



Buone Pratiche Cliniche SIAATIP



Società Italiana di
Partoanalgesia



PEDIATRIC ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE
SOCIETY AND APPLIED TECHNOLOGIES

PACCJ

Pediatric Anesthesia and
Critical Care Journal



ITALIAN CHAPTER



GESTIONE ANESTESIOLOGICA DEL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO AFFETTO DA SINDROME DI TAKOTSUBO



BUONE PRATICHE CLINICHE SIAATIP – AUTORI

Luca Brugiaferri, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche.

Emanuele Pisello, U.O.C. Anestesia Rianimazione e Terapia del Dolore AST Ancona, Fabriano (AN).

Matteo Ciuffreda, U.O.C. Anestesia Rianimazione e Terapia del Dolore AST Ancona, Fabriano (AN).

Arianna Grilli, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale, Université Libre de Bruxelles.

Jessica Silvestri, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche.

Azzurra Federici, Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore, Università Politecnica delle Marche.

Barbara Brunettini, U.O.C. Anestesia Rianimazione e Terapia del Dolore, AST Ancona, Fabriano (AN).

Daniele Aucone, Direttore U.O.C. Ortopedia e Traumatologia, AST Ancona, Fabriano (AN).

Cristiano Piangatelli, Direttore U.O.C. Anestesia Rianimazione Terapia del Dolore, AST Ancona, Fabriano (AN).

Dario Galante, Direttore U.O.C. Anestesia e Rianimazione, Cerignola (FG).

REVISIONE ESTERNA

Lucia Mancinelli, U.O.C. di Cardiologia – UTIC e Telemedicina, Ancona

Maria Broghi, U.O.C. di Cardiologia – UTIC, Fabriano, Ancona

Buone Pratiche Cliniche SIAATIP

SOCIETA' ITALIANA DI ANESTESIA, ANALGESIA E TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

GESTIONE ANESTESIOLOGICA DEL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO AFFETTO DA SINDROME DI TAKOTSUBO

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono condivise da:

- Società Italiana di Partoanalgesia
- Society for Ultrasound in Anaesthesia (SUA) - Italian Chapter
- Pediatric Anesthesia and Intensive Care Society and Applied Technologies (PAICSAT) – Italian Chapter
- Scuola Italiana Emergenze (S.I.E.)

Le Buone Pratiche Cliniche SIAATIP sono state elaborate in modo completamente gratuito da tutti i collaboratori e senza alcun finanziamento, in completa autonomia e indipendenza, nell'esclusivo rispetto delle conoscenze scientifiche più recenti ed accreditate.

Versione 1.0 deliberata dal Consiglio Direttivo SIAATIP
Pubblicato il 25/03/2024
Contatti: siaatip@gmail.com; siaatip@siaatip.it
Tel.: 06/92949240

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento, stabilisce i criteri da seguire, fondati sulla letteratura scientifica indicizzata e sulle linee guida e raccomandazioni nazionali e internazionali di recente emissione, circa il corretto management perioperatorio anestesiologicalo del paziente pediatrico ed adulto affetto da Sindrome di Takotsubo. La SIAATIP ne prende atto e assume la propria posizione a riguardo emettendo il presente documento come buona pratica clinica da seguire.

2. DESTINATARI

Il documento è destinato a Medici Specialisti ed in formazione specialistica in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e del Dolore nonché a tutto il Personale Infermieristico e Medico coinvolto nella gestione perioperatoria del paziente pediatrico ed adulto.

3. INTRODUZIONE

Sebbene sia stata definita più precisamente negli anni '90, già alcuni autori avevano descritto precedentemente una disfunzione ventricolare transitoria associata a stress psichico o fisico. Nel 1985, in Giappone, erano stati riportati sei casi di anomalie di cinesi ventricolare sinistra transitoria dopo chirurgia non cardiaca (in questo studio non furono eseguiti studi angiografici). Nel 1986 fu riportato in USA un caso di paziente di sesso femminile che aveva sviluppato un'anomalia transitoria della cinesi ventricolare sinistra dopo il suicidio del figlio. In questo caso la coronarografia non rivelò stenosi significative. Casi simili prima del 1990 furono descritti in associazione a feocromocitoma ed emorragia subaracnoidea. I primi autori che, tuttavia, svilupparono più precisamente il concetto di anomalia reversibile della cinesi parietale del ventricolo sinistro, in assenza di malattia coronarica, furono dapprima H. Sato nel 1990, quindi K. Dote et al. in un articolo del 1991. Sato fu il primo autore che definì questa disfunzione transitoria del ventricolo sinistro "cardiomiopatia di Takotsubo". Il termine Takotsubo in giapponese significa "trappola per polpi": Sato infatti si accorse che, nelle ventricolografie di questi pazienti, il ventricolo sinistro assumeva in sistole un aspetto peculiare, simile ad un'anfora a collo stretto, morfologicamente identico al vaso (Tsubo) che i pescatori nipponici utilizzano per catturare i polpi (Tako). L'aspetto ventricolografico da cui deriva il nome della cardiomiopatia è legato all'alterazione della cinesi ventricolare sinistra: si sviluppa, infatti, classicamente un'acinesia dei segmenti apicali e medi, con ipercinesia compensatoria dei segmenti basali, documentabile non solo con la ventricolografia, ma anche con altre metodiche di imaging comunemente utilizzate nella pratica clinica, come ad esempio l'ecocardiografia. Con l'aumentare dell'interesse scientifico nei paesi occidentali, gli autori giapponesi iniziarono a chiamare la TTS con nuovi nomi che fossero più descrittivi e quindi anche più fruibili dalla popolazione medica internazionale, come ad esempio transient apical ballooning syndrome, left ventricular apical ballooning syndrome (LVABS) o apical ballooning syndrome (ABS) per la caratteristica forma "a pallone" che assume in sistole il ventricolo sinistro. Successivamente, nel 2005, una volta scoperta l'importanza eziopatogenetica della regolazione neurormonale, fu introdotto anche il termine cardiomiopatia da stress, sindrome del cuore infranto o anche Happy Heart Syndrome (per enfatizzare il possibile trigger emotivo positivo).

Statements

Quesito 1 – Quali sono le teorie eziopatogenetiche proposte?

1.1 Le teorie eziopatogenetiche che sono state sviluppate nel corso degli anni per spiegare questa sindrome, ancora in parte misteriosa, sono numerose e a volte apparentemente in conflitto tra loro.

1.2 Ad oggi le evidenze suggeriscono che la Sindrome di Takotsubo sia causata da un rilascio acuto di catecolamine da parte del sistema simpatico, della midollare del surrene oppure in seguito ad una terapia farmacologica che, in soggetti con un microcircolo coronarico suscettibile, esita in una disfunzione transitoria del ventricolo sinistro (vedi 1.4) associata ad un'inflammatione del miocardio.

1.3 Sebbene non vi siano evidenze definitive, sembra che fattori Trigger (vedi Quesito 2) determinanti l'iperattivazione simpatica si combinino a fattori di Rischio per poi causare effetti fisiopatologici principalmente a livello cardiaco. Tra i Fattori di Rischio troviamo:

- fattori ormonali (deficit estrogenico);
- fattori genetici (polimorfismi in geni legati alla cascata adrenergica);
- disordini psichiatrici e neurologici (sindrome depressiva, disturbi d'ansia, disturbi di personalità, stroke, emorragia subaracnoidea ed epilessia).

1.4 Nella fase acuta della TTS, oltre ad una maggiore concentrazione di catecolamine circolanti, vi è anche evidenza di un aumento delle catecolamine secrete a livello miocardico. Tale aumento locale è stato dimostrato anche nel cosiddetto "stunning miocardico neurogeno" che sembra essere mediato dal rilascio di norepinefrina e la cui presentazione clinica, che si riscontra nei pazienti con emorragia subaracnoidea o aneurisma, è molto simile a quella della TTS ed è caratterizzata da una forma completamente reversibile di disfunzione ventricolare sinistra.

1.5 Sebbene l'aumento della stimolazione simpatica sia fondamentale nella Sindrome di Takotsubo, il meccanismo attraverso il quale l'eccesso di catecolamine fa precipitare lo stunning miocardico nella varietà dei pattern di ballooning regionale che caratterizzano questa sindrome è sconosciuto. Sono state proposte diverse ipotesi:

- Rottura di placca;
- Spasmo coronarico epicardico multivasale;
- Disfunzione microvascolare coronarica;
- Tossicità catecolaminica sui cardiomiociti;
- Attivazione di pathway di sopravvivenza da parte dei cardiomiociti.

Quesito 2 – Quali sono i tipi di Trigger che caratterizzano la Sindrome di Takotsubo?

2.1 I trigger possono essere distinti in trigger emozionali, trigger fisici o una combinazione di entrambi (Fig. 1). Inoltre, vi è una percentuale di pazienti compresa tra il 10 e il 30% in cui non è possibile riconoscere un chiaro trigger.

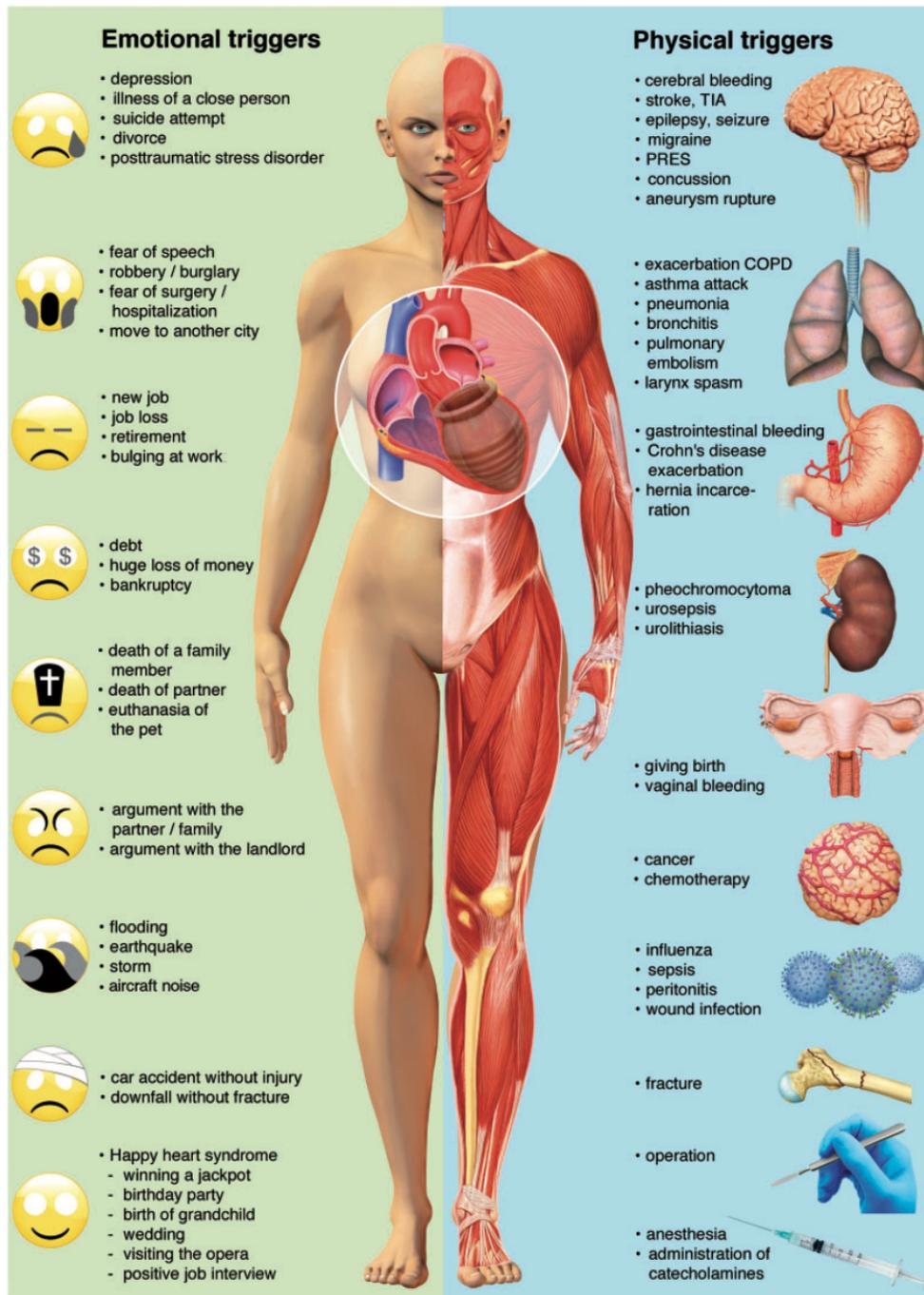


Fig. 1. Trigger emozionali e fisici. *International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology.*

2.2 Diversamente da quanto ritenuto in passato, i trigger fisici risultano più frequenti dei trigger emozionali.

2.3 Negli individui di sesso maschile sono più frequentemente coinvolti trigger fisici, mentre nella popolazione femminile prevalgono trigger emozionali. Nella popolazione femminile, tuttavia, è necessario precisare che nelle pazienti con età inferiore o uguale a 50 anni è più frequente rilevare un trigger rispetto alle pazienti con età superiore a 50 anni e anche in questo caso più spesso si tratta di un trigger fisico. Infine, è stato riportato che i pazienti che sviluppano una sindrome di Takotsubo nel corso di una degenza ospedaliera sono più frequentemente di sesso maschile e hanno una prevalenza maggiore di morte rispetto ai pazienti non ospedalizzati che sviluppano la stessa Sindrome.

2.4 Sono stati individuati una serie di trigger fisici che riguardano l'ambito perioperatorio:

- inadeguata profondità dell'anestesia (locale o generale);
- manipolazione tracheale durante l'intubazione e l'estubazione;
- denervazione parasimpatica nell'area delle vene polmonari dopo ablazione per fibrillazione atriale;
- esagerata risposta catecolaminergica dovuta a una re-innervazione selettiva simpatica in un cuore trapiantato;
- sommministrazione esogena di adrenalina o altre catecolamine;
- rilascio di mediatori infiammatori in corso di anafilassi (Sindrome di Kounis);
- anomala architettura funzionale miocardica che predispone i pazienti ad un'ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro in presenza di ipovolemia e/o alto carico catecolaminergico intrinseco o estrinseco;
- compromissione emodinamica e polmonare estrema nel periodo perioperatorio;
- eccessivo riassorbimento di CO₂ durante chirurgia laparoscopica;
- utilizzo dell'Ergometrina durante taglio cesareo;
- arresto cardiaco dovuto ad altre cause;
- stimolazione diretta del midollo spinale durante posizionamento/rimozione di stimolatori spinali;
- disregolazione autonoma durante e/o dopo terapia elettroconvulsiva.

Quesito 3 – Come si distribuisce la Sindrome di Takotsubo dal punto di vista epidemiologico?

3.1 La cardiomiopatia Takotsubo colpisce per lo più donne in età post-menopausale (90%) e spesso di età avanzata (età media tra i 67 e gli 80 anni).

3.2 Si ipotizza che la Sindrome di Takotsubo sia meno prevalente nella popolazione afroamericana e ispanica, mentre la maggior parte dei casi diagnosticati negli Stati Uniti riguardano pazienti di etnia caucasica.

3.3 Sono stati riportati in letteratura anche casi di TTS nella popolazione pediatrica, più frequentemente diagnosticata in maschi adolescenti con età tra i 12 e i 20 anni, una buona percentuale di questi (46%) presentava una concomitante patologia psichiatrica e il 36,2% faceva uso di sostanze da abuso e il 22,8% presentava sepsi alla diagnosi. Rimane comunque un quadro di non comune riscontro nei bambini/adolescenti, con una mortalità però non trascurabile del 7%. Un caso limite riportato in letteratura riguarda una diagnosi di TTS in un neonato prematuro alla ventottesima settimana di gestazione.

Quesito 4 – Quali varianti esistono della TTS?

4.1 Nonostante siano state descritte diverse varianti anatomiche, sono state differenziate 4 principali tipi di Sindrome di Takotsubo basandosi sulla distribuzione delle anomalie regionali della cinetica parietale (Fig. 2):

- Apical Ballooning Type;
- Midventricular Type;
- Basal Type;
- Focal Type.

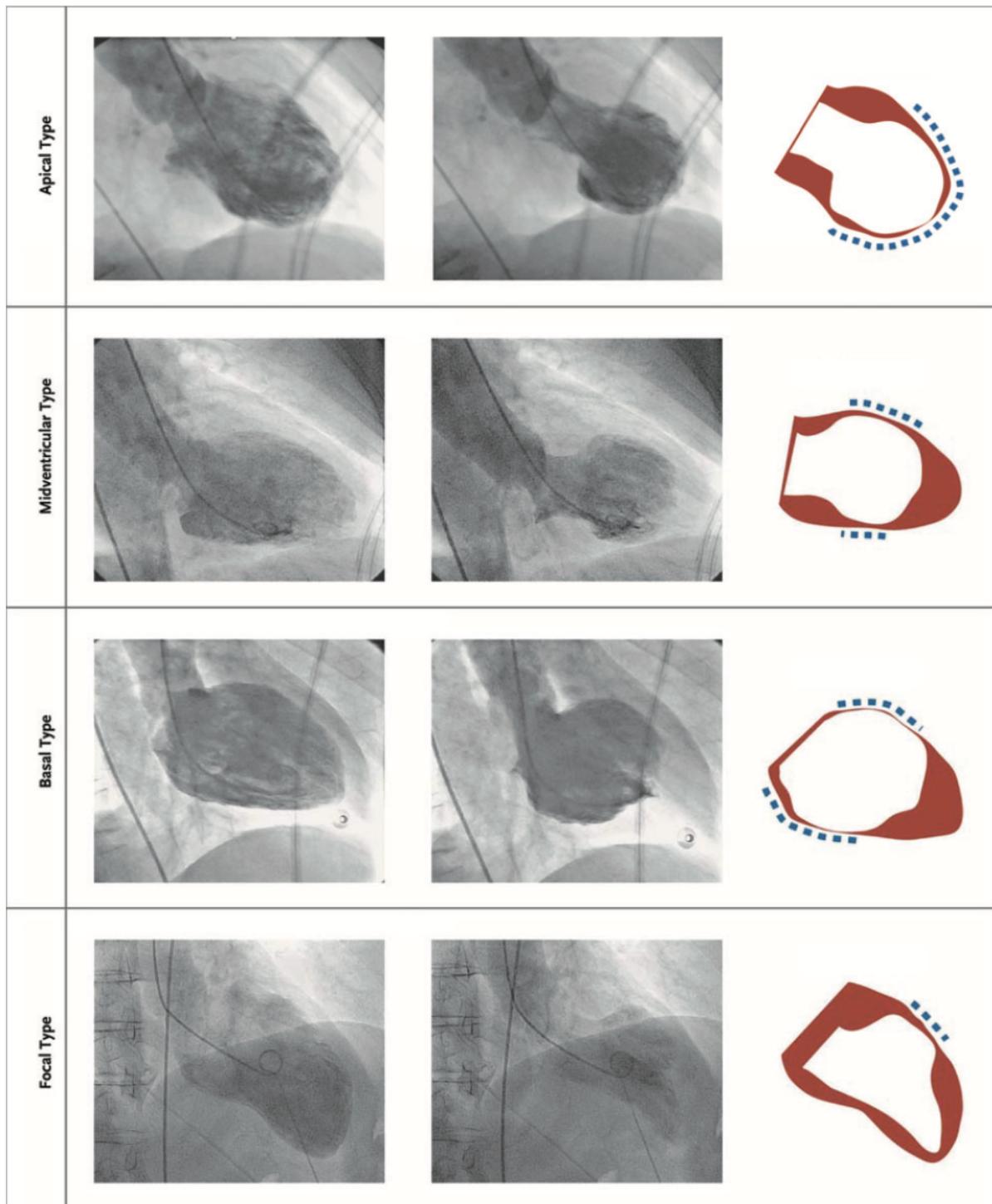


Fig. 2. Pattern TTS. *International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology.*

Se l'Apical Ballooning Type viene anche definita forma Tipica, le altre rientrano nel gruppo delle forme Atipiche. All'interno delle atipiche troviamo anche la biventricolare (apical Type associata a interessamento del ventricolo destro), la ventricolare destra isolata e la forma globale.

Il coinvolgimento del ventricolo destro è presente in un terzo dei pazienti con TTS e potrebbe essere un indice prognostico sfavorevole.

4.2 Dal punto di vista clinico, rispetto alla forma tipica, le forme atipiche riguardano soprattutto pazienti più giovani, con comorbidità neurologiche, con livelli plasmatici minori di BNP, una frazione di eiezione del ventricolo sinistro meno compromessa e un più frequente sottoslivellamento del tratto ST.

4.3 Per quanto riguarda le differenze tra forme dell'adulto e forme pediatriche, dalla letteratura emerge che i più frequenti disordini neurologici che hanno il ruolo di trigger della TTS nell'adulto sono emorragia subaracnoidea, epilessia e stroke ischemico, mentre nei casi pediatrici sono rappresentati da tumori e sanguinamenti.

Quesito 5 – Quali sono le manifestazioni cliniche e qual è il work up diagnostico?

5.1 I sintomi più comuni della TTS sono dolore toracico acuto, dispnea o sincope e quindi, a prima vista, non sono distinguibili dall'IMA. Tuttavia, in alcuni pazienti, la TTS può essere diagnosticata incidentalmente da nuove alterazioni dell'ECG o da un improvviso aumento dei biomarcatori cardiaci.

5.2 La diagnosi di TTS è spesso difficile perché il suo fenotipo clinico può assomigliare molto all'infarto miocardico acuto per quanto riguarda le alterazioni dell'ECG e dei biomarcatori. Sebbene attualmente manchi uno strumento non invasivo consolidato che consenta una diagnosi rapida e affidabile di TTS, l'angiografia coronarica con ventricolografia sinistra è considerata il gold standard diagnostico per escludere o confermare la TTS. Nel corso del tempo, tuttavia, sono stati proposti numerosi criteri diagnostici (Tab. 1).

Year	Diagnostic criteria
2004	<p>Mayo clinic criteria^[4]</p> <p>All four of the following criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transient LV apical and midventricular segmental akinesis or dyskinesis with RWMA extending beyond a single epicardial vascular distribution 2. Absence of obstructive CAD or angiographic evidence of acute plaque rupture 3. New EKG abnormalities (either ST-segment elevation or T-wave inversion) 4. Absence of recent significant head trauma, intracranial bleeding, pheochromocytoma, obstructive CAD, myocarditis, and hypertrophic cardiomyopathy
2007	<p>Japanese criteria^[6]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LV takes on classic takotsubo shape 2. Dynamic obstruction of the LV outflow track 3. Recovery of the LV apical akinesis within 1 month 4. Absence of significant obstructive CAD, cerebrovascular disease, myocarditis, and pheochromocytoma
2008	<p>Revised Mayo clinic criteria^[7]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transient LV midsegments hypokinesis, akinesis, or dyskinesis that extends beyond a single epicardial vascular distribution. A stressful trigger and apical involvement may or may not be present 2. Absence of obstructive CAD or angiographic evidence of acute plaque rupture 3. New electrocardiographic changes, that is, ST-segment elevation and/or T-wave inversion or elevated troponin level 4. Exclusion of pheochromocytoma and/or myocarditis
2011	<p>Gothenburg criteria^[8]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transient LV hypokinesis, akinesis, or dyskinesis and frequently, but not always, a stressful trigger (psychological or physical) 2. Absence of other pathological conditions (e.g., ischemia, myocarditis, toxic damage, and tachycardia) to explain the regional dysfunction 3. No elevation or modest elevation in cardiac troponin (i.e., disparity between the troponin level and the amount of dysfunctional myocardium)
2012	<p>Johns Hopkins criteria^[9]</p> <p>Helpful, but not mandatory, criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. An acute identifiable trigger (either emotional or physical) 2. Characteristic ECG changes that may include some or all of the following: ST-segment elevation and/or T-wave inversion and/or QT-interval prolongation 3. Mildly elevated cardiac troponin (often appears disproportionately low given the degree of wall motion abnormality) <p>Mandatory criteria (all three criteria must be met)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Absence of obstructive CAD or angiographic evidence of acute plaque rupture 2. Regional ventricular wall motion abnormalities that extend beyond a single epicardial vascular distribution 3. Complete recovery of RWMA (recovery is usually within days to weeks)
2013	<p>Revised Gothenburg criteria^[10]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transient LV hypokinesis, akinesis, or dyskinesis and frequently, but not always, a stressful trigger (psychological or physical) 2. Absence of other pathological conditions (e.g., ischemia, myocarditis, toxic damage, and tachycardia) to explain the regional dysfunction 3. No elevation or modest elevation in cardiac troponin (i.e., disparity between the troponin level and the amount of dysfunctional myocardium) 4. Normal or near-normal LV filling pressures
2014	<p>Italian network criteria^[11]</p> <p>Mandatory criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transient LV wall motion abnormalities extending beyond a single epicardial vascular distribution with complete functional normalization within 6 weeks 2. Absence of obstructive coronary disease or angiographic evidence of acute plaque rupture dissection, thrombosis, or spasm 3. New ECG abnormalities (either ST-segment elevation or T-wave inversion or left bundle-branch block) 4. Mild increase in myocardial injury markers (creatin kinase [MB fraction] <50 U/L) 5. Exclusion of myocarditis <p>Optional criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Postmenopausal woman 2. Presence of a stressful trigger
2016	<p>Heart Failure Association of the European Society of Cardiology criteria^[12]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transient LV or RV RWMA which are frequently, but not always, preceded by a stressful trigger (emotional or physical). 2. RWMA usually^a extend beyond a single epicardial vascular distribution and often result in circumferential dysfunction of the ventricular segments involved. 3. Absence of culprit atherosclerotic CAD including acute plaque rupture, thrombus formation, and coronary dissection or other pathological conditions to explain the pattern of temporary LV dysfunction observed (e.g., hypertrophic cardiomyopathy and viral myocarditis). 4. New and reversible EKG abnormalities (ST-segment elevation, ST depression, LBBB^b, T-wave inversion, and/or QTc prolongation) during the acute phase (3 months) 5. Significantly elevated serum natriuretic peptide (BNP or NT-proBNP) during the acute phase 6. Positive but relatively small elevation in cardiac troponin measured with a conventional assay (i.e., disparity between the troponin level and the amount of dysfunctional myocardium present)^c 7. Recovery of ventricular systolic function on cardiac imaging at follow-up (3-6 months)^d

^aAcute, reversible dysfunction of a single coronary territory has been reported, ^bLBBB may be permanent after Takotsubo syndrome but should also alert clinicians to exclude other cardiomyopathies. T-wave changes and QTc prolongation may take many weeks to months to normalize after recovery of LV function, ^cTroponin-negative cases have been reported but are atypical, ^dSmall apical infarcts have been reported. Bystander subendocardial infarcts have been reported, involving a small proportion of the acutely dysfunctional myocardium. These infarcts are insufficient to explain the acute RWMA observed. LV: Left ventricular, RWMA: Regional wall motion abnormalities, CAD: Coronary artery disease, RV: Right ventricular, LBBB: Left bundle branch block, BNP: B-type natriuretic peptide, NT-proBNP: N-terminal proBNP

Tab. 1. Criteri diagnostici TTS proposti negli anni precedenti.

5.3 Sulla base delle conoscenze attuali sono stati sviluppati nuovi criteri diagnostici internazionali (Tab.2)

1. I pazienti mostrano una disfunzione transitoria del ventricolo sinistro (ipocinesia, acinesia o discinesia) che si presenta come un ballooning apicale o anomalie della cinetica parietale della parete medioventricolare, basale o focale. Può essere presente un coinvolgimento del ventricolo destro. Oltre a questi pattern regionali di cinetica parietale possono esistere transizioni tra tutti i tipi. L'anomalia della cinetica parietale regionale si estende solitamente oltre una singola distribuzione vascolare epicardica; tuttavia, possono esistere rari casi in cui l'anomalia della cinetica parietale regionale è presente nel territorio miocardico sotteso ad una singola arteria coronarica (TTS focale).^b
2. Un trigger emozionale, fisico o combinato può precedere l'evento della TTS, ma non è obbligatorio.
3. I disturbi neurologici (ad esempio emorragia subaracnoidea, ictus/TIA o convulsioni) nonché il feocromocitoma possono svolgere il ruolo di trigger della TTS.
4. Sono presenti nuove alterazioni dell'ECG (elevazione del segmento ST, depressione del segmento ST, inversione dell'onda T e prolungamento dell'intervallo QTc); tuttavia, esistono rari casi senza alcuna modifica dell'ECG.
5. I livelli dei biomarcatori cardiaci (troponina e creatinichinasi) sono moderatamente elevati nella maggior parte dei casi; un aumento significativo del BNP è comune.
6. Una malattia coronarica significativa non è una contraddizione nella TTS.
7. I pazienti non hanno evidenza di miocardite infettiva.^b
8. Sono colpite prevalentemente le donne in post-menopausa.

^a Le anomalie della cinetica parietale potrebbero persistere per un periodo di tempo prolungato oppure potrebbe non essere possibile documentare il recupero. Ad esempio, la morte del paziente prima che vengano rilevate le prove della guarigione.

^b Si raccomanda la risonanza magnetica cardiaca per escludere una miocardite infettiva e per confermare la diagnosi di TTS.

Tab. 2. Criteri diagnostici InterTAK

5.4 È stato proposto un algoritmo diagnostico per la TTS da una commissione di esperti (Fig. 3).

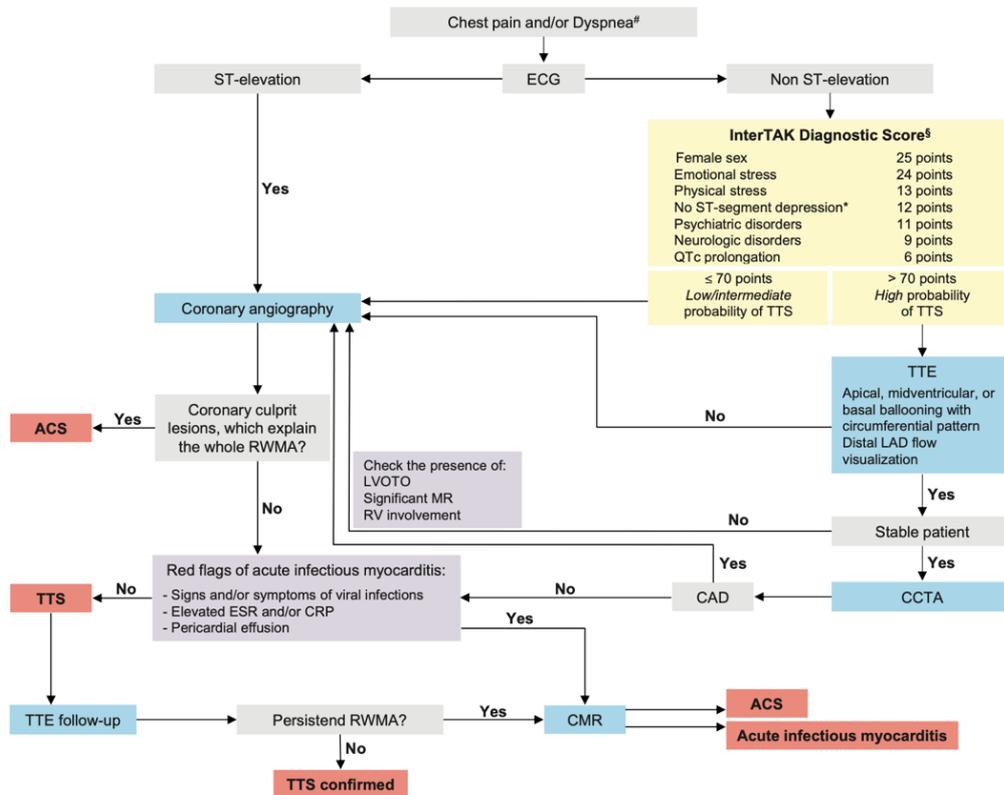


Fig. 3. Algoritmo diagnostico della TTS.

[#]Si applica a pazienti che afferiscono al Pronto Soccorso con dolore toracico e/o dispnea.

[§]L'InterTAK Score non include pazienti con TTS indotta da feocromocitoma in cui si notano più frequentemente pattern atipici.

*Ad eccezione della derivazione aVR.

ACS, acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease; CCTA, coronary computed tomography angiography; CMR, cardiac magnetic resonance; CRP, c-reactive protein ECG, electrocardiogram; ESR, erythrocyte sedimentation rate; InterTAK, International Takotsubo Registry; LAD, left anterior descending coronary artery; LVOTO, left ventricular outflow tract obstruction; MR, mitral regurgitation; QTc, QT-time corrected for heart rate; RV, right ventricle; RWMA, regional wall motion abnormality; TTE, transthoracic echocardiography; TTS, Takotsubo syndrome.

Ghadri *et al.* European Heart Journal.

Quesito 6 – Quali sono la prognosi e le principali complicanze?

6.1 Sebbene la TTS sia generalmente considerata una malattia benigna, oggi i dati mostrano che i tassi di shock cardiogeno e morte sono paragonabili a quelli dei pazienti con SCA trattati secondo le linee guida attuali. Sebbene, infatti, la TTS sia una condizione reversibile, l'instabilità emodinamica ed elettrica durante la fase acuta espone i pazienti a rischi di eventi avversi gravi intraospedalieri che si verificano in circa un quinto dei pazienti.

6.2 Parametri predittivi di eventi avversi intraospedalieri includono: trigger fisico, neurologico acuto o malattie psichiatriche, troponina iniziale > 10 volte il limite superiore di riferimento e FE all'ammissione < 45%. Inoltre, i pazienti di sesso maschile hanno un tasso di morte e di eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori aumentato fino a tre volte e più spesso presentano una malattia critica di base che contribuisce ulteriormente alla mortalità più elevata.

6.2 Di seguito viene riportato un elenco di complicanze intraospedaliere in ordine di frequenza (Fig. 4).

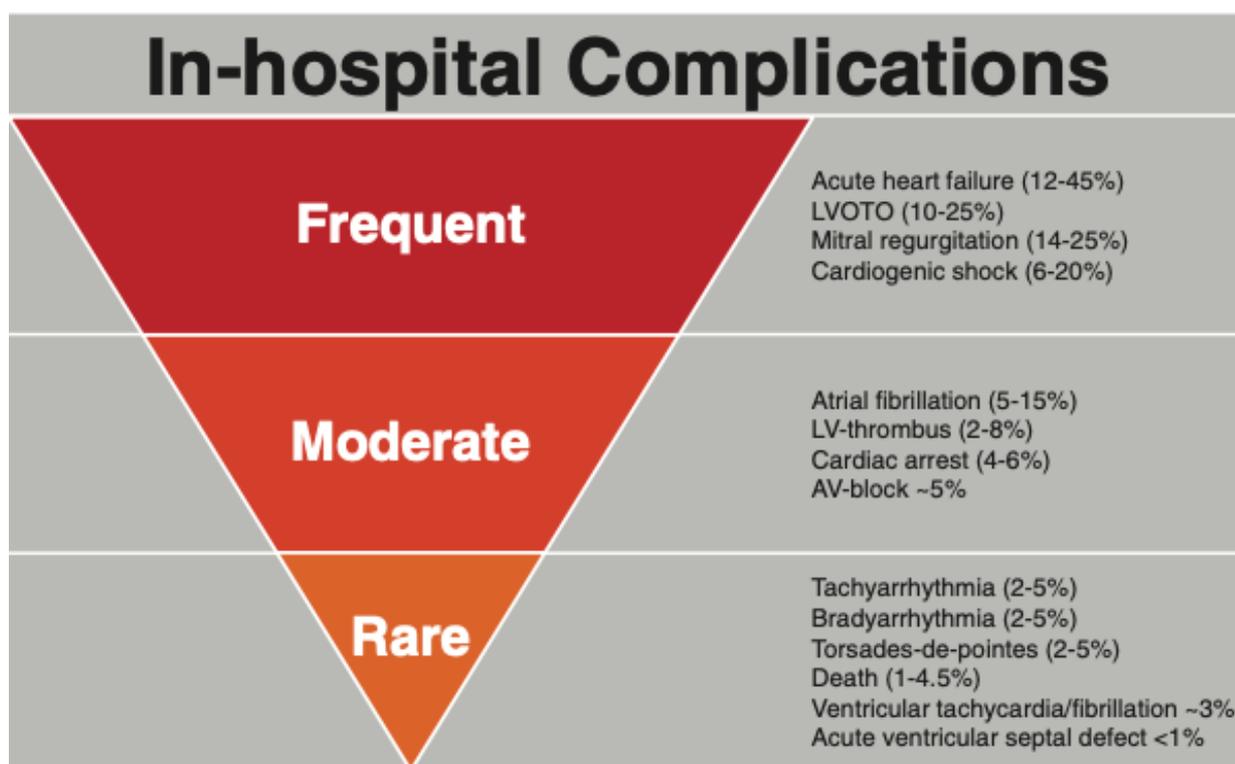


Fig. 4. Complicanze intraospedaliere in ordine di frequenza. *International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management.*

6.3 Pazienti che sopravvivono all'evento iniziale hanno un secondo evento in circa il 5% dei casi. Questo si verifica per lo più da 3 settimane a 3,8 anni dal primo evento. La TTS ricorrente colpisce uomini e donne e può verificarsi a qualsiasi età, compresa l'infanzia. Sia il trigger che il pattern di ballooning possono variare durante eventi ricorrenti.

Quesito 7 – Qual è la gestione terapeutica della TTS?

7.1 Non essendoci studi clinici randomizzati, non ci sono linee guida terapeutiche per la gestione della Takotsubo. Lo schema terapeutico si basa quindi sull'esperienza clinica e sul consenso degli esperti che hanno classificato l'approccio terapeutico in 3 gruppi: terapia di fase acuta, terapia delle complicanze e terapia alla dimissione (Fig. 5).

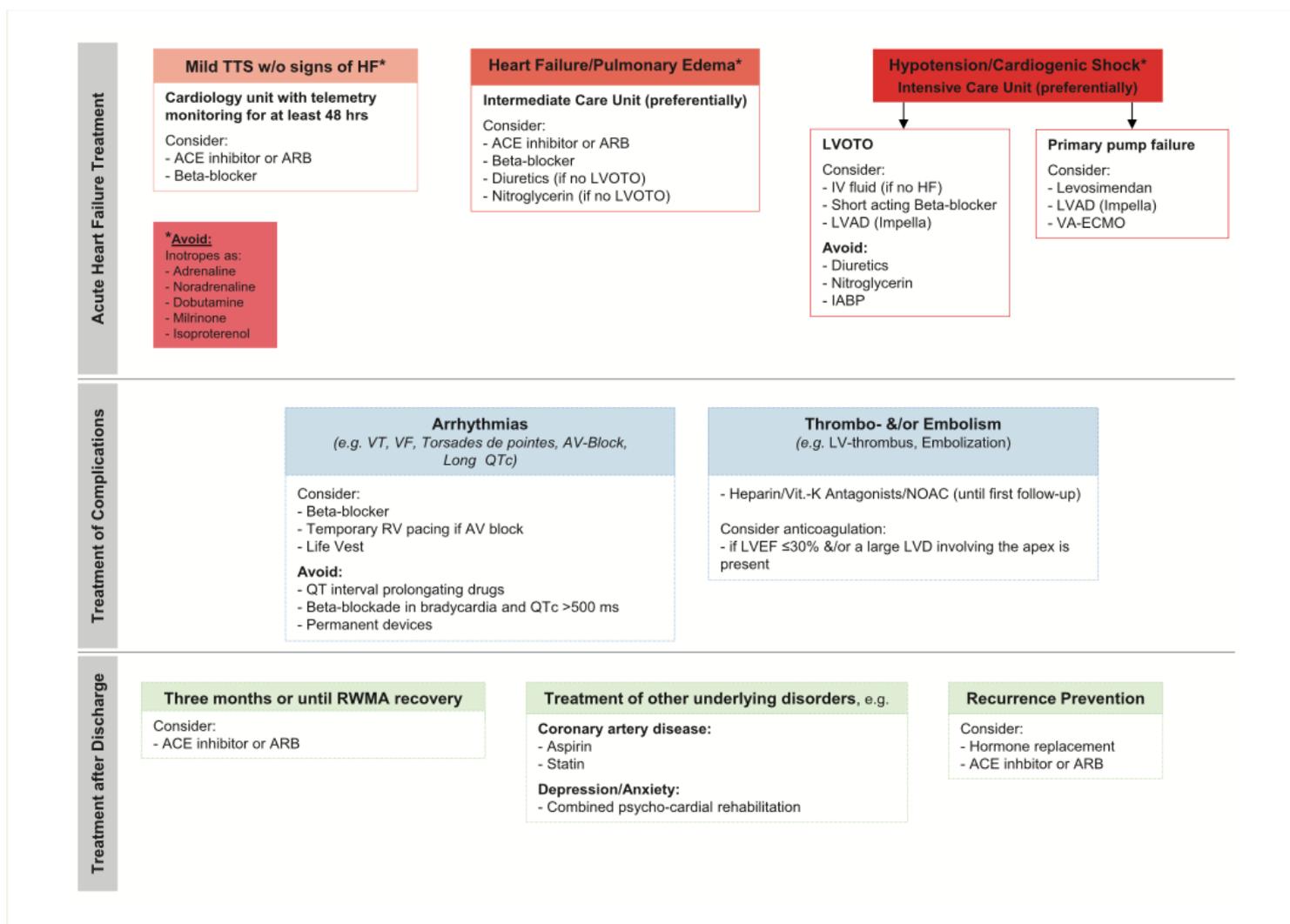


Fig. 5 Terapia della TTS. Ghadri et al. European Heart Journal.

7.2 Terapia di fase acuta

Nella primissima fase la TTS viene trattata come se fosse una SCA; quindi, è necessario un trasferimento in un'unità di cardiologia con successive indagini di imaging e il ricorso ad ASA, eparina e, se necessario, morfina e ossigeno.

Potrebbe essere indicato l'uso di *Levosimendan* (*diluire 1 flacone da 12,5 mg in 500 ml di Soluzione Glucosata al 5% (25 gamma/ml) e somministrare un bolo di 6-12 gamma/kg nell'arco di 10 minuti*), in particolare nei pazienti con ridotta funzione sistolica, senza ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro e con PAS maggiore o uguale a 90 mmHg; il trattamento dovrebbe essere proseguito per 24 ore con un'infusione di *0,1 gamma/kg/min*, effettuando contestualmente anche un monitoraggio emodinamico ed elettrocardiografico a causa del rischio, seppur basso, di ipotensione e/o aritmie (in base alla risposta clinica, *la velocità di infusione può essere interrotta, diminuita fino a 0,05 gamma/kg/minuto o aumentata a 0,2 gamma/kg/minuto*).

Se, invece, è presente un'ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (20% dei casi di TTS tipica) una terapia con infusione di *beta bloccanti* risulta essere più efficace, in quanto sia i beta bloccanti non selettivi sia quelli selettivi riducono il gradiente intraventricolare. Sono da preferire i beta bloccanti beta 1 selettivi a breve durata d'azione, come l'*Esmololo* (*bolo di 0,5 mg/kg in 1 minuto poi infusione di mantenimento tra i 0,05 e 0,25 mg/kg/minuto. Per l'infusione continua è possibile preparare una pompa siringa diluendo 10 flaconi da 100 mg in 50 ml di Soluzione Fisiologica così da avere 20 mg/ml*), per la maggior densità di recettori beta 1 nella porzione basale e la possibilità di rapida sospensione in caso di peggioramento del quadro emodinamico.

Sebbene non sia ancora ben dimostrato, sembra che i pazienti con TTS e un'ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro possano trarre vantaggio da una terapia con *Ivabradina* (*5 mg per os bid, titolandolo fino a 7,5 mg bid*), un bloccante dei canali del sodio del nodo AV, riducendo la frequenza cardiaca senza interferire con la contrattilità miocardica e senza, pertanto, alterare l'emodinamica.

ACE inibitori o *bloccanti del recettore dell'angiotensina II* (ARB) possono potenzialmente facilitare il recupero della funzionalità del ventricolo sinistro ed essere utilizzati in fase acuta.

I *diuretici* sono sintomatici ed indicati in pazienti con edema polmonare.

Inoltre, in fase acuta è possibile utilizzare la *Nitroglicerina* (*diluire 1 fiala da 5 mg in 50 ml di Soluzione Fisiologica (100 gamma/ml) e infondere da 10 gamma/min [6 ml/h] fino a 200 gamma/min [120 ml/h]. Secondo l'esperienza riportata il dosaggio è compreso tra 0,5-6 mg/ora di Nitroglicerina per infusione endovenosa continua*) per ridurre le pressioni di riempimento di ventricolo destro e sinistro e ridurre il precarico in caso di insufficienza cardiaca acuta. Risulta controindicata in caso di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro.

Se all'ammissione il paziente presenta un quadro complicato da instabilità emodinamica, ipotensione o shock vanno evitate le catecolamine. Viene, quindi, preferito un approccio con supporto circolatorio meccanico per via percutaneo come un contropulsatore aortico (IABP) che riduce il precarico e aumenta la perfusione coronarica durante la diastole.

Se compaiono complicanze, come un aumento del gradiente transaortico e un peggioramento con induzione di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro si può ricorrere all'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o ad un dispositivo di assistenza ventricolare che drena il sangue dal ventricolo sinistro espellendolo in aorta.

7.3 Terapia delle complicanze (aritmiche e tromboemboliche)

Per quanto riguarda la gestione delle complicanze aritmiche, è necessario considerare il ricorso a beta bloccanti (in particolare di fronte a tachiaritmie, controindicati invece nel caso di bradicardia e QTc > 500 ms), pacing temporanei del ventricolo destro nel caso di blocchi AV avanzati e/o defibrillatori indossabili. Inoltre, è buona norma evitare farmaci che prolunghino l'intervallo QT e device permanenti.

D'altra parte, nell'ambito delle complicanze tromboemboliche, si devono adoperare anticoagulanti a dosaggio pieno o profilattico a seconda della situazione clinica e almeno fino al primo follow up. In particolare, l'uso dell'anticoagulante va considerato se la frazione d'eiezione è inferiore al 30% e/o vi sia un'importante disfunzione del ventricolo sinistro coinvolgente l'apice.

7.4 Terapia alla dimissione

Per quanto riguarda i trattamenti a lungo termine, l'uso di ACE inibitori o dei bloccanti del recettori dell'angiotensina II (ARB) è correlato ad una migliore sopravvivenza ad 1 anno e ad una minor incidenza di recidive.

La terapia antiaggregante piastrinica va utilizzata in presenza di una sottostante CAD. Visti gli elevati livelli di catecolamine stress indotti presenti nella TTS e vista la capacità delle catecolamine stesse di attivare l'aggregazione piastrinica, studi recenti hanno evidenziato che una terapia antiaggregante con ASA o la doppia anti-aggregazione ASA+clopidogrel, iniziata precocemente, riduce l'incidenza di eventi avversi durante l'ospedalizzazione.

Considerando l'alta prevalenza dei disturbi psichiatrici nei pazienti con Sindrome di Takotsubo, alcuni autori hanno ipotizzato che un trattamento dei disturbi psichiatrici, con inibitori del reuptake di serotonina/norepinefrina (antidepressivi triciclici o SSRI) possano portare ad un beneficio anche dal punto di vista cardiovascolare.

L'utilizzo di farmaci antidepressivi rimane comunque controverso, in quanto farmaci che riducono il reuptake delle catecolamine possono aumentare il rischio di recidiva.

Quesito 8 – Qual è la gestione anestesiológica dei pazienti che hanno manifestato o a rischio di sviluppare TTS?

8.1 Considerazioni generali

-Una corretta e completa anamnesi familiare, fisiologica, farmacologica, patologica prossima e remota risulta essenziale; particolare attenzione andrà posta ad eventuali episodi di TTS personali o in ambito familiare, eventuali problematiche anestesiológicas insorte durante precedenti interventi chirurgici, come ad es. reazioni allergiche (uno dei trigger perioperatori segnalati in letteratura è proprio il rilascio di mediatori infiammatori dovuti ad anafilassi, noto anche come Sindrome di Kounis), anomale risposte a farmaci e problematiche di gestione delle vie aeree. Andranno indagati, inoltre, disturbi psichiatrici ed utilizzo di sostanze d'abuso.

-È raccomandabile, anche in relazione al tipo di intervento da eseguire, il posizionamento di un accesso venoso centrale e di un accesso arterioso per il monitoraggio emodinamico continuo. Inoltre, l'ecocardiografia transesofagea può essere un utile strumento per la valutazione intraoperatoria continua della funzione ventricolare sinistra nel caso si ricorra all'anestesia generale.

-È consigliabile applicare le piastre del defibrillatore al paziente prima dell'induzione dell'anestesia, tenendo nelle immediate vicinanze un defibrillatore pronto all'uso. Inoltre, le variazioni elettrocardiografiche devono essere attentamente monitorate.

-Si dovrebbe porre particolare attenzione alla gestione dell'ansia del paziente, sia con approcci psicologici che farmacologici.

-Nei pazienti a rischio di sviluppare TTS si suggerisce di ricorrere ad una profilassi con beta bloccanti (se non controindicati). In particolare, si consiglia l'uso di una bassa dose di Propranololo che ha dimostrato una riduzione a breve termine della frequenza cardiaca e dei livelli ematici di adrenalina, noradrenalina, cortisolo e correlati clinici di dolore senza influire, tuttavia, su pressione sanguigna, gittata cardiaca e resistenza vascolare.

-Andrebbe evitato l'utilizzo di catecolamine esogene che potrebbero fungere da trigger.

-Sebbene non esista consenso su quale tecnica anestesiológica sia migliore per i pazienti affetti da TTS, l'anestesia locoregionale, quando possibile, rappresenta un'alternativa valida in quanto evita al paziente lo stress legato all'intubazione, al risveglio e all'estubazione e fornisce un eccellente controllo del dolore postoperatorio. D'altra parte, un paziente sveglio è suscettibile allo stress psicologico, possibile trigger di questa cardiomiopatia e, allo stesso tempo, l'anestesia subaracnoidea ed epidurale possono causare cambiamenti emodinamici significativi.

-Per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia generale vanno preferiti agenti anestetici che producono la minima depressione miocardica in modo tale da evitare instabilità emodinamica.

- La laringoscopia deve essere breve per ridurre al minimo la stimolazione simpatica.
- Un risveglio tranquillo e un'estubazione corretta sono essenziali per evitare aumenti delle catecolamine che potrebbero scatenare questa sindrome cardiaca.
- Al termine della procedura, i pazienti dovrebbero rimanere in un'unità di terapia intensiva per un vigile monitoraggio e un adeguato controllo del dolore perché i sintomi si verificano spesso nel postoperatorio.

Quesito 9 - Qual è la gestione anestesiológica delle pazienti gravide che hanno manifestato o a rischio di sviluppare TTS?

9.1 Considerazioni generali

- Sono raccomandate una gestione multidisciplinare ed una corretta informazione della coppia;
- Porre particolare attenzione alle manovre strumentali al momento dell'estrazione del feto e della placenta, e, nel caso del taglio cesareo, all'apertura dell'utero.
- Non usare Ergometrina in caso di atonia uterina.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Tokioka M, Miura H, Masaoka Y, Nishizaki S, Mikouchi H, Nishizaki Y, et al. [Transient appearance of asynergy on the echocardiogram and electrocardiographic changes simulating acute myocardial infarction following non-cardiac surgery]. *J Cardiogr.* 1985; 15(3): 639-53.
- 2) Takada K, Seino Y, Shimai S, Tanaka K, Kato T, Takano T, et al. [A case report of pheochromocytoma showing AMI like ECG changes and transient apical defect on 201-Tl myocardial SPECT]. *Nihon Naika Gakkai zasshi The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine.* 1987; 76(8): 1256-63.
- 3) Pollick C, Cujec B, Parker S, Tator C. Left ventricular wall motion abnormalities in subarachnoid hemorrhage: an echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology.* 1988; 12(3): 600-5.
- 4) Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to a multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical Aspect of myocardial Injury: From Ischemia to heart failure.* Tokyo: Kagakuhyouronsha; 1990. p. 56-64.
- 5) Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *Journal of cardiology.* 1991; 21(2): 203-14.
- 6) Citro R, Piscione F, Parodi G, Salerno-Uriarte J, Bossone E. Role of echocardiography in takotsubo cardiomyopathy. *Heart failure clinics.* 2013; 9(2): 157-66, viii.
- 7) Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *European heart journal.* 2006; 27(13): 1523-9.
- 8) Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005; 352(6): 539-48.
- 9) Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation.* 2005; 111(4): 472-9.
- 10) Tsuchihashi, K. et al. 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* 38, 11–18 (2001).
- 11) Mukherjee, A., Sünkel-Laing, B. & Dewhurst, N. 'Broken Heart' syndrome in Scotland: a case of Takotsubo cardiomyopathy in a recently widowed lady. *Scott Med J* 58, e15-19 (2013).
- 12) Ghadri, J. R. et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 37, 2823–2829 (2016).
- 13) Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *American heart journal.* 2008; 155(3): 408-17.
- 14) Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. *American heart journal.* 2002; 143(3): 448-55.
- 15) Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation.* 2008; 118(25): 2754-62.
- 16) Wybraniec M, Mizia-Stec K, Krzych L. Stress cardiomyopathy: yet another type of neurocardiogenic injury: 'stress cardiomyopathy'. *Cardiovasc Pathol.* 2014; 23(3): 113-20.
- 17) Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nakamura S, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society.* 2004; 68(1): 77-81.
- 18) Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2008; 1148: 479-85.
- 19) Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy--a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine.* 2008; 5(1): 22-9.
- 20) Nef HM, Mollmann H, Troidl C, Kostin S, Voss S, Hilpert P, et al. Abnormalities in intracellular Ca²⁺ regulation contribute to the pathomechanism of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *European heart journal.* 2009; 30(17): 2155-64.

- 21) Naredi S, Lambert G, Eden E, Zall S, Runnerstam M, Rydenhag B, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2000; 31(4): 901-6.
- 22) Y-Hassan, S. Acute cardiac sympathetic disruption in the pathogenesis of the takotsubo syndrome: A systematic review of the literature to date. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 15, 35–42 (2014).
- 23) Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005; 112(21): 3314-9.
- 24) Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-Tsubo cardiomyopathy). *Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2008; 15(1): 65-72.
- 25) Penas-Lado M, Barriales-Villa R, Goicolea J. Transient left ventricular apical ballooning and outflow tract obstruction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 42(6): 1143-4; author reply 4.
- 26) Yoshioka T, Hashimoto A, Tsuchihashi K, Nagao K, Kyuma M, Ooiwa H, et al. Clinical implications of midventricular obstruction and intravenous propranolol use in transient left ventricular apical ballooning (Tako-tsubo cardiomyopathy). *American heart journal*. 2008; 155(3): 526 e1-7.
- 27) Elesber A, Lerman A, Bybee KA, Murphy JG, Barsness G, Singh M, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *American heart journal*. 2006; 152(3): 469 e9-13.
- 28) De Caterina AR, Leone AM, Galiuto L, Basile E, Fedele E, Paraggio L, et al. Angiographic assessment of myocardial perfusion in Tako-Tsubo syndrome. *International journal of cardiology*. 2013; 168(5): 4717-22.
- 29) Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luyckx-Bore A, Levy F, et al. The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008; 21(1): 72-7.
- 30) Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, et al. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *European heart journal*. 2010; 31(11): 1319-27.
- 31) Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; 41(5): 743-8.
- 32) Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, Parpart M, Maron MS, Maron BJ. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2008; 101(12): 1723-8.
- 33) Giavarini, A. et al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart* 99, 1438–1444 (2013).
- 34) Finsterer, J. & Wahbi, K. CNS disease triggering Takotsubo stress cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 177, 322–329 (2014).
- 35) Pelliccia Francesco, Kaski Juan Carlos, Crea Filippo, & Camici Paolo G. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. *Circulation* 135, 2426–2441 (2017).
- 36) Akashi, Y. J. et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with 'takotsubo' cardiomyopathy. *J Nucl Med* 45, 1121–1127 (2004).
- 37) Kume, T. et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 69, 934–939 (2005).
- 38) Moussouttas, M., Mearns, E., Walters, A. & DeCaro, M. Plasma Catecholamine Profile of Subarachnoid Hemorrhage Patients with Neurogenic Cardiomyopathy. *Cerebrovasc Dis Extra* 5, 57– 67 (2015).
- 39) Ohtsuka, T. et al. Images in Cardiovascular Medicine. Neurogenic stunned myocardium. *Circulation* 101, 2122–2124 (2000).
- 40) Templin, C., Napp, L. C. & Ghadri, J. R. Takotsubo Syndrome: Underdiagnosed, Underestimated, but Understood? *J Am Coll Cardiol* 67, 1937–1940 (2016).
- 41) Zhang, X. et al. Cardiotoxic and cardioprotective features of chronic β -adrenergic signaling. *Circ Res* 112, 498–509 (2013).
- 42) Behonick, G. S., Novak, M. J., Nealley, E. W. & Baskin, S. I. Toxicology update: the cardiotoxicity of the oxidative stress metabolites of catecholamines (aminochromes). *J Appl Toxicol* 21 Suppl 1, S15-22 (2001).

- 43) Raab, W., Stark, E., Macmillan, W. H. & Gigue, W. R. Sympathogenic origin and antiadrenergic prevention of stress-induced myocardial lesions. *Am J Cardiol* 8, 203–211 (1961).
- 44) Basso, C. & Thiene, G. The pathophysiology of myocardial reperfusion: a pathologist's perspective. *Heart* 92, 1559–1562 (2006).
- 45) Nef, H. M. et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 28, 2456–2464 (2007).
- 46) Heubach, J. F., Ravens, U. & Kaumann, A. J. Epinephrine activates both Gs and Gi pathways, but norepinephrine activates only the Gs pathway through human beta2-adrenoceptors overexpressed in mouse heart. *Mol Pharmacol* 65, 1313–1322 (2004).
- 47) Naegele, M. et al. Endothelial function and sympathetic nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome. *Int J Cardiol* 224, 226–230 (2016).
- 48) Kaski, J. C. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart* 92 Suppl 3, iii5-9 (2006).
- 49) Vitale, C., Mendelsohn, M. E. & Rosano, G. M. C. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol* 6, 532–542 (2009).
- 50) Angelini, P. Transient left ventricular apical ballooning: A unifying pathophysiologic theory at the edge of Prinzmetal angina. *Catheter Cardiovasc Interv* 71, 342–352 (2008).
- 51) Y-Hassan, S. Post-ischemic myocardial stunning was the starting point of takotsubo syndrome: Restitution is justified after falling down on. *Int J Cardiol* 198, 174–175 (2015).
- 52) Hadase, M. et al. Reverse redistribution of Tc-99m tetrofosmin in a patient with 'takotsubo' cardiomyopathy. *Clin Nucl Med* 28, 757–759 (2003).
- 53) Nef, H. M. et al. Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 11, 758–764 (2009).
- 54) Vitale, C., Rosano, G. M. C. & Kaski, J. C. Role of Coronary Microvascular Dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J* 80, 299–305 (2016).
- 55) Jelena-Rima Ghadri et al, International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology, *European Heart Journal* (2018) 39, 2032–2046 doi:10.1093/eurheartj/ehy076.
- 56) Jelena-Rima Ghadri et al, International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management, *European Heart Journal* (2018) 39, 2047–2062 doi:10.1093/eurheartj/ehy077.
- 57) Shvetank Agarwal, Chinar Sanghvi, Nadine Odo, Manuel R. Castresana, Perioperative Takotsubo Cardiomyopathy: Implications for Anesthesiologist, *Annals of Cardiac Anaesthesia* | Volume 22 | Issue 3 | July-September 2019.
- 58) Eugene A. Hessel II, MD, Takotsubo cardiomyopathy and its relevance to anesthesiology: a narrative review, *Can J Anesth/J Can Anesth* (2016) 63:1059–1074 DOI 10.1007/s12630-016-0680-4.
- 59) Josef Finsterer, Claudia Stöllberger, Neurological and non-neurological triggers of Takotsubo syndrome in the pediatric population, *International Journal of Cardiology* 179 (2015) 345–347.
- 60) Suyan Liu, MD, PhD, Caridad Bravo-Fernandez, MD, Cornelia Riedl, MD, Mursel Antapli, MD, and M. Saeed Dhamee, MD, Anesthetic Management of Takotsubo Cardiomyopathy: General Versus Regional Anesthesia, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 22, No 3 (June), 2008: pp 438-441.