

JAROSZ, Dominika, GRUDZIŃSKA, Aleksandra, DUDZIŃSKA, Paulina, MILANOWSKA, Małgorzata & TSITKO, Hanna. Takotsubo cardiomyopathy – review of current literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(12):286-290. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.12.043>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41026>
<https://zenodo.org/record/7455435>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 28.11.2022. Revised: 15.12.2022. Accepted: 18.12.2022.

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY – REVIEW OF CURRENT LITERATURE

KARDIOMIOPATIA TAKOTSUBO – PRZEGLĄD AKTUALNEJ LITERATURY

Dominika Jarosz¹ ORCID: 0000-0003-1933-0600, d-jagiello@wp.pl
Aleksandra Grudzińska¹ ORCID: 0000-0002-1024-176X, aleksandra-gru@o2.pl
Paulina Dudzińska¹ ORCID: 0000-0001-8314-3784, paulla134@gmail.com
Małgorzata Milanowska¹ ORCID 0000-0003-1713-3304, m.milanowska@yahoo.com
Hanna Tsitko¹ ORCID: 0000-0002-2079-7382, htsitko@gmail.com

¹Medical University of Lublin

ABSTRACT

Takotsubo syndrome (TTS) also known as broken heart syndrome is acute cardiac disease, which is characterized by reversible ventricular motion abnormalities, in the absence of justifying coronary artery disease. The clinical entity was first described in Japan in 1991. The word “Takotsubo” is a container used by the Japanese to catch octopus, which has a narrow neck and a relatively wide base, which resembles the heart's shape in TTS. The cardiomyopathy predominantly affects postmenopausal women and is often preceded by emotional (death of close family member, domestic abuse) or physical (external injury, severe pain) stress. The exact pathophysiological mechanism has not yet been fully clarified. Inordinate amount of catecholamines released into bloodstream after stress attack plays a crucial role in the pathogenesis of TTS. Symptoms of Takotsubo cardiomyopathy such as chest pain and dyspnea are similar to acute myocardial infarction due to it TTS requires careful diagnosis. The main tools for making diagnosis are echocardiography, coronary angiography, ECG, cardiac biomarkers and cardiac magnetic resonance. The syndrome is usually reversible, nevertheless number of patients may develop complications such as cardiogenic shock, arrhythmias, heart failure. Treatment is mostly supportive including Angiotensin-converting enzyme (ACEi) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs), which may reduce the likelihood of recurrent episodes. Generally patients with TSS have favourable prognosis, although some deaths are reported. This article is a review of current medical knowledge about Takotsubo syndrome based on available publications in Pubmed and Google Scholar databases.

Key words: takotsubo syndrome, takotsubo cardiomyopathy, broken heart syndrome, left ventricular ballooning

WSTĘP

Zespół takotsubo (TTS), znany również jako zespół złamanego serca, jest ostrą chorobą serca, która charakteryzuje się odwracalnymi zaburzeniami kurczliwości komór, przy braku choroby wieńcowej. Jednostka kliniczna została po raz pierwszy opisana w Japonii w 1991 roku. „Takotsubo” to pojemnik używany przez Japończyków do połowu ośmiornic, który ma wąską szyję i stosunkowo szeroką podstawę, przez co przypomina kształtem serce w TTS. Kardiomiopatia dotyczy głównie kobiet po menopauzie i często jest poprzedzona stresem emocjonalnym (śmierć bliskiego członka rodziny, przemoc domowa) lub fizycznym (obrażenia zewnętrzne, silny ból). Dokładny mechanizm patofizjologiczny schorzenia nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Kluczową rolę w patogenezie TTS odgrywa nadmierna ilość katecholamin uwalnianych do krwioobiegu po ataku stresu. Objawy kardiomiopatii Takotsubo, takie jak ból w klatce piersiowej i duszność, są podobne do objawów ostrego zawału mięśnia sercowego, dlatego TTS wymaga starannej diagnostyki. Głównymi narzędziami diagnostycznymi w zespole Takotsubo są echokardiografia, koronarografia, EKG, biomarkery sercowe oraz rezonans magnetyczny serca. Kardiomiopatia Takotsubo jest zwykle odwracalna, jednak u wielu pacjentów mogą wystąpić powikłania, takie jak wstrząs kardiogeny, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca. Leczenie jest głównie wspomagające, z zastosowaniem inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi) i blokerów receptora angiotensyny (ARB), które mogą zmniejszyć prawdopodobieństwo nawrotów epizodów. Ogólnie pacjenci z TSS mają korzystne rokowanie, chociaż zgłaszane są przypadki zgonów. Artykuł stanowi przegląd aktualnej wiedzy medycznej z wykorzystaniem bazy danych PubMed i Google Scholar z użyciem słów kluczy: zespół Takotsubo, kardiomiopatia Takotsubo, zespół złamanego serca, balotowanie lewej komory.

EPIDEMIOLOGIA

Szacuje się, że częstość występowania kardiomiopatii Takotsubo wynosi 1,0-2,5%. [1] [2] Uważa się, że częstość występowania jest niedoszacowana, a główną tego przyczyną jest nieświadomość choroby.[6] Schorzenie dotyka w głównej mierze kobiet po menopauzie w zaawansowanym wieku (90% chorych na TTS), a przyczyny dysproporcji w częstości występowania TTS pomiędzy kobietami, a mężczyznami są nadal niejasne. [3] [4] Jedną z hipotez wyjaśniających różnice w zapadalności skupia się na roli estrogenu, który ma działanie sympatykolityczne i redukuje ilość receptorów β -adrenergicznych w komórkach mięśnia sercowego. Obniżony poziom estrogenu w okresie pomenopauzalnym prowadzi, więc do zwiększonej aktywności współczulnej oraz dysfunkcji śródbłonna naczyń. W eksperymentalnym badaniu Ueyama et al. przeprowadzonym na szczurach wykazano, że profilaktyczna terapia estrogenem może zapobiegać balotowaniu wierzchołka lewej komory indukowanego stresem. [15] TTS jest zwykle wyzwalany przez głęboki stres emocjonalny (nieoczekiwana śmierć osoby bliskiej, przemoc domowa) lub fizyczny (ciężkie urazy, silny ból), jednak w około 30% przypadków nie udaje się zidentyfikować żadnego poprzedzającego wydarzenia stresowego.[3]

OBJAWY

Na typowy obraz kliniczny choroby Takotsubo składają się najczęściej ból w klatce piersiowej (67,8%) występujący w spoczynku oraz duszność (17,8%). U niektórych pacjentów TTS może prowadzić do poważnych zaburzeń takich jak wstrząs kardiogeny (4,2%) czy migotanie komór (1,5%).[2] [5] Kardiomiopatia Takotsubo charakteryzuje się podobną prezentacją kliniczną do ostrych zespołów wieńcowych (ACS), przez co schorzenia te są często mylnie rozpoznawane. [7]

KRYTERIA ROZPOZNANIA

Najczęściej wykorzystywane kryteria rozpoznawania zespołu Takotsubo to kryteria Mayo Clinic, na które składają się:

1. Przemijające zaburzenia kurczliwości segmentów środkowych lewej komory w postaci hipokinezy, akinezy lub dyskinezy, z zajęciem lub nie segmentów koniuszkowych; odcinkowe zaburzenia kurczliwości wykraczające poza obszar unaczynienia pojedynczej tętnicy wieńcowej; częsty, ale nie zawsze obecny czynnik stresowy.
2. Brak zwężeń w tętnicach wieńcowych lub angiograficznych dowodów pęknięcia blaszki miażdżycowej.
3. Nowe zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (uniesienie odcinka ST i/lub odwrócenie załamka T) lub niewielki wzrost stężenia troponiny.
4. Wykluczenie pheochromocytoma i zapalenia mięśnia sercowego. [5]

Zastosowanie dodatkowych metod diagnostycznych, takich jak EKG, biomarkery sercowe, echokardiografia, koronarografia i rezonans magnetyczny serca (CMR) pozwala na postawienie trafniejszej

diagnozy i zmniejsza ryzyko błędnej diagnozy. Najczęściej stwierdzanymi nieprawidłowościami w badaniu elektrokardiograficznych jest uniesienie odcinka ST, zwłaszcza w odprowadzeniach przedsercowych (56%) oraz odwrócenia załamka T (39%). [1] Ponadto w badaniu przeprowadzonym przez Kosuge i in. stwierdzono, że połączenie obniżenia odcinka ST w aVR i braku uniesienia odcinka ST w V1 może ujawnić TTS z 91% czułością, 96% swoistością i 95% predykcyjną dokładnością. [1][8] U 90% pacjentów stężenie troponin jest podwyższone, przez co TTS jest często błędnie diagnozowane jako ACS. [1][9] Jednakże w przypadku kardiomiopatii Takotsubo dochodzi do niewielkiego wzrostu poziomu troponin (<1 ng/ml) w porównaniu do poziomu troponin w OZW. Znacząco podwyższone są z kolei stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) i N-końcowego pro-BNP (NT-proBNP), do poziomu 3-4 krotnie wyższego, niż ma to miejsce w przypadku ACS. [1][10] Objawem patognomicznym dla tego schorzenia obecnym u ok.75% chorych jest stwierdzane w badaniu echokardiograficznym balotowanie koniuszka, czyli akineza lub dyskineza koniuszka i środkowej części lewej komory z jednoczesnym hiperkinetycznym skurczem segmentów podstawnych tej komory. W literaturze opisywano także inne warianty echokardiograficzne choroby Takotsubo takie jak: wariant środkowo-komorowy, w którym akineza obejmuje środkową część lewej komory przy zachowanej kurczliwości koniuszka i segmentów podstawnych oraz wariant podstawny – akineza segmentów środkowych i podstawnych lewej komory z prawidłową kurczliwością koniuszka serca. [11] [12] W ostrej fazie choroby dochodzi również do obniżenia frakcji wyrzutowej, która jednak stosunkowo szybko ulega poprawie (w ciągu kilku dni lub tygodni).[13] Kluczową rolę w różnicowaniu TTS z ACS odgrywa badanie koronarograficzne ponieważ, w zespole Takotsubo nie stwierdza się istotnych zwężeń naczyń wieńcowych, co jest jednym z kryteriów rozpoznania tej jednostki wg Mayo Clinic. [14] Nie należy jednak zapominać o możliwości współistnienia kardiomiopatii Takotsubo z ostrymi zespołami wieńcowymi, taką koincydencję stwierdza się u ok. 10-29% chorych. Ponadto ostry zespół wieńcowy może nie tylko współistnieć z TTS, ale także go wywoływać.[11] W diagnostyce TTS często wykorzystywany jest również rezonans magnetyczny serca, pozwalający na ocenę morfologii i kurczliwości mięśnia sercowego.

LECZENIE

Ze względu na podobieństwo TTS do ACS postępowanie w pierwszej kolejności powinno koncentrować się na leczeniu ACS. Natomiast po wykluczeniu zespołu wieńcowego należy rozpocząć terapię choroby Takotsubo, która w ostrym okresie powinna mieć charakter wspomagający i koncentrować się na odpowiednim leczeniu ewentualnych powikłań. Nie ma ani kontrolowanych badań, ani dokładnych wytycznych dotyczących leczenia TTS. W przypadku, gdy u pacjentów z TTS nie występują żadne niepokojące objawy, parametry życiowe są prawidłowe, a ból w klatce piersiowej, duszność lub inne oznaki choroby, które skłoniły ich do zgłoszenia się do lekarza, ustąpiły, wystarczającą jest opieka podtrzymująca w myśl zasady Hipokratesa „primum non nocere” („po pierwsze nie szkodzić”). Krótki cykl (2-3 miesiące) terapii przeciwzakrzepowej może być konieczny, aby zapobiec udarowi, zatorowości systemowej lub zatorowości płucnej, zwłaszcza jeśli występuje znaczna akineza/dyskineza koniuszka/środkowej części komory z balotowaniem koniuszka, co predysponuje do tworzenia się skrzepliny.[16] [6] Należy jednak zachować powściągliwość do czasu wykluczenia obecności ACS za pomocą koronarografii, z tego samego powodu należy unikać stosowania antykoagulantów, jeśli istnieje podejrzenie lub wykazano, że przyczyną epizodu TTS było krwawienie śródmózgowe. [16] Ciągłe monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG) pod kątem pojawiania się zaburzeń rytmu i wydłużenia odstępu QTc, związanego z komorowymi zaburzeniami rytmu (VA- ventricular arrhythmias), należy wdrożyć i utrzymywać przez cały okres hospitalizacji, a nawet po jej zakończeniu, jeśli wykryte podczas hospitalizacji nieprawidłowości w kurczliwości ściany lewej komory lub obecność skrzepliny w lewej komorze, utrzymują się podczas dalszej obserwacji. Postępowanie w komorowych zaburzeniach rytmu zależy od obrazu klinicznego i opiera się na ogólnie przyjętych zasadach postępowania w ostrych zaburzeniach rytmu. Ważne jest, aby unikać leków wydłużających odcinek QTc, ponieważ mogą one zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu ze względu na wysokie ryzyko dalszego wydłużenia odstępu QTc. [18] W przypadkach powikłanych niewydolnością serca często rozpoczyna się konwencjonalne leczenie enzymami konwertującymi angiotensynę (ACE) i/lub blokerami receptora angiotensyny, beta-blokerami i lekami moczopędnymi. [6] [1] W dużym międzynarodowym przeglądzie wykazano, że zarówno inhibitory konwertazy angiotensyny jak i antagoniści receptora angiotensyny (ARB- angiotensin receptor blockers) wiążą się z poprawą przeżycia u pacjentów z TTS, przy czym w przypadku β -adrenolityków działania takiego nie zaobserwowano. W tym samym badaniu stwierdzono także, że β -adrenolityki nie zapobiegają skutecznie chorobie Takotsubo, ponieważ w grupie 57 pacjentów z nawracającą kardiomiopatią takotsubo, 29 przyjmowało beta-blokery w czasie kolejnego epizodu choroby. [19] [7] Antagoniści aldosteronu mogą mieć dodatkowe korzyści z działania kardioprotekcyjnego u pacjentów z TTS, biorąc pod uwagę synergistyczne działanie aldosteronu i katecholamin na układ sercowo-naczyniowy. [17] Wstrząs kardiogeny jest ważnym i zagrażającym życiu powikłaniem TTS. Pacjentów z tym powikłaniem możemy podzielić na dwie główne kategorie: z niedrożnością drogi odpływu lewej komory (LVOTO- Left ventricular outlet tract obstruction) oraz bez przeszkód w drodze odpływu lewej

komory. U pacjentów bez niedrożności mogą być zastosowane leki inotropowe, takie jak milrinon, dobutamina i dopamina. Wazopresory i urządzenia wspomagające lewą komorę mogą być konieczne w opornych na leczenie przypadkach. [7] Należy unikać leków inotropowych w kontekście chorych z LVOTO, ponieważ może to nasilić niedrożność. Zamiast tego w leczeniu LVOTO zastosowanie znajdują β -blokery i dożylna podaż płynów, a w ciężkich przypadkach należy rozważyć wdrożenie pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ECMO-extracorporeal membrane oxygenation). Postępowanie z obecnymi chorobami współistniejącymi u pacjentów z TTS powinno być kontynuowane do czasu przyjęcia pacjenta do szpitala i leczenia z powodu TTS, pod warunkiem, że taka terapia nie wywołuje niepożądanych reakcji klinicznych u pacjenta. W związku z tym należy kontynuować podawanie leków na nadciśnienie, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, cukrzycę i hiperlipidemię, chociaż dawki niektórych z nich można modyfikować, dostosowując je do obecnego stanu pacjenta. [16] Zaburzenia psychiczne, zwykle lękowe lub depresyjne, są częste u pacjentów z zespołem Takotsubo, co sugeruje, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z rehabilitacji psychokardiologicznej. Terapia poznawczo-behawioralna wraz z rehabilitacją kardiologiczną może poprawić zdrowie psychiczne i zmniejszyć negatywne myślenie w porównaniu z samą rehabilitacją kardiologiczną. [18]

ROKOWANIE

Ogólnie rzecz biorąc, rokowanie w przypadku kardiomiopatii Takotsubo jest bardzo dobre, ponieważ ok. 96% pacjentów powraca w pełni do zdrowia. Funkcja lewej komory zaczyna poprawiać się już po kilku dniach, a pełna regeneracja następuje w ciągu 3-4 tygodni. [1] Śmiertelność jest znacznie wyższa u mężczyzn oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Do niekorzystnych predyktorów należą także migotanie przedsionków, obecność stresorów fizycznych, wydłużony odstęp Qt, obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 35% oraz ostre powikłania, takie jak wstrząs kardiogeny czy zwężenie drogi odpływu lewej komory. [17]

WNIOSKI

Zespół Takotsubo jest stosunkowo rzadko występującą kardiomiopatią, charakteryzującą się zaburzeniami kurczliwości ścian komór serca oraz objawami klinicznymi imitującymi ostry zespół wieńcowy. Schorzenie najczęściej dotyczy kobiet po menopauzie i zazwyczaj poprzedzone jest wystąpieniem czynnika stresowego (emocjonalnego lub fizycznego). Patofizjologia zespołu Takotsubo jest do tej pory niewyjaśniona. Ze względu na bardzo zbliżony obraz kliniczny TTS do ACS konieczna jest wnikliwa i szczegółowa diagnostyka z uwzględnieniem m.in. badania EKG, echokardiografii oraz biomarkerów sercowych. Nie wypracowano wytycznych dotyczących leczenia tej jednostki chorobowej, dlatego w głównej mierze stosowane jest leczenie wspomagające i zapobiegające wystąpieniu ewentualnych powikłań. Rokowanie jest dobre, gdyż u 96% chorych dochodzi do pełnego wyzdrowienia i powrotu funkcji skurczowej serca. Istnieje potrzeba kolejnych badań, aby poznać w pełni patofizjologię schorzenia i opracować skuteczny schemat leczenia chorych.

LITERATURA

1. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. *J Med Life*. 2020 Jan-Mar;13(1):3-7. doi: 10.25122/jml-2018-0067. PMID: 32341693; PMCID: PMC7175432.
2. 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 Jul;27(13):1523-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehl032. Epub 2006 May 23. PMID: 16720686.
3. Vizzardi E, D'Aloia A, Zanini G, Fiorina C, Chiari E, Nodari S, Dei Cas L. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction: transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Int J Clin Pract*. 2010 Jan;64(1):67-74. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01833.x. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18803556.
4. Mansencal N, Dubourg O. Quel est le risque de Takotsubo chez la femme ? [What is the risk of Takotsubo in women?]. *Presse Med*. 2018 Sep;47(9):817-822. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.014. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30213471.
5. 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.

6. Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res*. 2018 Feb;28(1):53-65. doi: 10.1007/s10286-017-0465-z. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28917022; PMCID: PMC5805795.
7. Boyd B, Solh T. Takotsubo cardiomyopathy: Review of broken heart syndrome. *JAAPA*. 2020 Mar;33(3):24-29. doi: 10.1097/01.JAA.0000654368.35241.fc. PMID: 32039951.
8. 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.
9. Sharkey SW, Maron BJ. Epidemiology and clinical profile of Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2014;78(9):2119-28. doi: 10.1253/circj.cj-14-0770. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25099475.
10. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlow AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM, Stansborough J, Beltrame JF, Selvanayagam JB, Zeitz CJ, Struthers AD, Frenneaux MP, Horowitz JD. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1316-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.047. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21871590.
11. Okura H. Update of takotsubo syndrome in the era of COVID-19. *J Cardiol*. 2021 Apr;77(4):361-369. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.10.004. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33148469; PMCID: PMC7556854.
12. Izumo M, Akashi YJ. Role of echocardiography for takotsubo cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Feb;8(1):90-100. doi: 10.21037/cdt.2017.07.03. PMID: 29541614; PMCID: PMC5835647.
13. Vaccaro A, Despas F, Delmas C, Lairez O, Lambert E, Lambert G, Labrunee M, Guiraud T, Esler M, Galinier M, Senard JM, Pathak A. Direct evidences for sympathetic hyperactivity and baroreflex impairment in Tako Tsubo cardiopathy. *PLoS One*. 2014 Mar 25;9(3):e93278. doi: 10.1371/journal.pone.0093278. PMID: 24667435; PMCID: PMC3965544.
14. Del Buono MG, Potere N, Chiabrando JG, Bressi E, Abbate A. Takotsubo syndrome: diagnostic work-up and clues into differential diagnosis. *Curr Opin Cardiol*. 2019 Nov;34(6):673-686. doi: 10.1097/HCO.0000000000000672. PMID: 31449091.
15. Lyon AR, Citro R, Schneider B, Morel O, Ghadri JR, Templin C, Omerovic E. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 23;77(7):902-921. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.060. PMID: 33602474.
16. Madias JE. Takotsubo Cardiomyopathy: Current Treatment. *J Clin Med*. 2021 Aug 2;10(15):3440. doi: 10.3390/jcm10153440. PMID: 34362223; PMCID: PMC8347171.
17. Matta A, Delmas C, Campelo-Parada F, Lhermusier T, Bouisset F, Elbaz M, Nader V, Blanco S, Roncalli J, Carrié D. Takotsubo cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Jan 20;23(1):38. doi: 10.31083/j.rcm2301038. PMID: 35092230.
18. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo Syndrome: Pathophysiology, Emerging Concepts, and Clinical Implications. *Circulation*. 2022 Mar 29;145(13):1002-1019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055854. Epub 2022 Mar 28. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 17;145(20):e1053. PMID: 35344411; PMCID: PMC7612566.
19. 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.