



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ <<ΑΤΤΙΚΟΝ>>

Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Διευθυντής: Καθηγητής Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης



***<< Μεταβολές των αναίμακτων δεικτών διαστρωμάτωσης κινδύνου
για αιφνίδιο θάνατο σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και
διατηρημένο κλάσμα εξώθησης>>***

Ιωσήφ Ιωάννη Ξενογιάννης

Ιατρός

Ειδικός Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2020

Ημερομηνία αίτησης εκπόνησης διδακτορικής διατριβής: 19-03-2014
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 24-07-2014
Ημερομηνία έγκρισης Γενικής Συνέλευσης Τμήματος Ιατρικής: 10-10-2014
Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 15-01-2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Αλεξόπουλος (επιβλέπων), Καθηγητής Καρδιολογίας
Κωνσταντίνος Γκατζούλης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης, Καθηγητής Καρδιολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Αλεξόπουλος (επιβλέπων), Καθηγητής Καρδιολογίας
Κωνσταντίνος Γκατζούλης, Αναπληρωτής Καθηγητής
Ευστάθιος Ηλιοδρομίτης, Καθηγητής Καρδιολογίας
Γεράσιμος Φιλιππάτος, Καθηγητής Καρδιολογίας
Λουκιανός Ραλλίδης, Καθηγητής Καρδιολογίας
Ιωάννης Παρίσης, Καθηγητής Καρδιολογίας
Ιγνάτιος Οικονομίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας








ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Πέτρος Π. Σφηκάκης, Καθηγητής Παθολογίας

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή γνώμων του συγγραφέα.

(Νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2)

Ω Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΪΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

(μετάφραση)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή. Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνό του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο. Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω καμία τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης. Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά. Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Αφιερώσεις

Στους γονείς μου Ιωάννη και Μαρία

Στον υιό μου Ιωάννη Μάριο

Στη σύζυγο μου Μαρία

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	11
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΟΡΙΣΜΟΙ, ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ	20
1.1 Επιδημιολογία.....	21
1.2 Ορισμοί	23
1.3 Παράγοντες κινδύνου	24
2.ΑΙΤΙΑ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ- ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΑΙΦΝΙΔΙΟ ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΘΑΝΑΤΟ	27
2.1 Αίτια αιφνίδιου θανάτου-Ρυθμοί ανακοπής.....	28
2.2 Αίτια αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου	34
2.3 Αίτια αιφνίδιου καρδιακού θανάτου-Νοσήματα.....	35
2.3.1 Στεφανιαία νόσος	38
2.3.2 Μη αθηρωματική στεφανιαία νόσος	40
2.3.3 Μη ισχαιμικές μυοκαρδιοπάθειες.....	41
2.3.4 Διαυλοπάθειες-Παραπληρωματικά δεμάτια κολποκοιλιακής αγωγής	48
3.ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΩΝ	60
3.1 Παθολογικός αυτοματισμός	61
3.2 Πυροδοτούμενη δραστηριότητα.....	62
3.3 Επανείσοδος	66
4. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΤΟΥΣ ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	72
4.1 Εισαγωγή.....	73
4.2 Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας	75
4.2.1 Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας ως δείκτης διαστρωμάτωσης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου	75

4.2.2 Περιορισμοί της προγνωστικής αξίας του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας	76
4.3 Αναίμακτοι δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου	80
4.3.1 Δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σχετιζόμενοι με το μυοκαρδιακό υπόστρωμα και τη μετεμφραγματική ίνωση	80
4.3.1.1 QRS	80
4.3.1.2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού και όψιμα δυναμικά.....	81
4.3.2 Παθολογική επαναπόλωση	83
4.3.2.1 Παράταση QT και QTc διαστήματος	83
4.3.2.2 Ο εναλλασσόμενος του κύματος T (T-wave alternans).....	84
4.3.3 Κοιλιακή εκτοπία και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία	86
4.3.4 Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος.....	88
4.3.4.1 Η μέση καρδιακή συχνότητα	88
4.3.4.2 Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability) και η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων (Baroreflex Sensitivity).....	89
4.3.4.3 Ο στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού (Heart rate turbulence)	91
4.3.4.4 Η ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (Deceleration Capacity)	95
4.4 Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη: προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση.....	98
4.5 Η μελέτη PRESEVE EF	100
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	102
1. Σκοπός	103
2. Πληθυσμός.....	104
3. Μέθοδοι	106
4. Στατιστική ανάλυση.....	110
5. Αποτελέσματα.....	111
6. Συζήτηση.....	125
7. Συμπεράσματα.....	135
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	136
1.Περίληψη στα Ελληνικά	137
2.Abstract-Περίληψη στα Αγγλικά	139
Βιβλιογραφία	140

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής θα ήταν αδύνατη χωρίς την άοκνη υποστήριξη του επιβλέποντα Καθηγητή κου Δημητρίου Αλεξόπουλου τον οποίο θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά. Ο Καθηγητής κος Αλεξόπουλος αποτελεί για μένα πρότυπο επιστήμονα και η συμβολή του υπήρξε καταλυτική όχι μόνο για την περάτωση της διατριβής αλλά για την καθ' όλη έως τώρα επιστημονική μου πορεία.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στα μέλη της τριμελούς επιτροπής Αναπληρωτή Καθηγητή κο Κωνσταντίνο Γκατζούλη, <<πνευματικό πατέρα>> της πολυκεντρικής μελέτης PRESEVE EF, υπομελέτη της οποίας υπήρξε το ερευνητικό αντικείμενο της παρούσας διατριβής, για τη συνεχή καθοδήγηση του από την πρώτη κιόλας ημέρα έγκρισης της διατριβής και Καθηγητή κο Ευστάθιο Ηλιοδρομίτη και Διευθυντή της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την όλη στήριξη που μου προσέφερε στο απαιτητικό έργο εκπόνησης της διατριβής.

Σημαντικότερος υπήρξε ο ρόλος του Καρδιολόγου κου Νικολάου Δαγρέ και αρχικού επιβλέποντα, στη συγγραφή του πρωτοκόλλου τον οποίο και ευχαριστώ θερμά. Θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθώ στη Διευθύντρια ΕΣΥ, Καρδιολόγο κα Παναγιώτα Φλεβάρη, η οποία παρείχε τις πολύτιμες συμβουλές της καθ' όλη την διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης και στην οποία θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καρδιολόγο κο Εμμανουήλ Μπριλάκη για τις ιδιαίτερα χρήσιμες παρατηρήσεις του, όσον αφορά στη συγγραφή της περίληψης και του άρθρου που προήλθαν από την παρούσα διατριβή.

Η παρούσα μελέτη δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την υποστήριξη που έλαβα από όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του Αιμοδυναμικού, Ηλεκτροφυσιολογικού και Ηχωκαρδιογραφικού Εργαστηρίου καθώς και της Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής και Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του νοσοκομείου <<Αττικόν>>, τους οποίους και ευχαριστώ θερμά. Ιδιαίτερη αναφορά θα ήθελα να κάνω στους συνειδικευόμενους μου, οι οποίοι παρά τις ιδιαίτερα αυξημένες υποχρεώσεις τους ήταν πάντα πρόθυμοι να παρέχουν τη βοήθεια τους.

Δεν θα μπορούσα παρά να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους γονείς μου Ιωάννη και Μαρία για την όλη συμβολή τους στην επιστημονική μου σταδιοδρομία. Ολοκληρώνοντας, εκτιμώ πως δεν υπάρχουν αρκετά λόγια για να ευχαριστήσω τη σύζυγο μου Μαρία για την αμέριστη συμπαράσταση που μου έχει παράσχει, όχι μόνο για τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης αλλά και για κάθε ερευνητικό μου πόνημα.

Η μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του νοσοκομείου <<Αττικόν>> υπό την επίβλεψη αρχικώς του Επίκουρου Καθηγητή κου Ν. Δαγρέ και εν συνεχεία του Καθηγητή κου Δ. Αλεξόπουλου. Ευελπιστώ η παρούσα διατριβή να συμβάλει στο βαθμό που της αναλογεί στη βελτιστοποίηση της διαστρωμάτωσης κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο των μετεμφραγματικών ασθενών, που κατά την άποψη μου συνιστά μία εκ των μεγαλύτερων προκλήσεων της σύγχρονης ιατρικής.

Αθήνα, Ιανουάριος 2020

Ιωσήφ Ι. Ξενογιάννης

Ιατρός

Ειδικός Καρδιολόγος

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΔΔΚ αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου

ΑΚΘ αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

ΑΜΚΔ αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας

ΑΝΣ αυτόνομο νευρικό σύστημα

ΕΚΣ έκτακτες κοιλιακές συστολές

ΕΚΤ εναλλασσόμενος του κύματος T

ΕΜ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΕΤΤ ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων

ΗΚΓ ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΗΜΔ ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός

ΗΦΕ ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

ΙΕΚΡ ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού

ΚΕΑΚ κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας

ΚΜ κοιλιακή μαρμαρυγή

ΚΠΚΤ κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

ΚΤ κοιλιακή ταχυκαρδία

ΜΕΚΤ μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

ΜΚΡ μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού

ΜΚΣ μέση καρδιακή συχνότητα

ΜΚΤ μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

ΟΜ όψιμα μεταδυναμικά

ΠΚΔ προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση

ΠΚΤ πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

ΠΜ πρώιμα μεταδυναμικά

ΣΚΡ στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού

ΣΝ στεφανιαία νόσος

CI confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης)

DC deceleration capacity (ικανότητα επιβράδυνσης)

fQRS filtered QRS (διηθημένο QRS)

HR hazard ratio (λόγος επικινδυνότητας)

LAS low amplitude signal (σήμα χαμηλού δυναμικού)

NYHA New York Heart Association

OR odds ratio (λόγος πιθανοτήτων)

RMS root mean square (μέση τετραγωνική ρίζα)

RR relative risk (σχετικός κίνδυνος)

SDNN standard deviation of the normal-to-normal R-R intervals
(τυπική απόκλιση των κανονικών R-R διαστημάτων)

TO turbulence onset (έναρξη στροβιλισμού)

TS turbulence slope (κλίση στροβιλισμού)

WPW Wolf Parkinson White

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Όνοματεπώνυμο: Ιωσήφ Ι. Ξενογιάννης

Ημερομηνία γέννησης: 25/1/1984

Επικοινωνία: iosifxeno@hotmail.com

Προϋπηρεσία:

04/2018-σήμερα Research Scholar, Minneapolis Heart Institute Foundation

07/2013-07/2017: Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Β΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ Αττικών (παραμονή με παράταση έως 03/2018)

01/2011-06/2013: Ειδικευόμενος Παθολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Μεταξά

04/2009-06/2010: Υπηρεσία Υπαίθρου, Γενικό Νοσοκομείο Σάμου-Περιφερικό Ιατρείο Πύργου Σάμου

11/2007-11/2008: Στρατιωτική Θητεία, Στρατός Ξηράς, Στρατεύσιμος Ιατρός, Οπλίτης

Εκπαίδευση:

2014-σήμερα: Πανεπιστήμιο Αθηνών, Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής

2001-2007: Πανεπιστήμιο Πατρών, Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής, Βαθμός Λίαν Καλώς (7,88/10, δεύτερος σε σειρά αποφοίτησης).

1998-2001: Πρώτο Λύκειο Χαϊδαρίου, Βαθμός Άριστα (19,2/20)

Ξένες γλώσσες:

Ελληνική (μητρική)

Αγγλική (Proficiency Michigan 2011)

Γαλλική (Delf 1999)

Σχετικές με τη διατριβή δημοσιεύσεις σε περιοδικά:

Temporal changes of noninvasive electrocardiographic risk factors for sudden cardiac death in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: Insights from the PRESERVE-EF study.

Xenogiannis I, Gatzoulis KA, Flevari P, Ikonomidis I, Iliodromitis E, Trachanas K, Vlachos K, Arsenos P, Tsiachris D, Tousoulis D, Brilakis ES, Alexopoulos D. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2020 Jan;25(1):e12701. doi: 10.1111/anec.12701.

Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study.

Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, Antoniou CK, Dilaveris P, Sideris S, Kanoupakis E, Simantirakis E, Korantzopoulos P, Goudevenos I, Flevari P, Iliodromitis E, Sideris A, Vassilikos V, Fragakis N, Trachanas K, Vernardos M, Konstantinou I, Tsimos K, Xenogiannis I, Vlachos K, Saplaouras A, Triantafyllou K, Kallikazaros I, Tousoulis D. Eur Heart J. 2019 Sep 14;40(35):2940-2949. doi: 10.1093/eurheartj/ehz260.

Σχετικές με τη διατριβή περιλήψεις σε συνέδρια:

Μεταβολές των αναίμακτων δεικτών διαστρωμάτωσης κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: δεδομένα από την PRESERVE EF.

Ξενογιάννης Ι., Γκατζούλης Κ.Α., Αντωνίου Χ.Κ., Φλεβάρη Π., Οικονομίδης Ι., Ηλιοδρομίτης Ε., Τραχανάς Κ., Βλάχος Κ., Αρσένος Π., Τσιαχρής Δ., Τούσουλης Δ., Μπριλάκης Ε.Σ., Αλεξόπουλος Δ. Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Ιωάννινα, 2019.

Temporal Changes of Noninvasive Electrocardiographic Risk Factors for Sudden Cardiac Death in Post-Myocardial Infarction Patients with Preserved Ejection Fraction: Insights from PRESERVE-EF.

Xenogiannis I, Gatzoulis KA, Flevari P, Ikonomidis I, Iliodromitis E, Trachanas K, Vlachos K, Arsenos P, Tsiachris D, Tousoulis D, Brilakis ES, Alexopoulos D. AHA 2019, Philadelphia, PA

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) και η πρόληψή του συνιστούν έως σήμερα μείζον ιατρικό πρόβλημα. Η συσχέτιση μεταξύ ΑΚΘ και εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ) ήταν ήδη γνωστή από τον 15^ο αιώνα, όταν ο Λεονάρντο Ντα Βίντσι περιγράφει ως αυτόπτης μάρτυρας ένα επεισόδιο ΑΚΘ, που κατά τη νεκροτομή αποδόθηκε σε απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας ("parched and shrunk and withered... artery that feed the heart"). Ωστόσο, οι μηχανισμοί που οδηγούν σε ΑΚΘ ασθενείς με αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών και το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα που ευοδώνει την εμφάνιση θανατηφόρων αρρυθμιών άρχισαν να γίνονται κατανοητά μόλις τα τελευταία 50 έτη δίνοντας τη δυνατότητα εφαρμογής μέτρων πρόληψης.

Η απινίδωση αποτελεί μέχρι τις μέρες μας την αποτελεσματικότερη μέθοδο αποσόβησης του ΑΚΘ, όταν αυτός οφείλεται σε επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής (ΚΜ)/άσφυγμης κοιλιακής ταχυκαρδίας (ΚΤ). Σημαντικά βήματα προόδου έχουν επιτευχθεί από το 1956, όταν ο Zoll εφάρμοσε την πρώτη επιτυχή εξωτερική απινίδωση σε ασθενή, με την πρώτη εμφύτευση απινιδωτή από τον Mirowski το 1986 και την ανάπτυξη και εφαρμογή στην κλινική πράξη των αυτόματων φορητών απινιδωτών (wearable cardiac defibrillators) στη σύγχρονη εποχή.

Η ταχεία επαναιμάτωση του μυοκαρδίου με θρομβόλυση ή πρωτογενή αγγειοπλαστική στους ασθενείς που υπέστησαν ΕΜ με ανάρσπαση του διαστήματος ST (STEMI) και η σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή με την ευρεία χρήση β-αναστολέων, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης/ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, ανταγωνιστών του υποδοχέα της αλδοστερόνης και στατινών έχουν συμβάλει τα μέγιστα στην πρόληψη του ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς. Παρά όμως την σχετική μείωση που παρατηρείται στην οφειλόμενη σε αυτόν θνησιμότητα, ο ΑΚΘ αποτελεί την αιτία για το 50% των θανάτων που αποδίδονται σε στεφανιαία νόσο και για το 15-20% όλων των θανάτων,

καταδεικνύοντας emphaticά ότι υπάρχουν σημαντικά περιθώρια βελτίωσης όσον αφορά στην εντόπιση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν ΑΚΘ και την εφαρμογή αποτελεσματικής πρόληψης.

Είναι χαρακτηριστικό ότι, ενώ πλέον η μεγάλη πλειοψηφία των μετεμφραγματικών ασθενών, κυρίως λόγω της ευρείας εφαρμογής ταχείας και αποτελεσματικής επαναιμάτωσης, έχει διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ), οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αποκλείουν εντελώς τους ασθενείς αυτούς από οποιαδήποτε περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ καθώς χρησιμοποιούν το ΚΕΑΚ ως τον μοναδικό δείκτη διαστρωμάτωσης. Η ανεπάρκεια του ΚΕΑΚ ως δείκτη διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ γίνεται εύκολα κατανοητή, αν αναλογιστούμε ότι η πλειοψηφία των ασθενών που καταλήγει λόγω ΑΚΘ έχει διατηρημένο ΚΕΑΚ ($\geq 40\%$).

Η ελλιπής διαστρωμάτωση κινδύνου που εφαρμόζεται σήμερα γέννησε την ιδέα της PRESERVE EF. Στόχος της εν λόγω μελέτης ήταν η αναγνώριση μετεμφραγματικών ασθενών με διατηρημένο ΚΕΑΚ και υψηλό κίνδυνο ΑΚΘ μέσω του συνδυασμού αναίμακτων, ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών (όπως π.χ. τα όψιμα δυναμικά) με την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, οι οποίοι θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την εμφύτευση απινιδωτή. Και ενώ η χρησιμότητα αυτών των δεικτών είναι ακόμα υπό διερεύνηση με αντιφατικά πολλές φορές αποτελέσματα μεταξύ των μελετών, ακόμα λιγότερα είναι γνωστά για τις μεταβολές που υφίστανται οι εν λόγω δείκτες με την πάροδο του χρόνου.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε ως υπομελέτη της PRESERVE EF με σκοπό να ελέγξει τις χρονικές μεταβολές μίας σειράς αναίμακτων ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών διαστρωμάτωσης κινδύνου (ΑΔΔΚ) για ΑΚΘ σε ασθενείς που υπέστησαν ΕΜ και είχαν διατηρημένο ΚΕΑΚ ($\geq 40\%$), πρώιμα (40 ημέρες μετά από ΕΜ) και μετά από ένα χρόνο με στόχο την εύρεση ή όχι μεταβολής στις τιμές των προαναφερόμενων

δεικτών και ως εκ τούτου την ανάγκη επαναληπτικής μέτρησης τους και επανεκτίμησης του κινδύνου για ΑΚΘ.

Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΟΡΙΣΜΟΙ, ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

1.1 Επιδημιολογία

Οι καρδιαγγειακές νόσοι παραμένουν σε παγκόσμια κλίμακα επιδημιολογικά η πρώτη αιτία θανάτου: υπολογίζεται ότι περίπου 17 εκατομμύρια άνθρωποι κάθε χρόνο χάνουν τη ζωή τους εξαιτίας καρδιαγγειακών νοσημάτων με το 25-50% των θανάτων να είναι αιφνίδιοι, ενώ υπολογίζεται ότι περίπου τα 2/3 των γυναικών και το 50% των ανδρών, που καταλήγουν αιφνιδίως, δεν είχαν προηγουμένως κάποια εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου (1-4). Η επίπτωση του ΑΚΘ στην Ευρώπη είναι 1/1.000 κατοίκους ανά έτος, ενώ στις Η.Π.Α εκτιμάται ότι ο ετήσιος αριθμός θυμάτων ΑΚΘ είναι μεταξύ 184.000 και 462.000 (1,5).

Η επίπτωση του ΑΚΘ αυξάνεται με την ηλικία ανεξαρτήτως φύλου και φυλής: η ετήσια επίπτωση για τους άνδρες ηλικίας 50 ετών υπολογίζεται σε 100 ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ για την ηλικία των 80 ετών σε 800 ανά 100.000 πληθυσμού (6). Οι άνδρες διατρέχουν κατά 1,8-2,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τις γυναίκες να εκδηλώσουν ΑΚΘ και ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης ΑΚΘ είναι περίπου 6,7 έτη μικρότερος από αυτόν των γυναικών ($70,1 \pm 13,1$ έτη vs $63,5 \pm 11,8$ έτη, $p < 0,001$) (7-9). Ωστόσο, αυτή η διαφορά φαίνεται να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου (10,11).

Εκτός από το φύλο, διαφορές στην επιδημιολογία του ΑΚΘ εμφανίζονται και σε σχέση με τη φυλή. Σε μελέτες που διεξήχθησαν στις Η.Π.Α φάνηκε ότι οι Αφροαμερικάνοι διατρέχουν κατά 1,3 με 2,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ΑΚΘ σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (12,13). Σε μελέτη που έγινε στο Σικάγο, κατεγράφη ότι το ποσοστό επιβίωσης μετά από καρδιακή ανακοπή για τους Αφροαμερικάνους ήταν σημαντικά μικρότερο από αυτό των Καυκάσιων (12). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν επίσης ότι οι Αφροαμερικάνοι είναι λιγότερο πιθανό εκδηλώσουν αυτόματη επιστροφή της κυκλοφορίας, καθώς και να λάβουν απινίδωση σε σχέση με τους Καυκάσιους (14). Διαφορές στην πρότερη κατάσταση της υγείας προ της ανακοπής, στη φροντίδα πριν την έλευση της υπηρεσίας άμεσης ιατρικής βοήθειας

(EMS) καθώς και το γεγονός ότι οι Αφροαμερικάνοι αντιμετωπίζονται σε νοσοκομεία που έχουν χειρότερα αποτελέσματα, εξηγούν εν μέρει τη διαφορά στην έκβαση του ΑΚΘ μεταξύ Αφροαμερικάνων και Καυκάσιων (14,15). Ομοίως, οι Αμερικάνοι Ασιατικής και Ισπανικής καταγωγής είναι λιγότερο πιθανό να εκδηλώσουν ΑΚΘ παρουσία κάποιου άλλου, να λάβουν καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση από παρευρισκόμενους ή να έχουν απινιδώσιμο ρυθμό καρδιακής ανακοπής συγκρινόμενοι με τους Καυκάσιους (16-18). Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι τα Ισπανικής καταγωγής θύματα ΑΚΘ έχουν δυσμενέστερη νευρολογική έκβαση (18).

Ο αριθμός των επεισοδίων ΑΚΘ φαίνεται ότι κορυφώνεται τον Οκτώβριο, ενώ είναι μικρότερος τον Αύγουστο (9). Τα περισσότερα επεισόδια ΑΚΘ εκδηλώνονται κατ' οίκον (9). Τέλος, σε υπομελέτη της μελέτης Rotterdam φάνηκε ότι η επίπτωση του ΑΚΘ στα άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών μειώθηκε από 4,7 ανά 1.000 άνθρωπο-έτη κατά τα έτη 1990-2000 σε 2,1 ανά 1.000 άνθρωπο-έτη τα έτη 2001-2010 (8).

1.2 Ορισμοί

Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, ως <<αιφνίδιος θάνατος>> ορίζεται το μη τραυματικό, μη αναμενόμενο θανατηφόρο γεγονός που εκδηλώνεται εντός μίας ώρας από την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε ένα κατά τα φαινόμενα υγιές άτομο (19).

Ο όρος ΑΚΘ χρησιμοποιείται όταν:

- Μία συγγενής ή επίκτητη, εν δυνάμει θανατηφόρα καρδιακή νόσος ήταν παρούσα κατά τη διάρκεια της ζωής ή
- Στη νεκροτομή αναγνωρίζεται μία καρδιακή ή αγγειακή ανωμαλία ως η πιθανή αιτία θανάτου ή
- Δεν αναγνωρίζεται κάποια εξωκαρδιακή αιτία κατά την νεκροτομή και ως εκ τούτου ένα αρρυθμολογικό γεγονός είναι η πιθανή αιτία θανάτου (20,21).

Ως σύνδρομο αιφνίδιου αρρυθμολογικού θανάτου ορίζεται ο ΑΚΘ, κατά τον οποίο τόσο η νεκροτομή όσο και ο τοξικολογικός έλεγχος δεν ανέδειξαν σαφώς την αιτία θανάτου, παράλληλα δεν αναγνωρίστηκε κάποια δομική καρδιοπάθεια, ενώ μη καρδιακές αιτίες έχουν αποκλειστεί. Οφείλεται συχνά σε κληρονομούμενες διαυλοπάθειες, όπως το σύνδρομο μακρού QT και το σύνδρομο Brugada (20).

Παρομοίως, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει τον ΑΚΘ ως τον ξαφνικό, μη αναμενόμενο θάνατο που εμφανίζεται εντός μίας ώρας από την εκδήλωση των συμπτωμάτων (παρουσία μαρτύρων) ή εντός 24ωρου αφ' ότου το θύμα εθεάθη ζωντανό και χωρίς να έχει συμπτώματα (απουσία μαρτύρων) (22).

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Καθώς έως και το 80% των θυμάτων του ΑΚΘ πάσχουν από στεφανιαία νόσο (ΣΝ), γίνεται εύκολα κατανοητό ότι η ΣΝ συνιστά προεξάρχοντα παράγοντα κινδύνου ΑΚΘ. Σύμφωνα με τη μελέτη Framingham, ο βραχυπρόθεσμος και μακροπρόθεσμος κίνδυνος εκδήλωσης ΑΚΘ για τους άντρες που έπασχαν από ΣΝ ήταν 5,3 και 3,3 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες από ΣΝ, ενώ για τις γυναίκες με ΣΝ ο κίνδυνος ήταν αντίστοιχα 2,8 και 1,9 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις μη πάσχουσες από ΣΝ (23). Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, η ύπαρξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνει το κίνδυνο ΑΚΘ κατά 2,6 με 6,2 φορές. Το διάμεσο χρονικό διάστημα εκδήλωσης ΑΚΘ μετά από ΕΜ είναι 180 μέρες με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζεται εντός των πρώτων 30 ημερών (κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου 1,4%/μήνα) και να βαίνει σταδιακά μειούμενος στο 0,14%/μήνα μετά τη διετία (24).

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΣΝ, όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερχοληστερολαιμία, η νεφρική νόσος και η παχυσαρκία αποτελούν παράλληλα παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης ΑΚΘ (25,26). Συγκεκριμένα, το κάπνισμα προδιαθέτει σε εμφάνιση αγγειόσπασμου και σε οξεία θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών και αυξάνει το ποσοστό ΑΚΘ στους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΣΝ και συνεχίζουν να καπνίζουν έναντι αυτών που διέκοψαν το κάπνισμα, από 1,5 σε 2,8% (27,28). Επίσης, η επίπτωση ενός δευτέρου επεισοδίου στους καπνιστές επιβιώσαντες ΑΚΘ είναι μεγαλύτερη για αυτούς που συνεχίζουν το κάπνισμα (27% vs 19% στην τριετία, $p=0,038$) (29). Ο κίνδυνος ΑΚΘ στους ασθενείς που έχουν υποστεί ΕΜ είναι 3,8 φορές μεγαλύτερος [95% διάστημα εμπιστοσύνης-confidence interval (CI) 2,4-5,8] για τους διαβητικούς (30). Ο καλύτερος έλεγχος των προαναφερόμενων παραγόντων κινδύνου ΣΝ έχει οδηγήσει στη μείωση της επίπτωσης του ΑΚΘ.

Σε σχέση με τους διαιτητικούς παράγοντες, έχει φανεί ότι η κατανάλωση ψαριών τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα έχει προστατευτικό ρόλο όσον αφορά στην εμφάνιση ΑΚΘ σε υγιείς άντρες (31). Η κατανάλωση 5.5 g ν-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που περιέχονται στα θαλασσινά έχει συσχετιστεί με 50% μείωση του κινδύνου πρωτογενούς καρδιακής ανακοπής (32). Το α-λινολεϊκό οξύ, ένα διάμεσου-αλύσου ν-3 λιπαρό οξύ φυτικής προέλευσης, φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο ΑΚΘ σε μία μελέτη παρατήρησης στις γυναίκες που συμμετείχαν στη Nurses' Health Study, πιθανώς λόγω αντιαρρυθμικής δράσης (33). Τα αποτελέσματα, ωστόσο, τυχαιοποιημένων μελετών σε μετεμφραγματικούς ασθενείς είναι αντικρουόμενα: ενώ στη μελέτη GISSI-Prevenzione η χορήγηση συμπληρώματος 1g ν-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μείωσε κατά 45% την εμφάνιση ΑΚΘ, τα αποτελέσματα αυτά δεν επαληθεύτηκαν σε δύο νεότερες μελέτες (34-36). Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι ο αριθμός επεισοδίων ΑΚΘ στις δύο αυτές μελέτες ήταν μικρότερος του αναμενόμενου με αποτέλεσμα να μην έχουν επαρκή δύναμη, ώστε να δείξουν όφελος από τη χορήγηση ν-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Ο μηχανισμός δράσης των ν-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως, ωστόσο, φαίνεται ότι πιθανώς αλληλεπιδρούν με πολλαπλούς καρδιακούς διαύλους ιόντων όπως οι τασεο-ρυθμιζόμενοι (voltage-gated) δίαυλοι νατρίου και οι L-τύπου (L-type) δίαυλοι ασβεστίου, ρυθμίζοντας τη δράση τους (37). Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη GISSI-Prevenzione η χορήγηση 300 mg βιταμίνης E δεν μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Η μικρή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (2 έως 6 ποτά την εβδομάδα) έχει φανεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΘ σε υγιείς άντρες σε σύγκριση με εκείνους που καταναλώνουν σπανίως ή καθόλου αλκοόλ ή καταναλώνουν 2 ή περισσότερα ποτήρια αλκοόλ την ημέρα (38). Παρομοίως και στις γυναίκες έχει φανεί ότι η ήπια προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μειώνει το κίνδυνο ΑΚΘ με το μεγαλύτερο όφελος να παρατηρείται στην κατανάλωση 1/2-1 ποτηριού αλκοόλ την ημέρα (5,0-14,9 gr)

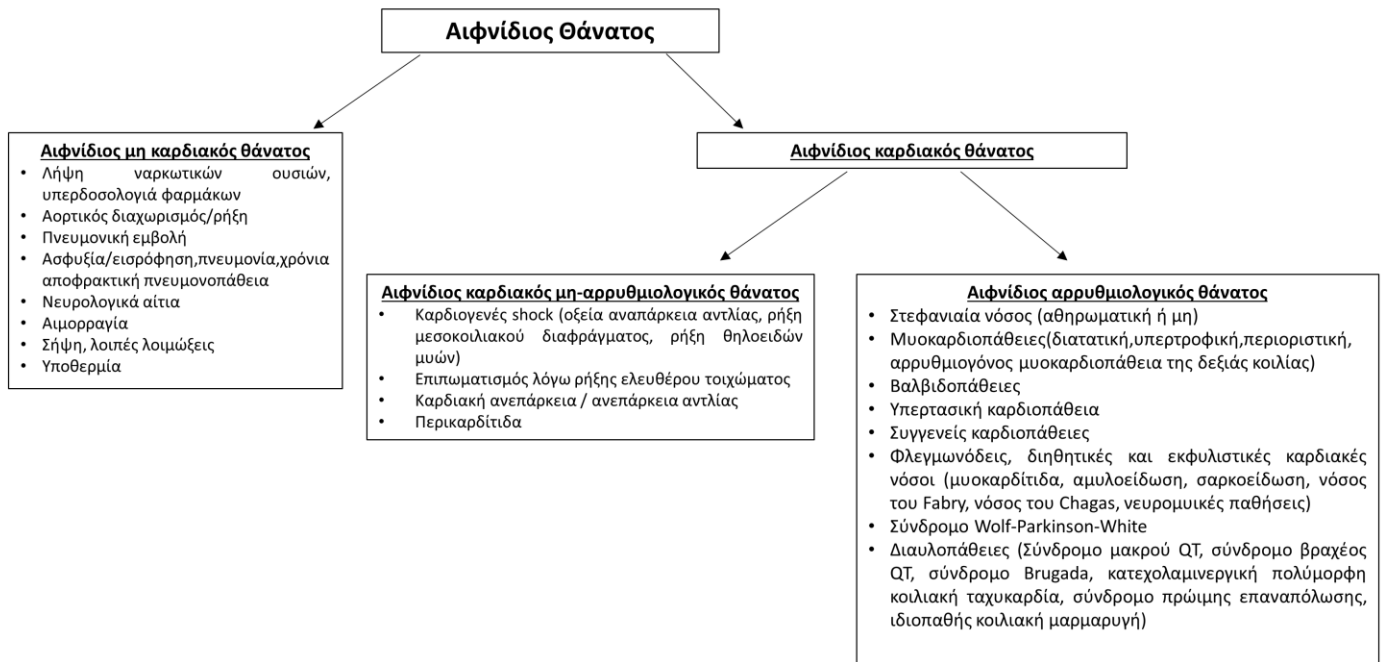
ακολουθώντας, επίσης, μία καμπύλη σχήματος U (39). Νεότερη μελέτη κατέδειξε την κατάχρηση αλκοόλ (οριζόμενη ως κατανάλωση μεγαλύτερη από αυτή που συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες) ως προδιαθεσικό παράγοντα ΑΚΘ [λόγος επικινδυνότητας-hazard ratio (HR) 1,50, 95% CI 1,26-1,77], ενώ και οι πρώην καταναλωτές αλκοόλ βρίσκονταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο (HR 1,37, 95% CI 1,12-1,67) σε σχέση με όσους έκαναν μέτρια κατανάλωση αλκοόλ οριζόμενη ως 3 μονάδες αλκοόλ/ημέρα για τους άντρες και 2 μονάδες αλκοόλ/ημέρα για τις γυναίκες (40). Επίσης, οι ασθενείς με επίπεδα μαγνησίου στο πλάσμα στο υψηλότερο τεταρτημόριο έχουν σημαντικά μικρότερο κίνδυνο ΑΚΘ (41,42).

Η Μεσογειακή διατροφή που χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φρέσκων φρούτων, προϊόντων ολικής άλεσης, οσπρίων, δημητριακών, ξηρών καρπών, ψαριών και ελαιόλαδου, τη μικρή προς μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και κρασιού καθώς και τη μικρή κατανάλωση κόκκινου/επεξεργασμένου κρέατος μειώνει τον κίνδυνο ΑΚΘ λόγω αρρυθμιών (38).

2.ΑΙΤΙΑ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ-
ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΑΠΟ ΑΙΦΝΙΔΙΟ ΜΗ
ΚΑΡΔΙΑΚΟ ΘΑΝΑΤΟ

2.1 Αίτια αιφνίδιου θανάτου-Ρυθμοί ανακοπής

Γενικά τα αίτια αιφνίδιου θανάτου διαχωρίζονται σε καρδιακά (ΑΚΘ) και μη. Τα δε αίτια ΑΚΘ μπορούν εν συνεχεία να ταξινομηθούν σε αρρυθμολογικά και μη αρρυθμολογικά (**Εικόνα 1**). Σύμφωνα με μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη 525 θυμάτων που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή εκτός νοσοκομείου και υπεβλήθησαν σε νεκροτομή, μόνο στο 60% των περιπτώσεων επιβεβαιώθηκε η διάγνωση του ΑΚΘ, καθώς στο 40% η αιτία ήταν μη καρδιολογική (43). Εκ των του συνόλου των αιφνίδιων θανάτων το 56% χαρακτηρίστηκαν ως αιφνίδιοι αρρυθμολογικοί θάνατοι και το 4% ως καρδιακοί, μη αρρυθμολογικοί θάνατοι (**Εικόνα 2**). Το 98% των θυμάτων αιφνίδιου αρρυθμολογικού θανάτου είχαν δομική καρδιοπάθεια.



Εικόνα 1. Αίτια αιφνίδιου θανάτου

Ο εκδοτικός οίκος στον οποίο ανήκουν τα πνευματικά δικαιώματα της συγκεκριμένης εικόνας δεν επιτρέπει την αναπαραγωγή της σε ηλεκτρονικό μέσο.

Ο αναγνώστης παραπέμπεται στην έντυπη μορφή της διατριβής που έχει κατατεθεί στο Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών ή στο πρωτότυπο άρθρο που αναφέρεται παρακάτω.

Εικόνα 2. Ποσοστά αιφνίδιου αρρυθμιολογικού θανάτου, αιφνίδιου καρδιακού μη αρρυθμιολογικού θανάτου και μη καρδιακού θανάτου μεταξύ των θυμάτων καρδιακής ανακοπής παρουσία και απουσία μαρτύρων, αντίστοιχα. Μεταφρασμένο από Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death. Tseng et al. *Circulation* 2018;137:2689-2700. Με άδεια χρήσης από Wolters Kluwer Health, Inc.

Σημαντικές ήταν οι διαφορές μεταξύ των θυμάτων ΑΚΘ κατά ΠΟΥ, που υπέστησαν ανακοπή παρουσία μαρτύρων και αυτών που υπέστησαν ανακοπή απουσία μαρτύρων, όσον αφορά στον αρχικό ρυθμό καρδιακής ανακοπής που ανευρέθη κατά την προσέλευση του EMS (**Εικονά 3**). Ο συχνότερος αρχικός ρυθμός της καρδιακής ανακοπής ήταν η ασυστολία (34%) ακολουθούμενη από την κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) (33%) για τους ασθενείς που εκδήλωσαν ΑΚΘ παρουσία μαρτύρων και στη συντριπτική πλειοψηφία (94%), ασυστολία, για όσους εκδήλωσαν ΑΚΘ απουσία μαρτύρων.

Σύμφωνα με παλαιότερη μελέτη, ασθενείς που εκδήλωσαν ΑΚΘ, ενώ έφεραν Holter καταγραφής ρυθμού, είχαν κοιλιακές ταχυαρρυθμίες (ΚΤ/ΚΜ/torsades de pointes) ως αρχικό ρυθμό ανακοπής σε ποσοστό 84%, με συνηθέστερο αρχικό ρυθμό ανακοπής την άσφυγμη ΚΤ σε ποσοστό 62% (44). Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα προαναφερόμενα δεδομένα φαίνεται ότι οι απινιδώσιμοι ρυθμοί είναι αρχικά συχνότεροι, ωστόσο, προϊόντος του χρόνου εκφυλίζονται σε μη απινιδώσιμους ρυθμούς.

Ο ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός (ΗΜΔ) αναγνωρίζεται ως ρυθμός ανακοπής σε ποσοστά που κυμαίνονται από 13% έως 41%, ενώ η ασυστολία σε ποσοστά 20% έως 39% (43,45-47). Σημαντικές είναι οι διαφορές στην πρόγνωση με βάση τον αρχικό ρυθμό ανακοπής: οι ασθενείς που εκδηλώνουν καρδιακή ανακοπή εντός νοσοκομείου με ρυθμό ΚΜ/άσφυγμη ΚΤ, ΗΜΔ και ασυστολία εξέρχονται ζώντες του νοσοκομείου σε ποσοστά 36-37%, 11-12% και 11% , αντίστοιχα (45,46). Ωστόσο, νεότερες μελέτες έχουν δείξει σημαντική βελτίωση της πρόγνωσης στους ανανήψαντες από καρδιακή ανακοπή με τα ποσοστά επιβίωσης στον 1 και 3 μήνες μετά την ανακοπή να ανέρχονται σε 68% και 66% για τους ασθενείς, στους οποίους ο αρχικός ρυθμός ήταν απινιδώσιμος (48,49). Επίσης, οι ασθενείς με καρδιακά αίτια ανακοπής έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς που το αίτιο της ανακοπής ήταν μη καρδιακό (47). Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, ενώ η παρουσία ΚΜ <<προβλέπει>> με

υψηλή ειδικότητα, που υπολογίζεται στο 91%, τον αιφνίδιο αρρυθμιολογικό θάνατο ως αιτία της ανακοπής, στο 87% των θυμάτων καρδιακής ανακοπής που παρουσιάζονται με ΗΜΔ η αιτία είναι αιφνίδιος μη αρρυθμιολογικός ή μη καρδιακός θάνατος (43). Ο ΗΜΔ είναι ο συχνότερος ρυθμός ανακοπής, όταν η αιτία είναι μη καρδιακή. Θα πρέπει, ωστόσο, να τονιστεί ότι στους ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια ο ΗΜΔ και η εκσεσημασμένη βραδυκαρδία αποτελούν το αρχικό ρυθμό ανακοπής στο 62% των περιπτώσεων (50).

Φαίνεται να υπάρχει μία αυξητική τάση όσον αφορά στην εμφάνιση του ΗΜΔ καθώς και της ασυστολίας ως αρχικού ρυθμού ανακοπής. Ο αποτελεσματικότερος έλεγχος παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία και η αρτηριακή υπέρταση, σε συνδυασμό με την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη επαναιμάτωση, καθώς και η βελτιωμένη φαρμακευτική αγωγή στους μετεμφραγματικούς ασθενείς και στους πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν μειώσει τη θνητότητα της καρδιακής νόσου και ως εκ τούτου την εμφάνιση ΚΜ/άσφυγμης ΚΤ ως αρχικού ρυθμού ανακοπής. Επιπρόσθετα η ευρεία χορήγηση των β-αναστολέων, η εμφύτευση απινιδωτών και η αύξηση του ποσοστού μη καρδιακών αιτιών θανάτου, όπως π.χ. η σήψη, έχουν πιθανώς συμβάλει στην παρατηρούμενη αύξηση του ΗΜΔ ως αρχικού ρυθμού ανακοπής (51,52).

Ο εκδοτικός οίκος στον οποίο ανήκουν τα πνευματικά δικαιώματα της συγκεκριμένης εικόνας δεν επιτρέπει την αναπαραγωγή της σε ηλεκτρονικό μέσο.

Ο αναγνώστης παραπέμπεται στην έντυπη μορφή της διατριβής που έχει κατατεθεί στο Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών ή στο πρωτότυπο άρθρο που αναφέρεται παρακάτω.

Εικόνα 3. Ποσοστά αρχικού ρυθμού ανακοπής σε ασθενείς που υπέστησαν εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή παρουσία και απουσία μαρτύρων αντίστοιχα. Μεταφρασμένο από Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death. Tseng et al. Circulation 2018;137:2689-2700. Με άδεια χρήσης από Wolters Kluwer Health, Inc.

2.2 Αίτια αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα προσφάτων μελετών που συμπεριέλαβαν ασθενείς, οι οποίοι κατέληξαν αιφνιδίως και υπεβλήθησαν σε νεκροτομή, η αιτία του αιφνίδιου θανάτου ήταν μη καρδιακή σε ένα σημαντικό ποσοστό, που εκτιμάται σε 40 έως 47% (Πίνακας 1) (43,53).

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες και τα αίτια αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου εξετάστηκαν σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη από τη Δανία, που συμπεριέλαβε 286 θύματα αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου ηλικίας κάτω των 50 ετών (53). Η μεγαλύτερη ηλικία ήταν αντιστρόφως ανάλογη της εμφάνισης αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου [λόγος πιθανοτήτων-odds ratio (OR) 0,93, 95% CI 0,87-0,98], ενώ το θήλυ φύλο (OR 1,7, 95% CI 1,3-2,3), ο θάνατος εντός του νοσοκομείου (OR 3,0, 95% CI 2,0-4,4) και η απουσία καρδιακών συννοσηροτήτων (OR 4,3, 95% CI 2,5-7,4) σχετίζονταν θετικά με την εμφάνιση αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου. Όσον αφορά στα αίτια, οι παθήσεις του αναπνευστικού ήταν οι συχνότερες (40%) ακολουθούμενες από τις λοιμώξεις (20%), τις αγγειακές εγκεφαλικές παθήσεις (18%) και, τέλος, τις παθήσεις του νευρικού συστήματος (8%).

Σε μία μελέτη 525 ενηλίκων θυμάτων αιφνίδιου θανάτου στην κομητεία του Σαν Φρανσίσκο των Η.Π.Α, που υπέστησαν ανακοπή καρδίας εκτός νοσοκομείου, η κατάχρηση ουσιών ήταν η συχνότερη αιτία μη καρδιακού θανάτου με ποσοστό 34% (13,5% επί του συνόλου των θυμάτων αιφνίδιου θανάτου, καρδιακού και μη) (43). Άλλα συχνά αίτια αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου ήταν οι νευρολογικές παθήσεις (14%), οι λοιμώξεις (11%), η πνευμονική εμβολή (9%), ο διαχωρισμός της αορτής (7%) καθώς και η αιμορραγία ή άλλες παθήσεις του γαστρεντερικού (7%).

2.3 Αίτια αιφνίδιου καρδιακού θανάτου-Νοσήματα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το μεγαλύτερο ποσοστό αιφνίδιων θανάτων αφορά σε ΑΚΘ. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές επιδημιολογικές διαφορές αναλόγως της γεωγραφικής περιοχής. Ενώ στις χώρες της Δύσης το ποσοστό των ΑΚΘ υπολογίζεται σε 60-72% του συνόλου των αιφνίδιων θανάτων, αυτό μειώνεται σε 49-60% για χώρες της Ασίας, όπως η Ιαπωνία (43,53-55). Παρομοίως, η ΣΝ είναι μακράν τη συχνότερη αιτία ΑΚΘ στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική με έως και 80% του συνόλου των ΑΚΘ να αποδίδεται σε αυτήν, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά είναι σαφώς χαμηλότερα στην Ιαπωνία (4). Εκτιμάται ότι στην Ιαπωνία το 50-60% των θυμάτων του ΑΚΘ έχουν υποκείμενη ΣΝ και το 30-35% πάσχουν από μη ισχαιμικές μυοκαρδιοπάθειες με νεότερες μελέτες να αποδίδουν τα περιστατικά ΑΚΘ σε ΣΝ μόλις στο 25% (54,56). Θα πρέπει να αναφερθεί ότι στις χώρες της Ασίας σημαντικό ποσοστό των θυμάτων ΑΚΘ, ίσο με 10%, πάσχει από πρωτογενή ηλεκτρική πάθηση, όπως είναι οι διαυλοπάθειες (π.χ. σύνδρομο Brugada) (**Εικόνα 1**) (57).

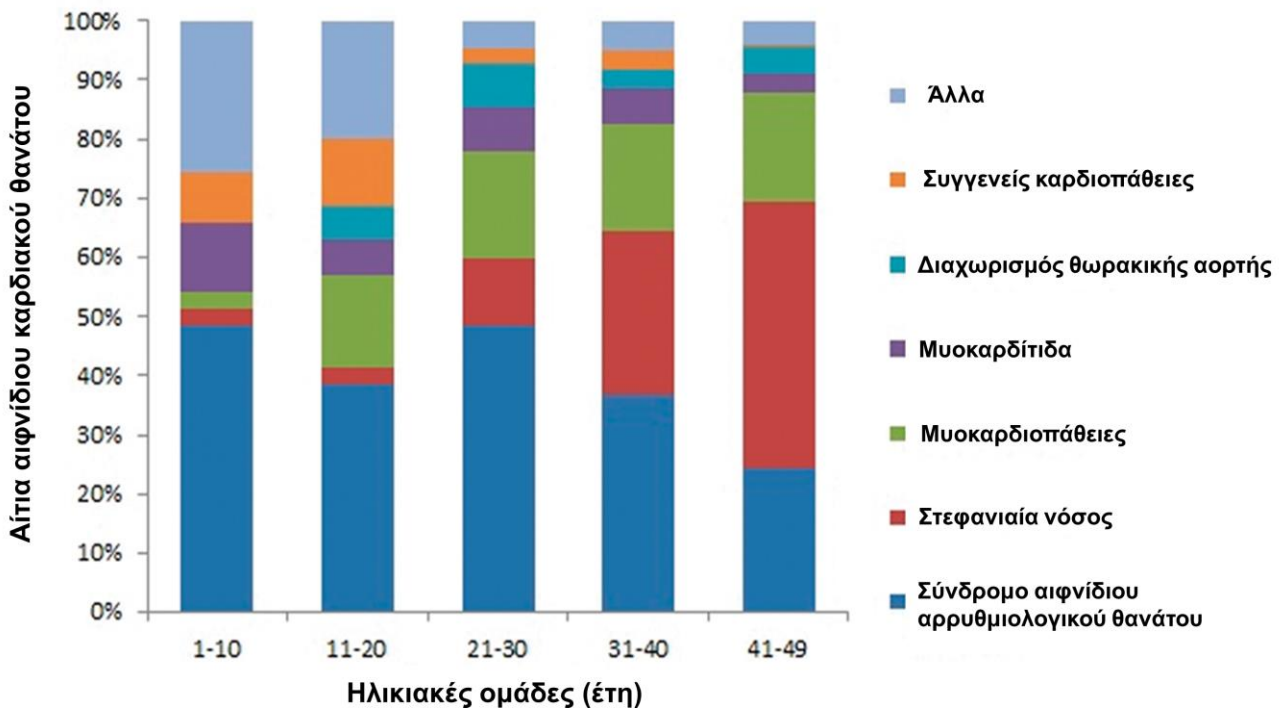
Σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό των αιτιών του ΑΚΘ ανευρίσκονται επίσης μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων. Ενώ η πλειοψηφία των περιστατικών ΑΚΘ στο σύνολο του ηλικιακού φάσματος οφείλεται σε ΣΝ, στα θύματα ΑΚΘ κάτω των 18 ετών υπερισχύουν οι συγγενείς καρδιοπάθειες και το σύνδρομο αιφνίδιου αρρυθμολογικού θανάτου, το οποίο είναι η συχνότερη αιτία ΑΚΘ για τις ηλικίες 1-40 ετών (58,59). Τα ποσοστά της ΣΝ αυξάνονται σταδιακά στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες με τη ΣΝ να γίνεται η πρώτη αιτία ΑΚΘ μετά την ηλικία των 35 με 40 ετών (**Εικόνα 2**). Όσον αφορά στο φύλο, πρόσφατη μελέτη από τη Φινλανδία έδειξε ότι η ΣΝ είναι η συνηθέστερη αιτία ΑΚΘ και στα δύο φύλα, λιγότερη συχνή όμως στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (72% vs 76%, $p=0,005$) (7).

Ακολουθεί αναφορά στα συχνότερα αίτια ΑΚΘ.



Εικόνα 4. Επιπολασμός αιτιών αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Μεταφρασμένο από Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. Wong et al. Heart Lung Circ. 2019 Jan;28(1):6-14. Με άδεια χρήσης από Elsevier.

ARVC: αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, BS: σύνδρομο Brugada, CPVT: κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, ERS: σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης, HCM: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, NICM: μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, LQTS: σύνδρομο μακρού QT.



Εικόνα 5. Επιπολασμός αιτιών αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ανά ηλικιακή ομάδα. Μεταφρασμένο από Causes of sudden cardiac death according to age among persons aged 1-49 years: a nationwide study of 14,294 deaths in Denmark. Lyngé et al. EP Europace, Volume 20, Issue suppl_1, March 2018, Pages i188–i189. Με άδεια χρήσης από Oxford University Press.

Σημείωση: σε αντίθεση με ό,τι έχει προηγουμένως αναφερθεί, η συγκεκριμένη μελέτη συμπεριέλαβε το διαχωρισμό της θωρακικής αορτής στα αίτια αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και όχι στα αίτια αιφνίδιου μη καρδιακού θανάτου.

2.3.1 Στεφανιαία νόσος

Αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΑΚΘ (70-80% των περιπτώσεων) παρά τη συνεχή μείωση των σε αυτήν οφειλόμενων ΑΚΘ τα τελευταία 50 έτη (60,61). Ακόμα και σε ηλικίες κάτω των 35 ετών συνιστά μία εκ των κυρίαρχων αιτιών ΑΚΘ: σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, η ΣΝ ήταν η δεύτερη συχνότερη αιτία ΑΚΘ (22%) σε νεότερα των 35 ετών άτομα ακριβώς μετά το σύνδρομο αιφνίδιου αρρυθμιολογικού θανάτου (31%) (62). Αποτελέσματα νεότερης μελέτης, ωστόσο, καταδεικνύουν τη ΣΝ ως αιτία μόνο σε 58% των ΑΚΘ και σε 32% του συνόλου των αιφνίδιων θανάτων για τους ενήλικες (43).

Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός είναι η ΚΤ (63). Γενικά η εμφάνιση ΑΚΘ στα πλαίσια ΣΝ μπορεί κατηγοριοποιηθεί σε 4 διαφορετικές κλινικές οντότητες (64).

- **Οξεία ισχαιμία, χωρίς οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών:** η ύπαρξη αποφρακτικών θρόμβων και η παρουσία ΕΜ δεν αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την εμφάνιση ΑΚΘ στους πάσχοντες από ΣΝ. Αντιθέτως, έχει φανεί ότι η παρουσία διάχυτης ΣΝ, που μπορεί να οδηγήσει σε παροδική ισχαιμία, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ηλεκτρικής αστάθειας, είναι ικανή να οδηγήσει σε θανατηφόρες αρρυθμίες χωρίς προηγουμένως να προκαλέσει ΕΜ. Πιο συγκεκριμένα α) η παρουσία ασταθούς αθηρωματικής πλάκας και η συνακόλουθη συσσώρευση αιμοπεταλίων με ή χωρίς την ύπαρξη σπασμού, β) η ύπαρξη σοβαρού βαθμού στένωσης που προκαλεί μία αθηρωματική πλάκα, ιδίως επί αυξημένων αναγκών οξυγόνου στο μυοκάρδιο, δύναται να δημιουργήσουν το παροδικό υπόστρωμα για την εμφάνιση πυροδοτούμενης δραστηριότητας ή επανεισόδου που θα αποτελέσουν την παθοφυσιολογική βάση μίας επακόλουθης ΚΤ. Έχει φανεί ότι πέραν της παροδικής ισχαιμίας η επαναιμάτωση που ακολουθεί, οδηγεί σε παράταση του QT διαστήματος και τελικά στην εμφάνιση πολύμορφης ΚΤ (ΠΚΤ) (4).

- **Οξεία απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας:** Ένα ποσοστό ασθενών με οξεία απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών θα καταλήξει από θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες. Υπάρχουν 3 χρονικά διακριτές φάσεις. Η φάση I έχει δύο αιχμές, με την πρώτη (φάση Ια) να εμφανίζεται εντός των πρώτων 2 έως 10 λεπτών, οφειλόμενη στην αρχική ισχαιμική προσβολή και τη δεύτερη (φάση Ιβ) να παρουσιάζεται στα επόμενα 15 έως 20 λεπτά και να οφείλεται στην επαναιμάτωση της ισχαιμικής περιοχής καθώς και στην ακόλουθη απελευθέρωση κατεχολαμινών (65,66). Η δεύτερη φάση (φάση II) αρρυθμιών περιγράφεται 5 με 72 ώρες μετά το ΕΜ και η τελευταία φάση (φάση III) μήνες ή και έτη μετά το αρχικό συμβάν. Πολλαπλοί ηλεκτροφυσιολογικοί, παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην αρρυθμιογένεση του οξέος ΕΜ (παθολογικός αυτοματισμός, πυροδοτούμενη δραστηριότητα, επανείσοδος). Η εμφάνιση ΚΜ τις πρώτες 48 ώρες αυξάνει κατά πέντε φορές τον κίνδυνο ενδονοσοκομειακού θανάτου, ενώ πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η πρώιμη εμφάνιση ΚΜ/ΚΤ μετά από οξύ ΕΜ μπορεί να σχετίζεται και με χειρότερη μακροχρόνια πρόγνωση (67,68).
- **Προϋπάρχον ΕΜ:** Όπως προαναφέρθηκε, κοιλιακές αρρυθμίες μπορούν να εμφανιστούν μήνες ή και έτη μετά από ΕΜ τόσο σε ασθενείς με μειωμένο, όσο και σε ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Ο αρρυθμιολογικός μηχανισμός συνίσταται σε επανείσοδο γύρω από το ουλωτικό μυοκάρδιο με το κύκλωμα να δημιουργείται κυρίως από τα μυοκύτταρα που επιβίωσαν στην οριακή ζώνη του θεραπευθέντος μυοκαρδίου.
- **Ισχαιμική Μυοκαρδιοπάθεια:** Οι ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και επηρεασμένη συστολική λειτουργία έχουν στην πλειοψηφία τους υποστεί κατά το παρελθόν ΕΜ. Η συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας προάγει περαιτέρω ίνωση καθώς και ποικίλες αιμοδυναμικές και νευρο-ορμονικές αλλαγές που ευνοούν την εμφάνιση αρρυθμιών παρουσία ενός ήδη κατάλληλου υποστρώματος (ουλωτικό μυοκάρδιο).

2.3.2 Μη αθηρωματική στεφανιαία νόσος

Εκτός της αθηρωμάτωσης, άλλες αιτίες ΣΝ όπως ο εμβολισμός θρόμου (π.χ. επί εδάφους ενδοκαρδίτιδας), ο διαχωρισμός (σύνδρομο Marfan, κύηση) ή η ύπαρξη αγγειίτιδας (π.χ. επί νόσου Kawasaki) μπορούν να οδηγήσουν στον ΑΚΘ. Οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αρτηριών, ο επιπολασμός των οποίων εκτιμάται στο 0,6 με 1,3% των ατόμων που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία, αποτελεί μία συχνή αιτία ΑΚΘ στους νεαρούς αθλητές (17% των καρδιαγγειακών αιτιών αιφνίδιου θανάτου) (69-71). Η έκτοπη έκφυση στεφανιαίας αρτηρίας από την πνευμονική αρτηρία, η έκφυση από τον αντίπλευρο κόλπο του Valsalva, η παρουσία μονήρους στεφανιαίας αρτηρίας και τα μεγάλα στεφανιαία συρίγγια (coronary fistulae) αποτελούν δυνητικά θανατηφόρες ανωμαλίες (71).

Οι ασθενείς με ΣΝ δύναται να καταλήξουν αιφνιδίως από μηχανισμούς πέραν της αρρυθμίας. Στην οξεία φάση του ΕΜ, ένα ποσοστό που ανέρχεται στο 6-10% όσον αφορά στους ασθενείς με STEMI και περίπου στο 3% στους ασθενείς με ΕΜ χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (non-STEMI) θα εκδηλώσουν καρδιογενή καταπληξία (cardiogenic shock) με τη θνητότητα να υπολογίζεται άνω του 50% (72). Η καρδιογενής καταπληξία συχνότερα οφείλεται σε οξεία ανεπάρκεια της καρδιακής αντλίας λόγω εκτεταμένης εμφραγματικής περιοχής της αριστεράς κοιλίας που δύναται να οδηγήσει στην εκδήλωση αιφνίδιου μη αρρυθμιολογικού καρδιακού θανάτου. Άλλες αιτίες καρδιογενούς καταπληξίας είναι οι μηχανικές επιπλοκές του ΕΜ, όπως η ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και η ρήξη των θηλοειδών μυών που οδηγεί σε οξεία, σοβαρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας. Επίσης η ρήξη του ελευθέρου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, που συμβαίνει σε < 1% των ασθενών, συνήθως τις πρώτες 4-7 ημέρες μετά από ΕΜ, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακό επιπωματισμό και τελικά ΑΚΘ χωρίς τη συμβολή αρρυθμιολογικών μηχανισμών (73). Τέλος, ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να εκδηλώσουν ΑΚΘ στα πλαίσια

καρδιογενούς καταπληξίας που οφείλεται σε ανεπάρκεια αντλίας λόγω σταδιακά επιδεινούμενης χρονίας ισχαιμικής καρδιοπάθειας (74).

2.3.3 Μη ισχαιμικές μυοκαρδιοπάθειες

Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: αποτελεί γενετική νόσο κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο και συναντάται περίπου σε 1 στα 500 άτομα του γενικού πληθυσμού. Αν και έχουν περιγραφεί 1.400 μεταλλάξεις σε τουλάχιστον 11 γονίδια, το 70% των γονοτυπικά θετικών ασθενών έχει μεταλλάξεις είτε στη βαριά άλυσσο της β-μυοσίνης ή στη δεσμεύουσα τη μυοσίνη πρωτεΐνη C (75,76). Η νόσος, χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη υπερτροφία του μυοκαρδίου, αποδιοργάνωση της μυοκαρδιακής και μυοϊνδιακής αρχιτεκτονικής και διάμεση ίνωση. Είναι η συχνότερη αιτία ΑΚΘ σε νεαρούς αθλητές. Αν και η πλειοψηφία των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί ή ολιγοσυμπτωματικοί και έχουν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης, ένα ποσοστό παρουσιάζει δύσπνοια, δυσανεξία στην άσκηση, στηθάγχη, αίσθημα παλμών και συγκοπτικά επεισόδια. Η επίπτωση του ΑΚΘ στους πάσχοντες από υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια υπολογίζεται σε < 1%/έτος, με κύριο παθογενετικό μηχανισμό την εμμένουσα ΚΤ/ΚΜ. Η ασυστολία και ο ΗΜΔ έχουν επίσης αναφερθεί ως παθογενετικοί μηχανισμοί (77,78). Ανάμεσα στους πιθανούς μηχανισμούς ΑΚΘ θα πρέπει να αναφερθεί η απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας που ανευρίσκεται στα 2/3 των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η οποία δύναται να προκαλέσει 1) σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής (cardiac output) και ως εκ τούτου την εμφάνιση ΗΜΔ ή 2) θανατηφόρες αρρυθμίες στα πλαίσια ισχαιμίας λόγω αυξημένων τελοδιαστολικών πιέσεων (79).

Η ηλικία του ασθενούς, το μέγιστο πάχος του μυοκαρδίου, η διάμετρος του αριστερού κόλπου, η μέγιστη κλίση πίεσης στο χώρο εξόδου της αριστεράς κοιλίας, το οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ, η παρουσία μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας

(ΜΕΚΤ) και τέλος, η εμφάνιση ανεξήγητης συγκοπής είναι οι παράγοντες που συμπεριλαμβάνονται στο προγνωστικό μοντέλο εμφάνισης ΑΚΘ στην πενταετία, που προτείνεται από τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (80,81). Άλλοι παράγοντες κινδύνου που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση ΑΚΘ είναι η ύπαρξη μυοκαρδιακής ίνωσης στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς, τα ανευρύσματα κορυφής της αριστεράς κοιλίας, καθώς και η ύπαρξη πολλαπλών μεταλλάξεων στα γονίδια των πρωτεϊνών των σαρκομεριδίων (82-84).

Τόσο οι Ευρωπαϊκές (European Society of Cardiology) όσο και οι Αμερικάνικες (AHA/ACC) κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν (κλάση III) την εκτέλεση ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου (ΗΦΕ) στα πλαίσια εκτίμησης του κινδύνου ΑΚΘ/εμφύτευσης απινιδωτή.

Διατατική μυοκαρδιοπάθεια: ορίζεται ως η διάταση της κοιλότητας της αριστεράς κοιλίας συνοδευόμενη από συστολική δυσλειτουργία απουσία ΣΝ ικανής να προκαλέσει καθολική συστολική δυσλειτουργία, ανεξέλεγκτης υπέρτασης ή σοβαρής βαλβιδικής νόσου (85). Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται στο 1 ανά 2.500 άτομα με την επίπτωση να ανέρχεται στο 7 ανά 100.000 άτομα/έτος (86). Οι αιτίες είναι πολλαπλές, περιλαμβάνοντας τόσο οικογενείς όσο και μη οικογενείς αιτίες, με μεταλλάξεις να ανευρίσκονται περίπου στο 20% των ασθενών (87). Αναφορικά με τις οικογενείς μορφές, οι μεταλλάξεις εντοπίζονται κυρίως στα γονίδια των πρωτεϊνών των σαρκομεριδίων και των δεσμοσωμάτων αλλά και στο γονίδιο της λαμίνης A/C (LMNCA), στο γονίδιο SCN5A που κωδικοποιεί δομική πρωτεΐνη του διαύλου νατρίου, και στα γονίδια της δεσμίνης και της δυστροφίνης (87). Στα μη οικογενή αίτια περιλαμβάνονται η μυοκαρδίτιδα, φλεγμονώδεις νόσοι, η ταχυμυοκαρδιοπάθεια, η μυοκαρδιοπάθεια της λοχείας, τοξίνες, όπως το αλκοόλ και φαρμακευτικοί παράγοντες (π.χ. ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα).

Κάποια αίτια διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, όπως η γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN5A και στη λαμίνη A/C, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ (88). Σε μία μετανάλυση 45 μελετών που συμπεριέλαβε 6.088 ασθενείς, κανένας από τους δείκτες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) [η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (ΜΚΡ), ο στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού (ΣΚΡ) και η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων (ΕΤΤ)], δεν προέβλεψε αξιόπιστα τα αρρυθμολογικά συμβάματα. Ως προς τους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες εκπόλωσης και επαναπόλωσης, ο κατακερματισμός του συμπλέγματος QRS (OR, 6,73) και ο εναλλασσόμενος του κύματος T (OR, 4,66) αντίστοιχα, είχαν τον μεγαλύτερο OR, όσον αφορά στην εμφάνιση αρρυθμολογικών συμβαμάτων (89). Επιπρόσθετα, σε μία μετανάλυση 9 μελετών ασθενών με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, η καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΘ (90). Οι περιοχές ίνωσης στη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια τείνουν να είναι ανομοιογενείς και να εμφανίζονται στο μέσο του μυοκαρδιακού τοιχώματος, καθώς και υποεπικαρδιακά χωρίς να ακολουθούν την κατανομή κάποιου αγγείου. Σχετικά με το ρόλο του ΗΦΕ στη διαστρωμάτωση κινδύνου των πασχόντων από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες δίνουν ένδειξη κλάσης IIb, βαθμό τεκμηρίωσης B.

Ο ΑΚΘ ευθύνεται για το 30% της συνολικής θνησιμότητας στους πάσχοντες από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια με το 1/3 των θανάτων να εμφανίζεται στους ασθενείς με λειτουργική κατάσταση I κατά New York Heart Association (NYHA) (91). Οι κοιλιακές αρρυθμίες αποτελούν την κύρια αιτία ΑΚΘ, ακολουθούμενες από τις βραδυαρρυθμίες, καθώς η ίνωση μπορεί να επεκταθεί στο ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς και να προκαλέσει διαταραχές αγωγής (64). Στις ΚΤ, ο κύριος μηχανισμός φαίνεται να είναι η σχετιζόμενη με ουλή επανείσοδος (scar-related reentry), ακολουθούμενη από την επανείσοδο σκέλους (bundle branch reentry) (92). Όπως έχει

ήδη αναφερθεί, σε προχωρημένα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας ο μηχανισμός ΑΚΘ μπορεί να είναι η ανεπάρκεια της καρδιακής αντλίας.

Αρρυθμιόγonos μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ΑΜΔΚ): Η ΑΜΔΚ αποτελεί μία νόσο που χαρακτηρίζεται από την προοδευτική διαταραχή του καρδιακού μυός και εκδηλώνεται με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, κοιλιακών αρρυθμιών και ΑΚΘ (93). Το χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα είναι η αντικατάσταση των μυοκαρδιακών κυττάρων από λιπώδη και ινώδη ιστό. Παρότι η ονομασία της υποδηλώνει ότι πρόκειται περί νόσου της δεξιάς κοιλίας, προσβολή της αριστεράς κοιλίας εμφανίζεται σε πάνω από 50% των ασθενών (94). Η επίπτωση της στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 1 στα 2.000 έως 5.000 άτομα με την αναλογία ανδρών προς γυναίκες να είναι 3:1 (95).

Στην πλειοψηφία μεταβιβάζεται ως αυτοσωμική επικρατής κληρονομική νόσος με τις μεταλλάξεις να αφορούν σε γονίδια των πρωτεϊνών των καρδιακών δεσμοσωματίων, όπως την πλακοσφαιρίνη, δεσμοπλακίνη, πλακοφιλίνη-2, δεσμογλεΐνη-2 και δεσμοκολλίνη-2. Στη μειοψηφία των περιπτώσεων μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας σχετιζόμενη με υπερκεράτωση των παλαμών και πελμάτων, όπως συμβαίνει στο σύνδρομο Καρβαχάλ και στη νόσο της Νάξου (96).

Οι ασθενείς συχνά εμφανίζονται με αίσθημα παλμών, προσυγκοπή, συγκοπή ή ΑΚΘ. Οι ΚΤ στους εν λόγω ασθενείς έχουν αριστερό σκελικό αποκλεισμό και χαρακτηρίζονται από πολλαπλές μορφολογίες. Η ύπαρξη αριστερού άξονα είναι χαρακτηριστική της κοιλιακής αρρυθμίας σε υπόστρωμα ΑΜΔΚ. Θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από αρρυθμίες που προέρχονται από τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας και κυρίως από αρρυθμίες που προέρχονται από τη χοάνη (infundibulum) της δεξιάς κοιλίας και έχουν κάθετο άξονα (97).

Η αποφυγή των ανταγωνιστικών αθλημάτων αποτελεί κύριο μέτρο πρόληψης καθώς έχουν συσχετισθεί με πρόοδο της νόσου (98). Στους ασθενείς με ΑΜΔΚ και έκτακτες κοιλιακές συστολές (ΕΚΣ) ή ΜΕΚΤ, η χορήγηση β-αναστολέων (και ιδίως σοταλόλης) στη μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής (20). Η χρήση αμιωδαρόνης έχει επίσης προταθεί.

Πολλαπλοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΚΘ. Το ιστορικό αποσοβηθέντος ΑΚΘ, αιμοδυναμικά ασταθούς ΚΤ και συγκοπής ή προσυγκοπής αποτελούν τους ισχυρότερους παράγοντες εμφάνισης ΑΚΘ με ποσοστό έως και 10% ανά έτος, με αποτέλεσμα να υπάρχει σχετική ομοφωνία για την εμφύτευση απινιδωτή σε ασθενείς με ιστορικό ΑΚΘ, μη καλά ανεκτής ΚΤ και ανεξήγητης συγκοπής που πιθανώς οφείλεται σε ΚΤ (99). Άλλοι παράγοντες που λαμβάνονται υπ' όψιν είναι η παρουσία αιμοδυναμικά σταθερούς ΚΤ, συχνών επεισοδίων ΜΕΚΤ, εκτεταμένης νόσου της δεξιάς κοιλίας, συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, σημαντικά παρατεταμένου QRS, καθυστερημένης ενίσχυσης με γαδολίνιο στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ΑΚΘ. Όταν ένας ή παραπάνω από τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες, θεωρείται εύλογη η εμφύτευση απινιδωτή (20). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας πρόσφατα δημοσιευθείσας μελέτης καταγραφής, η παρουσία παθολογικών όψιμων δυναμικών και ενδομυοκαρδιακού λίπους στην μαγνητική τομογραφία καρδιάς σχετιζόταν με την εμφάνιση συγκοπής, ΚΤ/ΚΜ ή ΑΚΘ στους άρρενες (100). Ο ρόλος του ΗΦΕ στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΑΜΔΚ φαίνεται να είναι περιορισμένος και λαμβάνει ένδειξη IIb τόσο από τις Ευρωπαϊκές (βαθμός τεκμηρίωσης C) όσο και από τις Αμερικάνικες (βαθμός τεκμηρίωσης B-NR) κατευθυντήριες οδηγίες.

Βαλβιδική Καρδιακή Νόσος: Οι ασθενείς με βαλβιδοπάθειες βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν ΑΚΘ στα πλαίσια είτε τάχυ- είτε βράδυ-αρρυθμίας. Στην παθογένεια του αρρυθμιολογικού θανάτου, συμβάλλει η αυξημένη μυοκαρδιακή μάζα, η διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, το αυξημένο μυοκαρδιακό stress με την επακόλουθη προκληθείσα υπενδοκάρδια ισχαιμία απουσία ΣΝ, καθώς και η χρόνια μυοκαρδιακή βλάβη και ίνωση, στην οποία μπορεί να επιπροστεθεί και η ιατρογενής - μετά από χειρουργική επέμβαση- ίνωση (101). Επίσης, η συχνή συνύπαρξη βαλβιδικής νόσου και ΣΝ καθώς και καρδιακής ανεπάρκειας ευοδώνει έτι περαιτέρω την εμφάνιση κακοήθους αρρυθμίας (19).

Ο αθροιστικός κίνδυνος ΑΚΘ στους ασθενείς με ΣΝ υπολογίζεται στο 15-20% με αυτόν να ανέρχεται στο 34% στους ανεγχείρητους ασθενείς με σοβαρού βαθμού στένωση της αορτικής βαλβίδας (102,103). Αν και παλαιότερα θεωρείτο ότι ο ετήσιος κίνδυνος ΑΚΘ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ήταν κάτω από 1%, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, αυτός υπολογίζεται στο 1,4%. Με βάση την ίδια μελέτη η ετήσια επίπτωση ΑΚΘ για τους συμπτωματικούς ασθενείς υπολογίστηκε στο 1,8%, με την αιμοδιάλυση (HR, 3,63), την ύπαρξη παλαιού εμφράγματος του μυοκαρδίου (HR, 2,11), τον δείκτη μάζας σώματος <math>< 22 \text{ kg/m}^2</math> (HR, 1,51), τη μέγιστη ταχύτητα αορτικού jet $\geq 5 \text{ m/sec}$ (HR, 1,76) και το ΚΕΑΚ <math>< 60\%</math> (HR, 1,52) να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο (104). Ο ετήσιος κίνδυνος αιφνίδιου θανάτου στην ανεπάρκεια της αορτής εκτιμάται ότι είναι μικρότερος του 0,2% (19).

Ο συσχετισμός μεταξύ προπτώσεως μιτροειδούς βαλβίδας και εκδήλωσης ΑΚΘ έχει κατά καιρούς αμφισβητηθεί. Έχει περιγραφεί ένας <<κακοήθης>> τύπος προπτώσεως της μιτροειδούς βαλβίδας που συναντάται κυρίως σε γυναίκες και χαρακτηρίζεται από πρόπτωση και των δύο μιτροειδικών γλωχίνων, διαταραχές του κύματος T και εκτακτοσυστολική κοιλιακή αρρυθμία και σχετίζεται με την εμφάνιση κακοήθους ΚΤ (105). Ενώ η επίπτωση του ΑΚΘ επί εδάφους προπτώσεως της μιτροειδούς βαλβίδας χωρίς μιτροειδική ανεπάρκεια υπολογίζεται στο 1,9/10.000

άνθρωπο-έτη, η συνύπαρξη σοβαρής ανεπάρκειας μιτροειδούς αυξάνει τον κίνδυνο κατά 50-100 φορές (0,9-1,9% ανά έτος) (106,107). Η παρουσία κυματίζουσας γλωχίνας (flail leaflet) έχει συσχετιστεί επίσης με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ: σε μία μελέτη 348 ασθενών με κυματίζουσα γλωχίνα, ο κίνδυνος ΑΚΘ υπολογίστηκε στο $8,6 \pm 2,0\%$ και $18,8 \pm 4,0\%$ στα 5 και 10 έτη παρακολούθησης αντιστοίχως. Στην ίδια μελέτη, η χειρουργική αντιμετώπιση της εν λόγω βαλβιδοπάθειας οδήγησε στη στατιστικά σημαντική μείωση του ΑΚΘ (HR 0,29, 95% CI 0,11-0,72, $p = 0,007$) (108).

Σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες, η επίπτωση του ΑΚΘ υπολογίζεται σε 0,2-0,9% ανά έτος (109).

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν δίνουν συγκεκριμένες συστάσεις για την εμφύτευση απινιδωτή στους ασθενείς με βαλβιδοπάθειες.

Μυοκαρδίτιδα: Η μυοκαρδίτιδα χαρακτηρίζεται από τη φλεγμονώδη καταστροφή των μυοκαρδιακών κυττάρων και οφείλεται σε ποικίλους λοιμώδεις, αυτοάνοσους, τοξικούς παράγοντες ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Κατά την περίοδο της οξείας φάσης, οι πάσχοντες από μυοκαρδίτιδα, μπορεί να εμφανίζουν εμμένουσα ΚΤ και αιμοδυναμική αστάθεια και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα που έχουν τη δυνατότητα συνεχούς αιμοδυναμικής παρακολούθησης, εκτέλεσης καρδιακού καθετηριασμού και λήψης ενδομυοκαρδιακής βιοψίας καθώς και υποστήριξης με συσκευές υποβοήθησης της καρδιάς και των πνευμόνων (110). Η τοποθέτηση προσωρινού βηματοδότη, κατά την οξεία φάση, συνιστάται για τους ασθενείς με βραδυκαρδία ή κολποκοιλιακούς αποκλεισμούς που πυροδοτούν την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών (111). Για τους ασθενείς που μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο έχουν υπολειμματική σοβαρή δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας ή επεισόδια κοιλιακής ηλεκτρικής αστάθειας, προτείνεται η τοποθέτηση αυτόματου φορητού απινιδωτή (wearable defibrillator) μέχρι

την πλήρη ύφεση ή την εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή (112,113). Εξαίρεση αποτελούν η γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα και η μυοκαρδίτιδα που οφείλεται σε σαρκοείδωση, όπου λόγω της δυσμενούς πρόγνωσης συνιστάται η πρωιμότερη εμφύτευση απινιδωτή σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει εμμένουσα ΚΤ με αιμοδυναμική αστάθεια ή αποσοβηθέντα ΑΚΘ (114).

Η εμφύτευση μόνιμου απινιδωτή θα πρέπει να καθυστερεί μέχρι την πλήρη ανάρρωση του ασθενούς από την οξεία φάση και συστήνεται εφόσον εμφανίζει επεισόδια εμμένουσας ΚΤ με αιμοδυναμική αστάθεια και αναμένεται να επιβιώσει άνω του έτους σε καλό λειτουργικό επίπεδο (20). Επίσης, απινιδωτής θα πρέπει να εμφυτεύεται εφόσον ο ασθενής κατά τη μακρόχρονη παρακολούθηση εμφανίσει διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, όπως αναμένεται περίπου στο 21% του ασθενών με μυοκαρδίτιδα, και πληροί τα κριτήρια εμφύτευσης απινιδωτή για τη νόσο αυτή.

2.3.4 Διαυλοπάθειες-Παραπληρωματικά δεμάτια κολποκοιλιακής αγωγής

Σύνδρομο Brugada: Ο επιπολασμός του συνδρόμου Brugada υπολογίζεται στο 1 στα 1.000 έως 1 στα 10.000 άτομα και συναντάται συχνότερα στις περιοχές της Νοτιοανατολικής Ασίας (115). Οι άνδρες προσβάλλονται περίπου 9 φορές συχνότερα από με τις γυναίκες, ενώ ΚΜ εκδηλώνεται κατά μέσο όρο περί την ηλικία των 40 ετών κατά την ανάπαυση ή τον ύπνο. Ο πυρετός, τα βαριά γεύματα και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ προδιαθέτουν σε εμφάνιση ΚΜ η οποία σπάνια εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης.

Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Αν και τουλάχιστον 12 γονίδια έχουν συσχετιστεί με το εν λόγω σύνδρομο, διαταραχές στο γονίδιο της α υπομονάδας του διαύλου νατρίου (SCN5A) ανευρίσκονται στο 18-30% των περιπτώσεων, προκαλώντας απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου και

βράχυνση του δυναμικού ενέργειας των προσβεβλημένων μυοκαρδιακών κυττάρων (116). Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου εκδηλώνεται κυρίως στο επικάρδιο του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας αφήνοντας χωρίς αντιστάθμιση το παροδικό <<προς τα έξω>> ρεύμα Ito, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ηλεκτρικής ετερογένειας τόσο μεταξύ των διαφορετικών μυοκαρδιακών στιβάδων όσο και εντός του επικαρδίου της κοιλίας. Το ηλεκτρικό αυτό υπόστρωμα προδιαθέτει τελικά σε εμφάνιση ΚΤ/ΚΜ.

Υπάρχουν τρεις ηλεκτροκαρδιογραφικά διακριτοί τύποι Brugada:

- Ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από κυρτή ανάσπαση (coved-shape) του διαστήματος ST στις απαγωγές V1, V2 ή/και V3 ≥ 2 mm στο σημείο J, ακολουθούμενο από αρνητικά T.
- Ο τύπος 2 χαρακτηρίζεται από ανάσπαση τύπου σέλας (saddleback) του διαστήματος ST στις ίδιες απαγωγές ≥ 2 mm στο σημείο J με θετικά ή διφασικά T.
- Ο τύπος 3 χαρακτηρίζεται είτε από ανάσπαση τύπου σέλας είτε κυρτή ανάσπαση του διαστήματος ST στις ίδιες απαγωγές < 2 mm στο σημείο J.

Το σύνδρομο διαγιγνώσκεται όταν α) ο τύπος 1 εμφανίζεται σε μία ή περισσότερες από τις απαγωγές V1, V2 όταν αυτές τοποθετούνται στα μεσοπλεύρια 2, 3 ή 4 είτε αυτόματα είτε μετά από χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων κλάσης I ή β) όταν η χορήγηση αντιαρρυθμικών κλάσης I επάγει τη <<μετατροπή>> των τύπων 2 και 3 σε τύπο 1 (116).

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΚΘ ανά έτος ποικίλλει και υπολογίζεται στο 1% για ασυμπτωματικούς ασθενείς, περί το 3,2% για ασθενείς που έχουν εκδηλώσει συγκοπή και φτάνει στο 13,5% για ασθενείς με ιστορικό ΑΚΘ. Η καρδιακή ανακοπή μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση συνδρόμου Brugada στο 1/3 των ασθενών ενώ συχνά

οι ασθενείς παρουσιάζονται με αίσθημα παλμών που σχετίζεται με την εμφάνιση κοιλιακής μαρμαρυγής σε έως και 20% των περιπτώσεων.

Όσον αφορά στην πρόληψη του συνδρόμου Brugada, συστήνεται η αποφυγή φαρμάκων που επάγουν την ανάρταση του ST καθώς και η αντιμετώπιση των προδιαθεσικών παραγόντων που δύναται να προκαλέσουν την έκλυση ΚΜ, όπως τα βαριά γεύματα, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ και ο πυρετός. Η εμφύτευση απινιδωτή συστήνεται σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada που έχουν εκδηλώσει εμμένουσα ΚΤ ή έχουν επιβιώσει προηγούμενου επεισοδίου ΑΚΘ. Ένδειξη εμφύτευσης απινιδωτή έχουν επίσης οι ασθενείς με αυτόματο ηλεκτροκαρδιογραφικό τύπο 1 και ιστορικό συγκοπής ή όσοι εμφάνισαν ΚΜ κατά τον ΗΦΕ (20). Σε ασθενείς που προκρίνονται για εμφύτευση απινιδωτή, αλλά έχουν αντενδείξεις ή αρνούνται να υποβληθούν σε εμφύτευση, συστήνεται η χορήγηση κινιδίνης.

Σύνδρομο μακρού QT: Η εμφάνιση μακρού QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), μπορεί να είναι είτε επίκτητη, στα πλαίσια ηλετρολυτικών/μεταβολικών διαταραχών ή λήψης φαρμάκων είτε κληρονομική. Επειδή το μήκος του διαστήματος εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από την καρδιακή συχνότητα, στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται το διορθωμένο διάστημα QT (QTc), που υπολογίζεται με τη φόρμουλα Bazett ή Fridericia. Παθολογικές τιμές θεωρούνται οι > 450 msec στους άντρες και > 470 msec στις γυναίκες. Το παρατεταμένο διάστημα QT προδιαθέτει σε εμφάνιση ενός συγκεκριμένου τύπου ΠΚΤ, γνωστό ως torsades de pointes, ο οποίος αν και συχνά είναι αυτοπεριοριζόμενος, μπορεί να εκφυλιστεί σε ΚΜ και να προκαλέσει ΑΚΘ.

Ο επιπολασμός του συγγενούς συνδρόμου μακρού QT υπολογίζεται σε περίπου 1 στις 2.500 γεννήσεις (117). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας το σύνδρομο μακρού QT διαγιγνώσκεται απουσία δευτεροπαθών, επίκτητων αιτιών, όταν: 1) το QTc είναι ≥ 480 msec σε

επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ, 2) το risk score μακρού QT είναι > 3, 3) όταν υπάρχει επιβεβαιωμένη παθογενετική μετάλλαξη σε γονίδιο που συσχετίζεται με το σύνδρομο μακρού QT, ανεξάρτητα μήκους του QT διαστήματος και τέλος 4) επί εύρεσης QTc ≥ 460 msec σε επαναλαμβανόμενα ΗΚΓ σε ασθενείς με ανεξήγητη συγκοπή (20). Μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 14 έτη. Οι άρρενες βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, ενώ τα θήλεα από την εφηβεία και έπειτα. Οι ασθενείς παρουσιάζονται με αίσθημα παλμών, προσυγκοπτικό ή συγκοπτικό επεισόδιο ή μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικοί.

Έχουν ενοχοποιηθεί μέχρι στιγμής 16 γονίδια που κατά κύριο λόγο αφορούν υπομονάδες τασεοεξαρτώμενων διαύλων καλίου, νατρίου και ασβεστίου. Γενετική μετάλλαξη ανευρίσκεται περίπου στο 70% των περιπτώσεων συγγενούς συνδρόμου μακρού QT ενώ στο 90% των γενετικά επιβεβαιωμένων περιστατικών ενοχοποιούνται 3 γονίδια: το γονίδιο KCNQ1 (LQT-1) ενοχοποιείται στο 30-35% των περιπτώσεων. Ως προς τον τύπο LQT-1, οι ταχυαρρυθμίες πυροδοτούνται από τη διέγερση του αδρενεργικού που συμβαίνει κατά την έντονη άσκηση όπως είναι π.χ. η κολύμβηση. Το γονίδιο KCNH2 (LQT-2) είναι υπεύθυνο στο 25-30% των γονιδιακά επιβεβαιωμένων περιπτώσεων. Τα συμπτώματα ακολουθούν συνήθως επεισόδια ψυχικού stress ή αιφνίδιου θορύβου. Το γονίδιο SCN5A (LQT-3) ανευρίσκεται στο 7-10% των περιπτώσεων. Αντίθετα με τους τύπους LQT-1 και LQT-2, στον τύπο LQT-3 τα αρρυθμολογικά συμβάματα εμφανίζονται κυρίως κατά περιόδους ανάπαυσης ή κατά τη διάρκεια του ύπνου (118). Ο τύπος LQT1 έχει συσχετιστεί με την παρουσία βραχύτερου QT διαστήματος (466 ± 44 msec) και χαμηλότερης επίπτωσης καρδιακής ανακοπής και ΑΚΘ (0,3%/έτος) σε σχέση με τους τύπους LQT2 (490 ± 49 msec, 0,6%/έτος) και LQT3 (496 ± 49 msec, 0,56%/έτος) (119). Φαινοτυπικά έχουν περιγραφεί δύο διακριτά κλινικά σύνδρομα: το σύνδρομο Romano-Ward, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας και το Jervell και

Lange –Nielsen σύνδρομο, που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας και χαρακτηρίζεται επιπρόσθετα από νευροαισθητήρια κώφωση.

Η αποφυγή των προαναφερόμενων προδιαθεσικών παραγόντων εκλύσεως ΚΜ ανάλογα με τον τύπο του σύνδρομο μακρού QT σε συνδυασμό με την αποφυγή φαρμάκων που παρατείνουν το QT και τη διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπασβεστιαίμια) αποτελούν την <<πρώτη γραμμή πρόληψης>> ΑΚΘ. Η χορήγηση των β-αναστολέων ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με σύνδρομο μακρού QT, αλλά φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική στους τύπους LQT-1 και LQT-2 . Η ναδολόλη και η προπρανολόλη είναι τα φάρμακα που έχουν μελετηθεί καλύτερα, με τη ναδολόλη να είναι ο πιο αποτελεσματικός β-αναστολέας στο LQT-2 (120).

Η εμφύτευση απινιδωτή ενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανακοπής ή επί συγκοπτικού επεισοδίου ή ΚΤ σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν β-αναστολέα (20). Επίσης, η εμφύτευση απινιδωτή φαίνεται δικαιολογημένη σε ασθενείς που παρά τη λήψη β-αναστολέα έχουν μήκος QTc > 500 msec και ιδίως επί μεταλλάξεων στα γονίδια KCNH2 ή SCN5A (20,121).

Η αριστερή καρδιακή συμπαθητική απονεύρωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά των β-αναστολέων ή του απινιδωτή σε περίπτωση αντενδείξεως στις προαναφερόμενες θεραπείες ή συμπληρωματικά όταν οι β-αναστολείς αποδεικνύονται αναποτελεσματικοί ή επί πολλαπλών εκφορτίσεων. Ο ΗΦΕ δεν φαίνεται να έχει θέση στη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ στους πάσχοντες από σύνδρομο μακρού QT.

Σύνδρομο βραχέος QT: Το σύνδρομο βραχέος QT περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2000 από τους Gussak et al. (122). Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών που μπορούν να οδηγήσουν σε συγκοπή ή και ΑΚΘ, κυρίως σε νέους ασθενείς και ιδιαίτερος νεογνά. Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία στη διεθνή βιβλιογραφία ως προς την τιμή του QTc, από την οποία και κάτω θα πρέπει να

θεωρείται βραχύ το QTc, φαίνεται να επικρατεί η τιμή των 340 msec (123). Θα πρέπει να τονιστεί εδώ ότι επίκτητοι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν στη βράχυνση του QTc, όπως η υπερκαλιαιμία, η υπερασβεστιαίμια, η υπερθερμία, η οξέωση, η λήψη δακτυλίτιδας και οι υπερκατεχολαμινεργικές καταστάσεις.

Αν και λόγω των σχετικά περιορισμένων δεδομένων καθώς και των διαφορετικών ορισμών που υφίστανται είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια ο επιπολασμός της νόσου, αυτός υπολογίζεται μεταξύ 0,02% και 0,1% για τους ενήλικες και περί το 0,05% για τα παιδιά (124). Το σύνδρομο διαγιγνώσκεται όταν:

- Το QTc είναι ≤ 340 msec
- Το QTc είναι ≤ 360 msec και ισχύει επίσης ένα από τα ακόλουθα:
 - α) επιβεβαιωμένη παθογενετική μετάλλαξη
 - β) επιβεβαιωμένο σύνδρομο βραχέος QT στην οικογένεια του ασθενούς
 - γ) οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ < 40 ετών
 - δ) επεισόδια ΚΤ/ΚΜ, απουσία άλλης καρδιακής νόσου (20).

Η νόσος κληρονομείται με τον επικρατή αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας με 8 γονίδια (CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, KCNH2, KCNJ2, KCNQ1, SCN5A, και SLC4A3) να έχουν μέχρι στιγμής ενοχοποιηθεί. Ωστόσο, μόνο στο 20-30% των περιπτώσεων ανευρίσκεται τελικώς το υπεύθυνο γονίδιο. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια των διαύλων καλίου σχετίζονται με ενίσχυση της λειτουργίας τους (gain of function) και ενίσχυση του προς τα έξω ρεύματος καλίου με αποτέλεσμα τη βράχυνση του δυναμικού ενέργειας, την αύξηση της διασποράς (dispersion) επαναπόλωσης και τελικά την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και κοιλιακών αρρυθμιών. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια ασβεστίου οδηγούν σε απώλεια της λειτουργίας τους (loss of function) και έχουν παρόμοιες με τις προαναφερόμενες, ηλεκτροφυσιολογικές επιπτώσεις.

Το σύνδρομο εκδηλώνεται ως αίσθημα παλμών, συγκοπή ή ΑΚΘ. Η επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής στους πάσχοντες από σύνδρομο βραχέος QT υπολογίζεται στο 17%, ενώ έως και το 38% των ασθενών μπορεί να παραμένει ασυμπτωματικό (118). Αρρυθμιολογικά συμβάματα έχουν καταγραφεί σε όλες τις ηλικίες, από τη νεογνική ηλικία μέχρι την ηλικία των 80 ετών, με το πρώτο έτος της ηλικίας να εμφανίζει τον μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακής ανακοπής, που φτάνει στο 4% (125). Ο κίνδυνος συγκοπής ή ΑΚΘ ανέρχεται σε 40% στην ηλικία των 40 ετών (123).

Η εμφύτευση απινιδωτή προτείνεται στους διασωθέντες από ΑΚΘ και σε όσους έχουν εκδηλώσει εμμένουσα ΚΤ. Η χορήγηση κινιδίνης ή σοταλόλης προτείνεται στους ασθενείς που προκρίνονται για την εμφύτευση απινιδωτή, αλλά παρουσιάζουν αντενδείξεις ή αρνούνται την εμφύτευση ή σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος QT και οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ (20). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο ΗΦΕ και η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ) δεν συστήνονται για τη διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ στους εν λόγω ασθενείς.

Κατεχολαμινεργική Πολύμορφη Κοιλιακή Ταχυκαρδία (ΚΠΚΤ): Η ΚΠΚΤ αποτελεί μία σπανία, κληρονομούμενη αρρυθμιολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αμφίδρομης ΚΤ/ΠΚΤ εκλυόμενης κατόπιν αδρενεργικής διέγερσης, απουσία διαταραχών του διαστήματος QT ή δομικής καρδιοπάθειας. Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται στο 1 στις 10.000 και η νόσος εκδηλώνεται συνήθως στην παιδική ηλικία (21).

Η διάγνωση της νόσου απαιτεί υψηλό βαθμό υποψίας και στηρίζεται κυρίως στο ιστορικό εμφάνισης αμφίδρομης ΚΤ/ΠΚΤ κατά τη διάρκεια σωματικού ή ψυχικού stress σε ασθενείς που προ ή κατόπιν του επεισοδίου έχουν φυσιολογικό ΗΚΓ καθώς και ηχωκαρδιογράφημα. Η εκτέλεση δοκιμασίας κόπωσης, κατά την οποία εκλύονται κολπικές ή κοιλιακές αρρυθμίες (αμφίδρομη ΚΤ/ΠΚΤ), συστήνεται για την οριστική διάγνωση της νόσου.

Δύο γονίδια, που ανευρίσκονται περίπου στο 60% των ασθενών με ΚΠΚΤ, έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της νόσου: το γονίδιο του καρδιακού υποδοχέα της ρυανοδίνης (RyR2) που κληρονομείται με τον επικρατή αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας και σπανιότερα το γονίδιο της καρδιακής καλσικουεστρίνης (CASQ2) που κληρονομείται με το υπολειπόμενο αυτοσωμικό τύπο κληρονομικότητας (96,126). Οι προαναφερόμενες μεταλλάξεις οδηγούν στην έκλυση περίσσειας ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο κατά τη διάρκεια της διαστολής, οδηγώντας στην εμφάνιση όψιμων μεταδυναμικών (OM) και τελικά στην εμφάνιση ΠΚΤ.

Ως βασικό μέτρο πρόληψης συστήνεται η αποφυγή ανταγωνιστικών αθλημάτων, έντονης άσκησης καθώς και η αποφυγή λοιπών στρεσογόνων ερεθισμάτων. Η χορήγηση β-αναστολέων ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με ΚΠΚΤ, καθώς έχει φανεί ότι η χορήγηση τους μειώνει την εμφάνιση συμβαμάτων (συγκοπής, καρδιακής ανακοπής, ΑΚΘ και πρόσφορων εκφορτίσεων απινιδωτή) (118). Η ναδολόλη συνιστά το συχνότερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο της κατηγορίας χωρίς όμως να έχει φανεί, σε κλινικές μελέτες, ότι υπερισχύει έναντι των άλλων β-αναστολέων. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι β-αναστολείς θα πρέπει να τιτλοποιούνται στη μέγιστη ανεκτή δόση. Ωστόσο, οι ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο επανεμφάνισης αρρυθμιολογικών συμβαμάτων σε ποσοστό που φτάνει το 37,2% στην επταετία. Η χορήγηση φλεκαϊνίδης μέσω της αναστολής του υποδοχέα της ρυανοδίνης, μειώνει την εμφάνιση αρρυθμιολογικών συμβαμάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν β-αναστολείς και ως εκ τούτου η χορήγηση της συστήνεται σε όσους ασθενείς συνεχίζουν να εμφανίζουν κοιλιακές αρρυθμίες παρά τη λήψη β-αναστολέων ή φέρουν απινιδωτή, με σκοπό τη μείωση των πρόσφορων εκφορτίσεων (127,128). Η αριστερή συμπαθητική καρδιακή απονεύρωση έχει προταθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν β-

αναστολείς με ή χωρίς φλεκαϊνίδη και συνεχίζουν να εκδηλώνουν αρρυθμολογικά συμβάματα ή που έχουν αντένδειξη στη λήψη β-αναστολέων (129).

Η εμφύτευση απινιδωτή συστήνεται σε συνδυασμό με β-αναστολείς στους διασωθέντες από ΑΚΘ καθώς και στους ασθενείς που, παρότι βρίσκονται σε βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, συνεχίζουν να έχουν συγκοπτικά επεισόδια ή επεισόδια αμφίδρομης ΚΤ/ΠΚΤ (20,121). Είναι σημαντικός ο βέλτιστος προγραμματισμός του απινιδωτή με επαρκή καθυστέρηση πριν την εκφόρτιση, η οποία είναι επώδυνη και μπορεί να επανατροφοδοτήσει την εμφάνιση ΠΚΤ και έτσι να ευοδώσει ένα φαύλο κύκλο ο οποίος μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Ο ΗΦΕ και η ΠΚΔ δεν έχουν θέση στη διαστρωμάτωση κινδύνου ΑΚΘ στους πάσχοντες από ΚΠΚΤ.

Σύνδρομο Wolf-Parkinson-White (WPW): Το σύνδρομο WPW χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση προδιέγερσης στο ΗΚΓ (α) βραχύ, κάτω από 120 msec, PR διάστημα, β) παρουσία κύματος δ και γ) διάρκεια QRS > 120 msec) σε συνδυασμό με την εκδήλωση, συνήθως υποτροπιαζουσών, ταχυαρρυθμιών. Η χαρακτηριστική ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα οφείλεται στην ταυτόχρονη διέγερση των κοιλιών τόσο μέσω της φυσιολογικής οδού αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος (μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου) όσο και από την κάθοδο του ηλεκτρικού ερεθίσματος στις κοιλίες μέσω παραπληρωματικού κολποκοιλιακού δεματίου. Προδιέγερση ανευρίσκεται στο 0,15-0,25% των ΗΚΓ του γενικού πληθυσμού (130).

Η επίπτωση του ΑΚΘ είναι πολύ χαμηλή στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα προδιέγερσης (0,05-0,2%/έτος) (131). Για τους συμπτωματικούς ασθενείς με WPW, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας σχετικά πρόσφατης μελέτης, ο κίνδυνος εμφάνισης αιμοδυναμικής κατάρρευσης και καρδιακής ανακοπής ήταν 1,4% κατά τη διάρκεια μίας μέσης παρακολούθησης 42,1 ± 10 μηνών (περίπου 0,8%/έτος) (132). Στους παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση ΑΚΘ συγκαταλέγονται η νεαρή ηλικία (<30 έτη), το άρρεν φύλο, το ιστορικό κολπικής

μαρμαρυγής, το προηγούμενο συγκοπτικό επεισόδιο, η σχετιζόμενη συγγενής ή άλλη καρδιακή νόσος, το οικογενές WPW, η παρουσία πολλαπλών κολποκοιλιακών δεματίων, η πρόκληση ανάδρομης κολποκοιλιακής αγωγής κατά τον ΗΦΕ, το ελάχιστο RR διάστημα κατά την κολπική μαρμαρυγή (SPERRI) ≤ 250 msec και η ορθόδρομη αποτελεσματική ανερέθιστη περίοδος (ERP) του κολποκοιλιακού δεματίου ≤ 250 msec (133,134). Ο μηχανισμός του ΑΚΘ αφορά στην ταχεία αγωγή της κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού μέσω του παραπληρωματικού δεματίου που οδηγεί στην εκδήλωση ΚΜ.

Κατάλυση του δεματίου συστήνεται 1) για τους ανανήψαντες από ΑΚΘ εξαιτίας ταχέως αγόμενης κολπικής μαρμαρυγής μέσω του παραπληρωματικού δεματίου που οδηγεί στην εμφάνιση ΚΜ καθώς και 2) για συμπτωματικούς ασθενείς ή/και ασθενείς με παραπληρωματικό δεμάτιο που έχει ανερέθιστη περίοδο ≤ 240 msec (20).

Στον **Πίνακα 1** συνοψίζονται οι μηχανισμοί κοιλιακών ταχυαρρυθμιών αναλόγως αιτίας και οι μέθοδοι πρόληψης των συχνότερων νοσημάτων που οδηγούν σε ΑΚΘ.

Νόσος	Αρρυθμιολογικός μηχανισμός ταχυκαρδίας	Μέθοδος πρόληψης
Στεφανιαία Νόσος	<p><u>Οξεία Ισχαιμία</u>: ΠΚΤ/ΚΤ/ΚΜ μέσω πολλαπλών μηχανισμών (επανεϊσοδος, πυροδοτούμενη δραστηριότητα, παθολογικός αυτοματισμός).</p> <p><u>Μετά από ΕΜ</u>: ΚΤ μέσω επανεισοδου λόγω υπάρξεως ουλής μυοκαρδίου.</p>	<p>-Επαναιμάτωση διαδερμικά ή με αορτοστεφανιαία παράκαμψη.</p> <p>-Βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.</p> <p>-Εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.</p>

		-Βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.
Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια	ΚΤ/ΚΜ στα πλαίσια αποδιοργάνωσης της μυοϊνδιακής αρχιτεκτονικής και διάμεσης ίνωσης.	-Εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.
Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια	ΚΤ μέσω επανεισόδου λόγω ουλώδους ιστού (scar-related reentry) ΚΤ μέσω επανεισόδου σκέλους (bundle branch reentry).	-Εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. -Βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.
ΑΜΔΚ	ΚΤ/ΚΜ μέσω επανεισόδου περί τον ινολιπώδη ιστό.	-Αποφυγή ανταγωνιστικών αθλημάτων -Χορήγηση β-αναστολέων ή/και αμιωδαρόνης. -Εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.
Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας	ΚΤ/ΚΜ μέσω πυροδοτούμενης δραστηριότητας (όψιμα μεταδυναμικά).	-Χορήγηση β-αναστολέων. -Χειρουργική διόρθωση.
Μυοκαρδίτιδα	<u>Οξεία φάση:</u> ΚΤ/ΚΜ μέσω πυροδοτούμενης δραστηριότητας (πρώιμα μεταδυναμικά επί εδάφους φλεγμονής του μυοκαρδίου, μη απόλυτα γνωστός μηχανισμός). <u>Χρόνια φάση:</u> ομοίως με διατατική μυοκαρδιοπάθεια.	-Χορήγηση β-αναστολέων. -Αυτόματος φορητός απινιδωτής (wearable defibrillator). -Ομοίως με διατατική μυοκαρδιοπάθεια για τη χρόνια φάση.
Σ. Brugada	ΠΚΤ/ΚΜ μέσω επανεισόδου στη φάση 2 (phase 2 reentry).	-Αντιμετώπιση εμπυρέτου και αποφυγή γνωστών παραγόντων που προδιαθέτουν σε εκδήλωση του συνδρόμου. -Χορήγηση κινιδίνης. -Εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Σ. Μακρού QT	ΠΚΤ (Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ρυπιδίου) μέσω πυροδοτούμενης δραστηριότητας (πρώιμα μεταδυναμικά).	-Αποφυγή φαρμάκων που παρατείνουν το QT. -Χορήγηση β-αναστολέων, αναστολέων διαύλων νατρίου σε ορισμένους ασθενείς. -Αριστερή συμπαθητική καρδιακή απονεύρωση. -Εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.
Σ. Βραχέος QT	ΚΤ/ΚΜ μέσω επανεισόδου στα πλαίσια βράχυνσης του δυναμικού ενέργειας και αύξησης της διασποράς (dispersion) επαναπόλωσης.	-Χορήγηση κινιδίνης ή σοταλόλης. -Εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.
ΚΠΚΤ	ΠΚΤ/αμφίδρομη ΚΤ μέσω πυροδοτούμενης δραστηριότητας (όψιμα μεταδυναμικά) λόγω αυξημένης απελευθέρωσης ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο κατά τη διαστολή.	-Αποφυγή έντονης άσκησης. -Χορήγηση β-αναστολέων, χορήγηση φλεκαϊνίδης. -Αριστερή συμπαθητική καρδιακή απονεύρωση. -Εμφύτευση απινιδωτή σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.
Σ. WPW	ΚΜ λόγω ταχείας καθόδου του ηλεκτρικού ερεθίσματος στις κοιλίες μέσω του παραπληρωματικού δεματίου επί κολπικής μαρμαρυγής.	-Ηλεκτρική κατάλυση του παραπληρωματικού δεματίου.

ΑΜΔΚ: αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, ΕΜ: έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΚΜ: κοιλιακή μαρμαρυγή, ΚΠΚΤ: κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, ΚΤ: κοιλιακή ταχυκαρδία, ΠΚΤ: πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, Σ: σύνδρομο, WPW: Wolf-Parkinson-White.

3.ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ **ΚΟΙΛΙΑΚΩΝ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΩΝ**

Οι βασικοί ηλεκτροφυσιολογικοί μηχανισμοί των κοιλιακών αρρυθμιών μπορούν να ταξινομηθούν σε 3 κατηγορίες: **1) τον παθολογικό αυτοματισμό, 2) την πυροδοτούμενη δραστηριότητα και 3) την επανείσοδο.**

3.1 Παθολογικός αυτοματισμός

Κατά τον παθολογικό κοιλιακό αυτοματισμό, τα μυοκαρδιακά κύτταρα παράγουν μία αυτόματη, επαναλαμβανόμενη εκπόλωση με ρυθμό υψηλότερο από αυτόν του φλεβοκόμβου. Ο υποκείμενος μηχανισμός αφορά συνήθως σε μείωση του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης σε επίπεδα μεταξύ -70 και -30 mV (από περίπου -90 mV που είναι τα φυσιολογικά επίπεδα). Όσο πιο σχετικά <<εκπολωμένο>> είναι το δυναμικό ενέργειας, τόσο ταχύτερος ο ρυθμός του παθολογικού αυτοματισμού. Η παθολογική εκπόλωση του δυναμικού ενέργειας είναι συχνά το αποτέλεσμα αυξημένου εξωκυτταρίου καλίου, μειωμένου αριθμού ή λειτουργικότητας IK1 (προς τα έξω επανορθωτικού ρεύματος καλίου) διαύλων ή της ηλεκτρικής επίδρασης των γειτονικών στη ζώνη εκπόλωσης κυττάρων. Η υποκαλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση των IK1 προκαλώντας εκπόλωση και ανάπτυξη ενισχυμένου ή παθολογικού αυτοματισμού, ιδιαιτέρως στις ίνες του Purkinje (52). Επίσης, η αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα νατρίου συμβάλλει στους μηχανισμούς μερικής εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης.

Ο παθολογικός κοιλιακός αυτοματισμός αποτελεί συνήθως τον μηχανισμό αρρυθμίας σε οξείες, αναστρέψιμες καταστάσεις, όπως το οξύ EM, η υποξαιμία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές (κυρίως η υπομαγνησισαιμία και η υποκαλιαιμία) και ο αυξημένος αδρενεργικός τόνος. Οι κοιλιακές αρρυθμίες που εμφανίζονται τις πρώτες 24-48 ώρες μετά από EM υπολογίζεται ότι προκαλούν περίπου το 20% των ΑΚΘ και πιθανώς οφείλονται στην παραμένουσα ισχαιμία που παρατηρείται οξέως στη ζώνη

του ΕΜ. Μετά την επούλωση της εμφραγματικής περιοχής το υπόστρωμα για τις εν λόγω αρρυθμίες παύει να υφίσταται. Σύμφωνα με τα παραπάνω πιστεύεται ότι οι κοιλιακές αρρυθμίες που οφείλονται σε παθολογικό αυτοματισμό έχουν μικρή σημασία για τη μακροχρόνια πρόγνωση του ασθενούς. Η θεραπεία προσανατολίζεται κυρίως στην αναγνώριση και αντιμετώπιση των υποκείμενων αναστρέψιμων αιτιών (135).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι αρρυθμίες που οφείλονται σε παθολογικό αυτοματισμό δεν μπορούν να πυροδοτηθούν κατά την ΠΚΔ και ως εκ τούτου δεν μπορούν να αναπαραχθούν στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο.

3.2 Πυροδοτούμενη δραστηριότητα

Η πυροδοτούμενη δραστηριότητα οφείλεται σε πολλαπλές, μικρής διάρκειας ταλαντώσεις του δυναμικού ενέργειας, οι οποίες ονομάζονται μετεκπολώσεις και δύνανται να προκαλέσουν τη δημιουργία ενός νέου δυναμικού ενέργειας. Μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση ΕΚΣ, που με τη σειρά τους μπορούν να πυροδοτήσουν την εμφάνιση ΚΤ.

Οι μετεκπολώσεις διακρίνονται στις πρώιμες (ΠΜ) και στις όψιμες (ΟΜ) (**Εικόνα 6**). Οι ΠΜ παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια της φάσης 2 ή 3 του δυναμικού ενέργειας και σχετίζονται συνήθως με την ύπαρξη βραδυκαρδίας. Αναπτύσσονται, όταν η ισορροπία των ρευμάτων ιόντων κατά τη φάση 2 και 3 του δυναμικού ενέργειας μετατοπίζεται προς την έσω κατεύθυνση (136). Η ελάττωση των επαναπολωτικών ιοντικών ρευμάτων καλίου, που παρατείνουν τη φάση 2, παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη δημιουργία ΠΜ. Πιο αναλυτικά, η πρώιμη εκπόλωση του δυναμικού ενέργειας του μυοκαρδιακού κυττάρου που παρατηρείται κατά την πυροδοτούμενη δραστηριότητα είναι αποτέλεσμα ενός ή περισσότερων εκ των ακόλουθων διαταραχών ισορροπίας των ιοντικών ρευμάτων: 1) μείωση των επαναπολωτικών ρευμάτων καλίου ΙΚr (ταχύ,

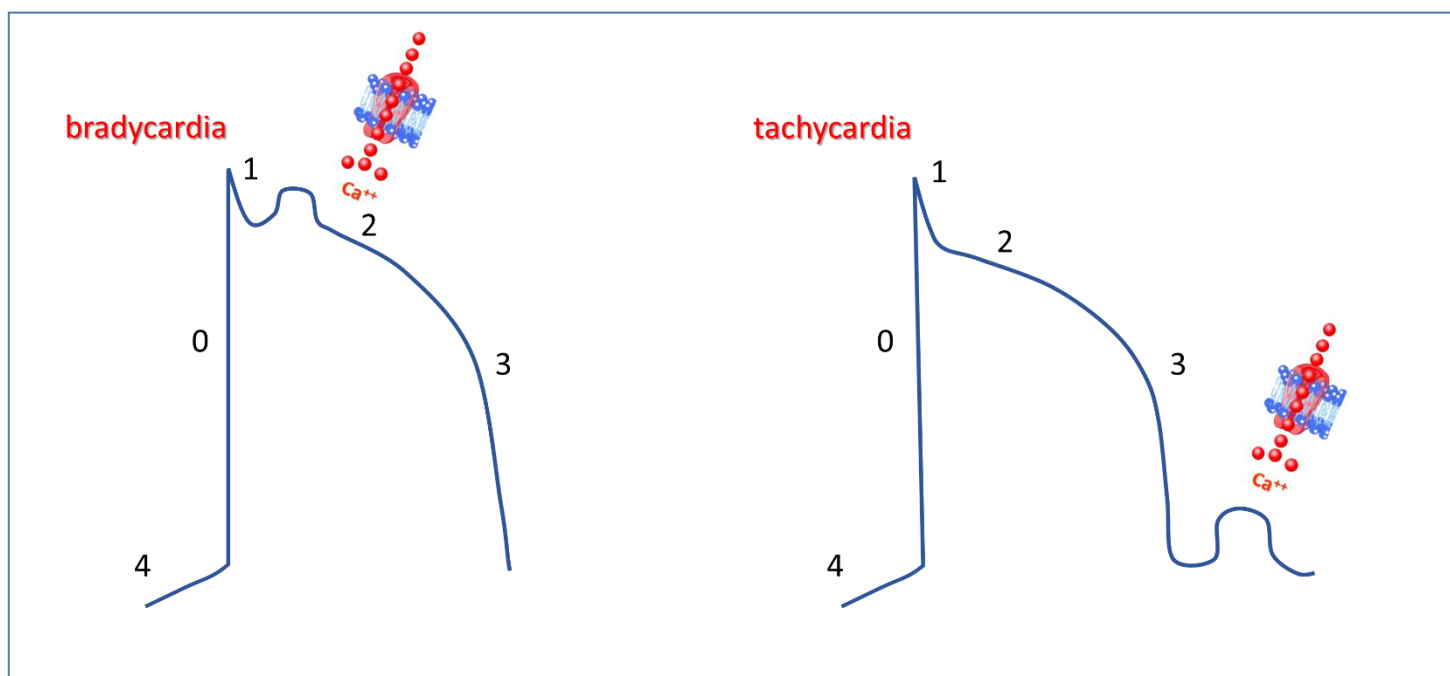
καθυστερημένο ρεύμα καλίου), IKs (βραδύ, καθυστερημένο ρεύμα καλίου), IK1, 2) αύξηση ρεύματος ασβεστίου (επί κατεχολαμιναιμίας), 3) αύξηση του ρεύματος ανταλλαγής νατρίου/ασβεστίου (IN_{Cx}) και, τέλος, 4) αύξηση στο αργό ρεύμα νατρίου (late INa).

Οι ΠΜ αναπτύσσονται κατά κύριο λόγο στα μέσο-μυκαρδιακά M κύτταρα και στις ίνες Purkinje, όταν σε αυτά επιδρούν φάρμακα που παρατείνουν το δυναμικά ενέργειας, παρά στα επικαρδιακά και ενδοκαρδιακά κύτταρα. Αυτό συμβαίνει επειδή το late INa έχει σημαντικότερο ρόλο από το IKs (βραδύ, καθυστερημένο επανορθωτικό ρεύμα καλίου) στα M κύτταρα.

Οι ΠΜ τυπικά εμφανίζονται επί εδάφους ηλεκτρολυτικών διαταραχών, υποξίας, οξέωσης, κατεχολαμιναιμίας και τραυματισμού του μυοκαρδιακού ιστού, ενώ η κοιλιακή υπερτροφία και καρδιακή ανεπάρκεια ευοδώνουν επίσης την εμφάνισή τους. Αποτελούν τον μηχανισμό πρόκλησης ταχυκαρδίας των φαρμάκων, που αναστέλλουν το προς τα έξω ρεύμα καλίου ή ευοδώνουν το προς τα έσω ρεύμα νατρίου. Τυπικό παράδειγμα αποτελούν τα αντιαρρυθμικά της κατηγορίας III κατά Vaughan-Williams. Ενώ η προαναφερθείσα κατηγορία φαρμάκων ευνοεί τη δημιουργία ΠΜ επί βραδυκαρδίας, οι β-διεγέρτες, όπως η ισοπροτενερόλη, πυροδοτούν την εμφάνιση ΠΜ επί ταχυκαρδίας (137). Οι ΠΜ συνιστούν, επίσης, τον μηχανισμό πρόκλησης ΠΚΤ στους πάσχοντες από σύνδρομο μακρού QT.

Οι ΟΜ εμφανίζονται κατά τη φάση 4 του δυναμικού ενεργείας, αφού έχει επέλθει πλήρης επαναπόλωση του μυοκαρδιακού κυττάρου και ευνοούνται από την ύπαρξη ταχυκαρδίας. Σχετίζονται με αυξημένη συγκέντρωση ενδοκυττάρου ασβεστίου, όπως συμβαίνει για παράδειγμα επί παρουσίας τοξικών επιπέδων καρδιακών γλυκοσιδών στο αίμα ή κατεχολαμιναιμίας. Εμφανίζονται, επίσης, σε υπερτραφείσες ή ανεπαρκούσες καρδιές καθώς και στις ίνες Purkinje που επιβίωσαν ΕΜ. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η ΚΠΚΤ, στην οποία υπάρχει αυξημένη

ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου λόγω <<διαρροής>> από τον μεταλλαγμένο υποδοχέα ρυανοδίνης (RyR2), φαινόμενο που επιτείνεται κατόπιν κατεχολαμινεργικής διέγερσης. Κλινικά εκδηλώνονται με την εμφάνιση αμφίδρομης ΚΤ που συναντάται επίσης στην τοξικότητα από δακτυλίτιδα. ΚΤ οφειλόμενες σε πυροδοτούμενη δραστηριότητα μπορούν να αναπαραχθούν κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και ως εκ τούτου θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από ΚΤ λόγω επανεισόδου.

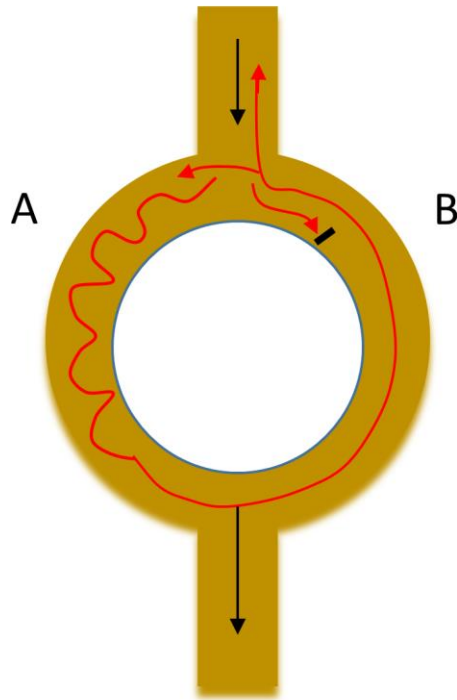


Εικόνα 6. Πρώιμα μεταδυναμικά εμφανιζόμενα κατά τη φάση 2 (ή και 3) του δυναμικού ενέργειας επί εδάφους βραδυκαρδίας (αριστερά). Όψιμα μεταδυναμικά εμφανιζόμενα κατά τη φάση 4 του δυναμικού ενέργειας επί εδάφους ταχυκαρδίας. Στα εν λόγω παραδείγματα οι μετεκπολώσεις οφείλονται σε αύξηση ενδοκυττάριου ρεύματος ασβεστίου. Τροποποιημένη από το <<Μηχανισμοί Αρρυθμιογένεσης>> του Καθηγητού Θεόφιλου Κωλέττη στον ιστότοπο Κάλιππος.

3.3 Επανείσοδος

Στην ταχυκαρδία από επανείσοδο ένα ηλεκτρικό ερέθισμα διαδίδεται γύρω από ένα ανατομικό ή λειτουργικό εμπόδιο και επανεξέρχεται από το σημείο εισόδου.

Υπάρχουν τρεις απαραίτητες προϋποθέσεις που θα πρέπει να πληρούνται, ώστε να δημιουργηθεί και να διατηρηθεί ένα κύκλωμα επανεισόδου: 1) ύπαρξη δύο ή περισσότερων οδών αγωγής εκ των οποίων η μία 2) να έχει σημαντικά μακρύτερη ανερέθιστη περίοδο και τέλος 3) η οδός αγωγής με τη βραχύτερη ανερέθιστη περίοδο θα πρέπει να άγει το ηλεκτρικό ερέθισμα με μικρότερη ταχύτητα αγωγής σε σχέση με την άλλη οδό αγωγής. Η ταχυκαρδία συνήθως αρχίζει με μία έκτακτη συστολή που θα βρει τη μία οδό σε ανερέθιστη περίοδο, θα κατέλθει εκ της οδού που έχει βραδύτερη ταχύτητα αγωγής και θα ανέλθει εκ της ταχείας οδού, η οποία πλέον δεν βρίσκεται σε ανερέθιστη περίοδο, ώστε να ολοκληρωθεί το κύκλωμα (**Εικόνα 7**).



Εικόνα 7. Μηχανισμός επανεισόδου. Μία κατάλληλη χρονικά έκτακτη συστολή βρίσκει σε ανερέθιστη περίοδο την οδό **B**, η οποία έχει σχετικά μακρά ανερέθιστη περίοδο και κατέρχεται εκ της οδού **A**, που λόγω της βραδείας αγωγής της επιτρέπει στην οδό **B** να εξέλθει της ανερέθιστης περιόδου και το ηλεκτρικό ερέθισμα να αχθεί παλίνδρομα εξ αυτής, εισερχόμενο εκ νέου στην οδό αγωγής **A**, παγιώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την εγκατάσταση ενός κυκλώματος επανεισόδου.

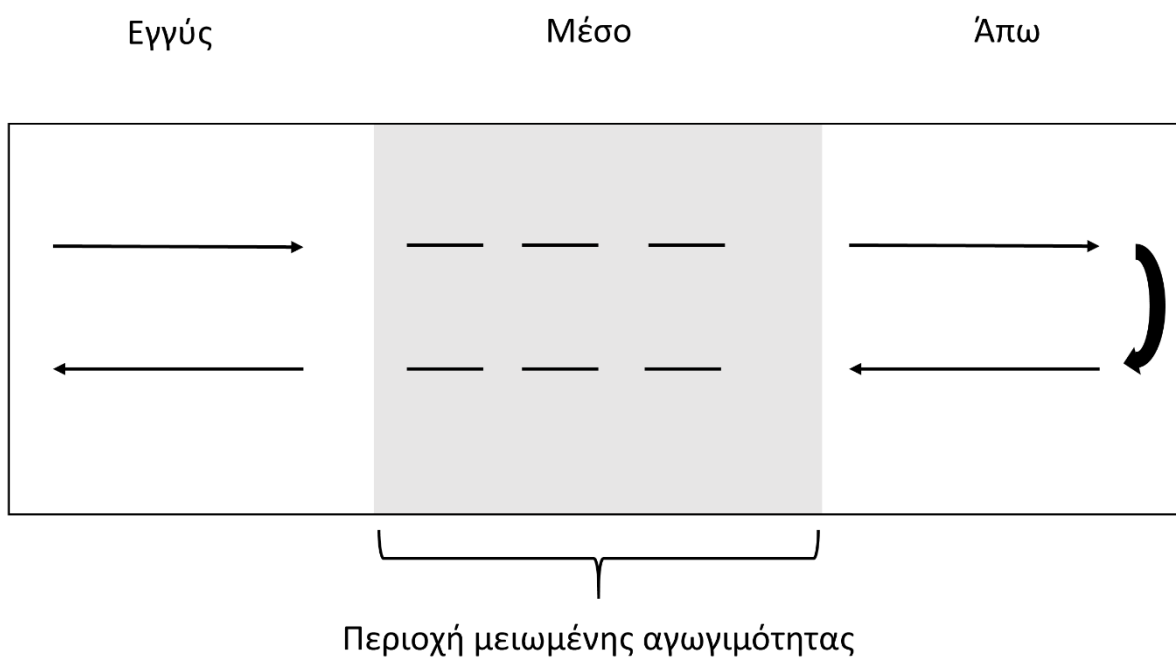
Όπως αναφέρθηκε, το κύκλωμα επανεισόδου απαιτεί την ύπαρξη ενός ειδικού υποστρώματος, όπως την ύπαρξη ουλής λόγω π.χ. ενός προηγηθέντος ΕΜ ή κοιλιотоμήσ στα πλαίσια χειρουργικής επέμβασης για τη διόρθωση τετραλογίας Fallot. Ωστόσο, η επανείσοδος μπορεί να εμφανιστεί απουσία ανατομικού υποστρώματος σαν λειτουργική επανείσοδος.

Τα <<σπειροειδή κυκλώματα>> αποτελούν μία ιδιαίτερη κατηγορία λειτουργικών κυκλωμάτων. Ο όρος σπειροειδές κύκλωμα περιγράφει τη δραστηριότητα επανεισόδου σε 2 διαστάσεις π.χ. από το επικάρδιο προς το ενδοκάρδιο. Τα σπειροειδή κυκλώματα εξηγούν το ηλεκτροκαρδιογραφικό μοτίβο των μονόμορφων ΚΤ (ΜΚΤ) και ΠΚΤ καθώς και της ΚΜ. Ενώ λοιπόν στη ΜΚΤ το σπειροειδές κύκλωμα είναι σταθεροποιημένο, στις ΠΚΤ και στην ΚΜ το κύκλωμα <<περιπλανάται>> εντός του κοιλιακού μυοκαρδίου. Βάσει αυτού ερμηνεύεται και η εκφύλιση της ΚΤ σε ΚΜ: ένα μονό, σπειροειδές κύμα που δημιουργεί μία ΜΚΤ, διασπάται σε πολλαπλά σπειροειδή κύματα, που συνεχώς εξαλείφονται και επαναδημιουργούνται (138).

Η επανείσοδος ως μηχανισμός ΚΤ μπορεί να υπάρξει απουσία ηλεκτρικού κυκλώματος, όπως αυτό μπορεί να συμβεί στην <<ανάκλαση>> και στην <<επανείσοδο στη φάση 2>>. Κατά το φαινόμενο της ανάκλασης, ένα εγγύς μυοκαρδιακό τμήμα εκλύει ένα δυναμικό ενέργειας. Η ηλεκτρική διέγερση μεταδίδεται παθητικά διαμέσου ενός μη διεγέρσιμου, εξωκυττάριου, ελευθέρου ιόντων κενού. Όταν υπερκεραστεί ο ουδός εκπόλωσης, ένα δυναμικό ενέργειας δημιουργείται στο άπω τμήμα του μυοκαρδιακού κυττάρου. Αυτό με τη σειρά του δημιουργεί ένα ηλεκτρικό ρεύμα με κατεύθυνση αντίθετη της αρχικής, που δύναται να επαναδιεγείρει το εγγύς τμήμα και να δημιουργήσει μία <<επιστρέφουσα εξωσυστολή>> ("return extrasystole") (139). Η επανείσοδος από ανάκλαση έχει καταδειχθεί πειραματικά σε απομονωμένους κολπικούς και μυοκαρδιακούς ιστούς καθώς και σε ίνες του Purkinje (**Εικόνα 8**). Η επανείσοδος στη φάση 2 παρουσιάζεται, όταν ο θόλος του δυναμικού ενέργειας, πιο

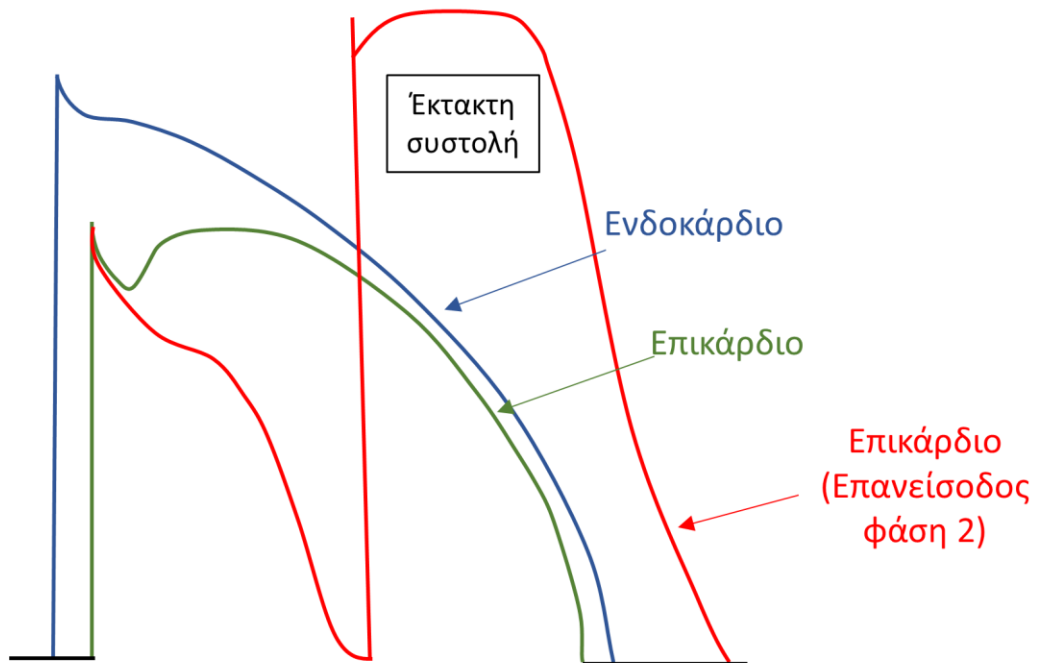
συχνά στο επικάρδιο, εξαπλώνεται από περιοχές στις οποίες διατηρείται σε περιοχές στις οποίες απαλείφεται, προκαλώντας τοπική επαναδιέγερση του επικαρδίου και εμφάνιση στενά συζευγμένων εκτάκτων συστολών, που δύναται να δώσουν το έναυσμα σε μία ταχυκαρδία επανεισόδου. Σημαντικού βαθμού χωρική διασπορά (spatial dispersion) είναι απαραίτητη για τη δημιουργία επανεισόδου στη φάση 2 (**Εικόνα 9**). Αποτελεί τον προτεινόμενο μηχανισμό πρόκλησης ΚΤ και ΚΜ στο σύνδρομο Brugada (140,141).

Η ΚΤ από επανείσοδο αποτελεί το συχνότερο μηχανισμό ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς μετά την οξεία φάση του ΕΜ. Γενικά όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση του ΕΜ και τελικά ο βαθμός της επακόλουθης ίνωσης, τόσο μεγαλύτερες και οι πιθανότητες δημιουργίας κυκλώματος επανεισόδου. Οι ΚΤ από επανείσοδο μπορούν να αναπαραχθούν στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο κατά την ΠΚΔ, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στη διαστρωμάτωση μετεμφραγματικών ασθενών ως προς την εκτίμηση κινδύνου ΑΚΘ.



Εικόνα 8. Ανάκλαση. Η διέγερση του εγγύς τμήματος εκλύει ένα δυναμικό ενέργειας. Η αγωγή διαμέσου του μέσου τμήματος δεν δύναται να συμβεί ενεργητικά, διότι το μέσο τμήμα αποτελεί μία εξωκυττάρια περιοχή ελεύθερη ιόντων. Αντίθετα, το ηλεκτρικό ρεύμα διαδίδεται ενδοκυττάριας. Μετά από κάποια καθυστέρηση, όταν ξεπεραστεί ο ουδός εκπόλωσης, ένα δυναμικό ενέργειας δημιουργείται στο άπω τμήμα του μυοκαρδιακού κυττάρου, που με τη σειρά του δημιουργεί ένα ηλεκτρικό ρεύμα προς την αντίθετη της αρχικής κατεύθυνσης – μία <<επιστρέφουσα εξωσυστολή>>-διεγείροντας το εγγύς τμήμα. Μεταφρασμένο από Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. Tse G. Journal of arrhythmia 2016;32:75-81. Με άδεια χρήσης από John Wiley and Sons.

Δυναμικό Ενέργειας (σύνδρομο Brugada)



Εικόνα 9. Επανείσοδος φάσης 2. Ο θόλος του δυναμικού ενέργειας διατηρείται σε ορισμένα μυοκαρδιακά κύτταρα του επικαρδίου (πράσινο χρώμα), ενώ απαλείφεται σε άλλα (κόκκινο χρώμα) οδηγώντας στη γένεση μίας στενά συζευγμένης έκτακτης κοιλιακής συστολής. Ηλεκτρικά ρεύματα μπορούν να αχθούν από περιοχές με μακρύτερο δυναμικό ενέργειας σε περιοχές με βραχύτερο δυναμικό ενέργειας και να προκαλέσουν επαναδιέγερση αυτών, όταν έχει ολοκληρωθεί η ανερέθιστη περίοδος τους.

4. ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ
ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΤΟΥΣ
ΜΕΤΕΜΦΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

4.1 Εισαγωγή

Παρά τη σημαντική μείωση της θνητότητας που έχει επιτευχθεί στους μετεμφραγματικούς ασθενείς, ένα σημαντικό ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 7 και 20% θα καταλήξει εντός του πρώτου έτους μετά το ΕΜ (142,143). Ο ΑΚΘ οφειλόμενος κυρίως σε ΚΜ ή ΚΤ αποτελεί την αιτία θανάτου στο 25-50% του προαναφερθέντος πληθυσμού (144). Η εμφύτευση απινιδωτή δύναται να μειώσει σε σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο ΑΚΘ, όταν τοποθετηθεί στους κατάλληλους μετεμφραγματικούς ασθενείς.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο ΑΚΘ μπορεί να οφείλεται σε άλλα αίτια πέραν της ΚΤ/ΚΜ (μη αρρυθμιολογικός ΑΚΘ). Ο διαχωρισμός μεταξύ αρρυθμιολογικού και μη αρρυθμιολογικού ΑΚΘ είναι μεγίστης σημασίας, καθώς η εμφύτευση απινιδωτή δύναται να οδηγήσει μόνο στη μείωση του αρρυθμιολογικού ΑΚΘ.

Στη μελέτη Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT), που συμπεριέλαβε 14.703 ασθενείς με ΕΜ, καρδιακή ανεπάρκεια και ΚΕΑΚ < 35-40%, σημειώθηκαν 2.878 θάνατοι κατά τη διάρκεια μίας διάμεσης παρακολούθησης 24,7 μηνών (145). Εκ των 398 ασθενών, που υπεβλήθησαν σε νεκροτομή, 105 ασθενείς θεωρήθηκε ότι κατέληξαν αιφνιδίως. Από αυτούς το 51% υπέστη αρρυθμιολογικό ΑΚΘ και το 49% κατέληξε κατά κύριο λόγο εξαιτίας επαναλαμβανόμενου ΕΜ (27%), καρδιακής ρήξης (12%) ή ανεπάρκειας καρδιακής αντλίας (4%). Ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα ήταν ότι κατά τον πρώτο μήνα ο ΑΚΘ οφειλόταν σε αρρυθμία μόλις σε 20% των περιπτώσεων, ενώ μετά το τρίμηνο το ποσοστό αυτό ανερχόταν σε 75% (**Εικόνα 10**). Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να εξηγήσει το λόγο αποτυχίας των μελετών Defibrillator IN Acute Myocardial Infarction Trial (DINAMIT) και Immediate Risk stratification Improves Survival (IRIS) να μειώσουν την ολική θνητότητα σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, που έλαβαν απινιδωτή εντός 40 ημερών από το ΕΜ (146,147).

Ο εκδοτικός οίκος στον οποίο ανήκουν τα πνευματικά δικαιώματα της συγκεκριμένης εικόνας δεν επιτρέπει την αναπαραγωγή της σε ηλεκτρονικό μέσο.

Ο αναγνώστης παραπέμπεται στην έντυπη μορφή της διατριβής που έχει κατατεθεί στο Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών ή στο πρωτότυπο άρθρο που αναφέρεται παρακάτω.

Εικόνα 10. Αίτια αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, ανάλογα με το χρόνο εκδήλωσης. Από Pathogenesis of Sudden Unexpected Death in a Clinical Trial of Patients With Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both. Pouleur et al. *Circulation*. 2010;122(6):597–602. Με άδεια χρήσης από Wolters Kluwer Health, Inc.

MI/Rupture: έμφραγμα μυοκαρδίου/ρήξη, presumed arrhythmia: πιθανολογούμενη αρρυθμία

Ο κίνδυνος ΑΚΘ είναι υψηλότερος τους πρώτους 6 μήνες μετά το ΕΜ (24,148). Σύμφωνα με τη μελέτη VALIANT, ο κίνδυνος είναι σημαντικά υψηλότερος τις πρώτες 30 ημέρες (1,4%/μήνα), βαίνων μειούμενος τους επόμενους μήνες, φτάνοντας το 0,14%/μήνα στη διαίτα, οπότε και φαίνεται να σταθεροποιείται. Οι ασθενείς με ΚΕΑΚ < 30% βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο (2,3% το πρώτο μήνα) (24). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει μία δεύτερη αιχμή στην εμφάνιση ΑΚΘ στα 4 έως 9 έτη μετά το ΕΜ, που σχετίζεται με την προοδευτική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, επαναλαμβανόμενα ΕΜ ή την ανάπτυξη άλλων δομικών καρδιοπαθειών, που διαφοροποιούν το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα της καρδιάς.

4.2 Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας

4.2.1 Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας ως δείκτης διαστρωμάτωσης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

Το ΚΕΑΚ αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα ΑΚΘ. Για το λόγο αυτό οι μεγάλες κλινικές μελέτες πρόληψης ΑΚΘ μέσω εμφύτευσης απινιδωτικών συσκευών συμπεριέλαβαν εξαρχής πληθυσμούς με χαμηλό ΚΕΑΚ στο πλαίσιο υπάρχουσας δομικής καρδιοπάθειας. Η μελέτη Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II) τυχαιοποίησε 1.232 ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ και ΚΕΑΚ < 30% στο να λάβουν απινιδωτή ή φαρμακευτική αγωγή. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 20 μηνών κατά μέσο όρο, η θνητότητα ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν απινιδωτή (14,2% vs 19,8%) (149). Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα της μελέτης Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT), που τυχαιοποίησε 2.521 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης II ή III κατά NYHA (η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ισχαιμικής αιτιολογίας στο 52% των ασθενών) και ΚΕΑΚ < 35% σε εικονικό φάρμακο (placebo), αμιωδαρόνη ή απινιδωτή επιπροσθέτως της

λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής. Η εμφύτευση απινιδωτή συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου θανάτου της τάξης του 23% και εφόσον δύναται να επηρεάσει μόνο τον αρρυθμιολογικό θάνατο, η μείωση αυτή αποδόθηκε σε μείωση του ΑΚΘ (150).

Αντιστοίχως, οι κατευθυντήριες οδηγίες βασιζόμενες στις προαναφερθείσες μελέτες χρησιμοποιούν το ΚΕΑΚ ως το βασικό δείκτη διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ στο πλαίσιο της πρωτογενούς πρόληψης χωρίς να έχει αποδειχθεί ότι είναι ο απόλυτος δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου (20,121).

Το γεγονός ότι το ΚΕΑΚ αποτελεί έναν άριστο δείκτη ολικής θνητότητας σε ασθενείς με ΕΜ (και κατ' επέκταση δείκτη ΑΚΘ) σε συνδυασμό με το ότι η εκτίμησή του μπορεί να επιτευχθεί με πλειάδα μη επεμβατικών τεχνικών, κάνουν το ΚΕΑΚ έναν ελκυστικό δείκτη, εξηγώντας την ευρεία χρήση του ως βασικού δείκτη διαστρωμάτωσης ΑΚΘ στις σημαντικότερες έως σήμερα μελέτες ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς. Παράλληλα, για να προκύψουν συμπεράσματα με στατιστική σημαντικότητα από τις μελέτες, πρέπει να εξεταστούν πληθυσμοί με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, όπως αυτοί με χαμηλό ΚΕΑΚ.

4.2.2 Περιορισμοί της προγνωστικής αξίας του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας

Είναι εύκολα κατανοητό ότι το ΚΕΑΚ αποτελεί έναν ατελή δείκτη διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ, διότι εξαρχής αποκλείει την πλειοψηφία των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο: η συντριπτική πλειοψηφία των θυμάτων ΑΚΘ είτε δεν έχει προηγουμένως διαγνωστεί με κάποια καρδιολογική νόσο ή έχει διατηρημένο ΚΕΑΚ (**Εικόνα 11**) (151).

	% of all SCD	Predictability
Not diagnosed with heart disease	45	Poor
History of heart disease: LVEF >40%	40	Limited
History of heart disease: LVEF <40%	13	Possible
Genetically based arrhythmic disease	2	Limited

SCD, sudden cardiac death; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Εικόνα 11. Ποσοστά θυμάτων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ανάλογα με το ιστορικό καρδιακής νόσου, το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και την ύπαρξη γενετικής αρρυθμίας. Από Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. Wellens et al. European Heart Journal 2014;35(25):1642-51. Με άδεια χρήσης από Oxford University Press.

Στη μελέτη Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction (ATRAMI) εκτιμήθηκε η προγνωστική αξία δεικτών του ANΣ, όπως η MKP και η ETT σε 1.284 μετεμφραγματικούς ασθενείς, εκ των οποίων 49 κατέληξαν αιφνίδια σε περίοδο 21 μηνών (152). Από αυτούς, μόνο οι 22 (44%) είχαν χαμηλό ΚΕΑΚ ($\leq 35\%$). Μάλιστα το ΚΕΑΚ συσχετίστηκε με αρρυθμιολογικά συμβάματα μόνο σε συνδυασμό με δείκτες διαταραχής του αυτονόμου, όπως η μειωμένη MKP και η ελαττωμένη ETT.

Η χαμηλή ευαισθησία του ΚΕΑΚ να προβλέψει τον ΑΚΘ προκύπτει επίσης περίτρανα και από τα αποτελέσματα της μελέτης Maastricht Circulatory Arrest Registry, της μεγαλύτερης καταγραφής ΑΚΘ μέχρι τώρα (153). Κατά την περίοδο παρακολούθησης 4 ετών σε 180.000 κατοίκους της ευρύτερης περιοχής, καταγράφηκαν 492 ΑΚΘ, στους οποίους μόνο το 46% των θυμάτων είχε ιστορικό καρδιακής νόσου, ενώ υπερηχογραφικά δεδομένα υπήρχαν διαθέσιμα σε 200 από αυτούς τους ασθενείς. Αναλύοντας τους ασθενείς στους οποίους το ΚΕΑΚ ήταν γνωστό πριν την καρδιακή ανακοπή, 51% αυτών είχε ΚΕΑΚ $> 30\%$, ενώ 32% είχε ΚΕΑΚ $> 40\%$. Μεταξύ μάλιστα των ασθενών με ιστορικό καρδιακής νόσου, καρδιακή ανεπάρκεια ήταν παρούσα μόνο στο 26% αυτών. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από τη μελέτη Oregon Sudden Unexpected Death Study, όπου βρέθηκε ΚΕΑΚ $> 35\%$ σε 70% των θυμάτων ΑΚΘ, στα οποία υπήρχε εκτίμηση του ΚΕΑΚ πριν την καρδιακή ανακοπή (154).

Αν εκτιμήσουμε την ευαισθησία του ΚΕΑΚ ως δείκτη διαστρωμάτωσης ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, τα αποτελέσματα είναι παρόμοια. Στη μελέτη GUSTO, μόνο 34% των ασθενών που κατέληξαν στα 2 χρόνια παρακολούθησης είχαν ΚΕΑΚ $< 40\%$ και, επομένως, πληρούσαν τα κριτήρια για εμφύτευση απινιδωτή στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης (155).

Άλλο ένα στοιχείο που τονίζει την περιορισμένη ευαισθησία του ΚΕΑΚ ως βασικού δείκτη διαστρωμάτωσης κινδύνου ΑΚΘ είναι τα αποτελέσματα που

προέκυψαν από την εκτίμησή του στους ασθενείς που ανένησαν από καρδιακή ανακοπή. Το μέσο ΚΕΑΚ στις AVID, CASH και CIDS ήταν 32%, 45% και 34%, αντίστοιχα, γεγονός που δηλώνει ότι τουλάχιστον το 50% αυτών των ασθενών δεν θα είχαν συμπεριληφθεί στις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης ΑΚΘ, αν συνυπολογιστεί ότι πιθανότατα το ΚΕΑΚ προ της ανακοπής ήταν ακόμα υψηλότερο (156-160).

Βάσει των όσων έχουν ήδη αναφερθεί, γίνεται κατανοητό ότι η ευαισθησία του ΚΕΑΚ ως προγνωστικού δείκτη ΑΚΘ προσεγγίζει -στην καλύτερη των περιπτώσεων- τα επίπεδα περίπου του 45%, το οποίο συνεπάγεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών που θα καταλήξει αιφνιδίως δεν θα έχει προηγουμένως υποβληθεί σε διαστρωμάτωση κινδύνου (157,160,161).

Παράλληλα, περιορισμοί υφίστανται και ως προς την ειδικότητα του ΚΕΑΚ, διότι στην πλειοψηφία των ασθενών που θα λάβουν απινιδωτή, αυτός δεν θα ενεργοποιηθεί (162-164). Έχει επίσης φανεί ότι, ενώ ασθενείς με ΚΕΑΚ 16-20% έχουν το μέγιστο όφελος από την εμφύτευση απινιδωτή, ασθενείς με ΚΕΑΚ \leq 10% δεν ωφελούνται, καθότι όλοι οι θάνατοι που προκύπτουν σε αυτή την κατηγορία είναι μη αρρυθμολογικοί (165). Είναι λοιπόν προφανές ότι κάποιοι ασθενείς είναι <<βαρύτατα πάσχοντες>>, ώστε να ευνοηθούν από την εμφύτευση απινιδωτή. Όπως έχει αναφερθεί ήδη άλλωστε, το ΚΕΑΚ είναι ένας δείκτης ολικής θνητότητας με αποτέλεσμα στους ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕΑΚ να υφίσταται ένα είδος <<ανταγωνισμού>> μεταξύ ΑΚΘ και αιτιών που προκαλούν μη αιφνίδιο θάνατο (166).

Αξίζει να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι την τελευταία δεκαετία έχει αλλάξει σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν χαμηλό ΚΕΑΚ μετά από ΕΜ λόγω της ευρύτερης και πρωιμότερης επαναιμάτωσης με τη διενέργεια πρωτογενούς αγγειοπλαστικής. Συγκεκριμένα, ενώ στη δεκαετία του 1970 και στις αρχές της δεκαετίας του 1980, το 1/3 των ασθενών είχαν μετεμφραγματικά ΚΕΑΚ < 40%, το ποσοστό αυτό μειώθηκε προϊόντος του χρόνου, με το 1/4 των ασθενών με ΕΜ να

έχουν ΚΕΑΚ < 40% σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν τη δεκαετία του 1990. Στα ευρήματα πιο πρόσφατων μελετών αναφέρεται ακόμη χαμηλότερο ποσοστό των ασθενών αυτών, μόλις 12%, και 5% του συνόλου των μετεμφραγματικών ασθενών να έχει ΚΕΑΚ < 30% (167-169).

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι το ΚΕΑΚ παρουσιάζει δυναμικές μεταβολές, ιδιαίτερα κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο. Μπορεί να παρουσιάσει σημαντική αύξηση, όταν παρέλθει η περίοδος, κατά την οποία το μυοκάρδιο είναι <<αποπληκτικό>> (stunning), ωφελούμενο επίσης από την επαναγγείωση και την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή. Έχει φανεί ότι το 25% των ασθενών, που υπέστησαν STEMI και την τρίτη μετεμφραγματική μέρα είχαν ΚΕΑΚ < 40%, παρουσίασαν άνοδο του ΚΕΑΚ ξεπερνώντας το όριο του 40% έξι μήνες μετά (170).

4.3 Αναίμακτοι δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου

4.3.1 Δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σχετιζόμενοι με το μυοκαρδιακό υπόστρωμα και τη μετεμφραγματική ίνωση

4.3.1.1 QRS

Το σύμπλεγμα QRS ποσοτικοποιεί τη διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης. Όσο πιο παρατεταμένο καταγράφεται το σύμπλεγμα QRS, τόσο πιο εκτεταμένη αναμένεται να είναι η υποκείμενη ισχαιμία ή ίνωση, με αποτέλεσμα η παρουσία παρατεταμένου QRS να συσχετίζεται με μειωμένη επιβίωση. Στη μελέτη καταγραφής CASS, τόσο ο δεξιός, όσο και ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός συσχετίστηκαν με αυξημένη θνητότητα, ωστόσο, μόνο ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενος με αυτήν στην πολυπαραγοντική ανάλυση (171). Παρομοίως, υποανάλυση της μελέτης Multicenter Unsustained Tachycardia trial (MUSTT)

συμπέρανε ότι οι ασθενείς με καθυστέρηση στην ενδοκοιλιακή αγωγή ή αποκλεισμό αριστερού σκέλους, παρουσίαζαν 50% αύξηση του κινδύνου καρδιακής ανακοπής και της ολικής θνητότητας, ανεξαρτήτως του ΚΕΑΚ και των αποτελεσμάτων του ΗΦΕ (172).

Υποανάλυση της μελέτης MADIT II κατέληξε στο συμπέρασμα ότι διάρκεια του QRS > 150 msec αποτελούσε σημαντικό προγνωστικό δείκτη αναφορικός με το ποιοι από τους ασθενείς επρόκειτο να ωφεληθούν από ενεργοποίηση του απινιδωτή (149).

Τα αποτελέσματα της MADIT II, ωστόσο, δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες (164,171,173). Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη PainFREE Rx II η διάρκεια του διαστήματος QRS δεν ήταν ικανή να προβλέψει όφελος από την εμφύτευση απινιδωτή, ενώ στη μελέτη CARISMA η διάρκεια του QRS στο ΗΚΓ 12-απαγωγών, δεν προέβλεψε την εμφάνιση ΚΜ ή συμπτωματικής, εμμένουσας ΚΤ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (164,173). Επιπρόσθετα, στη μελέτη VALIANT η παρατεταμένη διάρκεια του QRS συσχετίστηκε με αυξημένους όγκους αριστεράς κοιλίας και χαμηλότερο ΚΕΑΚ καθώς και αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου, αλλά κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση δεν παρέμεινε ανεξάρτητα σχετιζόμενη με αυτόν (174). Με βάση τα παραπάνω θα μπορούσε συμπερασματικά να επισημανθεί ότι η παράταση του συμπλέγματος QRS και η παρουσία σκελικού αποκλεισμού υποδηλούν την παρουσία εκτεταμένης κοιλιακής δυσλειτουργίας θέτοντας υπό αμφισβήτηση, αν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας ή ΑΚΘ.

4.3.1.2 Ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού και όψιμα δυναμικά

Το ΗΚΓ συγκερασμού είναι μία μη επεμβατική τεχνική που επιτρέπει το εντοπισμό μη φυσιολογικών περιοχών βραδείας αγωγής στο μυοκάρδιο («όψιμα δυναμικά»), μίας απαραίτητης συνθήκης για την εμφάνιση ΚΤ από επανείσοδο. Με το

συγκερασμό και τη διήθηση απομακρύνεται ο θόρυβος με αποτέλεσμα να γίνεται δυνατή η εντόπιση σημάτων της τάξεως των microvolt (μV), τα οποία φυσιολογικά θα χάνονταν με τη χρήση κοινού ΗΚΓ (175)

Σύμφωνα με τα καθιερωμένα κριτήρια, η παρουσία ηλεκτρικού δυναμικού μπορεί να αποδοθεί σε πραγματικά όψιμα δυναμικά, όταν πληρούνται τα κάτωθι 3 κριτήρια: 1) Το εύρος του συνολικά διηθημένου QRS να είναι μεγαλύτερο από 114 msec ($f\text{QRS} > 114 \text{ msec}$), 2) η ανιχνευόμενη ηλεκτρική δραστηριότητα των χαμηλών δυναμικών $< 40 \mu\text{V}$ εντός του τελευταίου τμήματος του συμπλέγματος QRS να διατηρείται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα τουλάχιστον άνω των 38 msec ($\text{LAS} > 38 \text{ msec}$) και 3) αυτή η δραστηριότητα να αντιστοιχεί πράγματι σε ρεύμα χαμηλών δυναμικών $< 20 \mu\text{V}$ για τα τελευταία 40 msec του διηθημένου συμπλέγματος QRS ($\text{RMS} < 20 \mu\text{V}$) (176). Σε ασθενείς με εύρος QRS $> 120 \text{ msec}$ στο συμβατικό ΗΚΓ εφαρμόζονται τα αντίστοιχα τροποποιημένα κριτήρια (177).

Η παρουσία θετικών όψιμων δυναμικών έχει προβλέψει ακριβέστερα την εισαγωγή ΚΤ κατά τον ΗΦΕ σε σχέση με το ΚΕΑΚ (178). Σε μία μελέτη 301 μετεμφραγματικών ασθενών, τα όψιμα δυναμικά ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (179). Μία δεύτερη μελέτη 2.461 μετεμφραγματικών ασθενών έδειξε ότι η διάρκεια του διηθημένου συμπλέγματος QRS προέβλεπε την εμφάνιση αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (180). Σε υπομελέτη της MUSTT, η διάρκεια του διηθημένου συμπλέγματος QRS $> 114 \text{ msec}$ ήταν ανεξάρτητος δείκτης του πρωτογενούς σύνθετου καταληκτικού σημείου (αρρυθμιολογικός θάνατος ή καρδιακή ανακοπή) καθώς και του καρδιακού θανάτου. Οι ασθενείς με ΚΕΑΚ $< 30\%$ και θετικά όψιμα δυναμικά αποτελούσαν μία ομάδα ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για αρρυθμιολογικό θάνατο ή καρδιακή ανακοπή, ενώ η προγνωστική αξία των όψιμων δυναμικών διατηρήθηκε και για ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 30\%$ (181). Ωστόσο, η παρουσία θετικών όψιμων δυναμικών απεδείχθη ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας καρδιακού παρά αρρυθμιολογικού θανάτου. Στη μελέτη CARISMA η διάρκεια του

διηθημένου συμπλέγματος QRS > 120 msec, όπως εκτιμήθηκε σε 312 μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ \leq 40% έξι εβδομάδες μετά το ΕΜ με ΗΚΓ συγκερασμού, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης ΚΜ ή συμπτωματικής εμμένουσας ΚΤ (164).

Αντίθετα, στη μελέτη REFINE που συμπεριέλαβε 322 μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ < 50%, η διάρκεια του διηθημένου συμπλέγματος QRS > 114 msec απέτυχε να προβλέψει την εμφάνιση καρδιακού θανάτου ή επιτυχώς ανανηφθείσας καρδιακής ανακοπής (182). Σε μία μελέτη 1.041 μετεμφραγματικών ασθενών με διατηρημένο ΚΕΑΚ (\geq 40%), η παρουσία θετικών όψιμων δυναμικών σχετίστηκε με την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιολογικών συμβαμάτων στη μονοπαραγοντική, αλλά όχι στην πολυπαραγοντική ανάλυση (183). Όσον αφορά στην ευαισθησία και στην ειδικότητα των όψιμων δυναμικών, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μετανάλυσης 9.883 μετεμφραγματικών ασθενών, υπολογίστηκαν αντίστοιχα στο 62,4% και 77,4% για το σύνθετο καταληκτικό σημείο αιφνίδιου θανάτου, αναταχθέντος αιφνίδιου θανάτου και ΚΤ/ΚΜ (184).

4.3.2 Παθολογική επαναπόλωση

4.3.2.1 Παράταση QT και QTc διαστήματος

Το διάστημα QT και το διορθωμένο κατά τη συχνότητα διάστημα QT (QTc) υπολογιζόμενο με τη φόρμουλα Bazett ή Fridericia, αντικατοπτρίζουν τη συνολική χρονική διάρκεια που χρειάζεται για την εκπόλωση και την επακόλουθη επαναπόλωση του μυοκαρδίου. Το παρατεταμένο QTc έχει συσχετιστεί με αυξημένο κατά 2,16 φορές κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς (185). Το μέσο QTc 24ωρου σε καταγραφή Holter μπορεί να προβλέψει καλύτερα τον αρρυθμιολογικό κίνδυνο σε σχέση με το υπολογιζόμενο QTc από το ΗΚΓ (186).

Πέραν των QT και QTc, η διασπορά του διαστήματος QT, δηλαδή η διαφορά μεταξύ του μεγαλύτερου και μικρότερου διαστήματος QT στο ΗΚΓ 12 απαγωγών, έχει θεωρηθεί δείκτης ηλεκτρικής ετερογένειας του μυοκαρδίου και σχετίζεται με την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών (187). Σε μία μικρή μελέτη 35 ασθενών με ΣΝ που υπεβλήθησαν σε ΗΦΕ, όλοι οι ασθενείς με διασπορά QT > 120 msec, εμφάνισαν εμμένουσα ΜΚΤ σε αντίθεση με τους ασθενείς με διασπορά QT < 90 msec εκ των οποίων κανείς δεν εμφάνισε εμμένουσα ΚΤ (188). Ωστόσο, μία προοπτική μελέτη 280 μετεμφραγματικών ασθενών δεν έδειξε συσχέτισμό μεταξύ διασποράς του διαστήματος QT και θνητότητας, ΚΤ ή ΚΜ (189). Άλλες τεχνικές οι οποίες εκτιμούν διαφορετικές πτυχές της επαναπόλωσης είναι η δυναμική του QT, η μεταβλητότητα των δυναμικών του κύματος T, ο δείκτης μεταβλητότητας του QT και η γωνία QRS-T στο χώρο.

4.3.2.2 Ο εναλλασσόμενος του κύματος T (T-wave alternans)

Ο εναλλασσόμενος του κύματος T (ΕΚΤ) περιγράφει την από συστολή σε συστολή διαφορά στο εύρος του κύματος T. Αφορά σε ένα συχνοεξαρτώμενο φαινόμενο που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της διαταραχής στη διαχείριση του ενδοκυτταρίου ασβεστίου (166). Εκτιμάται είτε με τη φασματική μέθοδο (spectral method) ή με τη μέθοδο του τροποποιημένου κινητού μέσου όρου (modified moving average, MMA). Ενώ η πρώτη τεχνική χρησιμοποιείται κατά τη δοκιμασία κόπωσης, η δεύτερη μέθοδος επιτρέπει την εκτίμηση του ΕΚΤ, πέραν της δοκιμασίας κόπωσης, σε μακράς διάρκειας ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές αποτυπώνοντας πιθανές διαταραχές επαναπόλωσης κατά τη διάρκεια των φυσιολογικών δραστηριοτήτων της καθημερινότητας χωρίς να απαιτείται η επίτευξη συγκεκριμένης καρδιακής συχνότητας στόχου (190). Ο ΕΚΤ δεν μπορεί να μετρηθεί παρουσία κολπικής μαρμαρυγής,

συχνών εκτάκτων κοιλιακών συστολών και σε ασθενείς που δεν δύνανται να επιτύχουν καρδιακή συχνότητα 105-110 παλμών/λεπτό, όσον αφορά στη φασματική μέθοδο.

Η προοπτική, πολυκεντρική μελέτη ABCD συνέκρινε την προγνωστική αξία του EKT με τον ΗΦΕ σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, ΚΕΑΚ \leq 40% και ΜΕΚΤ ως προς την εμφάνιση αιφνίδιου θανάτου ή πρόσφορης εκφόρτισης απινιδωτή (191). Η θετική (9%) και αρνητική (95%) προγνωστική αξία του EKT ήταν παρόμοια με του ΗΦΕ. Η μελέτη MASTER συμπεριέλαβε 575 ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ και ΚΕΑΚ \leq 30%, στους οποίους είχε εμφυτευθεί απινιδωτής. Η παρουσία μη αρνητικού EKT, παρότι δεν παρουσίασε συσχέτιση με την εμφάνιση ΚΤ (HR 1,26, 95% CI 0,76-2,09), συσχετίστηκε με αυξημένη ολική θνητότητα (HR 2,04, 95% CI 1,10-3,78) (162). Παρομοίως και στη μελέτη CARISMA, ο παθολογικός EKT δεν προέβλεψε την εμφάνιση ΚΜ ή εμμένουσας ΚΤ (164). Επιπρόσθετα, σε υπομελέτη της προοπτικής μελέτης SCD-HeFT που συμπεριέλαβε ένα μεικτό πληθυσμό ασθενών με ισχαιμική και μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, ο EKT δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση αρρυθμιολογικών συμβαμάτων ή τη θνητότητα (192).

Αντίθετα, τα αποτελέσματα μελετών σε ασθενείς με ΚΕΑΚ \geq 40% ήταν θετικά αναφορικά με την προγνωστική αξία του EKT στην πρόβλεψη αρρυθμιολογικών συμβαμάτων. Σε μία μελέτη 1.041 μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ \geq 40%, ο EKT εκτιμώμενος 44 ± 66 ημέρες μετά από ΕΜ σχετίστηκε με την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (HR 19,7, 95% CI 5,5–70,4), ενώ η αρνητική προγνωστική του αξία υπολογίστηκε στο 99,6% (183). Στη μελέτη REFINE, Ο EKT εκτιμήθηκε σε 322 μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $<$ 50% (το ενδιάμεσο ΚΕΑΚ ήταν 40% μία εβδομάδα μετά το ΕΜ και 47% οκτώ εβδομάδες μετά το ΕΜ) σε δύο διαφορετικές χρονικές περιόδους: 2-4 καθώς και 10-14 εβδομάδες μετά από ΕΜ. Ενώ στην πρώτη μέτρηση δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του EKT και του σύνθετου καταληκτικού σημείου καρδιακού θανάτου ή αναταχθείσας καρδιακής ανακοπής, κατά τη δεύτερη μέτρηση ο EKT συσχετίστηκε με περίπου τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης του

πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (182). Τέλος σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη 227 μετεμφραγματικών ασθενών από τους Hou et al. , η παρουσία παθολογικού ΕΚΤ, όπως εκτιμήθηκε σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου με τη μέθοδο MMA 1-15 ημέρες μετά από ΕΜ, προέβλεψε την εμφάνιση ΑΚΘ (HR 17,78, 95% CI 3,75-84,31) (193).

Συμπερασματικά, ενώ ο ΕΚΤ έχει περιορισμένη αξία στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕΑΚ, φαίνεται να είναι χρήσιμος ως προγνωστικός δείκτης ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ.

4.3.3 Κοιλιακή εκτοπία και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

Θεωρείται ότι οι ΕΚΣ και η ΜΕΚΤ αναδύονται από ιστικές περιοχές με αυξημένο αυτοματισμό. Η εμφάνιση ΜΕΚΤ μετά από ΕΜ υπολογίζεται στο 12% στην προθρομβολυτική εποχή και στο 6-56% στην εποχή της επαναιμάτωσης, με τις μεμονωμένες ΕΚΣ να είναι ακόμα συχνότερες (40-70%) (194-198).

Ήδη από τη δεκαετία του 1980 είχε αναγνωριστεί η προγνωστική αξία των ΕΚΣ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με την ύπαρξη ≥ 10 ΕΚΣ/ώρα να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη θνητότητας μετά από ΕΜ (199). Παρομοίως στην εποχή της θρομβόλυσης, η εμφάνιση > 10 ΕΚΣ/ώρα αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη ολικής θνητότητας και αιφνίδιου θανάτου (σχετικός κίνδυνος 1,62 και 2,24 αντίστοιχα). Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τη μελέτη GISSI-2 η θνητότητα στους 6 μήνες μετά από ΕΜ υπολογίστηκε στο 2,0%, 2,7%, 5,5% και 4,8% για τους ασθενείς χωρίς ΕΚΣ, 1-10 ΕΚΣ/ώρα, >10 ΕΚΣ/ώρα και σύμπλοκες κοιλιακές αρρυθμίες, αντίστοιχα. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ενώ η εμφάνιση ΜΕΚΤ στη μονοπαραγοντική ανάλυση συσχετίστηκε με την ολική θνητότητα και τον αιφνίδιο θάνατο, η συσχέτιση αυτή έπαψε να υφίσταται στην πολυπαραγοντική ανάλυση (197).

Επιπρόσθετα, σε μία μελέτη 575 μετεμφραγματικών ασθενών, η εμφάνιση >10 ΕΚΣ/ώρα προέβλεπε τον μη αρρυθμιολογικό θάνατο, ενώ η εμφάνιση ΜΕΚΤ προέβλεπε τον αρρυθμιολογικό θάνατο (200). Σε μία Φινλανδική μελέτη 700 μετεμφραγματικών ασθενών, η ΜΕΚΤ συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον ΑΚΘ (HR 4,1, 95% CI 1,3-13,0, $p < 0,01$), αλλά με τη θετική προγνωστική αξία να είναι μόλις 12% (161). Η μελέτη CARISMA, που συμπεριέλαβε μετεμφραγματικούς ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕΑΚ, δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ συχνών ΕΚΣ (> 10 ΕΚΣ/ώρα) ή ΜΕΚΤ, όπως καταγράφηκαν σε Holter 24ωρου, και ΚΜ ή σοβαρής συμπτωματικής εμμένουσας ΚΤ (164).

Σε μελέτη 1.041 μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ η παρουσία ΜΕΚΤ στο Holter καταγραφής, συσχετίστηκε ανεξάρτητα στην πολυπαρογοντική ανάλυση με την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (HR 3,3, 95% CI 1,1-10,2) (183). Επίσης, στη μελέτη των Mäkikallio et al. που συμπεριέλαβε 2.130 μετεμφραγματικούς ασθενείς, η εμφάνιση ΜΕΚΤ για τους ασθενείς με ΚΕΑΚ > 35%, ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ΑΚΘ (HR 3,5, 95% CI 1,5-8,1), όχι όμως και η παρουσία > 10 ΕΚΣ/ώρα (HR 1,3, 95% CI 0,5-3,4) (201). Στη μελέτη MERLIN-TIMI 36, όπου μελετήθηκαν ασθενείς με non-STEMI, η παρουσία > 3 εν σειρά ΕΚΣ συσχετίστηκε με την εμφάνιση ΑΚΘ εντός του έτους (σταθμισμένο HR 2,3, 95% CI 1,5-3,7 και σταθμισμένο HR 2,8, 95% CI 1,5-5,1 για την παρουσία 4-7 εν σειρά συστολών και ≥ 8 εν σειρά συστολών, αντίστοιχα). Μάλιστα η συσχέτιση αυτή διατηρείτο τόσο για τους ασθενείς με ΚΕΑΚ < 40% (σταθμισμένο HR 2,7, 95% CI 1,0-8,0 και σταθμισμένο HR 3,7, 95% CI 1,2-11,4 για την παρουσία 4-7 εν σειρά συστολών και ≥ 8 εν σειρά συστολών αντίστοιχα σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν έως και 3 συνεχόμενες ΕΚΣ), όσο και ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ (σταθμισμένο HR 1,9, 95% CI 1,1-3,6 και σταθμισμένο HR 2,4, 95% CI 1,0-5,6 για την παρουσία 4-7 εν σειρά συστολών και ≥ 8 εν σειρά συστολών αντίστοιχα σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν έως και 3 εν σειρά ΕΚΣ). Θα πρέπει να τονιστεί ότι η παρουσία ΚΤ με τουλάχιστον 8 εν σειρά ΕΚΣ κατά τις

πρώτες 48ώρες από την εισαγωγή του ασθενούς δεν συσχετίστηκε με μετέπειτα εμφάνιση ΑΚΘ (198). Τέλος, σύμφωνα με πρόσφατη υποανάλυση της μελέτης PLATO που συμπεριέλαβε 2.866 μετεμφραγματικούς ασθενείς, η ύπαρξη ΜΕΚΤ τις πρώτες 7 ημέρες από το ΕΜ συσχετίστηκε με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα όχι όμως και αιφνίδιο θάνατο (202). Παρόμοια με τη μελέτη MERLIN-TIMI 36, οι ασθενείς που εκδήλωσαν ΜΕΚΤ κατά τις πρώτες 48 ώρες, δεν παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο.

Συνοψίζοντας, οι ΕΚΣ και η ΜΕΚΤ σχετίζονται με το ΚΕΑΚ, μοιραζόμενες με αυτό τους ίδιους περιορισμούς όσον αφορά στην ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστική αξία, αναγνωρίζοντας μία ομάδα ασθενών με χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη ολική θνητότητα παρά κίνδυνο για ΑΚΘ (195). Ωστόσο, σύμφωνα με τις προαναφερόμενες μελέτες, η παρουσία ΜΕΚΤ φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ στους ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ και ως εκ τούτου δύναται να προσφέρει στην περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ των εν λόγω ασθενών.

4.3.4 Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος

4.3.4.1 Η μέση καρδιακή συχνότητα

Νόσοι που επηρεάζουν την κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως ΕΜ, μυοκαρδιακή ισχαιμία και καρδιακή ανεπάρκεια συνεπιφέρουν και αλλαγές στη λειτουργία του ΑΝΣ. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να αντανακλώνται στη μέση καρδιακή συχνότητα (ΜΚΣ), αλλά και σε δείκτες όπως η ΜΚΡ (Heart Rate Variability), ο ΣΚΡ (Heart Rate Turbulence), η ΕΤΤ (Baroreceptor Sensitivity) και η ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (ΙΕΚΡ) [Deceleration Capacity (DC)]. Έχει δειχτεί ότι η ΜΚΣ του 24ώρου συσχετίζεται ισχυρά με τους άλλους δείκτες της ΜΚΡ και

ότι, επίσης, η αυξημένη ΜΚΣ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό καθώς και σε ασθενείς με ισχαιμική νόσο (203,204). Μετά από ΕΜ, η μείωση της θνητότητας έχει συσχετιστεί με τη μείωση της ΜΚΣ, ενώ όσον αφορά στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η επαγόμενη από τη φαρμακευτική αγωγή αύξηση ή μείωση της ΜΚΣ έχει συσχετιστεί αντίστοιχα με αύξηση ή μείωση στη θνητότητα (205,206). Το διαχωριστικό όριο των 70 παλμών/λεπτό προέβλεπε την ολική θνητότητα, αλλά όχι και τον ΑΚΘ σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας στην προοπτική μελέτη παρατήρησης APRET (Arrhythmia Prevention Trial) (207). Η προγνωστική αξία της ΜΚΣ φάνηκε και στη μελέτη BEAUTIFUL που συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΝ και ΚΕΑΚ < 40%. Σε ανάλυση της υποομάδας των ασθενών της εν λόγω μελέτης που έλαβαν εικονικό φάρμακο, φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΜΚΣ \geq 70 παλμούς/λεπτό είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (208).

4.3.4.2 Η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού (Heart Rate Variability) και η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων (Baroreflex Sensitivity)

Κυριαρχούσα συμπαθητικοτονία, απώλεια μέρους της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού, είτε και τα δύο μαζί, 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 θνητότητα. Η ΜΚΡ ποσοτικοποιώντας το εύρος αυτής της μεταβλητότητας, αντανακλά την κατάσταση του ΑΝΣ. Οι κλασσικές μέθοδοι ανάλυσης ΜΚΡ είναι α) η ανάλυση των καρδιακών χρονοσειρών στη διάσταση του χρόνου και β) η φασματική ανάλυση των εμπριεχόμενων συχνοτήτων του σήματος (209). Η ΜΚΡ εκτιμάται σε καταγραφή Holter με το συνηθέστερο δείκτη να είναι η τυπική απόκλιση όλων των κανονικών συστολών (standard deviation of the normal-to-normal R-R intervals, SDNN) κατά μία

χρονική περίοδο. Ένας δεύτερος, επίσης συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης της λειτουργίας του ANS, είναι η ETT, που εκτιμάται ως η προσαρμογή του RR διαστήματος σε μία μεταβολή της αρτηριακής πίεσης, που συνηθέστερα επιτυγχάνεται με την ενδοφλέβια χορήγηση φαινυλεφρίνης.

Η MKP επηρεάζεται σε πολλές παθήσεις, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ΣΝ. Έχει βρεθεί ότι η ελάττωση της MKP συσχετίζεται με αύξηση της θνητότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς (210,211). Στην εποχή της σύγχρονης φαρμακευτικής αγωγής, οι β-αναστολείς οι οποίοι τροποποιούν τη δράση του συμπαθητικού επί της καρδιάς, μεταβάλλουν επίσης και τη MKP. Για αυτό το λόγο η προγνωστική αξία σε ασθενείς που θεραπεύονται με β-αναστολείς έχει τεθεί υπό ερώτημα. Η μέτρηση της MKP εν τούτοις αποτελεί ένα εδραιωμένο εργαλείο για τη σταδιοποίηση κινδύνου των μετεμφραγματικών ασθενών. Κατά την πρώτη θεμελιώδη μελέτη σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, η ομάδα με SDNN < 50 msec παρουσίασε αύξηση κατά 5,3 φορές του σχετικού κινδύνου θνητότητας σε σχέση με την ομάδα αυτών που διατηρούσαν ικανοποιητική τιμή SDNN (> 100 msec) (210).

Σε μία μελέτη 416 μετεμφραγματικών ασθενών από τους Farrel et al. , η μειωμένη MKP ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (212). Στη μελέτη ATRAMI η μειωμένη MKP (οριζόμενη ως SDNN < 70 msec) και η μειωμένη ETT (οριζόμενη ως < 3 msec / mmHg) συσχετίστηκαν με αυξημένο σχετικό κίνδυνο καρδιακής θνητότητας (2,1 και 3,2 αντίστοιχα). Αξίζει να σημειωθεί ότι τόσο σε ασθενείς με KEAK \geq 35%, όσο και σε ασθενείς με KEAK < 35% η μειωμένη MKP και η μειωμένη ETT σχετίστηκαν με την εμφάνιση αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (213). Παρομοίως και στη μελέτη CARISMA, η παθολογική MKP οριζόμενη ως SDNN < 70 msec, προέβλεπε την εμφάνιση ΚΜ ή συμπτωματικής εμμένουσας ΚΤ (σταθμισμένο HR 4,6 με θετική και αρνητική προγνωστική αξία 21% και 95% αντίστοιχα) (164). Στη μελέτη REFINE, η παθολογική ETT (οριζόμενη ως < 6,1 msec / mmHg) αλλά όχι η παθολογική MKP (οριζόμενη ως SDNN < 70 msec)

προέβλεψε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο του καρδιακού θανάτου ή της αναταχθείσας καρδιακής ανακοπής (HR 2,71, 95% CI 1,10-6,67 και HR 2,15, 95% CI 0,95-4,87 αντίστοιχα) όπως μετρήθηκαν 10-14 εβδομάδες μετά από EM (182).

Σε μελέτη των Camm et al. που εξέτασε την επίδραση της αζιμιλίδης σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ 15-35%, η παρουσία παθολογικής ΜΚΡ (HRV < 20 U) στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σχετίστηκε ανεξάρτητα με αυξημένη ολική θνητότητα, αλλά όχι με αρρυθμιολογικό θάνατο (214). Παρόμοια και στη μελέτη από τους Mäkikallio et al. , η τιμή του SDNN < 70 msec, δεν προέβλεψε την εμφάνιση ΑΚΘ (201). Τέλος, σε μία μελέτη 411 μετεμφραγματικών ασθενών, η παρουσία παθολογικής ΜΚΡ και ΕΤΤ σχετίστηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση με την εμφάνιση καρδιακού θανάτου και αρρυθμιολογικών συμβαμάτων στους ασθενείς με ΚΕΑΚ ≤ 35%, αλλά όχι στους ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ (215).

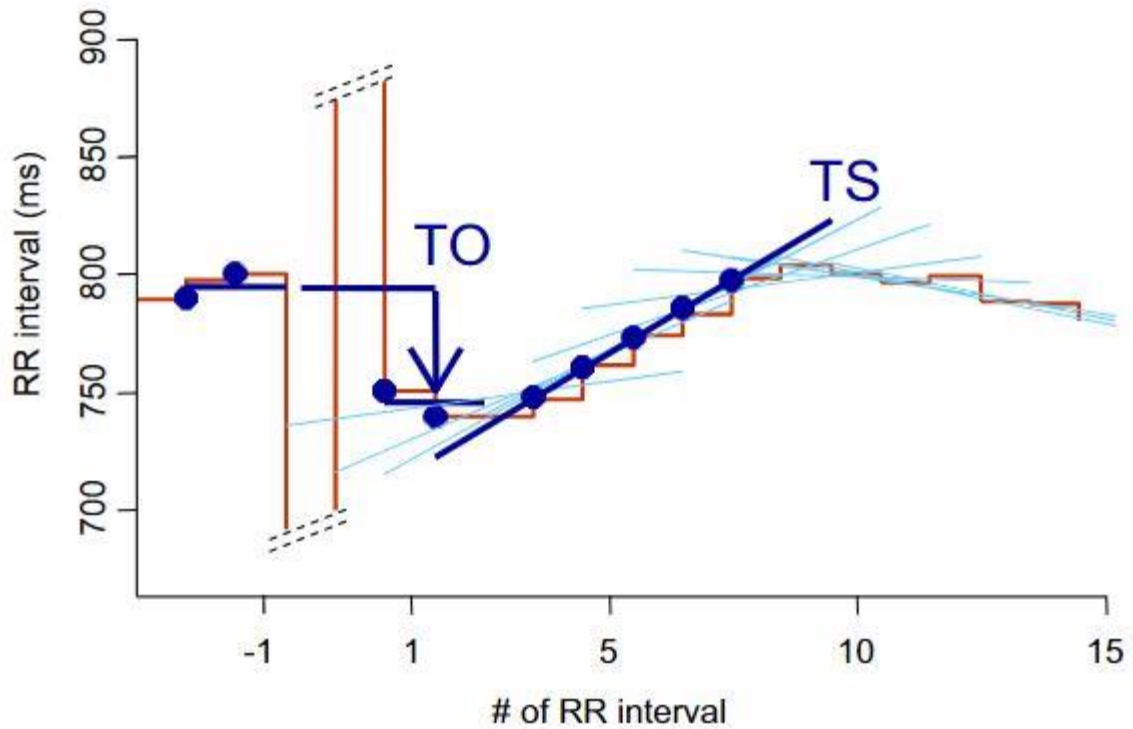
Συμπερασματικά, η παρουσία παθολογικής ΜΚΡ και ΕΤΤ σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και αυξημένη καρδιακή θνητότητα. Ως προς τη χρησιμότητά τους στην πρόβλεψη αρρυθμιολογικών συμβαμάτων τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών δείχνουν να είναι αντικρουόμενα.

4.3.4.3 Ο στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού (Heart rate turbulence)

Οι πρώιμες ΕΚΣ στους υγιείς ακολουθούνται από μία φυσιολογική διφασική απάντηση του φλεβοκομβικού ρυθμού. Δηλαδή, την κάθε εκτακτοσυστολή ακολουθεί μία βραχεία περίοδος επιτάχυνσης, την οποία διαδέχεται μία περίοδος επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού. Όταν το ΑΝΣ λειτουργεί φυσιολογικά, τότε ο ΣΚΡ είναι παρών και μπορεί να ποσοτικοποιηθεί. Αντιθέτως, όταν το ΑΝΣ είναι επηρεασμένο, όπως συμβαίνει 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 (216). Ο ΣΚΡ συσχετίζεται σημαντικά με το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων, θεωρείται ότι δημιουργείται από απάντηση του ΑΝΣ σε διαταραχές της αρτηριακής πίεσης που ακολουθούν μετά από μία ΕΚΣ και μπορεί να μετρηθεί από Holter καταγραφής του καρδιακού ρυθμού. Ως περιορισμός προκύπτει ότι η ανάλυση του προϋποθέτει την ύπαρξη επαρκούς αριθμού ΕΚΣ στο ΗΚΓ ανάλυσης.

Ο ΣΚΡ ποσοτικοποιείται με την έναρξη του στροβιλισμού (turbulence onset, TO) και την κλίση του στροβιλισμού (turbulence slope, TS) που μπορούμε αδρά να πούμε ότι αντιπροσωπεύουν την αρχική επιτάχυνση και την ακόλουθη αντίστοιχα επιβράδυνση του φλεβοκόμβου που ακολουθεί μία έκτακτη συστολή. Η TO υπολογίζεται με την εξίσωση $TO = (RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1}) / (RR_{-2} + RR_{-1}) \times 100$ [%] όπου RR_{-1} και RR_{-2} είναι τα δύο RR διαστήματα πριν το συζευκτικό διάστημα της ΕΚΣ και RR_1 και RR_2 τα δύο R-R διαστήματα που ακολουθούν την αναπληρωματική παύλα. Η TS ορίζεται ως η μέγιστη θετική κλίση παλινδρόμησης, όπως εκτιμάται για κάθε 5 συνεχόμενα φλεβοκομβικά R-R διαστήματα εντός των πρώτων 15 φλεβοκομβικών διαστημάτων μετά από την ΕΚΣ (**Εικόνα 12**). Στις περισσότερες έως τώρα μελέτες, φυσιολογικές έχουν θεωρηθεί οι τιμές $TS < 0\%$ και $TS > 2.5$ msec/R-R διάστημα (217).



Εικόνα 12. Μέτρηση της έναρξης στροβιλισμού (TO) και κλίσης στροβιλισμού (TS). Η TO αφορά στη σχετική αλλαγή των R-R διαστημάτων, πριν και μετά από την έκτακτη κοιλιακή συστολή (ΕΚΣ). Η TS είναι η με τη μεγαλύτερη κλίση, γραμμή παλινδρόμησης που εφαρμόζεται σε 5 συνεχόμενα φλεβοκομβικά R-R διαστήματα εντός των πρώτων 15 R-R διαστημάτων μετά από την ΕΚΣ. Με γαλάζιο χρώμα απεικονίζονται οι 11 πιθανές γραμμές παλινδρόμησης και με μπλε χρώμα αυτή με τη μεγαλύτερη κλίση, όπου χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της TS. Μεταφρασμένο από Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. Bauer et al. J AM Coll Cardiol. 2008;52(17):1353-65. Με άδεια χρήσης από Elsevier.

Το φαινόμενο του ΣΚΡ ανακαλύφθηκε από τους Schmidt et al. που στην πρωτοποριακή τους μελέτη έδειξαν ότι ο συνδυασμός παθολογικού ΤΟ και ΤS ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης ολικής θνητότητας κατά την παλυπαραγοντική ανάλυση στους μετεμφραγματικούς ασθενείς, που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη MPIP και στον πληθυσμό των μετεμφραγματικών ασθενών, που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη μελέτη EMIAT [σχετικός κίνδυνος-relative risk (RR), 3,2 και για τις δύο μελέτες] (218). Στη μελέτη ATRAMI ο συνδυασμός παθολογικού ΤΟ και ΤS, παρέμεινε στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θανατηφόρας και μη καρδιακής ανακοπής (RR 4,1, 95% CI 1,7-9,8) (216). Στη μελέτη REFINE η παρουσία είτε παθολογικού ΤΟ, είτε παθολογικού ΤS σε σχέση με το και οι δύο παράμετροι να είναι φυσιολογικές, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιακού θανάτου και καρδιακής ανακοπής (HR 2,91, 95% CI 1,13-7,48) (182). Επιπρόσθετα στη μελέτη FINGER, η μειωμένη ΤS προέβλεπε την εμφάνιση ΑΚΘ στην υποομάδα ασθενών με ΚΕΑΚ > 35% (HR 2,4, 95% CI 1,1-5,3) (201). Όσον αφορά στη μελέτη ISAR-HRT, η οποία συμπεριέλαβε 1.455 μετεμφραγματικούς ασθενείς, η παρουσία παθολογικού ΤΟ και παθολογικού ΤS ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης θανάτου στην πολυπαραγοντική μελέτη (HR 5,9, 95% CI 2,9-12,2) προβλέποντας την ολική θνητότητα τόσο σε ασθενείς με ΚΕΑΚ > 30%, όσο και σε ασθενείς με ΚΕΑΚ ≤ 30%. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ερευνητές της εν λόγω μελέτης εντόπισαν μία υποομάδα ασθενών με ΚΕΑΚ > 30% που χαρακτηριζόταν από ασθενείς ηλικίας > 65 ετών με σακχαρώδη διαβήτη και παθολογικό ΤΟ και ΤS, οι οποίοι είχαν διετή θνητότητα > 30% (219). Τέλος, σύμφωνα με μία πρόσφατη μετανάλυση 11.499 ασθενών, ο παθολογικός ΣΚΡ αποτελούσε προγνωστικό δείκτη καρδιακού θανάτου και αρρυθμολογικών συμβαμάτων στον πληθυσμό των μετεμφραγματικών ασθενών της μελέτης (RR 4,82, 95% CI 3,12-7,45 και RR 4,48, 95% CI 3,04-6,60 αντίστοιχα) (220).

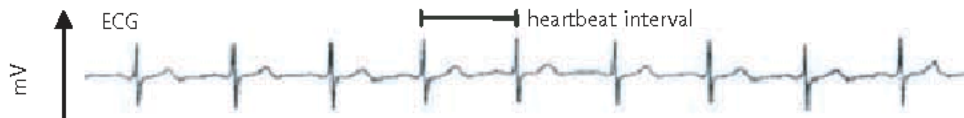
4.3.4.4 Η ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (Deceleration Capacity)

Η ΙΕΚΡ εισήχθη στη βιβλιογραφία από τους Baeur et al. σε μία προσπάθεια να εκτιμηθεί η επίδραση του παρασυμπαθητικού/πνευμονογαστρικού στην καρδιακή συχνότητα ανεξαρτήτως της συμπαθητικής δραστηριότητας. Η ΙΕΚΡ αποτελεί στην ουσία έναν προηγμένο δείκτη εκτίμησης της ΜΚΡ (221). Υπολογίζεται από χρονοσειρές R-R διαστημάτων σε Holter 24ωρου. Θεωρείται ότι η ΙΕΚΡ μπορεί να εξάγει πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις του παρασυμπαθητικού επί του φλεβόκομβου. Η μέθοδος υπολογισμού της ΙΕΚΡ περιγράφεται στην **Εικόνα 13**. Η ΙΕΚΡ αποτελεί μία πλήρη μέτρηση όλων των ταλαντώσεων επιβράδυνσης κατά τη χρονική περίοδο παρατήρησης.

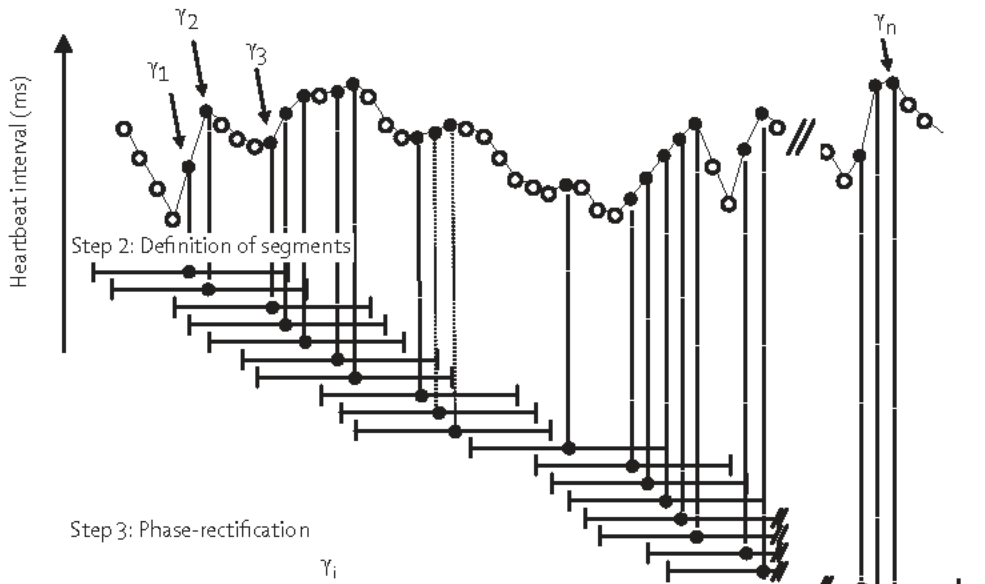
Η προγνωστική αξία της παθολογικής ΙΕΚΡ έχει φανεί να υπερβαίνει αυτή των ΣΚΡ και ΚΕΑΚ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς (221). Στη μελέτη ISAR-RISK ο συνδυασμός παθολογικού ΣΚΡ ($TS < \dot{\eta} = 2.5 \text{ msec/R-R}$ διάστημα και $TO > \dot{\eta} = 0\%$) και ΙΕΚΡ ($DC < \dot{\eta} = 4.5 \text{ msec}$), εντόπισε μία υποομάδα ασθενών με σοβαρή έκπτωση της λειτουργίας του ΑΝΣ (severe autonomic failure) μεταξύ των μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ $> 30\%$, οι οποίοι παρουσίαζαν υψηλή θνητότητα. Ειδικότερα ο υποπληθυσμός αυτός παρουσίασε αυξημένη θνητότητα κατά τη διάρκεια 5ετούς περιόδου παρακολούθησης εν συγκρίσει με τους ασθενείς, στους οποίους οι δείκτες ήταν φυσιολογικοί ($38,6\% \text{ vs } 6,1\%$, $p < 0,001$) (167). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μια πρόσφατη μετανάλυση, όπου η σοβαρή έκπτωση της λειτουργίας του ΑΝΣ σχετίστηκε με αυξημένο καρδιακό θάνατο και ΑΚΘ ($RR 9,01$, $95\% \text{ CI } 6,55-12,38$ και $5,91$, $95\% \text{ CI } 3,57-9,81$ αντίστοιχα) (220).

Μία πρόσφατη επίσης μελέτη έδειξε ότι πέραν της 24ωρης καταγραφής, η ΙΕΚΡ μετρούμενη από υψηλής ευκρίνειας ΗΚΓ ηρεμίας διάρκειας μικρότερης των 30 λεπτών,

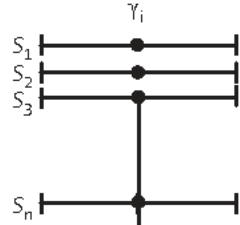
αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας, συστήνοντας έτσι μία νέα μέθοδο μέτρησής της (222).



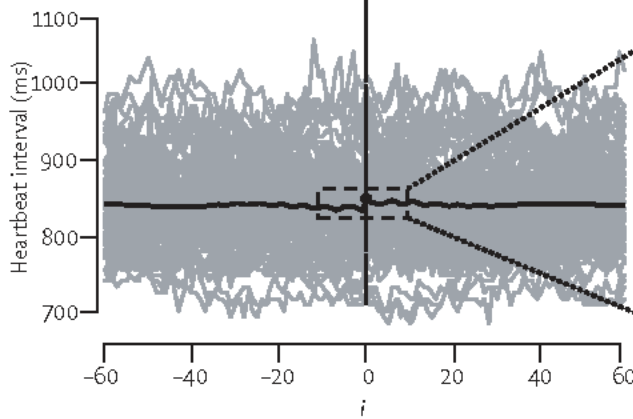
Step 1: Definition of anchors



Step 3: Phase-rectification

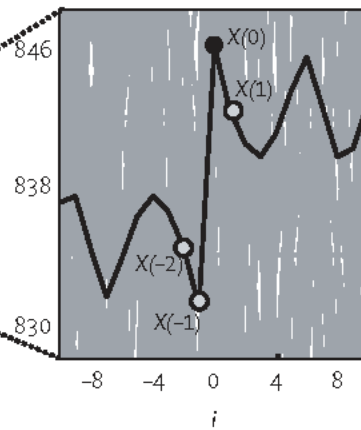


Step 4: Signal averaging



Step 5: Quantification

$$DC(AC) = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)] / 4$$



Εικόνα 13. Υπολογισμός ικανότητας επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (IEKP). Κατά το πρώτο βήμα ανευρίσκονται R-R διαστήματα που είναι μακρύτερα (ονομάζονται άγκυρες) από τα αντίστοιχα R-R διαστήματα που προηγούνται. Στο δεύτερο βήμα ορίζονται τα διαστήματα που βρίσκονται γύρω από τις άγκυρες. Στα στάδια 3 και 4 σχηματίζεται ένα νέο διάγραμμα τοποθετώντας κάθε άγκυρα στο σημείο 0 και τα προηγούμενα και επόμενα 60 διαστήματα που ακολουθούν την άγκυρα στα σημεία -60 έως -1 και 1 έως 60, αντίστοιχα. Στη συνέχεια υπολογίζονται οι μέσοι όροι των χρονικών διαστημάτων σε κάθε ένα από τα σημεία από -60 έως και 60 σχηματίζοντας έτσι τη γραφική παράσταση των μέσων όρων που συμβολίζεται με x , τον επονομαζόμενο κατά φάση-επανορθωμένο μέσο όρο σήματος- σήμα phase-rectified signal averaging (PRSA)-signal. Κατά το στάδιο 5 η IEKP (DC) υπολογίζεται από την εξίσωση $DC=[x(0)+x(1)-x(-1)-x(-2)]/4$. Μεταφρασμένο από Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. Bauer et al. Lancet. 2006;20;367(9523):1674-81. Με άδεια χρήσης από Elsevier.

4.4 Ηλεκτροφυσιολογική μελέτη: προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το EM οδηγεί στη δημιουργία ουλής στο μυοκάρδιο που αποτελεί το ανατομικό υπόστρωμα για την εισαγωγή και διατήρηση ΚΤ από επανείσοδο. Η ΠΚΔ αποσκοπεί στο να εκτιμήσει την πιθανότητα μη προκλητής (αυτόματης) ΚΤ με βάση την υπόθεση ότι οι ασθενείς στους οποίους εισήχθη ΚΤ στον ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο, έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν μη προκλητή ΚΤ στο μέλλον, σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους δεν εισήχθη ΚΤ. Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει ομοφωνία για το πρωτόκολλο που θα πρέπει να ακολουθείται καθώς και για το ποιοι ασθενείς θα πρέπει να θεωρούνται θετικοί με

βάση τη μορφή της προκληθείσας ΚΤ (ΜΚΤ, ΠΚΤ, ΚΜ) και τη διάρκεια (ΜΕΚΤ, εμμένουσα ΚΤ).

Στη μελέτη MADIT-I συγκρίθηκε η εμφύτευση απινιδωτή έναντι αντιαρρυθμικής αγωγής (κυρίως αμιωδαρόνης) σε 196 ασθενείς με ΕΜ, ΚΕΑΚ < 35%, ΜΕΚΤ και πρόκληση ΚΤ κατά την ΠΚΔ, που δεν ανετάχθη με αντιαρρυθμική αγωγή. Οι ασθενείς που έλαβαν απινιδωτή είχαν μειωμένη θνητότητα σε σχέση με όσους έλαβαν αντιαρρυθμική αγωγή (16% vs 39% σε παρακολούθηση 27 μηνών κατά μέσο όρο) (223). Παρόμοια με τη μελέτη MADIT-I, η μελέτη MUSTT συμπεριέλαβε 704 μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΜΕΚΤ, πρόκληση ΚΤ κατά την ΠΚΔ και αυτή τη φορά ΚΕΑΚ < 40%. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βάση τα αποτελέσματα του ΗΦΕ (εμφύτευση απινιδωτή και αντιαρρυθμική αγωγή) εμφάνισαν στην πενταετία λιγότερα συχνά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της καρδιακής ανακοπής ή θανάτου από αρρυθμία σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν καμία αντιαρρυθμική αγωγή (25% vs 32%) (224). Στην ίδια μελέτη, 1.397 ασθενείς με αρνητικό για πρόκληση ΚΤ ΗΦΕ εμφάνισαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε ποσοστό 12% και 24% στη διετία και στην πενταετία, αντίστοιχα, δείχνοντας ότι η αρνητική προγνωστική αξία του ΗΦΕ είναι μη ικανοποιητική σε ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕΑΚ (225). Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών αυτών ήταν σημαντικά διαφορετική από τη σύγχρονη φαρμακευτική αγωγή των μετεμφραγματικών ασθενών με μόνο το 35% και 72% των ασθενών να λαμβάνει β-αναστολείς και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, αντίστοιχα. Έτσι σε νεότερες μελέτες με ΕΜ/ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια φάνηκε ότι η αρνητική προγνωστική αξία του ΗΦΕ είναι περίπου 96% (164,226). Υπομελέτη της MUSTT έδειξε ότι ο ΗΦΕ είχε καλύτερη προγνωστική αξία στους ασθενείς με ΚΕΑΚ 30-40% παρά σε αυτούς με ΚΕΑΚ < 30% (227). Σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη ασθενών με STEMI φάνηκε ότι οι ασθενείς με ΚΕΑΚ > 40% ήταν στο ίδιο ποσοστό ελεύθεροι θανάτου ή αρρυθμίας στην τριετία, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν αρνητικό ΗΦΕ εντός 4 ημερών από το ΕΜ και ΚΕΑΚ ≤ 40% (92%

vs 93%, $p=0,74$) δείχνοντας ότι ο ΗΦΕ που εκτελείται κατά την άμεση μετεμφραγματική περίοδο μπορεί να έχει θέση στη διαστρωμάτωση των μετεμφραγματικών ασθενών για ΑΚΘ (228). Στη μελέτη ABCD οι ασθενείς με αρνητικό ΕΚΤ και αρνητικό ΗΦΕ είχαν ποσοστό συμβαμάτων (πρόσφορη εκφόρτιση απινιδωτή ή αιφνίδιο θάνατο) 2,3% στα δύο έτη καταδεικνύοντας ότι ο συνδυασμός μη αιματηρών δεικτών και ΠΚΔ μπορεί να αναγνωρίσει μία ομάδα χαμηλού κινδύνου που δεν θα ωφεληθεί από την εμφύτευση απινιδωτή (191).

Ο ΗΦΕ, επειδή αποτελεί μία αιματηρή εξέταση, δεν μπορεί να καθιερωθεί ως εξέταση διαλογής (screening test). Από την άλλη πλευρά στερείται σημαντικών περιορισμών που έχουν οι μη αιματηροί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με συχνές ΕΚΣ, κολπική μαρμαρυγή ή σκελικούς αποκλεισμούς. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται να είναι χρήσιμος κυρίως στην ομάδα των μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ 30-40%. Η χρησιμότητά του σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ δεν είχε μέχρι πρότινος εξεταστεί επαρκώς.

4.5 Η μελέτη PRESEVE EF

Παρότι γενικότερα οι μετεμφραγματικοί ασθενείς με επηρεασμένο ΚΕΑΚ έχουν αυξημένο κίνδυνο να εκδηλώσουν ΑΚΘ σε σχέση με τους ασθενείς που μετά το ΕΜ είχαν διατηρημένο ΚΕΑΚ, το γεγονός ότι ο αριθμός των μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ είναι στη σύγχρονη εποχή συντριπτικά μεγαλύτερος έχει σαν αποτέλεσμα το μεγαλύτερο ποσοστό των θυμάτων ΑΚΘ να προέρχεται από αυτή την υποομάδα (151). Θα πρέπει να αναφερθεί μάλιστα ότι κάποιοι ασθενείς με ήπια ή μέτρια επηρεασμένο ΚΕΑΚ και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου μπορεί να διατρέχουν ίσο ή και μεγαλύτερο κίνδυνο για ΑΚΘ σε σχέση με ασθενείς που έχουν σοβαρά επηρεασμένο ΚΕΑΚ (229). Έχει εκτιμηθεί ότι οι ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ εμφανίζουν μία ετήσια επίπτωση ΑΚΘ της τάξης του 0,6-1% (230). Ωστόσο, καθότι

ουσιαστικά το ΚΕΑΚ αποτελεί το μόνο δείκτη διαστρωμάτωσης κινδύνου για ΑΚΘ σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, οι εν λόγω ασθενείς δεν υποβάλλονται σε καμία περαιτέρω διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ. Γίνεται λοιπόν κατανοητή η επιτακτική ανάγκη ενσωμάτωσης ΑΔΔΚ σε μοντέλα πρόγνωσης ΑΚΘ, ώστε να ξεπεραστούν οι περιορισμοί του ΚΕΑΚ. Πολλαπλοί ΑΔΔΚ που λαμβάνονται από το ΗΚΓ του ασθενούς και ως εκ τούτου στερούνται τις επιπλοκές μίας επεμβατικής μεθόδου, έχουν δοκιμαστεί με ελπιδοφόρα αποτελέσματα (231,232).

Η μελέτη PRESERVE EF, προσπάθησε να ερευνήσει τη χρησιμότητα μίας σειράς ΑΔΔΚ σε συνδυασμό με την ΠΚΔ, σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ \geq 40%. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε μία σταδιοποίηση που περιελάμβανε δύο βήματα: αρχικά εκτιμήθηκαν επτά ΑΔΔΚ (ΕΚΣ, ΜΕΚΤ, όψιμα δυναμικά, QΤc, ΕΚΤ, ΜΚΡ, συνδυασμός ΣΚΡ με την ΙΕΚΡ). Εφόσον τουλάχιστον ένας από αυτούς τους δείκτες ανευρέθη θετικός, οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ΠΚΔ και εφόσον εισήχθη ΚΤ συνεστήθη η εμφύτευση απινιδωτή. Από τους 575 ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, 204 (35,5%) είχαν τουλάχιστον ένα θετικό ΑΔΔΚ. Σε 41 από τους 152 ασθενείς που τελικά υπεβλήθησαν σε ΗΦΕ, εισήχθη ΚΤ (7,1% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης) και 37 έλαβαν απινιδωτή. Κατά τη μέση παρακολούθηση 32 μηνών, 9 ασθενείς παρουσίασαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης (εμμένουσα ΚΤ/ΚΜ, πρόσφορη ενεργοποίηση του απινιδωτή ή ΑΚΘ). Κανείς από τους ασθενείς με αρνητικούς ΑΔΔΚ δεν εμφάνισε το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης καταδεικνύοντας την άριστη αρνητική προγνωστική αξία των δεικτών αυτών. Παράλληλα αναδείχθηκε και η προγνωστική αξία της ΠΚΔ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ \geq 40%, καθώς οι ασθενείς οι οποίοι είχαν θετική ΠΚΔ για έκλυση ΚΤ εμφάνισαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε ποσοστό 8,2%/έτος (230).

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος της διατριβής, η μελέτη PRESERVE EF κατέδειξε τη χρησιμότητα των ΑΔΔΚ σε σχέση με την πρόβλεψη του ΑΚΘ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Ωστόσο, παραμένουν εν πολλοίς άγνωστες οι χρονικές μεταβολές που υφίστανται οι εν λόγω δείκτες στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Σκοπός της διατριβής είναι ο έλεγχος των ΑΔΔΚ για ΑΚΘ (QRS, QT και QTc, ΕΚΣ, ΜΕΚΤ, ΜΚΣ, όψιμα δυναμικά, ΜΚΡ, ΣΚΡ, ΙΕΚΡ) σε ασθενείς που υπέστησαν ΕΜ και έχουν διατηρημένο ΚΕΑΚ ($\geq 40\%$), πρώιμα (40 ημέρες μετά από ΕΜ) και μετά από ένα χρόνο, με στόχο την εύρεση μεταβολής ή όχι στις τιμές των προαναφερόμενων δεικτών στο χρόνο και ως εκ τούτου την ύπαρξη ανάγκης επαναληπτικής μέτρησης τους και επανεκτίμησης του κινδύνου για ΑΚΘ.

2. Πληθυσμός

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν ασθενείς ηλικίας 18 έως 80 ετών με ΕΜ (STEMI ή non-STEMI), όπως ορίζεται σύμφωνα με τον τρίτο Παγκόσμιο Ορισμό του ΕΜ, που νοσηλεύτηκαν στο «Αττικόν» Νοσοκομείο από τον Οκτώβριο του 2014 έως και τον Νοέμβριο του 2017 (233). Όλοι οι ασθενείς, για να θεωρηθούν κατάλληλοι, θα έπρεπε να υποβληθούν σε στεφανιογραφία, ώστε να εντοπιστεί η ένοχη για το ΕΜ βλάβη-ες (culprit lesion) και ακολούθως να επαναγγειωθεί-ούν είτε με αγγειοπλαστική είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη και να έχουν ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ κατά τη μετά 40 ημερών από το ΕΜ εκτίμηση του. Πέραν της διάνοιξης της υπεύθυνης για το ΕΜ βλάβης, οι ασθενείς θα έπρεπε να υποβληθούν σε πλήρη επαναιμάτωση εφόσον υπήρχαν και άλλες εκτός από αυτήν, βλάβες στόχοι και οι οποίες ήταν δυνατό να επαναγγειωθούν είτε με διαδερμική αγγειοπλαστική είτε με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Πιο συγκεκριμένα κάθε βλάβη προκαλούσα στένωση $> 90\%$ θα έπρεπε να επαναγγειωθεί είτε κατά την ίδια επέμβαση στην οποία διενεργήθηκε η επαναιμάτωση της υπεύθυνης βλάβης (index procedure) είτε σε δεύτερο χρόνο (staged revascularization) καθώς και κάθε βλάβη προκαλούσα στένωση 50-90% εφόσον συνοδευόταν από ισχαιμία της αρδευόμενης μυοκαρδιακής περιοχής, σύμφωνα με τα αποτελέσματα διενεργηθείσας δοκιμασίας ισχαιμίας (δοκιμασία κόπωσης, σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, δυναμική ηχωκαρδιογραφία). Όσον αφορά στην ύπαρξη χρονίων ολικών αποφράξεων, επαναιμάτωση διενεργείτο μόνο επί βιωσιμότητας της μυοκαρδιακής περιοχής που αρδεύετο από τη χρονίως ολικά αποφραγμένη στεφανιαία αρτηρία.

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν τα ακόλουθα:

- Ο ασθενής να έχει ένδειξη εμφύτευσης απινιδωτή στα πλαίσια δευτερογενούς πρόληψης ΑΚΘ (εμμένουσα ΚΤ ή αποσοβηθέντας ΑΚΘ 48 ώρες μετά το οξύ ΕΜ).

- Ο ασθενής να έχει υποβληθεί σε εμφύτευση μόνιμου βηματοδότη ή να υπάρχει ένδειξη κλάσης I για εμφύτευση βηματοδότη.
- Ύπαρξη χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής.
- Εκδήλωση συγκοπτικού επεισόδιο εντός των τελευταίων 6 μηνών.
- Ο ασθενής να πάσχει από συστηματικές νόσους που μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης, όπως ενεργός κακοήθεια, ηπατική ανεπάρκεια, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.
- Λήψη αντιαρρυθμικών φαρμάκων πέραν των β-αναστολέων.

Οι ασθενείς της μελέτης συμπεριελήφθησαν στην προοπτική, πολυκεντρική μελέτη PRESERVE EF ([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02124018), NCT02124018), της οποίας υπομελέτη αποτελεί η παρούσα διατριβή.

3. Μέθοδοι

Μετά το πέρας τουλάχιστον 40 ημερών από το ΕΜ και τουλάχιστον ενός μήνα από την πλήρη επαναιμάτωση του ασθενούς επί διενέργειας αγγειοπλαστικής ή τριών μηνών επί επαναιματώσεως με αορτοστεφανιαία παράκαμψη εκτιμήθηκαν οι παρακάτω ηλεκτροκαρδιογραφικοί παράμετροι:

- Η διάρκεια του συμπλέγματος QRS και του διαστήματος QT σε ΗΚΓ 12 απαγωγών με ταχύτητα 25 mm/sec και ευαισθησία 10 mm/mV.
- Η ΜΚΣ σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (Holter) 24ωρου.
- Ο αριθμός των ΕΚΣ/ώρα σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου.
- Η καταγραφή ΜΕΚΤ, οριζόμενη ως ≥ 3 εν σειρά έκτακτα κοιλιακά συμπλέγματα με συχνότητα >100 παλμοί/λεπτό σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου.
- Ο μέσος όρος διαστήματος QTc σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου. Αυτόματη μέτρηση του QT διαστήματος κατεγράφη κάθε 30 συστολές. Η διόρθωση (QTc) έγινε σύμφωνα με τον τύπο του Fridericia (QTc = QT/RR(1/3)) και τελικώς εκφράστηκε ο μέσος όρος 24ωρου.
- Τα όψιμα δυναμικά σε ΗΚΓ συγκερασμού με 45λεπτη ψηφιακή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή υψηλής ευκρίνειας.
- Η ΜΚΡ και πιο συγκεκριμένα η τυπική απόκλιση των κανονικών R-R διαστημάτων (SDNN) σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου σύμφωνα με τον τύπο:

$$SDNN = \sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(NN_i - \overline{NN})^2}{N}}$$

Όπου NN_i : κανονικό RR διάστημα, N : ο συνολικός αριθμός των εν λόγω διαστημάτων, και \overline{NN} ο μέσος όρος όλων των διαστημάτων.

- Ο ΣΚΡ διαμέσου των παραμέτρων TO , TS σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου (αναλυτική περιγραφή της μεθόδου στη σελίδα 92 και Εικόνα 12, σελίδα 93).
- Η ΙΕΚΡ (DC) σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου (αναλυτική περιγραφή στην Εικόνα 13, σελίδες 97 και 98).

Επίσης, στα πλαίσια της μελέτης PRESERVE EF μετρήθηκε ακόμα ο ΕΚΤ (T-wave alternans) με τη μέθοδο του τροποποιημένου κινητού μέσου όρου [modified moving average (MMA) method]. Πιο συγκεκριμένα, ο ΕΚΤ αναλύθηκε σε 3 κανάλια (V_1 , V_3 , V_5) σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου χωρίς να εφαρμοστεί πρωτόκολλο άσκησης. Σύμφωνα με τον αλγόριθμο του MMA οι μονές συστολές διαχωρίζονται από τις ζυγές και δημιουργούνται δύο διαφορετικές συστοιχίες κάθε 10 δευτερόλεπτα. Συνεπώς, από τον υπολογισμό της διαφοράς μεταξύ του διάμεσου των δύο συστοιχιών προκύπτουν οι ΕΚΤ για κάθε χρονικό σημείο.

Για το ΗΚΓ 12 απαγωγών χρησιμοποιήθηκαν οι ηλεκτροκαρδιογράφοι MAC 1200 ST και MAC 1600 (GE healthcare, Fairfield, CT, USA), ενώ για τη 45λεπτη ψηφιακή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή υψηλής ευκρίνειας και για την ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου χρησιμοποιήθηκαν το CardioMem CM 4000 Multi-channel ECG Recorder (GE healthcare) για την καταγραφή και το πρόγραμμα CardioDay 2.4 (GE healthcare) για την ανάλυση.

Σύμφωνα με τα κριτήρια της PRESERVE EF, οι παραπάνω δείκτες θεωρήθηκαν θετικοί εφόσον κατεγράφησαν αντιστοίχως τα ακόλουθα:

- > 30 ΕΚΣ/ώρα στον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο 24ωρου.

- Τουλάχιστον ένα επεισόδιο MEKT στον ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο 24ωρου.
- 2/3 ή 3/3 από τα παρακάτω κριτήρια: fQRS > 114 msec, LAS > 38 msec, RMS < 20 μ V στο ΗΚΓ συγκερασμού. Όταν το QRS ήταν \geq 120 msec, χρησιμοποιήθηκαν τα τροποποιημένα κριτήρια (fQRS > 145 msec, LAS > 50 msec, RMS < 17,5 μ V).
- QTc > 440 msec για τους άνδρες και > 450 msec για τις γυναίκες στην 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή.
- SDNN < 75 msec στην 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή.
- Ο συνδυασμός TO \geq 0%, TS \leq 2,5 msec/R-R διάστημα και DC \leq 4,5 msec στην 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή.
- EKT \geq 65 μ V σε τουλάχιστον δύο κανάλια στην 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή.

Οι προαναφερόμενοι ΑΔΔΚ επανεκτιμήθηκαν κατόπιν ενός έτους και έγινε σύγκριση των απόλυτων τιμών καθώς και του επιπολασμού τους (η εμφάνιση δηλαδή θετικού δείκτη) μεταξύ των δύο μετρήσεων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο EKT αναλύθηκε ως προς το αν ανευρέθη θετικός ή αρνητικός και όχι ως προς τις απόλυτες τιμές του. Παρομοίως, όσον αφορά στην παράμετρο της καταγραφής MEKT, κατεγράφη μόνο ο επιπολασμός και όχι οι απόλυτες τιμές. Αντιθέτως, όσον αφορά στη διάρκεια των διαστημάτων QRS, QT και στη ΜΚΣ αναφέρονται στη συνέχεια μόνο οι απόλυτες τιμές, καθώς σύμφωνα το πρωτόκολλο της PRESERVE EF δεν ορίστηκαν όρια τιμών πέραν των οποίων οι εν λόγω παράμετροι θα θεωρούνταν θετικές.

Πέραν των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών, διενεργήθη ηχωκαρδιογραφικός έλεγχος για την εκτίμηση του KEAK τόσο κατά πρώτο, όσο και κατά τον δεύτερο

έλεγχο. Οι μετρήσεις έγιναν σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικάνικης Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας (234).

Παράλληλα, κατεγράφη το ατομικό ιστορικό των ασθενών όσον αφορά στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, στη λήψη φαρμακευτικών παραγόντων και, επίσης, ελήφθη βασικός αιματολογικός, βιοχημικός και λιπιδαιμικός έλεγχος.

Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν αναλυτικά, πριν τη συμμετοχή τους στην μελέτη και υπέγραψαν συγκατάθεση. Η μελέτη έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ.

4. Στατιστική ανάλυση

Οι διακριτές μεταβλητές εκφράστηκαν σε ποσοστά και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Pearson's chi-square test ή το 2-tail Fisher's exact test, όπου ο αριθμός των αναμενόμενων τιμών ήταν < 5 . Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν σαν μέσες τιμές \pm την τυπική απόκλιση ή σαν διάμεσοι (διατεταρτημοριακό διάστημα) και συγκρίθηκαν με το t-test ή το Wilcoxon rank-sum test αναλόγως, αν η κατανομή ήταν κανονική ή όχι. Κατά τη σύγκριση των μεταβλητών οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές, όταν η τιμή του p (two-sided p -value) ήταν ≤ 0.05 . Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα JMP 14.0 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

5. Αποτελέσματα

Από τον Οκτώβριο του 2014 έως και τον Νοέμβριο του 2017 στρατολογήθηκαν 82 ασθενείς και υπεβλήθησαν σε αρχικό έλεγχο των ΑΔΔΚ. Δύο εξ' αυτών δεν προσήλθαν για επανέλεγχο και δεν συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση. Ο διάμεσος χρόνος από το ΕΜ μέχρι τον πρώτο έλεγχο ήταν 49 (44, 65) ημέρες.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Η μέση ηλικία ήταν 56 ± 10 έτη και το 88% των ασθενών ήταν άνδρες. Ο επιπολασμός του καπνίσματος, της δυσλιπιδαιμίας, και του σακχαρώδη διαβήτη ήταν 75%, 71% και 23%, αντίστοιχα. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών δεν είχε περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα (90% ήταν NYHA class I) και είχε νόσο ενός αγγείου (65%), με το υπεύθυνο αγγείο να είναι συχνότερα είτε ο πρόσθιος κατιόντας είτε η δεξιά στεφανιαία αρτηρία (39% και για τα δύο). Οι ασθενείς υπέστησαν συχνότερα STEMI παρά non-STEMI (61% vs 49%). Όλοι υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία, όπου και ανευρέθη η ένοχη ή οι ένοχες βλάβες. Έγινε επαναγγείωση της ένοχης ή των ενόχων βλαβών καθώς και όλων των υπολοίπων βλαβών στόχων κατά την ίδια (index) ή την επέμβαση που ακολούθησε (staged revascularization) με επίτευξη πλήρους επαναιμάτωσης. Η επαναιμάτωση πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς με τη διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής πλην ενός ασθενούς που υπεβλήθη σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών μετά το ΕΜ, έλαβε στατίνες (99%), β-αναστολείς (94%) και αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (88%).

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης.

Βασικά χαρακτηριστικά	N=80
Ηλικία (έτη) ¹	56 ± 10
Άρρεν Φύλο (%)	88 (70)
BMI (kg/m ²) ¹	27 ± 4
Καπνιστές (%)	75 (60)
Διαβήτης (%)	23 (18)
Δυσλιπιδαιμία (%)	71 (57)
Αρτηριακή υπέρταση (%)	44 (35)
STEMI (%)	61 (49)
Νόσος ενός αγγείου	81 (65)
Ένοχο αγγείο (%)	
Πρόσθιος κατιόντας (%)	39 (29)
Δεξιά στεφανιαία αρτηρία (%)	39 (29)
Περισπωμένη (%)	21 (16)
Διάμεσος (%)	1,3 (1)
ΝΥΧΑ I (%)	90 (72)
Αιμοσφαιρίνη (g/dl) ¹	14,1 ± 1,1
Γλυκόζη αίματος (mg/dL) ²	106 (93, 140)
Κρεατινίνη αίματος (μmol/L) ²	0,8 (0,7, 1)
Κάλιο αίματος (meq/L) ²	4,3 (4,1, 4,6)
LDL (mg/dL) ²	124 (93, 147)
HDL (mg/dL) ²	37 (32, 43)
Τριγλυκερίδια (mmol/L) ²	119 (86, 155)
β-αναστολείς (%)	94 (75)
α-MEA/AA II (%)	88 (70)
Στατίνες (%)	99 (79)
Ασπιρίνη (%)	100 (80)
P2Y12 αναστολείς (%)	100 (80)

¹μέσος ± τυική απόκλιση, ²διάμεσος (διατεταρτημοριακό διάστημα)

α-MEA: αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, AA: ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, BMI: body mass index, LDL: low-density lipoprotein, NYHA: New York Heart Association, HDL: high-density lipoprotein, STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction.

Η επανεκτίμηση έγινε κατά μέσο όρο 365 ± 32 ημέρες μετά την πρώτη εκτίμηση. Οι βασικές ηχωκαρδιογραφικές μετρήσεις και ηλεκτροκαρδιογραφικά διαστήματα αναφέρονται στον **Πίνακα 3**. Το ΚΕΑΚ δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων ($50 \pm 5\%$ vs $52 \pm 6\%$, $p=0,169$), ενώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς είχαν ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ και κατά τον επανέλεγχο. Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά στις τιμές του συμπλέγματος QRS [$88 (80, 100)$ vs $89 (80, 100)$ msec, $p=0,485$] και του διαστήματος QT [$413 (400, 440)$ vs $402 (400, 420)$ msec, $p=0,193$] στο ΗΚΓ 12 απαγωγών ανάμεσα στον πρώτο και τον δεύτερο έλεγχο.

Πίνακας 3. Σύγκριση των ηχωκαρδιογραφικών και βασικών ηλεκτροκαρδιογραφικών διαστημάτων μεταξύ των δύο εξετάσεων.

Ηχωκαρδιογραφικές μετρήσεις/βασικά ηλεκτροκαρδιογραφικά διαστήματα	Πρώτη εκτίμηση	Δεύτερη εκτίμηση	p-value
Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας (%) ¹	50 ± 5	52 ± 6	0,1690
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας (mm) ¹	48 ± 5	48 ± 4	0,8723
QRS (msec) ²	88 (80, 100)	89 (80, 100)	0,4848
P (msec) ²	100 (80, 116)	108 (87, 120)	0,0772
PR (msec) ²	160 (140, 180)	159 (140, 170)	0,8707
QT (msec) ²	413 (400, 440)	402 (400, 420)	0,1934
RR (msec) ²	1001 ± 131	966 ± 135	0,0951

¹μέσος ± τυπική απόκλιση, ²διάμεσος (διατεταρτημοριακό διάστημα)

Ο επιπολασμός 1) των θετικών όψιμων δυναμικών (27,5% vs 28,8%, p=0,860), (Εικόνα 14) 2) της εμφάνισης > 30 ΕΚΣ/ώρα (8,8% vs 11,3%, p=0,598), 3) της καταγραφής τουλάχιστον μίας ΜΕΚΤ (8,8% vs 5%, p=0,349), 4) του SDNN < 75 msec (3,8% vs 2,5%, p=1,000), 5) του QTc > 440 msec (άνδρες) ή >450 msec (γυναίκες) (17,5% vs 17,5%, p=1,000), 6) του συνδυασμού των δεικτών DC ≤ 4,5 msec και TO ≥ 0% and TS ≤ 2,5 msec/R-R διάστημα (2,5% vs 3,8%. p=1,000) (Εικόνα 15 και 16) και 7) του ΕΚΤ ≥ 65 μV σε δύο κανάλια (6,3% vs 7,5%, p=0,755) (Εικόνα 17) ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο μετρήσεων, ενώ το ίδιο ίσχυε και για τις απόλυτες τιμές των ίδιων δεικτών (Πίνακας 4). Κατά την πρώτη μέτρηση, τουλάχιστον ένας ΑΔΔΚ ανευρέθη θετικός στο 55% του πληθυσμού, ενώ στη δεύτερη στο 54% (p=0,874).

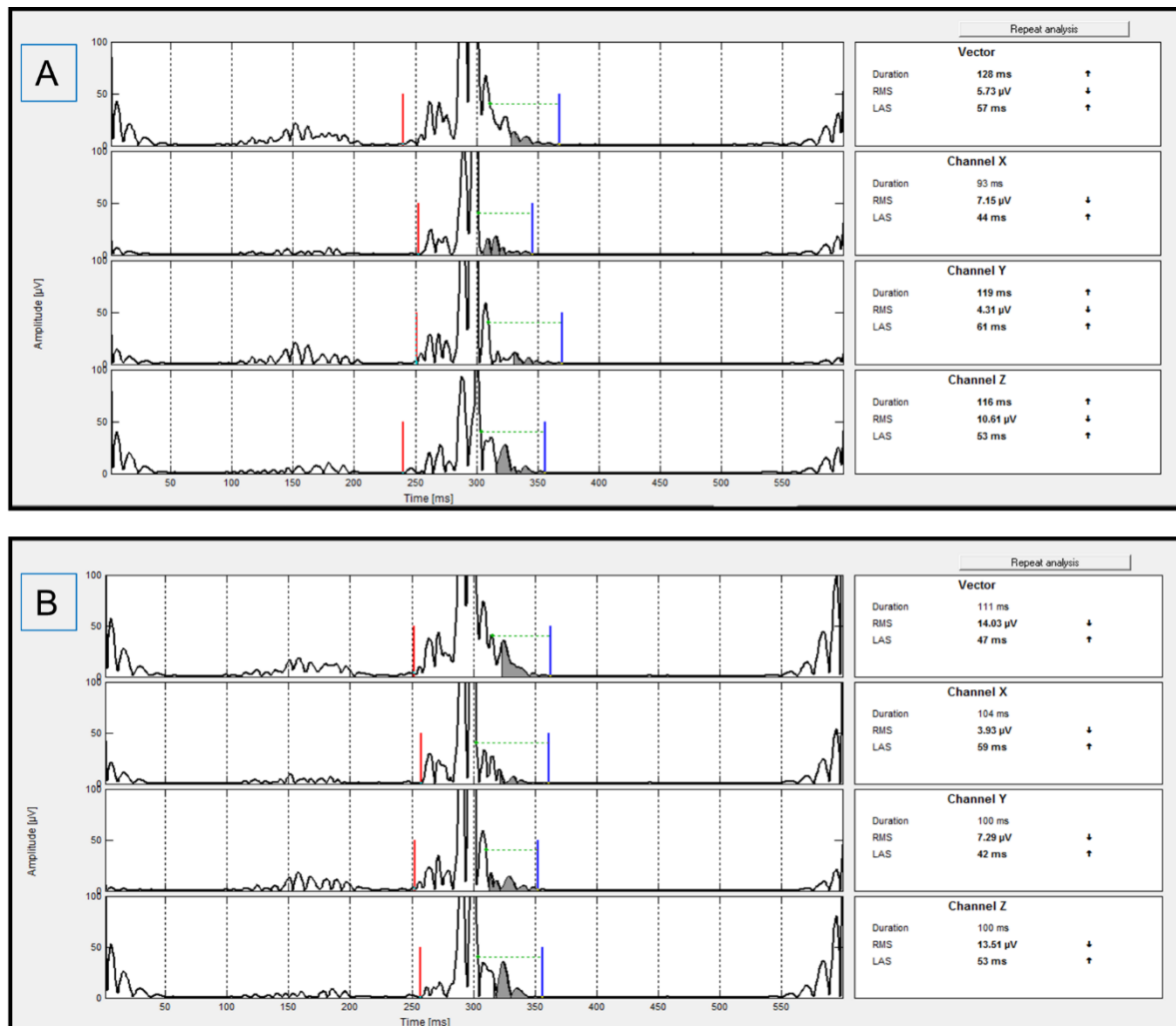
Πίνακας 4. Σύγκριση ΑΔΔΚ για ΑΚΘ μεταξύ πρώτης και δεύτερης εξέτασης.

ΑΔΔΚ	Πρώτη εξέταση	Δεύτερη εξέταση	p-value
Μέση καρδιακή συχνότητα 24ωρου (παλμοί/λεπτό)	68 ± 8	70 ± 9	0,1650
Όψιμα δυναμικά			
fQRS (msec)	97 (89, 104)	99 (90, 108)	0,4223
LAS (msec)	32 (24, 39)	34 (26, 40)	0,3296
RMS (μV)	36 (17, 69)	28 (15, 69)	0,3936
Θετικά όψιμα δυναμικά (%)	27,5 (22)	28,8 (23)	0,8604
ΕΚΣ/24ωρο			
ΕΚΣ > 30/ώρα (%)	8,8 (7)	11,3 (9)	0,5982
Καταγραφή ΜΕΚΤ (%)			
	8,8 (7)	5 (4)	0,3486
SDNN (msec)			
	127 (108, 148)	128 (112, 154)	0,7548
Παθολογική ΜΚΡ (SDNN < 75 msec) (%)	3,8 (3)	2,5 (2)	1,0000
QTc (msec)			
	425 ± 19	426 ± 16	0,8853
QTc > 440 msec (άνδρες), > 450 msec (γυναίκες) (%)	17,5 (14)	17,5 (14)	1,0000
ΤΟ (%)			
	-0,02 (-0,04, -0,01)	-0,02 (-0,04, -0,01)	0,6720
TS (msec/R-R διάστημα)	9,7 (5,5, 14,9)	8,8 (4,6, 17,4)	0,8631
DC (msec)	6,7 (4,75, 8,8)	6,9 (5,1, 8,1)	0,8417
Παθολογικός ΣΚΡ και ΙΕΚΡ (%)	2,5 (2)	3,8 (3)	1,0000
ΕΚΤ ≥65 μV σε δύο κανάλια (%)			
	6,3 (5)	7,5 (6)	0,7547

¹μέσος ± σταθερά απόκλιση, ²διάμεσος (διατεταρτημοριακό διάστημα)

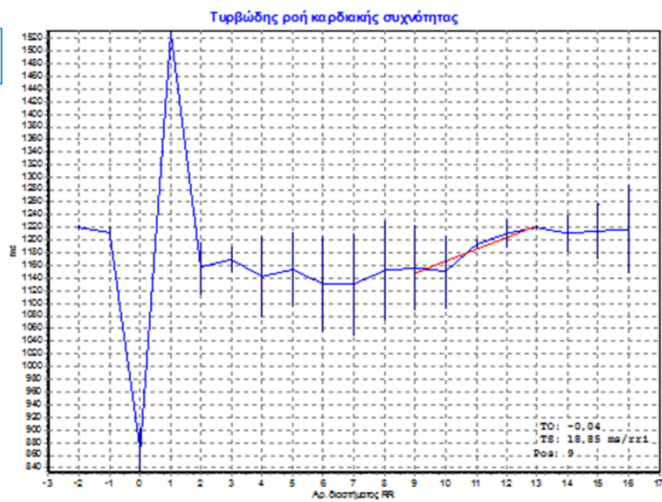
ΑΔΔΚ: αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου, ΕΚΣ: έκτακτες κοιλιακές συστολές, ΕΚΤ: εναλλασσόμενος του κύματος T, ΙΕΚΡ: ικανότητα επιβράδυνσης καρδιακού ρυθμού, ΜΕΚΤ: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ΜΚΡ: μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, ΣΚΡ: στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού.

DC: deceleration capacity, fQRS: filtered QRS, LAS: low amplitude (<40 μ V) signal duration, RMS: terminal (last 40 msec) QRS root mean square voltage, TO: turbulence onset, TS: turbulence slope.

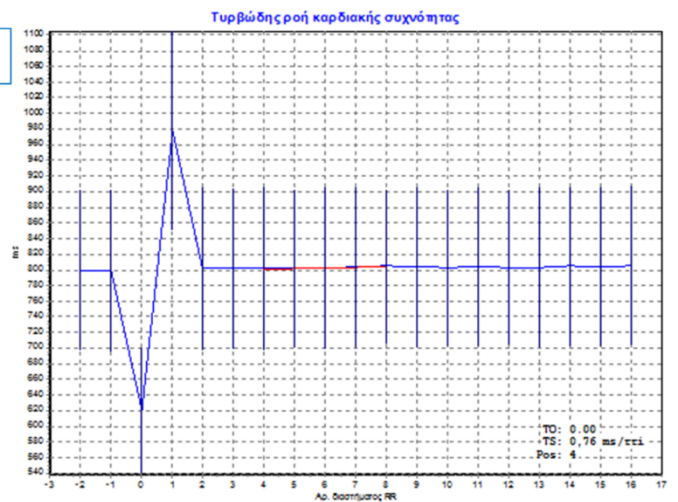


Εικόνα 14. Ασθενής με θετικά όψιμα δυναμικά (3/3) κατά τον πρώτο έλεγχο (A). Στον επανέλεγχο, ο ασθενής είχε ξανά θετικά όψιμα δυναμικά (2/3 αυτή τη φορά) (B).

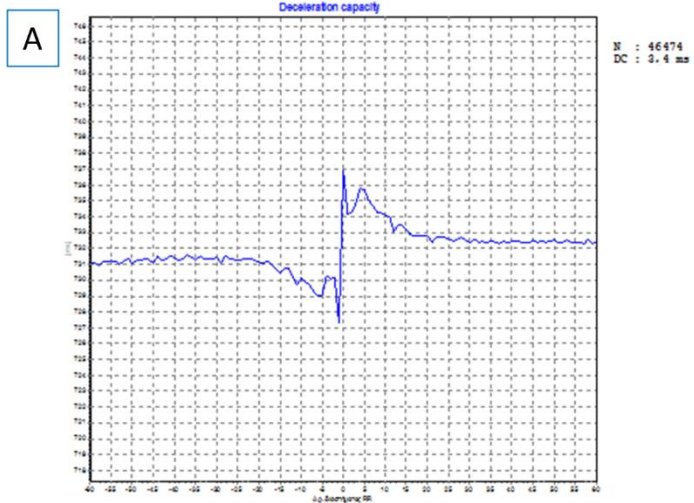
A



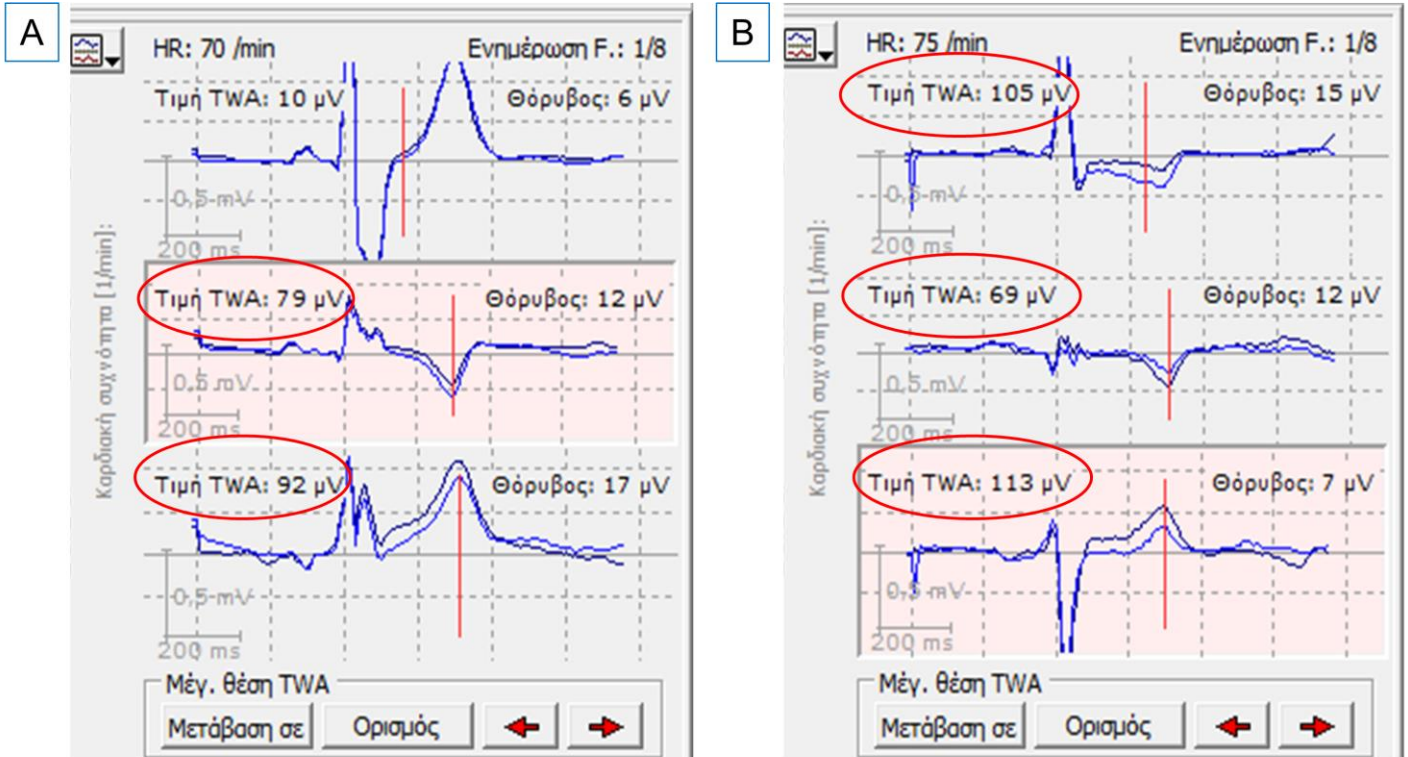
B



Εικόνα 15. Φυσιολογικός στροβιλισμός καρδιακού ρυθμού ($TO \leq 0\%$ και $TS \geq 2,5$ msec/R-R διάστημα) ασθενούς της μελέτης (A). Παθολογικός στροβιλισμός καρδιακού ρυθμού στον ίδιο ασθενή κατά τον επανέλεγχο (B).



Εικόνα 16. Παθολογική ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (DC=3,4 msec) (A). Φυσιολογική ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (DC=10,3 msec) (B). Από 24ωρες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές σε ασθενείς της μελέτης.



Εικόνα 17. Παθολογικός εναλλασσόμενος του κύματος T ($\geq 65 \mu\text{V}$) σε 2 κανάλια (A) και σε 3 κανάλια (B). Από 24ωρες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές σε ασθενείς της μελέτης.

Παρά ταύτα, ορισμένοι ΑΔΔΚ, ενώ αρχικά ήταν αρνητικοί, ανευρέθησαν θετικοί κατά τον επανέλεγχο σε έναν αριθμό ασθενών της μελέτης, όπως και το αντίθετο (Πίνακας 5). Επίσης, πέντε ασθενείς της μελέτης (6,3%), ενώ δεν είχαν κανένα θετικό ΑΔΔΚ κατά τον πρώτο έλεγχο, ανέπτυξαν έναν τουλάχιστον θετικό δείκτη κατά τον επανέλεγχο, και έξι ασθενείς (7,5%) με ένα τουλάχιστον θετικό δείκτη στον πρώτο έλεγχο, δεν είχαν θετικούς ΑΔΔΚ στον επανέλεγχο (Πίνακες 6 και 7).

Πίνακας 5. Μεταβολές ΑΔΔΚ μεταξύ των δύο μετρήσεων ανά ασθενή.

ΑΔΔΚ	Αρνητικοί στην 1^η εξέταση/ θετικοί στη 2^η εξέταση (αριθμός ασθενών)	Θετικοί στην 1^η εξέταση/ αρνητικοί στη 2^η εξέταση (αριθμός ασθενών)	Συνολικός αριθμός και ποσοστό μεταβολών μεταξύ των δύο μετρήσεων/ΑΔΔΚ
Όψιμα δυναμικά	5	4	9 (11,3%)
ΕΚΣ > 30/ώρα	5	3	8 (10%)
Καταγραφή ΜΕΚΤ	2	5	7 (8,8%)
Παθολογική ΜΚΡ	1	2	3 (3,8%)
QTc > 440 msec (άνδρες), > 450 msec (γυναίκες)	6	6	12 (15%)
Παθολογικός ΣΚΡ και ΙΕΚΡ	3	2	5 (6,3%)
ΕΚΤ ≥65 μV σε δύο κανάλια	5	4	9 (11,3%)

ΑΔΔΚ: αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου, ΕΚΣ: έκτακτες κοιλιακές συστολές, ΕΚΤ: εναλλασσόμενος του κύματος T, ΙΕΚΡ: ικανότητα

επιβράδυνσης καρδιακού ρυθμού, ΜΕΚΤ: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ΜΚΡ: μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, ΣΚΡ: στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού.

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά των ασθενών που δεν είχαν θετικούς ΑΔΔΚ κατά τον πρώτο έλεγχο και ανέπτυξαν θετικό-ους δείκτες κατά τον επανέλεγχο.

Αριθμός ασθενούς	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Τύπος εμφράγματος	Ένοχο αγγείο	Κλάση ΝΥΗΑ	ΚΕΑΚ (1 ^{ος} έλεγχος)	ΚΕΑΚ (2 ^{ος} έλεγχος)	Θετικοί ΑΔΔΚ
1	75	Θήλυ	STEMI	Πρόσθιος κατιόντας	I	50	50	ΕΚΣ, ΜΕΚΤ, ΕΚΤ
2	51	Άρρεν	non-STEMI	Πρόσθιος κατιόντας	I	55	60	QTc
3	67	Άρρεν	STEMI	Δεξιά στεφανιαία	I	45	45	Όψιμα δυναμικά
4	60	Άρρεν	non-STEMI	Πρόσθιος κατιόντας/ δεξιά στεφανιαία	I	55	55	ΣΚΡ/ΙΕΚΡ
5	42	Άρρεν	STEMI	Πρόσθιος κατιόντας	I	42	42	Όψιμα δυναμικά

ΕΚΣ: έκτακτες κοιλιακές συστολές, ΕΚΤ: εναλλασσόμενος του κύματος T, ΜΕΚΤ: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ΣΚΡ/ΙΕΚΡ: στροβιλισμός του καρδιακού ρυθμού/ ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού.

Πίνακας 7. Χαρακτηριστικά των ασθενών που είχαν θετικό-ούς ΑΔΔΚ κατά τον πρώτο έλεγχο και τους αρνητικοποίησαν κατά τον επανέλεγχο.

Αριθμός ασθενούς	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Τύπος εμφράγματος	Ένοχο αγγείο	Κλάση NYHA	ΚΕΑΚ (1 ^{ος} έλεγχος)	ΚΕΑΚ (2 ^{ος} έλεγχος)	Θετικοί ΑΔΔΚ
1	65	Θήλυ	STEMI	Δεξιά στεφανιαία	I	45	70	Όψιμα δυναμικά
2	50	Άρρεν	STEMI	Πρόσθιος κατιόντας	I	50	42	ΜΕΚΤ, ΜΚΡ
3	66	Άρρεν	non-STEMI	Πρόσθιος κατιόντας	I	55	52	Όψιμα δυναμικά
4	60	Άρρεν	Non-STEMI	Πρόσθιος κατιόντας	II	42	41	QTc
5	49	Άρρεν	STEMI	Περισπωμένη	I	50	51	ΕΚΣ
6	54	Άρρεν	STEMI	Περισπωμένη	I	43	42	ΕΚΣ, ΜΕΚΤ

ΕΚΣ: έκτακτες κοιλιακές συστολές, ΜΕΚΤ: μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ΜΚΡ: μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού.

Ασθενείς, που υπεβλήθησαν στον πρώτο έλεγχο έως την 49^η ημέρα μετά το ΕΜ (40-49 ημέρες), είχαν σε παρόμοιο ποσοστό θετικό τουλάχιστον έναν ΑΔΔΚ σε σύγκριση με όσους ασθενείς υπεβλήθησαν σε επανέλεγχο μετά την 49^η ημέρα (61% vs 49%, $p=0,271$). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στον επιπολασμό των ΑΔΔΚ (οριζόμενο πάλι ως η παρουσία τουλάχιστον ενός θετικού ΑΔΔΚ) μεταξύ του αρχικού ελέγχου και του επανελέγχου, τόσο για τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αρχικό έλεγχο από την 49^η ημέρα και νωρίτερα (61%

vs 63%, $p=0,820$), όσο και για τους ασθενείς που υπεβλήθησαν στον αρχικό έλεγχο μετά την 49^η ημέρα (49% vs 44%, $p=0,650$).

Σε μία δεύτερη υποανάλυση, οι ασθενείς που στον πρώτο έλεγχο είχαν ΚΕΑΚ < 50% ($n=27$), είχαν υψηλότερο επιπολασμό θετικών ΑΔΔΚ κατά τον αρχικό έλεγχο σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν ΚΕΑΚ \geq 50% ($n=53$), (74% vs 45%, $p=0,014$). Ωστόσο, φάνηκε να υπάρχει μία αριθμητική μείωση του επιπολασμού των ΑΔΔΚ κατά τον επανέλεγχο στους ασθενείς που είχαν αρχικά ΚΕΑΚ < 50% (74% vs 63%, $p=0,379$) σε αντίθεση με τους ασθενείς που είχαν ΚΕΑΚ \geq 50%, στους οποίους παρουσιάστηκε μία μικρή, μη στατιστικά σημαντική, αύξηση (45% vs 49%, $p=0,697$).

Όσον αφορά στη σύγκριση μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών, φάνηκε ότι οι διαβητικοί ασθενείς δεν είχαν υψηλότερο επιπολασμό ΑΔΔΚ τόσο κατά τον αρχικό έλεγχο (67% vs 52%, $p=0,258$), όσο και κατά τον επανέλεγχο (61% vs 52%, $p=0,477$). Ωστόσο, ο απόλυτος αριθμός θετικών ΑΔΔΚ ήταν μεγαλύτερος για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κατά τον αρχικό έλεγχο ($1,2 \pm 1,1$ vs $0,6 \pm 0,7$, $p=0,050$), όχι όμως και κατά τον επανέλεγχο ($1,1 \pm 0,9$ vs $0,7 \pm 0,9$, $p=0,199$).

Κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο ελέγχων, δύο ασθενείς εκδήλωσαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ο ένας ασθενής ασταθή στηθάγχη και ο άλλος non-STEMI) και ένας ασθενής σταθερή στηθάγχη. Όλοι υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία και επαναγγείωση της ενόχου βλάβης. Ο ένας από τους τρεις ασθενείς είχε θετικά όψιμα δυναμικά και στους δύο ελέγχους, ενώ οι άλλοι δύο ασθενείς δεν είχαν θετικούς ΑΔΔΚ σε κανένα από τους δύο ελέγχους. Ένας ασθενής με θετικά όψιμα δυναμικά κατά τον πρώτο έλεγχο εκδήλωσε επεισόδιο εμμένουσας ΚΤ, το οποίο τερματίστηκε επιτυχώς μετά από εκφόρτιση του απινιδωτή ο οποίος, ακολουθώντας το πρωτόκολλο της PRESERVE EF, είχε εμφυτευτεί μετά από τη διενέργεια ΗΦΕ και ΠΚΔ που είχε οδηγήσει στην έκλυση ΜΚΤ. Αυτό ήταν και το μοναδικό αρρυθμολογικό επεισόδιο που καταγράφηκε κατά το μεσοδιάστημα μεταξύ των δύο ελέγχων.

6. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη μελέτη που εκτιμά τον επιπολασμό και τη μεταβολή στο χρόνο των ΑΔΔΚ για ΑΚΘ μετά από ΕΜ και επικεντρώνεται αποκλειστικά στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$, μία ομάδα ασθενών που με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αποκλείεται από οποιαδήποτε διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ.

Τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι τα εξής: 1) ο επιπολασμός των ΑΔΔΚ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ είναι υψηλός τόσο κατά τον πρώτο, όσο και κατά τον δεύτερο έλεγχο, 2) τα όψιμα δυναμικά ήταν ο συχνότερα ευρισκόμενος θετικός ΑΔΔΚ και στις δύο μετρήσεις ακολουθούμενος από την παράταση του διαστήματος QTc, 3) παρόλο που δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στον επιπολασμό των ΑΔΔΚ μεταξύ των δύο μετρήσεων, 6,3% των ασθενών δεν είχαν θετικούς ΑΔΔΚ κατά τον αρχικό έλεγχο, εμφάνισαν τουλάχιστον ένα θετικό ΑΔΔΚ κατά τον επανέλεγχο, ενώ 7,5% των ασθενών που αρχικά είχαν έστω και ένα θετικό ΑΔΔΚ, δεν παρουσίασαν θετικούς ΑΔΔΚ κατά τον επανέλεγχο.

Η μελέτη PRESERVE EF ανέδειξε τη χρησιμότητα των ΑΔΔΚ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ στη διαστρωμάτωση κινδύνου για ΑΚΘ. Γνωρίζουμε ότι ο χαρακτήρας του ΑΚΘ είναι δυναμικός, αλλάζοντας στη διάρκεια του χρόνου, επηρεαζόμενος από παράγοντες, όπως η αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστεράς κοιλίας, η ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, η εμφάνιση νέων ισχαιμικών επεισοδίων που σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες αλλάζουν το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα. Παράλληλα, οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται για τη διαστρωμάτωση αλλάζουν προϊόντος του χρόνου, όπως π.χ. η λειτουργική κατάσταση κατά NYHA του ασθενούς και το ΚΕΑΚ. Ωστόσο, ελάχιστα είναι γνωστά για τις αλλαγές που υφίστανται οι ΑΔΔΚ με την πάροδο του χρόνου.

Υπάρχουν διάφορες πιθανές εξηγήσεις που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τις διαφορές, οι οποίες βρέθηκαν μεταξύ του αρχικού ελέγχου και του επανελέγχου σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών της μελέτης.

Η νέκρωση του μυοκαρδίου και η επακόλουθη αύξηση του μυοκαρδιακού φορτίου ενεργοποιούν έναν καταρράκτη ενδοκυττάρων μεταβιβαστών, που θα οδηγήσει σε μία σειρά αλλαγών στην ανατομία του μυοκαρδίου, όπως η διάταση και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας και η δημιουργία διακριτής μυοκαρδιακής ουλής από εναπόθεση κολλαγόνου, οι οποίες μπορεί να ολοκληρωθούν μετά την πάροδο αρκετών μηνών (235). Έχει φανεί ότι το ΚΕΑΚ και ο τελοδιαστολικός όγκος είναι δυνατό να εμφανίζουν σημαντικές μεταβολές μεταξύ της εκτίμησης που γίνεται τον πρώτο μήνα μετά από το ΕΜ και αυτής που διενεργείται κατόπιν ενός εξαμήνου (236,237). Νεότερες μελέτες κατηγοριοποιούν τους μετεμφραγματικούς ασθενείς με βάση το αν θα αναπτύξουν ή όχι αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστεράς κοιλίας. Οι ασθενείς διαχωρίζονται περαιτέρω σε αυτούς που θα αναπτύξουν ανάστροφη αναδιαμόρφωση (adverse remodeling) πρώιμα (μερικές εβδομάδες έως και ένα τρίμηνο μετά από το ΕΜ) και σε αυτούς που θα αναπτύξουν ανάστροφη αναδιαμόρφωση όψιμα (πέραν του τριμήνου έως και ένα έτος) (238). Μάλιστα οι ασθενείς που αναπτύσσουν ανάστροφη αναδιαμόρφωση όψιμα, οι οποίοι συχνά υποαναγνωρίζονται, έχουν συνηθέστερα μικρής έκτασης εμφραγματική περιοχή του μυοκαρδίου και ήπια επηρεασμένο ΚΕΑΚ, παρομοίως με τους ασθενείς της παρούσας μελέτης. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η αναδιαμόρφωση σε αυτή την ομάδα συμβαίνει με σαφώς βραδύτερο ρυθμό και ότι η επίδραση των β-αναστολέων και των φαρμάκων του άξονα ρενίνης-αλδοστερόνης-αγγειοτενσίνης επί της αναδιαμόρφωσης της αριστεράς κοιλίας στους εν λόγω ασθενείς παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη (239). Σε μία πρόσφατη μελέτη 56 μετεμφραγματικών ασθενών με STEMI και μέσο ΚΕΑΚ $47,5 \pm 8,7\%$ (σε εκτίμηση που έγινε 7 ημέρες μετά το ΕΜ) αναγνωρίστηκαν σημαντικές μεταβολές προϊόντος του χρόνου, τόσο στο μέγεθος της ουλής όσο και στο

αρρυθμιολογικό υπόστρωμα, όπως αυτές εκτιμήθηκαν από μαγνητική τομογραφία καρδιάς με χορήγηση γαδολινίου. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι εν λόγω μεταβολές ανευρέθησαν τόσο μεταξύ 7 ημερών και 6 μηνών, όσο και μεταξύ 6 μηνών και 4 ετών καταδεικνύοντας με εμφατικό τρόπο ότι το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα των ασθενών συνεχίζει να μεταβάλλεται πέραν του έτους (240). Κατόπιν όσων έχουν αναφερθεί, γίνεται κατανοητό ότι σε ένα αριθμό των ασθενών της παρούσας μελέτης, το ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα κατά τον επανέλεγχο ήταν διαφοροποιημένο σε σχέση με την αρχική εκτίμηση.

Η αθηροσκλήρωση είναι μία δυναμικά εξελισσόμενη νόσος. Η αθηρωματική πλάκα μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου υπό την επίδραση παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, όπως το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης, αλλά και φαρμακευτικών παραγόντων όπως οι στατίνες, υφιστάμενη αλλαγές τόσο στο μέγεθος, συνεπώς, στον βαθμό στένωσης και ισχαιμίας που προκαλεί, όσο και στη σταθερότητα της. Νέα ισχαιμικά επεισόδια δύναται να μεταβάλουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδίου. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς της μελέτης, που κατά το διάστημα μεταξύ των δύο ελέγχων εκδήλωσαν κλινικά στεφανιαία συμβάματα, δεν παρουσίασαν διαφοροποίηση στους ΑΔΔΚ κατά τον δεύτερο έλεγχο. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι, για να θετικοποιηθεί ένας δείκτης που σχετίζεται με το μυοκαρδιακό υπόστρωμα, πιθανόν να χρειάζεται μία νέα «κρίσιμη» μάζα νεοεκρωθέντος μυοκαρδίου. Από την άλλη πλευρά, παρότι οι ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη είχαν υποβληθεί σε επαναιμάτωση όλων των βλαβών στόχων ή είχαν αρνητικό έλεγχο ισχαιμίας, δεν μπορούν να αποκλειστούν με απόλυτη βεβαιότητα νέα υποκλινικά/ασυμπτωματικά ισχαιμικά επεισόδια, που θα είχαν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή κάποιων εκ των ΑΔΔΚ σε ένα ποσοστό των ασθενών.

Επιπρόσθετα, είναι γνωστή η επίδραση πολλαπλών άλλων παραγόντων στους μετρηθέντες ΑΔΔΚ. Για παράδειγμα, τα QT και QTc επηρεάζονται από τα επίπεδα του καλίου στο αίμα, τα οποία μεταβάλλονται ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν

αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης/ανταγωνιστές των υποδοχών της αγγειοτενσίνης II και διουρητικά, όπως οι ασθενείς της μελέτης. Η χορήγηση β-αναστολέων σε στεφανιαίους ασθενείς έχει φανεί ότι αυξάνει τη ΜΚΡ και ότι μπορεί να αρνητικοποιήσει μία προηγουμένως θετική εξέταση, όσον αφορά στον ΕΚΤ (241-243). Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ των 11 ασθενών που είτε αρχικά είχαν αρνητικούς όλους τους ΑΔΔΚ και εν συνεχεία εμφάνισαν τουλάχιστον έναν θετικό ΑΔΔΚ, είτε είχαν ένα ή περισσότερους θετικούς ΑΔΔΚ στον πρώτο έλεγχο, τους οποίους και αρνητικοποίησαν στον επανέλεγχο, 4 ασθενείς διέκοψαν ή έκαναν μείωση στη δοσολογία του λαμβανόμενου αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ενώ αντίθετα 2 ασθενείς έκαναν έναρξη ή αύξηση της δοσολογίας του λαμβανόμενου αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στο μεσοδιάστημα μεταξύ των δύο μετρήσεων. Επιπρόσθετα, σε ένα εκ των προαναφερόμενων ασθενών έγινε έναρξη διουρητικής αγωγής, ενώ ένας ακόμα ασθενής έλαβε ανταγωνιστή του υποδοχέα της αλδοστερόνης κατόπιν του αρχικού ελέγχου των ΑΔΔΚ. Εκτός των καρδιολογικών φαρμάκων και άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες δύνανται να επηρεάσουν τους ΑΔΔΚ. Παράδειγμα αποτελούν τα αντιψυχωσικά φάρμακα που μεταβάλλουν τη ΜΚΡ και παρατείνουν τα διαστήματα QT και QTc (244,245). Μάλιστα η επίδραση των εν λόγω φαρμάκων στη λειτουργία του ΑΝΣ έχει φανεί ότι είναι δόσοεξαρτώμενη (244). Θα πρέπει να αναφερθεί το παράδειγμα ασθενούς της μελέτης, που ελάμβανε σουλπιρίδη (αντιψυχωσικό) σε συνδυασμό με αμιτριπυλίνη (τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό) και παρουσίασε παράταση του QTc και στις δύο μετρήσεις, ενώ κατά τον επανέλεγχο παθολογική ανευρέθη και η ΜΚΡ. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή είτε αφορούν σε προσθήκη/αφαίρεση φαρμάκων ή ακόμα και τροποποίηση της δοσολογίας των ήδη λαμβανόμενων φαρμάκων, επιφέρουν μεταβολές στους ΑΔΔΚ. Με βάση τα προαναφερόμενα κρίνεται λογικό ότι τροποποιήσεις στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών της μελέτης, οι οποίες συνέβησαν μεταξύ των δύο ελέγχων

δυνατόν είναι να συνέβαλαν στις παρατηρηθείσες μεταβολές των ΑΔΔΚ. Τέλος, η καρδιακή αποκατάσταση (cardiac rehabilitation) μετά από ΕΜ έχει δείξει να βελτιώνει τη ΜΚΡ (246).

Οι Exner et al. έδειξαν ότι η εκτίμηση του ΕΚΤ και της ΜΚΡ μεταξύ 2 έως 4 εβδομάδων από το ΕΜ δεν προέβλεψε την εμφάνιση καρδιακού θανάτου ή ανανηφθείσας καρδιακής ανακοπής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 40\%$ τις πρώτες 48 ώρες μετά το ΕΜ ή $\leq 50\%$ μετά τις πρώτες 48 ώρες, αλλά εντός μίας εβδομάδος από το ΕΜ (182). Ωστόσο, 10-12 εβδομάδες μετά από το ΕΜ ο συνδυασμός των ίδιων ΑΔΔΚ προέβλεψε με αξιοπιστία τους ασθενείς που ήταν σε κίνδυνο για καρδιακό θάνατο ή ανανηφθείσα καρδιακή ανακοπή δείχνοντας ότι υπάρχει διαφορά στην προγνωστική αξία των ίδιων ΑΔΔΚ αναλόγως της χρονικής περιόδου, κατά την οποία αυτοί θα μετρηθούν. Συμπερασματικά, οι ΑΔΔΚ που ελέγχθηκαν στην προαναφερόμενη μελέτη φάνηκε να στερούνται προγνωστικής αξίας, όταν εκτιμώνται πριν το πέρας ενός μηνός από το ΕΜ, ενισχύοντας την υπόθεση της PRESERVE EF ότι ο πρώτος έλεγχος θα πρέπει να εκτελείται με την πάροδο τουλάχιστον 40 ημερών από το ΕΜ. Βασιζόμενες στα αποτελέσματα της μελέτης των Exner et al. οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των ασθενών με ΚΤ και την πρόληψη του ΑΚΘ δεν συστήνουν τη μέτρηση των ΑΔΔΚ κατά την πρώιμη μετεμφραγματική περίοδο (20).

Σε υπομελέτη της PLATO, 1.991 μετεμφραγματικοί ασθενείς ελέγχθηκαν με συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή τις 7 πρώτες ημέρες μετά από ΕΜ καθώς και για 7 ακόμη ημέρες μετά από 30 ημέρες. Το 24,5% των ασθενών που εμφάνισαν ΜΕΚΤ κατά την πρώτη μέτρηση, δεν εμφάνισε ΜΕΚΤ στη δεύτερη μέτρηση, ενώ το 9,9% των ασθενών εμφάνισε ΜΕΚΤ μόνο κατά τη δεύτερη μέτρηση. Τέλος, ένα ποσοστό 11,8% των ασθενών παρουσίασε ΜΕΚΤ σε αμφότερους τους ελέγχους, ήταν δε αυτό που φάνηκε να διατρέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (202).

Οι Huikuri et al. έδειξαν ότι η ΜΚΡ καθώς και ο ΣΚΡ αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, όπως εκτιμήθηκαν σε δύο υποομάδες μετεμφραγματικών ασθενών των μελετών CARISMA και REFINE σε δύο διαφορετικές χρονικά καταγραφές που πραγματοποιήθηκαν για κάθε υποομάδα (5-21 ημέρες και 6 εβδομάδες μετά το ΕΜ για την πρώτη, 2-4 εβδομάδες και 10-14 εβδομάδες για τη δεύτερη) καταδεικνύοντας ότι οι εν λόγω ΑΔΔΚ παρουσιάζουν πρώιμες χρονικά μεταβολές εντός του πρώτου τριμήνου (247). Πιο συγκεκριμένα, σε αντίθεση με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης, οι τιμές των παραμέτρων SDNN (95 ± 33 vs 112 ± 36 msec, $p < 0,001$) στην υποομάδα των ασθενών της CARISMA και TS στις υποομάδες και των δύο μελετών ($6,6 \pm 7,6$ vs $8,0 \pm 7,7$ msec/R-R διάστημα, $p < 0,01$ και $7,7 \pm 6,5$ vs $9,1 \pm 9,8$ msec/R-R διάστημα, $p < 0,001$ για τις μελέτες CARISMA και REFINE αντιστοίχως) παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ των δύο μετρήσεων, όπως επίσης και το ΚΕΑΚ ($31 \pm 6\%$ vs $35 \pm 10\%$, $p < 0,001$ και $39 \pm 7\%$ vs $47 \pm 13\%$, $p < 0,001$ για τις μελέτες CARISMA και REFINE αντιστοίχως). Ωστόσο, οι μελέτες αυτές δεν αφορούσαν σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ και επιπλέον οι μετρήσεις έγιναν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα μετά το ΕΜ σε σχέση με τη δική μας μελέτη. Με βάση τα παραπάνω θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι οι εν λόγω δείκτες είναι περισσότερο ευμετάβλητοι πρώιμα κατά τη μετεμφραγματική περίοδο, ιδίως σε ασθενείς που παρουσιάζουν μεταβολές στο ΚΕΑΚ. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η μειωμένη ανάκαμψη του ΣΚΡ κατά τη δεύτερη μέτρηση ήταν ένας αξιόπιστος δείκτης πρόβλεψης σοβαρών αρρυθμιολογικών συμβαμάτων.

Οι Verzoni et al. υπέβαλαν 220 μετεμφραγματικούς ασθενείς σε ΗΚΓ συγκεκριμένου πριν λάβουν εξιτήριο από το νοσοκομείο (16 ± 6 ημέρες) και μετά ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά το επόμενο έτος (στις 6 εβδομάδες καθώς και στους 3, 6 και 12 μήνες) (248). Το 28% των ασθενών είχαν αρχικά θετικά όψιμα δυναμικά, παρόμοια με το 27,5% της παρούσας μελέτης με τη διαφορά ότι ο πρώτος έλεγχος στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε τουλάχιστον 40 ημέρες μετά το ΕΜ. Δεν

υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέσο ΚΕΑΚ μεταξύ των ασθενών που είχαν θετικά όψιμα δυναμικά (ομάδα I) και αυτών που αρχικά είχαν αρνητικά όψιμα δυναμικά (ομάδα II) ($40 \pm 14\%$ vs $45 \pm 15\%$, $p =$ στατιστικά μη σημαντικό). Σε αντίθεση με τη δική μας μελέτη, ένα ποσοστό ασθενών και στις δύο προαναφερθείσες ομάδες είχε ΚΕΑΚ $< 40\%$ (46% vs 35% για την ομάδα I και ομάδα II αντίστοιχα, $p =$ στατιστικά μη σημαντικό). Ένα 20% των ασθενών αρνητικοποίησε τα όψιμα δυναμικά μετά από 6 μήνες σε σύγκριση με το μόλις 5% μετά από ένα έτος στην παρούσα μελέτη. Παρομοίως προς τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, οι Verzoni et al. κατέληξαν ότι, ενώ οι μέσες τιμές των QRS, LAS και RMS, δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μεταξύ των ελέγχων, σε κάθε μέτρηση ένα 15 με 28% των ασθενών άλλαξαν από την ομάδα I στην ομάδα II ή το αντίθετο.

Οι Jung et al. εξέτασαν τις μεταβολές των όψιμων δυναμικών σε 88 μετεμφραγματικούς ασθενείς (με μέσο ΚΕΑΚ $49.4 \pm 12.1\%$) που υπεβλήθησαν σε θρομβόλυση, 4 εβδομάδες και 12 μήνες μετά το ΕΜ (249). Ο επιπολασμός των θετικών όψιμων δυναμικών ήταν 15% (13/88) και 13% (11/18) αντίστοιχα, σαφώς μικρότερος από τον επιπολασμό στον πληθυσμό της δικής μας μελέτης [28% (22/80) και 29% (23/80) κατά την πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση αντίστοιχα]. Εννιά ασθενείς (10%) που αρχικά είχαν θετικά όψιμα δυναμικά τα αρνητικοποίησαν κατά τον επανέλεγχο, ενώ 7 (8%) ασθενείς που αρχικά είχαν αρνητικά όψιμα δυναμικά τα θετικοποίησαν κατόπιν 12 μηνών με τα αντίστοιχα ποσοστά να είναι 5% και 6% στην παρούσα μελέτη. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι οι ασθενείς που είχαν αρνητικά όψιμα δυναμικά και στις δύο μετρήσεις ή θετικά όψιμα δυναμικά στον πρώτο έλεγχο και αρνητικά στον επανέλεγχο παρουσίασαν στατιστικά σημαντική αύξηση στο ΚΕΑΚ μεταξύ της εκτίμησης που έγινε στις 4 εβδομάδες και της εκτίμησης στους 12 μήνες από το ΕΜ. Αντίστοιχα ευρήματα δεν σημειώθηκαν στους ασθενείς της δικής μας μελέτης. Επίσης, στην προαναφερόμενη μελέτη, οι ασθενείς που είτε είχαν θετικά όψιμα δυναμικά και στις δύο μετρήσεις, είτε αρχικά αρνητικά και εν συνεχεία θετικά

όψιμα δυναμικά παρουσίασαν επιδείνωση στην έκταση της ΣΝ, με τον αριθμό των πασχουσών στεφανιαίων αρτηριών, οριζόμενων ως εκείνων με στένωση > 50%, να είναι ίδιος με αυτόν πριν την επαναγγείωση. Η παρουσία ανάλογων ευρημάτων δεν μπόρεσε να ελεγχθεί στη δική μας μελέτη, καθότι σύμφωνα με το πρωτόκολλο δεν πραγματοποιείτο επαναληπτική στεφανιογραφία σε τακτική βάση παρά μόνο εφόσον υπήρχε κλινική ένδειξη.

Σχετικά με το ποιοι από τους ΑΔΔΚ που εκτιμήθηκαν στην παρούσα μελέτη φάνηκε να έχουν την καλύτερη προγνωστική αξία, υποανάλυση της PRESERVE EF έδειξε ότι αυτοί ήταν τα όψιμα δυναμικά και η εμφάνιση ΜΕΚΤ (250). Η παρουσία ΚΕΑΚ < 50% σε συνδυασμό με θετικά όψιμα δυναμικά και καταγραφή τουλάχιστον ενός επεισοδίου ΜΕΚΤ προέβλεπε με ευαισθησία 98% την έκλυση ΚΤ κατά την ΠΚΔ (OR 14,15, $p=0,01$). Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που εμφάνισαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης (εμμένουσα ΚΤ/ΚΜ, πρόσφορη ενεργοποίηση του απινιδωτή ή ΑΚΘ) δεν μπόρεσε να γίνει συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων ΑΔΔΚ και <<μη προκλητών>> αρρυθμιολογικών συμβαμάτων πέραν, όπως αναφέρθηκε, της πρόβλεψης διεγερσιμότητας του κοιλιακού μυοκαρδίου κατά τον ΗΦΕ. Επιπρόσθετα, λόγω της χαμηλής ειδικότητας του προαναφερόμενου μοντέλου εκτίμησης κινδύνου (risk score), που υπολογίστηκε στο 26%, η εκτέλεση ΠΚΔ κρίνεται αναντικατάστατη και θα πρέπει να είναι αυτή που θα οδηγεί στην απόφαση για εμφύτευση ή μη απινιδωτή στη συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών. Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει ότι για τους μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ και < 50% οι ΑΔΔΚ που θα πρέπει να εκτιμώνται κατ'ελάχιστον είναι τα όψιμα δυναμικά και η παρουσία ΜΕΚΤ σε ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή 24ωρου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο ρόλος του ΗΦΕ είναι ιδιαίτερα περιορισμένος κατά την παρούσα κλινική πράξη στους μετεμφραγματικούς ασθενείς. Ενώ η μελέτη σταθμός για την πρωτογενή πρόληψη του ΑΚΘ MADIT-I είχε ως προϋπόθεση την εκτέλεση

ΗΦΕ και έκλυση ΚΤ κατά την ΠΚΔ πριν την εμφύτευση απινιδωτή, η μελέτη MADIT-II έδειξε ότι η προληπτική εμφύτευση απινιδωτή σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 30\%$ μείωσε την ολική θνητότητα σε σύγκριση με τη φαρμακευτική αγωγή χωρίς προηγουμένως να διενεργηθεί ΗΦΕ (149,223). Βασιζόμενες στα αποτελέσματα των μελέτων MADIT-II και SCD-HeFT (η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 35\%$ που είχαν είτε ισχαιμική είτε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια) οι τρέχουσες Αμερικάνικες και Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την εμφύτευση απινιδωτή σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\leq 35\%$, τουλάχιστον 40 ημέρες μετά από το ΕΜ χωρίς να χρειάζεται προηγουμένως η διενέργεια ΗΦΕ (20,121). Με βάση τις ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες, ο ΗΦΕ και η ΠΚΔ έχουν θέση μόνο σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ 35-40% βασιζόμενες στα αποτελέσματα της μελέτης MUSTT, ενώ δεν υπάρχει σύσταση για τους ασθενείς με ΚΕΑΚ $> 40\%$. Μόνη εξαίρεση αποτελούν οι μετεμφραγματικοί ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ και ανεξήγητο συγκοπτικό επεισόδιο, στους οποίους δίνεται ένδειξη IIa για τη διενέργεια ΗΦΕ (βαθμός τεκμηρίωσης C και B-R σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές και Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες αντίστοιχα) (20).

Η χρησιμότητα του ΗΦΕ στη διαστρωμάτωση κινδύνου των μετεμφραγματικών ασθενών με ΚΕΑΚ 35-40% και θετικούς ΑΔΔΚ έχει φανεί και σε προηγούμενες μελέτες (251,252). Οι παραπάνω μελέτες σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της PRESERVE EF αναδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο του ΗΦΕ στην υποομάδα των ασθενών με διατηρημένο ΚΕΑΚ. Ωστόσο, είναι αναγκαία η διεξαγωγή προοπτικών, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που θα επιβεβαιώσουν τα ευρήματα της PRESERVE EF, πριν την ευρεία εφαρμογή στην καθ' ημέρα κλινική πράξη του ΗΦΕ στους ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ και θετικούς ΑΔΔΚ.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή ευρευνητικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την εφαρμογή των ΑΔΔΚ ως τον αποκλειστικό δείκτη διαστρωμάτωσης ΑΚΘ, χωρίς την εκτέλεση ΗΦΕ, σε ασθενείς με

διατηρημένο ΚΕΑΚ. Η σε εξέλιξη μελέτη REFINE-ICD (NCT00673842) εξετάζει το πιθανό όφελος προφυλακτικής εμφύτευσης απινιδωτή, σε ασθενείς με ΚΕΑΚ 36-50% και παθολογική ΜΚΡ σε συνδυασμό με παθολογικό ΕΚΤ χωρίς τη διενέργεια ΗΦΕ και ΠΚΔ (253,254).

Ο κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν ο σχετικά μικρός αριθμός ασθενών που πιθανόν να μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπαρκή ισχύ της μελέτης να εκτιμήσει τις χρονικές μεταβολές, όσον αφορά τους δείκτες με τον χαμηλότερο επιπολασμό, όπως η SDDN, ο ΣΚΡ και η ΙΕΚΡ.

7. Συμπεράσματα

Ενώ ο επιπολασμός των εξεταζόμενων ΑΔΔΚ για ΑΚΘ δεν άλλαξε σε επίπεδο πληθυσμού, κάποιοι ασθενείς εμφάνισαν θετικούς ΑΔΔΚ στον επανέλεγχο, ενώ είχαν αρνητικούς όλους τους δείκτες κατά τον αρχικό έλεγχο, καθώς και το αντίθετο. Τα εν λόγω ευρήματα φαίνονται αναμενόμενα, διότι, όπως έχει ειπωθεί, τόσο η ίδια η ΣΝ και ως εκ τούτου οι ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του αρδευόμενου από τις αντίστοιχες στεφανιαίες αρτηρίες μυοκαρδίου και άλλοι παράγοντες, όπως το ΑΝΣ, που επηρεάζουν τις τιμές των εξεταζόμενων ΑΔΔΚ, υφίστανται αλλαγές με την πάροδο του χρόνου. Συνεπώς, ο κίνδυνος ΑΚΘ δε συνιστά μία σταθερή μεταβλητή, αλλά αντίθετα φαίνεται να έχει δυναμικό χαρακτήρα. Τα δεδομένα, που προκύπτουν από τη μελέτη, δείχνουν ότι η επαναληπτική εκτίμηση των ΑΔΔΚ είναι επωφελής για τους μετεμφραγματικούς ασθενείς στα πλαίσια επαναδιαστρωμάτωσής τους, όσον αφορά στον κίνδυνο για ΑΚΘ, δεν επαρκούν ωστόσο για να διατυπωθεί με ακρίβεια ποιοι από τους δείκτες και πότε ακριβώς θα πρέπει να επανεξεταστούν. Πέραν του τακτικού επανελέγχου κρίνεται λογικό να γίνεται επανεκτίμηση των εν λόγω δεικτών σε περιπτώσεις προόδου της ΣΝ, για παράδειγμα επί ενός νέου ΕΜ ή ευρημάτων συμβατών με τροποποίηση του ηλεκτροφυσιολογικού υποστρώματος, όπως θα μπορούσε να είναι η ανεύρεση μίας νέας ουλωτικής περιοχής σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Περαιτέρω μελέτη σε μεγαλύτερο πληθυσμό και με πολλαπλές επαναληπτικές εκτιμήσεις των ΑΔΔΚ για ΑΚΘ κρίνεται αναγκαία για τον καθορισμό της χρησιμότητάς τους στην καθ' ημέρα κλινική πράξη και του βέλτιστου χρόνου επανεκτίμησης των εν λόγω δεικτών.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

1.Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Πολλαπλοί αναίμακτοι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες διαστρωμάτωσης κινδύνου (ΑΔΔΚ) για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο έχουν προταθεί σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας (ΚΕΑΚ). Ωστόσο, παραμένει άγνωστο αν οι δείκτες αυτοί μεταβάλλονται προϊόντος του χρόνου. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση πιθανών χρονικών μεταβολών που υφίστανται οι εν λόγω δείκτες στη συγκεκριμένη ομάδα μετεμφραγματικών ασθενών.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε 7 ΑΔΔΚ, όπως αυτοί περιγράφονται στη μελέτη PRESERVE EF, σε 80 μετεμφραγματικούς ασθενείς με ΚΕΑΚ $\geq 40\%$ τουλάχιστον 40 ημέρες μετά την επαναιμάτωση καθώς και ένα χρόνο αργότερα.

Αποτελέσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 56 ± 10 έτη και το 88% ήταν άντρες. Το μέσο ΚΕΑΚ ήταν $50 \pm 5\%$. Ο επιπολασμός 1) των θετικών όψιμων δυναμικών (LPS) σε 45λεπτο ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού σε ηρεμία (28% vs 29%, $p=0,860$), 2) της εμφάνισης >30 εκτάκτων κοιλιακών συστολών/ώρα (9 % vs 11%, $p=0,598$), 3) της εμφάνισης μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (9% vs 5%, $p=0,349$), 4) της τυπικής απόκλισης του RR διαστήματος (SDNN) < 75 msec (4% vs 3%, $p=1,000$), 5) του διαστήματος QTc > 440 msec (άντρες) ή > 450 msec (γυναίκες) (18% vs 18%, $p=1,000$), 6) της ικανότητα επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού (DC) $\leq 4,5$ msec και στροβιλισμού του καρδιακού ρυθμού (HRT) $\geq 0\%$ (έναρξη/onset) και $\leq 2,5$ msec (κλίση/slope) (3% vs 4%, $p=1,000$) και τέλος, 7) της τιμής του εναλλασσόμενου του κύματος T (T-wave alternans) $\geq 65\mu V$ σε δύο κανάλια κατά την 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (6% vs 8%, $p=0,755$) ήταν παρόμοιος κατά τις δύο μετρήσεις. Όσον αφορά στις απόλυτες τιμές των συνεχών μεταβλητών, δεν ανευρέθη καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μετρήσεων. Ωστόσο, 5 ασθενείς (6,3%) χωρίς ΑΔΔΚ κατά την πρώτη εξέταση είχαν τουλάχιστον ένα θετικό ΑΔΔΚ κατά

τη δεύτερη εξέταση ενώ 6 ασθενείς (7,5%) με ένα τουλάχιστον ΑΔΔΚ κατά την πρώτη εξέταση δεν είχαν κανένα ΑΔΔΚ κατά τη δεύτερη εξέταση.

Συμπέρασμα: Ενώ ο επιπολασμός των ΑΔΔΚ στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με διατηρημένο ΚΕΑΚ ήταν παρόμοιος σε επίπεδο πληθυσμού κατά τις δύο μετρήσεις, κάποιοι ασθενείς χωρίς θετικούς ΑΔΔΚ στην πρώτη μέτρηση, ανέπτυξαν θετικούς ΑΔΔΚ μετά από ένα έτος κατά τη δεύτερη μέτρηση, καθώς και το αντίστροφο, καταδεικνύοντας την ανάγκη για επαναληπτική μέτρηση των δεικτών αυτών κατά τον επανέλεγχο των ασθενών.

2.Abstract-Περίληψη στα Αγγλικά

Background: Several noninvasive risk factors (NIRFs) have been proposed for sudden cardiac death risk stratification in post-myocardial infarction (post-MI) patients with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). However, it remains unclear if these factors change over time. We aimed to examine the presence of NIRFs temporal changes in the previously mentioned group of patients.

Methods: We evaluated seven electrocardiographic NIRFs as they were described in the PRESERVE EF trial in 80 post-MI patients with LVEF \geq 40%, at least 40 days after revascularization and one year later.

Results: Mean patient age was 56 ± 10 years and 88% were men. Mean LVEF was $50 \pm 5\%$. The prevalence of 1) positive late potentials (28% vs 29%, $p=0.860$), 2) >30 premature ventricular complexes/hour (9% vs 11%, $p=0.598$), 3) non-sustained ventricular tachycardia (9% vs 5%, $p=0.349$), 4) standard deviation of the normal-to-normal R-R intervals < 75 msec (4% vs 3%, $p=1.000$), 5) QTc derived from 24-hour electrocardiography > 440 msec (men) or > 450 msec (women) (18% vs 18%, $p=1.000$), 6) deceleration capacity ≤ 4.5 msec and heart rate turbulence onset $\geq 0\%$ and slope ≤ 2.5 msec (3% vs 4%, $p=1.000$) and 7) ambulatory T-wave alternans $\geq 65\mu\text{V}$ in two Holter channels (6% vs 8%, $p=0.755$) were similar between the two measurements. However, 5 patients (6.3%) without any NIRFs during the first assessment had at least one positive NIRF at the second assessment and 6 patients (7.5%) with at least one NIRF at baseline had no positive NIRFs at one year.

Conclusion: While the prevalence of the examined electrocardiographic NIRFs in post-MI patients with preserved LVEF between the two examinations was similar on a population basis, some patients without NIRFs at baseline developed NIRFs at one year and vice versa, highlighting the need for risk factor reassessment during follow-up.

Βιβλιογραφία

1. Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M et al. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation* 2011;123:2423-30.
2. Tan HL, Dagres N, Böttlinger BW, Schwartz PJ. European Sudden Cardiac Arrest network: towards Prevention, Education and New Effective Treatments (ESCAPE-NET): A major European Horizon 2020 project focused on cardiac arrest. *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 2, 07 January 2018, Pages 86–88
3. Mendis et al. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012;125:1043-52.
5. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1500-5.
6. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012;125:620-37.
7. Haukilahti MAE, Holmstrom L, Vahatalo J et al. Sudden Cardiac Death in Women. *Circulation* 2019;139:1012-1021.
8. Niemeijer MN, van den Berg ME, Leening MJ et al. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990-2010 in a general middle-aged and elderly population: The Rotterdam Study. *Heart rhythm* 2015;12:123-9.
9. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of sudden cardiac death in the general population. *Journal of clinical epidemiology* 2004;57:98-102.

10. Chugh SS, Jui J, Gunson K et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1268-75.
11. Gerber Y, Jacobsen SJ, Frye RL, Weston SA, Killian JM, Roger VL. Secular trends in deaths from cardiovascular diseases: a 25-year community study. *Circulation* 2006;113:2285-92.
12. Becker LB, Han BH, Meyer PM et al. Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival. The CPR Chicago Project. *The New England journal of medicine* 1993;329:600-6.
13. Cowie MR, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Out-of-hospital cardiac arrest: racial differences in outcome in Seattle. *American journal of public health* 1993;83:955-9.
14. Wilde ET, Robbins LS, Pressley JC. Racial differences in out-of-hospital cardiac arrest survival and treatment. *Emergency medicine journal : EMJ* 2012;29:415-9.
15. Chan PS, Nichol G, Krumholz HM et al. Racial differences in survival after in-hospital cardiac arrest. *Jama* 2009;302:1195-201.
16. Ghobrial J, Heckbert SR, Bartz TM et al. Ethnic differences in sudden cardiac arrest resuscitation. *Heart (British Cardiac Society)* 2016;102:1363-70.
17. Shah KS, Shah AS, Bhopal R. Systematic review and meta-analysis of out-of-hospital cardiac arrest and race or ethnicity: black US populations fare worse. *European journal of preventive cardiology* 2014;21:619-38.
18. Bosson N, Fang A, Kaji AH et al. Racial and ethnic differences in outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: Hispanics and Blacks may fare worse than non-Hispanic Whites. *Resuscitation* 2019;137:29-34.
19. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of

- sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e247-346.
20. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal* 2015;36:2793-2867.
 21. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. Executive summary: HRS/EHRA/APQRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2013;15:1389-406.
 22. World Health Organization. Sudden Cardiac Death. World Health Organization Technical Report Series, Report 726. 1985.
 23. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 1992;85:111-8.
 24. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *The New England journal of medicine* 2005;352:2581-8.

25. Albert CM, Chae CU, Grodstein F et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107:2096-101.
26. Deo R, Lin F, Vittinghoff E, Tseng ZH, Hulley SB, Shlipak MG. Kidney dysfunction and sudden cardiac death among women with coronary heart disease. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2008;51:1578-82.
27. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *The New England journal of medicine* 1997;336:1276-82.
28. Vlietstra RE, Kronmal RA, Oberman A, Frye RL, Killip T, 3rd. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease. Report from the CASS registry. *Jama* 1986;255:1023-7.
29. Hallstrom AP, Cobb LA, Ray R. Smoking as a risk factor for recurrence of sudden cardiac arrest. *The New England journal of medicine* 1986;314:271-5.
30. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart rhythm* 2010;7:1396-403.
31. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *Jama* 1998;279:23-8.
32. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *Jama* 1995;274:1363-7.
33. Albert CM, Oh K, Whang W et al. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation* 2005;112:3232-8.
34. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo

- Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* (London, England) 1999;354:447-55.
35. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2010;363:2015-26.
 36. Rauch B, Schiele R, Schneider S et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-9.
 37. Xiao YF, Sigg DC, Leaf A. The antiarrhythmic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids: modulation of cardiac ion channels as a potential mechanism. *The Journal of membrane biology* 2005;206:141-54.
 38. Albert CM, Manson JE, Cook NR, Ajani UA, Gaziano JM, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. *Circulation* 1999;100:944-50.
 39. Chiuve SE, Rimm EB, Mukamal KJ et al. Light-to-moderate alcohol consumption and risk of sudden cardiac death in women. *Heart rhythm* 2010;7:1374-80.
 40. Bell S, Daskalopoulou M, Rapsomaniki E et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ (Clinical research ed)* 2017;356:j909.
 41. Mattioli AV, Palmiero P, Manfrini O et al. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* 2017;18:925-935.

42. Peacock JM, Ohira T, Post W, Sotoodehnia N, Rosamond W, Folsom AR. Serum magnesium and risk of sudden cardiac death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American heart journal* 2010;160:464-70.
43. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E et al. Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation* 2018;137:2689-2700.
44. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *American heart journal* 1989;117:151-9.
45. Meaney PA, Nadkarni VM, Kern KB, Indik JH, Halperin HR, Berg RA. Rhythms and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest. *Critical care medicine* 2010;38:101-8.
46. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *Jama* 2006;295:50-7.
47. Wallmuller C, Meron G, Kurkciyan I, Schober A, Stratil P, Sterz F. Causes of in-hospital cardiac arrest and influence on outcome. *Resuscitation* 2012;83:1206-11.
48. Goto Y, Funada A, Goto Y. Relationship Between the Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Favorable Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Prospective, Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002819.
49. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW et al. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *The New England journal of medicine* 2019;380:1397-1407.

50. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989;80:1675-80.
51. Keller SP, Halperin HR. Cardiac arrest: the changing incidence of ventricular fibrillation. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 2015;17:392.
52. Israel CW. Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian heart journal* 2014;66 Suppl 1:S10-7.
53. Risgaard B, Lyng TH, Wissenberg M et al. Risk factors and causes of sudden noncardiac death: A nationwide cohort study in Denmark. *Heart rhythm* 2015;12:968-74.
54. Ikeda T, Yusu S, Nakamura K, Yoshino H. Risk stratification for sudden cardiac death. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2007;71 Suppl A:A106-14.
55. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y et al. Temporal trends in sudden unexpected death in a general population: the Hisayama study. *American heart journal* 2013;165:932-938.e1.
56. Maruyama M, Ohira T, Imano H et al. Trends in sudden cardiac death and its risk factors in Japan from 1981 to 2005: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *BMJ open* 2012;2:e000573.
57. Murakoshi N, Aonuma K. Epidemiology of arrhythmias and sudden cardiac death in Asia. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2013;77:2419-31.
58. El-Assaad I, Al-Kindi SG, Aziz PF. Trends of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death Among Children and Young Adults. *Pediatrics* 2017;140.
59. Lyng TH, Nielsen JL, Risgaard B, Van der Werf C, Winkel BG, Tfelt-Hansen J. Causes of sudden cardiac death according to age among persons aged 1-

- 49 years: a nationwide study of 14,294 deaths in Denmark EP *Europace*, Volume 20, Issue suppl_1, March 2018, Pages i188–i189 2018.
60. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:522-7.
 61. Wong CX, Brown A, Lau DH et al. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart, lung & circulation* 2019;28:6-14.
 62. Jayaraman R, Reinier K, Nair S et al. Risk Factors of Sudden Cardiac Death in the Young: Multiple-Year Community-Wide Assessment. *Circulation* 2018;137:1561-1570.
 63. Gorenek B, Blomstrom Lundqvist C, Brugada Terradellas J et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2014;16:1655-73.
 64. McElwee SK, Velasco A, Doppalapudi H. Mechanisms of sudden cardiac death. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 2016;23:1368-1379.
 65. Janse MJ, Wit AL. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiological reviews* 1989;69:1049-169.
 66. Pogwizd SM, Corr PB. Mechanisms underlying the development of ventricular fibrillation during early myocardial ischemia. *Circulation research* 1990;66:672-95.
 67. Askari AT, Shishehbor MH, Kaminski MA, Riley MJ, Hsu A, Lincoff AM. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-

- aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from Global Use of Strategies to Open coronary arteries (GUSTO) V. *American heart journal* 2009;158:238-43.
68. Bougouin W, Marijon E, Puymirat E et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *European heart journal* 2014;35:116-22.
69. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation* 2009;119:1085-92.
70. Rahman F, Bannerjee SK, Akhter N et al. Clinical and angiographic profile of congenital anomalous origin of coronary arteries. *Mymensingh medical journal : MMJ* 2012;21:49-54.
71. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1990;21:28-40.
72. Xenogiannis I, Tajti P, Burke MN et al. Coronary Revascularization and Use of Hemodynamic Support in Acute Coronary Syndromes. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2019.
73. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2018;39:119-177.
74. Bob-Manuel T, Jenkins JS, Morin DP. Non-arrhythmic causes of sudden death: A comprehensive review. *Progress in cardiovascular diseases* 2019;62:265-271.

75. Bonow RO. Hypertrophic cardiomyopathy: past, present... and future. *Trends in cardiovascular medicine* 2015;25:65-6.
76. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet (London, England)* 2013;381:242-55.
77. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858-64.
78. O'Mahony C, Elliott P, McKenna W. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2013;6:443-51.
79. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Progress in cardiovascular diseases* 1985;28:1-83.
80. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2014;35:2733-79.
81. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *European heart journal* 2014;35:2010-20.
82. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovascular imaging* 2012;5:370-7.
83. Ingles J, Doolan A, Chiu C, Seidman J, Seidman C, Semsarian C. Compound and double mutations in patients with hypertrophic cardiomyopathy: implications for genetic testing and counselling. *Journal of medical genetics* 2005;42:e59.

84. Maron MS, Finley JJ, Bos JM et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1541-9.
85. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal* 2008;29:270-6.
86. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet journal of rare diseases* 2006;1:27.
87. Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, Paglia A, Bonaduce D. Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *The American journal of cardiology* 2011;108:1171-6.
88. Kumar S, Stevenson WG, John RM. Arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *Cardiac electrophysiology clinics* 2015;7:221-33.
89. Goldberger JJ, Subacius H, Patel T, Cunnane R, Kadish AH. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1879-89.
90. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, Lipinski MJ, Kramer CM, Salerno M. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circulation Cardiovascular imaging* 2014;7:250-258.
91. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *The American journal of cardiology* 1990;65:42i-48i.
92. Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, Sra J, Jazayeri M, Akhtar M. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1993;4:253-62.

93. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *European heart journal* 2010;31:806-14.
94. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175-87.
95. Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2011;100:383-94.
96. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2011;13:1077-109.
97. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:784-804.
98. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA, 3rd et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European heart journal* 2015;36:1735-43.

99. Schinkel AF. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2013;6:562-8.
100. Choudhary N, Tompkins C, Polonsky B et al. Clinical Presentation and Outcomes by Sex in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Findings from the North American ARVC Registry. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2016;27:555-62.
101. Johnson LL, Sciacca RR, Ellis K, Weiss MB, Cannon PJ. Reduced left ventricular myocardial blood flow per unit mass in aortic stenosis. *Circulation* 1978;57:582-90.
102. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC, Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *American heart journal* 1980;99:419-24.
103. Sorgato A, Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Ventricular arrhythmias in adult aortic stenosis: prevalence, mechanisms, and clinical relevance. *Chest* 1998;113:482-91.
104. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H et al. Sudden Death in Patients With Severe Aortic Stenosis: Observations From the CURRENT AS Registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7.
105. Sriram CS, Syed FF, Ferguson ME et al. Malignant bileaflet mitral valve prolapse syndrome in patients with otherwise idiopathic out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:222-230.
106. Duren DR, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse in 300 patients: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:42-7.
107. Kligfield P, Levy D, Devereux RB, Savage DD. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. *American heart journal* 1987;113:1298-307.

108. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2078-85.
109. Groves P. Valve disease: Surgery of valve disease: late results and late complications. *Heart (British Cardiac Society)* 2001;86:715-21.
110. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal* 2013;34:2636-48, 2648a-2648d.
111. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2011;75:734-43.
112. Chung MK. The role of the wearable cardioverter defibrillator in clinical practice. *Cardiology clinics* 2014;32:253-70.
113. Prochnau D, Surber R, Kuehnert H, Heinke M, Klein HU, Figulla HR. Successful use of a wearable cardioverter-defibrillator in myocarditis with normal ejection fraction. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2010;99:129-31.
114. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Raisanen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circulation Heart failure* 2013;6:15-22.
115. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with a Brugada ECG. *Current opinion in cardiology* 2009;24:74-81.
116. Priori SG, Wilde AA, Horie M et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in

- May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart rhythm* 2013;10:1932-63.
117. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-7.
 118. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death. *Current problems in cardiology* 2015;40:133-200.
 119. Abrams DJ, Macrae CA. Long QT syndrome. *Circulation* 2014;129:1524-9.
 120. Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, McNitt S, Moss AJ. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1352-8.
 121. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm* 2018;15:e190-e252.
 122. Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000;94:99-102.
 123. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Recent Advances in Short QT Syndrome. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2018;5:149.
 124. Guerrier K, Kwiatkowski D, Czosek RJ, Spar DS, Anderson JB, Knilans TK. Short QT Interval Prevalence and Clinical Outcomes in a Pediatric Population. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2015;8:1460-4.
 125. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N et al. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1300-1308.

126. Watanabe H, Knollmann BC. Mechanism underlying catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and approaches to therapy. *Journal of electrocardiology* 2011;44:650-5.
127. Wanguemert Perez F, Hernandez Afonso JS, Groba Marco MDV et al. Flecainide Reduces Ventricular Arrhythmias in Patients With Genotype RyR2-positive Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Revista espanola de cardiologia (English ed)* 2018;71:185-191.
128. van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2244-54.
129. Odero A, Bozzani A, De Ferrari GM, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for the prevention of life-threatening arrhythmias: the surgical supraclavicular approach to cervicothoracic sympathectomy. *Heart rhythm* 2010;7:1161-5.
130. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of electrocardiographic preexcitation in men. The Manitoba Follow-up Study. *Annals of internal medicine* 1992;116:456-60.
131. Obeyesekere MN, Leong-Sit P, Massel D et al. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation: a meta-analysis. *Circulation* 2012;125:2308-15.
132. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F et al. Risk of malignant arrhythmias in initially symptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: results of a prospective long-term electrophysiological follow-up study. *Circulation* 2012;125:661-8.
133. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for

- the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2019.
134. Cohen MI, Triedman JK, Cannon BC et al. PACES/HRS expert consensus statement on the management of the asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) electrocardiographic pattern: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology Foundation (ACCF), the American Heart Association (AHA), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS). *Heart rhythm* 2012;9:1006-24.
 135. Fogoros RN. *Electrophysiologic testing*. 4th ed. Malden, Mass.: Blackwell Futura, 2006.
 136. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac electrophysiology clinics* 2011;3:23-45.
 137. Priori SG, Corr PB. Mechanisms underlying early and delayed afterdepolarizations induced by catecholamines. *The American journal of physiology* 1990;258:H1796-805.
 138. Garfinkel A, Kim YH, Voroshilovsky O et al. Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000;97:6061-6.
 139. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Journal of arrhythmia* 2016;32:75-81.
 140. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Current problems in cardiology* 2005;30:9-54.

141. Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovascular research* 1996;32:593-603.
142. Botkin NF, Spencer FA, Goldberg RJ, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM. Changing trends in the long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *American heart journal* 2006;151:199-205.
143. Capewell S, Murphy NF, MacIntyre K et al. Short-term and long-term outcomes in 133,429 emergency patients admitted with angina or myocardial infarction in Scotland, 1990-2000: population-based cohort study. *Heart (British Cardiac Society)* 2006;92:1563-70.
144. Waks JW, Buxton AE. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction. *Annual review of medicine* 2018;69:147-164.
145. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H et al. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 2010;122:597-602.
146. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2004;351:2481-8.
147. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 2009;361:1427-36.
148. Moss AJ, Benhorin J. Prognosis and management after a first myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1990;322:743-53.
149. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *The New England journal of medicine* 2002;346:877-83.

150. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *The New England journal of medicine* 2005;352:225-37.
151. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *European heart journal* 2014;35:1642-51.
152. 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 (London, England)* 1998;351:478-84.
153. Gorgels AP, Gijssbers C, de Vreede-Swagemakers J, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *European heart journal* 2003;24:1204-9.
154. Stecker EC, Vickers C, Waltz J et al. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1161-6.
155. Ross AM, Coyne KS, Moreyra E et al. Extended mortality benefit of early postinfarction reperfusion. GUSTO-I Angiographic Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries Trial. *Circulation* 1998;97:1549-56.
156. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *The New England journal of medicine* 1997;337:1576-83.
157. Buxton AE, Ellison KE, Lorvidhaya P, Ziv O. Left ventricular ejection fraction for sudden death risk stratification and guiding implantable cardioverter-

- defibrillators implantation. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2010;55:450-5.
158. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-302.
 159. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-54.
 160. Santangeli P, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Di Biase L, Natale A. Left ventricular ejection fraction for the risk stratification of sudden cardiac death: friend or foe? *Internal medicine journal* 2011;41:55-60.
 161. 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;42:652-8.
 162. 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;52:1607-15.
 163. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, Brown MW, Carroll ER, Andrews ML. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1459-65.
 164. 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. *European heart journal* 2009;30:689-98.

165. Yap YG, Duong T, Bland JM et al. Optimising the dichotomy limit for left ventricular ejection fraction in selecting patients for defibrillator therapy after myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)* 2007;93:832-6.
166. Dagres N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *European heart journal* 2013;34:1964-71.
167. 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). *European heart journal* 2009;30:576-83.
168. Halkin A, Stone GW, Dixon SR et al. Impact and determinants of left ventricular function in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 2005;96:325-31.
169. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B et al. Myocardial infarction patients in the 1990s--their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1119-27.
170. Ottervanger JP, van 't Hof AW, Reiffers S et al. Long-term recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *European heart journal* 2001;22:785-90.
171. 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.
172. Zimetbaum PJ, Buxton AE, Batsford W et al. Electrocardiographic predictors of arrhythmic death and total mortality in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2004;110:766-9.

173. Buxton AE, Sweeney MO, Wathen MS et al. QRS duration does not predict occurrence of ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:310-6.
174. Yerra L, Anavekar N, Skali H et al. Association of QRS duration and outcomes after myocardial infarction: the VALIANT trial. *Heart rhythm* 2006;3:313-6.
175. 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.
176. Signal-averaged electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:238-49.
177. 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. *European heart journal* 1995;16:1912-9.
178. Hammill SC, Tchou PJ, Kienzle MG, Haisty WK, Ozawa Y, Underwood DA. Establishment of signal-averaged electrocardiographic criteria with Frank XYZ leads and spectral filter used alone and in combination with ejection fraction to predict inducible ventricular tachycardia in coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 1992;70:316-20.
179. McClements BM, Adgey AA. Value of signal-averaged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1419-27.
180. Savard P, Rouleau JL, Ferguson J et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age, and myocardial infarction location. *Circulation* 1997;96:202-13.

181. 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;104:436-41.
182. Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP et al. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2275-84.
183. 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;48:2268-74.
184. 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;38:1902-11.
185. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1978;57:1074-7.
186. 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;147:321-3.
187. Prenner SB, Shah SJ, Goldberger JJ, Sauer AJ. Repolarization Heterogeneity: Beyond the QT Interval. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
188. Bogun F, Chan KK, Harvey M et al. QT dispersion in nonsustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 1996;77:256-9.
189. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial

- infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998;97:2543-50.
190. Lewek J, Ptaszynski P, Klingenheben T, Cygankiewicz I. The clinical value of T-wave alternans derived from Holter monitoring. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2017;19:529-534.
 191. 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;53:471-9.
 192. 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;118:2022-8.
 193. Yu H, Pi-Hua F, Yuan W et al. Prediction of sudden cardiac death in patients after acute myocardial infarction using T-wave alternans: a prospective study. *Journal of electrocardiology* 2012;45:60-5.
 194. 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;69:250-8.
 195. Hofsten DE, Wachtell K, Lund B, Molgaard H, Egstrup K. Prevalence and prognostic implications of non-sustained ventricular tachycardia in ST-segment elevation myocardial infarction after revascularization with either fibrinolysis or primary angioplasty. *European heart journal* 2007;28:407-14.
 196. Hohnloser SH, Klingenheben T, Zabel M, Schopperl M, Mauss O. Prevalence, characteristics and prognostic value during long-term follow-up of

- nonsustained ventricular tachycardia after myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1895-902.
197. 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;87:312-22.
 198. Scirica BM, Braunwald E, Belardinelli L et al. Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation* 2010;122:455-62.
 199. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1983;309:331-6.
 200. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:296-304.
 201. 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. *European heart journal* 2005;26:762-9.
 202. Bui AH, Cannon CP, Steg PG et al. Relationship Between Early and Late Nonsustained Ventricular Tachycardia and Cardiovascular Death in Patients With Acute Coronary Syndrome in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2016;9:e002951.
 203. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *European heart journal* 2006;27:2387-93.

204. Hasenfuss G. Benefit of heart rate reduction in heart failure. *Current heart failure reports* 2010;7:156-8.
205. Kjekshus J. Heart rate reduction--a mechanism of benefit? *European heart journal* 1987;8 Suppl L:115-22.
206. Swedberg K, Kjekshus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *European heart journal* 1999;20:136-9.
207. Arsenos P, Gatzoulis K, Gialernios T. Mean heart rate from 24-hour Holter recordings predicts total mortality in heart failure patients. . *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2011;13 (Suppl 1): i18-i19.
208. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2008;372:817-21.
209. 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. *European heart journal* 1996;17:354-81.
210. 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;85:164-71.
211. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1987;59:256-62.

212. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-97.
213. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH et al. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation* 2001;103:2072-7.
214. Camm AJ, Pratt CM, Schwartz PJ et al. Mortality in patients after a recent myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial of azimilide using heart rate variability for risk stratification. *Circulation* 2004;109:990-6.
215. Klingenheben T, Hohnloser SH. Usefulness of risk stratification for future cardiac events in infarct survivors with severely depressed versus near-normal left ventricular function: results from a prospective long-term follow-up study. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2003;8:68-74.
216. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *The American journal of cardiology* 2002;89:184-90.
217. 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;52:1353-65.
218. 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 (London, England)* 1999;353:1390-6.

219. Barthel P, Schneider R, Bauer A et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003;108:1221-6.
220. Disertori M, Mase M, Rigoni M, Nollo G, Ravelli F. Heart Rate Turbulence Is a Powerful Predictor of Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias in Postmyocardial Infarction and Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2016;9.
221. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet (London, England)* 2006;367:1674-81.
222. Rizas KD, Eick C, Doller AJ et al. Bedside autonomic risk stratification after myocardial infarction by means of short-term deceleration capacity of heart rate. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2018;20:f129-f136.
223. 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. *The New England journal of medicine* 1996;335:1933-40.
224. 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. *The New England journal of medicine* 1999;341:1882-90.
225. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *The New England journal of medicine* 2000;342:1937-45.

226. 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 : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2007;9:1151-7.
227. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE et al. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002;106:2466-72.
228. Zaman S, Narayan A, Thiagalingam A et al. Long-term arrhythmia-free survival in patients with severe left ventricular dysfunction and no inducible ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2014;129:848-54.
229. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE et al. Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1150-7.
230. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. *European heart journal* 2019.
231. Gatzoulis KA, Sideris A, Kanoupakis E et al. Arrhythmic risk stratification in heart failure: Time for the next step? *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2017;22.
232. Verrier RL, Klingenhoben 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;58:1309-24.
233. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2012;60:1581-98.
234. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology 2006;7:79-108.
235. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation 1990;81:1161-72.
236. Bolognese L, Neskovic AN, Parodi G et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. Circulation 2002;106:2351-7.
237. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E et al. Heterogeneity of left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 Echo Substudy. American heart journal 2001;141:131-8.
238. Biere L, Garcia G, Guillou S et al. ST2 as a predictor of late ventricular remodeling after myocardial infarction. Int J Cardiol 2018;259:40-42.
239. Yalta K, Yilmaz MB, Yalta T, Palabiyik O, Taylan G, Zorkun C. Late Versus Early Myocardial Remodeling After Acute Myocardial Infarction: A Comparative Review on Mechanistic Insights and Clinical Implications. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics 2020;25:15-26.
240. Jauregui B, Soto-Iglesias D, Penela D et al. Follow-Up After Myocardial Infarction to Explore the Stability of Arrhythmogenic Substrate: The Footprint Study. JACC Clinical electrophysiology 2020;6:207-218.

241. Malfatto G, Facchini M, Sala L, Branzi G, Bragato R, Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology* 1998;81:834-40.
242. Niemela MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV. Effect of beta-blockade on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1370-7.
243. Rashba EJ, Cooklin M, MacMurdy K et al. Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. *Circulation* 2002;105:837-42.
244. Iwamoto Y, Kawanishi C, Kishida I et al. Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC psychiatry* 2012;12:199.
245. Silke B, Campbell C, King DJ. The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 2002;16:355-60.
246. Sandercock GR, Grocott-Mason R, Brodie DA. Changes in short-term measures of heart rate variability after eight weeks of cardiac rehabilitation. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society* 2007;17:39-45.
247. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart rhythm* 2010;7:229-35.
248. Verzoni A, Romano S, Pozzoni L, Tarricone D, Sangiorgio S, Croce L. Prognostic significance and evolution of late ventricular potentials in the first year after myocardial infarction: a prospective study. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1989;12:41-51.

249. Jung J, Heisel A, Bay W, Fries R, Schieffer H, Ozbek C. Determinants of the natural course of ventricular late potentials after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1996;19:1909-13.
250. Arsenos P, Trachanas K, Xenogiannis I et al. Noninvasive risk factors for the prediction of inducibility on programmed ventricular stimulation in post-MI patients with an ejection fraction $\geq 40\%$ at risk for sudden cardiac arrest. Insights from the PRESERVE EF study. Heart Rhythm Scientific Sessions, San Diego, April 2020.
251. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation for sudden death in selected high risk patients with structural heart disease and preserved systolic function. *Int J Cardiol* 2014;176:1449-51.
252. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Dilaveris P et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy activation for high risk patients with relatively well preserved left ventricular ejection fraction. Does it really work? *Int J Cardiol* 2013;167:1360-5.
253. Bauer A. Identifying high-risk post-infarction patients by autonomic testing - Below the tip of the iceberg. *Int J Cardiol* 2017;237:19-21.
254. Perkiomaki J, Exner DV, Piira OP et al. Heart Rate Turbulence and T-Wave Alternans in Patients with Coronary Artery Disease: The Influence of Diabetes. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2015;20:481-7.