

# Utilità della dispersione del QT nella pratica clinica

## *Usefulness of QT dispersion in clinical practice*

Annabella Braschi<sup>1</sup>, Vincenzo Cristian Francavilla<sup>1</sup>, Maurizio Giuseppe Abrignani<sup>2</sup>,  
Renzo Lombardo<sup>2</sup>, Furio Colivicchi<sup>3</sup>, Giuseppe Francavilla<sup>1</sup>

**ABSTRACT:** *Usefulness of QT dispersion in clinical practice.*  
A. Braschi, V. C. Francavilla, M.G. Abrignani, R. Lombardo,  
F. Colivicchi, G. Francavilla.

The measurement of QT dispersion in the surface electrocardiogram has been proposed as a non invasive method for assessing inhomogeneity of myocardial repolarization and has been linked to an increased risk of arrhythmic car-

diac death. Several studies have evaluated the use of QTd in a wide variety of cardiac diseases and have reached conflicting conclusions regarding its clinical significance.

*Keywords:* QT dispersion, ventricular arrhythmias, myocardial infarction.

*Monaldi Arch Chest Dis 2009; 72: 118-129.*

<sup>1</sup> Università di Palermo, Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Malattie Nefrourologiche e Medicina Interna. Via del Vespro n. 141, 90100 Palermo.

<sup>2</sup> Unità operativa di Cardiologia, Ospedale S. Antonio Abate, Via Cosenza n. 82, 91016 Erice (Trapani).

<sup>3</sup> U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Filippo Neri, Roma

Corresponding author: Annabella Braschi; Via col. Romey n. 7 - I-91100 Trapani, Italy; Tel. +39/0923/21915; E-mail address: annabel72@libero.it

### Introduzione

Il processo di ripolarizzazione miocardico non è perfettamente sincrono ed uniforme nel tempo e nello spazio: alcune cellule recuperano prima ed altre più tardi, provocando normalmente un certo grado di eterogeneità nella durata dei periodi refrattari delle diverse zone dei ventricoli; quando, in corso di condizioni patologiche, questa differenza si accentua viene a crearsi una condizione di instabilità elettrica, che favorisce lo sviluppo di tachiaritmie ventricolari.

Nel 1990 Campbell propose la dispersione del QT (QTd), data dalla differenza tra il valore del QT massimo ed il valore del QT minimo registrati nelle dodici derivazioni di un ECG di base, come indice della dispersione dei periodi di ripolarizzazione delle diverse aree del miocardio, ovvero come una stima indiretta della disomogeneità della ripolarizzazione esistente tra differenti regioni [1]; la validità di questo concetto venne avvalorata da studi successivi, grazie ai quali, tramite la registrazione durante interventi di cardiocirurgia dei potenziali di azione monofasica (MAP) epicardici (e quindi della dispersione dei periodi di ripolarizzazione in modo diretto), venne evidenziata un'elevata correlazione tra i MAP intracardiaci e la QTd all'ECG di superficie [2].

L'esatto meccanismo fisiologico e la reale utilità clinica della QTd sono stati oggetto di un intenso dibattito: se è ormai dimostrato che un aumento locale della dispersione dell'attività elettrica cardiaca sia

implicato nella genesi di aritmie ventricolari, non è altrettanto assodato che la QTd estrapolata dall'ECG di base possa dare informazioni precise sulla probabilità più o meno alta del paziente di andare incontro a fenomeni aritmici.

### QTd: errore o Sacro Graal?

Gli studi effettuati hanno reso la QTd uno degli argomenti più controversi nella storia della medicina. Lo stesso concetto di esistenza della QTd è stato avvalorato da alcuni e messo in dubbio da altri [3-4]: se da un lato Campbell l'ha denominata "Il Sacro Graal dell'elettrofisiologia", dall'altro Rautaharju l'ha definita "the greatest fallacy in ecggraphy in the 1990s"; i dati riportati si baserebbero, secondo quest'ultimo, su speculazioni infondate: la QTd non sarebbe un indice diretto della ripolarizzazione ventricolare, ma solamente un crudo marker della morfologia dell'onda T, che a sua volta può essere meglio valutata attraverso uno studio vettocardiografico delle anse T; un aumento della QTd sarebbe da collegare ad una proiezione inusuale di un'ansa T particolarmente complicata e la causa del fenomeno dell'apparente dispersione sarebbe da ricercare nel diverso orientamento spaziale dei vettori delle singole derivazioni ecgrafiche, che va a modificare come conseguenza l'ampiezza delle onde T. Variazioni della morfologia dell'ansa T possono portare a variazioni delle proiezioni dell'ansa T nelle singole derivazioni e ad una misurazione errata del valore della QTd: più anormale è la morfologia dell'onda T

nelle singole derivazioni, più difficile la localizzazione esatta della sua fine in ogni derivazione.

Il concetto iniziale di QTd come misura diretta e quantitativa dell'eterogeneità dei tempi di refrattarietà miocardica è ormai superato; essa, infatti, è attualmente riconosciuta come un indice indiretto di grossolane anomalie della ripolarizzazione ventricolare, ma, nel contempo, appare indubbiamente utile in diversi contesti patologici.

### Valori fisiologici della QTd

Gli studi effettuati negli ultimi anni riportano un range molto ampio di valori fisiologici di QTd, non riuscendo però a stabilire precisi valori di riferimento. Malik [5], su un totale di 8.455 soggetti sani provenienti da 51 differenti studi, ha calcolato un valore medio di QTd compreso in un range tra  $10.5 \pm 10.0$  ms e  $71 \pm 7$  ms. Sono state riportate differenze non statisticamente significative tra i due sessi [6], ma anche valori superiori negli uomini [7]. Per quanto riguarda le differenze tra le varie età, Savellieva [8] ha evidenziato una modificazione di questo parametro nel corso della vita; al contrario MacFarlane [6] non ha riscontrato alcuna differenza significativa nelle varie età.

I dati provenienti dalla letteratura pongono come limite fisiologico, nella maggior parte dei casi, un valore di 60 ms, ma ciò non implica automaticamente che oltrepassato questo cut-off il paziente sia esposto ad un rischio maggiore di aritmie ventricolari minacciose. De Bruyne [9] ha cercato di quantizzare di quanto aumenti il rischio al crescere della QTd: in uno studio longitudinale su più di 5000 anziani ha messo in evidenza come i soggetti con QTd maggiore di 59.6 ms abbiano un rischio relativo di morte cardiaca di 2.1 volte superiore rispetto a quelli con QTd minore di 39.0 ms. Goldner [10], a sua volta, ha riportato come un valore di QTd maggiore di 40 ms abbia una specificità dell'88% ed una sensibilità del 57% come predittore di inducibilità di tachicardia ventricolare durante studio elettrofisiologico. Altri autori come Kors e Surawicz [11-12], invece, hanno suggerito come solo utilizzando un cut-off patologico molto più alto (maggiore di 80 ms) si possono avere informazioni utili alla stratificazione del rischio aritmico.

Vi è, comunque, da sottolineare come la maggior parte delle ricerche riportino un'ampia sovrapposizione di valori tra soggetti sani e vari gruppi di pazienti; sono, quindi, necessari ulteriori studi per definire i criteri di normalità della QTd e per quantificare la relazione che la lega alla suscettibilità aritmica.

### Problemi metodologici

Lo scetticismo concernente l'uso della QTd riguarda anche l'aspetto metodologico, in particolare l'utilizzo di tecniche di misurazione spesso inaccurate e non standardizzate; ciò porta ad un'elevata variabilità intra- ed interosservatore ed alla discordanza dei risultati ottenuti nei diversi studi. Alla base di queste discrepanze coesistono molteplici fattori quali: differenti definizioni di fine dell'onda T, differente velocità di scorrimento della carta, diverso gua-

gno, uso di tecniche automatiche o manuali. La scarsa riproducibilità e la sostanziale dipendenza delle misurazioni dall'operatore rendono i risultati dei diversi studi spesso non facilmente paragonabili.

La principale fonte d'errore nelle misurazioni deriva dalla presenza di onde T di basso voltaggio o di onde T parzialmente fuse con le onde U e/o con le onde P. La morfologia dell'onda T può influenzare molto la misura della QTd: se da un lato, infatti, in circostanze normali l'inizio del complesso QRS, così come la fine dell'onda T, sono facilmente identificabili, dall'altro una morfologia anomala crea non poche difficoltà nel tracciarne l'esatta fine. La fine dell'onda T è stata definita come l'intersezione della tangente alla branca discendente dell'onda T con la linea isoelettrica, oppure come il ritorno dell'onda T alla linea isoelettrica, oppure ancora come il nadir tra l'onda T e l'onda U.

In alternativa all'intervallo QT sono state suggeriti l'intervallo tra il picco dell'onda T e la sua fine, l'intervallo JT o la differenza tra intervallo QT e durata del QRS, non eliminando però il problema del calcolo esatto della fine dell'onda T; l'intervallo tra inizio del complesso QRS e picco dell'onda T, il cosiddetto QT apex, usato in vari studi, elimina la necessità di misurare la fine dell'onda T, ma il suo valore prognostico è ancora da dimostrare (figura 1). La tabella 1 riporta, infine, un glossario delle principali abbreviazioni relative all'argomento in oggetto.

È chiaro che un predittore potenziale di rischio, per essere sfruttabile, deve essere anche riproducibile, ma solo pochi studi hanno riportato una soddisfacente riproducibilità della QTd. Kautzner [13] ha riportato un errore relativo per la variabilità intraosservatoria del 25-35% e per la variabilità interosservatoria del 28-33%.

Anche se per ovviare alle problematiche sovramenzionate sono stati proposti dei metodi automatizzati, ad oggi non sono disponibili algoritmi computerizzati superiori alla semplice determinazione manuale. Infatti, quelli proposti per localizzare con accuratezza e riproducibilità la fine del-

Tabella 1. - Glossario

QT	da inizio QRS a fine onda T
QTc	QT corretto per la FC
JT	da punto J a fine onda T
JTc	JT corretto per la FC
QTapex	da inizio QRS ad apice onda T
Tapex-Tend	da apice a fine onda T
QTd	differenza tra valore max e valore minimo del QT
JTd	differenza tra valore max e valore minimo del JT
QTcd (corrected QTd)	dispersione del QT corretta per la FC
JTcd (corrected JTd)	dispersione del JT corretta per la FC
aQTd adjusted QTd	dispersione del QT/√numero delle derivazioni utilizzabili
QTd(apex)	differenza tra valore max e valore minimo del QT apex

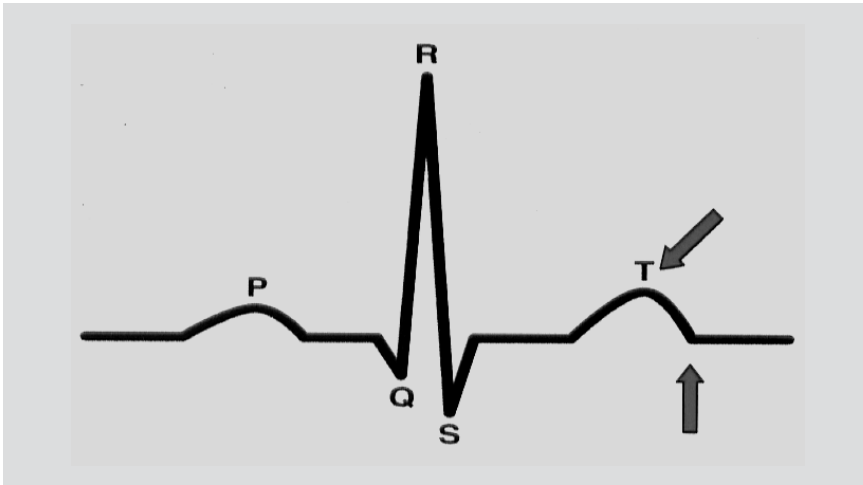


Figura 1. - Il QT apex viene calcolato dall'inizio del complesso QRS fino all'apice della parabola costruita sull'onda T; il QT end dall'inizio del complesso QRS al punto di intersezione tra la tangente che passa per la branca discendente dell'onda T e la linea isoelettrica.

l'onda T non sono stati associati a miglioramenti significativi rispetto alle tecniche manuali e sfortunatamente anche l'amplificazione del segnale non appare di alcun aiuto [14]. La grande varietà di pattern di onde T rende difficile identificare la reale fine dell'onda in alcune derivazioni non solo manualmente ma anche al computer; inoltre, una misurazione perfettamente riproducibile come quella fatta da un programma computerizzato può contenere di per se un errore di misurazione: la presenza di una ridotta ampiezza del tratto ST-T, la presenza di artefatti del segnale e le onde U possono concorrere alla genesi di misure imprecise anche se computerizzate.

Riveste anche una certa importanza in quante e in quali derivazioni si misuri il QT: i dati riportati da Macfarlane [6] mostrano come la QTd media misurata a partire da tutte e 12 le derivazioni risulti più lunga di 4 ms rispetto alla QTd media misurata a partire dalle derivazioni DI, DII e da V1 a V6, ed evidenziano come una dispersione considerevole possa essere assegnata alle derivazioni DI, DII e V1. Omettere delle derivazioni potrebbe significare, quindi, calcolare non correttamente la misura della QTd. Purtroppo non sempre calcolare il QT in tutte e 12 le derivazioni risulta possibile. Jordaens [15] ha valutato in 618 elettrocardiogrammi di pazienti infartuati quanto spesso tutte le derivazioni fossero sfruttabili: ciò avveniva solo nel 32.4% dei casi; inoltre, più derivazioni venivano considerate, più ampio era il valore di QTd calcolato. Non essendo spesso possibile calcolare il QT in tutte e 12 le derivazioni, alcuni studiosi dividono il valore della QTd per la radice quadrata del numero delle derivazioni sulle quali è stato possibile effettuare il calcolo ("adjusted" QTd); pur non avendo questo fattore di correzione una giustificazione dal punto di vista fisiologico, esso si è dimostrato valido dal punto di vista statistico [16]. In ogni caso, non valutare un numero adeguato di derivazioni provoca già, di per se, un calcolo sbagliato della dispersione; confrontare ECG differenti nei quali questo parametro viene calcolato a partire da un diverso numero di derivazioni rende queste misure difficilmente paragonabili tra loro.

La prassi di correggere la QTd per la frequenza cardiaca (FC), ovvero l'applicazione delle formule di correzione del QT per la FC a variabili come la QTd e la JTd, non risulta giustificabile dal punto di vista fisiologico: poiché l'adattamento della durata del potenziale alla frequenza cardiaca è simile nelle diverse aree del cuore, la differenza tra la durata dei potenziali d'azione (ovvero la dispersione) rimane costante se le variazioni della durata sono uguali in tutte le aree. L'assenza di dipendenza della QTd dalla FC è stata dimostrata durante esercizio fisico e durante pacing atriale (non soggetto all'effetto

confondente dell'attività simpatica, che rimane invariata) in un ampio raggio di frequenze fisiologiche comprese tra 50 e 150 bpm [17].

Da notare, infine, come non sia possibile calcolare la QTd né in presenza di blocchi di branca, né di fibrillazione atriale né di ritmo indotto da PM e come, nelle varie malattie che si accompagnano ad alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, più risulta alterato l'ECG maggiori saranno le difficoltà inerenti le misurazioni.

Alla luce degli studi effettuati e dei problemi metodologici riscontrati possono essere indicativi di un'alterata ripolarizzazione, nella pratica clinica, solo valori di QTd  $\geq 100$  ms; overrossia è necessario utilizzare un cut-off patologico che è molto al di sopra dei valori comunemente riscontrati nei soggetti sani (30-60 ms), ma che risulta al di fuori dei possibili errori di misurazione.

### Utilità clinica della QTd

Sull'utilità pratica di questo parametro si è molto indagato, specie cercando di svelare la relazione che lo collega al rischio di morte improvvisa (MI). Lo studio clinico più famoso in quest'ambito è rappresentato da una ricerca di tipo prospettico, lo Strong Heart Study [18], nel quale QT e QTd risultarono predittivi sia di mortalità da tutte le cause sia di mortalità cardiovascolare; in particolare il QTc risultava essere un forte predittore di mortalità da tutte le cause e un debole predittore di mortalità cardiovascolare e la QTd un predittore significativo di mortalità cardiovascolare ma non da tutte le cause. Un QTc più alto di 460 ms era associato con un rischio di morte di 2 volte maggiore e di morte cardiovascolare di 2.1 volte maggiore, mentre un valore di QTd più alto di 58 ms era associato con un rischio di morte cardiovascolare di 3.4 volte maggiore. Anche nello studio di Rotterdam [9], che utilizzò come cut-off un valore più basso, equivalente a 40 ms, il rischio di MI cardiaca risultò maggiore, ed esattamente due volte superiore.

Dall'analisi multivariata del WOSCOPS [19], su 6.595 uomini di mezza età affetti da ipercolesterolemia, è emerso, inoltre, come un aumento di 10 ms della QTd aumenti il rischio di morte per

cardiopatía ischemica o di infarto miocardico non fatale del 13%.

Se da un lato la dispersione del QT e la sua relazione con le aritmie ventricolari maligne sono state indagate in diverse patologie, dall'altro bisogna sottolineare come la maggior parte di questi studi siano retrospettivi e riportino spesso risultati conflittuali.

### La QTd nella cardiopatía ischemica

L'infarto miocardico acuto (IMA) si associa a modificazioni delle proprietà elettrofisiologiche delle cellule miocardiche: nei pazienti infartuati l'allungamento del QT venne evidenziato nel 1985 da Mirvis [20]. Successivamente è stato posto in risalto come in corso di ischemia acuta aumentassero anche i valori relativi alla dispersione del QT, con un range che risulta compreso tra  $44.6 \pm 18.5$  e  $162.3 \pm 64.8$  ms nelle diverse casistiche [21-22]; la dispersione appare più alta nella fase acuta dell'infarto miocardico per poi successivamente decrescere, in parte per una dinamicità spontanea della QTd stessa, in parte per l'utilizzo di procedure di rivascolarizzazione. Questo parametro va incontro a variazioni spontanee (soprattutto nel primo giorno), appare correlato con il grado di miglioramento della funzione ventricolare sinistra dopo la rivascolarizzazione, e secondo alcuni studi appare anche influenzato dalla sede dell'area infartuale, con valori di QTd più alti negli infarti a sede anteriore rispetto a quelli a sede inferiore [23].

Assodato, quindi, l'aumento della QTd in seguito ad un IMA, rimane ancora da stabilire se questo parametro sia correlato al rischio aritmico dei pazienti: molti studi, la maggior parte dei quali retrospettivi, hanno dimostrato valori elevati di QTd nei pazienti con IMA andati incontro ad aritmie ventricolari complesse. Sia Zaidi [24], in uno studio retrospettivo, in pazienti infartuati con e senza episodi di tachicardia ventricolare (TV), sia Van de Loo [25], in uno studio prospettico su pazienti infartuati con e senza episodi di fibrillazione ventricolare (FV), dimostrarono una QTd più alta in modo statisticamente significativo nei soggetti andati incontro ad aritmie; alle stesse conclusioni giunsero le ricerche di Perkiömaki [26-27], secondo il quale la QTd sarebbe un predittore indipendente in grado di identificare pazienti che nel postinfarto mostrano o meno suscettibilità allo sviluppo di tachiaritmie ventricolari.

In uno studio di Trusz-Gluza [28], su 192 pazienti con cardiopatía ischemica, dei quali 9 andati incontro a MI, seguiti in un follow-up di  $25 \pm 11$  mesi, un valore soglia della QTd di 60 ms possedeva una sensibilità del 53% ed una specificità del 79% nel discriminare i soggetti a rischio di morte di origine cardiaca. Al contrario lo studio prospettico di Zabel [29], su 280 pazienti sopravvissuti ad un IMA, ha negato qualsiasi valore predittivo nei confronti di outcome avversi in un follow-up medio di  $32 \pm 10$  mesi. Ugualmente Aitchison [30], in un altro studio prospettico, non ha evidenziato differenze significative nella QTd misurata entro le prime 24 ore da un IMA tra pazienti andati incontro ad un episodio di FV e soggetti esenti; la variabilità temporale di questa misura in fase precoce, unita all'esiguo numero di pazienti (solamente sei) che svilupparono una FV,

potrebbe avere determinato tale mancata correlazione; tuttavia ad identiche conclusioni è giunto anche Tomassoni [31], misurando la QTd a 2-24-48 ore di distanza dall'IMA su un numero ampio di soggetti arruolati negli studi TAMI-9 e GUSTO I.

Lo studio retrospettivo di Glancy [32] ha riscontrato una capacità predittiva molto debole della QTd registrata in seconda-terza giornata dopo un IMA e nessuna differenza statisticamente significativa nella QTd misurata all'ingresso tra pazienti deceduti e pazienti sopravvissuti (follow-up da 1 giorno a 5 anni), anche se bisogna sottolineare come l'end-point adottato era la mortalità da tutte le cause e non la morte cardiaca improvvisa; solo nei pazienti nei quali era stato possibile registrare un ECG dopo quattro settimane è stato trovato un legame tra QTd e mortalità, limitatamente a coloro che erano stati reospedalizzati per angina o per scompenso, portando quindi alla selezione di un particolare sottogruppo, che sia mostrava una dispersione che non tendeva a normalizzarsi a settimane di distanza dall'evento acuto sia era ad alto rischio; in base ai dati riportati sembra, comunque, possibile affermare come vi fosse una tendenza nei pazienti sopravvissuti, rispetto a quelli deceduti, alla diminuzione dei valori di QTd (rispettivamente di 34 ms e 9 ms rispetto ai valori iniziali) suggerendo come proprio la mancata riduzione di questo parametro sembri associata ad una prognosi peggiore nel postinfarto.

La misurazione della QTd presenta nell'IMA, rispetto ad altre patologie, ulteriori difficoltà metodologiche legate al fatto che l'ECG è, ovviamente, alterato e tende a cambiare rapidamente, il che potrebbe spiegare i dati discordanti provenienti dai diversi studi; essendo dinamiche le variazioni della QTd, risulta fondamentale per il valore prognostico di questo parametro il momento di registrazione dell'ECG: più precoce è l'ECG da cui si calcola questo valore, maggiore sarà il valore stesso, poiché la QTd cresce nelle primissime ore di un infarto raggiungendo in genere il valore massimo intorno al terzo giorno e diminuendo quindi nella maggior parte dei casi nei giorni successivi [32]. La necrosi dei miociti cardiaci, la fibrosi, le alterate connessioni intercellulari, la dilatazione e l'alterata geometria del ventricolo sinistro dopo un IMA rappresentano tutti fattori, conseguenti al fenomeno del rimodellamento ventricolare, in grado di contribuire alla maggiore eterogeneità dei periodi di ripolarizzazione e al conseguente aumento della QTd [33]; ciò potrebbe spiegare i valori di QTd più elevati ottenuti da Spargias [34] in pazienti con IMA trasmurale (nei quali il rimodellamento e la dilatazione appaiono più marcati rispetto agli IMA non Q). In pratica gli stessi meccanismi alla base di un aumento della QTd possono a loro volta favorire l'insorgenza di aritmie ventricolari e MI: la QTd calcolata su ECG registrati durante la prima settimana di ospedalizzazione rappresentava un predittore indipendente del rischio di mortalità a lungo termine da tutte le cause in pazienti con IMA ed evidenza clinica di insufficienza cardiaca ed un predittore univariato di MI; il rischio associato ad un aumento della QTd non era lineare, ma si registrava la presenza di un effetto soglia; tuttavia la bassa sensibilità (39.3%) di una QTd maggiore o uguale a 108 ms limiterebbe il suo uso clinico.

I valori di questo parametro risentono anche di trattamenti vari quali la fibrinolisi, l'angioplastica ed il by-pass aorto-coronarico, che si sono dimostrati in grado di ridurlo; i pazienti sottoposti a coronarografia dopo terapia trombolitica dimostrano una stretta correlazione tra QTd, JTd e grado di flusso TIMI 0,1,2,3: tanto più alto il grado TIMI tanto più bassi la QTd e la JTd. La valutazione angiografica del grado di flusso TIMI dell'arteria infarto-correlata mostra come una trombolisi efficace sia in grado di ridurre l'ampiezza della dispersione della ripolarizzazione, cosa che potrebbe rappresentare un meccanismo addizionale attraverso cui si realizzano i benefici della trombolisi. In definitiva la QTd nei pazienti post-infartuati dipenderebbe essenzialmente da tre variabili: l'avvenuta o mancata riperfusione, l'insorgenza di un eventuale re-IMA e la funzione ventricolare sinistra [35-36]. La riperfusione precoce tramite una procedura di angioplastica percutanea coronarica transluminale, così come la trombolisi, è in grado di influenzare l'intervallo QT e la sua variabilità; infatti, se da un lato la riapertura del vaso occluso con l'angioplastica è in grado di normalizzare la QTd, dall'altro si assiste ad un nuovo incremento della stessa in caso di restenosi [37-38]. Michelacci [39] ha rilevato, su 15 pazienti cardiopatici sottoposti a PTCA che non assumevano farmaci in grado di influenzare il QT, che l'ischemia aumenta la QTd, non modifica il QT massimo e riduce il QT minimo.

Nell'ambito della cardiopatia ischemica la QTd, oltre che in corso di IMA, aumenta anche durante angina vasospastica: in tali pazienti l'induzione di uno spasmo coronarico attraverso l'iniezione intracoronarica di acetilcolina è risultata in grado di aumentare la QTd (con un contemporaneo aumento della suscettibilità alle aritmie ventricolari); la successiva somministrazione di nitrati si è dimostrata, invece, in grado di ridurla [40].

Alcune ricerche hanno focalizzato la loro attenzione su un possibile utilizzo della QTd durante studio elettrofisiologico (SEF), tomografia da emissione di positroni (PET) e test ergometrico; nel post-infarto la QTd appare influenzabile da una serie di fattori che oltre all'estensione del tessuto cicatriziale comprendono anche la vitalità persistente nella regione miocardica ed il recupero della funzionalità ventricolare nel tempo. Schneider [41], in particolare, ha evidenziato una correlazione tra QTd e quantità di miocardio vitale nella regione dell'infarto: attraverso l'uso della PET è stata dimostrata una maggiore estensione di miocardio vitale nei pazienti con QTd significativamente più bassa; in pazienti con QTd minore di 60 ms la probabilità di una estensione maggiore di miocardio vitale era del 100%, mentre in caso di QTd maggiore di 90 ms la probabilità di trovare una buona quantità di miocardio vitale nella regione dell'infarto era 0%; calcolare il valore della QTd può, quindi, rappresentare un primo approccio a basso costo per stimare la probabilità di miocardio vitale residuo; la riscontrata mancata correlazione tra frazione di eiezione (FE) e QTd è spiegabile dal fatto che solo una maggiore estensione di miocardio cicatriziale è associata con un prolungamento del QT, mentre un tessuto miocardico disfunzionante ma vitale non lo è; entrambe le condizioni

comportano, comunque, una riduzione della FE. L'autore propone un valore soglia di 70 ms come cut-off da utilizzare per avere informazioni non solo sul rischio aritmico individuale ma anche sulla vitalità miocardica residua: valori di QTd minori di 70 ms indicherebbero la presenza di una sostanziale quantità di miocardio vitale nella regione dell'infarto; la QTd sarebbe così in grado di fornire informazioni sul rischio aritmico, sulla presenza di miocardio vitale e sulla probabilità di recupero della funzione ventricolare sinistra dopo rivascolarizzazione.

Ancora una volta non mancano gli studi giunti a conclusioni opposte, come quello di De Sutter [42] secondo il quale QTd, QT max e QTcmax, in pazienti con coronaropatia complicata da episodi di TV ed FV, non sarebbero correlati né al grado di disfunzione ventricolare sinistra, né al grado di dilatazione ventricolare sinistra né alla quantità di tessuto cicatriziale valutata tramite scintigrafia: nessuna differenza significativa nei parametri del QT era presente nel gruppo senza evidenza di pregresso infarto rispetto al gruppo di pazienti infartuati; allo stesso modo durante SEF la QTd non era in grado di predire l'inducibilità, al contrario della quantità di tessuto cicatriziale, evidenziata dalle immagini scintigrafiche; la mancata differenza in termini di QTd tra pazienti inducibili e non inducibili è stata confermata anche in pazienti coronaropatici con buona funzione ventricolare sinistra [43].

Solo pochi studi hanno dimostrato la capacità della QTd di discernere pazienti ischemici inducibili e non inducibili: Lee [44], in particolare, utilizzando la QTd apex a livello precordiale, ha riscontrato la sua utilità come predittore di TV inducibile, con una specificità del 75% ed una sensibilità del 45% per valori superiori a 68 ms; bisogna, comunque, sottolineare come la popolazione studiata era non omogenea, consistendo in pazienti con e senza coronaropatia e che sia una ridotta FE sia i potenziali tardivi si dimostravano predittori migliori per l'inducibilità di una TV rispetto alla QTd apex. Su una popolazione di pazienti ischemici, Bogun [45] ha riscontrato come una QTd maggiore di 120 ms era in grado di identificare tutti i soggetti inducibili per TV monomorfa, al contrario valori inferiori a 90 ms identificavano tutti i soggetti non inducibili.

L'ischemia miocardica, sia spontanea sia indotta da una prova da sforzo o da pacing incrementale, è in grado di indurre nei pazienti coronaropatici un aumento acuto dei valori di QTd rispetto ai valori di base. Sporton [46] ha dimostrato che, mentre a riposo non vi era differenza significativa tra i valori dei pazienti con e senza cardiopatia ischemica, durante pacing incrementale lo slivellamento del tratto ST si accompagnava ad un incremento dei valori di QTd nei soggetti coronaropatici ma non in quelli sani. Durante ecocardiogramma da stress l'ischemia indotta dalla somministrazione di dipiridamolo in pazienti cardiopatici è in grado di influenzare la QTd (da  $60 \pm 17$  di base a  $94 \pm 25$  durante il picco d'infusione) con comparsa degli effetti ischemici sulla QTd contemporaneamente alle anomalie della contrattilità e con un aumento proporzionale all'estensione della disfunzione contrattile indotta dal farmaco; da notare come solo il 40% dei pazienti con ecocardiogramma da stress positivo mostravano una de-

pressione del segmento ST all'ECG, contro l'88% degli stessi pazienti che abbinavano alla disfunzione contrattile visibile all'ecocardiogramma un'alterazione della QTd [47].

La misurazione della QTd potrebbe migliorare le capacità diagnostiche anche del test ergometrico: è stato calcolato, ad esempio, come un aumento della QTd minore di 16 ms durante esercizio avrebbe un valore predittivo negativo del 95% per escludere una coronaropatia significativa nelle donne, nelle quali il test da sforzo risulta di limitato valore diagnostico per l'elevata presenza di falsi positivi; aggiungere il criterio di una QTd maggiore di 60 ms ad una depressione del segmento ST aumenterebbe la specificità per coronaropatia al 100% [48]; va sottolineato, comunque, come i betabloccanti mascherino l'aumento della QTd indotto dall'esercizio in pazienti con cardiopatia ischemica [49], quindi questa può essere considerata un criterio addizionale solo se si sospendono i farmaci in grado di influenzarla.

In conclusione, numerosi studi hanno evidenziato univocamente un aumento dei valori della QTd nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, in particolare in corso di IMA, ma esistono dati contrastanti riguardo la potenzialità di questo parametro come marker di rischio aritmico; se da un lato la semplicità, i bassi costi e la non invasività lo renderebbero un ottimo marker per studiare il grado di omogeneità della ripolarizzazione ventricolare, dall'altro il suo uso risulta problematico a causa della mancanza di una standardizzazione delle misure effettuate e delle anomalie del tratto ST-T associate all'ischemia che rendono particolarmente difficile misurare con assoluta precisione la fine dell'onda T; pertanto il suo uso routinario può essere auspicabile solo in presenza di nuove tecnologie atte a migliorare la precisione e l'esattezza delle misurazioni effettuate e di studi di tipo prospettico su vasta scala volti a definirne la reale utilità.

### La QTd nello scompenso cardiaco

Fin da quando Barr [50] nel 1994 scoprì, nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa di origine ischemica andati incontro a MI, una QTd significativamente più alta, questo parametro ha suscitato un interesse crescente nell'ambito dello scompenso cardiaco cronico, sollecitando lo svolgimento un elevato numero di studi, che non hanno tuttora chiarito se esso sia applicabile o meno a questo tipo di patologia. Fu [51] ha evidenziato come la QTd e la JTd contengano informazioni prognostiche indipendenti in pazienti con cardiomiopatia dilatativa di origine ischemica o idiopatica andati incontro a tachiaritmie ventricolari e/o MI, ma altri studiosi non hanno riscontrato alcun legame tra aumento della QTd e MI [52]. Fei [53], in particolare, non ha rilevato differenze statisticamente significative in pazienti con scompenso cardiaco secondario a cardiomiopatia dilatativa idiopatica tra soggetti sopravvissuti e soggetti deceduti durante un follow-up di  $34 \pm 23$  mesi. Galinier [54], a sua volta, in un piccolo campione di pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa post-ischemica, non ha evidenziato una relazione significativa tra QTd e rischio di eventi aritmici e MI, al contrario, di quanto accadeva nel campione di pazienti con

cardiomiopatia dilatativa idiopatica nel quale la QTd era predittore indipendente di tali eventi: in particolare una QTd maggiore di 140 ms aumentava il rischio di MI di 4.88 volte.

Nell'ambito dello scompenso cardiaco esistono anche varie ricerche volte a stabilire il possibile legame tra QTd, farmaci somministrati e prognosi: l'analisi dello studio ELITE [55-56] ha dimostrato nei pazienti trattati con losartan una riduzione dell'incidenza di MI rispetto a quelli trattati con captopril, questa differenza è stata spiegata con la capacità del losartan di ridurre la QTd. Tali risultati non sono però stati confermati dal trial più esteso, randomizzato in doppio cieco ELITE II [57], nel quale i pazienti trattati con losartan non mostravano una differenza significativa per mortalità da tutte le cause e MI rispetto a quelli trattati con captopril; un sottostudio dell'ELITE II nega, inoltre, valore di marker prognostico alla QTd, non avendo rilevato alcuna differenza statisticamente significativa tra pazienti in vita e pazienti deceduti e quindi negando un'associazione con un maggior rischio di mortalità, in considerazione anche dell'assenza di modificazioni significative della QTd e della JTd sia in terapia con losartan sia in terapia con captopril [58]. Alle stesse conclusioni sono arrivati lo studio UK-HEART [59], che non è riuscito a dimostrare alcun potere della QTd nel predire l'outcome in pazienti con scompenso cardiaco ed un sottostudio del Diamond-CHF (Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide-CHF) [60], che ha evidenziato come la QTd, in un follow-up medio di 18 mesi, non abbia valore prognostico in termini di morte da tutte le cause, morte di origine cardiaca e morte aritmica; il suo valore è, però, risultato maggiore nei pazienti con scompenso cardiaco rispetto ai soggetti sani, nei quali viene riportato un range tra 20 e 65 ms, mentre nei primi la QTd media risultava essere 70 ms, senza differenze significative tra pazienti sopravvissuti e pazienti deceduti. Analizzando i dati del trial AIREX (che aveva valutato la mortalità in 603 pazienti infartuati e scompensati provenienti dallo studio AIRE, nel quale erano stati randomizzati a ricevere ramipril o placebo), Spargias [34] ha notato come la QTd fosse significativamente maggiore nei pazienti deceduti rispetto ai sopravvissuti; nell'analisi univariata la sua misurazione è risultata di valore prognostico significativo sulla mortalità da tutte le cause: un aumento di 10 ms della QTd era, infatti, associato con un aumento dal 5 al 7% del rischio relativo di morte e, nell'analisi multivariata, risultava un predittore indipendente di rischio di mortalità da tutte le cause; nonostante ciò, lo stesso autore ammette, però, che l'utilità clinica di questo parametro è ridotta da un'ampia sovrapposizione di valori tra soggetti con e senza eventi aritmici, il che limiterebbe il suo utilizzo isolato nella stratificazione del rischio.

In definitiva, la QTd risulta essere senza dubbio aumentata nei pazienti con scompenso cardiaco, ma non appare sfruttabile come marker di aumentato rischio per MI: alla base dei risultati controversi ottenuti ci sono probabilmente gli ECG molto alterati che caratterizzano i pazienti scompensati, cosa che aumenta notevolmente i problemi metodologici; ciononostante, le terapie comunemente associate ad

un miglioramento della sopravvivenza (ACE-inibitori, betabloccanti e spironolattone), secondo i diversi studi, migliorano anche la QTd in questa tipologia di pazienti.

### La QTd e cardiomiopatia ipertrofica (CMI)

Sono stati riportati più volte in letteratura elevati valori di QTd in pazienti affetti da CMI. È stata riportata una dispersione maggiore nei soggetti malati rispetto ai controlli e, all'interno del gruppo di pazienti con CMI, valori più elevati nei soggetti andati incontro ad episodi di TV o FV: nessun paziente con aritmie mostrava una QTd uguale o inferiore ad 80 ms e nessun paziente senza aritmie aveva una QTd uguale o superiore a 60 ms, indicando questo parametro come un forte predittore di instabilità elettrica [61-62]; invece Maron [63], pur riportando valori di QTd più elevati nei pazienti con CMI rispetto alla popolazione sana, non ha evidenziato differenze significative tra pazienti sopravvissuti e pazienti deceduti. Yi [64] non solo ha registrato una QTd più elevata nei pazienti affetti da CMI rispetto ai controlli, ma ha anche evidenziato valori più alti in quelli in classe II e III rispetto a coloro che erano in classe I; nessuna relazione venne trovata con altri fattori di rischio per MI, quali le aritmie ventricolari registrate all'esame Holter e la familiarità.

Se da un lato non sembrano esistere differenze in termini di QTd tra forme ostruttive e non ostruttive [65], né una correlazione tra QTd e spessore massimo del setto interventricolare (SIV) [66], dall'altro sembrerebbe esserci una relazione con la sede delle modificazioni morfologiche in senso ipertrofico: in particolare i pazienti con ipertrofia localizzata a livello del SIV e della parete anteriore avrebbero valori di QTd più prolungati rispetto ai soggetti che esibiscono all'esame ecocardiografico un'ipertrofia più estesa del ventricolo sinistro, ad indicare come la QTd, parametro di disomogeneità elettrica, venga influenzata anche dalla disomogeneità morfologica [67]. Il legame tra QTd e rischio aritmico nella CMI è quindi ancora da chiarire; al momento la QTd sembra fornirci solo informazioni complementari, ma non può essere aggiunta tra i fattori di rischio per MI.

### La QTd e cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (CMVDA)

La QTd è stata utilizzata anche nell'ambito della CMVDA per saggiarne l'eventuale utilità come parametro non invasivo di stratificazione del rischio aritmico. Thiene [68] ha calcolato la durata e la variabilità tra le diverse derivazioni dell'intervallo QT e del complesso QRS all'ECG di superficie di pazienti deceduti per MI con diagnosi autoptica di CMVDA e pazienti in vita con CMVDA ed un profilo aritmico più o meno favorevole. La QTd è risultata significativamente più elevata nei pazienti morti improvvisamente rispetto ai pazienti in vita. L'utilizzazione di parametri quali la presenza di un evento sincopale in anamnesi, una dispersione del QRS maggiore di 40 ms, un'onda T negativa oltre V1 ed infine una QTd maggiore di 65 ms rese possibile la stratificazione non invasiva del rischio aritmico [68]. Benn [69], pur riscontrando dei valori di QTd

più elevati nei pazienti con CMVDA, non ha trovato differenze statisticamente significative tra pazienti ad alto e a basso rischio di aritmie minacciose per la vita, non evidenziando inoltre una correlazione tra grado di dispersione e severità dei sintomi né un'influenza della terapia con sotalolo.

### La QTd e sindrome del QT lungo (SQTL)

Nella SQTL, che rappresenta la patologia della ripolarizzazione per eccellenza, la QTd riveste senza dubbio una certa utilità: se da un lato il suo valore diagnostico non è in discussione (tutti gli studi effettuati riportano, infatti, valori di QTd aumentati rispetto alla popolazione sana di controllo), dall'altro non risulta altrettanto chiaro il suo valore prognostico. Day [1] ha notato che i pazienti affetti da SQTL andati incontro ad eventi aritmici mostravano una QTd più prolungata rispetto ai pazienti in terapia con sotalolo e senza aritmie, evidenziando un'utilità della QTd nel distinguere i pazienti a rischio maggiore di eventi aritmici. Lo studio di Swan [70] su pazienti sintomatici ed asintomatici con SQTL di tipo I e sui loro parenti sani ha dimostrato come i primi avessero una QTd maggiore rispetto ai parenti sani, ma non maggiore in modo statisticamente significativo dei soggetti affetti da SQTL ma asintomatici: quindi, se da un lato l'aumento della QTd è tra i criteri clinici per distinguere affetti e non affetti, dall'altro la sola presenza del gene KVLQT1 può comportare un rischio aritmico anche in assenza o con un prolungamento poco importante di QT e QTd. Un ulteriore utilizzo di questo parametro è stato evidenziato sul versante terapeutico dalla Priori [71], che ha dimostrato come i pazienti non responders ai beta-bloccanti presentino un valore di QTd significativamente più alto rispetto ai responders.

### La QTd nell'ipertensione arteriosa e nel diabete mellito

La QTd è risultata utile nella stratificazione del rischio aritmico sia nell'ipertensione arteriosa sia nel diabete mellito. Per quanto concerne la relazione tra dispersione del QT, ipertensione arteriosa e MI la QTd appare correlata con la PAS a riposo ma non con la PAD e risulta aumentata in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS); uno studio di Galinier [72] su 214 ipertesi non affetti da cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco o alterazioni elettrolitiche ha riportato come in presenza di IVS la QTd fosse più alta e come una QTd maggiore di 80 ms apparisse significativamente collegata, nell'analisi univariata, alla mortalità da tutte le cause, alla mortalità cardiaca e alla MI; precisamente una QTd maggiore di 80 ms esponeva ad un rischio relativo di MI 4.8 volte maggiore; nell'analisi multivariata, invece, questa relazione non era mantenuta. In considerazione dell'aumento della QTd negli ipertesi con IVS, una QTd anormale può essere utilizzata come indicatore precoce di danno d'organo a livello cardiaco nel paziente iperteso.

Come la popolazione ipertesa, anche quella diabetica ha un'alta incidenza di MI; la QTd appare in grado di predire l'outcome sia nel diabete mellito di tipo I che di tipo II [73]; in una ricerca su 182 pa-

zienti affetti da diabete mellito non insulino-dipendente, una QTd maggiore di 78 ms ha dimostrato una sensibilità del 100% ed una specificità del 90% nel predire la mortalità di origine cardiaca durante un follow-up medio di 10 anni [74].

### Interazioni tra farmaci e QTd

La somministrazione di farmaci può modificare in vario modo la dispersione del QT.

I farmaci antiaritmici di classe IA (chinidina, procainamide e disopiramide) sono in grado di prolungare il tempo di ripolarizzazione ventricolare in maniera non omogenea, e di conseguenza aumentano sia il QT sia la QTd, presentando per tale motivo un potenziale aritmogenico che si estrinseca, in pazienti suscettibili, soprattutto in presenza di ipokaliemia e bradicardia, nella genesi di torsioni di punta; a tale proposito Hii [75] ha dimostrato come pazienti che manifestano tali aritmie durante terapia con farmaci di classe I mostrino QTd più alti rispetto a coloro che non soffrono di tale aritmia farmaco indotta. In pazienti con fibrillazione atriale (FA) la QTd aumenta del 50% rispetto al valore di base in risposta alla terapia con chinidina [76]; allo stesso modo l'infusione di almokalant, farmaco di classe III in grado di bloccare la corrente I<sub>Kr</sub>, determina, in pazienti con FA, un aumento della QTd cui può far seguito l'insorgenza di torsioni di punta [77]. Tra i farmaci di classe IC, il propafenone aumenta l'intervallo QT e la QTd nei pazienti con infarto miocardico ed ha un potenziale effetto pro-aritmico [78].

Per quanto riguarda i farmaci di classe II, in pazienti con scompenso cardiaco i beta-bloccanti sono in grado di ridurre sia il QT sia la QTd, parametri aumentati in questa patologia; la riduzione della dispersione della ripolarizzazione ventricolare potrebbe essere uno dei meccanismi antiaritmici alla base del loro funzionamento [79]; in pazienti con sindrome X l'atenololo riduce sia il QT che la QTd, con un miglioramento sintomatologico probabilmente dovuto in parte alla riduzione del tono autonomo, aumentato in questa tipologia di pazienti [80].

L'amiodarone, antiaritmico di classe III, riduce la dispersione attraverso l'omogeneo allungamento del tempo di recupero; prolungando la ripolarizzazione ventricolare in maniera omogenea risulta in grado di aumentare il QT ma non la QTd; si è dimostrato, infatti, relativamente sicuro nei pazienti che hanno avuto torsioni di punta durante terapia antiaritmica con altri farmaci. La misurazione della QTd potrebbe, quindi, avere un ruolo potenziale nel monitoraggio farmacologico, in quanto un suo aumento sarebbe predittivo nei confronti dello sviluppo di aritmie tipo torsioni di punta [81]. Gli studi sul sotalolo risultano, invece, controversi: in particolare in uno studio su pazienti post-infartuati randomizzati a ricevere placebo o sotalolo, quest'ultimo si è dimostrato in grado di ridurre la QTd in modo statisticamente significativo [82]; secondo altri studi invece la lascerebbe invariata; Cui [83], in particolare, riporta nei pazienti infartuati una riduzione significativa della QTd con l'amiodarone ma non con la sotalolo né con il sotalolo; è stato, inoltre, notato un aumento della QTd in alcuni casi di torsione di punta da basse dosi di sotalolo insorti in soggetti con in-

sufficienza renale [84]. Honhloser [85] ha evidenziato, in pazienti andati incontro a TV/FV, una diminuzione della QTd nei 19 pazienti che avevano beneficiato della terapia con sotalolo e un suo aumento significativo negli 11 andati incontro ad episodi di torsioni di punta.

Altre sostanze farmacologiche in grado di ridurre la QTd sono: gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore per l'angiotensina II, il magnesio, l'azimilide; il ramipril, testato su pazienti con IMA e scompenso cardiaco, è risultato in grado di ridurre la QTd: nel post-infarto l'effetto antiaritmico, che si estrinseca attraverso una riduzione dell'eterogeneità della dispersione, va ad aggiungersi all'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina; la sua somministrazione risulta in questo modo finalizzata non solo alla riduzione della mortalità da tutte le cause ma anche alla riduzione della MI [86]; lo stesso effetto è riportato per l'enalapril [87], che si è dimostrato in grado, rispetto al placebo, di migliorare i parametri ecocardiografici e di ridurre la QTd e la mortalità in un follow-up di un anno in pazienti con scompenso cardiaco lieve di natura post-ischemica. L'irbesartan è in grado di ridurre contemporaneamente la pressione arteriosa e la QTd: è da stabilire con certezza se tale fenomeno nel paziente iperteso sia collegato alla parallela regressione dell'IVS e se la diminuzione consensuale di QTd ed IVS porti ad un miglioramento dell'outcome; molto probabilmente alla base della riduzione dei valori di dispersione vi sono sia una riduzione dell'attività simpatica (l'angiotensina II altera la funzione autonoma attraverso vie multiple, incluso il rilascio di catecolamine) sia una regressione dell'IVS (angiotensina II e aldosterone sono rispettivamente implicate nell'ipertrofia dei miociti e nella variazione della matrice cellulare) [88]. Anche lo spironolattone, farmaco in grado di bloccare l'aldosterone, determina una variazione dei valori della QTd: in una ricerca condotta su pazienti con scompenso cardiaco è stato notato come i valori di QTd fossero maggiori nelle ore diurne rispetto a quelle notturne; sia il QTc massimo sia la QTd sono significativamente ridotti dallo spironolattone, con effetti maggiori del farmaco tra le 6 e le 10 del mattino, proprio quando la secrezione dell'aldosterone è più alta; durante tale periodo è stata rilevata una riduzione della QTd del 19% rispetto al placebo [89]; gli effetti negativi dell'aldosterone sulla dispersione della ripolarizzazione sono dovuti in parte alla modulazione del sistema nervoso autonomo, in parte alla deplezione di potassio e magnesio, condizioni potenzialmente aritmogeniche.

In considerazione della capacità dei farmaci di determinare una variazione della QTd e del legame tra questo parametro ed il potenziale aritmogenico di alcune sostanze, alcuni studi cominciano a considerare la QTd una variabile utile a testare la sicurezza di un farmaco; in particolare si sono studiati gli effetti sul QT e sulla QTd del sildenafil, accusato di essere responsabile di casi di MI, giungendo alla conclusione che in realtà né lo modifica né risulta associato ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari [90]. In definitiva, le variazioni farmaco-indotte della QTd sembrerebbero avere una certa utilità al fine di valutare l'efficacia, l'aritmogenicità e quindi la sicurezza di un farmaco.



## La QTd negli atleti

Nel "cuore d'atleta" l'ipertrofia fisiologica non è associata ad alcun aumento della dispersione del potenziale d'azione: sia Mayet sia Halle [91-92] hanno riportato negli atleti una QTd sovrapponibile a quella dei soggetti sani non allenati o addirittura minore, a riprova dell'omogeneità della ripolarizzazione miocardica nonostante l'aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra. La normalità della ripolarizzazione ventricolare in soggetti sportivi che presentano IVS secondaria a training fisico è stata dimostrata non solo con tecniche manuali, ma anche con l'ausilio di metodiche computerizzate durante l'esecuzione di un esame Holter delle 24 ore [93]; anche durante test ergometrico non sono stati evidenziati negli atleti aumenti dei parametri relativi al QT registrati al picco dell'esercizio fisico [94]. Di contro è stato evidenziato, in una ricerca condotta da Jordaens [95], come atleti con TV sintomatica avessero valori di QTd elevati rispetto ad atleti professionisti in apparente buona salute e soggetti sani che non si allenavano regolarmente: se da un lato gli atleti rispetto al gruppo di controllo mostravano una massa ventricolare sinistra aumentata, dall'altro non vi erano differenze significative in termini di QTd tra atleti sani e gruppo di controllo, mentre tali differenze venivano evidenziate tra atleti andati incontro ad aritmie ventricolari sintomatiche e gli altri gruppi ( $96 \pm 51$ ,  $57 \pm 22$ ,  $46 \pm 16$ ,  $51 \pm 17$  rispettivamente negli atleti con aritmie sintomatiche, nei due gruppi di atleti sani e nel gruppo di controllo). Sulla scorta di tali risultati una tecnica semplice e rapida come la QTd potrebbe essere utilizzata come test negli sportivi per individuare soggetti a rischio, affetti da patologie che, rimanendo non diagnosticate, possono condurre alla morte il paziente durante l'attività sportiva.

Altri autori [96-98] hanno dimostrato la differenza in termini di QTd tra una ipertrofia cardiaca secondaria a training ed un'ipertrofia su base patologica, fenomeno spiegabile dal punto di vista anatomo-patologico: infatti, nei pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva all'ipertrofia dei miociti si accompagna un aumento del collagene interstiziale, al contrario di quello che si verifica nel cosiddetto cuore d'atleta, nel quale vi è una minima (o nessuna) variazione a carico della matrice interstiziale; questa differenza spiega sia l'aumento della QTd sia la disfunzione diastolica che si verificano negli ipertesi ma non negli atleti [99]; è stata, infine, riportata in atleti di potenza, consumatori di elevate dosi di anabolizzanti steroidei, una QTd elevata nonostante un QT normale, ad indicare una ipertrofia del miocardio patologica [100]. La QTd negli atleti può quindi essere utilizzata al fine di distinguere un'ipertrofia fisiologica, legata all'allenamento, da una patologica e per svelare quelle condizioni di alterata ripolarizzazione ventricolare che si riscontrano in alcune patologie.

## Conclusioni

Le potenzialità offerte da questo parametro appaiono molteplici; in particolare è possibile utilizzarlo:

- come marker per distinguere una semplice condizione di ipertensione senza danno d'organo da una cardiopatia ipertensiva;

- come marker di ipertrofia patologica negli atleti;
- come marker di efficacia o potenzialità aritmogena dei farmaci;
- come marker di mancato ripristino di una normale ripolarizzazione dopo fibrinolisi ed angioplastica coronarica;
- come criterio supplementare per la diagnosi di cardiopatia ischemica durante test ergometrico ed eco-stress;
- come marker non invasivo di vitalità miocardica residua post-IMA.

Sono, invece, necessari ulteriori studi per comprendere la sua reale utilità come indicatore di aumentata suscettibilità alle aritmie ventricolari complesse nell'ambito di varie patologie; l'importanza prognostica di questa misura non è ancora avvalorata da studi a lungo termine e su larga scala; rimangono tuttora da superare, infine, vari problemi inerenti l'aspetto metodologico, in quanto la scarsa riproducibilità limita molto il suo ruolo come predittore di eventi.

## Riassunto

*La dispersione del QT (data dalla differenza tra il valore del QT massimo e del QT minimo su un ECG di base) rappresenta una stima indiretta della disomogeneità della ripolarizzazione ventricolare. La sua misura è stata utilizzata per testare il rischio individuale di aumentata suscettibilità alle tachiaritmie ventricolari e alla morte improvvisa nell'ambito di varie patologie, in particolare nella cardiopatia ischemica, nella sindrome del QT lungo, nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, nella cardiomiopatia ipertrofica, nell'ipertensione arteriosa e nel diabete mellito.*

*Le ricerche condotte hanno spesso fornito dati contrastanti, alla cui base potrebbe esserci l'utilizzo di tecniche di misurazione non standardizzate, che hanno come conseguenza una scarsa riproducibilità ed una sostanziale dipendenza delle misurazioni dall'operatore che le esegue.*

*A più di venti anni dall'inizio degli studi sulla dispersione del QT è ormai possibile stabilire in quali ambiti questo parametro può rendersi utile nella stratificazione del rischio aritmico.*

*Parole chiave: QT dispersione, aritmie ventricolari, MI.*

## Bibliografia

1. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT-dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344.
2. Higham PD, Campbell RWF. QT dispersion. *Br Heart J* 1994; 71: 508-510.
3. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold? *Q J Med* 2000; 93:425-431.
4. Rautaharju PM. QT and dispersion of ventricular repolarization: the greatest fallacy in the 1990s. *Circulation* 1999; 99: 2476-2479.
5. Malik M, Batchvarov V. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-1766.
6. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger C. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation* 1998; 98: 2160-2167.

7. Challapalli S, Lingamneni R, Horvath G, Parker M, Goldberger JJ, Kadish A. Twelve-lead QT dispersion is smaller in women than in men. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1998; 3: 25-31.
8. Savelieva I, Camm J, Malik M. QT dispersion should be adjusted for age: observations from 1096 normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 33 Suppl A: 129 A.
9. De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Circulation* 1998; 97: 467-472.
10. Goldner B, Brandspiegel HZ, Horwitz L, Jadonath R, Cohen T. Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1192-1194.
11. Kors JA, van Harpen G. Measurement error as a source of QT dispersion: a computerised analysis. *Heart* 1998; 80: 453-458.
12. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision making? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 777-784.
13. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short and long-term reproducibility of QT, QTc and QT dispersion measurement in healthy subjects. *PACE* 1994; 17: 928-937.
14. Gang Y, Guo x-H, Crook R, Hnatkova H, Camm AJ, Malik M. Computerised measurement of QT dispersion in healthy subjects. *Heart* 1998; 80: 459-466.
15. Jordaens LJM. Editorial: the clinical value of QT dispersion: new perspectives on the assessment of cardiac repolarization more than 75 years after Bazzett's formula. *Europace* 1999; 1 (2): 73-76.
16. Hnatkova K, Malik M, Kautzner J, Gang Y, Camm AJ. Adjustment of QT dispersion assessed from 12 lead electrocardiograms for different numbers of analysed electrocardiographic leads: comparison of stability of different methods. *Br Heart J* 1994; 72: 390-396.
17. Zabel M, Franz M, Kligenheben T, Mansion B, Schultheiss HP, Hohnloser SH. Rate-dependence of QT dispersion and the QT-interval: comparison of atrial pacing and exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1654-1658.
18. Okin P, Devereux R, Howard B, Fabsitz R, Lee E T, Welty T K. Assessment of QT interval and QT-dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. The Strong Heart Study. *Circulation* 2000; 101:61-66.
19. Macfarlane PW, on behalf of the Woscops Study Group. Electrocardiographic measures including QT dispersion in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 1997; 96: I-325-I-326.
20. Mirvis DM. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 625-631.
21. Shah CP, Thakur RK, Reisdorff EJ, Lane E, Aufdreheide TP, Hayes OW. QT dispersion can be a useful adjunct for detection of myocardial infarction in the chest pain center. *Am Heart J* 1998; 136: 496-498.
22. Glancy JM, Garrat CJ, de Bono DP. Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischemia. *Int J Cardiol* 1996; 57: 55-60.
23. Lörincz I, Karányi Z, Kun C, Wórum F. Reduced QT dispersion after early thrombolysis-protection of ventricular electrical stability. *J Clin Basic Cardiol* 1999;2: 85-88.
24. Zaidi M, Robert A, Fesler R, Derwael C, Brohet C. Dispersion of ventricular repolarization: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart* 1997; 78:371-375.
25. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser S. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1113-1118.
26. Perkiomaki JS, Huikuri HV, Koistinen JM, Makikallio T, Castellanos A, Myerburg RJ. Heart rate variability and dispersion of QT interval in patients with vulnerability to ventricular tachycardia and ventricular fibrillation after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1331-1338.
27. Perkiömaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 174-179.
28. Trusz-Gluza M, Wozniac-Skowarska I, Giec L, Szydlo K. Dispersion of the QT interval as a predictor of cardiac death in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1900-1904.
29. Zabel M, Kligenheben T, Franz M, Hohnloser S H. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97: 2543-2550.
30. Aitchison JD, Campbell RWF, Higham PD. Time dependent variability of QT dispersion after acute myocardial infarction and its relation to ventricular fibrillation: a prospective study. *Heart* 2000; 84: 504-508.
31. Tomassoni G, Pisano E, Gardner L, Krucoff MW, Natale A. QT prolongation and dispersion in myocardial ischemia and infarction. *J Electrocardiol* 1998; 30 Suppl: 187-190.
32. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, De Bono DP. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 945-948.
33. Dambrink J-HE, Sippens Groenewegen A, van Gilst WH, Peels KH, Grimbergen CA, Kingma JH, for the Captopril and Thrombolysis Study Investigators. Association of left ventricular remodeling and nonuniform electrical recovery expressed by nondipolar QRST integral map patterns in survivors of a first anterior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 300-310.
34. Spargias K, Lindsay S, Kawar G, Greenwood D, Cowan J, Ball S *et al.* QT dispersion as a predictor of long term mortality in patients with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 1158-1165.
35. Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2 Study Investigators. *Circulation* 1994; 90: 94-100.
36. Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, Sorensen SG. Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction: primacy of patency status of the infarct-related artery. TEAM-3 Investigators. Third trial of Thrombolysis with Eminase in Acute Myocardial Infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 1027-1035.
37. Bonnemeir H, Hartmann F, Wiegand U, Bode F, Katus H, Richardts G. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 44-50.
38. Yunus A, Gillis AM, Traboulsi M, Duff HJ, Wysed DG, Knudtson ML *et al.* Effect of coronary angioplasty on precordial QT dispersion. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1339-1342.
39. Michelucci A, Padeletti L, Frati M, Mininni S, Chelucci A, Stochino ML *et al.* Effects of ischemia and reperfusion on QT dispersion during coronary angioplasty. *PACE* 1996; 19: 1905-1908.
40. Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, Ashikaga T, Yamawake N, Kakuta T *et al.* Increased QT dispersion in patients with vasospastic angina. *Circulation* 1998; 98: 435-440.
41. Schneider C, Voth E, Baer F, Horst M, Wagner R, Sechtem U. QT dispersion in determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 3913-3920.

42. De Sutter J, Tavernier R, van de Wiele C, De Baker J, Kazmierczak J, De Baker G *et al*. QT dispersion is not related to infarct size or inducibility in patients with coronary heart disease and life threatening ventricular arrhythmias. *Heart* 1999; 81: 533-538.
43. Dobran I, Vester E, Strauer B. QT dispersion in patients with myocardial ischemia and good left ventricular function: is it suitable for risk stratification? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 Suppl C: 53C.
44. Lee KW, Okin PM, Kligfield P, Stein KM, Lerman BB. Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1997; 134: 1005-1013.
45. Bogun F, Chan KK, Harvey M, Goyal R, Castellani M, Niebauer M *et al* QT dispersion in nonsustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 256-259.
46. Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM, Hardman SM. Acute ischemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet* 1997; 349: 306-309.
47. Carluccio E, Biagioli P, Bentivoglio M, Mariotti M, Politano M, Savino K *et al*. Effects of acute myocardial ischemia on QT dispersion by dipyridamole stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 385-390.
48. Stoletny L N, Pai R. Value of QT dispersion in the interpretation of exercise stress test in women. *Circulation* 1997; 96: 904-910.
49. Roukema G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C, Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* 1998; 135: 88-92.
50. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-329.
51. Fu G S, Meissner A, Simon R. Repolarization dispersion and sudden cardiac death in patients with impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 1997; 18: 281-289.
52. Brendorp B, Elming H, Jun L, Kober L, Mali K M, Jensen G B *et al*. QT dispersion has no prognostic information for patients with advanced congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function. *Circulation* 2001; 103: 831-835.
53. Fei L, Goldman JH, Prasad K. QT dispersion and RR variations on 12-lead ECGs in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1996; 17: 258-263.
54. Galinier M, Vialette JC, Fourcade J, Cabrol P, Dongay B, Massabuau P *et al*. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 1054-1062.
55. Pitt B, Segal R, Martinez F A. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747-752.
56. Elite Study Group. Brooksby P, Robinson PJ, Segal R, Klinger G, Pitt B, Cowley AJC. Effects of losartan and captopril on QT dispersion in elderly patients with heart failure. *Lancet* 1999; 354: 395-396.
57. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez F, Dickstein K, Camm A *et al*. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
58. Gang Y; Ono T; Hnatkova K; Hashimoto K; Camm AJ; Pitt B *et al*. QT dispersion has no prognostic value in patients with symptomatic heart failure: an ELITE II substudy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26:394-400.
59. Brooksby P, Batin PD, Nolan J, Lindsay SJ, Andrews R, Mullen M *et al*. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure: the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *Eur Heart J* 1999; 20:1335-1341.
60. Diamond Study Group Brendorp B, Elming H, Kober L, Malik M, Jun L, Torp-Pedersen C. Prognostic implications of QT interval and dispersion in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20 Suppl: 89.
61. Buja G, Miorelli M, Turrini P, *et al*. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-976.
62. Miorelli M, Buja G, Melacini P, Fasoli G, Nava A. QT-interval variability in hypertrophic cardiomyopathy patients with cardiac arrest. *Int J Cardiol* 1994; 45:121-7.
63. Maron BJ, Leyhe MJ, Casey SA, Gohman TE, Lawler CM, Crow RS *et al*. Assessment of QT dispersion as a prognostic marker for sudden death in a regional nonreferred hypertrophic cardiomyopathy cohort. *Am J Cardiol* 2001;87:114-115.
64. Yi G; Elliott P; McKenna WJ; Prasad K; Sharma S; Guo XH *et al*. QT dispersion and risk factors for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:1514-1519.
65. Baranowski R, Malecka L, Poplawska W, *et al*. Analysis of QT dispersion in patients with hypertrophic cardiomyopathy correlation with clinical data and survival. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl:428.
66. Dritsas A, Sbarouni E, Gilligan D, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. QT interval abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1992; 15: 739-742.
67. Sakata K, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Hayashi K *et al*. QT dispersion and left ventricular morphology in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003; 89: 882-886.
68. Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Bauce B, Thiene G. Dispersion of ventricular depolarization-ripolarization. A non-invasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 3075-3080.
69. Benn M, Hansen PS, Pederson AK. QT dispersion in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1999; 20: 764-770.
70. Swan H, Saarinen K, Kontula K, Toivonen L, Viitasalo M. Evaluation of QT interval duration and dispersion and proposed clinical criteria in diagnosis of long QT syndrome in patients with a genetically uniform type of LQT1. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 486-491.
71. Priori S G, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994; 89: 1681-1689.
72. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Boveda S, Massabuau P *et al*. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1779-1783.
73. Lengyel C, Várkonyi T, Boda K, Fazekas T. Increase of the QT interval dispersion in diabetes mellitus. *Orv Hetil* 1997; 138: 337-341.
74. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cumming F, Ogston SA, Jung RT *et al*. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998; 316: 745-746.
75. Hii JTY, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class IA antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86: 1376-1382.
76. Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Cardiol Coll* 1995;26: 852-858.
77. Hoults B, Darpo B, Edvardsson N, Blomström P, Brachmann J, Crijns HJ *et al*. Electrocardiographic and clinical predictors of torsades de pointes induced by almokalant infusion in patients with chronic atrial fibrillation or flutter: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1044-1057.

78. Faber TS, Zehender M, Krahnfeld O, Daisenbereger K, Meinertz T, Just H. Propafenone during acute myocardial ischemia in patients: a double-blind randomized, placebo controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 561-567.
79. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, Fenn L, Ogston SA, McMurray JJV *et al.* QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta-blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999; 81: 297-302.
80. Leonardo F, Fragasso G, Rosano GM, Pagnotta P, Chierchia SL. Effect of atenolol on QT interval and dispersion in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1997; 80: 789-790.
81. Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffmann J, Maisch B. Effect on amiodarone on QT dispersion in the 12-lead standard electrocardiogram and its significance for subsequent arrhythmic events. *Clin Cardiol* 1997; 20: 107-110.
82. Day CP, McComb, Matthews J, Campbell RWF. Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 423-427.
83. Cui G, Sen L, Sager P, Uppal P, Singh BN. Effects of amiodarone, sotalol, and sotalol on QT dispersion. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 896-900.
84. Dancy D, Wulffhart Z, McEwan P. Sotalol-induced torsades de pointes in patients with renal failure. *Can J Cardiol* 1997; 13: 55-58.
85. Hohnloser SH, van de Loo A, Kalusche D, Arendts W, Quart B. Does sotalol-induced alteration of QT-dispersion predict drug effectiveness or proarrhythmic hazards? *Circulation* 1993; 88 Suppl I: 397.
86. Spargias KS, Lindsay SJ, Hall AS, Cowan JC, Ball SG. Ramipril reduces QT dispersion in patients with acute myocardial infarction and heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 969-971.
87. Barr CS, Naas AA, Fenwick M, Struthers AD. Enalapril reduces QTc dispersion in mild congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 328-333.
88. Lim PO, Nys M, Naas A, Struthers AD, Osbakken M, MacDonald TM. Irbesartan reduces QT dispersion in hypertensive individuals. *Hypertension* 1999; 33: 713-718.
89. K-M Yee, SD Pringle, AD Struthers. Circadian variation in the effects of aldosterone blockade on heart rate variability and QT dispersion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1800-1807.
90. Alpaslan M, Onrat E, Samli M, Dincel C. Sildenafil citrate does not affect QT intervals and QT dispersion: an important observation for drug safety. *Ann non-inv Electrocardiol* 2003; 8: 14-17.
91. Mayet J, Kanagaratnam P, Shahi M, Senior R, Doherty M, Poulter NR *et al.* QT dispersion in athletic left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1999; 137: 678-681.
92. Halle M, Huonker M, Hohnloser SH, Alivertis M, Berg A, Keul J. QT dispersion in exercise-induced myocardial hypertrophy. *Am Heart J* 1999; 138: 309-312.
93. Francavilla V, Abrignani M, Braschi A, Francavilla G. Utilità della dispersione del QT in Medicina dello Sport. *Med Sport* 2008; 61: 477-484.
94. Kasikcioglu E, Kaiserilioglu A, Yildiz S, Akhan H, Cuhadaroglu C. QT dispersion in soccer players during exercise testing. *Int J Sports Med* 2004; 25: 177-181.
95. Jordaens L, Missault L, Pellemans G, Duprez D, De Backer G, Clement DL. Comparison of athletes with life-threatening ventricular arrhythmias with two groups of healthy athletes and a group of normal control subjects. *Am J Cardiol* 1994; 74:1124-1128.
96. Zoghi M, Gurgun C, Yavuzgil O, Akilli A, Turkoglu C, Kultursay H *et al.* QT dispersion in patients with different etiologies of left ventricular hypertrophy: the significance of QT dispersion in endurance athletes. *Int J Cardiol* 2002; 84: 135-139.
97. Lonati LM, Magnaghi G, Bizzi C, Leonetti G. Patterns of QT dispersion in athletic and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9: 252-256.
98. Galetta F, Franzoni F, Santoro G, Praticchizzo F, Femia FR, Pastine F *et al.* QT dispersion in elderly athletes with left ventricular hypertrophy. *Int J Sports Med* 2003; 24: 233-237.
99. Shapiro LM, McKenna WJ. Left ventricular hypertrophy. Relation of structure to diastolic function in hypertension. *Br Heart J* 1984; 51: 637-642.
100. Stolt A, Karila T, Viitasalo M, Mantysaari M, Kujala UM, Karjalainen J. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol* 1999; 84: 364-366.