

L'alternanza dell'onda T

R.F.E. Pedretti, S. Sarzi Braga

G Ital Aritmol Cardioslim 2007;1:27-37

Divisione di Cardiologia, Fondazione "Salvatore Maugeri"
IRCCS, Istituto Scientifico di Tradate (VA)

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 è una terapia realmente efficace per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa secondaria a tachiaritmie ventricolari. Studi clinici randomizzati e controllati hanno infatti ben dimostrato come l'impianto di un defibrillatore sia in grado di incrementare significativamente la sopravvivenza in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o insufficienza cardiaca, sia per cardiopatia ischemica post-infartuale sia per eziologia non ischemica.^{1,2} Sebbene tali studi abbiano selezionato pazienti sulla base della sola frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, l'applicazione di tale approccio *sic-et-simpliciter* nella pratica clinica quotidiana presenta ricadute sul piano operativo non ancora del tutto chiarite³ per quanto riguarda le dimensioni dell'intervento, ed è inoltre ancora fonte di discussione e controversia.⁴

L'approccio clinico alternativo è basato sul principio di identificare tra i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco quel sottogruppo che nonostante ridotti valori di frazione d'eiezione presenta una prognosi soddisfacente, impiegando in tale processo di selezione i test diagnostici non invasivi, sfruttando il loro elevato valore predittivo negativo.⁵

Nell'ultimo decennio è stato sviluppato e applicato in diversi contesti clinici un interessante nuovo approccio per l'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio di tachiaritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa, basato sull'analisi di un indicatore elettrocardiografico denominato alternanza dell'onda T (T-wave alternans, TWA).⁶ Negli ultimi anni, a dimostrazione del crescente interesse che esso ha suscitato, si è resa disponibile in letteratura una quota importante di contributi scientifici riguardo a tale indice, i più significativi dei quali verranno riassunti e commentati in questo articolo per sottolinearne le possibili applicazioni cliniche.

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

La TWA implica un pattern di alternanza tipo ABA-BAB nella morfologia dell'onda T all'elettrocardiogramma. Da molto tempo si è notato che la TWA, o alternanza della ripolarizzazione, si associa a condizioni patologiche correlate a un'alta incidenza di aritmie ventricolari maligne, quali l'angina di Prinzmetal,⁷ l'ischemia acuta,⁸ le anormalità elettrolitiche^{9,10} e la sindrome del QT lungo,¹¹ 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 Kalter¹² pubblicava una revisione della letteratura mondiale sull'argomento, identificando un totale di 41 casi e di 5 nuovi casi da lui selezionati su 8084 elettrocardiogrammi analizzati, per un'incidenza pari allo 0,0057; egli segnalava inoltre che la mortalità in questi 46 casi risultava molto alta, pari al 61%.¹²

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.^{13,14} 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 μV , 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 e coll.¹³ che svilupparono un metodo di analisi spettrale della ripolarizzazione ventricolare per misurare la TWA con una sensibilità dell'ordine del μV . Essi valutarono la relazione tra TWA e instabilità elettrica ven-

tricolare in una ricerca articolata in due sezioni, la prima riguardante studi su animali in cui il grado di stabilità elettrica era valutato attraverso la misurazione della soglia di FV, la seconda comprensiva di uno studio clinico in cui era valutata l'inducibilità di TV in pazienti sottoposti a stimolazione ventricolare programmata. Usando la tecnica di analisi spettrale, il grado di correlazione tra 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% e 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 poi dimostrato che la TWA è in realtà causata da una localizzata alternanza nella durata del potenziale di azione miocardico. Tale alternanza determina come conseguenza una dispersione spaziale della ripolarizzazione e un frazionamento del fronte d'onda di depolarizzazione, presupposti per la genesi di tachiaritmie da rientro.

I primi dati clinici forniti da Smith e coll.¹³ nel 1984 sono stati confermati e fortemente sostenuti da un articolo pubblicato nel 1994 da Rosenbaum e coll.¹⁵ Gli autori hanno valutato la relazione fra TWA e 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 e 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 era misurata con il metodo spettrale durante stimolazione elettro-indotta dell'atrio destro a una frequenza cardiaca il più possibile prossima a 100 bpm; le registrazioni dell'alternanza elettrica erano immediatamente seguite dall'esecuzione dello studio elettrofisiologico. In questo studio è stata evidenziata un'alternanza elettrica statisticamente significativa in 36 (43%) degli 83 pazienti, 32 (39%) dei quali sono poi risultati positivi allo studio elettrofisiologico.

All'analisi statistica sono stati identificati 2 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. 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 all'81, 84, 76 e 88% rispettivamente ($p < 0,001$). Nell'articolo è stata anche studiata la relazione tra alternanza e sopravvivenza libera da eventi aritmici; dei 66 pazienti seguiti in follow-up sino a 20 mesi, 13 sviluppavano un evento aritmico (morte cardiaca improvvisa in 5 pazienti; nei rimanenti era documentata una tachiaritmia ventricolare maligna). A 20 mesi la sopravvivenza libera da aritmia risultava del 19% fra i pazienti con TWA e del 94% nei pazienti senza alternanza ($p < 0,001$). Le principali conclusioni dello studio sono state che l'alternanza elettrica del segmento ST e dell'onda T sembrano comuni tra i pazienti a 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 e coll.¹⁵ 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 e coll.¹⁶ hanno ipotizzato che anche le registrazioni dell'alternanza eseguite durante tachicardia sinusale in corso di esercizio fisico possono adeguatamente predire la vulnerabilità alle aritmie ventricolari. Essi hanno valutato l'alternanza

elettrica, usando la tecnica di analisi spettrale e un software per la riduzione del rumore, sia a riposo che durante test ergometrico al cicloergometro incrementando la frequenza cardiaca >100 bpm in 27 pazienti poi sottoposti a studio elettrofisiologico, affetti da cardiopatia di varia eziologia nel 70% dei casi. Combinando la ricerca della TWA sia a riposo che durante esercizio, 13 (48%) pazienti risultavano positivi, 12 (44%) negativi, in 2 (7%) l'alternanza non fu determinabile. L'analisi dell'alternanza è stata inoltre eseguita in 10 soggetti di controllo: tutti risultavano negativi sia a riposo che durante sforzo. In 10 dei 27 pazienti (46%) veniva inoltre indotta un'aritmia ventricolare sostenuta. A un'analisi complessiva dei risultati, l'alternanza risultava 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% e un rischio relativo di 8,7 ($p < 0,003$). Tale studio ha indicato pertanto che la TWA può essere facilmente individuata durante una prova da sforzo e che la sua presenza durante test ergometrico è un accurato predittore di inducibilità di tachiaritmie ventricolari maligne allo studio elettrofisiologico.

Un altro studio ha confermato il ruolo del test da sforzo al cicloergometro come metodo utile per incrementare la frequenza cardiaca nell'analisi della TWA. Hohnloser e coll.¹⁷ hanno infatti studiato 30 pazienti consecutivi con una storia di tachiaritmia ventricolare valutando la presenza di TWA sia durante pacing atriale sia durante test ergometrico sottomassimale. Il tasso di concordanza per la presenza o assenza di TWA usando i due metodi è risultato 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 e il pacing atriale (100 ± 14 vs 97 ± 9 bpm); 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 erano sovrapponibili durante pacing atriale e test da sforzo, supportando il fatto che la frequenza cardiaca sembra il principale fattore determinante dell'instaurarsi della TWA, indipendentemente dal metodo impiegato per la sua valutazione.

Anche l'infusione di dobutamina è stata valutata in pazienti con un recente infarto miocardico come metodo utile per incrementare la frequenza cardiaca durante un test di valutazione della TWA.¹⁸ Lo studio ha dimostrato una buona concordanza tra il test ergometrico e l'infusione di dobutamina circa la ricerca di TWA, con una concordanza complessiva del 93%. Inoltre 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%) riducendo in modo significativo il numero di risultati indeterminabili.

Particolarmente interessanti a proposito del valore soglia in frequenza cardiaca sono i dati prodotti da Turitto e coll.¹⁹ 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 2 gruppi di soggetti, bilanciati per età, il primo comprensivo di 56 soggetti normali e 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 ± 12 vs 84 ± 17 bpm; $p < 0,0004$). Gli autori inoltre definirono il valore di 110 bpm come quello in grado di meglio discriminare i soggetti con TWA falsi positivi da quelli veri positivi fornendo una sensibilità del 93% e 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 bpm per poter giudicare il test realmente negativo; qualora non sia raggiungibile una frequenza cardiaca di almeno 110 bpm 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 bpm è da considerarsi come un rilievo aspecifico e non come un vero indicatore di rischio (attuale limite: 105 bpm).

Allo stato attuale, nella pratica clinica è raccoman-

data solo un'analisi quantitativa con l'identificazione dei soggetti con test positivo, negativo e indeterminabile. Uno studio recente di Klingenhoben e coll.²⁰ ha tuttavia sottolineato come non solo la presenza o meno di TWA possa essere utile al fine di definire la probabilità di sviluppo di eventi aritmici nei pazienti con scompenso cardiaco. Gli autori hanno infatti dimostrato che nei 204 pazienti studiati, 100 dei quali presentavano un test positivo, coloro che presentavano un'eziologia non ischemica della cardiopatia e, soprattutto, coloro che svilupparono un evento aritmico durante il follow-up presentavano un voltaggio significativamente maggiore di TWA rispetto ai gruppi di confronto. È pertanto possibile che in futuro non solo la presenza o assenza di TWA, ma anche l'entità della TWA possa avere un ruolo significativo nell'interpretazione e nell'uso clinico del test.

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

Cardiopatia dilatativa

Adachi e coll.²¹ analizzarono la prevalenza della TWA in un gruppo di 58 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e definirono la correlazione esistente tra la presenza di TWA a riposo e durante esercizio e quella di TV all'ECG dinamico. 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 tra 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; l'analisi multivariata dimostrava che la presenza di TV era indipendentemente associata con la TWA ($p = 0,003$).

Hennersdorf e coll.²² studiarono 60 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa e frazione d'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 tachiarit-

mia 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.

In 137 pazienti con cardiopatia dilatativa, età media di 55 anni e FEVS media del 29%, Hohnloser e coll.²³ hanno confermato il significato prognostico della TWA, analogamente a quanto rilevato in un'analisi condotta da Costantini e coll.²⁴ su 282 pazienti con FEVS $\leq 40\%$, tutti affetti da cardiopatia dilatativa non ischemica. Tale analisi ha verificato l'ipotesi che il riscontro di un test di TWA negativo fosse in grado di identificare i pazienti con buona prognosi; l'end-point primario dello studio risultò infatti la mortalità per ogni causa a 2 anni. Il test di TWA risultò normale (negativo) in 95 (34%) e anormale (positivo o indeterminato) nei restanti 187 (66%). Nessuno dei pazienti con un test normale vs 12 (8,6%) di quelli che presentavano anomalie del test morì, supportando quindi l'elevato valore predittivo negativo di un test normale. Di particolare interesse anche i risultati dello studio di Kitamura e coll.,²⁵ che hanno dimostrato in 104 pazienti con cardiopatia dilatativa il significato prognostico addizionale della frequenza cardiaca soglia della TWA: l'analisi multivariata ha infatti identificato la presenza di TWA con una soglia ≤ 100 bpm e la FEVS come predittori indipendenti di eventi aritmici.

I risultati del Marburg Cardiomyopathy Study hanno altresì contraddetto i dati promettenti sopra indicati.²⁶ In questo studio la stratificazione del rischio aritmico è stata eseguita prospetticamente in 343 pazienti con cardiopatia dilatativa idiopatica con la raccolta di dati inerenti FEVS, presenza di potenziali tardivi ventricolari all'ECG in averaging e di aritmie all'ECG dinamico, dispersione dell'intervallo QT, variabilità del ciclo cardiaco, sensibilità barocettiva e TWA. Durante un follow-up medio di 52 mesi, eventi aritmici maggiori si sono verificati in 46 (13%) pazienti. All'analisi multivariata, solo la FEVS risultava predittore significativo del rischio aritmico. Pertanto in questo studio la TWA, così come altri indicatori di rischio non invasivi, non risultava utile nella definizione del rischio aritmico in pazienti affetti da cardiopatia dilatativa. Tuttavia tale studio presenta diversi limiti: 1) l'interpretazione del

test di TWA non si è basata sulla classificazione normale vs anormale, infatti dei 38 eventi aritmici 31 (81%) si sono verificati nei 191 (16%) pazienti con test anormale vs 7 (10%) dei 72 pazienti con test di TWA negativo ($p = 0,06$); 2) di particolare rilevanza è inoltre il fatto che l'utilizzo dei betabloccanti non è risultato uniforme, pertanto molti dei pazienti che non avevano tale terapia all'ingresso nello studio, quando è stato raccolto il profilo di rischio non invasivo, ne hanno ricevuto poi la prescrizione durante il follow-up (52% vs 73%); 3) il trattamento betabloccante è stato sospeso 24 ore prima dell'esecuzione del test di TWA, ed è possibile che tale approccio abbia incrementato la quota di soggetti falsi positivi al test di TWA, in virtù di una successiva negativizzazione della TWA durante il follow-up una volta ripristinata la terapia; 4) l'occorrenza di eventi è risultata molto bassa, pari al 3% per anno, con la necessità di protrarre il follow-up nel tempo (4,3 anni), rendendolo quindi significativamente più lungo rispetto a quello in genere disponibile per gli altri studi sulla TWA, andando probabilmente oltre le capacità predittive del test nell'ambito di una patologia per definizione evolutiva.

Sulla scorta di questi contrastanti risultati sono necessarie informazioni addizionali al fine di confermare il promettente ruolo della TWA nella stratificazione del rischio di morte improvvisa nei pazienti affetti da cardiopatia dilatativa. Un ampio studio multicentrico si è concluso in Italia (lo studio ALPHA, T-wave ALternans in Patients with Heart fAilure), arruolando un'ampia coorte di pazienti con cardiopatia dilatativa non ischemica in classe NYHA II-III e FEVS $\leq 40\%$; di tale ricerca sono attesi a breve i risultati.²⁷

Insufficienza cardiaca

Klingenheben e coll.²⁸ 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, affetti da coronaropatia nel 63%, in classe NYHA II-III, età media 56 ± 10 anni e con una FEVS media del $28 \pm 7\%$. La ricerca di TWA risultò positiva in 52 (49%) pazienti, negativa in 33 (31%) e indeterminata in 22 (21%). A un follow-up medio di 14,6 mesi si verificarono 13 eventi aritmici (6 episodi non fatali di TV-FV, 7 morti improvvisi), 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 tra 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, ma 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 conclusero che la TWA risultava utile nell'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco a rischio di eventi aritmici e di morte improvvisa.

Risultati analoghi sono stati osservati anche in una nostra esperienza.²⁹ In uno studio prospettico osservazionale 46 pazienti, affetti da cardiopatia ischemica nel 67% dei casi, FEVS media del $29 \pm 6\%$, in classe NYHA II-III (NYHA III nel 31% dei casi), sono stati sottoposti a un test di TWA a riposo e durante esercizio al cicloergometro. Il test è risultato positivo in 23 (50%) pazienti, negativo in 13 (28%) e indeterminato in 10 (22%). A un follow-up medio di 1,6 anni, sono state osservate 7 morti cardiache nei 23 pazienti con test di TWA positivo. È di particolare interesse sottolineare come nessuno dei 13 pazienti con TWA negativa sia deceduto o abbia presentato tachiaritmie ventricolari maligne. Inoltre i pazienti con e senza TWA non si differenziavano significativamente in termini di classe NYHA, frazione d'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, in linea con i risultati dello studio di Klingenheben e coll.,²⁸ mostrarono come la normalità del test di TWA non sia affidabile nell'identificare con un assai elevato valore predittivo negativo quei pazienti che durante il follow-up presentano una buona prognosi nonostante la presenza di disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. Promettenti analoghi risultati sono stati osservati da Baravelli e coll.³⁰ che in un gruppo di 73 pazienti affetti da insufficienza cardiaca in classe NYHA II hanno dimo-

strato un significato prognostico indipendente della TWA all'analisi multivariata, con sensibilità, specificità, valore predittivo negativo e positivo rispettivamente di 100, 53, 100 e 24%.

Di particolare rilevanza e interesse è lo studio recentemente pubblicato da Bloomfield e coll.³¹ Tale analisi è stata condotta su 549 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra, a eziologia ischemica nel 49% dei casi, in classe NYHA I-III, tutti con FEVS $\leq 40\%$ e FEVS in media $25 \pm 6\%$. A un follow-up medio di 20 mesi 51 (9%) hanno sviluppato un evento: 40 sono deceduti e 11 hanno sviluppato un'aritmia ventricolare sostenuta non fatale. Confrontando i soggetti con test di TWA anormale vs normale, l'hazard ratio a 2 anni risultava pari a 6,5 e la sopravvivenza dei pazienti con test di TWA normale risultava del 97,5%. Gli autori concludevano pertanto che tra i pazienti con cardiopatia e disfunzione ventricolare sinistra il test di TWA sembrava in grado di identificare non solo un sottogruppo ad alto rischio di eventi, ma anche un sottogruppo con buona prognosi, per il quale l'impianto di un ICD non appariva quindi necessario.

Infarto miocardico acuto e cardiopatia ischemica post-infartuale

È stato dimostrato come la TWA sia un efficace strumento di stratificazione del rischio aritmico anche in pazienti con recente infarto miocardico. Ikeda e coll.³² hanno analizzato il significato prognostico della TWA 2-10 settimane dopo un infarto miocardico in 850 pazienti consecutivi non selezionati. Durante un follow-up medio di 25 mesi solo la TWA e la FEVS $\leq 40\%$ risultarono predittori significativi di morte improvvisa o FV resuscitata all'analisi multivariata [rischio relativo 5,9 ($p = 0,007$) e 4,4 ($p = 0,005$) rispettivamente]. Al contrario Tapanainen e coll.³³ non hanno evidenziato alcuna significativa associazione con la mortalità in uno studio condotto su 379 pazienti dopo un infarto miocardico recente. Tuttavia la rilevanza clinica di questo studio appare contenuta, perché il test di TWA è stato eseguito molto precocemente, $8,1 \pm 2,4$ giorni dopo l'infarto, in una fase temporale nella quale si ritiene che la TWA sia instabile e non valutabile.³⁴ Inoltre, una valutazione non invasiva così precoce non riveste alcuna utilità pratica, dal momento che una selezione troppo precoce rispetto all'evento indice non si traduce in

alcun beneficio significativo da parte del trattamento con ICD, come evidente dai risultati dello studio DINAMIT.³⁵ In tale studio infatti furono inclusi soggetti con recente infarto miocardico (6-40 giorni dopo l'evento indice) con FEVS $\leq 35\%$ e ridotta variabilità del ciclo cardiaco, randomizzati a ricevere trattamento medico convenzionale o ICD. Le curve attuariali non mostrarono infatti alcuna differenza significativa tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda la mortalità per ogni causa, nonostante una significativa riduzione della mortalità aritmica nel gruppo randomizzato a ICD evidentemente annullata da un proporzionale incremento della mortalità non aritmica.

Di particolare interesse e rilevanza sono alcuni studi che hanno verificato il ruolo della TWA in pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale e ridotta FEVS, simili ai pazienti arruolati nello studio MADIT II. Il significato prognostico della TWA è stato prospetticamente analizzato in 129 pazienti con storia di pregresso infarto miocardico e FEVS $\leq 30\%$.³⁶ A 24 mesi di follow-up non venne registrata alcuna morte improvvisa o arresto cardiaco tra i pazienti che risultarono negativi al test di TWA, in confronto a un'occorrenza di eventi pari al 15,6% tra i pazienti con test anormale. Simili risultati furono successivamente prodotti da Bloomfield e coll.³⁷ In tale studio i ricercatori valutarono la capacità della TWA di identificare gruppi ad alto e basso rischio tra soggetti con cardiopatia ischemica post-infartuale potenzialmente candidabili a un trattamento con ICD sulla scorta dei criteri dello studio MADIT II. L'end-point primario era la mortalità per ogni causa a 2 anni. Dei 177 pazienti inclusi nella ricerca, il 32% presentava una durata del QRS all'ECG >120 msec e il 68% un test di TWA anormale (positivo o indeterminato). Durante un follow-up medio di 20 mesi 20 pazienti morirono: l'hazard ratio per la mortalità a 2 anni di un test di TWA anormale risultò pari a 4,8 ($p = 0,02$) e la mortalità alle curve attuariali risultò significativamente più bassa nei pazienti con un test normale (3,8%), con una corrispondente percentuale di test falsamente negativi del 3,5%. Di particolare interesse in questo studio anche il rilievo della miglior accuratezza diagnostica della TWA rispetto alla durata del complesso QRS all'ECG, indice inizialmente proposto negli Stati Uniti per la selezione dei pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale e FEVS $\leq 30\%$ candidabili all'impianto di ICD.

Recentemente, Chow e coll.³⁸ hanno dimostrato in un gruppo di 768 pazienti consecutivi, affetti da cardiomiopatia ischemica con FEVS $\leq 35\%$ e anamnesi negativa per aritmie ventricolari maggiori, che il test di TWA era un predittore indipendente di mortalità per ogni causa e mortalità aritmica, ma non di mortalità non aritmica, a un follow-up medio di 18 mesi. Di particolare interesse in tale studio il fatto che 376 fossero stati impiantati con un ICD e 392 avessero ricevuto un trattamento medico convenzionale: 514 (67%) pazienti presentarono un test di TWA anormale, la mortalità per ogni causa nei pazienti non impiantati con un ICD e con test di TWA normale è risultata pari all'8,4%, addirittura inferiore a quella osservata nei 376 pazienti trattati con ICD dove essa è risultata pari all'11%; analogamente la mortalità aritmica è risultata pari al 3,4% nei pazienti non trattati con ICD e test di TWA normale vs 3,7% nei 376 pazienti trattati con ICD. Da tali dati risulta una strutturata e consistente perplessità sul beneficio addizionale che può essere indotto da un trattamento con ICD in pazienti con test di TWA normale, là dove la storia naturale della malattia sembra condizionare una sopravvivenza non diversa da quella osservabile nei pazienti già trattati.

Confronto dell'accuratezza predittiva della TWA 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 che, in tali studi, la documentazione di aritmie ventricolari è difficoltosa, Hohnloser e coll.³⁹ hanno paragonato la TWA con lo studio elettrofisiologico e 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 d'eiezione del ventricolo sinistro e 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 sopra 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 d'eiezione del ventricolo sinistro ($p < 0,004$) risultavano i soli indicatori di rischio significativamente associati con l'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 e i comuni indicatori non invasivi impiegati nella pratica clinica.

Armoundas e coll.⁴⁰ 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 e 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 d'eiezione del ventricolo sinistro $< 40\%$; le indicazioni per il SEF 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 del SEF era dell'84% ($p < 0,0001$) mentre i potenziali tardivi non erano predittori significativi. I potenziali tardivi, la TWA, lo studio elettrofisiologico e 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 e coll.⁴¹ In 313 pazienti arruolati in uno studio multicentrico furono determinati potenziali tardivi e TWA e fu eseguito uno studio elettrofisiologico. Lo studio elettrofisiologico fu definito positivo se veniva indotta una TV sostenuta monomorfa; end-point 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 ± 16 anni, una frazione d'eiezione del ventricolo sinistro di $44 \pm 18\%$, affetti da una coronaropatia nel 41% dei casi e da 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 end-point secondari (occorrenza di uno dei sopra 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 e coll.⁴² studiarono 61 pazienti, affetti da coronaropatia nel 62% dei casi, da cardiomiopatia nell'8% e da sindrome di Wolff-Parkinson-White nell'11%; i soggetti arruolati non presentavano malattie cardiache organiche nel 16% e nel 2% dei casi erano affetti da altra patologia. Nel 36% dei pazienti la frazione d'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.

Analisi della TWA in corso di ECG dinamico secondo Holter e stratificazione del rischio di morte improvvisa

Uno dei limiti intrinseci all'utilizzo dell'analisi spettrale nell'analisi dei segnali biologici, quale è l'ECG, è la necessità di stazionarietà dei dati per l'applicabilità del metodo Fast Fourier Transform (FFT). Per tale ragione è necessario che la frequenza cardiaca, come in precedenza descritto, sia incrementata fino a un opportuno valore e mantenuta per il breve arco temporale necessario alla analisi. Come spesso accade nell'applicazione del metodo FFT ad analisi derivanti dall'ECG, tale presupposto di stazionarietà è perfettamente soddisfatto; inoltre talora il valore di frequenza cardiaca obiettivo non è raggiungibile per effetto di terapie concomitanti o per ragioni di carattere clinico. La presenza di TWA può essere analizzata anche mediante una tecnica non spettrale, definita *modified moving average beat analysis* (MMA) che non richiede la stabilizzazione della frequenza cardiaca in soggetti liberamente deambulanti. Tale metodo, in uno studio sperimentale, si è dimostrato efficiente nella predizione dell'occorrenza di FV con elevata sensibilità e specificità.⁴³ La tecnica è stata analizzata in uno studio caso-controllo selezionando due sottogruppi dai 1284 pazienti con recente infarto miocardico arruolati nello studio ATRAMI:⁴⁴ 15 soggetti che svilupparono durante il follow-up FV o morte aritmica e 29 controlli, omogenei per sesso,

età, sede dell'infarto, FEVS, trattamento fibrinolitico e uso di betabloccanti. La TWA in occasione della frequenza cardiaca massima, alle ore 08:00 del mattino e in occasione del massimo livellamento del tratto ST durante la registrazione risultò significativamente aumentata nei casi rispetto ai controlli, con un incremento del rischio di FV o morte aritmica stimabile come compreso tra 4 e 7, per un valore corrispondente al 75° percentile. Gli autori concludevano pertanto sottolineando come la TWA rilevata durante l'ECG dinamico delle 24 ore potesse rappresentare un metodo promettente per la definizione del rischio di morte improvvisa. Tale conclusione è condivisibile, per l'ampia diffusione della metodica Holter e per la possibilità di aggiungere lo studio della TWA agli indici di rischio elettrico non invasivo desumibili dall'Holter. Tuttavia, al momento un utilizzo clinico di tale approccio e del metodo MMA per lo studio della TWA non è proponibile per la mancanza di dati clinici che ne supportino l'impiego.

Conclusioni

La TWA si è trasformata da una curiosità elettrocardiografica a 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. Piuttosto ben consolidata è l'evidenza circa la capacità del test di TWA nel discriminare gruppi a differente prognosi tra soggetti cardiopatici, con disfunzione ventricolare sinistra, ancora asintomatici per aritmie ventricolari maligne. In particolare la normalità del test di TWA appare in grado di identificare un sottogruppo mediamente intorno al 30% dei pazienti eligibili all'impianto di un ICD, secondo le indicazioni desumibili dagli studi MADIT II e SCD-HeFT che presentano una prognosi soddisfacente nonostante la presenza di ridotta FEVS e insufficienza cardiaca. Tale approccio si basa sull'elevato valore predittivo negativo del test, pari al 97,2%, come desumibile da una metanalisi condotta su 19 studi includenti 2608 pazienti.⁴⁵ Da tali evidenze deriva la decisione di

Medicare negli Stati Uniti di considerare il test di TWA, basato sul metodo di analisi spettrale, necessario per la valutazione dei pazienti a rischio di morte cardiaca improvvisa, decidendone il rimborso. L'esecuzione di un test di TWA nei pazienti con ridotta FEVS procedendo poi all'impianto dell'ICD nei soli pazienti con test di TWA anormale ed evitandolo in coloro che mostrano un test di TWA normale, non solo eviterebbe un trattamento invasivo in quest'ultimo gruppo, nel quale il beneficio addizionale dell'ICD rispetto al trattamento medico ottimizzato non appare affatto chiaro, ma inciderebbe anche significativamente sul rapporto di costo/efficacia del trattamento.⁴⁶ Riteniamo pertanto che il test di TWA possa giocare un importante ruolo nella stratificazione del rischio di morte improvvisa e nella selezione dei pazienti da avviare al trattamento con ICD, e che le evidenze finora raccolte possano consentirne un'estesa applicazione nella pratica clinica nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco.

Bibliografia

- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al., for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-883.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al., for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
- Pedretti RFE, Ferrero P, Molon G, et al. How many patients are candidate to an ICD on the basis of recent clinical trias? data from the ALPHA registry. *Eur Heart J* 2005;26(Abs Suppl):427.
- Buxton AE, Moss AJ. Should everyone with an ejection fraction less than or equal to 30% receive an implantable cardioverter-defibrillator? *Circulation* 2005;111:2537-2549.
- Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;1902-1911.
- Pedretti RFE. La stratificazione del rischio aritmico dopo infarto miocardico. *It Heart J Suppl* 2000;1:1123-1137.
- Kleinfled MJ, Rozanski JJ. Alternans of the ST segment in Prinzmetal's angina. *Circulation* 1977;55:574-577.
- Salerno JA, Previtali M, Pancioli 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.
- Reddy CVR, Kiok JP, Khan RG, El-Sherif N. Repolarization alternans associated with alcoholism and hypomagnesemia. *Am J Cardiol* 1984;53:390-391.
- Shimoni Z, Flatau E, Schiller D, et al. Electrical Alternans of Giant U waves with Multiple Electrolyte Deficits. *Am J Cardiol* 1984;54:920-921.
- Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternans 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.
- Kalter HH, Schwartz ML. Electrical alternans. *NY State J Med* 1948;1:1164-1166.
- Smith JM, Cohen RJ. Simple finite-element model accounts for wide range of cardiac dysrhythmias. *PNAS* 1984;81:233-237.
- Smith JM, Clancy EA, Valeri R, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110-121.
- Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-241.
- Estes III NAM, Michaud G, Zipes DP, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;80:1314-1318.
- Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, et al. T-wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:987-993.
- 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. *It Heart J* 2001;2:265-270.
- 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. *Circulation* 1998;98(Suppl):I-647.
- Klingenhoben T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Quantitative assessment of microvolt T-wave alternans in patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:625-628.
- 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;34:374-380.
- Hennersdorf MG, Perings C, Niebch V, et al. T wave alternans as a risk predictor in patients with cardiomyopathy and mild-to-moderate heart failure. *PACE* 2000;23:1386-1391.
- Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220-2224.
- Costantini O, Kaufman ES, Bloomfield DM, et al. Patients with a nonischemic cardiomyopathy and a negative T-wave alternans stress test are at low risk of death (abstr). *Circulation* 2004;110(Suppl):III-667.
- Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, et al. Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:295-300.
- Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883-2891.

27. Salerno-Uriarte JA, Pedretti RF, Tritto M, et al. The ALPHA study (T-wave alternans in patients with heart failure): rationale, design and end-points. *Ital Heart J* 2004;5:587-592.
28. Klingenheben T, Hohnloser SH, Cohen RJ, et al. Predictive value of T-wave alternans in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356:651-652.
29. Sarzi Braga S, Vaninetti R, Laporta A, et al. T-wave alternans is a predictor of death in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004;93:31-38.
30. Baravelli M, Salerno-Uriarte D, Guzzetti D, et al. Predictive significance for sudden death of microvolt-level T wave alternans in New York Heart Association class II congestive heart failure patients: a prospective study. *Int J Cardiol* 2005;105:53-57.
31. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:456-463.
32. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:79-82.
33. Tapanainen JM, Sill 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;12:645-652.
34. Hohnloser SH, Huikuri H, Schwartz PJ, et al. T wave alternans in post myocardial infarction patients (ACES Pilot Study). *J Am Coll Cardiol* 1999;33(abstr):144A.
35. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al., for the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:2481-2488.
36. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, et al. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003;362:125-126.
37. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation* 2004;110:1885-1889.
38. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1820-1827.
39. Hohnloser SH, Klingenheben T, Li YG, et al. T-wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1258-1268.
40. Armoundas 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;80:251-256.
41. 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;36:2247-2253.
42. Armoundas 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;82:1127-1129.
43. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol* 2002;92:541-549.
44. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, et al., on behalf of the ATRAMI Investigators. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:705-711.
45. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes AJ. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75-82.
46. Chan PS, Stein K, Chow T, et al. Cost-effectiveness of a microvolt T-wave alternans screening strategy for implantable cardioverter-defibrillator placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:112-121.

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto F.E. Pedretti
Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS
Istituto Scientifico di Tradate
Via Roncaccio, 16
21049 Tradate (Va)
Tel.: 0331-829111
Fax: 0331-829303
E-mail: ssarzibraga@fsm.it