

# Ocena mikrowoltowej zmienności załamka T podczas wysiłku fizycznego za pomocą metody spektralnej

Thomas Klingenheben<sup>1,2</sup> i Paweł Ptaszyński<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Praxis für Kardiologie, Bonn, Niemcy

<sup>2</sup>Goethe University, Frankfurt nad Menem, Niemcy

<sup>3</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 288–292

## Streszczenie

*W niniejszym artykule podsumowano najnowsze aspekty nieinwazyjnej oceny mikrowoltowej zmienności (naprzemienności) załamka T (mTWA) w praktyce klinicznej. Skoncentrowano się na kwestiach metodologicznych, w tym czynnikach związanych z pacjentem oraz aspektach technicznych, a także na interpretacji wyników. Szczególną uwagę zwrócono na różne źródła szumu, które mogą utrudniać ocenę mTWA. Omówiono również rolę terapii lekami beta-adrenolitycznymi i jej potencjalny wpływ na mTWA. W pierwszych próbach klinicznych dotyczących mTWA zaobserwowano duży odsetek nieokreślonych wyników tych ocen. Wykazano jednak, że rezultaty nieokreślone z przyczyn zależnych od pacjenta wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością i takie wyniki obecnie uważa się za nieprawidłowe, a jako nieokreślone klasyfikuje się te, które są nieodpowiednie pod względem technicznym. Ponieważ u pacjentów ze strukturalną chorobą serca mTWA zmienia się w czasie, optymalnym momentem jej oceny jest raczej przewlekła niż ostra faza choroby serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 456–461)*

**Słowa kluczowe: stratyfikacja ryzyka zaburzeń rytmu serca, mikrowoltowa zmienność (naprzemienność) załamka T, metodologia**

## Wstęp

Ostatnio w licznych badaniach wykazano, że u wybranych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zwłaszcza w przypadku kardiomiopatii niedokrwiennej, możliwa jest pierwotna terapia prewencyjna mająca na celu zapobieganie nagłym zgonom spowodowanym zaburzeniami rytmu serca [1, 2].

Wielu klinycystów zgadza się jednak, że konieczna jest dokładniejsza identyfikacja pacjentów zagrożonych arytmia. Ostatnio zaproponowano ocenę mikrowoltowej zmienności (naprzemienności) załamka T (mTWA, *microvolt level T-wave alternans*) jako metodę analizy nieprawidłowości repolaryzacji komór, które sprzyjają występowaniu arytmii w mechanizmie reentry [3, 4]. W 1994 roku w pierwszym

**Adres do korespondencji:** Thomas Klingenheben, MD, Praxis für Kardiologie, Im Mühlenbach 2B, D-53127 Bonn, Germany, tel. +49 228 623 324, faks +49 228 616 881, e-mail: [klingenheben@bonn-kardiologie.de](mailto:klingenheben@bonn-kardiologie.de)

Tłumaczenie: Dr med. Piotr Jędrusik

badaniu klinicznym [5] przekonująco wykazano, że mTWA ściśle wiąże się z wywołaniem arytmii w pracowni elektrofizjologicznej, a także z występowaniem samoistnych tachyarytmii komorowych w czasie obserwacji pacjentów [5]. W wielu późniejszych badaniach klinicznych analizowano możliwość wykorzystania tej metody w praktyce [6–14].

Kilka kwestii metodologicznych stanowi jednak przedmiot dyskusji, w tym interpretacja i potencjalne konsekwencje tak zwanych nieokreślonych (*indeterminate*) wyników badań, a także kwestia powtarzania badań u pacjentów, u których zmniejszona frakcja wyrzutowa wskazuje na zwiększone ryzyko, ale uzyskano negatywny wynik oceny mTWA.

W niniejszym artykule podsumowano obecnie dostępne dane kliniczne na temat mTWA, ze szczególnym uwzględnieniem sposobu wykonywania tych badań oraz interpretacji ich wyników.

### Definicja i patofizjologiczne aspekty mTWA

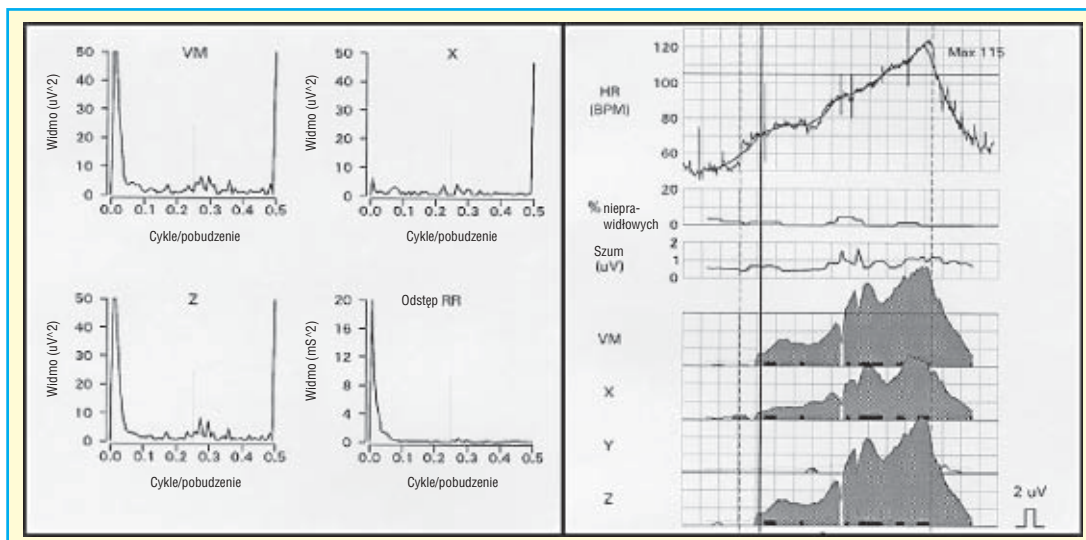
Zmienność (naprzemiennosc) załamka T (TWA, *T-wave alternans*) definiuje się jako zmiany amplitudy załamka T w kolejnych cyklach serca. Widoczna makroskopowa TWA była wiązana z dużym ryzykiem tachyarytmii komorowych u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT [15] i innymi zespołami klinicznymi, ale zjawisko to rzadko obserwuje się w praktyce klinicznej [16, 17]. W następstwie rozwoju nowych technik komputerowego przetwarzania danych Adam i wsp. [3, 18] jako pierwsi wykazali w badaniu eksperymentalnym istnienie zjawiska mikrowoltowej TWA. Dzięki późniejszym badaniom eksperymentalnym i klinicznym uzyskano nowe dane na temat genezy tego zjawiska [4, 19–21]. Ujmując w skrócie, wraz ze wzrostem częstości rytmu serca czas trwania potencjału czynnościowego ulega zróżnicowanemu wydłużeniu w poszczególnych obszarach mięśnia sercowego, co ostatecznie prowadzi do zmienności repolaryzacji, której faza w sąsiednich komórkach może być przeciwstawna (*discordant alternans*). Powoduje to zwiększenie przestrzennej dyspersji repolaryzacji, związane z jednokierunkowym blokiem przewodzenia, tworzeniem się obwodów pobudzeń nawrotnych (reentry), a w końcu — z występowaniem migotania komór [4]. Na poziomie komórkowym TWA wiąże się z niejednorodnością chwilowych stężeń wapnia (*calcium transient*), co wskazuje na fakt, że jony  $\text{Ca}^{2+}$  odgrywają kluczową rolę w genezie TWA [22–24].

### Metodologia oceny mTWA

Spektralna metodologia analizy mTWA obejmuje stopniowe przyspieszenie czynności serca w celu wywołania tego zjawiska elektrofizjologicznego. Na ogół, aby zwiększyć częstość rytmu serca, wykorzystuje się wysiłek fizyczny z użyciem cykloergometru rowerowego lub ruchomej bieżni. Niektórzy badacze oceniali mTWA w czasie wlewu substancji wykazujących dodatnie działanie chronotropowe lub podczas (przedsionkowej) stymulacji serca [25, 26]. Ujmując bardziej szczegółowo, polega to na tym, że w czasie zwiększającej się częstości rytmu serca kolejne ewolucje w EKG identyfikuje się na podstawie zespołu QRS i mierzy amplitudę załamków T w uprzednio zdefiniowanym punkcie czasowym  $t$ . Następnie tę serię fluktuacji amplitudy w kolejnych cyklach serca, podzieloną na segmenty obejmujące 128 pobudzeń, poddaje się analizie spektralnej, z wykorzystaniem szybkiej transformacji fourierowskiej. Wykorzystując różne punkty czasowe w obrębie załamka T, generuje się liczne obrazy mocy spektralnej, a następnie je uśrednia, uzyskując wypadkowe (zespolone) spektrum. Napięcie naprzemiennosci (*alternans voltage* [mV]) odpowiada pierwiastkowi kwadratowemu mocy naprzemiennosci (*alternans power*) i jest równe różnicy napięcia między łączną uśrednioną ewolucją a uśrednioną ewolucją, obliczoną na podstawie parzystych (lub nieparzystych) spośród kolejno ponumerowanych ewolucji. Miarą istotności zmienności jest współczynnik naprzemiennosci, czyli wartość K (*alternans ratio*, *K score*), który oblicza się jako stosunek mocy naprzemiennosci do odchylenia standardowego mocy szumu [27]. Sama TWA ujawnia się w postaci szczytu widocznego w obrębie obrazu mocy spektralnej, który odpowiada częstotliwości wynoszącej 0,5 cyklu/pobudzenie. Im większa jest moc, tym większe napięcie naprzemiennosci. Jako istotne przyjmuje się napięcie naprzemiennosci przekraczające  $1,9 \mu\text{V}$  w połączeniu z wartością K (wskaźnikiem istotności pomiaru) wynoszącą co najmniej 3. Aby wynik można było uznać za dodatni, taka zmienność musi się utrzymywać co najmniej przez 2 min. Typowy przykład dodatniego wyniku oceny mTWA przedstawiono na rycinie 1.

### Przygotowanie do skutecznej oceny mTWA

Zasadnicze znaczenie w dokładnej i właściwej interpretacji wyników badania ma jakość zebranych



**Rycina 1.** Napięcie naprzemienności u pacjenta z umiarkowanie upośledzoną czynnością lewej komory oraz wywiadami omdlenia po zawale serca. Widoczny wzrost napięcia naprzemienności załamka T wraz ze zwiększeniem częstości rytmu serca (HR, *heart rate*)

danych. Dlatego też stworzono specjalne elektrody, które są podzielone na wiele segmentów, w celu rejestracji sygnałów EKG, a także pomiarów impedancji i aktywności oddechowej (Microvolt Alternans Sensors™, Cambridge Heart Inc., Bedford, Massachusetts, Stany Zjednoczone). Dzięki metodzie adaptacyjnego uśredniania można wyeliminować szum i uzyskać wypadkowy niskoszumowy sygnał EKG. Ponadto wykazano, że staranne przygotowanie skóry przed umieszczeniem na niej elektrod znacznie ogranicza artefakty poprzez zmniejszenie impedancji elektrycznej. Przygotowanie to obejmuje ogolenie włosów oraz niewielką abrazję naskórka w celu zmniejszenia impedancji na granicy skóry i elektrody. Dalsze zmniejszenie artefaktów można uzyskać, umieszczając elektrody rejestrujące sygnał z kończyn górnych z dala od mięśni piersiowych, a pacjent powinien mieć ręce swobodnie opuszczone, zamiast trzymać się kurczowo uchwytu ruchomej bieżni lub cykloergometru. Należy zwrócić uwagę na protokół badania wysiłkowego: przyspieszenie czynności serca powinno następować powoli, zwłaszcza w przedziale częstości rytmu 90–110 uderzeń/min — ten etap badania powinien trwać 3–5 min, aby można było uzyskać 2 minuty zapisu z częstością rytmu serca wynoszącą 105–110 uderzeń/min [27, 28].

### Klasyfikacja wyników oceny mTWA

Wynik oceny mTWA klasyfikuje się zależnie od wielkości stwierdzonej zmienności, jej związku

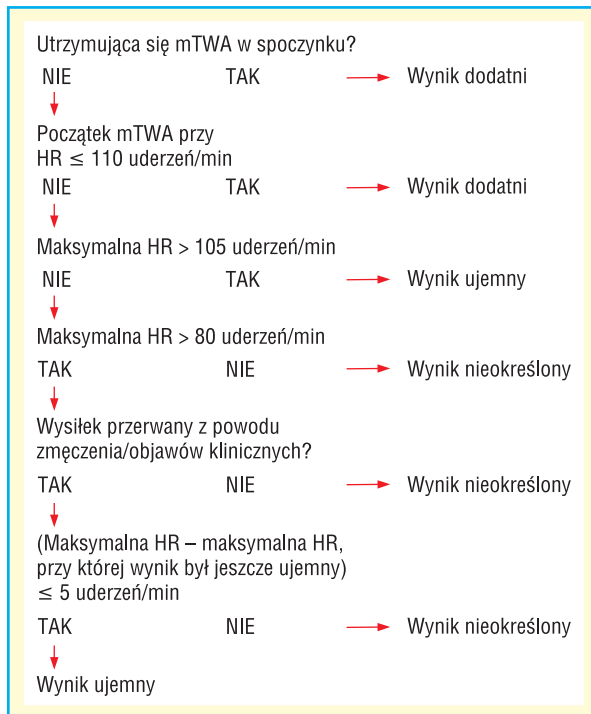
z częstością rytmu serca, współczynnika naprzemienności oraz oceny potencjalnych artefaktów. Na podstawie tych parametrów rezultat klasyfikuje się jako dodatni (czyli patologiczny), ujemny (czyli prawidłowy) lub nieokreślony, co oznacza, że wyniku nie można sklasyfikować jako dodatniego lub ujemnego. Możliwych jest kilka przyczyn takiej sytuacji:

- występuje zmienność, ale nie jest ona trwała;
- poziom szumu jest zbyt wysoki i maskuje ocenę mTWA;
- występuje zbyt wiele nieprawidłowych pobudeń.

Nieprawidłowe pobudzenia definiuje się jako pobudzenia przedwczesne (> 10%) lub pobudzenia o innej morfologii (korelacja < 0,9) niż prawidłowe zespoły QRS służące jako wzór. Aby można było lepiej klasyfikować wyniki oceny mTWA, opracowano różne reguły oparte na różnorodnych kryteriach wspomnianych wyżej [28]. Ostatnio większość badaczy przyjmuje tak zwane „reguły B” (*B-rules*) jako standardowy system klasyfikacji (ryc. 2).

### Potencjalne problemy z klasyfikacją wyników oceny mTWA

W pewnych sytuacjach ocena mTWA może być trudna. Do takich problematycznych sytuacji należą szybkie zmiany częstości rytmu serca, zmienność odstępu RR, nieprawidłowe funkcjonowanie elektrod EKG, zbyt szybki wzrost częstości rytmu serca podczas wysiłku, wpływ czynności oddechowej,



**Rycina 2.** Zasady klasyfikacji mikrowoltowej zmienności (naprzemienności) załamka T (mTWA, *microvolt T-wave alternans*); HR (*heart rate*) — częstość rytmu serca (zmodyfikowano na podstawie [12])

artefakty związane z pedałowaniem na cykloergometrze, szum pochodzenia mięśniowego oraz nadmierna liczba pobudeń ektopowych. Wszystkie te czynniki mogą być przyczyną artefaktów i wywołać fałszywą zmienność, która w zapisie trendu może wyglądać jak trwała (prawdziwa). Zbiór przypadków trudnych zapisów mTWA, łącznie z różnymi źródłami szumów i artefaktów, przedstawiono w doskonałej pracy, którą opublikowali Bloomfield i wsp. [28].

### Nieokreślony wynik oceny mTWA

W pierwszych badaniach klinicznych częstość nieokreślonych (czyli ani dodatnich, ani ujemnych) wyników oceny mTWA wynosiła około 25%. Wykazano jednak, że w zależności od przyczyny, dla której wynik jest nieokreślony, może on jednak mieć wartość prognostyczną i dlatego pacjentów z dodatnim lub nieokreślonym wynikiem badania zaczęto zaliczać do wspólnej kategorii rezultatu innego niż negatywny lub nieprawidłowy, w której ryzyko jest większe niż u pacjentów z negatywnym wynikiem oceny mTWA (z prawidłowym wynikiem badania) [29]. Ważne jest jednak ustalenie przyczyny, dla której wynik sklasyfikowano jako nieokreślony. Zwiększona liczba przedwczesnych pobudeń

komorowych, a także niezdolność do osiągnięcia docelowej częstości rytmu serca (co określa się również mianem niepełnego badania) mogą prognozować gorsze rokowanie, a więc rzeczywiście pacjent zalicza się do kategorii większego ryzyka [28–30], natomiast wystąpienie artefaktów (np. mięśniowych) lub szumu związanego z elektrodą, co określa się mianem badania technicznie nieodpowiedniego, nie ma wartości prognostycznej. Ostatnio zaproponowano więc, aby w przypadku nieokreślonego wyniku natychmiast powtarzać badanie, ponieważ u istotnego odsetka pacjentów udaje się wtedy uzyskać rezultat, który można sklasyfikować. Taki protokół postępowania zastosowano w badaniach *Alternans Before Cardioverter Defibrillator* (ABCD) i *Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post MI Patients* (MASTER-I) [31, 32].

### Leki oraz blok odnogi pęczka Hisa a mTWA

Wpływ, jaki na mTWA wywierają niektóre czynniki, takie jak stosowanie leków antyarytmicznych/antyadrenergicznych lub występowanie zaburzeń przewodzenia śródkomorowego, był i nadal pozostaje przedmiotem dyskusji. W niektórych badaniach stwierdzono wpływ napięcia układu autonomicznego na mTWA [33–35]. Wykazano zmniejszenie napięcia naprzemienności po dożylnym podaniu metoprololu lub sotalolu [35]; efekt ten wynika głównie ze zmniejszenia wzrostu częstości rytmu serca podczas wysiłku fizycznego. Jednak w większości przypadków dodatni wynik testu nie staje się z tego powodu ujemny. W kilku badaniach nie przerywano podawania leków beta-adrenolitycznych przed oceną mTWA i w tych próbach ocena mTWA nadal pozwalała przewidywać występowanie incydentów tachyarytmii komorowej. Obecnie nie wiadomo, czy zmniejszenie mTWA, czyli redukcja napięcia naprzemienności, prowadzi do lepszych klinicznych wyników leczenia pod względem występowania incydentów uznawanych za punkty końcowe. Ponieważ jednak stratyfikacji ryzyka należy dokonywać w warunkach „rzeczywistości klinicznej” badanych pacjentów, a zatem w czasie stosowania pełnego leczenia ochronnego, autorzy zajmujący się tym zagadnieniem proponują, aby mTWA oceniać podczas podawania beta-adenolityków. Inna kontrowersja metodologiczna wiąże się z wpływem bloku odnogi pęczka Hisa na mTWA [36, 37]. W ostatnio opublikowanym prospektywnym badaniu, obejmującym 386 pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną i nieutralnym częstoskurczem komorowym, wykazano, że pacjenci z blokiem



odnogi należą do grupy dużego ryzyka, niezależnie od wyniku oceny mTWA. Ocena mTWA miała jednak dużą wartość predykcyjną dotyczącą występowania incydentów arytmii u pacjentów z wąskim zespołem QRS [37].

### Czy istnieje optymalny moment oceny mTWA?

W kilku badaniach u pacjentów z przewlekłą chorobą serca, u których występowała dysfunkcja lewej komory lub przewlekła niewydolność serca (zarówno niedokrwienna, jak i o innej etiologii), wykazano, że ocena mTWA ma dużą wartość prognostyczną dotyczącą występowania incydentów arytmii oraz zgonów. Natomiast w kilku badaniach, w których oceny dokonywano we wczesnym okresie (od 7 dni do 3 tygodni) po zawale serca, zgodnie wykazano dużą częstość nieokreślonych wyników badania oraz brak istotnej wartości predykcyjnej mTWA [38]. Na podstawie danych z jednego właściwie kontrolowanego, wstępnego badania, w którym dokonywano seryjnej oceny mTWA u pacjentów po zawale serca [39], można stwierdzić, że substrat arytmogenny ewoluuje z czasem, a więc optymalnym przedziałem czasowym do oceny mTWA może być okres 3–6 miesięcy po zawale. Jednak nawet wtedy u znacznego odsetka pacjentów, u których początkowo wynik oceny mTWA jest negatywny, w czasie dalszego przebiegu choroby może się on stać dodatni. Choć obecnie brakuje prospektywnych danych potwierdzających celowość takiego postępowania, wydaje się, że rozsądne jest okresowe (np. co 6 miesięcy) powtarzanie oceny mTWA u pacjentów z grupy dużego ryzyka. Należy przeprowadzić dalsze badania kliniczne w celu określenia optymalnego momentu oraz przydatności powtarzania oceny mTWA po zawale serca, a także u pacjentów z upośledzoną czynnością lewej komory.

### Przyszłość mTWA — nowe metody

Metodą alternatywną w stosunku do spektralnej oceny mTWA wywołanej podczas wysiłku fizycznego jest analiza zmodyfikowanej średniej kroczącej (MMA, *modified moving average*) [40]. Jest to metoda oparta na badaniu holterowskim, w którym wykorzystuje się zasadę analizy domen czasu. Zasadniczo ocena MMA polega na uśrednianiu nieparzystych i parzystych ewolucji, a następnie skonstruowaniu maczy załamek T dla każdej z tych grup, które porównuje się w celu oceny TWA. Metodę MMA najpierw zastosowano w różnych mniejszych

populacjach pacjentów, a ostatnio w dwóch dużych badaniach kohortowych; wydaje się, że ma ona podobną wartość predykcyjną jak metoda oparta na analizie spektralnej [41, 42]. W ostatnio opublikowanym badaniu *the Risk Estimation Following Infarction-Noninvasive Evaluation* (REFINE) porównano obie metody u 322 pacjentów po zawale serca. W odniesieniu do głównego punktu końcowego, obejmującego zgony sercowe oraz incydenty zresuscytowanego nagłego zatrzymania krążenia, obie metody miały podobną wartość predykcyjną, natomiast w przypadku jednoczesnego uwzględnienia wskaźnika czynności układu autonomicznego (turbulencji częstości rytmu serca lub czułości odruchu z baroreceptorów) następowało istotne zwiększenie ryzyka incydentów wchodzących w skład punktu końcowego [42]. Oparta na badaniu holterowskim metoda MMA umożliwia ocenę mTWA, niezależnie od wykonywania próby wysiłkowej. Jednak ze względu na jedynie niewielką korelację między tymi dwoma technikami jest wskazane przeprowadzenie dalszych badań. Ich celem byłoby porównanie ich pod względem patofizjologicznym i metodologicznym, a także wyjaśnienie ich roli jako metod przesiewowej oceny pacjentów w kontekście ustalania wskazań do profilaktycznego leczenia za pomocą implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów.

### Piśmiennictwo

1. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. i wsp. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 877–883.
2. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. i wsp. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 225–237.
3. Adam D.R., Smith J.M., Akselrod S., Nyberg S., Powell A.O., Cohen R.J. Fluctuations in T-wave morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J. Electrocardiol.* 1984; 17: 209–218.
4. Pastore J.M., Girouard S.D., Laurita K.R., Akar F.G., Rosenbaum D.S. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 1385–1394.
5. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith J.M., Garan H., Ruskin J.N., Cohen R.J. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 235–241.
6. Gold M.R., Bloomfield D.M., Anderson K.P. i wsp. A comparison of T-wave alternans, signal-averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 2247–2253.
7. Ikeda T., Saito H., Tanno K. i wsp. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 79–82.
8. Hohnloser S.H., Ikeda T., Bloomfield D.M., Dabbous O.H., Cohen R.J. T-wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; 362: 125–126.
9. Klingenhoven T., Zabel M., D'Agostino R.B., Cohen R.J., Hohnloser S.H. Predictive value of T-wave alternans for arrhyth-

- mic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000; 356: 651–652.
10. Bloomfield D.M., Steinman R.C., Namerow P.B. i wsp. 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; 110: 1885–1889.
  11. Chow T., Kereiakes D.J., Bartone C. i wsp. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1820–1827.
  12. Chow T., Kereiakes D.J., Bartone C. i wsp. Microvolt T-wave alternans identifies patients with ischemic cardiomyopathy who benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 50–58.
  13. Bloomfield D.M., Bigger J.T., Steinman R.C. i wsp. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 456–463.
  14. Ikeda T., Yoshino H., Sugi K. i wsp. 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; 48: 2268–2274.
  15. Schwartz P.J., Malliani A. Electrical alternation of the T wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long-QT syndrome. *Am. Heart J.* 1975; 89: 45–50.
  16. Wegener F.T., Ehrlich J.R., Hohnloser S.H. Amiodarone-associated macroscopic T-wave alternans and torsade de pointes unmasking the inherited long-QT syndrome. *Europace* 2008; 10: 112–113.
  17. Hohnloser S.H. Macroscopic T-wave alternans as a harbinger of sudden death. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 625.
  18. Adam D.R., Akselrod S., Cohen R.J. Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T wave time series analysis. *Comput. Cardiol.* 1981; 8: 307–310.
  19. Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long QT conditions. *Circulation* 1999; 99: 1499–1507.
  20. Koller M.L., Maier S.K., Gelzer A.R., Bauer W.R., Meesmann M., Gilmour R.F. Jr. Altered dynamics of action potential restitution and alternans in humans with structural heart disease. *Circulation* 2005; 112: 1542–1548.
  21. Selvaraj R.J., Picton P., Nanthakumar K., Mak S., Chauhan V.S. Endocardial and epicardial repolarization alternans in human cardiomyopathy: Evidence for spatiotemporal heterogeneity and correlation with body surface T-wave alternans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 338–346.
  22. Laurita K.R., Singal A., Pastore J.M., Rosenbaum D.S. Spatial heterogeneity of calcium transients may explain action potential dispersion during T-wave alternans. *Circulation* 1998; 98 (supl. I): I-187 (streszczenie).
  23. Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular and ionic basis of T-wave alternans under long-QT conditions. *Circulation* 1999; 99: 1499–1507.
  24. Goldhaber J.L., Xie L.H., Duong T., Motter C., Khuu K., Weiss J.N. Action potential duration restitution and alternans in rabbit ventricular myocytes. *Circ. Res.* 2005; 96: 459–466.
  25. Hohnloser S.H., Klingenheben T., Zabel M., Li Y.G., Albrecht P., Cohen R.J. T-wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 987–993.
  26. Rashba E.J., Osman A.F., MacMurdy K. i wsp. Exercise is superior to pacing for T-wave alternans measurement in subjects with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 845–850.
  27. Rosenbaum D.S., Albrecht P., Cohen R.J. Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: Promise and pitfalls. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7: 1095–1111.
  28. Bloomfield D.M., Hohnloser S.H., Cohen R.J. Interpretation and classification of microvolt T-wave alternans tests. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 502–512.
  29. Chan P.S., Bartone C., Booth T., Kereiakes D., Chow T. Prognostic implication of redefining indeterminate microvolt T-wave alternans studies as abnormal or normal. *Am. Heart J.* 2007; 153: 523–529.
  30. Kaufman E.S., Bloomfield D.M., Steinman R.C. i wsp. “Indeterminate” microvolt T-wave alternans tests predict high risk of death of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1399–1404.
  31. Costantini O., Rosenbaum D.S., Hohnloser S.H. i wsp.; for the ABCD Investigators. The Alternans Before Cardioverter Defibrillator (ABCD) trial: A noninvasive strategy for primary prevention of sudden cardiac death using T-wave alternans. *Circulation* 2006; 114: 2426 (streszczenie).
  32. MASTER-I: Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post MI Patients (<http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00305240>).
  33. Kirk M.K., Cooklin M., Shorofsky S.R., Gold M.R. Beta-adrenergic blockade decreases T-wave alternans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 108A.
  34. Rashba E.J., Cooklin M., MacMurdy K. i wsp. Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. *Circulation* 2002; 105: 837–842.
  35. Klingenheben T., Gronefeld G., Li Y.G., Hohnloser S.H. Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. Results of a prospective, double-blind, randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 2013–2019.
  36. Rashba E.J., Osman A.F., MacMurdy K. i wsp. Influence of QRS duration on the prognostic value of T-wave alternans. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 770–775.
  37. Morin D.P., Zacks E.S., Mauer A.C. i wsp. Effect of bundle branch block on microvolt T-wave alternans and electrophysiologic testing in patients with ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2007; 4: 904–912.
  38. Tapanainen J.M., Still A.M., Airaksinen K.E.J., Huikuri H.V. 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; 12: 645–652.
  39. Hohnloser S.H., Huikuri H., Schwartz P.J. i wsp. T-wave alternans in post myocardial infarction patients (ACES Pilot Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 144A (streszczenie).
  40. Nearing B.D., Verrier R.L. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92: 541–549.
  41. Nieminen T., Lehtimäki T., Viik J. i wsp. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2691–2692.
  42. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P. i wsp. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction — the REFINe study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 2275–2284.