia ja laboratoriotutkimuksissa sydänlihaskuvauksesta kertovien merkkiaineiden nousua. Tyypillinen EKG-löydös on ST-tason nousu, toisinaan on kuitenkin myös ST-tason laskuja ja T-inversioita. EKG:n ja laboratoriotutkimusten lisäksi potilaasta yleensä tutkitaan ainakin sydämen transtorakaalinen ultraääni ja erotusdiagnostiikkana sydäninfarktiin sepelvaltimoiden angiografia.

Varsinaista hoitoa liikehäiriöön ei ole ja hoito on oireiden ja löydösten mukaista, tarvittaessa esimerkiksi instabiilin hemodynamiikan tukemista. Takotsubon uusiutumisen estossa ACE-estäjistä ja ATR-salpaajista saattaa olla hyötyä.

4. SELVITYS OMAN TUTKIMUKSEN OSUUDESTA

4.1 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää peruspiirteitä Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2012-2018 hoidetuista takotsubo -potilaista ottaen huomioon potilaiden lähtötilanteen, takotsuboon liittyvät oireet, löydökset ja seuranta-aikana esiintyneet kardiovaskulaarisairaudet, kuolemat sekä takotsubon uusiutuminen. Lisäksi paneudutaan hieman tarkemmin takotsubon anatomisen variantin ja potilaan muiden piirteiden väliseen yhteyteen.

4.2. AINEISTON KERÄYS

Keräsin aineiston oman tutkimukseni osuuteen osana InterTAK -takotsuborekisterin aineiston keruuta. Aineistoni kattaa 29 Turun Yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2012-2018 hoidettua potilasta, joilla on todettu olleen takotsubo ja merkitty sairaskertomusjärjestelmään diagnoosikoodi I21.9. Kyseessä on retrospektiivinen rekisteritutkimus, jossa käytiin yksitellen läpi potilaiden sähköiset sairaskertomukset ja tietojen keräämiseen käytettiin järjestelmällistä tietojenkeruulomaketta. Tietojen keruu tapahtui vuoden 2019 alussa, joka on samalla ollut tutkimuksen seurannan päättymishetki.

5. TUTKIMUKSEN TULOKSET

Tutkimusaineistoon sisällytettiin yhteensä 29 potilasta, joista 96,6 % (n=28) oli naisia ja 3,4 % (n=1) miehiä. Potilaiden keski-ikä oli takotsuboon sairastumisen hetkellä 69,7 vuotta aineiston nuorimman potilaan ollessa 49-vuotias ja vanhimman 90-vuotias. 13,8 % (n=4) potilaista oli tapahtumahetkellä alle 60-vuotiaita.

Yksikään aineiston potilas ei saanut sairaalahoidon aikana takotsuboon liittyvää komplikaatiota, joutunut tehohoitoon tai menehtynyt.

5.1 PERUSSAIRAUDET

Aineistosta 20,7 % (n=6) ei ollut lainkaan tiedossa olevia perussairauksia takotsuboon sairastumisen hetkellä. Yleisin perussairaus oli verenpainetauti, jota oli 48,3 % (n=14) aineiston potilaista, seuraavaksi yleisin hyperkolesterolemia, jota oli 24,1 % (n=7) potilaista ja diabetes, jota oli 20,7 % (n=6) potilaista. Kahdella potilaalla oli ennestään tiedossa sepelvaltimotauti ja he olivat myös sairastaneet sydäninfarktin, lisäksi kahdella oli sydämen vajaatoimintaa ennestään.

Psykiatrisia sairauksia oli aineistossa yhteensä 13,8 % (n=4) potilaista, joista kolmella oli kyseessä depressio ja yhdellä bipolaarihäiriö.

Neurologisia sairauksia oli yhteensä 20,7 % (n=6) potilaista, johon sisältyy kolme potilasta, joilla oli epilepsia, kaksi potilasta joilla oli ollut aivoverenkiertohäiriö tai TIA-kohtaus sekä yksi potilas, jolla oli migreeni.

Hypotyreoosia esiintyi 13,8 % (n=4) potilaista ja keuhkohtaumatautia 6,9 % (n=2) potilaista.

Obeeseja oli 13,8% (n=4) aineiston potilaista.

5.2 TAKOTSUBOKOHTAUKSEN ETIOLOGIA

Takotsubokohtausta edeltävät tekijät jaoteltiin aineistossa psyykkisiin ja fyysisiin tekijöihin.

Kaikkiaan 55,2 % (n=16) aineiston potilaista oli taustalla tiedossa oleva etiologinen tekijä, näistä psyykkiset tekijät olivat yleisempiä, niitä esiintyi 31,0 % (n=9) aineiston potilaista. Fyysinen tekijä

ilmeni 24,10 % (n=7) aineiston potilaista. Toisaalta kuitenkin siis 44,8 % (n=13) potilaista ei löytynyt taustalta lainkaan etiologista tekijää, joka olisi voinut takotsubokohtauksen laukaista. Aineistossa ilmeni psyykkisinä tekijöinä esimerkiksi puolison joutuminen teho-osastolle, ristiriitatilanne perheenjäsenen kanssa ja puheen pitäminen. Fyysisinä tekijöinä taas oli muun muassa tanssiminen, hiihtäminen ja lihaskuntotesti. Psyykkisinä tekijöinä ei tullut tässä aineistossa ilmi yhtään positiivista tekijää.

5.3 OIREET

72,4 % (n=21) potilaista rintakipu oli pääoireena, näistä 76,2 % (n=16) oli CCS-luokituksessa tasoa IV ja loput tasoa III. 10,3 % (n=3) potilaista oli oireena ainoastaan merkittävää hengenahdistusta ja 6,9 % (n=2) potilaista oli sekä hengenahdistusta että rintakipua.

5.4 SYDÄNLIHASVAURION MERKKIAINEET

Troponiini-T (viitearvo < 14 ng/l) oli mitattu sairaalan tullessa kaikilta, paitsi yhdeltä aineiston potilaalta, jolta se oli mitattu vasta 12-24h sairaalaan saapumisen jälkeen. Sairaalaan tullessa troponiinitaso oli koholla jokaisella potilaalla, jolta se mitattiin. Keskiarvo troponiinipitoisuudelle oli 321 ng/l. Tasossa oli kuitenkin suurta vaihtelua, alimmillaan troponiini oli sairaalaan tullessa 20 ng/l ja korkeimmillaan 1093 ng/l. Potilaista 17,2 % (n=5) troponiinitaso oli alle 100 ng/l sairaalaan tullessa.

Kreatiinikinaasi oli mitattu 17,2 % (n=5) potilaista, sen keskiarvo oli 273 U/l (viitearvo naiset 35-210 U/l). Potilaiden, joilta kreatiinikinaasi oli mitattu, troponiinitason keskiarvo oli 353 ng/l.

5.5 KUVANTAMINEN

Kaikille aineiston potilailla yhtä lukuun ottamatta tehtiin tulovaiheessa sydämen ultraäänikuvaus, joka paljasti liikehäiriön. Kaikille potilaille tehtiin sepelvaltimoiden angiografia, jonka tuloksena 37,9 % (n=11) potilaista löytyi sepelvaltimoista ateroskleroosia. ainoastaan kahdella näistä potilaista se oli ennestään tiedossa. Yhdeltäkään potilaalta ei löytynyt sepelvaltimon tukkivaa ahtaumaa.

5.6 TAKOTSUBON ANATOMINEN VARIANTTI

Aineistossa ilmenee ainoastaan kahta takotsubon anatomista varianttia, apikaalista ja midventrikulaarista muotoa, oikean kammion liikehäiriötä ei havaittu lainkaan. Apikaalinen on varianteista selvästi yleisempi ollen 75,9 % (n=22) potilaista. Midventrikulaarista muotoa esiintyi 24,1 % (n=7) potilaista. Potilaiden, joilla oli midventrikulaarinen muoto, keski-ikä sairastumishetkellä oli 59,9 vuotta, apikaalisen muodon saaneilla keski-ikä oli 72,9 vuotta. Verratessa potilaiden perussairauksia ja takotsubon varianttia, oli midventrikulaarisen muodon joukossa 28,6 % (n=2) potilaista neurologinen perussairaus, kun taas apikaalisen variantin joukossa vastaava lukema on 18,2 % (n=4). Psykiatristen sairauksien suhteen midventrikulaarisen variantin joukossa psykiatrisia sairauksia oli myös 28,6 % (n=2) ja apikaalisen variantin joukossa 4,5 % (n=1).

Verrattaessa takotsubon varianttia ja potilailta sairaalaan tullessa mitattua troponiinitasoa, on midventrikulaarisen variantin joukossa troponiinitason keskiarvo 130 ng/l ja apikaalisen variantin joukossa 356 ng/l.

5.7 LÄÄKITYS

Aineistossa selvitettiin potilaiden lääkitystä takotsubon tapahtumahetkellä ja sairaalasta kotiutuessa. Huomioidut lääkkeet olivat ATR-salpaajat/ACE-estäjät, beetasalpaajat, aspiriini, varfariini, statiinit, klopidogreeli, masennuslääkitys, anti epileptit, neuroleptit, bentsodiatsepiinit, dopamiiniagonistit, asetylikoliiniesteraasi-inhibiittorit, dekarboksylaasi-inhibiittorit ja antikolinergit.

Aineiston potilaista 34,5 % (n=10) oli sellaisia, joilla ei ollut lainkaan yllämainittuja lääkityksiä käytössä takotsubon tapahtumahetkellä. Sairaalaan kotiutuessa kaikilla potilailla oli kuitenkin ainakin yksi lääke käytössä, kaikkiaan siis 82,8 % (n=24) sai kotiutumisen yhteydessä vähintään yhden uuden lääkkeen käyttöönsä.

Tapahtumahetkellä 41,4 % (n=12) oli käytössä ACE-estäjä tai ATR-salpaaja. Beetasalpaaja oli käytössä 24,1 % (n=7) potilaista, samoin aspiriini. Kotiutuessa sairaalasta ACE-estäjä tai ATR-salpaaja oli käytössä 82,8 % (n=24) potilaista ja beetasalpaaja 93,1 % (n=27) potilaista. Aspiriini oli käytössä kotiutuessa 65,5 % (n=19) potilaista.

ACE-estäjä tai ATR-salpaaja aloitettiin uutena lääkkeenä 41,4 % (n=12) potilaista, beetasalpaaja taas 69,0 % (n=20) potilaista. Aspiriini aloitettiin 41,4 % (n=12) potilaista. Aspiriinin kanssa kotiutuvista 81,8 % (n=9) oli sellaisia, joilla oli todettu sepelvaltimotauti.

Statiini oli aluksi käytössä 20,7 % (n=6) potilaista ja sairaalasta kotiutuessa 41,4 % (n=12) potilaista, se oli siis aloitettu uutena 20,7 % (n=6) potilaista. Statiinin kanssa kotiutuvista 58,3 % (n=7) potilaista oli todettu sepelvaltimotauti.

Muita edellä listattuja lääkkeitä oli yksittäisillä potilailla perussairauksien mukaisesti, eikä niihin tehty muutoksia sairaalassa olon aikana.

5.8 SEURANTA

Seurannassa kaikkiaan 20,7 % (n=6) potilaista sai seurantaan kuuluvan tapahtuman. 13,8 % (n=4) potilaista kuoli seurannan aikana, näistä yksi oli sydänperäinen kuolema. Keskimäärin kuolema ilmeni 2,5 vuotta takotsubokohtauksen jälkeen. Aineistossa yhdellä potilaalla takotsubo uusiutui seuranta-aikana, uusiutuma ilmeni kaksi vuotta ensimmäisen takotsubokohtauksen jälkeen. Yhdellä potilaalla ilmeni seuranta-aikana aivoverenkierron häiriö. Aineistossa ei ollut potilaita, jotka olisivat seuranta-aikana saaneet sydäninfarktin, joutuneet sepelvaltimotoimenpiteeseen tai ohitusleikkaukseen.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämä tutkimus osoittaa, että Turun yliopistollisessa keskussairaalassa hoidetut takotsubopotilaat vastaavat varsin hyvin kirjallisuudessa esitettyjä takotsubon tyyppiipiirteitä. Tyyppipotilas on yli 60-vuotias nainen (Parkkonen & Sinisalo 2013) ja niin tässäkin aineistossa potilaiden keski-ikä ollessa hieman vajaa 70 vuotta ja suurimman osan potilaista ollessa yli 60-vuotiaita. Lisäksi kaikki potilaat, yhtä lukuun ottamatta, olivat naisia. Tässä aineistossa miehiä oli hieman keskimääräistä vähemmän, kun ottaa huomioon, että on arveltu jopa kymmenesosan takotsubopotilaista olevan miehiä (Templin ym. 2015).

Potilaista noin yksi viidesosa oli perusterveitä takotsuboon sairastuessaan. Ilmenneet sairaudet olivat pääasiassa yleisiä kansansairauksia, kuten verenpainetauti ja tyyppin II diabetesta.

Sepelvaltimotautia oli ennestään todettu ainoastaan kahdella, jotka olivat myös sairastaneet sydäninfarktin. Aineistossa hieman yli kolmasosalla oli psykiatrinen tai neurologinen sairaus, mikä on hieman vähemmän, kuin kirjallisuudessa on arvioitu takotsubopotilailla olevan. Templin ym. (2015) ovat todenneet, että psykiatrinen tai neurologinen sairaus olisi noin 55 % takotsubopotilaista.

Etiologisen tekijä on arvioitu olevan taustalla noin kahdella kolmasosalla takotsuboon sairastuneista (Parkkonen & Sinisalo 2013). Tämä tutkimus osoittaa, että etiologinen tekijä ilmeni hieman yli puolella potilaista, eli aavistuksen vähemmän, kuin kirjallisuudessa on arveltu. Tässä aineistossa myös psyykinen etiologinen tekijä oli hieman yleisempi, kuin fyysinen, mutta ero ei ollut kovin suuri. Templin ym. (2015) sai vastakkaisen tuloksen, on myös todettu, että fyysinen tekijä olisi useammin takotsubon taustalla miehillä. Nyt aineistossa oli kuitenkin ainoastaan yksi miespotilas, joskin hänellä oli fyysinen tekijä takotsubon taustalla.

Yleisimpänä oireena oli rintakipu, joko levossa tai pienessäkin rasituksessa tuntuva, tämän tutkimuksen perusteella rintakipua ilmenee kuitenkin vain hieman yli 70 prosentilla potilaista. Pienellä osalla takotsubo ilmeni rintakivun sijasta hengenahdistuksena ja muutamalla ilmeni sekä rintakipua että hengenahdistusta. Loput ovat hakeutuneet hoitoon ilmeisesti muiden oireiden, kuten epämääräisemmän rintatuntemuksen, perusteella.

Tämä tutkimus osoittaa, että sydänlihaksen vauriosta kertova merkkiaine troponiini oli koholla kaikilla potilailla, suurimmalla osalla koholla olo oli merkittävää, mutta troponiinitasossa variaatio oli suurta, kun verrattiin päivystykseen tullessa mitattua troponiinitasoa potilaiden välillä. Troponiipitoisuuden nousun on todettu kirjallisuudessakin olevan tyypillistä takotsubolle, joskaan aina kaikilla takotsubopotilailla ei ole troponiinin nousua havaittu (Templin ym. 2015). Kreatiiniкинаasi oli mitattu vain vajaalta kuudesosalta potilaista, mutta tuloksista on havaittavissa, että se oli vähemmän koholla, kuin vastaavilla potilailla oli troponiiniarvo. Tämä on linjassa myös kirjallisuuden kanssa, jossa kreatiiniкинаasin on todettu takotsubon yhteydessä yleensä nousevan vain hieman troponiiniin verrattuna (Templin ym. 2015).

Anatomisen variantin suhteen tässä tutkimuksessa, kuten tyypillisestikin, apikaalinen variantti oli ehdottomasti yleisin ja midventrikulaarista varianttia harvinaisempia variantteja ei ilmennyt lainkaan, mikä toki aineiston pieni koko huomioon ottaen ei ole poikkeavaa.

Tämä tutkimus osoittaa myös kirjallisuudessa esiintyneen havainnon, että muun variantin, kuin apikaalisen, saaneet potilaat ovat keskimäärin nuorempia (Ghadri ym. 2016). Midventrikulaarisen variantin saaneiden keski-ikä oli lähes 13 vuotta alempi, kuin apikaalisen variantin saaneilla. Mielenkiintoisesti midventrikulaarin variantin saaneiden joukossa oli myös suhteellisesti enemmän psykiatrisesti tai neurologisesti sairaita potilaita, kuin apikaalisen variantin saaneiden joukossa. Neurologisesti sairailta potilailta tiedetään kirjallisuudessa olevan enemmän epätyypillisiä takotsubon muotoja (Ghadri ym. 2016).

Midventrikulaarisen variantin saaneiden joukossa troponiinitason keskiarvo oli jopa hieman yli 200 ng/l matalampi, kuin apikaalisen variantin saaneiden joukossa. Tämä voisi mahdollisesti selittyä liikehäiriön laajuudella, joskin Templin ym. (2015) mukaan takotsubossa troponiinipitoisuudet ovat kauttaaltaan matalat liikehäiriön laajuuteen nähden eikä liikehäiriön laajuus siis selittäisi troponiinipitoisuuden vaihtelua.

Aineiston potilailta sairaalaan tullessa käytössä olleet lääkitykset kuvasivat potilaiden perussairauksia, verenpainetauti oli yleisin perussairaus ja ACE-estäjät/ATR-salpaajat yleisin käytössä ollut lääke. Kaikille potilaille aloitettiin takotsubon myötä jokin lääke, mutta yksikään lääke ei ollut sellainen, joka olisi sairaalasta kotiutuessa ollut kaikilla käytössä.

Yleisin takotsubon myötä uutena aloitettu lääke oli beetasalpaaja, joka aloitettiin noin kahdelle kolmasosalle potilaista ja oli ehdottomasti yleisin lääke kotiutuessa, vaikka ilmeisesti siitä ei ole hyötyä uusiutumisen estossa (Templin ym. 2015). ACE-estäjien/ATR-salpaajien, joista saattaa olla hyötyä takotsubon uusiutumisen estossa (Templin ym. 2015), käyttäjien määrä kaksinkertaistui ja sellainen oli käytössä suurimmalla osalla kotiutuessa. Tässä aineistossa oli yksi potilas, jonka takotsubo uusiutui, hänellä oli ensimmäisen episodin jälkeen käytössä sekä beetasalpaaja, että ACE-estäjä/ATR-salpaaja.

Aspiriini oli käytössä yli puolella potilaista kotiutuessa. ja sitä aloitettiin kotiutessa myös potilaille, joilla ei ollut sepelvaltimotautia.

Tämän tutkimuksen havainnot lääkityksistä kuvaavat takotsubon hoitokäytäntöjä ja sitä, että varmaa tietoa parhaasta hoidosta ei ole eikä varsinaista hoitoa liikehäiriöön ole lainkaan.

Tämän tutkimuksen perusteella takotsubon uusiutuminen näyttäisi olevan varsin harvinaista. Seuranta-aikana kuitenkin noin viidesosa sai jonkin seurantaan kuuluvan tapahtuman. Kuolemia oli tapahtumista eniten, mutta vain yksi niistä oli todettu sydänperäiseksi, joten voisi ajatella, ettei

kuolemilla välttämättä ole ollut yhteyttä takotsubon sairastamiseen. Kuolemat eivät myöskään ole tapahtuneet välittömästi takotsubon jälkeen, vaan keskimäärin yli kaksi vuotta myöhemmin.

Tässä tutkimuksessa heikkoutena on ehdottomasti aineiston varsin pieni koko, ainoastaan 29 potilasta, joten aineisto ei välttämättä kuvaa kovin laajasti takotsuboon sairastuneita. Toisaalta tutkimuksen tarkoituksena on ollut selvittää Turun yliopistollisessa keskussairaalassa hoidettujen takotsubopotilaiden piirteitä valittujen tekijöiden suhteen. Kyseessä on retrospektiivinen rekisteritutkimus, joten aineiston kerääminen on perustunut potilasasiakirjamerkintöihin, jotka saattavat olla osin puutteellisia esimerkiksi perussairauksien tai lääkityksien merkinnän suhteen ja toisaalta kaikille potilaille ei välttämättä ole tehty samoja tutkimuksia.

Tutkimuksen seuranta-aika myös vaihteli eri potilaiden välillä sairastumsajankohdasta riippuen, tämän myötä on luonnollisesti mahdollista, että osa potilaista on saanut seurantaan kuuluvan tapahtuman seurannan heidän kohdallaan jo päätyttyä.

7. LOPPUPÄÄTELMÄT

Takotsubo on pääasiassa yli 60-vuotiaiden naisten sairaus, jolle yli puolessa tapauksista löytyy selittävä etiologinen tekijä. Yleisin oire on rintakipu ja tyypillisesti löydöksenä sydänlihaskvauriosta kertovien laboratoriotulosten arvojen nousu. Useimmiten takotsubon liikehäiriö kehittyy sydämen vasemman kammion kärkeen, mutta toisinaan esimerkiksi hieman nuoremmilla potilailla saattaa liikehäiriö kehittyä vasemman kammion keskivaiheille. Varsinaista hoitoa liikehäiriölle ei ole, mutta toisaalta takotsubo ei juuri johda kuolemaan ja sen uusiutuminenkaan ei ole kovin yleistä.

LÄHTEET

Ahmed, KA., Madhavan, M., Prasad, A. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2012;23:259–64.

Airaksinen, KEJ. Särkynyt sydän – tunnekuohut sydänkohtauksen syynä. *Erikoislääkäri* 2016;26:104-106

Arias, AM., Oberti, PF., Pizarro, R., Falconi, ML., de Arenaza, DP., Zeffiro S., Cagide, AM. Dobutamine-precipitated Takotsubo cardiomyopathy mimicking acute myocardial infarction: a multimodality image approach. *Circulation* 2011;124:312–315.

Delmas, C., Lairez, O., Mulin, E., Delmas, T., Boudou, N., Dumonteil, N., Biendel-Picquet, C., Roncalli, J., Elbaz, M., Galinier, M., Carrie, D. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with Tako-Tsubo cardiomyopathy – new physiopathological hypothesis. *Circ J* 2013;77:175-180

Ghadri, JR., Sarcon, A., Diekmann, J., Bataiosu, DR., Cammann, VL., Jurisic, S., Napp, LC., Jaguszewski, M., Scherff, F., Brugger, P., Jancke, L., Seifert, B., Bax, JJ., Ruschitzka, F., Luscher, TF., Templin, C. InterTAK Co-investigators. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37: 2823–2829

Ghadri, JR., Wittstein, I., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, YJ., Cammann, VL., Crea, F., Galiuto, L., Desmet, W., Yoshida, T., Manfredini, R., Eitel, I., Kosuge, M., Nef, HM., Deshmukh, A., Lerman, A., Bossone, E., Citro, R., Ueyama, T., Corrado, D., Kurisu, S., Ruschitzka, F., Winchester, D., Lyon, AR., Omerovic, E., Bax, JJ., Meimoun, P., Tarantini, G., Rihal, G., Y.-Hassan, S., Migliore, F., Horowitz, JD., Shimokawa, H., Luscher, TF., Templin, C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal* 2018;39,:2032–2046 a

Ghadri, JR., Wittstein, I., Prasad, A., Sharkey, S., Dote, K., Akashi, YJ., Cammann, VL., Crea, F., Galiuto, L., Desmet, W., Yoshida, T., Manfredini, R., Eitel, I., Kosuge, M., Nef, HM., Deshmukh, A., Lerman, A., Bossone, E., Citro, R., Ueyama, T., Corrado, D., Kurisu, S., Ruschitzka, F., Winchester, D., Lyon, AR., Omerovic, E., Bax, JJ., Meimoun, P., Tarantini, G., Rihal, G., Y.-Hassan, S., Migliore, F., Horowitz, JD., Shimokawa, H., Luscher, TF.,

Templin, C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *European Heart Journal* (2018) 39, 2047–2062 b

Ghadri, JR., Cammann, VL., Napp, LC., Jurisic, S., Diekmann, J., Bataiosu, DR., Seifer, t B., Jaguszewski, M., Sarcon, A., Neumann, CA., Geyer, V., Prasad, A., Bax, JJ., Ruschitzka, F., Luscher, TF., Templin, C. International Takotsubo Registry. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo: data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:335-341

Kato, K., Lyon, AR., Ghadri, JR., Templin, C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;103:1461–1469

Kume, T., Akasaka, T., Kawamoto, T., Yoshitani, H., Watanabe, N., Neishi, Y., Wada, N., Yoshida, K. Assessment of coronary microcirculation in patients with Takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J.* 2005;69:934–939.

Lyon, AR., Bossone, E., Schneider, B., Sechtem, U., Citro, R., Underwood, SR., Sheppard, MN., Figtree, GA., Parodi, G., Akashi, YJ., Ruschitzka, F., Filippatos, G., Mebazaa, A., Omerovic, E. 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;18:8–27.

Medina de Chazal H., Del Buono MG., Keyser-Marcus L., Ma L., Moeller FG., Berrocal D., Abbate A. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment. *Journal of the American College of cardiology.* 2018;(72)16:1955–71

Naegele, M., Flammer, AJ., Enseleit, F., Roas, S., Frank, M., Hirt, A., Kaiser, P., Cantatore, S., Templin, C., Fröhlich, G., Romanens, M., Lüscher, TF., Ruschitzka, F., Noll, G., Sudano, I. Endothelial function and sympathetic nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;224:226–230.

Nef, HM., Möllmann, H., Kostin, S., Troidl, C., Voss, S., Weber, M., Dill, T., Rolf, A., Brandt, R., Hamm, CW., Elsässer, A. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007;28:2456–2464.

Nguyen, TH., Neil, CJ., Sverdlov, AL., Mahadavan, G., Chirkov, YY., Kucia, AM., Stansborough, J., Beltrame, JF., Selvanayagam, JB., Zeitz, CJ., Struthers, AD., Frenneaux, MP., Horowitz, JD. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in Takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011;108:1316–1321.

Otilio, JK., Harris, JK., Tuuri, R. A 6-year-old girl with undiagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis and takotsubo cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2014;30:561-565

Parkkonen, O., Sinisalo, J. Takotsubokardiomyopia. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2013;129(14):1468-75

Pellicia, F., Kaski, JC., Crea, F., Camici, PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2017;135:2426–2441.

Paur, H., Wright, PT., Sikkil, MB., Tranter, MH., Mansfield, C., O’Gara, P., Stuckey, DJ., Nikolaev, VO., Diakonov, I., Pannell, L., Gong, H., Sun, H., Peters, NS., Petrou, M., Zheng, Z., Gorelik, J., Lyon, AR., Harding, SE. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression. *Circulation* 2012;126:697–706.

Santoro, F., Ieva, R., Ferraretti, A., Ienco, V., Carpagnano, G., Lodispoto, M., Di Biase, L., Di Biase, M., Brunetti, ND. Safety and feasibility of levosimendan administration in Takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther* 2013;31:133-137

Song, BG., Yang, HS., Hwang, HK., Kang, GH., Park, YH., Chun, WJ., Oh, JH. The impact of stressor patterns on clinical features in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: experiences of two tertiary cardiovascular centers. *Clin Cardiol* 2003;41:737-742

Templin, T., Ghadri, JR., Diekmann, J., Napp, LC., Bataiosu, DR., Jaguszewski, M., Cammann, VL., Sarcon, A., Geyer, V., Neumann, CA., Seifert, B., Hellermann, J., Schwyzer, M., Eisenhardt, K., Jenewein, J., Franke, J., Katus, HA., Burgdorf, C., Schunkert, H., Moeller, C., Thiele, H., Bauersachs, J., Tschöpe, C., Schultheiss, HP., Laney, CA., Rajan, L., Michels, G.,

Pfister, R., Ukena, C., Böhm, M., Erbel, R., Cuneo, A., Kuck, KH., Jacobshagen, C., Hasenfuss, G., Karakas, M., Koenig, W., Rottbauer, W., Said, SM., Braun-Dullaeus, RC., Cuculi, F., Banning, A., Fischer, TA., Vasankari, T., Airaksinen, KEJ., Fijalkowski, M., Rynkiewicz, A., Pawlak, M., Opolski, G., Dworakowski, R., MacCarthy, P., Kaiser, C., Osswald, S., Galiuto, L., Crea, F., Dichtl, W., Franz, WM., Empen, K., Felix, SB., Delmas, C., Lairez, O., Erne, P., Bax, JJ., Ford, I., Ruschitzka, F., Prasad, A., Lüscher, TF. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(10):929-38

Tornvall, P., Collste, O., Ehrenborg, E., Jarnbert-Petterson, H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1931–1936

Wittstein, IS., Thiemann, DR., Lima, JA., Baughman, KL., Schulman, SP., Gerstenblith, G., Wu, KC., Rade, JJ., Bivalacqua, TJ., Champion, HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sud-den emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352:539–548

Y-Hassan, S., Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res* 2018;28:53–65

Y-Hassan, S. Acute cardiac sympathetic disruption in the patho- genesis of the Takotsubo syndrome: a systematic review of the literature to date. *Cardiovasc Revasc Med.* 2014;159:35–42