

Takotsubo syndrom a centrální nervová soustava

prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D., MUDr. Karolína Poledníková

Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Takotsubo syndrom je definován jako syndrom akutního srdečního selhání, který se klinicky velmi často projevuje jako akutní koronární syndrom. Charakteristickým klinickým znakem je přechodná dysfunkce levé komory srdeční. Spouštějícími faktory jsou relativně často akutní neurologická onemocnění, a tak se předpokládá, že v patofyziologii hraje významnou roli právě centrální nervová soustava. Tento přehledový článek si klade za cíl představit základní informace o takotsubo syndromu se zaměřením na velmi pravděpodobné patofyziologické mechanismy v ose mozek–srdce.

Klíčová slova: takotsubo syndrom, centrální nervová soustava, patofyziologie, osa mozek–srdce.

Takotsubo syndrome and central nervous system

Takotsubo syndrome is defined as a syndrome of acute heart failure that is very often manifested clinically as acute coronary syndrome. Transient left ventricular dysfunction is a characteristic clinical feature. Acute neurological diseases are relatively frequently the triggering factors; thus, it is assumed that it is the central nervous system that plays a significant role in the pathophysiology. The review article aims to provide basic information on Takotsubo syndrome with a focus on the very likely pathophysiological mechanisms in the brain–heart axis.

Key words: Takotsubo syndrome, central nervous system, pathophysiology, brain–heart axis.

Úvod

Prevalence Takotsubo syndromu (TTS) činí přibližně 1–4 % případů mezi všemi akutními koronárními syndromy. Typicky je charakterizovaný regionální přechodnou poruchou kinetiky levé komory srdeční, která neodpovídá anatomii koronárního zásobení myokardu. Tzn. rozsah postižení levé komory srdeční není vysvětlitelný možnou přechodnou poruchou krevního zásobení některé z koronárních tepen. Nejčastějšími projevy tohoto syndromu jsou bolest na hrudi a/nebo dušnost, závažné formy mohou být až kardiogenní šok nebo maligní arytmie/srdeční zástava. Navzdory pokroku v chápání tohoto stavu od jeho prvního popisu v roce 1990 zůstává stále mnoho otázek týkajících se pochopení základních patofyziologických mechanismů. Jednu z důležitých rolí v etiopatogenetických

a patofyziologických mechanismech má velmi pravděpodobně centrální nervová soustava. To potvrzuje i fakt, že se TTS velmi často vyskytne u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním.

Spouštěcí faktory

Mezi hlavní klinické spouštěcí faktory patří emoční stres, akutní nekardiální postižení označované pojmem fyzikální stres a u zhruba čtvrtiny nemocných není jasně zjištělá klinická vyvolávající příčina. V současné době při rozšířeném povědomí o tomto onemocnění, dobré mezioborové spolupráci a zlepšení diagnostiky jsou fyzikální příčiny s akutním nekardiálním onemocněním nejčastějšími spouštěcími faktory TTS (Templin et al., 2015; Biso et al., 2017). Mezi hlavní spouštěcí faktory

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(5):348–350

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.007>

Článek přijat redakcí: 26. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 1. 2024

prof. MUDr. Petr Toušek, Ph.D.

petr.tousek@fnkv.cz

TTS patří akutní neurologické (hemorhagická, méně často ischemická cévní mozková příhoda) nebo psychiatrické onemocnění, dále dekompenzace plicního onemocnění (astma, chronická obstrukční plicní nemoc), infekce, zlomeniny, perioperační období, nádorová onemocnění nebo imunopatologická onemocnění včetně alergických a hypersenzitivních reakcí (Templin et al., 2015). Tyto klinické situace vyvolané akutním neurologickým onemocněním jsou někdy označovány jako „neurogenic stunned myocardium“ (Biso et al., 2017).

Klinický obraz a diagnostika

Pacienti mohou mít řadu příznaků, které napodobují akutní koronární syndrom (AKS), nejčastěji bolest na hrudi a/nebo dušnost (Templin et al., 2015; Poledníková et al., 2023). Mezi příznaky mohou patřit také palpitace a synkopa. Vzácně může být TTS diagnostikován náhodně u pacientů s nekar-diálními akutním onemocněním bez hlavních kardiálních symptomů na základě abnormální EKG a zvýšení troponinu. V laboratorních hodnotách jsou typickým znakem mírně až středně zvýšené hodnoty troponinu s vysokými hladinami natriuretických peptidů (Ghardi et al., 2018). Vzhledem ke značnému překrývání příznaků a symptomů s AKS je TTS často diagnostikován v katetrizační laboratoři poté, co invazivní koronarografie vyloučí přítomnost koronárního poškození, které by vysvětlovalo regionální poruchu kontraktility. Podle obrazu na ventrikulografii a dle lokalizace regionální poruchy kinetiky existují různé podtypy TTS: apikální (nejčastější, cca 80–85 %), midventrikulární (druhá nejčastější), fokální a bazální. Pravá komora může být také poškozena až u třetiny pacientů s TTS a vzácně může být jedinou poškozenou komorou myokardu. V minulosti bylo navrženo již mnoho diagnostických kritérií TTS. V současné době jsou uznávána mezinárodní diagnostická kritéria (InterTAK), která byla vypracována mezinárodními odborníky s cílem poskytnout všeobecně přijímaná diagnostická kritéria (Tab. 1) (Ghardi et al., 2018). Pro rychlé odhadnutí pravděpodobnosti TTS a rozlišení mezi TTS a akutním koronárním syndromem lze také použít skóre zahrnujících sedm klinických parametrů (včetně zhodnocení neurolo-

Tab. 1. Mezinárodní diagnostická kritéria (InterTAK Diagnostic Criteria)

1	Echokardiografický nále	Pacienti vykazují přechodnou dysfunkci levé komory srdeční (hypokineza, akineza nebo dyskineza) prezentující se jako apikální „ballooning“ nebo midventrikulární, bazální nebo fokální porucha kinetiky. Současné může být poškození pravé komory srdeční.
2	Spouštěcí faktor	Takotsubo syndromu (TTS) může předcházet emoční, fyzický nebo kombinovaný spouštěcí faktor, ale není to podmínka.
3	Nové spouštěcí mechanismy	Neurologické poškození (např. subarachnoidální krvácení, cévní mozková příhoda nebo epilepsie) stejně jako feochromocytom mohou sloužit jako spouštěcí faktor pro TTS.
4	EKG změny	Většinou jsou přítomny nové EKG nálezy (elevace ST-segmentu, deprese ST-segmentu, inverze T vlny, prodloužení QTc), ale je popsáno několik vzácných případů bez EKG změn.
5	Laboratorní hodnoty	Hladina kardiálních biomarkerů (troponin, kreatin-kináza) je ve většině případů středně zvýšená, významná elevace je typická u natriuretických peptidů.
6	Současné poškození koronárních tepen	Významné poškození koronárních tepen není kontraindikace u TTS.
7	Vyloučení infekční myokarditidy	Pacienti s TTS nesmí mít žádný průkaz infekční myokarditidy.
8	Epidemiologie	Ovlivněny jsou především ženy po menopauze.

gického a psychiatrického onemocnění) a EKG (Ghardi et al., 2017).

Role centrální nervové soustavy

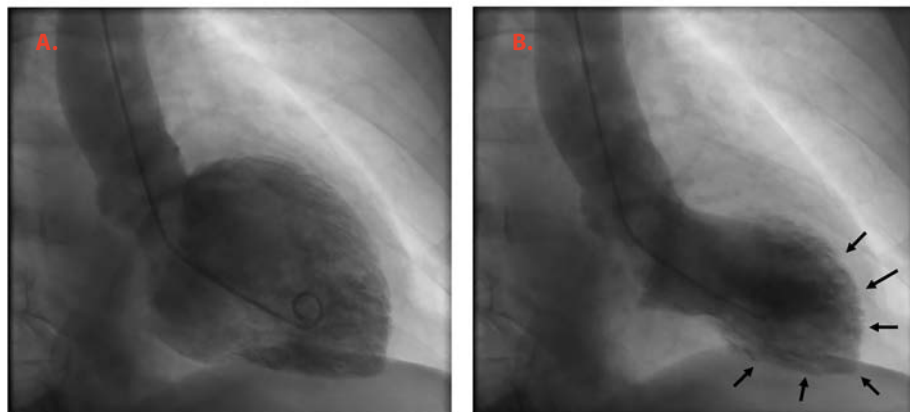
Ačkoli byly vysloveny různé hypotézy patofyziologických příčin TTS, hlavní nebo základní mechanismy jsou stále nejasné. Mezi velmi pravděpodobné mechanismy patří nadměrná stimulace sympatického nervového systému (SNS), zvýšená sekrece a hladina katecholaminů s modulací adrenergických receptorů v myokardu, koronární epikardiální nebo mikrovaskulární koronární dysfunkce nebo spazmy, hormonální změny a genetické predispozice. Důležitým faktorem v rozvoji TTS se také jeví strukturální nebo funkční změny centrálního nervového systému (CNS). Spojení mozek–srdce bylo známo již od popisu Cushingova reflexu na počátku 20. století. V 50. letech 20. století studie uváděly elektrokardiografické (EKG) abnormality napodobující akutní koronární syndromy u pacientů se subarachnoidálním krvácením (Burch, Meyers et al., 1954). Dále se v tomto článku zaměříme především na patofyziologické aspekty z oblasti centrální nervové soustavy.

Nadměrná stimulace sympatického nervového systému

Stimulace SNS je základem společné cesty v patogenezi TTS. Potvrzení neoficiálních důkazů o souvislosti mezi fyzickými nebo psychickými stresory se zvýšenou aktivitou SNS a TTS představují práce, kdy lze onemocnění vyvolat po intravenózním podání katechola-

minů nebo β -agonistů na lidských a zvířecích modelech (Abraham et al., 2009; Paur et al., 2012). Primární endokrinní poruchy, včetně feochromocytomů a paragangliomů, které vedou k periodickému nadměrnému uvolňování katecholaminů a následné nadměrné aktivaci SNS, mohou rovněž vyvolat fenokopii TTS, což dále podporuje koncept nadměrné stimulace SNS jako hlavního mechanismu. Variabilita srdeční frekvence, náhradní ukazatel autonomního tonu, je během akutní fáze TTS výrazně snížena a v subakutní fázi se pomalu obnovuje a normalizuje se do 3 měsíců (Ortak et al., 2009). Tento jev naznačuje výraznou aktivaci SNS se současnou srdeční parasympatickou depresí během akutní fáze a obnovou autonomní modulace v průběhu času. Podle studií s použitím radionuklidů se zdá, že hlavní změny ve vyplavování katecholaminů jsou dány funkčními změnami na úrovni centrální neurotransmise. Zkušenost s fyzickým nebo emočním stresem je však v životě poměrně častá a nadměrná stimulace SNS sama o sobě nevysvětluje, proč se TTS vyvine pouze u relativně malého počtu jedinců vystavených takovým stresorům. Podobně, ačkoli endokrinní poruchy, jako je feochromocytom, jsou vzácné, samotný TTS se v této populaci vyskytuje zřídka, a to navzdory periodickému nárůstu katecholaminů. Tato pozorování naznačují, že někteří jedinci mohou mít zvláštní predispozici k rozvoji TTS v souvislosti s nárůstem katecholaminů a že k tomu musí přispívat i jiné patofyziologické mechanismy.

Obr. 1. TTS Apikální forma



Osa mozek–srdce

Psychiatrické nebo neurologické poruchy jsou velmi časté u pacientů s TTS a přítomnost těchto komorbidit je nezávisle spojena s recidivou TTS (Templin et al., 2015; Kato et al., 2019). Depresivní jedinci mohou mít zhoršené zpětné vychytávání noradrenalinu v CNS a častěji užívají inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, které ovlivňují lokální zpětné vychytávání noradrenalinu ze synaptické štěrby, čímž zvyšují lokální hladiny katecholaminů (Kato et al., 2019). To může přispívat ke zvýšené náchylnosti k omrácení myokardu a poruše kontraktility u těchto pacientů.

Mozková autonomní centra zpracovávají aktivaci sympatiku (Ulrich-Lai et Herman, 2009). Emocionální nebo fyzický stres aktivuje specifické mozkové oblasti včetně amygdaly, hypotalamu a cingulárního gyru, který zase inervuje locus coeruleus (hlavní místo syntézy noradrenalinu v mozku). Aktivace těchto oblastí CNS prostřednictvím noradrenergických neuronů dále stimu-

luje osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny a vede ke zvýšené sekreci noradrenalinu z dřene nadledvin. To následně usnadňuje vyšší hladiny cirkulujících katecholaminů při stresu. Důkazem důležité role CNS při TTS je zvýšený průtok krve mozkem ve specifických oblastech s regionální mozkovou aktivací. To dokládá zobrazení SPECT v akutní fázi TTS, které prokazuje zvýšený průtok krve mozkem v hipokampu, bazálních gangliích a mozkovém kmeni a snížení v prefrontální kůře (Suzuki et al., 2014). Poškození limbického systému nebo insulární kůry při akutní ischemické cévní mozkové příhodě bylo spojeno se vznikem TTS (Yoshimura et al., 2008). Práce s ^{18}F -FDG pozitronová emisní tomografie zjistila vyšší aktivitu amygdaly u pacientů s TTS. Tato zvýšená aktivita amygdal může být rizikovým faktorem pro rozvoj TTS u náchylných jedinců tím, že potencuje neurohormonální a fyziologické účinky stresorů (Radfar et al., 2021). Studie rovněž prokázaly morfologické rozdíly v magnetické rezonanci mozku se sníženou tloušťkou anteroventrální

insulární a cingulární kůry, objemem šedé hmoty amygdaly a sníženou strukturální konektivitou v limbickém systému u pacientů s TTS ve srovnání s kontrolami (Dichtl et al., 2021). Tyto anatomické rozdíly jsou důležité vzhledem k úloze limbického systému při zpracování emocí prostřednictvím autonomního nervového systému a mohou vést ke změně nervové signalizaci.

Souhrnně lze říci, že strukturální anatomické abnormality spolu s funkčními regionálními změnami mozkové perfuze a metabolismu hrají u TTS důležitou roli. Tato komplexní souhra mezi limbickým systémem, locus coeruleus a osou nadledvinek vede k neurofyziologickým změnám, abnormálnímu zpracování podnětů a hormonálním změnám, které mohou mít za následek vznik TTS.

Závěr

Takotsubo syndrom je akutní onemocnění s klinickými projevy kardiálního poškození. Velmi často se vyskytuje u pacientů s neuropsychiatrickým onemocněním a vliv osy mozek–srdce se zdá být velmi významný v patofyziologickém mechanismu. Fyzické nebo emocionální stresory pravděpodobně vyvolávají prostřednictvím amygdaly a hipokampu centrální neurohumorální aktivaci s lokální a systémovou sekrecí nadměrného množství katecholaminů a dalších neurohormonů, které působí na myokard prostřednictvím metabolických změn, změněné buněčné signalizace a endoteliální dysfunkce. Je zapotřebí dalšího výzkumu, abychom pochopili, jak se tyto různé komplexní mechanismy vzájemně ovlivňují, aby vyvolaly fenotyp TTS.

LITERATURA

1. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1320–1325.
2. Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD. Psychophysiological mechanisms in panic disorder: a correlative analysis of noradrenaline spillover, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables. *Psychosom Med*. 2006;68:8–16.
3. Biso S, Wongrakpanich S, Agrawal A, et al. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2017;2017:5842182.
4. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Takotsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol*. 2008;15:65–72.
5. Burch GE, Meyers R, Abildskov JA. A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation*. 1954;9(5):719–723.
6. Dichtl W, Tuovinen N, Barbieri F, et al. Functional neuroimaging in the acute phase of Takotsubo syndrome: volumetric and functional changes of the right insular cortex. *Clin Res Car*
7. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, et al. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1036–1042.
8. 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;39:2032–2046.
9. Kato K, Di Vece D, Cammann VL, et al. InterTAK Co-investigators. Takotsubo recurrence: morphological types and triggers and identification of risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:982–984.
10. Ortak J, Khattab K, Barantke M, et al. Evolution of cardiac autonomic nervous activity indices in patients presenting with transient left ventricular apical ballooning. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32(Suppl. 1):S21–S25.
11. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a beta2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 2012;126:697–706.
12. Poledníková K, Kozel M, Línková H, et al. Triggers, characteristics, and hospital outcome of patients with Takotsubo syndrome: 10 years experience in a large university hospital centre. *Eur Heart J Supplements*. 2023;25:E10–E16.
13. Radfar A, Abohashem S, Osborne MT, et al. Stress-associated neurobiological activity associates with the risk for and timing of subsequent Takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 2021;42:1898–1908.
14. Suzuki H, Matsumoto Y, Kaneta T, et al. Evidence for brain activation in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Circ J*. 2014;78:256–258.
15. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373:929–938.
16. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10:397–409.
17. Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2008;64:547–554.