



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Medicina e Odontoiatria

Dottorato di Ricerca in

Fisiopatologia ed Imaging Cardio-Toraco-Vascolare

Tesi di Dottorato di Ricerca

**“STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI MORTE  
CARDIACA IMPROVVISA NELLA RIPOLARIZZAZIONE  
PRECOCE MEDIANTE NUOVE METODICHE  
DIAGNOSTICHE.”**

**Candidata:**

*Dott.ssa Ilaria Maraschi*

*Matr. N. 939777*

**Relatore:**

*Prof. L. Agati*

**Correlatore:**

*Prof.ssa B.L. Nguyen*

A.A. 2019-2020

# **INDICE**

## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1 MORTE CARDIACA IMPROVVISA**

**1.1.1** Definizione

**1.1.2** Epidemiologia

**1.1.3** Anomalie strutturali ed elettrofisiologiche

**1.1.4** Fattori modulanti neurofisiologici e aritmie  
ventricolari

**1.1.5** Potenziali predittori di morte cardiaca aritmica

### **1.2 J-WAVE SYNDROMES**

**1.2.1** Definizione

**1.2.2** Classificazione

### **1.3 RIPOLARIZZAZIONE PRECOCE**

**1.3.1** Definizione ed epidemiologia

**1.3.2** Meccanismo fisiopatologico

**1.3.3** Basi genetiche

**1.3.4** Rischio di MCI

**1.3.5** Stratificazione del rischio di MCI

**1.3.6** Terapia

## **1.4 SINDROME DI BRUGADA**

**1.4.1** Definizione ed epidemiologia

**1.4.2** Meccanismo fisiopatologico

**1.4.3** Basi genetiche

**1.4.4** Rischio di MCI

**1.4.5** Stratificazione del rischio di MCI

**1.4.6** Terapia

## **1.5 SINDROME DI BRUGADA E RIPOLARIZZAZIONE PRECOCE A CONFRONTO**

## **2. SCOPO DEL LAVORO**

## **3. MATERIALI E METODI**

3.1 Popolazione

3.2 Speckle-tracking echocardiography

## **4. RISULTATI**

## **5. DISCUSSIONE**

## **6. BIBLIOGRAFIA**

# **1. INTRODUZIONE**

## **1.1 - MORTE CARDIACA IMPROVVISA**

### **1.1.1. Definizione**

L'espressione "morte cardiaca improvvisa" (MCI) descrive una morte naturale ed inaspettata da causa cardiaca che si verifica entro un'ora dalla comparsa di una sintomatologia acuta o di un rapido deterioramento delle condizioni cliniche, o comunque in modo istantaneo in apparente assenza di sintomi, in individui privi di patologie cardiache potenzialmente fatali [1].

Da questa definizione si rileva quindi che la presenza o meno di una malattia cardiaca nota (congenita o meno) non è requisito necessario, nonostante molti disordini cardiovascolari aumentino il rischio di MCI. Alcuni sintomi prodromici quali palpitazioni, dispnea, dolore toracico possono orientare verso un'eziopatogenesi cardiovascolare della morte quale un'aritmia, un'insufficienza ventricolare oppure un'ischemia, ma non sono elementi specifici. La MCI, nella maggior parte dei casi, è dovuta a una tachiaritmia ventricolare ma altre cause possono essere un'emorragia a carico del sistema nervoso centrale, un'embolia polmonare massiva, un'overdose da farmaci, dissecazione o rottura dell'aorta, ipossia secondaria a pneumopatia, ecc. che comportano un'improvvisa perdita della funzione elettromeccanica del cuore.

Esistono, tuttavia, alcune problematiche correlate alla definizione più appropriata di MCI. In primo luogo, infatti, si sottolinea la difficoltà di stabilire l'effettivo tempo trascorso dall'inizio di eventuali sintomi e il manifestarsi dell'evento. A tal proposito, la definizione qui presentata è più restrittiva rispetto ad altre che nel passato si distinguevano per l'utilizzo di un intervallo temporale di 24 ore. Elementi chiave della definizione di MCI sono infine, oltre all'intervallo di tempo tra la comparsa dei sintomi

e la morte, l'imprevedibilità della morte e la causa che la determina. In questo senso occorre escludere le morti improvvise "violente". Una certa confusione terminologica deriva dai progressi nel trattamento medico d'emergenza, sia in campo tecnologico con l'utilizzo dei defibrillatori automatici esterni, sia in termini di educazione sanitaria, dal momento che, a differenza del concetto di irreversibilità della morte biologica, alcuni pazienti potrebbero invece sopravvivere a un episodio di arresto cardiaco che condurrebbe a MCI se non prontamente trattato.

### **1.1.2. Epidemiologia**

La MCI risulta uno dei principali problemi di salute pubblica dei Paesi Industrializzati. Sebbene negli ultimi 20 anni la mortalità cardiovascolare sia stata ridotta sensibilmente nei Paesi ad alto reddito mediante misure preventive, soprattutto nel campo della patologia coronarica e dello scompenso cardiaco, le malattie cardiovascolari sono tutt'ora responsabili di circa 17 milioni di morti ogni anno nel mondo, delle quali circa il 25% sono MCI. Il rischio di MCI è più alto negli uomini che nelle donne ed incrementa con l'età data la più alta prevalenza di patologia coronarica in età avanzata. Di conseguenza la frequenza della MCI è stimata variare dall'1.40 per 100.000 persone-anno nelle donne al 6.68 per 100.000 persone-anno negli uomini. La MCI nei giovani ha un'incidenza stimata di 0.46-3.7 di eventi per 100.000 persone-anno, che corrispondono ad una stima approssimativa di 1.100-9.000 morti in Europa e 800-6200 morti negli USA ogni anno [2].

Dati di letteratura consolidati testimoniano che il meccanismo alla base della MCI è costituito da una problematica aritmica nell'88% dei casi (bradiaritmica nel 17%) e solo nel 12% è dovuta a cause diverse (dissociazione elettromeccanica, embolia polmonare, ecc.) [3]: nell'80% dei casi l'eziopatogenesi dell'evento aritmico è la cardiopatia ischemica.

La stratificazione del rischio di MCI e una migliore modalità di prevenzione/trattamento della stessa, costituiscono una problematica complessa e per molti versi irrisolta della cardiologia moderna. La stratificazione del rischio, nella sua complessità, dipende da numerosi fattori tra i quali: diversa eziopatogenesi dell'aritmia maligna responsabile dell'evento acuto, limiti delle metodiche diagnostiche attualmente disponibili, necessità di gestire in modo corretto e responsabile le limitate risorse economiche, destinando l'impianto di Defibrillatori Cardiovertitori Impiantabili (ICD), trattamento efficace ma molto costoso, a pazienti con rischio realmente elevato di MCI. Infatti, dopo aver assistito al clamoroso fallimento delle strategie preventive basate sull'utilizzo dei farmaci antiaritmici, in questi ultimi anni siamo stati testimoni dell'aumentata efficacia del trattamento con ICD, dapprima in profilassi secondaria e, quindi, in profilassi primaria, nella riduzione dell'incidenza sia di MCI che di mortalità totale in popolazioni selezionate di pazienti. Tuttavia, se da una parte si è riusciti a validare definitivamente la strategia terapeutica più efficace, dall'altra non si è ancora riusciti ad individuare con altrettanto successo quali sono i pazienti che abbiano maggiore probabilità di trarre beneficio da tale terapia. Questa è una sfida di rilevanza notevole sia per problematiche di natura economica correlate al costo dei dispositivi e alle limitate risorse finanziarie disponibili, sia per rispetto dei pazienti ai quali viene proposto un trattamento comunque non esente da complicanze operatorie e postoperatorie e, in determinati casi, responsabile di disagi e deterioramento della qualità di vita [4].

Per quanto concerne la prevenzione primaria, molteplici sono i fattori predittivi che guidano le decisioni di impianto all'ICD, fra i quali, ad esempio, la Frazione d'Eiezione (FE) nella patologia ischemica e dilatativa, rilevabile per ogni paziente tramite un semplice Ecocardiogramma TransToracico (ETT), sebbene essa possa presentare alcuni limiti.

A dispetto di un alto tasso di incidenza di MCI in sottopopolazioni specifiche ad alto rischio, un numero assoluto considerevole di eventi di MCI è altresì riscontrabile nella

popolazione generale (Figura 1) [5]. Per tale motivo, risulta indispensabile individuare tecniche strumentali capaci di effettuare una efficace stratificazione del rischio aritmico anche in quella estesa porzione di popolazione generale.

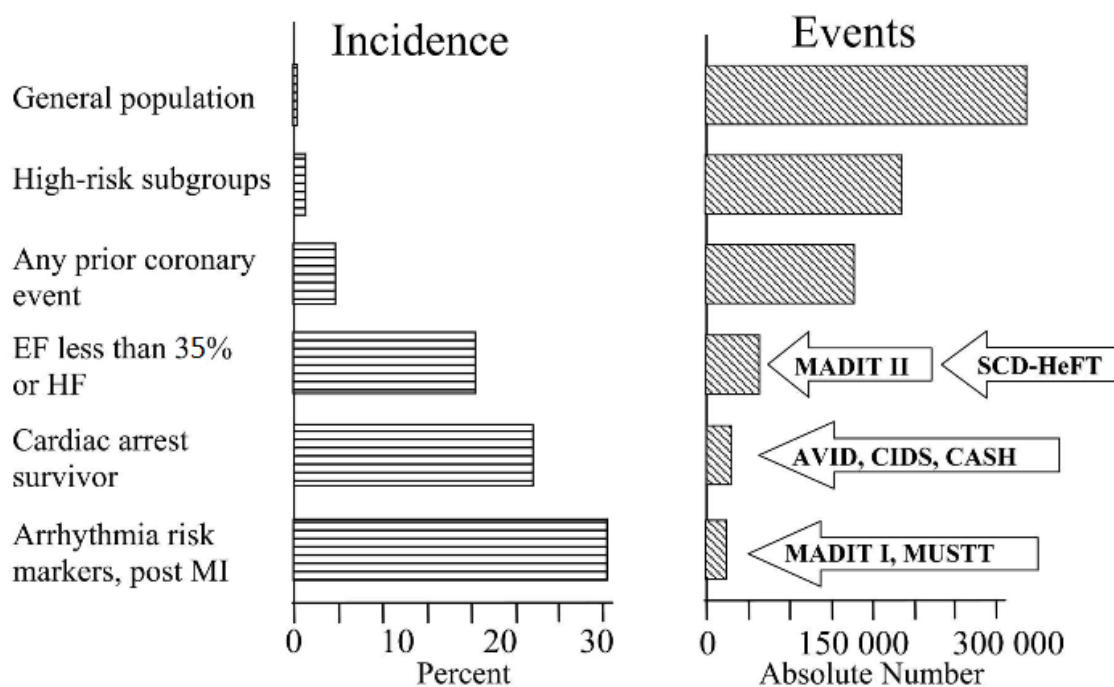


Figura 1. Tasso di incidenza e numeri assoluti di eventi di MCI in popolazione generale e sottopopolazioni specifiche ad alto rischio di MCI [ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death].

### **1.1.3. Anomalie strutturali ed elettrofisiologiche**

Un'elevata percentuale di soggetti colpiti da morte improvvisa presenta anomalie strutturali a carico dell'apparato cardiocircolatorio. Nella popolazione adulta, esse sono prevalentemente costituite da malattia coronarica, miocardiopatie, valvulopatie e anomalie del sistema di conduzione. Tali anomalie strutturali rappresentano il substrato per l'insorgenza delle tachiaritmie ventricolari, che, come precedentemente sottolineato sono nella maggior parte dei casi la causa finale della morte improvvisa. La Cardiomiopatia Ipertrofica è caratterizzata da una massiva ipertrofia miocardica che interessa prevalentemente il ventricolo sinistro, senza dilatazione delle camere cardiache, e che si associa in genere ad ipertrofia asimmetrica del setto e in 1/3 dei casi ad ostruzione intermittente dell'efflusso ventricolare sinistro (gradiente pressorio dinamico a livello del cono di efflusso). L'entità dell'ipertrofia ventricolare è direttamente correlata con il rischio di MCI e rappresenta un predittore indipendente della prognosi a breve e a lungo termine [6]. La Cardiomiopatia Dilatativa è invece caratterizzata da una progressiva dilatazione delle camere cardiache associato ad assottigliamento parietale che determina una preminente compromissione della funzione sistolica. In una serie di 14 studi comprendenti 1432 pazienti, la mortalità dopo 4 anni di follow-up era del 42%, con il 28% delle morti classificate come "improvvisi" [7]; la presenza di TVNS in questi pazienti identifica i soggetti ad alto rischio [8] e la presenza di rientro degli impulsi lungo un fascio accessorio è un'importante causa di tachicardia ventricolare [9]; l'evento terminale può anche essere una condizione di asistolia o di dissociazione elettromeccanica, soprattutto nei pazienti in cui c'è già un'importante compromissione della funzione ventricolare.

Un'altra cardiomiopatia che può associarsi a MCI, soprattutto in giovani (spesso atleti [10]), è la Displasia Aritmogena del ventricolo destro, patologia caratterizzata dalla sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare, soprattutto destro, in circa il 30%



dei casi familiare (trasmissione autosomica dominante), associata a mutazioni di specifici geni localizzati sui cromosomi 1 e 14(q23-q24) [10].

Tra le valvulopatie, il prolasso della valvola mitrale resta una condizione benigna e il suo legame con la MCI è stato suggerito ma mai dimostrato in modo conclusivo [11], mentre nei pazienti asintomatici con stenosi aortica il rischio di MCI si aggira intorno al 3-5% [12] anche se il ruolo di questa valvulopatia nella patogenesi della MCI resta ancora poco chiaro. Comunque, in pazienti che presentano tachiaritmie ventricolari sostenute inducibili con le prove elettrofisiologiche, l'impianto di un ICD dovrebbe essere preso in considerazione [13].

Nei pazienti più giovani, la MCI è, invece, più spesso correlata ad anomalie elettriche primitive non associate a patologie strutturali cardiache. Tra queste ricordiamo la Sindrome di Brugada [14] [15], la Sindrome del QT lungo [16], la Sindrome del QT corto [17]. Queste sindromi rientrano nell'ambito delle canalopatie, ovvero malattie causate da mutazioni nei geni che codificano per le subunità dei canali ionici responsabili del potenziale d'azione caratteristico delle cellule cardiache. Questi disturbi sono associati ad episodi sincopali che spesso conducono ad arresto cardiaco e morte improvvisa, generalmente in soggetti giovani ed apparentemente in buona salute.

Classification by disease entity	
Chronic coronary heart disease	
Heart failure	
Congenital heart disease	
Neurological disorders	
Structurally normal hearts	
Sudden infant death syndrome	
Cardiomyopathies	
	Dilated cardiomyopathy
	Hypertrophic cardiomyopathy
	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

LBBB, left bundle-branch block; VT, ventricular tachycardia.

Figura 2. Classificazione delle aritmie ventricolari in base alla patologia sottostante [Appropriate Use Criteria for Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy, JACC Vol. 61, No. 12, 2013].

### **1.1.4. Fattori modulanti neurofisiologici ed aritmie ventricolari**

Le fluttuazioni del sistema nervoso autonomo rivestono un importante ruolo come fattori scatenanti aritmie ventricolari maligne che possono conseguentemente condurre a MCI, tanto che l'aumento della frequenza cardiaca è considerato un fattore di rischio indipendente per MCI in diversi studi [18] [19] [20]. Tale relazione si osserva in individui adulti e anziani (o con più di 40 anni), con e senza cardiopatia nota, ed è indipendente da BMI (Body Mass Index) e attività fisica.

In base ai meccanismi multifattoriali proposti da Zipes e Wellens, un aumento improvviso dell'attività simpatica e una riduzione dell'attività vagale agirebbero singolarmente o simultaneamente nella provocazione di aritmie ventricolari maligne, culminanti nella MCI [21]. Infatti, un'attivazione con conseguente stimolazione neuromorale cronica prepara il substrato anatomo-funzionale per l'insufficienza cardiaca congestizia, inducendo una disfunzione dei canali ionici appartenenti alle fibre miocardiche [22] [23], prolungandone così i tempi di ripolarizzazione. Fondamentali per la comprensione di questi fattori modulanti neurofisiologici sono alcuni studi effettuati su cani da laboratorio. In uno studio del 2007 [24] Piccirillo et al., impiantando dei radiotrasmettitori su 6 cani, hanno registrato simultaneamente l'attività del ganglio stellato di sinistra (SGNA), l'attività del Nervo Vago (VNA) e l'attività elettrica cardiaca prima e dopo induzione di scompenso cardiaco congestizio. La SGNA manifestava un pattern di variazioni circadiane tali da determinare uno squilibrio tra attività simpatica e vagale con prevalenza della seconda durante la notte. Scariche simultanee di SGNA e VNA, seguite da una riduzione dell'attività vagale, inducevano lunghi episodi di tachicardia atriale parossistica (>10s) [Figura 3].

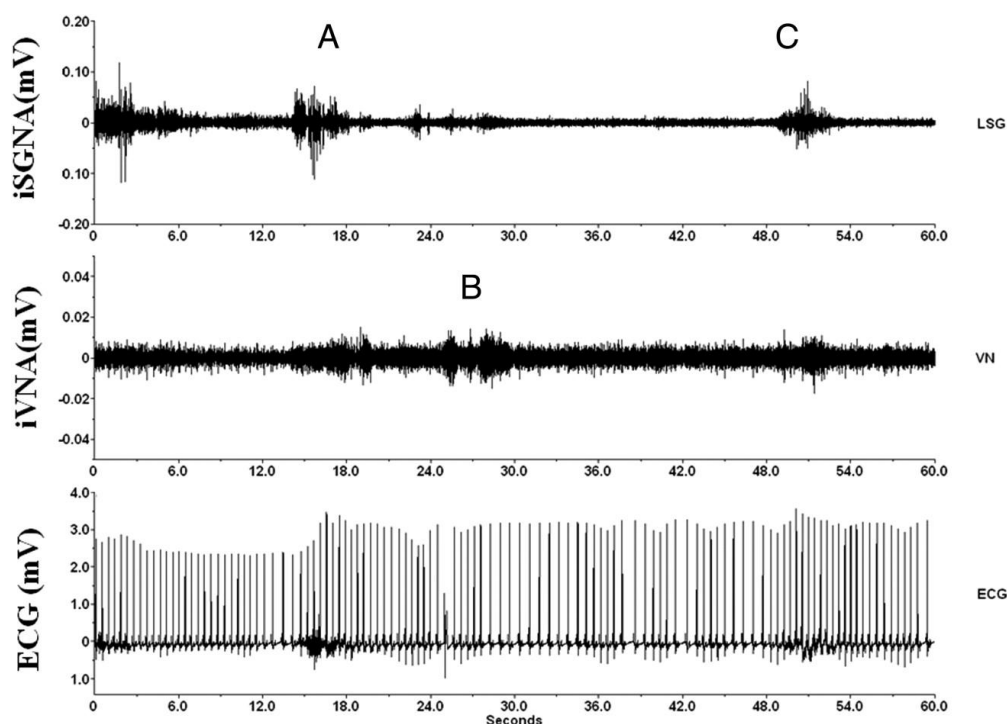


Figura 3. Attività neuronale autonoma ed ECG. [Piccirillo G, Magri D, Ogawa M, et al. Autonomic nervous system activity measured directly and QT interval variability in normal and pacing-induced tachycardia heart failure dogs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(9):840–850].

Questi risultati hanno rivelato una correlazione tra patterns specifici di attivazioni neuromorali autonome ed aritmie, in particolar modo durante scompenso cardiaco, momento patologico in cui si manifestano importanti modificazioni oltre che strutturali, neurologici ed elettrofisiologici. Successivamente, utilizzando ancora una volta un modello canino in cui lo scompenso cardiaco congestizio è stato indotto con un pacemaker stimolatore ad alte frequenze impiantato in ventricolo destro, è stata dimostrata l'associazione tra attività simpatica e variabilità del QT, ovvero dispersione temporale della ripolarizzazione cardiaca. [24]

### **1.1.5. Potenziali predittori di morte cardiaca aritmica**

Abbiamo già sottolineato che la stratificazione del rischio di morte improvvisa rappresenta uno dei maggiori argomenti non risolti della cardiologia moderna. Le attuali linee guida identificano la FE quale unica variabile strumentale cui affidare la nostra capacità di stratificazione del rischio di MCI. Per quanto dagli studi clinici vecchi e nuovi emerga con forza che la riduzione della frazione di eiezione sia il predittore singolo più potente e consistente di mortalità totale e di morte improvvisa indipendentemente dalla sua eziologia, riteniamo che non possa essere considerata un predittore gold standard indiscutibile: manca di sensibilità e di specificità nella capacità di predire la morte improvvisa. È verosimile che molti fattori oltre alla FE influenzino la prognosi dei pazienti e vi sono numerose evidenze che suggeriscono che la riduzione della FE sia un fattore di rischio solamente quando presente in combinazione con altri. Inoltre, la terapia con ICD è costosa e associata a possibili complicanze. Abbiamo quindi bisogno di migliori metodi per la stratificazione del rischio dei nostri pazienti affinché possiamo aumentare realmente il rapporto costo/efficacia delle attuali e future opzioni terapeutiche. A questo proposito sono stati suggeriti ulteriori possibili fattori predittori:

- Elettrocardiogramma standard a 12 derivazioni
- Elettrocardiogramma signal-averaged
- Lo studio elettrofisiologico (SEF)
- La risonanza magnetica con contrasto al gadolino ad enhancement tardivo
- La scintigrafia cardiaca con [123I] MIBG
- Il peptide natriuretico atriale
- L'ecocardiografia strain
- Heart rate variability e Heart rate turbulence

## **Elettrocardiogramma di base e Holter delle 24 ore**

Tra tutti i possibili fattori predittori citati, l'elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni standard è sicuramente lo strumento più semplice ed immediato che ci permette di iniziare un'indagine di primo livello alla ricerca di eventuali segni che possano predire il rischio di un'aritmia ventricolare maligna e quindi di morte improvvisa.

L'angolo dell'asse frontale QRS-T può essere considerato un nuovo predittore di MCI [40]. Infatti, un angolo  $\geq 100^\circ$  aumenta il rischio di morte aritmica e questo sembra essere principalmente il risultato di una alterazione dell'asse dell'onda T.

La depressione asintomatica del segmento ST è anch'esso un predittore di MCI negli uomini. Il cambiamento elettrocardiografico silente del tratto ST è in grado di predire i futuri eventi coronarici nei pazienti con malattia coronarica, ma il significato prognostico della depressione del segmento ST, rispetto alla MCI nei soggetti senza apparente malattia coronarica non è ben definito.

Nei pazienti con pregresso infarto, risulta molto utile l'analisi di ulteriori parametri che tuttavia sono maggiormente correlati al rischio complessivo di MCI totale proporzionalmente alla gravità dello scompenso post-infartuale presente, piuttosto che alla specifica probabilità di aritmie ventricolari maligne.

Il blocco di branca sinistra è stato annoverato nella lista dei possibili predittori, ma lo studio MUSTT ha evidenziato come questo, così come turbe della depolarizzazione ventricolare in generale, siano associate ad aumentato rischio di morte senza una precisa correlazione con l'inducibilità di TV. [25]

È stata riscontrata anche un'associazione tra arresto cardiaco e ripolarizzazione precoce di cui parleremo approfonditamente nei prossimi capitoli.

Studi recenti dimostrano che la valutazione di eventuali aritmie all'ECG Holter abbia un ruolo di rilievo nella stratificazione del rischio aritmico, soprattutto in quei soggetti con FE preservata [26]. Questo strumento permette non solo di individuare battiti ectopici

ventricolari (BEV) o aritmie ventricolari maligne (entrambi predittori di rischio aritmico nei pazienti con pregresso infarto miocardico) ma consente anche di valutare l'efficacia della terapia antiaritmica più facilmente di quanto non possa essere fatto con lo studio elettrofisiologico, con una differenza di efficacia tra i 2 metodi pressoché comparabile.

### **Lo studio elettrofisiologico**

Storicamente, oltre ai test non invasivi, anche lo studio elettrofisiologico (SEF), mediante la tecnica della stimolazione ventricolare programmata, era stato con speranza considerato tra gli approcci utili nella stratificazione del rischio aritmico [27]. Dapprima accolto dalla comunità scientifica con riluttanza, forse a causa delle sue caratteristiche di invasività e dei deludenti risultati riportati inizialmente [28], successivamente diversi autori ne hanno rivalutato il ruolo suggerendone il suo impiego in pazienti preselezionati con tecniche non invasive e pertanto a probabilità medio-alta di eventi aritmici spontanei [29] [30]. Applicabile solo nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, stante la sostanziale sua inefficacia nella definizione del rischio dei pazienti affetti da cardiopatia ad eziologia non ischemica, si è osservato un consistente ridimensionamento della sua rilevanza clinica negli anni successivi soprattutto dopo la pubblicazione di una sottoanalisi dello studio MADIT II [31]. In tale sottoanalisi si dimostrava infatti che l'inducibilità alla stimolazione programmata correlava durante il follow-up con l'occorrenza di TV ma non con quella di FV.

Il SEF viene eseguito inserendo elettrocateri per via transvenosa o aortica retrograda fino ad arrivare alla camera cardiaca di interesse. La via transvenosa più frequentemente utilizzata è quella succlavia, meno la vena giugulare interna. Quando invece si vuole operare nelle camere di sinistra, gli elettrocateri vengono fatti passare tramite puntura tran settale dopo via trans venosa oppure vengono inseriti per via aortica retrograda. Questa tecnica permette di indurre tachicardie ventricolari tramite diversi tipi di stimolazione. dati recenti derivanti dallo studio MUSTT (Multicenter unsustained

tachicardia trial) e MADIT II (Multicenter automatic defibrillator implantation trial II) hanno dimostrato che in pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra il SEF può essere utile nell'identificazione dei pazienti ad alto rischio di morte improvvisa [32] [33]. Tuttavia, tale potere prognostico è relativamente modesto, con un basso valore predittivo negativo.

L'inducibilità dell'aritmia con lo studio elettrofisiologico non è un requisito fondamentale per decidere di impiantare un ICD [34]. Numerosi studi documentano inoltre una relazione inversa tra FV e inducibilità allo SEF [35]. La spiegazione è che la TV nei pazienti ischemici post-infartuati conduce ad una cardiopatia caratterizzata dalla alterazioni strutturali che predispongono alla formazione di multipli circuiti di rientro, diversamente dal meccanismo di trigger ectopico che scatena invece una FV. Poiché l'inducibilità allo SEF valuta il substrato per lo sviluppo di un'aritmia da rientro, l'induzione di FV al SEF appare priva di significato.

### **Alternanza dell'onda T**

L'alternanza dell'onda T (T Wave Alternans, TWA) è una variazione, nell'ordine dei microvolt, della ampiezza della T da un battito all'altro secondo un pattern tipo ABAB. Essa indica aumentata dispersione spaziale della ripolarizzazione ventricolare e frazionamento del fronte d'onda di depolarizzazione, presupposti per la genesi di tachiaritmie da rientro [Figura 4].

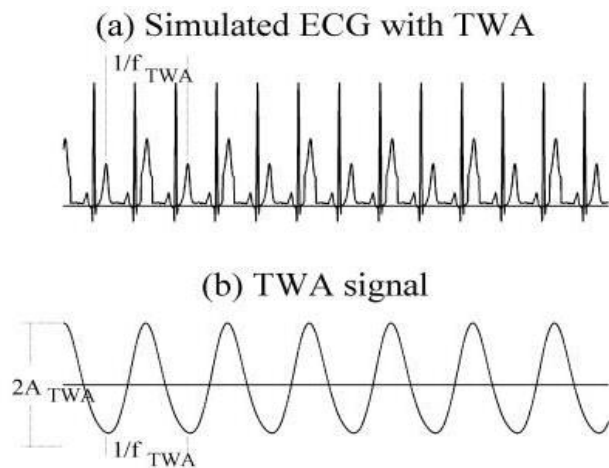


Figura 4. Segnale ECG con TWA.

La TWA è conosciuta da molto tempo ed è stata associata a patologie con un'elevata incidenza di aritmie ventricolari, come l'ischemia acuta, l'angina di Prinzmetal, il QT lungo, gli squilibri elettrolitici [36]. Per molto tempo è stata considerata un fenomeno raro; in anni più recenti, metodi di analisi spettrale del segnale elettrico hanno dimostrato che la TWA è un fenomeno più frequente di quanto si possa evincere dall'ECG di superficie. Simulazioni al computer sulla dispersione spaziale della refrattarietà hanno evidenziato una possibile relazione tra alternanza della T e aritmie ventricolari da rientro.

La TWA è risultata essere un importante indicatore non invasivo del grado di instabilità elettrica ventricolare.

La TWA si valuta tramite analisi spettrale durante incremento della frequenza cardiaca ottenuto sia con pacing atriale sia con test da sforzo. In quest'ultimo caso, l'uso di microsensori ad alta risoluzione riduce il livello di rumore durante l'esercizio. La riproducibilità a breve termine è buona. Questo perché la TWA compare ad una soglia specifica di frequenza cardiaca: il valore di 110 bpm è quello meglio in grado di discriminare i soggetti con TWA falsi positivi da quelli veri positivi, con una sensibilità del 93% e una specificità del 98%. Se non si raggiunge la FC di almeno 110 bpm il test è indeterminato. Un test è realmente negativo se la TWA è assente fino a 110 bpm. Un



test è positivo se presenta una TWA > 1,9 microvolt con rapporto segnale/rumore > 3 e con inizio per FC < 110 bpm; il fenomeno deve essere sostenuto (deve, cioè, mantenersi almeno fino alla frequenza di 110 bpm). Una TWA che inizi per FC > 110 bpm è un rilievo aspecifico, non indicativo di rischio aritmico: si può trovare nel 5-10% degli individui normali e non è associata ad aumentata vulnerabilità alle aritmie ventricolari. Attualmente, una sua ampia diffusione nella pratica clinica è ancora limitata dalle difficoltà tecniche nell'acquisizione di un segnale con basso rumore.

### **Signal-averaged ECG**

L'elettrocardiogramma signal-averaged è una tecnica che permette di migliorare il rapporto segnale/rumore quando i segnali sono periodici e il rumore è casuale [37]. Questa procedura si basa sulla registrazione di tracce ECG multiple ottenute per un periodo di circa 20 minuti. Da queste vengono successivamente estrapolati tutti i complessi QRS per essere integrati tra di loro e risultare in un complesso definito che rispecchia la media di tutti i cicli ventricolari, eliminando così le interferenze. Dall'analisi di questo complesso possono essere rivelati i "late potential", ovvero potenziali tardivi ad elevata frequenza e bassa ampiezza (quindi indistinguibili all'ECG standard) che consistono in anomalie tardive della conduzione intraventricolare [Figura 5].

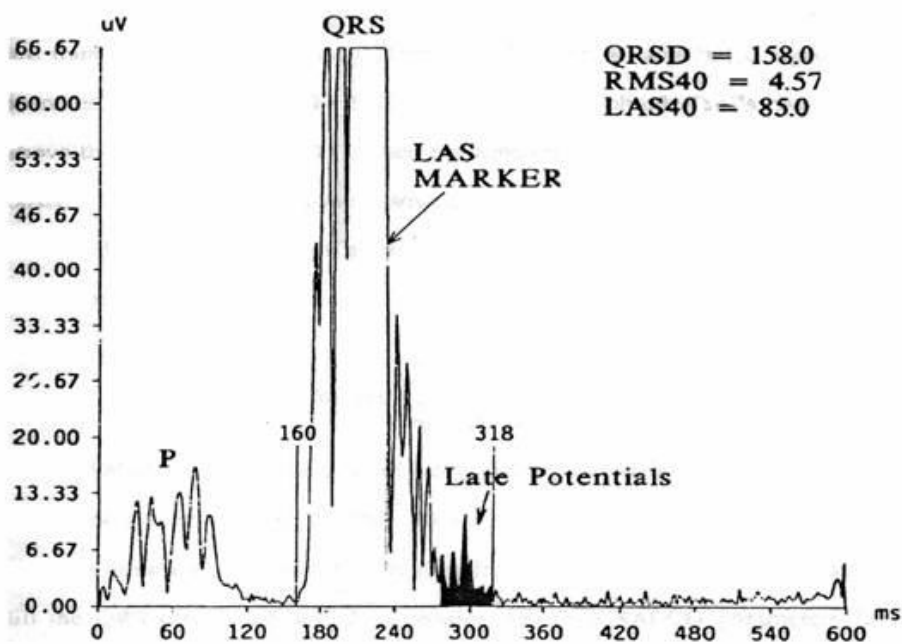


Figura 5. Potenziali tardivi al SAECG.

Questi potenziali, evidenziati anche al SEF di pazienti con cicatrici derivanti da pregressi infarti, identificano una zona a lenta conduzione del tessuto miocardico che pone le basi per l'organizzazione di circuiti di rientro che quindi provocano aritmie ventricolari maligne in presenza di uno stimolo appropriato [38]. Sebbene il SAECG abbia dimostrato un valore predittivo negativo per TV monomorfa molto elevato, il potere predittivo positivo non si è dimostrato altrettanto soddisfacente [39]. Altri limiti del SAECG consistono nell'impossibilità di effettuare un corretto esame in presenza di un blocco di branca sinistra, attività cardiaca elettroindotta o comunque tutte quelle condizioni che alterano il complesso QRS, e nella bassa efficacia nel predire o escludere il rischio di TV polimorfiche o FV, correlate più a meccanismi di trigger ectopico che di circuiti di rientro.

## **Risonanza Magnetica Nucleare**

Evidenze suggeriscono che il tessuto miocardico, nella sua eterogeneità, con regioni di cicatrici e fibrosi interstiziale, fornisce un substrato di aritmie ventricolari che si ritiene essere la causa principale di MCI, sia nella cardiomiopatia ischemica e non ischemica.

La risonanza magnetica cardiaca (Cardiac Magnetic Resonance – CMR) è una modalità di imaging non invasiva che permette la visualizzazione della cicatrice miocardica mediante late gadolinium enhancement (LGE), con comprovata correlazione istopatologica. Data la sua elevata risoluzione, essa è in grado di differenziare vari pattern cicatriziali e rileva le aree con fibrosi interstiziale o edema mediante T1 e T2-mapping. Con sempre maggiore evidenza, la CMR si è quindi imposta nell'identificare i pazienti a rischio di MCI [40].

Questa tecnica si basa sull'acquisizione di immagini in CMR con l'ausilio del gadolinio. Quest'ultimo è un mezzo di contrasto extracellulare che, essendo tale, non riesce a penetrare nella rete stipata dei miociti componenti miocardio vitale ma si insinua, invece, nelle zone fibrotiche che rendono più lasso quelle aree precedentemente colpite da necrosi infartuale. La cinetica di penetrazione del gadolinio in questa area è molto lenta, tanto che l'acme viene raggiunto solo dopo 10-15 minuti (“enhancement tardivo”) [41] e definisce l'area cicatriziale, che può essere eventualmente risaltata sopprimendo il segnale derivante dal miocardio sano. Questa metodica è in grado di riconoscere infarti sia Q che non-Q con una sensibilità di gran lunga superiore anche alla SPECT di perfusione [42] [Figura 6].

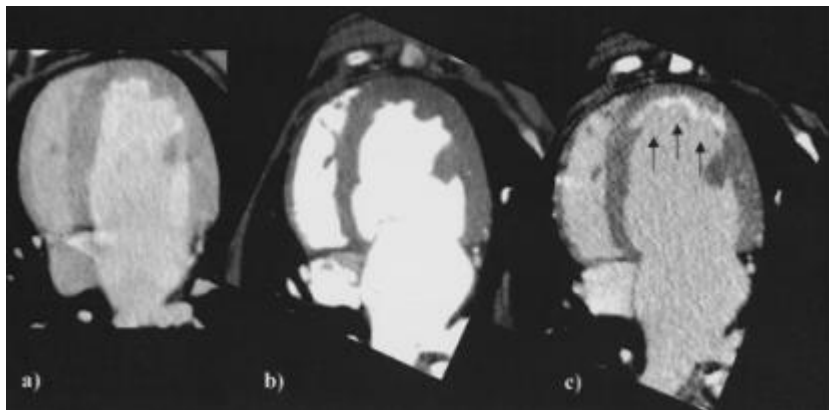


Figura 6. Scar alla RM. (Saman Nazarian et all ISSN : 0009-7322).

Dal punto di vista anatomico-patologico, l'area di tessuto necrotico risulta essere costituita di aree di tessuto sano frammiste ad aree di tessuto fibrotico. La profonda eterogeneità che caratterizza questa cicatrice pone le basi per la creazione di meccanismi di rientro. In particolare, l'area che si è manifestata essere più aritmogena, è la cosiddetta "border zone", ossia la zona di confine che separa l'area completamente o per la maggior parte necrotica e il tessuto sano, poiché è proprio in corrispondenza di questa che è presente la maggiore eterogeneità. Valutare le differenze nell'intensità dell'enhancement intra-lesionale ci aiuta quindi a non sovrastimare le dimensioni effettive delle aree potenzialmente aritmogene e rappresenta l'unico predittore statisticamente significativo di inducibilità delle tachiaritmie ventricolari [43]. Inoltre, tale parametro può essere considerato un predittore indipendente di rischio aritmico, con un valore predittivo nettamente superiore alla FE [44].

Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che la transmuralità della cicatrice ben si correla con il rischio aritmico dei pazienti infartuati, soprattutto se tale cicatrice è localizzata lungo la parete inferiore del miocardio [45].

In conclusione, se da una parte la CMR possiede gli indubbi vantaggi di essere una tecnica non invasiva, accurata e ripetibile, dall'altra non si possono sottovalutare anche i limiti di tale metodica. Infatti, oltre ai costi elevati che ne impongono l'utilizzo solo in seconda istanza, l'impianto di PMK o ICD rappresenta una controindicazione allo

svolgimento dell'esame, anche se attualmente sono entrati in commercio nuovi PMK magneto-compatibili, e sono in fase di sviluppo ICD con le stesse caratteristiche. Un altro limite è rappresentato dalla necessaria compliance da parte del paziente, in quanto la scansione richiede tempi di apnea che arrivano fino ai 15-20 secondi. Infine, l'utilizzo del gadolinio è gravato, seppur raramente, da un grave effetto avverso: la fibrosi sistemica nefrogenica, che insorge soprattutto nei pazienti con grave insufficienza renale, che quindi ne rappresenta una controindicazione assoluta [46].

### **Scintigrafia cardiaca con [123I] MIBG**

Il sistema nervoso autonomo esercita un effetto modulante sul rischio di MCI nel contesto di cardiopatia ischemica. Il meccanismo con cui il tono simpatico aumenta il rischio di aritmie ventricolari non è noto, anche se la denervazione simpatica nel sito di infarto transmurale può provocare supersensibilità regionale alle catecolamine circolanti e svolgere un ruolo nella aritmogenesi ventricolare. La scintigrafia [123I] MIBG consente la determinazione non invasiva della denervazione cardiaca regionale e può essere un utile strumento per sondare il ruolo del sistema nervoso simpatico nella MCI [47].

Il MIBG è un analogo della noradrenalina e può essere usato per studiare l'attività della norepinefrina, neurotrasmettitore predominante del sistema nervoso simpatico. Molti studi clinici hanno dimostrato che parametri scintigrafici basati su [123I] MIBG possano predire eventi cardiaci avversi in pazienti con insufficienza cardiaca, stratificando il rischio di MCI [48].

## **Ecocardiografia speckle-tracking**

L'imaging ecocardiografico tradizionale è soggettivo o quanto meno semi-quantitativo nella valutazione della dinamica miocardica. Nell'ultimo decennio è stato introdotto nella pratica ultrasonora il Tissue Doppler Imaging al fine di dare informazioni sulla funzione miocardica regionale [49]. Il Tissue Doppler consente di determinare le velocità miocardiche (cm/sec) attraverso la misurazione delle modifiche degli spostamenti di fase del segnale ultrasonoro di ritorno dal muscolo cardiaco. Le iniziali evoluzioni del Tissue Doppler, dal Tissue Doppler pulsato, che misura velocità miocardiche istantanee in tempo reale a quello color che misura velocità miocardiche medie off-line, indicano come esso abbia rappresentato solo il primo gradino nella scala della conoscenza della funzione miocardica. Rispetto al Tissue Doppler pulsato il TVI ha il vantaggio di poter campionare le velocità miocardiche in diversi segmenti contemporaneamente nella stessa sezione ecocardiografica. Le velocità miocardiche regionali rappresentano però non solo l'effetto netto delle proprietà contrattili ed elastiche della regione d'interesse, ma anche l'effetto di trazione e trascinamento delle regioni miocardiche circostanti ed anche degli artefatti della traslazione cardiaca possono influenzare i valori numerici e la direzione [49] [50]. Già a metà degli anni 2000, pertanto, l'imaging ecocardiografico ha indirizzato le sue attenzioni sullo studio della deformazione miocardica (strain), la quale riflette molto più fedelmente del Tissue Doppler il concetto di funzione miocardica regionale (contrazione sistolica e rilasciamento diastolico). Il gold standard non invasivo della stima dello strain è rappresentato dalla risonanza magnetica cardiaca "tagging" la cui complessità ed i costi connessi ne condizionano l'uso corrente.

Lo strain ( $\epsilon$ , %), quantità dimensionale del miocardio, è prodotto dall'applicazione di uno stress, rappresenta la frazione o percentuale di cambiamento di una dimensione al di fuori dello stress ed include tanto l'allungamento o espansione (strain positivo) che

l'accorciamento o compressione (strain negativo). Idealmente sarebbe ottimale misurare lo strain Lagrangiano definito come  $(L-L_0)/L_0$  dove  $L_0$ =lunghezza corrisponde a stress zero ed  $L$ =lunghezza istantanea. Poiché le lunghezze a stress zero sono difficili da misurare,  $L_0$  è spesso sostituito dalla lunghezza iniziale del muscolo o, meglio ancora, dalla lunghezza in telediastole. Lo strain rate è la derivata temporale dello strain ed è quindi una misura della frequenza di deformazione del miocardio (1/sec). Lo strain può anche essere definito come l'equivalente della velocità di accorciamento per lunghezza della fibra miocardica. Lo strain e lo strain rate sono parametri misurabili mediante il color Tissue Doppler e lo Speckle-tracking Echocardiography (STE); la prima metodica ha però dei limiti importanti rappresentati dall'angolo dipendenza propria di tutte le metodiche Doppler, dalla necessità di registrare l'imaging color Tissue Doppler ad elevato frame rate e la notevole "rumorosità" dei parametri ottenuti, soprattutto dello strain rate, da cui deriva una riproducibilità subottimale. Per tali motivi questa metodica non ha trovato una reale dimensione nella pratica clinica. Lo STE invece, una delle ultime frontiere dell'ecocardiografia, si basa sul fatto che l'interazione degli ultrasuoni con il miocardio genera dei markers acustici definiti "speckles" i quali possono essere seguiti nel loro spostamento ("displacement") durante l'intero ciclo cardiaco mediante l'applicazione di software dedicati. Lo spostamento degli speckle può essere adoperato pertanto per calcolare tanto le velocità tissutali che lo strain e lo strain rate miocardico). I vantaggi di questa metodica rispetto al Tissue Doppler sono l'angolo indipendenza, in quanto necessita della semplice registrazione dell'imaging 2-D; inoltre, basandosi sull'imaging bidimensionale consente di quantificare tutti i tipi di deformazione miocardica: non più solo la deformazione sisto-diastolica longitudinale, ma anche quella circonferenziale e quella radiale, nonché la torsione del ventricolo sinistro, appannaggio non più esclusivo della CRM tagging.

La deformazione tridimensionale del miocardio può essere descritta da 3 deformazioni (strain) principali: longitudinale, circonferenziale e radiale [Figura 7].

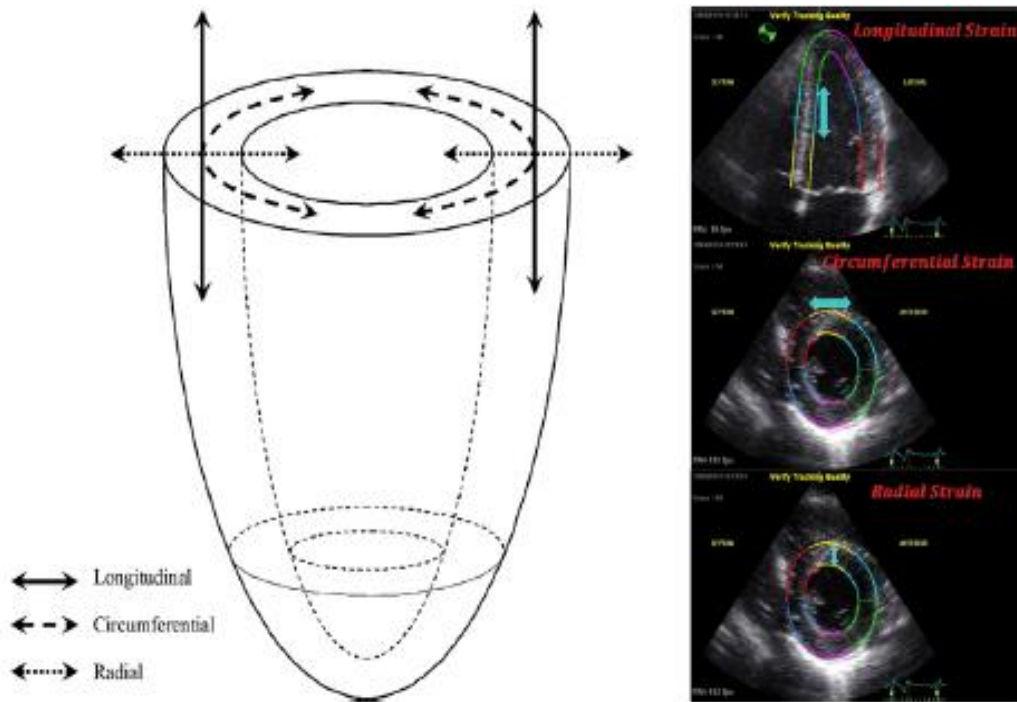


Figura 7. Misure di strain. (Leung and Ng, *Clinical Role of Strain Imaging*, Heart Lung and Circulation, 2010; 19:161-174).

Poiché la forza che determina la deformazione miocardica è la contrazione delle fibre, lo  $\epsilon$  viene considerato una misura di funzione miocardica. Lo  $\epsilon$  potrà assumere sia valori positivi che negativi, i quali esprimono rispettivamente, allungamento (rilasciamento) e accorciamento (contrazione) del segmento miocardico.

La velocità di deformazione o strain rate (SR) rappresenta invece la velocità con cui avviene la deformazione miocardica. Per convenzione la velocità di deformazione sarà negativa durante l'accorciamento delle fibre miocardiche (contrazione) e positivo durante l'allungamento (rilasciamento). La velocità di deformazione rappresenta quindi la velocità di accorciamento ed allungamento del miocardio regionale. Rispetto a parametri di funzione miocardica quali la velocità o lo spostamento, strain e strain rate riflettono la funzione miocardica indipendentemente dai movimenti di traslazione del



cuore. Tuttavia essi non sono in grado di discriminare la deformazione attiva del segmento miocardico da quella passiva.

Lo strain longitudinale (LS) rappresenta la deformazione miocardica lungo l'asse base-apice. Fisiologicamente, il miocardio ventricolare si accorcia in senso base-apice con riduzione della distanza fra i punti che rappresentano i vari segmenti e quindi lo SL viene rappresentato da curve negative durante la sistole. L'opposto avviene in diastole. Lo SL può essere valutato nelle sezioni apicali 2-3 e 4 camere. È possibile calcolare lo SL dei 17 segmenti in cui viene suddiviso il ventricolo sinistro e fare la media dei diversi valori, ottenendo lo strain globale che esprime quantitativamente la funzione ventricolare sinistra globale.

Lo strain radiale (SR) rappresenta la deformazione miocardica verso il centro della cavità e corrisponde all'ispessimento ed all'assottigliamento miocardico durante la sistole e la diastole cardiaca, rispettivamente. Poiché durante la sistole la distanza fra gli speckles aumenta rispetto al valore di base, le curve di SR saranno positive. Tale misurazione viene effettuata prevalentemente su sezioni parasternali asse-corto. La stessa misurazione può anche essere effettuata su sezioni apicali ed in questo caso assume il nome di strain trasversale.

Lo strain circonferenziale (SC) rappresenta l'accorciamento delle fibre miocardiche lungo la direzione del perimetro ventricolare. Ne consegue che si otterranno curve di SC di segno negativo a causa della diminuzione delle distanze fra gli speckle durante la sistole ventricolare.

Per rotazione del ventricolo sinistro si intende il movimento che il ventricolo compie intorno al proprio asse longitudinale durante il ciclo cardiaco e viene espressa in gradi. Nel ventricolo normale la base e l'apice ruotano in direzioni opposte, rispettivamente oraria ed antioraria. La differenza tra la rotazione della base rispetto all'apice durante la sistole viene definita come angolo di rotazione (net twist angle) e misurato in gradi. Alla fine della sistole, prima della fase di rilasciamento isometrico, si realizza la

controrotazione (untwisting) diastolica del ventricolo creando il legame fisiologico tra la sistole e la diastole ventricolare. La torsione del ventricolo sinistro invece rappresenta la deformazione tangenziale (shear strain) che avviene nel piano circonferenziale-longitudinale ed il suo ruolo principale è quello di rendere uniforme la distribuzione dello stress sulle fibre attraverso l'intero spessore di parete in modo da aumentare l'efficienza della contrazione riducendone la richiesta di ossigeno; essa viene stimata sommando la rotazione oraria della base del cuore alla rotazione antioraria dell'apice rapportata alla misura dell'asse longitudinale del ventricolo sinistro e viene espressa in gradi per centimetro.

La moderna ecocardiografia consente quindi di misurare nuovi parametri di funzione miocardica (deformazione e velocità di deformazione) e di funzione ventricolare sinistra (rotazione, twist e torsione) che consentono di espandere ulteriormente le applicazioni cliniche della metodica anche alle manifestazioni delle disfunzioni del miocardio che precedono la compromissione dei classici indici di funzione ventricolare come la frazione di eiezione ed alla quantizzazione della disfunzione miocardica regionale.

## **1.2. J-WAVE SINDROMES**

### **1.2.1. Definizione**

L'onda J, anche denominata onda di Osborne, in onore della descrizione punto di riferimento di Osborne nei primi anni 50, è una deflessione che segue immediatamente il complesso QRS sull'ECG. Diverse linee di evidenza hanno suggerito che le aritmie associate con un pattern da ER nelle precordiali inferiori o laterali, BrS o aritmie associate con ipotermia e la fase acuta dell'infarto miocardico con elevazione del tratto ST sono meccanicamente correlate ad anomalità nella manifestazione della corrente transitoria in uscita ( $I_{to}$ ) che media l'onda J. Sebbene la BrS e la ERS differiscono rispetto alla grandezza e alle derivazioni coinvolte nella manifestazione di un'anormale onda J, possono essere considerate di rappresentare un continuo spettro di espressione fenotipica denominata J-Wave syndrome [56].

### **1.2.2. Classificazione**

Il termine "J-Wave Syndrome" è apparso per la prima volta in un articolo di Yan et al. [57] ed è un titolo di una revisione contemporanea di Antzelevitch e Yan [56], nella quale si identificano 4 forme ereditarie di J-Wave syndrome, e 2 forme di tipo acquisito [Figura 11]. I tipi ereditari sono: ripolarizzazione precoce (ER) di tipo 1, in cui il pattern ER si trova predominantemente nelle derivazioni laterali, è prevalente fra atleti sani di sesso maschile ed è raramente visto nei sopravvissuti ad eventi aritmici maligni di sesso maschile; il tipo 2, dove il pattern ER è nelle derivazioni inferiori o infero laterali, è associato ad un più alto livello di rischio; tipo 3, dove è riscontrabile una ER globalmente nelle derivazioni inferiori, laterali e precordiali destre, è associato con un

più alto livello di rischio per lo sviluppo di aritmie maligne ed è associato spesso a stormi di FV; tipo 4, BrS.

I 2 tipi acquisiti sono associati a tachicardia ventricolare (VT) o a fibrillazione ventricolare (VF), mediati da ischemia o ipotermia. L'aspetto di una prominente onda J sull'ECG è considerato patognomonico di ipotermia; può manifestarsi diffusamente in tutte le derivazioni o essere confinato a derivazioni selezionate. Raramente, l'ipotermia può indurre cambiamenti ECG che mimano quelli della BrS. Profonda ipotermia può condurre allo sviluppo di VF. Un'onda J prominente sull'ECG è stata riportata in associazione con l'ischemia acuta del miocardio [58] [59]. Osservazioni cliniche suggeriscono un'associazione tra la densità degli  $I_{to}$  ed il rischio di VF primaria durante infarto acuto del miocardio. Per esempio, donne con malattia coronarica hanno solo un quarto del rischio per morte improvvisa in confronto agli uomini. Questo potrebbe essere dovuto in parte ad un più prominente  $I_{to}$  nei maschi che nelle femmine, che è pensato essere il responsabile per la predominanza della J Wave Syndrome nei maschi [60]. Allo stesso modo, l'incidenza della VF primaria è più alta in pazienti con infarto acuto inferiore del miocardio che hanno coinvolgimento del ventricolo destro (8.4%) che in quelli senza (2.7%) o in quelli con un infarto anteriore miocardico (5.0%) [61]. Questo può essere dovuto al fatto che  $I_{to}$  è molto più prominente nell'epicardio del ventricolo destro che in quello sinistro. Prese insieme queste osservazioni suggeriscono che i meccanismi fondamentali responsabili per l'elevazione del tratto ST e l'inizio della VF sono simili nelle prime fasi dell'ischemia acuta miocardica e delle sindromi da J-Wave ereditabili in cui il rientro in fase 2 funziona come un trigger e la maggiore dispersione della ripolarizzazione come substrato per il rientro e lo sviluppo di VF.

A causa delle similitudini nelle caratteristiche ECG, negli outcome clinici e fattori di rischio e il fatto che queste sindromi ed entità condividono una piattaforma aritmica comune correlata all'amplificazione dell'onda J mediata dai canali  $I_{to}$ , Antzelevitch e Yan hanno considerato più appropriato raggruppare queste sindromi congenite e

acquisite ed entità sotto il titolo comune di J-Wave Syndrome. La loro ipotesi di lavoro è che un cambiamento in uscita della corrente di ripolarizzazione dovuta ad un decremento nelle correnti dei canali del  $\text{Na}^+$  o  $\text{Ca}^{2+}$  o ad un incremento in  $\text{I}_{\text{to}}$ ,  $\text{I}_{\text{K-ATP}}$ ,  $\text{I}_{\text{K-ACh}}$  o altre correnti in uscita può causare le J-Wave Syndrome [Figura 12]. Il particolare fenotipo dipende da quale parte del cuore è affetta principalmente e quali canali ionici sono coinvolti. Hanno considerato le J-Wave Syndrome come uno spettro di disordini che comportano accentuazione del notch del potenziale d'azione epicardico in differenti regioni del cuore, portando allo sviluppo di una prominente onda J che riflette il substrato per lo sviluppo del rientro in fase 2 e TV/FV [56].

	J Wave Syndromes					
	Inherited				Acquired	
	ER in lateral leads ERS Type 1	ER in inferior or infero-lateral leads ERS Type 2	Global ER ERS Type 3	Brugada Syndrome	Ischemia-mediated VT/VF	Hypothermia-mediated VT/VF
Anatomic Location responsible for chief EP manifestations	Antero-lateral left ventricle	Inferior left ventricle	Left and right ventricles	Right ventricle	Left and right ventricles	Left and right ventricles
Leads Displaying J point/ J-wave abnormalities	I, V4-V6	II, III, aVF	Global	V1-V3	Any of 12 leads	Any of the 12 leads
Response of J wave amplitude/ST Elevation to: Bradycardia or pause Na <sup>+</sup> channel blockers	Increase Little or no change	Increase Little or no change	Increase Little or no change	Increase Increase	N/A N/A	N/A N/A
Sex Dominance	Male	Male	Male	Male	Male <sup>70,71</sup>	Either gender
VF	Rare Commonly seen in healthy men and athletes <sup>11,31,51</sup>	Yes <sup>21,23</sup>	Yes, Electrical Storms <sup>7, 27</sup>	Yes	Yes	Yes
Response to Quinidine	Normalization of J point elevation and inhibition of VT/VF	Normalization of J point elevation and inhibition of VT/VF	Limited data; Normalization of J point elevation and inhibition of VT/VF	Normalization of J point elevation and inhibition of VT/VF	Limited data	Inhibition of VT/VF <sup>59</sup>
Response to Isoproterenol	Normalization of J point elevation and inhibition of VT/VF	Normalization of J point elevation and inhibition of VT/VF	Limited data;	Normalization of J point elevation and inhibition of VT/VF	N/A	N/A
Gene Mutations	<i>CACNA1C</i> , <i>CACNB2B</i> <sup>57</sup>	<i>KCNJ8</i> <sup>56</sup> , <i>CACNA1C</i> , <i>CACNB2B</i> <sup>57</sup>	<i>CACNA1C</i> <sup>57</sup>	<i>SCN5A</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CACNB2B</i> , <i>GPD1-L</i> , <i>SCN1B</i> , <i>KCNE3</i> , <i>SCN3B</i> , <i>KCNJ8</i>	<i>SCN5A</i> <sup>72</sup>	N/A

Figura 11. J-Wave Syndromes: somiglianze e differenze. EP=electrophysiology; N/A=not available; ERS=early repolarization syndrome; VT=ventricular tachycardia; VF=ventricular fibrillation.

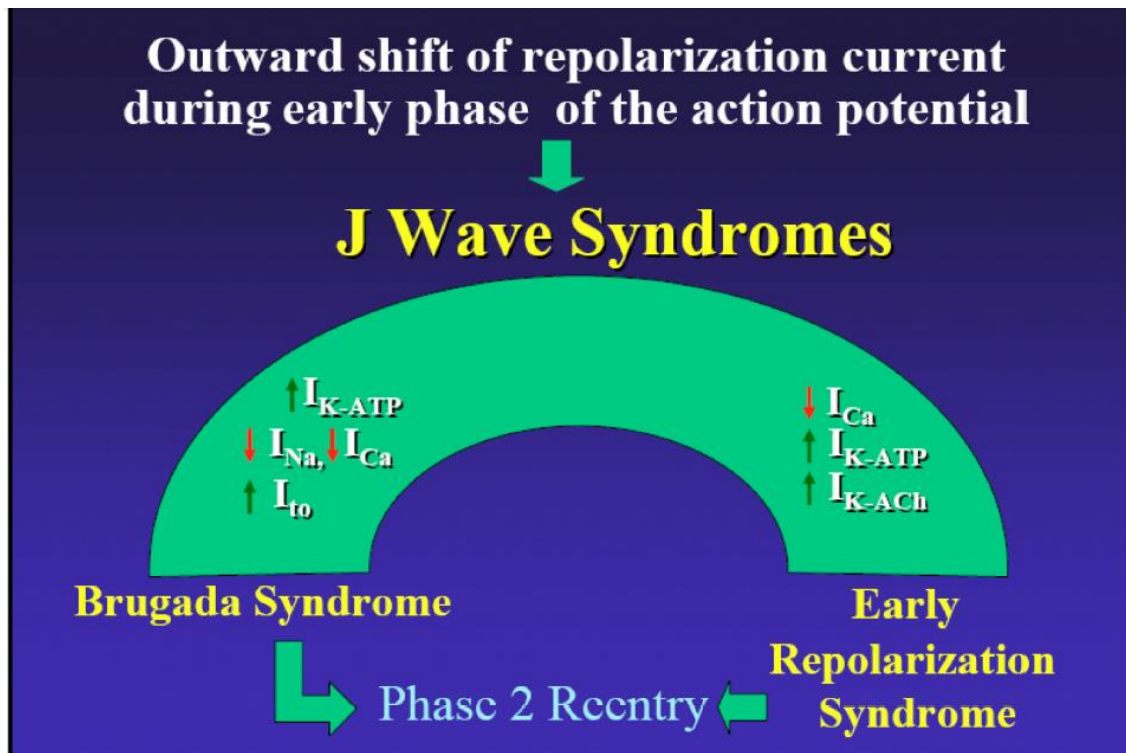


Figura 12. Meccanismo fisiopatologico che accomuna le J Wave Syndrome

### 1.3. Ripolarizzazione precoce

#### 1.3.1. Definizione ed epidemiologia

Il pattern di ripolarizzazione precoce è una comune variante elettrocardiografica (ECG) caratterizzata dall'elevazione del punto J che si manifesta come 'QRS slurring' al passaggio dal QRS al tratto ST o come 'notching', una deflessione positiva inscritta nella porzione terminale dell'onda S, con elevazione del tratto ST a concavità superiore e prominente onda T in 2 o più derivazioni di almeno 0,1 mV, escludendo le derivazioni V1 e V2 [Figura 13].

La prevalenza nella popolazione generale varia da meno dell'1% al 13%, dipendendo dall'età (predominante nel giovane adulto), razza (più alta tra la popolazione nera), sesso (predominante nel maschio) ed i criteri per l'elevazione del punto J [62].

Negli ultimi 70 anni la ER è stata considerata una scoperta elettrocardiografica benigna che colpisce in maniera predominante uomini giovani ed in apparente buona salute [63] [64], [65].

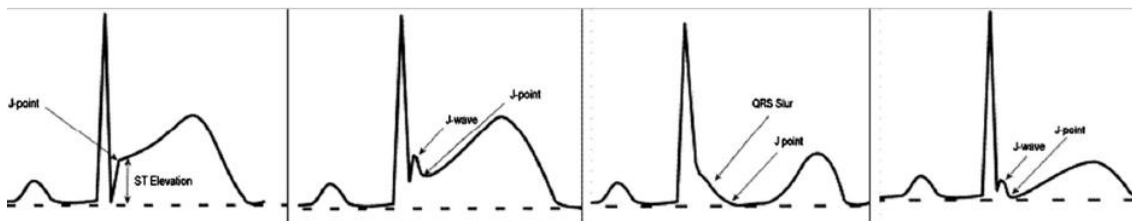


Figura 13. Componenti della ER.

La sindrome da ripolarizzazione precoce (early repolarization syndrome, ERS) si riferisce a morte cardiaca improvvisa o a documentata VT/VF in individui con un pattern da ripolarizzazione precoce. Specifici criteri diagnostici per la ERS sono stati presentati dall'Heart Rhythm Society, European Heart Rhythm Association e dall'Asia Pacific Heart Rhythm Society come segue:

1. Presenza di elevazione del punto J  $\geq 0.1$  mV e in  $\geq 2$  derivazioni contigue inferiori e/o laterali di un ECG standard a 12 derivazioni in un paziente resuscitato da un'altrimenti inspiegabile FV/TV polimorfa.
2. Una vittima di morte cardiaca improvvisa (MCI) con un'autopsia negativa con un ECG precedente che dimostri presenza di elevazione del punto J  $\geq 0.1$  mV e in  $\geq 2$  derivazioni contigue inferiori e/o laterali di un ECG standard a 12 derivazioni.
3. Presenza di elevazione del punto J  $\geq 0.1$  mV e in  $\geq 2$  derivazioni contigue inferiori e/o laterali di un ECG standard a 12 derivazioni [Figura 14] [66].

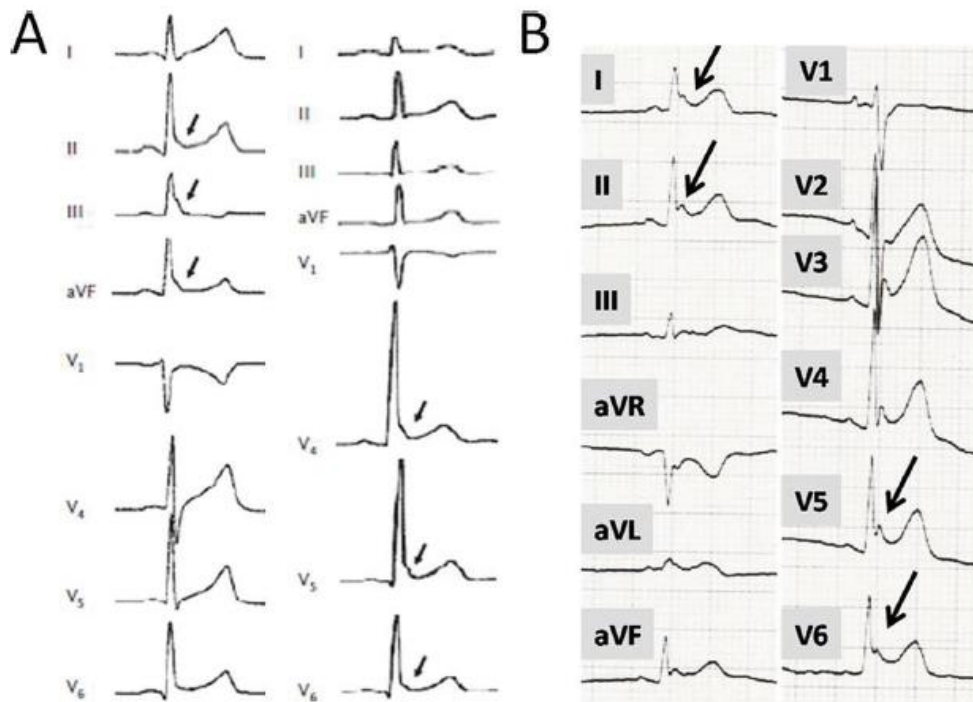


Figura 14. Elevazione dell'onda J (freccia) come 'slurring'(A) o 'notching'(B) nelle derivazioni inferiori o laterali in pazienti con FV.

### 1.3.2. Meccanismo fisiopatologico

L'esatto meccanismo per la ER è ancora sconosciuto. Nel 1991 Antzelevitch et al. prima proposero una differenza transmurale nella fase precoce del potenziale d'azione cardiaco (fase 1 e 2) come probabile responsabile per l'iscrizione sull'ECG dell'onda J. In seguito loro ottennero evidenza diretta in supporto di questa ipotesi da preparati ventricolari canini nel 1996. Una piattaforma aritmogenica è creata da un'amplificazione sproporzionata della corrente di ripolarizzazione nel miocardio epicardico dovuto ad un decremento nelle correnti in entrata dei canali del  $\text{Na}^+$  o del  $\text{Ca}^{2+}$  o ad un incremento nelle correnti in uscita dei canali del  $\text{K}^+$  mediate dai canali  $\text{I}_{\text{to}}$ ,  $\text{I}_{\text{K-ATP}}$ ,  $\text{I}_{\text{K-Ach}}$ . Il trigger ed il substrato per lo sviluppo del rientro di fase 2 e TV/FV infine emerge da una dispersione transmurale nella durata del potenziale d'azione cardiaco [Figura 15].



Il miocardio ventricolare non è uniforme ed è composto da 3 tipi di cellule con proprietà elettrofisiologiche eterogenee: cellule epicardiche, cellule M e cellule endocardiche [67] [68]. Il potenziale d'azione delle cellule epicardiche e delle cellule M differisce dalle cellule endocardiche rispetto alla morfologia della fase 1. Il potenziale d'azione delle cellule epicardiche e delle cellule M mostra una prominente fase 1 mediata da una larga corrente transitoria in uscita del  $K^+$  ( $I_{to}$ ) che è assente nelle cellule endocardiche. La fase di ER dà al potenziale d'azione epicardico un'apparenza dentellata (notched) e all'ECG l'iscrizione dell'onda J.

Il grado di accentuazione del notch del potenziale d'azione che porta ad una perdita del plateau dipende dalla densità degli  $I_{to}$ . Quando i canali  $I_{to}$  sono aumentati, come ad esempio nell'epicardio ventricolare destro, si ha una maggiore negativizzazione della fase 1 del potenziale d'azione non compensata dalla corrente del calcio L-type e perdita del plateau (dome). Questa perdita usualmente è eterogenea per cui abbiamo una notevole abbreviazione del potenziale d'azione in qualche sito ma non in altri. La cupola poi può propagarsi da regioni dove è mantenuta a regioni in cui è persa, dando origine ad un rientro locale transmurale e ad extrasistoli a breve intervallo di accoppiamento (rientro di fase 2). Quando l'extrasistole si verifica sull'onda T precedente, risulta nel fenomeno dell'R su T che inizia una TV polimorfa od una VF [69].

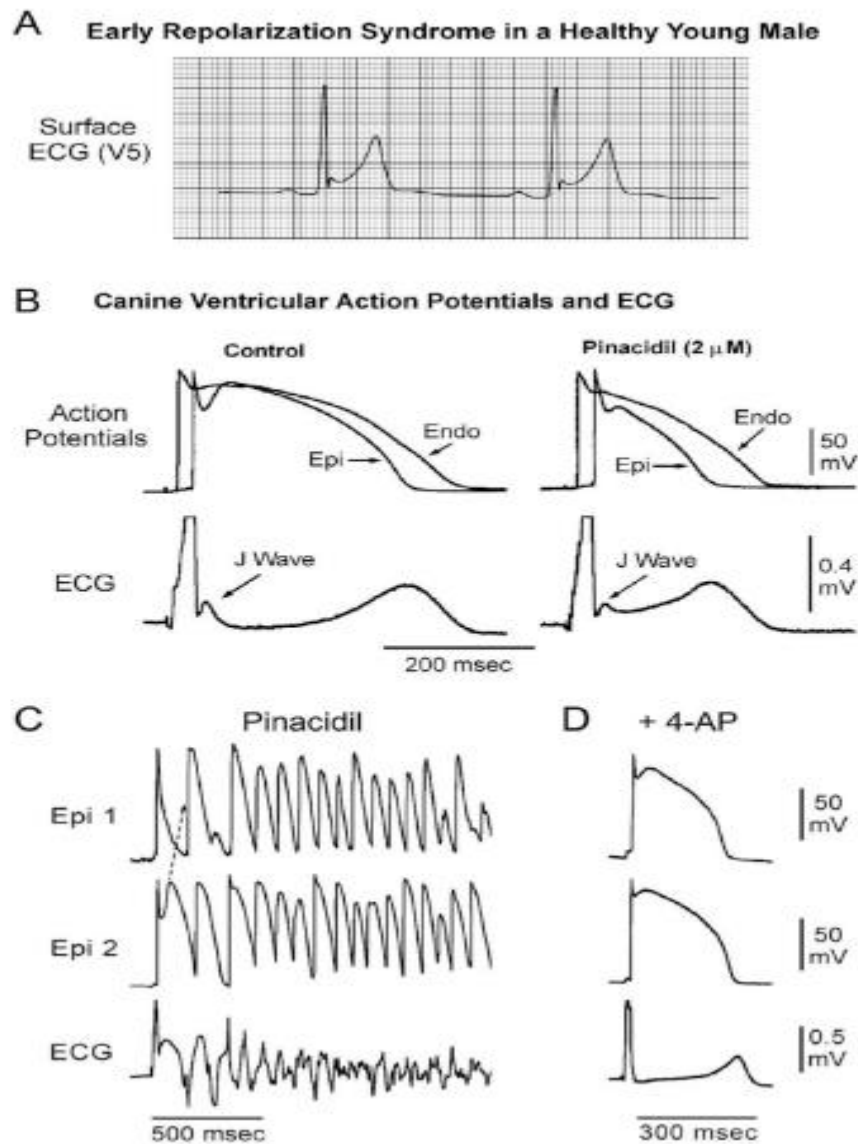


Figura 15. Basi cellulari per la ERS. A: ECG (derivazione V5) registrato da un ragazzo afro-americano di 17 anni. Notare la presenza di una piccola onda J e la notevole elevazione del tratto ST. B: registrazione simultanea del potenziale d'azione trans membrana dalle regioni epicardiche (Epi) ed endocardiche (Endo) ed un ECG trans murale in preparato canino di ventricolo sinistro. L'onda J all ECG si manifesta a causa di un 'notch' nel potenziale d'azione nell'epicardio ma non nell'endocardio. Il Pinacidil, ( $2\mu\text{M}$ ), che apre i canali del potassio ATP-sensibili, causa depressione del plateau del potenziale d'azione nell'epicardio, risultando in un'elevazione del tratto ST all'ECG.

### 1.3.3. Basi genetiche

Nel 2008 si identificò la prima mutazione associata con la sindrome da ripolarizzazione precoce (ERS) in un caso sporadico localizzata nel gene *KCNJ8*, responsabile per la subunità Kir6 formante pori del canale  $I_{K_{ATP}}$  suggerendo fattori genetici nella ricorrenza della ERS. Il cambiamento di questo aminoacido dovuto alla mutazione poteva portare ad un guadagno di funzione del canale del  $K_{ATP}$  [70]. La presenza di un'addizionale forza di ripolarizzazione durante le fasi precoci del potenziale d'azione epicardico, dovuto ad un aumento di funzione di  $I_{K-ATP}$ , può generare un pattern da ER sull'ECG causando depressione del dome del potenziale d'azione epicardico [71]. Sono state identificate anche 3 mutazioni, ognuna in una differente subunità dei canali L-type del calcio (LTCC) nei pazienti con J-Wave Syndrome. Queste mutazioni in *CACNA1C*, *CACNB2b* e *CACNA2D1* codificano le sub unità  $\alpha 1, \beta 2$  e  $\alpha 2\delta$  rispettivamente furono identificate da 2 studi separati [72]. La riduzione di intensità della corrente del  $Ca^{2+}$  durante la fase di plateau del potenziale d'azione crea uno squilibrio tra le correnti in entrata e in uscita, favorendo la corrente di ripolarizzazione in uscita del  $K^+$ . Il risultato netto di questo mismatch è una più rapida ripolarizzazione ed un più corto potenziale d'azione. Le mutazioni genetiche riscontrate nel canale del  $Na^+$  voltaggio dipendente *NAV1.5* sono causa del fenotipo della BrS, ma anche nella J-Wave Syndrome, il meccanismo sottostante la disfunzione dei canali del  $Na^+$ , poco conosciuta, può essere correlata ad un'attenuazione delle correnti del  $Na^+$  e ad uno squilibrio fra le correnti depolarizzanti in entrata e le correnti ripolarizzanti in uscita.

Recentemente è stata dimostrata una nuova mutazione miss-sense eterozigote A1055G in *SCN5A* che porta a perdita di funzione dei canali del  $Na^+$  e probabilmente rappresenta fenotipi clinici dei probandi e contribuisce alle caratteristiche aritmogene della sindrome da ER [73].

Comunque ancora molte domande rimangono insolte riguardo le basi genetiche del J-wave pattern [74]. Si è cominciato quindi a studiare famiglie affette da forme maligne di ERS per scoprire le basi genetiche della sindrome e le modalità di trasmissione, dimostrando che il pattern da ER poteva essere ereditato con modalità di trasmissione autosomica dominante. Studi genetici hanno già dimostrato una forte componente genetica per le altre aritmie cardiache ereditabili come la sindrome congenita del QT lungo, la sindrome del QT corto e la BrS. La maggior parte delle mutazioni descritte riguardano geni che codificano per canali ionici, con un tratto autosomico dominante che risulta in un rischio del 50% di trasmissione attraverso l'ereditarietà mendeliana. un sistematico screening familiare nei parenti di primo grado dei soggetti affetti da ERS dovrebbe essere quindi sempre effettuato [75]. Similmente ad altre aritmie genetiche il pattern ER è altamente variabile nel tempo, particolarmente a causa delle variazioni del tono autonomico e della frequenza cardiaca. Infatti è stato dimostrato che la ER aumenta alle basse frequenze e durante un aumento del tono vagale [56]. La variabilità di questo pattern nella stessa persona nel tempo ha richiesto uno strumento per identificare e slatentizzare questa anomalia all'interno di famiglie affette dalla forma maligna. Tale strumento è stato identificato nella manovra di Valsalva, dimostratasi efficace nello smascherarla sindrome nel contesto di uno screening familiare con una sensibilità del 45% [75].

#### **1.3.4. Rischio di morte cardiaca improvvisa**

L'alta prevalenza di questo pattern nella popolazione generale (1% a 13%) fu considerato il miglior argomento per rinforzare la natura benigna di questo pattern ECG. In seguito nuove evidenze hanno messo in luce l'importanza di questa anomalia [62]. Diversi studi hanno infatti trovato un più alto rischio di MCI nella popolazione generale nei portatori del pattern ER (early repolarization, ripolarizzazione precoce) [76] [77].

Il termine ampiamente usato di ER è stato generato dagli elettrocardiografisti per descrivere nella maggior parte dei casi una normale variante dell'elevazione del tratto ST. Le raccomandazioni dell'American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/Heart Rhythm Society (HRS) per la standardizzazione ed interpretazione dell'ECG includono una dichiarazione in cui il termine ER è usato frequentemente per caratterizzare una normale variante QRS-T con elevazione del punto J [78]. Antzelevitch and Yan [56] si riferirono ad una pubblicazione del 1961 di Wasserburger e Alt [79], che definì la ER come un'elevazione del tratto ST che può variare da 1 a 4 mm dalla linea isoelettrica, accompagnata da una concavità verso il basso del tratto ST ed un'onda T simmetrica. Kimbaris and Philips usarono il termine *early repolarization* nel titolo della loro pubblicazione del 1976 ma conclusero che fosse una normale variante. Comunque, Gussak and Antzelevitch [63] sottolinearono che la ER ha un potenziale aritmogeno. Haissaguerre et al. riportarono che la ER è presente nel 31% di 206 soggetti che erano stati resuscitati da un arresto cardiaco causato da VF idiopatica, contro il 5% nei casi controllo ( $p < 0.001$ ). ER in questo studio è stata definita come un'elevazione della giunzione QRS-ST di almeno 0.1 mV dalla linea di base nelle derivazioni inferiori o laterali che si manifesta come un QRS slurring or notching. Tra i casi soggetto quelli con ER erano per lo più maschi e avevano una storia di sincope o arresto cardiaco improvviso durante il sonno che in quelli senza ER. In 8 soggetti, l'origine dell'ectopia che ha iniziato l'aritmia ventricolare è stata mappata in siti concordanti con la localizzazione delle anomalie della ripolarizzazione. Inoltre durante il follow-up il monitoraggio dell'ICD ha mostrato una più alta incidenza di VF ricorrente nei casi soggetto con anomalie della ripolarizzazione che in quelli senza [62].

Il rischio della ER fu similmente valutato in altri studi. Tikkanen et al. [76] trovarono che tra 630 soggetti di mezza età con ER nelle derivazioni inferiori, ed un'elevazione del tratto ST che superava 0.2 mV in 36 subjects (0.3%) il rischio di morte cardiaca era

umentato ( $p < 0.001$ ). Watanabe et al. [80] trovarono la ER in 63% di 37 pazienti con short QT and associata MCI (SQT syndrome). Ghosh et al. [81] riportarono che in 2 pazienti con MCI abortita, ER era associata con una larga dispersione locale della ripolarizzazione. Il CASPER registry (Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection Fraction Registry) fu il primo studio prospettico per valutare la prevalenza e le caratteristiche del pattern della ER in una coorte di arresti cardiaci inspiegabili; non ci stavano né strumenti di stratificazione del rischio stabiliti né test provocativi stabiliti per il pattern di ER maligno, sebbene qualche caratteristica è stata riportata più frequentemente come maligna: l'ampiezza dell'onda J era sostanzialmente più alta di 0,1 mV nei sopravvissuti ad arresto cardiaco, particolarmente nei pazienti con VF idiopatica o ancora una spontanea accentuazione dell'ampiezza della J-Wave e un pattern globale di ER fu riportato come precedente ad uno storm di VF. In questo studio fu dimostrata un'alta prevalenza di una significativa ER infero-laterale in pazienti sopravvissuti ad un iniziale inspiegato arresto cardiaco e supporta l'importanza del pattern della ER in pazienti con FVI [82][83].

I pazienti sono classificati come aventi FV idiopatica se non hanno patologia strutturale cardiaca identificabile all'ECG, assenza di patologia coronarica alla coronarografia o al test da sforzo, nessuna anomalia della ripolarizzazione, inoltre devono essere esclusi disordini elettrici primari da canalopatie (QT lungo e QT corto), sindrome di Brugada e i pazienti con TV catecolaminergica definita come aritmia che insorge durante infusione di catecolamine o durante test da sforzo. Per evitare confusione con il pattern comunemente visto in atleti (elevazione del punto J + elevazione del tratto ST in V2-4), il termine 'sindrome da elevazione infero-laterale dell'onda J' è probabilmente più appropriato per la ER associata con la VF [84].

L'alta prevalenza della ER contrasta con il relativo basso rischio di MCI richiedendo maggiori investigazioni per comprendere le conseguenze patogenetiche della ER e la stratificazione del rischio per i vari tipi di forme maligne.

### 1.3.5. Stratificazione del rischio di MCI

Un'elevazione del punto J  $\geq 0,2$  mV nelle derivazioni inferiori non solo porta ad un più alto rischio di morte da cause cardiache comparato con un'elevazione del punto J  $< 0,1$  mV, ma anche ad un notevole incremento di rischio di morte per cause aritmiche, come dimostrato nello studio di Tikkanen ed al [76]. Comunque bisogna sottolineare il fatto l'ampiezza dell'elevazione del punto J può fluttuare anche senza induzione farmacologica o esercizio, ciò significa che una bassa ampiezza di onda J non deve essere considerata come un'entità statica, ma anzi come un'entità con una dinamicità spontanea. Durante la ricorrenza dell'aritmia la ER è più pronunciata che nel periodo senza aritmia. Nei soggetti con storm elettrici infatti si è riscontrato un consistente incremento dell'ampiezza dell'onda J durante il periodo dello storm e sono state inoltre osservate spontanee fluttuazioni battito-battito nel pattern morfologico della ER [Figura 16].

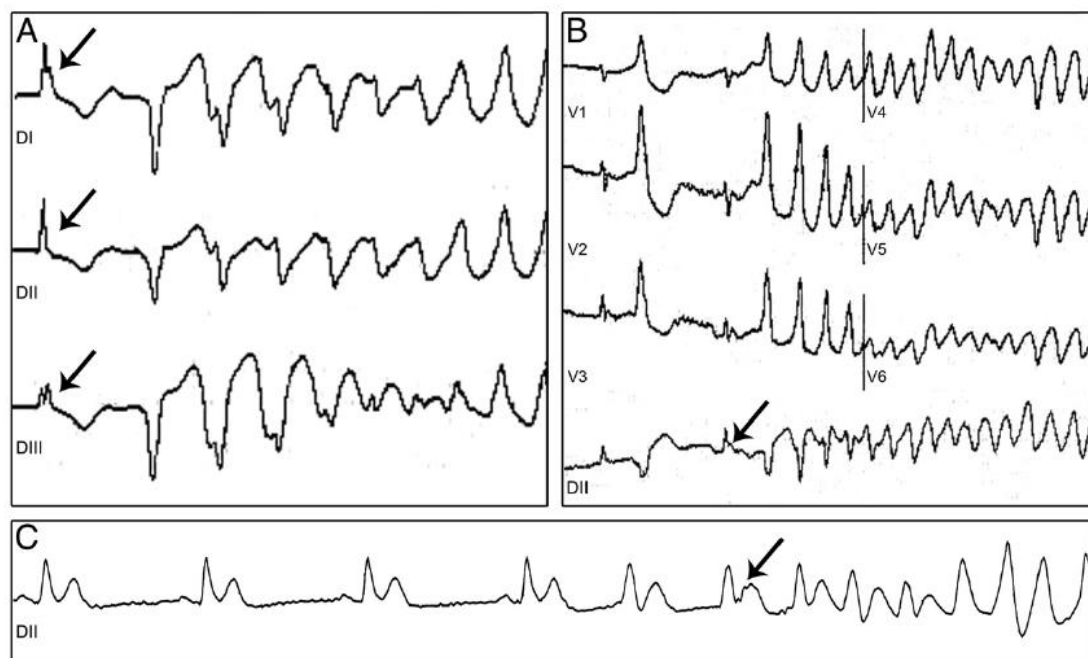


Figura 16. Modalità di insorgenza di FV nei probandi di ERS. Notare che l'ampiezza dell'onda J incrementa prima della FV (freccie).

Pazienti con VF e ER mostrano un pattern ER sia nelle derivazioni laterali che inferiori, allo stesso modo la sua presenza globale, sta a significare una più diffusa anormalità nella ripolarizzazione.

Vi è una correlazione fra la disposizione del punto J e l'origine dell'aritmia: ER registrata nelle derivazioni inferiori tutti i casi di ectopia originano dalla parete inferiore del ventricolo sinistro; ER globale l'ectopia nasce da multiple regioni. Ciò sta a significare che le anormalità della ER possono essere sia limitate ad una singola regione nel ventricolo o possono essere estese e coinvolgere più di una regione simultaneamente [62].

Il rischio per morte aritmica non differisce tra pattern ER con J-Wave slurred e notched, ma la morfologia del tratto ST distingue il pattern ad alto rischio dal pattern benigno. I pattern del tratto ST sono stati codificati come “concavo/rapidamente ascendente” (quando ci sta un'elevazione del segmento ST  $>0.1$  mV entro 100 ms dopo il punto J ed il segmento ST si fonde gradualmente con l'onda T o come “orizzontale/discendente (quando l'elevazione del tratto ST è  $\leq 0.1$  mV entro 100 ms dopo il punto J e continua come un segmento ST piatto fino all'origine dell'onda T. Un segmento ST orizzontale/discendente nelle derivazioni inferiori è associato con un significativo rischio di morte aritmica. Un segmento ST ascendente dopo l'onda J non apporta alcun incremento del rischio [85]. L'onda J seguita da elevazione del tratto ST rapidamente ascendente è il pattern quasi universale tra atleti sani con ER e sembrerebbe non avere alcun significato prognostico avverso. Solo quando l'onda J è seguita da segmento ST orizzontale discendente esiste una forte associazione con il rischio aritmico [86].

Un fenomeno degno di nota è la considerevole dipendenza dall'età della prevalenza della ER tra i maschi. La ER è sovra rappresentata tra i giovani maschi in confronto alle femmine, ma la più alta prevalenza nei maschi declina rapidamente durante la mezza età. Questo suggerisce una potenziale influenza del testosterone come un modificatore dell'espressione della ER/onda J, un'associazione anche osservata nella BrS [87] [88].



In uno studio di Junttila et al si è dimostrato che la presenza di pattern ECG di ER infero-laterale è influenzato da livelli di testosterone, che probabilmente spiega la predominanza maschile e il declino con l'età di questo pattern ECG. Per di più il pattern ECG di ER con un tratto ST rapidamente ascendente sembra essere il pattern più strettamente associato con il livello di testosterone [89] [86].

Il pattern da ER è molto comune nei giovani atleti, con una prevalenza che va dal 20% ad oltre il 50%, e la morfologia più comunemente riscontrata in questa sottopopolazione è caratterizzata da un tratto ST ascendente, soprattutto nelle derivazioni anteriori; non appare essere “fisso” e può sparire con l'età e con il passare del tempo lontano da un'intensa attività fisica. È degno di nota il fatto che il pattern da onda J si è dimostrato non essere associato con il rimodellamento adattativo cardiaco (ipertrofia ventricolare e dilatazione) che è comune negli atleti. Il meccanismo sottostante la natura dinamica del pattern da onda J non è conosciuto negli atleti, ma potrebbe essere correlato ad un incremento dell'attività del sistema nervoso parasimpatico indotto dall'esercizio. Ciò è suggerito dal fatto che questo pattern è associato con bradicardia a riposo che si sviluppa durante un'intensa attività fisica. Essendo quindi di natura funzionale la ER dell'atleta è funzionale e scompare con la cessazione dell'allenamento. Allo stato attuale non ci sono dati disponibili che legano questo pattern a patologia cardiaca di morte improvvisa negli atleti [90].

Ricapitolando quindi un pattern di ER benigno include: una distribuzione dell'onda J principalmente nelle derivazioni anteriori, ma anche infero-laterali, alte onde R e la caratteristica degli atleti con ER, ossia elevazione del tratto ST rapidamente ascendente. Questi pattern trovati specialmente in giovani e bradicardici atleti maschi, presumibilmente con alti livelli di testosterone ed un alto punteggio di Sokolow sono con le conoscenze attuali considerate varianti normali.

Le caratteristiche di un più severo fenotipo ed una natura potenzialmente “maligna” sono date da una distribuzione dell’onda J che si è visto avere un rischio più basso se si manifesta nelle derivazioni laterali con un progressivo incremento di rischio nelle inferiori e ancora di più in una distribuzione combinata infero-laterale. Altri modificatori di rischio sono l’ampiezza e la dinamicità dell’onda J. Nella popolazione generale il rischio di morte aritmica aumenta in maniera significativa se l’ampiezza dell’onda J supera 0.2 mV, sebbene non bisogna dimenticare la dinamicità dell’onda J; in uno stesso paziente sono stati osservati sia la più alta ampiezza dell’onda J che la sua assenza. Specialmente in quelli con la sindrome da ER, le onde J sono dinamiche ed aumentano in ampiezza prima di un episodio di VF. La dinamicità dell’onda J potrebbe essere un significativo marker di rischio di MCI così come l’aumento pausa dipendente dell’onda J ha una specificità del 100% ed un valore altamente positivo per VF idiopatica. Il terzo mediatore di rischio in quelli con onda J sembra essere la morfologia del segmento ST, un pattern ER con un segmento ST orizzontale o discendente è stato mostrato possedere il più alto rischio di eventi aritmici in pazienti con VF idiopatica, con ischemia miocardica così come in altri campioni di popolazione generale. Anche una storia familiare di morte improvvisa indica una prognosi maligna. Qualcuno potrebbe argomentare che test genetici potrebbero essere uno strumento potenziale di screening in membri di famiglie con sindrome da ER, ma attualmente screening genetici non sono ampiamente disponibili. Diverse mutazioni dei canali ionici sono state associate con la sindrome da ER, ma nessuna delle variazioni identificata ha mostrato potenziale per distinguere quelle ad alto rischio per MCI. La presenza di un coesistente pattern ECG da BrS o da sindrome del QT corto in pazienti con ER suggerisce anche una più maligna natura, come in queste sindromi la presenza del pattern di ER ha predetto un fenotipo più severo e future aritmie ventricolari [91].

Recentemente Roten et al. hanno proposto in un loro studio di valutare il potenziale ruolo dei parametri dell’onda T per differenziare tra ripolarizzazione maligna e benigna

dimostrando che pazienti con ER maligna hanno una più alta prevalenza di onda T con bassa ampiezza, un rapporto T/R inferiore (derivazione II o V5) ed un più lungo intervallo QTc, che manca di una tipica distribuzione gaussiana. Combinando questi parametri con i parametri tradizionali, che sono l'ampiezza dell'onda J e la presenza dell'onda J nelle derivazioni inferiori può consentire una migliore identificazione di ripolarizzazione maligna [Figura 17] [92].

Lo studio elettrofisiologico (SEF) secondo i protocolli correnti è stato dimostrato non avere un ruolo nella stratificazione del rischio e nella gestione del paziente con ERS, infatti si è visto che nonostante una recente storia di morte improvvisa secondaria a VF abortita, solo una piccola proporzione di pazienti con ERS hanno aritmie ventricolari inducibili durante stimolazione elettrica programmata. Quindi l'inducibilità della VF durante stimolazione programmata non predice il rischio di eventi aritmici ricorrenti durante un follow-up a lungo termine. L'inducibilità della VF non è correlata neanche con il grado di elevazione del punto J, la distribuzione dell'onda J o la morfologia del tratto ST all'ECG, che sono tutti fattori di rischio per aritmie ventricolari in pazienti con ER pattern [93].



Figura 17. Prevalenza di ER e rischio di aritmie associati a varie caratteristiche elettrocardiografiche.

### 1.3.6 Terapia

Nella fase acuta di storm elettrici in pazienti con ER e VF si è visto che beta-bloccanti, lidocaina/mexiletina e verapamil sono inefficaci mentre il cordarone è parzialmente efficace. In contrasto l'infusione di isoproterenolo sopprime immediatamente lo storm aritmico. L'isoproterenolo è un potente agonista beta-adrenergico con una veramente bassa affinità per i recettori alfa-adrenergici; ha sia effetti diretti che indiretti sui canali ionici cardiaci, principalmente sulla corrente del  $\text{Ca}^{2+}$  L-type ( $I_{\text{Ca-L}}$ ) e sulla corrente transitoria in uscita del  $\text{K}^+$  (Ito). L'effetto della stimolazione beta-adrenergica sui  $I_{\text{Ca-L}}$  è un incremento del tempo di apertura medio del canale, aumentando in tal modo l'afflusso di  $\text{Ca}^{2+}$  [94]. Questo è un importante parametro per la durata della fase di plateau del potenziale d'azione ed in tal modo determina la durata del potenziale d'azione e la refrattarietà. Mentre invece la stimolazione alfa-adrenergica sembra avere un effetto inibitorio su  $I_{\text{to}}$ , l'effetto di una stimolazione combinata stimolazione alfa- e beta-adrenergica o solo beta-adrenergica su  $I_{\text{to}}$ , sebbene controversa, è probabilmente di inibire  $I_{\text{to}}$  [95]. A causa della lenta ripresa dall'inattivazione,  $I_{\text{to}}$  è frequenza dipendente con una grandezza di corrente decrescente alle frequenze cardiache più alte [96]. In cronico beta-bloccanti, verapamil, mexiletina, amiodarone e gli antiaritmici di classe IC sono scarsamente efficaci nel prevenire la FV ricorrente, mentre invece la chinidina è efficace nel prevenirle, in quanto ad alte dosi blocca i canali Ito [97].

Secondo la dichiarazione del 2013 HRS/EHRA/APHRS l'AICD è indicato solo in pazienti che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco (classe I) e può essere considerato (classe IIb) in membri sintomatici della famiglia di pazienti che hanno ERS con una storia di sincope in presenza di elevazione del tratto ST > 1 mm in 2 o più derivazioni inferiori o laterali [66].

Uno storm elettrico resistente a terapia farmacologica possono richiedere assistenza ventricolare e trapianto cardiaco. L'ablazione transcateretere dell'ectopia può essere

un'altra potenziale modalità per la gestione del VF in paziente con ER non responsivi a terapia farmacologica.

Bisogna sempre eseguire un'attenta valutazione dei pazienti con ER in associazione con un'inspiegata sincope, storia familiare di MCI o aritmie ventricolari idiopatiche.

Nei pazienti con ERS, come anche nei pazienti con BrS, ipokaliemia e terapia corticosteroidica aggiungono sostanziali effetti pro aritmici. Quindi bisognerebbe essere cauti quando si prescrivono steroidi sintetici e correggere prontamente l'ipokaliemia [98].

## **1.4 Sindrome di Brugada**

### **1.4.1 Definizione ed epidemiologia**

La sindrome di Brugada (BrS), un'entità clinica descritta da Josep e Pedro Brugada nel 1992 in un loro lavoro [99] in cui descrissero 8 casi con arresto cardiaco resuscitato, privi di cardiopatia e con blocco di branca destra (BBdx) e sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3. Analoga segnalazione era stata già fatta precedentemente su un numero più limitato di casi da B. Martini, A. Nava e coll. [100], nonché da Proclamer e coll.[101]. E' una malattia dei canali ionici che si accompagna ad alterazioni ECG caratteristiche e ad aritmie ventricolari maligne, causa di sincope e/o morte improvvisa. Le caratteristiche elettrocardiografiche includono un'accentuata onda J che imita il BBdx incompleto e l'elevazione del tratto ST ed inversione della parte terminale dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3).

I patterns ECG entro lo spettro della BrS, che si registrano nelle derivazioni V1-V3 sono classificati in 3 categorie. L'elevazione del punto J è caratteristico di tutti e tre i pattern ECG associati al Brugada, la distinzione tra i pattern riflette primariamente nella forma dell'onda J che segue il punto J e che si estende nel segmento ST e l'onda T. Il

pattern di tipo 1, in cui vi è elevazione del punto J  $> 0.2$  mV con una configurazione convessa (coved) dell'onda J-segmento ST con andamento discendente seguito da onda T negativa, è il più specifico e considerato il pattern a più alto rischio, specialmente in pazienti sintomatici. Il pattern tipo 2 è caratterizzato da un punto J  $> 0.2$  mV ed ST sopraslivellato  $> 0.1$  mV, a sella (saddle back) piatto o ascendente seguito da T positiva. Il pattern tipo 3 è caratterizzato da ST sopraslivellato  $< 0.1$  mV [Figura 18] [102].

La prevalenza della BrS, che sembra essere più alta nel sud-est asiatico che nei paesi occidentali, varia da 1 su 1000 a 1 su 10000. In una recente metanalisi l'incidenza di eventi aritmici (TV sostenuta o FV o appropriata terapia da ICD o morte improvvisa) in pazienti con BrS era 13.5% per anno in pazienti con sincope e 1% per anno in pazienti asintomatici [103].

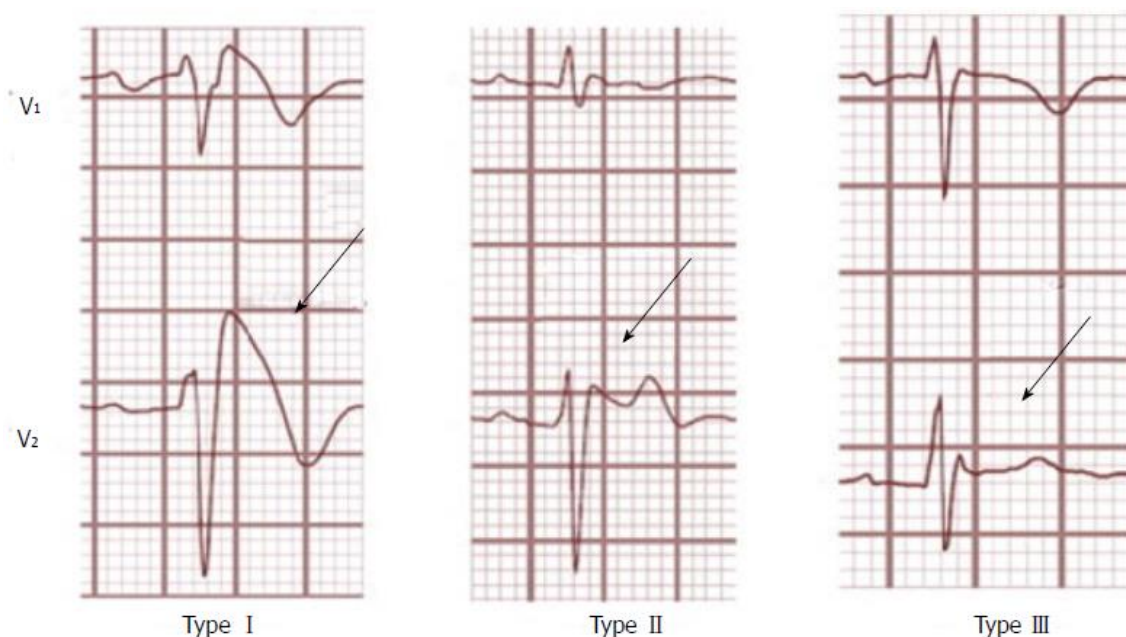


Figure 18. Brugada electrocardiogram-types.

## 1.4.2 Meccanismo fisiopatologico

Il meccanismo elettrofisiologico alla base delle alterazioni ECG della BrS è tuttora frutto di speculazioni teoriche.

Gli Autori [104] [105] più accreditati ritengono che alla base di tutto esista una ridotta funzione del canale del  $\text{Na}^+$ , che viene normalmente attivato durante la fase di depolarizzazione (fase 0) e nella fase iniziale della ripolarizzazione (fasi 1 e 2). Nella prima parte della ripolarizzazione già normalmente avviene una brusca riduzione del voltaggio, legata all'attivazione del canale Ito, che permette la fuoriuscita del potassio. Tale corrente viene in parte contrastata dall'ingresso del  $\text{Na}^+$ . Nel Brugada tale fenomeno si accentuerebbe a causa della riduzione della corrente del  $\text{Na}^+$ . Poiché i canali Ito sono presenti negli strati subepicardici del cono di efflusso del ventricolo destro, le alterazioni del potenziale monofasico si manifesterebbero prevalentemente in questa sede. Per effetto di ciò si verrebbe a creare un gradiente elettrico con gli strati endocardici, che si ripolarizzano normalmente, creando un vettore orientato dall'endocardio all'epicardio, responsabile del sopraslivellamento del tratto ST [Figura 19]. Infine per spiegare l'onda T negativa si ipotizza sempre negli strati epicardici un prolungamento della parte finale della fase 3. Questa localizzazione anatomica spiega le alterazioni ECG delle derivazioni V1-V3 (che esplorano il ventricolo destro) e la possibilità in alcuni casi di registrarle solo posizionando gli elettrodi nel II o III spazio intercostale, in una zona prospiciente il tratto di efflusso del ventricolo destro.

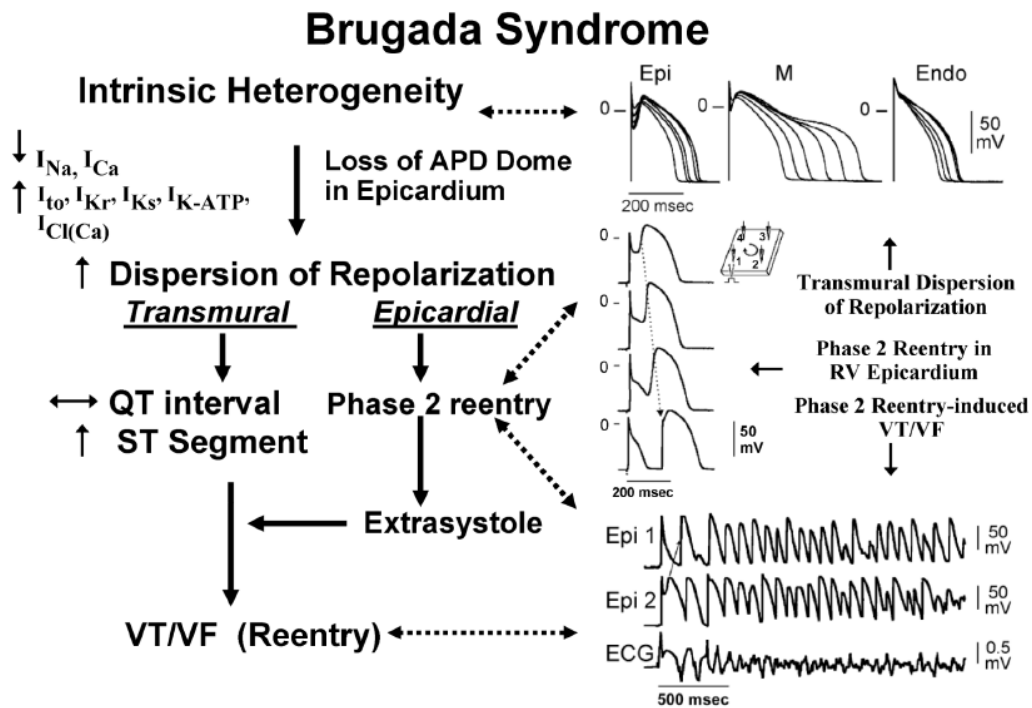


Figura 19. Meccanismo fisiopatologico proposto per la BrS. Un cambiamento nell'equilibrio delle correnti amplifica l'eterogeneità esistente causando una perdita del plateau del potenziale d'azione in epicardio ma non nell'endocardio. Una finestra vulnerabile si sviluppa come risultato di una dispersione della ripolarizzazione e della refrattarietà entro l'epicardio così come attraverso la parete. La dispersione epicardica porta allo sviluppo di un rientro in fase 2, che fornisce l'extrasistole che cattura la finestra vulnerabile ed inizia TV/FV con un meccanismo di rientro.

### 1.4.3 Basi genetiche

La BrS è stata associata alla mutazione di 7 differenti geni. Mutazioni in SCN5A ( $Na_v$  1.5, BrS1) è stato riportato dall' 11% al 28% dei probandi della BrS, CACNA1C ( $Ca_v$ 1.2, BrS3) nel 6.7% e CACNB2b ( $Ca_v$ β2b, BrS4) nel 4.8%. Mutazioni nel gene per l'enzima glicerolo-3-fosfato deidrogenasi 1-like (GPD1L, BrS2), SCN1B (subunità β1 del canale del sodio, BrS5), KCNE3 (MiRP2, BrS6) e SCN3B (sub unità β3 dei canali del sodio, BrS7) sono molto più rari. Questi difetti genetici portano sia ad una perdita di funzione dei canali del  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ), dei canali del  $Ca^+$  L-type ( $I_{Ca}$ ), sia ad un guadagno di



funzione della corrente transitoria in uscita ( $I_{to}$ ). Approssimativamente 60%-70% dei probandi rimane con un genotipo negativo.

#### **1.4.4 Rischio di MCI**

La BrS si può complicare con episodi parossistici di torsione di punta e/o FV. Tipicamente le aritmie maligne insorgono a riposo durante fasi di prevalenza vagale. Spesso sono precedute da ectopie ventricolari monomorfe, singole o ripetitive. Spesso le aritmie si estinguono spontaneamente. Se sono brevi o avvengono di notte non danno sintomi, se durano un tempo sufficiente portano a sincope. Dal punto di vista clinico il problema è individuare i casi a rischio, siano essi sintomatici per arresto cardiaco o sincope, con sintomi dubbi o asintomatici. Diversi lavori [106] [107] [108] hanno portato alla conclusione che la morte improvvisa tende a colpire maschi verso i 35-40 anni ed è rara nelle donne, nei bambini e negli anziani, la prognosi dei soggetti solo con pattern tipo 2 e 3 è sostanzialmente benigna, anche quando si trasforma in tipo 1 con i farmaci, i casi più a rischio di morte improvvisa sono quelli che hanno già avuto un arresto cardiaco o che hanno sincopi; i soggetti asintomatici hanno una prognosi relativamente benigna anche se la loro percentuale di mortalità è sproporzionata rispetto a quella attesa in soggetti non cardiopatici di pari età. La prevalenza dell'ECG diagnostico di Brugada è dipendente dall'etnia. Tra la popolazione asiatica la prevalenza del pattern Brugada di tipo I è stata stimata essere circa lo 0.4% e nella popolazione europea 0-0.1% [109] [110]. La maggior parte delle aritmie a rischio di vita o fatali in pazienti con la BrS sono notturne probabilmente dovute all'associazione del tono vagale con l'ampiezza dell'onda J.

Come una delle J-Wave Syndrome, le caratteristiche elettrocardiografiche e l'outcome clinico è dettato dai meccanismi ionici e cellulari responsabili della manifestazione del 'notch' del potenziale d'azione epicardico. L'elevazione del tratto ST nei pazienti con

BrS è influenzato dalla frequenza cardiaca e dal tono autonomico e la sua morfologia coved, che rappresenta un notch del potenziale d'azione epicardico altamente accentuato che può prontamente risultare in una perdita del dome del potenziale d'azione epicardico, è associato con una più alta incidenza di morte cardiaca improvvisa.

### **1.4.5 Stratificazione del rischio di MCI**

Il pattern ECG di tipo 1 è il solo ECG diagnostico per la sindrome di Brugada.

Il pattern da onda J può variare di volta in volta entro una serie di ECG di uno stesso paziente, viene accentuato da un aumentato tono vagale e dalla febbre. E può essere smascherato o evidenziato da farmaci antiaritmici attivatori di membrana di classe I come l'ajmalina, la flecainide e la procainamide [102] [111]. L'esercizio, la stimolazione catecolaminica e la chinidina hanno mostrato di normalizzare il pattern ECG di Brugada, sebbene qualche risultato contrastante è stato riportato tra la popolazione di Brugada asiatica ed europea [102] [112] [113]. Il tipo 1 può essere costantemente presente nell'ECG basale. In molti casi invece l'ECG muta in giorni diversi e il tipo 1 può alternarsi a quadri tipo 2 e 3 o a tracciati normali. La febbre è una condizione capace di slentizzare un tipo 1 anche in soggetti con ECG basale normale. In ogni caso è sufficiente anche un solo ECG con aspetto tipo 1 per consentire la diagnosi. In alcuni casi l'ECG diagnostico può essere registrabile solo ponendo gli elettrodi delle derivazioni V1-V3 nel II-III spazio intercostale. I tipi 2 e 3 assumono significato solo se si alternano in tracciati diversi al tipo 1 o se vengono trasformati in tipo 1 da farmaci inibitori dei canali del Na<sup>+</sup>.

## 1.4.6 Terapia

Sono innanzitutto raccomandati cambiamenti nello stile di vita in tutti i pazienti con diagnosi di BrS quali evitare l'uso di farmaci che possono indurre elevazione del tratto ST nelle derivazioni precordiali destre, evitare l'abuso di alcool ed il tempestivo trattamento di febbre con farmaci antipiretici.

L'impianto di ICD:

- è raccomandato in pazienti con diagnosi di BrS che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco abortito ed hanno TV sostenute spontanee documentate (classe di raccomandazione I, livello di evidenza C);
- dovrebbe essere considerato in pazienti con un pattern ECG diagnostico spontaneo di tipo I e storia di sincope (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C);
- può essere considerato in pazienti con una diagnosi di BrS che sviluppano FV durante stimolazione ventricolare programmata (PVS) con due o tre extrastimoli in due siti (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza C).

La chinidina o l'isoproterenolo dovrebbero essere considerati per trattare gli storms elettrici in pazienti con BrS. La chinidina inoltre dovrebbe essere considerata in pazienti che sono qualificati per un ICD ma che presentano controindicazioni all'impianto dello stesso o che lo rifiutano e in pazienti che necessitano un trattamento per le aritmie sopraventricolari.

L'ablazione con catetere a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro può essere considerata in pazienti con storia di storm elettrici o di ripetuti shock appropriati da ICD, anche se allo stato attuale a tal proposito si necessita di più conferme prima di entrare nella pratica clinica [1].

## **1.5. Sindrome di Brugada e Ripolarizzazione precoce a confronto**

Il substrato ed il trigger responsabile per lo sviluppo di aritmie maligne associate con la ER o la BrS sono simili. Qualche caratteristica ECG della sindrome da ER si abbina strettamente con le caratteristiche ECG della BrS, includendo la natura dinamica, l'accentuazione dell'onda J, la dipendenza da pause e bradicardia e TV polimorfa/FV indotte da extrasistoli a breve intervallo di accoppiamento. La soppressione delle caratteristiche ECG dall'isoproterenolo o dal pacing in pazienti con ER supporta ulteriormente la nozione che questi pazienti hanno sottostanti anomalie elettrofisiologiche in comune con pazienti con BrS [Figura 20]. Comunque caratteristiche diagnostiche salienti della BrS, come la provocazione dai bloccanti dei canali del Na<sup>+</sup>, sono raramente osservate in pazienti con VF idiopatica. Come nella maggior parte dei casi di BrS e ERS tipo 1, la bradicardia accentua l'elevazione del segmento ST; la tachicardia tende a normalizzare il segmento ST nella ERS tipo 2 e 3. La VF spesso avviene intorno alla mezzanotte o nelle prime ore del mattino quando la frequenza cardiaca è più bassa ed il tono parasimpatico è aumentato [56].

Il sistema nervoso autonomo gioca un ruolo critico e scarsamente conosciuto nella regolazione dell'eccitabilità cardiaca. Entrambi i suoi rami mostrano proprietà proaritmiche, un aumentato tono simpatico aumenta la dispersione della ripolarizzazione e una precoce o ritardata 'after-depolarization', mentre il sistema nervoso parasimpatico può accrescere aritmie bradicardia-mediate o alterare le correnti sensibili all'acetilcolina. La relazione tra tono vagale e BrS è ben riconosciuta e questa relazione sarà sempre più riconosciuta per la J-Wave Syndrome. Aumentate aritmie di notte, frequenza cardiaca più lenta nei pazienti con J-Wave Syndrome, onda J aumentata durante la bradicardia, attenuazione degli stormi VT/VF dalla tachicardia (infusione di

isoproterenolo) e smascheramento o aumento dell'onda J durante manovra di Valsalva sono tutti supporti a favore di un incrementato tono vagale come possibile modulatore della J-Wave Syndrome. Sebbene poco conosciuto, il potenziale ruolo della corrente del  $K^+$  attivata dall'acetilcolina ( $I_{K-ACh}$ ) nell'incrementare la ripolarizzazione ventricolare può fornire un collegamento fra attivazione vagale e J-Wave Syndrome. Antagonisti farmacologici di questo canale potrebbero quindi rappresentare una strategia terapeutica aggiuntiva nella gestione della VF nella J-Wave Syndrome [74].

In un recente studio, Maeda et al hanno investigato se la ERS abbia la stessa distribuzione stagionale, settimanale e circadiana di eventi di VF rispetto alla BrS ed hanno mostrato che nei pazienti con ERS la VF avveniva più frequentemente nelle ore notturne con un picco tra la mezzanotte e le sei del mattino, come per la BrS, mentre invece la distribuzione stagionale e settimanale differiva: in pazienti con ERS episodi di FV avvenivano principalmente nei mesi invernali da Dicembre a Marzo e più frequentemente durante i fine settimana, mentre invece nei pazienti con BrS gli episodi avvengono più frequentemente fra Marzo e Giugno e nei giorni feriali. Sebbene quindi la ERS e la BrS condividano molte caratteristiche cliniche comuni queste scoperte suggeriscono una differenza nella patofisiologia di entrambe le sindromi [114].

Si è visto quindi che la BrS condivide qualche importante caratteristica clinica ed ECG con la ER infero-laterale e per tale motivo sono state considerate come facenti parti di uno stesso spettro di disordini. L'induzione farmacologica con farmaci antiaritmici di classe 1 nella BrS accentua le sue caratteristiche elettrocardiografiche e può essere utile sia nella diagnosi che nella stratificazione del rischio. In uno studio condotto da Roten et al si è scoperto che l'ajmalina, farmaco antiaritmico di classe 1, riduce in maniera significativa l'ampiezza dell'onda J nella ER infero-laterale e prolunga l'ampiezza del QRS molto meno che in pazienti con BrS. Questo indica una differente patogenesi per entrambi i disordini. L'alterato vettore terminale del QRS è probabilmente responsabile

per la riduzione dell'ampiezza dell'onda J nella ER, sebbene uno specifico effetto dell'ajmalina sull'onda J non possa essere escluso [115].

Sempre Roten et al dimostrarono in un altro studio una risposta eterogenea delle J-Wave Syndromes alla stimolazione beta-adrenergica. Questa sappiamo essere efficace nel sopprimere aritmie ventricolari ricorrenti riducendo l'ampiezza dell'onda J sia nella BrS che nella ERS. I risultati di tale studio hanno evidenziato che le J-Wave Syndromes hanno distinte sensibilità regionali alla stimolazione beta-adrenergica: l'onda J può persistere in un sottogruppo di pazienti con onda J su precordiali destre ed inferiori, ma mai se localizzata in quelle laterali. Questa eterogenea risposta all'isoproterenolo può indicare un meccanismo distintivo per il pattern Brugada e di ER, includendo anomalie della depolarizzazione o sensibilità dei canali ionici [116].

	BrS	ERS	Possible Mechanism(s)
Region Associated with highest arrhythmic risk	RVOT	Inferior myocardium	Increased levels of $I_{to}$
Male Predominance	Yes (75%)	Yes (80%)	Testosterone modulation of ion currents underlying the epicardial AP notch
Average age of first event	~35-40	42	
Dynamicity of ECG	High	High	Autonomic modulation of ion channel currents underlying early phases of the epicardial AP
VT/VF trigger	Short-coupled PVC	Short-coupled PVC	Phase 2 reentry
Ameliorative response to quinidine	Yes	Yes	Inhibition of $I_{to}$ and possible vagolytic effect
Ameliorative response to Isoproterenol and cilostazol	Yes	Yes	Increased $I_{Ca}$ and faster heart rate
Ameliorative response to pacing	Yes	Yes	Reduced availability of $I_{to}$ due to slow recovery from inactivation
Vagally-mediated accentuation of ECG pattern	Yes	Yes	Direct effect to inhibit $I_{Ca}$ and indirect effect to increase $I_{to}$ (due to slowing of heart rate)

RVOT=right ventricular outflow tract, AP=action potential; PVC=premature ventricular contraction

Figura 20. Caratteristiche comuni alla BrS ed alla ERS e possibili meccanismi sottostanti.

## **2. Scopo del lavoro**

Il pattern da ER è stato a lungo considerato una manifestazione elettrocardiografica benigna, quando poi studi sperimentali in epoca recente hanno cominciato ad evidenziare una sua associazione ad aritmie maligne è stato messo in discussione questo suo concetto di benignità e sono iniziati quindi studi su più fronti finalizzati alla ricerca di strumenti clinici, elettrocardiografici, farmacologici ed elettrofisiologici atti ad una più specifica stratificazione del rischio in pazienti portatori di questo pattern per una migliore gestione terapeutica. Allo stato attuale, date le incertezze nell'interpretazione del pattern da ER come predittore di MCI, ci sono ancora insufficienti evidenze per fare raccomandazioni nella gestione di questa condizione. Il riconoscimento precoce di pazienti con ER ad alto rischio di sviluppare aritmie maligne potrebbe favorire una ottimale gestione terapeutica preventiva primaria e non solo secondaria in pazienti che hanno già avuto quindi un arresto cardiaco resuscitato.

Si è già spiegato come l'amplificazione della dispersione transmurale della ripolarizzazione, in generale, serva come substrato finale per l'aritmogenesi. Alla luce di ciò abbiamo voluto valutare questi suddetti pazienti con una nuova metodica ecocardiografica, lo speckle-tracking echocardiography, che consente di misurare nuovi parametri di funzione miocardica (deformazione e velocità di deformazione), per una più accurata valutazione della meccanica cardiaca ed una sua eventuale correlazione con il gradiente elettrico che si viene a creare nelle cellule miocardiche causa del rientro funzionale alla base delle aritmie maligne.

## 3. Materiali e Metodi

### 3.1 Popolazione

Sono stati arruolati 43 pazienti seguiti presso l'ambulatorio di Aritmologia del Policlinico Umberto I di Roma e presso il Polo Pontino di Latina, in base alla presenza di punto J o onda J all'elettrocardiogramma a 12 derivazioni e sono stati distinti in 4 sottogruppi in base alle seguenti caratteristiche:

- Punto J < 1 mm
- Punto J  $\geq$  1 mm
- Punto J  $\geq$  1,5 mm
- Punto J  $\geq$  2 mm

La popolazione in studio è stata inoltre suddivisa in due gruppi, in base alla presenza di aritmie ventricolari maligne: “ventricular arytmia (VA)”, formato da 6 pazienti tutti portatori di ICD, e “no VA”, formato da 37 pazienti.

Nel dettaglio, il sottogruppo VA includeva 2 pazienti con sindrome di Brugada, 2 pazienti con J-Wave Syndrome tutti portatori di ICD e 2 con TV di cui un portatore di ICD.

Criteri di esclusione sono stati la presenza di cardiopatia strutturale ed aritmie sopraventricolari.

Ogni paziente è stato sottoposto a studio ecocardiografico 2D-speckle tracking.



## **3.2 Speckle-tracking echocardiography**

### **Protocollo di acquisizione di immagini**

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un'analisi ecocardiografica 2D usando un apparecchio ad ultrasuoni standard (Philips Epiq 7®) per valutare la funzione ventricolare sinistra. Immagini 2D di routine sono state acquisite nelle proiezioni apicale 4 camere, apicale 2 camere, apicale asse lungo e parasternale asse corto, con un frame rate > 60 Hz per eseguire analisi 2D-speckle tracking. La larghezza dei settori è stata ottimizzata per permettere una visualizzazione miocardica completa massimizzando il frame rate. Tutte le immagini sono state acquisite durante apnea per minimizzare la traslazione dei movimenti del cuore.

### **2D-speckle tracking echocardiography: analisi delle immagini**

Un modello a 16 segmenti è stato usato per suddividere il ventricolo sinistro per la successiva analisi. I loop digitali sono stati memorizzati ed analizzati da QLAB versione 10.5 Philips Medical System software per il movimento, fotogramma per fotogramma, di stabili pattern di “speckle”. In breve, i bordi endocardici sono stati tracciati alla fine del frame sistolico dalle tre proiezioni apicali e sono state analizzate nei successivi frame durante il ciclo cardiaco. Lo strain longitudinale globale è stato ottenuto facendo la media di tutti i valori segmentali di picco sistolico di strain in un modello a 16 segmenti. Si è valutata sia la sistole che la diastole cardiaca, per quest'ultima si è deciso di suddividere convenzionalmente il tempo dopo il picco sistolico in 6/6 per analizzare lo strain di ogni tempo e valutare in tal modo la meccanica di rilasciamento della parete miocardica.

## Analisi statistica

I dati sono presentati come media $\pm$  SD. L'analisi della regressione lineare è stata usata per ottenere paragoni. Le variabili sono state paragonate tra i gruppi con il test di Student. L'analisi multivariata è stata utilizzata per identificare i predittori di aritmie ventricolari. Le caratteristiche delle receiver operative curve (ROC) degli indici ecocardiografici sono state testate per la massima stima di predire aritmie ventricolari. Valori di  $P < 0.05$  sono stati considerati statisticamente significativi. Tutti i dati sono stati valutati con il database SPSS-PC+.

## 4. Risultati

Fra le caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche, in particolare l'ampiezza dell'onda J, non sono state rilevate differenze significative, ad esclusione dell'età che risultava essere più avanzata nel gruppo con aritmie ventricolari ( $54,7 \pm 16,7$  versus  $35,0 \pm 9,7$ ;  $p=0,006$ ).

	VA	$\pm$ SD	no VA	$\pm$ SD	p
Age, y	54,7	16,7	35,0	9,7	0,006
Male, %	50%	$\backslash\backslash$	73,10%	$\backslash\backslash$	ns
DTD, mm	49,3	4,0	47,8	4,1	ns
JWave, mm	1,8	0,3	1,2	1,13	ns
QT, ms	586,7	20,2	586,6	23,4	ns
QTc, ms	403,0	19,7	394,3	20,3	ns
LF	269,333	264,821	287,077	176,106	ns
QTVI	-0,423	0,253	-0,769	0,283	ns

Tabella 1. Caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche della popolazione esaminata.

All'analisi dei dati ecocardiografici, diversi indici sistolici e diastolici di strain longitudinale, radiale e circumferenziale sono risultati essere statisticamente significativi, evidenziando quindi una maggior dispersione, in termini sia temporali che spaziali (globali e regionali) della deformazione miocardica longitudinale, radiale e circumferenziale, sia in sistole che in diastole nel gruppo con VA [Tabelle 2-3-4 e Figure 21-22], soprattutto nell'ultima parte della diastole, ovvero la parte elettricamente più vulnerabile.

	<b>NO VA</b>	<b>±SD</b>	<b>VA</b>	<b>±SD</b>	<b>P VALUE</b>
systolic peak MIL	17.334	5.646	-12.478	8.181	0.5802
systolic peak Apl	-19.720	5.783	-16.895	10.228	0.8787
systolic peak ApA	-20.348	6.786	-21.304	11.140	0.6319
systolic peak MAS	-17.527	7.724	-23.851	7.724	0.3297
systolic peak BAS	-14.959	3.939	-18.888	7.193	0.4927
systolic peak medio BIL	-13.787	4.363	-13.351	4.842	0.4134
systolic peak medio MIL	-16.698	5.736	-12.344	8.144	0.5928
systolic peak medio Apl	-19.166	5.869	-16.800	10.200	0.9721
systolic peak medio ApA	-19.795	6.860	-21.272	11.261	0.5290
systolic peak medio MAS	-17.007	7.766	-23.817	10.195	0.2659
systolic peak medio BAS	-14.635	4.392	-18.874	7.220	0.3846
Diastole_1_BIL	-13.403	4.428	-12.987	4.688	0.4062
Diastole_1_MIL	-16.072	5.636	-12.092	7.977	0.6206
Diastole_1_Apl	-18.577	5.647	-16.534	9.780	0.8682
Diastole_1_ApA	-19.266	6.832	-20.958	11.143	0.4743
Diastole_1_MAS	-16.434	7.537	-23.520	10.100	0.2279
Diastole_1_BAS	-14.159	4.406	-18.690	7.138	0.2942
Diastole_2_BIL	-9.640	4.404	-12.447	4.581	0.3848
Diastole_2_MIL	-11.515	5.000	-10.574	7.622	0.6958
Diastole_2_Apl	-13.523	5.228	-12.643	6.623	0.6388
Diastole_2_ApA	-14.264	6.205	-16.823	7.604	0.2475
Diastole_2_MAS	-11.846	6.628	-17.253	8.539	0.3300
Diastole_2_BAS	-10.853	4.297	-14.620	4.656	0.1543
Diastole_3_BIL	-5.801	4.053	-11.312	4.402	0.8007
Diastole_3_MIL	-6.743	3.780	-7.095	6.475	0.4881
Diastole_3_Apl	-7.711	3.359	-6.780	3.567	0.9806
Diastole_3_ApA	-8.214	4.514	-10.870	4.285	0.1173
Diastole_3_MAS	-6.657	4.094	-9.629	4.981	0.4497
Diastole_3_BAS	-6.527	3.209	-8.694	1.857	0.1401
Diastole_4_BIL	-4.354	2.948	-8.212	3.508	0.2124
Diastole_4_MIL	-4.927	3.316	-6.599	5.029	0.1606
Diastole_4_Apl	-5.795	2.555	-5.168	3.131	0.8362

Diastole_4_ApA	-6.021	3.139	-8.527	3.579	0.0591
Diastole_4_MAS	-5.322	2.845	-7.430	3.936	0.2923
<b>Diastole_4_BAS</b>	<b>-4.806</b>	<b>2.460</b>	<b>-6.896</b>	<b>1.988</b>	<b>0.0452</b>
Diastole_5_BIL	-3.524	2.563	-7.206	3.225	0.0576
Diastole_5_MIL	-3.836	2.812	-6.155	4.448	0.0576
<b>Diastole_5_ApI</b>	<b>-4.334</b>	<b>2.437</b>	<b>-3.572</b>	<b>2.412</b>	<b>0.0464</b>
Diastole_5_ApA	-4.897	2.387	-7.139	3.576	0.4995
Diastole_5_MAS	-4.346	2.455	-5.667	3.260	0.4995
<b>Diastole_5_BAS</b>	<b>-3.987</b>	<b>2.299</b>	<b>-5.865</b>	<b>2.209</b>	<b>0.0392</b>
Diastole_6_BIL	-1.327	2.238	-6.587	3.347	0.3537
Diastole_6_MIL	-0.874	1.732	-2.029	1.439	0.3537
Diastole_6_ApI	-1.293	2.013	-0.585	1.181	0.7355
Diastole_6_ApA	-1.626	1.683	-2.296	1.595	0.1804
Diastole_6_MAS	-1.326	2.040	-1.387	0.742	0.7798
Diastole_6_BAS	-1.312	2.177	-1.862	1.262	0.5628

Tabella 2. Indici di strain longitudinale.

Legenda: BIL, base infero laterale; MIL, medio infero laterale; ApI, apice inferiore; ApA, apice anteriore;

MAS, medio antero settale; BAS, base antero settale.

	NO VA	± SD	VA	±SD	P VALUE
radial systolic peak time medio	0.466	0.302	0.615	0.542	0.3279
radial systolic peak MAS	0.371	0.145	0.402	0.179	0.6450
radial systolic peak MA	0.414	0.172	0.512	0.185	0.2064
radial systolic peak MAL	0.457	0.154	0.536	0.536	0.3242
radial systolic peak MIL	0.483	0.155	0.155	0.162	0.2590
radial systolic peak MI	0.483	0.155	0.404	0.404	0.2590
radial systolic peak MIS	0.420	0.169	0.337	0.337	0.2968
radial systolic peak medio MAS	0.366	0.147	0.394	0.185	0.6788
radial systolic peak medio MA	0.399	0.399	0.508	0.186	0.1843
radial systolic peak medio MAL	0.446	0.163	0.522	0.314	0.3649
radial systolic peak medio MIL	0.473	0.108	0.475	0.193	0.9769
radial systolic peak medio MI	0.481	0.153	0.403	0.160	0.2573
radial systolic peak medio MIS	0.419	0.168	0.336	0.243	0.3009
Diastole_1_MAS	0.355	0.150	0.385	0.200	0.6740
Diastole_1_MA	0.380	0.180	0.493	0.185	0.1625
Diastole_1_MAL	0.433	0.165	0.506	0.304	0.3831
Diastole_1_MIL	0.473	0.117	0.463	0.196	0.8668
Diastole_1_MI	0.482	0.148	0.400	0.150	0.2145
Diastole_1_MIS	0.418	0.167	0.335	0.243	0.2968
Diastole_2_MAS	0.328	0.137	0.382	0.160	0.3875
<b>Diastole_2_MA</b>	<b>0,278</b>	<b>0,132</b>	<b>0,404</b>	<b>0,158</b>	<b>0,0419</b>
Diastole_2_MAL	0.274	0.142	0.307	0.209	0.6223

Diastole_2_MIL	0.274	0.142	0.307	0.209	0.6223
Diastole_2_MI	0.325	0.132	0.251	0.114	0.2014
Diastole_2_MIS	0.356	0.134	0.280	0.122	0.2015
Diastole_3_MAS	0.365	0.143	0.325	0.189	0.5523
Diastole_3_MA	0.160	0.090	0.167	0.094	0.8563
Diastole_3_MAL	0.135	0.096	0.201	0.088	0.1240
Diastole_3_MIL	0.104	0.091	0.170	0.159	0.1516
Diastole_3_MI	0.141	0.141	0.128	0.061	0.7075
Diastole_3_MIS	0.163	0.099	0.119	0.127	0.3387
Diastole_4_MAS	0.160	0.104	0.132	0.175	0.5789
Diastole_4_MA	0.105	0.075	0.124	0.092	0.5950
<b>Diastole_4_MAL</b>	<b>0,085</b>	<b>0,068</b>	<b>0,160</b>	<b>0,064</b>	<b>0,0126</b>
Diastole_4_MIL	0.093	0.065	0.105	0.057	0.6646
Diastole_4_MI	0.093	0.064	0.085	0.126	0.800
Diastole_4_MIS	0.096	0.073	0.089	0.157	0.848
Diastole_5_MAS	0.092	0.074	0.117	0.074	0.4645
<b>Diastole_5_MA</b>	<b>0,07</b>	<b>0,071</b>	<b>0,141</b>	<b>0,052</b>	<b>0,0249</b>
Diastole_5_MAL	0.052	0.090	0.114	0.074	0.1144
Diastole_5_MIL	0.083	0.095	0.069	0.046	0.7410
Diastole_5_MI	0.074	0.074	0.060	0.108	0.6804
Diastole_5_MIS	0.079	0.071	0.079	0.123	0.9915
Diastole_6_MAS	0.032	0.062	0.061	0.078	0.2978
<b>Diastole_6_MA</b>	<b>0,011</b>	<b>0,045</b>	<b>0,081</b>	<b>0,082</b>	<b>0,0041</b>
<b>Diastole_6_MAL</b>	<b>0,001</b>	<b>0,037</b>	<b>0,066</b>	<b>0,059</b>	<b>0,0009</b>
Diastole_6_MIL	0.0315	0.053	0.032	0.043	0.9573
Diastole_6_MI	0.013	0.038	0.020	0.070	0.7088
Diastole_6_MIS	0.016	0.048	0.032	0.074	0.4899

Tabella 3. Indici di strain radiale.

Legenda: MAS, medio antero settale; MA, medio anteriore; MAL, medio antero laterale; MIL, medio infero laterale; MI medio inferiore; MIS, medio infero settale.

	<b>NO VA</b>	<b>±SD</b>	<b>VA</b>	<b>±SD</b>	<b>P VALUE</b>
circ. systolic peak MAS	-22.008	4.233	-24.991	8.914	0.1862
circ. systolic peak MA	-21.131	5.182	-23.584	10.091	0.3583
circ. systolic peak MAL	-21.223	4.929	-22.620	7.374	0.5518
circ. systolic peak MIL	-22.510	5.748	-26.718	10.452	0.1493
circ. systolic peak MI	-21.869	5.160	-19.979	9.189	0.4636
circ. systolic peak MIS	-21.893	4.819	-25.794	8.824	0.1127
circ. systolic peak medio MAS	-21.971	4.268	-24.977	8.897	0.1849
circ. systolic peak medio MA	-21.026	5.132	-23.243	10.602	0.4113
circ. systolic peak medio MAL	-20.977	4.823	-22.552	7.436	0.4962
circ. systolic peak medio MIL	-22.139	5.829	-26.634	10.392	0.1271

circ. systolic peak medio MI	-21.679	5.101	-19.694	9.559	0.4435
circ. systolic peak medio MIS	-21.743	4.782	-25.716	8.818	0.1045
Diastole_1_MAS	-21.470	4.322	-24.392	8.633	0.1958
Diastole_1_MA	-20.594	5.123	-22.490	10.413	0.4784
Diastole_1_MAL	-20.432	4.728	-21.853	7.364	0.5320
Diastole_1_MIL	-21.538	5.872	-25.941	10.100	0.1336
Diastole_1_MI	-21.191	5.124	-18.870	9.524	0.3718
Diastole_1_MIS	-21.255	4.724	-24.987	8.694	0.1219
Diastole_2_MAS	-15.946	4.793	-20.460	8.774	0.0664
Diastole_2_MA	-15.598	5.377	-18.736	8.996	0.2368
Diastole_2_MAL	-16.132	5.242	-18.901	6.618	0.2533
Diastole_2_MIL	-16.134	5.816	-21.348	9.639	0.0716
Diastole_2_MI	-16.359	5.425	-14.970	7.474	0.5838
Diastole_2_MIS	-16.380	5.541	-21.211	8.983	0.0777
Diastole_3_MAS	-7.218	3.967	-9.516	6.311	0.2338
Diastole_3_MA	-6.651	3.937	-8.625	5.124	0.2802
Diastole_3_MAL	-8.165	4.413	-10.772	4.696	0.1905
Diastole_3_MIL	-7.002	4.783	-9.631	7.661	0.2592
Diastole_3_MI	-7.133	4.167	-4.316	5.264	0.1456
Diastole_3_MIS	-8.751	3.891	-11.721	5.873	0.1145
Diastole_4_MAS	-4.689	2.696	-6.599	5.133	0.1689
Diastole_4_MA	-3.677	3.192	-5.306	3.877	0.2664
Diastole_4_MAL	-5.561	3.286	-7.863	3.841	0.1272
Diastole_4_MIL	-3.705	3.513	-6.166	6.042	0.1603
Diastole_4_MI	-4.528	3.246	-1.844	2.844	0.0637
Diastole_4_MIS	-5.989	3.380	-8.846	4.484	0.0735
<b>Diastole_5_MAS</b>	<b>-2,972</b>	<b>2,572</b>	<b>-5,837</b>	<b>5,576</b>	<b>0,0419</b>
Diastole_5_MA	-2.764	2.726	-4.580	3.931	0.1624
Diastole_5_MAL	-4.366	3.026	-6.557	3.820	0.1199
Diastole_5_MIL	-2.444	3.297	-4.889	6.450	0.1540
Diastole_5_MI	-3.335	3.128	-2.858	2.132	0.7214
Diastole_5_MIS	-4.773	3.194	-7.195	4.656	0.1138
<b>Diastole_6_MAS</b>	<b>0,005</b>	<b>2,143</b>	<b>-2,987</b>	<b>6,398</b>	<b>0,0290</b>
<b>Diastole_6_MA</b>	<b>-0,478</b>	<b>2,339</b>	<b>-2,715</b>	<b>2,749</b>	<b>0,0398</b>
Diastole_6_MAL	-1.509	3.226	-3.898	3.976	0.1105
<b>Diastole_6_MIL</b>	<b>0,200</b>	<b>3,293</b>	<b>-3,376</b>	<b>6,134</b>	<b>0,0364</b>
Diastole_6_MI	-1.264	2.988	-0.743	2.261	0.6856
Diastole_6_MIS	-1.721	3.270	-4.443	4.608	0.0814

Tabella 4. Indici di strain circumferenziale.

Legenda: MAS, medio antero settale; MA, medio anteriore; MAL, medio antero laterale; MIL, medio infero laterale; MI medio inferiore; MIS, medio infero settale.

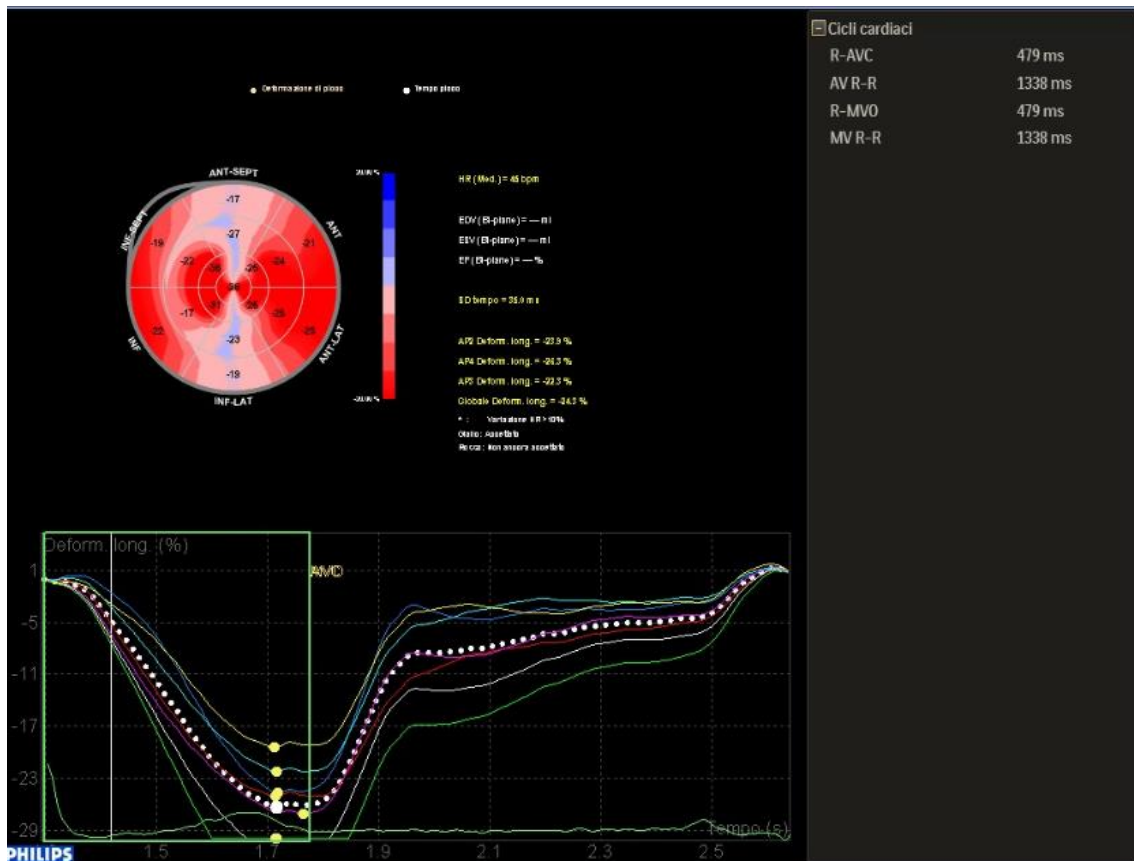


Figura 21. Strain longitudinale: “bull eye” di paziente con J Wave Syndrome. Paziente con buona funzione ventricolare sinistra e normocinesia dei segmenti miocardici all’ecocardiogramma 2D; all’analisi strain: in alto rappresentazione colorimetrica con zone di minor contrattilità (rosa pallido) e zone di contrazione “non in fase”(discinesia, azzurro/blu); in basso rappresentazione grafica sotto forma di curve sistole-diastoliche regionali e di una curva tratteggiata in bianco, che indica il valore medio di strain/strain rate della singola sezione, che evidenziano una dispersione sia spaziale che temporale fra i vari segmenti sia in sistole che in diastole.

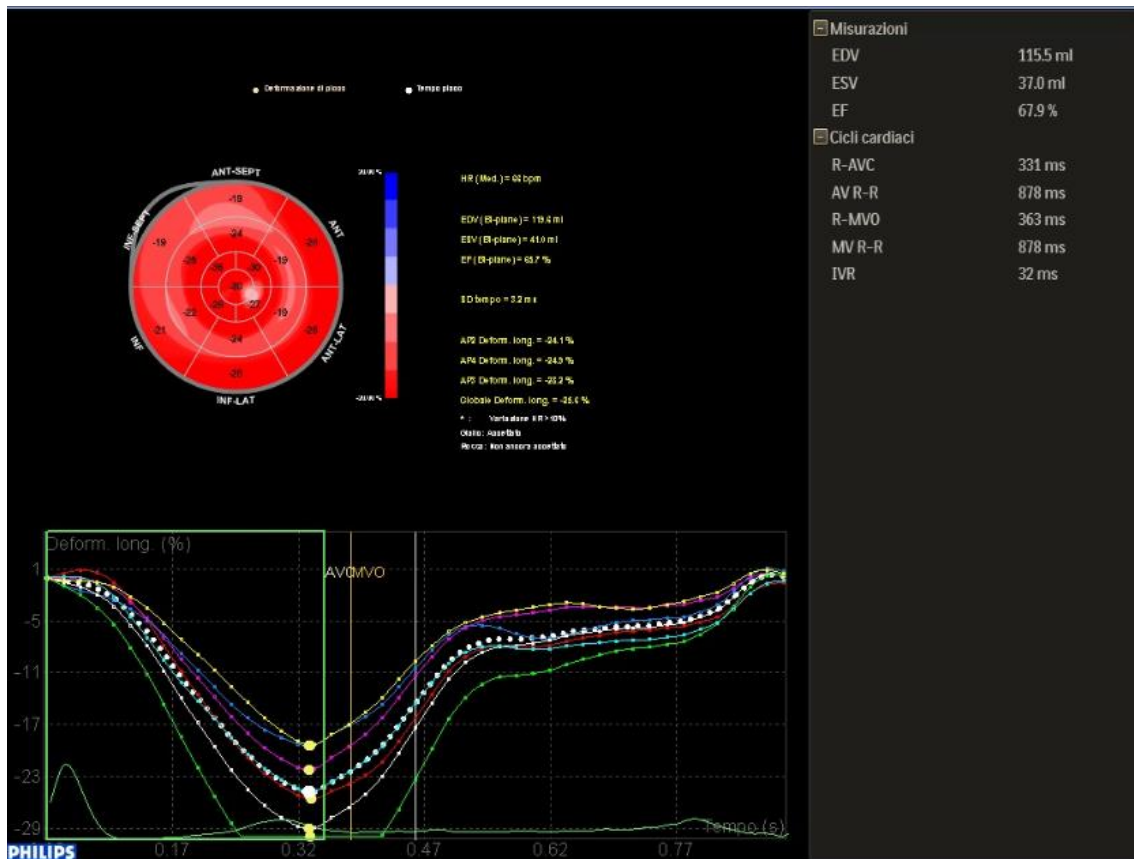
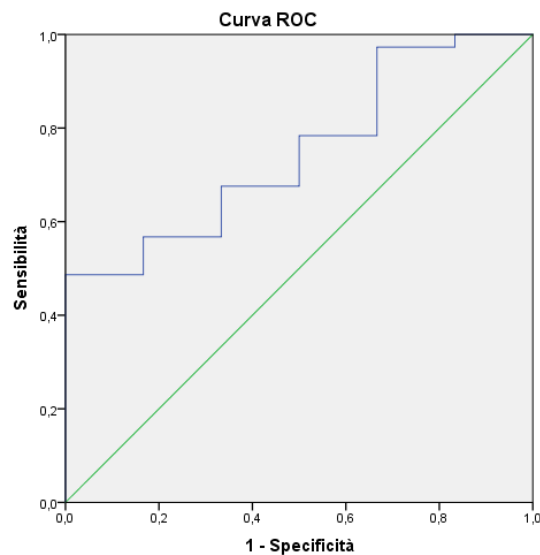


Figura 22. Strain longitudinale: “bull eye” di paziente senza VA. Paziente con buona funzione ventricolare sinistra e normocinesia dei segmenti miocardici all’ecocardiogramma 2D; all’analisi strain: in alto rappresentazione colorimetrica in cui si nota una più omogenea contrattilità (rosso intenso indica una buona contrazione sistolica); in basso rappresentazione grafica che evidenzia una più omogenea contrattilità sia in sistole che in diastole.

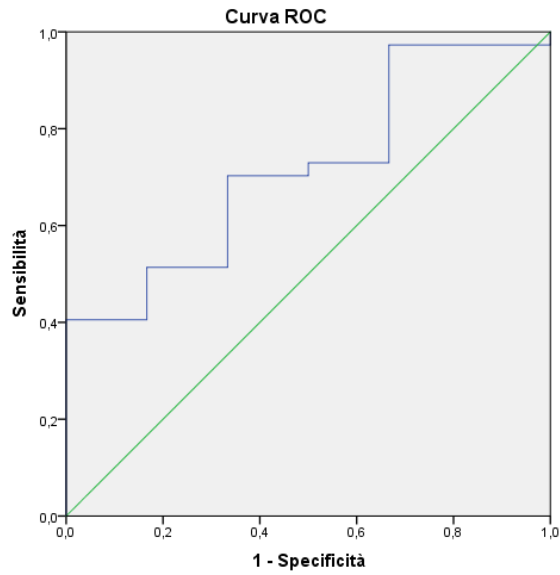


Le curve ROC riguardo lo strain circumferenziale MA al sesto tempo di diastole [Grafico 1], lo strain circumferenziale MIL al sesto tempo di diastole [Grafico 2], lo strain radiale MAL al quarto tempo diastolico [Grafico 3], lo strain radiale MA al quinto tempo di diastole [grafico 4], lo strain radiale MA al sesto tempo di diastole [grafico 5] e lo strain radiale MAL al sesto tempo di diastole [grafico 6] ci mostrano uno o due valori per ogni indice ecocardiografico che noi proponiamo come cut off ottimali per predire aritmie ventricolari con determinate specificità e sensibilità come riportato nei grafici 1-6.



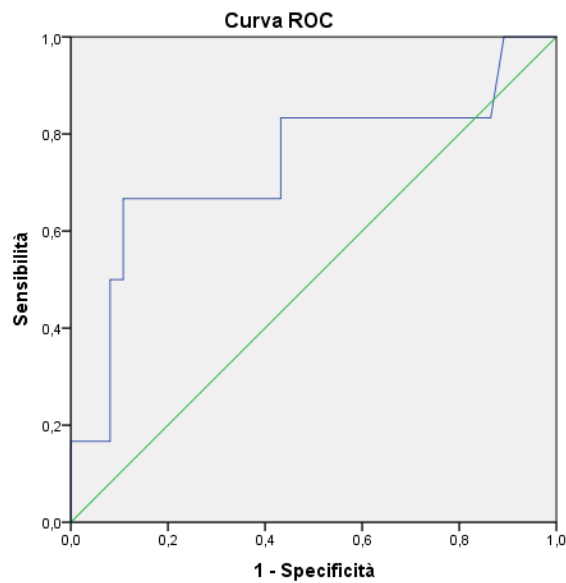
<u>Valore di cut-off proposto</u>	<u>SENS</u>	<u>SPEC</u>
-0,85650	67,6%	67,6%

Grafico 1. Curva ROC di Strain Circumferenziale MA al 6<sup>o</sup> tempo diastolico.



<u>Valore di cut-off proposto</u>	<u>SENS</u>	<u>SPEC</u>
-0,42200	70,3%	67,6%

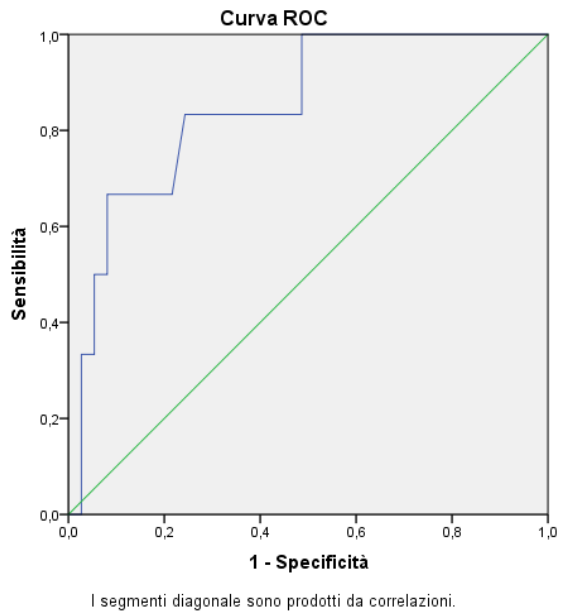
Grafico 2. Curva ROC di Strain circumferenziale MIL al 6<sup>o</sup> tempo diastolico.



I segmenti diagonale sono prodotti da correlazioni.

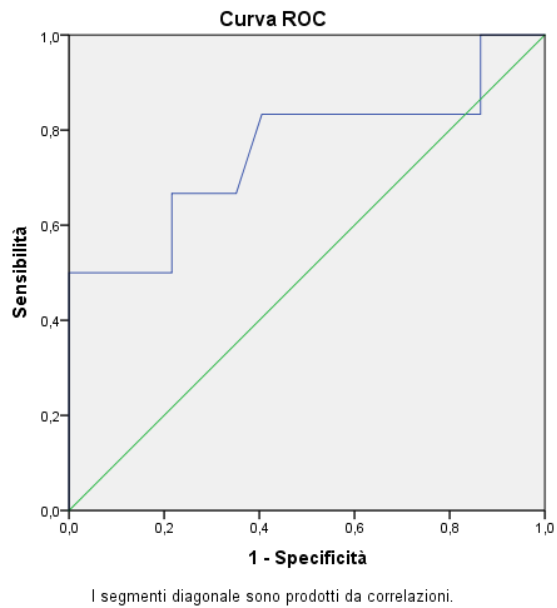
<u>Valori di cut-off proposti</u>	<u>SENS</u>	<u>SPEC</u>
-0,13850	66,7%	89,2%
-0,05850	83,3%	56,8%

Grafico 3. Curva ROC di Strain radiale MAL al 4<sup>o</sup> tempo diastolico.



<b>Valore di cut-off proposto</b>	<b>SENS</b>	<b>SPEC</b>
-0,10750	83,3%	75,7%

Grafico 4. Curva ROC di Strain radiale MA al 5<sup>o</sup> tempo diastolico.



<b>Valore di cut-off proposto</b>	<b>SENS</b>	<b>SPEC</b>
-0,01350	83,3%	59,5%

Grafico 5. Curva ROC di Strain radiale MA al 6<sup>o</sup> tempo diastolico.

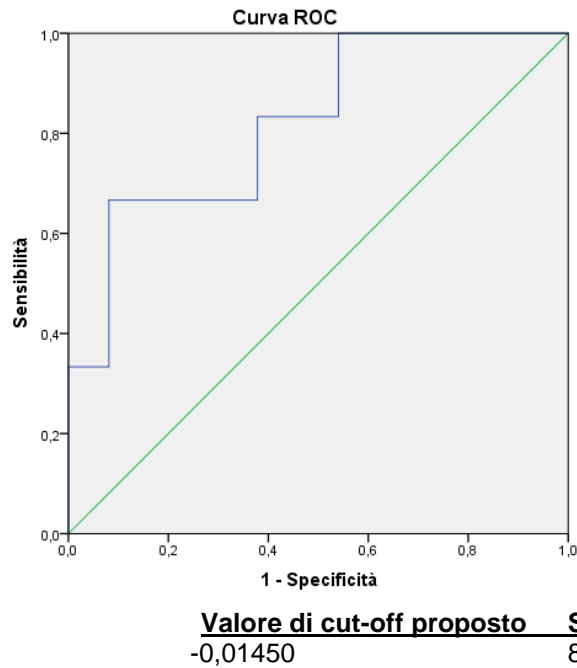


Grafico 6. Curva ROC di Strain radiale MAL al 6° tempo diastolico.

Del campione di pazienti presi in esame 30 erano stati arruolati tre anni fa e sono stati seguiti mediante follow-up clinico. A due anni dalla prima valutazione un paziente del gruppo con assenza di aritmie, con forte familiarità per morte cardiaca improvvisa a cui è stato impiantato defibrillatore sottocutaneo in prevenzione primaria, ha sviluppato aritmia maligna prontamente risolta dal defibrillatore, all'analisi strain di tale paziente si evidenziava una dispersione, in termini sia temporali che spaziali (globali e regionali), della deformazione miocardica. Dei nuovi pazienti arruolati che a tempo zero all'analisi strain hanno tale dispersione, uno ha sviluppato tachicardia ventricolare degenerata in fibrillazione ventricolare ad 1 mese dall'arruolamento.

## 5. Discussione

Con le attuali conoscenze, qualsiasi screening per la ripolarizzazione precoce in individui completamente asintomatici non è legittimato, ma in pazienti con fibrillazione ventricolare idiopatica o arresto cardiaco resuscitato, nei quali non c'è un'eziologia nota, la corretta diagnosi di un pattern da ripolarizzazione precoce ha la sua importanza clinica. Sfortunatamente l'identificazione di individui con pattern da ER ad alto rischio di aritmie ventricolari e morte improvvisa continua ad essere una sfida, giacché i vari fenotipi di ECG sono comuni nella popolazione generale, ma solo un piccolo gruppo di questi portatori soffre di eventi aritmici. La maggior parte degli studi condotti finora, atti alla stratificazione del rischio di ER maligna, si sono focalizzati su caratteristiche elettrocardiografiche.

Con il nostro studio abbiamo indagato la dispersione meccanica ed elettrica nelle varie fasi del ciclo cardiaco, alla ricerca di una possibile relazione fra tali componenti nel predire il rischio di aritmie maligne. I nostri dati hanno mostrato un ruolo nel predire la FV da parte della dispersione meccanica analizzata mediante 2D-speckle-tracking echocardiography. Nel dettaglio, tale dispersione meccanica significativa sembra concentrarsi nell'ultima parte della diastole, che notoriamente è la parte elettricamente più vulnerabile.

Abbiamo pertanto posto le basi per una discussione a favore dell'efficacia del 2D-speckle-tracking echocardiography, metodica non invasiva e facilmente riproducibile, nell'individuare portatori di pattern a rischio di aritmie ventricolari potenzialmente maligne.

Sebbene tali conclusioni siano incoraggianti, necessitiamo però di un campione più vasto per dare inizio ad un trial randomizzato su questa popolazione.

## 6. Bibliografia

1. Fernández-Lozano I; SEC Working Group for 2015 ESC Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and Prevention of Sudden Cardiac Death; Expert Reviewers for 2015 ESC Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and Prevention of Sudden Cardiac Death; SEC Guidelines Committee. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):94-101. Comments on the 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Feb;17(2):108-70.
3. Pepine CJ, Morganroth J, McDonald JT, Gottlieb SO. Sudden death during ambulatory electrocardiographic monitoring. *Am J Cardiol* 1991; 68: 785-8.
4. Gould PA, Khran AD, for the Canadian Heart Rhythm Society Working Group on Device Advisories. Complications associated with implantable cardioverter-defibrillator replacement in response to device advisories. *JAMA* 2006; 295: 1907-11.
5. European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G,

- Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death).
6. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi p, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000 Jun 15;342(24):1778-85.
  7. Tamburro P, Wilber D. Sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1992;124:1035–1045.
  8. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Varini SD, Soifer S, Corrado G, Dubner S, Scapin O, Perrone SV, GESICA-GEMA Investigators. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure: Independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation.* 1996;94:3198–3203.
  9. Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, Sra J, Jazayeri M, Akhtar M. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. *J CardiovascElectrophysiol.* 1993;4:253–262.
  10. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med.* 1998;339:364–369.

11. Boudoulas H, Schaal SF, Stang JM, Fontana ME, Kolibash AJ, Wooley CF. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. *Int J Cardiol* 1990; 26: 37-44.
12. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61–7.
13. Martinez-Rubio A, Schwammenthal Y, Schwammenthal E, et al. Patients with valvular heart disease presenting with sustained ventricular tachyarrhythmias or syncope: results of programmed ventricular stimulation and long-term follow-up. *Circulation* 1997; 96: 500-8.
14. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and STsegment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509-15.
15. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-6.
16. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. Long QT syndrome. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac electrophysiology. From cell to bedside*. 3rd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2000: 597-615.
17. Priori SG et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res*. 2005 Apr 15;96(7):800-7. Epub 2005 Mar 10.
18. Burke AP, Farb BA, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary heart disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276–1282.
19. Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation*. 1994;90:2877–2885
20. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999; 159: 585–92



21. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998;98:2334–51.
22. Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res*. 2004;95:754–63.
23. Jin H, Lyon AR, Akar FG. Arrhythmias mechanisms in the failing heart. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:1048–56.
24. Piccirillo G, Magrì D, Ogawa M, et al. Autonomic nervous system activity measured directly and QT interval variability in normal and pacing-induced tachycardia heart failure dogs. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(9):840–850
25. Ellison KE, Hafley GE, Hickey K, et al. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT) *Circulation* 2002;106:2694-2699
26. Timo H. Makikallio, Petra Barthel, Raphael Schneider, et all. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *European Heart Journal* (2005) 26 ,762–769
27. Pedretti RF. La stratificazione del rischio aritmico dopo infarto miocardico acuto. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 1123-37
28. 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.
29. Pedretti R, Etro 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.

30. Schmitt C, Schneider MAE, Zrenner B, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction: the role of programmed ventricular stimulation. *Circulation* 1997; 96: I-716
31. Daubert JP, Zareba W, Hall J, et al, for the MADIT II Study Investigators. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 98-107
32. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e385-e484.
33. 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.
34. Haugaa KH et al., Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Aug;6(8):841-50
35. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al: A randomized study of the prevention of sudden death in patient with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 341:1882-1890, 1999

36. Gold MR, Spencer W: T wave alternans for ventricular arrhythmia risk stratification. *Curr Opin Cardiol* 18:1-5, 2003
37. Stein PK: Assessing heart rate variability from real-world Holter reports. *Card Electrophysiol Rev* 6:239-244, 2002
38. Kribben A, Witzke O, Hillen U, et al. Nephrogenic Systemic Fibrosis Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1621-8
39. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, et al. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:436-441
40. Aljaroudi WA, Flamm SD, Saliba W, Wilkoff BL, Kwon D. Role of CMR imaging in risk stratification for sudden cardiac death. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;6(3):392-406.
41. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function . *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:630-3
42. Wesbey G.E, Higgins CB ,Mc Namara MT, et al. Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology* 1984;153:165-169
43. Roes S D, Kelle S, Kaandorp T A , et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100: 930-936
44. Tarantini G, Razzolini R, Cacciavillani L, et al. Influence of transmural, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2006;98:1033-1040.

45. Wagner A, Mahrholdt H, Holly T A, et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon mission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361:374-379.
46. Schmidt A, Azevedo C F, Cheng A, et al. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2007;115:2006-2014
47. Wharton JM, Coleman RE, Strauss HC. The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med.* 1992 Mar-Apr;2(2):65-71.
48. Kasama S, Toyama T, Kurabayashi M. Usefulness of Cardiac Sympathetic Nerve Imaging Using (123)Iodine-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Heart Failure. *Int Heart J.* 2016 Mar 22;57(2):140-4.
49. Sutherland GR, Hatle L. *Doppler Myocardial Imaging-A Text book.* Hasselt: BSWK 2006
50. Kuno Miyatake, Md, Facc, Masakazu Yamagishi, Md, Norio Tanaka, Bs, Masaaki Uematsu, Md, Nobuo Yamazaki, Ms, Yoshitake Mine, Ms, Akihiro Sano, Ms, Makoto Hirama, Phd New Method for Evaluating Left Ventricular Wall Motion by Color-Coded Tissue Doppler Imaging: In Vitro and In Vivo Studies *JACC Vol. 25, No. 3 717 March 1, 1995:717-24*
51. Stein PK: Assessing heart rate variability from real-world Holter reports. *Card Electrophysiol Rev* 6:239-244, 2002
52. Moss AJ, Zareba W, Jackson Hall W et al. (2002). Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *NEJM* 346 (12): 877–83.

53. Davies LC1, Francis DP, Ponikowski P, Piepoli MF, Coats AJ. Relation of heart rate and blood pressure turbulence following premature ventricular complexes to baroreflex sensitivity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 2001 Mar 15
54. Francis J1, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Jan;10(1):102-9.
55. Multicenter Postinfarctions Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331–36.
56. Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7: 549–58
57. Yan GX, Yan QH, Wang DQ, Cui CC. Electrocardiographic J wave and J wave syndromes. *Clin J Cardiac Arrhyth* 2004;8:360 –5.
58. Shinde R, Shinde S, Makhale C, et al. Occurrence of "J waves" in 12-lead ECG as a marker of acute ischemia and their cellular basis. *PACE* 2007;30:817–819.
59. Jastrzebski M, Kukla P. Ischemic J wave: novel risk marker for ventricular fibrillation? *Heart Rhythm* 2009;6:829–835.
60. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002;106:2004–2011.
61. Mehta SR, Eikelboom JW, Natarajan MK, et al. Impact of right ventricular involvement on mortality and morbidity in patients with inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:37–43.
62. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016 – 2023.
63. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299 –309.

64. Mehta M, Jain AC, Mehta A. Early repolarization. *Clin Cardiol* 1999;22:59–65.
65. Kambara H, Phillips J. Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RS-T segment elevation). *Am J Cardiol* 1976;38:157– 6.
66. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932–63
67. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle: the M cell. *Circ Res* 1991;68:1729–41.
68. Yan GX, Shimizu W, Antzelevitch C. The characteristics and distribution of M cells in arterially-perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation* 1998;98:1921–7.
69. Katritsis DG, Gersh BJ, Camm AJ. Early Repolarisation Syndrome - New Concepts. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2015 Dec;4(3):169-71.
70. Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, et al. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/K ATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:93– 8.
71. Antzelevitch C, Barajas-Martinez H. A gain-of-function I(K-ATP) mutation and its role in sudden cardiac death associated with J-wave syndromes. *Heart Rhythm.* 2010 Oct;7(10):1472-4.
72. Newton-Cheh C, Larson MG, Corey DC, et al. QT interval is a heritable quantitative trait with evidence of linkage to chromosome 3 in a genome-wide linkage analysis: The Framingham Heart Study. *Heart Rhythm* 2005;2:277.

73. Guo Q, Ren L, Chen X, Hou C, Chu J, Pu J, Zhang SA novel mutation in the SCN5A gene contributes to arrhythmogenic characteristics of early repolarization syndrome. *Int J Mol Med*. 2016 Mar;37(3):727-33.
74. Ajijola OA, Sun AY J The genetics of the J wave patterns. *Electrocardiol*. 2013 Sep-Oct;46(5):395-8.
75. Gourraud JB, Le Scouarnec S, Sacher F, Chatel S, Derval N, Portero V, Chavernac P, Sandoval JE, Mabo P, Redon R, Schott JJ, LeMarec H, Haissaguerre M, Probst V. Identification of large families in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 15;61(2):164-72.
76. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529–37.
77. Sinner MF, Reinhard W, Müller M, et al. Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010;7:e1000314.
78. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, et al. AHA/ACC/HRS recommendations and interpretation of the electrocardiogram. Part IV. The ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:982–91.
79. Wasserburger RH, Alt WJ. The normal RS-T segment elevation variant. *Am J Cardiol* 1961;8:184–92.
80. Watanabe H, Mariyama T, Koyama T, et al. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 2010;7:647–52.
81. Ghosh S, Cooper DH, Vijayakumar, et al. Early repolarization associated with sudden death: insights from non-invasive electrocardiographic imaging. *Heart Rhythm* 2010;7:534–7.

82. Derval N, Simpson CS, Birnie DH, Healey JS, Chauhan V, Champagne J, Gardner M, Sanatani S, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Ahmad K, Gollob MH, Haïssaguerre M, Klein GJ, Krahn AD Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER registry: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 9;58(7):722-8.
83. Surawicz B, Macfarlane PW. Inappropriate and confusing electrocardiographic terms: J-wave syndromes and early repolarization. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr 12;57(15):1584-6.
84. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart: Need for definition and standardized clinical evaluation: Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. *Circulation* 1997; 95:265 – 272.
85. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, Aro AL, Luttinen S, Kerola T, Sager SJ, Rissanen HA, Myerburg RJ, Reunanen A, Huikuri HV. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011;123:2666–2673
86. M. Juhani Junttila, Solomon J. Sager<sup>1</sup>, Jani T. Tikkanen, Olli Anttonen, Heikki V. Huikuri, and Robert J. Myerburg Clinical significance of variants of J-points and J-waves: early repolarization patterns and risk *European Heart Journal* (2012) 33, 2639–2644.
87. Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, Oikarinen L, Pietila A, Harald K, Peloso GM, Merchant FM, Jula A, Vaˆaˆnaˆnen H, Hwang S-J, O’Donnell CJ, Salomaa V, Newton-Cheh C, Huikuri HV. The early repolarization pattern in the general population: clinical correlates and heritability. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2284–2289.



88. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex hormone and gender difference—role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:415–421.
89. Junttila MJ, Tikkanen JT, Porthan K, Oikarinen L, Jula A, Kenttä T, Salomaa V, Huikuri HV. Relationship between testosterone level and early repolarization on 12-lead electrocardiograms in men. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1633-4.
90. Noseworthy PA, Baggish AL. The prevalence and clinical significance of J wave patterns in athletes. *J Electrocardiol*. 2013 Sep-Oct;46(5):424-6.
91. Tikkanen JT, Huikuri HV. Characteristics of "malignant" vs. "benign" electrocardiographic patterns of early repolarization. *J Electrocardiol*. 2015 May-Jun;48(3):390-4.
92. Roten L, Derval N, Maury P, Mahida S, Pascale P, Leenhardt A, Jesel L, Deisenhofer I, Kautzner J, Probst V, Rollin A, Ruidavets JB, Ferrières J, Sacher F, Heg D, Scherr D, Komatsu Y, Daly M, Denis A, Shah A, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M. Benign vs malignant inferolateral early repolarization: Focus on the T wave. *Heart Rhythm*. 2016 Apr;13(4):894-902.
93. Mahida S, Derval N, Sacher F, Leenhardt A, Deisenhofer I, Babuty D, Schläpfer J, de Roy L, Frank R, Yli-Mayry S, Mabo P, Rostock T, Nogami A, Pasquier JL, de Chillou C, Kautzner J, Jesel L, Maury P, Berte B, Yamashita S, Roten L, Lim HS, Denis A, Bordachar P, Ritter P, Probst V, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M. Role of electrophysiological studies in predicting risk of ventricular arrhythmia in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jan 20;65(2):151-9.
94. Van der Heyden MA, Wijnhoven TJ, Opthof T. Molecular aspects of adrenergic modulation of cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Cardiovasc Res* 2005;65:28–39.

95. Van der Heyden MA, Wijnhoven TJ, Opthof T. Molecular aspects of adrenergic modulation of the transient outward current. *Cardiovasc Res* 2006;71:430–442.
96. Boyett MR. Effect of rate-dependent changes in the transient outward current on the action potential in sheep Purkinje fibres. *J Physiol* 1981;319:23– 41.
97. Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, et al. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 612 – 619.
98. Talib AK, Sato N, Myojo T, Sugiyama E, Nakagawa N, Sakamoto N, Tanabe Y, Fujino T, Takeuchi T, Akasaka K, Matsuhashi H, Saijo Y, Kawamura Y, Doi A, Hasebe N. Insight into specific pro-arrhythmic triggers in Brugada and early repolarization syndromes: results of long-term follow-up. *Heart Vessels*. 2016 Mar 11.
99. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 15;20(6):1391-6.
100. Martini B, Nava A, Thiene G et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989;118: 1203-1209.
101. Proclemer A, Facchin D, Feruglio A et al. Fibrillazione ventricolare recidivante, blocco di branca destra, persistente sopraslivellamento del tratto ST in V1-V3: una nuova sindrome aritmica? *G Ital Cardiol* 1993; 23: 1211-1218.
102. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659–670.

103. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int J Cardiol* 2013;168:3027–3029.
104. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jan;33(1):5-15.
105. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Feb;12(2):268-72.
106. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 May;14(5):455-7.
107. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003 Dec 23;108(25):3092-6. Epub 2003 Nov 17.
108. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1342-7.
109. Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, Nagahara D, Hyakukoku M, Ohtomo T, Satoh S, Nishimiya T, Shimamoto K. Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. *Heart* 2001;86:161–166.

110. Viskin S, Fish R, Eldar M, Zeltser D, Lesh MD, Glick A, Belhassen B. Prevalence of the Brugada sign in idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls. *Heart* 2000;84:31–36.
111. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, Spehl S, Borggrefe M, Wolpert C. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006;27:2544–2552.
112. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061–1070.
113. Amin AS, de Groot EA, Ruijter JM, Wilde AA, Tan HL. Exercise-induced ECG changes in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:531–539.
114. Maeda S, Takahashi Y, Nogami A, Yamauchi Y, Osaka Y, Shirai Y, Ihara K, Yokoyama Y, Suzuki M, Okishige K, Nishizaki M, Hirao K Seasonal, weekly, and circadian distribution of ventricular fibrillation in patients with J-wave syndrome from the J-PREVENT registry. *J Arrhythm.* 2015 Oct;31(5):268-73.
115. Roten L, Derval N, Sacher F, Pascale P, Wilton SB, Scherr D, Shah A, Pedersen ME, Jadidi AS, Miyazaki S, Knecht S, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M. Ajmaline attenuates electrocardiogram characteristics of inferolateral early repolarization. *Heart Rhythm.* 2012 Feb;9(2):232-9.
116. Roten L, Derval N, Sacher F, Pascale P, Scherr D, Komatsu Y, Ramoul K, Daly M, Denis A, Shah AJ, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M. Heterogeneous response of J-wave syndromes to beta-adrenergic stimulation. *Heart Rhythm.* 2012 Dec;9(12):1970-6.