

L'ECG NELL'INGRANDIMENTO VENTRICOLARE SINISTRO: COSA RIMANE NELLA PRATICA CLINICA?

E. Piccolo, G. Zuin***

***Università degli Studi di Padova.**

****Dipartimento di Cardiologia, Ospedale dell'Angelo, Venezia-Mestre.**

Cenni storici

I segni elettrocardiografici di ingrandimento ventricolare sinistro (IVS) o, come si usava dire un tempo, di ipertrofia, sono stati ricercati fin dai primi elettrocardiografisti e da loro individuati nella deviazione dell'asse elettrico a sinistra e nell'aumento di voltaggio del QRS nelle derivazioni D1, D2 e D3. Siamo all'inizio del secolo scorso, quando faceva opinione in questo campo Sir Thomas Lewis, uno dei grandi clinici e cultori dell'elettrocardiografia di Londra, il quale mantenne per vent'anni uno stretto rapporto di scambio di opinioni sui risultati di questa nuova tecnica con il premio Nobel per l'Elettrocardiografia, l'olandese Willem Einthoven. Allora le derivazioni dell'ECG erano solo le tre standard (D1, D2 e D3) e le unipolari degli arti (VL, VF e VR). Le unipolari degli arti amplificate (aVR, aVL e aVF) saranno proposte negli anni '30 e le unipolari precordiali saranno ideate e adottate a partire dal 1944 da Frank N. Wilson.

I primi criteri di interpretazione per l'IVS furono infatti quelli degli indici di Lewis (1914) ¹ e di White-Bock (1918) ². Entrambi, con piccole varianti, sommarono la positività del QRS in D1 con la sua negatività in D3, cui veniva sottratta la negatività del QRS in D1 più la sua positività in D3, o semplificando: $(R1+S3) - (R3+S1)$. Il valore proposto per la diagnosi di IVS doveva superare i 17 mm. La loro sensibilità è stata poi calcolata dal 28 al 39%, quindi piuttosto bassa, e la specificità dall'83 all'89%, secondo varie casistiche.

Dopo l'introduzione delle derivazioni precordiali sono stati ideati nuovi criteri che utilizzavano o soltanto queste derivazioni o la loro combinazione con quelle periferiche. Ricordiamone i principali:

Indice di Sokolow-Lyon (1949) ³, che somma il voltaggio della S in V1 con quello della R in V5 o V6. L'IVS è sospettabile quando il valore supera i 35 mm, ma deve superare i 60 mm sotto i 20 anni. Secondo i molti studi clinici che le hanno valutate, la specificità di questo indice è buona (86-91%),

ma la sua sensibilità è molto scarsa (16-26%).

Criterio di Romhilt-Estes (1968)⁴. Si basa su uno score a punteggio che comprende il voltaggio di R e di S in varie derivazioni, l'AQRS, la deflessione intrinsecoide in V5-V6 maggiore o uguale a 0.05 sec., la durata del QRS maggiore o uguale a 0.09 sec., le alterazioni di ST-T tipo strain (ST sottoslivellato nelle derivazioni con QRS positivo) e la negatività di P in V1 maggiore o uguale a 1 mm con almeno 0.04 sec. di durata. Il punteggio deve sommare 4 punti per la probabilità e 5 per la quasi certezza di ingrandimento ventricolare sinistro. La specificità diagnostica è di circa il 60%. La sensibilità è risultata negli ipertesi del 45% e nei coronaropatici del 55%. Se le due patologie coesistono la sensibilità sale all'88%⁵.

Indice di Casale e Devereux (1985)⁶: $R_{aVL} + SV_3 > 28$ mm nell'uomo e di 20 mm nella donna. Sensibilità = 45%, specificità = 88%.

Criterio di Framingham (1970)⁷: $(R_{aVL} > 1.1 \text{ mV} + S_3 > 2.5 \text{ mV}, SV_1 - V_2 + RV_5 - V_6 > 3.0 \text{ mV}, S_{V_1 - V_2} > 2.0 \text{ mV}) + ST-T$ da sovraccarico. Sensibilità = 6-12%, specificità = 99-100%.

Codice Minnesota (1982)⁸: $R_{V_5 - V_6} > 2.6 \text{ mV}$, o $R_1 > 2.0 \text{ mV}$, o $R_3 > 2.0 \text{ mV}$, o $R_{aVL} > 1.2 \text{ mV}$. Sensibilità = 10-20%, specificità = 90-94%.

Criterio di Cornell voltaggio (1985)⁹: sommazione della R di aVL con la S di V3, deve superare i 24 mm nell'uomo e i 20 mm nella donna. Sensibilità = 12-20%; specificità = 96-98%.

Criterio di Perugia (1994)¹⁰: $SV_3 + R_{aVL} > 2.4 \text{ mV}$ (uomini), > 2.0 (donne), e/o ST-T da sovraccarico ventricolare sinistro, e/o punteggio Romhilt-Estes ≥ 5 . Sensibilità = 29-39%; specificità = 91-95%.

Criterio di tempo-voltaggio dell'area QRS delle 12 derivazioni (1998) (si calcola con apparecchi predisposti a questa computerizzazione)¹¹: i risultati indicano un miglioramento della sensibilità diagnostica (76%).

Valutazione dell'elettrocardiogramma nell'ingrandimento ventricolare sinistro

La capacità diagnostica di questi indici e criteri è molto variabile sia per le loro caratteristiche intrinseche, legate alla genesi e alla trasmissione dei potenziali elettrici dell'attivazione del ventricolo sinistro, che per i risultati derivanti dalle differenti casistiche dei vari ricercatori. In genere si è constatato che tanto maggiore è la specificità ricercata, tanto minore è la sua sensibilità. Quest'ultima in genere non supera il 40-50%, il che costituisce una grande limitazione nella diagnostica clinica immediata.

Una caratteristica dell'ECG rilevata già prima degli anni cinquanta del secolo scorso è quella delle alterazioni della ripolarizzazione ventricolare (ST-T), che si associano spesso a quelle del QRS. Esse sono caratterizzate dalla tendenza dell'ST a sottoslivellarsi in basso con convessità superiore e dell'onda T a invertirsi sulle derivazioni che esplorano il ventricolo sinistro (V5, V6, D1 e aVL), ed è stata definita come "left ventricular strain" o sovraccarico ventricolare sinistro¹².

L'elettrogenesi di queste alterazioni della ripolarizzazione è verosimilmente legata a modificazioni del potenziale d'azione monofasico nei diversi strati della parete del miocardio ventricolare, che normalmente si ripolarizza dall'epicardio all'endocardio, e che nel sovraccarico invertirebbe in qualche modo questa successione. Sono modificazioni indistinguibili per molti aspetti da

quelle provocate dall'ischemia o da un ritardo nell'attivazione ventricolare sinistra. Sono state anche definite "alterazioni secondarie della ripolarizzazione ventricolare" per distinguerle da quelle primarie ischemiche, ma la distinzione sia sul piano elettrogenetico che su quello fisiopatologico non è ben chiara.

Cabrera e Monroy, nel 1952¹³, valutando il comportamento dell'ECG in rapporto al tipo di sovraccarico emodinamico dei ventricoli, avevano osservato che spesso il ventricolo sinistro nel sovraccarico di volume o diastolico (insufficienza aortica, dotto di Botallo pervio) mantiene una ripolarizzazione normale con T positiva, mentre nel sovraccarico di pressione o sistolico (stenosi aortica, ipertensione arteriosa sistemica) compare precocemente lo slivellamento di ST e l'inversione di T. Successive rivalutazioni di questi concetti hanno precisato che le modificazioni legate ai sovraccarichi emodinamici tanto più tendono a manifestarsi con quelle modalità, quanto maggiore è il grado del sovraccarico, quanto più giovane è l'età dei pazienti (cardiopatie congenite), in assenza di BBS, e nella misura in cui non vi sia commistione con modificazioni legate ad una cardiopatia coronarica¹⁴.

L'avvento dell'ecocardiografia e, grazie ai suoi continui progressi tecnologici, la sempre migliore capacità di qualificare e di quantificare gli ingrandimenti (spessore e dilatazione) e la motilità delle cavità ventricolari, ha in buona parte sottratto all'elettrocardiografia la responsabilità diagnostica in questo ambito¹⁵. All'ECG, tuttavia, è rimasto da un lato, il compito di evidenziare i segni di un qualche tipo di sovraccarico, specie nelle alterazioni dell'ST-T, e quelli di un disturbo di conduzione e, dall'altro, la più agevole praticabilità dell'esame, che consente di verificare con maggiore frequenza le eventuali alterazioni dell'ECG e la loro progressione nel tempo nei pazienti con sospetta cardiopatia o con ipertensione sistemica. Senza contare (vedi più avanti) il loro significato di rischio di cardiopatia ischemica e di mortalità cardiovascolare.

Va ricordato a questo punto che la conduzione ventricolare, così come quella atriale per le modificazioni dell'onda P, ha un ruolo importante nella genesi delle alterazioni del QRS nell'IVS¹⁶. Ciò rende difficile stabilire quanta parte delle modificazioni di voltaggio e di durata del QRS spetti a un ritardo di attivazione ventricolare e quanto invece alla maggiore quantità di cariche elettriche generate dal muscolo ventricolare ingrandito. I due meccanismi non seguono le stesse leggi di progressione. Il ritardo di attivazione può determinare un aumento della durata del QRS da pochi millisecondi fino ad un BBS completo, nonché un aumento di voltaggio molto variabile da caso a caso, senza che questa progressione corrisponda necessariamente a gradi comparabili di IVS. Allo stesso modo, i potenziali elettrici prodotti dall'ipertrofia e dall'aumento di superficie attivata sono variabili da soggetto a soggetto, dipende anche dalle caratteristiche, anch'esse variabili, della diffusione elettrica alla superficie del corpo, sede delle derivazioni dell'ECG.

Vi sono anche segni indiretti di IVS nell'ECG, ossia non direttamente correlabili con l'aumento dello spessore e della cavità ventricolare. Essi sono in particolare i ritardi di attivazione ventricolare sinistra, l'ingrandimento dell'atrio sinistro e la comparsa di fibrillazione atriale dovuti, i primi a disturbi dell'attivazione ventricolare per l'impegno o per una particolare patologia del ventricolo sinistro, i secondi alle ripercussioni emodinamiche del carico ventricolare sinistro sull'atrio corrispondente. Nel sovraccarico di volume del ventricolo sinistro, specie nell'insufficienza valvolare aortica, è stata segnalata la

presenza di complessi QRS polifasici nelle precordiali di transizione (V2-V4), dovuti a gradi minori di ritardo sinistro¹⁴. I segni dell'ingrandimento atriale sinistro, in particolare quelli definiti da una negatività dell'onda P in V1 maggiore o uguale a 1.0 mV con durata di almeno 40 msec, sono stati inclusi anche in alcuni criteri ECG per la diagnosi di IVS. Essi hanno una buona specificità ma una bassa prevalenza (1.4%).

La fibrillazione atriale, sulla quale giocano fattori genetici, strutturali, neuro-vegetativi e di sovraccarico emodinamico dell'atrio sinistro, ha un significato nei confronti dell'IVS, ma solo nei pazienti ipertesi o con patologia del ventricolo sinistro (stenosi aortiche o subaortiche, insufficienza diastolica), non certamente nelle stenosi mitraliche e nelle forme aritmiche parossistiche o comunque caratterizzate dal solo substrato aritmologico.

I disturbi della conduzione ventricolare sinistra, che probabilmente iniziano già quando compare un'evidente deviazione assiale sinistra¹⁴, per evolvere poi verso l'emiblocco anteriore sinistro e i vari gradi di blocco di branca sinistra, non vengono inclusi nei criteri ECG di IVS, ancorché ne siano spesso associati, perché essi mascherano i segni ECG di IVS "propriamente detti".

Non mascherano invece questi segni, se non parzialmente, i ritardi dell'attivazione ventricolare destra (BBD) perché essi non interferiscono con la prima parte dell'attivazione ventricolare, la quale è libera di esprimere sia l'aumento di voltaggio che la deviazione assiale, ovviamente quella compresa nei primi 40-50 msec del QRS.

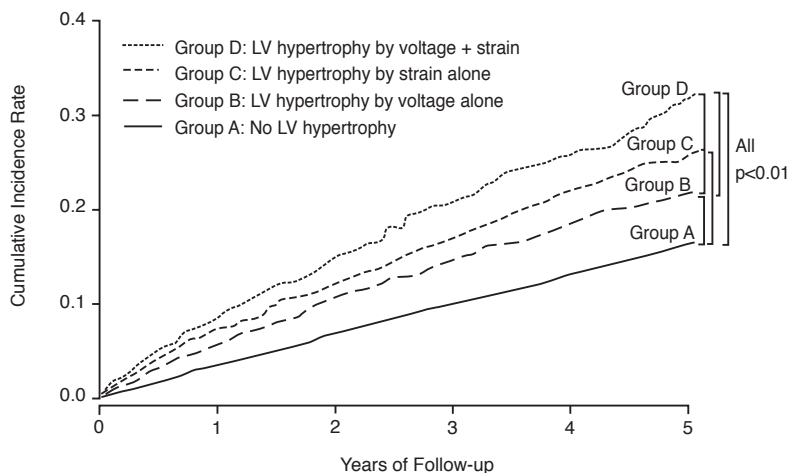
La contemporanea presenza di sovraccarico dei due ventricoli può creare qualche difficoltà diagnostica per una certa sommazione algebrica delle forze generate dalla loro depolarizzazione, in parte contemporanea. Vi sono tuttavia alcune eccezioni, come certe cardiopatie congenite, quale il difetto interventricolare con grande flusso, dove si evidenziano sia l'aumento delle forze intermedie del QRS generate dal ventricolo sinistro che di quelle terminali dovute al ventricolo destro; oppure determinati casi di ipertensione arteriosa sistemica associata a cuore polmonare cronico.

Analogamente alla presenza e alla gravità di una cardiopatia che sovraccarica il ventricolo sinistro, anche i segni ECG di IVS sono correlati con la morbilità e con la mortalità cardiovascolare^{17,18} (Figura 1). Questo valore prognostico dell'ECG aumenta fortemente di significato qualora ai criteri di voltaggio per l'IVS si aggiungano quelli del sovraccarico (ST-T) e delle alterazioni dell'onda P in V1^{19,20}.

In pazienti ipertesi resistenti al trattamento antiipertensivo, la presenza dei segni di strain (ST-T) è indipendentemente associata ad un aumento dello spessore della parete libera del ventricolo sinistro e alla massa, nonché a una peggiore prognosi cardiovascolare²¹. Così pure la persistenza delle alterazioni di ST-T, valutata in uno studio di cinquantenni per oltre 32 anni, raddoppiava il rischio di malattie cardiovascolari e di mortalità²².

Alcuni autori, sulla base di ricerche sperimentali e cliniche, prospettano la possibilità che i pazienti con IVS e alterata ripolarizzazione ventricolare abbiano una minore riserva coronarica e un aumentato rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, compresa la morte improvvisa²³.

Vi sono anche dei problemi razziali perché ad esempio, nei neri, i classici criteri ECG di IVS hanno una sensibilità più bassa rispetto alla maggior parte delle ricerche compiute sui bianchi, specie se rapportati ai loro fattori di rischio²⁴.

**Number at Risk:**

No LV Hypertrophy	27414	26336	25183	24080	22607	6363
LV hypertrophy by voltage alone	2025	1901	1784	1676	1557	463
LV hypertrophy by strain alone	1031	952	890	830	765	234
LV hypertrophy by both	893	811	746	683	621	164

Fig. 1. Rischio cumulativo nel tempo su mortalità, infarto, ictus, insufficienza cardiaca e ricoveri dei vari segni di IVS nell'ECG (Verdecchia et al., Circulation 2009; 120:1386)¹⁸.

Un dato molto interessante, emerso soprattutto dagli studi sui pazienti ipertesi seguiti nel tempo e sotto trattamento antiipertensivo, ha evidenziato la possibilità della regressione dei segni ECG di IVS, sia quelli legati all'aumento di voltaggio che le alterazioni dell'ST-T da sovraccarico^{25,26}. Regressione che aveva contemporaneamente anche un rapporto con la riduzione del rischio di morbilità e di mortalità cardiovascolare²⁷, nonché di insorgenza di fibrillazione atriale²⁸ (Figura 2).

Al contrario, una progressiva depressione di ST nelle precordiali laterali si accompagna ad un aumento della massa e dell'anatomia del ventricolo sinistro²⁹. Inoltre, lo studio LIFE, eseguito su pazienti ipertesi trattati con farmaci antiipertensivi e seguiti nel tempo, ha rilevato che dopo tre anni la prognosi (mortalità globale e improvvisa, infarto miocardico e ictus) era progressivamente peggiore se lo strain era sempre assente, o era presente all'inizio dello studio e scompariva alla fine, o se era sempre presente, oppure era assente all'inizio e compariva alla fine³⁰ (Figura 3).

Analogamente, in alcuni soggetti sportivi, nei quali l'allenamento più o meno intenso aveva provocato la comparsa di segni di IVS nell'ECG (alterazioni che talvolta determinano la mancata autorizzazione all'attività agonistica) la sospensione, anche per pochi mesi, dell'allenamento e dell'impegno agonistico è stata sufficiente a far regredire quelle alterazioni³¹.

Cosa rimane nella pratica clinica

Nell'attuale interpretazione dell'elettrocardiogramma clinico sono certamente scomparsi gli elaborati calcoli dei vari indici o criteri, specie di quelli

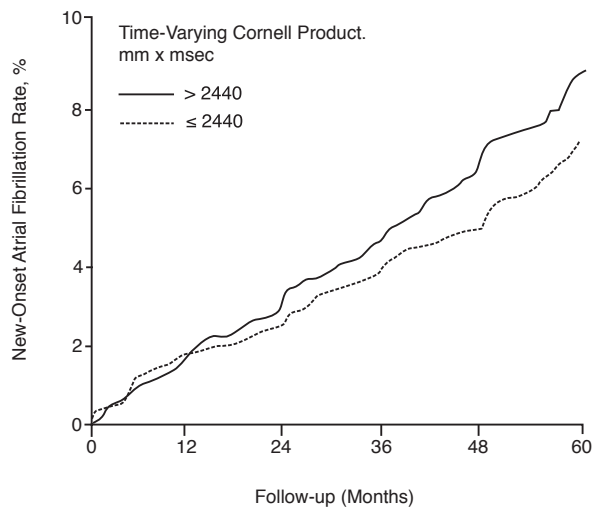


Fig. 2. Ridotta comparsa di nuovi episodi di fibrillazione atriale in rapporto alla diminuzione dei segni di IVS secondo il criterio di Cornell²⁸.

che comportano uno score complesso, i quali, oltre a non raggiungere la significatività diagnostica sperata, non possono competere con le informazioni statiche e dinamiche offerte dall'ecocardiogramma, oggi eseguibile con sempre maggiore disponibilità e semplicità tecnica, perfino con apparecchi al letto del malato. Sono scomparse anche le sofisticate analisi elettro e vettorcardiografiche per la valutazione delle differenti forze corrispondenti all'uno e all'altro ventricolo nei vari tipi di sovraccarico.

Oggi nella diagnostica cardiologica, in particolare quella che riguarda il ventricolo sinistro, non si può prescindere dalle capacità dell'ecocardiografia, (compresa quella eseguita con mezzi di contrasto o con stimolazioni farmaco-

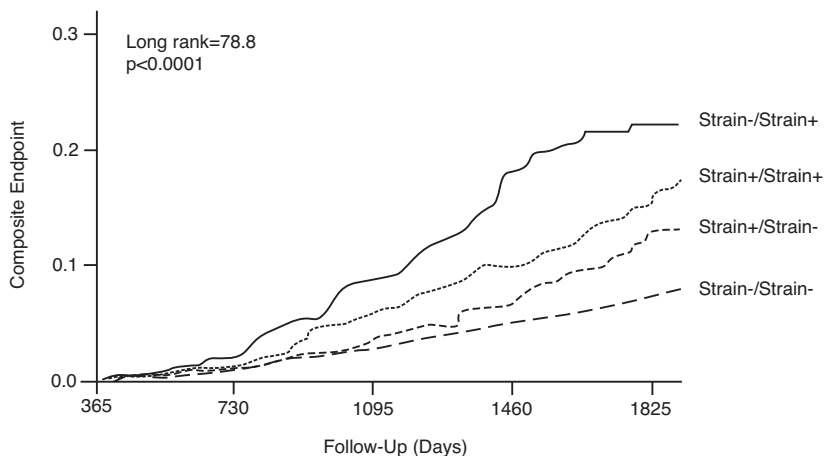


Fig. 3. Relazione fra i vari eventi prognostici (mortalità, infarto miocardico, ictus) e il comportamento dello strain (ST-T) dall'inizio alla fine del trattamento antiipertensivo in ipertesi³⁰.

logiche), dell'emodinamica-coronarografia (ora attuabile in tempi più brevi e praticamente senza rischio) e, in casi particolari, della tomografia assiale computerizzata (TAC) e della risonanza magnetica nucleare (RMN).

Il cardiologo non può prescindere da queste opportunità, che gli consentono oltretutto di ridurre l'errore diagnostico, ma non deve trascurare altrettante opportunità e necessità. In primo luogo quella di non lasciarsi prendere la mano da quel tecnicismo che riduce il ragionamento clinico per lasciare alle macchine la decisione diagnostica; poi i costi della sanità, che dovrebbero tendere a ridurre gli esami superflui, i quali sono tanto più numerosi quanto minore è quel ragionamento. E infine, ma non ultime, le liste d'attesa che quegli esami complessi comportano e che finiscono spesso con il danneggiare chi ha più bisogno di quel determinato accertamento.

Ma, a prescindere da queste considerazioni che sconfinano nell'etica e che in molte realtà sono purtroppo parole al vento, crediamo, ragionevolmente, che i segni ECG di IVS trovino ancora oggi una loro validità pratica e spesso una loro indispensabilità nei casi seguenti:

1. Nella valutazione immediata del tracciato ECG, l'occhiata rapida, alla ricerca di quegli aumenti di voltaggio (magari desunti dai semplici indici di Sokolow-Lyon o di Casale-Devereux), di una deviazione assiale, delle alterazioni di ST-T da sovraccarico, di quelle di P da ingrandimento atriale sinistro o di un ritardo ventricolare sinistro. È un colpo d'occhio che al clinico esperto dice molto, anche per indirizzare verso ulteriori accertamenti.
2. Nella valutazione in serie dei tracciati ECG, a scadenze di tempo determinate dalle necessità cliniche, per coglierne le variazioni sia in senso peggiorativo che in quello migliorativo. Ad esempio, la comparsa dello strain in un paziente iperteso è certamente un segno di peggiorata tenuta del ventricolo sinistro e quindi della necessità di soccorrerlo e di indagare più a fondo. È stato inoltre segnalato che in un'insufficienza aortica, dove sono spesso evidenti le modificazioni di voltaggio ma non quelle di ST-T, la comparsa di queste ultime è un segno altamente peggiorativo e dell'urgenza della valutazione chirurgica.
3. La registrazione di un ECG normale in un paziente iperteso o con patologia del ventricolo sinistro è in genere indicativa di una buona tenuta di questa cavità.
4. Nella valutazione periodica dell'ECG o dell'ECG dinamico di Holter nei casi sospetti, con il fine di registrare le aritmie atriali prognostiche di fibrillazione atriale o le aritmie ventricolari nel sospetto di una patologia del ventricolo sinistro.
5. Nei pazienti ipertesi o con patologia del ventricolo sinistro (valvolari, cardiomiopatie) la registrazione di un BBS può indicare un grado avanzato della malattia, magari iniziata con una semplice deviazione assiale sinistra ed evoluta attraverso gradi progressivi di ritardo sinistro, oppure un evento non legato a questa evoluzione. Al contrario, la regressione parziale o totale dei segni di IVS o di ritardo sinistro indicano un miglioramento attuato dalla terapia.
6. Da ultimo, ma non ultimo per importanza, va segnalato che i segni ECG di IVS e in particolare quelli dello strain (ST-T) hanno di per sé un importante significato prognostico nei riguardi della morbilità cardiovascolare (infarto miocardico, insufficienza cardiaca, ictus) e di mortalità, compresa quella improvvisa. Le ricerche epidemiologiche al riguardo ci autorizzano a dare im-

portanza ai fini di questo significato, non solo alla presenza di quei segni durante la prima valutazione del malato, ma anche alla loro evoluzione in meglio o in peggio e alla risposta ai trattamenti terapeutici nei controlli a distanza di tempo. Quindi i segni ECG di IVS sono di per sé un vero e proprio fattore di rischio.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Lewis Th.* The Mechanism of the Heart Beat. London 1911
- 2) *White PD, Bock AV.* Electrocardiographic evidence of abnormal ventricular preponderance and auricular hypertrophy. *Am J Med Sc* 1918; 156:17
- 3) *Sokolow M, Lyon TP.* The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949; 37:161
- 4) *Romhilt D, Estes E.* A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968; 75:752
- 5) *Bayés de Luna A.* Textbook of Clinical Electrocardiography. Martinus Nijhoff Publishers. 1987
- 6) *Casale PN, Devereux R et al.* Autopsy validation of improved ECG criteria of left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:511
- 7) *Kannel WB, Gordon T, Offutt D.* Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram. Prevalence, incidence, and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969; 71:89
- 8) *Blackburn H.* Classification of the electrocardiogram for population study: Minnesota code. *J Electrocardiol* 1969; 2:305
- 9) *Casale PN, Devereux RB, Alonso DR et al.* Improved left-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiogram validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75:565
- 10) *Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C et al.* Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74:714
- 11) *Okin PM, Roman MJ, Devereux RB et al.* Time-Voltage QRS area of the 12-electrocardiogram. Detection of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1998; 31:937
- 12) *Lepeschkin E.* Modern Electrocardiography. Volume I. Williams & Wilkins Co, 1951; 372
- 13) *Cabrera E, Monroy JR.* Systolic and diastolic loading of the heart. II ECG date. *Am Heart J* 1952; 43:669
- 14) *Piccolo E.* Elettrocardiografia e Vettorcardiografia. Vol II. Parte Clinica. Piccin Ed., Padova, 1982
- 15) *Casale PN, Devereux RB, Klingfield P et al.* Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Development and prospective validation of improved criteria. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:572
- 16) *Piccolo E, Raviele A, Delise P et al.* The role of left ventricular conduction in the electrogenesis of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1979; 59:1944
- 17) *Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al.* Prognostic implication of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90:1786
- 18) *Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al.* Prognostic values of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:383
- 19) *Larsen CT, Dahlin J, Blackburn H et al.* Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression an negative T wave. The Copenhagen city heart study. *Eur Heart J* 2002; 23:2315

- 20) *Hsieh BP, Pham MX, Froelicher VF.* Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2005; 150:161
- 21) *Salles G, Nogueira AR, Bloch K, Muxfeldt E.* Importance of the electrocardiographic strain pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2006; 48:437
- 22) *Moller CS, Zethelius B, Sundstrom J, Lind L.* Persistent ischemic ECG abnormalities on repeated ECG examination have important prognostic value for cardiovascular disease beyond established risk factors: a population-based study in middle-aged men with up to 32 years of follow-up. *Heart* 2007; 93:1104
- 23) *Rubulis A, Jensen J, Lundahl G et al.* Ischemia induces aggravation of baseline repolarization abnormalities in left ventricular hypertrophy: A deleterious interaction. *J Appl Physiol* 2006; 101:102
- 24) *Jaggy Ch, Perret F, Bovet P et al.* Performance of classical ECG criteria for left ventricular hypertrophy in an african population. *Hypertension* 2000; 36:54
- 25) *Poblete PF, Kyle MC, Pipberger HV, Freis ED.* Effect of treatment on morbidity in hypertension. Veterans Administration Cooperation Study on antihypertensive agents. *Circulation* 1973; 48:481
- 26) *Mac Mahon S, Collins G, Rautaharju P et al.* Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in the multiple risk factor intervention. *Am J Cardiol* 1982; 63:202
- 27) *Okin PM, Devereux RB, Jern S et al.* Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292:2343
- 28) *Okin PM, Wachtell K, Devereux RB et al.* Regression of electrocardiographic of left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296:1242
- 29) *Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR et al.* Quantitative assessment of electrocardiographic strain predicts increased left ventricular mass: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1395
- 30) *Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M et al.* Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment. The losartan intervention for end-point reduction in hypertension study (LIFE). *Circulation* 2009; 119:1883
- 31) *Oakley DG, Oakley CM.* Significance of abnormal electrocardiogram in highly trained athletes. *Am J Cardiol* 1982; 50:985