



Criteria generali di elaborazione delle presentazioni

- Preparazione delle diapositive da parte di un esperto di chiara fama scelto dal Direttivo AIAC
- Revisione della presentazione a cura del Comitato Education dell'AIAC (peer review)
- I relatori alle Riunioni Regionali possono integrare le presentazioni con materiale proprio per adattarlo alla realtà locale
- Le conclusioni esprimono il pensiero dell'AIAC sui vari temi in oggetto e non sono modificabili dai relatori locali

Riunioni Regionali AIAC 2005



Criteri generali di elaborazione delle presentazioni

- Preparazione delle diapositive da parte di un esperto di chiara fama scelto dal Direttivo AIAC
- Revisione della presentazione a cura del Comitato Education dell'AIAC (peer review)
- I relatori alle Riunioni Regionali possono integrare le presentazioni con materiale proprio per adattarlo alla realtà locale
- Le conclusioni esprimono il pensiero dell'AIAC sui vari temi in oggetto e non sono modificabili dai relatori locali



**Morte improvvisa:
stratificazione del rischio con metodiche strumentali non invasive**

Analisi Dinamica dell'Intervallo QT all'ECG Dinamico Holter

Emanuela H. Locati

Istituto di Cardiologia

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Università degli Studi di Perugia

e

Azienda Ospedaliera Niguarda

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare De Gasperis



Applicazioni Cliniche dello Studio della Dinamicità dell'Intervallo QT

- ✓ Identificazione di **pazienti a rischio** di aritmie ventricolari maligne
- ✓ Analisi di **effetto proaritmico** di farmaci anti-aritmici e non antiaritmici
- ✓ Valutazione di **mutazioni genetiche** a carico dei canali ionici cardiaci (es: *LQTS*)

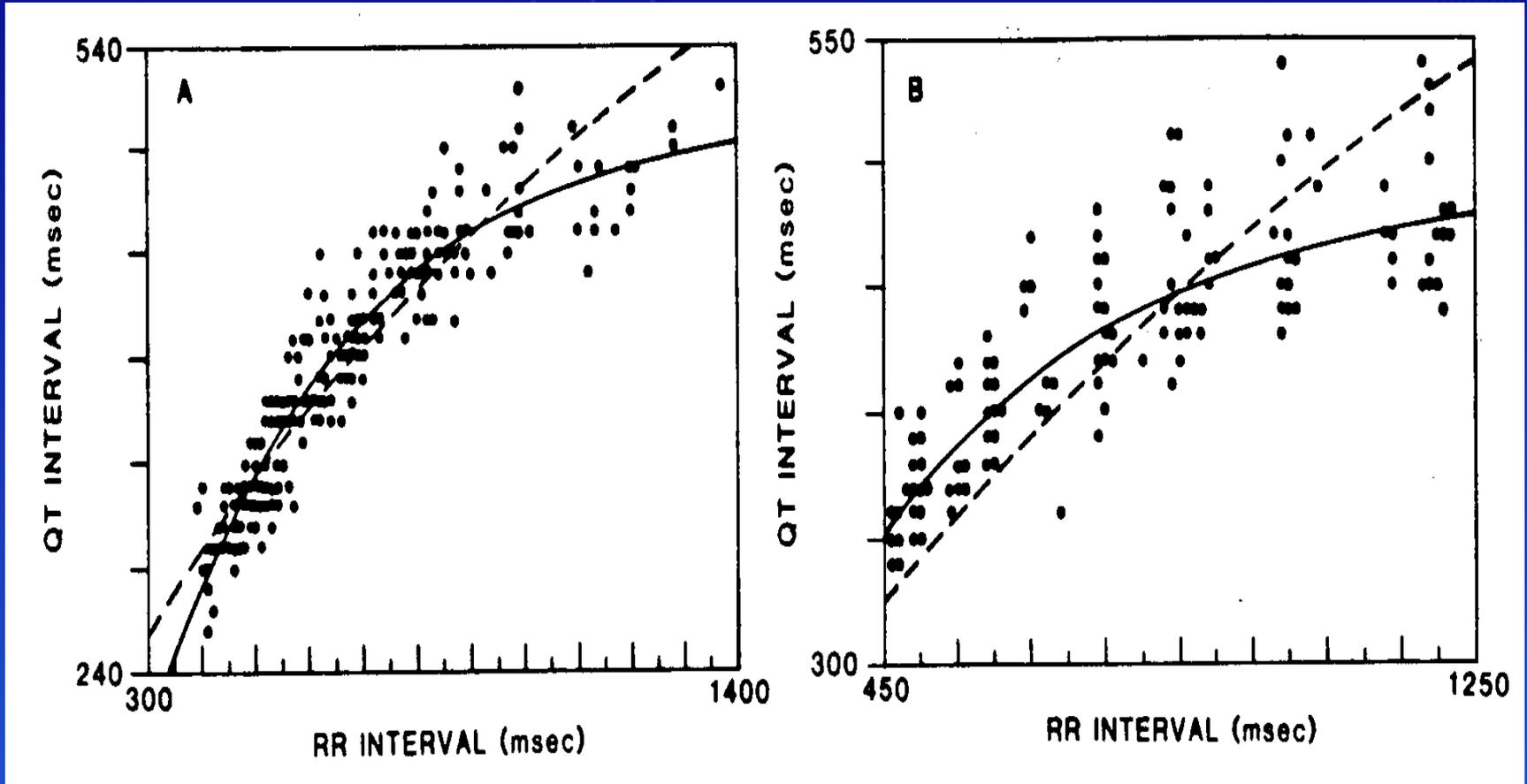


Metodi di Studio della Dinamicità dell'Intervallo QT

- ✓ Test Ergometrico
- ✓ Stimolazione Atriale
- ✓ Monitoraggio Holter



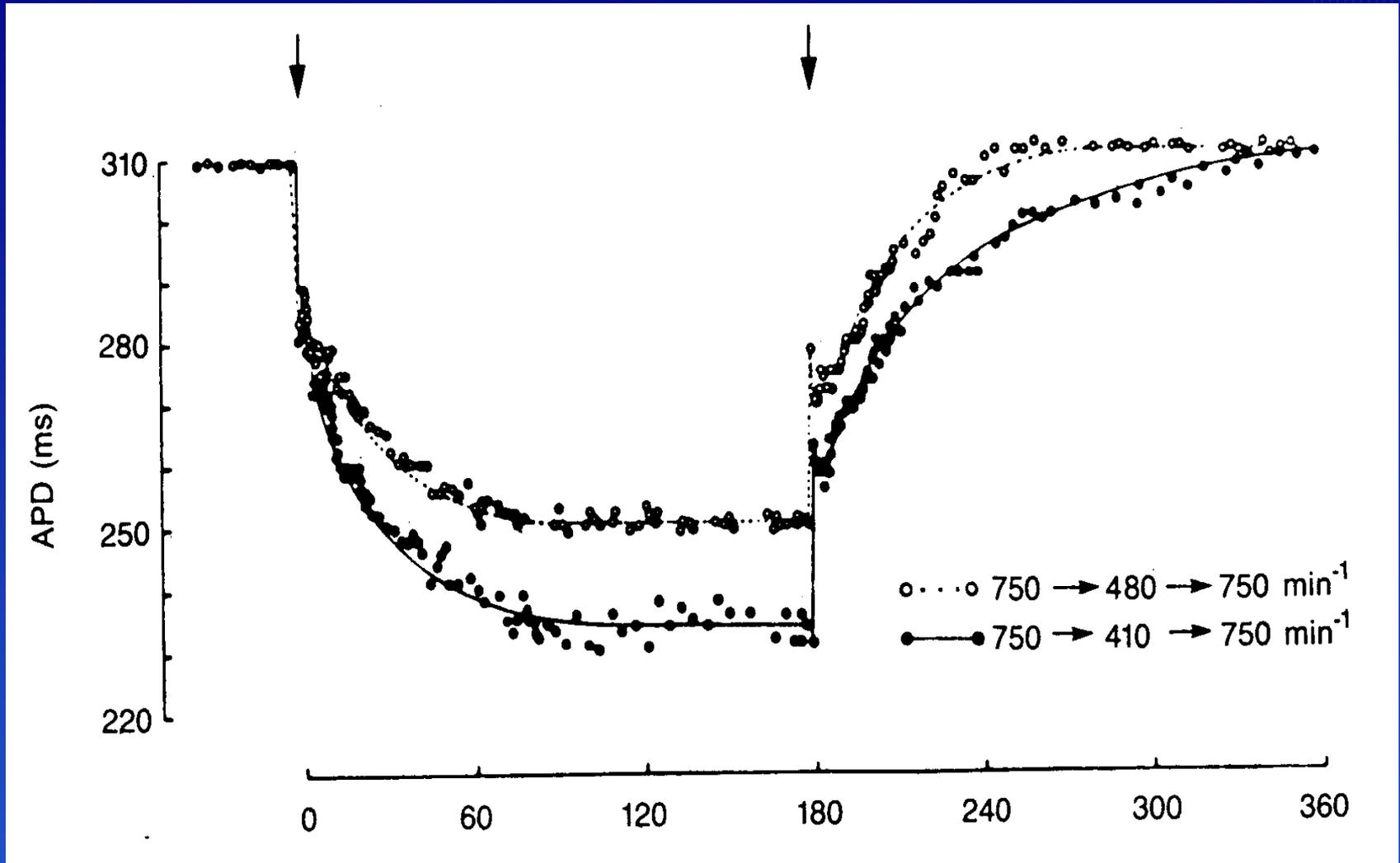
Relazione QT-RR Durante Esercizio e Pacing



Sarma J et al, AJC 1994

Locati EH, 2005

Adattamento non Instantaneo di APD alle Modificazioni del Ciclo Cardiaco





Modulatori di Dinamicità dell'Intervallo QT Valutabili Durante ECG Dinamico Holter

- ✓ Frequenza cardiaca
- ✓ Sesso
- ✓ Variabilità Circadiana
- ✓ Sistema Nervoso Autonomo
- ✓ Farmaci (Antiarritmici / Non-Antiarritmici)
- ✓ Alterazioni Metaboliche ($\Downarrow K^+$, $\Downarrow Ca^{++}$)
- ✓ Ischemia Miocardica
- ✓ Mutazioni Genetiche dei Canali Ionici Cardiaci

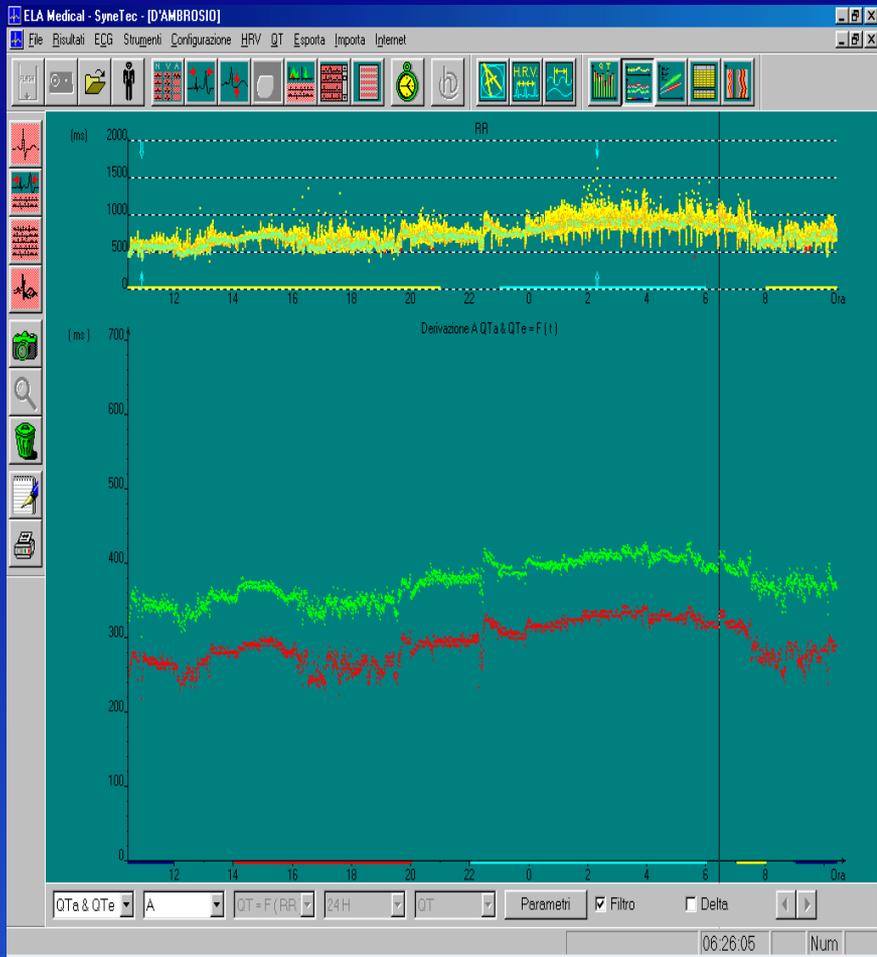


Metodi di Analisi della Dinamicità del QT Tramite ECG Holter

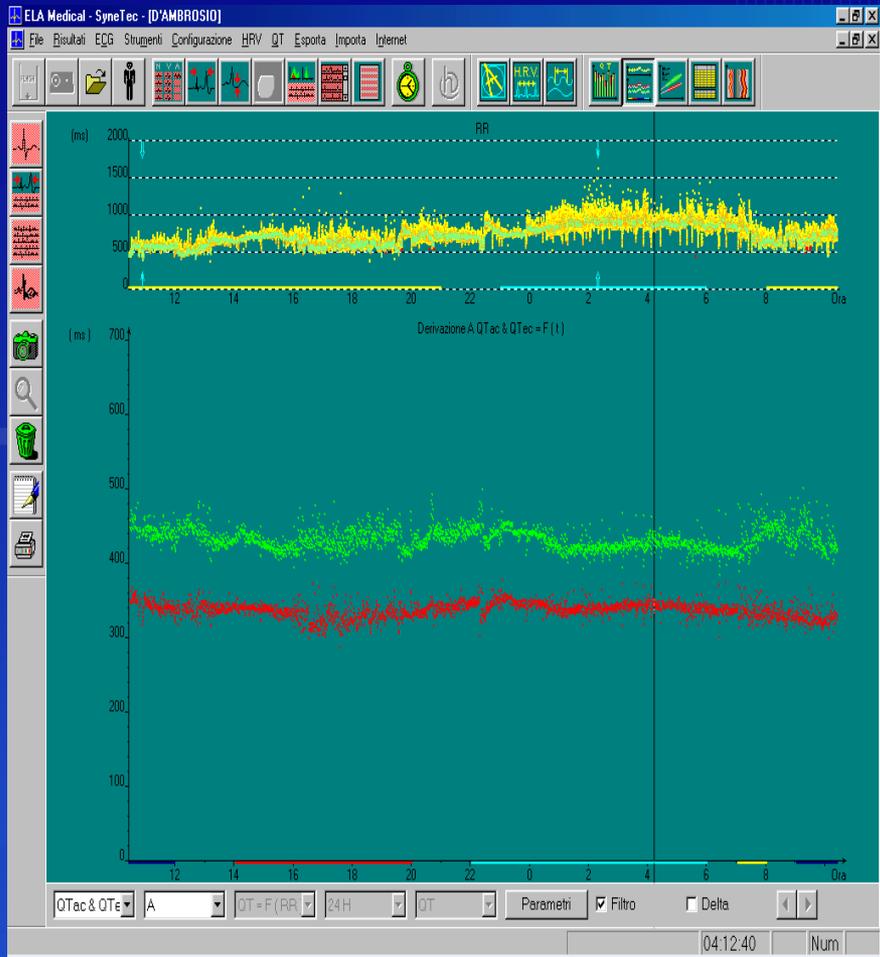
- ✓ **Escursione Circadiana QTc** (Picchi QTc > 500 msec)
- ✓ **Relazione QT/RR** (Battito-Battito o Metodi di Averaging)
- ✓ *Alternanza dell'Onda T (Metodi di Correlazione)*
- ✓ *Analisi delle Componenti Principali*
- ✓ *Dispersione QT Lungo-Termine*
- ✓ *Adattamento QT-RR Battito-Battito*
- ✓ *Variabilità Morfologica / Microcomponenti (Wavelets)*



Misura Automatica di Variabilità Circadiana Intervallo QT



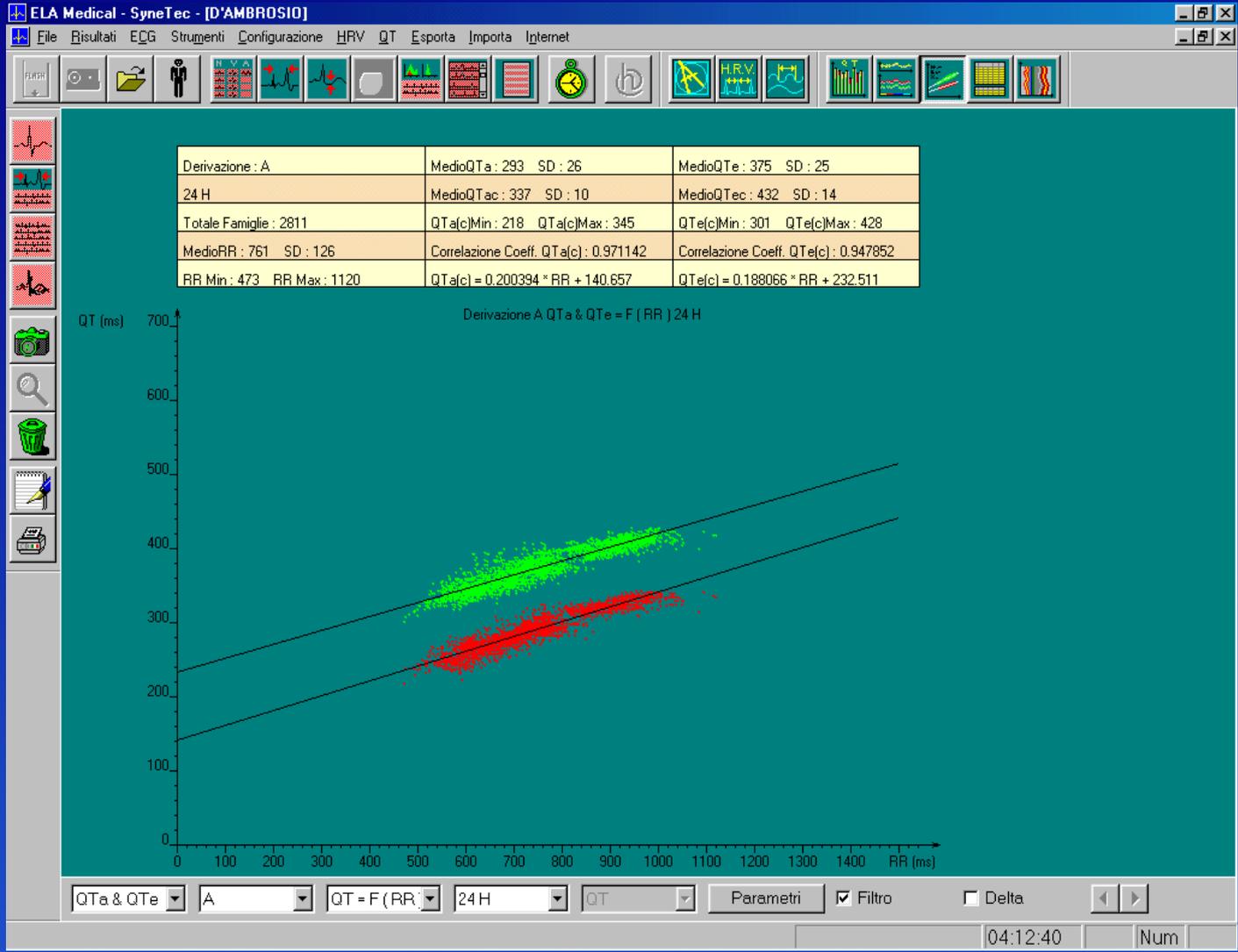
RR, QT apex, QT end



RR, QTac, QTec



Calcolo Automatico Relazione Lineare QT/RR

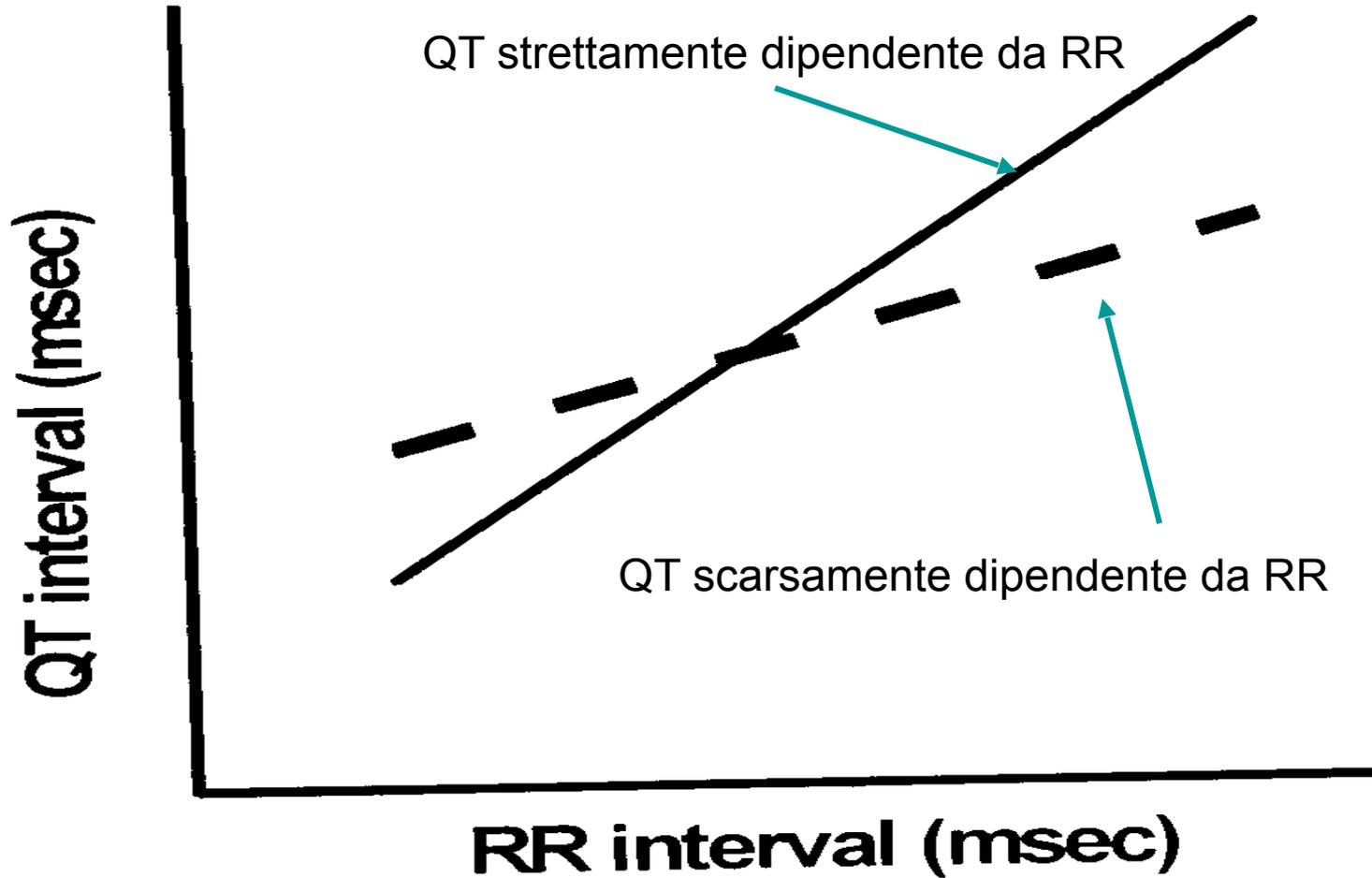


Rosso: QTapex/RR

Verde: QTend/RR



Relazione Schematica Intervallo QT-RR

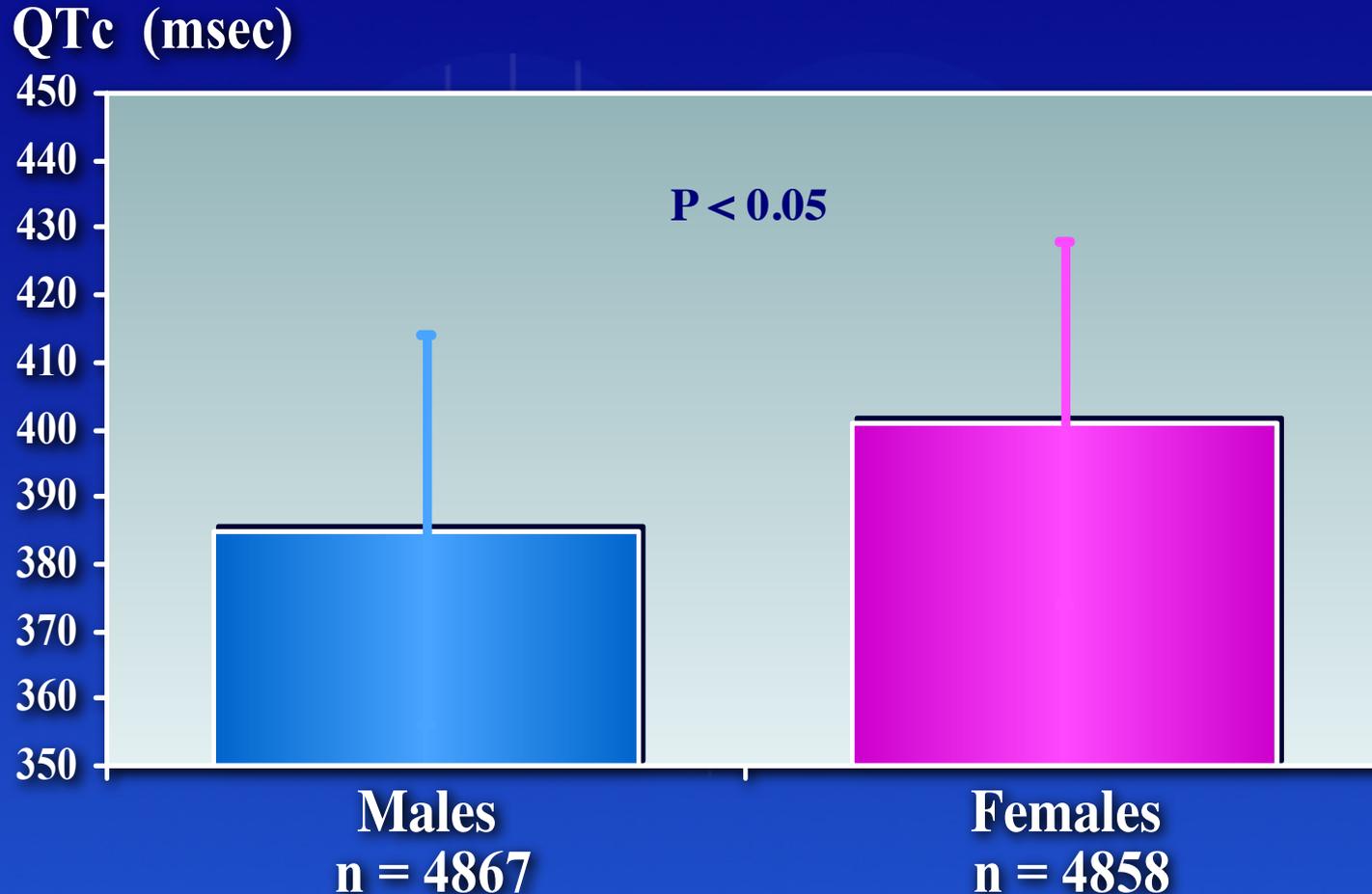


Modulatori di Dinamicità dell'Intervallo QT

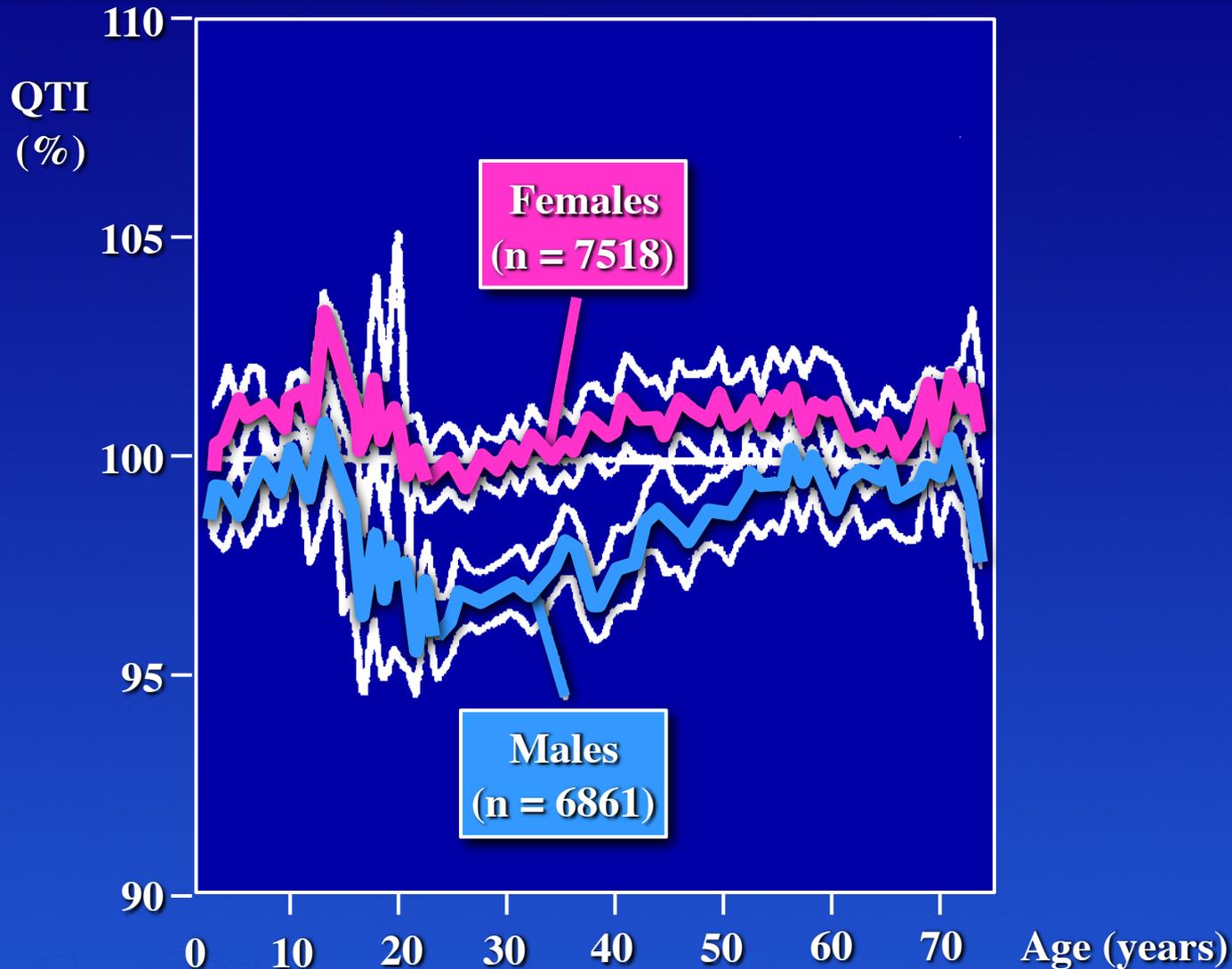


- ✓ Frequenza cardiaca
- ✓ Sesso
- ✓ Variabilità Circadiana
- ✓ Sistema Nervoso Autonomo
- ✓ Farmaci (Antiaritmici / Non-Antiaritmici)
- ✓ Alterazioni Metaboliche ($\downarrow K^+$, $\downarrow Ca^{++}$)
- ✓ Ischemia Miocardica
- ✓ Mutazioni Genetiche dei Canali Ionici Cardiaci

Intervallo QT Corretto per Sesso nello “Framingham Heart Study”

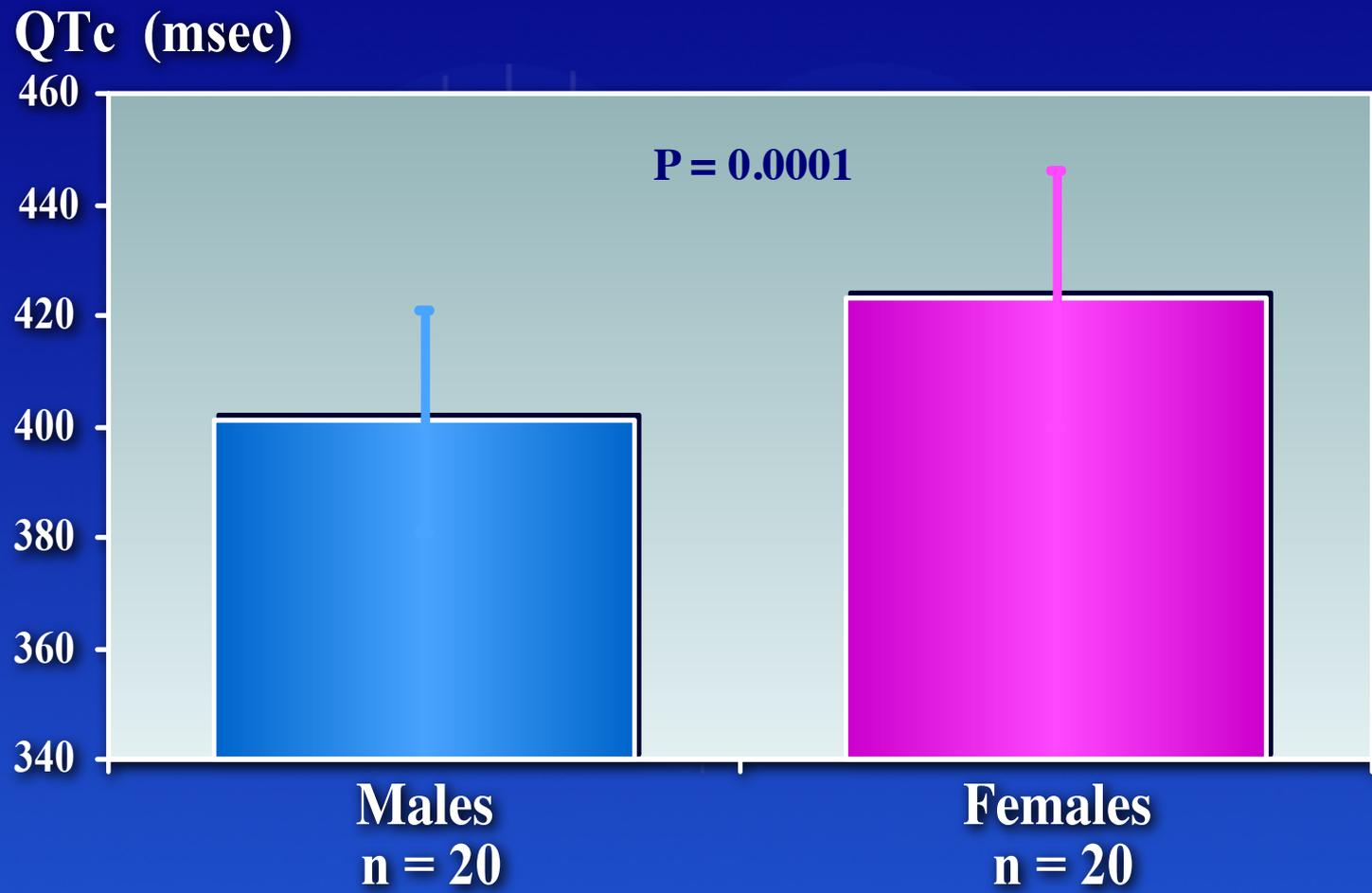


Differenze nella Durata dell'Intervallo QT per Sesso ed Età





Durata dell'Intervallo QT Durante Holter 24 ore per Sesso



Intervallo QT a Ciclo Cardiaco Costante per Sesso



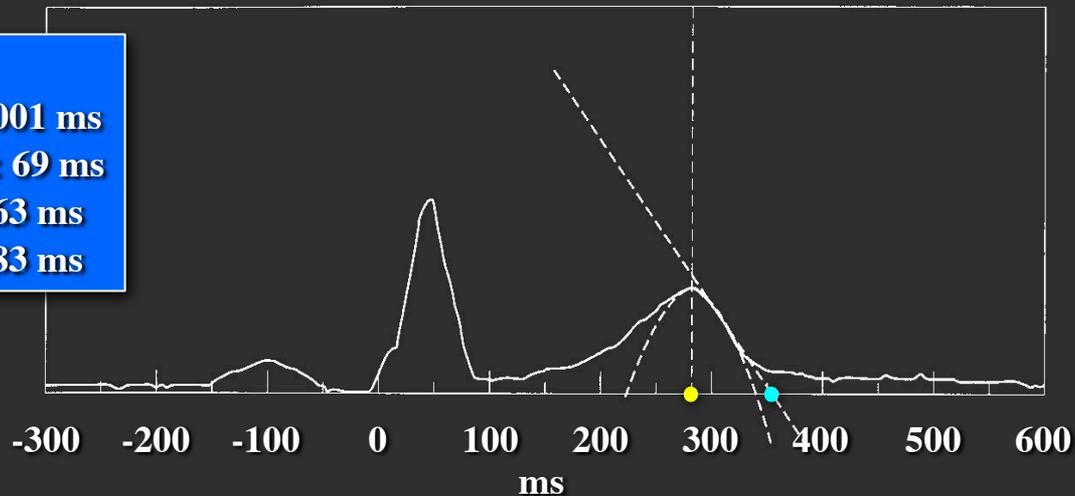
Male

RR: 1001 ms

PQRST: 69 ms

● QTe: 363 ms

● Qta: 283 ms



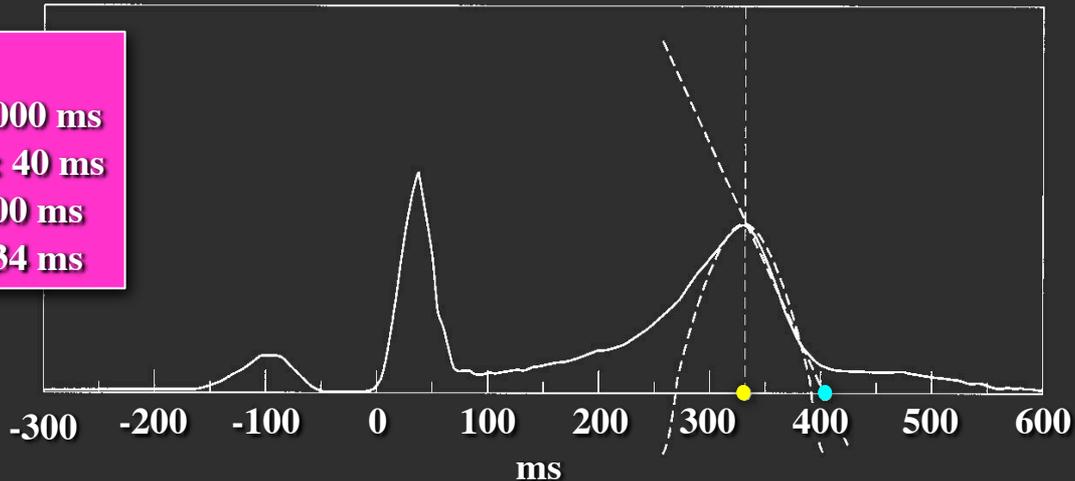
Female

RR: 1000 ms

PQRST: 40 ms

● QTe: 400 ms

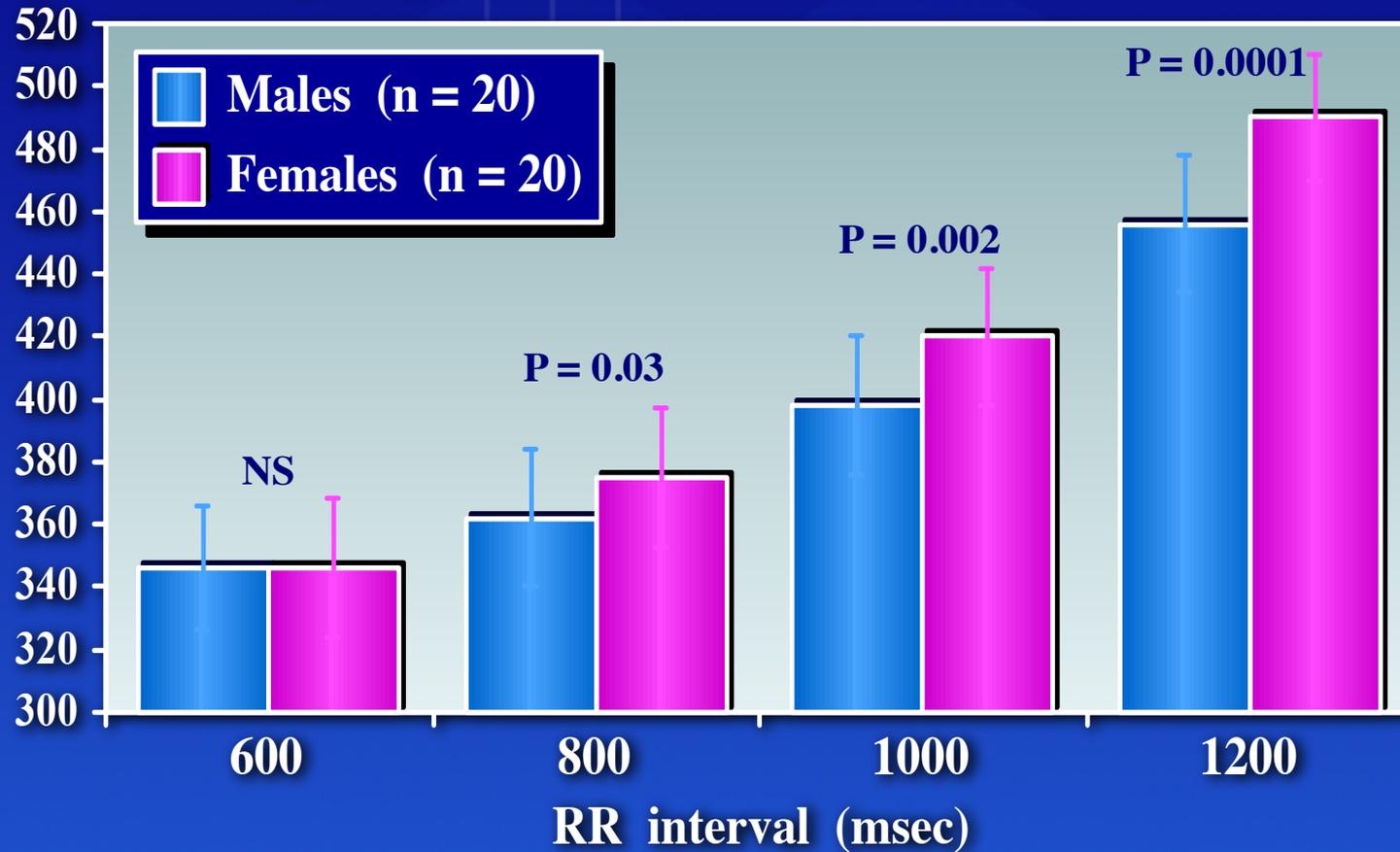
● Qta: 334 ms



Intervallo QT Non Corretto a Ciclo Cardiaco Costante per Sesso



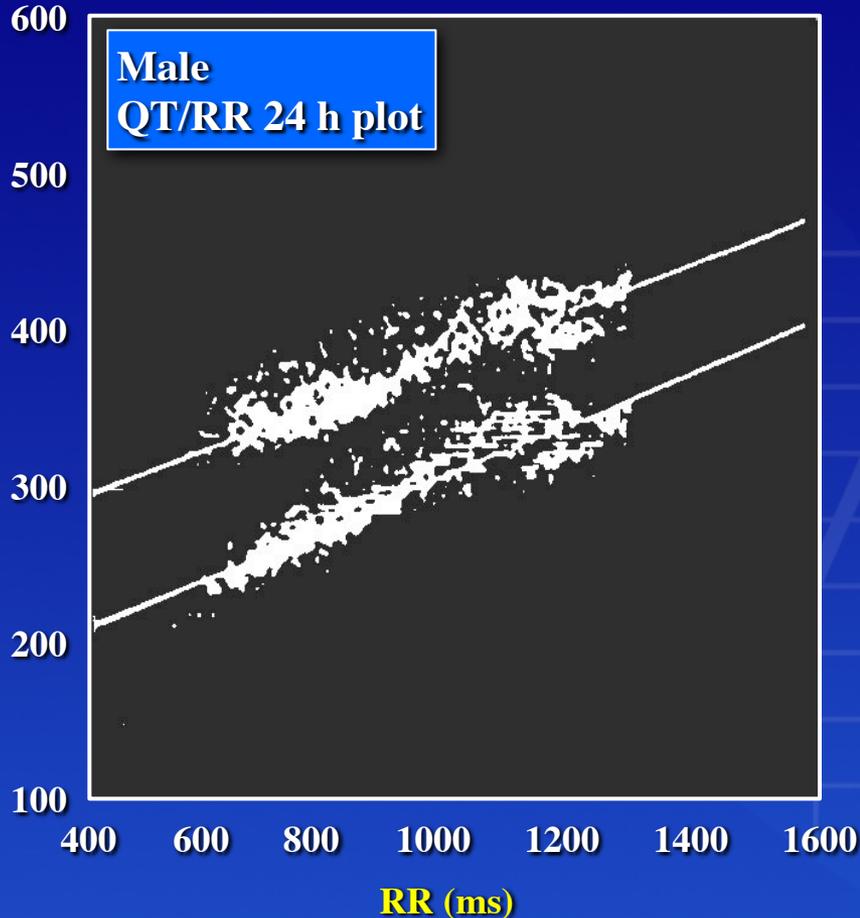
QT interval (msec)



Relazione QT/RR nell'Holter 24 ore per Sesso

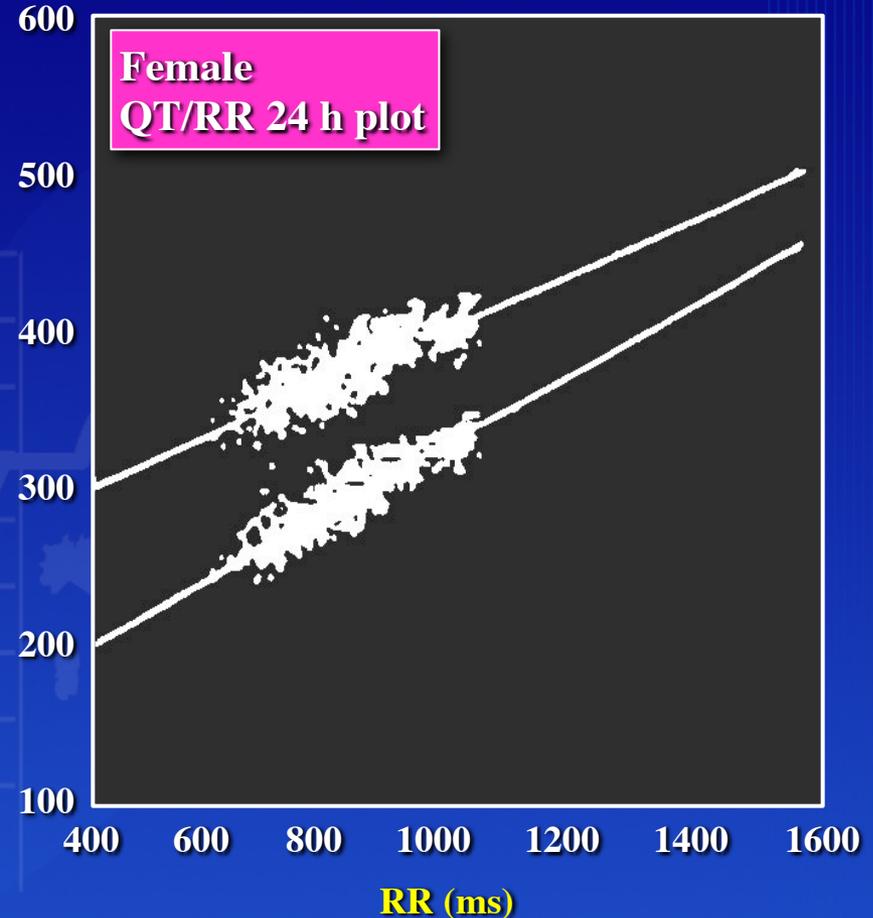


QT (ms)



Regressione: $QT_{Tend} = 0.14 * RR + 249 \text{ ms}$

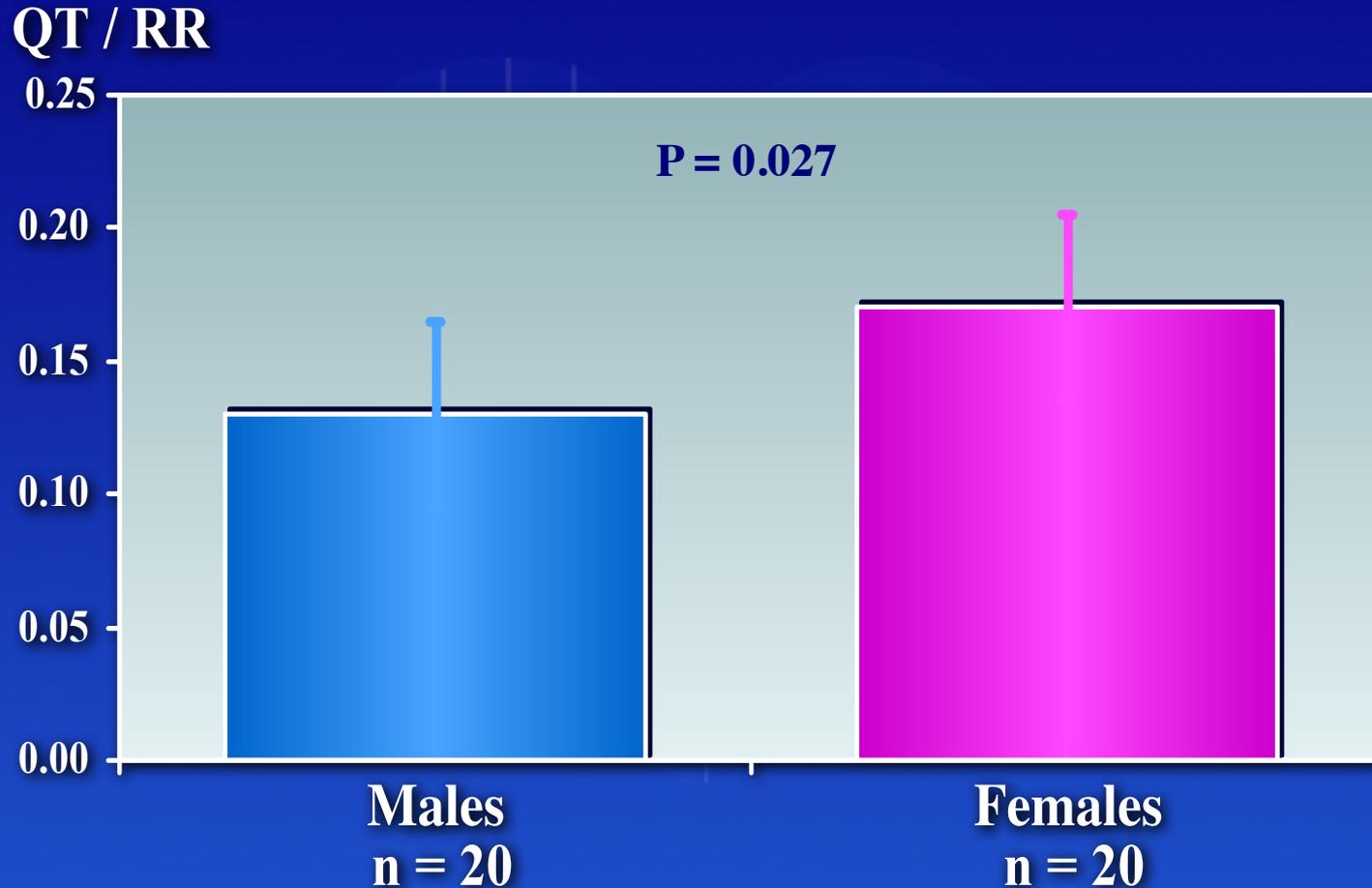
QT (ms)



Regressione: $QT_{Tend} = 0.17 * RR + 241 \text{ ms}$

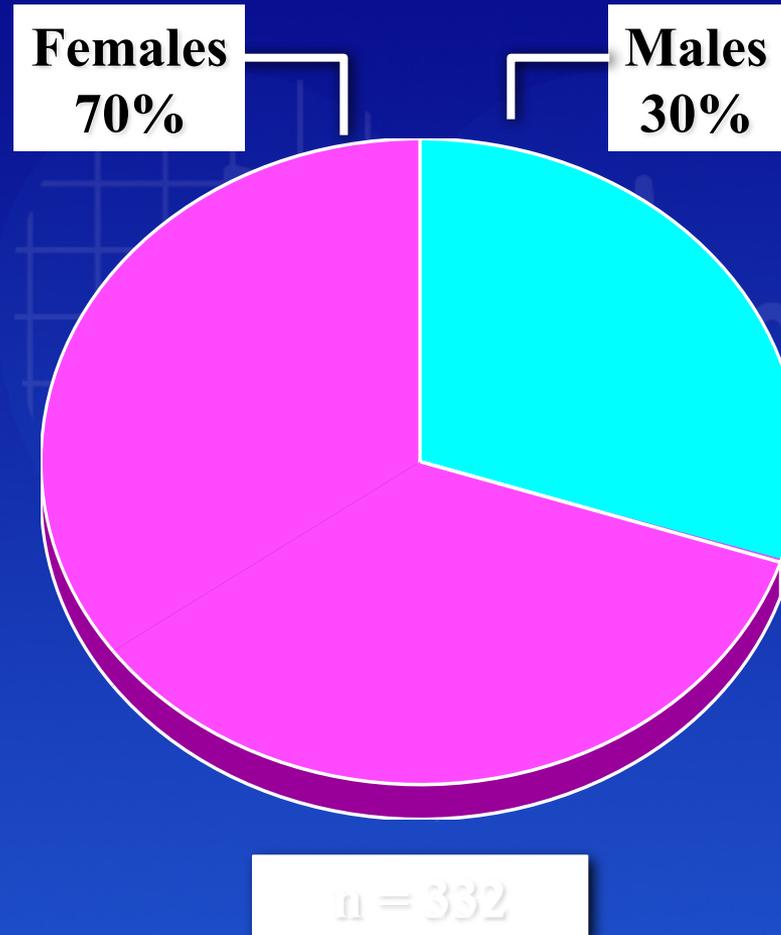


Relazione QT/RR Durante Holter 24 ore per Sesso





Incidenza di Torsades de Pointes Indotte da Farmaci



Farmaci Associati a Rischio di Torsades de Pointes



Generic name	Class / Clinical Use	Comments
<i>Amiodarone</i>	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females > Males, TdP risk regarded as low
<i>Arsenic trioxide</i>	Anti-cancer / leukemia	
<i>Bepridil</i>	Anti-anginal / heart pain	Females > Males
<i>Chloroquine</i>	Anti-malarial / malaria infection	
<i>Chlorpromazine</i>	Anti-psychotic / anti-emetic / schizophrenia / nausea	
<i>Cisapride</i>	GI stimulant / heartburn	Restricted availability; Females > Males
<i>Clarithromycin</i>	Antibiotic / bacterial infection	
<i>Disopyramide</i>	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	
<i>Dofetilide</i>	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females > Males
<i>Domperidone</i>	Anti-nausea / nausea	
<i>Droperidol</i>	Sedative; anti-nausea / anesthesia adjunct, nausea	
<i>Erythromycin</i>	Antibiotic; GI stimulant / bacterial infection; ↑ GI motility	
<i>Halofantrine</i>	Anti-malarial / malaria infection	Females > Males
<i>Haloperidol</i>	Anti-psychotic / schizophrenia, agitation	Females > Males
<i>Ibutilide</i>	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females > Males
<i>Levomethadyl</i>	Opiate agonist / pain control, narcotic dependence	Females > Males
<i>Mesoridazine</i>	Anti-psychotic / schizophrenia	
<i>Methadone</i>	Opiate agonist / pain control, narcotic dependence	
<i>Pentamidine</i>	Anti-infective / pneumocystis pneumonia	Females > Males
<i>Pimozide</i>	Anti-psychotic / Tourette's tics	Females > Males
<i>Procainamide</i>	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females > Males
<i>Quinidine</i>	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	Females > Males
<i>Sotalol</i>	Anti-arrhythmic / abnormal heart rhythm	
<i>Sparfloxacin</i>	Antibiotic / bacterial infection	Females > Males
<i>Thioridazine</i>	Anti-psychotic / schizophrenia	Females > Males

Modulatori di Dinamicità dell'Intervallo QT

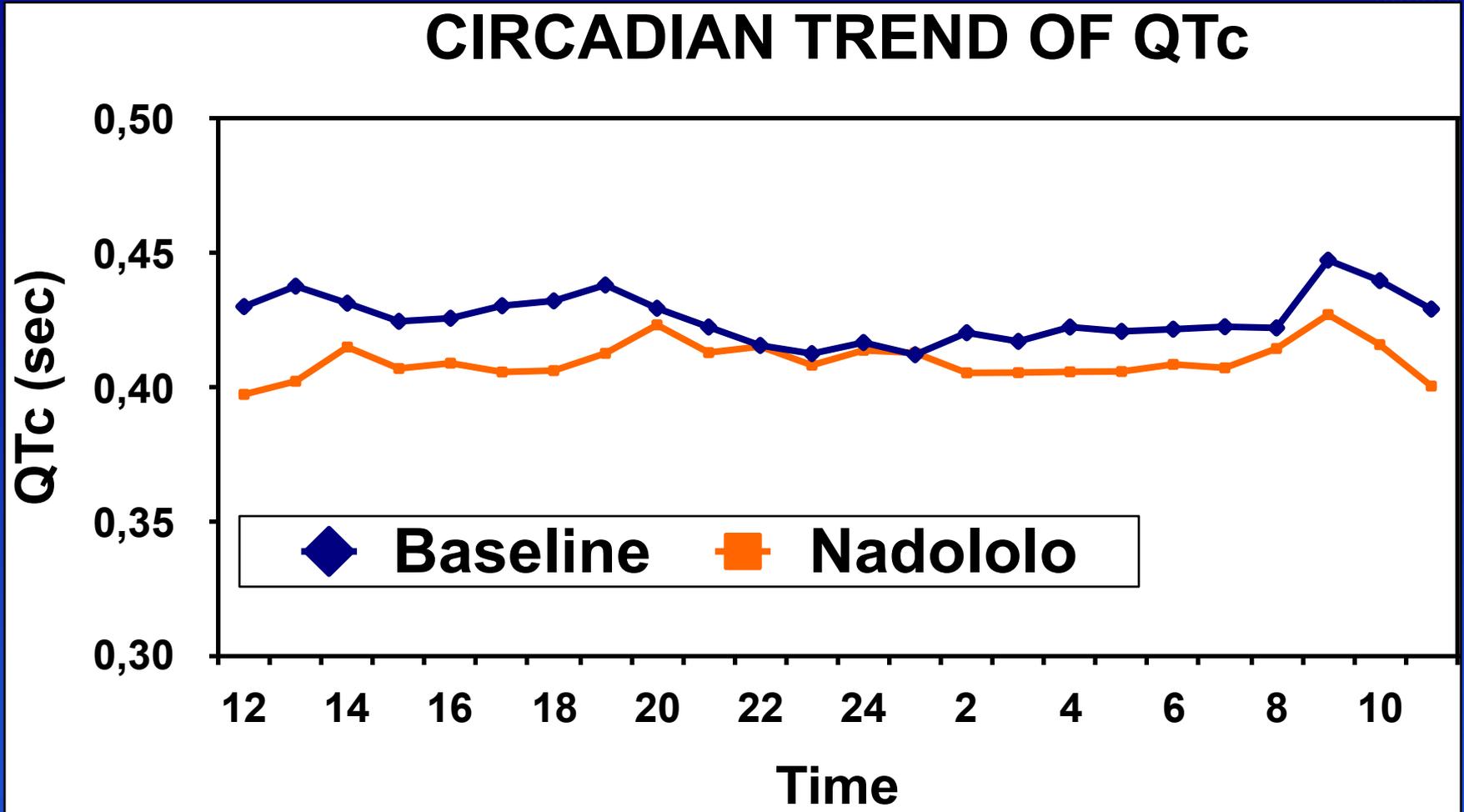


- ✓ Frequenza cardiaca
- ✓ Sesso
- ✓ Variabilità Circadiana
- ✓ Sistema Nervoso Autonomo
- ✓ Farmaci (Antiarritmici / Non-Antiarritmici)
- ✓ Alterazioni Metaboliche ($\Downarrow K^+$, $\Downarrow Ca^{++}$)
- ✓ Ischemia Miocardica
- ✓ Mutazioni Genetiche dei Canali Ionici Cardiaci

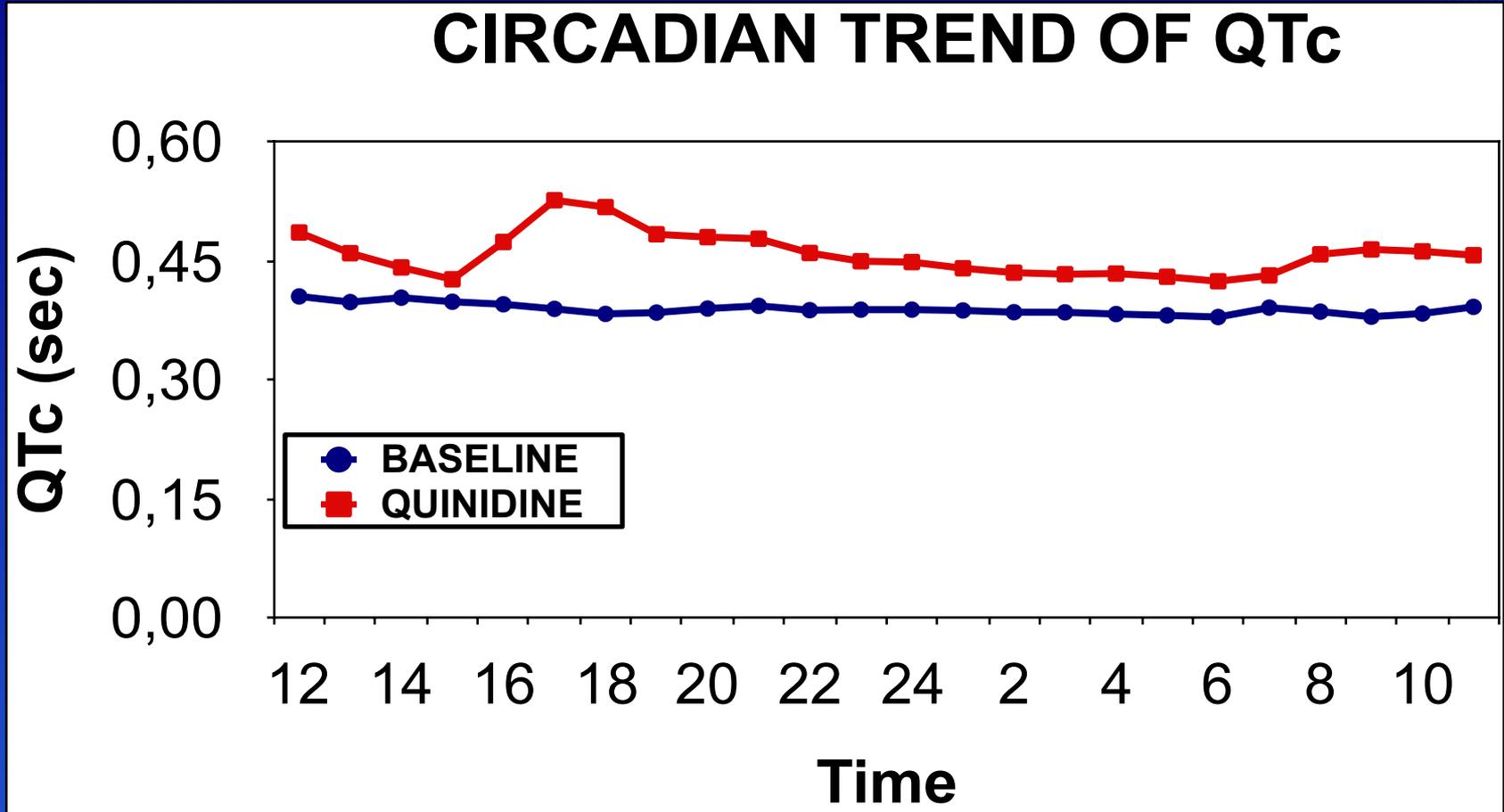
Meccanismi di Onset di Torsades-de-Pointes: *Dipendenza da Pause e Tachicardia*



Variabilità Circadiana dell'Intervallo QTc: Effetto di Farmaci Beta-Bloccanti



Variabilità Circadiana dell'Intervallo QTc: Effetto di Farmaci Antiaritmici (Chinidina)



BR, Femmina, 60 anni

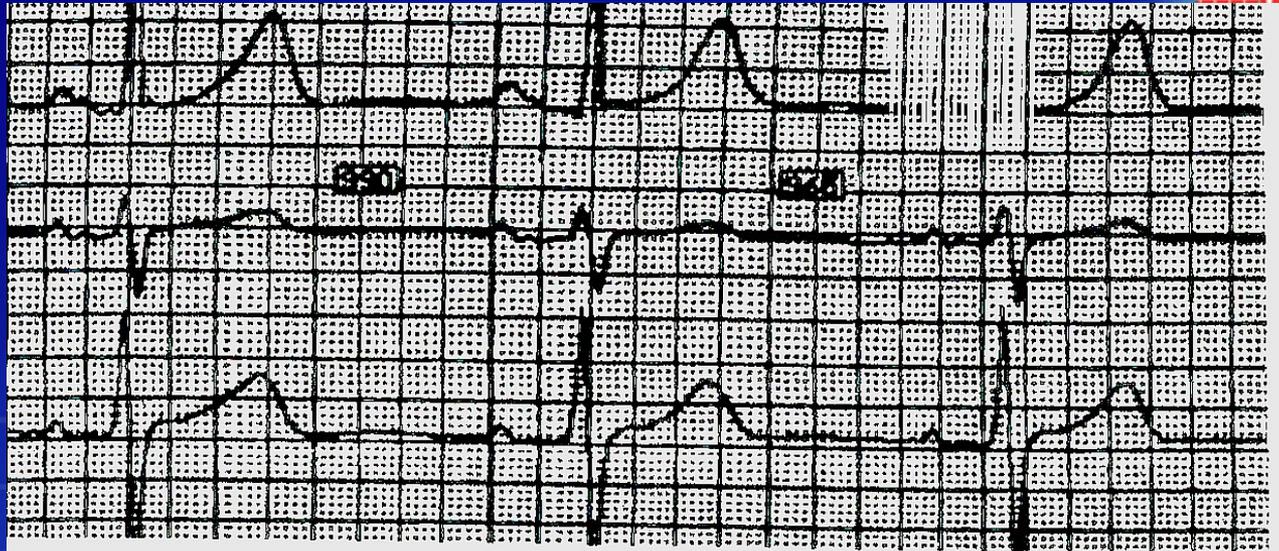
Locati EH, 2005



Basale

QT 340 msec

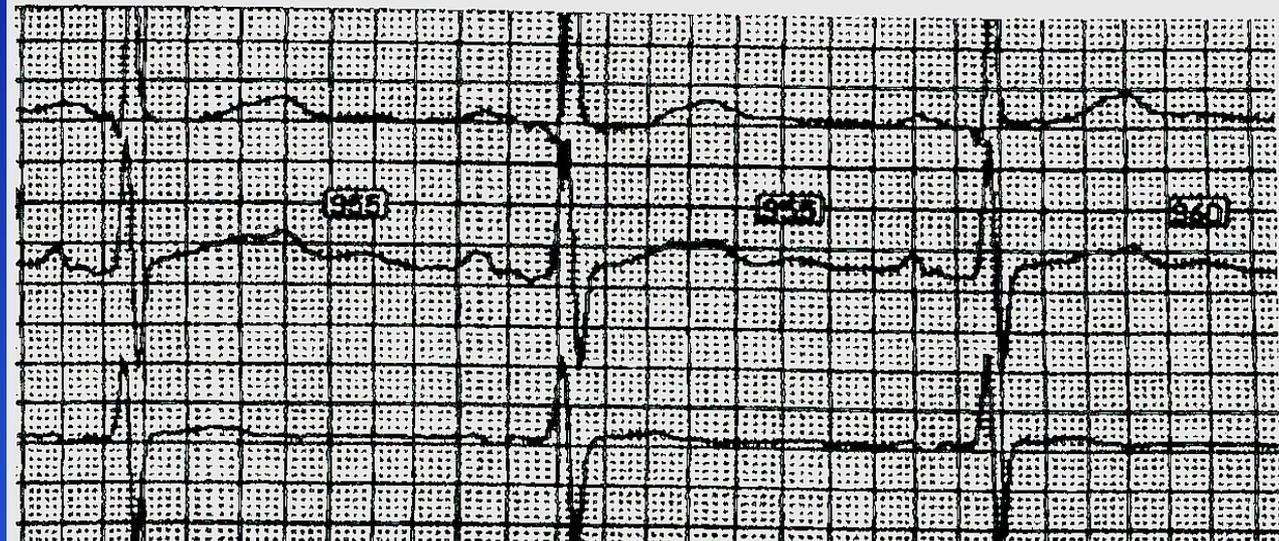
QTc 347 msec



Quinidina

QT 380 msec

QTc 388 msec

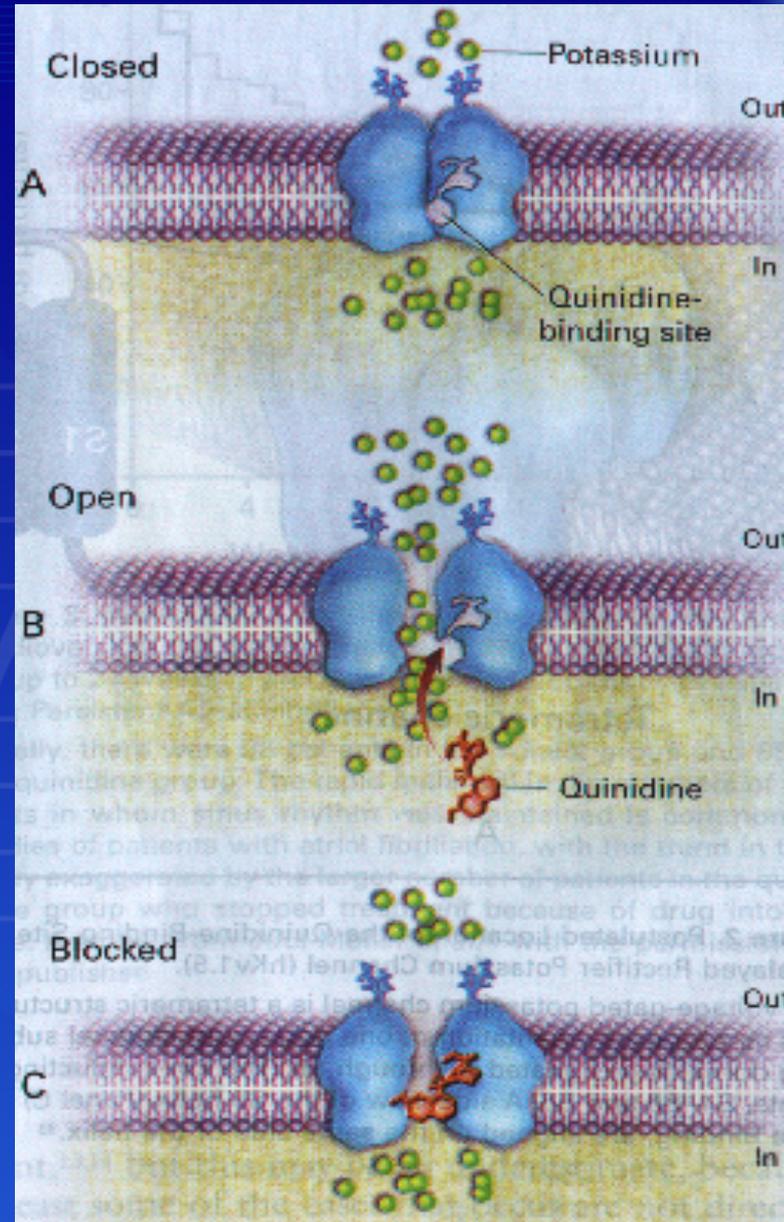




La Chinidina blocca
I_{Kr} nella
configurazione attiva



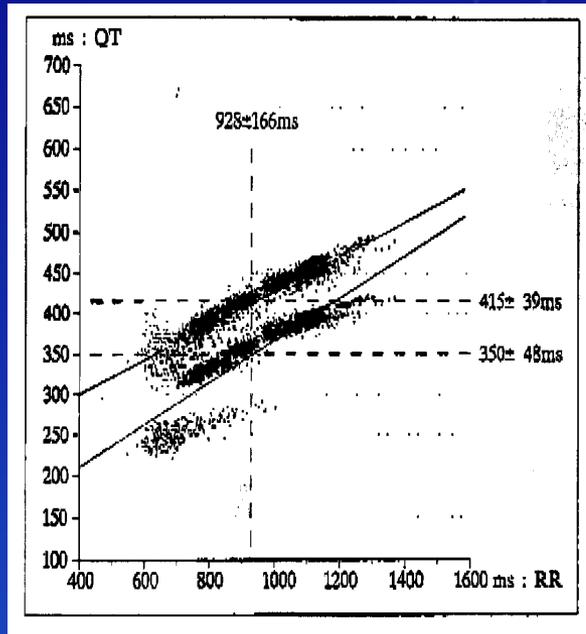
Il blocco è
più evidente
durante tachicardia,
corrispondente a un
“effetto
uso-dipendente”





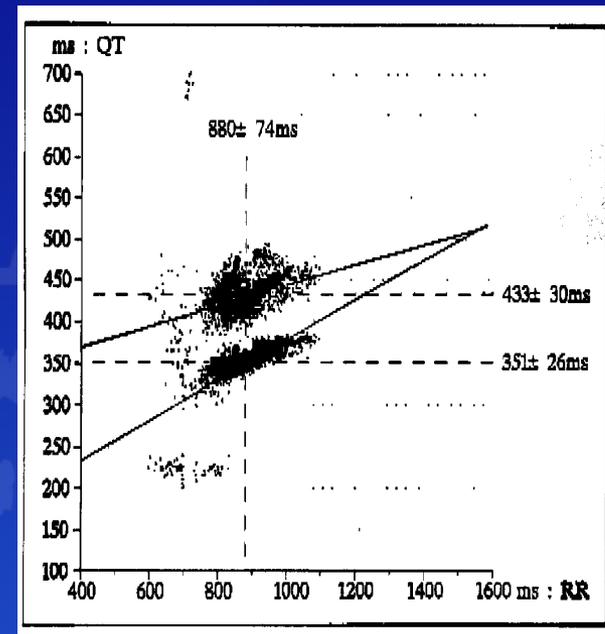
Relazione QT-RR Durante Holter

Basale



QTe/RR 0.21, QTec 431 ms
QTa/RR 0.26, QTac 363 ms

Chinidina

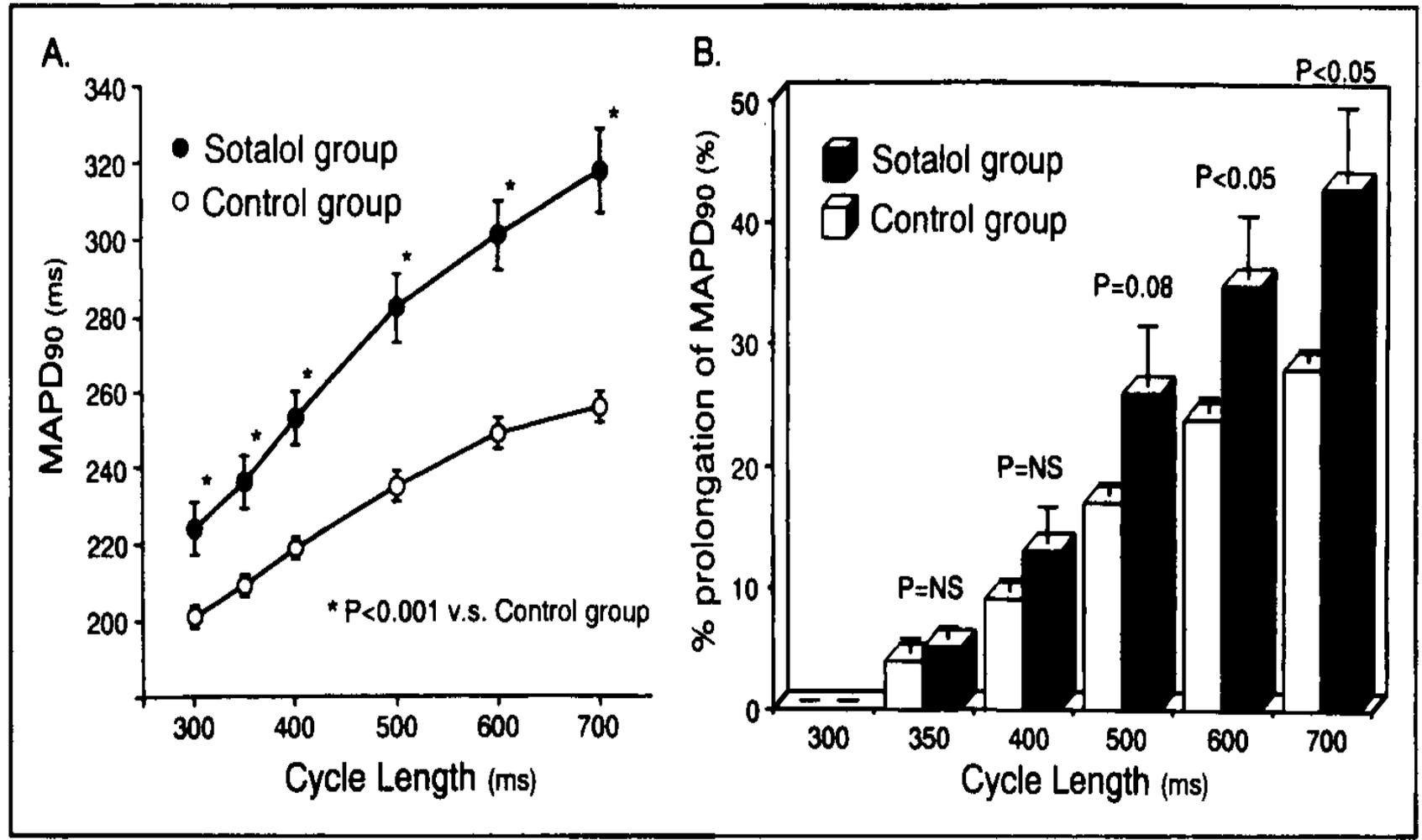


QTe/RR 0.12, QTec 461 ms
QTa/RR 0.24, QTac 374 ms

MG, Femmina, 65 anni

Locati EH et al, JACC 1998

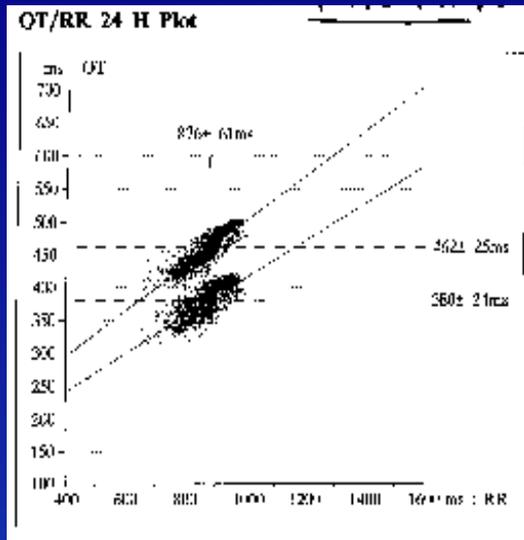
“Reverse Use-Dependence” del Sotalolo



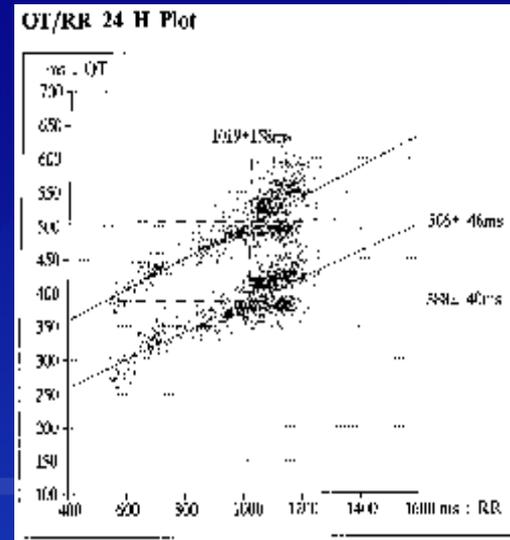
RELAZIONE QT-RR E FARMACI ANTIARITMICI



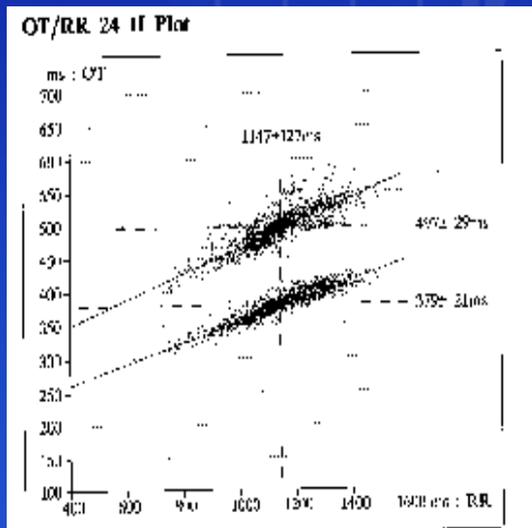
Propafenone
 Slope = 0.35
 $r = 0.85$
 QTc 493 ms



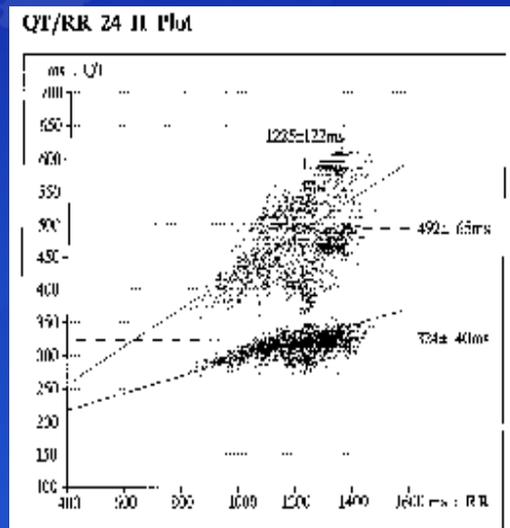
Disopiramide
 Slope = 0.23
 $r = 0.80$
 QTc 501 ms



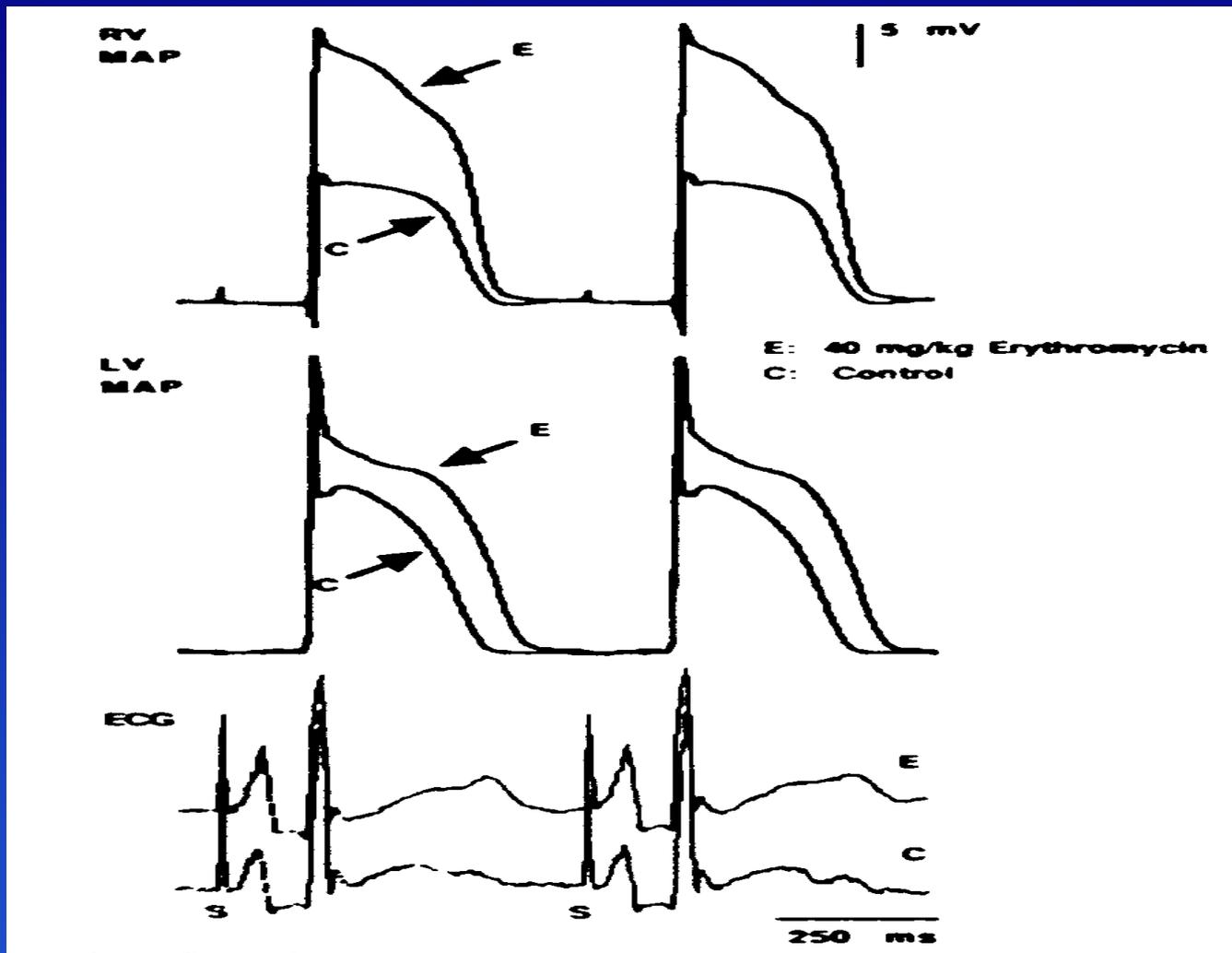
Amiodarone
 Slope = 0.19
 $r = 0.84$
 QTc 464 ms



Sotalolo
 Slope = 0.28
 $r = 0.53$
 QTc 445 ms



Effetti di Eritromicina su MAP e ECG





ISHNE Guidelines for Electrocardiographic Evaluation of Drug-related QT Prolongation and Other Alterations in Ventricular Repolarization: Task Force Summary

*A Report of the Task Force of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE), Committee on Ventricular Repolarization**

Arthur J. Moss, M.D., Chair, Wojciech Zareba, M.D., Ph.D.,
Jesaia Benhorin, M.D., Jean-Philippe Couderc, Ph.D.,
Harold Kennedy, M.D., MPH, Emanuela Locati-Heilbron, M.D., Ph.D.,
and Pierre Maison-Blanche, M.D.

Ann Noninvasive ECG 2001; 6:333

Locati EH, 2005

Modulatori di Dinamicità dell'Intervallo QT



- ✓ Frequenza cardiaca
- ✓ Sesso
- ✓ Variabilità Circadiana
- ✓ Sistema Nervoso Autonomo
- ✓ Farmaci (Antiaritmici / Non-Antiaritmici)
- ✓ Alterazioni Metaboliche ($\downarrow K^+$, $\downarrow Ca^{++}$)
- ✓ Ischemia Miocardica
- ✓ Mutazioni Genetiche dei Canali Ionici Cardiaci



Sindrome di Bartter

Deplezione di Potassio (K^+ 3.7 mEq/l)



M.M, Maschio, 17 anni

Locati EH, 2005

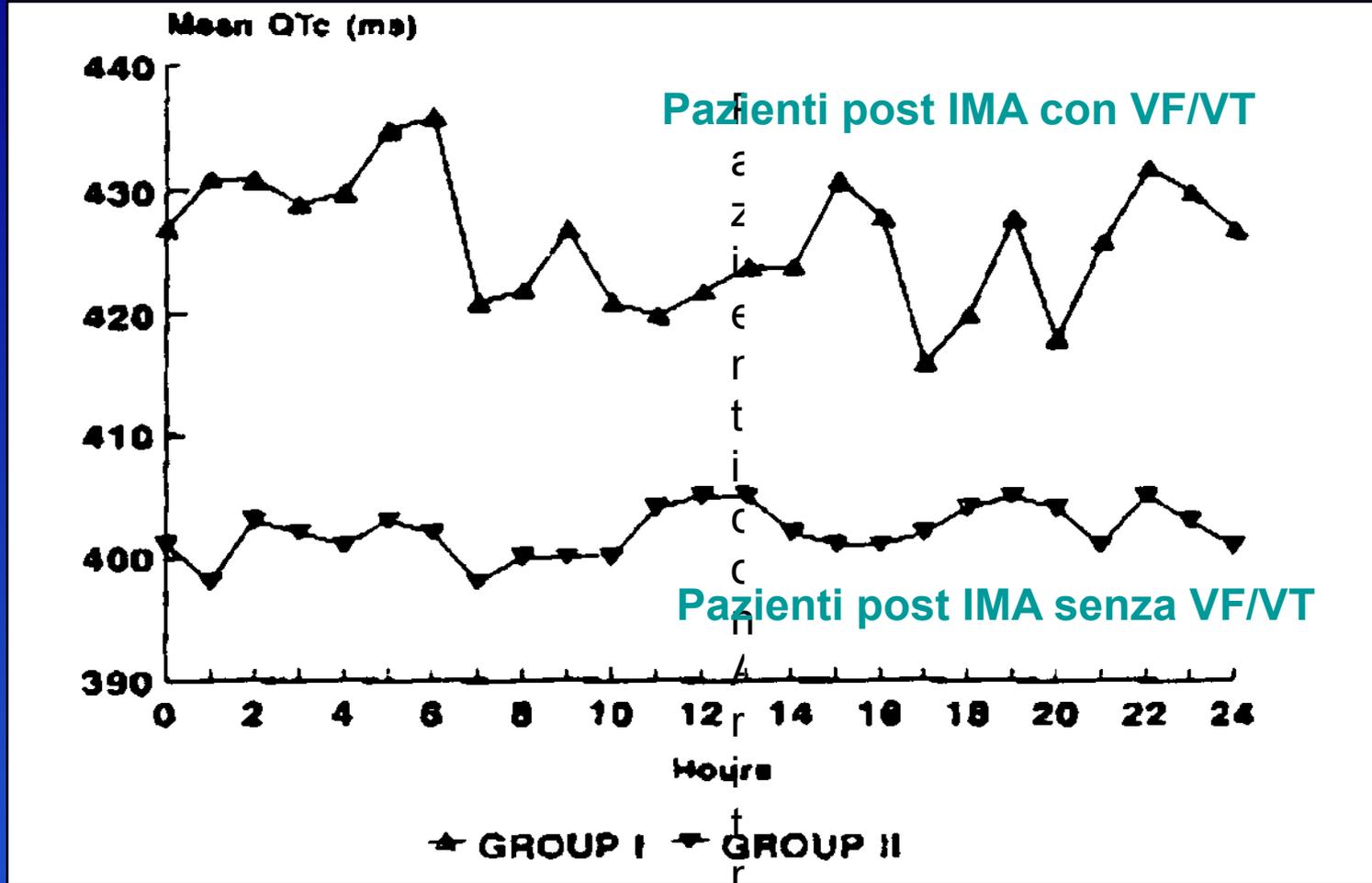
Modulatori di Dinamicità dell'Intervallo QT



- ✓ Frequenza cardiaca
- ✓ Sesso
- ✓ Variabilità Circadiana
- ✓ Sistema Nervoso Autonomo
- ✓ Farmaci (Antiaritmici / Non-Antiaritmici)
- ✓ Alterazioni Metaboliche ($\Downarrow K^+$, $\Downarrow Ca^{++}$)
- ✓ Ischemia Miocardica
- ✓ Mutazioni Genetiche dei Canali Ionici Cardiaci

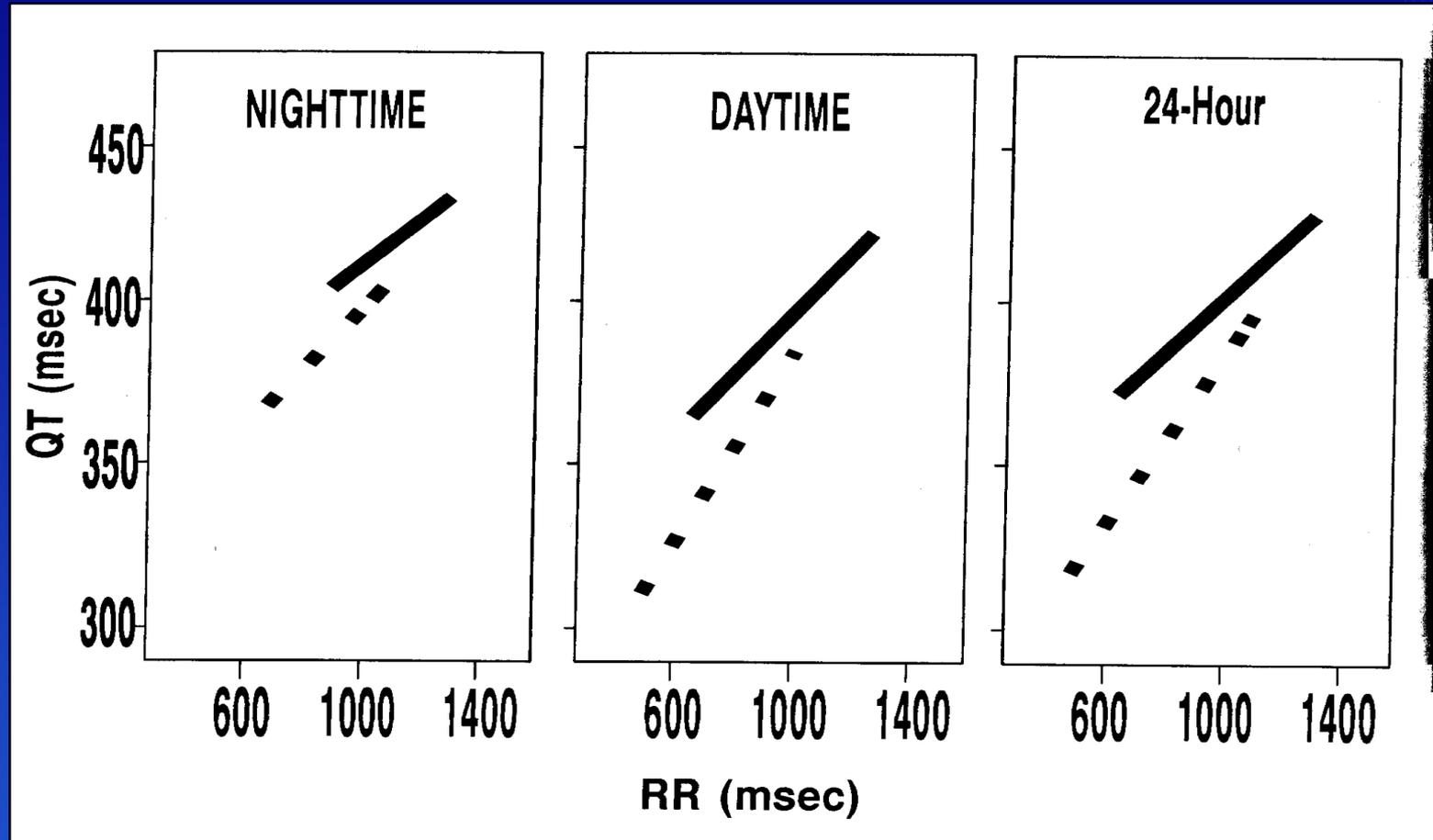


Variabilità Circadiana del QTc Dopo Infarto Miocardico in Pazienti con e Senza Aritmie Ventricolari Maligne





Regressione QT/RR Durante Placebo and Metoprololo in Pazienti dopo Infarto Miocardico



Modulatori di Dinamicità dell'Intervallo QT



- ✓ Frequenza cardiaca
- ✓ Sesso
- ✓ Variabilità Circadiana
- ✓ Sistema Nervoso Autonomo
- ✓ Farmaci (Antiaritmici / Non-Antiaritmici)
- ✓ Alterazioni Metaboliche ($\Downarrow K^+$, $\Downarrow Ca^{++}$)
- ✓ Ischemia Miocardica
- ✓ Mutazioni Genetiche dei Canali Ionici Cardiaci

APD, CORRENTI IONICHE E MUTAZIONI GENETICHE

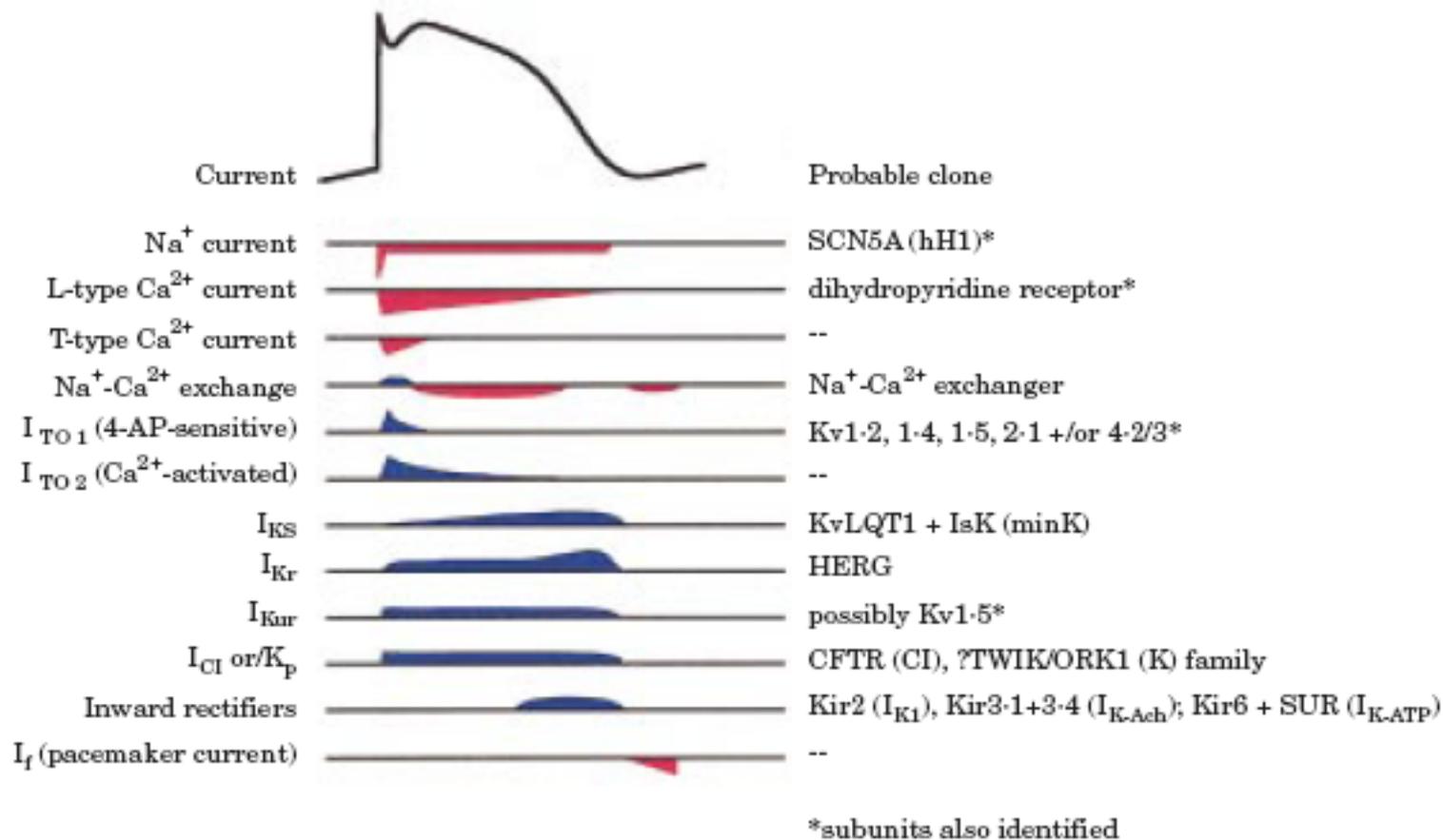
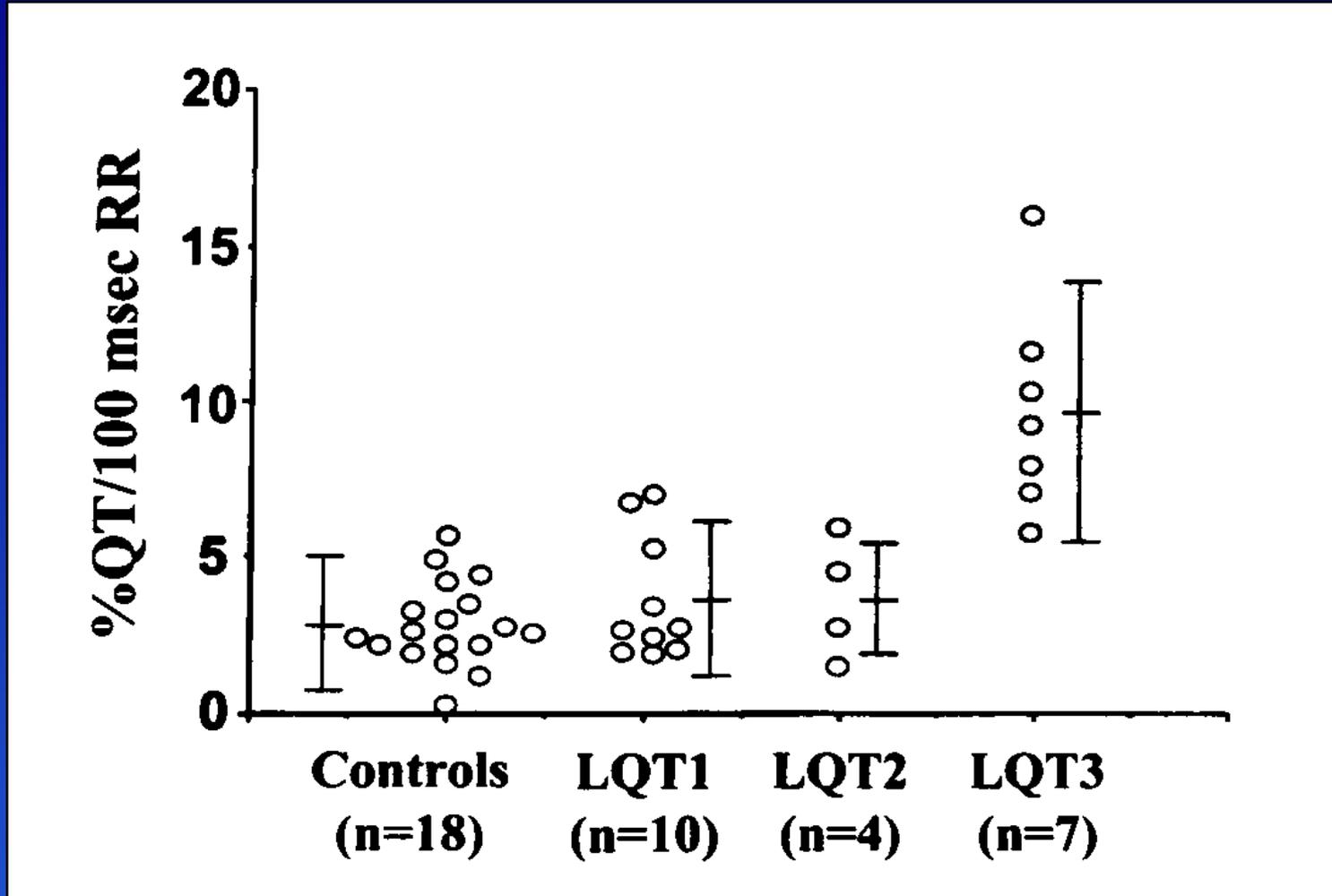


Figure 4 Cardiac ionic currents and respective ion channel clones responsible for generation of the action potential. Inward currents are drawn in red, outward currents in blue. The amplitudes are not to scale.

RELAZIONE QT-RR DURANTE TEST ERGOMETRICO IN PAZIENTI AFFETTI DA LQTS

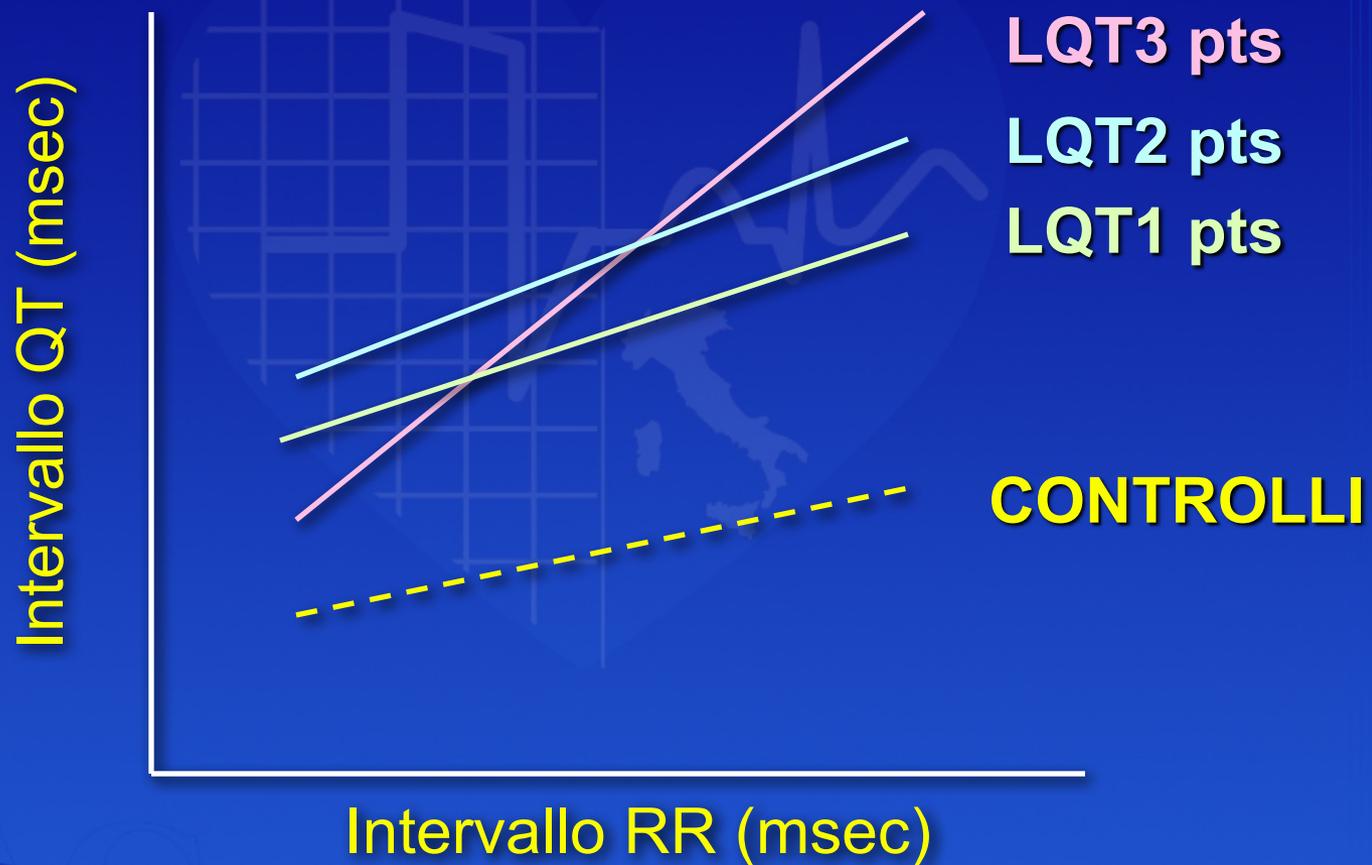


Schwartz et al, Circulation 1995

Locati EH, 2005



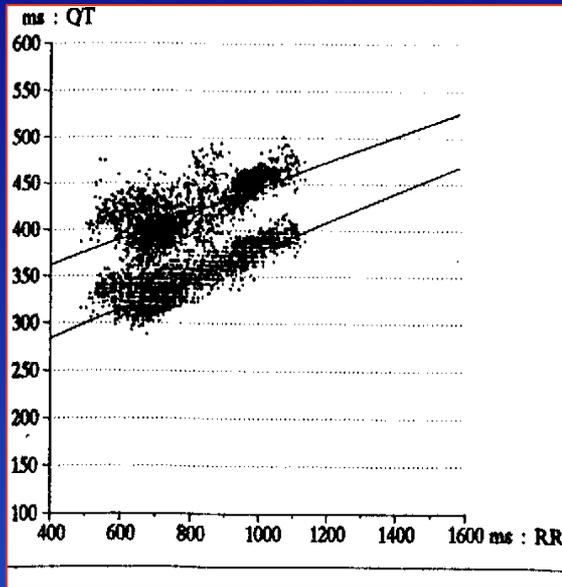
RELAZIONE QT-RR DURANTE HOLTER IN PAZIENTI AFFETTI DA LQTS





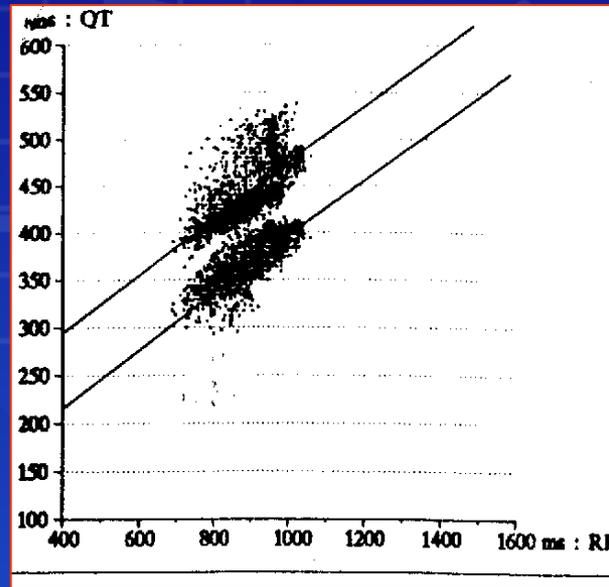
Relazione QT-RR in Varianti Genetiche di LQTS

Paziente LQT1



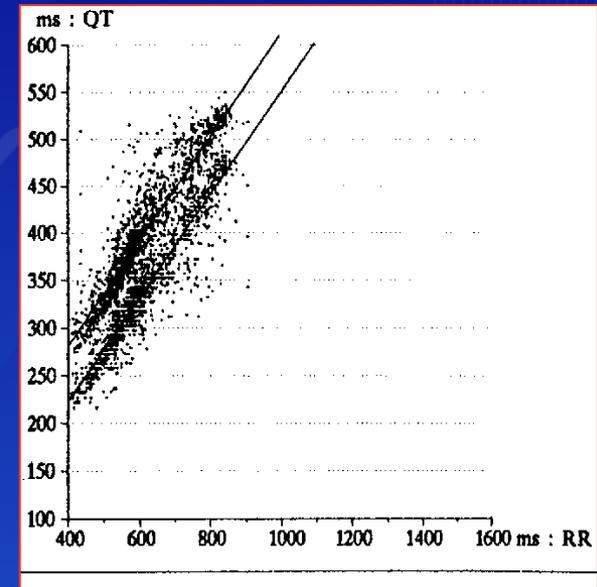
Mutazione KVLQT1

Paziente LQT2



Mutazione HERG

Paziente LQT3



Mutazione SCN5A



Macro T-Wave Alternans in Syndrome del Q-T Lungo



Zareba et al., J. Electrocardiol 1994



Onset di TdP Preceduto da T Wave Alternans



Femmina, 20 aa, QTc 480 msec



Applicazioni Cliniche dello Studio della Dinamicità dell'Intervallo QT

- ✓ Identificazione di **pazienti a rischio** di aritmie ventricolari maligne
- ✓ Analisi di **effetto proaritmico** di farmaci anti-aritmici e non antiaritmici
- ✓ Valutazione di **mutazioni genetiche** a carico dei canali ionici cardiaci (es: *LQTS*)