

Mark Jovanović¹, Gregor Poglajen²

Novi vidiki v razumevanju patofizioloških mehanizmov srčnega popuščanja pri bolnikih s sindromom takotsubo

Novel Pathophysiological Aspects of Heart Failure Among Patients with Takotsubo Syndrome

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: stresna kardiomiopatija, kateholamini, živčni sistem, koronarna mikrocirkulacija, sistemsko vnetje, genetika

Sindrom takotsubo je vrsta akutnega srčnega popuščanja neishemičnega izvora, ki se kaže z značilnim vzorcem motenj krčenja levega prekata, največkrat kot apikalna diskinezija, in z relativno hitrim okrevanjem krčljivosti srčne mišice. V zadnjem desetletju je k spremembam v terminologiji in izdelavi novih diagnostičnih meril sindroma pomembno prispevala nadgradnja v razumevanju patofizioloških mehanizmov te bolezni. Poleg teorije o toksičnem učinku kateholaminov in o vplivu pomanjkanja estrogena na srčno mišico so raziskovalci nedavno skušali pojasniti nastanek in potek sindroma z novejšimi hipotezami, ki vključujejo okvaro koronarne mikrocirkulacije, čezmerno delovanje simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema, motnje v energetski presnovi na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja, trajno sistemsko vnetje ter genetske oz. epigenetske dejavnike. Ti utegnejo predstavljati tudi pomembno izhodišče za nadaljnje raziskovalno delo in razvoj specifičnega zdravljenja te bolezni, vključno z uporabo metod molekularne medicine in genske tehnologije. Avtorja prispevka želiva predstaviti najnovejša spoznanja patofizioloških mehanizmov srčnega popuščanja pri bolnikih s sindromom takotsubo.

ABSTRACT

KEY WORDS: stress cardiomyopathy, catecholamines, nervous system, coronary microcirculation, systemic inflammation, genetics

Takotsubo syndrome presents a transient non-ischemic acute heart failure with a typical dyskinetic pattern (predominantly apical dyskinesia) of the left ventricle and relatively fast myocardial contractility recovery. In the last decade, the recognition of novel pathophysiological mechanisms underlying the genesis and course of the Takotsubo

¹ Mark Jovanović, dr. med., Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jovanovicmark9@gmail.com

² Izr. prof. dr. Gregor Poglajen, dr. med., Program za napredovalo srčno popuščanje in transplantacije srca, Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katetra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

syndrome has led to changes in nomenclature and the diagnostic-therapeutic management of Takotsubo patients. The first theories about the pathogenesis of this medical condition have supported the idea of the toxic effect catecholamine and estrogen deficiency has on the myocardium. However, novel pathophysiological aspects of heart failure among Takotsubo patients have provided new insights into the genesis and course of disease, including microvascular dysfunction, excessive activation of the autonomic (sympathetic) nervous system, abnormalities in cardiomyocyte and coronary endothelial cell energy metabolism, persistent systemic inflammation, and the influence of genetic or epigenetic factors. Therefore, understanding novel pathophysiological pathways in this syndrome may lead to the development of new specific treatment approaches to Takotsubo patients, involving molecular medicine and gene technology. The following article presents novel pathophysiological aspects of heart failure among patients with Takotsubo syndrome.

UVOD

Sindrom takotsubo (angl. *takotsubo syndrome*, TTS), ki ga označujemo tudi s terminom stresna kardiomiopatija oz. sindrom zlomljenega srca, predstavlja vrsto akutnega srčnega popuščanja neishemičnega izvora (okvare krčljivosti srčne mišice ne pojasni hemodinamsko pomembna zožitev epikardialne koronarne arterije), ki se kaže z značilnim vzorcem motenj krčenja levega prekata (najpogosteje kot okvara krčljivosti konice levega prekata z bočenjem navzven v sistoli, kar imenujemo apikalna diskinezija) in s sorazmerno hitrim okretnostjo krčljivosti srčne mišice (1). Pogosto je povezan s psihičnim ali fizičnim stresnim dogodkom (npr. izguba bližnjega, poškodba, operacija itd.). Podskupino bolnikov s TTS, ki se kaže s klinično sliko akutnega koronarnega sindroma, večinoma predstavljajo ženske v postmenopavznem obdobju (2, 3). Pri bolnikih s TTS, ki se kaže brez simptomov in znakov akutnega koronarnega sindroma, pa je delež moških in žensk primerljiv. Zaradi neznačilne klinične slike in zato pomanjkanja indikacij za koronarno angiografijo z ventrikulografijo (zlati standard pri diagnostični obravnavi TTS) je prevalenca bolnikov s TTS brez klinične slike akutnega koronarnega sindroma najverjetneje podcenjena (3). Hipoteze o nizki prevalenci sindroma in ugodnem poteku

bolezni so nedavno izzvali izsledki novejših raziskav, ki so predstavljali izhodišče za spremembo terminologije TTS in izdelavo novih algoritmov v diagnostiki ter zdravljenju bolnikov (4–7). Temu je sledila večja prepoznavna TTS pri bolnikih brez jasnega sprožilnega stresnega dogodka, pri bolnikih s pridruženo nevrološko okvaro in pri kritično bolnih v enotah intenzivne terapije. Izkazalo se je tudi, da je preživetje bolnikov s TTS zaradi fizičnega stresnega dogodka manj ugodno v primerjavi s TTS, nastalim zaradi psihičnega stresnega dogodka, ter primerljivo s preživetjem bolnikov z akutnim koronarnim sindromom. Poleg tega se pri pomembnem deležu bolnikov po akutni fazi TTS lahko razvije tudi kronično srčno popuščanje (8). Opisani novi izsledki raziskav terjajo dolgoročno spremljanje bolnikov s TTS in predvsem nove pristope k diagnostiki in zdravljenju.

Poleg sprememb v terminologiji in diagnostiki sindroma TTS utegnejo nova dognanja pri razumevanju patofizioloških mehanizmov srčnega popuščanja pri TTS predstavljati tudi pomembno izhodišče za razvoj specifičnega zdravljenja te bolezni.

V prispevku želiva avtorja predstaviti najnovejša spoznanja s področja patofiziologije TTS, ki bi utegnili prispevati k učinkovitejšemu zdravljenju in izboljšani obravnavi bolnikov s TTS.

TEORIJE O NASTANKU IN POTEKU SINDROMA TAKOTSUBO

Kljub številnim teorijam natančen patofiziološki mehanizem nastanka TTS, zlasti pa njegovega okrevanja, ni v celoti jasen (9).

Z dokazi najbolj podprti hipotezi o nastanku sindroma TTS temeljita na (10–13):

- toksičnem učinku kateholaminov na srčnomišične celice in
- toksičnem učinku kateholaminov na endotelne celice koronarne mikrocirkulacije.

Z dokazi šibkeje podprte teorije o nastanku TTS vključujejo vlogo pomanjkanja estrogena, krč epikardialnih koronarnih arterij in prehodno motnjo prekrvavitve srčne mišice s spontano ponovno vzpostavitvijo krvnega obtoka (14–17).

Poleg tega so se v zadnjem desetletju razvili tudi novi pogledi na patofiziologijo sindroma TTS, ki vključujejo (18–21):

- čezmerno delovanje simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema,
- motnje v energetski presnovi na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja,
- trajno sistemsko vnetje zaradi čezmernega avtoimunskega odziva na antigene srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja in
- vpliv genetskih in epigenetskih dejavnikov na nastanek in klinični potek sindroma TTS.

V nadaljevanju prispevka bomo natančneje predstavili možno vlogo omenjenih mehanizmov v patofiziologiji TTS.

Vloga presežka kateholaminov in drugih stresnih hormonov v patofiziologiji sindroma takotsubo

Fiziološki odziv na stres

Sprožilni stresni dogodek prek senzoričnih živčnih vlaken in možganskih struktur v limbicnem sistemu (hipokampus, amigdala, cingulatni girus, hipotalamus) vzdraži jedra

osrednjega simpatičnega živčnega sistema (lat. *locus coeruleus*), ki se nahajajo v ponsu možganskega debla. Temu sledi aktivacija simpatičnih živčnih vlaken in povečanje parakrinega izločanja noradrenalina v sinapso med živčnimi končiči in tarčnimi organi (srčna mišica, koronarna mikrocirkulacija, sredica nadledvične žleze, paraventrikularno jedro hipotalamusa) (22).

Z aktivacijo sredice nadledvične žleze se poveča endokrino izločanje noradrenalina in adrenalina, čemur sledi dodatna stimulacija učinkov kateholaminov na srčno mišico, koronarno mikrocirkulacijo in paraventrikularno jedro hipotalamusa. Aktivacija paraventrikularnega jedra hipotalamusa poveča izločanje kortikoliberina iz hipotalamusa, čemur sledi povečano izločanje kortikotropina iz hipofize. Porast kortikotropina nato stimulira izločanje kortizola iz skorje nadledvične žleze v kri. Kortizol vstopa v jedra srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarne mikrocirkulacije, kjer poveča izražanje genov, ki nosijo zapis za adrenergične receptorje. Temu sledi povečana izgradnja adrenergičnih receptorjev, ki se nahajajo na membrani srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarne mikrocirkulacije, kar dodatno poveča vzbujajoči učinek kateholaminov na srčno mišico in koronarno mikrocirkulacijo. Opisano povezavo med kortikoliberinom, kortikotropinom in kortizolom imenujemo tudi os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (22, 23).

Odziv na stres pri bolnikih s sindromom takotsubo

V primerjavi z opisanim fiziološkim odzivom na stres pri zdravih preiskovancih je akutni prilagoditveni (kompenzatorni) odgovor na stres pri bolnikih s TTS izražen čezmerno in se kaže s presežkom kateholaminov in drugih stresnih hormonov (kortikoliberina, kortikotropina in kortizola). Shemo časovnega razvoja TTS in prevladujočih patofizioloških mehanizmov v posameznih fazah prikazuje tabela 1.

Patofiziološko povezavo med osrednjim živčnim sistemom in srčno mišico predstavlja slika 1 (22).

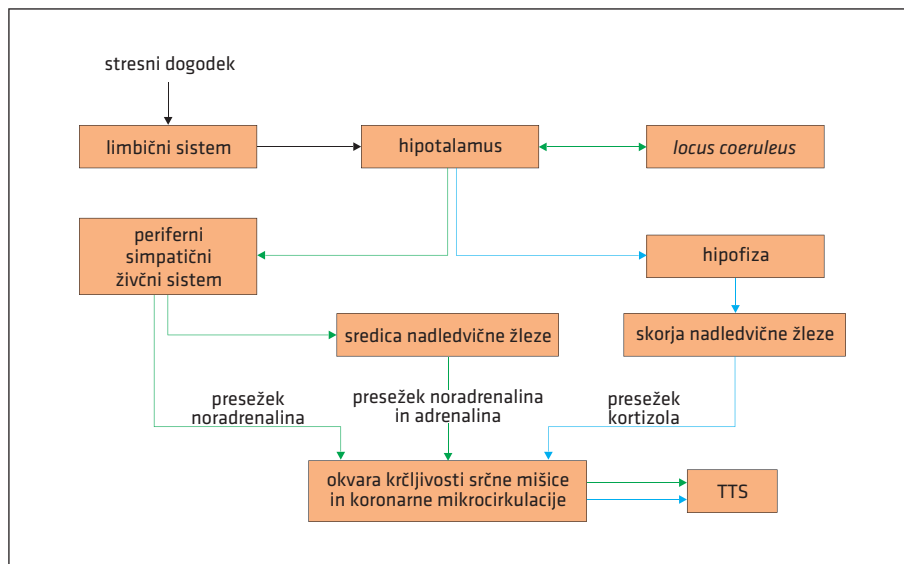
Vloga adrenergičnih receptorjev v patofiziologiji sindroma takotsubo

Poleg presežka kateholaminov in drugih stresnih hormonov k nastanku oz. razvoju TTS prispeva tudi čezmerno delovanje oz.

izraženost adrenergičnih receptorjev na membrani srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarne mikrocirkulacije. Slednji predstavljajo skupino transmembranskih beljakovin, ki ob vezavi kateholaminov aktivirajo beljakovine G in tako povzročijo izgradnjo znotrajceličnih sekundarnih prenašalcev (ciklični AMP pri adrenergičnih receptorjih β , diacilglicerol in inozitol-3-fos-

Tabela 1. Shema časovnega razvoja sindroma takotsubo in prevladujoči patofiziološki mehanizmi v posameznih fazah sindroma (22). TTS – sindrom takotsubo (angl. *takotsubo syndrome*), SNS – simpatični živčni sistem (angl. *sympathetic nervous system*), HPA – os hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica (angl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*).

Časovna faza razvoja TTS	Prevladujoči patofiziološki mehanizem	Prevladujoči stresni hormoni	Način izločanja stresnih hormonov	Hitrost odziva na stresni dogodek
Akutna faza	čezmerno delovanje SNS in središče nadledvične žleze	presežek noradrenalina in adrenalina	parakrino in endokrino	sekunde ali minute
Subakutna faza	prekomerno delovanje SNS, središče nadledvične žleze in HPA	presežek noradrenalina, adrenalina in kortizola	parakrino in endokrino	ure
Kronična faza	čezmerno delovanje HPA	presežek kortizola	endokrino	dnevi

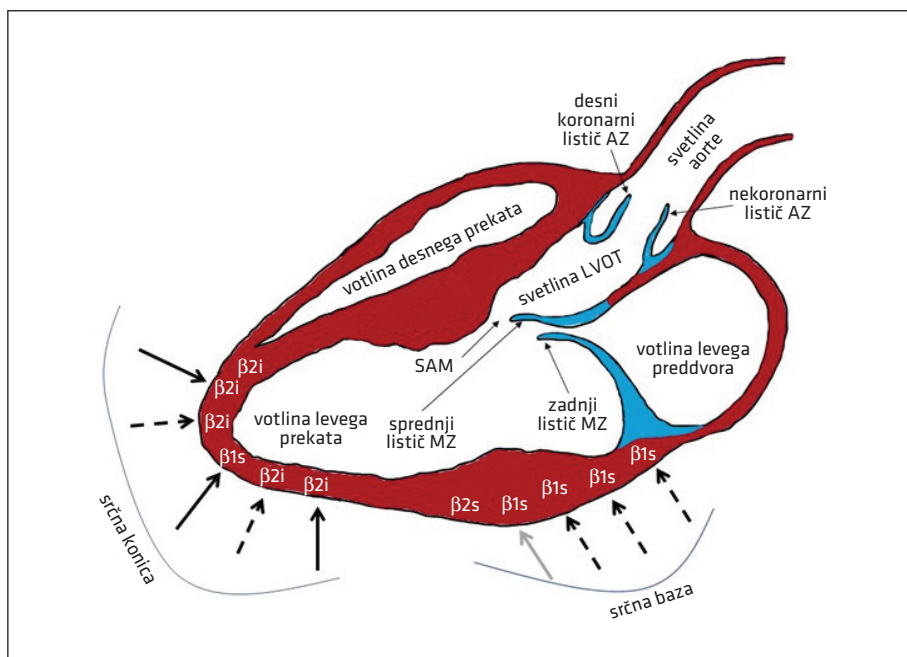


Slika 1. Shema patofiziološke povezave med osrednjim živčnim sistemom in srčno mišico pri razvoju sindroma takotsubo. Delovanje simpatičnega živčnega sistema (zeleno puščice) in delovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (modre puščice). Puščice predstavljajo vzbujajoči učinek (22). TTS – sindrom takotsubo (angl. *takotsubo syndrome*).

fat pri adrenergičnih receptorjih α_1), s tem pa stimulirajo zaporedje presnovnih reakcij, ki vplivajo na srčno-žilni sistem (23).

Učinki kateholaminov na srčno-žilni sistem se razlikujejo glede na vrsto in razporeditev adrenergičnih receptorjev. Tako se pri zdravih preiskovancih zaradi prevladujočih adrenergičnih receptorjev β_1 oz. stimulatornih adrenergičnih receptorjev

β_2 na membrani srčnomišičnih celic izražajo fiziološki učinki kateholaminov, kot so zvišanje srčne frekvenca (kronotropni učinek), povečanje krčljivosti srčne mišice (inotropni učinek) in učinkovitejša relaksacija srčne mišice (luzotropni učinek). Prav tako se zaradi prevladujočih stimulatornih adrenergičnih receptorjev β_2 na membrani endotelnih celic koronarne mikrocirkulacije



Slika 2. Shema prikazuje parasternalni vzdolžni presek srčnih votlin s priležnimi strukturami, učinke čezmernega delovanja simpatičnega živčnega sistema, noradrenalina in adrenalina na srčno mišico ter razporeditev skupin adrenergičnih receptorjev v srčni mišici. Rdeča barva prikazuje steno srčne mišice (endokard, miokard, epikard), bela barva prikazuje srčne votline oz. svetlino levega iztočnega trakta in aorte, modra barva prikazuje mitralno zaklopko oz. aortno zaklopko. Čezmerno delovanje simpatičnega živčnega sistema (prekinjene črne puščice) in noradrenalina (siva puščica) stimulira krčljivost srčne mišice prek delovanja stimulatornih adrenergičnih receptorjev β_1 in β_2 , ki so najštevilnejši na srčni bazi. Slednje je na sliki prikazano s številom ponovitev stimulatornih adrenergičnih receptorjev β_1 in β_2 . Zadebeljena stena srčne baze ponazarja povečano krčljivost bazalnih odsekov levega prekata, ki lahko skupaj s sistoličnim premikom sprednjega lističa mitralne zaklopke vodi k dinamični (vezano na sistolo) zapori levega iztočnega trakta in k šoku ob srčni odpovedi. Nasprotno predvsem presežek adrenalina (črne puščice) zavira krčljivost srčne mišice z delovanjem na zaviralne adrenergične receptorje β_2 , ki so najštevilnejši na srčni konici. Slednje ponazarja število ponovitev zaviralnih adrenergičnih receptorjev β_2 na konici levega prekata. Tanjša stena srčne konice ponazarja zmanjšano krčljivost tega dela srčne mišice. Tako večja razporeditev zaviralnih adrenergičnih receptorjev β_2 na konici levega prekata delno pojasni nastanek najpogostejše različice TTS, ki se kaže z okvaro krčljivosti konice levega prekata z bočenjem navzven v sistoli (apikalna diskinezija) (24, 25). β_{1s} - stimulatorni adrenergični receptorji β_1 , β_{2s} - stimulatorni adrenergični receptorji β_2 , β_{2i} - zaviralni adrenergični receptorji β_2 , SAM - sistolični premik sprednjega lističa mitralne zaklopke (angl. systolic anterior motion of the mitral valve), MZ - mitralna zaklopka, LVOT - iztočni trakt levega prekata (angl. left ventricular outflow tract), AZ - aortna zaklopka.

fiziološki učinki kateholaminov izrazijo kot vazodilatacija in povečanje pretoka krvi skozi srčno mišico. Opisani fiziološki učinki kateholaminov predstavljajo akutni prilagoditveni (kompenzatorni) odziv srčno-žilnega sistema na stres (telesni napor, strah, boj, beg, hipoksemija, slabokrvnost, vročinsko stanje itd.) (23).

Nasprotno presežek kateholaminov (predvsem adrenalina) pri bolnikih s TTS dodatno stimulira tiste adrenergične receptorje, ki nasprotujejo fiziološkemu učinkom kateholaminov na srčno-žilni sistem, opisanim v prejšnjem odstavku. Te adrenergične receptorje predstavljajo zaviralni adrenergični receptorji β_2 , ki so najštevilnejši pri konici levega prekata, ter adrenergični receptorji α_1 na membrani endotelne celice koronarne mikrocirkulacije. Tako se učinki presežka kateholaminov na ravni srčne mišice s stimulacijo zaviralnih adrenergičnih receptorjev β_2 izrazijo kot zmanjšanje krčljivosti srčne mišice, na ravni koronarne mikrocirkulacije s stimulacijo adrenergičnih receptorjev α_1 pa kot vazokonstrikcija in zmanjšanje pretoka krvi skozi srčno mišico. Opisani toksični učinki presežka kateholaminov tako sprožijo nastanek akutnega srčnega popuščanja. Učinke kateholaminov in razporeditev skupin adrenergičnih receptorjev v srčni mišici prikazuje slika 2 (24).

Vloga zaviralcev adrenergičnih receptorjev β pri zdravljenju bolnikov s sindromom takotsubo

Teoriji o razporeditvi adrenergičnih receptorjev na ravni srčne mišice in disfunkciji koronarne mikrocirkulacije pojasnjujeta nastanek najpogostejše različice TTS, ki se kaže z apikalno diskinezijo (12, 26, 27). Nadgradnja teh teorij predstavlja temelj nadaljnjega proučevanja zdravljenja TTS z zaviralci adrenergičnih receptorjev β (angl. *beta blockers*, BB). Čeprav je raven dokazov o ugodnem vplivu BB na preživetje bolnikov s TTS zaradi pomanjkanja velikih randomiziranih raziskav nizka, utegnejo izsled-

ki novejših, večjih, prospektivnih raziskav pokazati ugoden učinek zdravljenja z BB (zlasti z neselektivnimi) na zmanjšanje možnosti ponovitve TTS in na preživetje bolnikov po akutni fazi bolezni (7, 28). Zdravljenje z neselektivnimi BB utegne namreč ugodneje učinkovati na potek TTS v primerjavi s selektivnimi BB, saj slednji ne preprečijo vezave kateholaminov na adrenergične receptorje α_1 in tako ne zavrtajo toksičnih učinkov kateholaminov na endotelne celice v koronarni (mikro)cirkulaciji. Nekatere raziskave so celo pokazale, da utegne zdravljenje TTS s selektivnimi BB (bisoprolol, nebivolol) dodatno poslabšati okvaro koronarne mikrocirkulacije, saj kateholamini ob zasedenosti adrenergičnih receptorjev β s selektivnimi BB čezmerno učinkujejo na adrenergične receptorje α_1 (29, 30). Ob tem je treba opozoriti, da so dokazi o morebitnem boljšem izhodu zdravljenja z neselektivnimi BB v primerjavi s selektivnimi šibki, saj večinoma temeljijo na retrospektivnih in nerandomiziranih raziskavah. Kljub temu pa ti rezultati predstavljajo pomembno izhodišče za večje randomizirane in prospektivne raziskave, ki bodo natančneje opredelile vlogo BB pri zdravljenju TTS.

Vloga okvare koronarne mikrocirkulacije v patofiziologiji sindroma takotsubo

Koronarna mikrocirkulacija, ki jo sestavljajo koronarne arteriole, kapilare in venule, predstavlja pomembno podenoto srčno-žilnega sistema, ki uravnava krvni obtok srčne mišice. Osnovno delovno enoto koronarne mikrocirkulacije predstavlja endotelna celica, ki z izločanjem vazoaktivnih snovi (dušikov oksid, prostaglandini, endotelin, rastni dejavniki, interleukini itd.) uravnava pretok krvi skozi srčno mišico. Poleg tega je endotelna celica koronarne mikrocirkulacije vključena tudi v druge fiziološke procese (uravnavanje lokalne hemostaze, celjenje poškodovanega tkiva). Okvara endo-

telne celice tako vodi v okvaro koronarne mikrocirkulacije, ki predstavlja enega izmed temeljnih, a premalo upoštevanih patofizioloških mehanizmov nastanka srčnega popuščanja (31).

Pridruženo okvaro koronarne mikrocirkulacije pri bolnikih s TTS je do zdaj dokazalo več raziskav, ki so pri bolnikih pokazale podaljšan čas pretoka krvi skozi koronarno žilje v primerjavi s kontrolno skupino zdravih preiskovancev (32–34). Poleg tega rezultati posameznih raziskav kažejo pomembno večji obseg okvare koronarne mikrocirkulacije pri bolnikih s TTS v primerjavi z bolniki po infarktu srčne mišice v celotni debelini stene z uspešno ponovno vzpostavitev krvnega obtoka. Pri slednjih je okvara mikrocirkulacije pretežno omejena na povrje epikardialne koronarne arterije (področje srčne mišice, ki ustreza prekrvavitvi določene epikardialne koronarne arterije) z motnjo pretoka krvi (35). Prav tako je pri teh bolnikih zaradi prehodne popolne prekinitve pretoka krvi skozi koronarne arterije, ki povzroči nekrozo srčne mišice s povečanjem zunajceličnega prostora zaradi razpada srčnomišičnih celic, pogosto prisotnega več brazgotinskega tkiva v primerjavi z bolniki s TTS. Nižja stopnja nekroze srčne mišice pri bolnikih s TTS delno razloži pogosto nižje vrednosti troponina v akutni fazi bolezni v primerjavi z bolniki po infarktu srčne mišice v celotni debelini stene z uspešno ponovno vzpostavitev krvnega obtoka, ki imajo podobno stopnjo okvare krčljivosti levega prekata kot bolniki s TTS. Izkazalo se je tudi, da imajo bolniki s TTS v akutni fazi bolezni v primerjavi z bolniki po infarktu srčne mišice v celotni debelini stene z uspešno ponovno vzpostavitev krvnega obtoka bolj izražen edem srčne mišice ter začetno difuzno fibrozo, kar dodatno utegne podpirati teorijo o okvari koronarne mikrocirkulacije kot pomembnem temeljnem patofiziološkem mehanizmu TTS (36). Ob tem je treba opozoriti, da okvara koronarne mikro-

cirkulacije zelo verjetno ni edini razlog za edem in občasno vidno difuzno fibrozo srčne mišice. Slednji sta pokazatelja vnetja, ki je bodisi vzročno bodisi posledično povezano s TTS.

Teorija o vlogi okvare koronarne mikrocirkulacije v patofiziologiji TTS pojasni nastanek sindroma tudi pri bolnikih z neobstruktivno koronarno boleznijo, ki označuje hemodinamsko nepomembno zožitev epikardialne koronarne arterije, in pri bolnikih s sočasnim infarktom srčne mišice, ki utegne predstavljati fizični stresni sprožilca TTS (37). Tako najnovejša diagnostična merila Mednarodnega registra takotsubo ne izključujejo pridružene koronarne bolezni pri bolnikih s TTS v primerjavi z diagnostičnimi merili TTS klinike Mayo. Poleg tega okvara koronarne mikrocirkulacije pri TTS stimulira trajno vnetje srčne mišice, ki vodi h kroničnemu srčnemu popuščanju (38). Model okvare koronarne mikrocirkulacije s trajnim vnetjem srčne mišice utegne predstavljati novo tarčo za specifično zdravljenje TTS.

Vloga prekomernega delovanja simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema v patofiziologiji sindroma takotsubo

Prepoznava možganskih struktur, ki so vključene v nastanek in potek TTS, je pomembno nadgradila razumevanje bolezni tudi pri bolnikih brez jasnega stresnega sprožilca (približno 30 % vseh bolnikov s TTS) (39). Pri njih so napredne slikovne preiskave pokazale pomembne spremembe v strukturi in delovanju limbičnega sistema in možganskega debla (22). Te spremembe vključujejo zmanjšano prostornino možganske skorje v predelu cingulatnega girusa in amigdale, zmanjšanje števila internevronov med simpatičnim in parasimpatičnim avtonomnim živčnim sistemom, ki uravnava delovanje obeh vej avtonomnega živčevja, ter povečanje pretoka krvi skozi strukture

limbičnega sistema. Zlasti slednje so opazili pri bolnikih s TTS brez jasnega sprožilnega stresnega dogodka, kot tudi pri bolnikih med akutno fazo TTS in po njej. Opisane spremembe strukture in delovanja limbičnega sistema in možganskega debla so avtorji odkrili tudi pri bolnikih s pridruženno duševno motnjo (depresija, anksiozna motnja itd.), kar utegne delno pojasniti tako večjo pogostost TTS pri bolnikih s pridruženno duševno motnjo kot tudi nastanek sindroma pri bolnikih brez pridruženega jasnega sprožilnega stresnega dogodka (18, 40). Na podlagi tega je bila oblikovana hipoteza, da utegne TTS v osnovi predstavljati bolezen osrednjega živčnega sistema, ki se lahko kaže z značilnim vzorcem motenj krčenja levega prekata.

Hipoteza o prekomernem delovanju simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema, ki vključuje limbični sistem in možgansko deblo, je osnovala idejo o uravnavanju avtonomnega živčevja z nekaterimi neselektivnimi BB (propranolol), ki prehajajo krvno-možgansko pregrado (30). Slednje tako utegne predstavljati pomembno tarčo zdravljenja TTS.

Vloga presnovnih sprememb na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja v patofiziologiji sindroma takotsubo

Podaljšano okrevanje krčljivosti srčne mišice zaradi prehodne motnje prekrvavitve srčne mišice v akutni fazi TTS pojasnjujemo s teorijo o otrpli (angl. *stunned*) in speči (angl. *hibernating*) srčni mišici, ki izvira iz osemdesetih let prejšnjega stoletja (41). Ta teorija razloži značilne prehodne presnovne spremembe na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja, ki vključujejo zmanjšanje β -oksidacije maščobnih kislin zaradi okvare mitohondrijev ob prehodni motnji prekrvavitve srčne mišice in povečanje glikolize v citosolu zaradi odpovedi aerobne presnove. Tako porušeno

razmerje med aerobno in anaerobno presnovo ter nizek izkoristek ATP iz glukoze ob okvari mitohondrijev vodi k izčrpanju celičnih zalog energetske bogatih fosfatnih molekul (znižano razmerje med kreatin fosfatom in ATP), kar poslabša okvaro oz. podaljša okrevanje krčljivosti srčne mišice. Poleg motenj v energetski presnovi okvaro krčljivosti srčne mišice in koronarne mikrocirkulacije dodatno poslabšajo še motnje v presnovi kalcija in nastanek kisikovih prostih radikalov (42).

Novejši podatki kažejo, da opisane presnovne spremembe vztrajajo pri pomembnem deležu bolnikov s TTS tudi po akutni fazi bolezni, ko krčljivost srčne mišice popolnoma okreva (8). Opisani model trajnih presnovnih sprememb na ravni srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja deloma lahko razloži nastanek kroničnega srčnega popuščanja pri bolnikih s TTS.

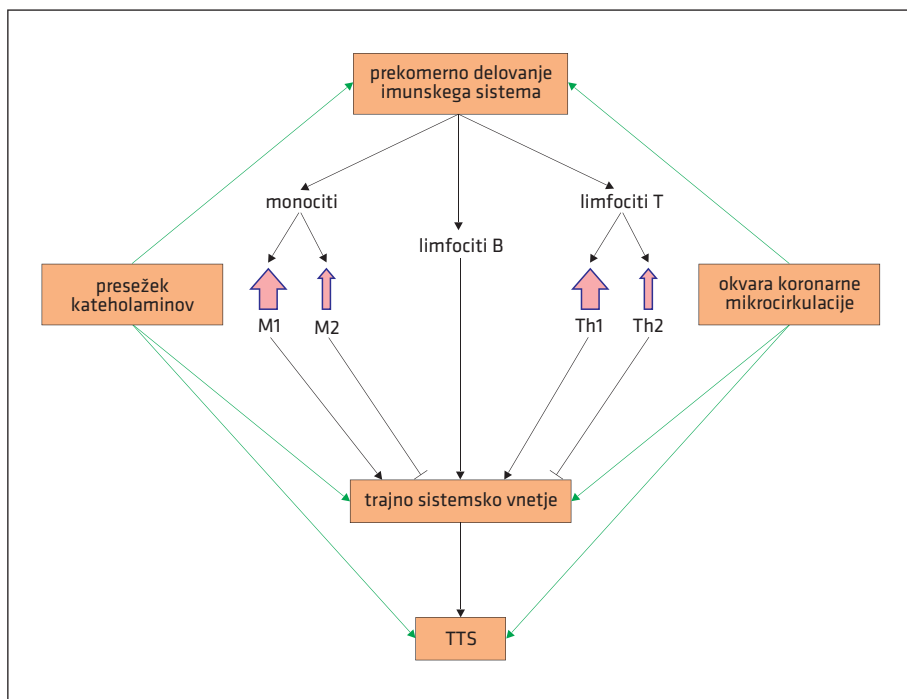
Vloga trajnega systemskega vnetja v patofiziologiji sindroma takotsubo

Prva ideja o vključenosti systemskega vnetnega odziva v patofiziologijo TTS se je pojavila že leta 2005, ko so Sato in sodelavci opisali primer bolnika s TTS in pridruženim mikroskopskim poliangiitisom. Slednji predstavlja redek nekrotizirajoč vaskulitis malih žil, ki ga povzročajo protitelesa proti citoplazmi nevtrofilcev (43). Hipotezo o povezanosti systemskega vnetja z nastankom bolezni so podprli izsledki raziskav, ki so pokazali večjo pogostost TTS pri bolnikih s pridruženimi systemskimi vnetnimi boleznimi, kot so sepsa, anafilaksija, sindrom Kounis, hemofagocitna limfohistiocitoza itd. (44). Poleg tega so raziskovalci poročali o systemskem vnetju pri pomembnem deležu bolnikov s TTS tako v akutni fazi kot tudi po več mesecih od začetka bolezni (38). Trajno systemsko vnetje, ki se kaže s povišanjem serumske koncentracije interleukina 6 in dejavnika tumorske nekroze α ter z znižanjem serumske koncentracije

monocitov s površinskim označevalcem pripadnosti 14 in 16, vodi k počasnejšemu okrevanju krčljivosti srčne mišice in k nastanku kroničnega srčnega popuščanja (38, 45).

Danes vemo, da v akutni fazi sindroma (do 72 ur od nastanka bolezni) vnetje srčne mišice stimulirajo predvsem nevtrofilni granulociti. Te nato nadomestijo monociti

tipa 1 (M1), ki vzdržujejo vnetje v srčni mišici. Protiutež M1 predstavljajo monociti tipa 2 (M2), ki zavirajo vnetje in pospešijo celjenje okvarjene srčne mišice. Motnje v uravnavanju imunskega sistema s porušenim razmerjem med M1 in M2 tako lahko vodijo k trajnemu vnetju in edemu srčne mišice ter h kroničnemu srčnemu



Slika 3. Prikaz mehanizmov nastanka trajnega sistema vnetja v patofiziologiji TTS. Presežek kateholaminov in okvara koronarne mikrocirkulacije stimulirata čezmerno delovanje imunskega sistema in sistemski vnetni odziv oz. povzročita trajno sistemsko vnetje zaradi neposredne okvare srčnomišičnih celic in zmanjšane sposobnosti celjenja srčnomišičnega tkiva. Zelene puščice ponazarjajo stimulatorne učinke presežka kateholaminov in okvare koronarne mikrocirkulacije na imunski sistem in sistemsko vnetje ter tako na nastanek TTS. Ob čezmernem delovanju imunskega sistema se v srčni mišici kopičijo predvsem monociti tipa 1, limfociti B in celice pomagalke T tipa 1, ki stimulirajo trajno sistemsko vnetje (čezmerno kopičenje monocitov tipa 1 in celic pomagalke T tipa 1 ponazarja zadebeljena rožnata puščica, ki kaže navzgor). V manjši meri čezmerno delovanje imunskega sistema stimulira tudi delitev monocitov tipa 2 in celic pomagalke T tipa 2, ki zavirajo vnetje (nižjo stopnjo delitve monocitov tipa 2 in celic pomagalke T tipa 2 ponazarjajo tanjše rožnate puščice, ki kažejo navzgor). Črne puščice ponazarjajo vzbujajoči učinek čezmernega delovanja imunskega sistema na trajno sistemsko vnetje in tako na nastanek TTS. Debelejše črne puščice ponazarjajo močnejši učinek čezmernega delovanja imunskega sistema, tanjše črne črte z zaporo na konici pa ponazarjajo zaviralni učinek imunskih celic na vnetje. Zaradi odpovedi zaviralnih mehanizmov imunskega sistema, ki vključujejo monocite tipa 2 in celice pomagalke T tipa 2, nastopi trajno sistemsko vnetje, ki dodatno poslabša okvaro krčljivosti srčne mišice. Vse to vodi h kroničnemu srčnemu popuščanju (45). M1 – monociti tipa 1, M2 – monociti tipa 2, Th1 – celice pomagalke T tipa 1 (angl. *type 1 T helper cells*), Th2 – celice pomagalke T tipa 2 (angl. *type 2 T helper cells*), TTS – sindrom takotsubo (angl. *takotsubo syndrome*).

popuščanju. Hipotezo o trajnem vnetju srčne mišice zaradi čezmernega avtoimunskega odziva na antigene srčnomišičnih celic in endotelnih celic koronarnega žilja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem zaradi TTS potrjujejo izsledki novejših raziskav, ki so dokazale prisotnost M1 v srčni mišici tudi več mesecev po akutni fazi TTS (45).

Primeri TTS so bili opisani tudi pri bolnikih, ki so prejeli cepivo proti respiratornim virusom ali imunomodulacijsko zdravljenje zaradi onkoloških bolezni, kar lahko kaže tudi na pomembno vlogo celic pomagalk T tipa 1 v patofiziologiji TTS (26, 46, 47). Pregled mehanizmov sistemskega vnetja v patofiziologiji TTS prikazuje slika 3 (45).

Čezmeren avtoimunski odziv na poškodbo srčne mišice v patofiziologiji TTS utegne predstavljati pomembno izhodišče za proučevanje genetskih dejavnikov, ki so vključeni v uravnavanje imunskega sistema, in tudi morebitno novo tarčo za specifično zdravljenje TTS.

Vloga genetskih in epigenetskih dejavnikov v patofiziologiji sindroma takotsubo

Pomembno vlogo v patofiziologiji TTS zelo verjetno igrajo tudi genetski dejavniki, vključno s polimorfizmom genov za adrenergične receptorje (gen za adrenergični receptor $\beta 1$), beljakovine G (gen za z beljakovino G sklopljeno receptorsko kinazo) in beljakovine, ki so vključene v uravnavanje celične delitve (gen za beljakovino B-celični limfom tipa 2 sklopljena beljakovina proti apoptozi tipa 3) (19, 48). Posledica tega so različne stopnje delovanja adrenergičnih receptorjev in afinitete za kateholamine pri bolnikih s TTS, kar delno razloži večjo dovzetnost nekaterih posameznikov za nastanek ali ponovitev bolezni in večjo pogostost sindroma znotraj posameznih družin (49). V patofiziologiji TTS utegnejo pomembno vlogo igrati tudi

geni, ki so vključeni v uravnavanje imunskega sistema in avtonomnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema, ter geni encimov, ki katalizirajo energetsko-presnovne reakcije na ravni srčnomišičnih in endotelnih celic koronarnega žilja (8, 18, 40, 45). Na izražanje genov, vključenih v patofiziologijo TTS, vplivajo tudi številni epigenetski dejavniki, med katerimi so v zadnjih letih raziskovalci največ pozornosti posvetili proučevanju mikro-RNA (miR-16, miR-26a idr.) (50). Ta utegne v prihodnje predstavljati pomembno tarčo za specifično zdravljenje TTS.

PRIHODNOST ZDRAVLJENJA SINDROMA TAKOTSUBO

Čeprav jasnih priporočil, ki bi poenotila obravnavo bolnikov s TTS, še nimamo, je v zadnjem desetletju naše razumevanje patofizioloških mehanizmov tega sindroma pomembno napredovalo. Boljše poznavanje patofiziologije TTS utegne opredeliti nove tarče zdravljenja tega sindroma, vključno z zdravljenjem okvare koronarne mikrocirkulacije, zaviranjem čezmerne aktivacije simpatičnega živčevja na ravni osrednjega živčnega sistema in zaviranjem trajnega sistemskega vnetja zaradi čezmernega avtoimunskega odziva na poškodbo srčne mišice, z uravnavanjem energetske presnove na ravni srčnomišičnih in endotelnih celic koronarnega žilja ter navsezadnje z uporabo molekularne medicine z gensko tehnologijo (50).

ZAKLJUČEK

Kljub nadgradnji razumevanja patofiziologije TTS nastanek in potek bolezni še vedno nista popolnoma razjasnjena. Novi vidiki v razumevanju patofizioloških mehanizmov tega sindroma utegnejo predstavljati pomembno izhodišče za proučevanje novih možnosti zgodnje diagnostike in posamezniku prilagojenega zdravljenja bolnikov s TTS, tako v akutni kot v kronični fazi bolezni.

LITERATURA

1. Assad J, Femia G, Pender P, et al. Takotsubo syndrome: A review of presentation, diagnosis and management. *Clin Med Insights Cardiol.* 2022; 16: 11795468211065782.
2. Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: An analysis from a multi-center, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014; 83 (3): 343–8.
3. Chockalingam A. Stress cardiomyopathy of the critically ill: Spectrum of secondary, global, probable and subclinical forms. *Indian Heart J.* 2018; 70 (1): 177–84.
4. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, et al. Long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72 (8): 874–82.
5. Redfors B, Jha S, Thorleifsson S, et al. Short- and long-term clinical outcomes for patients with takotsubo syndrome and patients with myocardial infarction: A report from the Swedish coronary angiography and angioplasty registry. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (17): e017290.
6. Looi JL, Verryt T, McLeod P, et al. Type of stressor and medium-term outcomes after takotsubo syndrome: What becomes of the broken hearted? (ANZACS-Q159). *Heart Lung Circ.* 2022; 31 (4): 499–507.
7. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria and pathophysiology. *Eur Heart J.* 2018; 39 (22): 2032–46.
8. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, et al. Persistent long-term structural, functional, and metabolic changes after stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation.* 2018; 137 (10): 1039–48.
9. Singh T, Khan H, Gamble DT, et al. Takotsubo syndrome: Pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications. *Circulation.* 2022; 145 (13): 1002–19.
10. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: A syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol.* 2012; 32 (5): 847–57.
11. Kume T, Kawamoto T, Okura H, et al. Local release of catecholamines from the hearts of patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J.* 2008; 72 (1): 106–8.
12. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: A new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation.* 2012; 126 (6): 697–706.
13. Möller C, Stiermaier T, Meusel M, et al. Microcirculation in patients with takotsubo syndrome—the prospective circus-tts study. *J Clin Med.* 2021; 10 (10): 2127.
14. Kuo BT, Choubey R, Novaro GM. Reduced estrogen in menopause may predispose women to takotsubo cardiomyopathy. *Gend Med.* 2010; 7 (1): 71–7.
15. Haghi D, Suselbeck T, Wolpert C. Severe multivessel coronary vasospasm and left ventricular ballooning syndrome. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2 (3): 268–9.
16. Ibanez B, Choi BG, Navarro F, et al. Tako-tsubo syndrome: A form of spontaneous aborted myocardial infarction? *Eur Heart J.* 2006; 27 (12): 1509–10.
17. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart.* 1997; 78 (5): 509–11.
18. Templin C, Hänggi J, Klein C, et al. Altered limbic and autonomic processing support brain-heart axis in takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2019; 40 (15): 1183–7.
19. Ferradini V, Vacca D, Belmonte B, et al. Genetic and epigenetic factors of takotsubo syndrome: A systematic review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (18): 9875.
20. Guglin M, Novotorova I. Neurogenic stunned myocardium and takotsubo cardiomyopathy are the same syndrome: A pooled analysis. *Congest Heart Fail.* 2011; 17 (3): 127–32.
21. Scally C, Abbas H, Ahearn T, et al. Myocardial and systemic inflammation in acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *Circulation.* 2019; 139 (13): 1581–92.
22. Wang X, Pei J, Hu X. The brain-heart connection in takotsubo syndrome: The central nervous system, sympathetic nervous system, and catecholamine overload. *Cardiol Res Pract.* 2020; 2020: 4150291.
23. De Lucia C, Eguchi A, Koch WJ. New insights in cardiac β -adrenergic signaling during heart failure and aging. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 904.
24. Rosu RO, Lupsor A, Necula A, et al. Anatomical – MRI correlations in adults and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Diagnostics.* 2022; 12 (2): 489.
25. Venkatesan S. Crazy concepts in STEMI: Intrinsic takotsubo effect! [Internet]. [place unknown]: S. Venkatesan; 2012 Jun 24 [citrano 2022 Apr 29]. Dosegljivo na: <https://drsvenkatesan.com/tag/unexplained-wall-motion-defect-in-stemi/>

26. Lyon AR, Citro R, Schneider B, et al. Pathophysiology of takotsubo syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77 (7): 902–21.
27. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, et al. Enhanced NO signaling in patients with takotsubo cardiomyopathy: Short-term pain, long-term gain? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013; 27 (6): 541–7.
28. Silveiro A, Parodi G, Scudiero F, et al. Beta-blockers are associated with better long-term survival in patients with Takotsubo syndrome. *Heart.* 2022; 108 (17): 1369–76.
29. Aimo A, Pelliccia F, Panichella G, et al. Indications of beta-adrenoceptor blockers in takotsubo syndrome and theoretical reasons to prefer agents with vasodilating activity. *Int J Cardiol.* 2021; 333: 45–50.
30. Madias JE. Metoprolol, propranolol, carvedilol, or labetalol for patients with takotsubo syndrome? *Clin Auton Res.* 2018; 28 (1): 131–2.
31. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 2015; 7 (11): 719–41.
32. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Prevalence of incidental coronary artery disease in tako-tsubo cardiomyopathy. *Coron Artery Dis.* 2009; 20 (3): 214–8.
33. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary microcirculation in patients with takotsubo-like left ventricular dysfunction. *Circ J.* 2005; 69 (8): 934–9.
34. Elesber A, Lerman A, Bybee KA, et al. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J.* 2006; 152 (3): 469.e9–13.
35. De Caterina AR, Leone AM, Galiuto L, et al. Angiographic assessment of myocardial perfusion in takotsubo syndrome. *Int J Cardiol.* 2013; 168 (5): 4717–22.
36. Arcari L, Camastra G, Ciolina F, et al. Myocardial edema, interstitial expansion and clinical correlates in takotsubo syndrome: A cardiac magnetic resonance tissue mapping study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; 22 (2): jeab090.029.
37. Sharkey SW, Kalra A, Henry TD, et al. Coexistence of acute takotsubo syndrome and acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020; 96 (4): 825–9.
38. Yalta K, Yetkin E, Yalta T. Systemic inflammation in patients with takotsubo syndrome: A review of mechanistic and clinical implications. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021; 91 (2): 208–17.
39. Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res.* 2018; 28 (1): 53–65.
40. Hiestand T, Hänggi J, Klein C, et al. Takotsubo syndrome associated with structural brain alterations of the limbic system. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (7): 809–11.
41. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation.* 1982; 66 (6): 1146–9.
42. Guaricci AI, Bulzis G, Pontone G, et al. Current interpretation of myocardial stunning. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28 (4): 263–71.
43. Sato T, Hagiwara K, Nishikido A, et al. Takotsubo (ampulla-shaped) cardiomyopathy associated with microscopic polyangiitis. *Intern Med.* 2005; 44 (3): 251–5.
44. 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 (1): 296–302.
45. Wilson HM, Cheyne L, Brown PA, et al. Characterization of the myocardial inflammatory response in acute stress-induced (takotsubo) cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci.* 2018; 3 (6): 766–78.
46. Li P, Li C, Teng C, et al. Vaccination-induced takotsubo syndrome: A systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81 (8): 575.
47. Coen M, Rigamonti F, Roth A, et al. Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy, a case report and a review of the literature. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1): 394.
48. Borchert T, Hübscher D, Guessoum CI, et al. Catecholamine-dependent α -adrenergic signaling in a pluripotent stem cell model of takotsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (8): 975–91.
49. Ikutomi M, Yamasaki M, Matsusita M, et al. Takotsubo cardiomyopathy in siblings. *Heart Vessels.* 2014; 29 (1): 119–22.
50. Couch LS, Fiedler J, Chick G, et al. Circulating microRNAs predispose to takotsubo syndrome following high-dose adrenaline exposure. *Cardiovasc Res.* 2022; 118 (7): 1758–70.