

Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί και Ολιστική προσέγγιση στο Σύνδρομο Takotsubo

Ευανθία Ασημακοπούλου,¹ Παναγιώτης Θεοδόσης-Νόμπελος²

Pathophysiological Mechanisms and Holistic Approach in Takotsubo Syndrome

Abstract at the end of the article

¹PhD, MSc, RN, Λέκτορας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία,
²PhD, MSc, Φαρμακοποιός, Λέκτορας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Frederick, Λευκωσία, Κύπρος

Υποβλήθηκε: 28/02/2021
Επανυποβλήθηκε: 15/07/2021
Εγκρίθηκε: 19/11/2021

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ευανθία Ασημακοπούλου
Γιάννη Φρειδερίκου 7, Παλλουριώτισσα,
1036 Λευκωσία, Κύπρος
Τηλ: (+30) 6944 569 512, (+357) 22 394 394
e-mail: hsc.ae@frederick.ac.cy

Εισαγωγή: Το Σύνδρομο Takotsubo (ΣΤ) ή αλλιώς σύνδρομο της ραγισμένης καρδιάς, αποτελεί μια αναστρέψιμη καρδιακή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και εμφανίζει συμπτώματα Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) χωρίς σημαντικές ανωμαλίες της στεφανιαίας αρτηρίας. Το σύνδρομο σχετίζεται με έντονες στρεσογόνες συναισθηματικές και σωματικές καταστάσεις, αλλά έχει επίσης αναφερθεί και ως αποτέλεσμα μη καρδιακών συμβάντων. **Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών ανάπτυξης του συνδρόμου και της βέλτιστης, βασισμένης σε ενδείξεις, ολιστικής προσέγγισης ασθενών με σύνδρομο Takotsubo. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων στην ελληνική και αγγλική γλώσσα συναφών με το θέμα στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus, Science Direct και Google Scholar, χρησιμοποιώντας ως λέξεις-κλειδιά: "Takotsubo syndrome", "broken heart syndrome", "mechanisms", "pathophysiology", "holistic approach". **Αποτελέσματα:** Οι ασθενείς με Σύνδρομο Takotsubo ανήκουν κυρίως στο γυναικείο φύλο (περίπου 90%), στην ηλικιακή ομάδα άνω των 50 ετών και έχουν βιώσει έντονο συναισθηματικό στρες. Σε κάποιες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η ψυχική διαταραχή προδιαθέτει σε ΣΤ. Τα επίπεδα της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με ΣΤ, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμίνης μπορεί να είναι ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη του συνδρόμου. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που διέπουν την ευαισθησία στην ανάπτυξη και την υποτροπή δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Με την αρχική διάγνωση του ΣΤ, η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου είναι συμπτωματική, με απώτερο σκοπό τη μείωση των συμπτωμάτων του ασθενούς και την πρόληψη των επιπλοκών του. Όταν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός γίνεται η χορήγηση β-αποκλειστών, διουρητικών και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και αντιθρομβωτικής φαρμακευτικής αγωγής από το στόμα, εάν υπάρχει ένδειξη θρόμβου. Στην περίπτωση καρδιογενούς καταπληξίας, η θεραπευτική προσέγγιση

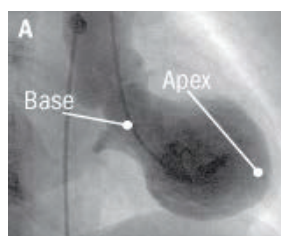
περιλαμβάνει μηχανική υποστήριξη της αριστερής κοιλίας, εξωσωματική οξυγόνωση και ενδοφλέβια χορήγηση λεβοσιμενδάνης. Παράλληλα, η ψυχοκοινωνική υποστήριξη του ασθενούς και η διεπιστημονική συνεργασία κρίνονται απαραίτητες για την ολιστική προσέγγιση του ασθενούς με ΣΤ. **Συμπεράσματα:** Το ΣΤ παρουσιάζει παρόμοια κλινική εικόνα με το ΟΣΣ και ως εκ τούτου η διάγνωση συχνά απουσιάζει ή καθυστερεί, και εξετάζεται μόνο όταν δεν υπάρχουν στοιχεία για στεφανιαία νόσο. Το ΣΤ προκαλεί αναστρέψιμη διαταραχή και έχει καλοήγη πρόγνωση εάν η διάγνωση τεθεί έγκαιρα και η προσέγγιση του ασθενούς γίνει ολιστικά.

Λέξεις-ερευρηρίου: Σύνδρομο Takotsubo, σύνδρομο ραγισμένης καρδιάς, μηχανισμοί ανάπτυξης, παθοφυσιολογία, ολιστική προσέγγιση.

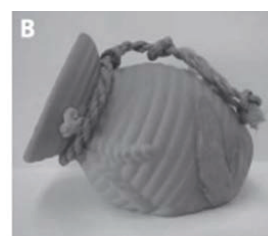
Εισαγωγή

Αναμφίβολα τα τελευταία χρόνια η επιστημονική κοινότητα έχει εστιάσει στην κατανόηση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη σχέση ανάμεσα στον εγκέφαλο και στην καρδιά.¹ Το Σύνδρομο Takotsubo (ΣΤ) ή αλλιώς «Σύνδρομο ραγισμένης καρδιάς» αποτελεί μια ένδειξη της συσχέτισης της έντονης συναισθηματικής φόρτισης, μετά από τραυματικό γεγονός, με την εμφάνιση καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας. Το ΣΤ αποτελεί μια αναγνωρισμένη παροδική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που μιμείται το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ). Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι ο πόνος στο στήθος, οι ισχαιμικές ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές, τα ελαφρώς αυξημένα καρδιακά ένζυμα και οι ανωμαλίες στην κινητικότητα του καρδιακού τοιχώματος. Το ΣΤ αναφέρθηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1990 από Ιάπωνες ερευνητές που εντόπισαν μια αναστρέψιμη ανωμαλία στην κίνηση των τοιχωμάτων της καρδιάς κυρίως σε γυναίκες μετά από ένα σημαντικό συναισθηματικό ή σωματικό στρες. Το όνομα του συνδρόμου προέρχεται από το σχήμα της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή που αγγειογραφικά έχει το σχήμα «takotsubo», (tako= χταπόδι & tsubo= δοχείο) ενός δοχείου που χρησιμοποιείται από τους Ιάπωνες με στενό λαιμό και φαρδύ στρογγυλό πυθμένα, σαν παγίδα, για να πιάνουν χταπόδια (εικόνα 1).²⁻⁴

Η συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα έχει περιγραφεί με διαφορετικά ονόματα στη βιβλιογραφία, όπως το «σύνδρομο ραγισμένης καρδιάς», «μυοκαρδιοπάθεια λόγω στρες», «μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo» και «σύνδρομο εν είδη μπαλονιού». Ο όρος «takotsubo» χρησιμοποιείται ευρέως ως αναγνώριση των Ιαπώνων ιατρών που περιέγραψαν αρχικά αυτήν τη διαταραχή.² Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλες μυοκαρδιοπάθειες, το ΣΤ χαρακτηρίζεται από



A. Αριστερή κοιλιογραφία σε ασθενή με Σύνδρομο Takotsubo



B. Ιαπωνική παγίδα χταποδιών ("takotsubo")

Εικόνα 1. Σύνδρομο Takotsubo.⁴

μια παροδική διαταραχή στην κίνηση του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και έχει κοινά χαρακτηριστικά με ΟΣΣ (παρόμοια συμπτώματα, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές, αυξημένους καρδιακούς δείκτες καθώς και συγκρίσιμη θνησιμότητα στο νοσοκομείο με το Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ)).⁵ Το ΣΤ περιλαμβάνει επίσης ένα ευρύ φάσμα στρεσογόνων ερεθισμάτων, συναισθηματικών ή σωματικών, που οδηγούν σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Επομένως, περιγράφεται καλύτερα ως «σύνδρομο» και ο όρος «σύνδρομο takotsubo» καθιερώθηκε ως ο πιο κατάλληλος.⁵⁻⁷

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας, το Σύνδρομο Takotsubo διακρίνεται σε πρωτογενές και δευτερογενές.⁶ Στο πρωτογενές, τα οξεία καρδιακά συμπτώματα είναι ο πρωταρχικός λόγος για την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Στο δευτερογενές, το σύνδρομο εμφανίζεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται ήδη για παθολογικές ή χειρουργικές νόσους. Ο επιπολασμός του ΣΤ είναι περίπου 2% στον γενικό πληθυσμό, ενώ ειδικά στον γυναικείο πληθυσμό φτάνει έως 10%, όλων των ασθενών που παρουσιάζουν κλινική εκδήλωση ΟΣΣ. Τα εν

λόγω ποσοστά ενδέχεται να είναι υποτιμημένα λόγω της άγνοιας της νόσου.⁸ Ωστόσο, με την ευαισθητοποίηση και ευρύτερη πρόσβαση σε πρώιμη επεμβατική στεφανιαία αγγειογραφία, το ΣΤ αναγνωρίζεται πλέον συχνότερα. Ήδη σε μελέτες από το 2006 έως το 2012 παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ΣΤ.^{9,10} Μάλιστα, η συχνότητα εμφάνισης πρωτογενούς ΣΤ αυξήθηκε από 2,3 ανά 100.000 άτομα το 2007 σε 7,1 το 2012¹⁰ και η αντίστοιχη συχνότητα της δευτερογενούς ΜΤ αυξήθηκε από 3,4 ανά 100.000 άτομα το 2007 σε 10,3 το 2012. Μελέτες για το ΣΤ σε διάφορα μέρη του κόσμου έχουν αναφέρει ότι το 85–90% των ασθενών με ΣΤ είναι γυναίκες, ηλικίας 65–70 ετών.^{6,11} Ωστόσο, το σύνδρομο έχει αναφερθεί τόσο και στα δύο φύλα όσο και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ακόμη και σε παιδιά.^{6,11,12} Ο επιπολασμός των προσβεβλημένων ανδρών με ΣΤ αυξάνεται όταν το σύνδρομο προκαλείται από σωματικό στρες και σοβαρές ιατρικές ασθένειες.^{13,14}

Χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΤ είναι η συσχέτισή του με ένα στρεσογόνο γεγονός. Οι περισσότεροι στρεσογόνοι παράγοντες που έχουν αναφερθεί στο ΣΤ περιλαμβάνουν ένα συναισθηματικό τραύμα ενώ όταν έγινε γνωστό το ΣΤ, συσχετίστηκε και με σωματικούς στρεσογόνους παράγοντες ενώ παρατηρήθηκε και σε ασθενείς που δεν παρουσίαζαν σημάδια στρες. Είναι ενδιαφέρον ότι οι άνδρες ασθενείς επηρεάζονται συχνότερα από ένα σωματικό στρεσογόνο ερέθισμα, ενώ στις γυναίκες παρατηρείται συχνότερα συναισθηματικό.¹² Αξίζει να σημειωθεί ότι το ερέθισμα μπορεί να είναι συνδυασμός συναισθηματικών και σωματικών παραγόντων (π.χ. κρίση πανικού κατά τη διάρκεια μιας ιατρικής διαδικασίας), καθώς και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η μακροχρόνια έκθεση στον θόρυβο των αεροσκαφών.¹⁵ Από την άλλη πλευρά, περίπου το 1/3 των ασθενών με ΣΤ δεν παρουσιάζει αναγνωρίσιμο προηγούμενο στρεσογόνο ερέθισμα.¹⁶

Σε νοσοκομειακούς ασθενείς, το ΣΤ μπορεί να έχει άτυπη κλινική εικόνα και να εκδηλώνεται με ταχυκαρδία, υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αύξηση καρδιακών δεικτών ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές. Έχει παρατηρηθεί ότι οι νοσοκομειακοί ασθενείς με ΣΤ είναι πιο συχνά άνδρες και παρουσιάζουν αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με ασθενείς με ΣΤ εκτός του νοσοκομείου.¹⁷ Οι συναισθηματικοί παράγοντες αντιπροσωπεύουν μια σειρά τραυματικών συναισθημάτων όπως θλίψη (π.χ. πένθος από θάνατο μέλους της οικογένειας), διαπροσωπικές συγκρούσεις (π.χ. διαζύγιο ή οικογενειακή αποξένωση),

φόβος και πανικός (π.χ. ληστεία, επίθεση ή δημόσια ομιλία), θυμός, άγχος (π.χ. προσωπική ασθένεια, φροντίδα παιδιών ή έλλειψη στέγης), οικονομικά ή εργασιακά προβλήματα.¹¹ Το τελευταίο διάστημα επίσης έχει αναφερθεί ακόμη και συσχέτιση του ΣΤ με τη νόσο Covid-19, ίσως λόγω των έντονων κοινωνικοοικονομικών επιπτώσεών της.¹⁸ Ωστόσο, οι συναισθηματικοί παράγοντες δεν είναι πάντα αρνητικοί, καθώς τα θετικά συναισθηματικά γεγονότα μπορούν επίσης να προκαλέσουν το ΣΤ (π.χ. έκπληξη σε πάρτι γενεθλίων, γέννηση εγγονιού, κέρδη σε τυχερά παιχνίδια) και αυτή η οντότητα έχει περιγραφεί ως «σύνδρομο ευτυχισμένης καρδιάς» (Happy Heart syndrome).¹⁹ Οι σωματικοί στρεσογόνοι παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με έντονες σωματικές δραστηριότητες, νόσους, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια τελικού σταδίου, παγκρεατίτιδα, σοβαρός τραυματισμός σήψη^{20,21} ή ιατρικές παρεμβάσεις όπως η δοκιμασία στρες με δοβουταμίνη.²² Οι νευρολογικές διαταραχές όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αντιπροσωπεύουν επίσης έναν παράγοντα οξείας έναρξης του ΣΤ.^{23,24}

Η κλινική εικόνα του ΣΤ συχνά δεν διακρίνεται από αυτή του ΟΣΣ, με τον πόνο στο στήθος να είναι το συχνότερο εύρημα, το οποίο συνοδεύεται μερικές φορές από δύσπνοια, αίσθημα παλμών, διάρροια, ναυτία ή λιποθυμικό επεισόδιο. Λιγότερο συχνά, το ΣΤ προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια με υπόταση ή καρδιογενές shock, που απαιτεί υποστήριξη του κυκλοφορικού και αναπνευστικού συστήματος. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), η αύξηση του τμήματος ST απουσιάζει στα δύο τρίτα των ασθενών με ΣΤ. Οι αλλαγές στο ΗΚΓ δεν συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της κοιλιακής δυσλειτουργίας ή την πρόγνωση. Στο ΣΤ η τροπονίνη είναι συνήθως μέτρια αυξημένη, ενώ τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου ορού (serum brain natriuretic peptide, BNP) είναι πολύ αυξημένα.^{6,25}

Σε διεθνές επίπεδο είχαν προταθεί διάφορα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου (Mayo Clinic, Gothenburg, John Hopkins, Takotsubo Italian Network) και το 2016 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία αποδέχτηκε την ταξινόμηση του Takotsubo ως σύνδρομο.⁶ Το 2018 τέθηκαν τα νέα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια (InterTAK Diagnostic Criteria) για τη διάγνωση του ΣΤ με σκοπό να βοηθήσουν στη βελτίωση της αναγνώρισης και της ταξινόμησης του ΣΤ (πίνακας 1).²⁶

Πίνακας 1. Διεθνή διαγνωστικά κριτήρια (InterTAK Diagnostic Criteria) για τη διάγνωση του Συνδρόμου Takotsubo.

1. Παροδική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που παρουσιάζεται ως διαταραχή στην κίνηση του τοιχώματος (υποκινησία, ακινησία ή δυσκινησία), εκτείνεται συνήθως πέρα από μία στεφανιαία κατανομή, αλλά μπορεί και όχι (εστιακό ΣΤ). Πιθανή συμμετοχή και της δεξιάς κοιλίας.
2. Ύπαρξη στρεσογόνου ερεθίσματος (συναισθηματικού ή σωματικού) που προηγείται του ΣΤ, χωρίς να είναι υποχρεωτικό.
3. Ύπαρξη νευρολογικών διαταραχών (π.χ. υπαραχνοειδή αιμορραγία, εγκεφαλικό επεισόδιο / παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή επιληπτικές κρίσεις) και φαιοχρωμοκύττωμα.
4. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλαγές (ανύψωση τμήματος ST, κατάπτωση τμήματος ST, αναστροφή κύματος T και παράταση QT), χωρίς να είναι υποχρεωτικό.
5. Αυξημένα επίπεδα καρδιακών δεικτών (τροπονίνη - TnT και κρεατινική κινάση - CPK) και του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP).
6. Πιθανή Στεφανιαία νόσος.
7. Απουσία ενδείξεων μολυσματικής μυοκαρδίτιδας.
8. Γυναικείο φύλο και ιδιαίτερα σε εμμηνόπαυση είναι η κυριότερη ομάδα υψηλού κινδύνου.

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών ανάπτυξης του συνδρόμου και της βέλτιστης, βασισμένης σε ενδείξεις, ολιστικής προσέγγισης ασθενών με σύνδρομο Takotsubo.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση άρθρων, της τελευταίας δεκαετίας (2010–2021) στην ελληνική και αγγλική γλώσσα συναφών με το θέμα στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Pubmed, Scopus, Science Direct και Google Scholar, χρησιμοποιώντας σε συνδυασμό τις λέξεις-κλειδιά: “Takotsubo syndrome”, “broken heart syndrome”, “mechanisms”, “pathophysiology”, “holistic approach”.

Αποτελέσματα – Συζήτηση

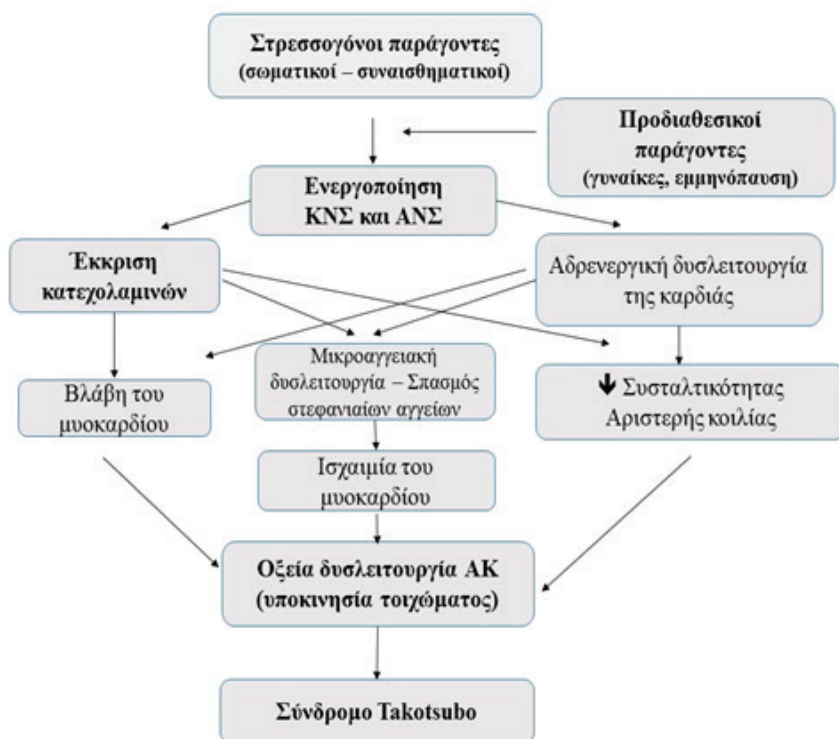
Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης Συνδρόμου Takotsubo

Η ακριβής παθογένεση του συνδρόμου Takotsubo είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Οι κύριοι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι η προκαλούμενη από κατεχολαμίνες μυοκαρδιακή ευαισθητοποίηση και απευαισθητοποίηση, η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία, ο σπασμός των στεφανιαίων αγγείων, ο τραυματισμός μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και οι ανωμαλίες στον μεταβολισμό των καρδιακών λιπαρών οξέων (εικόνα 2). Έχει διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση κατεχολαμινών στον ορό είναι 2–3 φορές μεγαλύτερη σε

ασθενείς με ΣΤ από ό,τι σε ασθενείς με OEM, ενώ αποδεικνύεται ότι κυρίαρχος παράγοντας επιβάρυνσης είναι το σοβαρό συναισθηματικό στρες.²⁵ Παράλληλα, οι εξωγενώς χορηγούμενες κατεχολαμίνες και το φαιοχρωμοκύττωμα προκαλούν τυπικά χαρακτηριστικά του ΤΣ, το οποίο υποστηρίζει αυτή τη θεωρία περαιτέρω.²⁷

Τοξικότητα από αύξηση κατεχολαμινών

Η παθοφυσιολογία του ΣΤ μπορεί να εξεταστεί ευρέως σε δύο φάσεις. Η πρώτη αρχίζει με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ) και η δεύτερη με τα αυξημένα επίπεδα επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης στην κυκλοφορία, ως απόκριση σε έναν συγκεκριμένο στρεσογόνο παράγοντα. Τα επίπεδα κατεχολαμίνης ορού σε ασθενείς με σύνδρομο Takotsubo κατά τη φάση αυτή είναι σημαντικά αυξημένα σε σύγκριση με τα επίπεδα ηρεμίας στον ίδιο ασθενή. Επίσης, σημαντικό ρόλο έχουν τα προϊόντα οξειδωσης των κατεχολαμινών στον τραυματισμό του μυοκαρδίου, ενώ η αύξηση της δραστηριότητας των β_2 αδρενοϋποδοχέων προκαλεί καρδιακή δυσλειτουργία και τραυματισμό μυοκυττάρων μέσω διαρροής ασβεστίου, λόγω υπερφωσφορυλίωσης του υποδοχέα της ριανοδίνης.²⁸ Ενώ η επινεφρίνη θεωρείται θετικός ινοτρόπος παράγοντας, σε χαμηλές και μεσαίες συγκεντρώσεις, τα υψηλά επίπεδα επινεφρίνης οδηγούν σε μετάβαση από το διεγερτικό επίπεδο στο καρδιοανασταλτικό, μέσω αγγειοφόρων μηνυμάτων εντός των καρδιομυοκυττάρων προσδίδοντας μία έμμεσα ανασταλτική ιδιότητα στους β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς (β_2 AR).⁸ Η ενεργοποίηση της οδού β_2 AR-Gi είναι αρχικά καρδιοπροστατευτική καθώς ελαχιστοποιεί τις τοξικές επιδράσεις της αγγειοσπασ-



Εικόνα 2. Μηχανισμοί ανάπτυξης συνδρόμου Takotsubo.

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, ΑΝΣ: Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα, ΑΚ: Αριστερή Κοιλία

στικής ισχαιμίας, όπως τον τραυματισμό που προκαλείται από υψηλές ενδοκοιλιακές πιέσεις και την υπερβολική κατεχολαμινεργική διέγερση στο μυοκάρδιο. Ίσως γι' αυτό, σε περιόδους στρες, όταν η επινεφρίνη είναι η κύρια κυκλοφορούσα κατεχολαμίνη, παρατηρείται διαφορετική απόκριση των κυττάρων του μυοκαρδίου στην αύξηση της κατεχολαμίνης.²⁹

Εκτός όλων των παραπάνω, που αποτελούν μηχανισμούς του βιολογικού στρες, η καρδιαγγειακή δυσλειτουργία συσχετίζεται και με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες γενικότερα.³⁰ Έχει παρατηρηθεί σοβαρό οίδημα του μυοκαρδίου, όπως φαίνεται και από βιοψίες με την παρουσία μακροφάγων, στο μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας ασθενών που απεβίωσαν εντός 5 ημερών από την οξεία φάση του συνδρόμου. Επίσης, η σημαντική αύξηση των συστηματικών φλεγμονωδών κυτοκινών όπως των IL-6, IL-8 και CXCL1 συμβαδίζει με την αύξηση της φλεγμονής του μυοκαρδίου και την αύξηση του ποσοστού των μονοκυττάρων, τονίζοντας τη φλεγμονώδη φύση του συνδρόμου³¹ και συνδέοντας το στρες με τη φλεγμονή και τις ελεύθερες ρίζες.^{28,32}

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι συχνή σε ασθενείς με ΣΤ, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει την τάση για μικροαγγειακό σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών, σαν πιθανό παθογενετικό μηχανισμό για το ΣΤ.³³ Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανισορροπία μεταξύ αγγειοσυσταλτικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, που μπορεί να αντιπροσωπεύει σημαντική σύνδεση μεταξύ του στρες και της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου. Επιπλέον, η εξασθένηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σχετίζεται με την παρουσία παραδοσιακά υψηλών παραγόντων κινδύνου και έχει περιγραφεί στη ρύθμιση διαφόρων συστηματικών φλεγμονωδών διαταραχών με υψηλή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Δεδομένα σε μεγάλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΣΤ έχουν μέτριο επιπολασμό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και κάπνισμα, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι οι περισσότερες περιπτώσεις του συνδρόμου εμφανίζονται σε ασθενείς με διάφορες συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένων νευρολογικών, ψυχιατρικών, πνευ-

μονικών, νεφρικών, ηπατικών και νόσων του συνδεδεμένου ιστού, που σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επομένως μπορεί να αποτελούν έναν προηγούμενος μη αναγνωρισμένο παράγοντα προδιάθεσης για το σύνδρομο.²⁷ Ένας άλλος αγγειακός παθογενετικός μηχανισμός που θα μπορούσε να εμπλέκεται είναι η οξεία, παροδική ισχαιμία του μυοκαρδίου μετά από αυθόρμητο στεφανιαίο αγγειόσπασμο πολλαπλών αγγείων.

Σε ιστολογικό επίπεδο το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από πολλαπλές μορφολογικές αλλαγές, παρόμοιες με αυτές που εκδηλώνονται λόγω τοξικότητας από κατεχολαμίνες. Αυτές χαρακτηρίζονται από βλάβη των συσταλτικών πρωτεϊνών, ύπαρξη σωματιδίων μυελίνης και μιτοχονδρίων με τροποποιημένο μέγεθος και σχήμα. Επίσης, παρατηρείται αυξημένο κυτταροπλασματικό ασβέστιο, αναστρέψιμη ενδοκυτταρική αναδιάταξη πρωτεϊνών (α-ακτινίνης και ακτίνης) και ήπια διήθηση από ουδετερόφιλα, ενώ συχνά εμφανίζεται αναστρέψιμη ίνωση, αλλά και απόπτωση ή νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων.⁸

microRNAs

Η συγκέντρωση διαφόρων microRNA (miRNA) θα μπορούσε να αποτελέσει διαγνωστικό παράγοντα, αλλά και να υποδείξει τη βαρύτητα του συνδρόμου. Η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) αντιπροσωπεύει έναν από τους πιο ισχυρούς αγγειοσυσταλτικούς παράγοντες που είναι 100 φορές πιο ισχυρός από τη νορεπινεφρίνη. Τα υψηλά επίπεδα ET-1 σχετίζονται με μικροαγγειακή απόφραξη και χαμηλή πρόγνωση επιβίωσης του μυοκαρδίου. Το miRNA-125a-5p αναστέλλει την έκφραση της ET-1 σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, και ως εκ τούτου, θα μπορούσε να διαδραματίσει ουσιαστικό ρόλο ως ρυθμιστής της αγγειοκινητικής ομοιόστασης. Έχει παρατηρηθεί μείωση της έκφρασης του miR-125a-5p σε ασθενείς με ΣΤ σε σύγκριση με υγιή άτομα, ενώ αντίστοιχα η ET-1 αυξήθηκε σημαντικά στο πλάσμα των ασθενών.³⁴

Τα miRNA-16 και miRNA-26a, και τα δύο γνωστά ως miRNA που σχετίζονται με το άγχος και την κατάθλιψη, φαίνεται να παίζουν βασικό ρόλο στην απόκριση του στρες σε ξαφνικές περιβαλλοντικές αλλαγές. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι αποτελούν μέρος μιας γενικής απόκρισης στο στρες σε υγιή άτομα.³⁵ Επιπλέον, το miRNA-26a υπερεκφράζεται στον εγκεφαλικό ιστό ποντικών που υποβάλλονται σε βιολογικό στρες. Τα miRNA-16 και 26 δείχνουν να μειώνουν τη συσταλτικότητα των καρδιομυοκυττάρων, πιθανόν μέσω μειωμένης συγκέντρωσης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου. Επίσης, τα επίπεδα των

miRNA στο αίμα δεν δείχνουν να αυξάνονται *in vivo* στο ΣΤ, καθιστώντας πιο πιθανό αυτά να προϋπάρχουν στο αίμα ασθενών πριν την εμφάνιση του ΣΤ και να εμπλέκονται μηχανιστικά στην εκδήλωση του συνδρόμου.³⁶ Αυτό δείχνει ότι θα μπορούσαν τα miRNA να αποτελέσουν σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για την άμεση διάγνωση του συνδρόμου, καθώς η σημαντική αύξηση των miRNA που σχετίζονται με το στρες και την κατάθλιψη υποδηλώνει επίσης και τον ρόλο του κεντρικού ή/και του περιφερειακού νευρικού συστήματος στο ΣΤ.

Σύνδρομο ευτυχισμένης καρδιάς (Happy Heart syndrome)

Μελέτες δείχνουν ότι το ΣΤ μπορεί να ενεργοποιηθεί όχι μόνο από αρνητικά αλλά και από θετικά γεγονότα ζωής,¹⁹ υποδεικνύοντας μια συσχέτιση στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εγκατάστασης του ΣΤ και των δύο συνδρόμων. Ωστόσο, οι ακριβείς συνέπειες των ψυχολογικών καταστάσεων και οι εκδηλώσεις τους σε διάφορα κλινικά σύνδρομα όπως το ΣΤ δεν έχουν διερευνηθεί διεξοδικά. Ως εκ τούτου, οι ακριβείς μοριακές οδοί και η λειτουργική ανατομία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που εμπλέκονται στη συναισθηματική επεξεργασία, παραμένουν ακόμα άγνωστες. Ομοίως, οι γνώσεις σχετικά με τη συμμετοχή του ΚΝΣ στην παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου παραμένουν ανεπαρκείς. Παρόλ' αυτά, προηγούμενες μελέτες απεικόνισης αποκάλυψαν την ενεργοποίηση συγκεκριμένων φλοιωδών και υποφλοιωδών περιοχών του εγκεφάλου, που σχετίζονται με τις συναισθηματικές διεργασίες, ενώ η αμυγδαλή δεν δείχνει να σχετίζεται μόνο με αρνητικά συναισθήματα, αλλά εμπλέκεται και στην επεξεργασία ευχάριστων συναισθημάτων.³⁷

COVID-19 και Σύνδρομο Takotsubo

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας της νόσου COVID-19 φάνηκε να αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης του ΣΤ στον γενικό πληθυσμό, καθώς το ποσοστό των ασθενών που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας με μυοκαρδιοπάθεια σχετιζόμενη με στρες ήταν πέντε φορές περίπου υψηλότερο σε σχέση με πριν.¹⁸ Παράλληλα με αυτήν την αύξηση των περιστατικών σε υγιή πληθυσμό, μελέτες και αναφορές περιπτώσεων έχουν δείξει ότι υπάρχει μεγαλύτερο ποσοστό διαγνώσεων ΣΤ σε θετικούς ασθενείς για νόσο COVID-19. Σχετική μελέτη από την Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιαγγειακής Απεικόνισης, ανέλυσε 1.216 θετικούς για COVID-19 ασθενείς με υπέρηχο καρδιάς, για τον προσδιορισμό πιθανών καρδιαγγειακών επιπτώσεων του ιού.³⁸ Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρα-

σμα ότι το 2% των ασθενών με COVID-19 είχε ταυτόχρονη διάγνωση μυοκαρδιοπάθειας που προκαλείται από στρες, σημαντικά υψηλότερη από ό, τι στον γενικό πληθυσμό.

Η συσχέτιση μεταξύ των δύο νόσων είναι πιθανόν να οφείλεται σε κλινικούς παράγοντες που οδηγούν σε συννοσηρότητα όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το φύλο και η ηλικία, που δείχνουν να αποτελούν παράγοντες κινδύνου και για την εξέλιξη των χαρακτηριστικών της ίωσης αλλά και για την ανάπτυξη του συνδρόμου. Παράλληλα, η συσχέτιση μπορεί να αποδοθεί στους εξής τρεις μηχανισμούς: την έντονη ανοσοαπόκριση από την καταγίδα των κυτοκινών, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την ανάπτυξη μικροαγγειακής δυσλειτουργίας.³⁹ Η πρώτη περίπτωση σχετίζεται με αυξημένη απελευθέρωση στην κυκλοφορία του αίματος των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και των χημειοκινών, που προκαλείται τόσο από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα όσο και από απόπτωση επιθηλιακών-ενδοθηλιακών κυττάρων. Ως εκ τούτου μπορεί να επηρεαστεί η καρδιακή λειτουργία, προκαλώντας συχνά τραυματισμό του μυοκαρδίου, που μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο takotsubo.⁴⁰ Η φλεγμονώδης απάντηση ενός ασθενούς, που οφείλεται στην οξεία φάση της COVID-19, πιστεύεται ότι συμβάλλει στη μυοκαρδιακή ευαισθητοποίηση από υπερέκκριση κατεχολαμινών, οδηγώντας έτσι στην περαιτέρω ανάπτυξη του ΣΤ.⁴¹ Η μικροαγγειακή δυσλειτουργία είναι μια άλλη αξιοσημείωτη παθολογία στη νόσο COVID-19 που έχει συσχετιστεί με μυοκαρδιοπάθεια που προκαλείται από στρες, ενώ ο κύριος συντελεστής στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΣΤ στην πανδημία COVID-19 μπορεί να είναι οι αυξημένοι στρεσογόνοι παράγοντες, όπως συμβαίνει σε μαζικές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης.³⁹

Ολιστική προσέγγιση – φροντίδα ασθενούς με Σύνδρομο Takotsubo

Το ΣΤ είναι μια παθολογική κατάσταση που έχει ευδιάκριτα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά και στρεσογόνους παράγοντες ανάπτυξης, όπως το συναισθηματικό και σωματικό στρες. Με αυτά τα δεδομένα η ολιστική προσέγγιση των ασθενών με ΣΤ επικεντρώνεται στις σωματικές και στη ψυχοκοινωνικές ανάγκες και επιπλέον στις επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν.

Η διαχείριση του ΣΤ είναι γενικά συντηρητική και επικεντρώνεται στην ανακούφιση από το συναισθηματικό ή το σωματικό στρες. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, αναπτύσσονται οξείες επιπλοκές όπως καρδιακή ανεπάρ-

κεια και καταπληξία (shock) και απαιτείται εντατική παρακολούθηση. Η αρχική διαχείριση του ΣΤ, όταν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός, περιλαμβάνει, αντιπηκτικά, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και αντιθρομβωτική φαρμακευτική αγωγή από το στόμα (εάν υπάρχει ένδειξη θρόμβου), β-αναστολείς, αναστολείς μετατροπής της αγγειοτασίνης ή αναστολείς υποδοχέα αλδοστερόνης και στατίνες.⁶ Η θεραπεία τότε παρέχεται συνήθως έως και τρεις μήνες και έχει καλό προφίλ ασφαλείας. Σημαντικό ρόλο σε αυτό το στάδιο παίζει και η συμμόρφωση του ασθενούς με τη φαρμακευτική αγωγή και το θεραπευτικό πλάνο.⁴²

Για ΣΤ με επιπλοκές όπως καρδιογενής καταπληξία, η διαχείριση εξαρτάται από την απόφραξη της αριστερής κοιλίας (Left ventricular outflow tract obstruction - LVOTO). Αν δεν υπάρχει LVOTO τότε η αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας και της καταπληξίας είναι παρόμοια με εκείνη των γενικών κατευθυντήριων γραμμών. Σε περιπτώσεις LVOTO, πρέπει να δίνεται προσοχή στην πρόληψη της μείωσης του όγκου υγρών ή στη χρήση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων.³ Αν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία καρδιογενούς καταπληξίας υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να χρειαστεί: (1) μηχανική υποστήριξη της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Assist Device - LVAD), (2) εξωσωματική οξυγόνωση (Extra-Corporeal Membrane Oxygenation - ECMO), και (3) ενδοφλέβια χορήγηση λεβοσιμενδάνης.⁶ Η διάρκεια της θεραπείας του ΣΤ με επιπλοκές κυμαίνεται από τρεις μήνες έως ένα έτος ανάλογα με την περίπτωση. Σε ασθενείς χωρίς LVOTO, τα ινότροπα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης, ενώ σε ασθενείς με LVOTO τα ινότροπα αντενδίδκνυνται. Στο ΣΤ με θρομβοεμβολισμό, οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν ηπαρίνη και πρέπει να συνεχίσουν με βαρφαρίνη έως και τρεις μήνες για να αποτρέψουν τη συστηματική εμβολή.⁶

Η νοσηλευτική φροντίδα του ασθενούς περιλαμβάνει συνεχή παρακολούθηση και καταγραφή των ζωτικών σημείων, καθώς και της έντασης του πόνου για την πρόληψη των πιθανών ανεπιθύμητων αλλαγών. Επίσης, κατά τη συνεχή παρακολούθηση μπορεί να ανιχνευθούν εγκαίρως σημεία και συμπτώματα καρδιογενούς καταπληξίας, οξείας μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας και διάφορων αρρυθμιών, που αποτελούν τις πιο πιθανές επιπλοκές.^{43,44} Απαραίτητος είναι επίσης ο συνεχής έλεγχος και η καταγραφή των προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών, καθώς μπορεί στους περισσότερους ασθενείς να παρατηρείται κατακράτηση υγρών και συ-

χνά οξύ πνευμονικό οίδημα,⁴⁴ ενώ κάποιοι παρουσιάζουν υπόταση και χρειάζονται επιπλέον χορήγηση υγρών.⁴³

Το πιο κοινό σύμπτωμα που παρουσιάζεται στους ασθενείς με ΣΤ είναι ο πόνος, η αξιολόγηση του οποίου απαιτείται, και πραγματοποιείται μέσω των κλιμάκων βαθμολόγησης. Αν ο ασθενής επικοινωνεί λεκτικά γίνεται η χρήση της Αριθμητικής Κλίμακας Βαθμολόγησης 0–10 (0–10 Numeric Rating Scale - NRS), ενώ όταν οι ασθενείς δεν μπορούν να επικοινωνήσουν λεκτικά γίνεται η χρήση είτε της Συμπεριφορικής Κλίμακας Πόνου (Behavioral Pain Scale - BPS) είτε του Εργαλείου Παρατήρησης του Πόνου στην Εντατική Θεραπεία (Critical Care Pain Observation Tool - CPOT).^{45,46} Ο πόνος πρέπει να αντιμετωπίζεται, ανεξάρτητα από την καταγραφή του, μέσω φαρμακευτικής και μη αγωγής με στόχο τη βελτίωση της παρεχόμενης νοσηλευτικής φροντίδας αλλά και τη μείωση των κατεχολαμινών για τη μείωση του στρες.^{43,44,47,48}

Συμπεράσματα

Το σύνδρομο Takotsubo αποτελεί ένα παράδειγμα μηχανισμού ανάδρασης, που εμπλέκει τόσο ψυχολογικά όσο και σωματικά στρεσογόνα ερεθίσματα με τους μηχανισμούς απάντησης του εγκεφάλου και τη φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι κύριοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του συνδρόμου περιλαμβάνουν την υπερέκκριση κατεχολαμινών, τη στεφανιαία

μικροαγγειακή δυσλειτουργία, τον σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, τη μυοκαρδιακή ευαισθητοποίηση και απευαισθητοποίηση από κατεχολαμίνες,

Εξαιτίας της παρόμοιας κλινικής εικόνας του ΣΤ με το ΟΣΣ, η διάγνωση συχνά απουσιάζει ή καθυστερεί, και εξετάζεται μόνο όταν δεν υπάρχουν στοιχεία για στεφανιαία νόσο. Η ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας για το ΣΤ και η γνώση των διαγνωστικών κριτηρίων μπορούν να συμβάλουν στην έγκαιρη ανίχνευση αυτής της καρδιακής δυσλειτουργίας αλλά και στον προσδιορισμό του εκλυτικού στρεσογόνου παράγοντα. Το ΣΤ προκαλεί αναστρέψιμη διαταραχή και έχει καλοήγη πρόγνωση εάν η διάγνωση τεθεί έγκαιρα και η προσέγγιση του ασθενούς γίνει ολιστικά.

Σύμφωνα με το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο υγείας, κάθε ασθένεια προκύπτει από την αλληλεπίδραση βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων και η προσέγγισή της εφαρμόζεται σε όλα τα επίπεδα. Αναγνωρίζοντας τον ασθενή ως ολοκληρωμένη οντότητα, επιτυγχάνεται η ολιστική προσέγγιση τόσο των σωματικών, όσο και των ψυχοκοινωνικών του αναγκών, αλλά και των οξέων επιπλοκών της νόσου. Η προσέγγιση αυτή απαιτεί διεπιστημονική φροντίδα βασισμένη σε ενδείξεις και εξατομίκευση του ασθενούς, τόσο σε επίπεδο αναγνώρισης του μηχανισμού δράσης της νόσου, όσο και σε επίπεδο θεραπείας και Νοσηλευτικής φροντίδας.

ABSTRACT

Pathophysiological Mechanisms and Holistic Approach in Takotsubo Syndrome

Evanthia Asimakopoulou,¹ Panagiotis Theodosios-Nobelos²

¹PhD, MSc, RN, Lecturer, Department of Nursing, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia,

²PhD, MSc, Lecturer, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, Frederick University, Nicosia, Cyprus

Introduction: Takotsubo syndrome (TS) or broken heart syndrome is a reversible cardiac disorder characterized by systolic and diastolic left ventricular dysfunction and appears with symptoms of Acute Coronary Syndrome (ACS) without significant coronary artery abnormalities. The syndrome is associated with intense stressful emotional and physical triggers, but has also been reported as a result of non-cardiac events. **Aim:** The aim of this study was to investigate the pathophysiological mechanisms of syndrome and the optimal, evidence-based, holistic approach to patients with Takotsubo syndrome. **Material and Method:** A literature review was conducted on both Greek and English languages, through PubMed, Scopus, Science Direct και Google Scholar databases, using the key words: "Takotsubo Syndrome", "broken heart syndrome", "mechanisms", "pathophysiology", "holistic approach". **Results:** Patients with Takotsubo Syndrome are predominantly female (approximately 90%), in the age group over 50 years and have experienced intense emotional stress. In some studies, it has been found that the mental disorder predisposes to TS. Plasma levels of both epinephrine and norepinephrine were significantly elevated in patients with TC, suggesting that elevated catecholamine levels may be the main contributing factor. However, the mechanisms governing developmental sensitivity and relapse are not totally understood. With the initial diagnosis of TS, the treatment of the disease is symptomatic,

with the ultimate goal of reducing the patient's symptoms and preventing its complications. When the patient is hemodynamically stable, beta-blockers, diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitors, low molecular weight heparin, and oral anticoagulant medication (if thrombosis is indicated) are given. In the case of cardiogenic shock, the therapeutic approach includes: mechanical support of the left abdomen, extracorporeal oxygenation and intravenous administration of levosimendan. At the same time, the psychosocial support of the patient and the interdisciplinary cooperation are considered necessary for the holistic approach of the patient with TS. **Conclusions:** TS presents with a similar clinical picture to ACS and therefore diagnosis is often absent or delayed, and is only examined when there is no evidence of coronary heart disease. TS causes a reversible disorder and has a benign prognosis if the diagnosis is made early and the patient is approached holistically.

Key-words: *Takotsubo syndrome, broken heart syndrome, mechanisms, pathophysiology, holistic approach.*

✉ **Corresponding Author:** Evanthia Asimakopoulou, 7 Y. Frederickou street, 1036 Pallouriotisa, Nicosia, Cyprus, Tel: (+30) 6944 569 512, (+357) 22 394 394, e-mail: hsc.ae@frederick.ac.cy

Βιβλιογραφία

- Theodosis-Nobelos P, Asimakopoulou E, Madianos M. Pathophysiological mechanisms of major mental disorders related to cardiovascular disease. *Psychiatriki* 2021, doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.038>
- Sato HTH, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hori M (eds) *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing, 1990:56–64
- Ryohei O, Menezes FL. Takotsubo cardiomyopathy systemic review: pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016, 209:196–205
- Harvard Health Publishing. Takotsubo cardiomyopathy (broken-heart syndrome) at: <https://www.health.harvard.edu/heart-health/takotsubo-cardiomyopathy-broken-heart-syndrome> Assessed February 25, 2021
- Luscher TF, Templin C. Is takotsubo syndrome a microvascular acute coronary syndrome? Towards of a new definition. *Eur Heart J* 2016, 37:2816–2820
- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR et al. 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
- Pelliccia F, Sinagra G, Elliott P, Parodi G, Basso C, Camici PG. Takotsubo is not a cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2018, 254:250–253
- Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015, 12:387–397
- Minhas AS, Hughey AB, Koliass TJ. Nationwide trends in reported incidence of takotsubo cardiomyopathy from 2006 to 2012. *Am J Cardiol* 2015, 116:1128–1131
- Murugiah K, Wang Y, Desai NR, Spatz ES, Nuti SV, Dreyer RP et al. Trends in short- and long-term outcomes for takotsubo cardiomyopathy among medicare fee-for-service beneficiaries, 2007 to 2012. *JACC Heart Fail* 2016, 4:197–205
- Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:333–341
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015, 373:929–938
- Park JH, Kang SJ, Song JK, Kim HK, Lim CM, Kang DH et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2005, 128:296–302
- YH S. Clinical features and outcome of pheochromocytoma-induced takotsubo syndrome: analysis of 80 published cases. *Am J Cardiol* 2016, 117:1836–1844
- Munzel T, Knorr M, Schmidt F, von Bardeleben S, Gori T, Schulz E. Airborne disease: a case of a Takotsubo cardiomyopathy as a consequence of nighttime aircraft noise exposure. *Eur Heart J* 2016, 37:2844
- Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006, 27:1523–1529
- Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Ueda T, Horiguchi H et al. Out-of-hospital versus in-hospital Takotsubo cardiomyopathy: analysis of 3719 patients in the Diagnosis Procedure Combination database in Japan. *Int J Cardiol* 2014, 176:413–417
- Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Network Open* 2020, 3:e2014780
- Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S et al. Happy heart syndrome: role of positive

- emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016, 37:2823–2829
20. Rajani R, Przedlacka A, Saha M, de Belder A. Pancreatitis and the broken heart. *Eur J Emerg Med* 2010, 17:27–29
 21. Y-Hassan S, Settergren M, Henareh L. Sepsis-induced myocardial depression and takotsubo syndrome. *Acute Cardiac Care* 2014, 16:102–109
 22. Margey R, Diamond P, McCann H, Sugrue D. Dobutamine stress echoinduced apical ballooning (Takotsubo) syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2009, 10: 395–399
 23. Scheitz JF, Mochmann HC, Witzendichler B, Fiebach JB, Audebert HJ, Nolte CH. Takotsubo cardiomyopathy following ischemic stroke: a cause of troponin elevation. *J Neurol* 2012, 259:188–190
 24. Hjalmarsson C, Oras J, Redfors B. A case of intracerebral hemorrhage and apical ballooning: an important differential diagnosis in ST-segment elevation. *Int J Cardiol* 2015, 186:90–92
 25. Komamura K, Fukui M, Iwasaku T, Hirotsu S, Masuyama T. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World J Cardiol* 2014, 6:602–609
 26. Ghadri JR, Wittstein I S, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018, 39:2032–2046
 27. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 2017, 135:2426–2441
 28. Roshanzamir S, Showkathali R. Takotsubo cardiomyopathy a short review. *Curr Cardiol Rev* 2013, 9:191–196
 29. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008, 5:22–29
 30. Tsiakitzis K, Papagiouvannis G, Theodosios-Nobelos P, Tzioua P, Kourounakis PN, Reka EA. Synthesis, Antioxidant and Anti-inflammatory Effects of Antioxidant Acid Amides with GABA and N-Acyl-pyrrolidin-2-ones. *Current Chem Biol* 2017, 11:127–139
 31. Scally C, Abbas H, Ahearn T, Srinivasan J, Mezincescu A, Rudd A et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation* 2019, 139(15):1581–1592
 32. Theodosios-Nobelos P, Papagiouvannis G, Kourounakis PN, Reka EA. Active Anti-Inflammatory and Hypolipidemic Derivatives of Lorazepam. *EA. Molecules* 2019, 24:3277
 33. Naegele M, Flammer AJ, Enseleit F, Roas S, Frank M, Hirt A et al. Endothelial function and sympathetic nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2016, 224:226–230
 34. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014, 35:999–1006
 35. Katsuura S, Kuwano Y, Yamagishi N, Kurokawa K, Kajita K, Akaike Y et al. MicroRNAs mir-144/144* and mir-16 in peripheral blood are potential biomarkers for naturalistic stress in healthy Japanese medical students. *Neurosci Lett* 2012, 516:79–84
 36. Couch L, Clayton R, Wienecke L, Derda AA, Terracciano C, Thum T et al. Takotsubo Syndrome Associated miR-16 and miR-26a Reduce Contractility of Apical, but Not Basal, Cardiomyocytes *in vitro*. *Circulation* 2018, 136(Suppl_1):A19973-A19973
 37. Esslen M, Pascual-Marqui RD, Hell D, Kochi K, Lehmann D. Brain areas and time course of emotional processing. *Neuroimage* 2004, 21:1189–1203
 38. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020, 21:949–958
 39. Shah RM, Shah M, Shah S, Li A, Jauhar S. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications. *Curr Probl Cardiol* 2021, 46:100763
 40. Taza F, Zulty M, Kanwal A, Grove D. Takotsubo cardiomyopathy triggered by SARS-CoV-2 infection in a critically ill patient. *BMJ case reports* 2020, e236561
 41. Kariyanna PT, Chandrakumar HP, Jayarangaiah A, Khan A, Vulkanov V, Ashamalla M et al. Apical Takotsubo Cardiomyopathy in a COVID-19 Patient Presenting with Stroke: A Case Report and Pathophysiologic Insights. *Am J Med Case Rep* 2020, 8:350–357
 42. Theodosios-Nobelos P, Asimakopoulou E, Rikkou-Kalourkoti M, Triantis C. Adherence to medical treatment. Evaluation methods and enhance strategies. *Hellenic Journal of Nursing* 2019, 58:317–327
 43. Brenner ZR, Powers J. Takotsubo Cardiomyopathy. *Heart & Lung* 2008, 37:1–7
 44. Derrick D. The “Broken Heart Syndrome”: Understanding Takotsubo Cardiomyopathy. *Crit Care Nurse* 2009, 29:49–57
 45. Riker RR, Fraser GL. The new practice guidelines for pain, agitation, and delirium. *Am J Crit Care* 2013, 22:153–157
 46. Skrobik Y, Chanques G. The pain, agitation, and delirium practice guidelines for adult critically ill patients: a post-publication perspective. *Ann Intensive Care* 2013, 3:9
 47. Asimakopoulou E, Theodosios-Nobelos P, Triantis C. Pain assessment and management in intensive care unit: Pharmacological and non-pharmacological approaches. *Hellenic Journal of Nursing* 2018, 57:349–361
 48. Georgiou E, Hadjibalassi M, Lambrinou E, Andreou P, Papanthanasoglou EDE. The Impact of Pain Assessment on Critically Ill Patients’ Outcomes: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2015, ID: 503830