

ANCORA MISTERI IN CARDIOLOGIA: LA SINDROME TAKO-TSUBO

C. Rapezzi, P. Ciliberti, B. Bordoni, E. Perugini, E. Biagini,
L. Riva, G. Di Pasquale*, A. Branzi*

**Istituto di Cardiologia, Università degli Studi
e Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna.
* Unità di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna.**

Il tako-tsubo (tako-tsubo like ventricular dysfunction, left ventricular apical ballooning, stress cardiomyopathy, reversible left ventricular dysfunction, reversible myocardial contraction abnormalities, ampolla cardiomyopathy) è una sindrome caratterizzata da disfunzione acuta reversibile delle porzioni medio-apicali del ventricolo sinistro – nel contesto di un quadro clinico ed elettrocardiografico simile a quello dell'infarto miocardico – in assenza di lesioni coronariche significative, di pressoché esclusivo riscontro nella donna in età post-menopausale e generalmente scatenata da forti stimoli emozionali (figura 1).

Risalgono agli inizi degli anni '90 le prime segnalazioni di questa entità clinica ad opera di autori giapponesi. Nel 1990 il gruppo di Sato che per la prima volta descrisse questa condizione, conìò la definizione di disfunzione ventricolare sinistra "tako-tsubo like", con riferimento alla tipica forma della ventricolografia in telesistole del tutto simile a quella del tako-tsubo, il vaso usato dai pescatori di polipi in Giappone (tako = polipo, tsubo = ampolla).

Dopo un iniziale interesse quasi esclusivamente da parte degli autori giapponesi¹⁻²² (tale da suggerire una peculiare distribuzione geografica della malattia), sono seguite (e rapidamente incrementate) le segnalazioni anche negli Stati Uniti e in Europa²³⁻⁴⁶.

Una semplice ricerca su Pubmed con il termine "tako-tsubo oppure takotsubo" come criterio di ricerca, identifica 217 risultati di cui la metà pubblicati a partire dall'inizio del 2006.

Epidemiologia

È estremamente difficile definire la reale prevalenza del tako-tsubo nella popolazione. L'osservatore epidemiologico "ideale" infatti, presupporrebbe lo studio di un'ampia popolazione di pazienti con presentazione a tipo sindrome

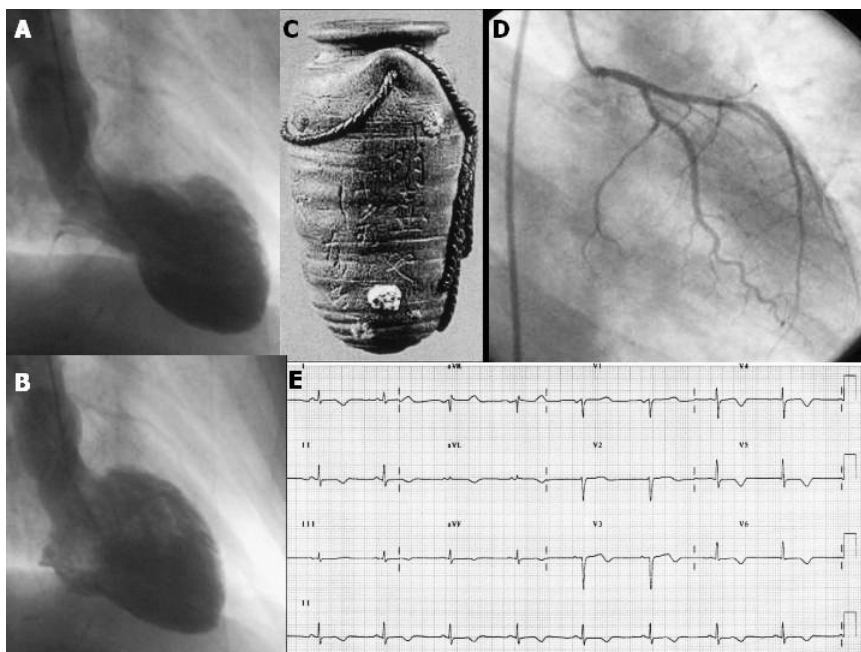


Figura 1. Sintesi dei rilievi ventricolografici, coronarografici ed elettrocardiografici del tako-tsubo. A e B) Ventricolografia sinistra in proiezione obliqua anteriore destra in fase rispettivamente telesistolica e telediastolica. C) tako-tsubo, tipico vaso utilizzato dai giapponesi per la pesca del polipo. La sua morfologia è simile appunto al profilo ventricolare sinistro in fase telesistolica. D) assenza di lesioni alla coronarografia (coronaria sinistra). E) elettrocardiogramma della fase subacuta, con negatività delle onde T nelle derivazioni precordiali e aumento di durata dell'intervallo QT.

coronarica acuta, sia STEMI sia NSTEMI, valutati sistematicamente mediante coronarografia e ventricolografia sinistra. Uno studio con tali caratteristiche non esiste. Sono disponibili in letteratura 4 lavori con requisiti metodologici accettabili ^{7,8,9,34}. I tre lavori giapponesi ⁷⁻⁹ riportano una frequenza di tako-tsubo fra i pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta compresa fra 1.7% e 2.2%. Uno studio condotto negli Stati Uniti nel periodo 2002-2003 su pazienti con presentazione a tipo STEMI, riporta una prevalenza di tako-tsubo del 2.2%. Un recente studio riguardante oltre 1500 pazienti con diagnosi di sindrome coronarica acuta STEMI nell'area di Parigi riporta una prevalenza di sindromi tako-tsubo dello 0.7% ¹⁶. Un valore analogo emerge da uno studio relativo ai pazienti con orientamento diagnostico iniziale di STEMI afferenti al programma di angioplastica coronarica primaria nell'area metropolitana di Bologna. Nel periodo 2004-2006 su 816 casi sottoposti a coronarografia e ventricolografia o ecocardiogramma in fase acuta, 7 (0.7%) risultavano avere una diagnosi finale di tako-tsubo.

Al di là della prevalenza, il dato epidemiologico più rilevante è sicuramente la spiccata preponderanza del sesso femminile, con un rapporto femmine:maschi di 8,8:1 cumulando gli studi pubblicati ⁴⁵. L'età media di

insorgenza è di 67 anni per le donne con casi sporadici descritti anche nella seconda e nell'ottava decade di vita ^{45,46}.

Per quanto riguarda i fattori di rischio aterosclerotici, circa il 45% dei soggetti descritti ha un'anamnesi positiva per ipertensione arteriosa, mentre diabete, dislipidemia e fumo si registrano rispettivamente nell'11%, nel 25% e nel 23% ⁴⁵.

Presentazione clinica

Il quadro clinico di presentazione è di solito simile a quello di una sindrome coronarica acuta. Il dolore toracico è il singolo sintomo più frequente (70%), mentre la dispnea è riportata nel 20% dei casi ^{45,46}. Meno frequenti sono sintomi più aspecifici come astenia, palpitazioni e malessere generalizzato. La fase acuta inoltre può essere caratterizzata o complicata da shock cardiogeno (4-5%) o da fibrillazione ventricolare (1.5%) ^{45,45}.

Un rilievo molto specifico della sindrome di tako-tsubo, è la stretta connessione temporale tra l'esordio dei sintomi e un episodio di intenso stress emozionale, psicologico oppure, meno frequentemente, fisico. Si tratta in genere di eventi "maggiori" quali il decesso di un parente o di un amico, una violenta discussione, un'aggressione, la comunicazione di una diagnosi medica a prognosi infausta, una ingente perdita economica. Fra gli eventi stressanti di ordine "fisico" vengono riportati in letteratura le procedure chirurgiche "maggiori" (non cardiache), l'anestesia generale, l'addome acuto e gli attacchi epilettici ^{6,32}.

Esami di laboratorio

È frequente il riscontro di rialzo dei valori plasmatici degli enzimi di cionecrosi miocardica. Una positività delle troponine e del CPK/MB viene riportata in letteratura rispettivamente nell'86 e 73% dei casi ^{45,46}. A fronte però della compromissione ventricolare, spesso grave e diffusa, il movimento enzimatico è nella maggior parte dei casi di lieve entità, nettamente inferiore a quello abitualmente registrato nelle sindromi coronariche acute ⁶.

I markers infiammatori, in particolare la proteina C reattiva, rientrano solitamente nel range di normalità ¹¹.

Esami strumentali

Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma della fase acuta è indistinguibile rispetto ad una "tradizionale" sindrome coronarica acuta, sia di tipo STEMI, sia di tipo NSTEMI. La frequenza di sopralivellamento del tratto ST varia dall'11% ²⁶ al 100% ¹, con un valore medio del 60% ^{45,46}. Le alterazioni, pur potendo interessare qualsiasi sede, sono più frequentemente a carico delle derivazioni precordiali.

Nella fase post-acuta si assiste generalmente ad una progressiva negativizzazione delle onde T di entità spesso superiore rispetto a quanto accade nei

pazienti con vera sindrome coronarica acuta. Un altro aspetto altamente specifico del tako-tsubo, è l'allungamento del QT, che raggiunge i valori massimi a 2-3 giorni dall'esordio dei sintomi. È rara la comparsa di onde Q patologiche.

Come avviene per le alterazioni della cinetica ventricolare, anche le alterazioni elettrocardiografiche tendono a scomparire nell'arco di giorni-settimane.

Imaging ventricolare

In fase acuta le varie metodiche di imaging (ventricolografia, ecocardiogramma, RM) consentono di apprezzare il tipico aspetto ad "apical ballooning" della cavità ventricolare sinistra, con acinesia-discinesia di tutti i segmenti ventricolari eccezion fatta per quelli antero ed infero basali, normali o addirittura ipercinetici. L'immagine telesistolica ricorda appunto in qualche modo quella del tako-tsubo, con un'ampia "pancia" globosa e uno stretto colletto superiore (figura 1). In corrispondenza del colletto può venirsi a creare un gradiente pressorio dinamico all'efflusso ventricolare (15% circa dei casi pubblicati) ^{6,34}, eventualmente associato a insufficienza mitralica da movimento sistolico anteriore della valvola. Sono stati riportati eccezionalmente anche dei quadri ventricolografici "speculari" rispetto alle forme classiche, con ipo-acinesia delle porzioni basali e medie ed ipercinesia dell'apice ¹⁵.

Tipicamente la frazione d'eiezione è depressa, con valori generalmente compresi fra 20% e 40% ^{45,46}. La disfunzione ventricolare è, per definizione, reversibile. Il completo ripristino della funzione contrattile può richiedere giorni/settimane, ma un deciso miglioramento è generalmente visibile già dopo 3-7 giorni dall'evento acuto ²⁶.

Coronarografia

Lo studio coronarografico, indispensabile per la conferma della diagnosi, mostra l'assenza di stenosi significative anche nei casi con ST sopralivellato all'ecg basale ^{45,46}. Un singolo studio ha valutato con eco intracoronarico (IVUS) 5 pazienti, documentando in tutti una placca ateromascia ulcerata al tratto medio del ramo IVA in assenza di stenosi significative alla coronarografia ³³. Almeno due studi hanno misurato il flusso TIMI in fase acuta ^{13,27}, documentandone un significativo e diffuso rallentamento e suggerendo quindi la presenza di un'alterazione del microcircolo. Alla stessa conclusione giungono altri due studi che hanno misurato la riserva di flusso con Doppler intracoronarico ^{3,19}. La frequenza di vasospasmo coronarico è estremamente variabile nei (pochi) studi dedicati. Uno spasmo coronarico spontaneo durante coronarografia diagnostica è descritto in non più dell'1.5% dei casi ⁴⁵. Nelle casistiche che hanno utilizzato test provocativi (acetilcolina ed ergonovina), la frequenza media di risposte positive, (vasospasmo di uno o più rami epicardici), è intorno al 28% ^{1,5,6,45,46}.

Perfusione e vitalità miocardica

Sono disponibili in letteratura studi miocardioscintigrafici che hanno utilizzato sia traccianti perfusionali, come il ²⁰¹Tl, sia traccianti metabolici e di attività adrenergica ^{3,6,13,14}.

Gli studi metabolici sono stati effettuati utilizzando lo Iodio-123 metil-iodefenoil acido pentadecanoico (BMIPP), in grado di quantificare il metabolismo

cardiaco degli acidi grassi a catena lunga, e lo Iodio-123 metaiodobenzil-guanidina (MIBG), in grado di quantificare il drive adrenergico attraverso una mappatura della densità regionale dell'innervazione simpatica.

In fase acuta, gli studi con ^{123}I -MIBG e con ^{123}I -BMIPP hanno evidenziato un ampio deficit di captazione apicale a fronte di una solo minima diminuzione dell'uptake miocardico allo studio perfusionale con ^{201}TI . Ripetendo l'esame a due settimane, il quadro appariva completamente normalizzato sia per il ^{201}TI che per lo ^{123}I -BMIPP, mentre si confermava il deficit di captazione del ^{123}I -MIBG, difetto persistente per diversi mesi ¹⁴.

Nel complesso questi dati indicano come la perfusione miocardica non sia ridotta in modo importante, nemmeno in fase acuta, mentre il metabolismo degli acidi grassi risulta fortemente alterato, parallelamente alla funzione ventricolare sinistra. Il completo ripristino di una normale captazione nell'arco di poche settimane conferma l'assenza di una necrosi miocitaria importante.

Il persistente deficit di uptake del ^{123}I -MIBG, oltre a documentare una persistente alterazione del sistema adrenergico, suggerisce per quest'ultimo un probabile ruolo patogenetico. Gli studi con ecocontrastografia miocardica evidenziano frequentemente, nei segmenti parietali dell'apice, un deficit di perfusione reversibile, reperto suggestivo di compromissione microvascolare ^{4,12}.

Alla RM, l'indagine con Gadolinio non evidenzia "late enhancent" nei segmenti disfunzionanti, a testimonianza della vitalità miocardica a tale livello ^{26,30}.

Istologia miocardica

Un numero limitato di studi ha effettuato biopsie endomiocardiche. Le alterazioni più frequenti consistono in bande di contrazione ²⁶, tipiche della necrosi da catecolamine, e in piccoli infiltrati mononucleati e polimorfonucleati ^{1,5,11,35} senza però aspetti riferibili a miocardite acuta.

Storia naturale

Nonostante la presentazione clinica iniziale spesso drammatica, la storia naturale del tako-tsubo è generalmente favorevole. La mortalità intraospedaliera varia dallo 0 all'8% ^{45,46}. La casistica più ampia pubblicata (88 pazienti) riporta una mortalità intraospedaliera dell'1% ⁶. Shock cardiogeno e fibrillazione ventricolare sono riportate (fra i pazienti ospedalizzati) con una frequenza complessiva rispettivamente del 4.2% e dell'1.5% ^{45,46}. Le complicanze meccaniche e trombotiche sono rare, anche se sono stati descritti un caso di rottura della parete libera del ventricolo sinistro 3 giorni dopo la presentazione clinica ²⁷ e casi isolati di formazione di trombi endoventricolari ^{17,18}.

Le recidive post dimissione sembrano essere rare, documentate nello 0-8% dei casi ²⁷.

Possibili meccanismi fisiopatologici

L'eziopatogenesi della malattia non è ancora stata definita con chiarezza.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi, tra cui soprattutto lo spasmo coronarico multivasale, un danno miocitario diretto indotto dalle catecolamine e

una disfunzione del microcircolo. Per quanto riguarda l'ipotesi di spasmo di rami coronarici epicardici, il tipico pattern di discinesia ventricolare (che coinvolge più di un territorio di distribuzione coronarica) potrebbe essere spiegato solo da uno spasmo contemporaneo di due o più coronarie. Teoricamente tale fenomeno è possibile, ma è descritto in letteratura solo in casi eccezionali^{45,46}. La presenza di disfunzione del microcircolo o di riduzione della riserva coronarica emerge da tutti gli studi dedicati, coronarografici, emodinamici e scintigrafici. Non è assolutamente chiaro, però, se il fenomeno sia la causa o semplicemente la conseguenza dello stunning miocardico.

Da un punto di vista fisiopatologico è sicuramente interessante l'analogia fra tako-tsubo e stunning miocardico neurogeno in corso di eventi acuti intracranici, tipicamente l'emorragia cerebrale^{39,40}.

Sicuramente centrale nella fisiopatologia della malattia è il ruolo delle catecolamine. In un recente studio è stata documentata una esagerata attività simpatica, con livelli plasmatici di catecolamine estremamente elevati, molto maggiori di quelli presenti in pazienti con infarto miocardico in classe Killip III²⁶. Oltre ad essere sicuramente implicate nella patogenesi del vasospasmo coronarico e della disfunzione microvascolare, le catecolamine potrebbero esercitare un danno cellulare diretto, mediato dal sovraccarico intracellulare di calcio⁴¹ e dal massivo rilascio di radicali liberi dell'ossigeno⁴².

Nonostante i fenomeni di stress emozionale siano difficilmente riproducibili negli animali, è stato recentemente proposto un modello animale di tako-tsubo utilizzando ratti sottoposti ad immobilizzazione forzata²⁰. In tale contesto il danno funzionale risultava attenuato dal blocco adrenergico ed esacerbato dall'ovariectomia, suggerendo possibili analogie con il tako-tsubo della donna in età post-menopausale.

Strategie terapeutiche

La mancata conoscenza dei meccanismi fisiopatologici non rende possibile una terapia orientata in senso patogenico. La terapia medica del tako-tsubo è quindi semplicemente orientata al mantenimento delle condizioni emodinamiche ottimali e al trattamento delle complicanze, con indicazione agli inotropi e al contropulsatore nei casi con grave instabilità emodinamica o shock. Alla luce dei casi descritti di trombosi endoventricolare, nei pazienti con funzione contrattile fortemente depressa può essere temporaneamente indicata la terapia con eparina, sino alla scomparsa della disfunzione ventricolare. Nei pazienti emodinamicamente stabili, l'uso di betabloccanti è considerato razionale⁴⁶.

Problemi aperti e prospettive di ricerca

Allo stato attuale delle conoscenze il tako-tsubo rimane un'entità ancora "misteriosa". Non è chiaro, ad esempio, se essa rappresenti una condizione di stunning miocardico da sindrome coronarica acuta con immediata e spontanea riperfusione coronarica oppure, più probabilmente, una cardiomiopatia acuta reversibile indipendente da meccanismi "coronarici". Non è chiaro nemmeno se il tako-tsubo rappresenti una singola malattia oppure una sindrome, cioè un'entità causata da differenti meccanismi patogenetici. Sino ad ora nessuna

ipotesi eziopatogenica è riuscita a dare una spiegazione plausibile di tutti i rilievi che caratterizzano il tako-tsubo, in particolare la distribuzione apicale, non coronarica, della dissinergia, il rapporto cronologico con gli stress emozionali, la netta preponderanza femminile, la completa e spontanea reversibilità.

Rimane il “mistero” ed il fascino scientifico di una condizione che stabilisce inequivocabilmente una forte interrelazione fra cuore e cervello, anzi fra cuore e psiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Kono Y, Umemura T, Nakamura S. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 143:448-55
- 2) H. Sato, H. Tateishi and T. Uchida. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multi-vessel spasm. In: K. Kodama, K. Haze and M. Hon, Editors, *Clinical Aspect of Myocardial Injury From Ischemia to Heart Failure*, Kagakuhyouronsha, Tokyo 1990, pp. 56-64
- 3) Sadamatsu K, Tashiro H, Maehira N, Yamamoto K. Coronary microvascular abnormality in the reversible systolic dysfunction observed after noncardiac disease. *Jpn Circ J* 2000; 64:789-92
- 4) Ako J, Takenaka K, Uno K, Nakamura F, Shoji T, Iijima K, Ohike Y, Kim S, Watanabe T, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reversible left ventricular systolic dysfunction--reversibility of coronary microvascular abnormality. *Jpn Heart J* 2001; 42:355-63
- 5) Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, Tanaka K, Sawada H, Aizawa T, Watanabe M, Tamura T, Umawatari K, Kawata M, Nakamura T, Yamanaka O, Okada R. Ampulla cardiomyopathy (“tako-tsubo” cardiomyopathy)-reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000; 64:156-9
- 6) Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura 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; 38:11-8
- 7) 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; 45:1121-7
- 8) Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, Uchida F, Kasai A, Aoki T, Makino K, Omichi C, Fujimoto N, Ohta S, Sawai T, Nakano T. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced “Takotsubo cardiomyopathy” from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2003; 92:230-3
- 9) 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; 17:115-22
- 10) Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ. Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heartrelationship revisited. *Am J Med* 2006; 119:10-7
- 11) Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apicalballooning. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:737-42
- 12) Amaya K, Shirai T, Kodama T, Kasao M, Tsuchida K, Asano K, Inoue K. Ampul-

- la cardiomyopathy with delayed recovery of microvascular stunning: a case report. *J Cardiol* 2003; 42:183-8
- 13) *Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M, Sato H.* Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:743-8
 - 14) *Owa M, Aizawa K, Urasawa N, Ichinose H, Yamamoto K, Karasawa K, Kagoshima M, Koyama J, Ikeda S.* Emotional stress-induced 'ampulla cardiomyopathy': discrepancy between the metabolic and sympathetic innervation imaging performed during the recovery course. *Jpn Circ J* 2001; 65:349-52
 - 15) *Shimizu M, Takahashi H, Fukatsu Y, Tatsumi K, Shima T, Miwa Y, Okada T, Fujita M.* Reversible left ventricular dysfunction manifesting as hyperkinesis of the basal and the apical areas with akinesis of the mid portion: a case report. *J Cardiol* 2003; 41:285-90
 - 16) *Akashi YJ, Tejima T, Sakurada H, Matsuda H, Suzuki K, Kawasaki K, Tsuchiya K, Hashimoto N, Musha H, Sakakibara M, Nakazawa K, Miyake F.* Left ventricular rupture associated with Takotsubo cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:821-4
 - 17) *Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, Umemura T, Nakamura S, Yoshida M, Sato H.* Left ventricular apical thrombus formation in a patient with suspected tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2003; 67:556-8
 - 18) *Yasuga Y, Inoue M, Takeda Y, Kitazume R, Hayashi N, Nakagawa Y, Mitsusada N, Nojima Y, Sumitsuji S, Nagai Y.* Tako-tsubo-like transient left ventricular dysfunction with apical thrombus formation: a case report. *J Cardiol* 2004; 43:75-80
 - 19) *Yanagi S, Nagae K, Yoshida K, Matsumura Y, Nagashima E, Okada M, Ota T, Hirota K, Yoshikawa J.* Evaluation of coronary flow reserve using Doppler guide wire in patients with ampulla cardiomyopathy: three case reports. *J Cardiol* 2002; 39:305-12
 - 20) *Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I.* Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy. *Circ J* 2002; 66:712-3
 - 21) *Ueyama T, Hano T, Kasamatsu K, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I.* Estrogen attenuates the emotional stress-induced cardiac responses in the animal model of Tako-tsubo (Ampulla) cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42 Suppl 1:S117-9
 - 22) *Mori H, Ishikawa S, Kojima S, Hayashi J, Watanabe Y, Hoffman JI, Okino H.* Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res* 1993; 27:192-8
 - 23) *Pavin D, Le Breton H, Daubert C.* Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart* 1997; 78:509-11
 - 24) *Brandspiegel HZ, Marinchak RA, Rials SJ, Kowey PR.* A broken heart. *Circulation* 1998; 98:1349
 - 25) *Sharkey SW, Shear W, Hodges M, Herzog CA.* Reversible myocardial contraction abnormalities in patients with an acute noncardiac illness. *Chest* 1998; 114:98-105
 - 26) *Wittstein IS, Thieman 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; 352:539-48
 - 27) *Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, Rihal CS.* Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:858-65
 - 28) *Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA.* Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89:1027-31

- 29) *P. Seth, G.P. Aurigemma and J. Krasnow et al.* The tako-tsubo syndrome (transient apical ballooning) a United States perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:453-58
- 30) *Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, Maron BJ.* Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111:472-9
- 31) *Pilliere R, Mansencal N, Digne F, Lacombe P, Joseph T, Dubourg O.* Prevalence of tako-tsubo syndrome in a large urban agglomeration. *Am J Cardiol* 2006; 98:662-5
- 32) *Grawe H, Katoh M, Kuhl HP.* Stress cardiomyopathy mimicking acute coronary syndrome: case presentation and review of the literature. *Clin Res Cardiol* 2006; 95:179-85
- 33) *Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, M Alberca P, Farre J.* Tako-tsubo transient left ventricular apical ballooning: is intravascular ultrasound the key to resolve the enigma. *Heart* 2005; 91:102-4
- 34) *Villareal RP, Achari A, Wilansky S, Wilson JM.* Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:79-83
- 35) *Scully RE, Mark EJ, EJ Mark, McNeely BU.* Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 18-1986. A 44-year-old woman with substernal pain and pulmonary edema after severe emotional stress. *N Engl J Med* 1986; 314:1240-7
- 36) *Cebelin MS, Hirsch CS.* Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. *Hum Pathol* 1980; 11:123-32
- 37) *Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, Wright RS, Rihal CS.* Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94:343-6
- 38) *Barcin C, Denktas AE, Garratt KN, Higano ST, Holmes DR Jr, Lerman A.* Relation of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count to coronary flow parameters. *Am J Cardiol* 2003; 91:466-9
- 39) *Davies KR, Gelb AW, Manninen PH, Boughner DR, Bisnaire D.* Cardiac function in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a study of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities. *Br J Anaesth* 1991; 67:58-63
- 40) *Pollick C, Cujec B, Parker S, Tator C.* Left ventricular wall motion abnormalities in subarachnoid hemorrhage: an echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:600-5
- 41) *White M, Wiechmann RJ, Roden RL, Hagan MB, Wollmering MM, Port JD, Hammond E, Abraham WT, Wolfel EE, Lindenfeld J.* Cardiac beta-adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 1995; 92:2183-9
- 42) *Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, Beamish RE, Dhalla NS.* Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60:1390-7
- 43) *Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, Beamish RE, Dhalla NS.* Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60:1390-7
- 44) *Kadhiravan T.* Myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352:1923-5
- 45) *Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E.* Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27:1523-9
- 46) *Ako J, Sudhir K, Farouque HM, Honda Y, Fitzgerald PJ.* Transient left ventricular dysfunction under severe stress: brain-heart relationship revisited. *Am J Med* 2006; 119:10-7