

# L'alternanza dell'onda T: un nuovo metodo per individuare i pazienti a rischio di tachiaritmie ventricolari maligne

Roberto F.E. Pedretti, Simona Sarzi Braga, Antonio Laporta, Raffaella Vaninetti, Anna Picozzi, Gaia Cattadori, Daniele Marangoni\*

Divisione di Cardiologia, Fondazione S. Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico, Tradate (VA), \*Scuola di Specializzazione in Cardiologia, Università degli Studi, Verona

## Key words:

Arrhythmias, ventricular;  
Cardiac arrest;  
Electrocardiogram;  
Electrophysiology.

T wave alternans (TWA) is a change, in the microvolt range, of T wave amplitude on ABABAB sequence. TWA depends on heart rate, being optimally analyzed at a target frequency of 110 b/min. Initial studies used atrial pacing to reach the target frequency and reported a sensitivity and specificity of 89% for TWA in predicting tachyarrhythmic events. Subsequently, similar results were obtained using ergometric test to reach the target frequency, a less invasive and more "physiologic" approach to increase heart rate.

This method became therefore the elective system to increase heart rate in order to evaluate the presence of TWA by means of spectral analysis. At present, various groups of high arrhythmic risk patients have been evaluated, including those with a recent myocardial infarction, congestive heart failure, implantable cardiac defibrillator and clinical indication to programmed ventricular stimulation. In all clinical conditions analyzed, TWA analysis demonstrated a good diagnostic accuracy, suggesting a possible clinical use of the test in these settings.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (2): 170-177)

© 2002 CEPI Srl

La stesura del presente manoscritto è stata in parte supportata da fondi del Ministero della Sanità per la ricerca corrente.

Ricevuto il 12 settembre 2001; nuova stesura il 12 dicembre 2001; accettato il 17 dicembre 2001.

## Per la corrispondenza:

Dr. Roberto F.E. Pedretti

Divisione di Cardiologia  
Fondazione S. Maugeri, IRCCS  
Istituto Scientifico  
Via Roncaccio, 16  
21049 Tradate (VA)  
E-mail: rpedretti@fsm.it

## Introduzione

La morte cardiaca improvvisa rappresenta ancora un importante problema di salute pubblica, ed è ben noto come la sua più comune causa sia una tachiaritmia ventricolare maligna quale la fibrillazione ventricolare (FV) o la tachicardia ventricolare (TV) sostenuta.

Il defibrillatore impiantabile rappresenta una terapia realmente efficace per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa secondaria a tachiaritmie ventricolari; tuttavia trattasi di un intervento ancora non applicabile su larga scala e da somministrarsi pertanto a sottogruppi selezionati di pazienti ad elevato rischio aritmico tale da giustificare una terapia invasiva e ad elevato costo.

Il problema clinico principale nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa non è quindi attualmente rappresentato dalla scelta o dalla disponibilità di una terapia efficace, bensì dal fatto che non si è ancora in grado di selezionare accuratamente i soggetti candidati a tale trattamento. Molti test diagnostici ed indicatori di rischio sono stati usati a tale scopo: la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, l'ECG dinamico se-

condo Holter per valutare l'attività ectopica ventricolare ed eseguire l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca, il "signal-averaged ECG" per la ricerca dei potenziali tardivi ventricolari, il test alla fenilefrina per la stima della sensibilità barorecettoriale ed infine l'inducibilità della TV sostenuta allo studio elettrofisiologico<sup>1</sup>. Nessuno di questi test o indicatori può comunque essere usato singolarmente per predire la prognosi; inoltre, anche quando essi vengono utilizzati in combinazione per incrementare il valore predittivo positivo, l'anormalità di due o più di questi si associa ad una percentuale ancora relativamente contenuta di eventi aritmici nel successivo follow-up, approssimativamente non superiore al 30-40%. Ancora, molte delle informazioni cliniche sulla stratificazione del rischio di morte cardiaca improvvisa riguardano pazienti sopravvissuti ad un recente infarto miocardico, pertanto esse non sono applicabili *sic et simpliciter* ad altre categorie di soggetti quali quelli affetti da cardiopatie non ischemiche e scompenso cardiaco congestizio, nei quali sono disponibili solo limitate informazioni in letteratura.

È stato recentemente sviluppato un interessante nuovo approccio per l'identifica-

zione dei pazienti ad aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa basato sull'analisi di un indicatore elettrocardiografico denominato alternanza dell'onda T (TWA). Negli ultimi anni, a dimostrazione del crescente interesse che esso ha suscitato, si è resa disponibile in letteratura una quota significativa di contributi scientifici riguardo a tale indice, i più significativi dei quali verranno riassunti e commentati nella presente rassegna al fine di sottolinearne la possibile applicazione clinica.

### **L'alternanza dell'onda T come predittore di inducibilità di tachiaritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico**

La TWA implica un pattern di alternanza tipo ABABAB nella morfologia dell'onda T all'ECG. Da molto tempo si è notato che la TWA o alternanza della ripolarizzazione si associava a condizioni patologiche correlate ad un'alta incidenza di aritmie ventricolari maligne quali l'angina di Prinzmetal<sup>2</sup>, l'ischemia acuta<sup>3</sup>, le anormalità elettrolitiche<sup>4,5</sup> e la sindrome del QT lungo<sup>6</sup>, rimanendo in ogni caso un aspetto estremamente raro da considerarsi quindi più una "curiosità elettrocardiografica" che un vero e proprio indicatore di rischio.

A testimonianza che la discussione su tale "curiosità elettrocardiografica" data non alcuni anni bensì alcune decadi, si segnala che già nel 1948 Kalter e Schwartz<sup>7</sup> pubblicavano una revisione della letteratura mondiale sull'argomento identificando un totale di 41 casi e di 5 nuovi casi da loro selezionati su 8084 ECG analizzati per un'incidenza pari allo 0.0057; gli autori segnalavano inoltre che la mortalità in questi 46 casi risultava molto alta, pari al 61%<sup>7</sup>.

In anni più recenti, le prime simulazioni computerizzate che si basavano sulla dispersione spaziale della refrattarietà dimostrarono una possibile forte relazione fra alternanza e suscettibilità ad aritmie da rientro<sup>8</sup>. Su questa base si sviluppò l'ipotesi che la TWA fosse in realtà un fenomeno assai più frequente di quanto si potesse apprezzare ispezzivamente all'ECG di superficie e che ciò si sarebbe potuto dimostrare se l'ECG fosse stato analizzato con avanzate tecniche di analisi del segnale. La disponibilità di queste ultime rese infatti possibile la misurazione della TWA in un ordine di grandezza di pochi microvolt, confermando che la TWA era in effetti spesso presente anche se non identificabile macroscopicamente dal cardiologo all'analisi ispezziva.

Il primo studio disponibile circa le possibili implicazioni cliniche della TWA è stato pubblicato da Smith et al.<sup>9</sup> che svilupparono un metodo di analisi spettrale della ripolarizzazione ventricolare per misurare la TWA con una sensibilità dell'ordine del microvolt. Essi valutarono la relazione tra TWA ed instabilità elettrica ventricolare in una ricerca articolata in due sezioni, la prima riguardante studi su animali in cui il grado di stabilità elettrica veniva valutata attraverso la misura-

zione della soglia di FV; la seconda comprensiva di uno studio clinico in cui veniva valutata l'inducibilità di TV in pazienti sottoposti a stimolazione ventricolare programmata. Usando la tecnica di analisi spettrale il grado di correlazione fra la soglia di FV e l'indice morfologico di alternanza elettrocardiografica del tratto ST e dell'onda T era di 0.55 ( $p < 0.0001$ ); nello studio clinico condotto in 19 pazienti l'alternanza della morfologia dell'onda T identificò la popolazione di pazienti inducibili con una sensibilità del 92%, un valore predittivo positivo del 70%, ed una specificità del 50% ( $p < 0.05$ ). Gli autori concludevano che uno studio della fine variabilità battito-battito della morfologia dell'onda T all'ECG poteva rappresentare un importante indicatore non invasivo del grado di instabilità elettrica cardiaca.

Studi di mappaggio elettrofisiologico hanno recentemente dimostrato che la TWA è in realtà causata da una localizzata alternanza nella durata del potenziale d'azione miocardico. Tale alternanza determina come conseguenza una dispersione spaziale della ripolarizzazione ed un frazionamento del fronte di onda di depolarizzazione, presupposti per la genesi di tachiaritmie da rientro.

I primi dati clinici forniti da Smith et al.<sup>9</sup> nel 1988 sono stati confermati e fortemente sostenuti da un articolo pubblicato nel 1994 da Rosenbaum et al.<sup>10</sup>. Gli autori valutarono la relazione fra TWA e l'inducibilità di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico in 83 pazienti avviati alla procedura per un approfondimento diagnostico. I pazienti erano affetti da coronaropatia nel 64% dei casi, da cardiomiopatia dilatativa nell'8%, da prolasso valvolare mitralico nel 4% e non presentavano malattie cardiache organiche nel 24% dei casi. Indicazioni allo studio elettrofisiologico erano: TV sostenuta nel 31% dei casi, sincope nel 22%, arresto cardiaco nel 20%, aritmie sopraventricolari nel 18%, indicazioni di altro tipo nel 9%. In questo studio l'alternanza elettrica venne misurata con il metodo spettrale durante stimolazione elettroindotta dell'atrio destro ad una frequenza cardiaca il più possibile prossima a 100 b/min; le registrazioni dell'alternanza elettrica furono immediatamente seguite dall'esecuzione dello studio elettrofisiologico.

In questo studio è stata evidenziata un'alternanza elettrica statisticamente significativa in 36 (43%) degli 83 pazienti, è per altro interessante sottolineare che solo in 2 soggetti l'alternanza era evidente macroscopicamente; per quanto riguarda la vulnerabilità ventricolare, 32 (39%) degli 83 pazienti risultarono positivi allo studio elettrofisiologico (in 21 pazienti per TV sostenuta ed in 11 per FV). All'analisi statistica vennero identificati due significativi predittori indipendenti di aritmie ventricolari inducibili: l'alternanza della ripolarizzazione (alternanza del tratto ST o dell'onda T) e la depressa funzione ventricolare sinistra. La TWA risultava infatti presente in 26 (81%) dei 32 pazienti con studio elettrofisiologico positivo e solamente in 8 (16%) dei 51 senza aritmie ventricolari inducibili, mostrando

sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo pari a 81, 84, 76 e 88%, rispettivamente ( $p < 0.001$ ).

Nell'articolo è stata anche studiata la relazione fra alternanza e sopravvivenza libera da eventi aritmici; dei 66 pazienti seguiti in follow-up sino a 20 mesi, 13 svilupparono un evento aritmico (morte cardiaca improvvisa in 5 pazienti; nei rimanenti venne documentata una tachiaritmia ventricolare maligna). A 20 mesi la sopravvivenza libera da aritmia risultò del 19% fra i pazienti con TWA e del 94% nei pazienti senza alternanza ( $p < 0.001$ ).

Le principali conclusioni dello studio di Rosenbaum et al.<sup>10</sup> sono che l'alternanza elettrica del segmento ST e dell'onda T sembrano essere comuni fra i pazienti ad elevato rischio di aritmie ventricolari maligne e che la fine alternanza elettrica all'ECG può essere efficacemente utilizzata come marker non invasivo di vulnerabilità alle aritmie ventricolari.

### **La prova ergometrica come metodo efficace per incrementare la frequenza cardiaca durante la valutazione dell'alternanza dell'onda T**

Il limite principale dello studio di Rosenbaum et al.<sup>10</sup> era rappresentato dal fatto che la TWA veniva misurata durante il pacing atriale al fine di incrementare la frequenza cardiaca ed eliminare l'effetto della variabilità RR sulla morfologia dell'onda T. Tuttavia la necessità di ricorrere all'elettrostimolazione temporanea riduceva significativamente la potenziale applicabilità clinica dell'alternanza elettrica come parametro di stratificazione del rischio.

Estes et al.<sup>11</sup> ipotizzarono che anche le registrazioni dell'alternanza eseguite durante tachicardia sinusale in corso di esercizio fisico potessero adeguatamente predire la vulnerabilità alle aritmie ventricolari. Essi valutarono l'alternanza elettrica, usando la tecnica di analisi spettrale ed un software per la riduzione del rumore, sia a riposo che durante test ergometrico al cicloergometro incrementando la frequenza cardiaca  $> 100$  b/min in 27 pazienti poi sottoposti a studio elettrofisiologico: 11 erano affetti da coronaropatia, 4 da displasia del ventricolo destro, 5 da cardiomiopatia dilatativa idiopatica e 7 non presentavano cardiopatia organica. L'alternanza non era presente all'ispezione visuale in nessuna delle derivazioni ortogonali X, Y, Z o delle 12 derivazioni elettrocardiografiche convenzionali, sia a riposo che durante sforzo. A riposo era presente alternanza microscopica in 6 (22%) dei 27 pazienti, 20 (74%) non mostrarono alternanza e in 1 (4%) l'alternanza non era determinabile per un eccessivo livello di rumore.

Durante il test ergometrico 10 (37%) pazienti mostrarono significativi livelli di alternanza, 13 (48%) non presentarono alternanza ed in 4 (15%) l'alternanza risultò indeterminabile. Soltanto in un paziente l'al-

ternanza presente a riposo regredì durante l'esercizio, al contrario 6 pazienti che non presentavano alternanza a riposo risultarono positivi durante l'esercizio. Combinando la ricerca della TWA sia a riposo che durante esercizio, 13 (48%) pazienti risultarono positivi, 12 (44%) negativi, in 2 (7%) l'alternanza non fu determinabile. L'analisi dell'alternanza venne inoltre eseguita in 10 soggetti di controllo: tutti risultarono negativi sia a riposo che durante sforzo. In 10 dei 27 pazienti (37%) venne indotta un'aritmia ventricolare sostenuta: la TWA durante test ergometrico risultò un predittore statisticamente significativo di inducibilità di TV sostenuta o FV durante studio elettrofisiologico. Ad un'analisi complessiva dei risultati, l'alternanza risultò associata all'inducibilità con una sensibilità dell'89%, una specificità del 75%, un valore predittivo positivo del 67%, un valore predittivo negativo del 92%, un'accuratezza predittiva totale dell'80% ed un rischio relativo di 8.7 ( $p < 0.003$ ). Le principali conclusioni di questo studio sono così sintetizzabili: la TWA può essere facilmente individuata durante una prova da sforzo, test del tutto non invasivo e di assai ampia diffusione, e la presenza di TWA così rilevata è un accurato predittore di inducibilità di tachiaritmie ventricolari maligne in una popolazione di pazienti poi sottoposti a studio elettrofisiologico.

Un altro studio ha confermato il ruolo del test da sforzo al cicloergometro come metodo utile per incrementare la frequenza cardiaca nella analisi della TWA; Hohnloser et al.<sup>12</sup> hanno infatti studiato 30 pazienti consecutivi con una storia di tachiaritmia ventricolare valutando la presenza di TWA sia durante pacing atriale che durante test ergometrico sottomassimale. Il tasso di concordanza per la presenza o assenza di TWA usando i due metodi era dell'84%. Lo studio dimostrava inoltre che non vi erano differenze significative circa la soglia di frequenza cardiaca, specifica per ogni paziente e in corrispondenza della quale si osservava la comparsa di TWA, quando si confrontavano l'esercizio ed il pacing atriale ( $100 \pm 14$  vs  $97 \pm 9$  b/min); oltre tale soglia si apprezzava inoltre un significativo e paragonabile incremento del livello di TWA sia riducendo la lunghezza del ciclo di pacing sia incrementando la frequenza cardiaca durante esercizio.

Gli autori concludevano che la TWA può essere determinata in modo non invasivo durante test ergometrico e che è evidente un valore di frequenza cardiaca, specifico per paziente, in corrispondenza del quale si genera TWA e oltre il quale l'alternanza continua ad aumentare consensualmente alla frequenza cardiaca. Lo studio mostrava inoltre che le soglie di frequenza cardiaca sono sovrapponibili durante pacing atriale e test da sforzo, supportando il fatto che la sola frequenza cardiaca sembra essere il principale fattore determinante dell'instaurarsi della TWA, indipendentemente dal metodo impiegato per la sua valutazione.

Recentemente Caffarone et al.<sup>13</sup> hanno valutato la presenza di TWA in 42 pazienti con un recente infarto

miocardico durante test da sforzo ed infusione di dobutamina. I risultati dello studio hanno mostrato la presenza di un livello di rumore significativamente inferiore durante dobutamina rispetto all'esercizio fisico ( $1.003 \pm 0.67$  vs  $1.46 \pm 1.20$   $\mu$ V,  $p < 0.01$ ); la percentuale di test indeterminati è risultata inferiore durante test con dobutamina rispetto a quanto osservato durante test da sforzo (13 vs 22%). Lo studio ha dimostrato inoltre una buona concordanza tra le due metodiche circa la ricerca di TWA, con una concordanza complessiva del 93%; l'uso congiunto delle due tecniche ha reso possibile una determinazione della TWA in una quota considerevolmente superiore di pazienti rispetto all'impiego del solo test ergometrico (98 vs 76%). Gli autori concludono pertanto sottolineando la buona concordanza di risultato tra i due metodi, e come le due tecniche siano tra loro complementari poiché un loro uso combinato è in grado di ridurre in modo significativo il numero di risultati indeterminabili.

Particolarmente interessanti a proposito del valore soglia in frequenza cardiaca sono i dati prodotti nel 1998 da Turitto et al.<sup>14</sup>: dal momento che la presenza di TWA era descritta anche in soggetti normali e per valori piuttosto elevati di frequenza cardiaca, gli autori analizzarono il valore soglia in frequenza cardiaca in due gruppi di soggetti, bilanciati per età, il primo comprensivo di 56 soggetti normali ed il secondo di 27 pazienti portatori di defibrillatore impiantabile. Nel 7% dei soggetti normali si osservò la comparsa di TWA per una soglia in frequenza cardiaca significativamente maggiore a quella registrata nei pazienti con aritmie maligne ( $119 \pm 12$  vs  $84 \pm 17$  b/min,  $p < 0.0004$ ). Gli autori inoltre definirono il valore di 110 b/min come quello in grado di meglio discriminare i soggetti con TWA falsi positivi da quelli veri positivi fornendo una sensibilità del 93% ed una specificità del 98%. Da tali dati consegue che durante il test da sforzo, nel caso di assenza di alternanza, è necessario raggiungere una frequenza cardiaca di almeno 110 b/min per poter giudicare il test realmente negativo; qualora non sia raggiungibile una frequenza cardiaca di almeno 110 b/min il test di alternanza è da giudicarsi non determinabile. Nel caso di alternanza, è necessario valutare con attenzione la soglia della TWA: nel caso in cui l'alternanza inizi per una frequenza cardiaca  $> 110$  b/min essa è da considerarsi come un rilievo aspecifico e non come un vero indicatore di rischio.

### Significato prognostico dell'alternanza dell'onda T in gruppi specifici di pazienti

**Cardiopatía dilatativa.** Recentemente Adachi et al.<sup>15</sup> hanno analizzato la prevalenza della TWA in un gruppo di 58 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e hanno definito la correlazione esistente tra la presenza di TWA e quella di TV all'ECG dinamico. La TWA è stata misurata a riposo e durante test ergometrico al ci-

cloergometro usando il metodo spettrale. La TWA era presente in 23 (39%) pazienti, assente in 25 (43%) e non determinabile in 10 (17%); la percentuale di pazienti con TV all'ECG dinamico era significativamente maggiore fra i pazienti TWA-positivi rispetto a quelli negativi (61 vs 8%,  $p < 0.001$ ). La sensibilità, la specificità e l'accuratezza predittiva della TWA per la TV erano dell'88, del 72 e del 77%, rispettivamente. I pazienti TWA-positivi, rispetto a quelli negativi, presentavano inoltre un diametro telediastolico del ventricolo sinistro significativamente maggiore ( $65 \pm 11$  vs  $58 \pm 8$  mm,  $p < 0.05$ ), tuttavia l'analisi multivariata dimostrava che la presenza di TV era indipendentemente associata alla TWA ( $p = 0.003$ ). La principale conclusione dello studio è che la presenza di TWA sembra essere strettamente correlata con la TV in pazienti con cardiomiopatia dilatativa suggerendo che la TWA potrebbe rappresentare un utile marker non invasivo nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio tra quelli affetti da cardiomiopatia dilatativa, e ciò indipendentemente dal diametro telediastolico del ventricolo sinistro.

Recentemente Hennemersdorf et al.<sup>16</sup> hanno pubblicato i risultati di uno studio condotto su 60 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e frazione di eiezione del ventricolo sinistro solo lievemente ridotta, nei quali l'assenza di coronaropatia era stata documentata angiograficamente; di tali pazienti, 16 (27%) presentavano in anamnesi una tachiaritmia ventricolare sostenuta. La ricerca di TWA risultò positiva in 12 (20%) pazienti, di questi ben l'83% presentava in anamnesi una tachiaritmia ventricolare sostenuta in confronto al 12.5% dei pazienti senza alternanza ( $p < 0.00001$ ). Durante un successivo follow-up di 6 mesi, 3 ulteriori pazienti svilupparono un evento aritmico maggiore, ed è interessante sottolineare che tutti e 3 i suddetti soggetti presentavano test di alternanza positivo. Sebbene tale studio non sia prospettico, è piuttosto interessante sottolineare la correlazione esistente tra la presenza di TWA ed eventi aritmici in pazienti con cardiomiopatia dilatativa ad eziologia non ischemica che, come è ben noto, rappresentano un gruppo di pazienti ad alto rischio di morte improvvisa per i quali non risulta ancora definito un preciso percorso di stratificazione del rischio.

**Insufficienza cardiaca.** Uno studio recentemente pubblicato su *Lancet*<sup>17</sup> sottolinea il ruolo prognostico della TWA in pazienti con scompenso cardiaco congestizio. Klingenheben et al.<sup>17</sup> hanno studiato prospetticamente il significato prognostico della TWA rilevata con il metodo spettrale a riposo e durante esercizio in 107 pazienti con scompenso cardiaco congestizio, senza episodi anamnestici di TV o FV. I pazienti erano maschi nell'80% dei casi, affetti da coronaropatia nel 63%, in classe funzionale NYHA II-III, con un'età media di  $56 \pm 10$  anni ed una frazione di eiezione media del ventricolo sinistro di  $28 \pm 7\%$ . La ricerca di TWA risultò positiva in 52 (49%) pazienti, negativa in 33 (31%) ed in-

determinata in 22 (21%). Ad un follow-up medio di 14.6 mesi, si verificarono un totale di 13 eventi aritmici (6 episodi non fatali di TV-FV, 7 morti improvvise), 3 morti da insufficienza cardiaca, 1 decesso per recidiva di infarto miocardico e 1 morte non relata a cause cardiache. L'analisi di Kaplan-Meier dimostrava differenze significative nella sopravvivenza libera da eventi aritmici fra i pazienti TWA positivi e negativi: infatti dei 13 pazienti con eventi aritmici ben 11 mostravano un test positivo e 2 un test non determinabile, è interessante notare che nessuno dei 33 pazienti con test negativo sviluppò un evento aritmico durante il follow-up. In tali pazienti venne valutato anche il significato prognostico di ulteriori indicatori non invasivi quali la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, la presenza di TV non sostenuta e la variabilità della frequenza cardiaca ad un ECG dinamico secondo Holter, la presenza di potenziali tardivi ventricolari e la sensibilità barocettoriale al test con fenilefrina. Nessuno di tali indicatori raggiunse la significatività statistica né fu selezionato all'analisi multivariata dove la sola presenza di TWA si impose come predittore indipendente di eventi aritmici ( $p = 0.0036$ ). Quindi gli autori concludevano che la TWA risultava utile nell'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco a rischio di eventi aritmici e di morte improvvisa.

Anche in una nostra esperienza, attualmente in corso di pubblicazione, la presenza di TWA sembra poter rivestire un ruolo significativo nel processo di stratificazione prognostica dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. I dati preliminari, presentati al Congresso Nazionale di Cardiologia nel 1999<sup>18</sup>, erano relativi a 42 pazienti, maschi nell'88% dei casi, affetti da cardiopatia ischemica nel 67%, con un'età media di  $59 \pm 8$  anni ed una frazione di eiezione media del ventricolo sinistro di  $29 \pm 6\%$ , in classe NYHA II-III (in classe NYHA III nel 31% dei casi). La TWA è stata valutata a riposo e durante esercizio al cicloergometro ed il test è risultato positivo in 22 (52%) pazienti, negativo in 12 (29%) e indeterminato in 8 (19%). Ad un follow-up medio di  $381 \pm 252$  mesi, disponibile in 39 pazienti, occorrevano 10 eventi cardiovascolari: 4 morti cardiache, 1 sincope e 5 riospedalizzazioni per instabilizzazione dell'insufficienza cardiaca. La TWA era presente in 9 (90%) dei 10 pazienti con eventi in confronto a 12 (41%) dei 29 soggetti con follow-up non complicato ( $p = 0.01$ ).

È inoltre interessante sottolineare che i pazienti con e senza TWA non si differenziavano significativamente in termini di classe NYHA, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, assetto autonomico valutato con la variabilità del ciclo RR e test di sensibilità barocettiva, capacità funzionale al test cardiopolmonare e profilo emodinamico al cateterismo destro. I nostri dati, pertanto, non soltanto sottolineano come la presenza di TWA sembri identificare un sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco a prognosi peggiore ma anche come tale indicatore probabilmente possa non essere si-

gnificativamente associato alle altre variabili di rischio comunemente valutate nella pratica clinica.

**Infarto miocardico acuto.** Recentemente Ikeda et al.<sup>19</sup> hanno valutato il significato prognostico dell'uso combinato della TWA e dei potenziali tardivi ventricolari nel predire gli eventi aritmici occorrenti dopo un infarto miocardico acuto. Il ruolo della TWA, dei potenziali tardivi e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro sono stati valutati in media  $20 \pm 6$  giorni dopo l'evento indice. Di 149 pazienti inizialmente selezionati, 119 sono stati sottoposti alla valutazione dei tre indici; 17 sono stati successivamente esclusi dallo studio per l'evidenza di risultati indeterminati al test di TWA e di ricerca dei potenziali tardivi, l'analisi pertanto fa riferimento ai restanti 102 pazienti. La TWA è stata misurata con il metodo spettrale sia a riposo che durante il test ergometrico al cicloergometro ed è risultata presente in 50 pazienti (49%), i potenziali tardivi sono stati evidenziati in 21 (21%) pazienti e la frazione di eiezione è risultata  $< 40\%$  in 28 pazienti (27%). Durante un follow-up di  $13 \pm 6$  mesi, FV o TV sintomatiche sono occorse in 15 pazienti (15%). La percentuale di eventi è risultata significativamente più elevata nei pazienti con TWA (28 vs 2%,  $p = 0.0002$ ), con potenziali tardivi ventricolari (38 vs 9%,  $p = 0.002$ ) e con bassa frazione di eiezione (32 vs 8%,  $p = 0.004$ ). L'analisi multivariata dimostrava che la combinazione di TWA e potenziali tardivi risultava il predittore maggiormente significativo ( $p = 0.001$ ) e con il più elevato rischio relativo (19.9).

Gli autori concludevano che la valutazione combinata di TWA e potenziali tardivi era caratterizzata da un alto valore predittivo positivo per un evento aritmico dopo infarto e che l'uso di questi due test diagnostici poteva essere di utilità nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio aritmico dopo un infarto miocardico acuto.

Apparentemente in contraddizione con i risultati dello studio di Ikeda et al. sono i risultati di una ricerca recentemente pubblicata da Tapanainen et al.<sup>20</sup> condotta su 379 pazienti con recente infarto miocardico. In tale gruppo, con frazione di eiezione media del ventricolo sinistro pari a  $45 \pm 10\%$ , in trattamento con i  $\beta$ -blocanti nel 97% dei casi, è stata valutata la presenza di TWA mediante un test da sforzo al cicloergometro eseguito mediamente  $8 \pm 2$  giorni dopo l'evento acuto. Nello studio sono state inoltre raccolte informazioni circa il significato prognostico di ulteriori indicatori di rischio quali il grado di disfunzione ventricolare sinistra (espresso dall'indice di cinesi parietale), la sensibilità barocettiva, la variabilità dell'intervallo RR e la presenza di attività ectopica ventricolare all'Holter, i potenziali tardivi ventricolari, la durata massima e la dispersione dell'intervallo QT all'ECG di superficie. La ricerca di TWA risultò positiva in 56 pazienti (17%), negativa in 144 (45%); in 46 (14%) pazienti il test venne classificato come indeterminato (nonostante il rag-

giungimento di una frequenza cardiaca  $\geq 105$  b/min non era stato possibile classificare il test come positivo o negativo per attività ectopica, rumore, ecc.), mentre in 133 (35%) pazienti il test fu classificato come incompleto (in 77 pazienti non risultò possibile raggiungere il valore soglia di 105 b/min e in 56 non fu possibile eseguire il test da sforzo per controindicazioni). Ad un follow-up medio di  $14 \pm 8$  mesi, vennero rilevati 26 (6.9%) decessi, per cause cardiologiche in 18 (4.8%) pazienti. Ad un'analisi univariata, risultarono predittori di mortalità i seguenti indicatori: la presenza di un test di TWA incompleto, la presenza di un test di sensibilità barocettiva (in genere per assenza di correlazione  $r < 0.7$  - tra l'incremento della pressione arteriosa e la riduzione della frequenza cardiaca) o di variabilità dell'intervallo RR (in genere per frequente attività ectopica o rumore) non diagnostici, i valori medi di indice di cinesi parietale, variabilità dell'intervallo RR, durata del QRS al "signal-averaged ECG", dispersione dell'intervallo QT ed intervallo QT massimo. In particolare, la presenza di un test di TWA incompleto risultava il più forte predittore univariato di mortalità: un test incompleto era infatti riscontrabile nel 92% dei pazienti deceduti e soltanto nel 31% dei pazienti sopravvissuti ( $p < 0.001$ ), inoltre entrambe le cause di "incompletezza" del test (incapacità a raggiungere il valore soglia di frequenza cardiaca e controindicazione all'esecuzione di un test da sforzo) correlavano significativamente con la prognosi. Ad un'analisi multivariata un test di TWA incompleto, un'elevata dispersione dell'intervallo QT, l'anormalità del "signal-averaged ECG" e la presenza di un test di sensibilità barocettiva non diagnostico risultarono predittori indipendenti di mortalità sia per ogni causa che cardiaca.

In realtà gli studi di Ikeda et al.<sup>19</sup> e di Tapanainen et al.<sup>20</sup> sono difficilmente confrontabili in quanto si differenziano in punti critici: 1) la distanza tra il tempo di esecuzione del test di TWA e l'infarto miocardico (mediamente 8 giorni nello studio di Tapanainen et al. e 20 giorni in quello di Ikeda et al.); 2) nello studio di Ikeda et al. i  $\beta$ -bloccanti erano prescritti solo nel 31% dei pazienti mentre essi erano in uso ben nel 97% dei soggetti nello studio di Tapanainen et al.; tale dato spiega quindi perché in quest'ultimo studio una significativa quota di pazienti non abbia raggiunto il valore soglia di frequenza cardiaca. Ovviamente non può essere esclusa la presenza di TWA nei pazienti con test incompleto qualora il test da sforzo fosse stato eseguito in assenza di trattamento  $\beta$ -bloccante o nel caso in cui la frequenza cardiaca fosse stata incrementata con qualche altro metodo in presenza del trattamento farmacologico.

Pertanto lo studio di Tapanainen et al.<sup>20</sup> non consente di affermare che la ricerca di TWA non è utile "per sé" nella stratificazione del rischio aritmico dopo infarto miocardico; consente altresì di sostenere che la ricerca di TWA durante test ergometrico non appare utile a fini prognostici in pazienti con recente infarto miocardico trattati con  $\beta$ -bloccanti, soprattutto quanto

tale ricerca venga eseguita nei primi 10 giorni dopo l'evento acuto, come per altro già sottolineato in una precedente esperienza multicentrica internazionale<sup>21</sup>.

### **Confronto dell'accuratezza predittiva dell'alternanza dell'onda T con quella fornita da altri test diagnostici**

Dal momento che la valutazione prospettica degli indicatori non invasivi di rischio aritmico in popolazioni a rischio moderato-basso, richiede l'osservazione prospettica di un grande numero di pazienti e dal momento che, in tali studi, la documentazione di aritmie ventricolari è difficoltosa, Hohnloser et al.<sup>22</sup> hanno paragonato la TWA con lo studio elettrofisiologico ed altri indicatori di rischio valutando la loro capacità nel predire le successive aritmie in una popolazione ad alto rischio come i portatori di defibrillatore impiantabile.

Novantacinque pazienti noti per aritmie ventricolari e portatori di defibrillatore sono stati sottoposti a studio elettrofisiologico, a determinazione della TWA, della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, della sensibilità barorecettoriale, alla ricerca dei potenziali tardivi ventricolari, all'esecuzione di un ECG dinamico secondo Holter e allo studio della dispersione dell'intervallo QT all'ECG a 12 derivazioni. Lo scopo principale era dimostrare la capacità predittiva di ognuno dei su indicati marker o test diagnostici nei confronti dell'intervento appropriato del defibrillatore nel caso di TV o FV documentate elettrocardiograficamente.

L'analisi univariata di sopravvivenza di Kaplan-Meier ha rivelato che la TWA ( $p < 0.0006$ ) e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro ( $p < 0.004$ ) risultavano i soli indicatori di rischio significativamente associati all'intervento del defibrillatore. Lo studio elettrofisiologico non era statisticamente significativo. L'analisi multivariata di Cox dimostrava altresì che la TWA era l'unico fattore di rischio indipendente statisticamente significativo. Gli autori concludevano che la determinazione della TWA era un indicatore efficace nel predire la ricorrenza di aritmie ventricolari nei portatori di defibrillatore, anche inserendo nell'analisi statistica lo studio elettrofisiologico ed i comuni indicatori non invasivi impiegati nella pratica clinica.

Armoundas et al.<sup>23</sup> valutarono l'accuratezza dei potenziali tardivi e della TWA come predittori della suscettibilità alle aritmie ventricolari. In questo studio 43 pazienti, non in trattamento con farmaci antiaritmici delle classi I e III, sono stati sottoposti a studio elettrofisiologico ed alla determinazione di TWA e potenziali tardivi ventricolari. Dei pazienti arruolati, 23 (53%) erano affetti da coronaropatia, 4 (9%) da cardiomiopatia, 6 (14%) da sindrome di Wolff-Parkinson-White, 9 (21%) non presentavano malattie cardiache organiche, 1 (2%) presentava altra patologia; 12 (28%) pazienti mostravano una frazione di eiezione del ventricolo sinistro  $< 40\%$ ; le indicazioni per lo studio elettrofisiolo-

gico erano: attività ectopica ventricolare sintomatica (n = 3), TV sostenute o FV (n = 18), sincope (n = 10), tachicardia sopraventricolare (n = 11), altre indicazioni (n = 1). Una TV sostenuta o una FV furono indotte in 10 (23%) pazienti; l'accuratezza della TWA nel predire il risultato dello studio elettrofisiologico era dell'84% ( $p < 0.0001$ ) mentre i potenziali tardivi non erano predittori significativi. I potenziali tardivi, la TWA, lo studio elettrofisiologico ed i dati di follow-up erano disponibili in 36 pazienti non in trattamento antiaritmico con farmaci delle classi I e III. L'accuratezza della TWA nel predire la sopravvivenza libera da aritmia a 20 mesi di follow-up fu dell'86% ( $p < 0.03$ ) mentre i potenziali tardivi non risultarono un predittore significativo in questo gruppo di pazienti.

Simili risultati sono stati recentemente pubblicati da Gold et al.<sup>24</sup>. In 313 pazienti arruolati in uno studio multicentrico furono determinati potenziali tardivi, TWA e fu eseguito uno studio elettrofisiologico. Lo studio elettrofisiologico era definito positivo se veniva indotta una TV sostenuta monomorfa ed endpoint dello studio furono definiti l'occorrenza di morte improvvisa, TV sostenuta, FV o la scarica appropriata di un defibrillatore impiantabile. I pazienti erano maschi nel 64% dei casi, avevano un'età media di  $56 \pm 16$  anni, una frazione di eiezione del ventricolo sinistro di  $44 \pm 18\%$ , erano affetti da una coronaropatia nel 41% dei casi e presentavano insufficienza cardiaca nel 34%. La ricerca di TWA risultò positiva nel 31% dei pazienti, negativa nel 45% e non determinabile nel rimanente 24%; i potenziali tardivi ventricolari erano presenti nel 19% dei pazienti, negativi nel 56% e non determinabili nel restante 25%; lo studio elettrofisiologico risultò positivo nel 22% dei pazienti, negativo nel 60% e indeterminato (per induzione di FV o violazione del protocollo di stimolazione) nel 18%.

L'analisi di Kaplan-Meier identificava la TWA, lo studio elettrofisiologico e la presenza di potenziali tardivi ventricolari come predittori di successivi eventi aritmici con un rischio relativo pari a 10.9, 7.1 e 4.5, rispettivamente. Per quanto riguarda gli endpoint secondari (occorrenza di uno dei su indicati eventi aritmici o morte per ogni causa) il rischio relativo degli indicatori in analisi risultò pari a 13.9, 4.7 e 3.3, rispettivamente. L'analisi multivariata identificò la sola presenza di TWA e di inducibilità di TV monomorfa sostenuta allo studio elettrofisiologico come predittori indipendenti di eventi. Gli autori concludevano quindi che in questa popolazione la valutazione non invasiva della TWA risultava un predittore altamente significativo di eventi aritmici, analogo allo studio elettrofisiologico e superiore ai potenziali tardivi ventricolari.

Armoundas et al.<sup>25</sup> studiarono 61 pazienti, affetti da coronaropatia nel 62% dei casi, da cardiomiopatia nell'8%, da sindrome di Wolff-Parkinson-White nell'11%; i soggetti arruolati non presentavano malattie cardiache organiche nel 16% dei casi e nel 2% erano affetti da altra patologia; nel 36% dei pazienti la fra-

zione di eiezione era  $< 40\%$ ; i pazienti furono sottoposti a studio elettrofisiologico per sincope nel 20% dei casi, per TV sostenuta o FV nel 51%, per tachicardia sopraventricolare nel 20%, per attività ectopica ventricolare sintomatica nell'8% e per altre indicazioni nel 2%. In questo gruppo di pazienti l'accuratezza predittiva della TWA fu comparata con quella della dispersione e durata dell'intervallo QT. Per quanto riguarda l'inducibilità di aritmie allo studio elettrofisiologico, l'accuratezza della TWA risultò pari all'84% ( $p < 0.0001$ ) mentre la durata e dispersione del QT non erano predittori significativi.

Risultati simili furono ottenuti nei confronti della predizione di successivi eventi aritmici: l'accuratezza dello studio elettrofisiologico e della TWA erano del 95% ( $p < 0.0001$ ) e dell'86% ( $p < 0.0008$ ), rispettivamente, al contrario la dispersione e la durata dell'intervallo QT non predicavano significativamente l'occorrenza di aritmie maligne nel follow-up.

## Conclusioni

La TWA si è trasformata da una curiosità elettrocardiografica in una misura che può essere attualmente determinata accuratamente in modo del tutto non invasivo. L'evidenza di TWA è comune in pazienti considerati ad alto rischio per aritmie ventricolari maggiori e molti articoli in letteratura supportano la capacità della TWA nel predire i risultati dello studio elettrofisiologico e la ricorrenza di eventi aritmici in pazienti in cui è stata precedentemente documentata un'aritmia ventricolare maligna o che sono portatori di defibrillatore. Sebbene ancora quantitativamente limitati, risultano comunque assai promettenti i dati riguardanti il potere prognostico della TWA in pazienti affetti da cardiopatia dilatativa non ischemica o da scompenso cardiaco congestizio suggerendo che la determinazione della TWA potrebbe giocare un importante ruolo nell'identificazione di pazienti scompensati ad aumentato rischio aritmico e di morte improvvisa.

## Riassunto

L'alternanza dell'onda T (TWA) è un cambiamento di ampiezza dell'onda T che rispetta una sequenza ABABAB. Raramente l'alternanza è chiaramente visibile all'ECG di superficie; più frequentemente essa viene rilevata solo mediante tecniche avanzate di analisi del segnale, essendo dimensionalmente nell'ordine dei microvolt. Dal momento che la presenza di TWA si manifesta più chiaramente quando la frequenza cardiaca raggiunge livelli ottimali (attorno a 110 b/min), i primi studi hanno utilizzato a tal fine il pacing atriale. In tal modo sono stati raggiunti valori di sensibilità e specificità elevati (circa 89%) del test nel predire aritmie ventricolari maligne. Dati simili si sono ottenuti

più recentemente anche con l'utilizzo del test ergometrico a sostituzione del pacing, tecnica meno invasiva e più "fisiologica" adatta ad incrementare la frequenza cardiaca.

Da questo momento in poi la maggior parte degli studi clinici ha utilizzato il test ergometrico, associato all'analisi spettrale, per valutare la presenza di TWA. Diverse tipologie di pazienti ad alto rischio aritmico sono state indagate: pazienti con recente infarto miocardico, con scompenso cardiaco, portatori di defibrillatore impiantabile e pazienti candidati all'esecuzione di studio elettrofisiologico per diverse problematiche aritmiche. In tutti i casi il test ha dimostrato una buona accuratezza diagnostica, suggerendo la possibilità di un possibile impiego clinico.

Nella presente rassegna sono analizzate le più significative esperienze sull'argomento disponibili allo stato attuale in letteratura.

*Parole chiave:* Aritmie ventricolari; Arresto cardiaco; Elettrocardiogramma; Elettrofisiologia.

## Bibliografia

1. Pedretti RFE. La stratificazione del rischio aritmico dopo infarto miocardico. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1123-37.
2. Kleinfled MJ, Rozanski JJ. Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *Circulation* 1977; 55: 574-7.
3. Salerno JA, Previtali M, Panciroli C, et al. Ventricular arrhythmias during acute myocardial ischaemia in man. The role and significance of R-ST alternans and the prevention of ischaemic sudden death by medical treatment. *Eur Heart J* 1986; 7 (Suppl A): 63-75.
4. Reddy CV, Kiok JP, Khan RG, El-Sherif N. Repolarization alternans associated with alcoholism and hypomagnesemia. *Am J Cardiol* 1984; 53: 390-1.
5. Shimoni Z, Flatau E, Schiller D, Barzilay E, Kohn D. Electrical alternans of giant U waves with multiple electrolyte deficits. *Am J Cardiol* 1984; 54: 920-1.
6. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975; 89: 45-50.
7. Kalter HH, Schwartz ML. Electrical alternans. *NY State J Med* 1948; 1: 1164-6.
8. Smith JM, Cohen RJ. Simple finite-element model accounts for wide range of cardiac dysrhythmias. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 233-7.
9. Smith JM, Clancy EA, Valeri R, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988; 77: 110-21.
10. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-41.
11. Estes NAM III, Michaud G, Zipes DP, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1314-8.
12. Hohnloser SH, Klingenheden T, Zabel M, et al. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8: 987-93.
13. Caffarone A, Martinelli A, Valentini P, Vanoli E. T wave alternans detection during exercise stress test and during dobutamine stress. A comparative study in patients with a recent myocardial infarction. *Ital Heart J* 2001; 2: 265-70.
14. Turitto G, Caref EB, Pedalino R, et al. Comparison of heart rate at onset of T-wave alternans in normals and patients with malignant tachyarrhythmias. (abstr) *Circulation* 1998; 98 (Suppl): I-647.
15. Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, et al. Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 374-80.
16. Hennersdorf MG, Perings C, Niebch V, Vester EG, Strauer BE. T wave alternans as a risk predictor in patients with cardiomyopathy and mild-to-moderate heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1386-91.
17. Klingenheden T, Hohnloser SH, Cohen RJ, et al. Predictive value of T-wave alternans in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356: 651-2.
18. Sarzi-Braga S, Casiraghi B, Picozzi A, et al. Significato prognostico dell'alternanza dell'onda T in pazienti con scompenso cardiaco congestizio. (abstr) *G Ital Cardiol* 1999; 29 (Suppl 3): 39.
19. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 722-30.
20. Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 645-52.
21. Hohnloser SH, Huikuri H, Schwartz PJ, et al. T wave alternans in post myocardial infarction patients (ACES Pilot Study). (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 144A.
22. Hohnloser SH, Klingenheden T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. T-wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1258-68.
23. Aroundas AA, Rosenbaum DS, Ruskin JN, et al. Prognostic significance of electrical alternans versus signal-averaged electrocardiography in predicting the outcome of electrophysiological testing and arrhythmia-free survival. *Heart* 1998; 80: 251-6.
24. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal-averaged electrocardiography, and electrophysiological study to predict arrhythmia vulnerability. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2247-53.
25. Aroundas AA, Osaka M, Mela T, et al. T-wave alternans and dispersion of the QT interval as risk stratification markers in patients susceptible to sustained ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1127-9.
26. Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ. Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1095-111.