

Università degli studi di Genova,
Scuola di scienze mediche e farmaceutiche
Corso di laurea in Medicina e chirurgia



LA SINDROME DI TAKOTSUBO POST- IMPIANTO DI PACEMAKER

Laureanda
Sara Mori

Relatore
Chiar.mo Prof. Italo Porto

Correlatore
Dott.ssa Roberta Della Bona

Anno accademico 2020/2021

INDICE

1. Introduzione

1.1 Storia e nomenclatura

1.2 Epidemiologia

1.3 Presentazione clinica e diagnosi

1.4 Fisiopatologia

1.5 La TTS nei pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker

2. Materiali e metodi

2.1 Analisi statistica

3. Risultati

3.1 Caratteristiche al ricovero e comorbidità

3.2 Dati sul ricovero

3.3 Dati intraprocedurali

3.4 Presentazione di TTS in seguito all'impianto

3.5 Dimissione e follow up

4. Discussione

5. Conclusioni e prospettive

6. Bibliografia

1. INTRODUZIONE

1.1 Storia e nomenclatura

Il termine di sindrome di Tako-tsubo (TTS) era stato per la prima volta introdotto da Sato et al. [1] quando pubblicarono un report di cinque casi di transitoria e acuta disfunzione medio-apicale ventricolare sinistra in assenza di lesioni coronariche significative su un libro di testo giapponese nel 1990. Il nome Tako-Tsubo deriva dalla somiglianza dell'immagine ottenuta alla ventricolografia con dei particolari vasi di argilla a base larga e collo stretto utilizzati in Giappone per la pesca dei polpi.

Lo stesso pattern è riscontrabile anche all'ecografia per via della caratteristica acinesia dei segmenti medio-apicali del ventricolo sinistro che caratterizza questa sindrome.

Tale sindrome è infatti nota anche con il nome di sindrome del "ballooning apicale". Altri nomi utilizzati in letteratura per descrivere la TTS sono "sindrome del cuore infranto" e "cardiomiopatia da stress" per via della frequente correlazione con eventi emotivamente o fisicamente stressanti. Negli ultimi anni si è preferito utilizzare il termine "sindrome" piuttosto che "cardiomiopatia" [16] dato che la presentazione clinica e le caratteristiche fisiopatologiche della TTS sono chiaramente diverse da quelle delle cardiomiopatie.

Si pensava inizialmente che fosse una patologia tipica della popolazione asiatica, tuttavia i dati degli anni successivi hanno dimostrato che tale sindrome si presenta anche nella popolazione caucasica.

1.2 Epidemiologia

Dall'inizio degli anni 2000 è aumentato l'interesse per questa sindrome che ad oggi ha dimostrato di avere un'incidenza di circa 100 nuovi casi per milione di abitanti ogni anno senza grandi differenze tra i diversi gruppi etnici [2]. Si stima che circa il 2% di tutti i pazienti sottoposti a studio coronarografico nel sospetto di una sindrome coronarica acuta (SCA) abbiano una TTS [3].

Circa il 90% dei casi si verificano in donne nel periodo post-menopausale, spesso in seguito ad un evento fisicamente o emotivamente stressante. Tuttavia, un quinto dei casi non presentano in anamnesi un evento stressante che possa essere identificato come evento scatenante. Negli uomini la TTS si sviluppa più spesso in seguito ad un evento fisico stressante.

Si può osservare una sindrome simile alla TTS in diversi contesti clinici come nella sepsi, nel feocromocitoma e in alcuni disturbi neurologici (emorragia subaracnoidea, convulsioni, ictus/attacco ischemico transitorio, tumori cerebrali e traumi cranici). Inoltre, un quadro clinico simile alla TTS può essere scatenato anche dalla somministrazione di alcuni farmaci come dopamina, dobutamina, epinefrina e norepinefrina. Secondo Pelliccia et al. si può parlare in questi casi di "copie fenotipiche" della TTS [4].

1.3 Presentazione clinica e diagnosi

I sintomi, i segni clinici, elettrocardiografici ed ecocardiografici sono nella maggior parte dei casi suggestivi di una SCA [5].

I sintomi più comuni alla presentazione sono il dolore toracico e la dispnea. Altre possibili presentazioni sono la sincope e l'edema polmonare. Sono invece meno frequenti l'arresto cardiaco, lo shock

cardiogeno e le aritmie ventricolari pericolose per la vita. Sono stati riportati anche sintomi come astenia, tosse cronica e febbre [6].

Per quanto riguarda l'elettrocardiogramma (ECG), il segno riscontrato con maggiore frequenza è il sovraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali [7]. Nella diagnosi differenziale con le SCA dobbiamo considerare che:

- L'ampiezza del sovraslivellamento ed il numero di derivazioni coinvolte sono in genere minori nei pazienti con TTS rispetto ai pazienti con Infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI) [8].

- Nella TTS le alterazioni reciproche del tratto ST e l'onda Q sono in genere assenti. Inoltre, il sottoslivellamento del tratto ST è meno frequente nella TTS rispetto alle SCA [9].

- In alcuni casi si può riscontrare un'inversione diffusa dell'onda T, soprattutto nelle derivazioni anteriori e laterali. È stato inoltre riportato in alcuni pazienti un prolungamento del tratto QT corretto per la frequenza (QTc).

Queste alterazioni elettrocardiografiche sono spesso transitorie e la loro presenza o assenza è fortemente dipendente dal tempo trascorso tra l'inizio dei sintomi e il momento in cui viene effettuato l'ECG. Rimane molto difficile distinguere una TTS da una SCA esclusivamente sulla base dell'ECG, motivo per cui non bisognerebbe mai ritardare lo studio coronarografico [5].

Nella TTS si ha tipicamente anche un rialzo dei biomarcatori di ischemia e necrosi cardiaca. In genere l'incremento dei valori ematici di CK-MB e Troponine cardiache è minore nella TTS rispetto allo STEMI. In particolare, nella TTS è frequente il riscontro di una disproporzione tra l'entità del rialzo dei biomarcatori e l'estensione della disfunzione cardiaca osservata all'ecocardiogramma o alla ventricolografia. In una

minoranza di pazienti, tuttavia, l'elevazione dei biomarcatori può essere massiva, riflettendo probabilmente un danno miocardico più severo [5]. Anche pro-BNP e NT-pro-BNP possono essere elevati nella fase acuta della TTS [10]. Dato che nella maggior parte dei casi la TTS è caratterizzata da una distensione del ventricolo sinistro e da una modesta necrosi tissutale, è possibile riscontrare un maggiore incremento nel plasma dei peptidi natriuretici piuttosto che dei biomarcatori di necrosi.

Alla coronarografia si riscontrano coronarie normali o malattia coronarica non ostruttiva nella maggior parte dei pazienti [5]. Tuttavia, circa il 15% dei pazienti con TTS presentano aterosclerosi coronarica ostruttiva [6]. In questi pazienti la diagnosi di TTS è suggerita dal fatto che l'area di disfunzione miocardica riscontrata all'angiografia del ventricolo sinistro si estende oltre il territorio dipendente da un unico vaso coronarico e dal fatto che la disfunzione si dimostra poi essere reversibile. Quindi la presenza di aterosclerosi coronarica ostruttiva non permette di escludere la diagnosi di TTS [11].

Sono stati descritti diversi pattern di disfunzione del ventricolo sinistro [12]:

- variante classica o apicale
- variante medio-ventricolare
- variante basale o invertita
- varianti regionali

Circa l'80% dei pazienti presentano la variante apicale [13].

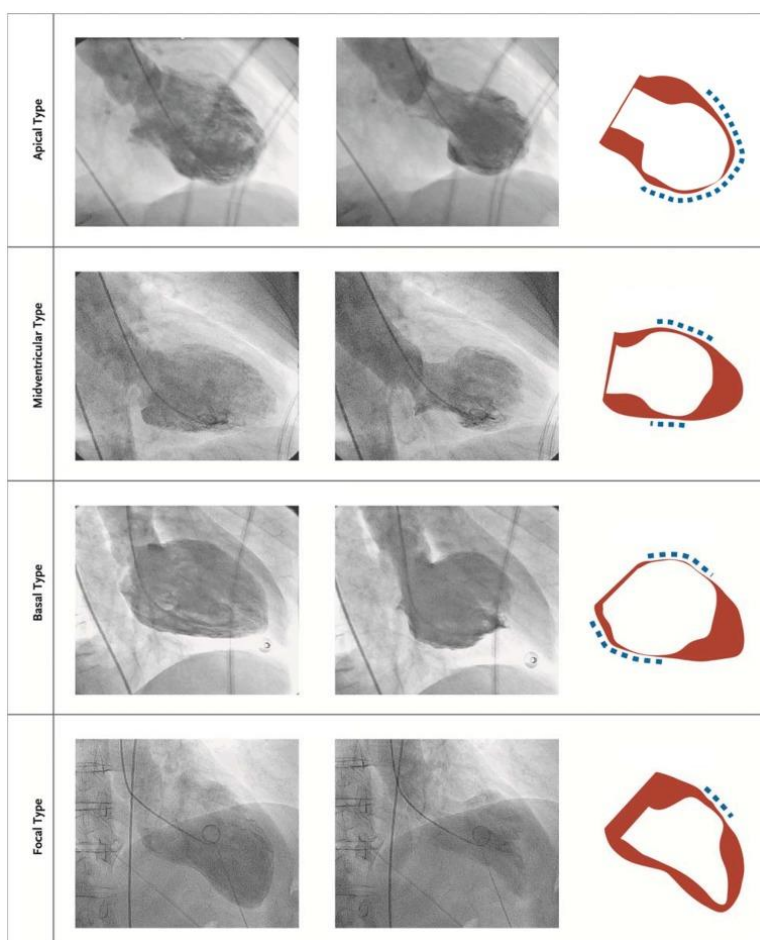


FIGURA 1: La figura mostra i quattro diversi tipi di TTS durante la diastole (colonna di sinistra) e la sistole (colonna centrale). Nella colonna di destra la diastole è rappresentata in rosso e la sistole in bianco; le linee blu tratteggiate indicano la regione con anomalie della cinesi di parete. [6]

È stato ipotizzato che il tipico pattern apicale della disfunzione del ventricolo sinistro rispecchi la distribuzione dei recettori adrenergici del miocardio. Così le diverse varianti rispecchierebbero la variabilità individuale nell'espressione di tali recettori [14].

I primi criteri diagnostici per sindrome di Takotsubo sono stati pubblicati nel 2004 e poi rivisitati nel 2008 [3] dalla Mayo Clinic:

1. Ipocinesia, acinesia o discinesia transitoria delle regioni medie del ventricolo di sinistra con o senza il coinvolgimento dell'apice; le anomalie di motilità regionali si estendono oltre la distribuzione di un singolo vaso

epicardico; è spesso ma non sempre presente un evento stressante scatenante.*

2. Assenza di malattia ostruttiva coronarica o di evidenza angiografica di rottura di placca.§
3. Anomalie elettrocardiografiche di nuovo riscontro (sovraslivellamento del tratto ST e/o inversione delle onde T) o modesto incremento delle troponine cardiache.
4. Assenza di feocromocitoma e miocardite. In queste due circostanze la diagnosi di TTS dovrebbe essere eseguita con cautela e dovrebbe essere dimostrato un evidente evento stressante scatenante.

*ci sono rare eccezioni a questi criteri come in quei pazienti in cui le discinesie regionali sono limitate al territorio di una singola arteria coronaria.

§ è possibile che un paziente con arteriopatia ostruttiva coronarica sviluppi una TTS. E' comunque molto raro nella nostra esperienza ed in letteratura, forse perché questi casi sono erroneamente diagnosticati come SCA.

Nel 2018 sono stati pubblicati i nuovi criteri diagnostici da parte dell'InterTAK [15], con alcuni cambiamenti rispetto ai criteri del 2008:

1. I pazienti presentano una disfunzione transitoria* del ventricolo sinistro (ipocinesia, acinesia o discinesia) con anomalie della motilità di parete a "ballooning apicale" o medioventricolare, basale o focale. Può essere coinvolto anche il ventricolo destro. Oltre a questi pattern tipici di anomalie della motilità di parete, possono esserci transizioni tra un tipo e l'altro. L'anomalia di motilità regionale in genere si estende oltre il territorio di distribuzione di un singolo vaso epicardico; tuttavia, esistono rari casi in cui la l'anomalia di motilità di parete è presente nel territorio miocardico dipendente da una singola arteria coronaria (TTS focale).**
2. Un evento scatenante emozionale, fisico o misto può precedere la TTS ma non è sempre presente

3. Disordini neurologici (emorragia subaracnoidea, stroke/TIA, convulsioni..) così come il feocromocitoma possono fungere da fattori scatenanti per una TTS
4. Ci sono nuove alterazioni dell'ECG (sovraslivellamento del tratto ST, sottoslivellamento del tratto ST, inversione dell'onda T e prolungamento del QTc)
5. I livelli dei biomarcatori cardiaci (troponine e CK) sono in molti casi moderatamente elevati; è comune un incremento significativo del peptide natriuretico atriale.
6. Un'arteriopatia coronarica significativa non esclude una TTS
7. Non c'è evidenza di miocardite infettiva
8. Le donne nel periodo post-menopausa sono maggiormente colpite

*Le anomalie di motilità di parete possono persistere per un periodo di tempo prolungato o la documentazione di un recupero può non essere possibile. Per esempio in caso di morte prima che l'evidenza di un recupero sia documentata.

**La risonanza magnetica cardiaca è raccomandata per escludere una miocardite infettiva e confermare la diagnosi di TTS.

1.4 Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici alla base della TTS non sono ancora del tutto chiariti, è dimostrata una forte correlazione con l'attivazione del sistema nervoso simpatico e la risposta allo stress. Anche la riduzione degli ormoni estrogeni e la disfunzione endoteliale sembrano svolgere un ruolo rilevante nello sviluppo della TTS.

1.4.1 Stimolazione simpatica [4]

Lo stress è una risposta fisiologica dell'organismo di fronte a stimoli fisici o ambientali interpretati come minacciosi e non sempre ben identificabili nella pratica clinica. Le principali strutture anatomiche coinvolte nell'elaborazione e messa in atto della risposta allo stress si trovano sia nel sistema nervoso centrale (neocorteccia, sistema limbico, formazione reticolare, amigdala e midollo spinale) che nel sistema nervoso autonomo simpatico (ipotalamo, locus coeruleus, ipofisi e midollare surrenalica).

La prima fase della risposta allo stress è caratterizzata dall'aumento della biodisponibilità di cortisolo, epinefrina e norepinefrina plasmatiche che clinicamente si traduce in una serie di risposte dell'organismo tipiche dell'iperattivazione simpatica con importanti risultati a livello cardiaco (effetto inotropo, cronotropo, batmotropo e dromotropo positivi). Questi effetti sono mediati sia dalle catecolamine circolanti rilasciate dalla midollare del surrene, attraverso la stimolazione mediata dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sia dalle catecolamine rilasciate localmente dalle terminazioni nervose del SNS.

Le terminazioni nervose simpatiche rilasciano norepinefrina direttamente nella fessura sinaptica, attivando gli adrenocettori α e β postsinaptici. Pertanto, la totalità dell'epinefrina ed una quantità significativa di noradrenalina circolanti derivano dal midollo del surrene ed insieme alla noradrenalina rilasciata localmente dalle terminazioni nervose simpatiche stimolano i recettori adrenergici cardiaci.

In una minoranza di pazienti con TTS, Suzuki et al. [17] hanno misurato il flusso ematico cerebrale regionale, noto indice di attività cerebrale, ed hanno dimostrato un incremento significativo del flusso cerebrale a livello dell'ippocampo, del midollo allungato, dei gangli della base e parallelamente un decremento a livello della corteccia prefrontale. Sebbene questi

cambiamenti siano diminuiti gradualmente, erano ancora presenti nella fase cronica della TTS anche dopo che le tipiche anomalie del movimento della parete cardiaca erano scomparse dimostrando una correlazione tra TTS e risposta allo stress anomala.

1.4.2 Incremento dei livelli di catecolamine circolanti e miocardiche [4]

Akashi et Al. furono i primi a riportare l'incremento dei livelli di catecolamine nei pazienti con TTS. [18] Wittstein et al. [19] hanno successivamente dimostrato che nella fase acuta, i pazienti con TTS hanno concentrazioni aumentate di catecolamine plasmatiche (cioè, adrenalina, norepinefrina e dopamina) e neuropeptidi circolanti legati allo stress, con valori nettamente superiori rispetto a quelli riscontrati nei pazienti con STEMI. Questi livelli rimangono notevolmente elevati anche una settimana dopo la comparsa dei sintomi.

Un recente studio su modello murino ha dimostrato che l'infusione di alte concentrazioni di epinefrina può produrre il caratteristico "ballooning" dell'apice del ventricolo sinistro associato ad ipercontrattilità basale come osservato nei pazienti con TTS. [20]

Nella fase acuta della TTS, infatti, insieme ad una maggiore concentrazione di catecolamine circolanti [19], vi è evidenza di un aumento delle catecolamine a livello miocardico.

Kume et al [21] hanno dimostrato un aumento dello spillover di noradrenalina nel seno coronarico in una piccola serie di pazienti con TTS, suggerendo un aumento del rilascio miocardico locale di catecolamine. Un aumento dei livelli di catecolamine locali è stato dimostrato anche nel cosiddetto miocardio stordito neurogenico che sembra essere mediato dalla noradrenalina rilasciata dal sistema nervoso simpatico.

Un quadro clinico sovrapponibile a quello della TTS viene riscontrato in pazienti con emorragia sub-aracnoidea da rottura aneurismatica. [22]

Di conseguenza, lavori sperimentali hanno dimostrato che un'elevata attività del sistema nervoso simpatico nella fase acuta dell'emorragia subaracnoidea induce danno miocardico e contribuisce allo sviluppo della disfunzione cardiaca. [23]

Il rilascio locale di catecolamine dalle terminazioni nervose cardiache si traduce in un'elevata concentrazione di noradrenalina a livello della fessura sinaptica attraverso un meccanismo di aumentata esocitosi da un lato e di ridotta ricaptazione dall'altro.

Akashi et al [24] hanno studiato con scintigrafia miocardica con iodio 123-meta-iodio-benzil-guanidina (MIBG) 8 pazienti con TTS entro 3 giorni dall'ammissione e ad un follow-up di 3 mesi dopo la normalizzazione della disfunzione ventricolare sinistra. La scansione iniziale ha mostrato un pattern di iperattività simpatica cardiaca con miglioramento al follow-up. L'evidenza di una ridotta ritenzione di iodio-123 MIBG (analogo della norepinefrina gamma-emittente) in segmenti disfunzionali è coerente con un disturbo regionale dell'attività neuronale simpatica che può persistere per mesi.

Recentemente, Christensen et al [25] hanno dimostrato che l'iperattività simpatica miocardica nella fase subacuta della TTS è proporzionale ai livelli plasmatici di epinefrina, anch'essi elevati rispetto alle concentrazioni normali.

1.4.3 Ruolo della disfunzione endoteliale e della deprivazione estrogenica [4]

Nuovi studi hanno aiutato a chiarire la patogenesi della TTS, sostenendo il concetto che la condizione differisce notevolmente dalle cardiomiopatie come attualmente definite.

In particolare, dati recenti mostrano che la disfunzione endoteliale è comune nei pazienti con TTS, il che potrebbe spiegare la propensione allo **spasmo coronarico** epicardico e/o microvascolare, che sono 2 probabili meccanismi patogenetici coinvolti nella TTS [26]. In effetti la **disfunzione endoteliale**, ossia uno stato patologico dell'endotelio caratterizzato dallo squilibrio tra fattori vaso-costrittivi e vasodilatatori, può rappresentare un importante legame tra stress e disfunzioni miocardiche.

Pertanto, l'ischemia miocardica transitoria seguita da 'stunning' potrebbe essere la causa alla base della tipica disfunzione del ventricolo sinistro reversibile.

La disfunzione endoteliale può anche spiegare perché la TTS è più comune nelle donne in postmenopausa; è stata dimostrata in questa popolazione la presenza di anomalie vasomotorie coronariche legate sia all'età che al deficit di estrogeni [27-29].

In circostanze fisiologiche, gli **estrogeni** influiscono positivamente sul microcircolo coronarico attraverso meccanismi dipendenti e indipendenti dall'endotelio, migliorando il flusso sanguigno coronarico.[29] Durante la menopausa, l'aumento della spinta simpatica e la disfunzione endoteliale sono una conseguenza della riduzione dei livelli di estrogeni [28]. In uno studio sperimentale sugli animali, Ueyema et al [30] hanno dimostrato che il "ballooning" apicale del ventricolo sinistro indotto da stress può essere prevenuto pretrattando con farmaci bloccanti gli α e β -adrenorecettori ed estrogeni. La supplementazione di estrogeni ha attenuato l'attivazione dell'asse ipotalamo-simpatico-surrene indotta dallo stress. Inoltre, il trattamento con estrogeni ha portato ad un aumento dei livelli cardiaci di sostanze cardioprotettive come il peptide natriuretico atriale e la heat shock protein 70 (HSP70).

Questi dati suggeriscono che la carenza di estrogeni dopo la menopausa potrebbe facilitare il verificarsi di TTS, in particolare quello legato allo stress emotivo, sia per azione indiretta sul sistema nervoso che per azione diretta

sul cuore. Inoltre, la compromissione della funzione endoteliale è associata alla presenza di **fattori di rischio cardiovascolari** tradizionali ed è stata descritta nel contesto di vari disturbi infiammatori sistemici con elevata morbilità e mortalità cardiovascolare. [28]

Recentemente, studi effettuati su ampie coorti hanno dimostrato che i pazienti con la TTS hanno una prevalenza non trascurabile di fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, ipercolesterolemia e fumo. [31; 6]

Inoltre, vi è evidenza che la maggior parte dei casi di TTS si verifica in pazienti con varie comorbidità, tra cui patologie neurologiche, psichiatriche, polmonari, renali, epatiche e del tessuto connettivo, [31] queste ultime sono associate a disfunzione endoteliale e potrebbero costituire un fattore predisponente per TTS precedentemente non riconosciuto. [32]

Da queste molteplici osservazioni, esiste la possibilità che la disfunzione endoteliale possa costituire un legame cruciale tra un'iperattivazione simpatica e l'ischemia miocardica nella TTS.

1.4.4. Meccanismi di disfunzione del ventricolo sinistro indotti dall'iperattivazione simpatica [4]

Sebbene vi sia accordo sul fatto che la TTS sia caratterizzata da un aumento dei livelli di catecolamine locali e circolanti, il modo in cui questo si traduce nella tipica disfunzione del ventricolo sinistro rimane da chiarire. [33]

Sono stati postulati meccanismi multipli per spiegare la cardio-tossicità delle catecolamine. [34] La stimolazione degli adreno-recettori aumenta la frequenza e la contrattilità cardiache portando ad un secondario squilibrio del rapporto tra l'apporto e la domanda di ossigeno, creando così aree di ipossia miocellulare. [35] L'ipossia dei miociti può essere ulteriormente aggravata da cambiamenti metabolici come l'eccessiva deposizione di goccioline lipidiche. Questi cambiamenti potrebbero provocare un disaccoppiamento della

fosforilazione ossidativa nei mitocondri, che inibisce l'accoppiamento tra il trasporto di elettroni e le reazioni di fosforilazione, che a sua volta interferirà con la sintesi dell'ATP. [36] Anche i cambiamenti nella permeabilità della membrana potrebbero portare ad alterazioni degli elettroliti. Tra queste troviamo ipopotassiemia, ipocalcemia ed ipomagnesiemia, con conseguenti aumenti dell'ormone paratiroideo, ipozincemia e iposelenemia, con quindi la perdita di importanti fattori di difesa antiossidanti. L'alterata omeostasi cationica potrebbe influenzare diversi processi cellulari e contribuire alla tossicità miocardica. [37] Anche la noradrenalina e l'adrenalina sono potenziali fonti di radicali liberi. Questi radicali liberi derivati dall'ossigeno possono interferire con i trasportatori del calcio e del sodio, provocando un'ulteriore disfunzione dei cardiomiociti.

1.4.5. Tossicità diretta delle catecolamine [4]

Alcuni autori sono favorevoli all'ipotesi di tossicità miocardica diretta da catecolamine nella TTS. Ad esempio, la necrosi miocardica può verificarsi in pazienti con eventi neurovascolari acuti, e ciò è causato dalla tossicità diretta della catecolamina endogena rilasciata nel cuore attraverso i terminali nervosi. [38] È stato suggerito che le catecolamine rilasciate direttamente nel miocardio attraverso i nervi simpatici abbiano un effetto "tossico" maggiore di quelle che raggiungono il cuore attraverso il flusso sanguigno [39].

In effetti, la fuoriuscita di noradrenalina dai terminali nervosi simpatici cardiaci può diminuire la vitalità dei miociti attraverso il sovraccarico di calcio mediato da cAMP, con conseguente necrosi della banda di contrazione, che è una delle caratteristiche patologiche tipiche della TTS, [40] insieme all'aumentata produzione di matrice extracellulare, che porta ad un rapido aumento della fibrosi e ad una lieve infiltrazione dei neutrofili.

Nef et al [41] hanno studiato biopsie miocardiche seriali in 8 pazienti con TTS durante la fase di grave disfunzione del VS ed hanno trovato segni istologici di

tossicità da catecolamine: cellule infiammatorie mononucleari focali, aree di risposta fibrotica e bande di contrazione caratteristiche. Hanno inoltre notato che la TTS può essere accompagnata da "gravi alterazioni morfologiche potenzialmente derivanti da un eccesso di catecolamine seguito da disfunzione microcircolatoria e cardiotoxicità diretta". Hanno continuato: "Tuttavia, il miocardio colpito rappresenta un alto potenziale di ricostituzione strutturale che è correlato al rapido recupero funzionale". [41]

La necrosi della banda di contrazione è una forma unica di lesione miocitica caratterizzata da sarcomeri ipercontratti, bande trasversali eosinofile dense e una risposta infiammatoria mononucleare interstiziale, distinta quindi dall'infiammazione polimorfonucleare osservata nell'infarto. [40]

La necrosi della banda di contrazione è stata riscontrata nei pazienti con feocromocitoma [42] ed in quelli con emorragia subaracnoidea, [43] entrambi caratterizzati da un eccesso di catecolamine. È stato anche osservato post mortem in persone decedute in circostanze terrificanti come asma fatale e aggressione violenta, suggerendo che l'eccesso di catecolamine rappresenta un collegamento importante tra stress emotivo e danno cardiaco. [44]

La mancanza di cambiamenti morfologici persistenti e significativi nella maggior parte dei casi di TTS è ulteriormente dimostrata dai dati accumulati finora con la risonanza magnetica cardiaca (CMR).

Diversi studi hanno evidenziato che la fase acuta della malattia è caratterizzata solo da un notevole edema miocardico senza evidenza di un significativo incremento della captazione tardiva di gadolinio (Figura 2). [45]



FIGURA 2: Identificazione dell'edema miocardico nella sindrome di Takotsubo attraverso risonanza magnetica cardiovascolare. Le immagini pesate in T2 dimostrano una normale intensità di segnale nel miocardio basale (sinistra) ma un edema globale del miocardio delle regioni medie e apicali (al centro e a destra) [4].

Questi risultati sono di grande importanza perché escludono la possibilità che la TTS sia principalmente la conseguenza di una miocardite mediata da catecolamine, che si verifica comunemente nel feocromocitoma. [42] Sebbene TTS e feocromocitoma siano entrambi caratterizzati da un aumento delle concentrazioni di catecolamine, ciò causa un'entità distinta solo nel feocromocitoma, portando a cambiamenti degenerativi nelle fibre muscolari, focolai di necrosi, infiammazione acuta, essudazione infiammatoria interstiziale cronica e fibrosi riparativa. [46] Alla CMR, queste anomalie possono essere osservate in modo non invasivo come necrosi miocardica (enhancement tardivo), edema e fibrosi focale o diffusa che possono portare a disfunzione ventricolare sinistra a breve o lungo termine. [42] Nei pazienti con TTS è stato osservato un pattern diverso. Testa e Feola [47] hanno eseguito scansioni CMR seriali in pazienti con TTS e non hanno trovato prove di un enhancement ritardato né nella fase acuta né al follow-up di 3 mesi, suggerendo che il danno nel miocardio disfunzionale era transitorio e non includeva tessuti con fibrosi significativa.

In sintesi, si può ipotizzare che la tossicità diretta da catecolamina giochi un ruolo sia nel TTS che nel feocromocitoma ma con importanti differenze quantitative. Il danno miocardico nel feocromocitoma è probabilmente più esteso a causa della persistente esposizione dei pazienti a livelli elevati di catecolamine. Nella TTS l'elevazione è transitoria e generalmente si traduce in un danno meno evidente, come dimostrato dall'aumento relativamente lieve dei biomarcatori di necrosi [5; 6] e dall'assenza di un incremento tardivo alla CMR nella maggior parte dei casi. [47] Quest'ultimo in particolare potrebbe essere una conseguenza della limitata risoluzione spaziale della

CMR, ovvero da 0,6 a 1 cm³, che potrebbe non rilevare aree di danno più piccole o irregolari che sono presenti nella TTS.[48]

1.4.6. Spasmo microvascolare [4]

Un ulteriore fattore che potrebbe essere coinvolto nella TTS è l'ischemia miocardica acuta e transitoria. Fin dalla prima descrizione della TTS, il vasospasmo coronarico è stato suggerito come un fattore causale plausibile. Nella loro relazione originale, Dote et al [49] hanno ipotizzato che la TTS fosse causata da vasospasmo coronarico multivasale perché 4 pazienti su 5 nella loro coorte avevano vasospasmo coronarico spontaneo o indotto all'angiografia coronarica. Sato et al [1] hanno riportato spasmo coronarico epicardico in 8 pazienti su 35 (23%) e vasocostrizione coronarica diffusa in 19 (54%). Allo stesso modo, Tsuchihashi et al. [50] hanno riportato uno spasmo coronarico epicardico in 10 dei 48 pazienti con TTS (21%). Sebbene il ruolo causativo dello spasmo coronarico sia stato messo in dubbio da molti autori, in uno studio prospettico, Angelini [51] ha confermato lo sviluppo di spasmo coronarico in pazienti con TTS sottoposti a test dell'acetilcolina. In effetti, in questi pazienti si è verificato uno spasmo arterioso coronarico epicardico grave, subocclusivo, che era associato a evidenza ecocardiografica di disfunzione ventricolare transitoria, come osservato classicamente nel TTS. Un'altra anomalia coronarica epicardica che potrebbe causare TTS è la dissezione spontanea dell'arteria coronarica, si tratterebbe di una forma di TTS innescata da un insulto ischemico con conseguente stordimento miocardico postischemico. [52]

Si pensa che anche la presenza di particolari varianti anatomiche dei vasi epicardici possano predisporre allo sviluppo di TTS. In particolare, Arcari et al [106] hanno dimostrato che la tortuosità e la lunghezza dell'IVA (arteria interventricolare anteriore) potrebbero svolgere un ruolo patogenetico nella

TTS poichè la presenza di un'iperattivazione simpatica e l'aumento della frequenza cardiaca (con incremento del tempo sistolico e riduzione del tempo di diastole) potrebbero aggravare le conseguenze emodinamiche di tali varianti anatomiche.

Oltre alle anomalie delle arterie epicardiche, la disfunzione microvascolare coronarica potrebbe svolgere un ruolo patogenetico nella TTS. [53]

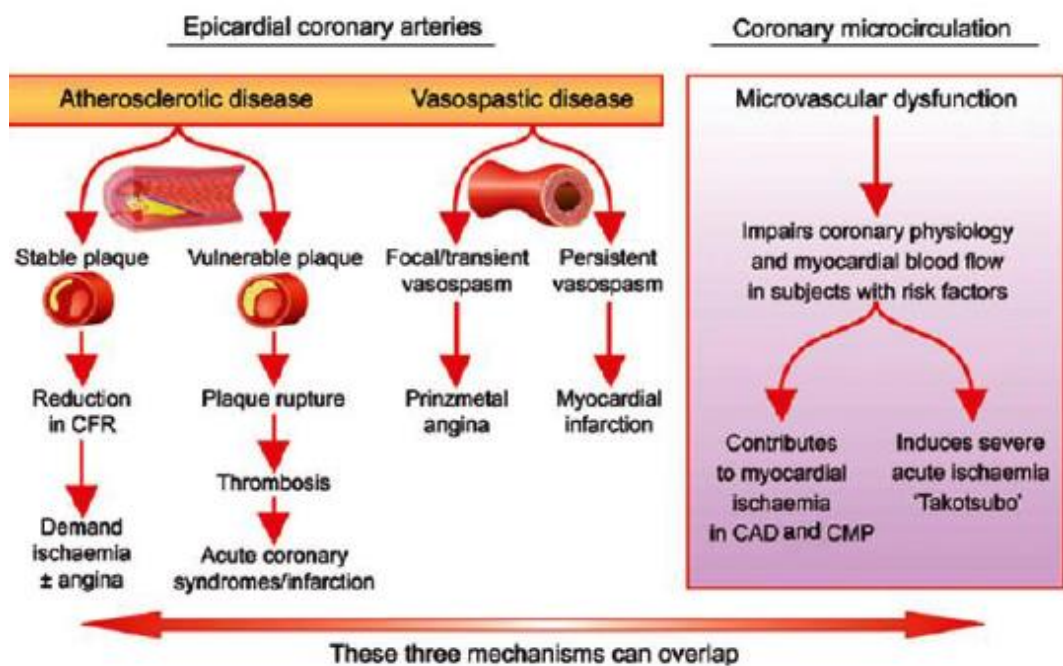


FIGURA 3: l'immagine rappresenta la classificazione dei meccanismi patogenetici coinvolti nelle sindromi coronariche acute con particolare attenzione alla disfunzione microvascolare[4].

Sono state documentate risposte microvascolari coronariche anomale nella TTS con strumenti diagnostici invasivi e non invasivi. [54] È stato segnalato da alcuni autori [57] un TIMI (trombolisi nell'infarto miocardico) ridotto nella maggior parte dei pazienti sottoposti a angiografia coronarica di emergenza con miglioramento spontaneo della riserva di flusso coronarico al follow-up ad un mese, sebbene questo non sia stato un riscontro universale. [55; 56]

È interessante notare che usando l'ecocardiografia miocardica a contrasto, Galiuto et al [58] hanno dimostrato una disfunzione microvascolare in pazienti con TTS. Un evidente difetto di perfusione è stato osservato nei segmenti del ventricolo sinistro che mostravano una contrattilità ridotta. Contrariamente a quanto comunemente osservato nei pazienti con STEMI, il difetto di perfusione nei pazienti con TTS è migliorato transitoriamente dopo l'infusione di adenosina intracoronarica e si è ripreso in modo permanente a 1 mese di follow-up.

La stretta relazione tra il miglioramento della perfusione miocardica e la disfunzione del ventricolo sinistro osservato in questo studio suggerisce un ruolo patogenetico per la disfunzione microvascolare coronarica in questa condizione. [58] Diversi studi di perfusione con tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) hanno mostrato una diminuzione della captazione del tracciante durante la fase acuta del TTS e ritorno alla normalità al follow-up, suggerendo che la disfunzione microvascolare coronarica sia il fattore scatenante dell'ischemia miocardica in questa condizione. [59; 60; 61]

1.4.7. Meccanismi di protezione miocardica [4]

Le gravi anomalie della cinesi di parete osservate nella TTS sono transitorie nella quasi totalità dei pazienti; questo suggerisce che probabilmente sono messi in atto meccanismi protettivi per preservare l'integrità miocardica. La segnalazione iperattiva degli adrenorecettori, in presenza di concentrazioni sovralfisiologiche di catecolamine, potrebbe essere il fattore scatenante della disfunzione del ventricolo sinistro. [62] È ben noto che la segnalazione delle catecolamine attraverso i β -adrenorecettori media la regolazione endogena delle funzioni cardiache cronotropiche, inotropiche e lusitropiche. Esiste un consenso generale sul fatto che questa connessione tra cuore e cervello avvenga attraverso la via della proteina chinasi dipendente da cAMP mediata da β -adrenocettori. [63]. Le differenze regionali nella densità degli

adrenorecettori potrebbero spiegare il pattern di disfunzione del ventricolo sinistro spesso osservato nella TTS.

Dati sperimentali hanno infatti dimostrato che i β 2- adrenocettori sono espressi più frequentemente nei segmenti apicali che in quelli basali del VS, mentre è presente una distribuzione inversa per i β 1-adrenorecettori della noradrenalina e le terminazioni nervose simpatiche dell'asse neuro-cardiaco, che sono molto più espressi alla base che all'apice del LV. [64]

In questo contesto, si potrebbe considerare che sia l'adrenalina che la norepinefrina suscitano risposte inotropiche positive attraverso la proteina di accoppiamento Gs, ma funzionano in modo diverso quando attivano i β 2-adrenorecettori. Infatti, i livelli sovralfisiologici dell'adrenalina attivano il β 2-adrenocettore per passare dall'accoppiamento Gs a Gi. [65] Il passaggio a Gi, che causa una risposta inotropa negativa, contribuendo così al ballooning apicale, potrebbe essere un meccanismo di protezione verso i miociti dall'attivazione cardiottossica delle vie Gs dei recettori β 1 e β 2, limitando così il grado di danno miocardico acuto in risposta alla tempesta di catecolamine. Questo meccanismo è stato elegantemente dimostrato da Paur et al [20]: l'adrenalina ad alte dosi può indurre cardiodepressione diretta dei miociti e cardioprotezione in modo Gi-dipendente. In un modello di ratto, questi autori hanno dimostrato che l'adrenalina endovenosa ad alte dosi somministrata rapidamente in bolo, per imitare il picco di catecolamine dopo stress acuto, produceva la caratteristica depressione apicale reversibile della contrazione miocardica accoppiata ad ipercontrattilità basale, mentre un bolo equivalente di norepinefrina no. [21] Ciò implica che il meccanismo è specifico dell'adrenalina e conferma l'osservazione che la disfunzione non è tipicamente osservata nella regione con la più alta densità di terminali nervosi simpatici che rilasciano noradrenalina. [66]

Oltre all'inibizione della proteina Gs, una delle principali vie di segnalazione regolate dai β 2-adrenorecettori nel TTS sembra essere la cascata di segnalazione della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e della proteina chinasi

B (AKT). [36] Lo studio dell'espressione genica con la tecnica del microarray ha dimostrato che i geni codificanti per le proteine della via di segnalazione PI3K/AKT sono espressi in modo diverso nella TTS.

Nef et al [67] hanno analizzato le biopsie di 16 pazienti ed hanno scoperto che l'aumento dei livelli di catecolamina nel TTS attiva la via di segnalazione PI3K/AKT nella fase acuta della malattia, come dimostrato da una sovraregolazione di PI3K, un aumento della fosforilazione di AKT ed una sottoregolazione della fosfatasi antagonista PI3K e dell'omologo della tensina. E' stato inoltre dimostrato che i suoi bersagli a valle, in particolare il bersaglio meccanico della rapamicina e della glicogeno sintasi chinasi 3, giocano un ruolo cruciale nella sopravvivenza cellulare. [68]

È interessante notare che i meccanismi di protezione miocardica sembrano agire in modo diverso in diversi pazienti come conseguenza della variabilità genetica. Negli ultimi dieci anni, diversi studi che hanno analizzato i polimorfismi potenzialmente coinvolti nella patogenesi della TTS hanno dimostrato differenze nei vari sottotipi di adrenocettori [69] e recettori degli estrogeni. [70] La predisposizione genetica alla TTS potrebbe spiegare perché alcuni pazienti possono sviluppare la malattia anche senza fattori stressanti precedenti e sono a rischio di recidiva. [71] Infine, poiché l'ischemia miocardica sembra giocare un ruolo chiave nella fisiopatologia della TTS, si potrebbe anche ipotizzare che i meccanismi innescati dall'ischemia transitoria possano conferire una protezione miocardica aggiuntiva.

1.4.8. Riunendo tutte le ipotesi patogenetiche [4] (Figura 4)

Le prove più recenti supportano il concetto che nella fase acuta della TTS vi sia una maggiore concentrazione di catecolamine che potrebbe indurre danno miocardico diretto e spasmo coronarico, principalmente a livello **microvascolare**, insieme ad un aumento del carico di lavoro cardiaco che contribuisce ad una situazione acuta di squilibrio tra domanda e offerta di

ossigeno seguita da stordimento post-ischemico. La controparte funzionale a livello del VS sarebbe il tipico ballooning apicale che rispecchia la presenza di miocardio stordito ed è seguito da un completo recupero funzionale per periodi di tempo relativamente brevi nella maggior parte dei casi.

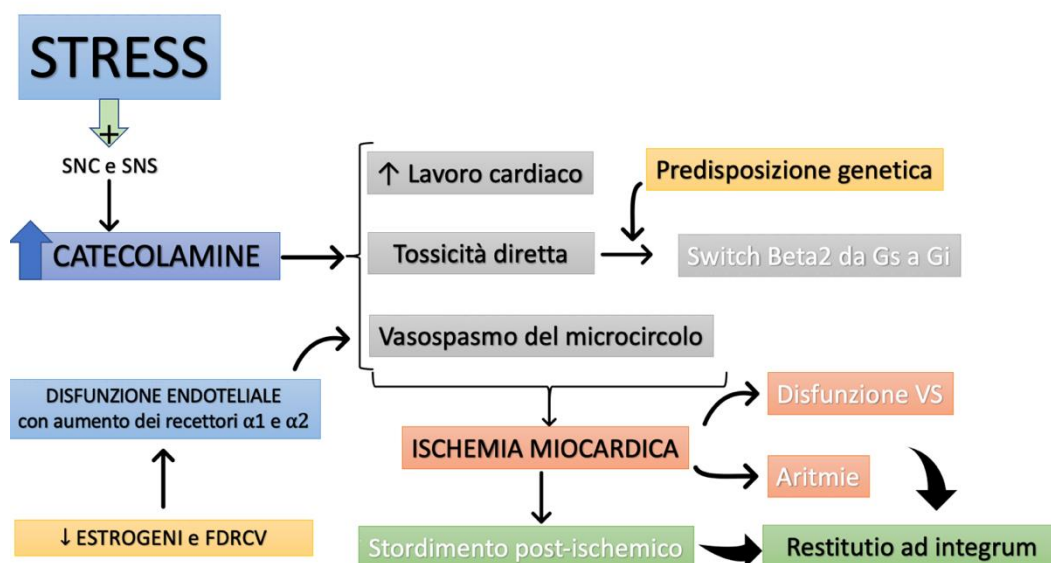


FIGURA 4: *l'immagine rappresenta schematicamente tutti i principali fattori implicati nella patogenesi di TTS.*

Fisiologicamente, le piccole arterie coronarie e le arteriole sono i principali determinanti della resistenza vascolare coronarica. Questi vasi ricevono innervazione autonoma ed il loro diametro viene modificato dall'attivazione di questi nervi. In soggetti sani, la risposta globale all'attivazione simpatica è la vasodilatazione principalmente attraverso l'attivazione dei β_2 -adrenorecettori coronarici. Al contrario, una maggiore attività simpatica cardiaca può indurre una costrizione microvascolare coronarica nel contesto di una disfunzione endoteliale invece della vasodilatazione osservata normalmente perché la vasocostrizione α -adrenergica è disregolata ed

abbastanza potente da ridurre il flusso sanguigno coronarico, contribuendo così all'ischemia miocardica. [72; 73; 74]

Sia gli adrenocettori $\alpha 1$ che gli $\alpha 2$ mediano la vasocostrizione coronarica, con gli adrenocettori $\alpha 1$ predominanti nei vasi più grandi e gli adrenocettori $\alpha 2$ più abbondanti nel microcircolo. [75; 76] Nel contesto della disfunzione endoteliale, entrambi gli adrenocettori $\alpha 1$ e $\alpha 2$ e la costrizione microvascolare sono aumentate e possono indurre ischemia miocardica. [77]

L'iperattività simpatica cardiaca nella fase acuta del TTS è accompagnata da anomalie metaboliche che appaiono come un disadattamento del metabolismo al flusso. [78; 79] In particolare, la tomografia a emissione di positroni (PET) cardiaca con [18F] 2-fluoro-deossiglucosio ha dimostrato un metabolismo del glucosio ridotto nel contesto di normale perfusione miocardica. Risultati simili sono stati osservati con analoghi degli acidi grassi liberi. Questo modello, noto come **disadattamento della perfusione metabolica inversa**, rappresenta un'anomalia metabolica transitoria in presenza di un flusso sanguigno miocardico conservato, tipicamente osservato nel miocardio stordito. [80; 81; 82]

Utilizzando la PET nella fase acuta, Feola et al [81] hanno dimostrato una compromissione del metabolismo tissutale nel miocardio disfunzionale, principalmente all'apice e progressivamente meno nel miocardio medio-ventricolare, che si è normalizzato al follow-up di 3 mesi. Nello stesso studio hanno dimostrato una riduzione del flusso sanguigno miocardico e della riserva di flusso coronarico nel miocardio disfunzionale che è stata poi recuperata al follow-up.

Ci sono alcune apparenti discrepanze tra i dati di flusso ottenuti con l'ecocardiografia e la SPECT da un lato e la PET dall'altro. Due ragioni principali probabilmente spiegano queste differenze. La prima è il diverso momento nel corso della malattia in cui sono stati eseguiti gli studi; la seconda è correlata alle differenze inerenti a queste tecniche. La PET, infatti, è l'unica tecnica in grado di fornire un flusso sanguigno miocardico assoluto in millilitri al minuto

per grammo di tessuto. Al contrario, l'ecocardiografia e la SPECT forniscono solo differenze regionali relative alla concentrazione di tracciante che, anche per differenze all'interno dell'intervallo normale, appariranno come difetti regionali. Ad esempio, se una regione miocardica ha un flusso a riposo assoluto di 0,7 mL/min per grammo ed un'altra ha un flusso di 0,9 mL/min per grammo (entrambi questi valori rientrano nel normale intervallo di flusso di base), la SPECT e l'ecocardiografia potrebbero mostrare un difetto nel primo rispetto al secondo, mentre la PET mostrerà che entrambi i flussi rientrano nel range di normalità.

Esiste la possibilità che lo stordimento ischemico conferisca protezione contro i successivi episodi di ischemia e preservi il metabolismo energetico sub-regolando la funzione contrattile ed il metabolismo, e facilitando così il recupero della funzione sistolica del ventricolo sinistro. [83]

È probabile che diversi meccanismi patogenetici operino in diversi pazienti che presentano TTS; sono quindi necessarie ulteriori ricerche per svelare in modo appropriato i diversi fattori responsabili di questa intrigante e complessa patologia.

1.5 La TTS nei pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker

Abbiamo fatto una revisione della letteratura trovando diversi 'case report' ed un unico studio sull'argomento. Abbiamo effettuato la ricerca su PubMed utilizzando le parole chiave "takotsubo, apical ballooning syndrome, pacemaker implantation" e riportiamo un breve riassunto di ciascun caso in ordine cronologico di pubblicazione.

Nel **2006 Kurisu et al** [94] riportano due casi clinici. Il primo riguarda una donna di 89 anni entrata in pronto soccorso per ipertensione, emiparesi sinistra e instabilità. All'ECG Blocco atrioventricolare (BAV) completo con frequenza cardiaca (FC) di 38 bpm e pressione arteriosa (PA) di 130/70 mmHg per cui viene impiantato un pacemaker senza complicanze durante la procedura. Poche ore dopo la paziente sviluppava dolore toracico, all'ECG sovraslivellamento del tratto ST ed alla coronarografia nessuna lesione. L'ecocardiografia, gli esami di laboratorio ed il follow up hanno poi confermato la diagnosi di TTS.

Il secondo caso riguarda invece una donna di 77 anni con storia di diabete mellito e ipertensione ricoverata per dispnea da sforzo. La PA era di 140/80 mmHg e la FC di 30 bpm. Anche questa paziente è stata sottoposta a impianto di PM bicamerale senza complicanze durante la procedura. Tre giorni dopo la procedura la paziente ha sviluppato ortopnea, all'ECG sovraslivellamento di ST e all'ecocardiografia FE del 27% (era del 75% prima dell'intervento) ed acinesia apicale. Ha sviluppato scompenso cardiaco congestizio richiedendo cure di sostegno per poter essere dimessa. Tre mesi dopo si è ripresentata con ortopnea ed è stata sottoposta ad esame angiografico che ha mostrato coronarie indenni per cui è stata posta diagnosi di TTS. Tuttavia, in questa paziente non si è osservato un miglioramento rilevante della FE nei mesi successivi.

Gli autori ipotizzano che il pacing ventricolare potrebbe indurre delle alterazioni a livello istologico determinanti la disfunzione ventricolare persistente della sindrome di TTS.

Già nel **2007 Stephen G. Chun et al** [84] riportano il caso di una paziente di 77 anni senza comorbidità cardiologiche di rilievo sottoposta ad impianto di pacemaker in seguito alla diagnosi di BAV Mobitz I con una FC di 30 bpm. La PA era nella norma prima dell'impianto che è stato effettuato dopo due giorni di monitoraggio con telemetria. In seguito alla procedura di impianto, svoltasi senza complicanze, la paziente ha sviluppato ipotensione; al laboratorio è stato riscontrato un rialzo degli indici di necrosi miocardica. Le indagini ecocardiografiche e coronarografiche hanno poi confermato il sospetto diagnostico di TTS. Fatta eccezione per l'ipotensione post-operatoria, la paziente è rimasta asintomatica per tutta la degenza. Al follow-up di 6 settimane la FE era tornata nella norma. Secondo gli autori la TTS potrebbe essere considerata una complicanza dell'impianto di PM.

Nel 2009 **Rotondi et al** [85] riportano il caso di una paziente di 71 anni in cui una sindrome da pacemaker, dovuta alla perdita del sensing e del pacing atriali, si è presentata insieme ad una TTS. Il riposizionamento del catetere ha portato ad un istantaneo peggioramento dei sintomi. Il PM era stato impiantato 2 mesi prima il presentarsi della TTS. La paziente si è presentata in PS per astenia marcata, dispnea e dolore toracico nelle ultime 24 ore con una durata di 2 ore circa. Al ricovero la FC era di 60 bpm con un ritardo atrio-ventricolare di 200 ms, spikes atriali non seguiti da attività atriale ed onde P sovrapposte con le onde T, indicative di una conduzione retrograda ventricolo-atriale. La PA era di 90/50 mmHg. Agli esami di laboratorio sono stati riscontrati elevati livelli degli indici di necrosi miocardica, adrenalina e noradrenalina. L'ecocardiogramma ha evidenziato una riduzione dell'FE globale e le tipiche anomalie della cinesi ventricolare della TTS. Alla

coronarografia coronarie indenni. Secondo gli autori la procedura di impianto non può essere alla base dell'insorgenza della TTS essendosi svolta a distanza di due mesi e senza complicanze. Ipotizzano piuttosto che la risposta ormonale ed emodinamica determinata dalla **sindrome da pace-maker** sia il principale fattore precipitante. Dunque, oltre ad una condizione di stress emotivo acuto, anche una condizione di cronico incremento dell'attività simpatica potrebbe essere responsabile dell'insorgenza di TTS.

Sempre nel 2009 **Kohen e Baur** [86] riportano il caso di una paziente di 83 anni affetta da fibrillazione atriale sintomatica trattata con cardioversione elettrica in seguito alla quale, a causa di sick sinus syndrome, è stata sottoposta ad impianto di pacemaker in elezione. Prima dell'impianto la paziente presentava dispnea ed edema, PA ed FE nella norma. In seguito alla procedura di impianto, senza complicanze, la paziente lamentava dispnea marcata, all'ECG anomalie dell'ST, all'eco acinesia apicale e riduzione FE, all'arteriografia coronarie indenni. Al follow-up recupero dell'FE.

Nel 2010 **Brunetti et al** [87] riportano il caso di una paziente di 65 anni con anamnesi patologica remota muta, ricoverata per dispnea ingravescente comparsa da una settimana. All'ECG BAV completo con ritmo ventricolare di 40 bpm. All'ecocardiografia FE del 50%. Dopo un giorno di ricovero, sotto infusione di orciprenalina, la paziente è stata sottoposta ad intervento di impianto di PM, complicatosi con uno pneumotorace apicale sinistro. La paziente presentava dispnea e nelle ore successive ha sviluppato una TTS soddisfacendo tutti i criteri diagnostici. Gli autori, basandosi su casi di TTS riportati in letteratura in seguito ad interventi di chirurgia mini-invasiva ed ad altri casi di TTS in pazienti con feocromocitoma, ipotizzano che nel loro caso siano entrate in gioco un aumento della stimolazione simpatica catecolaminergica sia endogena (BAV e intervento) che esogena (orciprenalina).

Ancora nel 2010 **Golzio et al** [88] riportano due casi:

nel **primo** caso troviamo una donna di 67 anni, con storia di dolore toracico in seguito ad una situazione stressante in assenza di lesioni coronariche due anni prima, e con ipertensione, diabete mellito II e dislipidemia sottoposta ad impianto di PM bicamerale in elezione per BAV avanzato. La procedura si è svolta senza complicanze, in seguito la paziente ha sviluppato dolore toracico, nausea, diaforesi e stordimento. All'esame obiettivo hanno riscontrato ipotensione (90/60), tachicardia e desaturazione (88%). All'ECG sovraslivellamento del tratto ST. Ecocardiografie, indagini di laboratorio e coronarografia hanno confermato il sospetto diagnostico di TTS. Al follow up dimostrata reversibilità.

Nel **secondo** caso descrivono una paziente di 64 anni con storia di ipertensione, dislipidemia, gastrite cronica e familiarità per CAD, con una sick sinus syndrome e ricoverata per impianto di PM. La paziente riferiva di aver sofferto in passato di episodi di dolore toracico in seguito ad eventi stressanti ed era stata posta la diagnosi di X-sindrome. In seguito alla procedura di impianto, svoltasi senza complicanze, la paziente ha sviluppato una TTS che soddisfaceva tutti i criteri di imaging e laboratoristici rimanendo asintomatica per tutta la durata della degenza.

Secondo gli autori l'unico evento stressante implicato nel determinante la TTS è l'impianto di PM. Sottolineano il fatto che entrambe le pazienti potrebbero avere ricevuto la diagnosi di X-sindrome. Quest'ultima è una sindrome clinica caratterizzata dall'insorgenza di dolore toracico tipico, sottoslivellamento dell'ST alla prova da sforzo ed evidenza di coronarie indenni all'arteriografia. [29]

Nel 2011 **Mazurek et al** [89] riportano il caso di un uomo di 77 anni con storia di diabete mellito, ipertensione ed ictus presentatosi al pronto soccorso in seguito ad episodi presincopali ed astenia ingravescente nelle ultime 2

settimane. All'ingresso la PA era di 150/57 con una FC di 25 bpm. All'ECG BAV III. All'Ecocardiografia FE del 76%. Dopo qualche ora, il paziente è stato sottoposto a procedura di impianto di PM bicamerale senza complicanze. In seguito alla procedura il paziente presentava agitazione e dispnea, sviluppando poi dolore toracico e edema polmonare acuto. All'ecocardiogramma FE del 32% ed acinesia tipica da TTS. Laboratorio e angiografia hanno poi confermato la diagnosi di TTS, così come la dimostrazione del recupero della FE nei giorni successivi.

Nel 2012 **Gardini et al** [90] riportano il caso di una donna di 75 anni con storia di ipertensione e senza altri dati anamnestici di rilievo presentatasi al pronto soccorso per sincope causata da BAV III parossistico. Gli esami preoperatori erano tutti nella norma (laboratorio, RX torace, ecocardiografia). In seguito alla procedura di impianto di PM bicamerale la paziente lamentava dolore toracico irradiato alla regione interscapolare e dispnea. ECG, ecocardiogramma, esami di laboratorio e coronarografia hanno confermato la diagnosi di TTS.

Ancora nel 2012 **Postema et al** [91] riportano il caso di una donna di 61 anni ricoverata in seguito ad episodi presincopali ricorrenti dovuti a BAV III. Dopo 5 giorni di ricovero è stata sottoposta a procedura di impianto di PM bicamerale in assenza di complicanze. La mattina seguente la paziente presentava dispnea e dolore toracico, con edema polmonare alla radiografia del torace. Le indagini ecocardiografiche e di laboratorio hanno confermato la diagnosi di TTS.

Nel 2013 **Dias et al** [92] riportano il caso di una donna di 72 anni con storia di artrite reumatoide (in trattamento con prednisone 5 mg/die e MTX 1 /sett) arrivata in pronto soccorso per dolore toracico, malessere generale e vertigini. In anamnesi nessun reperto di rilievo se non dispnea e sensazione di

instabilità nelle ultime due settimane. All'ECG BAV III per cui la paziente è stata sottoposta ad impianto di PM senza complicanze. In seguito alla procedura la paziente lamentava nausea e vertigini, all'ecocardiografia dimostrata riduzione dell'FE e ipocinesia apicale. Nei successivi giorni di ricovero la paziente era asintomatica e veniva dimessa. Qualche giorno dopo la dimissione la paziente si ripresentava in ospedale per dolore toracico: esami di laboratorio, ecocardiografia e arteriografia hanno poi confermato la diagnosi di TTS. Secondo gli autori rimane da chiarire se il BAV completo sia in realtà l'iniziale presentazione della TTS o se piuttosto sia lo stress legato alla procedura di impianto del PM a determinare l'insorgenza di TTS.

J. Medias [93] commenta l'articolo dicendo che secondo lui è più probabile che la TTS sia la responsabile del BAV piuttosto che l'impianto del PM sia il responsabile della TTS e che i sintomi lamentati dalla paziente durante le due settimane precedenti fossero sostenuti da una sottostante iniziale TTS. In base a ciò suggerisce di riconsiderare il corrente *modus operandi* e di considerare, quando non controindicata, la somministrazione di sedativi e beta-bloccanti in profilassi preoperatoria nei pazienti che devono subire la procedura di impianto di PM.

Gli autori rispondono dicendo che secondo loro è più probabile che il fattore scatenante la TTS siano il BAV o il PM e sono scettici sulla rilevanza del possibile utilizzo di sedativi e betabloccanti in profilassi poiché la prevalenza di TTS in pazienti portatori di PM è stimata essere di 1/78 e che tra i pazienti con TTS, il PM non sembra essere un trigger frequente.

Nel 2016 **Dashwood e al** [95] riportano il caso di una donna di 76 anni ricoverata per impianto di PM in elezione in seguito al riscontro all'Holter di malattia del nodo sinusale. La procedura si è svolta senza complicanze. La mattina seguente la paziente lamentava nausea e dolore toracico sviluppando poi ipotensione e ipossia. All'ECG inversione onda T ed in laboratorio

incremento troponinico (3.2 microg/L). L'ecocardiogramma e l'angiografia hanno poi confermato la diagnosi di TTS.

Nel 2016 **Nakao et al** [98] riportano il caso di una donna di 74 anni ricoverata per uno **studio elettrofisiologico (EPS)**. La paziente lamentava palpitazioni negli ultimi due mesi e l'Holter aveva evidenziato tachicardia sinusale non sostenuta. La paziente presentava storia di TTS (10 anni prima in occasione della morte del marito).

Prima della procedura la PA e la FC erano nella norma. Durante la procedura di EPS veniva infuso isoproterenolo (ISP) (0.3microg/min) per indurre tachicardia. La dose di ISP è stata titolata fino a un massimo di 0.7 microg/min così da documentare contrazioni ventricolari precoci. Dopo 10 minuti dall'incremento del dosaggio di ISP venivano documentate due tipi di tachicardia ventricolare sostenuta (a morfologia di BBDx e BBSx). Dopo pochi minuti, la paziente lamentava dolore toracico, rispecchiato da un sovraslivellamento del tratto ST in DII, DIII, aVF, V2-V6 e associato ad una riduzione della PA a 70/40. Alla coronarografia non sono state evidenziate lesioni. All'ecocardiografia acinesia delle porzioni medio-apicali del ventricolo sinistro. È stato quindi necessario rimandare la procedura di ablazione per l'insorgenza di shock cardiogeno. Tuttavia, nell'arco di poche ore la paziente è migliorata clinicamente senza la necessità di supporto meccanico. È stata poi confermata la diagnosi di TTS. Secondo gli autori in questo caso la causa responsabile dell'insorgenza di TTS più probabile è la somministrazione di ISP insieme allo stress legato alla procedura in una paziente predisposta a TTS (storia clinica).

Nel **2017 Lazzari et al.** [96] riportano il caso di un paziente di 67 anni ricoverato in seguito ad astenia ed episodi di palpitazioni legati ad un BAV sottostante per cui veniva indicato l'impianto di PM. In anamnesi il paziente presentava ipertensione arteriosa in trattamento e una sindrome delle apnee

ostruttive del sonno. Alle indagini eseguite prima della procedura tutti i parametri erano nella norma. La procedura si è svolta in assenza di complicanze. Dopo circa 42 ore si riscontravano alterazioni ECG e rialzo troponinico in laboratorio senza che il paziente presentasse alcun sintomo. Attraverso le indagini eseguite successivamente è stato possibile porre diagnosi di TTS. Secondo gli autori la procedura di impianto di per sé potrebbe essere all'origine della TTS in questo paziente.

Nel 2018 **Zhong-Hai Wei et al** [97] riportano il caso di una donna di 72 anni asintomatica e ricoverata per impianto di PM in elezione in seguito al riscontro di un BAV II. La paziente presentava storia di ipertensione e diabete mellito. I parametri vitali e gli esami preoperatori erano tutti nella norma. La procedura si è svolta senza complicanze. La notte stessa la paziente lamentava dolore toracico e dispnea, veniva effettuato immediatamente un ECG, che non mostrava alterazioni dinamiche del tratto ST (atrial sensing-ventricular pacing rhythm), e il dosaggio della Troponina T lievemente aumentata (0.169 ug/L). la mattina seguente la Troponina T era aumentata ulteriormente (0.535 ug/L) e l'ECG mostrava inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali. In seguito, venivano eseguite coronarografia ed ecocardiografia che confermavano la diagnosi di TTS. Gli autori hanno interrogato con attenzione la paziente, la quale riferiva di aver sentito dolore e di essere stata molto ansiosa durante la procedura senza riferirlo in tempo reale. Di conseguenza secondo gli autori il responsabile dell'insorgenza di TTS in questo caso è stato lo stress emotivo legato alla procedura di impianto.

Nel 2018 **Arcari et al.** [108] riportano il caso di un paziente di 87 anni ricoverato in urgenza per impiantare un pacemaker per evidenza di BAV II 2:1. In anamnesi il paziente presenta ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale cronica ed NSTEMI 5 anni prima trattato con posizionamento di due stent sull'arteria discendente anteriore e sulla

coronaria destra. All'ecocardiografia effettuata all'ingresso i parametri erano nella norma. Prima dell'impianto il paziente era sottoposto ad infusione di isoproterenolo. La procedura si svolgeva senza complicanze e poco dopo il rientro in reparto il paziente sviluppava dolore toracico. Sono stati eseguiti tutti gli accertamenti indicati e si è arrivati alla diagnosi di TTS. Secondo gli autori è stata una combinazione di catecolamine esogene (isoproterenolo) ed endogene (BAV e intervento) a determinare l'insorgenza di TTS.

In uno studio pubblicato su **PACE nel 2020** [107] viene fatta un'analisi retrospettiva su un gruppo di 9 pazienti che hanno sviluppato una TTS in seguito all'impianto di pacemaker. Dai dati emerge un'incidenza globale di TTS post impianto dello 0.54%. Rispetto al gruppo di controllo (n=30) non sono evidenziate differenze significative di età, genere e BMI. È interessante notare che nel gruppo di pazienti con TTS è stata identificata una maggiore prevalenza di deficit cognitivo, con anche un maggiore risultato al RAI-I score (fragilità), e di diabete mellito. Per quanto riguarda i parametri ecocardiografici, di laboratorio, della terapia farmacologica e dell'indicazione all'impianto non risultano esserci differenze tra i due gruppi. Secondo gli autori è da escludere che la compromissione emodinamica della TTS sia legata al BAV di nuova insorgenza perché tutti i loro pazienti hanno effettuato un'ecocardiografia prima dell'impianto che mostra una FE conservata in assenza di alterazioni della cinesi ventricolare. Inoltre, per dare una spiegazione all'associazione con il deficit cognitivo e la fragilità, gli autori ipotizzano che lo stress legato alla procedura di impianto, solitamente eseguita in anestesia locale, sia probabilmente tollerato peggio nel paziente con demenza. Suggestiscono un approccio che preveda una premedicazione con sedativi se non addirittura un'anestesia generale per ovviare a questo problema nel paziente anziano con decadimento cognitivo. È necessario tuttavia attuare un bilancio tra i rischi e i benefici legati all'anestesia generale.

Per quanto riguarda i parametri di pacing, è stato riscontrato un valore medio significativamente più alto del RVST (soglia di stimolazione del ventricolo destro) nei pazienti con TTS rispetto al gruppo di controllo. Anche al follow up di un mese, la differenza dei valori del RVST rispetto a quelli iniziali era maggiore nei pazienti con TTS rispetto al gruppo di controllo. Secondo gli autori questo risultato potrebbe essere legato al posizionamento del catetere a livello della regione settale, che potrebbe essere coinvolta nelle modificazioni ischemiche del miocardio tipicamente riscontrate in corso di TTS.

2. METODI

Abbiamo eseguito uno studio retrospettivo selezionando tutti i pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker per un blocco atrio-ventricolare in un periodo di 18 mesi, da Ottobre 2019 ad Aprile 2021. Abbiamo raccolto dati **clinici** (età, sesso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, ricovero in urgenza/elezione, ritmo all'ECG, sintomi, tempo trascorso tra l'inizio dei sintomi e il ricovero, terapia intraospedaliera), **laboratoristici** (Emoglobina, Sodio, Potassio, eGFR, TSH reflex, troponina I, PCR, NTproBNP), **anamnestici** (terapia domiciliare, comorbidità, fattori di rischio cardiovascolari e precedenti cardiologici) ed ecocardiografici (FE) al momento del ricovero, prima dell'impianto ed infine dati di **pacing intra-procedurali** (tipo di pacemaker impiantato, tempo trascorso dal ricovero all'impianto, durata della procedura, posizionamento del catetere ventricolare, soglia di stimolazione ventricolare, onda R, impedenza ventricolare, soglia di stimolazione atriale, onda P, impedenza ventricolare, farmaci somministrati durante la procedura).

Nei pazienti che hanno sviluppato una TTS in seguito alla procedura d'impianto abbiamo raccolto anche

- **Dati post-procedurali:** dati clinici (Pressione arteriosa, frequenza cardiaca, sintomi, ECG), laboratoristici (Troponina I), ecocardiografici (Frazione di eiezione e alterazioni della cinesi) e coronarografici;
- Dati alla dimissione: terapia e dati ecocardiografici (Frazione di eiezione e alterazioni della cinesi)
- Dati al follow up di 1 mese: dati ecocardiografici

2.1 Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state espresse come frequenze e percentuali e confrontate con test del X-quadro o test esatto di Fischer; le variabili continue sono state riportate come medie e relative deviazioni standard o mediane e range interquartile e sono state confrontate utilizzando il test T di Student per campioni non appaiati o il test di Wilcoxon, in base alla distribuzione della variabile.

Abbiamo stabilito il valore di significatività per la p a due code a 0.05. Tutte le analisi sono state effettuate con SPSS v 25 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA*).

3. RISULTATI

3.1 Caratteristiche al ricovero e comorbidità

Da ottobre 2019 a Aprile 2021 nel nostro centro sono state eseguiti 345 impianti di PM di cui 231 per un Blocco atrioventricolare (BAV); di questi 8 (3,5%) hanno sviluppato una TTS in seguito alla procedura di impianto. Non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda le comorbidità, la terapia domiciliare, la presentazione clinica ed i parametri di laboratorio all'ingresso in ospedale (Tabella 1). Nel gruppo TTS la percentuale di femmine (75 %) è più alta di quella del gruppo di controllo (36,5%). Nei pazienti con TTS abbiamo riscontrato un valore più alto del tempo trascorso tra l'insorgenza dei sintomi e l'ingresso in ospedale (8,25 vs 3,3 die, $p=0,093$). Per quanto riguarda la morfologia dell'ECG al ricovero non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due gruppi (Tabella 1). Nella Tabella 3 abbiamo riassunto le principali caratteristiche dei pazienti con TTS al momento del ricovero.

3.2 Dati sul ricovero

Nel confronto tra i due gruppi del dosaggio medio di isoprenalina e della durata del trattamento con isoprenalina prima della procedura di impianto non abbiamo riscontrato differenze significative. Anche per quanto riguarda l'utilizzo di pacemaker temporaneo non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due gruppi.

Abbiamo invece riscontrato una differenza significativa ($p = 0,014$) nel tempo trascorso tra il ricovero ed il momento dell'impianto, con valori più elevati nei pazienti con TTS rispetto al gruppo di controllo (*Tabelle 1 e 2*).

3.3 Dati intra-procedurali

Non abbiamo riscontrato differenze significative per quanto riguarda il tipo di pacemaker impiantato, la posizione del catetere di stimolazione all'interno del ventricolo e la durata della procedura. Riguardo ai parametri di pacing, abbiamo riscontrato una soglia di stimolazione del ventricolo destro (RVST) significativamente ($p = 0,02$) più elevata nei pazienti con TTS rispetto al gruppo di controllo. Per tutti gli altri parametri non abbiamo riscontrato differenze significative (*Tabella 1*).

3.4 Presentazione di TTS in seguito all'impianto

Nella *Tabella 3* è rappresentata una descrizione caso per caso dei pazienti con TTS al momento della diagnosi. La maggior parte dei pazienti (7) ha sviluppato la TTS nelle ore immediatamente successive alla procedura di impianto, solo 1 caso ha sviluppato la TTS a distanza di 30 giorni dall'impianto. I sintomi riscontrati alla diagnosi in ordine di frequenza sono stati dolore toracico (4 pazienti), dispnea e scompenso cardiaco acuto (3 pazienti), ipotensione (1 paziente) ed 1 paziente era asintomatico. Il sospetto diagnostico di TTS è stato confermato per tutti i pazienti dai dati ecocardiografici, di laboratorio, elettrocardiografici e coronarografici. In una paziente è stato utile eseguire un TC coronarica per confermare la diagnosi ed eseguire uno studio accurato del decorso delle arterie coronarie.

3.5 Dimissione e follow-up

Tutti i pazienti sono stati dimessi vivi, asintomatici e con una FE normalizzata o migliorata rispetto al momento della diagnosi di TTS (Tabella 4). Al controllo ad un mese dalla dimissione abbiamo valutato i parametri di pacing e la FE ventricolare osservando una riduzione della **RSVT** media (da $0,737 \pm 0,456$ a $0,587 \pm 0,375$ V a 0.5 msec ; $p=0,509$), valori medi di **impedenza ventricolare** sostanzialmente immutati (da $801,6 \pm 361,1$ a $775,1 \pm 161,1$ Ω ; $p=0,823$), e valori medi **dell'onda R** senza differenze significative (da $8,47 \pm 3,28$ a $9,75 \pm 3,26$ mV; $p=0,211$). Abbiamo inoltre riscontrato un progressivo miglioramento del valore medio di **FE** dal momento della diagnosi di TTS ($34,75 \pm 9,7$ %) alla dimissione ($41,24 \pm 10,6$ %) fino al follow-up ad 1 mese ($54,4 \pm 7,8$ %). L'incremento dell'FE dalla diagnosi al follow-up di un mese è risultato significativo ($p<0,001$) a conferma della reversibilità che caratterizza la TTS (Tabella 4).

TABELLA 1 COMPARATIVA DEI DUE GRUPPI. Tutte le misure sono espresse come frequenza (%), media (Deviazione standard)

PARAMETRO	TTS (N=8)	NON TTS (N=223)	P-VALUE
ETA'	$80,25 \pm 9,5$	$81,98 \pm 9,5$	0,634
SESSO			
Maschio	25% (2)	63,5% (142)	0,050
Femmina	75% (6)	36,5% (81)	0,050
DATI CLINICI ALLA PRESENTAZIONE			
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	$160,0 \pm 27,6$	$155,5 \pm 23,6$	0,622
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	$72,5 \pm 13,6$	$76,4 \pm 15,5$	0,499
Frequenza cardiaca (bpm)	$51,6 \pm 23,8$	$52,2 \pm 16,0$	0,931
MORFOLOGIA ECG ALLA PRESENTAZIONE			
BAV I	12,5% (1)	1,9% (4)	0,251
BAV II	37,5% (3)	51,9% (116)	0,706

BAV III	50% (4)	40,4% (90)	0,708
BBD	12,5% (1)	7,6% (17)	0,524
BBS	25% (2)	13,5% (30)	0,593
RICOVERO IN URGENZA	87,5 % (7)	63,5% (142)	0,249
FE (%)	57,6 ± 4,8	52,4 ± 7,3	0,156
TEMPO TRASCORSO TRA L'INSORGENZA DEI SINTOMI E IL RICOVERO (die)	8,25 ± 14,1	3,3 ± 6,2	0,093
SINTOMI			
Sincope	25% (2)	40,4% (90)	0,698
Dispnea	37,5% (3)	26,9% (60)	0,676
Dolore toracico	12,5% (1)	9,6% (21)	1
Astenia	12,5% (1)	11,5% (26)	1
Rallentamento psicomotorio	0% (0)	11,5% (26)	0,585
Edema polmonare acuto	12,5% (1)	1,9% (4)	0,092
Cardiopalmò	0% (0)	3,8% (8)	1
Crisi ipertensiva	12,5% (1)	0% (0)	0,133
LABORATORIO			
Emoglobina (g/l)	125,25 ± 12,5	132,2 ± 20,9	0,366
Sodio (mmol/l)	139,0 ± 4,5	139,2 ± 3,4	0,854
Potassio (mmol/l)	4,3 ± 0,4	4,0 ± 0,5	0,151
eGFR (ml/min/1.73m ²)	53,5 ± 25,5	52,4 ± 7,3	0,395
Proteina C reattiva (mg/L)	7,8 ± 8,7	10,6 ± 16,7	0,681
Troponina I (microg/L)	0,061 ± 0,083	0,339 ± 1,570	0,620
TSH (microUI/mL)	1,895 ± 1,038	2,156 ± 1,593	0,660
COMORBIDITA'			
Ipertensione arteriosa	75% (6)	78,8% (176)	1
Diabete mellito	37,5% (3)	21,2% (47)	0,374
Dislipidemia	37,5% (3)	30,8% (67)	0,699
Fibrillazione atriale	0% (0)	3,8% (8)	1
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	0% (0)	7,7% (17)	1
Cardiopatia ischemica	12,5% (1)	15,7% (35)	1
Pregressa takotsubo	12,5% (1)	1,9% (4)	0,251
Scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione	0% (0)	3,8% (8)	1

Ictus o attacco ischemico transitorio	12,5% (1)	7,7% (17)	0,524
Malattia renale cronica	25% (2)	28,8% (64)	1
TERAPIA DOMICILIARE			
ACE/ARB	50% (4)	42,3% (94)	0,717
Beta-bloccanti	0% (0)	21,2% (47)	0,330
Antialdosteronici	0% (0)	5,8% (13)	1
Diuretici	25% (2)	34,6% (77)	0,594
ASA	12,5% (1)	35,3% (79)	0,203
Statine	25,0% (2)	19,6% (44)	0,727
Calcioantagonisti	12,5% (1)	19,6% (44)	0,634
Anticoagulanti	0% (0)	7,7% (17)	0,421
ISOPRENALINA			
Dosaggio medio (cc/h)	5,02 ± 9,1	5,68 ± 6,88	0,84
Durata infusione (ore)	20,2 ± 24,2	11,0 ± 22,1	0,24
PACEMAKER TEMPORANEO			
Pacing	---	57 ± 3	---
DOOR TO PACE (ore)	150,8 ± 327,4	33,5 ± 45,1	0,014
TIPO DI PM			
Bicamerale	87,5% (7)	59,6% (133)	0,238
Monocamerale	0% (0)	9,6% (21)	1
VDD	12,5% (1)	30,8% (69)	0,420

LOCALIZZAZIONE CATETERE VENTRICOLARE			
Baso-settale	37,5% (3)	19,2% (43)	0,353
Medio-settale	12,5% (1)	19,2% (43)	1
Setto-apicale	12,5% (1)	0% (0)	0,133
Apicale	37% (3)	61,5% (137)	0,203
SOGLIA DI STIMOLAZIONE VENTRICOLARE (V a 5.0 ms)	0,737 ± 0,456	0,481 ± 0,254	0,021
IMPEDENZA VENTRICOLARE (Ohm)	946 ± 384,2	829,9 ± 242,8	0,363
ONDA R VENTRICOLARE (mV)	8,4 ± 3,2	10,6 ± 4,9	0,249
SOGLIA DI STIMOLAZIONE ATRIALE (V a 5.0 ms)	0,63 ± 0,38	0,48 ± 0,24	0,267
IMPEDENZA ATRIALE (Ohm)	657 ± 194,5	645 ± 187	0,901
ONDA P (mV)	3,1 ± 0,7	2,8 ± 1,6	0,609
RITMO IMPOSTATO (bpm)	55 ± 5	55 ± 5	0,886
IMPLANTATION TIME (h)	53,7 ± 12,5	52,2 ± 17,5	0,806

TABELLA 2 DESCRITTIVA GRUPPO TTS AL BASELINE

N.	Sesso	Età	PAS/PAD (mmHg)	FC (bpm)	ECG	Sintomi	Urgenza/elezione	FE (%)	Comorbidità	Precedente TTS	Dosaggio medio iso (cc/h)	Durata infusione iso (h)	PM
1	F	86	125/80	75	BAV II BBS	Asintomatico	Elezione	60	Ipertensione arteriosa, dislipidemia	1	0	0	0
2	M	87	190/95	36	BAV III BBS	Dispnea a riposo, crisi ipertensiva, EPA	urgenza	55	Ipertensione arteriosa, DM, CKD, ictus	0	10	5	0
3	F	81	190/75	28	BAV III, QTc allungato	Astenia	urgenza	55	Ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica (pregresso CABG), decadimento cognitivo	0	5	24	0
4	F	58	140/60	30	BAV III	Dispnea a riposo	urgenza	60	-	0	20	43	0
5	M	78	145/70	40	BAV III	Sincope	urgenza	55	Ipertensione arteriosa, DM	0	3	66	0
6	F	82	180/50	40	BAV III	Angina pectoris	urgenza	50	Dislipidemia	0	0	0	0
7	F	87	180/70	86	BAV II tipo 2	Dispnea	urgenza	53	Ipertensione arteriosa, DM, CKD	0	7.5	24	0
8	F	83	130/80	78	BAV I BBD EAS	Sincope	urgenza	68	Ipertensione arteriosa, dislipidemia	0	0	0	0

**Legenda: PAS= pressione arteriosa sistolica; PAD= pressione arteriosa diastolica; FC=frequenza cardiaca; ECG= elettrocardiogramma; FE= frazione di eiezione; iso=isoprenalina; PM= pacemaker temporane*

TABELLA 3 DESCRITTIVA DEL GRUPPO TTS DATI ALLA DIAGNOSI

n	Sesso	Età	PAS/PAD (mmHg)	Sintomi	FC (bpm)	ECG	FE (%)	Alterazioni cinesi	Picco Tr I (mcg/dL)	Coronarografia	TC
1	F	86	170/90	Angina pectoris	60	Ritmo da PM atrioguidato	40	Acinesia apicale, apposizione trombotica	13.500	Coronarie indenni	No
2	M	87	120/60	Dispnea e SC acuto	110	TSV con ventricologramma stimolato da PM	35	Acinesia apicale e SIV medio	5.420	Stenosi di grado intermedio IVA	No
3	F	81	135/85	Dispnea e SC acuto	110	Ritmo sinusale atrioguidato, ECG ventricolare elettroindotto	20	Acinesia medio-apicale	8.2	Degenerazione di graft arterioso AMIS su IVA, diffusamente di ridotto calibro	No
4	F	58	150/90	Angina pectoris	60	Ritmo da PM	45	Acinesia apicale	1	Coronarie indenni	No
5	M	78	145/100	Asintomatico	65	Ritmo da PM atriocentito, ventricolo stimolato	40	Acinesia apicale, setto-apicale e ipocinesia parete anteriore media	0.2	Stenosi 50% IVA medio-prossimale, stenosi 70% 2° diagonale, IVA distale e CFx con irregolarità di calibro, C.Dx ipoplasica	No
6	F	82	170/100	Angina pectoris	85	Sovraslivellamento ST	38	Acinesia apicale	14.4	Coronarie indenni	No
7	F	87	150/90	Dispnea e SC acuto	90	Ritmo da PM atrioguidato	20	Acinesia medio-apicale	6.7	Stenosi significativa IVA distale	IVA distale a decorso intra-miocardico incompleto nel SIV anteriore medio-apicale dove il vaso giunge in stretta contiguità con l'apice del catetere ventricolare del PM
8	F	83	140/80	Ipotensione e Angina pectoris	76	Sovraslivellamento ST	43	Acinesia apicale. Ipocinesia porzioni medie di setto, parete laterale e inferiore	1.090	Coronarie indenni	No

**Legenda: PAS= pressione arteriosa sistolica; PAD= pressione arteriosa diastolica; FC=frequenza cardiaca; ECG= elettrocardiogramma; FE= frazione di eiezione; TC= tomografia computerizzata coronarica*

TABELLA 4 DESCRITTIVA DEL GRUPPO TTS ALLA DIMISSIONE E FOLLOW UP.

Paziente n.	Sesso	Età	FE (%)				RVST (V a 0.5 msec)		Impedenza ventricolare (Ω)		Onda R (mV)	
			ingresso	Dx	dimissione	FU 1 mese	impianto	FU 1 mese	impianto	FU 1 mese	Impianto	FU 1 mese
1	F	86	50	40	45	60	0.9	0.75	1604	952	14.1	15
2	M	87	60	35	35	60	0.5	0,25	425	650	6.5	6.0
3	F	81	55	20	25	50	0.5	1.25	641	540	7	12.0
4	F	58	55	45	50	45	0.4	0.3	720	712	7.0	6.5
5	M	78	60	40	50	60	0.3	0.4	930	881	7.8	11.2
6	F	82	55	35	40	45	1.0	1	716	750	7.7	11.2
7	F	87	53	20	30	50	1.7	0.25	538	1016	4.7	6.1
8	F	83	68	43	55	65	0.6	0.5	839	700	13	10

**Legenda: FU= follow up; Dx=diagnosi; RVST= soglia di stimolazione del ventricolo destro; FE= frazione di eiezione*

4. DISCUSSIONE

Nel nostro studio abbiamo osservato che in una coorte retrospettiva di pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker per BAV l'incidenza di TTS è pari al 3,5% senza differenze significative nelle caratteristiche basali ma con un tempo tra l'insorgenza dei sintomi e il momento dell'impianto ed una soglia di RVST maggiori.

La TTS è una patologia determinata da meccanismi fisiopatologici non ancora del tutto chiariti, è dimostrata una forte correlazione con l'attivazione del sistema nervoso simpatico e la risposta allo stress. Anche la riduzione degli ormoni estrogeni e la disfunzione endoteliale sembrano svolgere un ruolo rilevante nello sviluppo della TTS [6]. In letteratura è stata riportata la possibilità dello sviluppo di TTS come complicanza dell'impianto di PM in diversi case report, ipotizzando i possibili meccanismi fisiopatologici implicati [185, 84, 86, 87- 90, 92-98, 100-105,108].

Niewinski et al.[107] nel 2020 hanno pubblicato uno studio su una coorte di 9 pazienti che hanno sviluppato TTS in seguito all'impianto di PM a confronto con un gruppo di controllo di 30 pazienti che in seguito all'impianto non hanno sviluppato TTS. Per dimensioni e caratteristiche riteniamo che tale studio sia comparabile con il nostro.

L'incidenza da noi osservata (3,5%) è maggiore rispetto a quella calcolata da Niewinski et al. [107] in un gruppo di pazienti con qualunque tipo di indicazione ad impianto di PM; questo dato potrebbe suggerire che la TTS ha un'incidenza maggiore nei pazienti per i quali l'indicazione all'impianto è un BAV. Nel nostro studio è stata osservata una certa correlazione tra TTS e sesso femminile, a differenza dello studio di Niewinski et al. [107] in cui tale correlazione non era stata riscontrata.

Analogamente a Niewinski et al. [107] non abbiamo riscontrato differenze rilevanti per quanto riguarda le caratteristiche cliniche alla presentazione, la terapia domiciliare e le comorbidità. Niewinski et al. hanno osservato una correlazione tra TTS e diabete mellito da noi non riscontrata. Non abbiamo potuto studiare la correlazione tra TTS e fragilità o decadimento cognitivo osservata dai colleghi polacchi per la mancanza di dati a riguardo.

Invece il riscontro di un aumentata soglia di stimolazione ventricolare (RVST) nel gruppo di pazienti con TTS conferma i risultati ottenuti anche da Niewinski et al. [107]. Come già da loro discusso, le soglie di stimolazione hanno la tendenza ad andare incontro a cambiamenti acuti in risposta all'ischemia miocardica. Questo è dovuto all'accumulo extracellulare di potassio ed all'aumento della resistenza longitudinale del tessuto di conduzione [109]. Un simile meccanismo patofisiologico potrebbe essere implicato nel determinare l'aumento della soglia di stimolazione che è stato descritto in diversi case reports e nel nostro studio [110, 111]. Nonostante la TTS colpisca maggiormente il ventricolo sinistro, i cambiamenti dell'RVST in acuto potrebbero essere correlati con il posizionamento in sede settale del pacemaker, come nella maggior parte dei nostri pazienti. È anche possibile un certo grado di coinvolgimento biventricolare delle alterazioni nella funzione miocardica stress-correlate.

I parametri studiati che differenziano il nostro studio da quelli già presenti in letteratura sono il dosaggio ed il tempo di infusione di isoprenalina, per il quale non abbiamo riscontrato differenze significative tra i due gruppi, e la misurazione del tempo trascorso tra l'inizio dei sintomi ed il ricovero e tra il ricovero e l'esecuzione della procedura di impianto. Per questi ultimi abbiamo riscontrato valori più elevati nella popolazione di pazienti con TTS. Questo dato potrebbe suggerire che lo stress, e quindi il rilascio di catecolamine

endogene, legato all'aritmia di presentazione sia maggiormente implicato nel determinare la TTS rispetto alla stimolazione da catecolamine esogene (isoprenalina).

I **limiti** del nostro studio sono:

- il gruppo di pazienti con TTS è numericamente molto piccolo ed è quindi difficile arrivare a conclusioni statisticamente significative, soprattutto per le variabili binarie.
- si tratta di uno studio retrospettivo in cui il reperimento di alcuni dati è stato deficitario, rendendo impossibile il calcolo del dosaggio dell'isoprenalina rispetto al peso dei pazienti e la ricerca di deficit cognitivo o fragilità attraverso il RAI-I score come invece è stato fatto da Niewinski et al. [107]. È inoltre stato impossibile reperire informazioni anamnestiche sulla presenza o meno di eventi stressanti nella vita dei pazienti nel periodo immediatamente antecedente il ricovero.

Andando ad analizzare singolarmente ciascun caso di TTS abbiamo tentato di spiegare quale dei possibili meccanismi fisiopatologici sia più probabilmente implicato:

1. Paziente donna, anziana, ricoverata in elezione e con storia di pregressa TTS
→ In questo caso la predisposizione individuale è probabilmente il fattore con maggior peso insieme allo stress legato all'intervento di impianto di PM che potrebbe aver agito da agente scatenante. Questo caso è analogo a molti altri riportati in letteratura [84, 86, 87, 88, 89, 90, 92,95, 96, 97, 108].

2. Paziente uomo, anziano e con una sintomatologia molto grave all'esordio (crisi ipertensiva e EPA) e che ha ricevuto isoprenalina → in questo caso invece lo stress determinato dall'aritmia (catecolamine endogene) insieme alla

somministrazione di isoprenalina (catecolamine esogene) avrebbero svolto il ruolo più importante nel determinare la TTS [98, 87, 108].

3. Paziente donna, anziana con diverse comorbidità cardiovascolari e decadimento cognitivo che ha ricevuto isoprenalina → in questo caso la fragilità [107] e quindi la predisposizione della paziente insieme alla procedura di impianto (evento stressante) potrebbero aver portato allo sviluppo di TTS attraverso un meccanismo simile al caso del paziente numero 2.

4 e 5. In questi pazienti abbiamo notato un dosaggio (4) o una durata (5) maggiore del trattamento con isoprenalina durante il ricovero rispetto alla media → in questi casi in parte la predisposizione data dal sesso, l'età o i classici fattori di rischio cardiovascolari insieme alla sovrastimolazione catecolaminergica esogena hanno probabilmente portato allo sviluppo di TTS [98, 87, 108].

6 e 8. Pazienti donne, anziane senza nessun altro fattore di rischio oltre a sesso e età → in questi casi è difficile stabilire quale potrebbe essere il meccanismo maggiormente implicato, è possibile sia una eccessiva produzione/risposta alle catecolamine endogene indotta dallo stress dato dalla patologia di base o dalla procedura chirurgica di impianto, sia un ruolo patogenetico svolto dalla stimolazione elettrica del PM appena impiantato, come ipotizzato da diversi autori [94, 85]. La paziente 8 infatti è l'unica ad aver sviluppato la TTS ad 1 mese di distanza dal giorno dell'impianto di PM, facendo sospettare un possibile ruolo svolto da quest'ultimo nel determinare la TTS. L'interpretazione di questi casi è resa difficoltosa anche dalla mancanza di informazioni sulla presenza o meno di eventi stressanti emotivi nei giorni precedenti al ricovero.

7. Donna anziana con fattori di rischio cardiovascolari e che ha ricevuto isoprenalina. In questo caso non è stata facile la diagnosi differenziale con la cardiopatia ischemica dato che alla coronarografia era stata evidenziata una stenosi significativa dell'IVA prossimale, che tuttavia non giustificava la distribuzione delle aree di acinesia evidenziate all'ecocardiografia. L'alto sospetto clinico di TTS ci ha spinto a richiedere una TC coronarica che ha dimostrato la presenza di IVA distale a decorso intra-miocardico incompleto nel SIV anteriore medio-apicale dove il vaso giungeva in stretta contiguità con l'apice del catetere ventricolare del PM. In questo caso quindi l'anomalia nel decorso dell'arteria coronaria potrebbe essere alla base dell'insorgenza della TTS, predisponendo al vasospasmo. È infatti riportata in letteratura [106] la correlazione tra anomalie nel decorso delle coronarie e TTS.

5. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

In base ai risultati del nostro studio abbiamo tentato di dare un'interpretazione confrontandoci con dati disponibili in letteratura riguardo alla fisiopatologia della TTS, che rimane in parte ancora da scoprire.

La popolazione di pazienti da noi analizzata è troppo piccola e variegata per poter trarre conclusioni sicure sul meccanismo fisiopatologico alla base della TTS post impianto di PM. Tuttavia, il fatto che il tempo trascorso in fase sintomatica prima dell'impianto correli in modo diretto con lo sviluppo di TTS fa pensare che l'eccessivo rilascio o risposta alle catecolamine endogene sia il fattore maggiormente implicato.

In modo analogo il riscontro al momento dell'impianto di una RVST aumentata, se consideriamo questa come un segno indiretto di edema miocardico già presente, farebbe propendere per questa ipotesi. A supportare ulteriormente questa possibilità è l'esistenza di diversi casi riportati di pazienti presentatisi in pronto soccorso, dopo aver passato diversi giorni a casa con sintomi, con già dall'esordio un BAV ed una TTS concomitanti. [93, 100-105] Dall'osservazione dei nostri casi è comunque evidente la possibile implicazione di tutti i diversi meccanismi analizzati:

- aumentato rilascio/alterata risposta alle catecolamine endogene (stress legato alla patologia di base o alla procedura di impianto)
- eccessiva somministrazione/alterata risposta alle catecolamine esogene (isoprenalina)
- danno legato alla stimolazione elettrica del PM

Si tratta senz'altro di soggetti predisposti, in cui una combinazione di cause concomitanti e tutte associate ad un aumento di catecolamine circolanti

endogene o esogene (aritmia, isoprenalina, intervento) determina l'insorgenza della TTS.

Le prospettive sono quelle di portare avanti lo studio rendendolo prospettico ed includendo altri centri così da ampliare la coorte di pazienti con TTS e poter trarre conclusioni di maggiore significato statistico e clinico.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Sato H. 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 Co; 1990. p56–64; (Article in Japanese).
- [2] Deshmukh A, Kumar G, Pant S, Rihal C, Murugiah K, Mehta JL. Prevalence of Takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J*. 2012 Jul;164(1):66-71.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.020. Epub 2012 Jun 13. PMID: 22795284.
- [3] Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):408-17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.008. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18294473.
- [4] Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation*. 2017 Jun 13;135(24):2426-2441. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121. PMID: 28606950.
- [5] Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Jul;12(7):387-97. doi: 10.1038/nrcardio.2015.39. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25855605.
- [6] Templin C, 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 KE, 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 Sep 3;373(10):929-38. doi: 10.1056/NEJMoa1406761. PMID: 26332547.
- [7] Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, Yoshida M, Mitsuba N, Hata T, Sato H. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J*. 2004 Jan;68(1):77-81. doi: 10.1253/circj.68.77. PMID: 14695470.
- [8] Frangieh AH, Obeid S, Ghadri JR, Imori Y, D'Ascenzo F, Kovac M, Ruschitzka F, Lüscher TF, Duru F, Templin C; InterTAK Collaborators. ECG Criteria to Differentiate Between Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy and Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jun 13;5(6):e003418. doi: 10.1161/JAHA.116.003418. PMID: 27412903; PMCID: PMC4937281.
- [9] Kosuge M, Ebina T, Hibi K, Morita S, Okuda J, Iwahashi N, Tsukahara K, Nakachi T, Kiyokuni M, Ishikawa T, Umemura S, Kimura K. Simple and accurate electrocardiographic criteria to differentiate takotsubo cardiomyopathy from anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 1;55(22):2514-6. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.059. PMID: 20510222.
- [10] Fröhlich GM, Schoch B, Schmid F, Keller P, Sudano I, Lüscher TF, Noll G, Ruschitzka F, Enseleit F. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 9;154(3):328-32. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.077. Epub 2011 Oct 30. PMID: 22044675.

- [11] Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008 Mar;155(3):408-17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.008. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18294473.
- [12] Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, Schunkert H, Radke PW. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest.* 2007 Sep;132(3):809-16. doi: 10.1378/chest.07-0608. Epub 2007 Jun 15. PMID: 17573507.
- [13] Ono R, Falcão LM. Takotsubo cardiomyopathy systematic review: Pathophysiologic process, clinical presentation and diagnostic approach to Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2016 Apr 15;209:196-205. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.012. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26896623.
- [14] Ancona F, Bertoldi LF, Ruggieri F, Cerri M, Magnoni M, Beretta L, Cianflone D, Camici PG. Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: similar albeit different. *Eur Heart J.* 2016 Oct 1;37(37):2830-2832. doi: 10.1093/eurheartj/ehw035. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26922810.
- [15] Ghadri JR, Wittstein IS, 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 C, Y-Hassan S, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Lüscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018 Jun 7;39(22):2032-2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076. PMID: 29850871; PMCID: PMC5991216.
- [16] Pelliccia F, Sinagra G, Elliott P, Parodi G, Basso C, Camici PG. Takotsubo is not a cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 1;254:250-253. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.12.009. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29242100.
- [17] Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, Sugimura K, Takahashi J, Fukumoto Y, Takahashi S, Shimokawa H. Evidence for brain activation in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Circ J.* 2014;78(1):256-8. doi: 10.1253/circj.13-1276. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24284957.
- [18] Akashi YJ, Takano M, Miyake F. Scintigraphic imaging in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Herz.* 2010 Jun;35(4):231-8. doi: 10.1007/s00059-011-3445-4. Erratum in: *Herz.* 2011 Dec;36(8):730. PMID: 22086475.
- [19] 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 sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005 Feb 10;352(6):539-48. doi: 10.1056/NEJMoa043046. PMID: 15703419.
- [20] 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 in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 2012 Aug 7;126(6):697-706. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22732314; PMCID: PMC4890655.
- [21] 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 Aug;69(8):934-9. doi: 10.1253/circj.69.934. PMID: 16041162.
- [22] Ohtsuka T, Hamada M, Kodama K, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K. Images in Cardiovascular Medicine.

- Neurogenic stunned myocardium. *Circulation*. 2000 May 2;101(17):2122-4. doi: 10.1161/01.cir.101.17.2122. PMID: 10790357.
- [23] Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, Obuchi S, Shiba Y, Shimizu S, Izumi T. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke*. 2002 Jun;33(6):1671-6. doi: 10.1161/01.str.0000016327.74392.02. PMID: 12053010.
- [24] Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 2004 Jul;45(7):1121-7. PMID: 15235057.
- [25] Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, Skovgaard DC, Oturai DB, Sørholm H, Thomsen JH, Andersson HB, Ghotbi AA, Ihlemann N, Kjaer A, Hasbak P. (123)I-MIBG Scintigraphy in the Subacute State of Takotsubo Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug;9(8):982-90. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.028. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27344416.
- [26] 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 Dec 1;224:226-230. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.09.008. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27661411.
- [27] Camici PG, Crea F. Microvascular angina: a women's affair? *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr;8(4):e003252. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003252. PMID: 25801711.
- [28] Vitale C, Mendelsohn ME, Rosano GM. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Aug;6(8):532-42. doi: 10.1038/nrcardio.2009.105. Epub 2009 Jun 30. PMID: 19564884.
- [29] Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart*. 2006 May;92 Suppl 3(Suppl 3):iii5-9. doi: 10.1136/hrt.2005.070318. PMID: 16614266; PMCID: PMC1860741.
- [30] Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, Asanuma T, Ueda K, Ichinose M, Kasamatsu K, Hano T, Akasaka T, Tsuruo Y, Morimoto K, Beppu S. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circ J*. 2007 Apr;71(4):565-73. doi: 10.1253/circj.71.565. PMID: 17384461.
- [31] Pelliccia F, Parodi G, Greco C, Antonucci D, Brenner R, Bossone E, Cacciotti L, Capucci A, Citro R, Delmas C, Guerra F, Ionescu CN, Lairez O, Larrauri-Reyes M, Lee PH, Mansencal N, Marazzi G, Mihos CG, Morel O, Nef HM, Nunez Gil IJ, Passaseo I, Pineda AM, Rosano G, Santana O, Schneck F, Song BG, Song JK, Teh AW, Ungprasert P, Valbusa A, Wahl A, Yoshida T, Gaudio C, Kaski JC. Comorbidities frequency in Takotsubo syndrome: an international collaborative systematic review including 1109 patients. *Am J Med*. 2015 Jun;128(6):654.e11-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.016. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25660245.
- [32] Pelliccia F, Greco C, Vitale C, Rosano G, Gaudio C, Kaski JC. Takotsubo syndrome (stress cardiomyopathy): an intriguing clinical condition in search of its identity. *Am J Med*. 2014 Aug;127(8):699-704. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.004. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24754972.
- [33] Templin C, Napp LC, Ghadri JR. Takotsubo Syndrome: Underdiagnosed, Underestimated, but Understood? *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 26;67(16):1937-40. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.006. PMID: 27102509.
- [34] Liaudet L, Calderari B, Pacher P. Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*. 2014

- Nov;19(6):815-24. doi: 10.1007/s10741-014-9418-y. PMID: 24398587.
- [35] Zhang X, Szeto C, Gao E, Tang M, Jin J, Fu Q, Makarewich C, Ai X, Li Y, Tang A, Wang J, Gao H, Wang F, Ge XJ, Kunapuli SP, Zhou L, Zeng C, Xiang KY, Chen X. Cardiotoxic and cardioprotective features of chronic β -adrenergic signaling. *Circ Res*. 2013 Feb 1;112(3):498-509. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273896. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23104882; PMCID: PMC3562387.
- [36] Behonick GS, Novak MJ, Nealley EW, Baskin SI. Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J Appl Toxicol*. 2001 Dec;21 Suppl 1:S15-22. doi: 10.1002/jat.793. PMID: 11920915.
- [37] Borkowski BJ, Cheema Y, Shahbaz AU, Bhattacharya SK, Weber KT. Cation dyshomeostasis and cardiomyocyte necrosis: the Fleckenstein hypothesis revisited. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(15):1846-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehr063. Epub 2011 Mar 12. PMID: 21398641; PMCID: PMC3147115.
- [38] Cheung RT, Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol*. 2000 Dec;57(12):1685-8. doi: 10.1001/archneur.57.12.1685. PMID: 11115233.
- [39] RAAB W, STARK E, MACMILLAN WH, GIGEE WR. Sympathogenic origin and antiadrenergic prevention of stress-induced myocardial lesions. *Am J Cardiol*. 1961 Aug;8:203-11. doi: 10.1016/0002-9149(61)90207-7. PMID: 13738781.
- [40] Basso C, Thiene G. The pathophysiology of myocardial reperfusion: a pathologist's perspective. *Heart*. 2006 Nov;92(11):1559-62. doi: 10.1136/hrt.2005.086959. Epub 2006 Mar 17. PMID: 16547203; PMCID: PMC1861239.
- [41] 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 Oct;28(20):2456-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehl570. Epub 2007 Mar 29. PMID: 17395683.
- [42] Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, Marini C, Karamitsos TD, Ntusi NAB, Francis JM, Robson MD, Arnold JR, Mihai R, Thomas JDJ, Herincs M, Hassan-Smith ZK, Greiser A, Arlt W, Korbonits M, Karavitaki N, Grossman AB, Wass JAH, Neubauer S. Pheochromocytoma Is Characterized by Catecholamine-Mediated Myocarditis, Focal and Diffuse Myocardial Fibrosis, and Myocardial Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 24;67(20):2364-2374. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.543. PMID: 27199060.
- [43] Moussouttas M, Mearns E, Walters A, DeCaro M. Plasma Catecholamine Profile of Subarachnoid Hemorrhage Patients with Neurogenic Cardiomyopathy. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015 Jun 10;5(2):57-67. doi: 10.1159/000431155. PMID: 26120322; PMCID: PMC4478315.
- [44] Lacy CR, Contrada RJ, Robbins ML, Tannenbaum AK, Moreyra AE, Chelton S, Kostis JB. Coronary vasoconstriction induced by mental stress (simulated public speaking). *Am J Cardiol*. 1995 Mar 1;75(7):503-5. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80590-6. PMID: 7863998.
- [45] Eitel I, Lücke C, Grothoff M, Sareban M, Schuler G, Thiele H, Gutberlet M. Inflammation in takotsubo cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2010 Feb;20(2):422-31. doi: 10.1007/s00330-009-1549-5. Epub 2009 Aug 25. PMID: 19705125.
- [46] Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005 Aug 20-26;366(9486):665-75. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67139-5. PMID: 16112304.
- [47] Testa M, Feola M. Usefulness of myocardial positron emission tomography/nuclear imaging in Takotsubo

- cardiomyopathy. *World J Radiol.* 2014 Jul 28;6(7):502-6. doi: 10.4329/wjr.v6.i7.502. PMID: 25071891; PMCID: PMC4109102.
- [48] Saeed M, Van TA, Krug R, Hetts SW, Wilson MW. Cardiac MR imaging: current status and future direction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015 Aug;5(4):290-310. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.07. PMID: 26331113; PMCID: PMC4536478.
- [49] Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol.* 1991;21(2):203-14. Japanese. PMID: 1841907.
- [50] Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Ohmura N, Kimura K, Owa M, Yoshiyama M, Miyazaki S, Haze K, Ogawa H, Honda T, Hase M, Kai R, Morii I; Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol.* 2001 Jul;38(1):11-8. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01316-x. PMID: 11451258.
- [51] Angelini P. Transient left ventricular apical ballooning: A unifying pathophysiologic theory at the edge of Prinzmetal angina. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Feb 15;71(3):342-52. doi: 10.1002/ccd.21338. PMID: 18288755.
- [52] Y-Hassan S. Post-ischemic myocardial stunning was the starting point of takotsubo syndrome: Restitution is justified after falling down on. *Int J Cardiol.* 2015 Nov 1;198:174-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.113. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26163910.
- [53] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014 May;35(17):1101-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehf513. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24366916; PMCID: PMC4006091.
- [54] Vitale C, Rosano GM, Kaski JC. Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2016;80(2):299-305. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1364. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26763468.
- [55] Khalid N, Ikram S. Coronary flow assessment in Takotsubo cardiomyopathy with TIMI frame count. *Int J Cardiol.* 2015 Oct 15;197:208. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.078. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26142964.
- [56] Ito K, Sugihara H, Kawasaki T, Yuba T, Doue T, Tanabe T, Adachi Y, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of ampulla (Takotsubo) cardiomyopathy with coronary angiography, two-dimensional echocardiography and 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med.* 2001 Aug;15(4):351-5. doi: 10.1007/BF02988242. PMID: 11577760.
- [57] Elesber A, Lerman A, Bybee KA, Murphy JG, Barsness G, Singh M, Rihal CS, Prasad A. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J.* 2006 Sep;152(3):469.e9-13. doi: 10.1016/j.ahj.2006.06.007. PMID: 16923415.
- [58] Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG, Crea F. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J.* 2010 Jun;31(11):1319-27. doi: 10.1093/eurheartj/ehq039. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20215125.
- [59] Hadase M, Kawasaki T, Asada S, Kamitani T, Kawasaki S, Sugihara H. Reverse redistribution of Tc-99m tetrofosmin in a patient with "takotsubo" cardiomyopathy. *Clin Nucl Med.* 2003 Sep;28(9):757-9. doi: 10.1097/01.rlu.0000082665.77650.e2. PMID: 12972999.
- [60] Nishikawa S, Ito K, Adachi Y, Katoh S, Azuma A, Matsubara H. Ampulla ('takotsubo') cardiomyopathy of both ventricles: evaluation of microcirculation disturbance using 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography and doppler

- guide wire. *Circ J*. 2004 Nov;68(11):1076-80. doi: 10.1253/circj.68.1076. PMID: 15502391.
- [61] Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT--comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003 Apr;17(2):115-22. doi: 10.1007/BF02988449. PMID: 12790360.
- [62] Chen W, Dilsizian V. Cardiac Sympathetic Disturbance in Takotsubo Cardiomyopathy: Primary Etiology or a Compensatory Response to Heart Failure? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Aug;9(8):991-3. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.026. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27344419.
- [63] Murchison CF, Schutsky K, Jin SH, Thomas SA. Norepinephrine and β_1 -adrenergic signaling facilitate activation of hippocampal CA1 pyramidal neurons during contextual memory retrieval. *Neuroscience*. 2011 May 5;181:109-16. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.049. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21377513; PMCID: PMC3074031.
- [64] Ancona F, Bertoldi LF, Ruggieri F, Cerri M, Magnoni M, Beretta L, Cianflone D, Camici PG. Takotsubo cardiomyopathy and neurogenic stunned myocardium: similar albeit different. *Eur Heart J*. 2016 Oct 1;37(37):2830-2832. doi: 10.1093/eurheartj/ehw035. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26922810.
- [65] Heubach JF, Ravens U, Kaumann AJ. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol*. 2004 May;65(5):1313-22. doi: 10.1124/mol.65.5.1313. PMID: 15102960.
- [66] Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*. 2008 Jul 22;118(4):397-409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.677625. PMID: 18645066.
- [67] Nef HM, Möllmann H, Hilpert P, Troidl C, Voss S, Rolf A, Behrens CB, Weber M, Hamm CW, Elsässer A. Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2009 Aug;11(8):758-64. doi: 10.1093/eurjhf/hfp076. PMID: 19633102.
- [68] Zhang X, Szeto C, Gao E, Tang M, Jin J, Fu Q, Makarewich C, Ai X, Li Y, Tang A, Wang J, Gao H, Wang F, Ge XJ, Kunapuli SP, Zhou L, Zeng C, Xiang KY, Chen X. Cardiotoxic and cardioprotective features of chronic β -adrenergic signaling. *Circ Res*. 2013 Feb 1;112(3):498-509. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273896. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23104882; PMCID: PMC3562387.
- [69] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 3;54(19):1747-62. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.015. PMID: 19874988.
- [70] Goodloe AH, Evans JM, Middha S, Prasad A, Olson TM. Characterizing genetic variation of adrenergic signalling pathways in Takotsubo (stress) cardiomyopathy exomes. *Eur J Heart Fail*. 2014 Sep;16(9):942-9. doi: 10.1002/ejhf.145. Epub 2014 Aug 8. PMID: 25132214.
- [71] Limongelli G, Masarone D, Maddaloni V, Rubino M, Fratta F, Cirillo A, Ludovica SB, Pacileo R, Fusco A, Coppola GR, Pisacane F, Bossone E, Calabrò P, Calabrò R, Russo MG, Pacileo G. Genetics of Takotsubo Syndrome. *Heart Fail Clin*. 2016 Oct;12(4):499-506. doi: 10.1016/j.hfc.2016.06.007. PMID: 27638020.
- [72] Heusch G, Baumgart D, Camici P, Chilian W, Gregorini L, Hess O, Indolfi C, Rimoldi O. alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*. 2000 Feb 15;101(6):689-94. doi: 10.1161/01.cir.101.6.689. PMID: 10673263.
- [73] Seitelberger R, Guth BD, Heusch G, Lee JD, Katayama K, Ross J Jr. Intracoronary alpha 2-adrenergic receptor blockade attenuates

- ischemia in conscious dogs during exercise. *Circ Res.* 1988 Mar;62(3):436-42. doi: 10.1161/01.res.62.3.436. PMID: 2893669.
- [74] Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. alpha-adrenergic responses of isolated canine coronary microvessels. *Basic Res Cardiol.* 1995 Jan-Feb;90(1):61-9. doi: 10.1007/BF00795124. PMID: 7779065.
- [75] Chilian WM. Functional distribution of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors in the coronary microcirculation. *Circulation.* 1991 Nov;84(5):2108-22. doi: 10.1161/01.cir.84.5.2108. PMID: 1682067.
- [76] Heusch G. Alpha-adrenergic mechanisms in myocardial ischemia. *Circulation.* 1990 Jan;81(1):1-13. doi: 10.1161/01.cir.81.1.1. PMID: 1967557.
- [77] Baumgart D, Haude M, Gorge G, Liu F, Ge J, Grosse-Eggebrecht C, Erbel R, Heusch G. Augmented alpha-adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation.* 1999 Apr 27;99(16):2090-7. doi: 10.1161/01.cir.99.16.2090. PMID: 10217647.
- [78] Obunai K, Misra D, Van Tosh A, Bergmann SR. Metabolic evidence of myocardial stunning in takotsubo cardiomyopathy: a positron emission tomography study. *J Nucl Cardiol.* 2005 Nov-Dec;12(6):742-4. doi: 10.1016/j.nuclcard.2005.06.087. PMID: 16344237.
- [79] Bybee KA, Murphy J, Prasad A, Wright RS, Lerman A, Rihal CS, Chareonthaitawee P. Acute impairment of regional myocardial glucose uptake in the apical ballooning (takotsubo) syndrome. *J Nucl Cardiol.* 2006 Mar-Apr;13(2):244-50. doi: 10.1007/BF02971249. PMID: 16580961.
- [80] Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, Yajima K, Ohte N, Yokoi K, Kimura G. A pathophysiologic study of takotsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J.* 2007 Nov;28(21):2598-604. doi: 10.1093/eurheartj/ehm401. Epub 2007 Oct 7. PMID: 17921529.
- [81] Feola M, Chauvie S, Rosso GL, Biggi A, Ribichini F, Bobbio M. Reversible impairment of coronary flow reserve in takotsubo cardiomyopathy: a myocardial PET study. *J Nucl Cardiol.* 2008 Nov-Dec;15(6):811-7. doi: 10.1007/BF03007363. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18984457.
- [82] Rendl G, Rettenbacher L, Keinrath P, Altenberger J, Schuler J, Heigert M, Pichler M, Pirich C. Different pattern of regional metabolic abnormalities in Takotsubo cardiomyopathy as evidenced by F-18 FDG PET-CT. *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Mar;122(5-6):184-5. doi: 10.1007/s00508-010-1356-7. PMID: 20361383.
- [83] 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 Jan;18(1):8-27. doi: 10.1002/ejhf.424. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26548803.
- [84] Chun SG, Kwok V, Pang DK, Lau TK. Transient left ventricular apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy) as a complication of permanent pacemaker implantation. *Int J Cardiol.* 2007 Apr 12;117(1):e27-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.125. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17289181.
- [85] Rotondi F, Manganelli F, Di Lorenzo E, Marino L, Candelmo F, Alfano F, Stanco G, Rosato G. Tako-tsubo cardiomyopathy in a patient with pacemaker syndrome. *Europace.* 2009 Dec;11(12):1712-4. doi: 10.1093/europace/eup281. Epub 2009 Oct 3. PMID: 19801564.
- [86] Kohnen RF, Baur LH. A Dutch case of a takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *Neth Heart J.* 2009 Dec;17(12):487-90. doi: 10.1007/BF03086309. PMID: 20087453; PMCID: PMC2804082.

- [87] Brunetti ND, Ieva R, Correale M, De Gennaro L, Pellegrino PL, Dioguardi E, D'Arienzo G, Ziccardi L, Di Biase M. Combined exogenous and endogenous catecholamine release associated with Tako-Tsubo like syndrome in a patient with atrio-ventricular block undergoing pace-maker implantation. *Acute Card Care*. 2011 Jun;13(2):112-4. doi: 10.3109/17482941.2011.553236. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21410309.
- [88] Golzio PG, Anselmino M, Presutti D, Cerrato E, Bollati M, Gaita F. Takotsubo cardiomyopathy as a complication of pacemaker implantation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 Oct;12(10):754-60. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283403563. PMID: 21135591.
- [89] Mazurek JA, Gundewar S, Ji SY, Grushko M, Krumerman A. Left ventricular apical ballooning syndrome after pacemaker implantation in a male. *J Cardiol Cases*. 2011 Mar 27;3(3):e154-e158. doi: 10.1016/j.jccase.2011.03.001. PMID: 30532857; PMCID: PMC6265098.
- [90] Gardini A, Fracassi F, Boldi E, Albiero R. Apical ballooning syndrome (takotsubo cardiomyopathy) after permanent dual-chamber pacemaker implantation. *Case Rep Cardiol*. 2012;2012:308580. doi: 10.1155/2012/308580. Epub 2012 Aug 15. PMID: 24826241; PMCID: PMC4008404.
- [91] Postema PG, Wiersma JJ, van der Bilt IA, Dekkers P, van Bergen PF. Takotsubo cardiomyopathy shortly following pacemaker implantation-case report and review of the literature. *Neth Heart J*. 2014 Oct;22(10):456-9. doi: 10.1007/s12471-012-0320-8. PMID: 23055052; PMCID: PMC4188852.
- [92] Dias A, Franco E, Usatii V. Stress-induced cardiomyopathy shortly after pacemaker placement. *J Invasive Cardiol*. 2013 Nov;25(11):E207-9. PMID: 24184904.
- [93] Madias JE. Takotsubo syndrome after permanent pacemaker implantation. *J Invasive Cardiol*. 2014 Feb;26(2):40. PMID: 24486658.
- [94] Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Hata T, Nakama Y, Kijima Y, Kagawa E. Persistent left ventricular dysfunction in takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *Circ J*. 2006 May;70(5):641-4. doi: 10.1253/circj.70.641. PMID: 16636505.
- [95] Dashwood A, Rahman A, Marashi HA, Jennings C, Raniga M, Dhillon P. Pacemaker-induced takotsubo cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Rep*. 2016 Mar 4;2(3):272-276. doi: 10.1016/j.hrcr.2016.02.005. PMID: 28491688; PMCID: PMC5419770.
- [96] Lazzari L, Di Meo F, Crocetti A, Castelli M, Marini C, Donzelli S, Bovelli D, Carreras G, Boschetti E. Description of asymptomatic takotsubo cardiomyopathy after dual chamber pacemaker implantation: are inverted T-waves always related to cardiac memory? *Minerva Cardioangiol*. 2017 Feb;65(1):108-109. doi: 10.23736/S0026-4725.16.04077-9. PMID: 27910302.
- [97] Wei ZH, Dai Q, Wu H, Song J, Wang L, Xu B. Takotsubo cardiomyopathy after pacemaker implantation. *J Geriatr Cardiol*. 2018 Mar;15(3):246-248. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.03.010. PMID: 29721007; PMCID: PMC5919816.
- [98] Nakao M, Kawaai S, Nakamura D, Tsunoda A. Takotsubo cardiomyopathy during electrophysiological study with isoproterenol. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 15;223:521-523. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.170. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27552570.
- [99] Rathore A, Banavalikar B, Shenthar J, Acharya D, Parvez J, Setty Srinivasa KH. An unusual case of complete atrioventricular block causing Takotsubo syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2018 May-Jun;18(3):123-125. doi: 10.1016/j.ipej.2018.01.002. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29325979; PMCID: PMC5986300.
- [100] Prabhu MA, Pai PG, Vupputuri A, Shekhar S, Harikrishnan MS, Kumaraswamy NU. Supra-Hisian Conduction Block as an Unusual Presenting Feature of Takotsubo

Cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017 May;40(5):596-599. doi: 10.1111/pace.12999. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28000218.

[101] Di Cori A, Gemignani C, Lazzari M, Lorenzoni R, Boni A, Cortigiani L, Bovenzi F. Blocco di branca sinistra di nuova insorgenza come prima manifestazione elettrocardiografica della cardiomiopatia takotsubo [New-onset left bundle branch block as an early electrocardiographic feature of takotsubo cardiomyopathy]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010 May;11(5):442-5. Italian. PMID: 20860167.

[102] Cativo EH, Valvani R, Mene-Afejuku TO, Cativo DP, Mushiyevev S. A Rare Association of Takotsubo Cardiomyopathy with High-Degree Atrioventricular Block. *Case Rep Cardiol.* 2017;2017:6989438. doi: 10.1155/2017/6989438. Epub 2017 Sep 20. PMID: 29085680; PMCID: PMC5632486.

[103] Oshima T, Ikutomi M, Ishiwata J, Shinohara H, Ouchi K, Kozaki T, Amaki T, Nakamura F. Takotsubo cardiomyopathy associated with complete atrioventricular block and Torsades de pointes. *Int J Cardiol.* 2015 Feb 15;181:357-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.076. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25555279.

[104] Revilla-Martí P, Cueva-Recalde JF, Linares-Vicente JA, Río-Sánchez S, Ruiz-Arroyo JR. High-degree atrioventricular block. An unusual presentation of Takotsubo cardiomyopathy: a case report. *Egypt Heart J.* 2021 Feb 25;73(1):18. doi: 10.1186/s43044-021-00144-x. PMID: 33630189; PMCID: PMC7907396.

[105] Terui T, Iwai-Takano M, Watanabe T. Permanent Pacemaker Implantation in a Patient with Takotsubo Cardiomyopathy and Complete Atrioventricular Block. *Case Rep Cardiol.* 2021 Apr 2;2021:6637720. doi: 10.1155/2021/6637720. PMID: 33868730; PMCID: PMC8035013.

[106] Arcari L, Limite LR, Cacciotti L, Alonzo A, Musumeci MB, Passaseo I, Marazzi G, Berni A, Ansalone G, Volpe M, Autore C. Tortuosity,

Recurrent Segments, and Bridging of the Epicardial Coronary Arteries in Patients With the Takotsubo Syndrome. *Am J Cardiol.* 2017 Jan 15;119(2):243-248. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.09.055. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27866652.

[107] Niewinski P, Walczak T, Królicki T, Kudła T, Jagielski D, Nowak K, Josiak K, Tubek S, Banasiak W, Ponikowski P. Frailty and cognitive impairment are predictive of takotsubo syndrome following pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020 Jul;43(7):730-736. doi: 10.1111/pace.13920. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32304247.

[108] Arcari L, Limite LR, Autore C, Volpe M, Musumeci MB. Un singolare caso di sindrome takotsubo secondaria [A unique case of secondary takotsubo syndrome]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018 Apr;19(4):239-241. Italian. doi: 10.1714/2898.29218. PMID: 29912238.

[109] Cascio WE, Yang H, Johnson TA, Muller-Borer BJ, Lemasters JJ. Electrical properties and conduction in reperfused papillary muscle. *Circ Res.* 2001 Oct 26;89(9):807-14. doi: 10.1161/hh2101.098612. PMID: 11679411.

[110] Brunetti ND, D'Arienzo G, Sai R, Pellegrino PL, Ziccardi L, Santoro F, Di Biase M. Delayed ventricular pacing failure and correlations between pacing thresholds, left ventricular ejection fraction, and QTc values in a male with Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2018 Nov;41(11):1487-1490. doi: 10.1002/clc.23082. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30251410; PMCID: PMC6489789.

[111] Wissner E, Fortuin FD, Scott LR, Altemose GT. Reversible pacemaker dysfunction in a patient with transient cardiac apical ballooning syndrome: a case report. *Europace.* 2008 Sep;10(9):1105-7. doi: 10.1093/europace/eun174. Epub 2008 Jun 30. PMID: 18593700.