

RIPOLARIZZAZIONE PRECOCE: LA POSSIAMO ANCORA CONSIDERARE UNA CONDIZIONE BENIGNA?

F. Stazi

UOC Cardiologia III,
Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma.

La ripolarizzazione precoce (RP) è un quadro elettrocardiografico di comune riscontro e noto da molti anni. La prima descrizione di tale pattern elettrocardiografico apparve infatti su *Circulation* nel lontano 1936 ad opera di Shipley e Hallaran¹. Per molti anni la definizione di tale condizione si è focalizzata esclusivamente sulla presenza del sopraslivellamento del segmento ST secondo la definizione data da Wasserburger nel 1961², che la descriveva appunto come “uno stacco alto del segmento ST alla fine del QRS con concavità verso il basso e con onde T simmetriche, presente prevalentemente nelle derivazioni laterali”. Tale definizione è rimasta sostanzialmente in vigore fino alla riformulazione di Haissaguerre³ del 2008, che sposta l’attenzione dal sopraslivellamento del segmento ST al sopraslivellamento del punto J. La nuova definizione, che è quella che è da allora ampiamente utilizzata, richiede infatti un’elevazione del punto J di almeno 0.1 mV (1 mm) in due derivazioni contigue con aspetto tipo “notching” (deflessione J positiva inscritta nell’onda S) o “slurring” (graduale transizione dal complesso QRS al segmento ST), nelle derivazioni inferiori (II, III, aVF), laterali (I, aVL, V4-6) o infero-laterali. La concomitante presenza del sopraslivellamento ST non è invece più ritenuta condizione necessaria alla diagnosi. Si possono pertanto configurare due differenti quadri elettrocardiografici: aspetto a RP associato a segmento ST sopraslivellato o aspetto a RP associato a segmento ST orizzontale-discendente.

Il riscontro di RP è abbastanza comune. Con la vecchia definizione, la prevalenza di tale condizione oscillava tra l’1 e il 2% della popolazione mentre ora i nuovi criteri hanno ampliato la possibilità della diagnosi ed in letteratura si stima una prevalenza tra il 6 ed il 13%^{4,5}. Ovviamente le differenze di prevalenza si spiegano con il variare della popolazione presa in considerazione. Il quadro della RP è infatti più frequente nei soggetti giovani, maschi, sportivi e di razza nera. La RP è inoltre intermittente, essendo solo raramente presente in tutti i tracciati di uno stesso paziente eseguiti in tempi successivi

e, infine, tende a divenire meno comune con il progredire dell'età⁶. Per spiegare la maggiore frequenza nei maschi giovani e sportivi è stato ipotizzato un rapporto tra RP e livelli di testosterone: un recente studio⁷ ha effettivamente mostrato una relazione tra i livelli di tale ormone e la presenza di RP con aspetto rapidamente ascendente del segmento ST nelle derivazioni laterali, mentre il rapporto è molto più sfumato in caso di ST orizzontale-discendente. Ciò potrebbe spiegare, oltre la maggior prevalenza della RP nei maschi giovani, anche la minor frequenza della RP col progredire dell'età, dovuta alla concomitante graduale riduzione dei livelli di testosterone.

Dalla prima descrizione della RP, fino a pochi anni fa, si è sempre considerato tale quadro elettrocardiografico come una variante normale e quindi priva di effetti prognostici sfavorevoli. Nel 2008, però, Haissaguerre ha pubblicato, sul *New England Journal of Medicine*³, un articolo che metteva per la prima volta in relazione la RP con la Fibrillazione Ventricolare Idiopatica (FVI) incrinando la convinzione della benignità di tale condizione. Il lavoro di Haissaguerre era uno studio caso-controllo su 206 soggetti di età inferiore a 60 anni con fibrillazione ventricolare idiopatica, confrontati con un gruppo di 412 controlli. La RP era presente in 64 pazienti (31%) e in 21 controlli (5%) ($p < 0.001$) ed anche l'entità del sopraslivellamento del punto J era maggiore nei pazienti che nei controlli (2.0 ± 0.9 mm vs 1.2 ± 0.4 mm; $p < 0.001$). Le recidive aritmiche erano più frequenti nei soggetti con RP che in quelli senza (41 vs 23%) con un aumento del rischio di 2.1 volte. I risultati nel complesso suggerivano quindi una relazione tra la RP e l'arresto cardiaco improvviso.

L'anno successivo il gruppo finlandese di Tikkanen ha pubblicato⁴ uno studio condotto su 10.864 (52% maschi, età media 44 ± 8.5 anni) soggetti seguiti per circa 30 anni. Un sopraslivellamento del punto J di almeno 1 mm era presente nel 5.8% dei soggetti; nel 3.5% degli individui l'alterazione era localizzata nelle derivazioni inferiori e nei rimanenti in quelle laterali. Lo 0.1% presentava la RP sia nelle derivazioni inferiori che in quelle laterali. I soggetti con sopraslivellamento del punto J nelle derivazioni inferiori presentavano un aumentato rischio di morte cardiaca (rischio relativo 1.28) e di morte aritmica (rischio relativo 1.43) rispetto a coloro che non presentavano tale alterazione. La mortalità totale non era comunque aumentata dalla presenza di RP (rischio relativo 1.10). I soggetti con sopraslivellamento di almeno 2 mV del punto J nelle derivazioni inferiori presentavano invece sia un aumentato rischio di morte totale (rischio relativo 1.54) che di morte cardiaca (rischio relativo 2.98) o aritmica (rischio relativo 3.94) rispetto a coloro che non presentavano tale alterazione. Il sopraslivellamento del punto J nelle derivazioni laterali aveva invece un significato borderline nel predire la mortalità cardiaca e totale e nessun significato rispetto alla mortalità aritmica. Lo studio, in sostanza evidenziava un rapporto tra mortalità e RP e rivelava che il rischio di morte era influenzato dalla sede (maggiore in inferiore) e dall'entità del sopraslivellamento del punto J (maggiore per valori superiori a 0.2 mV). Da segnalare, infine, che le curve di sopravvivenza tra i due gruppi cominciavano a divergere solo dopo 15 anni dalla registrazione del primo elettrocardiogramma indicativo di RP.

Dopo la pubblicazione di questi due articoli si è sviluppato un acceso interesse sul possibile significato prognostico negativo della presenza di RP: sono stati condotti, quindi numerosi studi che avevano l'obiettivo di confermare

o meno il rapporto tra RP e mortalità. I risultati sono stati contrastanti. Ad esempio, nello studio di Haruta ⁸ la presenza di RP aumentava il rischio di morte inaspettata ma si accompagnava ad un rischio ridotto di mortalità totale e cardiaca. Lo studio MONIKA/KORA ⁵ ha invece confermato il rapporto tra RP e morte cardiaca. Tale associazione era più evidente quando la RP si osservava nelle derivazioni inferiori e nella fascia d'età 35-54 anni. In questo caso, il rischio di morte aumentava di 4.32 volte. Meno eclatante, ma sempre significativo, era poi il rapporto anche tra RP e mortalità totale. Un altro studio ⁹ condotto su quasi 30.000 soggetti ambulatoriali seguiti per circa 7 anni, non ha invece confermato l'effetto prognostico negativo della RP. L'unica meta-analisi ¹⁰ disponibile sull'argomento, infine, mostra che la RP è associata con un più elevato rischio di morte aritmica (RR 1.7) ma non di mortalità cardiaca (RR 0.78) o totale (RR 1.06). I sottogruppi con un sopraslivellamento del punto J ≥ 0.2 mV o ≥ 0.1 mV nelle derivazioni inferiori erano quelli con il più alto rischio di morte aritmica (RR 3.02) e presentavano anche un'aumentata probabilità di morte cardiaca (RR 2.98).

Casistiche di pazienti con FVI

Oltre l'iniziale studio di Haissaguerre ³, altre segnalazioni in letteratura hanno continuato a mettere in relazione l'aspetto elettrocardiografico della RP con la FVI. Ad esempio, nel CASPER (Cardiac Arrest Survivors with Preserved Ejection fraction Registry) Registry ¹¹ un aspetto da RP era presente nel 23% dei soggetti per il cui arresto cardiaco non era stata trovata una causa. Inoltre, nei soggetti con FVI l'entità del sopraslivellamento del punto J era maggiore che nei soggetti con arresto cardiaco di natura accertata (0.25 ± 0.11 mV vs 0.13 ± 0.05 mV, $p=0.02$) ed era maggiore anche il numero delle derivazioni che presentavano RP (4.3 ± 1.3 vs 2.8 ± 0.8 , $p=0.01$). Nello studio di Aizawa ¹², in soggetti con FV idiopatica, si è invece osservato uno stretto rapporto tra la presenza del sopraslivellamento del punto J e l'occorrenza di storm aritmico (definito come la comparsa di almeno 3 episodi di FV nell'arco di 24 ore). Il sopraslivellamento del punto J era infatti presente nel 93% dei casi di storm, mentre l'assenza di tale aspetto elettrocardiografico aveva un valore predittivo negativo del 98%. Lo studio confermava inoltre il dato già noto di un aumento dell'entità del sopraslivellamento del punto J immediatamente prima della comparsa della FV.

Analisi delle caratteristiche del segmento ST

Dall'analisi delle discrepanze di risultato tra i vari studi, verosimilmente dipendenti dall'inclusione di casistiche differenti sia in termini d'età che soprattutto di caratteristiche elettrocardiografiche, si è andata gradualmente diffondendo l'idea che, oltre alla sede ed all'entità delle alterazioni del punto J, un ruolo prognostico di primo piano sia giocato dalle caratteristiche del sopraslivellamento del segmento ST. Il gruppo di Tikkanen ¹³ ha preso in esame due popolazioni di atleti sani partendo dal presupposto che la RP è particolarmente presente in questa tipologia di soggetti e che ciò nonostante la prognosi di questi individui è generalmente buona. La maggior parte dei soggetti con

RP (85% in un gruppo e 96% nell'altro) presentava un sopraslivellamento rapidamente ascendente del segmento ST. Per tale motivo, tale aspetto elettrocardiografico è stato considerato di significato benigno a differenza dell'altra forma, quella con ST orizzontale discendente, che è stata ipotizzata essere una forma a prognosi peggiore. Per testare l'ipotesi, lo stesso gruppo ha rianalizzato la popolazione che era stata oggetto del loro precedente studio apparso nel 2009⁴ stratificando il rischio in base al tipo di andamento del segmento ST. I risultati hanno mostrato come la presenza di RP non era associata con un rischio di morte aritmica uniformemente distribuito nell'intera popolazione. La presenza, infatti, di un segmento ST ad andamento orizzontale o discendente dopo il punto J era connessa con un aumentato rischio di morte per cause aritmiche, mentre ciò non si osservava in presenza di un sopraslivellamento ST rapidamente ascendente, condizione la cui prognosi era simile a quella dei soggetti senza RP (per definizione, un sopraslivellamento ST è rapidamente ascendente quando cresce di >0.1 mV entro 100 msec o rimane elevato >0.1 mV per tutta la durata del segmento ST). A ben vedere, si viene a confermare il significato benigno della RP intesa secondo la già citata vecchia definizione di Wasserburger nel 1961. Il massimo rischio veniva fornito dalla combinazione di pattern da RP nelle derivazioni inferiori, con un sopraslivellamento >0.2 mV del punto J e con un andamento orizzontale-discendente del segmento ST. Nella stessa casistica, la presenza di RP nelle sole derivazioni laterali non determinava un aumentato rischio di mortalità. È da segnalare come le caratteristiche dei pazienti differissero a seconda del tipo di andamento del segmento ST. I soggetti con ST rapidamente ascendente erano infatti più giovani, presentavano valori più bassi di pressione arteriosa e frequenza cardiaca e avevano più frequentemente segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra. Il gruppo con ST orizzontale-discendente, invece, era composto da individui più anziani e con maggiore durata del QRS. Nel complesso, queste caratteristiche suggeriscono che i primi erano soggetti in qualche modo più sani e, verosimilmente, fisicamente più attivi dei secondi. Tale dato fa propendere per l'ipotesi che il sopraslivellamento rapidamente ascendente del segmento ST nell'ambito di un quadro da RP possa essere frutto dell'allenamento fisico al pari dell'aspetto da ipertrofia ventricolare sinistra. Nella stessa popolazione gli autori non sono invece riusciti ad evidenziare alcuna differenza prognostica tra l'aspetto notching o slurring della RP.

Sulla scorta di tale rilievo almeno altri tre studi¹⁴⁻¹⁶ hanno fornito dati sulla morfologia del segmento ST negli atleti. In questi lavori, la percentuale di atleti con RP oscillava tra il 23 ed il 44%. In tutti gli studi, con l'eccezione di uno solo¹⁶, la gran parte dei soggetti con RP presentava un sopraslivellamento ST mentre l'andamento orizzontale-discendente di tale segmento era presente in meno del 5% dei soggetti. In quest'ultimo lavoro¹⁶, che retrospettivamente confrontava 21 atleti con un "arresto cardiaco di non chiara origine nonostante un'estesa valutazione" con più di 300 atleti sani di controllo, la presenza di una RP senza sopraslivellamento ST determinava un aumento di 11 volte della probabilità di avere un arresto cardiaco.

Sei studi^{13,17-21} hanno invece fornito informazioni sulla morfologia del segmento ST in 21.577 soggetti adulti non atleti. L'incidenza della RP variava dal 5 al 13%. Tre di questi studi^{13,19,21} coinvolgevano migliaia di soggetti con un'età media di 46 anni. In questa realtà la forma di RP più frequente era

quella con ST orizzontale-discendente: il 4-9% dei soggetti con RP avevano infatti un tale aspetto elettrocardiografico, mentre solo il 2-5% dei soggetti con RP presentava un sopraslivellamento ST. Restringendo l'analisi ai soli soggetti con RP si osservava che il 65-73% di essi presentava dopo il sopraslivellamento del punto J un andamento orizzontale-discendente del segmento ST. Nello studio di Rollin¹⁹ la presenza di RP nelle derivazioni inferiori aumentava di 5 volte il rischio di morte cardiovascolare, ed anche in questo caso tale rischio aumentava di 7 volte qualora la RP fosse associata ad un segmento ST orizzontale-discendente. In questo studio, il massimo aumento del rischio, circa 9 volte, si aveva per la combinazione di ST non sopraslivellato e presenza di "notching".

In sintesi, l'analisi della letteratura sembra mostrare che, passando gradualmente dalle popolazioni a migliore prognosi a quelle con outcome peggiore, ossia partendo dagli atleti, per passare poi alla popolazione generale, ai soggetti con infarto ma senza FV, continuando con le casistiche di infarti complicati da FV e finendo con i soggetti con FV idiopatica, il rapporto relativo tra i due differenti andamenti ST nell'ambito della RP si modifica passando dalla netta prevalenza del sopraslivellamento rapidamente ascendente nell'estremo migliore alla supremazia della forma orizzontale nelle casistiche ad esito più infausto²².

Meccanismi dell'aritmia

In presenza di RP si viene a creare una sorta di gradiente di ripolarizzazione tra zone contigue che può portare a fenomeni di rientro responsabili dell'insorgenza di aritmie. Come questo avvenga esattamente non è però al momento ancora chiaro. Un'ipotesi è che tali pazienti presentino una maggiore suscettibilità alla comparsa di fibrillazione ventricolare in corso di ischemia miocardica. Tale ipotesi è supportata da tre studi recenti²³⁻²⁵. Nel primo²³ venivano presi in considerazione 220 pazienti consecutivi con un primo infarto e con un precedente elettrocardiogramma a disposizione. Il più forte predittore indipendente di fibrillazione ventricolare in questi soggetti era la presenza di RP nell'elettrocardiogramma precedente l'infarto con un odds ratio di 7. Il rischio diveniva ancora maggiore (odds ratio 8) in presenza di RP e ST orizzontale-discendente, mentre la RP con ST sopraslivellato non conferiva alcun aumento del rischio di FV. Nel secondo studio²⁵, 30 pazienti con infarto miocardico complicato da FV primaria erano paragonati a 30 controlli con infarto non complicato. L'elettrocardiogramma registrato a distanza di 5 giorni dall'infarto mostrava che un quadro da RP era significativamente più frequente nei primi che nei secondi (14/30, 47% vs 4/30, 3%, $p = 0.05$). Tutti, tranne un soggetto del gruppo controllo, presentavano andamento orizzontale del segmento ST. L'ultimo studio²⁴, infine, confrontava 432 vittime di morte improvvisa ospedaliera verosimilmente secondaria ad infarto complicata da FV, con 532 pazienti con infarto non fatale. La presenza di RP in un elettrocardiogramma precedente l'evento correlava fortemente con la prognosi ed, in particolare, la presenza di RP con ST orizzontale era un predittore indipendente di morte improvvisa (odds ratio 2.15), mentre in presenza di RP con sopraslivellamento non vi era alcun aumento di rischio. Uno studio ha anche rilevato un aumento di morte aritmica e cardiaca nei soggetti con RP ed angina vasospa-

stica²⁶: su 281 soggetti consecutivi con tale condizione clinica, 60 presentavano RP. Tra questi, coloro che avevano un segmento ST orizzontale-discendente avevano un aumentato rischio di morte improvvisa (odds ratio 2.15) a differenza di quelli con RP e segmento ST ascendente.

Ereditarietà

Ci sono evidenze sulla possibile ereditarietà della RP. Uno studio²⁷ coinvolgente 505 nuclei familiari ha mostrato che i soggetti con ≥ 1 genitore con RP hanno una probabilità aumentata di 2.5 volte di avere anche loro tale alterazione elettrocardiografica. La trasmissione familiare è inoltre più frequente quando è la madre a presentare la RP (3.8 vs 1.8), quando la localizzazione elettrocardiografica è nelle derivazioni inferiori e quando, infine, è presente una morfologia a tipo “notching”.

Sono state anche descritte²⁸ delle rare forme familiari di ripolarizzazione precoce in cui l'alterazione elettrocardiografica sembra essere trasmessa con carattere autosomico dominante. Le famiglie studiate hanno presentato un'elevata letalità per morte improvvisa, che è verosimilmente, ma non indiscutibilmente, legata alla RP. Sorge perciò il dubbio se queste forme familiari costituiscono delle entità nosologiche differenti a prognosi più infausta di quella della popolazione generale. Nel contesto di queste forme familiari è stato suggerito che l'effettuazione di una manovra di Valsalva possa slatentizzare la RP nei soggetti che non la presentino spontaneamente all'elettrocardiogramma. I risultati sono stati incoraggianti, sebbene la sensibilità di tale manovra sia stata solo del 45%. La manovra veniva considerata positiva quando determinava un aumento di >0.5 mm del soprasslivellamento del punto J, quando induceva la comparsa del soprasslivellamento del punto J in una nuova derivazione o quando causava la comparsa del soprasslivellamento del punto J in 2 derivazioni contigue in soggetti che prima non presentavano alcun quadro di RP. È assolutamente incerto se il valore prognostico dei casi di RP indotti dalla manovra di Valsalva sia analogo o meno a quello delle forme spontanee.

Terapia

I dati sul possibile ruolo della terapia farmacologica sono al momento scarsi. Uno studio osservazionale multicentrico²⁹ ha mostrato che l'isoprotenerolo in acuto e la chinidina in cronico sono efficaci nella soppressione della FV secondaria a RP. In questo studio, l'isoprotenerolo in infusione terminava immediatamente la tempesta elettrica in 7 pazienti su 7, mentre la chinidina si è mostrata capace di ridurre le recidive di FV da una media di 33 episodi a 0 nel corso di un follow-up di più di 2 anni. La somministrazione cronica di chinidina induceva anche una normalizzazione elettrocardiografica. Nello stesso studio, vari altri antiaritmici somministrati in maniera empirica (beta-bloccanti, verapamil, mexiletina, amiodarone, farmaci di classe IC) non hanno mostrato invece alcun beneficio. Risultati simili si sono osservati anche nel già citato studio di Aizawa¹². Ovviamente, nei casi di pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco, la terapia di scelta è l'impianto di un defibrillatore, che è altamente efficace nell'interrompere le aritmie ventricolari anche in questa tipologia di pazienti.

Conclusioni

La presenza di RP presenta sicuramente un legame con l'aumento della mortalità aritmica. Il rischio aritmico dipende dalla sede, dal tipo e dall'entità della RP. Il massimo rischio è associato alla presenza di RP in inferiore, con un'ampiezza >0.2 mV del sopraslivellamento del punto J e con un andamento orizzontale-discendente del successivo segmento ST. Questi parametri di alto rischio sono presenti solo in meno dello 0.3% della popolazione generale⁴. Nella popolazione generale la RP è associata con un aumento del rischio relativo di morte oscillante tra 1.3 e 6 volte. Nonostante l'elevata prevalenza della RP nella popolazione generale (6-13%) e la maggiore prevalenza di tale condizione nei pazienti con fibrillazione ventricolare idiopatica (fino al 60%), l'occorrenza della fibrillazione ventricolare idiopatica è rara e la presenza di RP aumenta il rischio di tale condizione da 3.4×100.000 a 11×100.000 ¹⁵. Il rischio, cioè, aumenta di molto in termini relativi ma di poco in valore assoluto. Non è chiaro se il pattern di ST rapidamente ascendente e quello orizzontale-discendente rappresentino due forme completamente differenti o rappresentino invece un continuum. Comunque sia, l'analisi della morfologia del segmento ST non dà informazioni utili a prendere decisioni cliniche. Per pazienti asintomatici, la presenza di un sopraslivellamento ST rapidamente ascendente è sicuramente confortante, invece la presenza di un andamento orizzontale-discendente non è necessariamente espressione di alto rischio.

Nell'ambito dei soggetti asintomatici non vi è nessuna strategia di stratificazione del rischio che possa far porre l'indicazione all'unica terapia sicuramente efficace: l'impianto del defibrillatore. Anche l'utilità dello studio elettrofisiologico è scarsa se si considera che, in un lavoro condotto su soggetti con RP e precedente episodio di fibrillazione ventricolare, l'aritmia risultava inducibile solo nel 28% dei pazienti²⁹. Bisogna inoltre considerare che le curve di sopravvivenza nello studio di Tikkanen⁴ cominciano a divergere solo dopo circa 15 anni dalla diagnosi e per tale motivo qualsiasi eventuale intervento di prevenzione primaria deve rivelarsi non solo efficace ma anche sicuro. Per gli stessi motivi non sembra essere di alcuna utilità lo screening dei parenti di soggetti asintomatici con RP. Al momento, non sembra poi ragionevole raccomandare la cessazione dell'attività sportiva in atleti, anche di livello competitivo, asintomatici³⁰.

Per i soggetti sintomatici deve essere condotta una valutazione sistematica per definire l'eziologia dei sintomi. In questo contesto, l'occorrenza di una sincope di natura non determinata associata ad un quadro elettrocardiografico da RP pone spesso difficoltà. Sia la RP che la sincope sono abbastanza frequenti nella popolazione generale ed, in assenza di elementi certi, è consigliabile applicare le linee guida generali per la gestione della sincope. Una storia familiare di morte improvvisa, la presenza di palpitazioni prima della sincope o l'occorrenza della stessa in posizione supina debbono comunque essere attentamente valutate. In casi dubbi, il ricorso al loop recorder sottocutaneo si è mostrato utile³¹. In caso di conferma di aritmie ventricolari vi è ovviamente indicazione ad impianto di defibrillatore.

Numerose sono poi le questioni ancora aperte. Non è infatti chiaro se il pattern del segmento ST che conferisce un aumento del rischio rifletta una sindrome aritmica primitiva o se sia invece un fattore modificante il rischio arit-

mico in pazienti con cardiopatia strutturale e non ci sono dati certi sul significato prognostico dell'aspetto notching e di quello slurring né sul significato del segmento ST persistentemente sopraslivellato. Infine, è probabilmente ancora tutto da capire il rapporto tra ripolarizzazione precoce e sindrome di Brugada, altra condizione caratterizzata dal sopraslivellamento del punto J.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Shipley R, Hallaran W. The four lead electrocardiogram in 200 normal men and women. *Am Heart J* 1936; 11:325-345
- 2) Wasserburger R, Alt W. The normal RS-T segment elevation variant. *Am J Cardiol* 1961; 8: 184-192
- 3) Haissaguerre M, Derval N, Sacher F *et al.* Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358:2016-23
- 4) Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ *et al.* Long-term out come associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009; 361:2529-37
- 5) Sinner MF, Reinhard W, Muller M *et al.* Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: a population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Med* 2010; 7:e1000314
- 6) Walsh JA III, Ikhanoff L, Soliman ES *et al.* Natural history of the early repolarization pattern in a biracial cohort: CARDIA Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:863-869
- 7) Junttila MJ, Tikkanen JT, Porthan K *et al.* Relationship between testosterone level and early repolarization on 12-lead electrocardiograms in men. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1633-34
- 8) Haruta D, Matsuo K, Tsuneto A *et al.* Incidence and prognostic value of early repolarization pattern in the 12-lead electrocardiogram. *Circulation* 2011; 123:2931-37
- 9) Uberoi A, Jain NA, Perz M *et al.* Early repolarization in an ambulatory clinical population. *Circulation* 2011; 124:2208-14
- 10) Su-Hua W, Xiao-Xiong L, Yun-Jiu C *et al.* Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:645-650
- 11) Derval N, Simpson CS, Birnie DH *et al.* Prevalence and characteristics of early repolarization in the CASPER Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:722-728
- 12) Aizawa Y, Chinushi M, Hasegawa K *et al.* Electrical storm in idiopathic ventricular fibrillation is associated with early repolarization. *J AM Coll Cardiol* 2013; 62:1015-19
- 13) Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O *et al.* Early repolarization. Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011; 123:2666-73
- 14) Noseworthy PA, Weiner R, Kim J *et al.* Early repolarization pattern in competitive athletes: clinical correlates and the effect of exercise training. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 432-440
- 15) Rosso R, Kogan E, Belhassen B *et al.* J-point elevation in survivors of primary ventricular fibrillation and matched control subjects incidence and clinical significance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1231-38
- 16) Cappato R, Furlanello F, Giovino V *et al.* J waves, QRS slurring and ST elevation in athlete with cardiac arrest in the absence of heart disease: marker of risk or innocent bystander? *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3:225-229
- 17) Panicker GK, Manohar D, Karnad DR *et al.* Early repolarization and short QT interval in healthy subjects. *Heart Rhythm* 2012; 9:1265-71
- 18) Rosso G, Glikson E, Belhassen B *et al.* Distinguish “benign” from “malignant

- early repolarization”: the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm* 2012; 9:225-229
- 19) *Rollin A, Maury P, Bongard V et al.* Prevalence, prognosis and identification of the malignant form of early repolarization pattern in a population-based study. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1302-08
 - 20) *Kim SH, Kim do Y, Kim HJ et al.* Early repolarization with horizontal ST segment may be associated with aborted sudden cardiac arrest: a retrospective case control study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12:122
 - 21) *Sinner MF, Porthan K, Noseworthy PA et al.* A meta-analysis of genome-wide association studies of the electrocardiographic early repolarization pattern. *Heart Rhythm* 2012; 9:1627-34
 - 22) *Adler A, Rosso R, Viskin D et al.* What do we know about the “malignant form” of early repolarization? *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:863-868
 - 23) *Naruse Y, Tada H, Harimura Y et al.* Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:506-513
 - 24) *Tikkanen JT, Wichmann V, Junttila MJ et al.* Association of early repolarization and sudden cardiac death during an acute coronary event. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:714-718
 - 25) *Rudic B, Veltmann V, Kuntz E et al.* Early repolarization pattern is associated with ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2012; 9:1295-1300
 - 26) *Oh CM, Oh J, Shin DH et al.* Early repolarization pattern predicts cardiac death and fatal arrhythmia in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol* 2013; 167:1181-87
 - 27) *Reinhard W, Kaess BM, Debiec R et al.* Heritability of early repolarization: a population-based study. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4:134-138
 - 28) *Gourraud JB, Le Scouarnec S, Sacher F, et al.* Identification of large familie in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:164-172
 - 29) *Haissaguerre M, Sacher F, Nogami A et al.* Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization. Role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:612-619
 - 30) *Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H et al,* on behalf of Section of Sports Cardiology, European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Working Group of Myocardial and Pericardial Disease, European Society of Cardiology. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010; 31:243-259
 - 31) *Moya A, Sutton R, Ammirati F et al,* on behalf of European Heart Rhythm Association, Heart Failure Association, Heart Rhythm Society, European Society of Emergency Medicine, European Federation of Internal Medicine, European Union Geriatric Medicine Society, American Geriatrics Society, European Neurological Society, European Federation of Autonomic Societies, American Autonomic Society. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009; 30:2631-71