

Άρθρο Ανασκόπησης

Αρρυθμιολογικός Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος: Υπόστρωμα, Μηχανισμοί και Σύγχρονες Στρατηγικές Διαστρωμάτωσης Κινδύνου στον Μετεμφραγματικό Ασθενή

ΠΕΤΡΟΣ ΑΡΣΕΝΟΣ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ¹, ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ ΔΗΛΑΒΕΡΗΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΑΝΗΣ², ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΙΑΧΡΗΣ¹, ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΑΡΧΟΝΤΑΚΗΣ¹, ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ-ΗΛΙΑΣ ΒΟΥΛΙΩΤΗΣ¹, ΣΚΕΥΟΣ ΣΙΔΕΡΗΣ¹, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ¹

¹Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρικής Σχολής, Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ²Τμήμα Πληροφορικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Λέξεις ευρητηρίου:
Αιφνίδιος
Καρδιακός Θάνατος,
Διαστρωμάτωση
Κινδύνου,
Μετεμφραγματικός
Ασθενής, Μη
Επεμβατικός
Έλεγχος,
Ηλεκτροφυσιολογική
Μελέτη, Δυναμική
Καρδιακού Ρυθμού.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
26 Ιουλίου 2012
Ημερ. αποδοχής:
29 Απριλίου 2013

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Πέτρος Αρσένος

Χαλκίδος - Αθηνών 12,
Αυλώνας Αττικής
e-mail: arspetr@otenet.gr

Για πρακτικούς λόγους και για να υπερκεραστούν αντιφάσεις προηγούμενων ορισμών προτάθηκε η διατύπωση ότι αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) είναι ο φυσικός θάνατος από καρδιακά αίτια ο οποίος συμβαίνει εντός της πρώτης ώρας από την έναρξη των οξέων συμπτωμάτων.¹ Επειδή η κοιλιακή ταχυκαρδία/μαρμαρυγή (ΚΤ/ΚΜ) προκαλεί ΑΚΘ, η οντότητα του ΑΚΘ προβλήθηκε και ως ένα υποκατάστατο/ισοδύναμο επεισοδίου ταχυαρρυθμίας και χρησιμοποιήθηκε ως καταληκτικό σημείο για την ταξινόμηση των ασθενών στις σχετικές κλινικές μελέτες.² Εντούτοις, πολλές άλλες παθοφυσιολογικές καταστάσεις οι οποίες εξελίσσονται ραγδαία μπορούν εξίσου να οδηγήσουν σε ξαφνικό θάνατο με αποτέλεσμα η κλινική διάγνωση του ΑΚΘ να μην είναι ισοδύναμη και με ΚΤ/ΚΜ στην περίπτωση όλων των ασθενών που πληρούν κάθε φορά τα κριτήρια αυτής της κλινικής διάγνωσης.³ Επιπροσθέτως, πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς που φέρουν Εμφυτευμένο Αντιταχυκαρδιακό Βηματοδότη Απινιδωτή (ΕΑΒΑ) δείχνουν ότι αρκετοί εκ των θανάτων οι οποίοι είχαν συμβατικά προσδιοριστεί ως ΑΚΘ στην πράξη δεν οφειλόταν σε ταχυαρρυθ-

μία.⁴ Ως εκ τούτων, όταν κανείς εξισώνει τον ΑΚΘ με τις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες οφείλει να λαμβάνει υπ όψιν τον παρακάτω εννοιολογικό περιορισμό: ότι δηλαδή, ο ΑΚΘ, ενώ συνήθως στην προέλευση του είναι αρρυθμιολογικός, εντούτοις τούτο δεν ισχύει πάντα. Το παρόν κείμενο διαπραγματεύεται με περιεκτικό τρόπο το θέμα του αρρυθμιολογικού ΑΚΘ σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από Στεφανιαία Νόσο (ΣΝ). Το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα και οι μηχανισμοί πρόκλησης αρρυθμίας συνδέονται με τις σύγχρονες στρατηγικές διαστρωμάτωσης κινδύνου οι οποίες περιγράφονται με έμφαση ως προς την κλινική τους εφαρμογή.

Επιδημιολογικά δεδομένα συσχέτισμού ΣΝ και ΑΚΘ

Γενικώς θεωρείται ότι η ετήσια επίπτωση του ΑΚΘ στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική είναι 1 συμβάν/1000 άτομα/έτος.⁵ Εξετάζοντας τον ΑΚΘ σε σχέση με τη ΣΝ υπάρχουν δεδομένα από διαφορετικές πηγές τα οποία συγκλίνουν στο ότι περί το 50% των θανάτων σε επιβιώσαντες από Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) είναι αιφνίδιοι.^{5,6} Ο κίνδυ-

νος του ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς παρουσιάζει συγκεκριμένη κατανομή στο χρόνο με την υψηλότερη συχνότητα θανάτων να παρατηρείται τους πρώτους 6 μήνες μετά το ΟΕΜ, ενώ επίσης η συχνότητα των συμβαμάτων διατηρείται υψηλή και για τα επόμενα 2 έτη.⁷

Προφύλαξη από ΑΚΘ

Προηγούμενες μελέτες τεκμηρίωσαν το ρόλο του ΕΑΒΑ στην προφύλαξη από τις κακοήθεις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες⁸⁻¹⁰ ενώ οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τον ΕΑΒΑ για πρωτογενή προφύλαξη από ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ < 35%.¹¹ Εντούτοις εμφύτευση ΕΑΒΑ σε όλους τους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα δεν προδιαγράφει ότι θα ενεργοποιηθούν και όλες αυτές οι συσκευές, αφού είναι γνωστό ότι για να σωθεί τελικά από ΑΚΘ ένας ασθενής πρέπει 11 μετεμφραγματικοί ασθενείς να θεραπευτούν με ΕΑΒΑ επί μια ελάχιστη περίοδο 3 ετών.¹² Η επιλογή των υποψήφιων ασθενών για εμφύτευση απινιδωτή με μια στρατηγική διαστρωμάτωσης κινδύνου η οποία στηρίζεται αποκλειστικά στο κριτήριο του ΚΕΑΚ οδηγεί σε μια πολιτική υγείας υψηλού οικονομικού κόστους¹³ με χαμηλή σχέση προσδοκώμενου συνολικού οφέλους προς τη συνολική δαπάνη, ενώ ταυτόχρονα μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έχουν διατηρημένη συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ > 35%) υποκρύπτεται, διαλάθοντας του ελέγχου, μια υποομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου οι οποίοι δεν προφυλάσσονται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.¹⁴ Επιπροσθέτως επειδή το συνολικό μέγεθος του πληθυσμού των ασθενών με ΚΕΑΚ > 40% είναι ιδιαίτερα μεγάλο, ως αποτέλεσμα, και ο τελικός απόλυτος αριθμός των θυμάτων από ΑΚΘ εντός αυτού του μεγάλου πληθυσμού είναι επίσης ιδιαίτερα υψηλός.^{15,16} Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να ανιχνευτούν. Για αυτούς τους λόγους η βελτίωση των μεθόδων διαστρωμάτωσης κινδύνου είναι υψίστης σημασίας.

Αναγκαίες συνθήκες και μηχανισμοί αρρυθμογένεσης

Στην οξεία φάση του εμφράγματος η αρρυθμία πυροδοτείται από την οξεία ισχαιμία.¹⁷ Για τους ασθενείς που επιβιώνουν της οξείας φάσης ο ΑΚΘ μπορεί να πυροδοτηθεί από διαφορετικά υποστρώματα: έτσι μετεμφραγματικές περιοχές με τμηματική ή ενδοτοιχωματική ίνωση και σχάρες οι οποίες παραμένουν ηλεκτρικά ανερέθιστες μπορούν να προ-

καλέσουν τοπικές συνθήκες για επανείσοδο και συντήρηση κυκλώματος.^{18,19} Η επιδείνωση της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας προκαλεί το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας με επακόλουθη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.²⁰ Η συμπαθητικοτονία προδιαθέτει σε ηλεκτρική αστάθεια και αρρυθμογένεση.²¹ Επίσης η διάταση της αριστεράς κοιλίας προκαλεί ηλεκτρική ανομοιογένεια και χρονική διασπορά στην επαναπόλωση.^{22,23} Αυτές οι συνθήκες μπορεί να οδηγήσουν σε αρρυθμογένεση. Το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα το οποίο προδιαθέτει στην εκδήλωση κοιλιακής μαρμαρυγής είναι η ηλεκτρική ανομοιογένεια. Διαταραχές που προδιαθέτουν σε έκλυση ΚΜ μπορεί να προκληθούν όταν το ανατομικό και λειτουργικό υπόστρωμα αλληλεπιδράσει με παροδικές καταστάσεις οι οποίες μπορούν να ενεργοποιήσουν τους βασικούς μηχανισμούς αρρυθμίας: της επανεισόδου, του αυτοματισμού και της πυροδοτούμενης δραστηριότητας.²⁴ Η επανείσοδος αποτελεί τον κύριο μηχανισμό εισαγωγής κοιλιακών αρρυθμιών τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια ΣΝ, και συσχετίζεται σημαντικά με την ετερογένεια. Παροδικές καταστάσεις ικανές να πυροδοτήσουν αρρυθμίες αποτελούν οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η οξέωση, η ισχαιμία, η αιμοδυναμική αστάθεια, η υπερφόρτωση όγκου, η ταχεία αύξηση στην ενδοκοιλιακή πίεση της αριστεράς κοιλίας, η προαρρυθμική δράση καρδιολογικών ή άλλων φαρμάκων και οι διαταραχές καναλιών ιόντων.^{24,25} Από καταγραφές Holter προκύπτει ότι το 80% των ΑΚΘ οφείλεται σε ταχυαρρυθμίες, ενώ το 20% σε βραδυαρρυθμίες.²⁶

Αντιστοίχιση των προγνωστικών δεικτών προς το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα του ΑΚΘ

Οι τεχνικές διαστρωμάτωσης βασίζονται σε δείκτες οι οποίοι ταυτοποιώντας το αρρυθμιολογικό υπόστρωμα και την ενεργότητα των υπαρχόντων μηχανισμών αρρυθμογένεσης θεωρείται ότι μπορούν να ποσοτικοποιήσουν τον κίνδυνο για ΑΚΘ.²⁷ Συνοπτικά οι δείκτες (πίνακας 1) μπορούν να αντανακλούν:

1. Βλάβες στο μυοκαρδιακό υπόστρωμα και μετεμφραγματική ίνωση.
2. Τη διαταραγμένη επαναπόλωση (παράταση, διασπορά).
3. Την επηρεασμένη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.
4. Τη διεγερσιμότητα.

Σύγχρονες στρατηγικές και μέθοδοι διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ

Κλάσμα Εξώθησης Αριστεράς Κοιλίας (ΚΕΑΚ)

Η επηρεασμένη απόδοση της αριστεράς κοιλίας είναι το αποτέλεσμα μετεμφραγματικής ίνωσης. Η έκπτωση της συστολικής λειτουργίας συνοδεύεται και από άλλες διαταραχές όπως επιμήκυνση του δυναμικού ενέργειας, αλλαγές στην ομοιόσταση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, αύξηση της διασποράς της επαναπόλωσης, εναπόθεση συνδετικού ιστού στις χασματικές κυτταρικές συνδέσεις και νευροορμονική ενεργοποίηση. Κατά συνέπεια το χαμηλό κλάσμα αντανάκλα πέραν της ανατομικής δυσλειτουργίας και την ηλεκτρική αστάθεια που προδιαθέτει σε ΚΤ/ΚΜ.²⁷ Η ετήσια αρρυθμολογική θνησιμότητα αυξάνει όσο το ΚΕΑΚ εκπίπτει. Έτσι η αρρυθμολογική θνησιμότητα όταν το ΚΕΑΚ ήταν μεγαλύτερο από 30% καταγράφηκε στο 3,2%, όταν το ΚΕΑΚ έπεσε μεταξύ 21-30% ανέβηκε σε 7,7% και όταν το ΚΕΑΚ μειώθηκε κάτω από 20% η θνησιμότητα εκτινάχθηκε σε 9,4%.²⁸ Μεταάνάλυση 20 μελετών βρήκε ότι η κριτική ζώνη του ΚΕΑΚ <30-40% συσχετιζόταν με σχετικό κίνδυνο 4.3 για μείζονα αρρυθμολογικά συμβάματα με ευαισθησία 59% και ειδικότητα 77%.²⁹ Η σχέση μεταξύ συστολικής δυσλειτουργίας αριστεράς κοιλίας και θανάτου από έκπτωση αντλίας και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες σε ασθενείς με Έμφραγμα Μυοκαρδίου (ΕΜ) είναι από παλιά καλά τεκμηριωμένη.³⁰ Επίσης παρά τις σύγχρονες θεραπευτικές προσόδους με την εφαρμογή θρομβόλυσης και b blockers η προγνωστική αξία του ΚΕΑΚ διατηρείται.³¹ Εντούτοις υπάρχουν περιορισμοί όσον αφορά το ΚΕΑΚ. 1) Παρατηρείται μεταβλητότητα στις μετρήσεις ΚΕΑΚ τόσο σε διαδοχικές μετρήσεις από τον ίδιο τον εξεταστή, όσο και στις μετρήσεις από διαφορετικούς εξεταστές. 2) Υπάρχει διαχρονική μεταβλητότητα στη συστολική λειτουργία που μπορεί να αντανάκλα παρεμβάσεις όπως η αορτοστεφανιαία παράκαμψη, η αγγειοπλαστική, τα φάρμακα, η φυσική εξέλιξη της νόσου. 3) Φαίνεται ότι το ΚΕΑΚ συσχετίζεται περισσότερο με την ολική θνησιμότητα παρά με τον ΑΚΘ. 4) Παρουσιάζει μικρή ευαισθησία αφού τα 2/3 των ΑΚΘ παρατηρούνται σε ασθενείς με ΚΕΑΚ>30%.

QRS

Το διάστημα QRS ποσοτικοποιεί τη διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης. Όσο πιο παρατεταμένο καταγράφεται το QRS διάστημα στο ΗΚΓ επιφανεί-

Πίνακας 1. Συσχετισμός παθοφυσιολογικού υποστρώματος προς τους σύγχρονους προγνωστικούς δείκτες.

1. Βλάβες στο μυοκαρδιακό υπόστρωμα και μετεμφραγματική ίνωση	3. Επηρεασμένη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος
LVEF	HR
QRS & LBBB	HRV
SAECG	HRT
fragmented QRS	DC
MRI	BRS
PVBs & NSVT	HR recovery after exercise
NYHA τάξη 6 λεπτη βάρδια	
2. Διαταραγμένη επαναπόλωση	4. Διεγερσιμότητα
QT	EPT
QTd	
T wave alternans	
T wave variability	
QT/RR	
QTVI	

LVEF= (Left Ventricular Ejection Fraction) Κλάσμα Εξώθησης Αριστεράς Κοιλίας, QRS= QRS διάστημα, LBBB=(Left bundle branch block,) Αποκλεισμός Αριστερού Σκέλους, SAECG= (Signal averaged electrocardiogram) Ηλεκτροκαρδιογράφημα Συγκρασιμού, fragmented QRS= Κατακερματισμένα QRS, MRI= (Magnetic resonance imaging) Μαγνητική Τομογραφία, PVBs= (Premature ventricular beats), Έκτακτες Κοιλιακές Συστολές, NSVT=(Non sustained ventricular tachycardia), Μη Εμμένουσα Κοιλιακή Ταχυκαρδία, NYHA=(New York Heart Association functional class of Heart Failure) Λειτουργικό Στάδιο Καρδιακής Ανεπάρκειας κατά Ταξινόμηση Νέας Υόρκης, QT= QT διάστημα, QTd= (QT dispersion) Διασπορά QT Διαστήματος, T wave alternans = Εναλλαγές του T κύματος, T wave variability= Μεταβλητότητα των Δυναμικών του T κύματος, QT/RR= (QT Dynamics) Δυναμική QT, QTVI= (QT Variability Index) Δείκτης Μεταβλητότητας QT, HR= (Heart Rate) Καρδιακή Συχνότητα, HRV= (Heart Rate Variability) Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού, HRT=(Heart Rate Turbulence) Στροβιλισμός του Καρδιακού Ρυθμού, DC= Deceleration Capacity) Ικανότητα Επιβράδυνσης του Καρδιακού Ρυθμού, BRS=(Baroreflex Sensitivity) Ευαισθησία Τασεοποδοχέων, EPT=(Electrophysiological Testing) Ηλεκτροφυσιολογική Μελέτη.

ας τόσο πιο εκτεταμένη αναμένεται η υποκείμενη ισχαιμία ή ίνωση,³² και ως συνέπεια το παρατεταμένο QRS διάστημα συσχετίζεται με μειωμένη επιβίωση. Η παρουσία αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής θνησιμότητας οφειλόμενης σε ΑΚΘ,³³ ενώ υποανάλυση από ανεξάρτητη αρχή των δεδομένων της MADIT II κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το QRS>120 ms αποτελούσε σημαντικό προγνωστικό δείκτη όσον αφορά το ποιοι από τους ασθενείς επρόκειτο να ωφεληθούν από ενεργοποίηση ΕΑΒΑ³⁴ και παρομοίως υποανάλυση της MUSTT συμπεράνε ότι οι ασθενείς με ενδοκοιλιακή καθυστέρηση αγωγής ή αποκλεισμό αριστερού σκέλους (όχι όμως και δεξιού) παρουσίαζαν 50% αύξηση στον κίνδυνο καρδιακής ανακοπής και ολικής θνησιμότη-

τας ανεξαρτήτως του ΚΕΑΚ και των αποτελεσμάτων του ΗΦΕ.³⁵

Signal Averaged ECG (Ηλεκτροκαρδιογράφημα Συγκερασμού και παρουσία Όψιμων Δυναμικών)

Η παρουσία Όψιμων Δυναμικών (ΟΔ) υποδηλώνει παρουσία παθολογικού ρεύματος εκπόλωσης από εστίες μετεμφραγματικής ισχαιμίας/ίνωσης. Αυτές οι περιοχές δυνητικά μπορούν να δημιουργήσουν κύκλωμα επανεισόδου και έκλυση μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. Ρεύμα χαμηλών δυναμικών και υψηλής συχνότητας εντοπιζόμενο στο τελευταίο τμήμα του συμπλέγματος QRS (Όψιμα Δυναμικά) μπορεί να αποκαλυφθεί και να ποσοτικοποιηθεί με τη μέθοδο ανάλυσης του ηλεκτρικού σήματος που προσφέρει το Ηλεκτροκαρδιογράφημα Συγκερασμού (ΗΚΣ) και μετά από εφαρμογή ειδικών κριτηρίων επί των ανιχνευόμενων δυναμικών.³⁶ Το ΗΚΣ βελτιώνει τη σχέση της ανιχνευόμενης πραγματικής ηλεκτρικής δραστηριότητας προς το θόρυβο (ψευδής δραστηριότητα) διευκολύνοντας την ταυτοποίηση δυναμικών που συνιστούν ΟΔ. Μετά από μια συνεχώς επαναλαμβανόμενη διαδικασία εισαγωγής και κατακράτησης QRS συμπλεγμάτων προς ανάλυση, τα έκτοπα ή πρώιμα συμπλέγματα περιορίζονται δραστικά με το να συγκρίνονται και τελικά να κατακρατούνται προς ανάλυση μόνον εκείνα από τα εισερχόμενα συμπλέγματα QRS τα οποία μοιάζουν με ένα προκαθορισμένο πρότυπο QRS το οποίο αποτελεί και πραγματικό ορθότοπο σύμπλεγμα εκπόλωσης. Σύμφωνα με τα καθιερωμένα κριτήρια, η παρουσία ηλεκτρικού δυναμικού μπορεί να αποδοθεί σε πραγματικά ΟΔ όταν πληρούνται τα κάτωθι 3 κριτήρια: 1) Το εύρος του συνολικά διηθημένου QRS να είναι μεγαλύτερο από 114 ms [fQRS>114 ms], 2) η ανιχνευόμενη ηλεκτρική δραστηριότητα των χαμηλών δυναμικών <40 μV εντός του τελευταίου τμήματος του QRS συμπλέγματος να διατηρείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα τουλάχιστον άνω των 38 ms [LAS>38 ms] και 3) αυτή η δραστηριότητα να αντιστοιχεί πράγματι σε ρεύμα χαμηλών δυναμικών < 20 μV για το τελευταίο τμήμα των 40 ms του διηθημένου QRS συμπλέγματος [RMS <20 μV].³⁷ Έχει προταθεί να μην εφαρμόζονται τα συγκεκριμένα κριτήρια σε ασθενείς με αποκλεισμούς σκελών και διευρυμένο QRS>120 ms με την υπόθεση ότι η ενδογενής καθυστερημένη ενδοκοιλιακή αγωγή μπορεί να συγκαλύψει ή να μμηθεί τέτοια παθολογικά δυναμικά. Έτσι οι κλινικοί χρησιμοποίησαν το ΗΚΣ σε ασθενείς δίχως αποκλεισμό σκελών και με QRS<120 ms.

Εντούτοις υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αποτελεσματικότητα του ΗΚΣ και στους ασθενείς με καθυστέρηση ενδοκοιλιακής αγωγής ή αποκλεισμό σκέλους αφού προηγηθεί τροποποίηση των υφιστάμενων κριτηρίων για την ανίχνευση παρουσίας ΟΔ.³⁸ Οι πρώτες μελέτες σταδιοποίησης του κινδύνου με ΗΚΣ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς διενεργήθηκαν κατά την προ-θρομβολυτική περίοδο και έδειξαν χαμηλή θετική αλλά υψηλή αρνητική προγνωστική αξία όσον αφορά την πρόβλεψη αρρυθμολογικών συμβαμάτων^{16,39} ανεξαρτήτως της παρουσίας άλλων καλά τεκμηριωμένων προγνωστικών δεικτών.³⁹⁻⁴⁴ Έδειξαν επίσης ότι η παρουσία ΟΔ διαχωρίζει το ηλεκτρικό από το ανατομικό αρρυθμολογικό υπόστρωμα,⁴¹ ενώ επίσης κατέδειξαν εκτεταμένη μεταβλητότητα της παρουσίας των ΟΔ κατά την περίοδο των πρώτων 60 μετεμφραγματικών ημερών.⁴² Αυτές οι μελέτες ανέφεραν ότι η ταυτοποίηση ΟΔ παρουσίαζε ευαισθησία 30-76% και ειδικότητα 63-96% όσον αφορά την πρόγνωση ΑΚΘ και μειζόνων αρρυθμολογικών συμβαμάτων. Στη συνέχεια με την είσοδο των αποτελεσματικών θεραπειών επαναιμάτωσης και την τροποποίηση στην εξέλιξη της διαμόρφωσης της μετεμφραγματικής σχάρας που επέφεραν αυτές οι δραστητικές θεραπείες, τροποποιήθηκε και η ανάπτυξη των ΟΔ στο έγκαιρα διασωζόμενο μυοκάρδιο. Κατ' αυτόν τον τρόπο ελαττωμένη παρουσία και κατά συνέπεια και ελαττωμένη προγνωστική δύναμη των ΟΔ αναφέρθηκε από τις πρόσφατες μελέτες μετεμφραγματικών ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με θρομβόλυση⁴⁵ και διαδεσμική επαναγγείωση^{46,47} συνεπιφέροντας ερωτηματικά για τη χρησιμότητα του ΗΚΣ στη διαστρωμάτωση κινδύνου στην εποχή της έγκαιρης επαναιμάτωσης.⁴⁸ Συνοψίζοντας, τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η έγκαιρη επαναιμάτωση κατά τη διάρκεια ενός εξελισσόμενου εμφράγματος, περιορίζει όχι μόνο την έκταση της ισχαιμικής σχάρας αλλά επιπροσθέτως και την παρουσία ΟΔ. Αντιθέτως, σε ασθενείς με εκτεταμένη ισχαιμία και παγιωμένη μετεμφραγματική σχάρα, τα ΟΔ είναι συχνά παρόντα και υποδεικνύουν τους ασθενείς οι οποίοι διατρέχουν και κίνδυνο ΑΚΘ.^{43,44} Το ΗΚΣ συστήνεται ως μέθοδος διαστρωμάτωσης κινδύνου Τάξης ΙΙβ και επιπέδου τεκμηρίωσης Β για τους μετεμφραγματικούς ασθενείς.⁴⁹

Κοιλιακές έκτακτες συστολές και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

Θεωρείται ότι οι έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕΚΣ) και η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

(ΜΕΚΤ) αναδύονται από ιστικές περιοχές με αυξημένο αυτοματισμό. Τον αυτοματισμό επηρεάζουν: ο τόνος του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η ισχαιμία/επαναιμάτωση, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και καρδιοτοξικοί παράγοντες.^{6,50} Η παρουσία πολύμορφων ΕΚΣ και ΜΕΚΤ αυξάνει και τον κίνδυνο πολύμορφης ΚΤ ή ΚΜ. Ενώ οι κοιλιακές εκτακτοσυστολές (ΕΚΣ) μπορεί να εκδηλωθούν και στη φυσιολογική καρδιά δίχως να έχουν κάποια σημασία, εντούτοις φαίνεται ότι σε ασθενείς με υπόστρωμα ΣΝ αποκτούν προγνωστική αξία ειδικά παρουσία ισχαιμίας και/η συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Οι περισσότερες από τις σχετικές μελέτες κατέληξαν στις 10 ΕΚΣ/ώρα ως το κριτικό όριο πάνω από το οποίο αυξάνει ο σχετικός κίνδυνος για ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.^{30,51-53} Ενώ η θετική προγνωστική αξία των ΕΚΣ όσον αφορά τις αρρυθμίες είναι χαμηλή (5-15%) η αρνητική προγνωστική αξία είναι υψηλή (>90%).⁵⁴ Επιπροσθέτως εάν οι ΚΕΣ συνδυαστούν και με άλλους δείκτες, η προγνωστική ισχύ αυξάνεται.⁵⁵ Ως ΜΕΚΤ θεωρούνται 3 τουλάχιστον κοιλιακές εκτακτοσυστολές εν σειρά με συχνότητα άνω των 100 παλμών/λεπτό και οι οποίες τερματίζονται αυτομάτως εντός διαστήματος 30 δευτερολέπτων. Μετεμφραγματικοί ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και ΜΕΚΤ που παρουσιάζουν προκλησιμότητα εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τη διάρκεια της Προγραμματισμένης Κοιλιακής Διέγερσης βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για ΑΚΘ.^{8,9} Ακόμη και στην εποχή των σύγχρονων θεραπειών με b-blockers η ΜΕΚΤ διατηρεί την προγνωστική της αξία, ενώ αποδείχτηκε στατιστικά σημαντικός και ανεξάρτητος από διαβήτη, ηλικία και ΚΕΑΚ προγνωστικός δείκτης ΑΚΘ και μάλιστα στην ομάδα ασθενών με διατηρημένη συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και ΚΕΑΚ>35%.⁵⁶

Διάρκεια QT και QTc

Η διάρκεια της επαναπόλωσης καθορίζεται από τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας (ΔΕ). Έτσι η παράταση του ΔΕ συνεπάγεται και παράταση της επαναπόλωσης. Στην περίπτωση που το ΔΕ παρατείνεται, πρώιμες μετεκπολώσεις μπορεί δυνητικά να παρουσιαστούν οι οποίες περαιτέρω μπορεί να πυροδοτήσουν αρρυθμίες.⁵⁷ Η εκσεσημασμένη διατοιχωματική ετερογένεια του ΔΕ επίσης μειώνει την ουδό προς διατοιχωματική επανείσοδο.⁵⁸ Όλες αυτές οι υποκείμενες αρρυθμογόνες διαταραχές αντανakλώνται στην παράταση της επαναπόλωσης η οποία

ποσοτικοποιείται με έναν απλό δείκτη από το ΗΚΓ επιφανείας: Το QT διάστημα. Έχουν περιγραφεί διάφοροι μέθοδοι μέτρησης του διαστήματος QT και έχουν αναπτυχθεί και αυτόματες μέθοδοι προσδιορισμού.^{59,60} Κύριο μειονέκτημα της τεχνικής αποτελεί η μεγάλη διαπαρητηριακή απόκλιση στις μετρήσεις η οποία μπορεί να ανέλθει και στο 25-42%. Όσο η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται τόσο το διάστημα QT βραχύνεται. Για αυτό το λόγο και για να είναι δυνατή η σύγκριση διαστημάτων QT διαφορετικών ασθενών οι οποίοι έχουν και διαφορετική βασική καρδιακή συχνότητα προτείνεται η διόρθωση του διαστήματος QT ως προς την καρδιακή συχνότητα. Οι πλέον συνήθεις τύποι διόρθωσης είναι του Bazett ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) και του Fridericia ($QTc = QT/\sqrt[3]{RR}$). Όταν η καρδιακή συχνότητα είναι ιδιαιτέρως γρήγορη ή αργή, τότε ο τύπος του Bazett υπερδιορθώνει ή υποδιορθώνει αντίστοιχα. Ο τύπος με την κυβική ρίζα του Fridericia, ενώ παρουσιάζει τον ίδιο περιορισμό στις χαμηλές συχνότητες θεωρείται ότι επιτυγχάνει πιο ακριβή διόρθωση σε ασθενείς με ταχυκαρδία. Μετεμφραγματικοί ασθενείς με $QTc > 450$ msec παρουσιάζουν 2-3πλάσιο κίνδυνο για ΑΚΘ εν συγκρίσει προς εκείνους με $QTc < 450$ msec.^{61,62} Άλλες τεχνικές οι οποίες εκτιμούν διαφορετικές πτυχές της επαναπόλωσης είναι η διασπορά του QT,⁶³ η Δυναμική του QT,⁶⁴ η Μεταβλητότητα των Δυναμικών του T κύματος,⁶⁵ ο Δείκτης Μεταβλητότητας του QT⁶⁶ και η γωνία QRS-T στο χρώρο.^{67,68}

Εναλλαγή T Κυμάτων (T Wave alternans) και ισοδύναμα αυτών από καταγραφές περιπατητικής ηλεκτροκαρδιογραφίας

Δυναμικού τύπου ηλεκτρική αστάθεια με τη μορφή των Εναλλαγών του T Κύματος (ETK) μπορεί να προκύψει από μεταβολές στο voltage της κυτταρικής μεμβράνης ως αποτέλεσμα απότομης αποκατάστασης του Δυναμικού Ενέργειας (ΔΕ) δηλαδή της σχέσης ΔΕ και του διαστολικού διαστήματος που προηγείται. Οι εναλλαγές στον ενδοκυττάριο κύκλο ασβεστίου αποτελούν επίσης σημαντικό μηχανισμό για έκλυση ΕΤΚ. Τέτοιες εναλλαγές μπορεί να παρουσιαστούν σε κάθε περίπτωση που η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται. Οι αποσυγχρονισμένες εναλλαγές θεωρούνται ιδιαίτερος αρρυθμογόνος διότι συνεπιφέρουν απότομη εγκατάσταση ετερογενών κλίσεων επαναπόλωσης οι οποίες οδηγούν σε επανείσοδο και ΚΤ/ΚΜ.⁶⁹ Οι ΕΤΚ αντανakλούν την έκταση της χωροχρονικής ετερογένειας κατά την επαναπόλωση και συνεισφέ-

ρουν στην αρρυθμιογένεση με το να ενισχύουν την ετερογένεια κατά την επαναπόλωση.⁷⁰ Έχουν καθιερωθεί δύο τεχνικές για την ανίχνευση της παρουσίας ETK. Η φασματική μέθοδος αναλύει με τεχνική Ταχέως Μετασχηματισμού Fourier ενσωματωμένη στο λογισμικό του υπολογιστή τις διακυμάνσεις του T κύματος. Σύμφωνα με την επικρατούσα μεθοδολογία η αποκάλυψη των ETK απαιτεί κλιμακούμενη άσκηση του ασθενή ώστε να αυξηθεί η καρδιακή συχνότητα με ταυτόχρονη εφαρμογή ειδικών ηλεκτροδίων και διαδικασία καταγραφής με υψηλή πιστότητα των ETK σε κλίμακα μV (microvolt). Τυπικά ως παθολογικές ορίζονται οι ETK όταν παρουσιαστούν εναλλαγές ύψους $1.9 \mu\text{V}$ αρχόμενες σε καρδιακή συχνότητα μικρότερη από 110 παλμούς/λεπτό.⁷⁰ Η μέθοδος του Τροποποιημένου Μέσου Όρου Μετακίνησης συσσωρεύει διαχωρίζοντας τις μονές από τις ζυγές ακολουθίες T κυμάτων και δημιουργεί δυο συστοιχίες, την Α και τη Β. Από τον υπολογισμό της μέγιστης απόλυτης διαφοράς μεταξύ των Α και Β προκύπτουν οι ETK. Το πλεονέκτημα της μεθόδου έγκειται στο ότι μπορεί ενσωματωμένη στο κατάλληλο λογισμικό να αναλύσει δεδομένα και από ένα συμβατικό Holter 24ωρου. Τιμές ETK $\geq 53 \mu\text{V}$ μετρημένες κατά τη μέγιστη καρδιακή συχνότητα από Holter 24 ωρου έχουν αναφερθεί ως κριτικό όριο το οποίο προσδιορίζει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ και καρδιαγγειακή θνησιμότητα.⁷¹ Κατά την πρώτη κλινική μελέτη των ETK 83 ασθενείς υποβλήθηκαν κατά τη διάρκεια ΗΦΕ σε κολπική βηματοδότηση προς αποκάλυψη ETK.⁷² Εν συνεχεία εφαρμόστηκε μεθοδολογία άσκησης σε εργομετρικό ποδήλατο για την αποκάλυψη παρουσίας ETK μετά από αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε 290 ασθενείς οι οποίοι είχαν αναφερθεί για ΗΦΕ. Η προγνωστική αξία των ETK ήταν καλύτερη από των ΟΔ από το ΗΚΣ, ενώ ο συνδυασμός των δυο μεθόδων αύξησε ακόμη περισσότερο την τελική προγνωστική ικανότητα.⁷³ Οι προηγούμενες μελέτες έδειξαν επίσης ότι μεταξύ των ασθενών με καρδιακή νόσο και ΚΕΑΚ < 40% οι ETK μπορούσαν όχι μόνον να προσδιορίσουν μια ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου, αλλά επίσης και μια υποομάδα ασθενών χαμηλού κινδύνου οι οποίοι είχαν λίγες πιθανότητες να ωφεληθούν μετά από προφύλαξη με εμφύτευση ΕΑΒΑ⁷⁴ και ότι τα αποτελέσματα της επιλογής ασθενών προς εμφύτευση απινιδωτή που βασίζεται στον αναίμακτο έλεγχο με ETK είναι συγκρίσιμα με αυτά που προκύπτουν μετά εμφυτεύσεις οι οποίες καθοδηγούνται από ΗΦΕ όσον αφορά την πρόβλεψη του κινδύνου για κοιλιακές ταχυαρρυθμίες η ΑΚΘ σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ΣΝ, ΚΕΑΚ < 0,40% και ΜΕΚΤ.⁷⁵ Επιπροσθέτως τα απο-

τελέσματα μελέτης για τις ETK που προκλήθηκαν και μετρήθηκαν μετά πρωτόκολλο άσκησης παρουσίασαν παρόμοιο Σχετικό Κίνδυνο (2,75 έναντι 2,94) με τα αποτελέσματα μελέτης που εξήγαγε τις εναλλαγές επαναπόλωσης από Holter όσον αφορά το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο του καρδιακού θανάτου ή της καρδιακής ανακοπής,⁷⁶ και ότι οι ETK ήταν προγνωστικές για σοβαρά αρρυθμολογικά επεισόδια σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ > 40%.⁷⁷ Επίσης το μέγεθος των ETK που υπολογίστηκε με τη μέθοδο του τροποποιημένου μέσου όρου μετακίνησης του T κύματος από Holter 24 ωρου ήταν επίσης προγνωστικό για ΚΜ ή αρρυθμολογικό θάνατο.^{71,78} Σε αντίθεση με τα θετικά αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, υπήρξαν και ορισμένες άλλες οι οποίες ανέφεραν αρνητικά αποτελέσματα ως προς τη χρησιμότητα των ETK στην εκτίμηση του κινδύνου μελλοντικών αρρυθμιών.⁷⁹⁻⁸¹ Οποσδήποτε για τις ETK ισχύει ότι έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για σοβαρές κοιλιακές ταχυαρρυθμίες και ΑΚΘ.⁸² Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν τις ETK που μετρούνται από Holter ως Τάξης Ι και επιπέδου τεκμηρίωσης Α και τις ETK που μετρούνται Ηλεκτροκαρδιογραφικά μετά πρωτόκολλο άσκησης ως Τάξης Ια και επιπέδου τεκμηρίωσης Α μεθόδους για την αξιολόγηση ασθενών με κοιλιακές αρρυθμίες.⁴⁹

Αυτόνομο νευρικό σύστημα

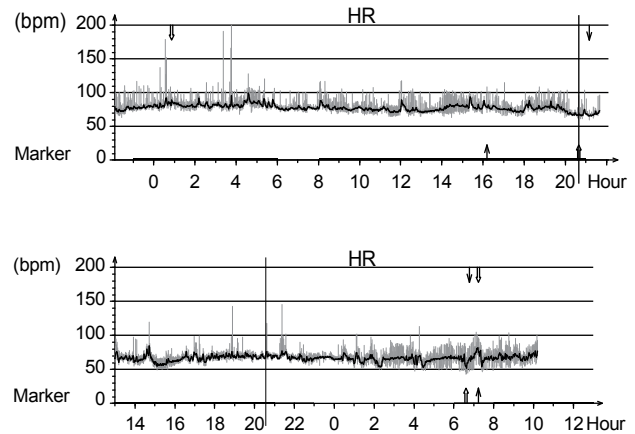
Η μέση Καρδιακή συχνότητα

Ο αυτοματισμός στο φλεβόκομβο δίνει γένεση στον ενδογενή καρδιακό ρυθμό. Πέραν της συμμετοχής του ενδογενούς μηχανισμού η τελική διαμόρφωση της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) ηρεμίας συμβαίνει μετά από συνεπίδραση και του εξωγενούς μηχανισμού ελέγχου της ΚΣ ο οποίος συμπεριλαμβάνει τα 2 σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) (του συμπαθητικού που εκλύει νορεπινεφρίνη επιταχύνοντας την ΚΣ και του παρασυμπαθητικού που εκλύει ακετυλχολίνη δια του πνευμονογαστρικού στο επίπεδο του φλεβόκομβου επιβραδύνοντας την ΚΣ.⁸³ Έτσι η ΚΣ αποτελεί ένα απλό δείκτη που αντανάκλα τις τελικές αλληλεπιδράσεις των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών εξωγενών εκφορτίσεων με την ενδογενή συχνότητα στο επίπεδο του φλεβόκομβου.⁸⁴ Αυτές οι αλληλεπιδράσεις αποδίδονται με τον τύπο: $HR = mXnXHRo$ (HR=καρδιακή συχνότητα, m= επίδραση του συμπαθητικού, n=επίδραση του παρασυμπαθητικού, HRo = ενδογενής συχνότητα

του φλεβόκομβου.⁸⁵ Νόσοι που επηρεάζουν την κατάσταση του καρδιαγγειακού όπως έμφραγμα, μυοκαρδιακή ισχαιμία, και καρδιακή ανεπάρκεια συνεπιφέρουν και αλλαγές στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να αντανακλώνται στην ΚΣ αλλά και σε δείκτες όπως η Μεταβλητότητα Καρδιακής Συχνότητας (Heart Rate Variability,⁸⁶ ο Στροβιλισμός του Καρδιακού Ρυθμού (Heart Rate Turbulence),⁸⁷ η Ευαισθησία Τασεουποδοχέων (Baroreceptor Sensitivity),⁸⁸ και η Ικανότητα Επιβράδυνσης του Καρδιακού Ρυθμού (Deceleration Capacity).⁸⁹ Έχει δείχτει ότι η μέση ΚΣ 24ώρου συσχετίζεται ισχυρά με τους άλλους δείκτες της Μεταβλητότητας της Καρδιακής Συχνότητας (ΜΚΣ) και ότι επίσης η αυξημένη ΚΣ αποτελεί ανεξάρτητο Προγνωστικό Δείκτη ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό καθώς και σε ασθενείς με Ισχαιμική νόσο.^{90,91} Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν 5πλάσια αύξηση στην επίπτωση του ΑΚΘ στην υποομάδα με αυξημένη ΚΣ > 90/λεπτό εν συγκρίσει προς την υποομάδα με συχνότητα <60/λεπτό,⁹² 14,3% θνησιμότητα για τους ασθενείς με ΚΣ >100/λεπτό έναντι 0,6% θνησιμότητα για τους ασθενείς με ΚΣ <60/λεπτό,⁹³ και τετραπλάσιο κίνδυνο για ΑΚΘ στην ομάδα με ΚΣ ηρεμίας >75 παλμούς/λεπτό συγκριτικά ως προς την υποομάδα ασθενών με συχνότητα <60 παλμούς/λεπτό.⁹⁴ Το διαχωριστικό όριο των 70 παλμών/λεπτό προέβλεπε την ολική θνησιμότητα αλλά όχι και τον ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας στην προοπτική εξελισσόμενη μελέτη APRET (Arrhythmia Prevention Trial).⁹⁵ Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται τα διαγράμματα των ΚΣ δύο διαφορετικών ασθενών της APRET και η συσχέτιση με την επιβίωση.

Η Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας (Heart Rate Variability)

Στους υγιείς η διάρκεια των καρδιακών κύκλων παρουσιάζει φυσιολογική μεταβλητότητα η οποία αποδίδεται στη δυναμική ισορροπία συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού κατά την εξωγενή επίδρασή τους επί του φλεβόκομβου. Αντιθέτως στις καρδιαγγειακές παθήσεις το ΑΝΣ είναι επηρεασμένο με αποτέλεσμα να χάνεται αυτή η φυσιολογική μεταβλητότητα. Κυριαρχούσα συμπαθητικοτονία, απώλεια μέρους της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού, είτε και τα δύο, αποτελούν συνέπεια των καρδιαγγειακών νόσων που οδηγούν σε διαταραχή της ισορροπίας του ΑΝΣ η οποία περαιτέρω μπορεί να προδιαθέσει σε κοιλιακές αρρυθμίες και σε αυξημένη θνη-



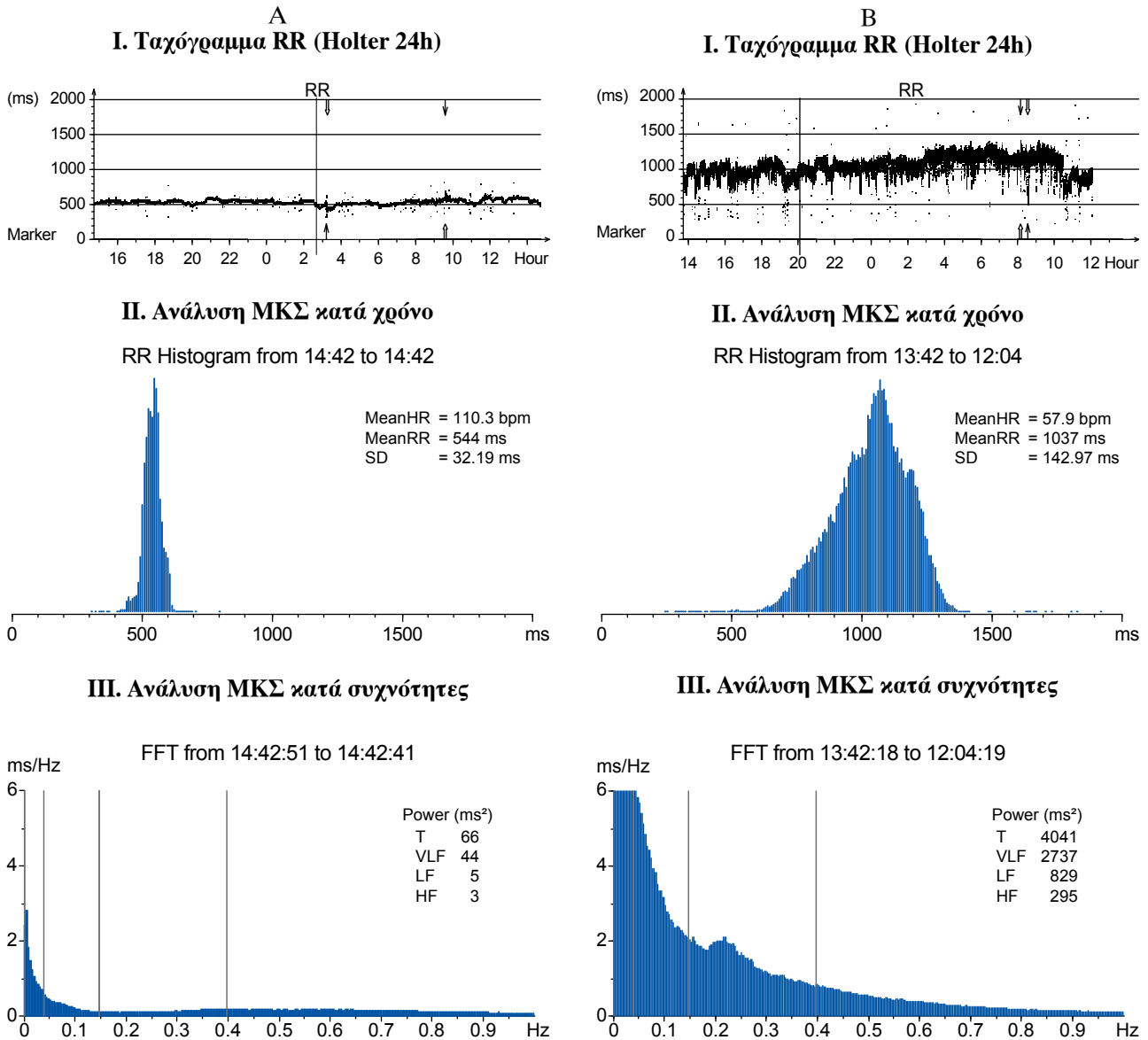
Εικόνα 1. Άνω διάγραμμα: Μέση Καρδιακή Συχνότητα 77 παλμοί/λεπτό από Holter 24 ώρου ασθενούς με ΣΝ 3 αγγείων, NYHA III, KEAK 25%, και SDNN/HRV 60 ms. Κάτω διάγραμμα: Μέση Καρδιακή Συχνότητα 66 παλμοί/λεπτό από Holter 24 ώρου ασθενούς με ΣΝ 2 αγγείων, NYHA II, KEAK 25% και SDNN / HRV 77 ms Κατά το follow up μετά από 14,8 μήνες ο πρώτος ασθενής καταγράφηκε ως νεκρός από έκπτωση αντλίας, ενώ ο δεύτερος ήταν ζωντανός. Αρχείο μελέτης APRET 2011.

σιμότητα.^{84,96-98} Η ΜΚΣ ποσοτικοποιώντας το εύρος αυτής της μεταβλητότητας αντανακλά την κατάσταση του ΑΝΣ. Το καρδιακό σήμα από Holter 24ώρου μπορεί να θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύει μια συνεχή χρονοσειρά η οποία διαμορφώνεται από τους εν σειρά καρδιακούς παλμούς στο χρόνο. Αυτή η χρονοσειρά μπορεί να αναλυθεί με ειδικές μεθόδους, ώστε να εξαχθεί η εμπειροχόμηνη προγνωστική πληροφορία. Οι κλασσικές μέθοδοι ανάλυσης ΜΚΣ είναι Α) η ανάλυση των καρδιακών χρονοσειρών στη διάσταση του χρόνου (εικόνα 2 ΑII και 2 ΒII)^{86,99} και Β) η φασματική ανάλυση των εμπειροχόμενων συχνοτήτων του σήματος (εικόνα 2 ΑIII και 2 ΒIII).^{86,100} Επιπλέον μπορεί να χρησιμοποιηθούν η κατά προσέγγιση εντροπία,¹⁰¹ η αποτασιοποιημένη ανάλυση της μεταβλητότητας,¹⁰²⁻¹⁰⁵ η μεικτή μέθοδος ανάλυσης κατανομής εμπειροχόμενων συχνοτήτων στη διάσταση του χρόνου με ανάλυση κυματιδίων πολλαπλού διαχωρισμού.^{106,107} Οι προδιαγραφές των καταγραφών του σήματος και των αναλύσεων έχουν τεθεί από την ομάδα εργασίας μελέτης της ΜΚΣ.⁸⁶

Μέθοδοι ανάλυσης της ΜΚΣ

Ανάλυση ΜΚΣ στο χρόνο (time domain)

Ο υπολογισμός της μεταβλητότητας των καρδιακών χρονοσειρών στις πρώτες μελέτες έγινε με απλές μεθόδους της περιγραφικής στατιστικής. Υπολογίστη-



Εικόνα 2. Ανάλυση MKΣ συγκριτικά δύο ασθενών με διαφορετική πρόγνωση και επιβίωση. Ο ασθενής των εικόνων της κολώνας A (άντρας 55 ετών που νοσηλευόταν εντός της μονάδας με OEM- ίδιος με τις εικόνες 3,4) παρουσιάζει ιδιαίτερος μειωμένη MKΣ εν συγκρίσει προς τον ασθενή της κολώνας B. Παρατηρώντας το ταχόγραμμα (A I) της κατανομής RR διαστημάτων στο 24 ωρο, η μέση τιμή RR είναι περί τα 544 msec που αντιστοιχεί σε ιδιαίτερος υψηλή μέση ΚΣ 110 παλμούς/λεπτό. Παρατηρείται ελάχιστη διακύμανση (variability) των διαστημάτων RR. Αναλύοντας τη MKΣ κατά χρόνο (A II) εξάγεται ιδιαίτερος ελαττωμένο SDNN=32 msec. Ανάλυση MKΣ κατά συχνότητες (A III) δίνει ιδιαίτερος ελαττωμένες όλες τις υποκατηγορίες των συχνοτήτων. Ο ασθενής κατέληξε από ηλεκτρική θύελλα εντός της μονάδας. Στην Κολώνα B ανάλυση 43 χρονού ασθενούς με παλαιότερο STEMI και PTCA (1 αγγείο), KEAK 30%, NYHA II ο οποίος ζει και κατά το follow up δεν καταγράφονται ταχυαρρυθμίες. Ταχόγραμμα (B I): μέση τιμή RR=1037 msec, μέση ΚΣ=57 bpm. Ανάλυση MKΣ κατά χρόνο (B II) SDNN=142 Ανάλυση MKΣ κατά συχνότητες (B III) δίνει ικανοποιητικές τιμές συχνοτήτων. Αρχείο μελέτης APRET 2011.

και στατιστικοί δείκτες στο χρόνο οι οποίοι προκύπτουν είτε από άμεσες μετρήσεις των διαστημάτων RR και τα αποτελέσματα αυτών εκφράζονται με μονάδες χρόνου (msec) είτε δείκτες μετρήσεων που εξάγονται από τις διαφορές μεταξύ RR διαστημάτων και

τα αποτελέσματα αυτών αναφέρονται ως ποσοστό.^{86,99}

1. SDNN: standard deviation of the normal to normal RR interval. Σταθερή απόκλιση όλων των μεσοδιαστημάτων NN των φυσιολογικών καρδιακών κύκλων κατά τη διάρκεια 24 ώρου. (Μονάδες σε msec).

$$SDNN = \sqrt{\sum_i^N \left(NN_i - \overline{NN} \right)^2} = 1 \frac{1}{N}$$

N= ο αριθμός των RR διαστημάτων τα οποία συμπεριλαμβάνονται εντός του αθροίσματος των RR NNi= φυσιολογικό RR διάστημα NN = η μέση τιμή όλων των φυσιολογικών RR διαστημάτων.

Αποτελεί τον απλούστερο δείκτη ο οποίος αντιπροσωπεύει τη συνολική MKΣ των διαστημάτων NN για όλη τη διάρκεια του σήματος και αντανάκλα και μακροχρόνιες επιδράσεις όπως αυτές των κικκαδιανών ρυθμών επί των χρονοσειρών στο 24ωρο. Τα αποτελέσματα της μεταβλητότητας αποδίδονται σε μονάδες χρόνου (msec). (Εικόνα 2 ΑII και 2 ΒII).

2. SDANN index: Standard deviation of 5-minute average NN intervals. Σταθερά απόκλιση της μέσης τιμής των φυσιολογικών NN διαστημάτων κάθε 5λεπτου της 24ωρης καταγραφής. (Μονάδες σε msec).

3. SDNN index: Mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5-minute segments in 24 hours. Μέση τιμή της σταθεράς απόκλισης όλων των ανά 5λεπτο φυσιολογικών NN διαστημάτων μιάς 24ωρης καταγραφής. (Μονάδες σε msec).

4. RMSSD: Square root of the mean of the squares of successive NN interval differences. Τετραγωνική ρίζα του μέσου αθροίσματος των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ διαδοχικών NN διαστημάτων μίας 24ωρης καταγραφής. (Μονάδες σε msec).

5. PNN50: The percentage of intervals longer than 50 msec from the preceding interval. Το ποσοστό των NN που διαφέρουν πάνω από 50 msec από το αμέσως προηγούμενο διάστημα NN σε μια 24ωρη καταγραφή. (Μονάδες σε ποσοστό %).

Οι δύο τελευταίοι δείκτες επειδή εξάγονται από μετρήσεις διαδοχικών NN θεωρείται ότι ποσοτικοποιούν τις επιδράσεις του παρασυμπαθητικού επί του φλεβοκόμβου. Έτσι ο RMSSD και ο PNN50 συσχετίζονται ισχυρά και με τις Υψηλές Συχνότητες (HF) του σήματος που προκύπτουν από τη φασματική ανάλυση του σήματος.¹⁰⁸ Αλλαγές στη διάρκεια NN από τον ένα καρδιακό κύκλο προς τον επόμενο καρδιακό κύκλο μπορούν να προκύψουν μόνο μετά από την ταχεία επίδραση του πνευμονογαστρικού του οποίου η δράση επί του φλεβοκόμβου εκδηλώνεται εντός 400 msec. Αντιθέτως η επίδραση μετά ερεθισμό του συμπαθητικού εκδηλώνεται επί της καρδιακής συχνότητας με καθυστέρηση 5 sec και εγκαθιστά τη μέγιστη απάντηση εντός 20-30 sec.¹⁰⁹

Φασματοσκοπική ανάλυση συχνοτήτων της MKΣ (frequency domain)

Φασματικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται στην ανάλυση της MKΣ από ετών.¹¹⁰ Υπολογίζουν το πώς ή ισχύς του καρδιακού σήματος κατανέμεται σε συνάρτηση προς τα διαφορετικά τμήματα των συχνοτήτων. Ανεξαρτήτως της μεθόδου που θα εφαρμοστεί μόνον μια κατά προσέγγιση εκτίμηση της πραγματικής φασματικής πυκνότητας του σήματος μπορεί να επιτευχθεί. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρέως είναι ο ταχύς μετασχηματισμός Fourier. Σύμφωνα με τη μέθοδο το ΗΚΓκο σήμα διασπάται στις εμπειροχόμενες συχνότητες. Αυτές οι εμπειροχόμενες συχνότητες του ΗΚΓτος εν συνεχεία μετασχηματίζονται έτσι ώστε από ένα σήμα το οποίο αναπτύσσεται στη διάσταση του χρόνου περνάμε σε μια φασματική αναπαράσταση της χρονοσειράς στην οποία το ΗΚΓκο σήμα μπορεί να επανερμηνευτεί ως το άθροισμα των πολλαπλών (ημιτονοειδών) κυμάτων γνωστής ισχύος και συχνότητας. Εν συνεχεία τα δυναμικά των συστατικών κυμάτων μπορούν να απεικονιστούν ώστε να αποδοθεί το φάσμα σχεδιάζοντας την ισχύ (σε msec²) έναντι της συχνότητας (Εικόνα 2 ΑIII, 2 ΒIII).¹¹¹ Στο φάσμα που προκύπτει από την ανάλυση του ΗΚΓκου σήματος έχουν προσδιοριστεί οι παρακάτω κατηγορίες συχνοτήτων:

HF: 0,15 Hz – 0,4 Hz (High Frequencies = Υψηλές Συχνότητες)

Περιγράφουν κυκλικές διακυμάνσεις του σήματος περιοδικότητας (T=1/f) 6.6 sec -2.5 sec (High Frequency=HF: 0.15-0.40 Hz) που οφείλονται στις εκφορτίσεις του πνευμονογαστρικού επί του φλεβοκόμβου και αντανάκλουν τις επιδράσεις της αναπνευστικής λειτουργίας επί του καρδιακού κύκλου.^{110,112} Χειρισμοί όπως χορήγηση ατροπίνης και βαγοτομή έχουν ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση τους.^{110,112,113} Έχουν προταθεί ως ένας μη επεμβατικός δείκτης ποσοτικοποίησης της προς την περιφέρεια αγόμενης δραστηριότητας του πνευμονογαστρικού και αυτό επιβεβαιώνεται με ακρίβεια τόσο από τις πειραματικές όσο και από τις κλινικές μελέτες.¹¹¹

LF: 0,04 Hz - 0,15 Hz (Low Frequencies = Χαμηλές Συχνότητες)

Περιγράφουν κυκλικές διακυμάνσεις του σήματος με περιοδικότητα μεταξύ 25 sec – 6,6 sec (Low Frequencies =LF: 0.04-0.15 Hz) οι οποίες διαμεσο-

λαβούνται από αμφότερα το παρασυμπαθητικό και το συμπαθητικό σκέλη του ΑΝΣ. Φαίνεται ότι σχετίζονται με το έλεγχο της καρδιάς από το συμπαθητικό. Σε απεγκεφαλισμένες γάτες βρέθηκε ότι οι LF συσχετίζονται θετικά με μεταβολές στη δραστηριότητα των θωρακικών προαγγλιακών συμπαθητικών νευρών¹¹⁴ και με μεταβολές στη δραστηριότητα της συμπαθητικής μυϊκής νευρώσεως σε ανθρώπους.¹¹⁵ Σε συμπαθητικοτονία πυροδοτούμενη από διαφορετικά ερεθίσματα όπως υπόταση, παροδική πειραματική απόφραξη στεφανιαίων για επαγωγή ισχαιμίας και φυσική άσκηση οι LF αυξάνουν.^{113,116} Παρ' όλου που οι LF μπορούν να θεωρηθούν ως ένας δείκτης που ποσοτικοποιεί τον έλεγχο του καρδιαγγειακού από το συμπαθητικό σκέλος του ΑΝΣ¹¹⁷, τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι και τα 2 σκέλη του ΑΝΣ επιδρούν στη διαμόρφωση των LF. Η παρασυμπαθητική δραστηριότητα επίσης μπορεί να προκαλέσει διακυμάνσεις του φάσματος των LF, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι η μείωση των παρασυμπαθητικών ώσεων μπορεί επίσης να έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του μεγέθους των LF.¹⁰⁹ Έχει προταθεί να εξετάζεται η σχέση LH/HF ως ένας δείκτης που μπορεί να αποδώσει τη δυναμική ισορροπία συμπαθητικού προς παρασυμπαθητικό σκέλος του ΑΝΣ.¹¹³ Παρ' όλου που ο συγκεκριμένος δείκτης χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα η ερμηνεία των συσχετίσεων που μπορεί να αντανακλώνται από τον απλό αυτόν δείκτη έχει αμφισβητηθεί.¹¹⁸

VLF: 0.0033-0.04 Hz (Very Low frequencies = Πολύ Χαμηλές Συχνότητες)

Περίπου 12% της συνολικής ισχύος του σήματος προκύπτει από διακυμάνσεις στις αλληλουχίες των διαστημάτων RR οι οποίες παρουσιάζουν περιοδικότητα η οποία κυμαίνεται μεταξύ 20 sec-5 min (VLF: 0.0033-0.04 Hz). Ο ακριβής φυσιολογικός μηχανισμός που δημιουργεί αυτές τις διακυμάνσεις δεν είναι απολύτως γνωστός. Όπως όμως και άλλες συχνότητες του καρδιακού σήματος οι VLF καταργούνται μετά από έγχυση ατροπίνης. Αυτό οδηγεί στην ερμηνεία ότι οι VLF δημιουργούνται δια μέσου παρασυμπαθητικών φυγόκεντρων κλάδων.^{119,120} Τουλάχιστον μέρος αυτών αντανακλά τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης -αλδοστερόνης-αγγειοτασίνης.¹²¹ Έχει υποστηριχθεί ότι στη δημιουργία τους συμμετέχουν θερμορρυθμιστικοί και αγγειοκινητικοί μηχανισμοί.¹²² Η άσκηση μπορεί να επηρεάσει τις VLF¹²³ και επίσης ανευρίσκονται αυξημένες στις διαταραχές άπνοιας κατά τον ύπνο.¹²⁴

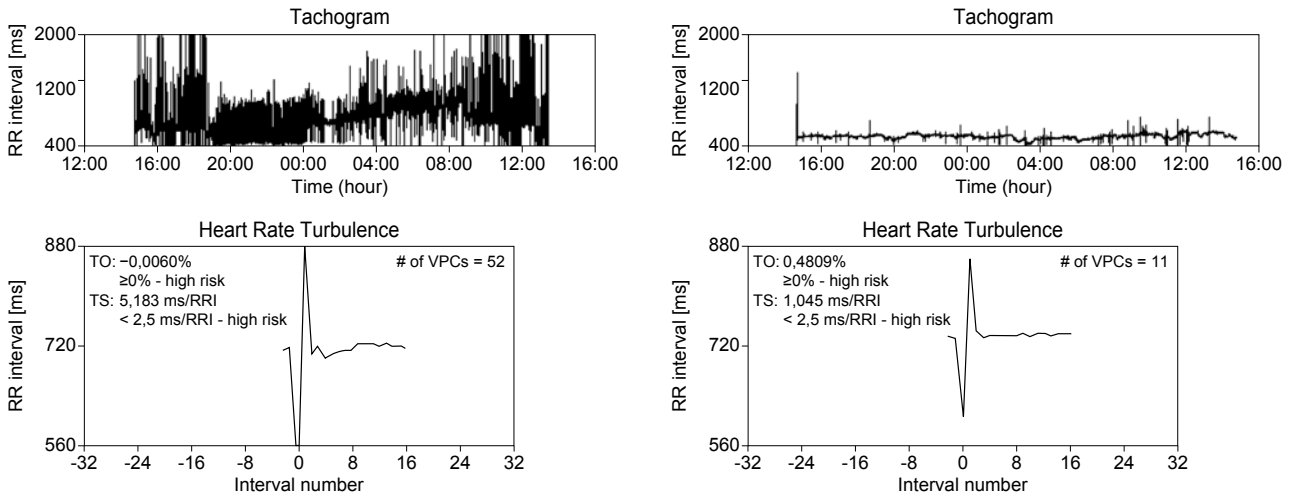
ULF<0,0033 Hz (Ultra Low Frequencies = Συχνότητες ιδιαίτερως χαμηλές)

Αποτελούν την περιοχή των μικρότερων συχνοτήτων στο φάσμα ανάλυσης του 24ωρου σήματος RR το οποίο μπορεί να εντοπίσει και να ποσοτικοποιήσει διακυμάνσεις των RR διαστημάτων περιοδικότητας από 5 min - 24hours. Για τους υποκείμενους μηχανισμούς δημιουργίας αυτών των διακυμάνσεων δεν έχουμε απτές ερμηνείες αλλά η μεγάλη τους περιοδικότητα μπορεί να μας επιτρέψει να υποθέσουμε ότι διαμεσολαβούνται από μηχανισμούς που αντανακλούν τη μακροχρόνια κατάσταση ισορροπίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος αλλά και κυρκαδιανού τύπου νευροορμονική δραστηριότητα. Η ελάττωση αυτής της περιοχής συχνοτήτων κλινικά έχει αποδειχθεί ότι είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης στις καρδιαγγειακές παθήσεις.¹⁰⁰ Επίσης αυτές οι συχνότητες συσχετίζονται ισχυρά με το δείκτη SDANN.¹²⁵

Η ΜΚΣ επηρεάζεται σε πολλές κλινικές καταστάσεις όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος. Βρέθηκε ότι η ελάττωση της ΜΚΣ συσχετίζεται με αύξηση της θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.^{99,100} Στην εποχή των σύγχρονων θεραπειών, οι b blockers οι οποίοι τροποποιούν τη δράση του συμπαθητικού επί της καρδιάς, μεταβάλλουν και τα αποτελέσματα της ανάλυσης ΜΚΣ. Για αυτό το λόγο η προγνωστική αξία σε ασθενείς που θεραπεύονται με b blockers έχει τεθεί υπό ερώτημα.³¹ Η μέτρηση της ΜΚΣ εντούτοις αποτελεί ένα εδραιωμένο εργαλείο στη σταδιοποίηση κινδύνου των μετεμφραγματικών ασθενών. Κατά την πρώτη θεμελιώδη μελέτη σε τέτοιους ασθενείς η υποομάδα με SDNN < 50 msec παρουσίαζε 5.3 Σχετικό Κίνδυνο για θνησιμότητα από ότι η υποομάδα αυτών που διατηρούσαν ικανοποιητική τιμή SDNN > 100 msec.⁹⁹ Ανάλογα αποτελέσματα αποδείχθηκαν και για το διαχωριστικό όριο SDNN < 70 msec.^{88,126} Με ανάλυση κυματιδίων πολλαπλού διαχωρισμού στο πεδίο χρόνου-συχνοτήτων μπορεί να διερευνηθεί η δυναμική φύση των αλλαγών της ΜΚΣ^{127,128} ενώ μπορεί να ανιχνευθούν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΑΚΘ μεταξύ των μετεμφραγματικών με καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁰⁷

Ο στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού (Heart rate turbulence)

Οι πρώιμες κοιλιακές εκτακτοσυστολές στους υγιείς ακολουθούνται από μια φυσιολογική διφασική απάντηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Δηλαδή την κάθαρση εκτακτοσυστολή ακολουθεί μια βραχεία περίοδος επιτάχυνσης την οποία διαδέχεται μια περίοδος



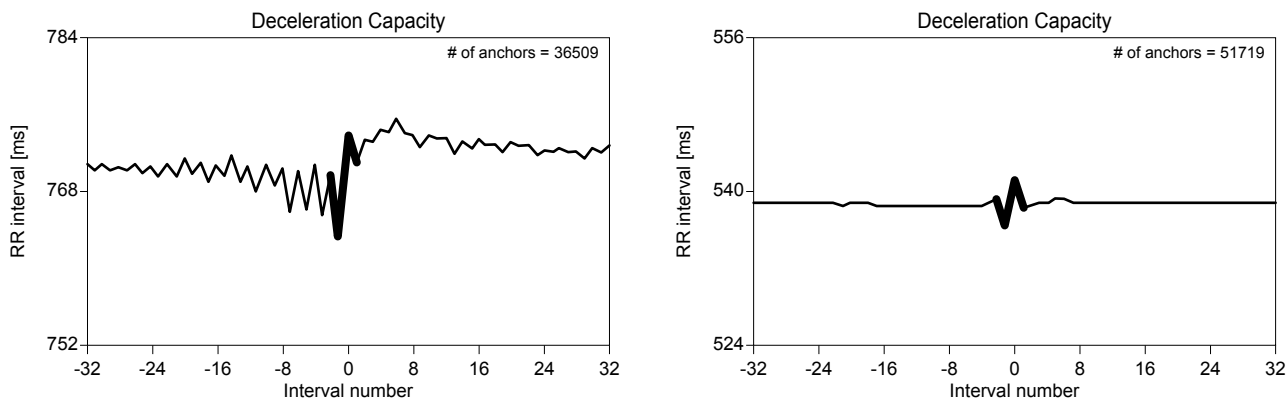
Εικόνα 3. Επάνω τα ταχογράμματα και κάτω τα στροβιλογράμματα δύο διαφορετικών ασθενών. Αριστερά μετεμφραγματικού ασθενούς με ΚΕ 35% δίχως αρρυθμίες στο follow up. Παρατηρήστε το δεξί ταχογράμμα το οποίο δεν παρουσιάζει καμία μεταβλητότητα, ενώ επίσης έχει απολεσθεί και ο στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού με τιμές $TO=0,480$ και $TS=1,045$. Πρόκειται για τον ίδιο ασθενή των εικόνων 2 και 4, ο οποίος υπέστη ηλεκτρική θύελλα και τελικά απεβίωσε. Αρχείο μελέτης APRET 2011.

επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού. Το φαινόμενο ολοκληρώνεται διά μέσου αντανακλαστικών τασεο-υποδοχέων του ΑΝΣ. Όταν το ΑΝΣ λειτουργεί φυσιολογικά όπως σε υγιείς, τότε ο Στροβιλισμός του Καρδιακού Ρυθμού (ΣΚΡ) είναι παρών και μπορεί να ποσοτικοποιηθεί. Αντιθέτως όταν το ΑΝΣ είναι επηρεασμένο όπως σε μετεμφραγματικούς ασθενείς τότε ο στροβιλισμός ελαττώνεται ή ακόμη και χάνεται. Ο ΣΚΡ θεωρείται ως ένας δείκτης ο οποίος ποσοτικοποιεί κατά κύριο λόγο την αντανακλαστική παρασυμπαθητική δραστηριότητα.^{129,130} Καθώς τα αντανακλαστικά τα οποία εκλύονται δια του παρασυμπαθητικού έχουν καρδιοπροστατευτική δράση, ο ελαττωμένος ΣΚΡ μπορεί να υποδεικνύει, την αδυναμία του πνευμονογαστρικού να επιτύχει τέτοια θετική επίδραση.^{130,131} Η μέθοδος περιγράφηκε το 1999.¹³² Οι δυο φάσεις του στροβιλισμού υπολογίζονται από δυο παραμέτρους: Έναρξη Στροβιλισμού (Turbulence Onset) και Κλίση Στροβιλισμού (Turbulence Slope). Μια δυναμική απεικόνιση του φαινομένου και εκτεταμένες αναφορές προσφέρεται στη διεύθυνση της ιστοσελίδας www.h-r-t.com. Ο ΣΚΡ συσχετίζεται σημαντικά με το αντανακλαστικό των τασεουποδοχέων και θεωρείται ότι δημιουργείται από απάντηση του ΑΝΣ σε διαταραχές της αρτηριακής πίεσης που ακολουθούν μετά από μια κοιλιακή εκτακτοσυστολή¹³⁰ και μπορεί να μετρηθεί από Holter.¹³³ Ως περιορισμός προκύπτει ότι η ανάλυση του προϋποθέτει την ύπαρξη επαρκούς αριθμού εκτακτοσυστολών στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ανάλυσης. Ο αμβλυμμένος ΣΚΡ έχει αποδειχτεί ισχυρός προγνωστικός δείκτης

θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και στατιστικά ανεξάρτητος από άλλους γνωστούς και αποδεκτούς προγνωστικούς δείκτες.^{132,134,135} Η μειωμένη κλίση στροβιλισμού επίσης προβλέπει ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς και στην υποομάδα ασθενών με διατηρημένη συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και $ΚΕΑΚ>35\%$.⁵⁶

Η ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (Deceleration Capacity)

Η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας επιτυγχάνεται δια της δράσης του πνευμονογαστρικού επί του φλεβόκομβου. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι το παρασυμπαθητικό ασκεί προστατευτική επίδραση επί της καρδιάς όσον αφορά την έκλυση κακοήθων ταχυαρρυθμιών.¹³⁶ Η Ικανότητα Επιβράδυνσης του Καρδιακού Ρυθμού (ΙΕΚΡ) υπολογίζεται από χρονοσειρές των RR διαστημάτων από ένα Holter 24ωρου.⁸⁹ Θεωρείται ότι η μέθοδος ΙΕΚΡ μπορεί να εξάγει μετά κατάλληλη επεξεργασία των χρονοσειρών των καρδιακών παλμών πληροφορία σχετική με τις επιδράσεις του παρασυμπαθητικού επί του φλεβόκομβου.⁸⁹ Η επηρεασμένη ΙΕΚΡ αποδείχτηκε ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς.⁸⁹ Επίσης ο δείκτης διατηρούσε την προγνωστική του αξία και σε ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία και $ΚΕΑΚ>35\%$.¹³⁷ Συνδυασμένοι οι δυο δείκτες ΣΚΡ και ΙΕΚΡ εντόπισαν μια υποομάδα ασθενών με σοβαρή έκπτωση της λειτουργίας του ΑΝΣ (severe autonomic failure) μεταξύ των μετεμ



Εικόνα 4. Αριστερά το Επιβραδυνόγραμμα ενός ασθενούς χαμηλού κινδύνου δίχως κοιλιακές ταχυαρρυθμίες και δεξιά ενός ασθενούς υψηλού κινδύνου ο οποίος και απεβίωσε (επίσης στις εικόνες 2 και 3. Τιμές για τον επιβιώσαντα ασθενή, DC= 4,010 msec, AC=-6,897 msec. Τιμές για τον αποβιώσαντα, DC= 1,346 msec AC=-1,461 msec. Αρχείο μελέτης APRET 2011.

φραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ >30% οι οποίοι παρουσίαζαν υψηλό κίνδυνο για θνησιμότητα.¹³⁸ Ειδικά ο υποπληθυσμός των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν επηρεασμένο ΣΚΡ και ΙΕΚΡ και ταυτοποιήθηκαν ως ασθενείς με σοβαρή δυσαντονομία, παρουσίασε αυξημένη θνησιμότητα (38,6% έναντι 6,1%, $p < 0.001$), κατά τη διάρκεια 5ετούς περιόδου παρακολούθησης, εν συγκρίσει με τους ασθενείς στους οποίους οι δείκτες ήταν φυσιολογικοί.¹³⁹

Η Διεγερσιμότητα δια μέσου Ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης

Η επούλωση του εμφράγματος καταλείπει σκάρα. Η ινωτική περιοχή αποτελεί το ανατομικό υπόστρωμα για την εισαγωγή και διατήρηση μηχανισμού συνεχούς επανεισόδου του ηλεκτρικού ερεθίσματος που μπορεί να εγκαταστήσει επικίνδυνη ΚΤ. Η Προγραμματισμένη Κοιλιακή Διέγερση αξιολογεί την πιθανότητα πυροδότησης αρρυθμίας σε συνθήκες εργαστηρίου.¹⁴⁰ Η απόδοση και το αποτέλεσμα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης ποικίλει ουσιαδώς αναλόγως του πρωτοκόλλου πρόκλησης (αριθμός και βαθμός προωμότητας των εφαρμοζόμενων διεγέρσεων), του σημείου εφαρμογής του ερεθίσματος, της υποκείμενης σοβαρότητας της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και/ή της παρουσίας των άλλων προαναφερθέντων μη επεμβατικών δεικτών παθολογικού υποστρώματος ή της φάσης επαναπόλωσης.^{82,140} Η αξία του ΗΦΕ στη διαστρωμάτωση κινδύνου έχει τεκμηριωθεί από αρκετές μελέτες.¹⁴¹⁻¹⁴³ Ο ΗΦΕ χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς στην επιλογή των κατάλληλων ασθενών για εμφύτευση ΕΑΒΑ στις μελέτες MADIT I και MUSTT,^{8,9} ενώ αντίθε-

τα μια υποανάλυση της μελέτης MADIT II ανακοινώσε ότι ο ΗΦΕ μπορεί μεν να προβλέψει τις κοιλιακές ταχυκαρδίες αλλά όμως όχι και την κοιλιακή μαρμαρυγή.¹⁴⁴ Ως αποτέλεσμα αυτής της αναφοράς, η αξία του ΗΦΕ στη διαστρωμάτωση κινδύνου των μετεμφραγματικών ασθενών ετέθη υπό μερική αμφισβήτηση. Ανεξάρτητα από αυτό, η μέθοδος αποτελεί ισχυρό προγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση ασθενών υψηλού αρρυθμιολογικού κινδύνου και αυτό επιβεβαιώνεται και από πρόσφατες μελέτες.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

Μελλοντικές τάσεις

Πρωτοποριακή έρευνα βρίσκεται σε συνεχή εξέλιξη στο πεδίο των σύνθετων καρδιο-αναπνευστικών και εγκεφαλικών βιο-σημάτων. Ανοικτές βάσεις δεδομένων και προγράμματα τα οποία προσφέρονται προς χρήση θα διευκολύνουν τη διεθνή διεπιστημονική έρευνα. Τέτοιες σημαντικές ηλεκτρονικές σελίδες και ομάδες εργασίας αποτελούν οι:

1. Physionet with MIT-BIH Arrhythmia Database at: www.physionet.org
 2. The Working Group of Biological Signal Analyses of TUM at: www.h-r-t.org
 3. The Academic Working Group of Eberhard-Karls-Universität Tübingen at: www.thebiosignals.com
 4. The Working Group of Escardio in e-cardiology at: www.escardio.org/communities/Working-Groups/e-cardiology
 5. The International Scientific Conference Computing in Cardiology at: www.cinc.org
 6. The International Society of Holter and Non-invasive Electrocardiology at: www.ishne.org
- Η ανάπτυξη της τεχνολογίας οδηγεί στο να εν-

σωματωθούν κυριολεκτικά όλοι αυτοί οι αναίμακτοι δείκτες στο πρόγραμμα των Holter έτσι ώστε με μια 24ωρη καταγραφή να συλλέγεται τεράστιος όγκος προγνωστικής πληροφορίας και να απλοποιείται η διαδικασία της σταδιοποίησης των ασθενών. Καθώς το αρρυθμολογικό υπόστρωμα αποτελεί μια δυναμική κατάσταση η οποία συνεχώς αλλάζει και εξελίσσεται θα χρειαστεί να απαντηθεί ποιάς ακριβώς είναι ο βέλτιστος χρόνος μετά το έμφραγμα για την εφαρμογή της κάθε τεχνικής. Ανεξαρτήτως του είδους τεχνικής που θα εφαρμοστεί, οι μη επεμβατικές μέθοδοι διαστρωμάτωσης κινδύνου οφείλουν να υποβληθούν σε τυχατοποιημένες τελικές μελέτες οι οποίες μένει να καταδείξουν ότι οι ασθενείς οι οποίοι ανιχνεύτηκαν ως υψηλού κινδύνου, πράγματι ωφελήθηκαν από την έγκαιρη εμφύτευση απινιδωτή.¹⁴⁸ Η σταδιοποίηση κινδύνου για ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς τα επόμενα χρόνια αναμένεται να επεκταθεί στους ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας και υψηλό κλάσμα.^{14,149} Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι ο συνολικός τρέχων κίνδυνος για ΑΚΘ είναι <1% ανά έτος όσον αφορά τη συγκεκριμένη ευρεία ομάδα ασθενών, οι κλινικές μελέτες οι οποίες θα σχεδιαστούν σε αυτό το πεδίο, θα χρειαστεί να συμπεριλάβουν τουλάχιστο δεκαπλάσιο έως και εικοσπλάσιο αριθμό συμμετεχόντων εν συγκρίσει με τους ασθενείς οι οποίοι συμπεριλήφθησαν στις προηγούμενες μελέτες ώστε να καταστεί εφικτό να ταυτοποιηθεί ο μικρός υποπληθυσμός ασθενών οι οποίοι θα έχουν και επαρκή κίνδυνο ώστε να τεθεί η ένδειξη για εμφύτευση ΕΑΒΑ. Πρακτικά αυτό μεταφράζεται σε διαστρωμάτωση κινδύνου για πάνω από 10.000-20.000 συμμετέχοντες ανά μελέτη. Τέτοιο μέγεθος δείγματος θέτει σοβαρό οικονομικό περιορισμό προς επίλυση πριν οργανωθούν τέτοιες μελέτες.¹⁴⁹ Η σύγχρονη τάση όσον αφορά τους μη επεμβατικούς δείκτες κατευθύνεται προς την αναζήτηση ενός προγνωστικού score το οποίο θα αθροίζει δείκτες οι οποίοι αντανακλώντας διαφορετικούς μηχανισμούς και παραμέτρους ηλεκτρικής αστάθειας (όπως ανατομικό υπόστρωμα, δυσαυτονομία, παράταση επαναπόλωσης, προκλησιμότητα) υπόσχεται και μεγαλύτερη ακρίβεια στην πρόγνωση των κακοήθων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών. Σε αυτήν την κατεύθυνση κινήθηκαν οι μελέτες REFINE, MUSIC και CHARISMA οι οποίες ανέπτυξαν πολυπαραγοντικά scores βελτιώνοντας την προγνωστική δυνατότητα των επιμέρους δεικτών.¹⁵⁰ Στην ίδια ακριβώς κατεύθυνση έχει κινηθεί τα τελευταία 6 χρόνια και η προοπτική μελέτη APRET (Arrhythmia Prevention Trial) η οποία αξιολογεί κλινικά τους δείκτες που προαναφέρθηκαν και η οποία διεξάγεται στην Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

και το Ομώνυμο Ηλεκτροφυσιολογικό Εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο και τα αποτελέσματα με την ολοκλήρωσή τους αναμένεται να διαμορφώσουν, το αντίστοιχο προγνωστικό score.

Βιβλιογραφία

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In Braunwald's Heart Disease. 7th ed. Philadelphia Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p 866.
2. Goldberger JJ. Evidence-based analysis of risk factors for sudden cardiac death. Heart Rhythm. 2009; 6: S2-7.
3. Huikuri HV, Mäkitallio TH, Raatikainen MJ, Perkiömäki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. Circulation. 2003; 108: 110-115.
4. Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death. Implications for the interpretation of clinical trials. Circulation. 1996; 93: 519-524.
5. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. Europace. 2002; 4: 3-18.
6. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. Ann Intern Med. 1993; 119: 1187-1197.
7. Yap YG, Duong T, Bland M, et al. Temporal trends on the risk of arrhythmic vs. non-arrhythmic deaths in high-risk patients after myocardial infarction: a combined analysis from multicentre trials. Eur Heart J. 2005; 26: 1385-1393.
8. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. N Engl J Med. 1996; 335: 1933-1940.
9. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 1999; 341: 1882-1890.
10. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002; 346: 877-883.
11. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008; 51: e1-62.
12. Moss AJ. MADIT-II and its implications. Eur Heart J. 2003; 24: 16-18.
13. Al-Khatib SM, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II. Ann Intern Med. 2005; 142: 593-600.
14. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Archontakis S, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy activation for high risk patients with relatively well preserved left ventricular ejection

- fraction. Does it really work? Article in Press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.005>.
15. Myerburg RJ. Sudden cardiac death: exploring the limits of our knowledge. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12: 369-381.
 16. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1179-1199.
 17. Gatzoulis KA, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice. Part I: malignant ventricular arrhythmias. *Hellenic J Cardiol.* 2011; 52: 525-535.
 18. Gatzoulis KA, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice. Part II: potentially malignant and benign ventricular arrhythmias. *Hellenic J Cardiol.* 2012; 53: 217-233.
 19. Stevenson WG, Khan H, Sager P, et al. Identification of re-entry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. *Circulation.* 1993; 88: 1647-1670.
 20. Struthers AD. Pathophysiology of heart failure following myocardial infarction. *Heart.* 2005; 91 Suppl 2: ii14-6; discussion ii31, ii43-48.
 21. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation.* 1984; 69: 790-800.
 22. Eckardt L, Haverkamp W, Johna R, et al. Arrhythmias in heart failure: current concepts of mechanisms and therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000; 11: 106-117.
 23. de Groot JR, Schumacher CA, Verkerk AO, Baartscheer A, Fiolet JW, Coronel R. Intrinsic heterogeneity in repolarization is increased in isolated failing rabbit cardiomyocytes during simulated ischemia. *Cardiovasc Res.* 2003; 59: 705-714.
 24. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation.* 1998; 98: 2334-2351.
 25. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Marmarelis I, et al. Effect of transient myocardial ischemia on qt interval dispersion among patients with unstable angina. *Hospital Chronicles* 2012; 7: 96-101.
 26. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989; 117: 151-159.
 27. Arsenos P, Trikas A, Gatzoulis K, Stefanadis C. Risk stratification for sudden cardiac death in heart failure. *Heart Failure.* 2006; 2: 99-119.
 28. Priori S, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001; 22: 1374-1450
 29. Bailey JJ, Berson AS, Handelsman H, Hodges M. Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1902-1911.
 30. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation.* 1984; 69: 250-258.
 31. Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 652-658.
 32. Lev M, Unger PN, Rosen KM, Bharati S. The anatomic substrate of complete left bundle branch block. *Circulation.* 1974; 50: 479-486.
 33. Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT, Saporito M, Fisher LD. Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 73-80.
 34. Centers for Medicare and Medicaid Services. National coverage determination on implantable defibrillators: <http://www.cms.hhs.gov/coverage/download/id39-5.pdf>
 35. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W, et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation.* 2004; 110: 766-769.
 36. Gatzoulis K. Late Potentials in Heart Diseases. Toutouzas P, Stefanadis C, Boudoulas C. Parisianos editions, Athens 2001. pp.1063-1073.
 37. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: a statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17: 999-1006.
 38. Gatzoulis KA, Carlson MD, Biblo LA, et al. Time domain analysis of the signal averaged electrocardiogram in patients with a conduction defect or a bundle branch block. *Eur Heart J.* 1995; 16: 1912-1919.
 39. Kuchar DL, Thorburn CW, Sammel NL. Late potentials detected after myocardial infarction: natural history and prognostic significance. *Circulation.* 1986; 74: 1280-1289.
 40. Gomes JAC, Barreca P, Horowitz S, et al. Signal averaging of the QRS complex in myocardial infarction: relationship between ejection fraction and wall motion abnormalities (abstr). *Circulation* 1985; 72 (suppl III): III-212.
 41. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Horowitz S, Milner M, Barreca P. A new noninvasive index to predict sustained ventricular tachycardia and sudden death in the first year after myocardial infarction: based on signal-averaged electrocardiogram, radionuclide ejection fraction and Holter monitoring. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 349-357.
 42. el-Sherif N, Ursell SN, Bekheit S, et al. Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. *Am Heart J.* 1989; 118: 256-264.
 43. Gomes JA, Cain ME, Buxton AE, Josephson ME, Lee KL, Hafley GE. Prediction of long-term outcomes by signal-averaged electrocardiography in patients with unsustained ventricular tachycardia, coronary artery disease, and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2001; 104: 436-441.
 44. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 722-730.
 45. Steinberg JS, Hochman JS, Morgan CD, et al. Effects of thrombolytic therapy administered 6 to 24 hours after myocardial infarction on the signal-averaged ECG. Results of a multicenter randomized trial. LATE Ancillary Study Investigators. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy. *Circulation.* 1994; 90: 746-752.
 46. Denes P, el-Sherif N, Katz R, et al. Prognostic significance of signal-averaged electrocardiogram after thrombolytic therapy and/or angioplasty during acute myocardial infarction (CAST substudy). Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) SAECC Substudy Investigators. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 216-220.

47. Bauer A, Guzik P, Barthel P, et al. Reduced prognostic power of ventricular late potentials in post infarction patients of the reperfusion era. *Eur Heart J.* 2005; 26: 755-761.
48. Lee KL, Lau CP. The use of signal-averaged electrocardiogram in risk stratification after acute myocardial infarction in the modern era. *Eur Heart J.* 2005; 26: 747-748.
49. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-346
50. Sheldon SH, Gard JJ, Asirvatham SJ. Premature Ventricular Contractions and Non-sustained Ventricular Tachycardia: Association with Sudden Cardiac Death, Risk Stratification, and Management Strategies. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2010; 10: 357-371.
51. Mukharji J, Rude RE, Poole WK, et al. Risk factors for sudden death after acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Am J Cardiol.* 1984; 54: 31-36.
52. Kostis JB, Byington R, Friedman LM, Goldstein S, Furberg C. Prognostic significance of ventricular ectopic activity in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 231-242.
53. Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation.* 1993; 87: 312-322.
54. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 912-948.
55. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMI-AT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. Lancet.* 1997; 349: 667-674.
56. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J.* 2005; 26: 762-769.
57. Roden DM, Viswanathan PC. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest.* 2005; 115: 2025-2032.
58. Akar FG, Rosenbaum DS. Transmural electrophysiological heterogeneities underlying arrhythmogenesis in heart failure. *Circ Res.* 2003; 93: 638-645.
59. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation.* 1952; 6: 378-388.
60. Rudehill A, Sundqvist K, Sylvén C. QT and QT-peak interval measurements. A methodological study in patients with subarachnoid haemorrhage compared to a reference group. *Clin Physiol.* 1986; 6: 23-37.
61. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation.* 1978; 57: 1074-1077.
62. Arsenos P, Gatzoulis KA, Dilaveris P, et al. The rate-corrected QT interval calculated from 24-hour Holter recordings may serve as a significant arrhythmia risk stratifier in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2011; 147: 321-323.
63. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana MI, Karagounis LA et al. Dispersion of QT and QRS in Patients with Severe Congestive Heart Failure: Relation to Cardiac and Sudden Death Mortality. *Hellenic J Cardiol.* 2002; 43: 209-215.
64. Chevalier P, Burri H, Adeline P, et al. QT dynamicity and sudden death after myocardial infarction: results of a long-term follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: 227-233.
65. Couderc JP, Zareba W, McNitt S, Maison-Blanche P, Moss AJ. Repolarization variability in the risk stratification of MADIT II patients. *Europace.* 2007; 9: 717-723.
66. Berger RD, Kasper EK, Baughman KL, Marban E, Calkins H, Tomaselli GF. Beat-to-beat QT interval variability: novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1997; 96: 1557-1565.
67. Dilaveris P, Gialafos E, Pantazis A, et al. Spatial aspects of ventricular repolarization in postinfarction patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001; 24: 157-165.
68. Giannopoulos G, Dilaveris P, Batchvarov V, et al. Prognostic significance of inverse spatial QRS-T angle circadian pattern in myocardial infarction survivors. *J Electrocardiol.* 2009; 42: 79-84.
69. Verrier RL, Kumar K, Nearing BD. Basis for sudden cardiac death prediction by T-wave alternans from an integrative physiology perspective. *Heart Rhythm.* 2009; 6: 416-422.
70. Verrier RL, Kligenheben T, Malik M, 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: 1309-1324.
71. Verrier RL, Nearing BD, La Rovere MT, et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of t wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: 705-711.
72. 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: 235-241.
73. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 2247-2253.
74. Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 456-463.
75. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, 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: 471-479.
76. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the RE-FINE study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 2275-2284.
77. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 2268-2274.
78. Stein PK, Sanghavi D, Domitrovich PP, Mackey RA, Deedwania P. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 10: 1037-1042.
79. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 1607-1615.
80. Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave

- alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation*. 2008; 118: 2022-2028.
81. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009; 30: 689-698.
 82. Ikeda T, Yusu S, Nakamura K, Yoshino H. Risk stratification for sudden cardiac death. *Circ J*. 2007; 71 Suppl A: A106-14.
 83. Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation*. 1979; 59: 637-643.
 84. Schwartz PJ. The autonomic nervous system and sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 1998; 19 Suppl F: F72-80.
 85. Rosenblueth A, Simeone F. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate. *Am J Physiol*. 1934; 110: 42-55.
 86. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996; 17: 354-381.
 87. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1353-1365.
 88. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998; 351: 478-484.
 89. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006; 367: 1674-1681.
 90. Kannel WB, Gagnon DR, Cupples LA. Epidemiology of sudden coronary death: population at risk. *Can J Cardiol*. 1990; 6: 439-444.
 91. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 585-592.
 92. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J*. 1993; 70: 49-55.
 93. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 results. *Eur Heart J*. 1998; 19 Suppl F: F19-26.
 94. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1951-1958.
 95. Arsenos P, Gatzoulis K, Gialernios T, et al. Mean heart rate from 24-hour Holter recordings predicts total mortality in heart failure patients. *Europace*. 2011; 13 (Suppl 1): i18-i19.
 96. Schwartz PJ, Stone HL. Left stellectomy in the prevention of ventricular fibrillation caused by acute myocardial ischemia in conscious dogs with anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1980; 62: 1256-1265.
 97. Schwartz PJ, Billmann GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation*. 1984; 69: 790-800.
 98. Kolman BS, Verrier RL, Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation*. 1975; 52: 578-585.
 99. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 256-262.
 100. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992; 85: 164-171.
 101. Pincus SM, Viscarello RR. Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol*. 1992; 79: 249-255.
 102. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in non-stationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995; 5: 82-87.
 103. Arsenos P, Gatzoulis K, Manis G et al. a1 exponent from detrended fluctuation analysis (DFA) of heartbeat time series predicts total mortality in heart failure patients. *Europace* (2011) 13 (suppl 3): NP. doi: 10.1093/europace/eur229.
 104. Kyrilagitsis SK, Papaioannou TG, Gatzoulis KA, et al. Chaos theory and heart rate variability: basic principles and clinical applications. *Hellenic J Cardiol*. 2011; 52: 329-343.
 105. Papaioannou VE. Heart rate variability, baroreceptor function and heart rate turbulence: possible origin and implications. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 278-289.
 106. Thurner S, Feurstein MC, Teich MC. Multiresolution wavelet analysis of heart beat intervals discriminates healthy patients from those with cardiac pathology. *Phys Rev Lett*. 1998; 80: 1544-1547.
 107. Arsenos P, Gatzoulis K, Manis G, et al. Decreased scale-specific heart rate variability after multiresolution wavelet analysis predicts sudden cardiac death in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2012; 154: 358-360.
 108. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. HRV Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005; 10: 88-101.
 109. Hedman A, Hartikainen J, Hakumaki M. Physiological background underlying short-term heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1998; 3: 267-280.
 110. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981; 213: 220-222.
 111. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM*. 2005; 98: 87-95.
 112. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985; 248: H151-153.
 113. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986; 59: 178-193.
 114. Montano N, Lombardi F, Gneccchi Ruscone T, et al. Spectral analysis of sympathetic discharge, R-R interval and systolic arterial pressure in decerebrate cats. *J Auton Nerv Syst*. 1992; 40: 21-31.
 115. Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997; 95: 1441-1448.
 116. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1990; 258: H967-976.
 117. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991; 84: 482-492.
 118. Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Cir-*

119. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation*. 1998; 98: 547-555.
120. Campbell BC, Sturani A, Reid JL. Evidence of parasympathetic activity of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, in normotensive man. *Clin Sci (Lond)*. 1985; 68: 49-56.
121. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, et al. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90: 108-113.
122. Kitney RI. An analysis of the thermoregulatory influences on heart-rate variability. In Kitney RI, Rompelman O (eds): *The study of heart rate variability*. Oxford: Clarendon press; 1980. pp. 81-106.
123. Bernardi L, Valle F, Coco M, Calciati A, Sleight P. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc Res*. 1996; 32: 234-237.
124. Shiomi T, Guilleminault C, Sasanabe R, Hirota I, Mackawa M, Kobayashi T. Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996; 19: 370-377.
125. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-898.
126. Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GIS-SI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico. *Circulation*. 1996; 94: 432-436.
127. Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol*. 1999; 86: 1081-1091.
128. Toledo E, Gurevitz O, Hod H, Eldar M, Akselrod S. Wavelet analysis of instantaneous heart rate: a study of autonomic control during thrombolysis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284: R1079-1091.
129. Bauer A, Schmidt G. Heart rate turbulence. *J Electrocardiol*. 2003; 36 Suppl: 89-93.
130. Ghuran AR, Reid F, La Rovere MT, et al; ATRAMI Investigators. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol*. 2002; 89: 184-190.
131. Hohnloser SH, Klingenhoben T, van de Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ. Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Circulation*. 1994; 89: 1068-1073.
132. Schmidt G, Malik M, Barthel P, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1999; 353: 1390-1396.
133. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1353-1365.
134. Barthel P, Schneider R, Bauer A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation*. 2003; 108: 1221-1226.
135. Arsenos P, Gatzoulis K, Gialernios T, et al. Turbulence onset of heart rate predicts total mortality in heart failure patients (APRET). *Europace* (2011) 13 (suppl 1): i47-i82. doi: 10.1093/europace/euq492.
136. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res*. 1991; 68: 1471-1481.
137. Arsenos P, Gatzoulis K, Manis G, et al. Reduced deceleration capacity of heart rate risk stratifies patients presenting with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF>35%) for sudden cardiac death. *Europace* (2011) 13 (suppl 3): NP. doi: 10.1093/europace/eur229.
138. Bauer A, Barthel P, Müller A, et al. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *J Electrocardiol*. 2009; 42: 597-601.
139. Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J*. 2009; 30: 576-583.
140. Fogoros RN. *Electrophysiologic Testing*. 3rd Edition, Massachusetts: Blackwell Science; 1999. p 174.
141. Spielman SR, Greenspan AM, Kay HR, et al. Electrophysiologic testing in patients at high risk for sudden cardiac death. I. Nonsustained ventricular tachycardia and abnormal ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 6: 31-40.
142. Buxton AE, Marchlinski FE, Flores BT, Miller JM, Doherty JU, Josephson ME. Nonsustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease: role of electrophysiologic study. *Circulation*. 1987; 75: 1178-1185.
143. Bourke JP, Richards DA, Ross DL, Wallace EM, McGuire MA, Uther JB. Routine programmed electrical stimulation in survivors of acute myocardial infarction for prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmias during follow-up: results, optimal stimulation protocol and cost-effective screening. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 780-788.
144. Daubert JP, Zareba W, Hall WJ, et al. Predictive value of ventricular arrhythmia inducibility for subsequent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 98-107.
145. De Ferrari GM, Rordorf R, Frattini F, Petracci B, De Filippo P, Landolina M. Predictive value of programmed ventricular stimulation in patients with ischaemic cardiomyopathy: implications for the selection of candidates for an implantable defibrillator. *Europace*. 2007; 9: 1151-1157.
146. Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, et al. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009; 30: 689-698.
147. Gatzoulis K, Arsenos P, Dilaveris P, et al. Programmed ventricular stimulation when compared with the non-invasive risk stratifiers for sudden cardiac death prediction among severe heart failure patients. *Europace* 2011; 13 (Suppl 1): i22-i23 doi:10.1093/europace/euq 479.
148. Exner D. Noninvasive risk stratification after myocardial infarction: rationale, current evidence and the need for definitive trials. *Can J Cardiol*. 2009; 25 Suppl A: 21A-27A.
149. Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M, et al. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation*. 2011; 123: 2423-2430.
150. Locati ET. Can non-invasive parameters of sympatho-vagal modulation derived from Holter monitoring contribute to risk stratification for primary implantable cardiac-defibrillator implantation? *Europace*. 2011; 13: 776-779.