

# Rassegne

## La stratificazione del rischio aritmico dopo infarto miocardico acuto

Roberto F.E. Pedretti

*Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico, Tradate (VA)*

**Key words:**  
Myocardial infarction;  
Prognosis;  
Sudden cardiac death.

Recent studies clearly support the role of the cardioverter implantable defibrillator in reducing arrhythmic and all-cause mortality in patients with a previous myocardial infarction. However, the use of the cardioverter implantable defibrillator cannot be extended to all myocardial infarction patients despite its effectiveness because implantation is an invasive procedure and the cost of the device is high. Thus, the correct and effective identification of patients at high risk of life-threatening ventricular arrhythmias represents a clinically relevant problem owing to the availability of an effective but expensive therapeutic tool. Many non-invasive tests have been studied in past years to assess the risk of ventricular arrhythmias after myocardial infarction; moreover, also programmed ventricular stimulation has been used to evaluate inducibility of ventricular tachycardia. Nevertheless, the positive predictive value of both non-invasive and invasive testing is low and not adequate to make a clinical decision. This finding is probably related to the multifactorial genesis of malignant ventricular arrhythmias which need several concomitant factors to trigger arrhythmias. For this reason the combined use of multiple risk markers is needed in order to improve diagnostic accuracy and identify subgroups of patients at high enough risk to define specific prophylactic options. In this scenario, according to available data, patients with two or more non-invasive risk markers should undergo electrophysiologic testing. In fact, patients with a recent myocardial infarction who have positive non-invasive tests and also show inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia at programmed ventricular stimulation have a high incidence of arrhythmic events during the subsequent follow-up period and, in the author's opinion, should undergo a cardioverter defibrillator implantation. In the present review, an analysis of the main diagnostic tests for risk stratification of postinfarction patients will be performed and operative suggestions will be provided.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (9): 1123-1137)

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

Ricevuto il 9 marzo 2000; nuova stesura il 6 giugno 2000; accettato il 9 giugno 2000.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Roberto F.E. Pedretti  
Divisione di Cardiologia  
Fondazione Salvatore  
Maugeri  
Clinica del Lavoro e della  
Riabilitazione, IRCCS  
Istituto Scientifico  
Via Roncaccio, 16  
21049 Tradate (VA)  
E-mail: rpedretti@fsm.it

### Introduzione

La mortalità nel primo anno dopo infarto miocardico acuto (IMA) risulta pari al 5-15%<sup>1</sup>. Nel 50% dei casi la morte è improvvisa e correlabile a tachiaritmie ventricolari maligne. Data la dimensione del problema (l'incidenza di morte improvvisa è del 3-8% nel primo anno dopo IMA, riducendosi al 2-4% negli anni seguenti)<sup>1</sup>, un'intensa attività di ricerca è stata condotta nelle ultime due decadi sulla stratificazione del rischio aritmico dopo IMA. I risultati di tale attività non hanno però avuto sinora significative ripercussioni sulla pratica clinica quotidiana, ciò a causa dell'inefficacia del trattamento farmacologico preventivo con antiaritmici. Infatti, nel 1997 le linee guida sulla stratificazione prognostica proposte dall'American College of Physicians<sup>2</sup> non consideravano alcuno dei test finalizzati alla determinazione del rischio elettrico come essenziale nel

processo di valutazione diagnostica dei pazienti con IMA. Alcuni studi hanno recentemente dimostrato come un intervento antiaritmico specifico, il defibrillatore impiantabile (ICD), possa significativamente ridurre la mortalità per ogni causa in alcuni sottogruppi di pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale ad elevato rischio<sup>3,4</sup>. La disponibilità di una valida ed efficace opzione terapeutica atta a prevenire la morte improvvisa, ma ad alto costo e per questo non proponibile in modo estensivo, ha nuovamente portato alla ribalta il non ancora risolto problema della corretta identificazione dei pazienti a rischio di tachiaritmie ventricolari maligne dopo IMA. Nella presente revisione ci si propone di eseguire un'analisi dei: 1) metodi proposti per l'identificazione del paziente infartuato ad elevato rischio aritmico; 2) vantaggi e limiti di ogni tecnica diagnostica; 3) stato dell'arte con conseguenti implicazioni operative.

## Ruolo dell'ischemia miocardica

Un fenomeno ischemico acuto, soprattutto se coinvolgente un'estesa area miocardica, può innescare un'aritmia letale<sup>5</sup>. La limitazione della perfusione determina infatti un'alterazione delle proprietà elettrofisiologiche del miocardio sito a valle della stenosi, con possibilità di precipitare una fibrillazione ventricolare<sup>5</sup>. Una quota degli eventi aritmici insorgenti nel post-IMA pare riconoscere una genesi primariamente ischemica. Vergheugt e Brugada<sup>5</sup> ricordano infatti che due gruppi di pazienti possono andare incontro a morte improvvisa nel post-IMA: 1) soggetti con larghe aree infartuali, spesso aneurismatiche, che sviluppano tachiaritmie maligne da rientro per presenza di conduzione rallentata e frammentata a livello della *border zone*, 2) soggetti che incorrono in un nuovo evento trombotico coronarico, probabilmente a livello di una coronaria diversa da quella pertinente la pregressa area necrotica.

La duplice genesi della morte improvvisa giustificherebbe un diverso approccio valutativo, ma, se accettabilmente strutturato è l'approccio diagnostico per l'individuazione dei pazienti del primo gruppo, certamente più difficile è l'identificazione dei soggetti a rischio di morte improvvisa per una recidiva trombotica coronarica. Le tecniche diagnostiche, invasive e non, forniscono infatti informazioni sulla presenza di stenosi coronariche critiche, tuttavia molteplici osservazioni inducono a dubitare circa la stretta consequenzialità tra rischio di eventi coronarici e presenza di stenosi critiche. In casistiche di pazienti non infartuati sottoposti a seriati controlli coronarografici durante il periodo di follow-up, si è osservato come l'evoluzione della coronaropatia sia spesso imprevedibile, e come un'ostruzione grave o completa di un segmento coronarico avvenga frequentemente in una sede che appariva poco o nulla compromessa in coronarografie precedenti<sup>6-8</sup>. Esistono pertanto fasi di evoluzione della placca in cui la propensione a generare occlusioni o subocclusioni trombotiche è più alta. L'unico approccio possibile nella pratica clinica quotidiana, basato sulla definizione della sede e dell'estensione dell'ischemia residua, presenta quindi considerevoli limiti dovuti all'attuale vuoto conoscitivo circa l'individuazione delle lesioni coronariche a rischio di "instabilizzazione".

Sebbene una quota non trascurabile degli eventi aritmici sia probabilmente riconducibile ad un evento ischemico acuto, il ruolo dell'ischemia miocardica come *trigger* di aritmie maligne nel post-IMA è difficilmente quantizzabile. Alcuni studi condotti su pazienti con tachicardia ventricolare (TV) sostenuta e/o fibrillazione ventricolare registrate durante elettrocardiogramma (ECG) dinamico hanno dimostrato che la tachiaritmia ventricolare in genere non era preceduta da alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico, almeno nelle derivazioni esplorate<sup>9-12</sup>. Inoltre i pazienti sopravvissuti all'evento, quando sottoposti ad una valutazione strumentale, nella maggior parte dei casi mostrano la

presenza di un chiaro substrato aritmogeno [compromissione funzionale del ventricolo sinistro, potenziali tardivi ventricolari (PTV), induzione della tachiaritmia ventricolare clinica allo studio elettrofisiologico endocavitario (SEE)]<sup>11</sup>.

È comunque ragionevole ritenere che l'ischemia miocardica possa essere l'unica determinante di un'aritmia maligna nei pazienti privi di un definito substrato aritmogeno, spesso giudicati a basso rischio di eventi aritmici al termine della stratificazione prognostica, e che essa costituisca un importante fattore modulante l'aritmogenesi nei pazienti che, dopo l'infarto, presentano uno o più indicatori di rischio aritmico. Pertanto, pur con i limiti sopra indicati, relati all'imprevedibilità evolutiva della placca aterosclerotica, la ricerca e la correzione dell'ischemia miocardica residua rappresentano un momento essenziale della stratificazione prognostica e del trattamento del paziente con recente infarto miocardico. Pertanto, la stratificazione del rischio aritmico dovrebbe essere temporaneamente posta in secondo piano nei pazienti con ischemia miocardica residua e ripuntualizzata ad avvenuta correzione della stessa. Questo è l'approccio che guida il processo di reclutamento dei pazienti nei più recenti studi sull'efficacia dell'ICD nella prevenzione primaria della morte improvvisa dopo IMA<sup>13</sup>.

## Ruolo di variabili cliniche, elettrocardiografiche e stato della coronaria di necrosi

**Variabili cliniche.** È stato dimostrato come il riscontro di segni clinici di disfunzione ventricolare sinistra durante la degenza intraospedaliera abbia un grande significato prognostico<sup>14,15</sup>. Infatti l'edema polmonare, la presenza di persistente tachicardia sinusale, il riscontro di cardiomegalia alla radiografia del torace con indice cardiotoracico > 0.5 e di segni indiretti di ridotta perfusione renale (ipercreatininemia e iperazotemia) correlano tutti significativamente con l'occorrenza di morte improvvisa durante il follow-up. Anche l'assunzione di digitale alla dimissione<sup>16</sup>, e la positività anamnestiche per un precedente episodio infartuale risultano significativamente correlati con la successiva occorrenza di eventi aritmici maggiori.

Cripps et al.<sup>15</sup> hanno dimostrato che tali variabili presentano sensibilità sovrapponibile o superiore a quella di indici strumentali quali l'anormalità dell'ECG in *averaging* e la presenza di attività ectopica ventricolare frequente e/o complessa all'ECG. Pertanto esse, per la facile rilevazione ed il loro rilevante significato clinico, costituiscono una prima importante informazione da integrare con successive indagini di maggiore specificità.

**Variabili elettrocardiografiche.** L'ECG di superficie a 12 derivazioni costituisce certamente un utile strumento di stratificazione prognostica nel paziente so-

pravvissuto ad un recente IMA. L'entità del sopraslivellamento del tratto ST nella fase acuta, la presenza di sottoslivellamento del tratto ST in fase subacuta, un elevato punteggio calcolato mediante metodi di *score* elettrocardiografico atti a stimare l'estensione della necrosi<sup>2</sup> sono tutti indicatori di rischio e di prognosi sfavorevole.

Peraltro, la frequenza cardiaca rilevata all'ECG di ingresso e di dimissione rappresenta realmente un semplicissimo ma assai potente strumento di stratificazione prognostica. Un'analisi condotta sul database degli studi GISSI-2 e GISSI-3<sup>17</sup> ha infatti dimostrato come la presenza di un'elevata frequenza cardiaca all'ECG di ingresso e di dimissione sia altamente predittiva di mortalità nel follow-up, sia all'analisi univariata che all'approccio multivariato. In particolare i pazienti che presentavano all'ECG di ingresso una frequenza cardiaca nell'intervallo 81-100 b/min (pari al 26% dei 20 182 pazienti inclusi nell'analisi) mostravano un rischio relativo di morte intraospedaliera di 1.72 e quelli con frequenza cardiaca > 100 b/min (pari al 4% dei soggetti valutati) un rischio relativo pari a 2.24. Analogamente, i pazienti che all'ECG di dimissione avevano una frequenza cardiaca nell'intervallo 81-100 b/min (pari al 16% dei 18 948 pazienti inclusi nello studio) presentavano un rischio relativo di morte a 6 mesi di 2.97 e quelli con frequenza cardiaca > 100 b/min (pari all'1% della popolazione) un rischio relativo pari a ben 4.52.

Lo sviluppo di un blocco di branca dopo IMA risulta associato ad un'elevata mortalità intraospedaliera, per lo più secondaria ad insufficienza di pompa per estesa area di necrosi<sup>18</sup>. Tuttavia, i pazienti con blocco di branca presentano anche un'augmentata incidenza di morte improvvisa nella fase post-dimissione, compresa tra il 3 ed il 35% e correlabile all'entità del disturbo di conduzione. In tali pazienti, la morte improvvisa è probabilmente relata ad una bradiaritmia letale: a sostegno di tale ipotesi è la dimostrazione che il mancato impianto di un pacemaker prima della dimissione dall'ospedale è il più importante elemento predittivo di morte improvvisa in soggetti con blocco di branca complicato durante il ricovero da blocco atrioventricolare di alto grado<sup>19</sup>. Anche l'occorrenza di tachiaritmie ventricolari maligne appare però più elevata nei pazienti con residuo blocco di branca dopo IMA. Lie et al.<sup>20</sup> osservarono infatti un'elevata incidenza (35%) di fibrillazione ventricolare intraospedaliera tardiva in pazienti con blocco di branca ed IMA anteroseptale.

**Stato della coronaria di necrosi.** Diversi studi hanno dimostrato come la somministrazione di farmaci fibrinolitici nella fase acuta di un infarto miocardico possa influenzare favorevolmente marker di instabilità elettrica ventricolare. La prevalenza di PTV, di battiti ectopici ventricolari (BEV) frequenti e/o complessi e l'inducibilità di TV monomorfa sostenuta alla stimolazione

programmata risultano infatti significativamente ridotte nei pazienti trattati con trombolitici<sup>21-32</sup>. Anche l'equilibrio simpato-vagale, esplorato mediante l'analisi della variabilità RR e della sensibilità barorecettoriale sembra preservato dopo trattamento con fibrinolitici, soprattutto nei pazienti con infarto miocardico anteriore e maggiore depressione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS)<sup>31,32</sup>. Tali azioni della trombolisi appaiono indipendenti dall'estensione della necrosi: probabilmente esse sono da correlarsi con lo status della coronaria di necrosi, importante determinante di sopravvivenza, indipendente dal grado di compromissione del ventricolo sinistro<sup>33</sup>. Tale relazione è stata ben dimostrata per i PTV e gli indicatori dell'equilibrio simpato-vagale cardiaco: l'occlusione della coronaria di necrosi risulta infatti un importante predittore sia di anomalie all'ECG in *averaging* che di depressione della variabilità della frequenza cardiaca e della sensibilità barorecettoriale<sup>34-37</sup>. Il significato prognostico della pervietà della coronaria di necrosi probabilmente giustifica la ridotta mortalità nei soggetti trattati con fibrinolisi oltre il limite temporale necessario per conseguire una limitazione dell'area infartuale<sup>33</sup>. È perciò verosimile che meccanismi diversi dalla limitazione della necrosi, quali l'influenza svolta dallo status del vaso di necrosi sia sul rimodellamento ventricolare che sulla propensione alle tachiaritmie ventricolari maligne, possano svolgere un ruolo determinante nel miglioramento della sopravvivenza indotto dalla trombolisi<sup>33</sup>.

Sebbene relative a casistiche selezionate, sono disponibili alcune evidenze prospettiche circa una ridotta occorrenza di eventi aritmici in pazienti con IMA anteriore ad evoluzione aneurismatica o avviati a SEE per la presenza di più indici non invasivi di rischio aritmico, quando sottoposti a trombolisi<sup>29,31</sup>. Tale effetto favorevole è individuabile nonostante simili valori di FEVS nei pazienti con e senza fibrinolisi, confermando i risultati di uno studio nel quale la pervietà della coronaria di necrosi risultava variabile indipendente predittiva di eventi aritmici all'analisi multivariata<sup>38</sup>.

L'importanza dello stato della coronaria di necrosi nel condizionare la propensione alle aritmie ventricolari maligne è suffragata anche dai risultati di Horvitz et al.<sup>39</sup> In un gruppo di pazienti con aneurisma del ventricolo sinistro ed impianto di defibrillatore per pregresse aritmie maligne, gli autori hanno dimostrato una minore probabilità di tachiaritmie ventricolari sostenute nei pazienti con pervietà della coronaria di necrosi rispetto al gruppo di controllo con vaso occluso, pur in presenza di analoga FEVS<sup>39</sup>. Anche la risposta alla terapia antiaritmica, valutata mediante studio elettrofarmacologico, appare condizionata dallo stato della coronaria di necrosi<sup>40</sup>. In pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale, avviati a studi elettrofarmacologici seriati per pregresse tachiaritmie ventricolari sostenute, un farmaco antiaritmico efficace è stato selezionato nel 45% dei pazienti con pervietà della coronaria di necrosi e solo

nel 9% dei pazienti con vaso occluso ( $p = 0.001$ )<sup>40</sup>. All'analisi multivariata la pervietà del vaso di necrosi è risultata l'unica variabile indipendente predittiva di risposta positiva alla terapia antiaritmica, con valori di sensibilità e specificità rispettivamente dell'81 e 67%<sup>40</sup>.

Pertanto, le esperienze disponibili indicano che il riscontro anamnestico di avvenuta terapia trombolitica e, soprattutto, la dimostrazione di avvenuta riperfusione depongono fortemente per una minore instabilità elettrica ventricolare; tali informazioni sono perciò da includersi tra le variabili utili alla definizione del rischio aritmico del paziente infartuato.

*Studio della ripolarizzazione ventricolare: intervallo QT e sua dispersione, alternanza dell'onda T.* Un intervallo QT allungato, manifestazione di protratta e disomogenea ripolarizzazione ventricolare, rappresenta un possibile substrato elettrofisiologico per tachiaritmie ventricolari maligne nel post-IMA, soprattutto in presenza di fattori modulanti quali un alterato equilibrio idroelettrolitico od un alterato equilibrio simpato-vagale. Come sottolineato da Schweitzer<sup>41</sup>, non è tuttavia chiarito in modo definitivo il significato prognostico dell'intervallo QT e dell'intervallo QT corretto (QTc) nella stratificazione del rischio aritmico dopo IMA. Infatti la frequente assunzione di farmaci in grado di modificare la durata del QT (70% nello studio di Ahnve et al.<sup>42</sup>) può interferire sul significato clinico di tale parametro elettrocardiografico. Inoltre, il significato prognostico indipendente dell'intervallo QTc non è ancora stato valutato mediante analisi multivariata<sup>41</sup>, sia per la modesta numerosità di alcuni studi sia per la scarsa abitudine all'uso di tali tecniche statistiche quando questi studi furono eseguiti. Tale approccio è però essenziale poiché è possibile che il più elevato valore medio di QT descritto nei pazienti con prognosi sfavorevole rappresenti il risultato sia di un allungamento del QT che di un incremento della frequenza cardiaca, entrambi espressione di un maggior grado di disfunzione ventricolare sinistra<sup>41</sup>. Infine, come suggerito da Schwartz e Wolf<sup>43</sup>, non un allungamento transitorio ma solo un allungamento permanente dell'intervallo QT sarebbe predittivo di morte improvvisa nel post-IMA. Pertanto Schwartz<sup>44</sup> afferma che il significato prognostico del QT può non essere evidente nelle fasi immediatamente successive all'IMA ma bensì apprezzabile qualche mese più tardi, nei pazienti portatori di un intervallo QT stabilmente allungato. In conclusione, come affermato da Schweitzer<sup>41</sup>, il ruolo dell'intervallo QT nella definizione prognostica del paziente infartuato richiede ulteriori studi.

Homs et al.<sup>45</sup> hanno valutato il significato prognostico dell'intervallo QTc, misurato automaticamente all'ECG dinamico delle 24 ore, in uno studio caso-controllo che ha confrontato due gruppi di pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale: 14 pazienti ricoverati per aver sviluppato una TV sostenuta o essere sopravvissuti ad un arresto cardiaco extraospedaliero e 28

pazienti con pregresso infarto, simili per caratteristiche cliniche ai precedenti, ma ancora asintomatici per eventi aritmici. I risultati hanno evidenziato che l'intervallo QT era significativamente allungato nei "casi" rispetto ai "controlli", inoltre i pazienti con aritmie maligne presentavano un'incidenza nelle 24 ore significativamente più elevata di episodi di allungamento del QTc > 500 ms rispetto ai soggetti asintomatici (50 vs 7%). Tali osservazioni appaiono promettenti ma meritano comunque ulteriori valutazioni prospettiche in casistiche più ampie per consentirne l'applicazione clinica.

In diverse popolazioni di pazienti è stata poi particolarmente studiata negli ultimi anni la dispersione dell'intervallo QT; essa misurerebbe il grado di disomogeneità della ripolarizzazione ventricolare e corrisponde alla differenza tra il più lungo e il più corto intervallo QT, corretto o meno per la frequenza cardiaca. Le informazioni disponibili circa il significato prognostico della dispersione del QT sono estremamente controverse, e il fatto che negli anni si siano alternati report favorevoli e contrari alla metodica costituisce ovvia evidenza circa l'attuale non applicabilità clinica di tale indicatore. Particolarmente rilevante in proposito risulta lo studio di Zabel et al.<sup>46</sup> nel quale il significato prognostico della dispersione dell'intervallo QT è stato valutato prospetticamente in 280 pazienti con recente IMA. Dopo un follow-up medio di 32 mesi, 30 (11%) pazienti svilupparono un end-point (morte, TV, fibrillazione ventricolare). Il confronto tra pazienti con e senza eventi non ha evidenziato alcuna differenza significativa in termini di dispersione del QT a differenza di quanto osservato per variabili quali FEVS, frequenza cardiaca media e variabilità RR ad una registrazione Holter di 24 ore. A risultati sovrapponibili è giunto anche il nostro gruppo in uno studio di recente pubblicazione<sup>47</sup>; in questa analisi, relativa a 90 pazienti consecutivi con recente IMA e FEVS < 40%, 10 soggetti (11%) hanno presentato morte cardiaca e 18 (20%) un evento aritmico ad un follow-up medio di 2 anni. La dispersione del QT anche in questo caso non appariva significativamente diversa tra i soggetti deceduti o quelli con eventi aritmici ed i rispettivi gruppi di confronto. In analogia a quanto sopra riportato nell'ambito dell'esperienza degli studi GISSI<sup>17</sup>, era altresì apprezzabile una stretta correlazione tra frequenza cardiaca all'ECG di superficie e prognosi, sia all'analisi univariata che multivariata.

L'ultimo test diagnostico, tra quelli atti allo studio della ripolarizzazione ventricolare, introdotto nella pratica clinica è rappresentato dall'analisi dell'alternanza dell'onda T. Tale test si basa sull'ipotesi che fenomeni di alternanza dell'onda T, dell'ordine di grandezza dei  $\mu V$ , si associno ad un'aumentata suscettibilità allo sviluppo di aritmie ventricolari maligne. Il primo studio clinico, che ha generato consistente entusiasmo, è stato pubblicato da Rosenbaum et al.<sup>48</sup> nel 1994. In tale studio sono stati inclusi 83 pazienti afferenti al laboratorio di elettrofisiologia per eseguire uno SEE a causa di sin-

cope (22%), TV sostenuta-arresto cardiaco (51%), tachiaritmie sopraventricolari (18%), altro (9%); nel 64% dei casi essi erano affetti da cardiopatia ischemica. In tale studio la presenza di alternanza dell'onda T, valutata mediante apposito software sia basalmente che durante stimolazione atriale, risultava un predittore assai accurato di inducibilità di tachiaritmie ventricolari allo SEE (sensibilità 81%, specificità 84%, rischio relativo 5.2). Inoltre, la capacità predittiva nei confronti delle aritmie maligne insorte durante il follow-up era sostanzialmente sovrapponibile tra alternanza dell'onda T e SEE. Negli anni successivi in letteratura sono comparsi numerosi studi finalizzati a definire il significato clinico dell'alternanza dell'onda T, di cui è ora possibile la valutazione in modo del tutto non invasivo durante test ergometrico grazie alla disponibilità di appositi elettrodi ad alta risoluzione, tuttavia ancora modeste sono le evidenze sperimentali inerenti al recente post-infarto. A tale proposito è da segnalare il contributo recentemente presentato da Hohnloser et al.<sup>49</sup> in un gruppo di 448 pazienti con recente IMA, di età media pari a 59 anni e con FEVS media del 48%. In tale gruppo di pazienti gli autori osservavano come la FEVS fosse sovrapponibile tra i pazienti con (18%) e senza alternanza, segnalando peraltro solo una modesta concordanza, pari al 67%, nei 184 pazienti in cui il test di alternanza era stato eseguito prima a 5-21 giorni e poi a 28-56 giorni dopo IMA. Ciò a dimostrare un'evoluitività del parametro in studio nelle prime settimane dopo IMA, suggerendo quindi l'opportunità di una valutazione più tardiva dello stesso rispetto alla fase di pre-dimissione. Promettenti sono anche i risultati dello studio di Ikeda et al.<sup>50</sup> nel quale PTV ed alternanza dell'onda T risultavano predittori indipendenti di eventi aritmici dopo IMA. Tuttavia ulteriori studi prospettici appaiono necessari per confermare nel postinfarto recente i promettenti risultati osservati in diverse condizioni cliniche.

### **Ruolo della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, dell'attività ectopica ventricolare e dei potenziali tardivi ventricolari**

**Frazione di eiezione del ventricolo sinistro.** Con la disponibilità di numerose tecniche di immagine il calcolo della FEVS si è reso facilmente disponibile<sup>51</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato che una riduzione di tale indice di funzione sistolica ha pesanti implicazioni prognostiche<sup>52-59</sup>. Per valori < 40%, la curva di mortalità a breve e medio termine si inerpica, probabilmente perché diventano pericolosamente attivi meccanismi di distorsione e di dilatazione progressiva della camera ventricolare<sup>60</sup>. Una frazione di eiezione < 40%, calcolata mediante tecnica angiografica o radioisotopica, rappresenta una variabile fondamentale nella definizione del rischio di successive tachiaritmie ventricolari maligne. Tale parametro mantiene il proprio significato

clinico anche quando misurato con tecnica ecocardiografica, peraltro con ovvi vantaggi di praticità e costo<sup>57</sup>. Tuttavia, la frequenza di eventi aritmici in pazienti con FEVS depressa ma privi di altri fattori favorevoli non risulta diversa da quella osservata in soggetti con funzione ventricolare sinistra conservata<sup>57</sup>. Sebbene la disfunzione ventricolare sinistra favorisca la genesi di circuiti di rientro, base di tachiaritmie ventricolari sostenute, un'estesa area necrotica non costituisce di per sé un substrato aritmogeno. Ciò rende necessario integrare l'informazione fornita dalla misura della FEVS con ulteriori ed addizionali variabili prognostiche.

**Attività ectopica ventricolare.** L'esecuzione di un ECG dinamico rappresenta una delle procedure diagnostiche di uso più comune nella stratificazione del rischio aritmico nel post-IMA. Studi policentrici hanno infatti dimostrato che il riscontro di BEV frequenti e/o complessi rappresenta un fattore prognostico indipendente predittivo di morte cardiaca improvvisa dopo IMA<sup>52,53,58,61</sup>.

Tali studi risalgono all'epoca pre-trombolitica; è stato così verificato in 8676 pazienti infartuati, arruolati nello studio GISSI-2, se il riscontro di BEV ad un ECG dinamico pre-dimissione (mediamente eseguito in diciassettesima giornata) conservasse tale significato prognostico<sup>59</sup>. Lo studio ha confermato come la presenza di  $\geq 10$  BEV/ora rimanga un'importante variabile indipendente predittiva di mortalità sia globale che cardiaca improvvisa<sup>59</sup>. La mortalità appariva infatti 2-3 volte superiore in presenza dell'aritmia, anche dopo aggiustamento per la FEVS e numerose altre variabili cliniche.

Dallo studio GISSI-2 è emerso inoltre che il riscontro di TV non sostenuta, seppure significativamente relata all'*outcome* aritmico all'analisi univariata, perdeva tale valenza durante l'analisi multivariata<sup>59</sup>. Quest'ultimo dato differisce in modo sostanziale rispetto a quanto acquisito in epoca pre-fibrinolitica e sembrerebbe ridimensionare considerevolmente il significato clinico della TV non sostenuta, tradizionalmente ritenuta una delle aritmie prognosticamente più rilevanti nel paziente infartuato. È tuttavia noto come i fenomeni ripetitivi, in particolare la TV non sostenuta, siano poco riproducibili, e come la sensibilità della registrazione Holter nell'identificarli sia strettamente dipendente dalla durata della monitoraggio<sup>62</sup>. È possibile che la durata di 24 ore non sia la più adeguata per uno studio del significato prognostico della TV non sostenuta in epoca post-fibrinolitica. Mediante un ECG dinamico di 48 ore, è stato infatti dimostrato dal nostro gruppo in 303 pazienti con recente IMA (per il 54% trattati con terapia fibrinolitica) che dopo le prime 24 ore di registrazione la prevalenza di episodi di TV non sostenuta non era significativamente diversa tra i pazienti con e senza eventi aritmici (23 vs 15%)<sup>57</sup>. Al contrario, dopo 48 ore di monitoraggio, una differenza statisticamente significativa era chiaramente apprezzabile (61 vs 25%,  $p < 0.01$ )<sup>57</sup>. È poi opportuno un ulteriore commento: la

definizione del numero di episodi di TV non sostenuta potrebbe rappresentare un elemento importante di cui tenere conto nella stratificazione prognostica. Infatti, non limitandosi a definirne la semplice presenza o assenza, ma dicotomizzando la popolazione in studio in base alla presenza o assenza di  $\geq 2$  episodi nelle 48 ore, la TV non sostenuta risultava all'analisi multivariata l'unica variabile significativamente relata all'occorrenza di eventi aritmici tra quelle fornite dall'ECG dinamico<sup>57</sup>. Che i pazienti con  $\geq 2$  episodi di TV non sostenuta all'ECG dinamico di 48 ore mostrino una maggiore instabilità elettrica appare plausibile. Essi, pur non differenziandosi significativamente dai pazienti con nessuno o un singolo episodio di TV non sostenuta in numerose variabili cliniche e strumentali, mostravano al contrario un maggior numero di *trigger* (BEV isolati o in coppia) e una maggiore riduzione della variabilità RR<sup>57</sup>.

È per la verità anche necessario ricordare che la presenza di TV non sostenuta in soggetti con cardiopatia ischemica postinfartuale e disfunzione ventricolare sinistra rappresenta uno degli elementi caratterizzanti i pazienti arruolati negli studi multicentrici MADIT e MUSTT<sup>3,4</sup>. In tali studi, quei pazienti che poi presentavano alla stimolazione ventricolare programmata inducibilità di aritmie ventricolari sostenute venivano inclusi nel protocollo ed avviati alla randomizzazione. Tali studi hanno mostrato poi durante il follow-up che i pazienti randomizzati nei bracci non attivi dei due trial presentavano ad un follow-up di 27 mesi una mortalità per ogni causa pari al 39%<sup>3</sup> e, a 5 anni, pari al 48%<sup>4</sup>. Tali dati testimoniano come la presenza di TV non sostenuta possa in ogni caso selezionare un sottogruppo a particolarmente elevato rischio tra i pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale e disfunzione ventricolare residua.

Pertanto, le aritmie ventricolari rilevabili ad un ECG dinamico pre-dimissione forniscono significative informazioni prognostiche, anche in epoca post-fibrinolitica, e soprattutto nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra residua. La durata della registrazione dovrebbe essere definita in base alle esigenze di ogni singola unità operativa. Qualora non sia possibile eseguire una registrazione di durata  $> 24$  ore, è opportuno adottare come marker di rischio il rilievo di  $\geq 10$  BEV/ora. Se fattibile, una registrazione più protratta (48 ore) potrebbe rendere disponibile un marker di maggior peso prognostico quale la presenza di  $\geq 2$  episodi di TV non sostenuta, in analogia a quanto già osservato in pazienti con insufficienza cardiaca lieve o moderata<sup>63</sup>.

**Potenziali tardivi ventricolari.** L'ECG in *averaging* rende possibile il rilievo non invasivo dei PTV. Espressione di attività elettrica rallentata, disomogenea e frazionata essi sono marker di substrato aritmogeno, potenziale sede di rientro<sup>64</sup>. Due sono gli approcci per la rilevazione dei PTV: 1) nel dominio del tempo e 2) nel

dominio della frequenza<sup>65</sup>. Poiché non è stato dimostrato un significativo vantaggio nell'uso della tecnica nel dominio della frequenza<sup>66,67</sup>, dal momento che gli end-point dell'analisi spettrale non sono stati ancora standardizzati<sup>65</sup> e data la maggior quota di letteratura disponibile, nella presente rassegna ci si limiterà alla trattazione della sola tecnica nel dominio del tempo.

Numerosi studi hanno dimostrato che la ricerca dei PTV è in grado di fornire importanti informazioni prognostiche nell'identificazione dei pazienti a rischio di eventi aritmici nel post-IMA<sup>16,26,54-57,68-77</sup>. Infatti i pazienti a rischio di TV sostenuta e morte improvvisa nel post-IMA mostrano PTV con frequenza significativamente più elevata rispetto ai pazienti liberi da eventi aritmici. Inoltre i PTV rappresentano un marker di instabilità elettrica ventricolare indipendente da altri indici di rischio aritmico, quali la FEVS o il riscontro all'ECG dinamico di attività ectopica ventricolare e ridotta variabilità RR. I PTV sono in grado di predire non soltanto l'occorrenza di eventi aritmici spontanei nel follow-up, ma anche i risultati della stimolazione ventricolare programmata. È dimostrato come la presenza di PTV sia correlabile con l'induzione di TV monomorfa sostenuta, soprattutto in pazienti con esiti di IMA e TV non sostenuta all'ECG dinamico.

Anche il *signal-averaging* non è scevro dai limiti comuni alle altre metodiche diagnostiche. Sulla scorta dei risultati di 15 studi sono infatti calcolabili in media sensibilità e specificità del 72 e 75%, rispettivamente, con valore predittivo positivo e negativo del 19 e 96%<sup>65</sup>. Da ciò è evidente che un paziente con recente infarto che presenti PTV al test pre-dimissione, ha la probabilità di essere un falso positivo circa nell'80% dei casi. È inoltre dimostrato come la frequenza delle tachiaritmie ventricolari inducibili sia correlata in modo inverso sia con la durata del QRS filtrato ad alta frequenza sia con la durata dei potenziali terminali di bassa ampiezza. Tale osservazione rende conto dell'elevata accuratezza diagnostica dei PTV nei confronti della TV monomorfa sostenuta, "non rapida" (con frequenza cardiaca  $< 260-270$  b/min) sia spontanea che inducibile. Al contrario il *signal-averaging* ha mostrato modesta capacità predittiva nei confronti della TV polimorfa o monomorfa "rapida" e della fibrillazione ventricolare, sia spontanea che inducibile. Infatti la prevalenza dei PTV risulta significativamente più bassa nei pazienti con cardiopatia ischemica e fibrillazione ventricolare rispetto a quelli con TV monomorfa sostenuta (21 vs 65%)<sup>65</sup>. Quindi se il *signal-averaging* appare strumento efficace nella definizione del rischio di TV monomorfa sostenuta, non lo è altrettanto nell'identificazione dei pazienti a rischio di tachiaritmie ventricolari a parziale o totale desincronizzazione e quindi di morte cardiaca improvvisa.

Le su indicate osservazioni giustificano ulteriori ricerche mirate al superamento di tali limiti. Diverse modalità di approccio nella lettura ed interpretazione dei PTV potrebbero forse essere utili.

L'interpretazione del *signal-averaging* è comunemente basata sull'utilizzo combinato di tre diversi parametri rilevabili sul vettore magnitudine delle tre derivazioni ortogonali x, y, z: 1) durata del QRS filtrato ad alta frequenza, 2) voltaggio quadratico medio degli ultimi 40 ms del QRS filtrato, e 3) durata dei potenziali terminali di bassa ampiezza. Pochi studi hanno tuttavia verificato prospetticamente quale tra questi tre parametri abbia significato prognostico indipendente nei confronti degli eventi aritmici<sup>55-57,78</sup>. Essi hanno dimostrato che l'unico parametro prognosticamente rilevante è rappresentato dal QRS filtrato ad alta frequenza. Si può pertanto ipotizzare che un'anomala durata del QRS filtrato rifletta una maggior quota di miocardio con disomogenea propagazione della conduzione, facilitando quindi la genesi di TV e fibrillazione ventricolare. Inoltre sia il voltaggio quadratico medio che la durata dei potenziali terminali di bassa ampiezza appaiono più sensibili al rapporto segnale-rumore e piccole variazioni nella definizione della fine del QRS possono ridurre marcatamente la loro accuratezza. Si è inoltre evidenziato che l'utilizzo del solo QRS filtrato come criterio per definire l'anormalità del test è in grado di rendere il test stesso un mezzo diagnostico più potente nella stratificazione del rischio aritmico nel post-IMA.

Lander et al.<sup>79</sup> hanno osservato che eseguire l'analisi del *signal-averaging* non soltanto a livello del vettore magnitudine ma anche a livello delle singole derivazioni x, y, z condiziona un miglioramento significativo dell'accuratezza diagnostica, simile a quello ottenibile con un *averaging* aumentato da 200 a 600 QRS. Il razionale di questa osservazione risiede nella possibilità di un diverso rapporto segnale-rumore nelle singole derivazioni x, y, z. Questo fenomeno permetterebbe l'evidenziazione di PTV nelle derivazioni con miglior rapporto segnale-rumore che risulterebbero così patologiche. Al contrario, il test potrebbe essere negativo sia nelle singole derivazioni con più sfavorevole rapporto-segnale rumore che nel vettore magnitudine. Nel vettore magnitudine, infatti, deflessioni terminali di bassa ampiezza, non riproducibili in tutte le derivazioni ortogonali, potrebbero non essere rappresentate come PTV.

È perciò da verificare prospetticamente se l'integrazione di informazioni fornite dalla durata del QRS filtrato a livello del vettore magnitudine con quelle ricavabili dall'analisi del *signal-averaging* delle singole derivazioni ortogonali possa contribuire ad un incremento dell'accuratezza diagnostica della tecnica.

### **Ruolo della variabilità della frequenza cardiaca e dell'analisi del riflesso barorecettoriale**

**Variabilità della frequenza cardiaca.** Nella stratificazione prognostica dopo IMA è riservata sempre maggiore attenzione allo studio del controllo neurovegetativo cardiaco. In particolare, una valutazione dell'equilibrio autonomo sembra rivestire un ruolo particolarmente si-

gnificativo nella valutazione del rischio di aritmie ventricolari maligne e l'analisi della variabilità RR è uno dei metodi più largamente impiegati a questo scopo.

La prima dimostrazione della rilevanza clinica del controllo neurovegetativo cardiaco nell'infartuato risale al 1978 da parte di Wolf et al.<sup>80</sup> In 176 pazienti con IMA, la variabilità RR venne misurata come varianza di 30 consecutivi intervalli RR ad una registrazione ECG di 60 s, all'ingresso in unità coronarica. Si dimostrò che i 73 pazienti con una ridotta variabilità RR (varianza < 32 ms) presentavano una mortalità intraospedaliera 2 volte più elevata dei restanti soggetti con variabilità conservata.

La maggior parte degli studi clinici disponibili hanno valutato il significato prognostico della variabilità del ciclo cardiaco in registrazioni Holter di 24 ore, eseguite in pre-dimissione dopo un IMA. Lo studio che per primo ha definito il significato prognostico indipendente della variabilità RR in una larga casistica di infartuati, imponendo la metodica all'attenzione del cardiologo clinico, è quello di Kleiger et al.<sup>81</sup>. In 808 pazienti arruolati nel Multicenter Post-Infarction Study, la deviazione standard degli intervalli RR calcolata 11 giorni dopo l'IMA ad un ECG dinamico di 24 ore correlava significativamente con la mortalità. Tale relazione era indipendente da significativi indici prognostici quali variabili cliniche e demografiche, la capacità funzionale rilevata al test ergometrico, le aritmie ventricolari all'ECG dinamico e la FEVS<sup>81,82</sup>. Una deviazione standard < 50 ms si associava ad un rischio di morte 5.3 volte più alto di quello osservato nei pazienti con deviazione standard > 100 ms.

Nel 1992 Bigger et al.<sup>83</sup> hanno pubblicato i risultati di un'analisi relativa a 715 dei pazienti arruolati nel già citato Multicenter Post-Infarction Study nel quale hanno verificato il significato prognostico di molteplici misure di variabilità RR, calcolate nel dominio del tempo, ad un ECG dinamico di 24 ore. Gli autori hanno dimostrato che il peso prognostico dei diversi indici di variabilità non è sovrapponibile. Infatti le variabili correlate con le componenti spettrali ad alta frequenza, espressione della variabilità modulata dal vago attraverso la respirazione (r-MSSD, pNN50), sebbene predittive di mortalità (totale, cardiaca, aritmica) all'analisi univariata, non raggiungevano la significatività statistica all'analisi multivariata. Al contrario la deviazione standard degli intervalli RR e gli indici di variabilità in dominio di tempo correlati con le componenti spettrali a bassa e bassissima frequenza (SDANN index, SDNN index) risultavano significativamente predittive di mortalità anche dopo introduzione nel modello multivariato di ulteriori variabili cliniche e strumentali. In particolare una deviazione standard < 50 ms e uno SDANN index < 40 ms si associavano ad un rischio relativo di morte aritmica aumentato di 3.4 e 3.8 volte.

Le analisi del Multicenter Post-Infarction Study sono tuttavia relative all'epoca pre-trombolitica. Inoltre, tra le variabili clinico-strumentali introdotte nel modello mul-

tivariato analizzato da Bigger et al.<sup>83</sup> non sono compresi i PTV. Questi elementi potrebbero rappresentare dei limiti per quanto riguarda l'applicabilità clinica dei risultati su riassunti. Per quanto riguarda il primo problema, uno studio condotto sulla popolazione arruolata nello studio multicentrico GISSI-2 ha dimostrato che la variabilità RR (valutata mediante l'indice del pNN50) conserva il proprio significato prognostico anche in pazienti trattati con fibrinolitici<sup>84</sup>. Ad un'analoga conclusione sono giunti La Rovere et al.<sup>85</sup>: lo studio ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), condotto in epoca trombolitica, ha infatti dimostrato che la deviazione standard degli intervalli RR nelle 24 ore si associa ad un significativo maggior rischio di morte cardiaca ed arresto cardiaco non fatale a circa 2 anni di follow-up in un'ampia popolazione di 1284 pazienti con recente IMA. Il rischio relativo di una deviazione standard < 70 ms risulta infatti di 3.2. A questo proposito è interessante sottolineare come il cut-off inerente alla deviazione standard all'Holter proposto per un uso clinico in epoca trombolitica sia significativamente superiore (70 ms nell'ATRAMI e 75 ms nel GISSI-2) rispetto ai 50 ms suggeriti da Kleiger et al.<sup>81</sup>.

Per quanto riguarda il significato prognostico indipendente dei PTV e della variabilità del ciclo cardiaco, sono disponibili i risultati di due ulteriori studi<sup>57,73</sup>; entrambi hanno sottolineato che i due test diagnostici forniscono informazioni prognosticamente non ridondanti. In entrambi gli studi è stato anche confermato che il significato prognostico della variabilità RR è indipendente dalla FEVS e dalle aritmie ventricolari presenti all'ECG dinamico di 24 o 48 ore.

È importante ricordare che in questi ultimi due studi è stato utilizzato un ulteriore indice di variabilità RR, il cosiddetto indice triangolare. Tale indice, calcolato nel dominio del tempo e proposto per la prima volta come indice prognostico dal gruppo del St. George's Hospital di Londra<sup>86</sup>, rappresenta un indice "geometrico" alternativo ai già menzionati indici "matematici" di variabilità RR. L'indice triangolare viene infatti calcolato sulla curva di distribuzione modale degli intervalli RR normali all'ECG dinamico, approssimabile appunto ad un triangolo. L'ampiezza della base del triangolo rappresenta l'espressione geometrica della dispersione degli intervalli RR; essa può essere stimata o mediante un apposito "software" o, ancora più semplicemente, dal rapporto tra il numero totale degli intervalli RR e la relativa frequenza modale. Rispetto alla deviazione standard degli intervalli RR l'indice triangolare presenterebbe il vantaggio di essere influenzato in minor misura dagli artefatti di registrazione e da eventuali errori di classificazione.

Una ridotta variabilità RR esprime un alterato equilibrio simpato-vagale che, nei pazienti con recente IMA, appare relato ad una ridotta attività parasimpatica<sup>87</sup>. Lo studio della variabilità RR e dell'equilibrio simpato-vagale in generale, ha aperto nuove interessanti prospettive nella definizione dell'aritmogenesi del

post-IMA. Particolarmente interessante appare la possibilità di studio della variabilità RR nel dominio della frequenza. Tale tecnica potrebbe non solo fornire un indice prognostico ad uso clinico, ma anche scindere le diverse componenti del sistema acquisendo importanti informazioni da un punto di vista fisiopatologico.

Bigger et al.<sup>88</sup> hanno dimostrato che anche l'analisi nel dominio della frequenza correla significativamente con l'occorrenza di eventi aritmici fatali dopo IMA. Inoltre le componenti spettrali a frequenza molto bassa hanno mostrato la più stretta correlazione con la morte aritmica all'analisi multivariata (rischio relativo di 2.5). Al contrario, le componenti spettrali a bassa ed alta frequenza, tradizionalmente considerate espressione del livello di attività simpatica e parasimpatica cardiaca, possedevano un'associazione con la mortalità meno stretta, non raggiungendo il livello di significatività all'analisi multivariata.

Dati i numerosi problemi metodologici connessi con la tecnica di analisi nel dominio della frequenza, una cauta interpretazione dei risultati è certamente opportuna. Essi tuttavia presentano un considerevole interesse da un punto di vista fisiopatologico; suggeriscono infatti che meccanismi di controllo ancora sconosciuti, diversi dall'attività parasimpatica respiro-mediata, potrebbero essere implicati nella genesi delle tachiaritmie ventricolari maligne del post-IMA.

Da un punto di vista clinico, i vantaggi dell'analisi nel dominio della frequenza rispetto a quella nel dominio del tempo appaiono complessivamente modesti. Nella stessa popolazione del Multicenter Post-Infarction Study, Bigger et al.<sup>83,88</sup> hanno infatti valutato il significato prognostico di entrambi i metodi di analisi. All'analisi multivariata il rischio relativo di morte aritmica proprio della componente a frequenza molto bassa è risultato ( $Z = 2.94$ , rischio relativo 2.5) di poco superiore a quello dello SDANN index ( $Z = 2.40$ , rischio relativo 2.1).

Peraltro l'utilizzo dei parametri di variabilità RR, desumibili da un'analisi nel dominio della frequenza, richiede ancora un chiarimento da un punto di vista interpretativo e metodologico<sup>89,90</sup>. Infatti, come sottolineato da Malik e Camm<sup>89,90</sup>, se è generalmente accettato che le componenti ad alta frequenza della variabilità RR sono pressoché esclusivamente relate all'attività parasimpatica mediata dal respiro, ancora non univoche sono le interpretazioni sul significato fisiologico delle componenti a bassa e molto bassa frequenza. Inoltre i problemi derivanti dalle continue modificazioni ambientali durante le registrazioni Holter e dalla presenza di battiti ectopici possono rendere le tecniche nel dominio della frequenza rudimentali quanto quelle nel dominio del tempo<sup>90</sup>. Inoltre, una ridotta variabilità RR nei pazienti a rischio potrebbe essere indicatore sia di un alterato equilibrio neurovegetativo che di una ridotta risposta psicologica all'ambiente<sup>90</sup>. Non è ancora noto se la ridotta variabilità RR sia un complesso indicatore multifattoriale di propensione allo sviluppo di aritmie o se essa abbia una re-

lazione diretta e meccanicistica con il substrato aritmico, i *trigger* ed i meccanismi aritmogenici. Ciò nonostante, crediamo che alcuni indici di robusto peso prognostico (indice triangolare, deviazione standard, SDANN index) siano strumenti di provata utilità, semplice rilevazione e basso costo, elementi sufficienti per incoraggiarne un critico e più ampio utilizzo nella stratificazione del rischio aritmico dopo IMA. Questo concetto è stato sottolineato in un recente documento da un'apposita Task Force che ha quindi legittimato l'impiego clinico della variabilità RR nella stratificazione prognostica del paziente con recente IMA<sup>91</sup>.

**Sensibilità barorecettoriale.** La sensibilità barorecettoriale può essere misurata analizzando il grado di bradicardia indotto da un incremento pressorio successivo ad un bolo endovenoso di fenilefrina. Per un'accurata descrizione della tecnica si rimanda agli articoli originali riportati in bibliografia<sup>92,93</sup>. Nella presente revisione ci si limita a sottolineare come la funzione esistente tra le variazioni di ogni singolo intervallo RR sinusale e le variazioni di pressione arteriosa sistolica sia di tipo lineare, pertanto esprimibile da una retta, il cui coefficiente angolare è espressione della sensibilità barorecettoriale. L'unità di misura della sensibilità barorecettoriale è espressa in ms/mmHg.

Studi sperimentali condotti su un modello animale non anestetizzato hanno suggerito come una sensibilità barorecettoriale depressa rappresenti un fondamentale determinante della propensione alla fibrillazione ventricolare, durante ischemia acuta in sede di test ergometrico submassimale, 30 giorni dopo un pregresso IMA anteriore<sup>94</sup>. Infatti gli animali suscettibili alla fibrillazione ventricolare mostravano una sensibilità barorecettoriale significativamente inferiore rispetto ai cani resistenti ( $9.1 \pm 6.5$  vs  $17.7 \pm 6.0$  ms/mmHg,  $p < 0.001$ ). Tali dati hanno costituito i presupposti per verificare tale relazione anche nell'uomo. Sulla scorta di quanto osservato in studi preliminari<sup>93,95-97</sup> è stato condotto ed ultimato uno studio multicentrico internazionale, il già su menzionato ATRAMI<sup>85</sup>. In questo studio è stato chiaramente dimostrato come una depressa sensibilità barorecettoriale ( $< 3.0$  ms/mmHg) condizioni un significativo incremento del rischio di morte cardiaca con un rischio relativo all'analisi multivariata di 2.8, indipendente dalla FEVS e dalla presenza di BEV all'ECG dinamico. Da segnalarsi infine, per la peculiarità dell'informazione fornita, i risultati di due studi condotti nei primi anni '90 che hanno evidenziato come la sensibilità barorecettoriale depressa risulti un predittore assai accurato di inducibilità di TV monomorfa sostenuta allo SEE, più efficacemente di FEVS e PTV<sup>95,97</sup>.

L'incannulazione arteriosa utilizzata per la misurazione battito-battito della pressione arteriosa, per la sua invasività, poteva rappresentare un limite alla diffusione della metodica così come la necessità di iniettare un farmaco simpaticomimetico quale la fenilefrina in soggetti con recente IMA. Per quanto riguarda

quest'ultimo aspetto è doveroso sottolineare che in nessuno degli studi che hanno valutato il significato prognostico di questa tecnica dopo IMA si sono registrati significativi effetti collaterali, anche quando il test è stato eseguito precocemente nei primi 10-15 giorni dopo l'infarto. Tenendo nella giusta considerazione le controindicazioni alla sua esecuzione, il test è pertanto definibile sicuro e fattibile anche nei primi giorni dopo l'infarto. Relativamente alla necessità di incannulazione arteriosa, tale limite appare definitivamente superato con la disponibilità di strumenti in grado di misurare *beat-to-beat* la pressione arteriosa in modo del tutto non invasivo. I ricercatori dello studio ATRAMI hanno inoltre riscontrato un coefficiente di correlazione assai elevato tra i valori di sensibilità barorecettoriale misurati con registrazione invasiva e non invasiva della pressione arteriosa<sup>98</sup>. Tale osservazione riveste considerevole importanza pratica rendendo la determinazione della sensibilità barorecettoriale, indice prognostico probabilmente più accurato di tutti gli altri marker di rischio disponibili, tecnica completamente non invasiva e di possibile ampia diffusione nella pratica clinica.

La sensibilità barorecettoriale e la variabilità RR sono entrambi indici di attività parasimpatica, ma esplorano differenti aspetti del controllo autonomo del cuore. Infatti la variabilità RR fornisce informazioni relative all'attività vagale tonica, mentre il test alla fenilefrina informa circa l'attività vagale riflessa<sup>99</sup>. La differente natura delle informazioni fornite dai due test giustifica pertanto la modesta correlazione esistente tra le due tecniche<sup>100</sup>. Lo studio ATRAMI ha fornito un'importante informazione clinica circa la non ridondanza e il possibile uso clinico complementare di sensibilità barorecettoriale e deviazione standard degli intervalli RR all'ECG dinamico<sup>85</sup>. La mortalità a 2 anni è risultata infatti del 17% quando entrambi gli indicatori erano inferiori ai limiti di riferimento ( $< 3$  ms/mmHg e  $< 70$  ms) a fronte di una mortalità del 2% nei pazienti in cui l'assetto autonomo cardiaco, sia tonico che riflesso, era preservato ( $> 6.1$  ms/mmHg e  $> 105$  ms).

**Ruolo dello studio elettrofisiologico.** Lo SEE, mediante la tecnica della stimolazione ventricolare programmata, può essere utilizzato per identificare i pazienti ad elevato rischio di aritmie ventricolari maligne dopo IMA. Si è infatti dimostrato, su casistiche assai ampie, che l'induzione di TV monomorfa sostenuta con frequenza cardiaca  $< 260$ - $270$  b/min rappresenta variabile con significato prognostico indipendente nei confronti di eventi aritmici nel successivo follow-up<sup>101-105</sup>. La maggior parte dei centri si è mostrata però riluttante nell'utilizzare lo SEE per la stratificazione del rischio dopo IMA. Questo atteggiamento è in parte riconducibile alle seguenti ragioni: 1) lo SEE è una procedura invasiva, non priva di rischi, praticabile solo da una équipe esperta; 2) alcuni dei primi studi apparsi in letteratura, anche se relativi a casistiche limitate, avevano forn-

to risultati piuttosto deludenti<sup>106-110</sup>; 3) la difformità dei protocolli di stimolazione impiegati rende difficile il confronto degli studi disponibili; 4) relativamente all'end-point della stimolazione ventricolare programmata, non vi è accordo circa la durata minima della TV monomorfa sostenuta (10 o 30 s); 5) la stimolazione ventricolare programmata espone sempre al rischio di aritmie aspecifiche inducibili, quali la TV polimorfa o la fibrillazione ventricolare. Tale rischio aumenta con l'impiego di protocolli aggressivi, precoce esecuzione dello SEE rispetto alla data dell'IMA<sup>111,112</sup>; 6) i test non invasivi, soprattutto se integrati tra loro, sono piuttosto efficaci nella stratificazione prognostica dopo IMA, mostrando in taluni lavori un'accuratezza diagnostica pressoché sovrapponibile a quella dello SEE.

Per le ragioni su indicate non appare opportuno eseguire lo SEE routinariamente in tutti i pazienti con esiti di IMA. Appare certamente più razionale limitare tale studio a sottogruppi di pazienti preselezionati con tecniche non invasive e pertanto con elevata probabilità di eventi aritmici spontanei. Tale approccio, suggerito da diversi autori, è stato verificato prospetticamente per la prima volta in uno studio del nostro gruppo<sup>57</sup>. Di 303 pazienti con recente IMA, sono stati considerati a rischio di eventi aritmici coloro che presentavano  $\geq 2$  tra i seguenti indici: FEVS  $< 40\%$ , PTV al *signal-averaging*, BEV di classe Lown 4A-B ad un ECG dinamico di 48 ore. Si è così identificato un gruppo di pazienti (22% della popolazione in studio) che ha poi mostrato ad un successivo follow-up di  $15 \pm 7$  mesi un'elevata incidenza di eventi aritmici (30%). L'algoritmo non invasivo sopra indicato ha mostrato sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo pari all'87, 88, 30 e 99%, rispettivamente. Dopo l'esecuzione dello SEE nel sottogruppo così preselezionato, l'analisi statistica ha identificato l'induzione di TV monomorfa sostenuta con frequenza cardiaca  $< 270$  b/min come la variabile indipendente più strettamente predittiva di aritmie maligne spontanee. L'incidenza di eventi aritmici è risultata  $< 1\%$  nei pazienti con  $\leq 1$  fattore di rischio non invasivo, 4% nei pazienti con  $\geq 2$  fattori di rischio non invasivo e SEE negativo e 65% nei pazienti con  $\geq 2$  fattori di rischio non invasivo e SEE positivo. Integrando l'algoritmo non invasivo con i risultati dello SEE, non erano apprezzabili variazioni statisticamente significative di sensibilità e valore predittivo negativo (81 e 99%, rispettivamente); erano al contrario apprezzabili significativi incrementi di specificità e valore predittivo positivo (97 e 65%, rispettivamente). Lo studio ha pertanto dimostrato che mediante una strategia a due livelli (primo livello: non invasivo; secondo livello: invasivo) è possibile individuare con buona sensibilità (81%) un gruppo di pazienti infartuati con rischio di eventi aritmici sufficientemente elevato (65%) da poter essere considerati candidati a terapie specifiche quale l'impianto di un ICD.

Risultati sovrapponibili sono stati forniti da due ulteriori studi pubblicati negli anni successivi<sup>113,114</sup>. Zoni

Berisso et al.<sup>113</sup> nel 1996 valutarono 305 pazienti sopravvissuti ad un recente IMA mediante un protocollo anch'esso basato su due livelli di stratificazione: dopo ecocardiografia, ECG dinamico di 24 ore ed ECG in *averaging* il 39% dei pazienti presentò almeno uno dei seguenti indicatori di rischio e vennero considerati eleggibili per l'esecuzione dello SEE: FEVS  $< 40\%$ , forme ripetitive ventricolari e PTV. Dei pazienti studiati, l'11% ha mostrato uno SEE positivo con inducibilità di una TV monomorfa sostenuta con ciclo  $\geq 230$  ms. Ad 1 anno di follow-up l'incidenza di eventi aritmici è risultata  $< 1\%$  nei pazienti con  $< 1$  fattore di rischio non invasivo, 4% nei pazienti con  $\geq 1$  fattore di rischio non invasivo e SEE negativo e 67% nei pazienti con  $\geq 1$  fattore di rischio non invasivo e SEE positivo. Dal primo al secondo livello di stratificazione prognostica si osservò quindi un incremento di valore predittivo positivo e specificità da 10 a 67% e da 66 a 99%, rispettivamente, a fronte di una riduzione della sensibilità dal 91 al 55%.

Recentemente Andresen et al.<sup>114</sup> hanno pubblicato uno studio che ha confermato i risultati delle precedenti due esperienze italiane. In 657 pazienti con IMA è stata eseguita dapprima una valutazione non invasiva mediante un ECG dinamico di 24 ore e una misurazione della FEVS. In presenza di reperti patologici ( $\geq 20$  BEV/ora,  $\geq 10$  coppie ventricolari o TV non sostenuta, FEVS  $\leq 40\%$ ) i soggetti sono stati considerati eleggibili per lo SEE. Dei 657 pazienti, il 46% mostrava attività ectopica ventricolare e/o disfunzione ventricolare sinistra. Dei pazienti sottoposti a SEE, il 15% ha mostrato induzione di TV monomorfa sostenuta. Ad un follow-up medio di 37 mesi, tra i pazienti con profilo non invasivo a rischio, l'incidenza di eventi aritmici risultò significativamente più elevata nei pazienti con SEE positivo rispetto a quelli non inducibili (18 vs 4%).

I suddetti studi hanno generato la seguente domanda: un algoritmo di stratificazione prognostica a due livelli può essere efficacemente impiegato per individuare quei pazienti con recente IMA che, se confermati a rischio, possano essere avviati all'impianto di un ICD? La risposta è probabilmente sì. Nel 1997 Schmitt et al.<sup>115</sup> applicarono un algoritmo assai simile a quello descritto nel 1993 da Pedretti et al.<sup>57</sup>; tra 496 pazienti con recente IMA, il 15% venne considerato eleggibile per lo SEE data la presenza dei seguenti indicatori non invasivi di rischio: ridotta FEVS, PTV, aritmie ventricolari all'ECG dinamico e ridotta variabilità RR. Dei pazienti sottoposti a stimolazione ventricolare programmata, il 30% è risultato inducibile per TV monomorfa sostenuta ed ha quindi ricevuto un ICD. Dopo un follow-up medio di 318 giorni, il 58% dei pazienti impiantati ha ricevuto uno shock appropriato del defibrillatore mentre nessuno dei pazienti con profilo non invasivo alterato e SEE negativo è deceduto improvvisamente.

A testimonianza della ragionevolezza di tale approccio, è da sottolinearsi come un algoritmo di strati-

ficazione a due livelli costituisca il razionale su cui è stato strutturato il BEST ICD Trial<sup>13</sup>, uno dei due studi multicentrici nazionali finalizzati a verificare l'efficacia del trattamento con ICD nella prevenzione primaria della morte improvvisa nei pazienti con recente IMA ed elevato rischio aritmico.

### **Commento conclusivo: algoritmi di stratificazione del rischio aritmico basati sull'uso combinato di più indici non invasivi e loro applicazione clinica**

Uno dei limiti più evidenti dei test non invasivi è rappresentato dall'elevato numero di risultati falsi positivi proprio dei singoli test, con conseguenti bassi valori di specificità e valore predittivo positivo. Questo fenomeno è certamente riconducibile all'eziopatogenesi multifattoriale delle tachiaritmie ventricolari maligne nel post-IMA<sup>116</sup>. È infatti ben dimostrato che la presenza di un solo fattore di rischio non invasivo in assenza degli altri non risulta associarsi ad una frequenza di eventi aritmici significativamente più elevata di quella riscontrabile nei soggetti privi di qualsiasi indice di rischio aritmico<sup>57</sup>. Poiché è ragionevole ipotizzare l'interazione di diversi sistemi nello spiegare l'insorgere di un'aritmia maligna<sup>116</sup>, l'uso integrato dei diversi marker di rischio al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica appare certamente proponibile; ovviamente, come già sopra ricordato, la definizione del rischio aritmico va attuata dopo aver considerato e, se necessario, corretto l'ischemia miocardica residua, fondamentale fattore modulante l'aritmogenesi dopo IMA.

Le variabili di rischio più ampiamente usate in un approccio poliparametrico sono la FEVS, i PTV, i BEV frequenti e/o complessi e, più recentemente, la variabilità RR. È stato così dimostrato che la presenza contemporanea di due o tre indici di rischio anormali consente di individuare i pazienti a rischio con un valore predittivo positivo compreso tra il 30 e il 50%. Per la semplicità dell'algoritmo proposto è opportuno ricordare quanto proposto in due studi<sup>57,73</sup>. Farrell et al.<sup>73</sup> raccomandano l'esecuzione in tutti i pazienti con esiti di IMA di un *signal-averaging* per la ricerca dei PTV e di un ECG dinamico di 24 ore per la determinazione della variabilità RR. L'anormalità di entrambi i test identificava infatti un gruppo di pazienti pari al 10% della popolazione in studio con un valore predittivo positivo del 33%. In un nostro studio<sup>57</sup> è stato proposto un algoritmo non invasivo basato sulla presenza di  $\geq 2$  variabili tra ridotta FEVS, durata patologica del QRS filtrato al *signal-averaging* e riscontro di  $\geq 2$  episodi di TV non sostenuta all'ECG dinamico: esso appariva come il più specifico tra quelli esaminati, minimizzando il numero dei risultati falsi positivi. Veniva pertanto suggerita l'esecuzione di un ecocardiogramma bidimensionale (per la determinazione della FEVS) e di un *signal-averaging* in tutti i pazienti con IMA: la normalità di questi due test, senza ulteriori accertamenti dia-

gnostici, ha escluso un rischio significativo di eventi nel 61% della popolazione in studio (frequenza di eventi  $< 1\%$ ). Al contrario l'anormalità di entrambi questi test, nel 9% della popolazione in studio, si è associata ad una frequenza di eventi assai elevata pari al 44%, non rendendo necessari ulteriori accertamenti anche in questo gruppo. Nei rimanenti pazienti, pari al 30% della popolazione in studio, l'evidenza o di una FEVS ridotta o di una durata patologica del QRS filtrato ha mostrato un livello di rischio intermedio (frequenza di eventi pari al 7%). In tali soggetti l'esecuzione di un ECG dinamico di 48 ore alla ricerca di  $\geq 2$  episodi di TV non sostenuta o di una ridotta variabilità RR (quest'ultima in una registrazione di 24 ore), consente di migliorare significativamente l'accuratezza diagnostica, enucleando sottogruppi con frequenza di eventi pari al 50 e al 12%, rispettivamente. Secondo tale algoritmo l'esecuzione dell'ECG dinamico potrebbe essere discrezionale, limitando il test a quei sottogruppi di pazienti (30% degli infartuati) nei quali il rilievo di aritmie ventricolari o un'alterata variabilità RR risultano informazione non ridondante, con limitazione dei costi e maggior semplicità procedurale.

Raccomandiamo infine l'esecuzione dello SEE in tutti i pazienti nei sottogruppi a rischio su indicati, ma solo nel caso in cui si ritenga percorribile la possibilità di un impianto di ICD a scopo profilattico. Qualora tale opzione (che l'autore ritiene in cuor suo quella più opportuna) non possa essere perseguita l'esecuzione dello SEE non sembra essere giustificata da un punto di vista del rapporto costo-efficacia<sup>117</sup>; un'accurata ottimizzazione del trattamento medico di prevenzione secondaria, eventualmente comprensivo di amiodarone in associazione al necessario trattamento betabloccante, potrebbe costituire una ragionevole e valida alternativa.

### **Riassunto**

Alcuni studi hanno recentemente dimostrato come un intervento antiaritmico specifico, il defibrillatore impiantabile, possa significativamente ridurre la mortalità per ogni causa in alcuni sottogruppi di pazienti con cardiopatia ischemica postinfartuale ad elevato rischio. La disponibilità di una valida ed efficace opzione terapeutica atta a prevenire la morte improvvisa, ma ad alto costo e per questo non proponibile in modo estensivo, ha nuovamente portato alla ribalta il non ancora risolto problema della corretta identificazione dei pazienti a rischio di tachiaritmie ventricolari maligne dopo infarto. A tale scopo sono disponibili molteplici test diagnostici non invasivi nonché lo studio elettrofisiologico endocavitario. Uno dei limiti più evidenti dei test non invasivi è rappresentato dall'elevato numero di risultati falsi positivi, con conseguenti bassi valori di specificità e valore predittivo positivo. Questo fenomeno è certamente riconducibile all'eziopatogenesi multifattoriale delle tachiaritmie ventricolari maligne nel postinfarto. È infatti

ben dimostrato che la presenza di un solo fattore di rischio non invasivo in assenza degli altri non risulta associarsi ad una frequenza di eventi aritmici significativamente più elevata di quella riscontrabile nei soggetti privi di qualsiasi indice di rischio aritmico. Poiché è ragionevole ipotizzare l'interazione di diversi sistemi nello spiegare l'insorgere di un'aritmia maligna, l'uso integrato dei diversi marker di rischio al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica appare certamente proponibile; ovviamente, la definizione del rischio aritmico va attuata dopo aver considerato e, se necessario, corretto l'ischemia miocardica residua, fondamentale fattore modulante l'aritmogenesi. I dati della letteratura confermano inoltre l'opportunità di eseguire uno studio elettrofisiologico endocavitario in tutti i pazienti con due o più indicatori di rischio non invasivo; l'autore ritiene che ciò sia ragionevole solo nel caso in cui sia percorribile la possibilità di un impianto di defibrillatore a scopo profilattico. Qualora tale opzione (che l'autore ritiene in cuor suo quella più opportuna) non possa essere perseguita l'esecuzione della stimolazione ventricolare programmata non sembra essere giustificata da un punto di vista del rapporto costo-efficacia; un'accurata ottimizzazione del trattamento medico di prevenzione secondaria, eventualmente comprensivo di amiodarone in associazione al necessario trattamento betabloccante, costituisce infatti una ragionevole e valida alternativa. Nella presente revisione viene pertanto eseguita un'analisi dei principali metodi proposti per l'identificazione del paziente infartuato ad elevato rischio aritmico, dei vantaggi e limiti di ogni tecnica diagnostica con le conseguenti implicazioni operative.

*Parole chiave:* Infarto miocardico; Prognosi; Morte cardiaca improvvisa.

## Bibliografia

1. Kjellgren O, Gomes AJ. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 125: 204-15.
2. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 561-82.
3. Moss AK, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
4. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-90.
5. Vergeheugt FWA, Brugada P. Sudden death after acute myocardial infarction: the forgotten thrombotic view. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1130-4.
6. Haft JJ, Haik BJ, Goldstein JE, et al. Development of significant coronary artery lesions in areas of minimal disease. A common mechanism for coronary disease progression. *Chest* 1988; 94: 731-6.
7. Lichtlen PR, Nikutta P, Jost S, et al. Anatomical progression of coronary artery disease in humans as seen by prospective, repeated, quantitated coronary angiography. Relation to clinical events and risk factors. *Circulation* 1992; 86: 828-38.
8. Moise A, Lespérance J, Théroux P, et al. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: analysis of 313 nonoperated patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1176-81.
9. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151-9.
10. Leclercq JF, Maisonblanche P, Cauchemez B, Coumel P. Respective role of sympathetic tone and of cardiac pauses in the genesis of 62 cases of ventricular fibrillation recorded during Holter monitoring. *Eur Heart J* 1988; 9: 1276-83.
11. Gomes JA, Alexopoulos D, Winters SL, Deshmukh P, Fuster V, Suh K. The role of silent ischemia, the arrhythmic substrate and the short-long sequence in the genesis of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1618-25.
12. Olshausen KV, Witt T, Pop T, Treese N, Bethge KP, Meyer J. Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 1991; 67: 381-6.
13. Raviele A, Bongiorni MG, Brignole M, et al. Which strategy is "best" after myocardial infarction? The Beta-blocker Strategy plus Implantable Cardioverter Defibrillator Trial: rationale and study design. *Am J Cardiol* 1999; 83: 104D-111D.
14. Fioretti P, Brower RW, Simoons ML, et al. Relative value of clinical variables, bicycle ergometry, rest radionuclide ventriculography and 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring at discharge to predict 1 year survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 40-9.
15. Cripps T, Bennet ED, Camm AJ, Ward DE. Inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia as a prognostic indicator in survivors of recent myocardial infarction: a prospective evaluation in relation to other prognostic variables. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 289-96.
16. McClements BM, Adgey AAS. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1419-27.
17. Hernandez-Bernal F, Mantini L, Latini R, Zuanetti G, Maggioni AP. What is the clinical and prognostic significance of high-resting sinus rate? In: Raviele A, ed. *Cardiac arrhythmias 1999*. Milan: Springer-Verlag, 1999: 361-8.
18. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. I. Clinical characteristics, hospital mortality and one-year follow-up. *Circulation* 1978; 58: 679-88.
19. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. II. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978; 58: 689-99.
20. Lie KI, Lien KL, Schuilenburg RM, David GK, Durrer D. Early identification of patients developing late-in-hospital ventricular fibrillation after discharge from the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1978; 41: 674-7.
21. Gang ES, Lew AS, Hong M, Zheng Wong F, Siebert CA, Peter T. Decreased incidence of ventricular late potentials after successful thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 712-6.
22. Eldar M, Leor J, Hod H, et al. Effect of thrombolysis on the evolution of late potentials within 10 days of infarction. *Br Heart J* 1990; 63: 273-6.
23. Leor J, Hod H, Rotstein Z, et al. Effects of thrombolysis on

- the 12-lead signal-averaged ECG in the early postinfarction period. *Am Heart J* 1990; 120: 495-502.
24. Chew EW, Morton P, Murtagh JG, Scott ME, O'Keefe DB. Intravenous streptokinase for acute myocardial infarction reduces the occurrence of ventricular late potentials. *Br Heart J* 1990; 64: 5-8.
  25. Zimmermann M, Adamec R, Ciaroni S. Reduction in the frequency of ventricular late potentials after acute myocardial infarction by early thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 697-703.
  26. Pedretti R, Laporta A, Etro MD, et al. Influence of thrombolysis on signal-averaged electrocardiogram and late arrhythmic events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 866-72.
  27. Th roux P, Morissette D, Juneau M, de Guise P, Pelletier G, Waters D. Influence of fibrinolysis and percutaneous transluminal coronary angioplasty on the frequency of ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1998; 63: 797-801.
  28. Kersschot IE, Brugada P, Ramentol M, et al. Effects of early reperfusion in acute myocardial infarction on arrhythmias induced by programmed stimulation: a prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1234-42.
  29. Sager PT, Perlmutter RA, Rosenfeld LE, McPherson CA, Wackers FJT, Batsford WP. Electrophysiologic effects of thrombolytic therapy in patients with a transmural anterior myocardial infarction complicated by left ventricular aneurysm formation. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 19-24.
  30. Bourke JP, Young AA, Richards DAB, Uther JB. Reduction in incidence of inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction by treatment with streptokinase during infarct evolution. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1703-10.
  31. Pedretti RFE, Colombo E, Sarzi Braga S, Car  B. Effect of thrombolysis on heart rate variability and life-threatening ventricular arrhythmias in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 19-26.
  32. Odemuyiwa O, Farrell T, Staunton A, et al. Influence of thrombolytic therapy on the evolution of baroreflex sensitivity after myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 125: 285-91.
  33. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation* 1993; 88: 2426-36.
  34. Vatterott PJ, Hammil SC, Bailey KR, Wiltgen CM, Gerah BJ. Late potentials on signal-averaged electrocardiograms and patency of the infarct-related artery in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 330-7.
  35. Lange RA, Cigarroa RG, Wells PJ, Kremers MS, Hillis LD. Influence of anterograde flow in the infarct artery on the incidence of late potentials after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 554-8.
  36. Hermosillo AG, Dorado M, Casanova JM, et al. Influence of infarct-related artery patency on the indexes of parasympathetic activity and prevalence of late potentials in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 695-706.
  37. Mortara A, Specchia G, La Rovere MT, et al. Patency of infarct-related artery. Effect of restoration of anterograde flow on vagal reflexes. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Circulation* 1996; 93: 1114-22.
  38. Car  B, Pedretti R, Bonelli R, et al. Late arrhythmic events and patency of the infarct-related coronary artery in survivors of acute myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 1992; 11: 817-21.
  39. Horvitz LL, Pietrolungo JF, Suri RS, Castle L, Trohman R, Maloney ID. An open infarct-related artery is associated with a lower risk of lethal ventricular arrhythmias in patients with a left ventricular aneurysm. (abstr) *Circulation* 1992; 86 (Suppl I): I-315.
  40. Hii JTY, Traboulsi M, Mitchell LB, Wyse DG, Duff HJ, Gillis AM. Infarct artery patency predicts outcome of serial electro-pharmacological studies in patients with malignant ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1993; 87: 764-72.
  41. Schweitzer P. The values and limitations of the QT interval in clinical practice. *Am Heart J* 1992; 4: 1121-5.
  42. Ahnve S, Gilpin E, Madsen EB, et al. Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction: a multicenter study of 865 patients. *Am Heart J* 1984; 108: 395-400.
  43. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978; 57: 1074-7.
  44. Schwartz PJ. Clinical significance of QT prolongation: a personal view. In: Butrous G, Schwartz PJ, eds. *Clinical aspects of ventricular repolarization*. London: Farrand Press, 1989: 343-56.
  45. Homs E, Marti V, Offindo J, et al. Automatic measurement of corrected QT interval in Holter recordings: comparison of its dynamic behavior in patients after myocardial infarction with and without life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1997; 134: 181-7.
  46. Zabel M, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-50.
  47. Pedretti RFE, Catalano O, Ballardini L, de Bono DP, Radice E, Tramarin R. Prognosis in myocardial infarction survivors with left ventricular dysfunction is predicted by electrocardiographic RR interval but not QT dispersion. *Int J Cardiol* 1999; 68: 83-93.
  48. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994; 330: 235-41.
  49. Hohnloser SH, Huikuri H, Schwartz PJ, et al. T-wave alternans in post myocardial infarction patients (ACES Pilot Study). (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 144A.
  50. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combination of late potential and T-wave alternans as predictors of ventricular arrhythmias in patients after acute myocardial infarction: a prospective study. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22 (Suppl II): 765.
  51. Jones MG, Ramo BW, Raff GL, Hinohara T, Wagner GS. Evaluation of methods of measurement and estimation of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 56: 753-6.
  52. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, et al, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 69: 250-8.
  53. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Am J Cardiol* 1984; 54: 31-6.
  54. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Prediction of serious arrhythmic events after acute myocardial infarction: signal-averaged electrocardiogram, Holter monitoring and radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 531-8.
  55. Gomes JA, Winters SL, Martinson M, Machac J, Stewart D, Targonski A. The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial infarction, ejection fraction and ventricular

- premature beats: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 377-84.
56. El-Sherif N, Ursell SN, Bekheit S, et al. Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J* 1989; 118: 256-64.
  57. Pedretti R, Eto MD, Laporta A, Sarzi Braga S, Carù B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1131-41.
  58. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. 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* 1987; 58: 1151-60.
  59. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation* 1993; 87: 312-22.
  60. Tavazzi L. Paradigmi di stratificazione prognostica dopo infarto miocardico acuto: verso la semplicità e la continuità. *G Ital Cardiol* 1993; 23: 371-82.
  61. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C, for the BHAT Study Group. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 231-42.
  62. Davis BR, Friedman LM, Lichstein E, for the Beta-Blocker Heart Attack Trial Study Group. Are 24 hours of ambulatory monitoring necessary for a patient after infarction? *Am Heart J* 1988; 115: 83-91.
  63. Gradman A, Deedwania P, Cody R, et al, for the Captopril-Digoxin Study Group. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564-72.
  64. Breithardt G, Borggreffe M, Martinez-Rubio A, Budde T. Pathophysiological mechanisms of ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1989; 10 (Suppl E): 9-18.
  65. Cain ME, Anderson JL, Arnsdorf MF, Mason JW, Scheinman MM, Waldo AL. Signal-averaged electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 238-49.
  66. Kulakowski P, Malik M, Poloniecki J, et al. Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiograms. II. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 135-43.
  67. Odemuyiwa O, Malik M, Poloniecki J, et al. Frequency versus time domain analysis of signal-averaged electrocardiograms. III. Stratification of postinfarction patients for arrhythmic events. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 144-50.
  68. Turitto G, Fontaine JM, Ursell JN, Caref EB, Henkin R, El-Sherif N. Value of the signal-averaged electrocardiogram as a predictor of the results of programmed stimulation in non-sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1272-8.
  69. Winters SL, Stewart D, Targonski A, Gomes JA. Role of signal averaging of the surface QRS complex in selecting patients with nonsustained ventricular tachycardia and high grade ventricular arrhythmias for programmed ventricular stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1481-7.
  70. Breithardt G, Borggreffe M. Recent advances in the identification of patients at risk of ventricular tachyarrhythmias: role of ventricular late potentials. *Circulation* 1987; 75: 1091-6.
  71. Denniss AR, Ross DL, Richards DA, et al. Differences between patients with ventricular tachycardia and ventricular fibrillation as assessed by signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ventriculography and cardiac mapping. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 276-83.
  72. Verzoni A, Romano S, Pozzoni L, Tarricone D, Sangiorgio S, Croce L. Prognostic significance and evolution of late ventricular potentials in the first year after myocardial infarction: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 41-51.
  73. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
  74. Steinberg JS, Regan A, Sciacca RR, et al. Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1992; 69: 13-21.
  75. Breithardt G, Borggreffe M, Quantius B, Karbenn U, Seipel L. Ventricular vulnerability assessed by programmed ventricular stimulation in patients with and without late potentials. *Circulation* 1983; 68: 275-81.
  76. Buxton AE, Simson MB, Falcone RA, Marchlinski FE, Doherty JU, Josephson ME. Results of signal-averaged electrocardiography and electrophysiologic study in patients with nonsustained ventricular tachycardia and healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 80-5.
  77. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, et al. Correlation between signal-averaged electrocardiogram and programmed stimulation in patients with and without spontaneous ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1987; 59: 586-90.
  78. El-Sherif N, Denes P, Katz R, et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial/Signal-Averaged Electrocardiogram (CAST/SAECG) Substudy Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 908-14.
  79. Lander P, Berbari EJ, Rajagopalan CV, Vatterott P, Lazzara R. Critical analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Improved identification of late potentials. *Circulation* 1993; 87: 105-17.
  80. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-3.
  81. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
  82. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. The independence of cycle length variability and exercise testing on predicting mortality of patients surviving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 408-11.
  83. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-8.
  84. Zuanetti G, Neilson JMM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing D, on behalf of GISSI-2 Investigators. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996; 94: 432-6.
  85. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351: 478-84.

86. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, Camm AJ. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: clinical evaluation of a new analysis method. *Br Heart J* 1991; 65: 14-9.
87. Lombardi F, Sandrone G, Permrpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1239-45.
88. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
89. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability: from facts to fancies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 566-8.
90. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability - what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol* 1993; 72: 821-2.
91. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
92. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. *Circ Res* 1969; 24: 109-21.
93. La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988; 78: 816-24.
94. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death: new insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 969-79.
95. Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 945-52.
96. Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al. Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 129-37.
97. Pedretti R, Colombo E, Sarzi Braga S, Carù B. Influence of transdermal scopolamine on cardiac sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 384-92.
98. La Rovere MT, Mortara A, Bigger JT, et al, for the ATRAMI Investigators. Reliability of noninvasive assessment of baroreflex sensitivity after myocardial infarction. ATRAMI, an international multicenter prognostic study. (abstr) *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl): 253.
99. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (Suppl I): I177-I191.
100. Bigger JT, La Rovere MT, Steinman RC, et al. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1511-8.
101. Richards DA, Cody DV, Denniss AR, Russell PA, Young AA, Uther JB. Ventricular electrical instability: a predictor of deaths after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 75-80.
102. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal-averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction. *Circulation* 1986; 74: 731-45.
103. Richards DAB, Byth K, Ross DL, Uther JB. What is the best predictor of spontaneous ventricular tachycardia and sudden death after myocardial infarction? *Circulation* 1991; 83: 756-63.
104. Bourke JP, Richards DAB, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA, Uther JB. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 780-8.
105. Iesaka Y, Nogami A, Aonuma K, et al. Prognostic significance of sustained monomorphic ventricular tachycardia induced by programmed ventricular stimulation using up to triple extrastimuli in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1057-63.
106. Marchlinski FE, Buxton AE, Waxman HL, Josephson ME. Identifying patients at risk of sudden death after myocardial infarction: value of the response to programmed stimulation, degree of ventricular ectopic activity and severity of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1190-6.
107. Roy D, Marchand E, Th eroux P, Waters DD, Pelletier GB, Bourassa MG. Programmed ventricular stimulation in survivors of a cute myocardial infarction. *Circulation* 1985; 72: 487-94.
108. Bhandari AK, Hong R, Kotlewski A, et al. Prognostic significance of programmed ventricular stimulation in survivors of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1989; 61: 410-6.
109. Santarelli P, Bellocchi F, Loperfido F, et al. Ventricular arrhythmia induced by programmed ventricular stimulation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 55: 391-4.
110. Kowey PR, Waxman HL, Greenspon A, and the Philadelphia Arrhythmia Group. Value of electrophysiologic testing in patients with previous myocardial infarction and nonsustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1990; 65: 594-8.
111. Brugada P, Abdollah H, Heddle B, Wellens HJJ. Results of a ventricular stimulation protocol using a maximum of 4 premature stimuli in patients without documented or suspected ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1214-8.
112. Nogami A, Aonuma K, Takahashi A, et al. Usefulness of early versus late programmed ventricular stimulation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68: 13-20.
113. Zoni Berisso M, Molini D, Mela GS, Vecchio C. Value of programmed ventricular stimulation in predicting sudden death and sustained ventricular tachycardia in survivors of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 673-80.
114. Andresen D, Steinbeck G, Br uggeman T, et al. Risk stratification following myocardial infarction in the thrombolytic era: a two-step strategy using noninvasive and invasive methods. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 131-8.
115. Schmitt C, Schneider MAE, Zrenner B, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction: the role of programmed ventricular stimulation. (abstr) *Circulation* 1997; 96: I-716.
116. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 85 (Suppl I): I2-I10.
117. Pedretti RFE, Migliori GB, Mapelli V, Daniele G, Podrid PJ, Tramarin R. Cost-effectiveness analysis of invasive and noninvasive tests in high risk patients treated with amiodarone after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1481-9.