

*Daniele Marangoni,  
Jorge A. Salerno-Uriarte*

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA E  
DIPARTIMENTO DI CARDIOLOGIA MATER DOMINI,  
CASTELLANZA (VA) E UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DELL'INSUBRIA, VARESE

## Alternanza dell'onda T, un nuovo metodo per l'analisi del rischio di morte improvvisa: caratteristiche tecniche della metodica e revisione dei dati pubblicati

G Ital Aritmol Cardiol 2000;4:167-174

### Introduzione

La morte cardiaca improvvisa, come definita dall'American Heart Association, avviene entro un'ora dall'inizio dei sintomi. Essa colpisce il 15% della popolazione dei Paesi occidentali. Nella pratica clinica, viene attualmente valutata e trattata solo una piccola parte della popolazione ad alto rischio di morte improvvisa (principalmente i sopravvissuti da arresto cardiaco) e un numero esiguo dei pazienti a rischio appartenenti ad altri gruppi.

Se dovessimo produrre una significativa diminuzione sulla mortalità dovremmo valutare e trattare ampi gruppi di popolazione a rischio. Oltre un terzo del totale delle morti improvvise si verifica nei pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio. Per raddoppiare il numero di morti improvvise che potremmo potenzialmente prevenire dovremmo valutare e trattare milioni di pazienti con scompenso cardiaco congestizio. Data la necessità del contenimento dei costi, non tutti questi pazienti potrebbero essere sottoposti allo studio elettrofisiologico (SEF) ed essere trattati con un defibrillatore impiantabile (ICD). È necessario lo sviluppo di nuovi test non invasivi altamente predittivi per selezionare chi deve essere sottoposto a studi invasivi ed eventualmente trattato.

Molti differenti tipi di metodi di analisi del rischio sono stati sviluppati, ma attualmente essi mancano di adeguata sensibilità o di valore predittivo positivo per giustificare un trattamento definitivo (Tabella I).<sup>1-4</sup>

| Predittore  | Autore         | Sensibilità | VPP |
|-------------|----------------|-------------|-----|
| FE <0,4     | Pedretti, 1993 | 79%         | 26% |
| FE <0,4     | Bourke, 1991   | 73%         | 6%  |
| SAECG       | Pedretti, 1993 | 79%         | 17% |
| SAECG       | Farrel, 1991   | 64%         | 17% |
| HRV         | Pedretti, 1993 | 89%         | 15% |
| HRV         | Farrel, 1991   | 92%         | 17% |
| HRV-2       | Bigger, 1996   | 20%         | 80% |
| Powers vars |                |             |     |
| TVNS        | Pedretti, 1993 | 42%         | 25% |
| TVNS        | Farrel, 1991   | 56%         | 15% |

VPP, valore predittivo positivo; FE, frazione di eiezione; SAECG, signal averaging ECG; HRV, heart rate variability; TVNS, tachicardia ventricolare non sostenuta.

**Tabella I.** Differenti metodi di analisi del rischio

## Principi di base

L'alternanza elettrica rappresenta una variazione nella morfologia dei complessi elettrocardiografici con sequenza 2:1. L'alternanza visibile è stata spesso associata a sopraslivellamento di ST, come osservato da Salerno et al.<sup>5</sup> L'alternanza dell'onda T non visibile (micro) risulta da una variazione alternante della conduzione elettrica ed è associata all'alternanza della ripolarizzazione a livello cellulare. Essa appare come un'alternanza della morfologia dell'onda T ed è chiamata *T Wave Alternans* (TWA). L'alternanza elettrica è stata descritta in letteratura sin dal 1909<sup>6</sup> (Figura 1); nonostante sia stata riportata l'associazione della TWA con episodi di torsione di punta e FV,<sup>7</sup> sino ad oggi la TWA era stata considerata una curiosità raramente osservata nella pratica clinica. Kalter ha trovato che la TWA era associata a una mortalità del 61%.<sup>8</sup>

Nel 1984 Smith e Cohen<sup>9</sup> hanno pubblicato i risultati di una simulazione al computer che utilizzava un modello di processo di conduzione ventricolare con dispersione dei tempi di ripolarizzazione dei potenziali d'azione. Nel corso dei loro studi, essi hanno osservato alternanza elettrica che precedeva l'inizio di una TV. Sulla base della simulazione, Smith e Cohen hanno pensato che l'alternanza elettrica potesse essere un utile marker nel rilevare il rischio di eventi tachiaritmici. Tuttavia, dato che era stato notato raramente, essi hanno ipotizzato che la TWA fosse spesso presente ma a livello dei microvolt e non dei millivolt.

## Metodo spettrale

Il metodo spettrale è stato sviluppato per rilevare TWA non visibile all'ECG standard.<sup>10</sup> Con que-

sto metodo, l'ampiezza dei corrispondenti punti dell'onda T viene misurata in 128 battiti successivi. La serie temporale risultante dai valori delle ampiezze delle onde T è valutata utilizzando la trasformata di Fourier per ottenere lo spettro di potenza delle fluttuazioni. Dato che le misure vengono eseguite una volta per battito (invece che una volta per secondo), l'asse x dello spettro di potenza è misurato in unità per ciclo invece che in cicli per secondo (Hz). L'alternanza è definita quando appare un picco esattamente a 1 ciclo ogni 2 battiti perciò a 0,5 cicli/battito. Utilizzando il metodo spettrale, la TWA può essere accuratamente misurata a livello dei microvolt in presenza di ECG con basso rumore.

Il metodo attuale è più complesso. Per ottenere la misura della TWA sull'intera onda T, l'analisi spettrale viene ripetuta su molti punti dell'onda T e poi mediata. Per testare il metodo spettrale, Smith e Cohen<sup>9</sup> hanno misurato la TWA in molti studi sperimentali e la TWA è stata comparata con i cambiamenti nella soglia di fibrillazione ventricolare (SFV). Nel cane tenuto in ipotermia, il livello di alternanza aumenta progressivamente all'aumento della frequenza cardiaca (FC) fino alla comparsa di FV. In un gruppo di 120 misure congiunte di TWA e SFV vi è stata una chiara corrispondenza tra TWA e bassa SFV.

## Relazione tra frequenza cardiaca e TWA

Esiste una tipica relazione tra FC e TWA in pazienti a rischio di TV/FV nei quali viene indotto l'aumento della FC. La TWA appare quando la FC supera una specifica soglia, normalmente tra i 90 e i 110 battiti al minuto; la TWA aumenta all'aumentare della FC oltre quella soglia. Durante la fase di recu-

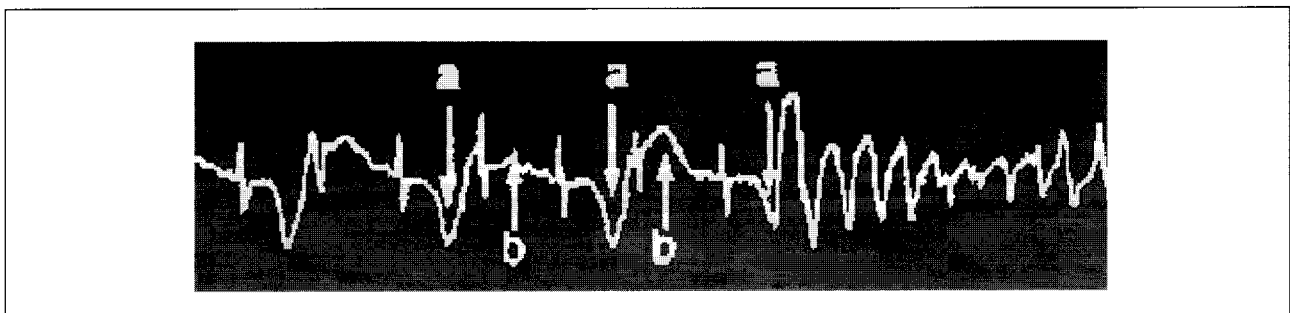


Figura 1. Alternanza visibile dell'onda T.



Figura 2. Micro-V Alternans Sensors.

pero, l'alternanza scompare quando la FC scende sotto la soglia.

Un modo per aumentare la FC in maniera non invasiva è quello della prova da sforzo. Purtroppo, normalmente, il livello di rumore durante l'esercizio rende molto difficile la misura di TWA a livello di microvolt. Il problema è stato risolto con l'uso di sensori ad alta risoluzione (Micro-V Alternans Sensors, Cambridge Heart Inc. Boston) (Figura 2).

I sensori Micro-V permettono di rilevare l'ECG su molti segmenti e un metodo di elaborazione del segnale esclusivo permette di ridurre gli artefatti da movimento attraverso un processo chiamato *adaptive cancellation*. Questi sviluppi tecnologici rendono la TWA analizzabile durante una prova da sforzo con il sistema CH2000 (Cambridge Heart Inc. Boston) oppure con il Modulo della TWA HearTwave che può essere collegato a qualunque sistema per prove da sforzo o poligrafo per elettrofisiologia.

### Procedura del test

La procedura è simile a quella di una prova da sforzo sottomassimale.<sup>11</sup> La preparazione del paziente richiede 7 elettrodi standard e 7 Sensori Micro-V (Standard+XYZ). Il CH2000 permette di misurare e mostrare sullo schermo:

- L'impedenza di contatto per ciascun elettrodo (è necessaria un'accurata abrasione per ridurre l'impedenza).
- Il rumore muscolare per ciascun elettrodo (è importante evitare il posizionamento degli elettrodi su parti muscolari).
- ECG rilevato su ciascun elettrodo in confronto con il riferimento (per un controllo visivo della qualità di applicazione di ciascun elettrodo).

Il test richiede un incremento lento del carico dell'ergometro per evitare aumenti rapidi della FC.

Il CH2000 controlla la frequenza di pedalata per minuto che viene comparata con la FC per evitare di produrre falsa alternanza. Controlla il rumore muscolare, la presenza di aritmie e artefatti. Quando la frequenza cardiaca ha raggiunto il valore di 105 bpm per almeno 2 minuti (un indicatore segnala l'avvenuta acquisizione), il test è considerato concluso e il medico può decidere di fermare la prova o di proseguire fino a concludere il test ai valori di FC sottomassimali o massimali. Il CH2000, durante la revisione dei dati, presenta a schermo il *full disclosure* delle 12 derivazioni per la revisione dei tracciati e contemporaneamente è in grado di monitorare l'ECG del paziente in qualunque momento dell'analisi. Alla fine della prova viene presentato su stampante un rappor-

to completo delle variazioni ST e della TWA. Il rapporto TWA comprende:

- Trend della frequenza cardiaca con i cambiamenti istantanei del ciclo RR.
- Trend delle aritmie/artefatti e rumore muscolare.
- Trend della TWA nelle derivazioni vettoriali (compreso il modulo) e precordiali. È possibile ottenere lo spettro in ogni istante della prova.
- Frequenza della pedalata, respiro, variazione di FC e di ciclo RR.

Il test TWA è considerato positivo se è presente una TWA  $>1,9 \mu\text{Volt}$  con rapporto segnale/rumore  $>3$  (zona grigia nella Figura 3), con una FC di inizio (onset) inferiore a 110 bpm. La TWA deve essere sostenuta cioè quasi continuamente presente oltre una determinata frequenza cardiaca specifica per ogni paziente. L'interpretazione è facilitata da un'analisi semiautomatica del rapporto diagnostico della TWA.

### Studi clinici pubblicati

Nello studio fondamentale pubblicato nel 1994, Rosenbaum et al.<sup>12</sup> hanno condotto uno studio prospettico sull'efficacia della TWA nel predire eventi tachiaritmici in 83 pazienti consecutivi sottoposti allo studio elettrofisiologico (SEF).

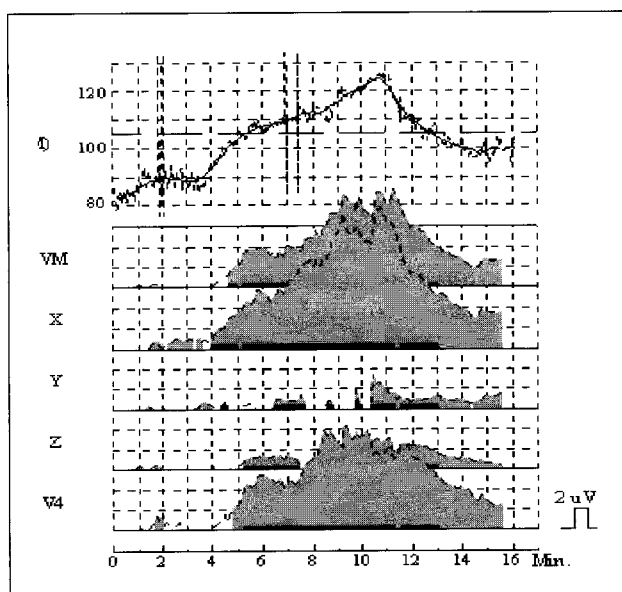


Figura 3. Tipico rapporto TWA+.

Il livello di TWA è stato misurato aumentando la frequenza cardiaca a 100 bpm tramite stimolazione atriale ed è stato comparato con 2 end-point clinici: l'inducibilità di tachicardia sostenuta o FV durante il SEF e successivamente la sopravvivenza senza eventi tachiaritmici. Vi sono stati 15 pazienti valutati per aritmie sopraventricolari e un totale di 20 pazienti non avevano cardiopatie. I dati di questi pazienti sono serviti come controllo.

La TWA ha predetto i risultati del SEF con una sensibilità dell'81% e una specificità dell'84%. Nel predire la sopravvivenza senza eventi, la sensibilità è stata dell'89% e la specificità dell'89%. Questi risultati erano altamente significativi ( $p < 0,001$ ). I pazienti con TWA negativa avevano una sopravvivenza del 95% a 20 mesi, mentre quelli con TWA positiva avevano una sopravvivenza del 20%. Questi risultati erano simili a quelli dello studio elettrofisiologico.

Una delle limitazioni dello studio di Rosenbaum era che la frequenza cardiaca veniva aumentata utilizzando il pacing atriale. Per rendere il test completamente non invasivo era necessario utilizzare il test ergometrico. Due lavori nel 1997 hanno dimostrato che l'esercizio produce risultati equivalenti al pacing atriale.<sup>13</sup> In uno studio di 27 pazienti Estes et al.<sup>14</sup> hanno dimostrato che la TWA durante esercizio predice i risultati dello studio EP con accuratezza simile a quella dei risultati di Rosenbaum.

Il primo ampio lavoro che conferma i dati pubblicati è stato condotto da Hohnloser;<sup>15</sup> nello studio sono stati inclusi 95 pazienti consecutivi selezionati per l'impianto di defibrillatore. Questi pazienti sono stati sottoposti a molti test di analisi del rischio che includono: TWA, SEF, frazione d'eiezione (FE), sensibilità barorecettiva (BRS), potenziali tardivi (SAECG), variabilità RR, dispersione QT e tachicardie ventricolari non sostenute (TVNS) all'esame Holter.

L'end-point dello studio è stato la scarica appropriata del defibrillatore. Caratteristiche di questo gruppo a rischio sono la FE media del 36% e la presenza di coronaropatia in 2/3 dei pazienti.

La TWA è stata il migliore predittore non invasivo in questa popolazione e la FE era solamente statisticamente significativa. La curva di Kaplan-Mayer (Figura 4) mostra che i pazienti con TWA negativa hanno avuto una sopravvivenza per l'80% libera da eventi. I pazienti con TWA positiva hanno avuto una sopravvivenza solo per il 40% libera da

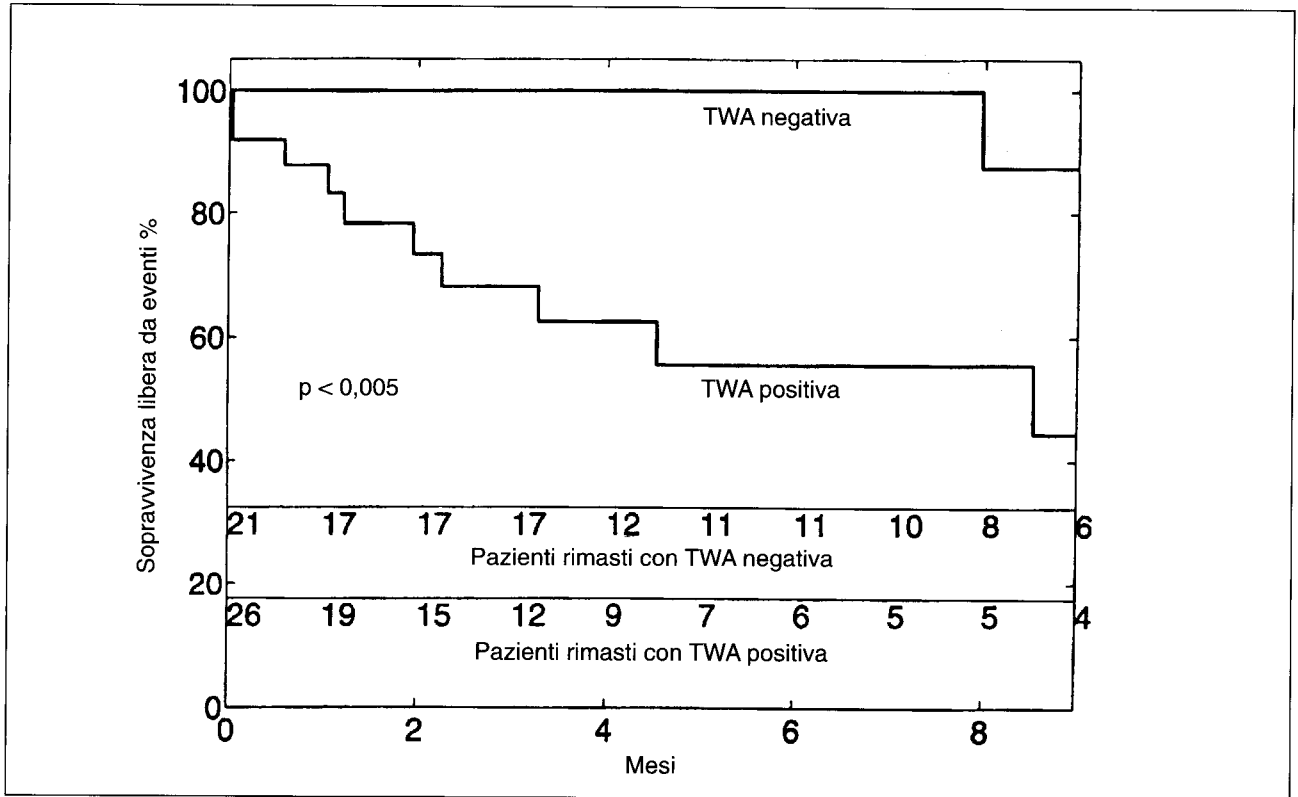


Figura 4. Studio su pazienti con ICD.

eventi. La TWA è stata in questa popolazione più predittiva del SEF. Il test elettrofisiologico non ha raggiunto un valore statisticamente significativo probabilmente perché il 40% dei pazienti aveva già avuto una FV. Nel sottogruppo dei coronaropatici, la separazione delle curve TWA è stata più marcata, con una sopravvivenza del 23% a 18 mesi per i pazienti TWA+.

### Studi sullo scompenso

In un altro studio<sup>16</sup> 107 pazienti con scompenso congestizio in classe NYHA II e III senza storia di TV/FV hanno avuto un follow-up di 2 anni con endpoint TV/FV e morte improvvisa (Figura 5). I metodi di analisi del rischio sono stati: TWA, FE, BRS, SAECCG, variabilità RR, dispersione QT, RR medio, TVNS. Lo studio elettrofisiologico non è stato effettuato in questo gruppo. Il 58% dei pazienti era affetto da coronaropatia. I risultati in 81 pazienti mostrano che la TWA è il solo predittore significativo. Nessun paziente testato negativo per la TWA ha avuto

eventi in 24 mesi di follow-up, dimostrando una sensibilità del 100% e un valore predittivo positivo del 23%.

Questi risultati sono stati confermati in uno studio condotto da Pedretti e Tramarin,<sup>17</sup> che hanno dimostrato una sensibilità del metodo del 100% e un valore predittivo del 42% con end-point morte cardiaca, ricaduta di TV sostenuta, sincope o scompenso. Il valore predittivo risultava indipendente da: FE, classe NYHA, VO2 massimo al test cardiopolmonare, parametri emodinamici, aritmie ventricolari all'esame Holter e indici autonomici.

### Studi su infarto miocardico

In uno studio pubblicato da un gruppo di ricercatori giapponesi,<sup>18</sup> 102 pazienti sono stati testati dopo 3 settimane dall'IMA con la TWA, il SAECCG, la FE. L'end-point era rappresentato dagli eventi tachiaritmici. La TWA è stato un predittore significativo di eventi ( $p < 0,006$ ) e ha avuto il più alto rischio relativo (16,8) comparato al SAECCG (5,7) e alla FE (4,7). La

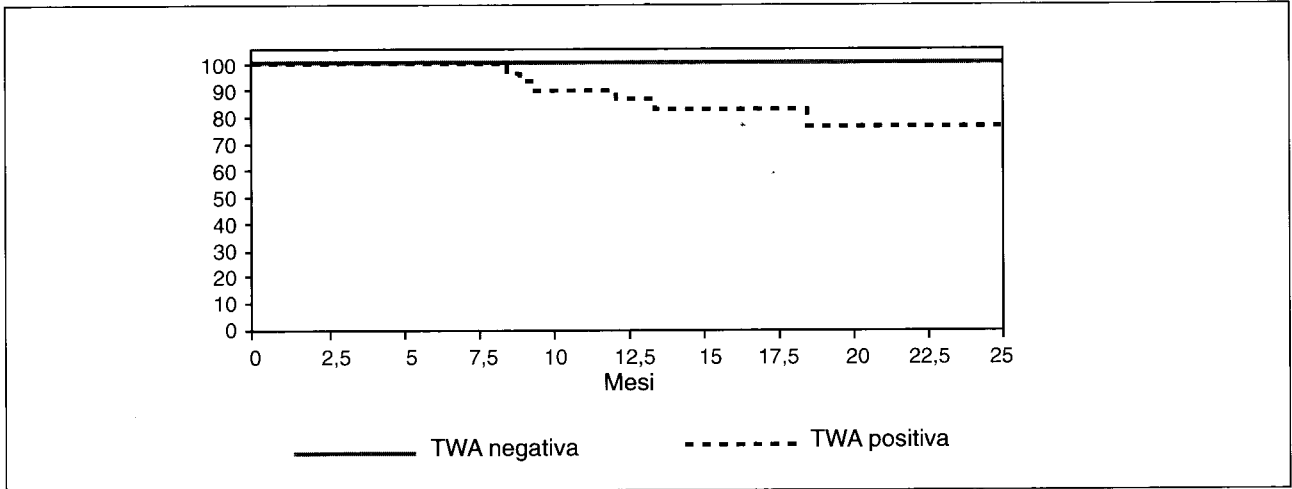


Figura 5. Studio su pazienti con scompenso.

TWA aveva una sensibilità del 93% comparata al 53 e al 60% degli altri metodi. Alla fine di 12 mesi di follow-up, il 28% dei pazienti con TWA+ aveva avuto eventi (Figura 6).

no studiato 60 pazienti: l'83% di quelli TWA+ ha avuto eventi rispetto al 12% tra i TWA- ( $p < 0,0001$ ). Ulteriori studi sono in corso in questa popolazione.

### Studi su cardiomiopatia dilatativa non ischemica

Sono stati pubblicati 2 studi: Adaki et al<sup>19</sup> hanno studiato 58 pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica e hanno osservato che la TWA era altamente correlata a eventi ( $p < 0,001$ ). Hennersdorf et al<sup>20</sup> han-

### Studio multicentrico

Uno studio multicentrico svolto negli USA<sup>21</sup> è stato progettato per l'approvazione FDA e pubblicato su JACC. Lo studio comparava la TWA, il SAEKG e il SEF come predittori di eventi futuri durante il follow-up. Due erano gli end-point: 1) eventi tachiaritmici definiti come TV, FV e morte improv-

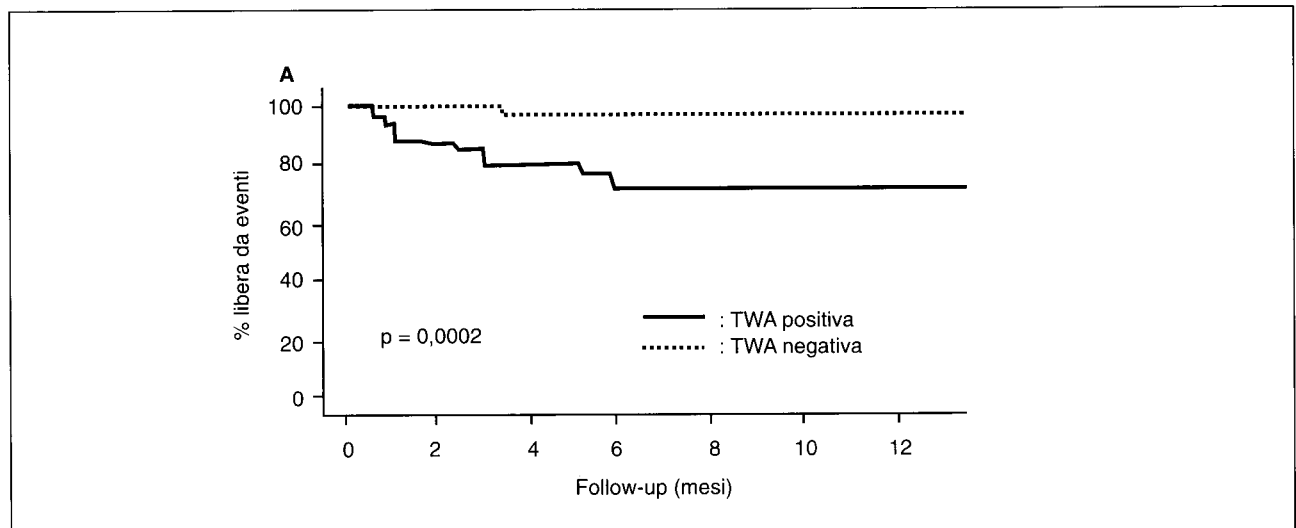


Figura 6. Studio su pazienti con infarto miocardico.

visa; 2) TV, FV e mortalità totale. Questi studi sono stati anche presentati all'AHA del novembre 1998 e all'ACC del marzo 1999. I 313 pazienti erano stati selezionati per lo studio elettrofisiologico per sincope o presincope. Solo il 27% aveva aritmie documentate: il 43% TV sospetta e il 15% TV sospetta sostenuta. Come in tutti gli studi precedenti, la TWA è stata predittiva di eventi tachiaritmici e morte improvvisa documentata. Come predittore di morte improvvisa, tachicardie ventricolari sostenute, fibrillazione ventricolare o scarica appropriata del defibrillatore la TWA ha predetto eventi con Rischio Relativo (RR) di 10,9, il SEF con RR 7,1 e il SAECG con RR di 4,5. In particolare come predittore di TV, FV e mortalità totale, il rischio relativo per la TWA è stato di 13,9 ( $p < 0,001$ ) comparato a 3,3 del SAECG e 4,7 ( $p < 0,01$ ) del SEF.

### Nuovi studi clinici

Durante il 2001 molti nuovi studi clinici saranno iniziati:

- VARESE<sup>22</sup> (J.A. Salerno on behalf of the Italian Group of Clinical Studies on T Wave Alternans) che comprenderà 12 centri e si dividerà in 3 studi comprendenti l'uso del pacemaker ventricolare e biventricolare con o senza defibrillatore in parallelo all'uso diagnostico della TWA.
- NORDIC II (Scandinavian Study on MI) che comprenderà 4 Centri in Scandinavia e utilizzerà l'impianto di loop recorder per valutare la predittività della TWA nei pazienti dopo IM.
- ABCD Trial che utilizzerà la TWA in parallelo al test EP per l'indicazione all'impianto di ICD nella popolazione EP.

### Conclusioni

In conclusione, 4 studi dimostrano che la tecnica della TWA è un predittore di eventi equivalente all'esame elettrofisiologico nella popolazione normalmente sottoposta a SEF.

Lo studio di Klingenheben,<sup>16</sup> confermato da quello di Pedretti,<sup>17</sup> mostra che la TWA è un predittore altamente significativo negli scompensati. La possibilità di avere un metodo non invasivo con altissima sensibilità e buon valore predittivo positivo, da essere usato clinicamente in una specifica e crescente

popolazione come quella degli scompensati, rende la TWA un metodo di screening molto importante per selezionare i pazienti candidati a ulteriori test diagnostici e/o a terapia antiaritmica come l'impianto di un defibrillatore.

Data l'attuale indicazione al contenimento dei costi, la possibilità di evitare costosi esami invasivi in pazienti scompensati e con test TWA negativo rende la TWA estremamente conveniente durante una prova da sforzo standard per la valutazione ST. Nei prossimi anni l'esame TWA potrà divenire un test clinico per un'ampia popolazione a minor rischio non appena ulteriori studi in altre popolazioni daranno risultati paragonabili a quelli ottenuti nei pazienti sottoposti a SEF e negli scompensati.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bourke JP, Richards DA, Ross DL, et al: Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmia during follow-up: Results, optimal stimulation Protocol and cost effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:780-788
2. Farrel TG, Paul V, Cripps TR, et al: Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:945-952
3. Pedretti R, Ebro MD, Laprota A, et al: Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of non-invasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1131-1141
4. Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnizky LM, et al: Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 1996;93:2142-2151
5. Salerno JA, Previtali M, Panciroli C, et al: Ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia in man. The role and significance of R-ST-T alternans and the prevention of ischemic sudden death by medical treatment. *Eur Heart J* 1986;7(Suppl A):63-75
6. Hering HE: Experimentelle studien an saugetieren über das electrocardiogram. *Exper Med* 1909;7:363
7. Schwartz J.P, Malliani A: Electrical Alternation of the T-wave. Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with long QT syndrome. *Am Heart Journal* 1975;89:45-50
8. Kalter HH: Electrical Alternans. *NY State J. M.* 1948
9. Smith JM, Cohen RJ: Simple finite element model accounts for wide range of cardiac arrhythmias. *PNAS*;81:233-237
10. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al: Electrical Alternans and Cardiac Electrical Instability. *Circulation* 1988;77:110-121
11. Marangoni D: T Wave Alternans, a New Arrhythmic Risk Stratification Method: Technical Features and Clinical

- Experience of a TWA Stress Test System. *MASPE* Vol 1 N. 2 April-June 1999
12. Rosenbaum DC, Jackson LE, Smith JM, et al: Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-241
  13. Hohnloser SH, Klingenheden T, Zabel M, et al: T-wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:987-993
  14. Estes MNA, Michaud G, Zipes DP, et al: Electrical alternans during rest and exercise as predictor of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;80:1314-1318
  15. Hohnloser SH, Klingenheden T, Li YG, et al: T Wave Alternans as a Predictor of Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias in ICD Recipients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1258-1268
  16. Klingenheden, Cohen RJ, Hohnloser S: Predictive Value of T Wave Alternans in patients with Congestive Heart Failure. *The Lancet* August 2000;Vol 356
  17. Sarzi Braga S, Casiraghi B, Picozzi A, Catalano O, Laporta A, Tramatin R, Pedretti RFE: Significato prognostico della alternanza dell'onda T in pazienti con scompenso cardiaco congestizio. *G Ital Cardiol* 1999;29(Suppl 3):39
  18. Ikeda T, Takami M, Kondo N, et al: Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-730
  19. 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
  20. Hennesdorf 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
  21. Gold MG, Bloomfield DM, Anderson KP, et al: A comparison of T Wave Alternans, Signal Averaged ECG, and Electrophysiology Study for Arrhythmia Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36 N. 7
  22. Salerno-Uriarte JA on behalf of the Italian Group of Clinical Studies on T Wave Alternans: Italian Clinical Study on T Wave Alternans. *Proceeding of the VII Southern Symposium on Cardiac Pacing* September 2000:289-294

#### INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Ing. Daniele Marangoni  
Via del Perlar, 37/A  
37135 Verona  
E-mail: dmarangoni@tin.it