- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.123.74 Sat, 12 Oct 2024, 09:15:36

ARTICOLO ORIGINALE

Stratificazione del rischio di morte improvvisa aritmica dopo infarto miocardico

Ruolo degli esami strumentali invasivi e non invasivi

Elia De Maria, Maurizio Marconi, Marco Capretti

G Ital Aritmol Cardiostim 2005;3:60-66

UO Cardiologia, Centro di Cardiostimolazione, Clinica San Camillo, Brescia

Introduzione

Il significato prognostico delle aritmie ventricolari dopo infarto miocardico varia a seconda della fase della malattia considerata. Nella *fase acuta/subacuta*, ovvero nelle prime settimane dopo un infarto miocardico, le aritmie ventricolari sono espressione dell'instabilità elettrica cellulare causata dall'ischemia: esse hanno uno scarso impatto sulla prognosi a lungo termine, una volta superato il rischio immediato di morte legato all'insorgenza dell'aritmia. Nella *fase cronica* (mesi / anni) la comparsa di aritmie ventricolari influenza, invece, la prognosi a lungo termine, aumentando il rischio di morte improvvisa aritmica.[1] In pazienti con cardiopatia postinfartuale cronica la comparsa spontanea di aritmie ventricolari maligne sostenute e sintomatiche (arresto cardiaco da FV, TV sostenuta sincopale o emodinamicamente mal tollerata in presenza di bassa FE) rende la prognosi particolarmente sfavorevole: l'impianto di un ICD come mezzo di *prevenzione secondaria* della morte improvvisa è ormai in classe I nelle più recenti linee guida.[2] Più difficile è la gestione di pazienti che, dopo un infarto, non abbiano ancora presentato aritmie ventricolari maligne, ma che presentino marker di rischio di morte improvvisa aritmica (*prevenzione primaria*). È proprio in questi soggetti che la stratificazione del rischio aritmico è decisiva per la scelta della migliore opzione terapeutica in termini sia di outcome del singolo paziente sia di rapporto costo / beneficio.[3] In questo contesto ci si può avvalere di esami strumentali invasivi (studio elettrofisiologico) e non invasivi, i cui ruolo, indicazioni e limiti saranno oggetto della nostra trattazione.

Studio elettrofisiologico endocavitario

Oggi, lo studio elettrofisiologico endocavitario (SEF) ha perso una parte delle indicazioni che aveva fino a pochi anni fa, dopo che numerosi esami non invasivi per la stratificazione del rischio aritmico sono entrati (o stanno entrando) nella pratica clinica.

Innanzitutto, è ormai acclarato che il ruolo predittivo del SEF in patologie diverse dalla cardiopatia ischemica è del tutto marginale.[4] Esso non è ritenuto indispensabile per la stratificazione del rischio in pazienti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.123.74 Sat, 12 Oct 2024, 09:15:36

con cardiomiopatia dilatativa idiopatica, cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.[5,6] Nella sindrome di Brugada, invece, è riportata una sua utilità nell'identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa in assenza di storia di arresto cardiaco resuscitato.[7]

Attualmente, il ruolo principale del SEF è quello di identificare i pazienti cosiddetti "MADIT I", cioè pazienti che soddisfino i criteri dell'omonimo e ormai storico studio di prevenzione primaria di morte improvvisa aritmica. Si tratta di soggetti con pregresso infarto miocardico (non recente), disfunzione ventricolare sinistra (FE <35%), evidenza di TV non sostenute spontanee. In questi soggetti un SEF positivo per inducibilità di TV sostenuta/FV, non sopprimibile con antiaritmici di classe I è una delle indicazioni di classe I all'impianto di ICD come profilassi primaria della morte improvvisa.[8]

Anche nei pazienti "MADIT II" (pregresso infarto miocardico e FE ≤30%) il SEF può essere utile nel riconoscere i soggetti a più alto rischio. Nello studio citato i pazienti *non* venivano selezionati in base alla presenza di aritmie ventricolari spontanee o indotte, o di altri marker di rischio aritmico, e nonostante ciò l'impianto profilattico di un ICD ha ridotto il rischio di morte del 31%.[9] Tuttavia, per ottenere un rapporto costo-beneficio ottimale e contenere la spesa relativa all'impianto è opportuno selezionare, nella popolazione MADIT II, una categoria di soggetti a rischio particolarmente elevato: in questo senso il SEF (come pure gli esami non invasivi che prenderemo in considerazione in seguito) può essere di grande ausilio.

Il SEF per lo studio della vulnerabilità ventricolare si effettua stimolando il ventricolo destro da due siti (apice e tratto d'efflusso) con protocollo più o meno aggressivo (da uno a tre extrastimoli su drive via via minore). È considerata risposta specifica la comparsa riproducibile di TV sostenuta monomorfa, TV sostenuta polimorfa o FV con protocollo poco aggressivo; oppure la comparsa di TV sostenuta monomorfa riproducibile anche con protocollo aggressivo. Sono invece risposte aspecifiche la TV sostenuta polimorfa e la FV indotte con protocolli molto aggressivi (ad es., triplo extrastimolo con drive <500 msec).[4]

Metodi non invasivi di stratificazione del rischio

Numerosi sono gli esami strumentali non invasivi che permettono di valutare il grado di vulnerabilità aritmica di pazienti con cardiopatia ischemica, specie postinfartuale. Alcuni di questi sono in uso ormai da molto tempo; altri stanno entrando solo di recente nella pratica clinica:

- Ecocardiogramma (valutazione FE)
- Test da sforzo cardiopolmonare (VO_2 max)
- ECG Holter (TV non sostenute)
- ECG ad alta risoluzione (potenziali tardivi del QRS)
- Alternanza dell'onda T (TWA)
- Heart Rate Variability (HRV)
- Dispersione del QT (QTd)
- Sensibilità barorecettoriale (SBR)

Ecocardiogramma

La frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro è uno dei fattori indipendenti con più elevato valore predittivo positivo nei confronti della *mortalità totale*, specie dopo IMA.[10] Meno chiari sono i rapporti tra ridotta FE e *morte improvvisa aritmica*: nei pazienti con pregresso infarto e bassa FE (<30%) la modalità di morte tende a distribuirsi in maniera omogenea tra morte improvvisa aritmica e morte per deficit progressivo di pompa (Multicenter Postinfarction Study Group).

Gli indici di funzione ventricolare sinistra sarebbero quindi, secondo alcuni autori, soltanto marker *aspecifici* di aumentato rischio di mortalità totale dopo IMA.[11]

Tuttavia, lo studio MADIT II dimostra come l'impianto profilattico di un defibrillatore in soggetti con pregresso IMA e FE <30% (anche *senza* evidenza di TV non sostenute all'Holter o inducibilità di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico) riduca la mortalità del 31% rispetto alla sola terapia farmacologica.[9]

Test da sforzo cardiopolmonare

La misurazione del consumo di ossigeno (VO_2) di picco consente una buona stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco da ogni causa: la *mortalità totale* aumenta al ridursi di VO_2 max. Un valore di VO_2 <10 ml/kg/min è considerato tra i fattori per l'inserimento in lista di attesa per trapianto.[12]

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.123.74 Sat, 12 Oct 2024, 09:15:36

Non esistono, però, dati in letteratura che indichino un suo ruolo per la stratificazione del rischio di *morte improvvisa aritmica* dopo IMA.[5]

ECG Holter

È utile per la diagnosi di aritmie, per la ricerca di eventi aritmici correlati a sintomi (sincope o palpitazioni di natura da determinare) e per la stratificazione del rischio aritmico.

Per quanto concerne la stratificazione del rischio, numerosi sono gli studi che hanno valutato il significato delle aritmie ventricolari all'Holter dopo un IMA. Le aritmie ventricolari (specie se superiori alla classe 3 Lown) possono predire il rischio di morte dopo infarto miocardico.

All'Holter predimissione, un episodio di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVns) è riscontrabile nel 10-12% dei pazienti. Ha importanza prognostica sia la durata sia il numero degli eventi aritmici.[13]

La TVns in soggetti con pregresso IMA è associata a incremento del rischio di *mortalità totale e improvvisa* (Multicenter Postinfarction Research Program, MPIP). Nel MPIP, l'incidenza di *morte improvvisa* a 3 anni saliva dall'8% nei soggetti senza TVns al 21% nei soggetti con TVns. All'analisi multivariata, la presenza di TVns raddoppiava la *mortalità totale e aritmica* indipendentemente dalla funzione ventricolare sinistra, ma la combinazione con una FE <30% risultava il più potente indice di rischio di morte sia totale sia aritmica, specie nei primi 6 mesi dopo IMA e persistente durante tutto il follow-up.

A risultati simili a quelli dello studio MPIP è pervenuto lo studio MILIS (Multicenter Investigation of Limitation of Infarct Size).

Nello studio GISSI-2, la TVns dopo IMA era fattore prognostico per mortalità all'analisi univariata, ma non indipendente dalle altre variabili cliniche all'analisi multivariata. Questa discordanza rispetto agli altri studi può essere dovuta alla scarsa percentuale (10%) di soggetti con bassa FE nel GISSI-2.

ECG ad alta risoluzione
(*Signal Averaging*, ECG-SAECG)

Tale metodica permette di rilevare segnali elettrici di bassa ampiezza ed elevata frequenza tra la fine del QRS e l'inizio del tratto ST: si tratta dei potenziali tardivi ventricolari (PTV).[11]

La registrazione dei PTV viene effettuata con software dedicato. Il paziente deve rimanere rilassato e in posizione supina per tutto l'esame (20-25 min). Movimenti o tremiti provocano artefatti da miopotenziali. Luci al neon e trasformatori elettrici possono provocare rumore.

I PTV nel *postinfarto* sono considerati un marker di instabilità elettrica predittivo di aritmie ventricolari "life threatening": sono il substrato elettrofisiologico di aritmie da rientro originanti nelle zone di confine tra miocardio necrotico e sano.[14] Essendo espressione di un substrato aritmogeno da rientro, i PTV sono soprattutto correlati alla comparsa di TV sostenuta monomorfa dopo un IMA, meno alla comparsa di FV.[11,14]

Nel postinfarto, il numero di falsi negativi per PTV è basso (elevato valore predittivo negativo), mentre sono molti i falsi positivi (valore predittivo positivo basso).[14]

L'importanza prognostica della valutazione dei PTV nei soggetti con pregresso infarto è legata, quindi, all'elevato potere predittivo negativo: se i PTV sono assenti il rischio aritmico del paziente non è verosimilmente elevato. Il riscontro isolato di PTV è di scarso rilievo se mancano altri indicatori di rischio aritmico (TWA, HRV, FE, ecc.) e ha una predittività positiva non elevata (ACC Expert Consensus Document, JACC 1996).

Alternanza dell'onda T
Definizione e cenni storici

L'alternanza dell'onda T (*T wave alternans*, TWA) è una variazione, nell'ordine dei microvolt, della ampiezza della T da un battito all'altro secondo un pattern tipo ABAB. Essa indica aumentata dispersione spaziale della ripolarizzazione ventricolare e frazionamento del fronte d'onda di depolarizzazione, presupposti per la genesi di tachiaritmie da rientro.[15]

La TWA è conosciuta da molto tempo ed è stata associata a patologie con un'elevata incidenza di aritmie ventricolari, come l'ischemia acuta, l'angina di Prinzmetal, il QT lungo, gli squilibri elettrolitici.[16]

Per molto tempo è stata considerata un fenomeno raro; in anni più recenti, metodi di analisi spettrale del segnale elettrico hanno dimostrato che la TWA è un fenomeno più frequente di quanto si possa evincere dall'ECG di superficie. Simulazioni al computer sulla dispersione spaziale della refrattarietà hanno evidenziato una pos-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.123.74 Sat, 12 Oct 2024, 09:15:36

sibile relazione tra alternanza della T e aritmie ventricolari da rientro.[15]

La TWA è risultata essere un importante indicatore non invasivo del grado di instabilità elettrica ventricolare.[15,17]

Aspetti metodologici

La TWA si valuta tramite analisi spettrale durante incremento della frequenza cardiaca ottenuto sia con pacing atriale sia con test da sforzo. In quest'ultimo caso, l'uso di microsensori ad alta risoluzione riduce il livello di rumore durante l'esercizio. La riproducibilità a breve termine è buona.[18]

La TWA compare a una soglia specifica di frequenza cardiaca: il valore di 110 bpm è quello meglio in grado di discriminare i soggetti con TWA falsi positivi da quelli veri positivi, con una sensibilità del 93% e una specificità del 98%.

Se non si raggiunge la FC di almeno 110 bpm il test è indeterminato. Un test è realmente negativo se la TWA è assente fino a 110 bpm. Un test è positivo se presenta una TWA >1,9 microvolt con rapporto segnale / rumore >3 e con inizio per FC <110 bpm; il fenomeno deve essere sostenuto (deve, cioè, mantenersi almeno fino alla frequenza di 110 bpm). Una TWA che inizi per FC >110 bpm è un rilievo aspecifico, non indicativo di rischio aritmico: si può trovare nel 5-10% degli individui normali e non è associata ad aumentata vulnerabilità alle aritmie ventricolari.[17,18,19]

Studi clinici

I primi studi clinici hanno evidenziato che la TWA (indotta dal *pacing atriale*) era in grado di predire l'inducibilità di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico in una vasta tipologia di pazienti, tra cui i postinfartuati. I pazienti con TWA negativa presentavano una sopravvivenza del 95% a 20 mesi, quelli con TWA positiva del 20%.[15]

In un altro studio, la TWA durante *test ergometrico* prediceva i risultati dello studio elettrofisiologico e la sopravvivenza libera da eventi aritmici maligni con accuratezza simile.[17]

In un lavoro su pazienti con ICD (molti con pregresso IMA), la positività per TWA aveva un elevato valore predittivo positivo nei confronti di eventi aritmici maggiori documentati nella memoria del device.[20]

In un altro studio su 107 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-III *senza storia di TV/FV*, la TWA ha mostrato buon valore predittivo positivo nei confronti di TV / FV / morte improvvisa e altissima sensibilità: nessun paziente testato negativo per TWA ha presentato eventi in 24 mesi di follow-up.[18]

Di recente, Bloomfield (American College of Cardiology, Scientific Sessions, 2003) ha studiato 164 pazienti con pregresso IMA e FE <30% (popolazione simile a quella del MADIT II): la mortalità a 2 anni era elevata nei soggetti con TWA positiva e pari a zero nei soggetti con TWA negativa.

Quindi, nel postinfarto la TWA ha una elevatissima sensibilità e un buon valore predittivo positivo (VPP) specie se associata alla valutazione di altri indicatori di rischio aritmico. Il suo elevato valore predittivo negativo potrebbe consentire di identificare i soggetti "MADIT II" a più basso rischio aritmico. Attualmente, una sua ampia diffusione nella pratica clinica è ancora limitata dalle difficoltà tecniche nell'acquisizione di un segnale con basso rumore.

Heart Rate Variability

Definizione e aspetti generali

La Heart Rate Variability (HRV) è l'oscillazione della frequenza cardiaca su una serie di battiti cardiaci consecutivi per un periodo di osservazione variabile. È un importante indice di funzione del sistema nervoso vegetativo determinato dalla bilancia simpato-vagale.

Viene valutata nel dominio del tempo e delle frequenze tramite analisi spettrale del segnale (in genere in corso di registrazione ECG Holter).[21]

Aspetti metodologici

Nel *dominio del tempo* il parametro più importante è la SDNN (msec), cioè la deviazione standard (*standard deviation*, SD) degli intervalli "normal to normal" (NN).

Nel *dominio della frequenza* vengono valutati: la *low frequency* (LF) [range 0,04-0,15 Hz] influenzata soprattutto dal tono simpatico e in parte dall'attività baroriflessa e la *high frequency* (HF) [range 0,15-0,4 Hz] influenzata soprattutto dall'attività parasimpatica; il rapporto LF / HF è espressione di bilancia simpato-vagale.

Una prevalenza del tono simpatico è indicata da una SDNN <100 msec (valori normali >100 msec) e da

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.123.74 Sat, 12 Oct 2024, 09:15:36

LF/HF ratio >6 (valori normali 3-6). Tanto più SDNN è ridotta e/o LF/HF aumentato, tanto maggiore sarà la prevalenza simpatica.

La banda LF nel dominio delle frequenze presenta anche una componente parasimpatica che può essere evidente nelle fasi terminali dello scompenso cardiaco: la banda LF può essere di ridotta ampiezza in questa popolazione e il rapporto LF/HF poco affidabile (più utile SDNN).[22,23]

Aspetti clinici

Nei pazienti con pregresso infarto del miocardio, una riduzione della HRV (espressione di aumentato tono simpatico) è stata frequentemente associata a un aumentato rischio di morte improvvisa aritmica.[21,22,23] Il ruolo di una ridotta HRV come predittore indipendente di cattiva prognosi dopo infarto miocardico è, quindi, ormai consolidato. La predittività aumenta se è associata ad altri indicatori di rischio aritmico (PTV, FE, SBR).

Il ruolo della HRV nella stratificazione del rischio aritmico nello scompenso cardiaco non ischemico è più controverso: alcuni report suggeriscono una relazione tra riduzione di HRV e mortalità aritmica.[24]

Nuovi approcci potrebbero comprendere l'analisi della turbolenza della FC. Tuttavia, non è da sottovalutare il ruolo prognostico della "semplice" frequenza cardiaca: nel postinfarto le informazioni in essa contenute sarebbero pressoché sovrapponibili a quelle fornite dalla HRV.[16]

Dispersione del QT

La dispersione del QT (*QT dispersion*, QTd) è la differenza tra l'intervallo QT massimo e minimo all'ECG di superficie. Corrisponde al tempo tra la depolarizzazione della prima cellula miocardica e la ripolarizzazione dell'ultima: esprime, quindi, la disomogeneità della refrattarietà ventricolare. In condizioni normali varia da 20 a 40 msec.[25]

Il valore prognostico di QTd rispetto al rischio di aritmie ventricolari "life threatening" non è pienamente stabilito nel postinfarto.[26]

Un'aumentata QTd è stata invece associata ad aumentato rischio di morte improvvisa in pazienti con cardiomiopatia dilatativa anche se nello scompenso avanzato sembra avere scarso potere prognostico.[27]

In definitiva, attualmente la QTd *non* è considerata un utile strumento clinico per la stratificazione del rischio aritmico, ma solo un indice indiretto di grossolane anomalie della ripolarizzazione.

Sensibilità barorecettoriale

La sensibilità barorecettoriale (SBR) è lo studio del grado di bradicardia indotto in via riflessa da un incremento pressorio (iniettando piccoli boli ev di adrenalina). Essa valuta l'attività vagale riflessa (al contrario della HRV che studia la bilancia simpato-vagale in condizioni basali). Si tratta di un fenomeno fisiopatologico ben conosciuto che negli ultimi anni è stato studiato per il suo potenziale ruolo di indicatore di rischio aritmico.[28,29]

Si valuta di quanto incrementa l'intervallo RR (in msec) per ogni mmHg di aumento della pressione arteriosa sistolica: incremento <3 msec/mmHg = ridotta attività vagale riflessa con bilancia a favore del simpatico; incremento >3 msec/mmHg = buona risposta vagale riflessa.[29,30]

La compromissione del riflesso barorecettoriale si verifica precocemente nei pazienti con insufficienza cardiaca: essa contribuisce all'attivazione simpatica che accompagna l'evoluzione dello scompenso cardiaco.[30] In pazienti con scompenso, una ridotta SBR è in relazione non solo con il grado di disfunzione ventricolare sinistra e la pressione polmonare di cuneo, ma anche con una maggiore mortalità totale.[28]

Nei pazienti con *pregresso infarto*, numerosi studi indicano un più elevato rischio di *morte improvvisa* nei soggetti con più marcata compromissione della SBR.[31,32]

La relazione tra ridotta SBR e rischio aritmico nel postinfarto è stata evidenziata anche tramite l'osservazione di una maggiore suscettibilità alla induzione di TV sostenuta monomorfa in corso di SEF.[33] Alla luce di questi dati appare che la SBR è un marker prognostico di rischio aritmico più valido nei pazienti con cardiopatia ischemica dove discrimina meglio i soggetti a rischio di morte improvvisa.[28,34]

Il VPP di una ridotta SBR è sovrapponibile a quello della HRV e appare indipendente dalla frazione di eiezione. La sua utilità è evidente anche nei pazienti ritenuti a più basso rischio (senza TVns all'ECG Holter). I due principali limiti della metodica sono: a) la necessità di ottenere una misurazione battito-battito

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.123.74 Sat, 12 Oct 2024, 09:15:36

della pressione arteriosa sistolica durante iniezione ev di adrenalina; b) la mancanza di un pieno accordo tra vari autori nel definire i valori soglia da utilizzare nella pratica clinica (oggi, il valore soglia più usato è <3 msec/mmHg).

Conclusioni

La morte cardiaca improvvisa dopo infarto del miocardio è un importante problema di salute pubblica. L'impianto di un defibrillatore è probabilmente il modo più efficace per prevenirla, non solo nei pazienti postinfartuati e con ridotta frazione di eiezione (MADIT II), ma anche nella insufficienza cardiaca di origine non ischemica (come nello studio SCD-Heft, presentato di recente alle Scientific Sessions dell'ACC 2004). Tuttavia, l'impianto del defibrillatore non è applicabile su larga scala soprattutto in *prevenzione primaria*, anche in relazione ai costi che comporta. Pertanto, è necessaria una selezione dei pazienti a più elevato rischio aritmico e/o di quelli a basso rischio per ottimizzare le indicazioni all'impianto di un ICD.

Numerosi esami strumentali invasivi e non invasivi sono oggi disponibili per selezionare chi deve essere trattato. Tali esami strumentali sono stati valutati in maniera più estesa proprio nel postinfarto. Nessuno di questi test *da solo* può essere usato per predire la prognosi e il rischio di morte improvvisa aritmica, ma il loro *uso combinato* è in grado di aumentare notevolmente il potere predittivo e di stratificare i pazienti in diverse categorie di rischio aritmico.

Bibliografia

1. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1589-1597.
2. ACC/AHA 2002 update: guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *Circulation* 2002;106:2145-2161.
3. Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C. New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HeFT and MADIT II. *Am J Cardiol* 1999;83:91D-97D.
4. Galvin JM, Ruskin JN. Ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology, from cell to bedside*. Philadelphia (PA), WB Saunders 2000:537-546.
5. Vergara G. Valore prognostico delle aritmie ventricolari. *Ital Heart J* 2001;2(Suppl):1291-1295.
6. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Trattamento con defibrillatore impiantabile per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa in pazienti con cardiomiopatia/displasia aritmogena del ventricolo destro. *Circulation* 2003;108:3084-3091.
7. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada Syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:3092-3096.
8. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmias. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
9. Moss AJ, Zareba W, Jackson Hall W, 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.
10. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:564-570.
11. Grimm W, Glaveris C, Hoffmann J, et al. Arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy based on echocardiographic and 12-lead, signal averaged, and 24-hour Holter electrocardiography. *Am Heart J* 2000;140:43-51.
12. Szlachic J, Massie BM, Kramer BL, et al. Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1037-1042.
13. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM. Prevalence, characteristics and significance of ventricular tachycardia detected by 24-hour continuous electrocardiographic recordings in the late hospital phase of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;58:1151-1160.
14. El-Sherif N, Denes P, Katz R, et al. Definition of the best criteria of the time domain signal- averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the post-infarction period. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:908-914.
15. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-241.
16. Lombardi F. Stratificazione del rischio aritmico nei pazienti con scompenso cardiaco: valutazione strumentale del rischio aritmico. *Ital Heart J* 2001;2(Suppl):1284-1290.
17. Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ. Predicting sudden death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promise and pitfalls. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:1095-1111.
18. Klingenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, et al. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356: 651-652.
19. Rostagno C, Lazzeri C, Gensini GF. Stratificazione del rischio aritmico alla luce dei dati clinici e funzionali. *Ital Heart J* 2001;2(Suppl):1270-1277.
20. Hohnloser SH, Klingenheben T, Yi-Gang L, 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.
21. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.12.123.74 Sat, 12 Oct 2024, 09:15:36

Variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043-1065.
22. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and heart failure. *Heart* 1998;80:213-214.
23. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, arrhythmic mortality. *Circulation* 2000;101:8-10.
24. Calò L, Peichl P, Bulava A, et al. Risk stratification for arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy: a review of the literature and current perspectives. *Ital Heart J* 2003;4:580-588.
25. Day CP, Mc Comb JM, Campbell RWF. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-344.
26. Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L. Dispersion of the QT interval in postmyocardial infarction patients with ventricular tachycardia or with ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;81:694-697.
27. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation* 2001;103:831-835.
28. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure. Clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997;96:3450-3458.
29. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969;24:109-121.
30. Grassi G, Serravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:3206-3211.
31. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:390-398.
32. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with first myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1998;78:816-824.
33. Farrel TG, Odemuyiwa O, Bashiva Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992;67:129-137.
34. Rostagno C, Galanti G, Felici M, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity assessed by phase IV of Valsalva maneuver in patients with mild to moderate heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000;2:41-45.

Indirizzo per la corrispondenza

Elia De Maria
UO Cardiologia, Centro di Cardiostimolazione
Clinica San Camillo
Via Turati, 44
25123 Brescia
Tel.: 030-2910311
E-mail: e.demaria@inwind.it