

# Značenje alternansa T vala u kardiološkoj dijagnostici

---

Štajminger, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:952344>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Štajminger**

**ZNAČENJE ALTERNANSA T VALA U  
KARDIOLOŠKOJ DIJAGNOSTICI**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je pod vodstvom doc.dr.sc. Mislava Puljevića na Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb i Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu te je predan na ocjenjivanje u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU:**

**ABCD - “*The Alternans Before Cardioverter Defibrillator*” (eng.)**

**AF - atrijska fibrilacija**

**AHA - “*American Heart Association*” (eng.)**

**AP - akcijski potencijal**

**ARVS - aritmogena kardiomiopatija desne klijetke**

**AVD - automatski vanjski defibrilator**

**AŽS - autonomni živčani sustav**

**BPM - otkucaji u minuti**

**CAD - bolest koronarnih arterija**

**CARISMA - “*the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction Study*” (eng.)**

**[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> - unutarstanična koncentracija kalcija**

**EKG - elektrokardiografija**

**EPS - elektrofiziološka istraživanja**

**FFT - “*Fast Fourier Transform*” (eng.)**

**HCM - hipertrofična kardiomiopatija**

**HMP - hitna medicinska pomoć**

**ICD - “*implantable cardioverter defibrillator*” (eng.)**

**ISS - iznenadna srčana smrt**

**ISZ - iznenadni srčani zastoj**

**KPR - kardiopulmonalna reanimacija**

**KSZ - kronično srčano zatajenje**

**LLTS - “*low-level tragus stimulation*” (eng.)**

**LVEF - ejekcijska frakcija lijevog ventrikula**

**MACAS - “*Marburg Cardiomyopathy Study*” (eng.)**

**MASTER** - "*Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients study*" (eng.)

**MEMS** - mikro-elektromehanički sustavi

**MI** - infarkt miokarda

**MP** - membranski potencijal

**MTWA** - mikrovoltažne T-valne alternacije

**NCAA** - "*National Collegiate Athletic Association*" (eng.)

**NSVT** - nepostojana ventrikularna tahikardija

**OSA** - opstruktivna apneja u spavanju

**PEA** - "*pulseless electrical activity*" (eng.)

**PTI** - "*preterm infants*" (eng.)

**RA** - repolarizacijski alternans

**REFINE** - "*Risk Estimation Following Infarction—Noninvasive Evaluation*" (eng.)

**SCD** - stimulacija spinalne moždine

**SCD-HeFT** - "*Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial*" (eng.)

**SIDS** - sindrom iznenadne dojenačke smrti

**TAP** - trajanje akcijskog potencijala

**TENS** - "*transcutaneous electrical nerve stimulation*" (eng.)

**TWA** - alternans T vala

**VNS** - stimulacija nervusa vagusa

**VF** - ventrikulska fibrilacija

**VT** - ventrikulska tahikardija

**VTE** - ventrikularne tahiaritmijske epizode

**WHO** - "*World Health Organization*" (eng.)

**QTcD** - korigirana QT disperzija

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. IZNENADNA SRČANA SMRT / IZNENADNI SRČANI ZASTOJ.....	2
2. 1. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
2. 2. ETIOLOGIJA .....	2
2. 3. PATOFIZIOLOGIJA .....	3
2. 4. LIJEČENJE .....	3
2.5. KATEGORIJE OD POSEBNOG INTERESA .....	4
2. 5. 1. SPORTAŠI .....	4
2. 5. 2. SINDROM IZNENADNE DOJENAČKE SMRTI .....	6
3. ALTERNANS T VALA .....	7
3. 1. PATOFIZIOLOŠKA PODLOGA .....	9
3. 2. FAKTORI MODULACIJE TWA .....	11
3. 3. METODE PROCJENJIVANJA MTWA.....	13
3. 4. PREDIKTIVNA VRIJEDNOST .....	14
3. 4. 1. U PACIJENATA S UGRAĐENIM ICD.....	17
3. 4. 2. U PACIJENATA BEZ UGRAĐENOG ICD.....	18
3. 5. KLINIČKA PRIMJENA TWA.....	20
3.6. POTENCIJALNI NEPATOLOŠKI ZNAČAJ TWA .....	21
3. 6. 1. OSA pacijenti.....	21
3. 6. 2. TWA NEDONOŠČADI I SINDROM IZNENADNE SMRTI DOJENČETA.....	21
4. PRIMJENA IMPLANTABILNIH KARDIOVERTER - DEFIBRILATORA .....	23
5. ZAKLJUČAK.....	24

LITERATURA

ZAHVALE

ŽIVOTOPIS

# Sažetak

**Naslov rada: Značenje alternansa T vala u kardiološkoj dijagnostici**  
**Autor rada: Kristina Štajminger**

**Ključne riječi: alternans T valova, kardiomiopatija, iznenadna srčana smrt, elektrokardiogram, implantabilni kardioverter defibrilator**

Alternans T vala (TWA) u elektrokardiografiji predstavlja fenomen oscilacije oblika i/ili amplitude T vala od jednog do drugog srčanog otkucaja, a njegov nastanak objašnjava se pomoću dviju potencijalnih hipoteza. Prva govori o restituciji trajanja akcijskog potencijala, a druga o restituciji kalcija. TWA pokazuje ovisnost o frekvenciji, temperaturi, cirkadijanim varijacijama, ali i aktivaciji autonomnog živčanog sustava (AŽS). Moguće je utjecati na amplitudu i spriječiti TWA farmakološkim opcijama ili vanjskim mehaničkim djelovanjem pomoću transkutane električne stimulacije nervusa vagusa (TENS), stimulacije leđne moždine ili isporukom ICD šoka. Brojne su elektrofiziološke studije pokazale da je repolarizacijski alternans važan pokazatelj srčane električne nestabilnosti, a time i podložnosti razvoju ventrikularnim tahiaritmijama (VTE) i iznenadnoj srčanoj smrti (ISS). Pravovremena detekcija porasta TWA iz površinskih ili intrakardijalnih EKG otvara mogućnosti za razvoj novih metoda upozorenja i prestanka aritmija isporukom električnih impulsa ili farmakoloških supstanci putem mikro-elektromehaničkih sustava (MEMS) kako bi se spriječila potencijalna ISS. Radi se o smrti nastaloj zbog kardiovaskularnog uzroka koja je nastupila unutar jednog sata od pojave simptoma. Bolest koronarnih arterija najčešći je uzrok ISS, a odgovorna je za čak 80% svih slučajeva. U odraslih pacijenata sa strukturalnom bolešću srca, pozitivan MTWA prilikom vježbanja niskog intenziteta pokazao se kao efikasan marker podložnosti nastanku ventrikularnih aritmija. Pritom je Fast Fourier Transform (FFT) najšire upotrebljavana spektralna metoda za njegovu procjenu. Prognostička korist od TWA najveća je u pacijenata s ishemijskom bolesti srca, nakon MI i neishemijske kardiomiopatije, osobito pri procjeni i razmatranju podobnosti kandidata za ICD. Multifaktorijski model temeljen na strategiji istodobnog korištenja više markera različitih aspekata elektroanatomskog supstrata (CAD, LVEF i MTWA) pruža značajno preciznije predviđanje rizika za ISS, stoga čini dobar izbor pri racionalnoj, financijski isplativoj odluci o ugradnji ICD, te onoj s najmanje komplikacija za pacijente.

# Summary

**Title: The significance of T-wave alternans in cardiac diagnostics**

**Author: Kristina Štajminger**

**Key words: T-wave alternans, cardiomyopathy, sudden cardiac death, electrocardiogram, implantable cardioverter defibrillator**

In electrocardiography, T wave alternans (TWA) represents the phenomenon of oscillation of the shape and/or amplitude of the T wave from one heart beat to the next, and its origin is explained by two potential hypotheses. The first one talks about restitution of action potential duration, and the second one about calcium restitution. TWA shows dependence on frequency, temperature, circadian variations, but also activation of the autonomic nervous system (ANS). It is possible to influence the amplitude and prevent TWA with pharmacologic options or external mechanical action using transcutaneous electrical vagus nerve stimulation (TENS), spinal cord stimulation, or ICD shock delivery. Numerous electrophysiological studies have shown that repolarization alternans is an important indicator of cardiac electrical instability, and thus susceptibility to the development of ventricular tachyarrhythmia episodes (VTE) and sudden cardiac death (SCD). Timely detection of increased TWA from surface or intracardiac ECGs opens opportunities to develop new methods of warning and terminating arrhythmias by delivering electrical impulses or pharmacological substances via micro-electromechanical systems (MEMS) to prevent potential SCD. It is a death due to a cardiovascular cause that occurred within one hour of the onset of symptoms. Coronary artery disease is the most common cause of SCD, and is responsible for as many as 80% of all cases. In adult patients with structural heart disease, a positive MTWA during low-intensity exercise proved to be an effective marker of susceptibility to ventricular arrhythmias. The Fast Fourier Transform (FFT) is the most widely used spectral method for its evaluation. The prognostic utility of TWA is greatest in patients with ischemic heart disease, post-MI and non-ischemic cardiomyopathy, particularly when assessing and considering ICD candidates. A multifactorial model based on the strategy of simultaneously using multiple markers of different aspects of the electroanatomical substrate (CAD, LVEF and MTWA) provides a significantly more accurate risk prediction for SCD, therefore it makes a good choice for a rational, financially profitable decision to implant an ICD, and the one with the least complications for patients.



# 1. UVOD

Alternans u elektrokardiografiji predstavlja fenomen oscilacije oblika valova od jednog do drugog srčanog otkucaja, a po prvi put je opisan 1908. godine (1,2). Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, brojne su elektrofiziološke studije pokazale da je alternans važan pokazatelj srčane električne nestabilnosti, a time i podložnosti razvoju ventrikularnih tahiaritmijskih epizoda (VTE) i iznenadne srčane smrti (ISS) (3). Upravo su VTE i ISS važan javnozdravstveni problem na koje otpada 20% ukupnih uzroka smrti (4). Prisutnost mikrovoltaznih alternacija morfologije T vala (MTWA) prilikom vježbanja niskog intenziteta pokazala se kao efikasan marker podložnosti pacijenata sa strukturalnom bolešću srca nastanku ventrikularnih aritmija i postala koristan alat za stratifikaciju rizika od ISS u različitim populacijama (5). Neke studije (6–13) pokazale su da pacijenti s negativnim MTWA testom imaju iznimno nizak rizik od ISS, što ukazuje na prvenstveno negativnu prediktivnu vrijednost ovog neinvazivnog predskazatelja rizika. Međutim, zabilježeni su proturječni rezultati (14–16) Multifaktorijalni model temeljen na strategiji istodobnog korištenja više markera različitih aspekata elektroanatomskog supstrata kao što su prisutnost koronarne arterijske bolesti, ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (LVEF) i status MTWA pruža značajno preciznije predviđanje rizika za ISS od LVEF-a kao jedinog markera rizika. (17–19) Naročito se korisnim za poboljšanje algoritama liječenja pokazao implantabilni kardioverter-defibrilator (ICD) (20). Posljednjih godina postignut je impresivan napredak u prevenciji ISS uzrokovane ventrikularnim tahiaritmijama ponajviše razvojem ICD-a koji je omogućio učinkovit i personaliziran preventivni tretman za pacijente za koje se zna da su pod visokim rizikom od ISS (17–19). Terapija ICD-om je skupa i nosi određen rizik od komplikacija za pacijenta. Korištenje metoda detekcije alternansa T vala značajno bi mogao smanjiti broj nepotrebno ugrađivanih ICD-a i tako smanjiti i broj komplikacija koje se uz njega vežu. Daljnje potencijalne mogućnosti korištenja ovih alata uključuju ugrađivanje mehanizama prepoznavanja alternansa na mikrovoltaznoj razini i stoga precizniji rad ICD uređaja.

## **2. IZNENADNA SRČANA SMRT / IZNENADNI SRČANI ZASTOJ**

Iznenadna srčana smrt (ISS) podrazumijeva smrt nastalu zbog kardiovaskularnog uzroka, te njeno nastupanje unutar jednog sata od pojave simptoma.

Iznenadni srčani zastoj (ISZ) događa se kada srce prestane kucati ili ne kuca dovoljno da bi održavalo adekvatnu perfuziju tkiva. (21)

### **2. 1. EPIDEMIOLOGIJA**

Učestalost ISS otprilike je podjednaka u razvijenim zemljama zapadnog svijeta i iznosi od 0,04 do 0,1 %. Prosječna dob u kojoj nastupa je između 66 i 68 godina. Iako rijetka, vodeći je uzrok netraumatske smrti među mladim sportašima te se zbog posebnog epidemiološkog značaja (kao i iznenadna dojenačka smrt) promatra kao zasebna kategorija. Gledajući prema spolu, muškarci imaju općenito veću vjerojatnost da će stradati od ISS od žena. Osim toga, ISS pokazuje cirkadijanu distribuciju pa do nje najčešće dolazi između 6 ujutro i podneva, a od svih dana u tjednu najčešće se radi o ponedjeljku (22). Nakon infarkta miokarda (MI), rizik od iznenadne srčane smrti najveći je tijekom prvih mjeseci zbog fatalnih tahiaritmija, ponovnog MI ili rupture miokarda (23).

### **2. 2. ETIOLOGIJA**

Bolest koronarnih arterija najčešći je uzrok ISS, a odgovorna je za čak 80% svih slučajeva. Od preostalih uzroka najznačajnije su kardiomiopatije i genetske kanalopatije. Najčešći uzroci neishemijske ISS su kardiomiopatija povezana s pretilošću, alkoholizmom i fibrozom. U bolesnika mlađih od 35 godina najčešći uzrok ISS je maligna aritmija, obično u kontekstu strukturno normalnog srca. U bolesnika od rođenja do 13 godina primarni uzrok je urođena abnormalnost. U dobi od 14 do 24 godine uzrok se najčešće pripisuje hipertrofičnoj kardiomiopatiji (HCM), aritmogenoj kardiomiopatiji desne klijetke (ARVC), kongenitalnim koronarnim anomalijama,

genetskim kanalopatijama, miokarditisu, Wolff-Parkinson-Whiteovom sindromu i Marfanovu sindromu.

## **2. 3. PATOFIZIOLOGIJA**

Otpriblike 50% pacijenata koji preminu od ISS inicijalno ima asistoliju, a 19% do 23% ima PEA-u kao prvi prepoznatljivi ritam. (23)U početku se smatralo da su ventrikularna fibrilacija (VF) i ventrikularna tahikardija (VT) najčešći uzroci ISS izvan bolnice, no novija istraživanja to su opovrgnula.

Točan mehanizam koji dovodi do ISS još nije u potpunosti razjašnjen. Mnogi faktori, urođeni ili stečeni, bilo da se radi o strukturalnim ili funkcionalnim, doprinose povećanom rizikom od ISS, ali ne ukazuju kad je rizik od toga veći. Upravo se zbog toga traga za dijagnostičkim sredstvima i markerima koji bi izdvojili one pacijente koji su pod povećanim rizikom od ISS s ciljem prevencije pravovremenom ugradnjom ICD-a.

## **2. 4. LIJEČENJE**

Liječenje ISZ trebalo bi započeti odmah. Masaža srca i što ranija primjena šoka ukoliko je potreban, najvažniji su čimbenici u preživljenju osoba kod kojih nastupi ISS. Upravo se iz tog razloga širom svijeta provode edukacije laika o osnovama kardiopulmonalne reanimacije (KPR) i primjeni automatskog vanjskog defibrilatora (AVD), no različitim intenzitetom i učinkom. Potrebno je bez odgađanja pozvati hitnu medicinsku pomoć (HMP) koja će nastaviti KPR i primijeniti određene farmakološke opcije te pokušati otkloniti reverzibilne uzroke iznenadnog srčanog aresta. Ukoliko pacijent preživi izvanbolnički ISZ, dugotrajno liječenje usmjereno je na podležeći uzrok, bilo medikamentoznom terapijom ili sekundarnom prevencijom ICD uređajima.

## 2.5. KATEGORIJE OD POSEBNOG INTERESA

Od posebnog interesa unutar skupine ljudi stradalih od ISS nalaze se sportaši i dojenčad.

### 2. 5. 1. SPORTAŠI

Gledajući epidemiološke značajke, čak 3 do 5 puta veću incidenciju ISS pokazuju muški sportaši (24,25), a prema podacima *The National Collegiate Athletic Association* (NCAA) crnci sportaši u većem su riziku od ISS u odnosu na bijelce (omjer stope incidencije 3,2 u odnosu na bijelce sportaše) (22) Po pojedinačnim sportovima posebno se izdvajaju košarkaši (naročito oni koji igraju na profesionalnoj razini) (26) pa tako muški košarkaši NCAA divizije imaju učestalost iznenadne smrti 1:5200 (22)

Fizički napori sportskih aktivnosti i treninga sportaša predstavljaju 2,4 do 4,5 puta veći rizik od ISS u odnosu na nesportaše i rekreativce (27–29). Procjenjuje se da u općoj populaciji učestalost iznenadne smrti povezana sa sportom iz bilo kojeg razloga iznosi 0,5 do 2,1 na 100 000 pojedinaca godišnje. Taj je broj drastično veći u elitnih sportaša s incidencijom od 1:8 na 253 pojedinaca godišnje prema NCAA (22)

Premda se čini da sportska aktivnost povećava relativni rizik od ISS, ona je ipak relativno rijetka pojava u sportaša, a apsolutni broj slučajeva veći je u populaciji koja se ne bavi sportom. Kako bi to dokazali, znanstvenici uključeni u *Oregon Sudden Unexpected Death Study* pratili su tijekom 10-godišnjeg razdoblja 1184 slučajeva ISS nepovezanih sa sportom u usporedbi sa 63 slučaja povezana sa sportom, a uzimali su u razmatranje pacijente u dobi od 35 do 65 godina (30). Zaključak studije bio je da će apsolutni broj slučajeva ISS koji se mogu pripisati sportskoj aktivnosti biti relativno malen kada se uspoređi s onim u općoj populaciji u kojoj je rizik od kardiovaskularnih bolesti općenito veći (31).

Unatoč tome, radi se o tragičnim događajima jer pogađaju naizgled najzdraviju, ali i po dobi mladu populaciju. Zbog toga se mnogo radi na identifikaciji sportaša pod rizikom i strategijama primarne i sekundarne prevencije i liječenja. *American Heart Association* (AHA) objavila je smjernice za probir prije sudjelovanja sportaša u natjecanjima koji se sastoji od anamneze u 14 točaka i fizičkog pregleda (32) *Monografija o tjelesnoj procjeni prije sudjelovanja*, 4. izdanje (PPE-4), zajednički je projekt 6 medicinskih

organizacija čiji su članovi blisko uključeni u procjene prije sudjelovanja u sportskim aktivnostima (32). U probiru se osim anamneze i statusa koristi EKG te po potrebi ostale metode kardiološke dijagnostike.

Obradom se utvrđuju potencijalni rizični faktori i uzroci ISS, a prema statistici kardiovaskularna su stanja češći uzroci smrti u sportaša nego nekardiovaskularna stanja. Pritom se kao najčešći izdvajaju hipertrofična kardiomiopatija i kongenitalne anomalije koronarnih arterija (24). Srčane abnormalnosti koje nose rizik od ISS kod sportaša  $\leq 35$  godina najčešće se dijele u 3 kategorije: električne, stečene i strukturne srčane abnormalnosti. Većinom se radi o nasljednim srčanim poremećajima koji ne rade probleme u mirovanju, ali mogu stvoriti predispoziciju sportaša za ISS primarno razvojem ventrikularnih aritmija (25).

Unatoč okvirnom predočenom pristupu, zbog različitih potreba između sportova (pa čak i unutar istog sporta, ali na različitim pozicijama), kao i različitih predispozicija sportaša, neophodan je individualni pristup svakom sportašu (31).

## 2. 5. 2. SINDROM IZNENADNE DOJENAČKE SMRTI

Sindrom iznenadne smrti dojenčadi (SIDS) podrazumijeva iznenadnu smrt naizgled zdravog dojenčeta, mlađeg od godinu dana, koja se ne može objasniti obdukcijom, pregledom mjesta smrti ni poznavanjem kliničke povijesti djeteta (33–35).

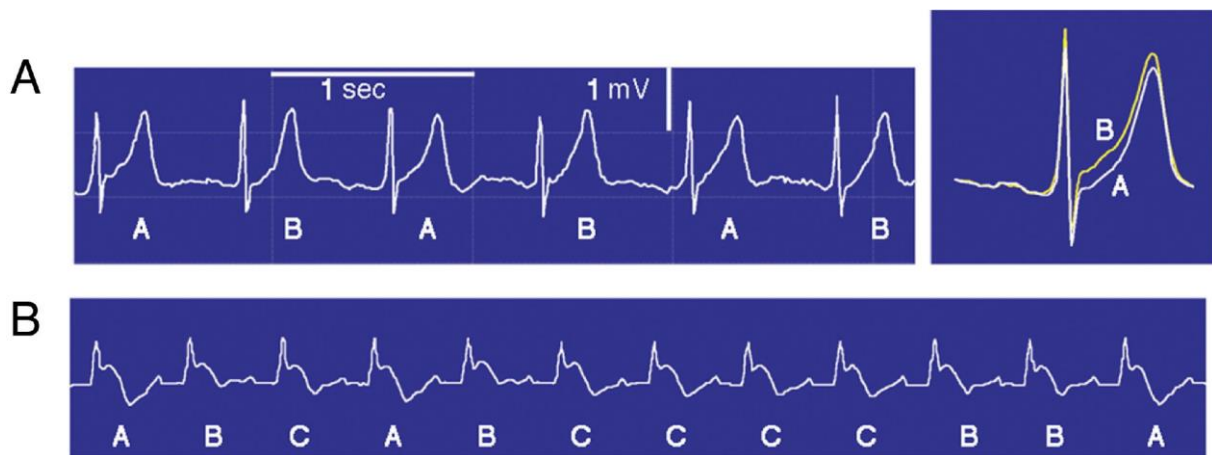
Prijevremeni porod važan je rizični čimbenik za razvoj SIDS-a. Nedonoščad (PTI) ima značajno veći rizik od razvoja SIDS-a od dojenčadi rođene u terminu (33,36). Kao vremenska odrednica između terminske i prijevremeno rođene djece (PTI) uzima se navršeni 37. tjedan trudnoće. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) svake godine oko 15 milijuna živorođene djece je prijevremeno rođeno i taj broj svake godine raste. Učestalost varira između zemalja te iznosi od 5% do 18%.

Komplikacije prijevremenog poroda među prvim su uzrocima smrti među djecom mlađom od 5 godina („WHO, 2018.“). PTI su fiziološki nezreli, a kompenzatorni odgovori na izvanmaterničnu okolinu su smanjeni u usporedbi s terminskom dojenčadi.

Iz tog je razloga stopa morbiditeta i mortaliteta veća u toj populaciji, stoga ne čudi ni povećana incidencija SIDS (37). Unatoč tome točan mehanizam koji leži u osnovi SIDS-a ostaje nejasan i njegova je etiologija vjerojatno multifaktorska (33,38,39). Kao glavni uzroci nastanka ovog sindroma navode se čimbenici rizika povezanih s životnim navikama dojenčadi i roditelja (poput načina spavanja ili izloženosti pušenju cigareta), anamnestički podaci (poput prijevremenog poroda ili male tjelesne težine pri rođenju) i fiziološke abnormalnosti (kao što su abnormalnosti središnjeg živčanog sustava, respiratornog i kardiovaskularnog sustava ili njihova kombinacija) (33,38).

### 3. ALTERNANS T VALA

Alternans T vala (TWA) podrazumijeva suptilne „beat-to-beat“ alternacije T vala, bilo da se radi o promjenama amplitude i/ili oblika T vala. Fenomen TWA, ponavljajućeg obrasca ABABAB u morfologiji i amplitudi ST-segmenta ili T-vala, odavno je prepoznat i povezan s aritmogenezom. Ovaj obrazac razlikuje TWA od drugih tipova varijabilnosti ST segmenta i T vala (slika 1. ) (40)



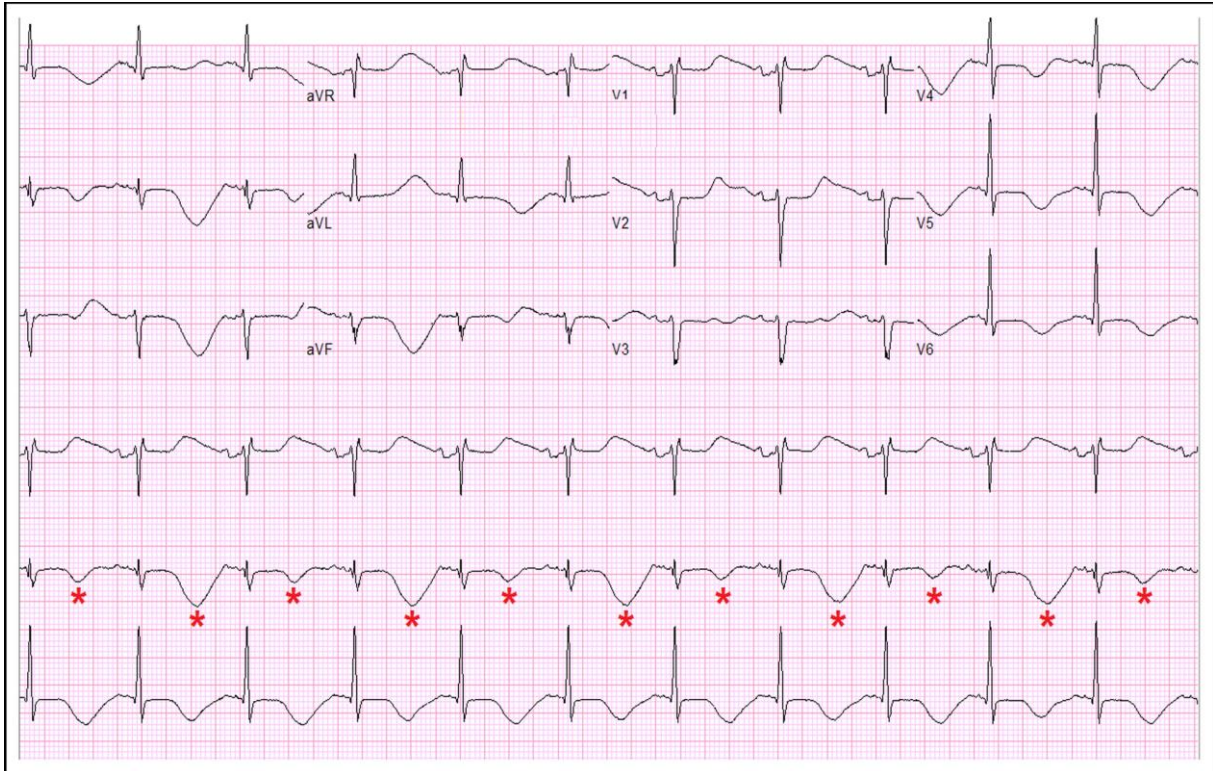
*Slika 1. TWA i ne-alternirajuće fluktuacije T vala (40)*

U normalnom, zdravom srcu, alternans T valova je fiziološki fenomen ovisan o povećanoj srčanoj frekvenciji. Smatra se patološkim kada se javlja kod manje od 110 otkucaja srca u minuti. (41) Ove promjene posljedica su abnormalne repolarizacije miocita ventrikula, a pojavljuju se u brojnim stanjima poput ishemijske kardiomiopatije nakon MI, hipertrofične kardiomiopatije (HCM) i drugih potencijalnih uzroka ISS. Također su utvrđene u pacijenata s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja( OSA) i nedonoščadi u kojih je još neutvrđenog značaja.

Mnoga istraživanja ukazuju na mehaničku poveznicu između TWA i ISS (42) zbog čega je TWA važan faktor u procjenjivanju rizika od ISS.

Od samih začetaka elektrokardiografije uočena je vidljiva (makroskopska) TWA te je povezana s lošijom prognozom. Smatralo se da njena učestalost nije velika, sve dok 1980. nije otkrivena i objavljena nevidljiva, mikroskopska TWA (MTWA). S vremenom

su razvijene neinvazivne metode otkrivanja MTWA iz površinskog elektrokardiograma (EKG), najčešće pomoću spektralne analize.



*Slika 2. Makroskopski vidljiv alternans T-vala u 12- kanalnom EKG-u (43)*

Podležeci mehanizmi koji dovode do tih varijacija su brojni, a za njihovo izazivanje preduvjet je kontrolirani porast srčane frekvencije (42)

Rezultati MTWA analiza i njihov značaj variraju od velikog do vrlo slabog, ovisno o populaciji koju se promatra i protokolu koji se koristi.

Godine 1994. Rosenbaum i sur. prvi su povezali TWA s nalazima visokog rizika na elektrofiziološkim ispitivanjima i s povećanim rizikom od ozbiljnih aritmičkih događaja (3,44–48). Početkom 2000.tih pojavila su se brojna istraživanja koja su ukazivala da MTWA može značajno smanjiti prosječan broj ICD potrebnih za spašavanje života te je zanimanje medicinske struke za njih dodatno poraslo, što je rezultiralo nizom radova na tu temu.



### 3. 1. PATOFIZIOLOŠKA PODLOGA

Eksperimenti s optičkim mapiranjem u izoliranom i prokrvljenom srcu, ali i elektrofiziološka istraživanja na pojedinačnim stanicama pokazali su da srčani alternans započinje na staničnoj razini (49,50). To se objašnjava pomoću dviju potencijalnih hipoteza, koje su ujedno i razlog ovisnosti TWA o srčanoj frekvenciji.

Prva zagovara da promjene membranskog potencijala (MP), a time i morfologije akcijskog potencijala (AP) dovode do oscilacije koncentracije intracelularnog kalcija  $[Ca^{2+}]_i$ , dakle da restitucija trajanja akcijskog potencijala (TAP) dovodi do alternansa.

Druga kao primarni događaj gleda promjenu  $[Ca^{2+}]_i$  što sekundarno dovodi do promjene MP. (41,51–57). Pritom pokretač može biti sve što uzrokuje promjene  $[Ca^{2+}]_i$ , neovisno o tome na kojoj se razini unutarstaničnih mehanizama regulacije  $[Ca^{2+}]_i$  promjena dogodila. (41,51–53,56,58–60). Brojna istraživanja govore u prilog kako prve, tako i druge teorije.

Uočene su značajne varijacije među vrstama po sposobnosti izazivanja alternansa, kao i da je TAP alternans lakše potaknuti na nižim temperaturama (61) koje produljuju TAP, što govori u prilog većoj vjerojatnosti da je prva teorija vjerodostojnija.

S druge strane eksperimenti s naponskim stezaljkama u izoliranim miocitima pokazali su da  $[Ca^{2+}]_i$  pokazuje alternans unatoč konstantnom valnom obliku AP od otkucaja do otkucaja, sugerirajući da je alternans TAP tipično vođen dinamikom  $[Ca^{2+}]_i$ , a ne dinamikom napona. Općenito, noviji podaci govore u prilog hipoteze uspostavljanja povrata kalcija, što ukazuje na vodeću ulogu perturbacija  $[Ca^{2+}]_i$  kao temeljnog događaja u nastanku staničnih alternansa (62). Prevaga te hipoteze i od kliničkog je značaja - oštećenja intracelularnih mehanizama izmjene kalcija od velike su važnosti jer su uzrok disfunkcionalne kontraktilnosti i time zatajenja srca. U prilog tome govori otkriće dobiveno na animalnom modelu, koje je pokazalo da oštećenje  $Ca^{2+}$  ATP-aze 2a (SERCA2a) povećava izgled za alternans, a time i kontraktilnu funkciju i podložnost aritmijama, dok transfer SERCA2a gena to isto umanjuje.

Ovi rezultati su u skladu s nalazima Weissa i sur. (63) u računalnim simulacijama koje su pokazale da na staničnoj razini i strmi nagib restitucije TAPa (odnos između TAP-a

i prethodnog dijastoličkog intervala) i ciklička dinamika  $[Ca^{2+}]_i$  uzrokuju alternans TAP i  $[Ca^{2+}]_i$ .

Na tkivnoj razini, dodatni faktori kao što su uspostava brzine provođenja i ektopični udarci također doprinose prostorno nepodudarnom alternansu, stanju u kojem susjedne regije miokarda pokazuju duge i kratke TAP sekvence koje međusobno variraju izvan faze. Općenito, vjeruje se da su lokalizirane regije alternansa AP (prostornih alternansa) koje pokazuju odgođeni oporavak na osnovi svakog drugog otkucaja intrinzično povezane s povećanim gradijentima repolarizacije dovoljnim da proizvedu jednosmjerni blok, prekid vala, ponovni ulazak i aritmiju na početku.

Ovaj mehanizam koji povezuje alternans sa aritmogenezom otkrili su Kuo i sur. (64) i pokazali da je disperzija repolarizacije ključna u razvoju kružne aritmije obzirom na mehaničku poveznicu između nastupa alternansa i substrata za kružne aritmije, kako ventrikularne, tako i atrijske. Pritom ukazuju na kratkoročni, srednjoročni i dugoročni rizik od kružnih aritmija.

Analiza ambulantnog površinskog elektrograma u pacijenata sa različitim oblicima srčanih bolesti pokazala je strmi porast repolarizacijskog alternansa (RA) u minutama pred spontane VTE. Strmi porast MTWA 15-30 minuta pred okidanje VTE uočen je i u dekompenziranih hospitaliziranih pacijenata sa srčanim zatajenjem. Kada su se proučavali intrakardijalni elektrogrami dobiveni od ICD, također je zapažen nagli porast magnitude MTWA neposredno pred početak ventrikularnih aritmija.

Nasuprot tome, tog porasta nije bilo kod induciranih ventrikularnih aritmija ili neprimjerenih ICD šokova što ukazuje da porast MTWA magnitude nije samo nusproizvod ventrikularnih aritmija ili posljedica ICD šokova. .

Nekolicina eksperimentalnih istraživanja pokazala je da se stimulacijom tijekom razdoblja apsolutne refrakternosti može kontrolirati TAP djelomično putem modulacije kalcijevog tranzijenta (24,25) što se potencijalno može iskoristiti u kliničkoj praksi, ne samo u sprječavanju ventrikularnih, nego i atrijskih kružnih aritmija. U atrijskoj aritmogenezi alternacije atrijskog TAP doprinose tranziciji iz atrijske undulacije u atrijsku fibrilaciju (AF), ali su i uzrok zbog kojih prematurne depolarizacije atrijske mogu potaknuti AF. Uočeno je da se te alternacije atrijskog TAP u pacijenata s perzistentnom AF pojavljuju pri nižoj srčanoj frekvenciji od pacijenata s paroksizmalnom AF.

## 3. 2. FAKTORI MODULACIJE TWA

Osim što ovisi o već spomenutoj temperaturi, TWA pokazuje i cirkadijane varijacije, ali i promjene vezane uz akutni mentalni stres koje ukazuju da aktivacija autonomnog živčanog sustava (AŽS) također doprinosi navedenim patofiziološkim čimbenicima razvoja alternansa i malignih aritmija. Jednako tako vanjskim djelovanjem pomoću transkutane električne stimulacije nervusa vagusa, stimulacije leđne moždine ili isporukom ICD šoka utječe se na amplitudu TWA. Ne samo mehaničkim, nego i farmakološkim tretmanima moguće je potaknuti, utjecati, ali i spriječiti TWA.

### a) cirkadijane varijacije

Podložnost magnitude TWA cirkadijanim fluktuacijama pokazala je ATRAMI studija. Pacijenti sa razinama TWA iznad 75. percentile u 8 sati ujutro ili pri maksimalnoj srčanoj frekvenciji pokazali su veći rizik od VF ili smrti usred aritmije. (65) Naročiti učinak na TWA uočen je kod pacijenata sa srčanim zatajenjem. Razina TWA koja se povezivala sa povećanim rizikom od ISS iznosila je 47  $\mu$ V. ESVEMI studija pokazala je da se amplituda TWA povećala za čak 25% desetak minuta prije VTE. (66)

### b) autonomni živčani sustav

Nekoliko drugih studija istraživalo je učinke akutnog mentalnog stresa (prisjećanje ljutnje i mentalna aritmetika) na TWA. Kop i sur. zaključili su da stres povećava amplitudu TWA među ICD pacijentima s dokumentiranom koronarnom arterijskom bolešću pri nižim otkucajima srca nego kod trenutnih protokola vježbanja koji se koriste u procjeni TWA. (67)

Lampert i sur. nisu samo registrirali povećani TWA zbog mentalnog stresa među ICD pacijentima, nego su također utvrdili da promjene TWA dobro koreliraju s promjenama u brzini otkucaja srca, sistoličkom krvnom tlaku i kateholaminima što je u skladu s prethodnim dokazima da mentalni stres mijenja duljinu ciklusa i završetak VT u ICD pacijenata bez ishemije. (68–72)

Smatra se da aktivacija AŽS u normalnom, zdravom srcu odnosno ventrikulu skraćuje TAP i smanjuje disperziju repolarizacije. U patološki promijenjenom ventrikulu, kao što je u kroničnom srčanom zatajenju, njegov repolarizacijski kapacitet opada, a aktivacija simpatikusa snažan je poticaj razvoju aritmija tako što poboljšava disperziju

repolarizacije. Potencijalno je upravo to razlog zašto  $\beta$ -adrenergička blokada u pacijenata sa srčanim zatajenjem smanjuje rizik od ISS (smanjuje amplitudu TWA).

Nasuprot tome, inervacija nervusa vagusa ima poznati antiaritmički učinak. U jednoj manjoj studiji sa 26 pacijenata s ishemijskom kardiomiopatijom i srčanim zatajenjem kojima je ugrađen ICD, istraživao se utjecaj *low-level vagus stimulation* (LLTS) na TWA obzirom da je u tih pacijenata najčešći uzrok smrti ISS, pri čemu pacijenti u New York Heart Association (NYHA) 2 kategoriji imaju najveći rizik. U trenutku provjere pacijenti su bili u sinus ritmu, a isključeni su svi oni s nedavnim moždanim ili MI (<6 mj), s perzistentnim AF, ponavljajućim vazo-vagalnim sinkopama, ukoliko su bili podvrgnuti vagotomiji, trudnice, dojilje, nekontroliranog dijabetesa ili hipertenzije te hipotenzivni zbog autonomne disfunkcije. Neinvazivnim postupkom stimulacije nervusa vagusa, odnosno njegovog aurikularnog ogranka na tragusu, pomoću transkutane električne stimulacije nervusa (TENS) u pacijenata sa AF, LLTS u trajanju od jednog sata značajno je suprimirala AF, a sličan učinak pokazala je i kronična LLTS u trajanju od 6 mjeseci. Amplituda stimulacije individualno je prilagođena, tako da iznosi 1 mA manje od praga neugodnosti prema subjektivnom doživljaju pacijenata, izuzev kontrole kojima nije isporučena stimulacija.

Dakle, simpatička stimulacija smanjuje prag okidanja za RA i povećava podložnost aritmijama, dok parasimpatomimetička stimulacija ima obrnuti učinak. Njihova djelovanja također su meta antiaritmogena metoda.

Stimulacija leđne moždine (SCS) trenutno se koristi u bolesnika s teškom anginom i smatra se da ima antiaritmijski učinak na aritmogeni supstrat. (73)

Nadalje, ICD šokovi tijekom standardnog testiranja defibrilacijskih uređaja akutno su povećali magnitudu TWA što se djelomično objašnjava simpatičkom stimulacijom. Potrebne su daljnje studije kako bi se pokazalo može li se ovo povećanje TWA povezati s najčešćim mehanizmom iznenadne smrti kod pacijenata s ICD-om, a to je elektromehanička disocijacija koja slijedi po šoku isporučenom zbog defibrilatornih ventrikularnih tahiaritmija.

### c) farmakološke opcije

Administracijom metoprolola i dl-sotalola pacijentima s ventrikularnim tahiaritmijama amplituda TWA smanjuje se između 35% i 38%. Radi se o učinku posredovanom autonomnim živčanim sustavom.

Postoje dokazi da inhibitori tirozin kinaze, koji se učestalo koriste kao ciljana terapija kod različitih karcinoma, uzrokuju hiperglikemiju i prolongaciju QT intervala i time povećavaju sklonost nastanku alternansa T vala. (74,75)

Poremećaji elektrolita uzrokovani lijekovima ili drugim uzrocima, kao što su hipokalijemija i hipomagnezijemija (neovisno o uzroku njihovog nastanka) značajan su uzrok alternansa T vala te se trebaju što prije razmotriti u kliničkom kontekstu i liječiti ukoliko su prisutni. (75,76)

## **3. 3. METODE PROCJENJIVANJA MTWA**

Fast Fourier Transform (FFT) najšire je upotrebljavana spektralna metoda za procjenu MTWA (42). Pri izvođenju se nastoji povećati srčana frekvencija (HR) vježbanjem niskog intenziteta, kronotropnom stimulacijom ili „paceanjem“ atrijskih stanica. Stupnjevito povećanje HR neophodna je komponenta neinvazivnog TWA testiranja. Potreba za time temelji se na opažanju da je TWA svojstvo srca ovisno o brzini, tako da se iznad određenog praga monotono povećava, neovisno o aktivaciji AŽS. (42)

Bilježi se više serija otkucaja te se dijele i izjednačavaju po izgledima i podvrgavaju spektralnoj analizi. Pozitivnim rezultatom TWA testa smatra se pojava  $>1,9$  uV alternansa počevši od frekvencije srca od  $<110$  otkucaja u minuti (bpm). Izostanak alternansa pri 110 bpm smatra se negativnim. Ukoliko ti kriteriji nisu zadovoljeni, tada se TWA klasificira kao neodređen. U bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke, obzirom da neodređeni TWA testovi također predviđaju visok rizik od smrti ili trajne ventrikularne aritmije ,analiza često klasificira neodređeno kao abnormalno. (77)

### 3. 4. PREDIKTIVNA VRIJEDNOST

U posljednja dva desetljeća različite su studije ukazale na korist MTWA u predviđanju ventrikularnih aritmija u ishemijskom i neishemijskom srčanom zatajenju i drugim strukturalnim bolestima srca.

Utvrđeno je da su MTWA pozitivni u povećanom riziku od aritmija u nadolazećem periodu, dok je za MTWA negativne aritmogeni rizik nizak.

Prognostička korist od TWA najveća je u pacijenata s ishemijskom bolesti srca, nakon MI i neishemijske kardiomiopatije. Pozitivan MTWA utvrdio je približno 2,5 puta veći rizik od srčane smrti i životno opasne aritmije te pokazao vrlo visok NPV kod ishemičnih i neishemičnih bolesnika. (7,78) Abnormalni MTWA test povezan je s 5 puta povećanim rizikom za srčanu smrtnost u skupini s niskim neodređenim brojem i oko 6 puta povećanim rizikom u skupini s beta blokatorima. (79)

Sedam testova aritmičkog rizika, uključujući TWA, poduzeto je u 107 uzastopnih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca i bez anamneze trajnih ventrikularnih aritmija. Bolesnici su praćeni zbog aritmičkih događaja tijekom sljedećih 18 mjeseci. Od pacijenata s događajima, 11 je imalo pozitivne i dva neodređena na izmjene T-valova; nije bilo aritmičkih događaja među bolesnicima s negativnim rezultatima alternansa T-valova. Od sedam testova, samo su alternansi T-valova bili značajan ( $p=0.0036$ ) i neovisan prediktor aritmičkih događaja (6).

U skorašnjoj meta-analizi koja uključuje 8 studija na 1946 pacijenata, rizik od smrtnosti ili teških aritmičkih događaja bio je veći u bolesnika s pozitivnim rezultatom TWA testa u usporedbi s negativnim rezultatom testa, s relativnim rizikom od 2,7 i 95% intervala pouzdanosti (CI) od 1.4 do 6.1.4 Međutim, široki CI sugerirao je da klinička korisnost ovog testa ostaje nepotpuno definirana (80)

Smanjena e젝cijska frakcija lijeve klijetke (LVEF) (80) i anamnestički podatak o MI (81) sami po sebi važan su faktor inducibilnosti ventrikularnih aritmija. Bez obzira na to, neovisno o LVEF, repolarizacijski alternans neovisni je marker ranjivosti na inducibilne ventrikularne aritmije i VTE.

Smjernice za primarnu prevenciju iznenadne aritmičke smrti s ICD-om u bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke zapravo se temelje na dva ključna ispitivanja: MADIT II i SCD-HeFT (19).

MADIT II uključivao je bolesnike u dobi <80 godina s poviješću infarkta miokarda najmanje mjesec dana prije uključivanja i LVEF <30%.

SCD-HeFT je uključivao i ishemijske i dilatacijske kardiomiopatije s LVEF <35% i stabilnim zatajenjem srca klase II ili III, ali nije imao dobnu granicu.

Prema smjernicama, preventivna implantacija ICD-a indicirana u bolesnika s disfunkcijom LV-a zbog prethodnog infarkta miokarda koji su prošli najmanje 40 dana nakon infarkta miokarda, imaju LVEF <30%, te su u NYHA funkcionalnoj klasi I (na temelju MADIT II) i ICD terapija indicirana je u bolesnika s neishemičnom ili ishemijskom dilatativnom kardiomiopatijom koji imaju LVEF ≤35% i koji su u NYHA funkcionalnoj klasi II ili III (na temelju SCD-HeFT).

## 1. Ishemijska kardiomiopatija

### a) Ishemijska kardiomiopatija s očuvanom LVEF (post MI)

Prognostička vrijednost TWA u periinfarktnom razdoblju prvih tjedana nakon MI nije se pokazala osobito prognostički značajnom, što je pokazalo i istraživanje na 323 pacijenata, s izvedenim TWA u prosjeku 8 dana nakon MI (82). Pretpostavlja se da je uzrok tome vrijeme koje je potrebno da se stvori vezivni ožiljak na miokardu, kao i da se popravi ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (LVEF). Ipak, kohortno istraživanje na 1041 pacijenata s prosječnom LVEF od 55%, u kojoj se TWA testiranje izvodilo 4866 dana nakon MI, pokazalo je značajnu prediktivnu vrijednost, s omjerom rizika od 19.7 ( $P < 0.001$ ) (83). U REFINE studiji vremenska odrednica koja je pouzdano ukazivala na pacijente s povišenim rizikom iznosila je 10-14 tjedana, a u kasnijim istraživanjima ta je granica spuštena na 8 tjedana (83,84).

### b) Ishemijska kardiomiopatija s LVEF <40%

Većina studija podržava uporabu TWA u ovih pacijenata. Chow i sur. analizirali su slučajeve 768 pacijenata s ishemijskom kardiomiopatijom i LVEF od 35% (78). Rezultati

su pokazali da su rezultati TWA koji nisu bili negativni povezani sa značajno većim ukupnim mortalitetom i mortalitetom povezanim sa aritmijama. U ABCD studiji uspoređivali su TWA i EPS i njihovu sposobnost predikcije VTE. (85) Analizom rezultata utvrđeno je da je jednogodišnja stopa događaja najniža u slučaju oba negativna testa (2.3 %), a najviša kad su oba testa ukazivala na abnormalnost (12.6%). Studija je pokazala 95%tnu negativnu prediktivnu vrijednost TWA za dugotrajne aritmije i omjer rizika od 2,1 za pozitivan rezultat testa.

Ukoliko se kao kriterij za ICD implantaciju koristila isključivo reducirana LVEF, čak 93% pacijenata ga nikad ne bi upotrijebilo. Kada se tom kriteriju pridružio TWA, ukupan broj pacijenata koji su se podvrgnuli implantaciji ICD, a da nije bilo potrebe za njegovom intervencijom, smanjio se na 65% sa samo 1.8% rizika da VTE neće biti tretiran. Kada bi se kriterij odabira nadopunio sa EPS broj nepotrebno implantiranih ICD se također smanjio, odnosno ukupan broj pacijenata primatelja ICD-a u kojih nikada nije bilo potrebe za njegovom aktivacijom smanjio se na 35%, no smanjila se i protekcija od neželjenih VTE te je rizik od netretiranih VTE porastao na 2.7%. Ukoliko su se u razmatranje uzela oba kriterija, terapijska efikasnost porasla je i do 25 puta.

Nasuprot ovim rezultatima, CARISMA studija pokazivala je suprotan ishod, odnosno da TWA nije značajan prediktor postojane VT ili VF, stoga su potrebna dodatna istraživanja za značaj TWA u ishemijskoj kardiomiopatiji sa LVEF 30-40% .

### c) ***Ishemijska kardiomiopatija s LVEF <30%***

U MADIT- II studiji normalna TWA predviđala je veće preživljenje od abnormalne, a omjer rizika abnormalne TWA za ukupnu smrtnost bio je 4,8. Otprilike 30% MADIT-II populacije bilo je negativno na MTWA i ti su pacijenti bili pod niskim rizikom za ISS i srčani zastoj (18,83). Također, ICD terapija ne bi bila indicirana u pacijenata s negativnim TWA testom, odnosno, pacijenti s pozitivnim rezultatom imali bi veću korist. Međutim, Rashba i suradnici pokazali su da se uz pomoć TWA uspješno predvidio mortalitet posljedično aritmijama u pacijenata sa LVEF između 31% i 40%, no ne i za one sa LVEF<30% (86) MASTER studija pokazala je da rezultati TWA koji nisu negativni nisu povezani s VTE, ali je ukupni mortalitet bio značajno povišen.

Studija je pokazala da TWA nije predviđala po život opasne ventrikularne aritmije ili ICD šokove kod pacijenata nakon infarkta sa smanjenom LVEF. Stoga, u bolesnika s



ishemijskom bolesti srca i LVEF<30%, nije jasno je li TWA predvidljiv za ventrikularne tahiaritmijske događaje/ISS.

## 2. Hipertrofična kardiomiopatija (HCM)

Čini se da je prisutnost MTWA na ambulantnom elektrokardiogramu značajno povezana s povećanjem postotka predviđenog HCM Risk-ISS rezultata u bolesnika s HCM. MTWA je određen kao neovisni pokazatelj visokog rizika za HCM Risk-ISS (5)

### 3. 4. 1. U PACIJENATA S UGRAĐENIM ICD

Nekoliko studija proučavalo je korisnost MTWA testiranja za predviđanje rizika od aritmije kod pacijenata kojima je ugrađen ICD. Naročito se ističu dvije velike studije - MASTER i SCD-HeFT, koje su pokazale određen stupanj proturječnosti, stoga su potrebna daljnja istraživanja za konačne zaključke.

*Microvolt T-wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patient trial (MASTER)* studija (15) proučavala je 575 pacijenata koji su ispunjavali *Multicentric Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II)* (18) kriterije, od kojih su svi bili podvrgnuti MTWA testiranju nakon čega je uslijedila implantacija ICD-a. Tijekom prosječnog praćenja od nešto više od 2 godine, MTWA negativan status nije bio značajan prediktor VTE (definiran kao ISS ili odgovarajuća ICD terapija). Međutim, nenegativan rezultat MTWA testa bio je povezan sa značajno povećanim rizikom smrtnosti od svih uzroka.

MTWA podstudija *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)* izvijestila je o 490 pacijenata uključenih u podstudiju većeg istraživanja. MTWA status nije bio značajan prediktor ISS-a, trajne VTE ili odgovarajuće ICD terapije. (19)

Dijelom zbog ovih rezultata došlo je do slabljenja entuzijazma za kliničko testiranje MTWA kao alata za usmjeravanje implantacije ICD-a.

Za odstupanje između rezultata podstudije MASTER i SCD-HeFT MTWA i većine ranijih studija koje dokumentiraju snažnu ulogu testiranja MTWA u predviđanju rizika od aritmija, jedno prihvatljivo objašnjenje moglo bi ležati u zbunjujućem učinku

uključivanja "odgovarajuće" ICD terapije kao kliničke krajnje točke. Mnoge "odgovarajuće" ICD terapije liječe aritmije koje bi se same prekinule ili da ICD mogu inducirati aritmije koje kasnije liječe. Zapravo, broj "odgovarajućih" ICD terapija može procijeniti stvarnu učestalost ICD-a u placebo kraku ispitivanja ICD-a primarne prevencije za faktor 2 ili više. U svjetlu ovoga, nedavna meta-analiza je sugerirala da MTWA testiranje održava snažan predskazateljni kapacitet u studijama u kojima je relativno malo pacijenata implantirano s ICD-om (tj.  $\leq 15\%$ ), a "prikladne" ICD terapije čine mali postotak ukupnih događaja ishoda, dok je prediktivni kapacitet MTWA značajno zamagljen kada je veći postotak pacijenata s ugrađenim ICD-om.

Dobiveni rezultati ukazuju da MTWA testiranje nije optimalna metoda procjene odgovarajuće ICD terapije, za razliku od predviđanja VTE/ISS u pacijenata bez ugrađenog ICD-a, stoga najveću korist pokazuje pri procjeni i razmatranju pogodnosti kandidata za takav oblik liječenja.

### **3. 4. 2. U PACIJENATA BEZ UGRAĐENOG ICD**

Kako bi se prevladao potencijalni utjecaj terapije ICD-om na kliničke ishode, proučavana je združena kohorta od 2883 bolesnika bez ICD-a. Negativan MTWA test u bolesnika s LVEF  $\leq 35\%$  predviđa vrlo nizak rizik za ISS (0,9% po godini), dok je rizik od ISS-a bio značajno povećan među pacijentima s pozitivnim MTWA testom (približno 4% godišnje). (87)

U ovoj studiji, MTWA testiranje također je bilo značajan predskazatelj rizika za ISS među pacijentima s LVEF  $>35\%$  s godišnjim stopama ISS od 3,0% u pozitivnoj skupini MTWA u odnosu na 0,3% u skupini s negativnim MTWA.

Daljnji podaci u prilog ovoj ideji potječu iz prospektivne studije pacijenata s LVEF  $\leq 35\%$  koja je pokazala da ICD terapija smanjuje godišnju smrtnost za približno 50% među pacijentima s nenegativnim MTWA testom i ne daje nikakvu korist među onima s negativnim testom. Jedino konzistentno je da MTWA negativni imaju nizak rizik od smrti izazvanih aritmijama.

*Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) Trial* je ukazala na negativnu prediktivnu vrijednost od 95% (u prvoj godini) i 90% (u prve dvije godine) u pacijenata s LVEF 40%, CAD i nepostojanom ventrikularnom tahikardijom (NSVT) koji su MTWA negativni. Negativna prediktivna vrijednost MTWA uspoređivala se s onom dobivenom invazivnim elektrofiziološkim testiranjima. (85)

Nedavne studije pacijenata koji ispunjavaju kriterije MADIT II (18) ili SCD-HeFT za ICD terapiju pokazale su da će približno jedna četvrtina do jedna trećina pacijenata s oštećenom LVEF imati negativan rezultat MTWA testa (15,16,88) i na temelju objedinjenih gore opisanom analizom (87), može se procijeniti da je rizik od ISS-a u ovih bolesnika približno 0,9% godišnje. Nijedna studija nikada nije pokazala dobit ICD terapije kod primarne prevencije u pacijenata s rizikom od ISS nižim od 1% godišnje, što ukazuje da izvrsna negativna prediktivna vrijednost negativnog MTWA testa još uvijek može imati važnu kliničku ulogu u identificiranju pacijenata za koje postoji mala vjerojatnost korisnog učinka ICD terapije.

Sigurno uskraćivanje terapije ICD uređajem ovim pacijentima predstavlja veliku priliku za smanjenje nepotrebne izloženosti invazivnom liječenju s dobro utvrđenim kratkoročnim i dugoročnim komplikacijama (89), dok se u isto vrijeme poboljšava raspodjela resursa i smanjuje teret troškova za sustav zdravstvene zaštite (90). Drugim riječima, izdvaja one koji neće profitirati od ugradnje ICD i na taj način smanjuje nepotrebno izlaganje tih pacijenata invazivnim procedurama, kao i financijsko opterećenje zdravstvenog sustava. Također, obzirom na bolne šokove koje isporučuje ICD, kao i značajni morbiditet i posljedična loša kvaliteta života, sve više pozornosti usmjerava se na preventivne metode koje bi smanjile broj šokova koje isporučuje.

### 3. 5. KLINIČKA PRIMJENA TWA

Obzirom na povezanost alternansa i aritmogeneze, naročito u razvoju kružnih aritmija (atrijskih ili ventrikularnih) kojima neposredno prethodi, upravo pravovremena detekcija porasta TWA iz površinskih ili intrakardijalnih EKG-a otvara mogućnosti za razvoj novih metoda za upozorenje pacijentima i sprječavanje nastanka aritmija. Stimulacijom tijekom razdoblja apsolutne refrakternosti može se kontrolirati i prekinuti TAP i time TWA. Tako bi se u implantirane uređaje mogli ugraditi adaptivni mehanizmi koji bi registrirali povišenje MTWA amplitude te isporučili električne impulse koji bi potom restabilizirali tkivo i spriječili nastanak aritmija. Isti bi bili okončani kada bi MTWA amplituda pala ispod praga okidanja.

S druge strane, osim električnih mogućnosti, ugradnjom mikro-elektromehaničkih sustava (MEMS) omogućila bi se doprema farmakoloških supstanci što bi naročitu ulogu pronašlo u okviru liječenja kroničnog srčanog zatajenja i sprječavanja aritmija.

U eri primarne prevencije terapije ICD-om, široko je prepoznato da su novi alati, osim LVEF-a, nužni za bolje stratificiranje rizika pacijenata i određivanje koji će pacijenti imati najviše ili najmanje koristi od ICD-a. Konkretno, među pacijentima koji su trenutno kandidati za ICD terapiju primarne prevencije (tj. LVEF  $\leq$  35%), samo će mali postotak pacijenata (~2-5% godišnje) patiti od ventrikularne aritmije koja će rezultirati iznenadnom srčanom smrću (ISS) (91). Nasuprot tome, većina ISS događaja javlja se u pacijenata sa samo blago oštećenom ili čak očuvanom sistoličkom funkcijom LV (92,93). Više od 50% pacijenata s KSZ umire od ISS kao posljedice malignih aritmija (94,95).

## **3.6. POTENCIJALNI NEPATOLOŠKI ZNAČAJ TWA**

### **3. 6. 1. OSA pacijenti**

TWA je niži u pacijenata s OSA. Ne povećava se sa srčanom frekvencijom kao što se vidi u ostalim populacijama. Pošto su ti pacijenti skloni kardijalnim aritmijama, očekivala bi se viša razina TWA. Obzirom da se ti pacijenti podvrgavaju testiranjima tijekom noći, moguće je da zbog sniženog tonusa simpatikusa u odnosu na srčane bolesnike i opću populaciju imaju snižen TWA, tako da zasad ostaje nepoznanica je li taj fenomen poveziv s metodologijom kliničkih protokola ili zaista odgovara nekom patofiziološkom mehanizmu.

Teška OSA povezana je s povećanom disperzijom korigiranog QT intervala te se smatra da kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima poboljšava ovaj aritmogeni marker. Kontinuirano liječenje pozitivnim tlakom u dišnim putovima (CPAP) smanjilo je disperziju korigiranog QT intervala u bolesnika s teškom OSA-om. Osim toga, skraćivanje ispravljenih razdoblja disperzije QT intervala u bolesnika s teškom OSA-om može smanjiti njihov rizik od aritmija i kardiovaskularnih bolesti. (96)

Hipoksemija povećava korigiranu QT disperziju (QTcD), što je razlika između maksimalnog i minimalnog QT intervala i snažan je faktor rizika za kardiovaskularnu smrtnost. (97) Noćni QTcD je povećan u bolesnika s OSAHS-om, ali je smanjen terapijom nCPAP-om neovisno o simpatičkoj funkciji srca. (97)

### **3. 6. 2. TWA NEDONOŠČADI I SINDROM IZNENADNE SMRTI DOJENČETA**

Istraživanja o kardiovaskularnim uzrocima SIDS-a bile su usmjerene na podložnost aritmijama koje se mogu pripisati nestabilnosti repolarizacije (38). Pri rođenju, elektrofiziološka funkcija srca obično nije potpuna, a dinamika repolarizacije srca drukčija je u odnosu na odrasle (38,98,99). Uočeno je da varijabilnost QT intervala može poslužiti kao indeks zrelosti srčanog autonomnog živčanog sustava i depolarizacije miokarda (98) dok se QT disperzija može koristiti kao prognostički čimbenik za procjenu neonatalne smrtnosti (99).

Nekoliko eksperimentalnih studija na životinjama sugeriralo je da se promjene repolarizacije pri rođenju također mogu manifestirati kao alternans T vala (TWA) (38,91). Dok se TWA široko proučava u odraslih zbog svoje povezanosti s teškim ventrikularnim aritmijama koje dovode do ISS (100), TWA u djece je puno manje proučavana, a njezino tumačenje još nije u potpunosti jednoznačno (38,91,101,102).

Makarov i sur. (102) analizirali su TWA u dvadeset naizgled zdravih novorođenčadi prvog, drugog i četvrtog dana nakon rođenja i uočili vršnu razinu TWA drugog dana, što vjerojatno odražava restrukturiranje srčane aktivnosti u srcu tijekom razvoja (u svakom slučaju, TWA nikada nije prelazio 55  $\mu$ V). Prema Madiasu, promjene TWA kod ove novorođenčadi mogu biti povezane s promjenama amplitude T-vala i ne odražavaju nužno sklonost malignim ventrikularnim aritmijama (103).

Daljnja istraživanja potrebna su kako bi se steklo više uvida u fenomen TWA u PTI te kako bi se razlučio nepatološki TWA u PTI (i možda u novorođenčadi općenito) kao marker za razvoj srca, a ne kao indeks rizika za aritmije.

Nasuprot tomu, u sklopu kongenitalnog produljenog QT sindroma, ove promjene dovode do povećanog rizika od smrtnog ishoda. (39,44–47)

## 4. PRIMJENA IMPLANTABILNIH KARDIOVERTER - DEFIBRILATORA

ICD je uređaj na baterije postavljen ispod kože kojeg tanke žice povezuju sa srcem. Prati srčane otkucaje te u slučaju otkrivanja malignih ventrikulskih aritmija isporučuje strujni šok kako bi vratio normalni ritam srca.

Studije su pokazale da mogu imati ulogu u sprječavanju srčanog zastoja kod pacijenata s visokim rizikom koji nisu imali, ali su u opasnosti od po život opasnih ventrikularnih aritmija. To su prvenstveno osobe koje zbog malignih aritmija razvijaju sinkope ili one sa srčanim zatajenjem i smanjenom LVEF.

Prema smjernicama za ugradnju ICD uređaja za primarnu prevenciju ISS u bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijeve klijetke postoje jasne granične vrijednosti za LVEF i funkcionalnu klasu. Poznato je da smrtnost raste linearno s LVEF <45% (104), međutim samo određivanje LVEF nije jednoznačno, a drugi čimbenici rizika za iznenadnu smrt koji mogu imati veliki utjecaj na rizik ne koriste se za donošenje odluka. Nadalje, za postizanje klinički značajnog utjecaja na preživljenje, očekivano trajanje životnog vijeka je važno jer može uvelike ugroziti korist kod starijih pacijenata, ali i podcijeniti dugoročni potencijal ICD terapije kod mlađih pacijenata. (105)

## 5. ZAKLJUČAK

Alternans T vala u elektrokardiografiji predstavlja fenomen oscilacije oblika T valova od jednog do drugog srčanog otkucaja. Različite metode detekcija tih varijacija dovele su do otkrića o povezanosti repolarizacijskog alternansa tj. alternansa T vala i sklonosti nastanku malignih ventrikularnih aritmija i time iznenadne srčane smrti (ISS), zbog čega se zajedno s anamnestičkim podatkom o koronarnoj bolesti, e젝cijskoj frakciji lijevog ventrikula i ostalima koristi kao neinvazivni prediktor rizika ISS. Prema dosadašnjim metodama, među pacijentima koji su trenutno kandidati za ICD terapiju primarne prevencije (tj.  $LVEF \leq 35\%$ ), samo će mali postotak pacijenata (~ 2-5% godišnje) razviti ventrikularnu aritmiju koja će rezultirati s ISS. Nasuprot tome, većina ISS javlja se u pacijenata sa samo blago oštećenom ili čak očuvanom sistoličkom funkcijom LV. Rezultat tog je prekomjeran broj ugrađenih ICD uređaja i time povećani rizik od komplikacija u osoba čije se stanje njegovom ugradnjom ne bi značajno poboljšalo. Sprječavanju toga doprinijelo je uvođenje MTWA kao neinvazivne i jednostavne metode detekcije alternacija T vala iz površinskog elektrokardiograma (EKG) pomoću spektralne analize. U pacijenata s ugrađenim ICD uređajem MTWA nema tako veliki značaj, ona nije optimalna metoda procjene "odgovarajuće" ICD terapije, za razliku od predviđanja VTE/ISS u pacijenata bez ugrađenog ICD-a, stoga najveću korist pokazuje pri procjeni i razmatranju pogodnosti kandidata za takav oblik liječenja. Njegova prediktivna vrijednost pretežno je negativna, odnosno upućuje na osobe koje ne bi trebale imati koristi od ugradnje ICD. U pacijenata bez ugrađenog ICD uređaja, pozitivan MTWA ukazuje na povećani rizik od ventrikularnih tahiaritmijskih epizoda, dok negativan MTWA ukazuje na malen rizik. Pojednostavljeno, pacijenti s pozitivnim MTWA bi mogli imati koristi od implantacije ICD, dok oni s negativnim ne bi. Uvođenje ove metode dodatno bi moglo smanjiti broj nepotrebno ugrađivanih ICD uređaja te na taj način doprinijeti poštenijem, ekonomičnijem pristupu, ali i smanjio broj komplikacija koje se s njim povezuju. Drugim riječima, smanjuje se financijsko opterećenje za zdravstveni sustav, dok se pacijenta ne izlaže invazivnim procedurama i eventualnim bolnim neprimjerenim šokovima koje ICD isporučuje.



# LITERATURA

1. Monitillo F, Leone M, Rizzo C, Passantino A, Iacoviello M. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol.* 2016 Jan 26;8(1):57–73.
2. LEWIS T. NOTES UPON ALTERNATION OF THE HEART. *QJM: An International Journal of Medicine.* 1911 Jan 1;os4(2):141–4.
3. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1994 Jan 27;330(4):235–41.
4. Wong CX, Brown A, Lau DH, Chugh SS, Albert CM, Kalman JM, et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung Circ.* 2019 Jan;28(1):6–14.
5. Özyılmaz S, Püşüroğlu H. Assessment of the relationship between the ambulatory electrocardiography-based micro T-wave alternans and the predicted risk score of sudden cardiac death at 5 years in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol.* 2018 Sep;20(3):165–73.
6. Klingenhoben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet.* 2000 Aug 19;356(9230):651–2.
7. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, Dabbous O, Cohen RJ. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun 18;41(12):2220–4.
8. Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM, Dabbous OH, Cohen RJ. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet.* 2003 Jul 12;362(9378):125–6.
9. Sarzi Braga S, Vaninetti R, Laporta A, Picozzi A, Pedretti RFE. T wave alternans is a predictor of death in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2004 Jan;93(1):31–8.

10. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Curtis AB, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):456–63.
11. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2268–74.
12. Baravelli M, Fantoni C, Rogiani S, Farina S, Anzà C, Caltabiano V, et al. Combined prognostic value of peak O(2) uptake and microvolt level T-wave alternans in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2007 Sep 14;121(1):23–9.
13. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, Pedretti RFE, Tritto M, Sallusti L, et al. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1896–904.
14. Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation*. 2003 Dec 9;108(23):2883–91.
15. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, Woelfel A, Gursoy S, Peterson BJ, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 11;52(20):1607–15.
16. Gold MR, Ip JH, Costantini O, Poole JE, McNulty S, Mark DB, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation*. 2008 Nov 11;118(20):2022–8.
17. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Dec 16;341(25):1882–90.
18. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):877–83.

19. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Jan 20;352(3):225–37.
20. Merchant FM, Zheng H, Bigger T, Steinman R, Ikeda T, Pedretti RFE, et al. A combined anatomic and electrophysiologic substrate based approach for sudden cardiac death risk stratification. *Am Heart J*. 2013 Oct;166(4):744–52.
21. Yow AG, Rajasurya V, Sharma S. Sudden Cardiac Death. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507854/>
22. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015 Jun 5;116(12):1887–906.
23. Katritsis DG, Gersh BJ, Camm AJ. A Clinical Perspective on Sudden Cardiac Death. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2016;5(3):177–82.
24. Van Camp SP, Bloor CM, Mueller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1995 May;27(5):641–7.
25. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec 3;42(11):1959–63.
26. Harmon KG, Zigman M, Drezner JA. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: a systematic review/meta-analysis. *J Electrocardiol*. 2015 Jun;48(3):329–38.
27. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1593–601.
28. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, et al. Sports-related sudden death in the general population. *Circulation*. 2011 Aug 9;124(6):672–81.
29. Toresdahl BG, Rao AL, Harmon KG, Drezner JA. Incidence of sudden cardiac arrest in high school student athletes on school campus. *Heart Rhythm*. 2014 Jul;11(7):1190–4.
30. Marijon E, Uy-Evanado A, Reinier K, Teodorescu C, Narayanan K, Jouven X, et al. Sudden Cardiac Arrest During Sports Activity in Middle Age. *Circulation*. 2015 Apr 21;131(16):1384–91.

31. Emery MS, Kovacs RJ. Sudden Cardiac Death in Athletes. *JACC Heart Fail.* 2018 Jan;6(1):30–40.
32. Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, Levine BD, Viskin S, Chaitman BR, et al. Assessment of the 12-lead electrocardiogram as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people (12-25 years of age): a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Oct 7;64(14):1479–514.
33. Rohana J, Ishak S, Wan Nurulhuda WMZ. Sudden infant death syndrome: Knowledge and practise in parents of preterm infants. *Pediatr Int.* 2018 Aug;60(8):710–3.
34. Duncan JR, Byard RW, editors. SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death: The Past, the Present and the Future [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018 [cited 2022 Aug 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513384/>
35. Randall B, Thompson P, Wilson A. Racial differences within subsets of Sudden Unexpected Infant Death (SUID) with an emphasis on asphyxia. *J Forensic Leg Med.* 2019 Feb;62:52–5.
36. Thompson JMD, Mitchell EA, New Zealand Cot Death Study Group. Are the risk factors for SIDS different for preterm and term infants? *Arch Dis Child.* 2006 Feb;91(2):107–11.
37. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. “Late-preterm” infants: a population at risk. *Pediatrics.* 2007 Dec;120(6):1390–401.
38. Idriss SF, Van Hare GF, Fink D, Rosenbaum DS. Microvolt T wave alternans inducibility in normal newborn puppies: effects of development. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002 Jun;13(6):593–8.
39. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 1998 Jun 11;338(24):1709–14.
40. Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, El -Sherif Nabil, Exner DV, Hohnloser SH, et al. Microvolt T-Wave Alternans. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011 Sep 20;58(13):1309–24.
41. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation.* 1999 Mar 16;99(10):1385–94.

42. Cutler MJ, Rosenbaum DS. Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2009 Mar;6(3 Suppl):S22-28.
43. Cheng R, Chan AP, Ehsaie A, Bersohn MM. Heeding the Sign: Macroscopic T-Wave Alternans. *The American Journal of Medicine*. 2015 May 1;128(5):480-3.
44. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J*. 1975 Jan;89(1):45-50.
45. Zareba W, Moss AJ, le Cessie S, Hall WJ. T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Jun;23(7):1541-6.
46. Jayakrishnan MP, Krishnakumar P. Macroscopic T wave alternans in long QT syndrome. *Indian J Pediatr*. 2006 Jun;73(6):539-40.
47. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long-QT conditions. *Circulation*. 1999 Mar 23;99(11):1499-507.
48. Goldman DS, Zareba W, Moss AJ. Malignant T-wave alternans. *Circulation*. 2000 Aug 22;102(8):E46-47.
49. Hoffman BF, Suckling EE. Effect of heart rate on cardiac membrane potentials and the unipolar electrogram. *Am J Physiol*. 1954 Oct;179(1):123-30.
50. Kleinfeld M, Magin J, Stein E. Electrical alternans in single ventricular fibers of the frog heart. *Am J Physiol*. 1956 Sep;187(1):139-42.
51. Jordan PN, Christini DJ. Action Potential Morphology Influences Intracellular Calcium Handling Stability and the Occurrence of Alternans. *Biophys J*. 2006 Jan 15;90(2):672-80.
52. Goldhaber JI, Xie LH, Duong T, Motter C, Khuu K, Weiss JN. Action potential duration restitution and alternans in rabbit ventricular myocytes: the key role of intracellular calcium cycling. *Circ Res*. 2005 Mar 4;96(4):459-66.
53. Díaz ME, Eisner DA, O'Neill SC. Depressed ryanodine receptor activity increases variability and duration of the systolic Ca<sup>2+</sup> transient in rat ventricular myocytes. *Circ Res*. 2002 Oct 4;91(7):585-93.
54. Chudin E, Goldhaber J, Garfinkel A, Weiss J, Kogan B. Intracellular Ca(2+) dynamics and the stability of ventricular tachycardia. *Biophys J*. 1999 Dec;77(6):2930-41.

55. Kockskämper J, Zima AV, Blatter LA. Modulation of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release by glycolysis in cat atrial myocytes. *J Physiol*. 2005 May 1;564(Pt 3):697–714.
56. Hüser J, Wang YG, Sheehan KA, Cifuentes F, Lipsius SL, Blatter LA. Functional coupling between glycolysis and excitation—contraction coupling underlies alternans in cat heart cells. *The Journal of Physiology*. 2000;524(3):795–806.
57. Pastore JM, Rosenbaum DS. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. *Circ Res*. 2000 Dec 8;87(12):1157–63.
58. Kameyama M, Hirayama Y, Saitoh H, Maruyama M, Atarashi H, Takano T. Possible contribution of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+) pump function to electrical and mechanical alternans. *J Electrocardiol*. 2003 Apr;36(2):125–35.
59. Kihara Y, Morgan JP. Abnormal Ca<sup>2+</sup> handling is the primary cause of mechanical alternans: study in ferret ventricular muscles. *Am J Physiol*. 1991 Dec;261(6 Pt 2):H1746-1755.
60. Lab MJ, Lee JA. Changes in intracellular calcium during mechanical alternans in isolated ferret ventricular muscle. *Circ Res*. 1990 Mar;66(3):585–95.
61. Spear JF, Moore EN. A comparison of alternation in myocardial action potentials and contractility. *Am J Physiol*. 1971 Jun;220(6):1708–16.
62. Fox JJ, McHarg JL, Gilmour RF. Ionic mechanism of electrical alternans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Feb;282(2):H516-530.
63. Weiss JN, Karma A, Shiferaw Y, Chen PS, Garfinkel A, Qu Z. From pulsus to pulseless: the saga of cardiac alternans. *Circ Res*. 2006 May 26;98(10):1244–53.
64. Kuo CS, Amlie JP, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Dispersion of monophasic action potential durations and activation times during atrial pacing, ventricular pacing, and ventricular premature stimulation in canine ventricles. *Cardiovasc Res*. 1983 Mar;17(3):152–61.
65. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, Pinna GD, Mittleman MA, Bigger JT, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Jul;14(7):705–11.
66. Shusterman V, Goldberg A, London B. Upsurge in T-wave alternans and nonalternating repolarization instability precedes spontaneous initiation of ventricular tachyarrhythmias in humans. *Circulation*. 2006 Jun 27;113(25):2880–7.

67. Kop WJ, Krantz DS, Nearing BD, Gottdiener JS, Quigley JF, O'Callahan M, et al. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. *Circulation*. 2004 Apr 20;109(15):1864–9.
68. Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA, Jain D. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation*. 2002 Oct 1;106(14):1800–5.
69. Lampert R, Shusterman V, Burg MM, Lee FA, Earley C, Goldberg A, et al. Effects of psychologic stress on repolarization and relationship to autonomic and hemodynamic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Apr;16(4):372–7.
70. Lampert R, Shusterman V, Burg M, McPherson C, Batsford W, Goldberg A, et al. Anger-induced T-wave alternans predicts future ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 3;53(9):774–8.
71. Abisse SS, Lampert R, Burg M, Soufer R, Shusterman V. Cardiac repolarization instability during psychological stress in patients with ventricular arrhythmias. *J Electrocardiol*. 2011 Dec;44(6):678–83.
72. Lampert R, Jamner L, Burg M, Dziura J, Brandt C, Liu H, et al. Triggering of symptomatic atrial fibrillation by negative emotion. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct 7;64(14):1533–4.
73. Spinal cord stimulation affects T-wave alternans in patients with ischaemic cardiomyopathy: a pilot study | *EP Europace* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2022 Sep 19]. Available from: <https://academic.oup.com/europace/article/10/4/506/2398743>
74. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 14;70(20):2552–65.
75. Teng AE, Share M, Hsu JJ, Rettinger SR, Garon E, Goldman J, et al. Torsades de pointes with pseudo-T wave alternans during rociletinib therapy: A novel manifestation of a rare side effect. *HeartRhythm Case Reports*. 2018 Oct 1;4(10):490–3.
76. Hanna EB, Ahmed J. Prolonged QT interval with T-wave alternans: electrocardiogram-based differential diagnosis. *Am J Med Sci*. 2013 Aug;346(2):128.
77. Kaufman ES, Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Costantini O, Cohen RJ, et al. “Indeterminate” microvolt T-wave alternans tests predict high risk of death or sustained

ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 3;48(7):1399–404.

78. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, Booth T, Schloss EJ, Waller T, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 2;47(9):1820–7.

79. Calò L, De Santo T, Nuccio F, Sciarra L, De Luca L, Stefano LM di S, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for cardiac death or ventricular tachyarrhythmic events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011 Oct;16(4):388–402.

80. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation*. 1984 Feb;69(2):250–8.

81. Kleiman RB, Miller JM, Buxton AE, Josephson ME, Marchlinski FE. Prognosis following sustained ventricular tachycardia occurring early after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988 Sep 15;62(9):528–33.

82. Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, Huikuri HV. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Jun;12(6):645–52.

83. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Dec 11;50(24):2275–84.

84. Amit G, Rosenbaum DS, Super DM, Costantini O. Microvolt T-wave alternans and electrophysiologic testing predict distinct arrhythmia substrates: implications for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2010 Jun;7(6):763–8.

85. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH, Sethuraman B, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb 10;53(6):471–9.

86. Rashba EJ, Osman AF, MacMurdy K, Kirk MM, Sarang S, Peters RW, et al. Influence of QRS duration on the prognostic value of T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 Aug;13(8):770–5.



87. Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RFE, Salerno-Uriarte JA, Chow T, Chan PS, et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2012 Aug 1;9(8):1256-64.e2.
88. Bloomfield DM, Steinman RC, Namerow PB, Parides M, Davidenko J, Kaufman ES, et al. Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1885–9.
89. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, Brown PP, Becker ER, Culler SD, et al. The frequency and incremental cost of major complications among medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20;47(12):2493–7.
90. Merchant FM, Sayadi O, Moazzami K, Puppala D, Armondas AA. T-wave alternans as an arrhythmic risk stratifier: state of the art. *Curr Cardiol Rep*. 2013 Sep;15(9):398.
91. Idriss SF, Bell JA. Cardiac Repolarization Instability During Normal Postnatal Development. *J Electrocardiol*. 2008;41(6):474–9.
92. Burattini L, Bini S, Burattini R. Comparative analysis of methods for automatic detection and quantification of microvolt T-wave alternans. *Medical Engineering and Physics*. 2009;31(10):1290–8.
93. Burattini L, Bini S, Burattini R. Correlation method versus enhanced modified moving average method for automatic detection of T-wave alternans. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2010;98(1):94–102.
94. Linde C, Daubert C. Cardiac resynchronization therapy in patients with New York Heart Association class I and II heart failure: an approach to 2010. *Circulation*. 2010 Sep 7;122(10):1037–43.
95. Santini M, Russo M, Botto G, Lunati M, Proclemer A, Schmidt B, et al. Clinical and arrhythmic outcomes after implantation of a defibrillator for primary prevention of sudden death in patients with post-myocardial infarction cardiomyopathy: The Survey to Evaluate Arrhythmia Rate in High-risk MI patients (SEARCH-MI). *Europace*. 2009 Apr;11(4):476–82.
96. Bilal N, Dikmen N, Bozkus F, Sungur A, Sarica S, Orhan I, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased QT corrected interval dispersion: the effects of continuous positive airway pressure. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 Jun;84(3):298–304.

97. Nakamura T, Chin K, Hosokawa R, Takahashi K, Sumi K, Ohi M, et al. Corrected QT dispersion and cardiac sympathetic function in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2107–14.
98. Kojima A, Hata T, Sadanaga T, Mizutani Y, Uchida H, Kawai Y, et al. Maturation of the QT Variability Index is Impaired in Preterm Infants. *Pediatr Cardiol*. 2018 Jun;39(5):902–5.
99. Pishva N, Khosrojerdi H. A Prospective Study on QT Dispersion in Neonates: A New Risk Factor. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2015 Oct 25;28(1):23–5.
100. Rosenbaum DS, Albrecht P, Cohen RJ. Predicting Sudden Cardiac Death From T Wave Alternans of the Surface Electrocardiogram: *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1996;7(11):1095–111.
101. Makarov L, Komoliatova V. Microvolt T-Wave Alternans during Holter Monitoring in Children and Adolescents. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010 Apr 12;15(2):138–44.
102. Makarov L, Komoliatova V, Zevald S, Schmidt G, Muller CAC, Serebruany V. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life. *J Electrocardiol*. 2010 Feb;43(1):8–14.
103. Madias JE. T-wave alternans in 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in healthy newborn of first to fourth day of life. *J Electrocardiol*. 2010 Jun;43(3):260.
104. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 20;42(4):736–42.
105. Bracke F a. LE, Dekker LRC, van der Voort PH, Meijer A. Primary prevention with the ICD in clinical practice: not as straightforward as the guidelines suggest? *Neth Heart J*. 2009 Mar;17(3):107–10.

# ZAHVALE

Hvala mojemu mentoru doc.dr.sc. Mislavu Puljeviću, koji mi je pri izradi ovog rada uvijek bio dostupan za sva pitanja i odgovarao u najkraćem roku. Hvala Vam što mi niste otežavali i što imate tako ljudski pristup studentima.

Hvala svim profesorima, docentima i asistentima koji su nam tijekom studija sa srcem predavali i pokazali što znači briga o bolesniku.

Hvala svim pacijentima na vježbama i volontiranjima zahvaljući kojima sam stekla iskustvo uzimanja anamneza, praktične vještine i znanje o bolestima. Hvala na strpljivosti i dobroj volji za rad s nama studentima.

Mojim prijateljima nemedicinarima koji su me uvijek poticali na napredak, hvala što ni u jednom trenu niste sumnjali u mene, što ste bezrezervno vjerovali da je ovaj poziv za mene i ja za njega.

Mojim dragim kolegama i prijateljima s godine veliko hvala, na svim zajedničkim učenjima zbog kojih su ti beskrajni sati bili lakše podnošljivi, medicinskim raspravama, izlascima, druženjima i putovanjima. Uspomene s vama pamtit ću zauvijek.

Posebno hvala mojoj majci Gordani, koja mi je prva usadila ljubav prema medicini, uz koju sam napravila prve „korake“ i koja mi je omogućila sve da ostvarim svoj san i upišem ovaj studij.

# ŽIVOTOPIS

Rođena sam 01.01.1998. u Haanu u Njemačkoj, no cijeli život provela sam u Zagrebu u Hrvatskoj. Osnovnu školu Petra Zrinskog u Zagrebu završavam kao učenica generacije i kao predstavnica Vijeća učenika u Gradu Zagrebu. Potom upisujem VII. gimnaziju u Križanićevoj koju završavam sa odličnim uspjehom i upisujem studij Medicine na zagrebačkom Medicinskom fakultetu. Tijekom studija sudjelujem u brojnim vannastavnim aktivnostima različitih studentskih sekcija i udruga, među kojima se izdvaja *Studentska sekcija za kardiologiju* i projekt „Čuvajmo naše srce“ u sklopu kojega smo provodili edukacije hrvatskih srednjoškolaca o prevenciji kardiovaskularnih bolesti zbog čega smo u ak.god. 2019./2020. nagrađeni Dekanovom nagradom. U vodstvo *Studentske sekcije za infektologiju* uključujem se u ak. god. 2020./2021. i ostajem do završetka studija. U sklopu nje organiziram i vodim razna predavanja, radionica i volontiranje na Klinici za Infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ za koju dobivam posebno Rektorovo priznanje. Od početka studija članica sam CROMSIC-a putem kojeg po završetku studija odlazim na studentsku razmjenu u Peru. Svoje znanje i vještine kontinuirano proširujem raznim edukacijama, kongresima i volontiranjima, kako po zagrebačkim bolnicama, tako i na izvanbolničkoj hitnoj u otočnim i ruralnim predjelima. U širokom spektru interesa u medicini naročito se izdvajaju interna medicina (posebno kardiologija i endokrinologija), neurologija, infektologija i hitna medicina.