

La cardiomiopatia takotsubo: documento di consenso

Salvatore Novo, Yoshihiro Akashi, Eloisa Arbustini, Pasquale Assennato, Salvatore Azzarelli, Giuseppe Barbaro, Giovanni Fazio, Francesco Fedele, Massimo Giordan, Pietro Mazzarotto, Maria Grazia Modena, Giuseppina Novo, Guido Parodi, Mario Previtali, Claudio Rapezzi, Francesca Sconci, Paolo Sganzerla, Francesco Tona, Jorge A. Salerno-Urriarte

Key words:
Diagnosis; Takotsubo
cardiomyopathy;
Therapy.

Takotsubo cardiomyopathy is a syndrome characterized by acute regional systolic dysfunction of the left ventricle, frequently related to psycho-physical acute stress, and usually reversible. This rare syndrome involves more often the female sex with the highest frequency of occurrence between the seventh and eighth decade of life.

Etiology has not been clarified yet and several hypotheses have been postulated: multiple epicardial coronary artery damage, abnormal coronary microcirculation, catecholamine-mediated cardiac toxicity, and neurogenic stunning.

Clinical presentation is not easy to distinguish from an acute coronary syndrome: chest pain at rest or dyspnea, new-onset electrocardiographic changes, characterized by ST-segment elevation or T-wave inversion. Coronary angiography, which should be performed within 48 h of symptom onset in order to be diagnostic, excludes the presence of significant atherosclerotic stenosis or plaque rupture. Ventricular angiography shows the typical regional wall motion abnormalities (apical akinesia and hyperkinesia of the mid-basal segments) that give to the syndrome its name (takotsubo is a traditional Japanese octopus trap or pot). Echocardiography performed in the acute phase also evidences wall motion abnormalities that characteristically regress in the following days. There is no specific treatment for this syndrome, but supportive and symptomatic therapy is usually administered.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (11): 785-797)

Definizione

La cardiomiopatia takotsubo è una sindrome caratterizzata da disfunzione sistolica regionale acuta del ventricolo sinistro, frequentemente correlata a stress psicofisico acuto, e generalmente reversibile^{1,2}. Essa prende il nome dal fatto che le alterazioni cinetiche coinvolgono preferenzialmente l'apice del ventricolo sinistro che, in concomitanza con l'ipercinesia dei segmenti basali dello stesso, assume una forma simile a quella di un cestello, il takotsubo, usato dai pescatori giapponesi per la cattura dei polpi; la forma a pallone dell'apice cardiaco fa sì che venga usato come sinonimo di questa malattia anche il termine *left ventricular apical ballooning*.

Le due terminologie non sembrano essere tuttavia totalmente equivalenti: Mazzarotto et al.² hanno, infatti, descritto un caso di disfunzione ventricolare da stress con alterazione della cinetica di un segmento anterolaterale del ventricolo sinistro con apice normocontrattile, riprendendo quanto già osservato da Shimizu et al.³. In

seguito, ulteriori segnalazioni di alterazione acuta e reversibile della cinesia di segmenti ventricolari diversi dall'apice cardiaco^{4,5}, con un quadro clinico tipico di takotsubo, sono comparse in letteratura. La presentazione clinica non è facilmente differenziabile da quella di una sindrome coronarica acuta^{6,7}: dolore precordiale a riposo o solamente dispnea, con alterazioni elettrocardiografiche di nuova insorgenza caratterizzate da soprasslivellamento del tratto ST o inversione dell'onda T. L'esame coronarografico è caratterizzato dall'assenza di stenosi aterosclerotica significativa o di segni angiografici di rottura acuta di una placca; per la soddisfazione di questo criterio diagnostico l'esecuzione della coronarografia viene proposta entro 48 h dall'inizio dei sintomi⁸.

La diagnosi viene confermata dall'assenza di significativo trauma cranico recente, emorragia cerebrale, feocromocitoma, cardiomiopatia ipertrofica, miocardite e, ovviamente, aterosclerosi ostruttiva dei rami coronarici epicardici secondo i criteri diagnostici proposti dalla Mayo Clinic⁹.

© 2008 AIM Publishing Srl

Il panel di esperti che hanno elaborato il documento di consenso è stato costituito includendo tutti gli autori italiani che hanno pubblicato sull'argomento come rilevato da una ricerca effettuata su PubMed 2006, aggiungendo il Prof. Akashi, noto esperto, che ha pubblicato anche in collaborazione con studiosi italiani.

Ricevuto il 28 febbraio 2008; nuova stesura l'8 maggio 2008; accettato il 13 maggio 2008.

Per la corrispondenza:

Prof. Salvatore Novo
Cattedra di Malattie
dell'Apparato
Cardiovascolare
Università degli Studi
A.O.U. Policlinico
P. Giaccone
Via del Vespro, 129
90127 Palermo
E-mail: novosav@unipa.it

Epidemiologia

La cardiomiopatia takotsubo è una sindrome non frequente. Le sue prime, sporadiche descrizioni in letteratura risalgono ai primi anni '90^{10,11} nella popolazione giapponese; Tsuchihashi et al.⁸ pubblicano nel 2001 la prima, e ancora attualmente più numerosa, casistica multicentrica, retrospettiva riguardante 88 soggetti giapponesi. La descrizione di questa sindrome nella popolazione dell'Estremo Oriente aveva fatto inizialmente presumere un'importanza eziopatogenetica di eventuali fattori razziali e/o geografici¹². In realtà, nel 2003 compare la descrizione di due piccole casistiche nella popolazione americana¹³ ed europea¹⁴, mentre nel 2004 Morandi et al.¹⁵ e Sganzerla et al.¹⁶ descrivono i primi due casi riconosciuti in Italia. Due ulteriori casi di donne in età postmenopausale con disfunzione acuta del ventricolo sinistro in seguito ad intenso stress emotivo vengono descritti nella popolazione italiana da Assenato et al.¹⁷; 22 soggetti prospettivamente riconosciuti affetti da cardiomiopatia takotsubo vengono riportati da Sharkey et al.¹⁸ nella popolazione caucasica americana mentre Azzarelli et al.¹⁹ e Pillière et al.²⁰ descrivono piccole casistiche in popolazioni europee, in particolare italiana e francese, ed Elian et al.²¹ in quella mediorientale. Una casistica di numerosità più rilevante è stata recentemente pubblicata su pazienti italiani di razza caucasica da Parodi et al.²².

Si tratta di una sindrome che colpisce con assoluta prevalenza il sesso femminile, con un rapporto tra femmine e maschi variabile da 6 a 12:1 nelle varie casistiche riportate in letteratura; oltre il 90% dei soggetti colpiti ha più di 50 anni; la massima frequenza di comparsa è nella settima e ottava decade di vita con segnalazioni anche in soggetti di 89 anni. La sua incidenza oscilla tra lo 0.7% e il 2.6% di tutti i soggetti che si presentano con un quadro clinico di sindrome coronarica acuta a fronte di una frequenza di soggetti con infarto miocardico senza e con soprasslivellamento del tratto ST e coronarie angiograficamente indenni da patologia aterosclerotica ostruttiva pari, rispettivamente, al 9%²³ e 0.7-2.6%²⁴. Nei dipartimenti di emergenza di secondo livello la presentazione di pazienti con questa sindrome viene riportata mediamente essere di un caso al mese¹⁸. Se vengono presi in considerazione solo i soggetti di sesso femminile che si presentano con quadro clinico di sindrome coronarica acuta, l'incidenza di cardiomiopatia takotsubo è pari al 6%²¹; Parodi et al.²² riportano che, a fronte di un 2% di comparsa di cardiomiopatia takotsubo sul numero globale di soggetti a presentazione in pronto soccorso con sindrome coronarica acuta, su 305 donne con infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST in sede anteriore, in ben 36 (12%) è stata posta diagnosi di cardiomiopatia takotsubo.

La circadianità di presentazione della cardiomiopatia takotsubo appare significativamente differente da

quella dell'infarto miocardico acuto anteriore da quanto appare dal confronto tra 50 soggetti con cardiomiopatia takotsubo e 583 soggetti con infarto acuto²³⁻³². Nei pazienti con cardiomiopatia takotsubo la sintomatologia si presenta più frequentemente nelle ore diurne, tra le 6.00 e le 18.00, rispetto ai pazienti con infarto miocardico acuto (73 vs 49%). Ciò è stato correlato con la stretta associazione tra stress psichici e/o fisici e cardiomiopatia takotsubo. Sebbene su 32 casi di cardiomiopatia takotsubo in pazienti tedeschi riportati da Hertting et al.²⁶ 16 si siano verificati nei mesi estivi, l'analisi della distribuzione mensile della casistica non ha rilevato differenze statisticamente significative tra i vari periodi dell'anno.

Eziologia

Nel 1986 veniva descritto un interessante caso di disfunzione ventricolare sinistra reversibile associato a stress emozionale²⁷, mentre nel 2007 Kurisu et al.²⁵ descrivevano alcuni casi di disfunzione ventricolare sinistra reversibile non associata a cardiopatia ischemica in seguito a fattori psicosociali e comportamentali. Nel 1988 Pollick et al.²⁸ hanno riportato un episodio di disfunzione ventricolare sinistra acuta in corso di emorragia subaracnoidea, identificando in essa la condizione clinica responsabile della disfunzione. Nel 1989 Iga et al.²⁹ hanno descritto una disfunzione ventricolare sinistra in corso di feocromocitoma, utilizzando il termine takotsubo per descrivere le anomalie cinetiche evidenziate. Essi concludevano inoltre che le catecolamine erano direttamente implicate nella genesi del danno miocardico. Casi di disfunzione ventricolare sinistra reversibili sono stati riscontrati in corso di sindrome di Guillain-Barré²⁰, di altre sindromi non correlate a danno coronarico³⁰ e di tachicardia ventricolare ricorrente³¹.

Tuttavia, l'esistenza di alcune di queste malattie figura tra i criteri di esclusione della diagnosi di cardiomiopatia takotsubo⁹. La causa della peculiare alterazione di cinesi di questa malattia è ancora sconosciuta e lungamente dibattuta. Sono state identificate quattro principali ipotesi eziologiche che vengono di seguito analizzate.

Danno epicardico multivasale coronarico

Nel 1990 Sato et al.¹⁰ hanno descritto per primi la cardiomiopatia takotsubo. Questo nome nel tempo è diventato molto conosciuto presso i medici giapponesi ed esprime il tipico fenomeno dell'*apical ballooning*. Le alterazioni di cinesi riscontrate nella cardiomiopatia takotsubo, secondo l'ipotesi del danno epicardico multivasale, sono il frutto di uno *stunning* miocardico post-ischemico³³. Nel 1991 Dote et al.¹¹ hanno riportato 5 casi di pazienti affetti da spasmo multivasale coronarico che alla ventricolografia mostravano un aspetto a takotsubo. Anche nel lavoro di Sato et al.¹⁰ erano descritti alcuni casi analoghi. In accordo con questa ipo-

tesi la disfunzione ventricolare sinistra reversibile caratteristica della malattia sarebbe correlata ad un'alterazione del flusso coronarico. La mancata documentazione angiografica di vasospasmo o di rottura di placca sarebbe il segno caratteristico con cui porre diagnosi di cardiomiopatia takotsubo.

A mettere in dubbio tale teoria vi sono diverse evidenze: a) una discrepanza tra l'entità della discinesia ed i valori di enzimi miocardio-specifici¹⁴; b) le differenze osservate tra gli ECG dei pazienti con sindrome coronarica acuta, dove in genere le alterazioni osservate sono concordanti con il territorio di distribuzione di un vaso coronarico, e quelli con cardiomiopatia takotsubo, dove le alterazioni sono più diffuse, sebbene tali differenze non abbiano sufficiente valore predittivo^{34,35}; c) la mancanza del tipico danno ischemico istologicamente documentato nei pazienti con cardiomiopatia takotsubo^{36,37}; d) alcuni studi eseguiti con la risonanza magnetica dimostrerebbero l'esistenza di danno istologico miocardico in corso di cardiomiopatia takotsubo³⁸⁻⁴⁰ differente da quello ischemico, anche se tale evidenza è ancora dibattuta.

La dimostrazione di una correlazione della malattia con il vasospasmo presenta un range di variazione da 0% a 43% secondo lo studio preso in esame⁴¹.

Alterazioni del microcircolo coronarico

È noto che i pazienti con angina pectoris possono presentare un danno microvasale in grado di determinare le alterazioni elettrocardiografiche ed i sintomi tipici dei pazienti affetti da infarto miocardico⁴². Alcuni autori hanno dimostrato come nella genesi della cardiomiopatia takotsubo sia implicato il microcircolo. Sebbene Yasu et al.⁴ abbiano riportato risultati non conclusivi studiando il microcircolo coronarico mediante Doppler intravascolare, Kurisu et al.⁴³ hanno dimostrato alterazioni del microcircolo coronarico valutate mediante *TIMI frame count*.

Bybee et al.⁴⁴ hanno dimostrato risultati analoghi. Nel 2005 Kume et al.⁴⁵, indagando il microcircolo con Doppler intravascolare, hanno identificato alterazioni caratteristiche di disfunzione microcircolatoria. Infine, Nishikawa et al.⁴⁶ hanno evidenziato alterazioni microvascolari studiando una serie di pazienti affetti da cardiomiopatia takotsubo mediante scintigrafia miocardica. Tutti questi autori suggeriscono l'ipotesi che alla base della cardiomiopatia takotsubo vi sia un danno del microcircolo coronarico. Questa ipotesi tuttavia non è in contrasto con quella che descrive una disautonomia simpatico-autonomica di cui si discuterà in seguito.

Cardiotossicità catecolaminergica

Wittstein et al.³⁶ hanno comparato le concentrazioni di catecolamine ematiche di 13 pazienti con cardiomiopatia takotsubo e 7 soggetti ospedalizzati per infarto miocardico acuto con classe Killip III all'ammissione in ospedale. Essi hanno trovato che i livelli di catecolamine erano più alti nei pazienti con cardiomiopatia tako-

tsubo suggerendo che questo dato possa essere il fattore eziologico alla base della disfunzione ventricolare⁴⁷. L'eccessiva produzione di catecolamine nei pazienti con feocromocitoma del resto induce disfunzione ventricolare sinistra⁴⁸⁻⁵⁴.

Le modificazioni istologiche descritte nella cardiomiopatia takotsubo sono molto simili a quelle riscontrate negli animali e negli uomini affetti da cardiotossicità catecolaminergica⁴⁷⁻⁵⁴: necrosi a bande di contrazione, infiltrato neutrofilo di grado lieve, fibrosi.

Questi reperti sono associati con persistente attivazione dei canali del calcio tipica dell'iperincretazione catecolaminergica⁴⁷. In accordo con ciò noi possiamo supporre che la causa della disfunzione ventricolare sinistra possa essere correlata all'elevata concentrazione catecolaminergica ematica.

In precedenza Fripp et al.⁵⁵ hanno riportato una risposta isotropica diminuita all'iperincretazione di noradrenalina, da ricondurre al decremento dei beta-recettori nel miocardio in cavie di laboratorio. Nella cardiomiopatia takotsubo non tutti gli studi sono concordi nell'indicare alte concentrazioni ematiche di noradrenalina. È possibile che sia la densità dei recettori beta-adrenergici che la reattività dei beta-recettori possano rappresentare un sottostante meccanismo responsabile di disfunzione ventricolare sinistra.

Stunning neurogenico

Durante emorragia subaracnoidea si può presentare una disfunzione ventricolare sinistra simile a quella della cardiomiopatia takotsubo⁵⁶. I dati clinici ed istopatologici molto simili fanno ipotizzare un coinvolgimento cerebrale nel determinismo della disfunzione ventricolare sinistra^{57,58}. Tuttavia, il rilascio di catecolamine da parte delle terminazioni efferenti del sistema simpatico è limitato e tale meccanismo da solo non giustificerebbe l'insorgenza della cardiomiopatia takotsubo. Alcuni studi hanno documentato una maggiore densità di terminazioni nervose ortosimpatiche a livello del miocardio basale^{59,60}. Vi è evidenza, in esperimenti eseguiti sui cani, di come una maggiore innervazione adrenergica delle regioni apicali del miocardio possa determinare una maggiore responsività di queste regioni agli stimoli adrenergici⁶¹. Inoltre, uno studio sperimentale, che ha valutato la possibilità di prevenire la disfunzione cardiaca cerebro-mediata attraverso una totale simpatectomia, ha mostrato esiti positivi⁶². Questi reperti supportano l'ipotesi che la cardiomiopatia takotsubo riconosca lo *stunning* neurogenico come possibile meccanismo. Questa ipotesi è supportata anche da alcuni studi eseguiti attraverso scintigrafia con iodio metaiodobenzilguanidina (I-MIBG) e attraverso analisi della variabilità della frequenza cardiaca⁶³⁻⁶⁵. L'I-MIBG ha una struttura simile a quella dell'adrenalina e viene metabolizzata alla stessa maniera. Essa viene secreta dalle vescicole presinaptiche in seguito a stimolazione catecolaminergica determinando stimolazione dei neuroni pregangliari. Akashi et al.⁶⁴ hanno riportato che un'im-

portante riduzione della captazione dell'I-MIBG nel miocardio e un accelerato *wash-out* durante le fasi acute del takotsubo siano indicativi di una disfunzione ortosimpatica autonómica.

Circa l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca Akashi et al.⁶⁴ hanno osservato, nel dominio della frequenza, un aumento della componente a bassa frequenza del rapporto bassa frequenza/alta frequenza (sia nella fase acuta della disfunzione ventricolare sinistra sia dopo 3 mesi), mentre i parametri nel dominio del tempo sono compromessi nella fase acuta e regrediscono dopo 3 mesi. Le alterazioni evidenziate nello studio della variabilità della frequenza cardiaca indicano una diminuzione del tono vagale associata verosimilmente ad una disregolazione autonómica centrale e ad una riduzione della sensibilità dei recettori beta-adrenergici in concomitanza con alti livelli di catecolamine circolanti⁶⁴. Questi risultati supportano l'ipotesi che la cardiomiopatia takotsubo possa essere dovuta ad uno *stunning* miocardico neurogenico causato da una disfunzione autonómica acuta.

Fisiopatologia

Finora non sono stati descritti meccanismi fisiopatologici unitari in grado di rispondere alle seguenti affermazioni: 1) perché questa sindrome colpisce preferenzialmente le donne anziane; 2) come spesso un importante stress psicologico sia il fattore precipitante più frequente della sindrome; 3) perché la disfunzione ventricolare sinistra abbia una localizzazione regionale.

Ueyama et al.⁶⁶ hanno dimostrato che uno stress emozionale, come si verifica nello stress da immobilizzazione, accelera l'espressione di alcuni geni in grado di aumentare il numero degli alfa- e beta-recettori nel cuore del ratto con conseguente disfunzione ventricolare sinistra reversibile. La disfunzione sarebbe legata ad un'ipersensibilità degli adrenorecettori e, inoltre, è stato dimostrato che la somministrazione di un adrenobloccante (amosulalolo) previene le modificazioni elettrocardiografiche in ratti sottoposti a stress da immobilizzazione⁶⁷. Ueyama et al.⁶⁶ hanno osservato che la somministrazione di beta-estradiolo in ratti ovariectomizzati attenua la disfunzione ventricolare sinistra indotta da stress da immobilizzazione, attraverso la riduzione dell'espressione dell'mRNA cerebrale codificante per *c-fos* (regolatore dell'eccitabilità neuronale). Questo reperto potrebbe giustificare la più alta incidenza della malattia in donne in postmenopausa.

L'aumento di catecolamine sieriche⁵⁹ e la più alta densità di innervazione simpatica delle regioni apicali^{58,59} è stata documentata da alcuni studi.

Come precedentemente riportato, alcuni studi hanno dimostrato che il miocardio basale ha un contenuto più elevato di noradrenalina e una densità più alta di terminazioni simpatiche rispetto al miocardio apicale

nell'uomo⁵⁹ e la reattività miocardica è stata descritta in un modello canino di cardiomiopatia takotsubo⁶¹.

Inoltre, uno studio sperimentale ha indicato che il danno miocardico cerebro-mediato può essere prevenuto da una simpatectomia cardiaca totale nella cavia da laboratorio⁶².

Le differenze anatomiche nell'innervazione simpatica del cuore possono giustificare una variabile reattività di differenti segmenti ventricolari che sono stati identificati come sottotipi della cardiomiopatia takotsubo⁶⁸⁻⁷¹.

Un ruolo fisiopatologico nel determinismo della cardiomiopatia takotsubo potrebbe, inoltre, essere svolto da un disordine del metabolismo del glucosio, catecolamino-indotto, come dimostrato in uno studio con tomografia ad emissione di positroni (PET), in cui la captazione di F-18 fluorodesossiglucosio (FDG) era severamente ridotta a livello dell'apice. Ciò potrebbe anche spiegare la discrepanza esistente tra l'area di acinesia evidenziabile all'ecocardiogramma e alla ventricolografia, corrispondente alla zona di deficit metabolico e il difetto di perfusione, notevolmente inferiore, evidenziabile alla scintigrafia con tallio-201⁷².

Nella Figura 1 sono schematizzati i momenti fisiopatologici che possono spiegare l'insorgenza di disfunzione ventricolare sinistra dopo stress psicofisico.

Anamnesi

La sindrome takotsubo riguarda in massima parte donne in età postmenopausale. Rari casi sono stati descritti in donne più giovani o negli uomini^{8,14,16,20}.

L'incidenza dei fattori di rischio convenzionali per malattia coronarica è mal definita a causa dell'esiguità della popolazione finora descritta e della relativa eterogeneità delle casistiche, dovuta quest'ultima all'eventuale inclusione di pazienti con malattia coronarica "non significativa", miocardite o trauma cranico. Tsuchihashi et al.⁸ in 88 pazienti, fra cui 12 maschi, hanno

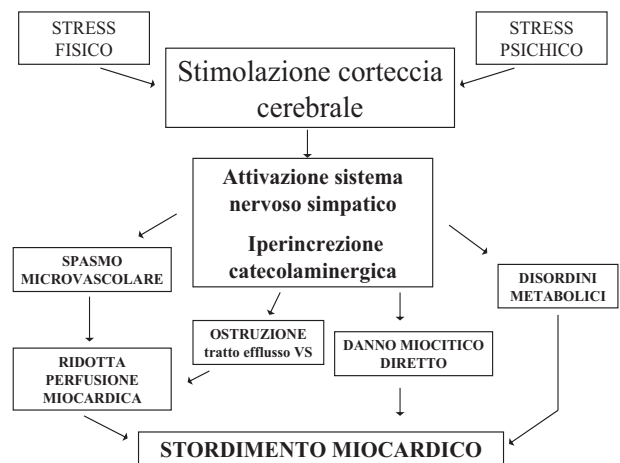


Figura 1. Momenti fisiopatologici che possono spiegare la disfunzione ventricolare sinistra dopo uno stress psicofisico. VS = ventricolo sinistro.

riscontrato ipertensione nel 48% dei casi, diabete nel 12% e dislipidemia nel 24%. In 22 donne con sindrome takotsubo e stenosi coronariche <25% Sharkey et al.¹⁸ hanno rilevato tabagismo in 13 (59%), ipercolesterolemia in 9 (41%), ipertensione in 3 (14%) e diabete in 2 (1%). Parodi et al.²², nel confronto fra 269 donne con infarto acuto anteriore e 36 donne con presentazione clinica analoga, assenza di stenosi coronariche significative e diagnosi di sindrome takotsubo, hanno rilevato nelle seconde una prevalenza non statisticamente differente di ipertensione (46 vs 50%), ipercolesterolemia (28 vs 39%), fumo (17 vs 19%) e minore prevalenza di diabete (21.5 vs 5.5%). Azzarelli et al.¹⁹ in 8 pazienti con transitorio *ballooning* apicale, di cui 7 con coronarie completamente normali all'angiografia, hanno riscontrato ipertensione in 5, diabete in 2 e ipercolesterolemia in 1.

In generale, sulla base dei dati oggi disponibili, si deve ritenere che nell'anamnesi dei pazienti con sindrome takotsubo non siano usualmente riscontrabili precedenti eventi cardiologici e che l'incidenza dei fattori di rischio convenzionali per malattia coronarica non sia significativamente diversa da quella della popolazione generale.

In circa due terzi dei casi un intenso stress emotivo (incidente automobilistico, decesso improvviso di un parente stretto, intenso spavento, aspro litigio) o fisico (trauma accidentale, procedure mediche invasive, crisi asmatiche) precede di minuti o di ore l'esordio del quadro clinico^{9,18}. Si tratta di un *trigger* caratteristico della sindrome, con possibili implicazioni sul piano eziopatogenetico. Ciononostante l'assenza di un evento psicofisico stressante temporalmente correlato con il quadro cardiologico non deve far escludere la diagnosi di sindrome takotsubo⁷.

Alcune patologie neurologiche e cardiache che possono determinare alterazioni acute transitorie della cinetica ventricolare in assenza di coronaropatia dovrebbero essere distinte dalla sindrome takotsubo. Per tale ragione, come già accennato, fra i criteri diagnostici proposti dalla Mayo Clinic si contempla l'assenza di recente trauma cranico rilevante, emorragia intracranica, feocromocitoma, miocardite e cardiomiopatia ipertrofica^{9,18}.

Quadro clinico

La sintomatologia d'esordio è rappresentata, nella maggior parte dei casi, da dolore toracico a riposo (33-71% dei casi), anche se la dispnea e la profonda astenia non sono infrequenti come manifestazioni iniziali della sindrome takotsubo⁹. In rari casi la sincope può essere la prima ed unica manifestazione della sindrome²⁷. Come già accennato, la presentazione clinica non è facilmente differenziabile da quella di una sindrome coronarica acuta^{18,25}. Nel 5% dei casi l'esordio avviene con il quadro dello shock cardiogeno⁸.

In letteratura esistono dati preliminari che segnalano un'elevata incidenza di comorbidità (67%); in particolare sono state descritte frequentemente patologie sottostanti di tipo immunologico (asma bronchiale, distiroidismo, anafilassi), polmonare (broncopneumopatia cronica ostruttiva), neoplastico o renale²².

La prognosi dei pazienti che presentano tale sindrome sembra essere favorevole, con una mortalità intraospedaliera riportata in letteratura che varia dallo 0% all'8%. Le casistiche più ampie riportano una mortalità intraospedaliera dell'1%⁸.

L'edema polmonare acuto o l'insufficienza ventricolare sinistra sono descritti nel 3-46% dei pazienti in fase acuta, con necessità di assistenza meccanica al circolo mediante contropulsazione aortica nei casi di instabilità emodinamica. Un gradiente pressorio dinamico transitorio, dovuto ad ostruzione nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, si può sviluppare come conseguenza della discinesia dei segmenti apicali e medioventricolari e dell'ipercinesia dei segmenti basali del ventricolo sinistro. Questa complicanza è stata documentata nel 13-18% dei pazienti e può associarsi ad insufficienza mitralica da movimento sistolico anteriore dei lembi valvolari mitralici e delle corde tendinee. La tachicardia e la fibrillazione ventricolare sono state descritte sia come modalità di presentazione che come complicanza tardiva della sindrome takotsubo, ma appaiono infrequenti⁹. Sono inoltre stati descritti casi isolati di rottura della parete libera del ventricolo sinistro³².

La possibilità di ripresentazione del quadro clinico a distanza viene riportata da alcuni autori. Sharkey et al.¹⁸ riferiscono di un secondo episodio di cardiomiopatia takotsubo scatenato da stress emotivo in 2 soggetti sui 22 studiati (9%) 3 e 10 mesi dopo il primo episodio, mentre Tsuchihashi et al.⁸ descrivono due recrudescenze su 72 pazienti (2.7%) ad un follow-up medio di 13 mesi. Un soggetto, 5 mesi dopo un primo evento acuto di disfunzione ventricolare sinistra complicato da fibrillazione ventricolare, ha ripresentato sintomatologia toracica vaga con equivalenti elettrocardiografici di inversione profonda delle onde T nelle derivazioni anteriori e riconferma angiografica di indennità del circolo coronarico da patologia aterosclerotica: tale quadro clinico è stato interpretato da Desmet et al.¹⁴ come episodio di takotsubo "abortito". Gli stessi autori riportano che uno dei 13 soggetti della loro casistica aveva sofferto 6 anni prima di una sindrome clinica acuta di shock cardiogeno, necessitante contropulsazione aortica, con estesa acinesia anteroapicale del ventricolo sinistro e riscontro di normalità della coronarografia. Viceversa, Azzarelli et al.¹⁹ e Pillière et al.²⁰ non descrivono recidive conosciute ad un follow-up, rispettivamente, di 6 e 26 mesi. L'ampia variabilità dei follow-up riportati in letteratura (8 giorni-4 anni), l'esiguità numerica delle singole casistiche e la ancora relativa debole conoscenza della sindrome clinica contribuiscono verosimilmente ad una sottostima della reale incidenza

delle recidive. In uno studio retrospettivo di 100 pazienti Elesber et al.⁷³ hanno evidenziato che, sebbene le ricorrenze di dolore toracico nei pazienti con takotsubo siano frequenti, la loro prognosi a 4 anni non differiva da quella della popolazione generale di pari età e sesso.

Elettrocardiogramma

L'ECG nella fase acuta è caratterizzato nella maggioranza dei casi (dall'80% fino al 100% nelle casistiche maggiori) da un sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni precordiali, che può essere associato a sopraslivellamento nelle derivazioni inferiori e laterali^{9,14,74}. In una percentuale di casi che può arrivare fino al 40% in alcuni studi^{14,74}, l'ECG è caratterizzato fin dall'esordio dalla presenza di onde T negative profonde nelle derivazioni precordiali e talora anche inferiori. Non è chiaro se queste due differenti presentazioni elettrocardiografiche siano dipendenti da un diverso intervallo di tempo fra l'esordio dei sintomi e il primo ECG o riflettano una differenza nella severità e nell'estensione delle alterazioni della cinesi regionale del ventricolo sinistro. In una minoranza di casi (circa 5%) l'ECG d'esordio mostra solo alterazioni non specifiche della ripolarizzazione. La presenza di onde Q patologiche di nuova insorgenza è riportata nel 6-31% dei pazienti^{9,14,74}. Nella fase acuta si osserva spesso un allungamento dell'intervallo QTc e un aumento della dispersione del QT che raggiungono il massimo nei giorni immediatamente successivi, in corrispondenza con lo sviluppo di onde T negative profonde⁷⁵; nonostante tali alterazioni nella fase intraospedaliera, non viene riportata un'umentata incidenza di aritmie ventricolari maligne e di morte improvvisa e solo in casi isolati sono state descritte tachicardie ventricolari tipo torsione di punta, associate ad un allungamento dell'intervallo QT⁷⁴⁻⁷⁸. L'evoluzione elettrocardiografica successiva è caratterizzata da una progressiva riduzione delle alterazioni della ripolarizzazione fino alla completa normalizzazione dell'ECG, che avviene in un periodo di tempo compreso fra alcune settimane e 2-3 mesi. Nella Figura 2 è riportata una tipica evoluzione dell'ECG in un caso di cardiomiopatia takotsubo.

Ecocardiogramma

Nella sindrome takotsubo l'ecocardiogramma ha due principali applicazioni:

- nella fase acuta documenta la presenza delle tipiche alterazioni della cinesi regionale del ventricolo sinistro, con acinesia e dilatazione dell'apice e dei segmenti medi ed ipercinesia dei segmenti basali; il suo uso è quindi fondamentale per sospettare la diagnosi nei pazienti con caratteristiche cliniche suggestive per sindrome takotsubo e per porre quindi indicazione all'esecuzione della coronarografia;

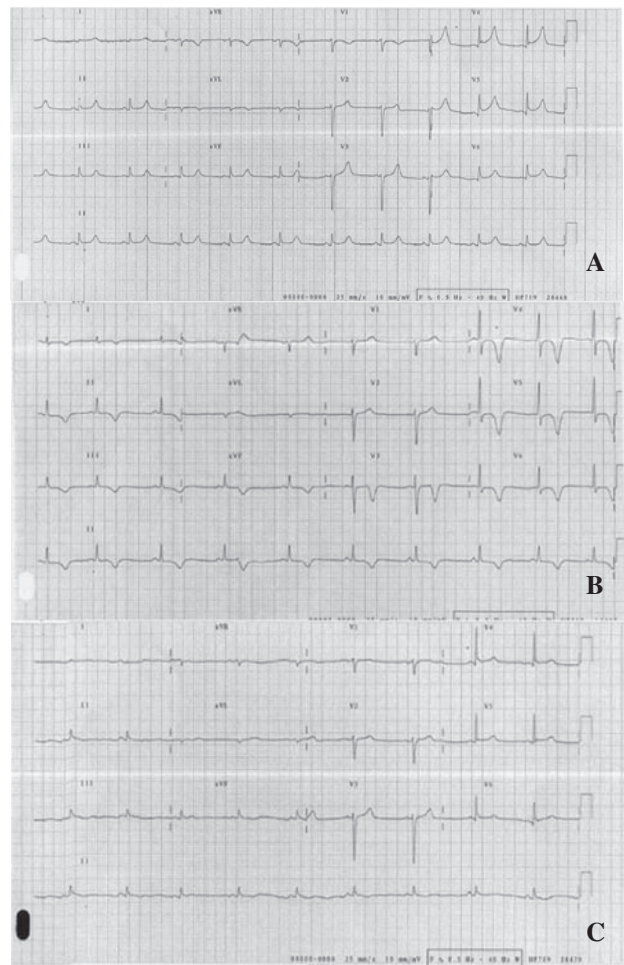


Figura 2. ECG all'ingresso (A), a 36 h dall'esordio dei sintomi (B) e ad 1 mese di follow-up (C) di una paziente con cardiomiopatia takotsubo.

- nella fase successiva l'ecocardiogramma dimostra la progressiva normalizzazione della cinesi regionale e della funzione ventricolare sinistra globale, che rappresenta uno degli elementi necessari per la diagnosi. La normalizzazione della cinesi regionale è indicativa di un fenomeno di *stunning* miocardico la cui eziopatogenesi non è ancora chiarita ed avviene in un periodo di tempo variabile da alcuni giorni ad alcune settimane; spesso le alterazioni della cinesi regionale si risolvono più precocemente delle alterazioni elettrocardiografiche. La Figura 3 mostra le immagini ecocardiografiche di un paziente affetto da cardiomiopatia takotsubo in fase acuta e dopo la completa risoluzione della malattia.

L'ecocardiogramma è inoltre utile per individuare complicazioni rare, ma riportate in letteratura, come lo sviluppo di trombosi apicale⁷⁴ e per valutare la presenza e l'evoluzione di un gradiente dinamico intraventricolare spontaneo, che viene riportato in fase acuta in una percentuale di pazienti fino al 20%⁸.

Recentemente^{79,80} è stato proposto l'uso dell'ecodopamina a basse dosi per documentare lo sviluppo di un gradiente dinamico intraventricolare che potrebbe gio-

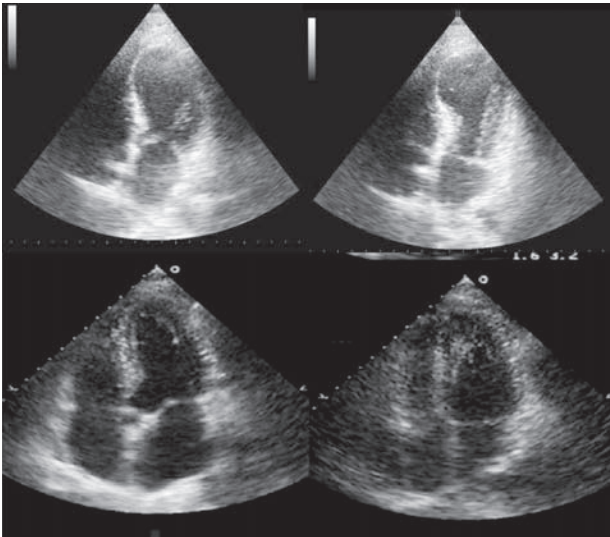


Figura 3. Rappresentazione ecocardiografica di un paziente affetto da cardiomiopatia takotsubo durante la fase acuta e dopo 4 settimane, a completa risoluzione della malattia. In alto: immagine 4 camere apicale durante i frame telesistolico e telediastolico registrati durante le fasi acute della malattia. In basso: gli stessi frame registrati dopo completa risoluzione dell'episodio.

care un ruolo patogenetico nell'induzione dell'*apical ballooning*. Secondo tale ipotesi⁸¹, la presenza di un'ipertrofia localizzata del setto medio-prossimale, che è frequente nelle donne anziane ipertese, favorirebbe, in associazione con uno stress emotivo importante, lo sviluppo di un'ostruzione dinamica intraventricolare causata dalla giustapposizione del setto ipertrofico all'apparato sottovalvolare mitralico e da un movimento sistolico anteriore del lembo anteriore mitralico; tale ostruzione, a sua volta, condizionerebbe un aumento dello stress parietale e una diminuzione della perfusione nei segmenti medi ed apicali responsabili delle alterazioni delle cinesi. Tuttavia, un'ostruzione dinamica spontanea o indotta è stata documentata solo in una minoranza di pazienti⁸¹; inoltre, non è chiaro se si tratti di un fenomeno primario o secondario allo sviluppo del *ballooning*, per cui il suo significato clinico^{81,82} rimane da definire. L'uso dell'eco-stress con dobutamina rimane quindi attualmente limitato al campo della ricerca clinica.

Coronarografia e ventricolografia

Lo coronarografia eseguita in fase acuta è indispensabile per documentare la presenza di coronarie angiograficamente normali, l'assenza di stenosi coronarica ostruttiva o di evidenza angiografica di rottura acuta di una placca aterosclerotica, criteri necessari per la diagnosi⁴¹. La percentuale di pazienti con coronarie normali varia fra il 100% in alcuni studi giapponesi^{12,83} e il 25-38% in studi su popolazioni caucasiche¹⁴. In letteratura la diagnosi di cardiomiopatia takotsubo viene posta anche in presenza di una stenosi coronarica or-

ganica <50%. Tale criterio va tuttavia considerato a nostro parere con cautela, in quanto la valutazione angiografica soggettiva o anche quantitativa della stenosi può sottostimarne la severità rispetto a metodiche più sofisticate come l'ecografia endoluminale coronarica; si rischia quindi di porre diagnosi di cardiomiopatia tako-tsubo in pazienti con una sindrome coronarica acuta sostenuta da una coronaropatia organica significativa.

Le limitazioni dell'angiografia tradizionale e la necessità di ricorrere a metodiche più sofisticate per definire i meccanismi eziopatogenetici della sindrome takotsubo nei pazienti con stenosi *borderline* sono sottolineate da un recente lavoro in cui sono stati studiati con ecografia endoluminale coronarica 5 pazienti con sindrome coronarica acuta associata ad aspetto ventricolografico di takotsubo e assenza di lesioni coronariche >50%⁸². In tutti i 5 casi l'ecografia endoluminale coronarica ha dimostrato la presenza di una rottura di placca non critica nel tratto medio della discendente anteriore associata in 3 casi ad ulcerazione della placca ed in uno a dissezione intimale. Secondo tale studio, quindi, nei pazienti con *ballooning* apicale associato a lesioni subcritiche una trombosi non occlusiva su placca non critica complicata potrebbe essere il meccanismo patogenetico della sindrome. Il tempo di esecuzione della coronarografia rispetto all'esordio dei sintomi rappresenta un'altra variabile importante che può influenzare l'individuazione di eventuali trombi; per minimizzare la possibilità di non individuare una trombosi coronarica che, soprattutto se non occlusiva, potrebbe essersi risolta spontaneamente, la coronarografia dovrebbe essere eseguita il più precocemente possibile.

La prevalenza di vasospasmo coronarico spontaneo o indotto in fase acuta varia da studio a studio ed è più elevata nelle popolazioni asiatiche rispetto a quelle di razza caucasica: nello studio di Kurisu et al.⁶ uno spasmo multivasale spontaneo è individuato nel 10% dei casi; gli stessi autori osservano uno spasmo indotto da acetilcolina o ergonovina su uno o più vasi nel 71% dei 14 pazienti sottoposti a test provocativo, mentre nella casistica più numerosa ad oggi pubblicata, sempre di provenienza giapponese, la prevalenza di spasmo indotto è del 21%⁸³.

Dall'altra parte, negli studi su popolazioni caucasiche uno spasmo coronarico spontaneo è documentato solo nel 4% dei pazienti studiati da Sharkey et al.¹⁸ ed in nessuno dei 35 pazienti studiati da Wittstein et al.³⁶ e da Bybee et al.⁴⁴. Lo studio angiografico in fase acuta documenta, inoltre, nella maggioranza dei pazienti un'abnorme prolungamento del *TIMI frame count* e del *TIMI myocardial perfusion grade* che spesso interessa tutti i tre rami coronarici principali^{43,44,84}. La ventricolografia sinistra eseguita in fase acuta documenta le alterazioni della cinetica regionale tipiche della sindrome, costituite dall'acinesia e dilatazione dei segmenti medi e dell'apice con ipercinesia dei segmenti basali,

che impartisce al ventricolo sinistro la classica morfologia a takotsubo. Secondo alcuni autori, le alterazioni della cinesi regionale si estendono oltre il territorio di distribuzione di un singolo vaso coronarico, in particolare dell'arteria interventricolare anteriore, e sembrano quindi favorire l'ipotesi di un danno miocardico mediato da un meccanismo neurogeno e/o dipendente da un eccesso di catecolamine circolanti piuttosto che da un'ischemia miocardica regionale¹⁴. Un'ipotesi alternativa per spiegare l'estensione delle alterazioni della cinesi alla parete diaframmatica è stata formulata da Ibanez et al.⁸², che hanno osservato nei pazienti con sindrome takotsubo un maggior sviluppo del ramo ricorrente della discendente anteriore, che risale lungo il solco interventricolare posteriore ad irrorare la porzione medio-distale della parete diaframmatica. Recentemente^{9,83-86}, accanto alla forma tipica con *ballooning* apicale, è stata descritta una variante caratterizzata da acinesia e dilatazione dei segmenti medi sia anteriori che inferiori del ventricolo sinistro con ipercinesia dei segmenti basali ed apicali, che è stata definita *midventricular ballooning*. Le caratteristiche cliniche di tale variante, come l'associazione con stress fisici o psichici e la prevalenza nel sesso femminile, sono simili a quelle della forma tipica e fanno ipotizzare un meccanismo patogenetico comune. D'altra parte, la peculiare distribuzione delle alterazioni della cinesi sembra escludere come meccanismo patogenetico un'ischemia miocardica acuta legata al coinvolgimento di uno specifico ramo coronarico. La Figura 4 mostra una caratteristica immagine angiografica in un caso di cardiomiopatia takotsubo.

Scintigrafia miocardica e tomografia ad emissione di positroni

La scintigrafia miocardica di perfusione e metabolica e la PET, pur non essendo necessarie per la definizione

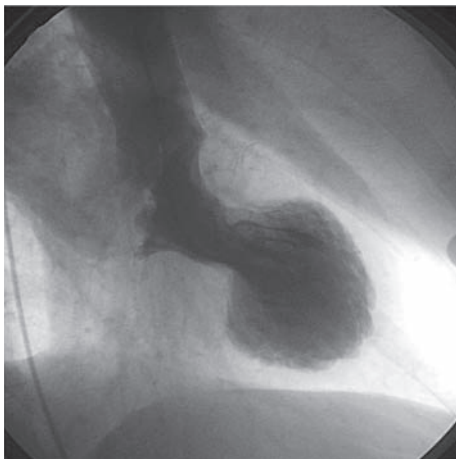


Figura 4. Ventricolografia caratteristica di un paziente affetto da cardiomiopatia takotsubo.

ne diagnostica, hanno fornito importanti informazioni per una migliore comprensione della fisiopatologia della sindrome. Gli studi di perfusione miocardica con tallio-201 o con tecnezio-99m tetrofosmin eseguiti in fase acuta hanno documentato nella maggior parte dei casi un severo difetto di perfusione in sede apicale^{34,82} che regredisce completamente nel follow-up. In alcuni casi clinici, tuttavia, sia la scintigrafia miocardica con tallio⁸⁵ che la PET di perfusione⁸⁷ non hanno dimostrato significativi difetti di perfusione a livello apicale. La valutazione combinata della perfusione e del metabolismo miocardico regionale utilizzando come marcatore del metabolismo degli acidi grassi lo iodio 123-acido beta-metiliodofenil-pentadecanoico (BMIPP) ha permesso di documentare in fase acuta un *mismatch* fra perfusione e metabolismo, con un difetto metabolico più severo ed esteso del difetto di perfusione^{34,87}. Lo studio accoppiato del metabolismo e della perfusione miocardica con PET sembra confermare i dati della scintigrafia, dimostrando un *reverse mismatch* fra perfusione e metabolismo con una ridotta captazione del F-18FDG molto più severa rispetto al difetto di perfusione^{26,27,72}. Il difetto di perfusione regionale in assenza di lesioni ostruttive dei vasi coronarici epicardici viene interpretato come secondario ad un fenomeno di *no-reflow* da danno del microcircolo coronarico, la cui natura rimane da definire e che potrebbe anch'esso essere legato ad un effetto tossico da eccesso di catecolamine. La ridotta captazione dello iodio 123-BMIPP si osserva nel miocardio stordito dopo terapia riperfusiva²⁸ mentre il difetto di captazione del FDG potrebbe essere in relazione con un effetto dannoso delle catecolamine ed essere mediato da una resistenza all'insulina indotta dalle catecolamine stesse²⁷.

Utilizzando la scintigrafia con iodio 123-MIBG, che funziona come marcatore delle terminazioni simpatiche miocardiche, diversi autori^{61,87,88} hanno inoltre documentato in fase acuta la presenza di un esteso difetto di captazione a livello apicale, che sembra indicativo di una denervazione regionale e sarebbe anch'esso riferibile ad un danno da catecolamine. Tale danno selettivo regionale potrebbe essere in rapporto con la maggiore densità di recettori adrenergici documentata a livello apicale da alcuni studi⁶¹ o con un'aumentata sensibilità dell'apice alla stimolazione simpatica.

Risonanza magnetica nucleare

Non molti sono gli studi che hanno valutato l'utilizzo della risonanza magnetica nucleare (RMN) nell'ambito della sindrome takotsubo^{18,36,89-91}. Se eseguita in una fase molto precoce, la RMN può mostrare l'estensione del miocardio colpito, mentre in una fase più tardiva è in grado di valutare la reversibilità (*conditio sine qua non* della sindrome) delle peculiari alterazioni della cinetica regionale. L'assenza di un accumulo tardivo di

gadolinio (*late enhancement*) è fondamentale per porre la diagnosi differenziale con l'infarto miocardico acuto⁹². La presenza di edema tissutale nella fase acuta e la sua scomparsa nelle fasi più tardive così come l'eventuale presenza di *late enhancement* a distribuzione sottopericardica e *patchy* depone per la presenza di un quadro infiammatorio tipico della miocardite³⁹. Occasionalmente nella sindrome takotsubo è possibile evidenziare la presenza di *late enhancement* subendocardico, simile a quello visibile nell'infarto miocardico ma sproporzionato rispetto all'estensione delle alterazioni della cinetica^{93,94}.

In conclusione, si può affermare che la RMN è un mezzo diagnostico certamente utile nel processo di diagnosi differenziale della sindrome takotsubo. Essa, infatti, è in grado di fornire non solo informazioni sull'estensione e sulla reversibilità delle caratteristiche alterazioni della cinetica regionale, ma anche di differenziare la sindrome takotsubo da altre condizioni patologiche che hanno una presentazione clinica simile come l'infarto miocardico acuto e la miocardite, condizioni che presentano tipici pattern di *late enhancement*. Inoltre, l'assenza di *late enhancement* nella maggior parte dei casi di cardiomiopatia takotsubo depone per un buon recupero funzionale. La Figura 5 mostra un quadro alla RMN caratteristico di cardiomiopatia takotsubo.

Terapia della cardiomiopatia takotsubo

In letteratura sono stati pubblicati finora tre lavori che hanno testato l'efficacia di un trattamento farmacologico nella cardiomiopatia takotsubo. Del resto, essendo

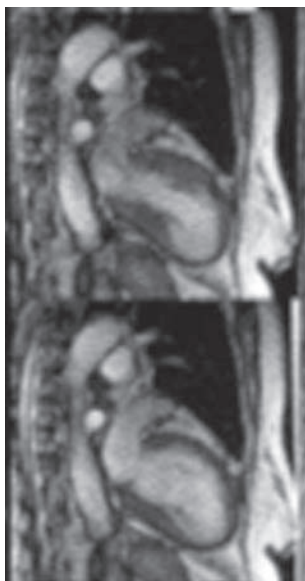


Figura 5. Risonanza magnetica cardiovascolare di un paziente affetto da cardiomiopatia takotsubo. In alto: rappresentazione grafica di frame telesistolico registrato durante le fasi acute di malattia. In basso: frame telediastolico.

ancora poco chiaro il substrato fisiopatologico della malattia, solo trial clinici randomizzati potrebbero indicare la reale efficacia del trattamento.

Allo stato attuale questi pazienti vengono trattati con terapia di supporto e sintomatica. Nel complesso tuttavia è possibile fare alcune considerazioni.

Trattamento dello scompenso cardiaco

La più frequente complicanza clinica nei pazienti con cardiomiopatia takotsubo è lo scompenso cardiaco (17.7% dei pazienti)⁹⁵⁻¹⁰⁴.

Qualora un paziente giunga all'osservazione del medico in tali condizioni, una terapia di supporto con diuretici in infusione continua o somministrati per via endovenosa, nitroderivati somministrati nei pazienti con elevata pressione arteriosa, betabloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (in assenza di ostruzione intraventricolare) possono essere considerati, fino ad ora, una terapia corretta.

Trattamento dello shock cardiogeno

Nei pazienti che sviluppano shock cardiogeno (4.2%)⁹⁵ deve essere valutata la presenza di un gradiente dinamico intraventricolare e/o nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, utilizzando l'ecocardiogramma o il cateterismo cardiaco.

L'eventuale presenza di gradiente intraventricolare sinistro indicherebbe l'utilità di un trattamento con betabloccanti. Kyuma et al.⁹⁵ in 2 pazienti affetti dalla sindrome hanno riportato un miglioramento clinico dovuto alla risoluzione dell'ostruzione dinamica intraventricolare tramite la somministrazione endovenosa di betabloccante, verosimilmente grazie al prolungamento del tempo di riempimento del ventricolo sinistro e all'incremento del volume telediastolico.

La terapia infusionale a base di liquidi non è mai stata presa in considerazione come possibile terapia medica in questi pazienti. I miglioramenti clinici susseguenti al trattamento betabloccante che trovano teorica spiegazione nell'aumento dei volumi telediastolici ne giustificano l'uso tuttavia anche in assenza di dati in letteratura.

I farmaci beta-agonisti sono stati spesso utilizzati nel trattamento di questi pazienti con risultati contrastanti. Alcuni autori hanno riportato lo sviluppo di un gradiente intraventricolare sinistro e talora un peggioramento clinico^{18,74,96}.

Tuttavia, in caso di severa disfunzione ventricolare sinistra, è verosimile che la contropulsazione intraortica possa essere sempre considerata.

Anticoagulazione

Diversi casi di trombosi murale all'apice del ventricolo sinistro sono stati recentemente riportati in pazienti con cardiomiopatia takotsubo; inoltre, in 2 casi è riportata una complicanza embolica cerebrale^{75,97} ed in 1 caso l'occorrenza di un infarto renale⁹⁸. Peraltro, nei casi descritti in letteratura la formazione trombotica è sempre

scomparsa dopo poche settimane di terapia anticoagulante. Perciò, l'uso della terapia anticoagulante nella fase acuta delle anomalie della cinesi del ventricolo sinistro potrebbe essere considerato allo scopo di prevenire la trombosi murale, almeno in quei pazienti con significativa disfunzione ventricolare sinistra e ad alto rischio tromboembolico.

Terapia antischemica

Anomalie del microcircolo coronarico sono state spesso riscontrate in pazienti con cardiomiopatia takotsubo tramite *TIMI myocardial perfusion grade*⁹⁸, *TIMI frame count*¹⁹, scintigrafia miocardica⁴³ o ecocardiografia con contrasto⁹⁹. Anche se non si può con certezza escludere che la disfunzione del microcircolo coronarico possa essere secondaria ad altri fattori, in questi pazienti sembra comunque essere presente un'ischemia miocardica su base microvascolare.

La terapia antischemica con betabloccanti, aspirina e nitrati potrebbe essere utile in tutti i pazienti affetti durante la fase acuta della malattia.

Terapia a lungo termine

Se sia necessaria una terapia a lungo termine in questi pazienti non è stato ancora chiarito. In letteratura le recidive di cardiomiopatia takotsubo sono state descritte in non più del 4% dei pazienti affetti^{99,100}. Recentemente Fazio et al.^{100,105} hanno riportato la scarsa utilità di un trattamento a lungo termine con aspirina, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, betabloccanti e calcioantagonisti in questi pazienti¹⁰⁰. Sulla base di tali dati non vi è indicazione al momento per una terapia specifica a lungo termine. È evidente che eventuali comorbidità come l'ipertensione arteriosa vanno trattate indipendentemente dalla cardiomiopatia takotsubo.

Riassunto

La cardiomiopatia takotsubo è una sindrome caratterizzata da disfunzione sistolica regionale acuta del ventricolo sinistro, frequentemente correlata a stress psicofisico e generalmente reversibile. Si tratta di una sindrome non frequente, che coinvolge più spesso il sesso femminile con massima incidenza tra la settima e l'ottava decade di vita.

L'eziopatogenesi non è ancora stata completamente chiarita, ma sono state avanzate diverse ipotesi: danno epicardico multivasale coronarico, alterazioni del microcircolo coronarico, cardiotossicità catecolaminergica, stunning neurogenico.

La presentazione clinica può mimare una sindrome coronarica acuta: dolore precordiale a riposo o dispnea, con alterazioni elettrocardiografiche di nuova insorgenza caratterizzate da sopralivellamento del tratto ST o inversione dell'onda T. L'esame coronarografico, che per essere diagnostico deve essere eseguito entro 48 h, esclude la presenza di stenosi aterosclerotiche significative o rottura acuta di placca. La ventricolografia documenta le caratteristiche anomalie della cinesi regionale (acinesia dell'apice ed ipercinesia dei segmenti basali) che danno alla sindrome il nome ("takotsubo" è un cestello usato in Giappone per la cattura dei polpi). L'ecocardiogramma in fase acuta evidenzia la

presenza dei già citati difetti della cinetica regionale che caratteristicamente regrediscono nei giorni successivi. Non esiste oggi una terapia specifica della sindrome, ma essa viene trattata con una terapia di supporto e sintomatica.

Parole chiave: Cardiomiopatia takotsubo; Diagnosi; Terapia.

Appendice

Coordinatori

Salvatore Novo, Jorge A. Salerno-Urriarte

Segretario di Redazione

Giovanni Fazio

Comitato di Scrittura e Revisori

Epidemiologia, anamnesi, quadro clinico

Paolo Sganzerla

Revisori: Pietro Mazzarotto, Guido Parodi

Diagnostica strumentale

Mario Previtali

Revisori: Massimo Giordan, Francesca Sconci, Francesco Fedele, Maria Grazia Modena, Claudio Rapezzi, Francesco Tona

Fisiopatologia

Eloisa Arbustini

Revisori: Yoshihiro Akashi, Pasquale Assennato, Giuseppe Barbaro, Giuseppina Novo

Terapia

Salvatore Azzarelli

Revisori: Salvatore Novo, Giovanni Fazio

Bibliografia

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-16.
2. Mazzarotto P, Stecconi P, Gemelli F, Azzarito M, Farnetti F. Un caso di "ballooning syndrome" con localizzazione atipica anteriore. *Ital Heart J Suppl* 2005; 6: 730-4.
3. Shimizu M, Takahashi H, Fukatsu Y, et al. 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.
4. Yasu T, Tone K, Kubo N, Saito M. Transient mid-ventricular ballooning cardiomyopathy; a new entity of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2006; 110: 100-1.
5. Hurst RT, Askew JW, Reuss C, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 579-83.
6. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T, et al. 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.
7. Prasad A. Apical ballooning syndrome: an important differential diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: e56-e59.
8. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al, for the Angina

- Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11-8.
9. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858-65.
 10. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds. *Clinical aspects of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsha, 1990: 56-64.
 11. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21: 203-14.
 12. Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy ("Takotsubo" cardiomyopathy) - reversible left ventricular dysfunction: with ST segment elevation. *Jpn Circ J* 2000; 64: 156-9.
 13. Seth PS, Aurigemma GP, Krasnow JM, Tighe DA, Untereker WJ, Meyer TE. A syndrome of transient left ventricular apical wall motion abnormality in the absence of coronary disease: a perspective from the United States. *Cardiology* 2003; 100: 61-6.
 14. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart* 2003; 89: 1027-31.
 15. Morandi F, Bartesaghi G, Romano M, Albonico P, Provasoli S, Salerno-Uriarte JA. A case of transient left ventricular apical ballooning. A condition simulating an acute myocardial infarction. *Ital Heart J* 2004; 5: 789-92.
 16. Sganzerla P, Perlasca E, Passaretti B, Tavasci E, Savasta C. Un caso di sindrome "tako-tsubo-like" da stress. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 910-3.
 17. Assennato P, Alfano R, Novo G, et al. Two cases of takotsubo cardiomyopathy in Caucasians. *Ital Heart J* 2005; 6: 614-7.
 18. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111: 472-9.
 19. Azzarelli S, Galassi AR, Amico F, et al. Clinical features of transient left ventricular apical ballooning. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1273-6.
 20. Pillière 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.
 21. Elian D, Osherov A, Matetzky S, et al. Left ventricular apical ballooning: not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women. *Clin Cardiol* 2006; 29: 9-12.
 22. Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, et al. Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99: 182-5.
 23. Patel MR, Chen AY, Peterson ED, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J* 2006; 152: 641-7.
 24. Widimisky P, Stellova B, Groch L, et al, for the PRAGUE Study Group Investigators. Prevalence of normal coronary angiography in the acute phase of suspected ST-elevation myocardial infarction: experience from the PRAGUE studies. *Can J Cardiol* 2006; 22: 1147-52.
 25. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Circadian variation in the occurrence of tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2007; 115: 270-1.
 26. Hertting K, Krause K, Harle T, Boczor S, Reimers J, Kuck KH. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. *Int J Cardiol* 2006; 112: 282-8.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Iga K, Gen H, Tomonaga G, Matsumura T, Hori K. Reversible left ventricular wall motion impairment caused by pheochromocytoma - a case report. *Jpn Circ J* 1989; 53: 813-8.
 30. Iga K, Hori K, Kitaguchi K, et al. Transient segmental asynergy of the left ventricle of patients with various clinical manifestations possibly unrelated to the coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1991; 55: 1061-7.
 31. Iga K, Hori K, Matsumura T. Reversible left ventricular dysfunction induced by recurrent ventricular tachycardia. *Chest* 1992; 102: 1897-8.
 32. Shinozaki K, Tamura A, Abe Y, Yano S, Kadota J. Left ventricular free wall rupture in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2007; 115: e3-e4.
 33. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-70.
 34. Inoue M, Shimizu M, Ino H, et al. Differentiation between patients with takotsubo cardiomyopathy and those with anterior acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 89-94.
 35. Bybee KA, Motiei A, Syed IS, et al. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2007; 40: 38e1-6.
 36. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539-48.
 37. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome: comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ J* 2004; 68: 77-81.
 38. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, Borggrefe M, Papavasiliu T. Delayed hyperenhancement in a case of Takotsubo cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7: 845-7.
 39. Haghi D, Fluechter S, Suselbeck T, Kaden JJ, Borggrefe M, Papavasiliu T. Cardiovascular magnetic resonance findings in typical versus atypical forms of the acute apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy). *Int J Cardiol* 2007; 120: 205-11.
 40. Balaguer JR, Estornell J, Planas AM, Jacas V, Nadal M. Transient left ventricular apical ballooning and cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2006; 108: 262-3.
 41. Akashi YJ, Musha H, Kida K, et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1171-6.
 42. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; 351: 1165-9.
 43. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 743-8.
 44. Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. 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.
45. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2005; 69: 934-9.
 46. Nishikawa S, Ito K, Adachi Y, Katoh S, Azuma A, Matsubara H. Ampulla ("takotsubo") cardiomyopathy of both ventricles: evaluation of microcirculation disturbance using 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography and Doppler guide wire. *Circ J* 2004; 68: 1076-80.
 47. Park JH, Kang SJ, Song JK, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2005; 128: 296-302.
 48. Ganguly PK, Beamish RE, Dhalla NS. Catecholamine cardiotoxicity in pheochromocytoma. *Am Heart J* 1989; 117: 1399-400.
 49. Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N, Caldarulo M, Morgante E, Russo MA. Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia. A histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest* 1991; 99: 382-5.
 50. Yamanaka O, Yasumasa F, Nakamura T, et al. "Myocardial stunning"-like phenomenon during a crisis of pheochromocytoma. *Jpn Circ J* 1994; 58: 737-42.
 51. Scott IU, Gutterman DD. Pheochromocytoma with reversible focal cardiac dysfunction. *Am Heart J* 1995; 130: 909-11.
 52. Suga K, Tsukamoto K, Nishigauchi K, et al. Iodine-123-MIBG imaging in pheochromocytoma with cardiomyopathy and pulmonary edema. *J Nucl Med* 1996; 37: 1361-4.
 53. Spes C, Knape A, Mudra H. Recurrent tako-tsubo-like left ventricular dysfunction (apical ballooning) in a patient with pheochromocytoma - a case report. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 307-11.
 54. Movahed A, Reeves WC, Mehta PM, Gilliland MG, Mozingo SL, Jolly SR. Norepinephrine-induced left ventricular dysfunction in anesthetized and conscious, sedated dogs. *Int J Cardiol* 1994; 45: 23-33.
 55. Fripp RR, Lee JC, Downing SE. Inotropic responsiveness of the heart in catecholamine cardiomyopathy. *Am Heart J* 1981; 101: 17-21.
 56. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 636-40.
 57. Maruyama S, Nomura Y, Fukushima T, et al. Suspected takotsubo cardiomyopathy caused by withdrawal of buprenorphine in a child. *Circ J* 2006; 70: 509-11.
 58. White M, Wiechmann RJ, Roden RL, et al. Cardiac beta-adrenergic neuroeffector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 1995; 92: 2183-9.
 59. Pierpont GL, DeMaster EG, Cohn JN. Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. *Am J Physiol* 1984; 246 (6 Pt 2): H824-H829.
 60. Kawano H, Okada R, Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels* 2003; 18: 32-9.
 61. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 192-8.
 62. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DK, Rose AG, Reichart B. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *Ann Thorac Surg* 1986; 41: 520-4.
 63. 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.
 64. Akashi YJ, Barbaro G, Sakurai T, Nakazawa K, Miyake F. Cardiac autonomic imbalance in patients with reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2007; 100: 335-43.
 65. Ueyama T, Akashi YJ. Involvement of emotional stress and autonomic nervous disturbance in cardiac disease. *Autonomic Nervous System* 2005; 42: 106-12.
 66. Ueyama T, Yoshida K, Senba E. Emotional stress induces immediate-early gene expression in rat heart via activation of alpha- and beta-adrenoceptors. *Am J Physiol* 1999; 277 (4 Pt 2): H1553-H1561.
 67. Ueyama T, Yoshida K, Senba E. Stress-induced elevation of the ST segment in the rat electrocardiogram is normalized by an adrenoceptor blocker. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 384-6.
 68. Ennezat PV, Pesenti-Rossi D, Aubert JM, et al. Transient left ventricular basal dysfunction without coronary stenosis in acute cerebral disorders: a novel heart syndrome (inverted Takotsubo). *Echocardiography* 2005; 22: 599-602.
 69. Fazio G, Barbaro G, Sutera L, et al. Clinical findings of Takotsubo cardiomyopathy: results from a multicenter international study. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 239-44.
 70. Maréchaux S, Fornes P, Petit S, et al. Pathology of inverted Takotsubo cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol*, in press.
 71. Bonnemeier H, Schafer U, Schunkert H. Apical ballooning without apical ballooning. *Eur Heart J* 2006; 27: 2246.
 72. Yoshida T, Hibino T, Kako N, et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007; 28: 2598-604.
 73. Eelesber AA, Prasad A, Lennon RJ, Wright RS, Lerman A, Rihal CS. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 448-52.
 74. Robles P, Alonso M, Huelmos AI, Jimenez JJ, Lopez Bescos L. Atypical transient left ventricular ballooning without involvement of apical segment. *Circulation* 2006; 113: e686-e688.
 75. Repetto A, Previtali M, Ascione L, et al. Left ventricular apical ballooning syndrome in a European population: results of a multicenter Italian registry [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (Suppl A): 213A.
 76. Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, et al. 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.
 77. Denney SD, Lakkireddy DR, Khan IA. Long Q-T syndrome and torsade de pointes in transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Int J Cardiol* 2005; 100: 499-501.
 78. Barrera-Ramirez CF, Jimenez-Mazuecos JM, Alfonso F. Apical thrombus associated with left ventricular apical ballooning. *Heart* 2003; 89: 927.
 79. Leurent G, Langella B, Boulmier D, et al. Contribution of cardiac MRI in the etiologic diagnosis of chest pain syndrome with a normal angiographic aspect of the coronary arteries. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2008; 57: 109-15.
 80. Scuteri L, Baldini E, Repetto A, Brambilla N, Lanzarini L, Previtali M. Left ventricular apical ballooning syndrome in a Caucasian population: echocardiographic presentation and evolution and response to stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 193-6.
 81. Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GG. Tako-tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 53-61.
 82. Ibanez B, Navarro F, Cordoba M, Alberca PM, Farre J. Tako-tsubo transient left ventricular ballooning: is intravas-

- cular ultrasound the key to resolve the enigma? *Heart* 2005; 91: 102-4.
83. Ako J, Takenaka K, Uno K, et al. Reversible left ventricular systolic dysfunction - reversibility of coronary microvascular abnormality. *Jpn Heart J* 2001; 42: 355-63.
 84. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J* 2006; 152: 469.e9-13.
 85. Feola M, Rosso GL, Casasso F, et al. Reversible inverse mismatch in transient left ventricular apical ballooning: perfusion/metabolism positron emission tomography imaging. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 587-90.
 86. Fazio G, Novo G, Azzarelli S, et al. Transient mid-ventricular dyskinesia: a variant of Takotsubo syndrome *Int J Cardiol*, in press.
 87. Scholte AJ, Bax JJ, Stokkel MP, et al. Multimodality imaging to diagnose takotsubo cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 123-6.
 88. Teraoka K, Kiuchi S, Takada N, Hirano M, Yamashina A. No delayed enhancement on contrast magnetic resonance imaging with Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 111: e261-e262.
 89. Fritz J, Wittstein IS, Lima JA, Bluemke DA. Transient left ventricular apical ballooning: magnetic resonance imaging evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29: 34-6.
 90. Scholte AJ, Bax JJ, Stokkel MP, et al. Multimodality imaging to diagnose takotsubo cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 123-6.
 91. Choi KM, Kim RJ, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker M, Judd RM. Transmural extent of acute myocardial infarction predicts long-term improvement in contractile function. *Circulation* 2001; 104: 1101-7.
 92. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004; 109: 1250-8.
 93. Batllori Gaston M, Gil Gorricho MJ, Zaballos Barcala N, Gracia Aznárez MY, Urchaga Litago A, Murillo Jason E. Anesthetic management in a patient previously diagnosed with takotsubo cardiomyopathy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2008; 55: 179-83.
 94. 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.
 95. Kyuma M, Tsuchihashi K, Shinshi Y, et al. Effect of intravenous propranolol on left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis (ampulla cardiomyopathy): three cases. *Circ J* 2002; 66: 1181-4.
 96. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Left ventricular apical thrombus formation in a patient with suspected tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J* 2003; 67: 556-8.
 97. Kittisupamongkol W. Takotsubo cardiomyopathy. *J R Soc Med* 2008; 101: 163.
 98. Sasaki N, Kinugawa T, Yamawaki M, et al. Transient left ventricular apical ballooning in a patient with bicuspid aortic valve created a left ventricular thrombus leading to acute renal infarction. *Circ J* 2004; 68: 1081-3.
 99. Upadya SP, Hoq SM, Pannala R, Alsous F, Tuohy E, Zarich S. Tako tsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning): case report of a myocardial perfusion echocardiogram study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 883.
 100. Fazio G, Pizzuto C, Barbaro G, et al. Chronic pharmacological treatment in takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 127: 121-3.
 101. Vultaggio A, Matucci A, Del Pace S, et al. Tako-tsubo-like syndrome during anaphylactic reaction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 209-11.
 102. Parodi G, Antonucci D. Transient left ventricular apical ballooning syndrome after inadvertent epidural administration of potassium chloride. *Int J Cardiol* 2008; 124: e14-e15.
 103. Salvadori C, Del Pace S. Acute severe midventricular obstruction in left ventricular apical ballooning syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 119: 271-3.
 104. Parodi G, Del Pace S, Salvadori C, Carrabba N, Olivotto I, Gensini GF; Tuscany Registry of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. Left ventricular apical ballooning syndrome as a novel cause of acute mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 647-9.
 105. Fazio G, Novo G, Barbaro G, et al. Treatment of Tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, in press.