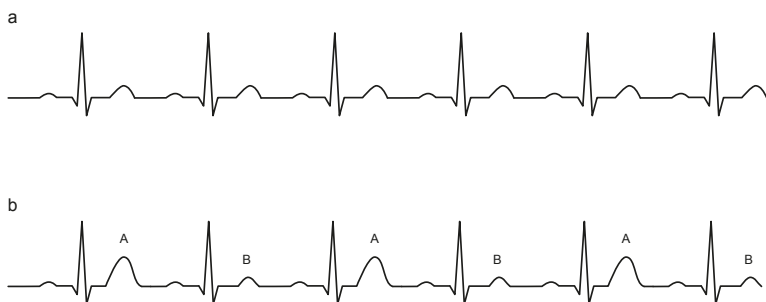


# MIKROVOLT T-BØLGEALTERNANS: HAR TIDEN KOMMET FOR EN PLASS I KLINISK PRAKSIS?

*Mathis Korseberg Stokke. Kardiologisk avdeling og Center for Cardiological Innovation, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet og Universitetet i Oslo, Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Oslo universitetssykehus, Ullevål og Universitetet i Oslo og Center for Heart Failure Research, Universitetet i Oslo*

Variasjoner i hjertefysiologiske parametere fra én hjertesykklus til den neste har vært kjent i århundrer. Allerede i starten av 1900-tallet observerte man flere slike fenomener også i hjertets elektrofysiologi, bl.a. variasjon i T-bølgeamplituden i EKG, såkalt T-bølgealternans (figur 1). Når slik variasjon i EKG kan ses umiddelbart uten andre hjelpemidler, beskriver man «makroskopisk» T-bølgealternans (engelsk: T-wave alternans, TWA), mens mindre utslag som krever ytterligere analyseverktøy kalles mikrovolt T-bølgealternans (engelsk: microvolt T-wave alternans, MTWA). Den første publikasjonen som knyttet TWA til plutselig død, kom i 1948 (1), mens MTWA ble beskrevet på 1980-tallet (2). TWA er bl.a. kjent som en sterk risikomarkør for maligne arytmier ved lang QT-tid-syndrom og inngår i Schwartz-kriteriene for å stille diagnosen. TWA er også beskrevet å forutgå arytmihendelser ved andre tilstander, mens MTWA er assosiert med plutselig død både i iskemisk hjertesykdom, dilatert kardiomyopati, hypertrofisk kardiomyo-

pati og Brugadas syndrom. Registrering av T-bølgealternans har likevel ikke funnet sin plass i daglig vurdering av pasienter. De senere årene har imidlertid metoder for registrering av MTWA blitt forenklet, kommersielt tilgjengelig og akseptert til bruk i klinisk praksis av amerikanske helsemyndigheter. I 2011 initierte også sentrale kardiologiorganisasjoner i USA, Europa og Japan en konsensusuttalelse som konkluderte med at måling av MTWA var egnet til å forutsi arytmirisiko, men at data manglet for å anvende dette direkte i terapiavgjørelser (3). Kanskje har tiden kommet for en ny vurdering av om MTWA kan spille en rolle i vurderingen av pasienters risiko for arytmi? Denne artikkelen gir en kort oversikt over elektrofysiologisk grunnlag, målemetoder og klinisk dokumentasjon for MTWA som risikomarkør for arytmi og plutselig død, med hovedvekt på nyere studier.



*Figur 1: Makroskopisk T-bølgealternans. a) Normal sinusrytme med stabil T-bølge. b) T-bølgealternans med ABABAB-mønster.*

# Patofysiologi

## Observasjoner i EKG forklares av cellulære fenomener

TWA og MTWA er EKG-fenomener, men forklares på celle- og vevsnivå. En elegant dyreeksperimentell studie viste den direkte sammenhengen mellom cellulær repolariseringsalternans og MTWA (4). Utgangspunktet for å forstå fenomenet er å huske at T-bølgens polaritet og spenningsutslag er avhengig av repolariseringssekvensen i myokard. Repolariseringen kan både variere

homogent fra slag til slag i store deler av myokard, såkalt konkordant alternans, eller med varierende grad og forskjellige faser for forskjellige deler av myokard, såkalt diskordant alternans. Dette er avgjørende for arytmiutvikling.

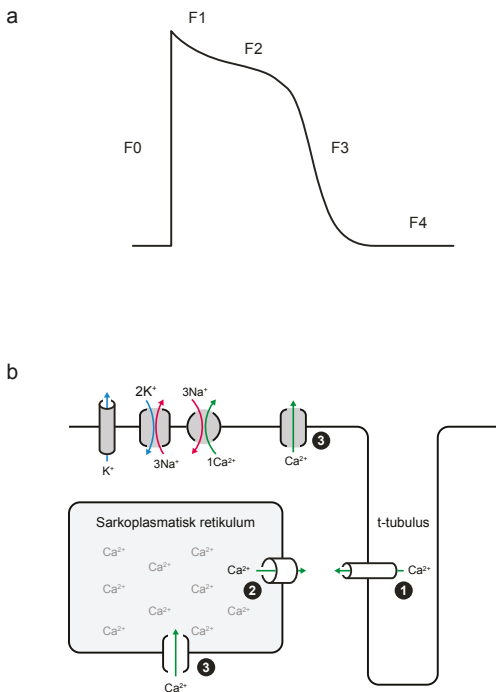
## Repolariseringsalternans i enkeltceller

Utgangspunktet for repolariseringsalternans på celle- og vevsnivå er repolariseringsalternans i enkeltceller. For å forstå hvordan dette oppstår er det viktig å huske at i cellenes normale aktiveringssyklus er det et toveis samspill mellom ionekanaler i cellemembranen og intracellulære ionekanaler (figur 2).

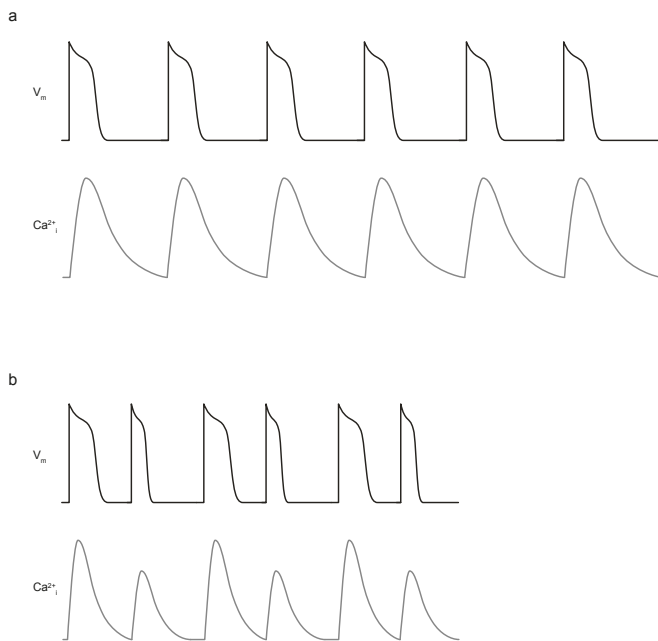
Repolariseringsalternans kan oppstå på to måter (5,6): Enten ved primær variasjon i aktiviteten til ionekanaler i cellemembranen og dermed variasjon i aksjonspotensialets varighet, eller ved primær variasjon i intracellulær frigjøring av  $Ca^{2+}$  og sekundær variasjon i aktiviteten til cellemembranen og aksjonspotensialet (figur 3).

Den klassiske forklaringen på hvordan variasjon i aksjonspotensialets varighet kan oppstå, tar utgangspunkt i aksjonspotensialets restitusjonskurve som beskriver den kvantitative sammenhengen mellom endringer i diastolens varighet og det etterfølgende aksjonspotensialets varighet. Ved regelmessig frekvens utgjøres hjertesyklus av aksjonspotensialets varighet og diastolens varighet (egentlig fase 4 av aksjonspotensialet). Det er kjent at en kort diastole etterfølges av et kort aksjonspotensial som ved regelmessig hjertefrekvens dermed igjen medfører lang diastole osv. Ved en bratt restitusjonskurve medfører en liten endring i diastolens varighet store utslag i det påfølgende aksjonspotensialet. En slik sammenheng øker sannsynligheten for at alternans oppstår, altså at aksjonspotensialet varierer over flere hjertesykluser i et ABABAB-mønster.

Den andre mekanismen for repolariseringsalternans i enkeltceller er primær variasjon i  $Ca^{2+}$ -frigjøringen fra det sarkoplasmatiske retikulum. Grunnlaget for dette forklares av at mengden  $Ca^{2+}$  som frigjøres ved aktivering av cellen øker sterkt ved økende mengde  $Ca^{2+}$  i det sarkoplasmatiske retikulum. Til gjengjeld vil en stor



**Figur 2: Grunnleggende elementer i ventrikelcellenes elektrofysiologi. a) Aksjonspotensialets faser: F0 depolarisering, F1 tidlig repolarisering, F2 platåfase, F3 repolarisering, F4 diastole/hvilefase. b) Normal aktiveringssekvens av hjertemuskelceller: Aktivering av ventrikelcellene åpner L-type kalsiumkanaler (1). Dette resulterer i at kalsiumioner ( $Ca^{2+}$ ) strømmer inn i cytosol under F2 av aksjonspotensialet og binder til kalsiumkanalen RyR i det sarkoplasmatiske retikulum som fungerer som et kalsiumlager. Ved binding av  $Ca^{2+}$  åpner RyR og frigjør en større mengde  $Ca^{2+}$  fra det sarkoplasmatiske retikulum (2). Innstrømmende  $Ca^{2+}$  er altså med på å regulere mengden  $Ca^{2+}$  som frigjøres fra kalsiumlageret. Mengden  $Ca^{2+}$  som frigjøres regulerer kontraksjonskraften og kan tilpasses organismens hemodynamiske behov.**



**Figur 3: Sammenheng mellom aksjonspotensialet og intracellulær  $Ca^{2+}$ .** a) Normalsituasjonen illustrert med aksjonspotensialet øverst og intracellulær  $Ca^{2+}$  nederst. b) Tilsvarende illustrasjon av aksjonspotensialet og intracellulær kalsium under alternans.

frigjøring av  $Ca^{2+}$  også føre til at mer  $Ca^{2+}$  tapes fra cellen og at mindre  $Ca^{2+}$  dermed er tilgjengelig for å fylle kalsiumlageret til neste hjerteslag. I situasjoner med ubalanse i systemene som håndterer  $Ca^{2+}$  vil denne sammenhengen kunne føre til vekslning i mengden  $Ca^{2+}$  som frigjøres fra slag til slag, altså « $Ca^{2+}$  alternans». Fordi  $Ca^{2+}$  i cytosol som nevnt påvirker aksjonspotensialets varighet vil  $Ca^{2+}$  alternans medføre sekundær repolariseringsalternans.

Ut fra de to mekanismene for cellulær repolariseringsalternans kan man forklare at fenomener som påvirker aksjonspotensialet og/eller  $Ca^{2+}$ -syklus også påvirker sannsynligheten for at alternans oppstår. Dette gjelder f.eks. ionekanalendringer som medfører forlenget varighet av aksjonspotensialet, iskemi, høy hjertefrekvens og endringer i autonom status.

### Repolariseringsalternans i myokard

Avgjørende for at alternans skal medføre arytmi er diskordant alternans i myokard, altså at grupper av myocytter utviser varia-

sjon i aksjonspotensialet fra slag til slag, men ute av fase med hverandre. Dette oppstår ofte som følge av endringer eller variasjon i utbredelsen av de elektriske signalene i myokard. Ved varierende ledningshastighet i vevet oppstår ulikheter i refraktærperioden, og impulser fra et område med alternans vil dermed aktivere omgivende vev på forskjellige tidspunkter: impulser som brer seg ut i myokard vil møte noen områder som lar seg aktivere og noen som er refraktære. Ved neste impuls er forholdet mellom disse områdene byttet om: de som før ble aktivert er nå refraktære, og de som var refraktære kan nå aktiveres. På denne måten kan diskordant alternans oppstå.

En relatert mekanisme skyldes redusert mengde eller funksjon av

connexonene som sikrer at cellene er tett forbundet elektrokjemisk. Slike endringer kan redusere ledningshastigheten, men reduserer også noe av den dempende funksjonen naboceller normalt har overfor hverandre m.h.t. utslag i både membranpotensialet og  $Ca^{2+}$ -syklus. Dermed kan forbigående forskjeller i ionehomostase mellom naboceller bevares eller forsterkes hvor de normalt vil ha tendert mot å utjevnes.

En tredje mekanisme for overgang fra konkordant til diskordant alternans er premature depolariseringer (ekstrasystoler) som inntreffer under pågående konkordant alternans og aktiverer deler av myokard på litt forskjellige tidspunkter. Dermed vil alternans i de ulike delene av myokard faseforskyves slik at diskordans oppstår.

### Fra alternans til arytmi

Diskordant repolariseringsalternans gir et dynamisk substrat for arytmi. Når forskjellige deler av myokard er ute av fase m.h.t. depolarisering og repolarisering, oppstår muligheten for at impulser fra ett område

kan nå andre områder og starte en reentrykrets. Slike reentrykretser kan bli relativt stabile i myokard som i utgangspunktet er sykt, f.eks. med arr etter infarkt, og kan da føre til monomorf ventrikkeltakykardi. I strukturelt normale hjerter er reentrysubstratet imidlertid kun dynamisk, med varierende ledningsbaner, og medfører derfor polymorf ventrikkeltakykardi eller ventrikkelflimmer (7).

## Målemetoder og tekniske aspekter

Makroalternans kan observeres direkte, men er sjelden. Fenomenet inngår som nevnt i kriteriene for lang QT-tid syndrom og er beskrevet å forutgå torsades de pointes ventrikkeltakykardi. For MTWA trengs digitalisert EKG registrert under optimale betingelser og analyseverktøy. Flere studier trengs for å avgjøre hvilke undersøkelsesbetingelser som gir best prediktiv verdi i forskjellige pasientpopulasjoner. Man er nå stort sett enige om at pasientens faste medikamenter kontinueres under testen, inkl. betablokker. De fleste studier har vurdert MTWA som et enten/eller-fenomen, men gode studier har også vist en gradert effekt, med økende risiko for plutselig død med økende grad av MTWA (f.eks. FINCA-VAS, REFINE og ABCD). Flere metoder er beskrevet, men to er etablerte, godkjente av amerikanske helsemyndigheter og kommersielt tilgjengelige (3,8,9). Ut fra de direkte sammenlikningene som er gjort er det ikke grunnlag for å si at den ene metoden er bedre enn den andre.

### Modified moving average

Metoden kan analysere digitalisert EKG fra Holterregistreringer eller arbeids-EKG. En programvare grupperer EKG-kompleksene som hhv. oddetallskomplekser og partallskomplekser. Ekstrasystoler og støy fjernes fra registreringen. Deretter kalkuleres «gjennomsnittlige» partallskomplekser og oddetallskomplekser for en 10-15 sekunders periode. Forskjellen mellom partallskomplekser og oddetallskomplekser m.h.t. amplitudeutslaget gjennom hele ST-stykket og T-bølgen beregnes. Høyeste gjennomsnittlige forskjell for en 10-15 sekunders

sekvens i registreringsperioden oppgis som MTWA.

## Spektrumanalyse

I en artikkel publisert i *New England Journal of Medicine* i 1994 anvendte David Rosenbaum og medarbeidere en avansert metode for å registrere MTWA under arbeids-EKG eller atriepacing, og brukte resultatene i en prospektiv undersøkelse av arytmirisiko (10). Metoden tar utgangspunkt i registrering ved lett takykardi induisert ved atriepacing eller arbeids-EKG. Spenningsutslaget måles på et bestemt punkt i T-bølgen og registreres i 128 slag. Utslagene i dette punktet vil svinge med forskjellige kurver, f.eks. relatert til respirasjonsfrekvens, som kan kvantifiseres etter såkalt Fourier-analyse. For alternans måles variasjonen som opptrer med en frekvens som er halvparten av hjertefrekvensen (variasjon svarende til annethvert slag). Dette utslaget korrigeres deretter for støy. Måling vurderes som positiv, negativ eller udefinierbar. Mange studier har brukt følgende kriterier: Positiv test vil si at en viss verdi av MTWA observeres ved hjertefrekvens < 110. Negativ test vil si at pasienten når hjertefrekvens >105 uten at MTWA observeres. Udefinierbar test vil si at pasienten ikke når en hjertefrekvens på 105, ev. at støy eller hyppige ekstrasystoler forhindrer meningsfull registrering opp til denne frekvensen.

## Klinisk dokumentasjon

Det foreligger en rekke studier som dokumenterer fenomenet MTWA i forskjellige pasientpopulasjoner, bl.a. post-infarkt-pasienter, iskemisk kardiomyopati, non-iskemisk hjertesvikt, lang QT-tid-syndrom og Brugadas syndrom. Mange har rapportert prediktiv verdi og undersøkt muligheten for å anvende MTWA i beslutningsprosessen for å implantere hjertestarter (ICD) som primær eller sekundær forebygging av hjertestans. For fullstendige oversikt henvises til nyere oversiktsartikler og konsensusartikler (3,9).

For pasienter med iskemisk kardiomyopati øker MTWA umiddelbart (ca. 30 min) før en episode med ventrikkeltakykardi (11), og har en positiv og negativ prediktiv verdi for adekvate ICD-støt på linje med

ventrikkeltakykardi induisert under elektro-fysiologisk undersøkelse (12). En interessant studie fra Finland (FINCAVAS-studien) inkluderte alle pasienter henvist til poliklinisk arbeids-EKG og fulgte disse over en mediantid på 57 måneder (13). Blant disse 3609 pasientene med relativt lav risiko for plutselig død var MTWA en uavhengig prediktor for kardiovaskulær død på linje med redusert aerob kapasitet og langsomt fall i puls etter trening.

Blant pasienter som har gjennomgått hjerteinfarkt, synes verdien av MTWA å avhenge av tiden fra infarkt til testen, med en avtagende prediktiv verdi over tid (3,14). Blant pasienter med dilatert kardiomyopati eller hjertesvikt finner man stort sett at MTWA er et godt mål for risikoen for episoder med ventrikkeltakykardi. Det synes imidlertid som om den prediktive verdien avhenger av hvordan episodene med ventrikkeltakykardi er registrert: MTWA er en dårligere prediktor i studier hvor ICD-registrerte episoder med ventrikkeltakykardi utgjør hoveddelen av registrerte endepunkter, mens den prediktive verdien er god i studier hvor ICD-registrerte episoder utgjør en liten del av endepunktene (15,16). Dette passer også med den nyeste større prospektive studien, hvor MTWA ikke nådde statistisk signifikans for å forutsi ICD-støt eller død uansett årsak (17). Gjennomgående finner man imidlertid at en negativ test for MTWA har god negativ prediktiv verdi for ventrikkeltakykardi og plutselig død (18). Data fra ABCD-studien viser også at MTWA som positiv prediktiv faktor har tilleggsverdi til andre risikofaktorer som ejsjonsfraksjon og ventrikkeltakykardi induisert ved elektrofysiologisk undersøkelse. Tilsvarende fant man i REFINE-studien at MTWA var en uavhengig risikofaktor for plutselig død hos pasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon etter infarkt, men hadde best prediktiv verdi i kombinasjon med andre faktorer (19). Dette reflekteres i en konsensusuttalelse fra arytmiorganisasjoner i Europa, USA og Asia (EHRA, HRS og APHRS) fra 2014 hvor T-bølgealternans listes over faktorer som er assosiert med intermediær risiko når pasienter med ventrikkeltakykardi skal vurderes mhp. indikasjon for elektrofysiologisk undersøkelse. Felles retningslinjer fra AHA, ACC og ESC

ga i 2006 T-bølgealternans klasse IIa-anbefaling (evidensgrad A) for bruk i diagnose og risikostratifisering. Dette er imidlertid ikke med i retningslinjene fra ESC fra 2015 uten at årsaken til denne forskjellen er kommentert. Sannsynligvis har man fremdeles vurdert rollen til MTWA som uavklart og valgt å avstå fra en entydig vurdering av slik måling som nyttig eller ikke nyttig i klart definerte pasientpopulasjoner. Dette reflekteres også i at den siste ekspertuttalelsen fra de amerikanske og europeiske arytmiforeningene i 2014 nevner MTWA som en undersøkelse blant flere for å avgjøre hvilke pasienter som skal til elektrofysiologisk undersøkelse.

## Oppsummering

MTWA er et fenomen som er nært knyttet til sentrale, dynamiske prosesser som ligger til grunn for arytmi, og er målbar ved relativt enkle metoder i klinisk sammenheng. Det er god dokumentasjon for at fravær av MTWA er et uttrykk for lav risiko for plutselig arytmidød og at MTWA har tilleggsverdi for vurdering av risiko for arytmi når slik testing legges til andre risikofaktorer. Testens verdi synes imidlertid å være ferskvare og må derfor gjeatas for å kunne si noe om en pasients reelle arytmirisiko på et gitt tidspunkt. Ut fra et slikt perspektiv er det interessant at TWA/MTWA har blitt foreslått som et fenomen med potensiale for bruk i overvåkning på sykehus (20). Den store avgjørende randomiserte kliniske studien som viser om MTWA kan bidra til å forutsi hvem som trenger ICD, foreligger imidlertid foreløpig ikke. Den neste store studien som ventes å kunne bidra er «European Comparative Effectiveness Research to assess the use of primary prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillators» (EU-CERT-ICD) som pågår. Inntil videre bør MTWA etableres ved miljøer med spesiell interesse for arytmi, hvor den bør inngå som en av flere tilgjengelige metoder for å vurdere risiko og mekanismer for arytmi, og som gjenstand for videre forskning.

## Referanser

- 1 Kalter HH, Schwartz ML. Electrical alternans. N Y State J Med 1948;48:1164-6.
- 2 Adam DR, Smith JM, Akselrod S, Nyberg S, Powell AO, Cohen RJ. Fluctuations in T-wave

- morphology and susceptibility to ventricular fibrillation. *J Electrocardiol* 1984;17:209-18.
- 3 Verrier RL, Klingenhoben T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH, et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility-consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1309-24.
  - 4 Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999;99:1385-94.
  - 5 Cutler MJ, Rosenbaum DS. Explaining the clinical manifestations of T wave alternans in patients at risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2009;6(3 Suppl):S22-S28.
  - 6 Qu Z, Xie Y, Garfinkel A, Weiss JN. T-wave alternans and arrhythmogenesis in cardiac diseases. *Front Physiol* 2010;1:154.
  - 7 Bayer JD, Lalani GG, Vigmond EJ, Narayan SM, Trayanova NA. Mechanisms linking electrical alternans and clinical ventricular arrhythmia in human heart failure. *Heart Rhythm* 2016;13:1922-31.
  - 8 Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2002;13:502-12.
  - 9 Verrier RL, Sroubek J. Quantitative T-wave alternans analysis for sudden cardiac death risk assessment and guiding therapy: answered and unanswered questions: For: Proceedings of ICE2015 Comandatuba, Brazil, Sudden Death Symposium. *J Electrocardiol* 2016;49:429-38.
  - 10 Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41.
  - 11 Shusterman V, Goldberg A, London B. Upsurge in T-wave alternans and nonalternating repolarization instability precedes spontaneous initiation of ventricular tachyarrhythmias in humans. *Circulation* 2006;113:2880-7.
  - 12 Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH, Sethuraman B, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:471-9.
  - 13 Minkkinen M, Nieminen T, Verrier RL, Leino J, Lehtimäki T, Viik J, et al. Prognostic capacity of a clinically indicated exercise test for cardiovascular mortality is enhanced by combined analysis of exercise capacity, heart rate recovery and T-wave alternans. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1162-70.
  - 14 Hohnloser SH. T-wave alternans. In: Zipes DP, editor. *Cardiac electrophysiology. From bed to bedside*. 6 ed. 2014.
  - 15 Hohnloser SH. Risk stratification using T-wave alternans: more questions waiting to be answered. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1043-4.
  - 16 Hohnloser SH. T-wave alternans: a pathophysiological link to human ventricular tachyarrhythmias. *Heart Rhythm* 2008;5:677-8.
  - 17 Seegers J, Bergau J, Exposito PM, Bauer A, Fischer TH, Luthje L, et al. Prediction of appropriate shocks using 24-hour Holter variables and T-wave alternans after first implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2016;118:86-94.
  - 18 Cutler MJ, Rosenbaum DS. Risk stratification for sudden cardiac death: is there a clinical role for T wave alternans? *Heart Rhythm* 2009;6(8 Suppl):S56-S61.
  - 19 Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction - the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275-84.
  - 20 Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation Endorsed by the American Association of Critical-Care Nurses and the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:934-47.