



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
**ΑΤΤΙΚΟΝ**



Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΟΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. ΗΛΙΟΔΡΟΜΙΤΗΣ

**ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ BRUGADA**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ

ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ Β ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ

ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΑΘΗΝΑ 2020

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>I. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....</b>	<b>4</b>
<b>II. ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....</b>	<b>5</b>
<b>III. ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....</b>	<b>9</b>
<b>IV. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....</b>	<b>10</b>
<b>V. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>11</b>
<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>11</b>
<b>2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....</b>	<b>12</b>
2.1 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ.....	12
2.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ.....	14
2.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ.....	17
2.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	18
<b>3. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΚΑΙ ΙΟΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....</b>	<b>21</b>
3.1 ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ.....	21
3.2 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ BRUGADA.....	25
3.2.A ΘΕΩΡΙΑ ΕΠΑΝΑΠΟΛΩΣΗΣ.....	25
3.2.B ΘΕΩΡΙΑ ΕΚΠΟΛΩΣΗΣ.....	27
3.2.Γ ΘΕΩΡΙΑ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΑΚΡΟΛΟΦΙΑΣ.....	30
3.2.Δ ΘΕΩΡΙΑ current-load mismatch.....	31
<b>4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ.....</b>	<b>32</b>
4.1 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ.....	33
4.2 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΚΑΛΙΟΥ.....	33
4.3 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ.....	34
4.4 ΤΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	35
<b>5. ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΛΛΗΛΟΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ.....</b>	<b>36</b>
<b>6. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ.....</b>	<b>38</b>
<b>7. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....</b>	<b>39</b>
<b>8. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....</b>	<b>40</b>
8.1 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ.....	41
<b>9. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....</b>	<b>42</b>
9.1 ΚΥΡΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	43
9.2 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	44

9.3 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	45
9.4 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	51
<b>10. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....</b>	<b>53</b>
<b>11. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....</b>	<b>54</b>
11.1 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ.....	54
11.2 ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΗ.....	54
11.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	55
11.4 ΚΑΤΑΛΥΣΗ.....	55
<b>VI. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>56</b>
1. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	56
2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	60
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	61
3.1 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	61
3.2 ΑΡΡΥΘΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ.....	63
3.3 ΗΛΕΚΤΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ.....	68
3.4 ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΑΛΛΩΝ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ.....	71
3.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	73
3.6 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	76
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	76
<b>VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>77</b>
<b>VIII. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....</b>	<b>91</b>

## **I. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

### **Τίτλος: Διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με σύνδρομο Brugada**

Ημερομηνία ορισμού συμβουλευτικής επιτροπής: 23/03/2016 (Αρ. Πρ. 1516020983)

Μέλη Τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Επιβλέπων

Δευτεραίος Σπυρίδων Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μέλη

Λεκάκης Ιωάννης Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Παρίσης Ιωάννης Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ημερομηνία καθορισμού θέματος: 29/07/2016 (Αρ. Πρ. 1516034547)

Ημερομηνία ορισμού 7μελούς εξεταστικής επιτροπής: 27/07/2020 (Αρ. Πρ. 1920031284)

Λεκάκης Ιωάννης Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Δευτεραίος Σπυρίδων Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ραλλίδης Λουκιανός Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Φιλιππάτος Γεράσιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Παρίσης Ιωάννης Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Τούτουζας Κωνσταντίνος Καθηγητής Καρδιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

## **II. ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **Προσωπικά στοιχεία**

Όνοματεπώνυμο: Σταμάτης Γεωργόπουλος

Ημερομηνία Γέννησης: 19/02/1984

Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο: stamgeo@hotmail.com

### **Ανώτατες Σπουδές**

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (2001-2007)

### **Τίτλος Ειδικότητας**

Ειδικότητα Καρδιολογίας (Ιούλιος 2017)

### **Εργασιακή εμπειρία**

Αγροτικός ιατρός στο ΠΙ Κάσου (2009-2010)

Ειδικευόμενος ιατρός παθολογίας στο ΓΝ Τρίπολης (2010-2012)

Ειδικευόμενος ιατρός καρδιολογίας στο ΓΝ Τρίπολης (2012-2014)

Ειδικευόμενος ιατρός καρδιολογίας στο ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» (2014-2017)

Κλινικός συνεργάτης καρδιολογικής κλινικής στο St. Josefs-Hospital, Wiesbaden στη Γερμανία (01/2018-08/2018)

Επιμελητής καρδιολογικής κλινικής στο St. Josefs-Hospital, Wiesbaden στη Γερμανία (09/2018-04/2020)

Επικουρικός επιμελητής Β καρδιολογικής κλινικής στο ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» (05/2020-σήμερα)

### **Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά**

Letsas KP, Bazoukis G, Efremidis M, Georgopoulos S, Korantzopoulos P, Fragakis N, Asvestas D, Vlachos K, Saplaouras A, Sakellaropoulou A, Mililis P, Strepelas P, Giannopoulos G, Gavrielatos G, Tzeis S, Kardamis C, Katsivas A, Deftereos S, Stavrakis S, Sideris A. Clinical characteristics and long-term clinical course of patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest: a multiparametric risk stratification approach. *Europace*. 2019 Dec 1;21(12):1911-1918.

Vlachos K, Mascia G, Martin CA, Bazoukis G, Frontera A, Cheniti G, Letsas KP, Efremidis M, Georgopoulos S, Gkalapis C, Duchateau J, Parmbrun T, Derval N, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P, Sacher F. Atrial fibrillation in Brugada syndrome: Current perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Apr;31(4):975-984.

Bazoukis G, Letsas KP, Thomopoulos C, Tse G, Korantzopoulos P, Naka KK, Kalfakakou V, Vlachos K, Bazoukis X, Papadatos SS, Michelongona P, Saplaouras A, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Asvestas D, Liu T, Efremidis M, Sideris A, Tsioufis C, Baranchuk A, Stavrakis S. Predictors of Adverse

Outcomes in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiol Rev.* 2019 Jul/Aug;27(4):189-197.

Tse G, Gong M, Meng L, Wong CW, Georgopoulos S, Bazoukis G, Wong MCS, Letsas KP, Vassiliou VS, Xia Y, Baranchuk AM, Yan GX, Liu T. Meta-analysis of Tpeak-Tend and Tpeak-Tend/QT ratio for risk stratification in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 2018 Mar 6. pii: S0022-0736(17)30505-8.

Letsas KP, Xydonas S, Karamichalakis N, Efremidis M, Manolatos D, Bazoukis G, Asvestas D, Vlachos K, Georgopoulos S, Saplaouras A, Winter J, Sideris A. Intermuscular implantation technique for subcutaneous cardioverter-defibrillators. *Herz.* 2018 Feb 21.

Letsas KP, Efremidis M, Asvestas D, Vlachos K, Georgopoulos S, Tse G, Liu T, Bazoukis G, Sideris A, Baranchuk A, Ehrlich JR, Brugada P. Right Ventricular Outflow Tract Electroanatomical Abnormalities Predict Ventricular Fibrillation Inducibility in Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018 Feb;11(2)

Bazoukis G, Letsas KP, Korantzopoulos P, Thomopoulos C, Vlachos K, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Saplaouras A, Efremidis M, Sideris A. Impact of baseline renal function on all-cause mortality in patients who underwent cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2017 Oct;33(5):417-423.

Letsas KP, Asvestas D, Baranchuk A, Liu T, Georgopoulos S, Efremidis M, Korantzopoulos P, Bazoukis G, Tse G, Sideris A, Takagi M, Ehrlich JR. Prognosis, risk stratification, and management of asymptomatic individuals with Brugada syndrome: A systematic review *Pacing Clin Electrophysiol.* 2017 Dec;40(12):1332-1345.

Tse G, Gong M, Wong CW, Chan C, Georgopoulos S, Chan YS, Yan BP, Li G, Whittaker P, Ciobanu A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Wong SH, Wu WKK, Bazoukis G, Lampropoulos K, Wong WT, Tse LA, Baranchuk AM, Letsas KP, Liu T. Total cosine R-to-T for predicting ventricular arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *International Health Informatics Study (IHIS) Network. Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017 Sep 12

Vlachos K, Efremidis M, Letsas KP, Bazoukis G, Martin R, Kalafateli M, Lioni L, Georgopoulos S, Saplaouras A, Efremidis T, Liu T, Valkanas K, Karamichalakis N, Asvestas D, Sideris A. Low-voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017 Dec;28(12):1393-1402

Letsas KP, Georgopoulos S, Efremidis M, Liu T, Bazoukis G, Vlachos K, Karamichalakis N, Lioni L, Sideris A, Ehrlich JR. Adenosine-guided radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized control trials. *J Arrhythm.* 2017.Aug;33(4):247-255.

Vlachos K, Efremidis M, Bazoukis G, Letsas KP, Saplaouras A, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Rokiza A, Sakellaropoulou A, Kolokathis AM, Efremidis T, Asvestas D, Sideris A. Safety and efficacy of DOACs vs acenocoumarol in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2017 May 31

Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, Chan YS, Yan BP, Wong SH, Wu WKK, Ciobanu A, Li G, Shenthathar J, Saguner AM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Bhardwaj A, Sawant AC, Whittaker P, Xia Y, Yan GX, Liu T. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2017 May 26.

Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Asvestas D, Valkanas K, Korantzopoulos P, Liu T, Sideris A. Right ventricular outflow tract high-density endocardial unipolar voltage mapping in patients with Brugada syndrome: evidence for electroanatomical abnormalities. *Europace*. 2017 May 2.

Georgopoulos S, Letsas KP, Liu T, Kalafateli M, Korantzopoulos P, Bürkle G, Vlachos K, Giannopoulos G, Efremidis M, Deftereos S, Sideris A, Takagi M, Yan GX, Ehrlich JR. A meta-analysis on the prognostic significance of inferolateral early repolarization pattern in Brugada syndrome. *Europace*. 2017 Jan 13.

Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Saplaouras A, Xydonas S, Valkanas K, Sideris A. Catheter ablation of anteroseptal accessory pathways from the aortic cusps: A case series and a review of the literature. *J Arrhythm*. 2016 Dec;32(6):443-448.

Letsas KP, Georgopoulos S, Vlachos K, Karamichalakis N, Liatakis I, Korantzopoulos P, Liu T, Efremidis M, Sideris A. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. *J Atr Fibrillation*. 2016 Aug 31;9(2):1413.

Karamichalakis N, Georgopoulos S, Vlachos K, Liatakis I, Efremidis M, Sideris A, Letsas KP. Efficacy and safety of novel anticoagulants in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2016 Aug;13(8):718-723. Review.

Efremidis M, Letsas KP, Lioni L, Vlachos K, Georgopoulos S, Saplaouras A, Geladari E, Giannopoulos G, Liu T, Deftereos S, Sideris A. Adenosine-Guided Pulmonary Vein Antral Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Randomized Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Aug 1.

Vlachos K, Letsas KP, Korantzopoulos P, Liu T, Georgopoulos S, Bakalakos A, Karamichalakis N, Xydonas S, Efremidis M, Sideris A. Prediction of atrial fibrillation development and progression: Current perspectives. *World J Cardiol*. 2016 Mar 26;8(3):267-76.

Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Asvestas D, Georgopoulos S, Xydonas S, Valkanas K, Sideris A, Toutouzas K, Tousoulis D. Catheter ablation of idiopathic fascicular ventricular tachycardia: The role of isolated diastolic potentials during mapping in sinus rhythm. *Int J Cardiol*. 2015 Dec 15;201:212-4.

Karamichalakis N, Letsas KP, Vlachos K, Georgopoulos S, Bakalakos A, Efremidis M, Sideris A. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Oct 27;11:555-62

Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Georgopoulos S, Xydonas S, Valkanas K, Sideris A. Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias Arising from the Distal Great Cardiac Vein. *Heart Lung Circ*. 2015 Oct 17

Vlachos K, Georgopoulos S, Efremidis M, Sideris A, Letsas KP. An update on risk factors for drug-induced arrhythmias. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Oct 13:1-11.

Efremidis M, Vlachos K, Letsas KP, Giannopoulos G, Lioni L., Georgopoulos S, Vadiaka M, Deftereos S, Sideris A. Low dose dabigatran versus uninterrupted acenocoumarol for peri-procedural anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *J Electrocardiol*. 2015 Sep-Oct;48(5):840-4.

Letsas KP, Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P, Giannopoulos G, Vlachos K, Georgopoulos S, Trikas A, Efremidis M, Deftereos S, Sideris A. Meta-Analysis on Risk Stratification of Asymptomatic Individuals With the Brugada Phenotype. *Am J Cardiol*. 2015 Jul 1;116(1):98-103.

### **Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια**

Targeted ablation of specific electrogram patterns in low voltage areas after pulmonary vein antral isolation in persistent AF: termination to an organized rhythm reduces AF recurrence. K. Vlachos, K. Letsas, A. Saplaouras, G. Bazoukis, D. Asvestas, G. Giannakakis, R. Martin, A. Sakellaropoulou, A.M. Kolokathis, K. Valkanas, S. Georgopoulos, N. Karamichalakis, E. Geladari, M. Efremidis, A. Sideris (Athens, GR; Newcastle upon Tyne, UK). (P1174). EHRA Congress 2018

Low voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. K. Vlachos, K. Letsas, D. Asvestas, G. Bazoukis, A. Saplaouras, R. Martin, M. Kalafateli, L. Lioni, S. Georgopoulos, N. Karamichalakis, A. Sakellaropoulou, A.M. Kolokathis, K. Valkanas, A. Sideris, M. Efremidis (Athens, GR; Newcastle upon Tyne, UK). (P931). EHRA Congress 2018

Quantitative assessment of left atrial fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation using high density Confidense mapping. D. Asvestas, K. Letsas, G. Bazoukis, A. Saplaouras, C. Goga, A. Sakellaropoulou, K. Vlachos, S. Georgopoulos, A. Sideris, M. Efremidis (Athens, GR). (P828). EHRA Congress 2018.

New oral anticoagulants compared to acenocoumarol for perioperative anticoagulation in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. G. Bazoukis, KP. Letsas, K. Vlachos, D. Asvestas, A. Saplaouras, N. Karamichalakis, S. Georgopoulos, L. Lioni, A. Kolokathis, A. Sakellaropoulou, I. Liatakis, A. Sideris, M. Efremidis (Athens, GR). (P368). *Europace-Cardiostim* 2017.

High risk electrocardiographic markers in Brugada syndrome. S. Georgopoulos (Athens, GR), P. Korantzopoulos (Ioannina, GR), M. Efremidis (Athens, GR), K. Vlachos (Athens, GR), N. Fragakis (Thessaloniki, GR), P. Arsenos (Athens, GR), K. Gatzoulis (Athens, GR), A. Sideris (Athens, GR), T. Liu (Tianjin, CN), K. Letsas (Athens, GR). (P376). *Europace-Cardiostim* 2015.



### III. ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αποτελεί ένα δραματικό γεγονός για την οικογένεια και το κοινωνικό περιβάλλον των ασθενών. Ένα από τα νοσήματα που συσχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι το σύνδρομο Brugada. Από το 1992, όταν περιγράφηκε για πρώτη φορά αυτή η κλινική οντότητα, έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών του συνδρόμου, στη διάγνωση και στη θεραπεία. Η εμφύτευση απινιδιστή παραμένει έως σήμερα η αποτελεσματικότερη θεραπευτική παρέμβαση για την αποφυγή του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Ωστόσο είναι μια παρέμβαση που δεν στερείται μακροχρόνιων επιπλοκών, οι οποίες επηρεάζουν τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Η απόφαση εμφύτευσης απινιδιστή εξαρτάται άμεσα από τον κίνδυνο που διατρέχει ένας ασθενής για την εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Όπως είναι φανερό, η διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών είναι μείζονος σημασίας στη διαχείριση και αντιμετώπιση των ασθενών. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν διαφορετικά και αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την προγνωστική αξία διάφορων κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών ή ηλεκτροφυσιολογικών δεικτών και το συγκεκριμένο πεδίο παραμένει ασαφές.

Η παρούσα μελέτη αφορά τη διαστρωμάτωση αρρυθμιολογικού κινδύνου των ασθενών με σύνδρομο Brugada με στόχο την ανεύρεση ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου διαστρωμάτωσης που θα συνεισφέρει στη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης των ασθενών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διατριβής μου Καθηγητή κ. Σπυρίδων Δευτεραίο για την ανάθεση και αμέριστη υποστήριξη αυτής της μελέτης.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής για όλα όσα μου παρείχαν για την ολοκλήρωση της διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τον Διευθυντή της Β Καρδιολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» κ. Αντώνιο Σιδέρη για την καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές και την εμπιστοσύνη που μου έχει δείξει από τα χρόνια της ειδικότητας μου στην κλινική έως σήμερα.

Ευχαριστώ θερμά επίσης τους Επιμελητές της Β Καρδιολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» κ. Κωνσταντίνο Λέτσα και κ. Κωνσταντίνο Βλάχο για τη συγκέντρωση και αξιολόγηση του υλικού των ασθενών, τη σημαντική τους βοήθεια για την ολοκλήρωση της διατριβής και για την άριστη συνεργασία μας.

Επίσης ευχαριστώ θερμά τον Διευθυντή της Β Καρδιολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Ευαγγελισμός» κ. Μιχάλη Εφραιμίδη για τη σημαντική συνεισφορά του στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

## IV. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

**AKΘ:** αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

**ARVC/D:** αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας

**AUC:** Area under the curve (περιοχή κάτω από την καμπύλη)

**BrS:** σύνδρομο Brugada

**ERS:** σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης

**fQRS:** κατακερματισμένο QRS,  $\geq 4$  εγχοπές στο QRS σε μια εκ των απαγωγών V1, V2 ή V3 ή  $\geq 8$  συνολικά και στις τρεις απαγωγές V1, V2 και V3

**ΗΚΓ:** ηλεκτροκαρδιογράφημα

**HR:** Hazard ratio (λόγος κινδύνου)

**ΗΦΕ:** ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος

**ICa-L:** εσώστροφο ρεύμα ασβεστίου τύπου L

**IK1:** εσώστροφο επανορθωτικό ρεύμα καλίου

**IK-ATP:** ιοντικό ρεύμα καλίου ευαίσθητο στην τριφωσφορική αδενοσίνη

**IKto:** παροδικό εξώστροφο ρεύμα καλίου

**IKr:** ταχύ όψιμο επανορθωτικό ρεύμα καλίου

**IKs:** βραδύ όψιμο επανορθωτικό ρεύμα καλίου

**ILR:** εμφυτεύσιμος καταγραφέας του καρδιακού ρυθμού

**INa:** εσώστροφο ρεύμα νατρίου

**INCX:** ρεύμα ανταλλαγής νατρίου/ασβεστίου

**KT:** κοιλιακή ταχυκαρδία

**KM:** κοιλιακή μαρμαρυγή

**ΠΚΔ:** προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση

**RVOT:** χώρος εξόδου της δεξιάς κοιλίας

**ROC:** Receiver operator characteristic curves (καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη)

**SSS:** σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου

## V. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Brugada (BrS) είναι ένα κληρονομικό νόσημα που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ) λόγω πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής (1). Η διάγνωση του συνδρόμου απαιτεί την ύπαρξη τυπικής ανάσπασης (coved type) του ST διαστήματος  $\geq 2$  χιλιοστά (τύπου I ηλεκτροκαρδιογράφημα) σε μια τουλάχιστον απαγωγή από τις V1, V2 στο δεύτερο, τρίτο ή τέταρτο μεσοπλευρίο διάστημα η οποία εμφανίζεται αυτόματα ή μετά από φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης με αντιαρρυθμικά τάξεως I (προκαϊνιμίδη, φλεκαϊνίδη, ασμαλίνη, πιλσικαϊνίδη). (1) Το σύνδρομο κληρονομείται συχνότερα με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο (περίπου στο 30-35% των ασθενών ανευρίσκεται υπεύθυνη μετάλλαξη) (3) και αποτελεί την αιτία για 4-12% των ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό και 20% των ΑΚΘ σε ασθενείς χωρίς δομική καρδιακή νόσο. (4)

Η πρώτη περιγραφή του συνδρόμου πραγματοποιήθηκε το 1992 (5), όπου οι Pedro και Josep Brugada αναφέρουν οκτώ ασθενείς με αποτραπέντα ΑΚΘ που οφειλόταν σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν στο ηλεκτροκαρδιογράφημα χαρακτηριστική ανάσπαση του ST διαστήματος στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (V1-V3) με φυσιολογικό QT διάστημα, απουσία ηλεκτρολυτικών διαταραχών, ισχαιμίας και δομικής καρδιακής νόσου. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν μια νέα κλινική οντότητα διακριτή από την ιδιοπαθή κοιλιακή μαρμαρυγή. Η πάθηση ονομάστηκε τότε “αποκλεισμός δεξιού σκέλους με εμμένουσα ανάσπαση του ST διαστήματος και σύνδρομο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου”, μέχρι το 1996, όπου αυτή η νέα αρρυθμιολογική οντότητα ονομάστηκε για πρώτη φορά ως σύνδρομο Brugada. (6) Το 1997 εγείρεται για πρώτη φορά η υποψία ότι το BrS είναι πιθανόν η αιτία για την εμφάνιση του αιφνίδιου ανεξήγητου νυχτερινού καρδιακού θανάτου (SUNDS, sudden unexplained nocturnal death syndrome) (7). Το σύνδρομο SUNDS είχε περιγραφεί για πρώτη φορά στις Φιλιππίνες το 1917 (8), αφορά νέους άνδρες χωρίς δομική καρδιοπάθεια και ενδημεί σε πολλές ασιατικές χώρες. Οι γηγενείς πληθυσμοί των Ασιατικών χωρών είναι εδώ και δεκαετίες εξοικειωμένοι με την εμφάνιση αυτού του συνδρόμου (SUNDS), το οποίο είχε και διαφορετική ονομασία σε κάθε χώρα (Bangungut στις Φιλιππίνες, Pokkuri Death Syndrome Ιαπωνία, Dab tsog στο Λάος, Lai Tai στην Ταϊλάνδη, Dolyeonsa στην Κορέα, Sudden manhood death syndrome στην Κίνα) (9). Το 2002 αποδείχτηκε ότι το σύνδρομο αιφνίδιου ανεξήγητου νυχτερινού καρδιακού θανάτου (SUNDS) είναι το σύνδρομο Brugada. (10)

## 2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση του συνδρόμου είναι κλινικο-ηλεκτροκαρδιογραφική. Η κλινική εικόνα των ασθενών μπορεί να ποικίλλει από την πλήρως ασυμπτωματική μορφή έως την εμφάνιση συγκοπής ή ΑΚΘ λόγω πολύμορφης ΚΤ ή ΚΜ. Κολπική μαρμαρυγή και σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (SSS) αποτελούν άλλες κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, ενώ σπανιότερα μπορεί να εμφανιστεί κολποκοιλιακός αποκλεισμός. Χαρακτηριστικά οι ασθενείς με BrS δεν έχουν δομική καρδιακή νόσο και το σήμα κατατεθέν της διάγνωσης είναι η παροδική ή εμμένουσα εμφάνιση των τυπικών ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών (κυρτή ανάσπαση του διαστήματος ST) στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές (V1-V2). (4)

### 2.1 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Διακρίνονται τρεις διαφορετικοί ηλεκτροκαρδιογραφικοί τύποι (Εικ. 1), όλοι με ανάσπαση του ST διαστήματος στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές.

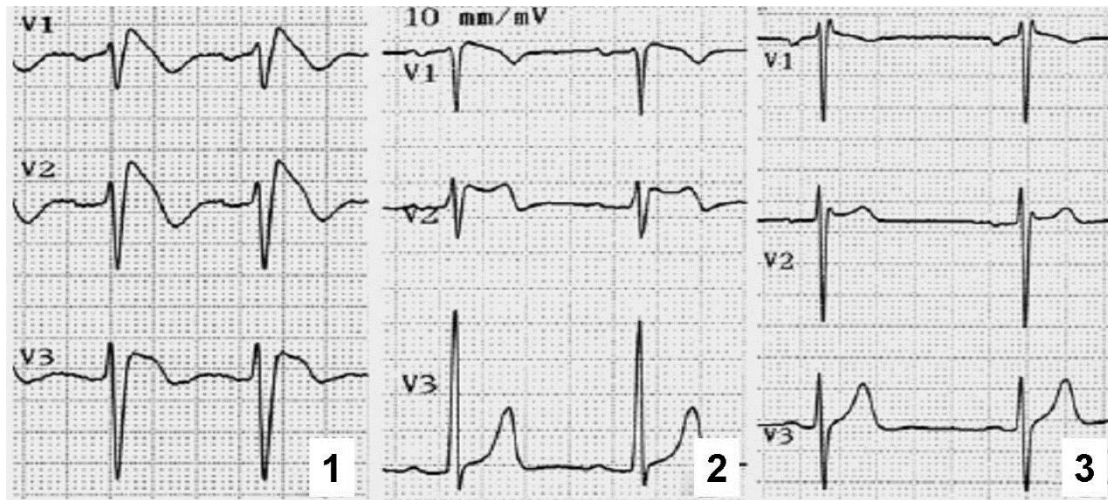
Τύπος I : είναι ο διαγνωστικός τύπος και χαρακτηρίζεται από την κυρτή ανάσπαση (coved type) του διαστήματος ST στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές ίση ή μεγαλύτερη από 2 χιλιοστά και ακολουθεί αρνητικό κύμα T.

Τύπος II : χαρακτηρίζεται από ανάσπαση του ST διαστήματος τύπου σέλας (saddleback) μεγαλύτερη από 2 χιλιοστά, σταδιακά φθίνουσα αλλά παραμένει τουλάχιστον 1 χιλιοστό πάνω από την ισοηλεκτρική γραμμή και ακολουθείται από θετικό ή διφασικό κύμα T στη V1 και από θετικό κύμα T στη V2 . Συχνά άλλες παθολογικές ή μη καταστάσεις (πχ αθλητές, αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, rectus excavatum) μπορούν να προκαλέσουν παρόμοιες ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές (Brugada pattern) με το ΗΚΓ τύπου II και απαιτείται διαφορική διάγνωση (βλ. Διαφορική Διάγνωση, Brugada phenocopy) . Κριτήρια στα οποία μπορεί να στηριχθεί η διαφορική διάγνωση παρέχονται από το τρίγωνο που σχηματίζεται από το ανιόν και κατιόν σκέλος κύματος R' (Εικ. 2) Η γωνία  $\beta \geq 58^\circ$  έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία για σύνδρομο Brugada και το μήκος της βάσης του τριγώνου  $\geq 4$  χιλιοστά υποστηρίζει τη διάγνωση του συνδρόμου Brugada με υψηλή ευαισθησία (85%) και ειδικότητα (96%) (9,11)

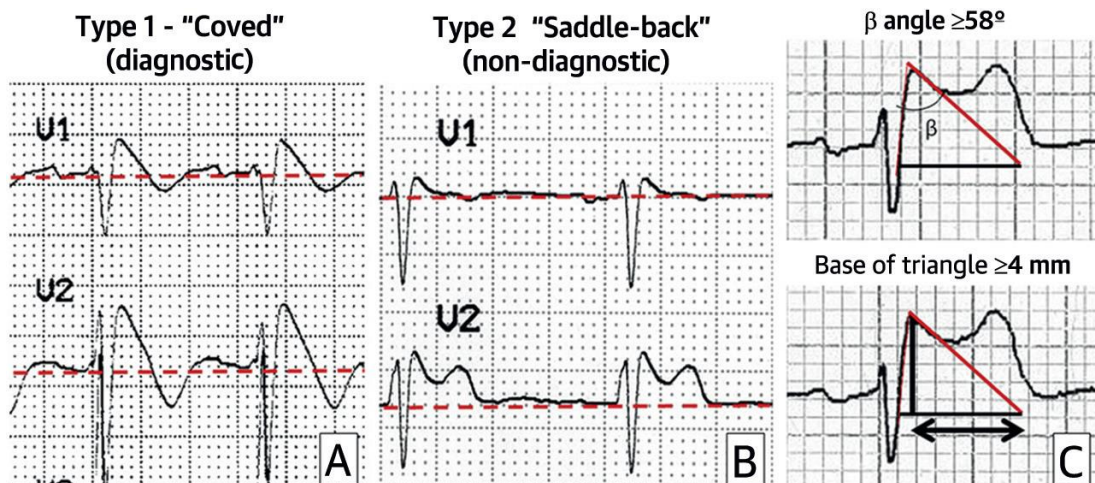
Τύπος III : χαρακτηρίζεται από ανάσπαση του ST διαστήματος με μορφολογία κόμβωσης ή τύπου σέλας αλλά μικρότερη από 1 χιλιοστό.

Οι ηλεκτροκαρδιογραφικοί τύποι II και III είναι ενδεικτικοί για πιθανό BrS αλλά δεν είναι διαγνωστικοί. Μόνο ο τύπος I είναι διαγνωστικός.

Εικ. 1: Τρεις ηλεκτροκαρδιογραφικοί τύποι του συνδρόμου Brugada



Εικ. 2 : Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα σε σύνδρομο Brugada



A. Τύπου I Brugada, B. Τύπου II, C. Επιπλέον κριτήρια για τη διάγνωση του τύπου II Brugada

## 2.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου τέθηκαν για πρώτη φορά το 2002 με τη δημοσίευση του πρώτου κειμένου ομοφωνίας (consensus document) (12). Ακολούθησαν κείμενα ομοφωνίας το 2005 (13) και το 2013 (14), οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2015 (1) και τελευταία το κείμενο ομοφωνίας του 2017 (2) σχετικά με τα σύνδρομα του J-κύματος (J-Wave syndromes expert consensus conference report).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (1), η ύπαρξη τυπικής ανάσπασης τύπου I ( $\geq 2$  χιλιοστά, coved type) του διαστήματος ST σε μια ή περισσότερες από τις απαγωγές V1, V2, οι οποίες τοποθετούνται στο δεύτερο, τρίτο και τέταρτο μεσοπλεύριο διάστημα θέτει τη διάγνωση του συνδρόμου Brugada. Η τυπική ανάσπαση του ST στις ανωτέρω απαγωγές μπορεί να εμφανίζεται αυτόματα, οπότε αναφερόμαστε σε αυτόματο τύπου I ΗΚΓ ή μετά από φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης με ενδοφλέβια χορήγηση αναστολέων διαύλων Νατρίου (προκαϊνιμίδη, φλεκαϊνίδη, ασμαλίνη, πιλσικαϊνίδη), οπότε αναφερόμαστε σε φαρμακευτικά επαγόμενο τύπου I ΗΚΓ. (Πίνακας 1)

Πίνακας 1: Φάρμακα για τη δοκιμασία πρόκλησης

Φαρμακευτική ουσία	Δοσολογία	Οδός χορήγησης
<b>Ασμαλίνη</b>	1 mg/kg σε 10 λεπτά	ενδοφλέβια
<b>Φλεκαϊνίδη</b>	1 mg/kg σε 10 λεπτά 200–300 mg	ενδοφλέβια από του στόματος (41 ώρες)
<b>Προκαϊνιμίδη</b>	10 mg/kg σε 10 λεπτά	ενδοφλέβια
<b>Πιλσικαϊνίδη</b>	1 mg/kg σε 10 λεπτά	ενδοφλέβια

Η τοποθέτηση των απαγωγών V1 και V2 στο τρίτο και δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα αυξάνει την πιθανότητα εύρεσης τύπου I ΗΚΓ στους ασθενείς και φαίνεται να έχει την ίδια προγνωστική αξία με την εύρεση του τύπου I ηλεκτροκαρδιογράφημα στο τέταρτο μεσοπλεύριο διάστημα (15,16). Ενώ όσον αφορά τη χρησιμότητα της απαγωγής V3 στη διάγνωση, σε ανασκόπηση ηλεκτροκαρδιογραφημάτων μεγάλου πληθυσμού ασθενών με σύνδρομο Brugada ο Richter και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν παρέχει επιπλέον διαγνωστικές πληροφορίες (17) Επίσης οι ηλεκτροκαρδιογραφικές

αυτές μεταβολές είναι δυναμικές και μπορεί ο ίδιος ασθενής να εμφανίζει εναλλαγή μεταξύ τύπου I και τύπου II ΗΚΓ κατά την παρακολούθηση του (18) .

Με τη χρήση του ανωτέρω ορισμού για τη διάγνωση των ασθενών παρατηρήθηκε το φαινόμενο της υπερδιάγνωσης σε περιπτώσεις ασθενών με φαρμακευτικά επαγόμενο τύπου I ΗΚΓ. Οι εν λόγω ασθενείς εμφανίζουν εξαιρετικά χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιολογικών συμβαμάτων ενώ η πιθανότητα ψευδώς θετικής διάγνωσης δεν είναι αμελητέα (19). Με σκοπό να αποφευχθεί αυτό το φαινόμενο της υπερδιάγνωσης όσον αφορά τους ασθενείς με φαρμακευτικά επαγόμενο τύπου I ΗΚΓ, στο τελευταίο άρθρο ομοφωνίας σχετικά με τα σύνδρομα του J-κύματος (2) για τη διάγνωση του BrS σ' αυτή την ομάδα ασθενών προστέθηκαν και άλλα κριτήρια εκτός από το ΗΚΓ. Έτσι λοιπόν για να τεθεί η διάγνωση του BrS σε ασθενείς με φαρμακευτικά επαγόμενο τύπου I ΗΚΓ πρέπει να αποκλειστούν άλλα αίτια που μπορούν να προκαλέσουν στο ΗΚΓ "Brugada pattern" (Brugada phenocopies) και ο ασθενής να εμφανίζει τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- α) Καταγεγραμμένη ΚΜ ή πολύμορφη ΚΤ
- β) Συγκοπή πιθανόν αρρυθμιολογικής αιτιολογίας
- γ) Οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ σε ηλικία < 45 ετών με αρνητική νεκροτομική μελέτη
- δ) Αυτόματο τύπου I ΗΚΓ σε άλλο μέλος της οικογένειας
- ε) Νυχτερινή εναγώνια αναπνοή

Ένα προτεινόμενο σύστημα διαγνωστικής βαθμολόγησης για το BrS είναι τα κριτήρια της Σαγκάης (Proposed Shanghai Score System) (Πίνακας 2). Πρόκειται για ένα σύστημα βαθμολόγησης που βασίζεται σε γνώμη ειδικών (expert opinion) και πρέπει να επικυρωθεί η ισχύς του σε μελλοντικές μελέτες (2)

Πίνακας 2: Proposed Shanghai Score System for diagnosis of Brugada syndrome

Baθμολόγηση	
<b>I. Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα</b>	
A. Αυτόματο τύπου I ηλεκτροκαρδιογράφημα V1,V2 στο τέταρτο, τρίτο ή δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα	3,5
B. Τύπου I ηλεκτροκαρδιογράφημα επί πυρετού στο τέταρτο, τρίτο ή δεύτερο μεσοπλεύριο διάστημα	3
Γ. Τύπου II ή III ηλεκτροκαρδιογράφημα το οποίο μετατρέπεται σε τύπου I με φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης	2
<b>II. Κλινικό ιστορικό</b>	
A. Ανεξήγητη καρδιακή ανακοπή ή καταγεγραμμένη κοιλιακή μαρμαρυγή ή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία	3
B. Νυχτερινή εναγώνια αναπνοή	2
Γ. Υποψία συγκοπής αρρυθμιολογικής αιτιολογίας	2
Δ. Συγκοπή ασαφούς αιτιολογίας/μηχανισμού	1
E. Κολπικός Πτερυγισμός/ κολπική Μαρμαρυγή σε ασθενή <30 ετών χωρίς ενναλακτική αιτιολογία	0,5
<b>III. Οικογενειακό Ιστορικό</b>	
A. Συγγενής πρώτου ή δεύτερου βαθμού με διεγνωσμένο σύνδρομο Brugada	2
B. Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού ύποπτος για σύνδρομο Brugada (επί πυρετού, λήψη επιβαρυντικών φαρμάκων)	1
Γ. Ανεξήγητος αιφνίδιος καρδιακός θάνατος σε συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού <45 ετών με αρνητική νεκροτομική μελέτη	0,5
<b>IV. Γενετικός Έλεγχος</b>	
A. Πιθανή παθογόνος μετάλλαξη σε γονίδιο σχετιζόμενο με σύνδρομο Brugada	0,5

Απαιτείται τουλάχιστον ένα θετικό ηλεκτροκαρδιογραφικό κριτήριο

≥3,5 Πιθανή/Οριστική διάγνωση συνδρόμου Brugada

2-3 Πιθανό σύνδρομο Brugada

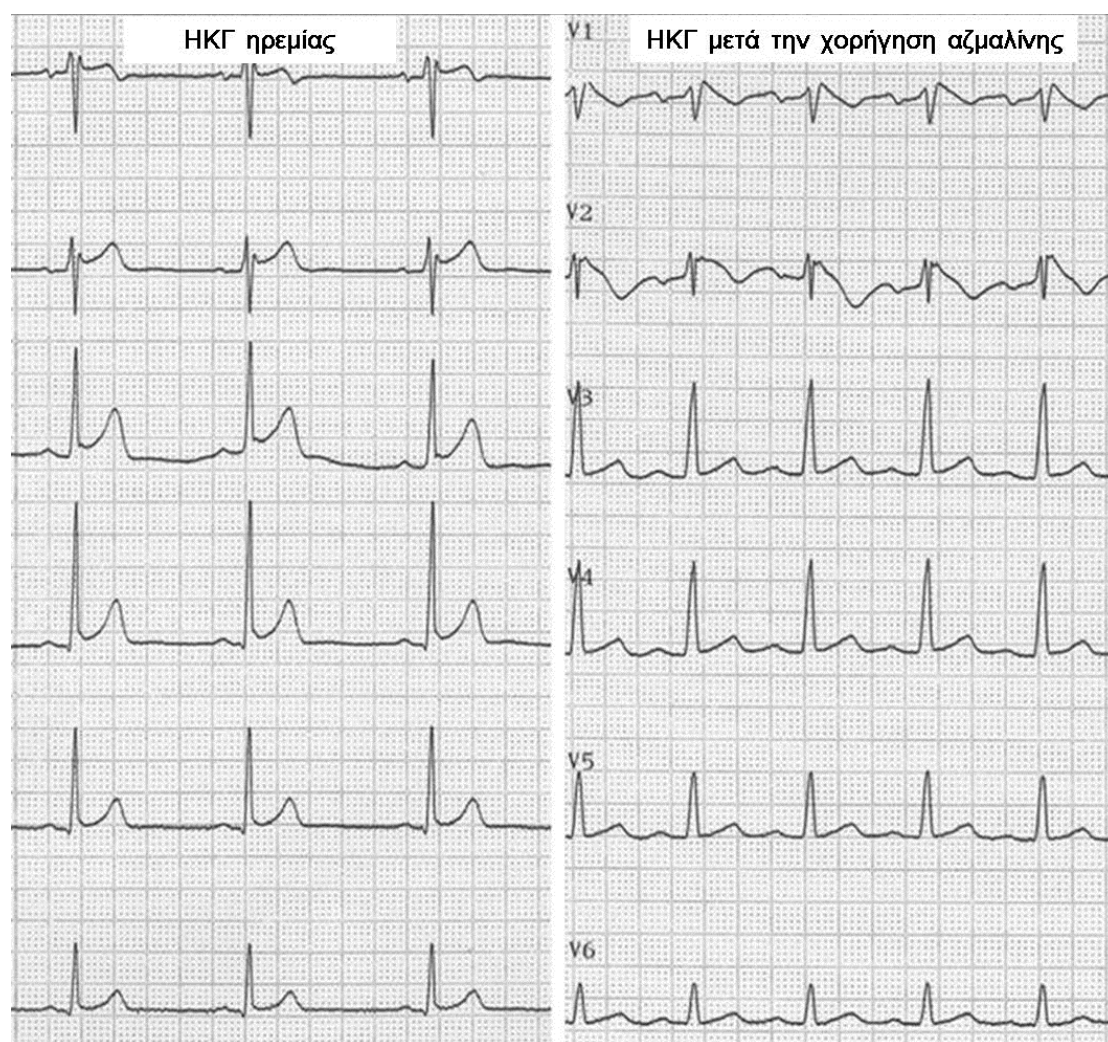
<2 Μη διαγνωστικό



### 2.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ

Σε κλινική υποψία BrS και απουσία αυτόματου τύπου I ΗΚΓ, συνίσταται η δοκιμασία πρόκλησης με χορήγηση αναστολέων διαύλων Νατρίου (1,2). Η δοκιμασία θεωρείται θετική μόνο εφόσον εμφανιστεί τύπου I ΗΚΓ (Εικ. 3), ενώ πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση εμφάνισης συχνών έκτακτων κοιλιακών συστολών ή άλλης αρρυθμίας ή σε περίπτωση διεύρυνσης του QRS > 130% σε σύγκριση με το αρχικό (2,13). Εναλλακτικά η δοκιμασία “γεμάτου στομάχου” (“full stomach test”) προτείνεται για τη διάγνωση. (2,20) Σ' αυτή την περίπτωση πραγματοποιείται ΗΚΓ πριν και μετά από ένα μεγάλο γεύμα. Η χρησιμοποίηση των υψηλών προκάρδιων V1 και V2 απαγωγών στο δεύτερο και τρίτο μεσοπλεύριο διάστημα αυξάνει την ευαισθησία εμφάνισης αυτόματου τύπου I ΗΚΓ μετά από ένα μεγάλο γεύμα (21).

Εικ. 3: Θετική φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης



Η φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης δεν ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ καθώς δεν εμφανίζει επιπλέον διαγνωστική αξία. Επίσης δεν ενδείκνυται σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν τύπου I ΗΚΓ επί πυρετού. Επιπρόσθετα μπορεί η φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης να εφαρμοστεί σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Brugada ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου για να τεθεί οριστική διάγνωση αν πάσχουν ή όχι και οι ίδιοι από σύνδρομο Brugada. Η χορήγηση ασμαλίνης για διαγνωστικούς σκοπούς είναι εξαιρετικά αξιόπιστη στους ενήλικες αλλά είναι προβληματική στα παιδιά για δυο λόγους. Πρώτον, η ευαισθησία της δοκιμασίας με χορήγηση ασμαλίνης είναι λιγότερο ευαίσθητη στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες. Σε μια μελέτη (22) αναφέρεται ότι σε ποσοστό 23% ήταν θετική η δοκιμασία ασμαλίνης μετά την ενηλικίωση ενώ κατά την παιδική ηλικία ήταν αρνητική. Δεύτερον, ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τους ενήλικες. Σε μια σειρά ασθενών (23), 10% των παιδιών που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ασμαλίνης εμφάνισε εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.

#### 2.4 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πριν τεθεί η οριστική διάγνωση BrS πρέπει πρώτα να αποκλειστούν άλλα αίτια (Πίνακας 3) που μπορούν να προκαλέσουν ανάσπαση του ST διαστήματος στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές, τα οποία μπορούν να μιμηθούν ηλεκτροκαρδιογραφικά BrS (Brugada pattern) χωρίς οι ασθενείς να πάσχουν από BrS και αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως Brugada "phenocopy" (4,9). Σε άρθρο ανασκόπησης του Baranchuk και συν. διαχώρισαν τις καταστάσεις αυτές σε πέντε κατηγορίες (9): α) μεταβολικές διαταραχές (πχ υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπονατρία, υπασβεστιαία), β) μηχανική συμπίεση (πχ rectus excavatum, συμπίεση του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας από όγκο μεσοθωρακίου), γ) ισχαιμία (πχ απόφραξη της δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, πνευμονική εμβολή), δ) παθήσεις του μυοκαρδίου ή/και του περικαρδίου (πχ μυοκαρδίτιδα, αμυλοείδωση, μυοτονική δυστροφία, οξεία περικαρδίτιδα), ε) διάφορα αίτια (πχ φάρμακα, υποθερμία). Η χαρακτηριστική ανάσπαση του ST διαστήματος που παρατηρείται σε περιπτώσεις Brugada phenocopy μπορεί να εξηγηθεί παθοφυσιολογικά από έντονη διαφορά δυναμικού που προκύπτει από την έντονη, διαμεσολαβούμενη από το ρεύμα IKto, εγκοπή (notch) του δυναμικού ενέργειας και της απώλειας της θολωτής μορφής (dome) του δυναμικού ενέργειας στα επικάρδιακα κύτταρα και όχι στα ενδοκάρδιακα του χώρου εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOT). Η απώλεια αυτή της θολωτής μορφής (dome) του δυναμικού ενέργειας προκαλείται από διαταραχή της ομοιόστασης ανάμεσα σε εσώστροφα και εξώστροφα ιοντικά ρεύματα στο τέλος της φάσης 1 του δυναμικού ενέργειας (24). Συγκεκριμένα, κάθε μηχανισμός που αυξάνει τα εξώστροφα ρεύματα καλίου (πχ Ito, IK-ATP, IKs, IKr) ή μειώνει τα εσώστροφα ρεύματα νατρίου ή ασβεστίου (πχ ICa-L, INa) μπορεί να προκαλέσει τη χαρακτηριστική ανάσπαση του ST διαστήματος που παρατηρείται στο BrS. (3) Σημεία κλειδιά που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση και στα οποία θα

στηριχθεί η διάγνωση ενός Brugada phenotype και όχι συνδρόμου Brugada είναι η παρουσία ενός από τις ανωτέρω παθολογικές ή μη καταστάσεις (πχ πνευμονική εμβολή), η μη ύπαρξη των χαρακτηριστικών ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών με την απομάκρυνση ή θεραπεία του εκλυτικού παράγοντα, η απουσία οικογενειακού ιστορικού αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ή BrS σε πρώτου βαθμού συγγενή, η απουσία συμπτωμάτων όπως συγκοπή, σπασμοί ή νυχτερινή εναγώνια αναπνοή και η αρνητική φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης (25). Υπάρχουν επίσης τροποποιητικοί παράγοντες (modulating factors) (Πίνακας 3), που μπορούν να αποκαλύψουν ή να επιτείνουν την εμφάνιση ενός τυπικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος Brugada και οι οποίοι οφείλονται σε μεταβολές των ιοντικών ρευμάτων (26). Η βραδυκαρδία και ο αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού μπορούν να προκαλέσουν εξασθένηση των διαύλων ασβεστίου και να συμβάλλουν στην ανόσπασση του ST διαστήματος αλλά και σε προαρρυθμία. Οι τροποποιητικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για την δυναμική φύση των ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών και πιθανόν είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση της ανόσπασσης του ST σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Όλοι οι εκλυτικοί παράγοντες Brugada phenotype πρέπει αν όχι να εξαλειφθούν, να τροποποιηθούν ελέγχοντας πάντα αν φυσιολογικοποιείται το ΗΚΓ. Εκτός από τους αναστολείς διαύλων νατρίου πολλά άλλα φάρμακα προκαλούν την εμφάνιση τύπου I ηλεκτροκαρδιογραφήματος όπως πχ προπροφόλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, λίθιο, αντιισταμινικά κ.α (Πίνακας 3) (27). Η πρόκληση ηλεκτροκαρδιογραφήματος Brugada σ' αυτές τις περιπτώσεις αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως «επίκτητη μορφή» BrS. (9) Παραμένει ασαφές αν το επίκτητο Brugada οφείλεται σε ατομική υπερευαισθησία του ατόμου λόγω δυσλειτουργίας ιοντικών διαύλων ή όχι. Η απουσία όμως μελετών στο συγκεκριμένο πεδίο έχει ως αποτέλεσμα τη μη ύπαρξη σαφών οδηγιών για τη χρήση ή αποφυγή των υπεύθυνων φαρμάκων σε ασθενείς με προδιάθεση και σε κάθε περίπτωση πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εξατομικευμένα. Αναστολή των διαύλων νατρίου παρατηρείται επίσης σε φορείς της μετάλλαξης SCN5A επί πυρετού, κάτι το οποίο υποδηλώνει ότι ο πυρετός μπορεί να αποκαλύψει ασθενείς με BrS και να οδηγήσει σε προσωρινή αύξηση του κινδύνου αρρυθμιών. Ειδικά σε παιδιατρικούς ασθενείς ο πυρετός αποτελεί σημαντικό παράγοντα πυροδότησης αρρυθμιών.

Πίνακας 3: Διαφορική Διάγνωση και τροποποιητικοί παράγοντες σε σύνδρομο Brugada

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΤΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Αποκλεισμός δεξιού σκέλους	Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπερκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπερασβεστιαίμια)
Πνευμονική εμβολή	Πυρετός
Πρώιμη επαναπόλωση	Λήψη αιθανόλης
Οξεία περικαρδίτιδα/μυοκαρδίτιδα	Αυξημένη τεστοστερόνη
Ισχαιμία μυοκαρδίου/οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ειδικά της δεξιάς κοιλίας)	Λήψη φαρμάκων
Υπερτροφία δεξιάς κοιλίας	i) Αντιαρρυθμικά: αναστολείς νατρίου (Class IA,IC), ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστές
Στηθάγχη Prinzmetal	ii) Αντιστηθαγγικά: νιτρώδη, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου
Αορτικός διαχωρισμός	iii) Ψυχοτρόπα: τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φαινοθειαζίδες, λίθιο, βενζοδιαζεπίνες, αντισεροτονινεργικά
Μυϊκή δυστροφία Duchenne	iv) Αναισθητικά/αναλγητικά: προποφόλη, προκαΐνη, βουπιβακαΐνη
Μυοτονική δυστροφία	v) Διάφορα: εργονοβίνη, κοκαΐνη, κάνναβη
Αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας	
Μηχανική συμπίεση του RVOT (πχ rectus excavatum, όγκος μεσοθωρακίου)	
Υποθερμία	
Μετά από ηλεκτρική καρδιομετατροπή	

### 3. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΚΑΙ ΙΟΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

#### 3.1 ΗΛΕΚΤΡΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΔΥΝΑΜΙΚΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Η λειτουργία της καρδιάς είναι ηλεκτρική και μηχανική, οι οποίες είναι άμεσα συνδεδεμένες μεταξύ τους. Κάθε ηλεκτρική εκπόλωση ακολουθείται από μηχανική συστολή. Η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς οφείλεται σε ιοντικά ρεύματα, που μεταβάλλουν το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης και του κυτταροπλάσματος των μυοκαρδιακών κυττάρων. Τα κυριότερα από αυτά είναι το ασβέστιο, το νάτριο, και το κάλιο. Το μυοκαρδιακό κύτταρο διατηρεί ένα σταθερό αρνητικό φορτίο. Στα μυοκαρδιακά κύτταρα, η παρουσία των αρνητικά φορτισμένων πρωτεϊνών, καθώς και η ιοντική ισορροπία μεταξύ νατρίου και καλίου, προκαλούν μία διαφορά δυναμικού μεταξύ ενδοκυττάρου και εξωκυττάρου χώρου περίπου 90mV. Οποιαδήποτε μεταβολή αυτού του φορτίου μπορεί να επιτευχθεί εν μέσω μεταβολής της συγκέντρωσης των ιόντων. Κατά συνέπεια, οι ηλεκτρικές ιδιότητες του κυττάρου καθορίζονται από την ισορροπία μεταξύ ανιόντων και κατιόντων στον ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο χώρο.

Δυναμικό ενέργειας καλείται το σύνολο των μεταβολών του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων, ως συνάρτηση του χρόνου. Το δυναμικό ενέργειας συνίσταται στις μεταβολές του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης από το δυναμικό ηρεμίας σε κατάσταση εκπόλωσης, μέχρι την επαναφορά του στην αρχική κατάσταση. Αποτυπώνει τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες του μυοκαρδιακού κυττάρου, οι οποίες εν συνεχεία καθορίζουν τη μηχανική λειτουργία του. Διαιρείται σε πέντε φάσεις (Εικ. 4), που διαμορφώνονται από συγκεκριμένα ιοντικά ρεύματα.

Φάση 0 (ταχεία εκπόλωση): καθορίζεται από το εσώστροφο ρεύμα νατρίου ( $I_{Na}$ )

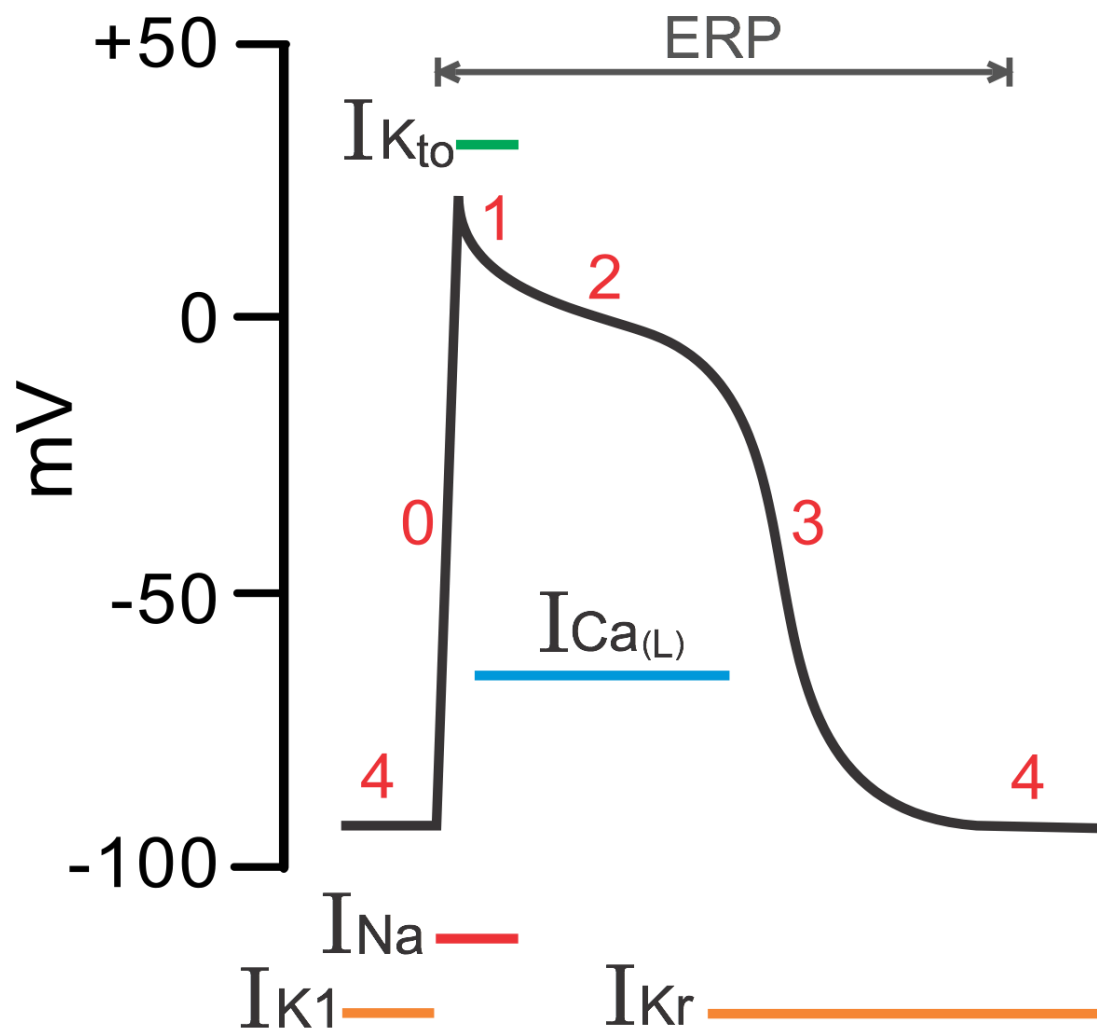
Φάση 1 (πρώιμη ταχεία επαναπόλωση): καθορίζεται κυρίως από το παροδικό εξώστροφο ρεύμα Καλίου ( $I_{Kt0}$ ). Η φάση 1 του δυναμικού ενέργειας παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις στιβάδες του κοιλιακού και κοιλιακού μυοκαρδίου. Είναι ελάχιστη στα υπενδοκαρδιακά κύτταρα και ιδιαίτερα έντονη στο επικάρδιο. Στο επικάρδιο η έντονη φάση 1 ακολουθείται από μια περαιτέρω εκπόλωση η οποία προκαλεί τη χαρακτηριστική «οδοντωτή» και ακολούθως «θολωτή» (spike and dome, notch) μορφολογία του επικαρδιακού δυναμικού ενέργειας. (Εικ. 5)

Φάση 2 (φάση plateau): που αποτελεί τη συνισταμένη των εσώστροφων ρευμάτων νατρίου ( $I_{NCX}$ ) και ασβεστίου ( $I_{Ca-L}$  και των εξώστροφων ρευμάτων καλίου ταχείας και βραδείας ενεργοποίησης ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ )

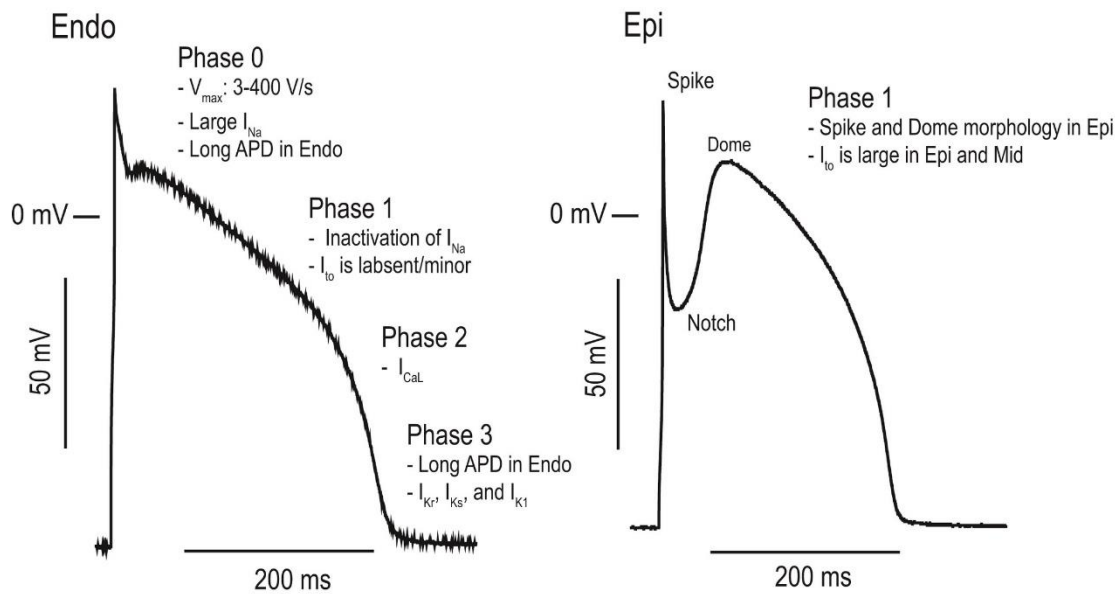
Φάση 3 (ταχεία επαναπόλωση): που χαρακτηρίζεται κυρίως από τα εξώστροφο ρεύμα καλίου ( $I_{Kr}$ ,  $I_{Ks}$ ) και την αδρανοποίηση των διαύλων ασβεστίου

Φάση 4 (ηλεκτρική διαστολή): καθορίζεται από το επανορθωτικό ρεύμα καλίου ( $I_{K1}$ )

Εικ. 4: Το δυναμικό ενέργειας

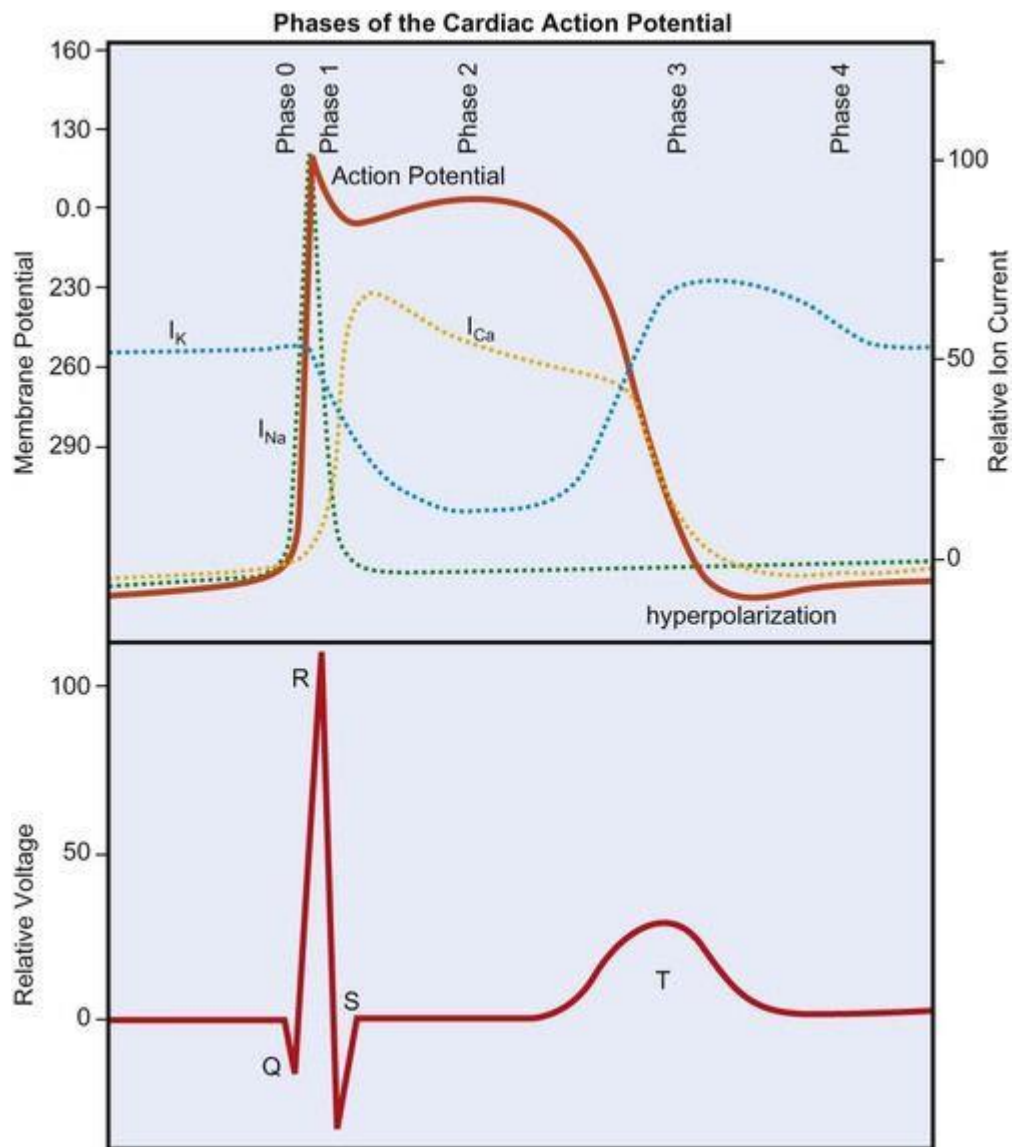


Εικ. 5 Διαφορά δυναμικού ενέργειας μεταξύ ενδοκαρδίου και επικαρδίου



Η μεταφορά της ηλεκτρικής εκπόλωσης από ένα τμήμα του μυοκαρδίου σε ένα άλλο ονομάζεται αγωγή της εκπόλωσης. Φυσιολογικά, η εκπόλωση άγεται από τον φλεβόκομβο στο δεξιό και αριστερό κόλπο και τελικά στη δεξιά και αριστερή κοιλία, μέσω της κολποκοιλιακού κόμβου και του εξειδικευμένου συστήματος αγωγής (σύστημα His-Purkinje) με τελικό αποτέλεσμα την σύγχρονη κοιλιακή εκπόλωση και, επόμενα, σύγχρονη μηχανική συστολή της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, η οποία ακολουθείται από την επαναπόλωση. Κάθε στάδιο αυτής της χρονικής αλληλουχίας απεικονίζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (Εικ. 6). Έτσι το κύμα P αντιστοιχεί στην κολπική συστολή, το διάστημα PR στην χρονική καθυστέρηση αγωγής του ερεθίσματος στον κολποκοιλιακό κόμβο και το σύστημα His-Purkinje, το έπαρμα QRS αντιστοιχεί στην κοιλιακή εκπόλωση και το κύμα T στην κοιλιακή επαναπόλωση. Είναι λοιπόν εμφανές ότι οποιαδήποτε διαταραχή στα ιοντικά ρεύματα και την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς οδηγεί σε μεταβολή του δυναμικού ενέργειας των μυοκαρδιακών κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την διαταραχή της εκπόλωσης και την εμφάνιση αρρυθμιών στο ΗΚΓ.

Εικ. 6 : Συσχέτιση δυναμικού ενέργειας και ηλεκτροκαρδιογραφήματος





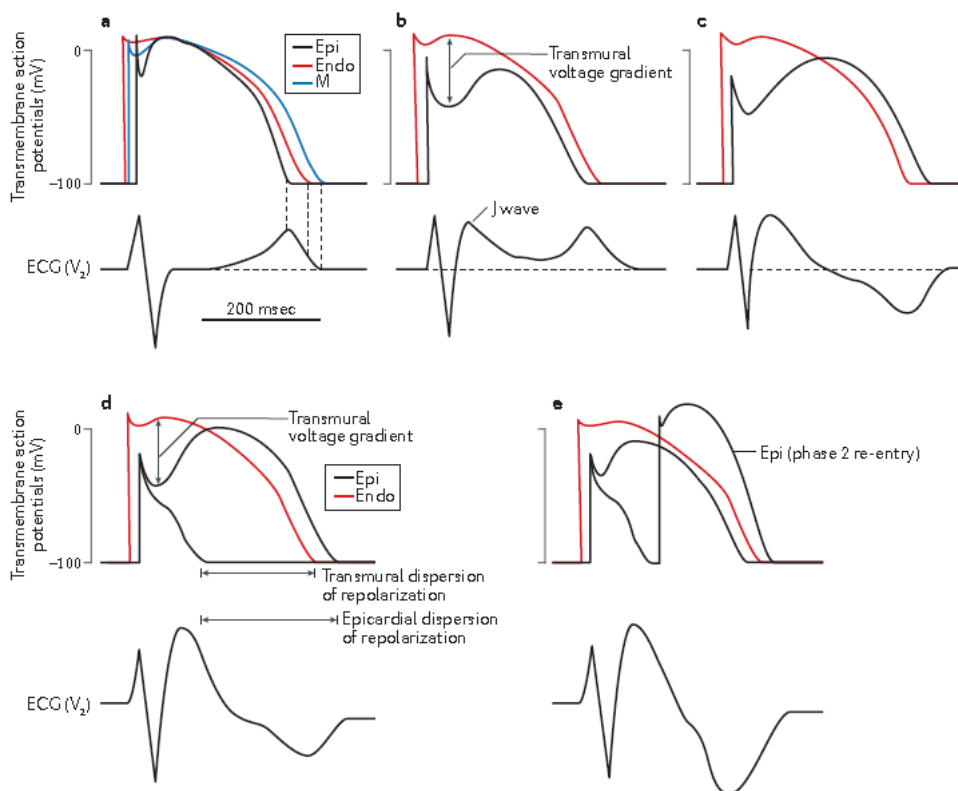
### 3.2 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ BRUGADA

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση των ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών του BrS δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Οι βασικές θεωρίες που έχουν προταθεί είναι η θεωρία της αναπόλωσης, η θεωρία της εκπόλωσης, η θεωρία της νευρικής ακρολοφίας και η θεωρία του current-load mismatch («αναντιστοιχία μεταξύ ροής ρεύματος και μυοκαρδιακής μάζας που δύναται να διεγερθεί»)

#### A. Θεωρία της επαναπόλωσης

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η μείωση των εσώστροφων ρευμάτων νατρίου ή/και ασβεστίου και η αύξηση των εξώστροφων ρευμάτων καλίου, προκαλούν περαιτέρω αύξηση της λειτουργικότητας του ήδη προεξέχοντος στη φάση 1 ρεύματος Καλίου  $I_{Kto}$  και οδηγούν σε εντονότερη όξυνση της οδόντωσης (notch) του δυναμικού ενέργειας στα επικαρδιακά κύτταρα του RVOT συγκριτικά με τα ενδοκαρδιακά. (28) Αυτό προκαλεί μια διατοιχωματική κλίση δυναμικού ανάμεσα στο επικάρδιο και στο ενδοκάρδιο που οδηγεί στην εμφάνιση της χαρακτηριστικής ανάσπασης του ST διαστήματος που παρατηρείται στο σύνδρομο Brugada. (Εικ. 7)

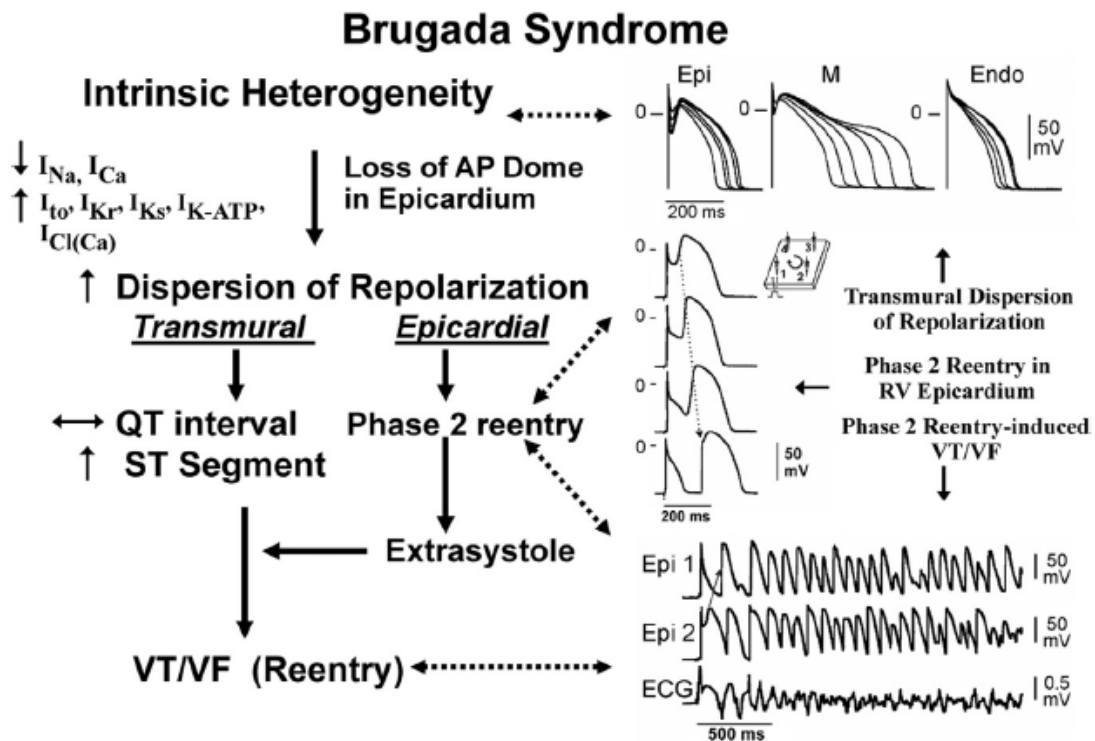
Εικ. 7 Η Θεωρία της αναπόλωσης



- a. Φυσιολογικό, b. σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης (ERS), c. Brugada τύπου σέλας (saddleback), d. Brugada τύπου I (coved type), e. Ετερογενής απώλεια της θολωτής μορφολογίας (dome) του δυναμικού ενέργειας και επανείσοδος στη φάση 2

Στο τέλος της φάσης 1 του δυναμικού ενέργειας, συγκεκριμένες επικαρδιακές περιοχές υφίστανται πλήρη ή καμία αναπόλωση (all-or-none repolarization), χάνοντας τη θολωτή μορφολογία (dome) στο δυναμικό ενέργειας τους με αποτέλεσμα την εμφάνιση μιας εντοπισμένης επικαρδιακής διασποράς της επαναπόλωσης. Αυτή η ετερογένεια στην επαναπόλωση έχει ως αποτέλεσμα την επανείσοδο στη φάση 2 (phase 2 reentry) και εκτακτοσυστολική δραστηριότητα με στενό συζευκτικό διάστημα, καθώς το δυναμικό ενέργειας άγεται από περιοχές που έχει την τυπική θολωτή μορφολογία σε περιοχές που την έχουν απωλέσει. Η διατοιχωματική αυτή διασπορά της αναπόλωσης καθώς και η επιμήκυνση της ανερέθιστης περιόδου που προκαλείται, αποτελούν το ιδανικό υπόστρωμα για την εμφάνιση επανεισόδου των έκτακτων κοιλιακών συστολών στη φάση 2 του δυναμικού ενέργειας που πυροδοτεί με τη σειρά της την εμφάνιση πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. (29) (Εικ. 8)

Εικ. 8 Μηχανισμός αρρυθμιογένεσης στο σύνδρομο Brugada

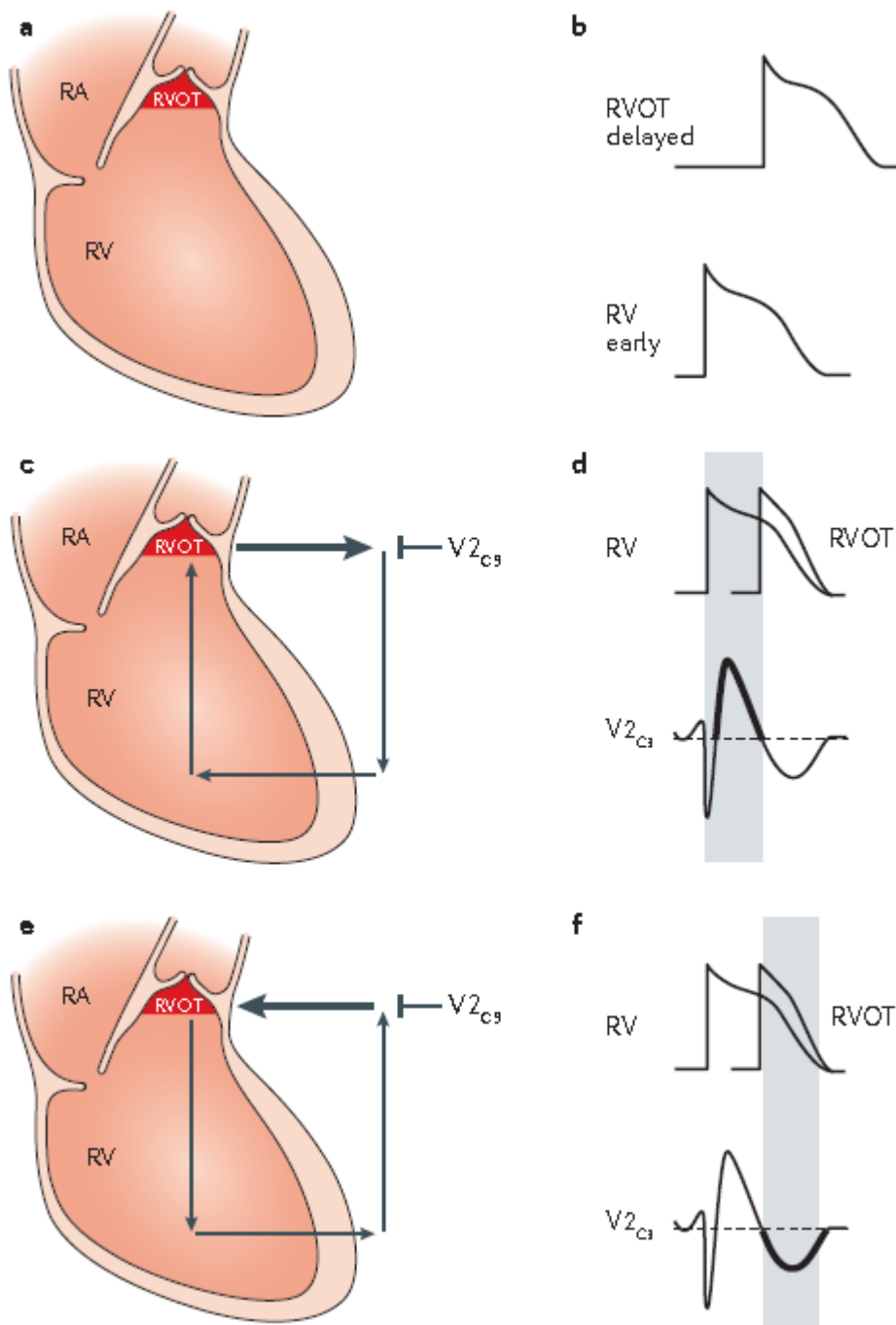


## B. Θεωρία της εκπόλωσης

Η συγκεκριμένη θεωρία υποστηρίζει ότι η καθυστέρηση της αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος στον RVOT κατέχει τον πρωταρχικό ρόλο στην εμφάνιση των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων και των αρρυθμιολογικών συμβαμάτων στο BrS. (30) Σύμφωνα μ' αυτή τη θεωρία η ανάσπαση του ST διαστήματος προκαλείται από την καθυστερημένη αγωγή στον RVOT και οι κοιλιακές αρρυθμίες που εμφανίζονται προκαλούνται από το παθολογική ροή ρεύματος που οφείλεται στην καθυστερημένη εκπόλωση του RVOT (Εικ. 9) Το μοντέλο αυτό βασίζεται στον ίδιο μηχανισμό που δημιουργείται η ανάσπαση του ST διαστήματος σε περιπτώσεις τοπικής διατοιχωματικής ισχαιμίας, όπου η μεγάλη διαφορά δυναμικού ανάμεσα στις ισχαιμικές και μη περιοχές προκαλεί παθολογική ροή ρεύματος που στο ΗΚΓ εμφανίζεται ως ανάσπαση του ST διαστήματος. Η καθυστερημένη εκπόλωση του RVOT σε σύγκριση με τα υπόλοιπα τμήματα της δεξιάς κοιλίας οδηγεί σε διαφορά δυναμικού στη δεξιά κοιλία και τον RVOT, με το δυναμικό του RVOT να είναι πιο αρνητικό σε σχέση με αυτό της δεξιάς κοιλίας κατά τη διάρκεια της συστολής. Ως εκ τούτου, διακυτταρική ροή ρεύματος που έχει κατεύθυνση προς τον RVOT και η εξωκυττάρια που απομακρύνεται από τον RVOT δημιουργούν ένα κλειστό κύκλωμα. Η ροή λοιπόν ρεύματος που κατευθύνεται προς τον RVOT, έχει κατεύθυνση προς τα ηλεκτρόδια του ΗΚΓ και εμφανίζεται ως ανάσπαση του ST διαστήματος στην απαγωγή V2 του ηλεκτροκαρδιογραφήματος τοποθετημένη στο τρίτο μεσοπλεύριο διάστημα (V2ic3). Παρομοίως η ροή ρεύματος που έχει αντίθετη κατεύθυνση και απομακρύνεται από τον RVOT με κατεύθυνση τη δεξιά κοιλία και παρατηρείται στο τέλος του δυναμικού ενέργειας αντανakλάται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα με εμφάνιση αρνητικού κύματος T στην απαγωγή V2ic3. Οι κοιλιακές αρρυθμίες που εμφανίζονται στο BrS θεωρείται ότι προέρχονται, με παρόμοιο μηχανισμό όπως στην ισχαιμία του μυοκαρδίου, από τις ζώνες μετάπτωσης (border zone) ανάμεσα σε πρώιμες και όψιμες εκπολώσεις ή σε επανείσοδο λόγω βραδείας αγωγής(3,31). Μελέτη που υποστηρίζει τη θεωρία της εκπόλωσης είναι του Nademanee και συν. (32), οι οποίοι έδειξαν ότι η κατάλυση με ραδιοσυχνότητα σε περιοχές του επικαρδίου του RVOT που εμφανίζουν όψιμα δυναμικά (late potentials) και κατακερματισμένα διπολικά ηλεκτρογράμματα (fractionated bipolar electrograms) σε 9 ασθενείς με σύνδρομο Brugada και υποτροπιάζοντα επεισόδια κοιλιακής μαρμαρυγής, μείωσε σημαντικά την υποτροπή της κοιλιακής μαρμαρυγής ενώ ομαλοποιήθηκε η ανάσπαση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα όψιμα δυναμικά και τα κατακερματισμένα διπολικά ηλεκτρογράμματα οφείλονται στην βραδεία αγωγή στον RVOT και η κατάλυση αυτών των περιοχών βραδείας αγωγής αποτελεί τη βάση για τη βέλτιστη θεραπεία των ασθενών. Επίσης Brugada J. και συν. (33) απέδειξαν σε πληθυσμό 14 ασθενών ότι στο επικάρδιο του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας και του RVOT ασθενών με σύνδρομο Brugada ανευρίσκονται περιοχές που εμφανίζουν παθολογικό ηλεκτρόγραμμα και χαμηλό δυναμικό κατά την ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση δυναμικού. Υπήρχε άμεση συσχέτιση ανάμεσα στις ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές των ασθενών, την έκταση του παθολογικού επικαρδιακού υποστρώματος και της πρόκλησης κοιλιακής

ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής κατά τη προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση. Καθώς μετά από κατάλυση με ραδιοσυχνότητα των συγκεκριμένων περιοχών, τα παθολογικά ηλεκτρόγραμμα ομαλοποιήθηκαν, οι περιοχές χαμηλού δυναμικού αντικαταστάθηκαν από περιοχές ουλής και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές των ασθενών εξαλείφθηκαν ενώ η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση ήταν αρνητική σε όλους τους ασθενείς. Σε μελέτη σύγκρισης (34) ανάμεσα σε 10 ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ και 20 υγιείς ενήλικες φάνηκε ότι οι ασθενείς με BrS εμφάνιζαν σημαντικά παρατεταμένο μέσο χρόνο αγωγής του RVOT σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου καθώς και περιοχές με παθολογικό μονοπολικό και διπολικό δυναμικό στην ενδοκαρδιακή ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση δυναμικού. Ευρήματα που υποστηρίζουν τη θεωρία της διαταραχής εκπόλωσης καθώς και ότι το BrS δεν είναι απλά μια διαυλοπάθεια αλλά μια νόσος με παρουσία δομικών αλλοιώσεων στο επικάρδιο του RVOT.

Εικ. 9 Η Θεωρία της εκπόλωσης



Καθυστέρηση της αγωγής στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας (RVOT) έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των ηλεκτροκαρδιαφικών και αρρυθμιολογικών εκδηλώσεων του συνδρόμου Brugada  
**a** | Δεξιά κοιλία και δεξιός κόλπος. **b** | Το δυναμικό ενέργειας στον RVOT καθυστερεί σε σύγκριση με το δυναμικό ενέργειας στην υπόλοιπη δεξιά κοιλία (RV). **c** και **d** φαίνεται η ροή ρεύματος από τη δεξιά κοιλία προς τον RVOT και τον εξωκυττάριο χώρο κατά τη διάρκεια της συστολής. **e** and **f** φαίνεται αντιστροφή της διαφοράς δυναμικού ανάμεσα σε RVOT και RV, με την κατεύθυνση της ροής του ρεύματος να απομακρύνεται από την απαγωγή V2 του ηλεκτροκαρδιογραφήματος τοποθετημένη στο τρίτο μεσοπλεύριο διάστημα (V2<sub>C3</sub>).

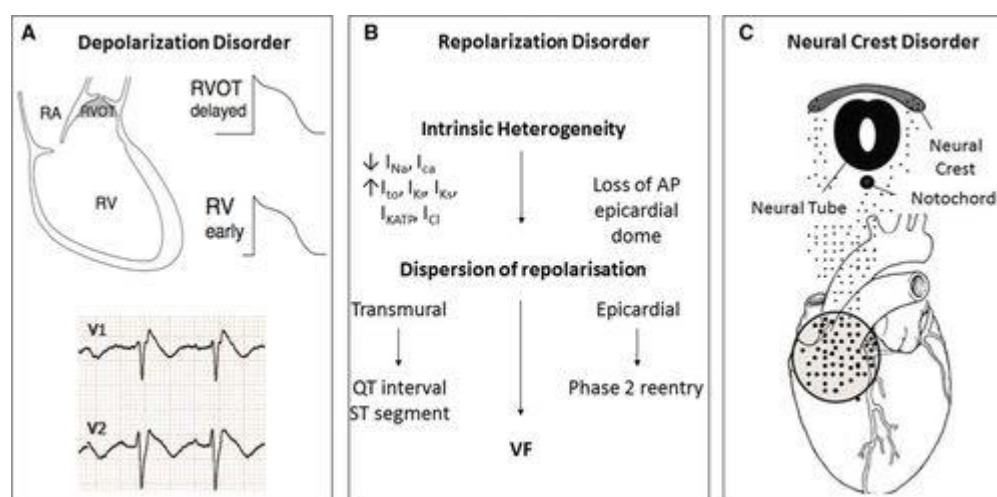
## Γ. Θεωρία της νευρικής ακρολοφίας (Cardiac Neural Crest Cell Theory)

Οι διαταραχές εκπόλωσης και επαναπόλωσης που υπάρχουν στο BrS πιθανόν να συνυπάρχουν και να έχουν συνεργικό ρόλο και η εμφάνιση του συνδρόμου να μην οφείλεται αποκλειστικά στις διαταραχές εκπόλωσης ή στις διαταραχές επαναπόλωσης. (35) Σε μια προσπάθεια αποσαφήνισης της θεωρίας επαναπόλωσης και εκπόλωσης, ο Elizarí και οι συν. (36) αναφέρουν ότι ο RVOT και οι γειτονικές του δομές έχουν διαφορετική εμβρυολογική προέλευση σε σύγκριση με τα υπόλοιπα τμήματα της καρδιάς και ως εκ τούτου διαφορετικά φυσιολογικά, ανατομικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Το BrS πιθανόν να οφείλεται σε παθολογική έκφραση της νευρικής ακρολοφίας κατά τη διάρκεια της εμβρυολογικής ανάπτυξης του RVOT και των γειτονικών δομών. (Εικ. 10) Σύμφωνα λοιπόν με αυτή την υπόθεση, η παθολογική έκφραση-διαφοροποίηση της νευρικής ακρολοφίας οδηγεί σε παθολογική έκφραση των κοννεξινών, ειδικά της κοννεξίνης Cx43, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση αγωγής και την ετερογένεια της αναπόλωσης στον RVOT που οδηγούν στην εμφάνιση των ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών του συνδρόμου. (36) Οι κοννεξίνες και ειδικά η κοννεξίνη Cx43 εμπλέκονται στη μετανάστευση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας και στην αγωγή του ηλεκτρικού ερεθίσματος στην καρδιά. Ταχύτερη ή βραδύτερη μετανάστευση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας έχει άμεσα συσχετιστεί με υπερέκφραση ή ελαττωμένη έκφραση αντίστοιχα της κοννεξίνης Cx43. (37) Παθολογική λοιπόν κοννεξίνη Cx43 οδηγεί σε παθολογικές χασματικές συνάψεις, παθολογική σύνδεση των μυοκαρδιακών κυττάρων, τοπική αναδιαμόρφωση (remodeling) ιστών με τελικό αποτέλεσμα τις διαταραχές εκπόλωσης και επαναπόλωσης. (31) Σε μια σειρά με νεκροτομικό υλικό από έξι πάσχοντες από BrS φάνηκε η παρουσία ίνωσης κυρίως στον RVOT και στο επικάρδιο καθώς και η μειωμένη έκφραση της κοννεξίνης Cx43, ευρήματα που συνδέονται άμεσα με παθολογικό δυναμικό ενέργειας. (38) Δεδομένου ότι δεν έχουν βρεθεί ακόμα γενετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της κοννεξίνης, η θεωρία ότι γενετική διαταραχή της κοννεξίνης ή σχετικών με αυτή γονιδίων απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

Σε άρθρο ανασκόπησης ο Agullo-Pasqual και οι συν. (39) κάνουν την υπόθεση ότι όλα τα κύτταρα εξ ορισμού ανήκουν σε μια συγκεκριμένη μεγαλύτερη δομή όπως τα δεσμοσώματα, οι χασματικές συνάψεις ή τα συμπλέγματα των διαύλων νατρίου και έτσι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους καθώς και με άλλες κυτταρικές δομές σε ένα κοινό πρωτεϊνικό δίκτυο αλληλεπίδρασης ( 'the connexome' ) και έτσι ελέγχεται η διέγερση, η ηλεκτρική σύζευξη και η κυτταρική προσκόλληση στην καρδιά. Μεταλλάξεις του δεσμοσώματος οδηγούν στην εμφάνιση της αρρυθμιολογίας μυοκαρδιοπάθειας της δεξιάς κοιλίας (ARVC/D) ενώ δυσλειτουργία των διαύλων νατρίου εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του BrS. Ωστόσο αν το κυτταρικό υπόστρωμα αποτελεί μέρος ενός κοινού δικτύου, τότε οι δυο αυτές παθήσεις μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά. Αν και οι δυο αυτές παθήσεις αποτελούν ξεχωριστές κλινικές οντότητες, πιθανόν να αποτελούν τα δύο άκρα ενός κοινού φάσματος κλινικών παθήσεων που οι διαφορές μεταξύ τους εξαρτώνται από την

επίδραση που έχουν οι εκάστοτε μεταλλάξεις στο 'connexome' ως σύνολο.(31) Μέχρι σήμερα καμία κλινική ή πειραματική μελέτη δεν παρέχει πλήρη και επαρκή απόδειξη υπέρ μιας συγκεκριμένης θεωρίας όσον αφορά την παθοφυσιολογία του BrS που να αναιρεί τις προϋπάρχουσες. Το ευρύ φάσμα των ηλεκτροκαρδιογραφικών και κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου συνδυάζεται με ένα ευρύ φάσμα γενετικών και κυτταρικών διαταραχών του RVOT και των γειτονικών του δομών. Λόγω αυτής της παρατήρησης έχει τεθεί το ερώτημα στη βιβλιογραφία αν και κατά πόσο μπορεί να εξηγηθεί η παθογένεση του συνδρόμου από ένα και μόνο μηχανισμό ή το σύνδρομο είναι ουσιαστικά ένα σύνολο διαφορετικών παθήσεων με κοινό φαινότυπο; Ένα ερώτημα που θα απαντηθεί μελλοντικά.

Εικ. 10 Τρεις διαφορετικές θεωρίες του συνδρόμου Brugada



Δ. Θεωρία current-load mismatch («αναντιστοιχία μεταξύ ροής ρεύματος και μυοκαρδιακής μάζας που δύναται να διεγερθεί»)

Σε ασθενείς με BrS παρατηρούνται δομικές αλλοιώσεις στη δεξιά κοιλία και κυρίως στον RVOT, που μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένο current-load mismatch και αδυναμία εκπόλωσης (40,41,42). Σε πρόσφατη κλινική μελέτη (43) σε ασθενείς με BrS πραγματοποιήθηκε χαρτογράφηση ενεργοποίησης, όπου φάνηκε ότι τα κατακερματισμένα ηλεκτρογράμματα, η καθυστέρηση της αγωγής καθώς και η ανάσπαση του ST διαστήματος οφείλονται σε δομικές διαταραχές υποεπικαρδιακά στη δεξιά κοιλία και τον RVOT. Προτάθηκε λοιπόν ότι η αναντιστοιχία current-load σε περιοχές μετάβασης μεταξύ φυσιολογικού μυοκαρδίου και μυοκαρδίου με δομικές αλλοιώσεις οδηγεί σε διακοπή της εκπόλωσης (conduction block) παρέχοντας έτσι το κατάλληλο υπόστρωμα για δημιουργία κυκλωμάτων επανεισόδου και εμφάνιση κακόηθων κοιλιακών αρρυθμιών (KM, KT).

## 4. ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Το BrS είναι μια οικογενής νόσος και κληρονομείται συχνότερα με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα. Το 1998 αναγνωρίστηκε η πρώτη μετάλλαξη η οποία σχετιζόταν με το σύνδρομο και αφορούσε το γονίδιο SCN5A (44). Πλέον υπάρχουν περισσότερες από 1000 αναφορές στη βιβλιογραφία για περισσότερες από 500 μεταλλάξεις σε 19 διαφορετικά γονίδια (Πίνακας 4) που σχετίζονται με το BrS και υποστηρίζουν τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα κληρονομικότητας του νοσήματος. (45) Οι γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με το σύνδρομο οδηγούν είτε σε ελάττωση των εσώστροφων ρευμάτων νατρίου ή ασβεστίου είτε σε αύξηση των εξώστροφων ρευμάτων καλίου. Παρά τη συνεχιζόμενη εξέλιξη στην κατανόηση και εύρεση των γενετικών μηχανισμών που ευθύνονται για το BrS, μόνο στο 30-35% των κλινικά διεγνωσμένων ασθενών έχει ταυτοποιηθεί υπεύθυνη γενετική μετάλλαξη και στις περισσότερες των περιπτώσεων η μετάλλαξη αυτή αφορά το γονίδιο SCN5A. (4, 46)

Πίνακας 4: Γενετικό υπόστρωμα του συνδρόμου Brugada

	Χρωμόσωμα	Γονίδιο	Ιοντικός Δίαυλος	Συχνότητα
<b>BrS 1</b>	3p21	SCN5A, Nav1.5	↓ INa	11-28%
<b>BrS 2</b>	3p24	GPD1-L	↓ INa	σπάνια
<b>BrS 3</b>	12p13.3	CACNA1C,Cav1.2	↓ ICa	6.6%
<b>BrS 4</b>	10p12.33	CACNB2b,Cavβ2b	↓ ICa	4.8%
<b>BrS 5</b>	19q13.1	SCN1B, Navβ1	↓ INa	1.1%
<b>BrS 6</b>	11q13-14	KCNE3, MiRP2	↑ Ito	σπάνια
<b>BrS 7</b>	11q23.3	SCN3B, Navβ3	↓ INa	σπάνια
<b>BrS 8</b>	12p11.23	KCNJ8, Kir6.1	↑ IK-ATP	2%
<b>BrS 9</b>	7q21.11	CACNA2D1,Cava2δ	↓ ICa	1.8%
<b>BrS 10</b>	1p13.2	KCND3, Kv4.3	↑ Ito	σπάνια
<b>BrS 11</b>	17p13.1	RANGRF,MOG1	↓ INa	σπάνια
<b>BrS 12</b>	3p21.2-p14.3	SLMAP	↓ INa	σπάνια
<b>BrS 13</b>	12p12.1	ABCC9, SUR2A	↑ IK-ATP	σπάνια
<b>BrS 14</b>	11q23	SCN2B, Navβ2	↓ INa	σπάνια
<b>BrS 15</b>	12p11	PKP2, Plakophilin-2	↓ INa	σπάνια
<b>BrS 16</b>	3q28	FGF12, FHAF1	↓ INa	σπάνια
<b>BrS 17</b>	3p22.2	SCN10A,Nav1.8	↓ INa	16.7%
<b>BrS 18</b>	6q	HEY2 (transcriptionalfactor)	↓ INa	σπάνια
<b>BrS 19</b>	7p12.1	SEMA3A,Semaphorin	↑ Ito	σπάνια



#### 4.1 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΝΑΤΡΙΟΥ

- 1) SCN5A: Το πρώτο γονίδιο που συσχετίστηκε με το BrS (44), κωδικοποιεί την α-υποομάδα των διαύλων νατρίου (Nav1.5). Πλέον περισσότερες από 300 μεταλλάξεις έχουν αναγνωρισθεί στο συγκεκριμένο γονίδιο. Ασθενείς με διεγνωσμένο BrS φέρουν σε ποσοστό 11-28% σε διαφορετικές σειρές ασθενών μετάλλαξη σ' αυτό το γονίδιο και αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως σύνδρομο Brugada τύπου I. (46)
- 2) GPD1-L: που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη- προσαρμοστή της κυτταρικής μεμβράνης ομοιάζουσα στην 3-φωσφορική αφυδρογονάση της γλυκερόλης (Glycerol-3-Phosphate Dehydrogenase 1-Like, GPD1-L) η οποία είναι παρόμοια σε δομή και λειτουργία με την Nav1.5 (47) Μετάλλαξη στο ανωτέρω γονίδιο μειώνει την λειτουργία του εσώστροφου ρεύματος νατρίου.
- 3) SCN1B: κωδικοποιεί την β1 υποομάδα των καρδιακών διαύλων νατρίου (Navβ1). Οι μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο τροποποιούν τη λειτουργία των διαύλων Νατρίου (μειώνοντας τη λειτουργικότητα τους) καθώς επίσης αυξάνουν και τη λειτουργικότητα των διαύλων καλίου IKto (48,49)
- 4) SCN3B: κωδικοποιεί την β3 υποομάδα των καρδιακών διαύλων νατρίου (Navβ3) και οδηγεί σε μείωση της λειτουργικότητας των διαύλων νατρίου (50)
- 5) SCN2B: κωδικοποιεί την β2 υποομάδα των διαύλων νατρίου
- 6) SCN10A: Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN10A (δίαυλος Νατρίου Nav1.8) τροποποιούν την έκφραση του γονιδίου SCN5A και την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς οδηγώντας σε εμφάνιση BrS. (51)
- 7) HEY2: Ο μεταγραφικός παράγοντας HEY2 αναγνωρίστηκε επίσης ως συσχετισμένος με το BrS. (52)
- 8) PKP2: Η PKP-2 είναι γονίδιο κατεξοχήν υπεύθυνο για την εμφάνιση της ARVC/D, Διαταραχές του δεσμοσώματος φαίνεται ότι οδηγούν σε απώλεια της λειτουργικότητας των διαύλων νατρίου. (53,54)
- 9) RANGRF: κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MOG1 που τροποποιεί-διαμορφώνει τη λειτουργία του διαύλου Nav1.5
- 10) SLMAP: κωδικοποιεί την αντίστοιχη πρωτεΐνη, της οποίας δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως η λειτουργία.

#### 4.2 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΚΑΛΙΟΥ

- 1) KCNE3: Η πρώτη μετάλλαξη που περιγράφηκε για διαύλους καλίου. Κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MiRP2 που ρυθμίζει το Ito ρεύμα Καλίου και τροποποιεί και άλλα ιοντικά καρδιακά ρεύματα καλίου. (55)
- 2) KCNJ8: οδηγεί σε αύξηση της λειτουργικότητας του διαύλου καλίου IK-ATP ενώ αρχικά είχε συσχετιστεί και με το σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης. (56,57)
- 3) KCND3: μεταλλάξεις του γονιδίου KCND3, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Kir4.3, οδηγούν σε αύξηση της λειτουργικότητας του και συμμετέχουν στην παθογένεση και φαινοτυπική έκφραση του BrS. (58)

- 4) ABCC9: κωδικοποιεί την πρωτεΐνη SUR2A και οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργικότητας του διαύλου καλίου IK-ATP (59)
- 5) SCN1B: όπως αναφέρεται και προηγουμένως αυξάνουν τη λειτουργικότητα των διαύλων καλίου IKto (48,49)

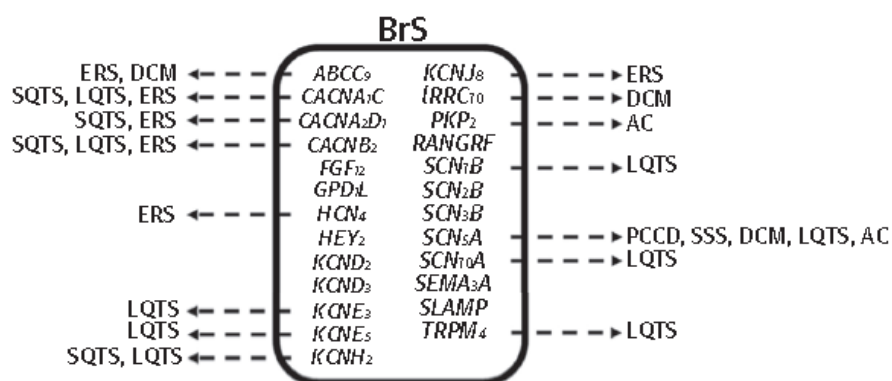
#### 4.3 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

- 1) CACNA1C: κωδικοποιεί την α-υποομάδα των L-διαύλων ασβεστίου (CaV1.2) (60)
- 2) CACNB2B: κωδικοποιεί την β-υποομάδα (Cavβ2) των L-διαύλων ασβεστίου (CaV1.2) (61)
- 3) CACNA2D1: κωδικοποιεί την α2δ υποομάδα των διαύλων ασβεστίου, ενώ έχει συσχετιστεί επίσης με σύνδρομο στενού QT, ιδιοπαθή κοιλιακή μαρμαρυγή και σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης (62)

Είναι σαφές ότι το BrS είναι ένα ετερογενές γενετικό νόσημα με ευρέως φάσματος και εξαιρετικά μεταβλητό γενετικό υπόστρωμα. Μια από τις κύριες προκλήσεις λοιπόν της σύγχρονης γενετικής είναι η ερμηνεία όλων των πιθανών συσχετιζόμενων γενετικών μεταλλάξεων και η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη καθώς η πλειονότητα των ανωτέρω γενετικών μεταλλάξεων παραμένουν πιθανής ή αμφίβολης κλινικής σημασίας και η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά. Οι γενετικές μεταλλάξεις που συσχετίζονται πρέπει να αναλυθούν περαιτέρω για να διευκρινιστεί το πραγματικό ποσοστό των ασθενών με BrS που οφείλονται σε κάθε γονίδιο και να αποσαφηνιστεί πλήρως η συσχέτιση γονότυπου και φαινότυπου. Χαρακτηριστικό επίσης των ανωτέρω γενετικών μεταλλάξεων είναι η ατελής διεισδυτικότητα και η μεταβλητή φαινοτυπική έκφραση ακόμα και σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Σημαντικό ρόλο στην μεταβλητή φαινοτυπική έκφραση φαίνεται να έχουν διάφοροι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί τροποποιητικοί παράγοντες που διαμορφώνουν την έκφραση των γονιδίων (4) Ως εκ τούτου δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός της ύπαρξης πολλών συνδρόμων αλληλοεπικάλυψης ακόμα και σε μέλη της ίδιας οικογένειας. (Εικ. 11)

Συμπερασματικά, παρά τις πρόσφατες εξελίξεις και τη συνεχή πρόοδο, τα αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης δεν επηρεάζουν επί του παρόντος την πρόγνωση ή τη θεραπεία των ασθενών, απλά τεκμηριώνουν την παρουσία μιας ή περισσότερων γενετικών μεταλλάξεων με βέβαιη ή πιθανή συσχέτιση με BrS. (1)

Εικ. 11 Γονίδια που συσχετίζονται ταυτόχρονα με σύνδρομο Brugada και άλλα νοσήματα



#### 4.4 ΤΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πρόσφατα έχουν περιγραφεί πολλοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν να τροποποιήσουν-διαμορφώσουν το φαινότυπο σε ασθενείς με ύπαρξη μεταλλάξεων συσχετιζόμενων με BrS (Πίνακας 3).

Πυρετός, χρήση κοκαΐνης, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, λήψη αντιαρρυθμικών κατηγορίας Ι μπορούν να πυροδοτήσουν την εμφάνιση τυπικών ηλεκτροκαρδιογραφικών μεταβολών του συνδρόμου καθώς και εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με BrS. (63,64) Όσον αφορά τους γενετικούς τροποποιητικούς παράγοντες που έχουν ταυτοποιηθεί, ο πολυμορφισμός p.H558R στο γονίδιο *SCN5A* φαίνεται να αποκαθιστά μερικώς τη λειτουργία του διαύλου νατρίου που έχει επηρεαστεί από άλλες συνυπάρχουσες μεταλλάξεις στο γονίδιο *SCN5A*, δρώντας έτσι προστατευτικά για τους ασθενείς και μειώνοντας την πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιολογικών συμβαμάτων.(65), ενώ η συνύπαρξη δύο περισσότερων μεταλλάξεων στον ίδιο ασθενή μπορεί να οδηγήσουν σε πιο επιθετική μορφή του συνδρόμου (66)

## 5. ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΛΛΗΛΟΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ

Είναι πιθανό να εμφανιστούν ασθενείς με διαφορετικό φαινότυπο ακόμα και στην ίδια οικογένεια ενώ έχουν τον ίδιο γονότυπο. Επίσης μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν δυο διαφορετικούς φαινότυπους ταυτόχρονα όπως πχ BrS με μακρό ή στενό QT. Αυτή η μεταβλητή φαινοτυπική έκφραση οδηγεί στην εμφάνιση διαφορετικών κλινικών συνδρόμων που αποκαλούνται σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης (Εικ. 11) και αποτελούν πολύ μεγάλη πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς όσον αφορά τη διάγνωση αλλά και τη θεραπεία.

### A) Σύνδρομο πρώιμης επαναπόλωσης (ERS)

Το ERS είναι συχνή ηλεκτροκαρδιογραφική παραλλαγή που χαρακτηρίζεται από ανάσπαση του σημείου J και του ST διαστήματος σε δύο ή περισσότερες απαγωγές. ERS και BrS έχουν κοινά κυτταρικά, ιοντικά και ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά αποτελώντας έτσι μέλη του κλινικού φάσματος του συνδρόμου του κύματος J ("J-wave syndromes"). Ωστόσο ο βαθμός αλληλοεπικάλυψης παραμένει ασαφής (2) Ασθενείς με ταυτόχρονη παρουσία ERS και BrS (6-12% των ασθενών με BrS) αναφέρονται στη βιβλιογραφία (67, Εικ. 12). Το ERS έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις στα γονίδια CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1, KCNJ8.

Εικ. 12: ERS και σύνδρομο Brugada στον ίδιο ασθενή



## B) Σύνδρομο Lev-Lenegre

Είναι επίσης γνωστό και ως προοδευτική νόσος του συστήματος αγωγής (progressive cardiac conduction disease, PCCD). Πρόκειται για μια κλινική οντότητα που χαρακτηρίζεται από διαταραχές του συστήματος αγωγής στο επίπεδο του κολποκοιλιακού κόμβου και οδηγεί σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Το σύνδρομο αποτελεί αιτία συγκοπής αλλά και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Η παρουσία του συνδρόμου σε ασθενείς με Brugada δεν είναι ασυνήθης καθώς και οι δυο κλινικές οντότητες οφείλονται σε διαταραχή του ιοντικού ρεύματος νατρίου. Το σύνδρομο αυτό έχει περιγραφεί σαν μια διαφορετική έκφραση του ίδιου γονότυπου. Η πρώτη μετάλλαξη που συσχετίζεται με το σύνδρομο Lev-Lenegre περιγράφηκε στο γονίδιο SCN5A 39, 40, αλλά και στη Β61 υπομονάδα του. (68) Ασθενείς λοιπόν με σύνδρομο Brugada μπορεί να εμφανίσουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο όχι μόνο λόγω κοιλιακής μαρμαρυγής ή ταχυκαρδίας αλλά και λόγω ασυστολίας ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

## Γ) Σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου (Sick Sinus Syndrome, SSS)

Το SSS χαρακτηρίζεται από εμμένουσα φλεβοκομβική βραδυκαρδία, φλεβοκομβικές παύσεις και σύνδρομο ταχυκαρδίας-βραδυκαρδίας σε συνδυασμό με δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου. Οι ασθενείς εμφανίζουν ποικίλουσα συμπτωματολογία, συνηθέστερα συγκοπή αλλά μπορεί να εμφανίσουν μέχρι και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η εμφάνιση συμπτωμάτων είναι διαλείπουσα και η πρόγνωση εξαρτάται από συνυπάρχουσες καρδιακά νοσήματα. Το 2003 υπάρχει η πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία για συσχέτιση μεταξύ μεταλλάξεων του SCN5A και συγγενούς SSS (69). Ενώ δύο χρόνια αργότερα αναγνωρίστηκε μετάλλαξη του SCN5A σε ασθενή με που έπασχε συγχρόνως από SSS και Brugada, κάνοντας εμφανές ότι οι δυο κλινικές οντότητες ανήκουν σε μια κοινή «οικογένεια» νοσημάτων που σχετίζονται με δυσλειτουργία των διαύλων νατρίου. (70) Η εμφάνιση SSS σε ασθενείς με Brugada έχει σημαντική προγνωστική αξία καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου ειδικά σε παιδιά.

## Δ) Κολπική Μαρμαρυγή

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή κολπική αρρυθμία (9-53% σε διαφορετικές σειρές ασθενών) σε ασθενείς με BrS (71). Αποτελεί πολύ συχνά την πρώτη εκδήλωση του νοσήματος, ενώ η συνύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής σχετίζεται με δυσμενέστερη πρόγνωση και συχνότερη εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών(71). Αναφορές στη βιβλιογραφία (72) αναφέρουν ύπαρξη μεταλλάξεων που σχετίζονται ταυτόχρονα με σύνδρομο Brugada αλλά και μονήρη κολπική (lone atrial fibrillation) κάνοντας λόγο για αλληλοεπικάλυψη του φαινότυπου.

### Ε) Σύνδρομο μακρού QT τύπου 3 (LQTS 3)

Αρρυθμιολογικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από παράταση του QT διαστήματος και εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών. Το LQTS 3 οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου SCN5A. Ο Βεζίννα και συν. Αναφέρουν σε άρθρο τους την εμφάνιση LQTS 3 ή BrS σε διαφορετικά μέλη της ίδιας οικογένειας που έφεραν την ίδια μετάλλαξη. (73)

## **6. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ**

Ο γενετικός έλεγχος συνίσταται για την υποστήριξη της κλινικής διάγνωσης, για την έγκαιρη ανίχνευση συγγενών ενός ασθενή με δυνητικό κίνδυνο και για ερευνητικούς σκοπούς. Ο ρόλος του γενετικού ελέγχου στη σταδιοποίηση κινδύνου των ασθενών δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως στη βιβλιογραφία. (29) Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (74) γενετικός έλεγχος συνίσταται σε συγγενείς ασθενούς που φέρει τυπική μετάλλαξη για BrS. (ένδειξη I). Γενετικός έλεγχος μπορεί επίσης να είναι χρήσιμος σε κάθε ασθενή στον οποίο ο καρδιολόγος του έχει θέσει την κλινική υποψία για πιθανό BrS με βάση την κλινική εικόνα, το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς και τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα (ένδειξη II).

## 7. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια ο επιπολασμός του νοσήματος λόγω της διαλείπουσας εμφάνισης των τυπικών ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων του συνδρόμου και της ύπαρξης αρκετών ασυμπτωματικών ασθενών που δεν έχουν διαγνωστεί. Νεότερες επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι ο επιπολασμός του νοσήματος ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 0,05% του γενικού πληθυσμού αλλά με μεγάλη μεταβλητότητα ανά γεωγραφικές περιοχές (75, 76). Σε χώρες της νοτιοανατολικής Ασίας παρατηρείται μεγαλύτερος επιπολασμός του νοσήματος. Σε επιδημιολογικές μελέτες στη Δανία και Κίνα φάνηκε αυτή η εμφανής διαφορά. Στη Δανία ο επιπολασμός ανέρχεται σε 0,001% ενώ στην Κίνα 3,3% (αλλά μόνο 0,08% εμφάνισε τύπου I ηλεκτροκαρδιογράφημα) (77,78). Γενικά θεωρείται ότι το BrS ευθύνεται για 4-12% του συνόλου των ΑΚΘ και περίπου 20% των ΑΚΘ σε άτομα χωρίς δομική καρδιακή νόσο ενώ είναι 8-10 φορές συχνότερο σε άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες (9) όπως επίσης προσβάλλονται συχνότερα νεαροί ενήλικες σε σχέση με παιδιά ή έφηβους. Η διαφορά ανάμεσα στα δυο φύλα πιθανόν είναι πολυπαραγοντική. Πειραματικά έχει αποδειχθεί ότι έκφραση του ιοντικού ρεύματος καλίου Ito είναι σημαντικά εντονότερη στο επικάρδιο των ανδρών έναντι των γυναικών, οδηγώντας έτσι σε εντονότερη οδοντωτή μορφολογία του επικαρδιακού δυναμικού ενέργειας στους άνδρες και συχνότερη εμφάνιση των τυπικών ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών του συνδρόμου. (79) Επίσης οι ορμόνες φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο καθώς οιστρογόνα και προγεστερόνη φαίνεται να επηρεάζουν τη λειτουργία των ιοντικών διαύλων καλίου (80,81), ενώ σε δυο άνδρες ασθενείς με BrS έχει παρατηρηθεί μετά από ορχεκτομή υποχώρηση των ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών (82). Στον ελληνικό πληθυσμό δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα για τον επιπολασμό του συνδρόμου. Σε μια καταγραφή από 11488 ενήλικες που πραγματοποιήθηκε από το 2003 έως το 2007 σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο η επίπτωση του συνδρόμου ήταν 0,22% (83).

## 8. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι ασθενείς με BrS μπορεί να είναι εντελώς ασυμπτωματικοί ή να εμφανίσουν αίσθημα παλμών, συγκοπή, σπασμούς, νυχτερινή εναγώνια αναπνοή λόγω πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής. Αν αυτές οι αρρυθμίες είναι εμμένουσες τότε οδηγούν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Περίπου τα δυο τρίτα των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση (84). Σπανιότερα (10%) η πρώτη εκδήλωση του νοσήματος είναι αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στα πλαίσια κολπικής μαρμαρυγής. (85) Συγκοπή και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος κυμαίνονται από 17% έως 42% σε διαφορετικές σειρές ασθενών (9). Ωστόσο πιθανότατα υπερεκτιμάται η συχνότητα εμφάνισης συμπτωμάτων καθώς οι περισσότεροι ασυμπτωματικοί ασθενείς δεν διαγιγνώσκονται ποτέ. Κακοήθη αρρυθμιολογικά συμβάματα εμφανίζονται συνηθέστερα κατά τη διάρκεια της ανάπαυσης ή του ύπνου υποδηλώνοντας έτσι συσχέτιση με βραδυκαρδία ή υψηλό τόνο του παρασυμπαθητικού. Με εμφάνιση συμπτωμάτων συχνά σχετίζεται η λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων, αιθανόλης και ο πυρετός (Πίνακας 3) (86). Συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται στους νεαρούς ενήλικες με μέση ηλικία εμφάνισης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου τα  $41 \pm 15$  έτη, ωστόσο η έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να παρατηρηθεί σπανιότερα στην παιδική ηλικία ή σε ηλικιωμένους ασθενείς (13).

### 8.1 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ

Η συχνότητα των αρρυθμιολογικών συμβαμάτων ποικίλλει σε διαφορετικές σειρές ασθενών ενώ παρουσιάζει σημαντικές διαφορές μεταξύ ασυμπτωματικών ασθενών και ασθενών με ιστορικό συμπτωμάτων (συγκοπή ή αποτραπέντα ΑΚΘ). Αναμφίβολα ασθενείς με ιστορικό αποτραπέντος ΑΚΘ παρουσιάζουν την υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής ενός αρρυθμιολογικού συμβάματος με ετήσιο κίνδυνο 8-13.5% (48% στη δεκαετία). (1,87-89) Επίσης ασθενείς με ιστορικό συγκοπής εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ετήσιος κίνδυνος 2%) (87,89) Ωστόσο σε ένα ποσοστό των ανωτέρω ασθενών πρόκειται για συγκοπή μη αρρυθμιολογικής αιτιολογίας και οι οποίοι εμφανίζουν χαμηλό ετήσιο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (0-0,3%) σε αντίθεση με τους ασθενείς με αρρυθμιολογικής αιτιολογίας συγκοπή (ετήσιος κίνδυνος 2,2%) (90,91). Σε μελέτη του Hernandez-Ojeda και συν. (92) το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε μη αρρυθμιολογικής αιτίας συγκοπή σε μέσο διάστημα παρακολούθησης  $9.3 \pm 5.1$  ετών ανερχόταν στο 12,5%. Είναι εμφανές ότι η διαφορική διάγνωση μεταξύ αρρυθμιολογικής και μη συγκοπής είναι εξαιρετικά σημαντική. Ο Kubala και συν. (93) απέδειξαν ότι η χρήση εμφυτεύσιμων καταγραφών του καρδιακού ρυθμού (ILR) μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε καλοήθη παρασυμπαθητικοτονία και αρρυθμιολογική συγκοπή.



Αντίθετα οι ασυμπτωματικοί ασθενείς έχουν χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων. Στη μελέτη FINGER (88) σε πληθυσμό 1029 ασθενών με διάστημα παρακολούθησης 31.9 (14 - 54.4) μηνών, ο ετήσιος κίνδυνος εμφάνισης συμβαμάτων ήταν 7,7% σε ασθενείς με ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, 1,9% σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής και μόλις 0,5% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Σε μελέτη του Sieira και συν (94) σε πληθυσμό 363 ασυμπτωματικών ασθενών μετά από περίοδο παρακολούθησης  $73.2 \pm 58.9$  μηνών, παρατηρήθηκαν 9 αρρυθμιολογικά συμβάματα που αντιστοιχεί σε ετήσιο κίνδυνο 0,5%. Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξε και η μελέτη PRELUDE (19) με ετήσιο κίνδυνο αρρυθμιολογικών συμβαμάτων 1% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυτόματο τύπου I ηλεκτροκαρδιογράφημα.

## 9. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ακριβής αναγνώριση και θεραπεία ατόμων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι η σημαντικότερη πρόκληση στην κλινική αντιμετώπιση των ασθενών με ΒrS. Πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 5) έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία, αλλά όλοι, εκτός από το ιστορικό συμπτωμάτων (συγκοπή και ΑΚΘ) και το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, είναι υπό αμφισβήτηση και δεν έχει τεκμηριωθεί απόλυτα η προγνωστική τους αξία. (84)

Πίνακας 5: Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada

Παράγων Κινδύνου	Ορισμός	Επίδραση στην πιθανότητα ΑΚΘ	Βιβλιογραφική Αναφορά
<b>ΚΥΡΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>			
<b>ΑΚΘ</b>	-	Αύξηση κινδύνου	1,78,79,81,82,83
<b>Συγκοπή</b>	Αρρυθμιολογικής αιτιολογίας	Αύξηση κινδύνου	1,79,81,82,84,85
<b>Αυτόματο τύπου I ΗΚΓ</b>	-	Αύξηση κινδύνου	19,79,82,86,87
<b>ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>			
<b>Φύλο</b>	Θήλυ	Μείωση κινδύνου	31,78,88,89
<b>Ηλικία</b>	>60 έτη	Μείωση κινδύνου	91
<b>Οικογενειακό ιστορικό</b>	ΑΚΘ σε συγγενή πρώτου βαθμού	Αύξηση κινδύνου	19,82,92,93
<b>Γενετικός έλεγχος</b>	Μετάλλαξη στο γονίδιο SCN5A	Αύξηση κινδύνου (αμφιλεγόμενα δεδομένα)	19,79,82, 86, 94
<b>ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>			
<b>Κολπική μαρμαρυγή</b>	-	Αύξηση κινδύνου	31,65,79,82
<b>fQRS</b>	Πολλαπλές εγκοπές του QRS στις V1-V3	Αύξηση κινδύνου	19,79,95,96
<b>Διάρκεια QRS</b>	>120msec	Αύξηση κινδύνου	97,98,99
<b>S κύμα στην απαγωγή I</b>	διάρκεια $\geq 40$ msec και εύρος $\geq 0.1$ mV	Αύξηση κινδύνου	100
<b>Κύμα ε</b>	Χαμηλού δυναμικού επάρματα στο τέλος του QRS στις V1-V3	Αύξηση κινδύνου	101
<b>Σημείο στην aVR</b>	$R \geq 0.3$ mV ή $R/q \geq 0.75$ στην aVR	Αύξηση κινδύνου	102

<b>LPs</b>	fil.QRS>114 msec, RMS40 <20 $\mu$ V και LAS40>38 msec	Αύξηση κινδύνου	103,104
<b>PR</b>	>200msec	Αύξηση κινδύνου	105,106
<b>ER</b>	Ανάσπαση του σημείου J $\geq$ 0.1mV σε δυο διαδοχικές απαγωγές	Αύξηση κινδύνου	61,79,92,106,109
<b>QTc</b>	> 440msec	Αύξηση κινδύνου	106,110
<b>Tpeak-Tend</b>	> 100msec	Αύξηση κινδύνου	111,114
<b>Αύξηση ανάσπασης ST στη φάση ανάκαμψης</b>	$\geq$ 0.05 mV στις V1- V3	Αύξηση κινδύνου	115
<b>ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>			
<b>ΠΚΔ</b>	Πρόκληση εμμένουσας ΚΤ ή ΚΜ	Αύξηση κινδύνου (αντικρουόμενα δεδομένα)	19,82,116,117,118,119
<b>VERP</b>	<200msec	Αύξηση κινδύνου	19
<b>Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση</b>	Περιοχές με παθολογικό ηλεκτρόγραμμα και χαμηλό δυναμικό	Αύξηση κινδύνου	32,33,122

ΑΚΘ: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, fQRS: κατακερματισμένο QRS, LPs: όψιμα δυναμικά, fil. QRS (filtered QRS): η διάρκεια του φιλτραρισμένου QRS, RMS40 (root mean square): η τετραγωνική ρίζα δυναμικού στα τελευταία 40 msec του QRS, LAS40 (low amplitude signals): η διάρκεια των χαμηλού πλάτους (<40 $\mu$ V) σημάτων στο τελικό τμήμα του QRS, ER: πρώιμη επαναπόλωση, Tpeak-Tend: διάρκεια από την κορυφή του κύματος T μέχρι το τέλος του, ΠΚΔ: προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση, ΚΤ: κοιλιακή ταχυκαρδία, ΚΜ: κοιλιακή μαρμαρυγή, VERP: Δραστική ανερέθιστη περίοδος της κοιλίας

## 9.1 ΚΥΡΙΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Α. Συμπτώματα: Όπως προαναφέρεται το ιστορικό αποτραπέντος ΑΚΘ αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη μελλοντικών συμβαμάτων (87-89) γι' αυτό άλλωστε αποτελεί απόλυτη ένδειξη (Class I) η εμφύτευση απινιδωτή σε αυτή την ομάδα ασθενών. (1) Επίσης οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται μετά από ένα επεισόδιο συγκοπής εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο (~2% ετησίως, τετραπλάσιο συγκριτικά με τους ασυμπτωματικούς) μελλοντικών συμβαμάτων. (85,87,90,91) Ωστόσο καλοήθης παρασυμπαθητικού τύπου συγκοπή είναι επίσης συχνή στους ασθενείς με σύνδρομο Brugada (88,90) και η προγνωστική αξία για μελλοντικά συμβάματα σε περιπτώσεις καλοήθους παρασυμπαθητικοτονίας είναι αρκετά ασθενής (ετήσιος κίνδυνος 0-0,3%). Η διαφορική διάγνωση ανάμεσα στα δυο είδη συγκοπτικών επεισοδίων δεν είναι

πάντα εύκολη. Πλήρες κλινικό ιστορικό, πιθανοί εκλυτικοί παράγοντες (πχ θέα αίματος, πόνος κλπ) και πρόδρομη συμπτωματολογία (πχ αίσθημα παλμών, ναυτία κλπ) μπορούν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες στη διερεύνηση της συγκοπής καθώς και η εμφύτευση ILR (93). Δεδομένου της συχνής (έως και 12,5% των ασθενών) εμφάνιση συγκοπής μη αρρυθμιολογικής αιτιολογίας (92) και του σχετικά υψηλού ποσοστού (έως και 15,9% των ασθενών) (131) μακροχρόνιων επιπλοκών της εμφύτευσης ενός απινιδιστή συνίσταται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες με ένδειξη IIa η εμφύτευση απινιδιστή σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής και αυτόματο τύπου I ΗΚΓ. (1)

#### B. Αυτόματο τύπου I ηλεκτροκαρδιογράφημα:

Η παρουσία αυτόματου τύπου I ΗΚΓ σχετίζεται άμεσα με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μελλοντικών συμβαμάτων (19,85,88,94,95) με ετήσιο κίνδυνο που κυμαίνεται μεταξύ 0,81% σε ασυμπτωματικούς ασθενείς έως 2,3% σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής (88). Λόγω της δυναμικής φύσης και της έντονης μεταβλητότητας των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων είναι σημαντική η συχνή παρακολούθηση ασθενών με φαρμακευτικά επαγόμενο ΗΚΓ με στόχο την αναγνώριση τυχόν αυτόματης εμφάνισης τύπου I ΗΚΓ καθώς μεταβάλλεται σημαντικά η σταδιοποίηση κινδύνου και πιθανόν και η θεραπευτική αγωγή.

### 9.2 ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

A. Φύλο: Σε αντίθεση με τους άνδρες, φαίνεται ότι οι γυναίκες ασθενείς με Brugada εμφανίζουν λιγότερο συχνά αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, συχνότερα είναι ασυμπτωματικές και γενικά παρουσιάζουν ευνοϊκότερη πρόγνωση με λιγότερα αρρυθμιολογικά συμβάματα (31,84). Η παράταση του PR διαστήματος, το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου πιθανόν να είναι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες από το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ στο γυναικείο πληθυσμό. (96,97)

B. Ηλικία: Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι ασυνήθης σε παιδιά. Ωστόσο, ο κίνδυνος μπορεί να είναι σημαντικός σε παιδιά με ιστορικό συγκοπής και αυτόματο τύπου I ΗΚΓ. (98) Παιδιατρικοί ασθενείς με φαρμακευτικά επαγόμενο ΗΚΓ έχουν καλύτερη πρόγνωση, αλλά η φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης στα παιδιά είναι αμφισβητούμενη λόγω των συχνών επιπλοκών και του υψηλού ποσοστού ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Όσον αφορά τους ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα. Ωστόσο είναι σαφές ότι ο κίνδυνος αρρυθμιολογικών συμβαμάτων μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς άνω των 60 ετών. (99)

Γ. Οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου: Η προγνωστική του αξία παραμένει αμφιλεγόμενη. Ο Katakurα και συν. (100) αναφέρουν σε πληθυσμό 330 ασθενών ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε ηλικία πριν τα 45 έτη σε πρώτου βαθμού συγγενή αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη κακής πρόγνωσης. Επίσης ο Delise

και συν. (101) αναφέρουν ότι οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ σε ηλικία πριν τα 40 έτη έχει προγνωστική αξία μόνο σε συνδυασμό με άλλους προγνωστικούς δείκτες. Τα ανωτέρω ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (19, 88)

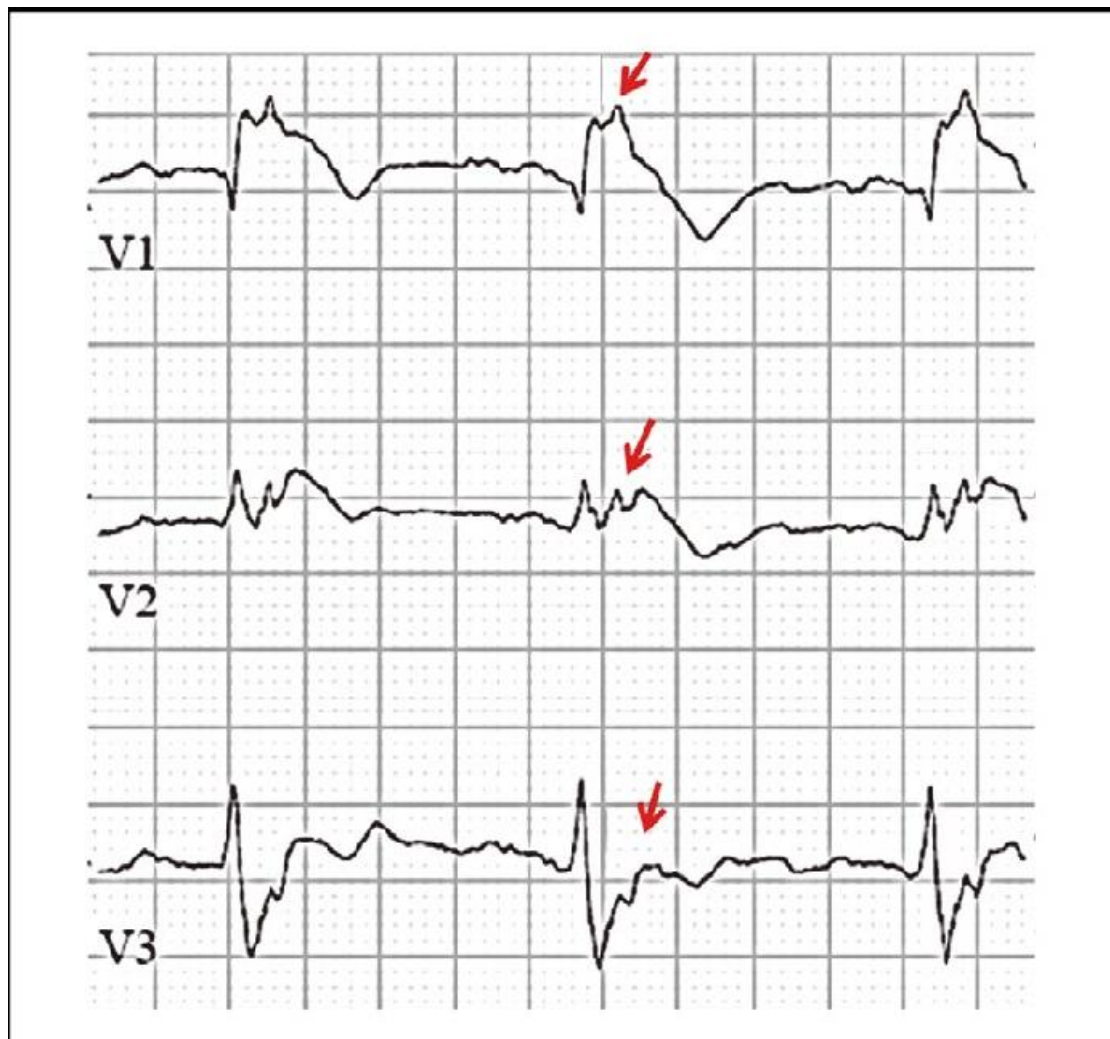
Δ. Θετικός γονότυπος: Ανεύρεση μεταλλάξεων στο γονίδιο SCN5A δεν συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών συμβαμάτων σε πολλές μελέτες (19,85,88, 94), όπου προτείνεται ότι η γενετική ανάλυση είναι μια χρήσιμη διαγνωστική παράμετρος αλλά δε συνεισφέρει στη σταδιοποίηση κινδύνου των ασθενών. Αντίθετα πρόσφατη μεταανάλυση (102) καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο SCN5A εμφανίζουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο μείζονων αρρυθμιολογικών συμβαμάτων έναντι των ασθενών που δε φέρουν μετάλλαξη. Βέβαια παραμένει αμφιλογένη η προγνωστική αξία του γενετικού ελέγχου και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση. Λόγω λοιπόν της ύπαρξης αντικρουόμενων δεδομένων, τα αποτελέσματα της γενετικής ανάλυσης δεν επηρεάζουν επί του παρόντος την πρόγνωση ή τη θεραπεία των ασθενών.

### 9.3 ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Α. Κολπική μαρμαρυγή: Είναι πολύ συχνή (9-53% σε διαφορετικές σειρές ασθενών) σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada (71) και συχνά (έως και 10% των ασθενών) αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου, ειδικά σε νεαρούς ενήλικες. Η συννοσηρότητα κολπικής μαρμαρυγής και συνδρόμου Brugada συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών, πιο θορυβώδη κλινική εικόνα των ασθενών και δυσμενέστερη έκβαση. Η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής θεωρείται δείκτης σοβαρότερης φαινοτυπικής έκφρασης του νοσήματος και συνολικά δυσμενέστερης πρόγνωσης και όχι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (31,71).

Β. Κατακερματισμένο QRS (fQRS): ορίζεται η παρουσία πολλαπλών εγκοπών στο QRS στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές V1-V3 και θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης μελλοντικών συμβαμάτων (Εικ. 13). Morita και συν. (103) παρατήρησαν ότι το fQRS εμφανίζεται πολύ συχνότερα σε ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής (85%) και συγκοπής (50%) συγκριτικά με ασυμπτωματικούς ασθενείς (34%). Η μελέτη PRELUDE (19) καθώς και Asmundis και συν. (85) επιβεβαίωσαν ότι ο κατακερματισμός του QRS αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη. Σε πρόσφατη μεταανάλυση (106) φάνηκε ότι η παρουσία fQRS σχετίζεται με σχεδόν τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικών αρρυθμιολογικών συμβαμάτων. Ο ορισμός του κατακερματισμένου QRS διέφερε μεταξύ των μελετών περιορίζοντας έτσι την εφαρμογή του στη σταδιοποίηση κινδύνου των ασθενών και είναι ο κύριος λόγος απουσίας του από τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Εικ. 13: Κατεκερματισμένο QRS (fQRS)



Γ. Διάρκεια QRS: Το διευρυσμένο QRS στις απαγωγές II, V2 και V6 έχει συσχετιστεί με αυξημένο αρρυθμιολογικό κίνδυνο (105,106). Ohkubo και συν. (107) αναφέρουν ότι διάρκεια QRS > 120msec στην απαγωγή V2 προβλέπει εμφάνιση συγκοπής ή/και κοιλιακής ταχυαρρυθμίας σε ασθενείς με BrS.

Δ. S κύμα στην απαγωγή I: Σε πρόσφατη δημοσίευση ο Calo και συν. (108) αναφέρουν ότι η παρουσία μεγάλου σε διάρκεια ( $\geq 40$  ms) και εύρος ( $\geq 0.1$  mV) κύματος S στην απαγωγή I έχει προγνωστική αξία. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι το ευρύ κύμα S στην απαγωγή I σχετίζεται με καθυστέρηση της αγωγής στον RVOT.

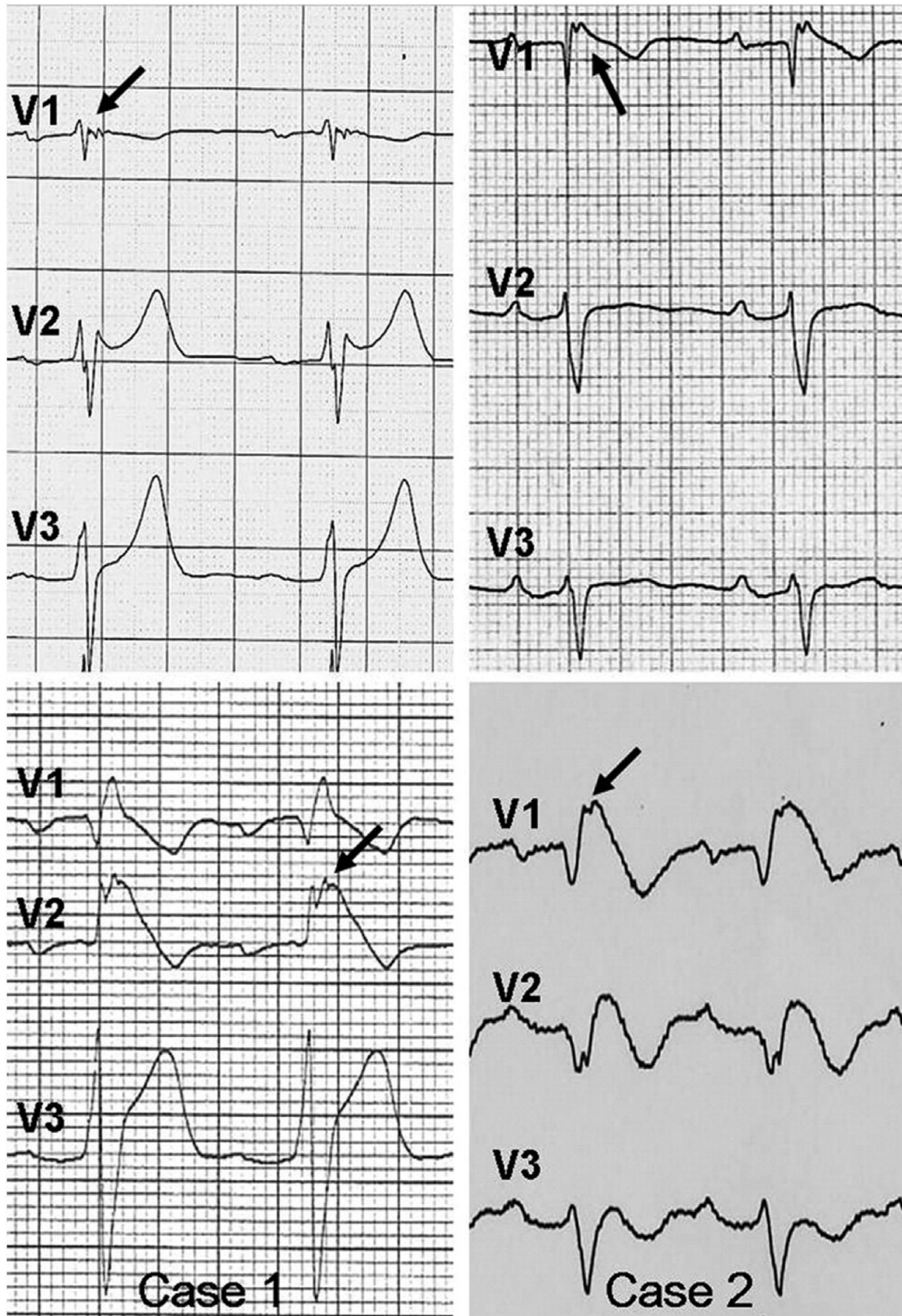
Ε. Κύμα ε: Χαμηλού δυναμικού επάρματα στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές που προσομοιάζουν με το κύμα ε (epsilon-like waves) (Εικ. 14) που παρατηρείται στην ARVC/D, έχουν αναφερθεί σαν ένα επιπλέον ηλεκτροκαρδιογραφικό εύρημα που πιθανόν να αντικατοπτρίζει τη βραδεία αγωγή στη δεξιά κοιλία. Σε μελέτη με 47 ασθενείς με BrS (109) παρατηρήθηκε το κύμα ε στο 12,7% των ασθενών με αυτόματο ή φαρμακευτικά επαγόμενο τύπου I ΗΚΓ, ενώ διεύρυνση του QRS >110msec στις απαγωγές V1-V3, ο δείκτης διάρκειας του QRS  $(V1+V2+V3)/(V4+V5+V6) \geq 1.2$  και παράταση του ανιόντος σκέλους του κύματος S >55msec στις απαγωγές V1-V3 παρατηρήθηκαν στο 48,8%, 29,8% και 40,4% των ασθενών αντίστοιχα. Η προγνωστική αξία όμως των ανωτέρω δεικτών δεν έχει επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες μελέτες.

ΣΤ. Σημείο στην aVR (aVR sign): Babai και συν (110) αναφέρουν ότι κύμα  $R \geq 0.3mV$  ή  $R/q \geq 0.75$  στην απαγωγή aVR, πιθανόν αντικατοπτρίζουν καθυστέρηση της αγωγής στη δεξιά κοιλία και κατά συνέπεια αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών συμβαμάτων.

Ζ. Όψιμα δυναμικά (LPs): Η παρουσία όψιμων δυναμικών στο ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού (SAECG) σχετίζεται με αύξημένο αρρυθμιολογικό κίνδυνο. Husag και συν. (111) αναφέρουν συχνότερη εμφάνιση θετικών όψιμων δυναμικών σε συμπτωματικούς ασθενείς (91,7%) συγκριτικά με ασυμπτωματικούς (36,8%) και περισσότερα αρρυθμιολογικά συμβάματα σε ασθενείς με θετικά όψιμα δυναμικά (72,4%) έναντι ασθενών με αρνητικά (14,3%) σε μια μέση περίοδο παρακολούθησης 33,8 μηνών. Επίσης σε προοπτική μελέτη 124 ασθενών στην Ιαπωνία (112) βρέθηκε ότι τα θετικά όψιμα δυναμικά έχουν 92% ευαισθησία αλλά μόνο 46% ειδικότητα έχοντας σαν τελικό καταληκτικό σημείο της μελέτης τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή τις κοιλιακές ταχυαρρυθμίες.

Η. Διάρκεια PR διαστήματος: Παράταση του PR (>200msec) διαστήματος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΑΚΘ και πρόσφορες εκφορτίσεις απινιδιστών (113,114)

Εικ. 14: Κύμα ε σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada





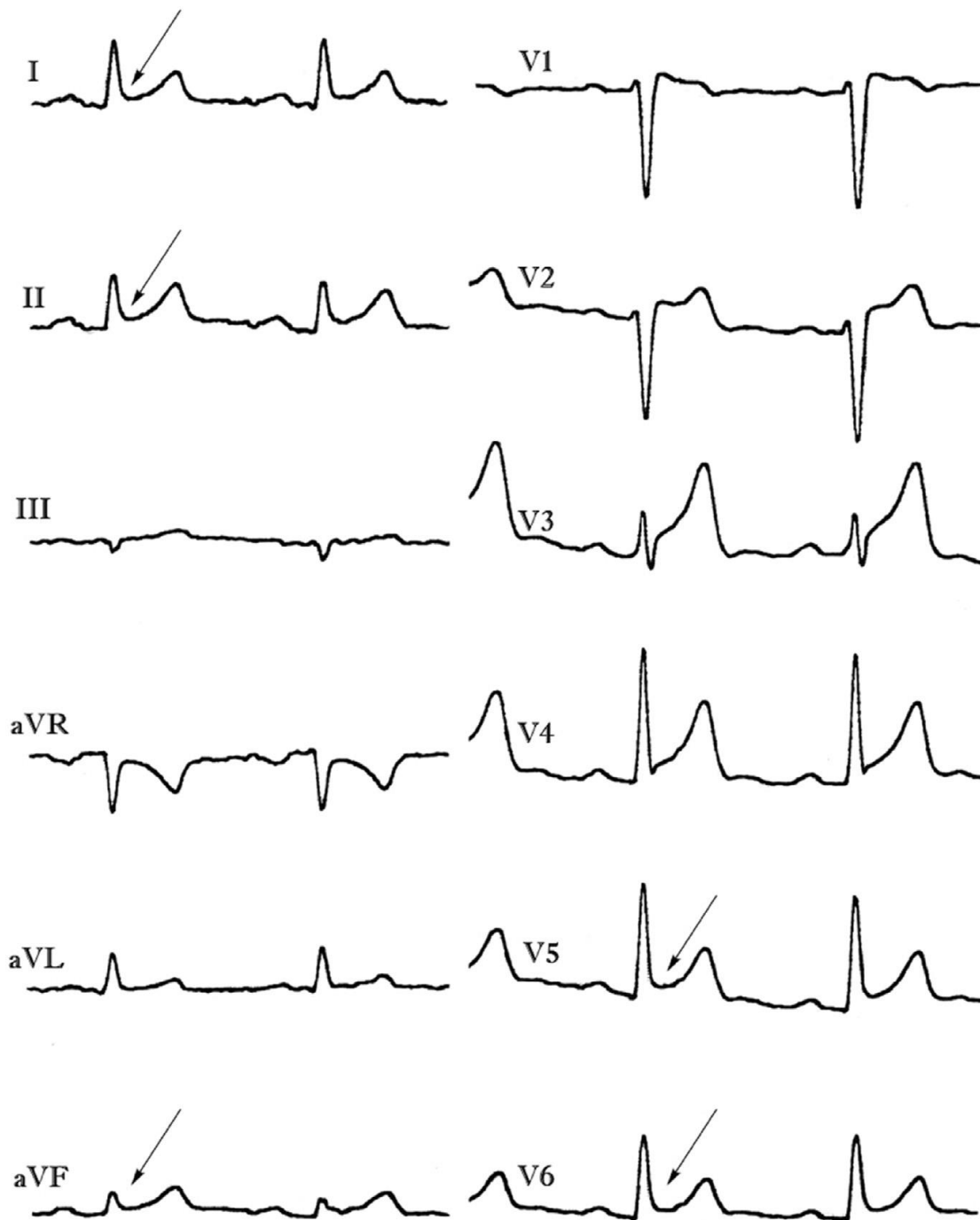
Θ. Πρώιμη επαναπόλωση (ER): Η παρουσία πρώιμης επαναπόλωσης και ειδικά στις κατώτερες και πλάγιες απαγωγές (Εικ. 15) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων (67,114). BrS και ER εμφανίζουν αρκετές κλινικές και παθοφυσιολογικές ομοιότητες (59,115). ER στις κατώτερες ή/και στις πλάγιες απαγωγές είναι συχνό εύρημα (6-12%) σε ασθενείς με BrS (85,100,114,116,117) και αρκετές από αυτές έχουν συσχετίσει την παρουσία ER με δυσμενέστερη πρόγνωση. Σε πρόσφατη μεταανάλυση (67) φάνηκε ότι η παρουσία ER σχετίζεται με σχεδόν τριπλάσιο (odds ratio [OR]: 3.29) κίνδυνο αρρυθμιολογικών συμβαμάτων ενώ όταν η πρώιμη αναπόλωση εμφανίζεται ταυτόχρονα στις κατώτερες αλλά και στις πλάγιες απαγωγές ο κίνδυνος σχεδόν πενταπλασιάζεται (odds ratio [OR]: 4.87)

Ι. Διάρκεια QTc διαστήματος: Παράταση του QTc διαστήματος (>440msec) που αντικατοπτρίζει καθυστέρηση της επαναπόλωσης έχει συσχετιστεί σε κάποιες μελέτες με αυξημένο κίνδυνο. (114,118)

ΙΑ. Διάρκεια Tpeak-Tend: Παράταση του διαστήματος από την κορυφή του κύματος T μέχρι το τέλος του αντικατοπτρίζει τη διατοιχωματική διασπορά της επαναπόλωσης στο κοιλιακό μυοκάρδιο που θεωρείται ένας από τους μηχανισμούς αρρυθμογένεσης στο BrS (28,29). Έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία και άλλοι παρόμοιοι δείκτες διασποράς της επαναπόλωσης όπως ο δείκτης Tpeak-Tend/QT και η διασπορά του Tpeak-Tend στις προκάρδιες απαγωγές (119), οι οποίοι επίσης παρατηρούνται σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα αρρυθμιολογικά συμβάματα. Maury και οι συν. (120) έδειξαν ότι η διάρκεια και η διασπορά του διαστήματος Tpeak-Tend ήταν σημαντικά αυξημένα σε ασθενείς με ιστορικό αποτραπέντος ΑΚΘ ή πρόσφορης εκφόρτισης του απινιδιστή. Ωστόσο μεγάλη αναδρομική μελέτη δεν επιβεβαίωσε αυτό το αποτέλεσμα (120). Αντιθέτως πρόσφατη μεταανάλυση συμπεραίνει ότι η παράταση του Tpeak-Tend συνοδεύεται από 5,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής μαρμαρυγής ή/και αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με BrS (122).

ΙΒ. Αύξηση της ανάσπασης του ST στη φάση ανάκαμψης: Makimoto και συν. (123) αναφέρουν πως η αύξηση της ανάσπασης του ST διαστήματος στη φάση ανάκαμψης μετά από δοκιμασία κοπώσεως μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με BrS και είναι δείκτης κακής πρόγνωσης ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό συγκοπής ή ασυμπτωματικούς.

Εικ. 15 : Πρώιμη αναπόλωση στις κατώτερες και πλάγιες απαγωγές σε ασθενή με σύνδρομο Brugada



### 9.3 ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

A. Προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση: Η προγνωστική αξία της της προγραμματισμένης κοιλιακής διέγερσης (ΠΚΔ) παραμένει ένα θέμα αντιπαράθεσης στη βιβλιογραφία. Τα αρχικά δεδομένα πριν 15 έτη υποστήριζαν την χρησιμότητα της για την αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου (124). Από τότε δημοσιεύτηκαν αρκετές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Το 2010, στη μελέτη FINGER (88), η οποία συμπεριέλαβε 1029 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης 32 μήνες, αναφέρεται ότι η πρόκληση κοιλιακής ταχυαρρυθμίας κατά την ΠΚΔ δεν έχει προγνωστική αξία για μελλοντικά συμβάματα. Επίσης η μελέτη PRELUDE (19), σε πληθυσμό 308 ασθενών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 34 μήνες, κατέληγε στο ίδιο συμπέρασμα καθώς και ο Eckardt και συν. (125). Αντιθέτως δεδομένα από την ομάδα του P. Brugada (126) σε πληθυσμό 403 ασθενών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 74 μήνες, αναδεικνύουν τη σημαντική προγνωστική αξία της μεθόδου καθώς ασθενείς με θετική ΠΚΔ είχαν σχεδόν οκταπλάσιο κίνδυνο (HR 8.3) εμφάνισης συμβαμάτων. Σημαντικό επίσης στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν η υψηλή αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου (97.7% στο σύνολο των ασθενών και 98.3% στους ασυμπτωματικούς ασθενείς). Η προγνωστική αξία της μεθόδου στη διαστρωμάτωση κινδύνου ασυμπτωματικών ασθενών επιβεβαιώθηκε και από μια μεταανάλυση (127) δώδεκα μελετών, όπου μεταξύ 1104 ασυμπτωματικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ, 3,3% των ασθενών παρουσίασε αρρυθμιολογικό σύμβαμα κατά το διάστημα παρακολούθησης. Ασθενείς με θετική δοκιμασία είχαν 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τους ασθενείς με αρνητική δοκιμασία. Επομένως παρά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των διάφορων μελετών, η θετική ΠΚΔ μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανεύρεση ασθενών υψηλού κινδύνου και επίσης η αρνητική δοκιμασία εμφανίζει υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για μελλοντικά συμβάματα. Η ασυμφωνία των μελετών όσο αφορά την ΠΚΔ πιθανόν να οφείλεται στο διαφορετικό πρωτόκολλο που εφαρμόζεται σε κάθε μελέτη. Πιο επιθετικά πρωτόκολλα πιθανόν οδηγούν σε μείωση της ειδικότητας της εξέτασης. Επίσης σημαντικό ρόλο έχει και ο αριθμός των έκτακτων κοιλιακών ερεθισμάτων που χορηγήθηκαν κατά τη δοκιμασία και οδήγησαν σε πρόκληση κοιλιακής μαρμαρυγής. Η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία της πρόκλησης ΚΜ κατά την ΠΚΔ με δύο έκτακτα κοιλιακά ερεθίσματα (36% και 87% αντίστοιχα) είναι πολύ καλύτερη συγκριτικά με την πρόκληση ΚΜ με τρία έκτακτα κοιλιακά ερεθίσματα (23% και 81% αντίστοιχα). (87) Λόγω λοιπόν των αντικρουόμενων αυτών αποτελεσμάτων, η εμφύτευση απινιδιστή σε ασθενείς με θετική ΠΚΔ σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες (1) αποτελεί ένδειξη IIb.

B. Δραστική ανερέθιστη περίοδος της κοιλίας (VERP): Η μελέτη PRELUDE (19) αναφέρει ότι ασθενείς με VREP <200msec διατρέχουν σχεδόν τετραπλάσιο (HR 3.91) εμφάνισης αρρυθμιολογικού συμβάματος.

Γ. Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση: Όπως αναφέρεται στη σελ. 17, μέσω της ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης ανιχνεύονται περιοχές με παθολογικό ηλεκτρόγραμμα και χαμηλό δυναμικό, οι οποίες αποτελούν το κατάλληλο υπόστρωμα για την γένεση κακοήθων αρρυθμιών (32-34). Σε μελέτη με 17 ασυμπτωματικούς ασθενείς με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, οι ηλεκτροανατομικές διαταραχές προέβλεπαν την πρόκληση ΚΜ κατά την ΠΚΔ και πιθανόν μελλοντικά η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση και διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών (128)

## 10. ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΔΙΑΣΤΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με BrS παραμένει προβληματική παρά τη πληθώρα προγνωστικών δεικτών. Εκτός από το ιστορικό συμπτωμάτων (συγκοπή, ΑΚΘ) και το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, υπάρχει διχογνωμία στη βιβλιογραφία για την χρησιμότητα και την προγνωστική αξία όλων των υπόλοιπων δεικτών. Μεμονωμένα για τον κάθε δείκτη υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα σε διαφορετικές σειρές ασθενών. Γι' αυτό το λόγο τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες από διαφορετικές ομάδες ερευνητών να συνδυαστούν προγνωστικοί δείκτες με σκοπό την ανεύρεση πολυπαραγοντικών μοντέλων διαστρωμάτωσης. Η πρώτη μελέτη που κατέληξε σε ένα τέτοιο μοντέλο ήταν του Delise και συν. (101). Σε πληθυσμό 320 ασθενών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 40 μηνών αναφέρουν ότι οι ασθενείς με υψηλότερο αρρυθμιολογικό κίνδυνο είναι οι ασθενείς με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ και τουλάχιστον δυο επιπλέον από τους εξής παράγοντες κινδύνου: ιστορικό συγκοπής, θετικό οικογενιακό ιστορικό ΑΚΘ και θετική ΠΚΔ. Οι υπόλοιποι ασθενείς εμφάνιζαν χαμηλό κίνδυνο. Το 2015 ο Okamura και συν. (129) έδειξαν ότι η συγκοπή, το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ και η θετική ΠΚΔ είναι οι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου και οι ασθενείς με δύο ή τρεις από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου έχουν χειρότερη πρόγνωση και συχνότερα συμβάματα έναντι ασθενών με ένα ή χωρίς παράγοντες κινδύνου. Ενώ το 2016 ο Siera και συν. (130) σε πληθυσμό 400 ασθενών με μέση διάρκεια παρακολούθησης 80,7 μηνών καταλήγουν σε ένα σύνολο έξι παραγόντων κινδύνου (ιστορικό αποτραπέντος ΑΚΘ, συγκοπή, αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, θετική ΠΚΔ, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και οικογενιακό ιστορικό ΑΚΘ σε πρώτου βαθμού συγγενή σε ηλικία  $\leq 35$  έτη). Ασθενείς με περισσότερους των δύο παραγόντων κινδύνου εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης συμβαμάτων έναντι των υπολοίπων.

## 11.ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 11.1 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Το πρώτο βήμα της θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών αποτελεί η συμβουλευτική και αλλαγή του τρόπου ζωής με στόχο την αποφυγή εμφάνισης αρρυθμιών (1,9). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν λεπτομερώς σχετικά με τους πολλούς και διαφορετικούς τροποποιητικούς παράγοντες του νοσήματος οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση αρρυθμιών. Ο πυρετός πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα και επιθετικά με αντιπυρετικά. Η συστηματική λήψη αιθανόλης πρέπει να αποφεύγεται. Η αθλητική δραστηριότητα πρέπει να διακόπτεται προοδευτικά και όχι απότομα. Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμογένεσης και ειδικά αναστολείς διαύλων νατρίου πρέπει να αποφεύγονται. Προληπτικός έλεγχος των συγγενών πρώτου βαθμού πρέπει να πραγματοποιείται με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση ασθενών (84).

### 11.2 ΕΜΦΥΤΕΥΣΗ ΑΠΙΝΙΔΙΣΤΗ

Η μόνη έως σήμερα αποδεδειγμένα αποτελεσματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των κακοήθων αρρυθμιών και την πρόληψη του ΑΚΘ είναι η εμφύτευση απινιδιστή(1). Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (1) απόλυτη ένδειξη (Class I) για την εμφύτευση απινιδιστή αποτελεί το ιστορικό αποτραπέντος ΑΚΘ και η καταγεγραμμένη αυτόματη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Επίσης η εμφύτευση απινιδιστή πρέπει να εξετάζεται (ένδειξη Class IIa) σε ασθενείς με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ και ιστορικό συγκοπής. Ενώ στους ασθενείς με θετική ΠΚΔ η σύσταση για εμφύτευση απινιδιστή είναι πιο αδύναμη (Class IIb). Ωστόσο με βάση πρόσφατα δεδομένα ασθενών με μεγάλο διάστημα παρακολούθησης (126,131) αλλά και δύο μετααναλύσεις μελετών (127,132), ασυμπτωματικοί ασθενείς με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ και θετική ΠΚΔ πιθανόν να είναι υψηλού κινδύνου. Αντιθέτως είναι σαφές ότι ασυμπτωματικοί ασθενείς με φαρμακευτικά επαγόμενο ηλεκτροκαρδιογράφημα διατρέχουν πολύ χαμηλό κίνδυνο αρρυθμιολογικών συμβαμάτων και δεν συνίσταται η εμφύτευση απινιδιστή σε αυτή την ομάδα ασθενών. Ανάμεσα λοιπόν στις παραπάνω κατηγορίες ασθενών υπάρχει ένα μεγάλος αριθμός ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου στους οποίους η απόφαση εμφύτευσης απινιδιστή πρέπει να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται σταθμίζοντας τον πιθανό ατομικό κίνδυνο για μελλοντικά αρρυθμιολογικά συμβάματα έναντι του κινδύνου επιπλοκών (133) καθώς η εμφύτευση απινιδιστών δε στερείται μακροχρόνιων επιπλοκών οι οποίες αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών. Σε πρόσφατη μελέτη (131) σημαντικό ποσοστό νέων ασθενών με BrS παρουσίασε επιπλοκές σχετιζόμενες με τα ηλεκτρόδια του απινιδιστή (15,9%) ή απρόσφορη εκφόρτιση (18,7%). Ο υποδόριος απινιδωτής αποτελεί μια νέα θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς που έχουν ένδειξη για εμφύτευση απινιδωτή και δε χρήζουν βηματοδότησης ή αντιταχυκαρδικής βηματοδότησης και ειδικά νεαρής ηλικίας. Ο υποδόριος απινιδωτής συσχετίζεται με μειωμένη συχνότητα

μείζονων επιπλοκών (πχ πνευμοθώρακας, λοιμώξεις ή δυσλειτουργία ηλεκτροδίων). Βέβαια οι ασθενείς με BrS παρουσιάζουν συχνότερα μη καταλληλότητα (screening failure) για εμφύτευση υποδόριου απινιδωτή συγκριτικά με ασθενείς που πάσχουν από άλλες διαυλοπάθειες (18% vs 5%). Αυτός ο περιορισμός καθώς και οι συχνές απρόσφορες εκφορτίσεις σε ασθενείς με BrS λόγω υπερευαισθησίας του κύματος T (T-wave oversensing) αποτελούν τα κύρια προβλήματα των υποδόριων απινιδωτών στο BrS.

### 11.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η κινιδίνη αποτελεί τη σημαντικότερη φαρμακευτική θεραπεία στο BrS. Η δράση ενάντια στη λειτουργία των διαύλων καλίου Ito και IKr φαίνεται ότι μειώνει την εμφάνιση φαινομένου επανεισόδου στη φάση II και KM (9). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (1) συνίσταται η χορήγηση της σαν εναλλακτική λύση σε ασθενείς που έχουν ανένδειξη ή αρνούνται την εμφύτευση απινιδιστή (Class IIa) καθώς και στη θεραπεία έναντι υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών, κυρίως κολπικής μαρμαρυγής και κολπικής ταχυκαρδίας (Class IIa). Επίσης η κινιδίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική (134,135) στην πρόληψη της υποτροπής της κοιλιακής μαρμαρυγής σε ασθενείς που φέρουν ήδη απινιδιστή καθώς και σε ασθενείς με ηλεκτρική θύελλα (Class IIa). Μειονέκτημα αποτελούν οι παρενέργειες της (θρομβοπενία, οισοφαγίτιδα, αλλεργικές αντιδράσεις, δυσλειτουργία φλεβοκόμβου, παράταση του QT διαστήματος και πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία). Η ισοπρεναλίνη είναι επίσης αποτελεσματική στη θεραπεία της ηλεκτρικής θύελλας (136) και συνίσταται η χορήγηση της με ένδειξη IIa (1).

### 11.4 ΚΑΤΑΛΥΣΗ

Επικαρδιακή κατάλυση υποστρώματος με ραδιοσυχνότητα θεωρείται μια αρκετά υποσχόμενη θεραπευτική παρέμβαση. Είναι σαφές από δεδομένα αρκετών μελετών (32,33,128) ότι στο πρόσθιο τοίχωμα του RVOT και ειδικά στο επικάρδιο ανευρίσκεται ανατομικά το αρρυθμιολογικό υπόστρωμα που είναι υπεύθυνο για τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις και την αρρυθμιογένεση στους ασθενείς με σύνδρομο Brugada. Οι υπεύθυνες αυτές περιοχές μπορούν να αναγνωριστούν κατά την ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση και αποτελούν στόχο της θεραπείας κατάλυσης. Απαιτούνται βέβαια μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Προς το παρόν η θεραπεία κατάλυσης συστήνεται με ασθενή ένδειξη (Class IIb) σε ασθενείς με ηλεκτρική θύελλα ή σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενες πρόσφορες εκφορτίσεις του απινιδιστή (1).

## VI. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκαν 111 ασθενείς με σύνδρομο Brugada. Η πλειοψηφία των ασθενών συγκεντρώθηκε προοπτικά ενώ αξιοποιήθηκε και το αρχείο ασθενών που υπήρχε πριν από την έναρξη της διδακτορικής διατριβής.

Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών στη μελέτη:

- i) Ηλικία  $\geq 16$  ετών
- ii) Τύπου I ΗΚΓ αυτόματο ή μετά από φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης με αντιαρρυθμικά τάξεως I (ασμαλίνη, φλεκαϊνίδη ή προκαϊναμίδη)
- iii) Ενυπόγραφη συγκατάθεση του ασθενούς
- iv) Απουσία δομικής καρδιοπάθειας
- v) Απουσία ηλεκτρολυτικών διαταραχών

Η ύπαρξη δομικής καρδιακής νόσου αποκλείστηκε σε όλους τους ασθενείς μέσω του κλινικού ιστορικού και μη επεμβατικών διαγνωστικών εξετάσεων (διαθωρακικό υπερηχογράφημα και δοκιμασία κοπώσεως). Εργαστηριακός έλεγχος κατά τη διάγνωση πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς και αποκλείστηκαν ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές. Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν τα εξής κλινικά στοιχεία: ηλικία, φύλο, ιστορικό συγκοπής, ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής και πτερυγισμού, ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών, φαρμακευτική αγωγή, οικογενειακό ιστορικό BrS και οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών. Ασθενείς με ιστορικό συγκοπής θεωρούνται συμπτωματικοί. Η αιτιολογία της συγκοπής θεωρείται αρρυθμιολογική σε περίπτωση απουσίας πρόδρομης συμπτωματολογίας και τυπικών εκλυτικών παραγόντων για παρασυμπαθητικού τύπου συγκοπή (πχ θέα αίματος) καθώς και όταν ακολουθείται από άμεση και πλήρη φάση ανάκαμψης (recovery) ή από τραυματισμό.

Η διάγνωση τέθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες (1). Ασθενείς που εμφάνιζαν τυπική ανάσπαση (coved type)  $\geq 2$  χιλιοστά του ST διαστήματος σε μια τουλάχιστον απαγωγή από τις V1, V2 τοποθετημένες στο δεύτερο, τρίτο ή τέταρτο μεσοπλεύριο διάστημα χαρακτηρίζονται ασθενείς με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ. Οι ασθενείς που δεν εμφάνιζαν αυτόματο τύπου I ΗΚΓ υποβλήθηκαν σε φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης με αντιαρρυθμικά κατηγορίας I (Πίνακας 1). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χορηγήθηκαν είναι ασμαλίνη ενδοφλεβίως με δοσολογία 1mg/kg ή φλεκαϊνίδη ενδοφλεβίως με δοσολογία 2mg/kg ή προκαϊναμίδη ενδοφλεβίως με δοσολογία 10mg/kg σε χρονικό διάστημα δέκα λεπτών. Η δοκιμασία διακόπηκε σε περίπτωση εμφάνισης τύπου I ΗΚΓ, συχνών έκτακτων κοιλιακών συστολών, πλήρους κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού ή σε



περίπτωση διεύρυνσης του QRS > 130% σε σύγκριση με το αρχικό. Οι ασθενείς που εμφάνιζαν τύπου I ΗΚΓ κατά τη φαρμακευτική δοκιμασία πρόκλησης με αντιαρρυθμικά κατηγορίας I χαρακτηρίζονται ασθενείς με φαρμακευτικά επαγόμενο τύπου I ΗΚΓ. Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε 24ωρη συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή για την ανίχνευση αυτόματου τύπου I ΗΚΓ, κολπικών ή/και κοιλιακών αρρυθμιών.

Στο ΗΚΓ ηρεμίας των ασθενών υπολογίστηκαν:

- i) η διάρκεια του κύματος P (σε msec) στις απαγωγές II, V2 και V6
- ii) η διάρκεια του διαστήματος PR (σε msec) στις απαγωγές II, V2 και V6
- iii) η διάρκεια του διαστήματος QRS (σε msec) στις απαγωγές II, V2 και V6
- iv) η διάρκεια του διορθωμένου QT (QTc) με βάση την καρδιακή συχνότητα στις απαγωγές II, V2 και V6 (χρησιμοποιώντας την εξίσωση Bazett  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ )
- v) η διάρκεια του διαστήματος από το μέγιστο της απόκλισης από την ισοηλεκτρική γραμμή ως το τέλος του κύματος T (Tpeak-Tend)
- vi) η ύπαρξη κατακερματισμένου QRS (fQRS,  $\geq 4$  εγκοπές στο QRS σε μια εκ των απαγωγών V1, V2 ή V3, ή  $\geq 8$  συνολικά και στις τρεις απαγωγές V1, V2 και V3)
- vii) η παρουσία κύματος S στην απαγωγή I με διάρκεια  $\geq 40$  msec και εύρος  $\geq 0.1$  mV
- viii) κύμα R  $\geq 0.3$  mV ή R/a  $\geq 0.75$  στην απαγωγή aVR (aVR sign)
- ix) η ύπαρξη πρώιμης επαναπόλωσης, όπως ορίζεται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ανάσπαση του τελικού τμήματος του QRS  $\geq 1$  mm σε  $\geq 2$  συνεχόμενες απαγωγές του κατώτερου ή/και του πλάγιου τοιχώματος).

Μετά από ενυπόγραφη συγκατάθεση του ασθενούς πραγματοποιήθηκε ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος (ΗΦΕ) και προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση (ΠΚΔ) σε 59 ασθενείς. Κύρια κριτήρια επιλογής ασθενών για διενέργεια ΗΦΕ και ΠΚΔ ήταν το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, το ιστορικό συγκοπής και οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Στον ΗΦΕ υπολογίστηκαν τα εξής διαστήματα:

- i) AH (το διάστημα μεταξύ του κολπικού ηλεκτρογράμματος και της έναρξης του ηλεκτρογράμματος του His όπως αυτά καταγράφονται από τον καθετήρα του His)
- ii) HV (το διάστημα μεταξύ του ηλεκτρογράμματος του His και της πρωϊμότερης κοιλιακής εκπόλωσης όπως αυτή καταγράφεται είτε σε ηλεκτροκαρδιογραφική απαγωγή είτε σε ενδοκαρδιακό ηλεκτρόγραμμα)
- iii) AERP (κατά την κολπική βηματοδότηση το μεγαλύτερο συζευκτικό διάστημα ανάμεσα σε δυο βηματοδοτικά ερεθίσματα όπου χάνεται η κολπική σύλληψη και δεν εμφανίζεται κολπικό ηλεκτρόγραμμα)
- iv) VERP (κατά την κοιλιακή βηματοδότηση το μεγαλύτερο συζευκτικό διάστημα ανάμεσα σε δύο βηματοδοτικά ερεθίσματα όπου χάνεται η κοιλιακή σύλληψη και δεν εμφανίζεται κοιλιακό ηλεκτρόγραμμα)
- v) cSNRT (διορθωμένος χρόνος ανάνηψης του φλεβοκόμβου. Μετά από σταθερή κολπική βηματοδότηση στην περιοχή του φλεβοκόμβου σε διάφορα μήκη κύκλου (600, 500, 400 msec) για 30-60 sec, υπολογίζεται το διάστημα μεταξύ του τελευταίου βηματοδοτούμενου κολπικού ηλεκτρογράμματος και του πρώτου αυτόχθονου κολπικού ηλεκτρογράμματος. Αυτή η μέτρηση αποτελεί

τον χρόνο ανάνηψης του φλεβοκόμβου, SNRT. Ο διορθωμένος χρόνος ανάνηψης φλεβοκόμβου προκύπτει όταν αφαιρείται από το SNRT ο βασικός φλεβοκομβικός κύκλος).  $cSNRT > 525 \text{ msec}$  θεωρείται παθολογικός.

Στην προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση πραγματοποιείται κοιλιακή βηματοδότηση από την κορυφή της δεξιάς κοιλίας σε τρία διαφορετικά βασικά βηματοδοτικά διαστήματα (600, 500 και 430 msec) και ακολούθως θα εισάγονται μέχρι τρία έκτακτα κοιλιακά ερεθίσματα. Το αρχικό κοιλιακό ερέθισμα θα χορηγείται με συζευκτικό διάστημα τα 300 msec το οποίο θα μειώνεται ανά 10 msec μέχρι τα 200 msec. Αν το πρώτο έκτακτο ερέθισμα αποτύχει να εισάγει κοιλιακή ταχυαρρυθμία θα τοποθετείται στα 200 msec και ακολούθως θα εισάγεται δεύτερο ερέθισμα με συζευκτικό διάστημα τα 300 msec σταδιακά μειούμενο ανά 10 msec έως τα 200 msec. Αν αποτύχει και το δεύτερο ερέθισμα θα εισάγεται και τρίτο με την ίδια ακριβώς διαδικασία μέχρι το μικρότερο συζευκτικό διάστημα των 200 msec. Το τελικό καταληκτικό σημείο της διαδικασίας θα είναι η εισαγωγή εμμένουσας κοιλιακής ταχυαρρυθμίας (κοιλιακής μαρμαρυγής ή πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας που διαρκεί  $\geq 30 \text{ sec}$  ή προκαλεί αιμοδυναμική επιβάρυνση και απαιτείται καρδιομετατροπή). Η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση θεωρείται θετική μόνο όταν εμφανιστεί ένα από τα ανωτέρω.

Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών (17 ασθενείς) με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ πραγματοποιήθηκε ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση δυναμικού με σκοπό την ανεύρεση περιοχών με παθολογικό δυναμικό. Η ηλεκτροανατομική ενδοκαρδιακή χαρτογράφηση δυναμικού υψηλής πυκνότητας (high-density endocardial voltage mapping) του RVOT κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού πραγματοποιήθηκε με τη χρήση τρισδιάστατου συστήματος χαρτογράφησης (CARTO 3, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA). Όλοι οι ασθενείς εμφάνιζαν αυτόματο τύπου I ΗΚΓ κατά τη διάρκεια της χαρτογράφησης. Τουλάχιστον 800 σημεία ελέγχθηκαν στη δεξιά κοιλία με χρήση πολυπολικού καθετήρα (high-resolution multi-electrode mapping, DecaNav catheter, 2-8-2 interelectrode spacing, Biosense Webster). Περιοχές που εμφάνιζαν χαμηλό δυναμικό χαρτογραφήθηκαν με μεγαλύτερη πυκνότητα λήψης σημείων ώστε να καθοριστεί η έκταση και τα όρια των παθολογικών ενδοκαρδιακών περιοχών. Ο καθετήρας SmartTouch TM, Biosense Webster, χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή των μονοπολικών και διπολικών ηλεκτρογραμμάτων. Το κατώφλι πλήρωσης και χρώματος (fill and the colour threshold) για την ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση ορίστηκε στα 15 mm και 23 mm αντίστοιχα. Διπολικά (με φίλτρο στα 30-500 Hz) και μονοπολικά σήματα (με φίλτρο στα 1-240 Hz) καταγράφηκαν και αναλύθηκαν ταυτόχρονα σχετικά με το μέγεθος, τη διάρκεια και τη σχέση τους με το QRS στο ΗΚΓ επιφανείας και την παρουσία πολλαπλών τμημάτων. Τιμές αναφοράς για το φυσιολογικό μονοπολικό και διπολικό ηλεκτρόγραμμα πιστοποιήθηκαν σε πληθυσμό 20 ατόμων με ιδιοπαθή κοιλιακή ταχυκαρδία από τον RVOT, χωρίς δομική καρδιακή νόσο μετά από πραγματοποίηση μαγνητικής τομογραφίας καρδιάς. Τουλάχιστον 800 σημεία ελέγχθηκαν στη δεξιά κοιλία των ανωτέρω ατόμων. Οι περιοχές της πνευμονικής βαλβίδας (όπως ορίζονται από την απότομη εμφάνιση πολύ χαμηλών δυναμικών κατά τη διάρκεια της ηλεκτροανατομικής

χαρτογράφησης του RVOT) αποκλείστηκαν από τις μετρήσεις. Φυσιολογικά διπολικά ηλεκτρογράμματα είναι οξέα με  $\leq 3$  ταχείες αποκλίσεις (rapid deflections) και μικρή διάρκεια ( $<70\text{msec}$ ). Το ποσοστό περιοχών χαμηλού δυναμικού στον RVOT υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα ειδικό λογισμικό που περιλαμβάνεται στην έκδοση CARTO 3 (Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA). Παθολογικά μονοπολικά και διπολικά ηλεκτρογράμματα ορίστηκαν ως εκείνα που υπερβαίνουν το 95% όλων των ηλεκτρογραμμάτων. Συλλέχθηκαν κατά μέσο όρο  $1019.1 \pm 171.7$  σημεία κατά τη διάρκεια της ηλεκτροανατομικής χαρτογράφησης υψηλής πυκνότητας της δεξιάς κοιλίας στον πληθυσμό ελέγχου με ιδιοπαθή κοιλιακή ταχυκαρδία από τον RVOT. Το μέσο μέγεθος των διπολικών ηλεκτρογραμμάτων των περιοχών του RVOT ήταν  $4.1 \pm 0.4 \text{ mV}$  (μέσο διπολικό μέγεθος των περιοχών της δεξιάς κοιλίας ήταν  $4.6 \pm 0.4 \text{ mV}$ ) και το 95% των καταγεγραμμένων διπολικών ηλεκτρογραμμάτων με φυσιολογική διαμόρφωση είχαν μέγεθος  $> 1\text{mV}$ . Το μέσο μέγεθος των μονοπολικών ηλεκτρογραμμάτων των περιοχών του RVOT ήταν  $7.9 \pm 0.7 \text{ mV}$  (μέσο μέγεθος μονοπολικών ηλεκτρογραμμάτων των περιοχών της δεξιάς κοιλίας ήταν  $8.8 \pm 0.8 \text{ mV}$ ) και το 95% των καταγεγραμμένων μονοπολικών ηλεκτρογραμμάτων είχαν μέγεθος  $> 4\text{mV}$ . Με βάση αυτά τα ευρήματα, η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση θεωρήθηκε παθολογική όταν υπήρχαν περιοχές χαμηλού δυναμικού ( $\geq 1 \text{ cm}^2$ ) συμπεριλαμβανομένων  $\geq 3$  γειτονικών περιοχών με διπολικό μέγεθος σήματος  $< 1\text{mV}$  και μονοπολικό μέγεθος σήματος  $< 4 \text{ mV}$ .

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης θεωρείται ότι οι ασθενείς εμφάνισαν αρρυθμιολογικό σύμβαμα σε περίπτωση εμφάνισης ΑΚΘ ή πρόσφορης θεραπείας από τον απινιδιστή. Πρόσφορη θεραπεία θεωρείται εκφόρτιση ή αντιταχυκαρδική βηματοδότηση λόγω ΚΤ ή ΚΜ. Στους ασθενείς που εμφυτεύθηκε απινιδιστής πραγματοποιήθηκε έλεγχος της συσκευής ένα και τρεις μήνες μετά την εμφύτευση και ακολούθως κάθε έξι μήνες.

#### Επιβεβαίωση άλλων πολυπαραγοντικών μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου

Τα ακόλουθα πολυπαραγοντικά μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου αναλύθηκαν στον πληθυσμό της μελέτης για την προγνωστική τους αξία.

- i) Delise και συν. : οι ασθενείς με υψηλότερο αρρυθμιολογικό κίνδυνο είναι οι ασθενείς με αυτόματο τύπου I ηλεκτροκαρδιογράφημα και τουλάχιστον δυο επιπλέον από τους εξής παράγοντες κινδύνου: ιστορικό συγκοπής, θετικό οικογενιακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και θετική ΠΚΔ (101)
- ii) Okamura και συν. : η συγκοπή, το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ και η θετική ΠΚΔ είναι οι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου και οι ασθενείς με δύο ή τρεις από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου έχουν χειρότερη πρόγνωση και συχνότερα συμβάματα έναντι ασθενών με ένα ή χωρίς παραγόντες κινδύνου (129)

- iii) Sieira και συν. : οι παράγοντες κινδύνου είναι το ιστορικό αποτραπέντος ΑΚΘ, η συγκοπή, το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, θετική ΠΚΔ, το σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου και το οικογενειακό ΑΚΘ σε πρώτου βαθμού συγγενή σε ηλικία  $\leq 35$  έτη. Ασθενείς με περισσότερους των δύο παραγόντων κινδύνου εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης συμβαμάτων έναντι των υπολοίπων (130).

## 2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές με και χωρίς κανονική κατανομή συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Student's t-test ή το Mann-Whitney U test, αντίστοιχα. Το ακριβές τεστ Pearson  $\chi^2$  ή Fisher χρησιμοποιήθηκαν για τη δοκιμή τυχόν συσχετίσεων μεταξύ δύο μεταβλητών. Οι καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) σχεδιάστηκαν για την ανεύρεση εκείνης της τιμής για τον κάθε ηλεκτροκαρδιογραφικό δείκτη που ελέγχθηκε, που προβλέπει με τη μεγαλύτερη δυνατή ευαισθησία και ειδικότητα τα αρρυθμολογικά συμβάματα καθώς και να συγκρίνουν την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) των υπαρχόντων μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου στον πληθυσμό των ασθενών της μελέτης. Η μελέτη παλινδρόμησης Cox (Cox regression) χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των λόγων κινδύνου (HR) σε μονοπαραγοντικά μοντέλα. Η επιβίωση χωρίς συμβάματα (event-free survival) εκτιμήθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier και συγκρίθηκε με τη δοκιμή κατάταξης (log-rank test). Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το SPSS (έκδοση 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε  $<0,05$ .

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και μελετήθηκαν συνολικά 111 ασθενείς, 86 (77,5%) άνδρες και η μέση ηλικία των ασθενών ήταν  $45,3 \pm 13,3$  έτη. 49 ασθενείς (44%) εμφάνιζαν αυτόματο τύπου I ΗΚΓ και 62 (56%) φαρμακευτικά επαγόμενο. Συμπτωματικοί ασθενείς με ιστορικό συγκοπής ήταν 37 ασθενείς (33,3%) ενώ 7 ασθενείς (6,3%) είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση πραγματοποιήθηκε σε 59 ασθενείς (53,2%) και ήταν θετική με πρόκληση ΚΤ/ΚΜ σε 32 ασθενείς (54,2%). Σε 3 ασθενείς προκλήθηκε ΚΤ/ΚΜ μετά από χορήγηση ενός έκτακτου κοιλιακού ερεθίσματος, σε 12 μετά από χορήγηση δύο και σε 17 μετά από χορήγηση τριών. Σε 34 (30,6%) ασθενείς (25 μονοεστιακό, 7 διεστιακό και 2 υποδόριο) πραγματοποιήθηκε εμφύτευση απινιδιστή (137). Σε δύο ασθενείς παρατηρήθηκε απρόσφορη εκφόρτιση του απινιδιστή λόγω κολπικής ταχυαρρυθμίας και ανίχνευσης θορύβου (noise detection). Μόλυνση στην περιοχή εμφύτευσης της συσκευής εμφάνισε ένας ασθενής και πραγματοποιήθηκε εκφύτευση της συσκευής. Τα κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Οι ασθενείς με ιστορικό συγκοπής εμφάνιζαν συχνότερα αυτόματο τύπου I ΗΚΓ σε σύγκριση με τους ασυμπτωματικούς (54,1% έναντι 39,2%,  $P=0.16$ ). Δυσλειτουργία φλεβοκόμβου, κατακερματισμένο QRS και θετική ΠΚΔ ήταν επίσης συχνότερα στους συμπτωματικούς ασθενείς ( $P < 0.05$ ).

Πίνακας 6: Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών της μελέτης

Παράμετροι	Συμπτωματικοί (37 ασθενείς)	Ασυμπτωματικοί (74 ασθενείς)	P-value
Ηλικία (έτη)	46,9 ± 13,4	44,7 ± 13,2	0,41
Άρρεν φύλο (%)	30 (81,1)	56 (75,7)	0,63
Αυτόματο τύπου I ΗΚΓ (%)	20 (54,1)	29 (39,2)	0,16
Οικογενειακό ιστορικό BrS (%)	2 (5,4)	8 (10,8)	0,49
Κολπικές αρρυθμίες (%)	11 (29,7)	12 (16,2)	0,14
Δυσλειτουργία φλεβοκόμβου (%)	5 (13,5)	0 (0)	0,003
Οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ (%)	3 (8,1)	4 (5,4)	0,68
P-wave στη II (msec)	109.2±17.7	102.8±20.8	0.08
P-wave στη V <sub>2</sub> (msec)	94.3±20.1	84.4±19.2	0.009
P-wave στη V <sub>6</sub> (msec)	95.1±16.7	88.6±14.4	0.06
PR στη II (msec)	182.1±37.7	172.3±22.2	0.21
PR στη V <sub>2</sub> (msec)	172.8±37.4	160.1±24.4	0.11
PR στη V <sub>6</sub> (msec)	173.4±31.3	162±21.2	0.06
QRS στη II (msec)	104.6±21.2	96.4±10.6	0.11
QRS στη V <sub>2</sub> (msec)	115.7±21.9	107.8±11.6	0.09
QRS στη V <sub>6</sub> (msec)	102.4±19.5	96.1±9.9	0.16
QTc στη II (msec)	411.2±33.3	397.5±26.3	0.02
QTc στη V <sub>2</sub> (msec)	428.8±41.2	414.4±36	0.06
QTc στη V <sub>6</sub> (msec)	411.9±32.2	395.4±27	0.008
Tpeak-Tend στη II (msec)	86.3±13.9	81.4±10.6	0.22
Tpeak-Tend στη V <sub>2</sub> (msec)	91.7±21.1	84.3±18.2	0.18
Tpeak-Tend στη V <sub>6</sub> (msec)	86±12	81.4±11.4	0.07
Tpeak-Tend dispersion (msec)	15.8±13.9	13.7±12.2	0.42
ER (%)	10 (27)	12 (16,2)	0,07
aVR sign (%)	11 (29)	15 (20,3)	0,34
S στην I (%)	20 (54,1)	31 (41,9)	0,23
fQRS (%)	5 (13,5)	1 (1,4)	0,015
Πρόκληση ΚΤ/ΚΜ στην ΠΚΔ (%)	20 (69)	12 (40)	0,04
Εμφύτευση απινιδιστή (%)	25 (67,6)	9 (12,2)	<0,001
Αρρυθμιολογικό σύμβαμα (%)	6 (16,2)	1 (1,4)	0.005

ΑΚΘ: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΚΜ: κοιλιακή μαρμαρυγή, ΚΤ: κοιλιακή ταχυκαρδία, ΠΚΔ: προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση, aVR sign: κύμα R≥0.3mV ή R/q

≥ 0.75 στην απαγωγή aVR, ER: πρώιμη επαναπόλωση, fQRS: κατακερματισμένο QRS, ≥4 εγκοπές στο QRS σε μια εκ των απαγωγών V1,V2 ή V3, ή ≥ 8 συνολικά και στις τρεις απαγωγές V1,V2 και V3, S στην I: η παρουσία κύματος S στην απαγωγή I με διάρκεια ≥40 msec και εύρος ≥0.1mV, Tpeak-Tend: διάρκεια από την κορυφή του κύματος T μέχρι το τέλος του.

### 3.2 ΑΡΡΥΘΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΥΜΒΑΜΑΤΑ

Το μέσο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν 4,6±3,5 έτη, κατά τη διάρκεια του οποίου σε 7 ασθενείς (6,3%) παρατηρήθηκε πρόσφορη θεραπεία του απινιδιστή λόγω ΚΤ/ΚΜ. Τα χαρακτηριστικά των 7 ασθενών που εμφάνισαν αρρυθμιολογικό σύμβαμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών με αρρυθμιολογικό σύμβαμα

Ασθενείς	Φύλο	Ηλικία	Proband	Οικ. Ιστορικό ΑΚΘ	Αυτόματο τύπου I ΗΚΓ	Συγκοπή	Θετική ΠΚΔ	fQRS	S στην I	ER	ΔΦΚ
1	A	29	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
2	A	46	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι
3	A	36	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
4	A	44	Ναι	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
5	A	42	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι
6	A	40	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
7	A	42	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι

ΑΚΘ: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, Α: άρρεν φύλο, ΔΦΚ: δυσλειτουργία φλεβοκόμβου, ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΠΚΔ: προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση, ER: πρώιμη επαναπόλωση, fQRS: κατακερματισμένο QRS, ≥4 εγκοπές στο QRS σε μια εκ των απαγωγών V1,V2 ή V3, ή ≥ 8 συνολικά και στις τρεις απαγωγές V1,V2 και V3, Proband: ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό BrS, S στην I: η παρουσία κύματος S στην απαγωγή I με διάρκεια ≥40 msec και εύρος ≥0.1mV,

Έξι ασθενείς (85,7%) είχαν ιστορικό συγκοπής και μόνο ένας ασθενής (14,3%) ήταν ασυμπτωματικός. Η συχνότητα συμβαμάτων στους ασθενείς με ιστορικό συγκοπής ανέρχεται 3,5%/έτος ενώ στους ασυμπτωματικούς 0,3%/έτος. Αυτόματο τύπου I ΗΚΓ είχαν 6 ασθενείς (85,7%) ενώ θετική ΠΚΔ είχαν και οι 7

ασθενείς. Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ (HR 10,3), το ιστορικό συγκοπής (HR 9,39), το οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ (HR 9,27), η θετική ΠΚΔ με πρόκληση ΚΜ/ΚΤ (επειδή όλοι οι ασθενείς με αρρυθμιολογικό σύμβαμα στο διάστημα παρακολούθησης είχαν θετική ΠΚΔ δε δύναται να υπολογιστεί HR για την θετική ΠΚΔ), fQRS (HR 7,62) και η διάρκεια του QRS στην απαγωγή V2 (HR 1,05) συσχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης (Cox regression) για την πρόγνωση του κινδύνου μελλοντικών αρρυθμιολογικών συμβαμάτων

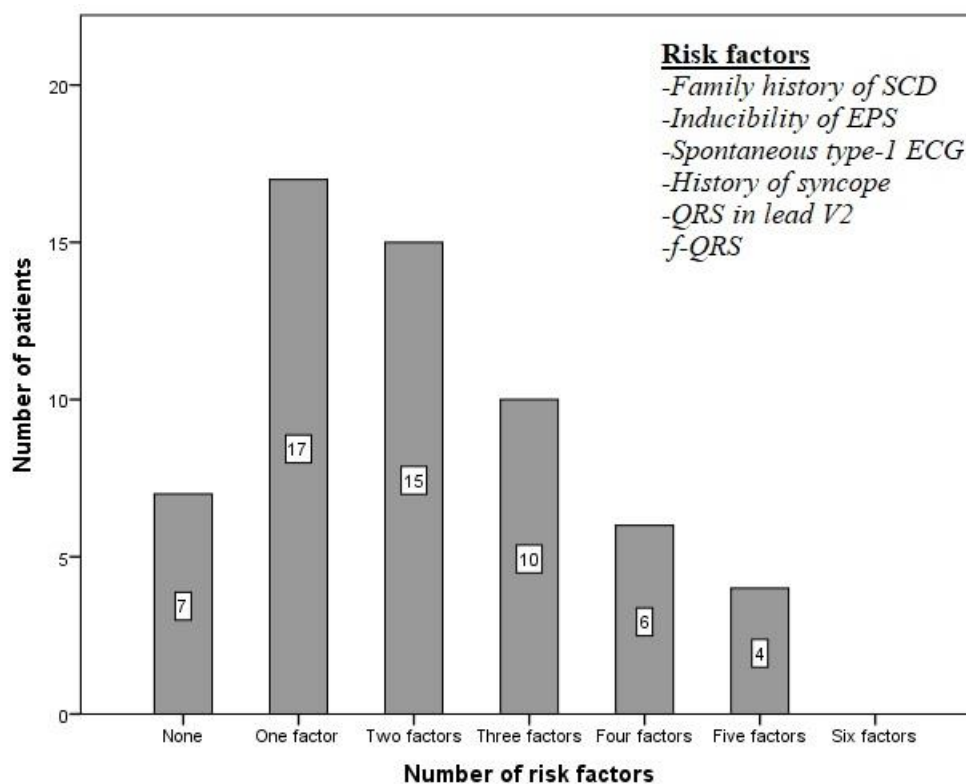
Μεταβλητή	HR (95% CI)	P-value
<b>Αυτόματο τύπου I ΗΚΓ</b>	10,3 (1,24-86,5)	0,03
<b>Ιστορικό συγκοπής</b>	9,39 (1,13-78,3)	0,04
<b>Θετική ΠΚΔ</b>	-	-
<b>Οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ</b>	9,27 (2,07-41,6)	0,004
<b>fQRS</b>	7,62 (1,47-39,4)	0,02
<b>QRS &gt; 112msec στην απαγωγή V2</b>	1,05 (1,02-1,09)	0,001

ΑΚΘ: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ΗΚΓ: ηλεκτροκαρδιογράφημα, ΠΚΔ: προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση, fQRS: κατακερματισμένο QRS,  $\geq 4$  εγκοπές στο QRS σε μια εκ των απαγωγών V1, V2 ή V3, ή  $\geq 8$  συνολικά και στις τρεις απαγωγές V1, V2 και V3.

Η κατανομή των παραγόντων κινδύνου στον υποσύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ ήταν: 7 ασθενείς (11,9%) δεν είχαν κανένα παράγοντα κινδύνου, 17 ασθενείς (28,8%) είχαν ένα παράγοντα κινδύνου, 15 (25,4%) είχαν δύο παράγοντες κινδύνου, 10 ασθενείς (16,9%) είχαν τρεις, 6 ασθενείς (10,2%) είχαν τέσσερις και 4 ασθενείς (6,8%) είχαν πέντε παράγοντες κινδύνου (Εικ16).

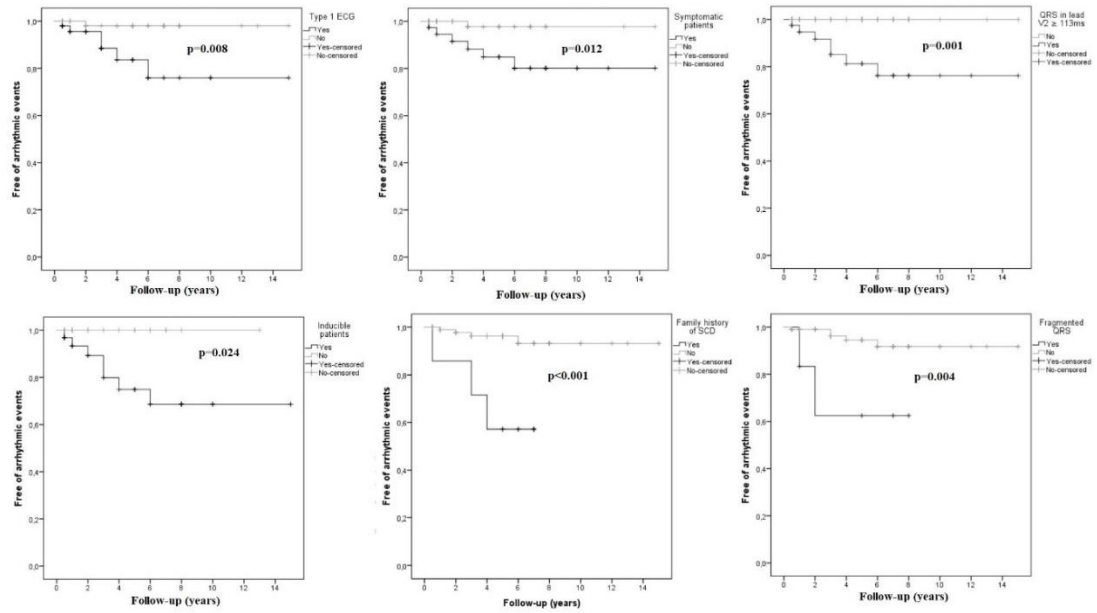


Εικ. 16 : Κατανομή παραγόντων κινδύνου στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΠΚΔ

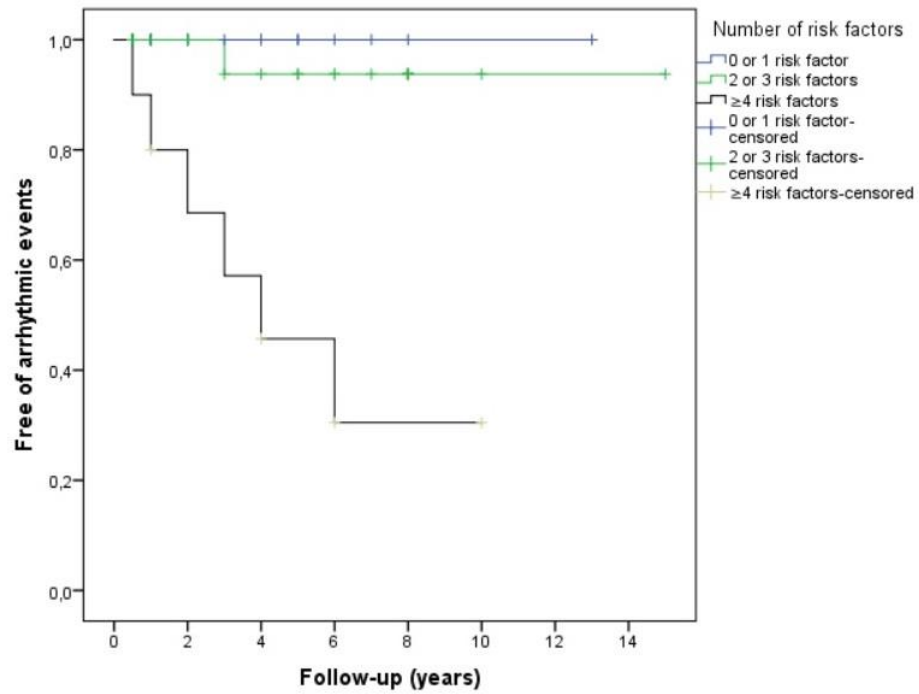


Η ανάλυση Kaplan-Meier ανέδειξε ότι το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ (log-rank test  $P = 0.008$ ), το ιστορικό συγκοπής (log-rank test  $P = 0.012$ ), το οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ (log-rank test  $P < 0.001$ ), η θετική ΠΚΔ με πρόκληση ΚΜ/ΚΤ (log-rank test  $P = 0.024$ ), fQRS (log-rank test  $P = 0.004$ ) και η διάρκεια του QRS στην απαγωγή V2 (log-rank test  $P < 0.001$ ) έχουν σημαντική συσχέτιση με μελλοντικά αρρυθμολογικά συμβάματα (Εικ. 17). Η κατώτερη τιμή της διάρκειας του QRS στην απαγωγή V2 που προβλέπει αρρυθμολογικά συμβάματα με την υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα είναι 113msec όπως προκύπτει από την ανάλυση ROC (AUC 0.85; 95% CI 0.75-0.95;  $P = 0.002$ ). Η ύπαρξη περισσότερων παραγόντων κινδύνου προβλέπει δυσμενέστερη πρόγνωση (Εικ. 18). Συγκεκριμένα, η συχνότητα αρρυθμολογικών συμβαμάτων είναι 0% σε ασθενείς χωρίς ή με ένα παράγοντα κινδύνου, 4% σε ασθενείς με δύο ή τρεις και 60% σε ασθενείς με τέσσερις ή πέντε ( $P < 0.001$ ).

Εικ. 17 : Η ανάλυση Kaplan-Meier των αρρυθμιολογικών συμβαμάτων για όλους τους παράγοντες κινδύνου



Εικ. 18 : Η ανάλυση Kaplan-Meier των αρρυθμιολογικών συμβαμάτων σε συνάρτηση με τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου



pairedScore	0 or 1 risk factor		2 or 3 risk factors		4 or more risk factors	
	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)						
0 or 1 risk factor			,625	,429	11,385	,001
2 or 3 risk factors	,625	,429			12,578	,000
4 or more risk factors	11,385	,001	12,578	,000		

### 3.3 ΗΛΕΚΤΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ

Στον πληθυσμό των 17 ασθενών με αυτόματο τύπου Ι ΗΚΓ πραγματοποιήθηκε ενδοκαρδιακή χαρτογράφηση δυναμικού (128). Τα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 : Κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδοκαρδιακή χαρτογράφηση δυναμικού

	Ηλικία	Φύλο	ΝΑΧ (συνολικά σημεία)	Θετική ΠΚΔ	Περιοχές χαμηλού (<1mV) διπολικού δυναμικού (cm <sup>2</sup> )	Περιοχές χαμηλού (<4 mV) μονοπολικού δυναμικού (cm <sup>2</sup> )	Εντόπιση περιοχών χαμηλού μονοπολικού δυναμικού
1	22	A	1150	Ναι	4.5	18	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα RVIT: πλάγιο τοίχωμα υποτριγλωχινικά
2	38	A	1080	Όχι	7	12	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
3	30	A	927	Ναι	4	22	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα RVIT: πλάγιο τοίχωμα υποτριγλωχινικά
4	21	A	886	Όχι	1.5	7	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
5	45	A	1494	Όχι	4	14	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
6	34	A	1248	Ναι	3	12	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
7	27	A	883	Όχι	2	8	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
8	29	Θ	996	Όχι	3	9	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
9	35	A	1131	Ναι	4	12	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα RVIT: πλάγιο τοίχωμα υποτριγλωχινικά
10	60	Θ	810	Όχι	1.5	12	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
11	40	A	1061	Ναι	5	15	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
12	37	A	933	Όχι	1,5	6	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα

13	30	A	901	Όχι	1,5	1,5	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
14	45	A	1006	Ναι	3	9	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
15	50	Θ	843	Όχι	3	10	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα
16	54	A	953	Ναι	5	17	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα RVIT: πλάγιο τοίχωμα υποτριγλωχινικά
17	37	A	821	Όχι	1,5	1,5	RVOT: ελεύθερο τοίχωμα

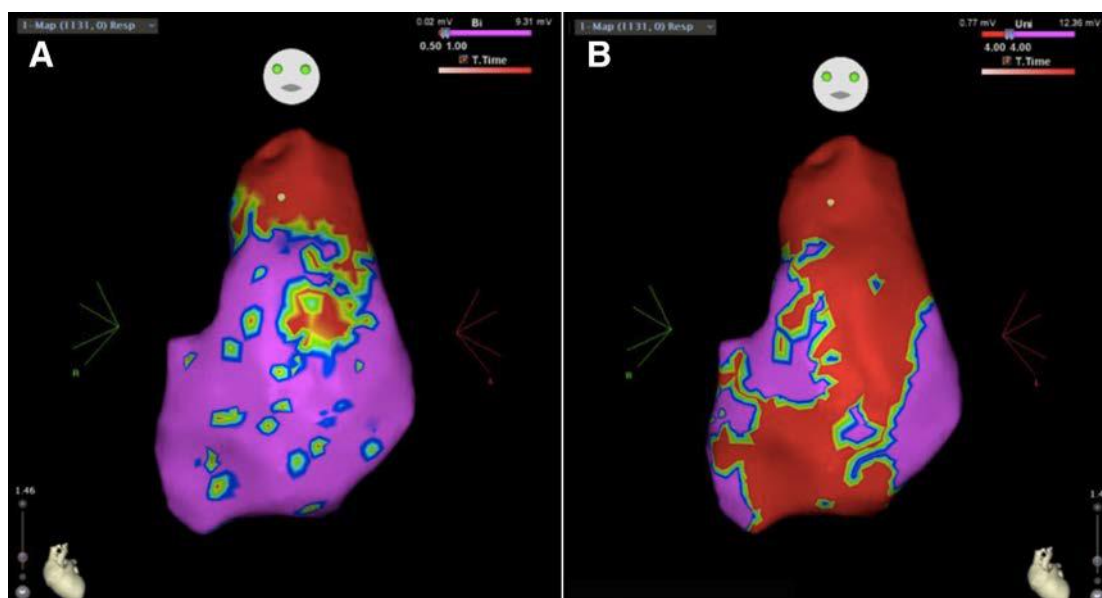
Θετική ΠΚΔ με πρόκληση ΚΜ εμφάνισαν 6 ασθενείς (35%). Οι τρεις μετά από χορήγηση δύο έκτακτων ερεθισμάτων και οι υπόλοιποι μετά από εφαρμογή τριών έκτακτων. Σε όλους τους ασθενείς με θετική ΠΚΔ πραγματοποιήθηκε εμφύτευση απινιδιστή. Ο μέσος αριθμός σημείων στην δεξιά κοιλία που συλλέχθηκαν κατά την ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση ήταν  $1007 \pm 176$ . Οι περιοχές που εμφάνιζαν χαμηλό διπολικό δυναμικό ήταν κατά μέσο όρο  $3,2 \pm 1,6 \text{ cm}^2$  ( $1,5-7 \text{ cm}^2$ , Εικ. 19Α). Ενώ καταγράφηκαν χαμηλά μονοπολικά δυναμικά σε σημαντικά μεγαλύτερη έκταση  $10,9 \pm 5,4 \text{ cm}^2$  ( $1,5 \pm 22 \text{ cm}^2$ , Εικ. 19Β). Δύο ασθενείς εμφάνιζαν φυσιολογικά μονοπολικά και διπολικά δυναμικά ( $\leq 1,5 \text{ cm}^2$ ). Οι περιοχές με παθολογικά διπολικά και μονοπολικά δυναμικά ήταν κυρίως στο ελεύθερο τοίχωμα του RVOT και σπανιότερα στο χώρο εισόδου της δεξιάς κοιλίας. Οι ασθενείς με θετική ΠΚΔ εμφάνιζαν παθολογικά μονοπολικά ( $16,0 \pm 3,8$  έναντι  $8,1 \pm 4,0 \text{ cm}^2$ ,  $P=0.001$ ) και διπολικά ( $4,2 \pm 0,7$  έναντι  $2,6 \pm 1,6 \text{ cm}^2$ ,  $P=0.016$ ) δυναμικά σε μεγαλύτερη έκταση συγκριτικά με τους ασθενείς με αρνητική ΠΚΔ. Στη μονοπαράγοντική ανάλυση τόσο οι μονοπολικές ( $P=0.001$ ) όσο και οι διπολικές ( $P=0.016$ ) ηλεκτροανατομικές διαταραχές έχουν σημαντική συσχέτιση με τη θετική ΠΚΔ. Ενώ η παρουσία παθολογικών μονοπολικών δυναμικών σε μεγάλη έκταση ( $>11 \text{ cm}^2$ ) και παθολογικών διπολικών δυναμικών σε έκταση  $> 3,5 \text{ cm}^2$  προβλέπουν την εμφάνιση θετικής ΠΚΔ ( $P = 0.004$  και  $P = 0.018$  αντίστοιχα). Κανένας από τους ασθενείς με φυσιολογική χαρτογράφηση δεν εμφάνιζε θετική ΠΚΔ. Κατά τη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης ένας ασθενής (n 11) εμφάνισε πρόσφορη εκφόρτιση του απινιδιστή.

Η ενδοκαρδιακή μονοπολική χαρτογράφηση δυναμικού πιθανόν να αποτελέσει μια σημαντική διαγνωστική εξέταση για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση κινδύνου των ασθενών με BrS. Χρησιμοποιώντας όριο τα 4 mV στην ενδοκαρδιακή μονοπολική χαρτογράφηση φαίνεται ότι οι ασθενείς με BrS, ακόμα και αν έχουν φυσιολογική ή ελάχιστα παθολογική διπολική χαρτογράφηση, εμφανίζουν μεγάλης έκτασης περιοχές με παθολογική μονοπολική χαρτογράφηση στον RVOT. Σε άλλη μελέτη (138) προτείνεται παρόμοιο όριο (3,9mV) στην ενδοκαρδιακή μονοπολική χαρτογράφηση για την αναγνώριση επικαρδιακών περιοχών της δεξιάς κοιλίας με διαταραχές του διπολικού δυναμικού.

Περιοχές με παθολογικό μονοπολικό δυναμικό πιθανότατα αντανακλούν επικαρδιακή συμμετοχή και παθολογία σε ασθενείς με φυσιολογικό ή ελάχιστα παθολογικό διπολικό δυναμικό (138,139). Η αναγνώριση τέτοιων περιοχών πιθανόν να ενισχύει τη διάγνωση του BrS και να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε ασθενείς με BrS και Brugada rhenocory. Η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση πιθανόν βελτιώνει την προγνωστική ακρίβεια της ΠΚΔ, καθώς όλοι οι ασθενείς με θετική ΠΚΔ είχαν παθολογική χαρτογράφηση ενώ αντίθετα οι ασθενείς με φυσιολογική μονοπολική χαρτογράφηση είχαν αρνητική ΠΚΔ. Αυτό υποστηρίζουν και άλλες μελέτες (33,38) όπου η κατάλυση επικαρδιακών περιοχών με παθολογικό δυναμικό οδήγησε σε φυσιολογικοποίηση του ΗΚΓ των ασθενών και σε αρνητική ΠΚΔ ενώ πριν οι ασθενείς εμφάνιζαν παθολογικό ΗΚΓ και θετική ΠΚΔ.

Η προγνωστική αξία αυτών των ηλεκτροανατομικών δεικτών πρέπει να πιστοποιηθεί μελλοντικά σε μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ώστε να χρησιμοποιηθούν ευρέως στην κλινική πράξη.

Εικ.19 : Ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση του RVOT σε ασθενή με BrS



A. Υψηλής πυκνότητας ενδοκαρδιακή χαρτογράφηση με διπολικά χαμηλά δυναμικά (<1mV) στο ελεύθερο τοίχωμα του RVOT σε ασθενή με BrS και θετική ΠΚΔ. B. μεγάλης έκτασης παθολογικά μονοπολικά δυναμικά (<4mV) καταγράφονται στην ίδια περιοχή, πιθανόν αντικατοπτρίζουν επικαρδιακές περιοχές με δομικές αλλοιώσεις.

### 3.4 ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΑΛΛΩΝ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ

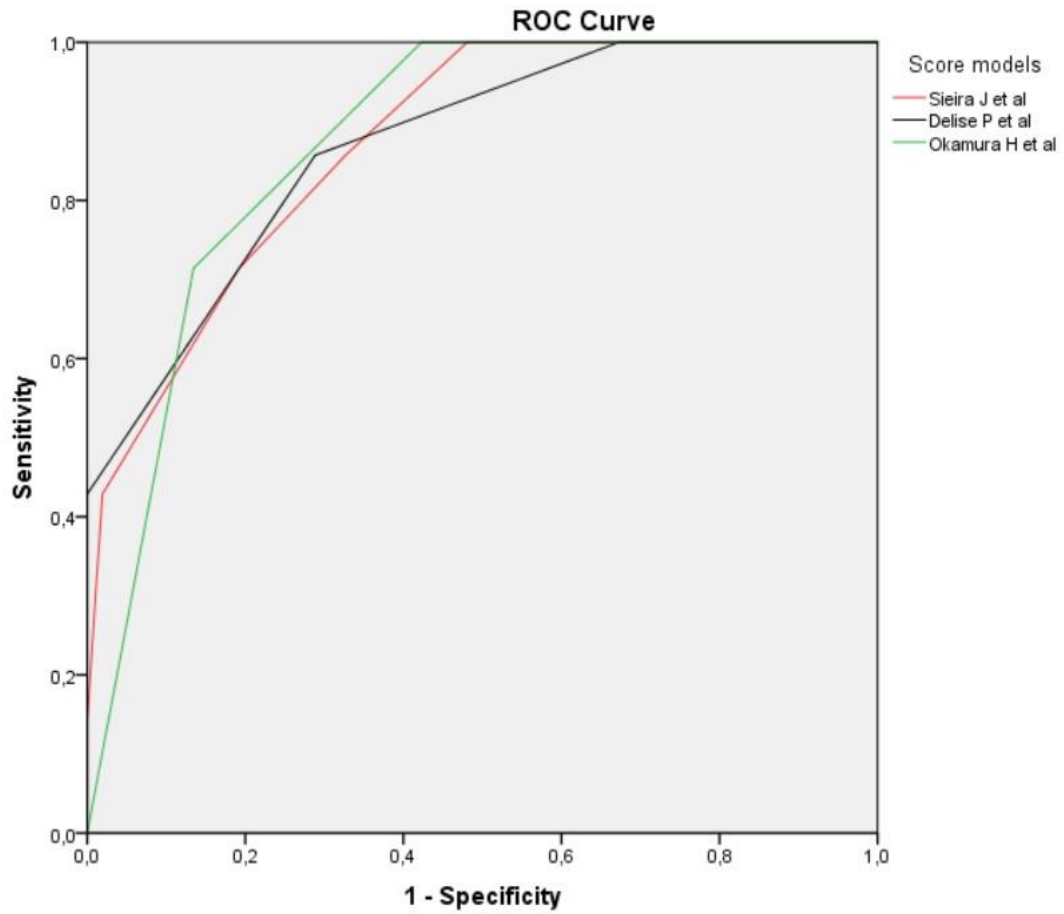
Πραγματοποιήθηκε ROC ανάλυση για το καθένα από τα τρία προαναφερθέντα πολυπαραγοντικά μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου στην ομάδα των ασθενών της μελέτης που υποβλήθηκε σε ΠΚΔ. Παρόμοια προγνωστική αξία ανέδειξαν και τα τρία μοντέλα. Συγκεκριμένα, το μοντέλο του Delise και συν. ανέδειξε AUC 0.87 (95% CI 0.73-1.00; P=0.002), το μοντέλο Okamura και συν. ανέδειξε AUC 0.87 (95% CI 0.77-0.98; P=0.001) και το μοντέλο Sieira και συν. ανέδειξε AUC 0.87 (95% CI 0.75-0.99; P=0.001) (Εικ. 19). Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η θετική και προγνωστική αξία του κάθε μοντέλου αναφέρονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 10: Επιβεβαίωση άλλων πολυπαραγοντικών μοντέλων διαστρωμάτωσης κινδύνου

	Ευαισθησία(%)	Ειδικότητα(%)	ΘΠΑ (%)	ΑΠΑ (%)
<b>Delise και συν.</b>	71,4	86,5	41,7	95,7
<b>Okamura και συν.</b>	100	57,7	24,1	100
<b>Sieira και συν.</b>	100	51,9	21,9	100

ΘΠΑ: θετική προγνωστική αξία, ΑΠΑ: αρνητική προγνωστική αξία

Εικ. 20 : Άλλα πολυπαραγοντικά μοντέλα



Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Sieira J	,872	,062	,001	,751	,993
Delise P	,870	,070	,002	,732	1,000
Okamura H	,872	,054	,001	,767	,978



### 3.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι:

- (1) Αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, ιστορικό συγκοπής, θετική ΠΚΔ, οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ, κατακερματισμένο QRS και διάρκεια QRS στην απαγωγή V2 > 112msec είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για μελλοντικά αρρυθμιολογικά συμβάματα.
- (2) Ασθενείς με τέσσερις ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιολογικών συμβαμάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς με λιγότερους παράγοντες κινδύνου.
- (3) Τα ήδη υπάρχοντα πολυπαραγοντικά μοντέλα διαστρωμάτωσης έχουν υψηλή αρνητική προγνωστική αξία

Κακοήθεις αρρυθμίες και ΑΚΘ μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada. Οι αρχικές βιβλιογραφικές αναφορές (125) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αρρυθμίες και ΑΚΘ συμβαίνουν συχνά στους ασθενείς με BrS. Πιο πρόσφατες μελέτες (85) ωστόσο έχουν δείξει ότι τα αρρυθμιολογικά συμβάματα δεν είναι τόσο συχνά. Η μελέτη μας επιβεβαιώνει τα πιο πρόσφατα δεδομένα. Στη μελέτη μας συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με BrS χωρίς ιστορικό αποτραπέντος ΑΚΘ και κακοήθεις αρρυθμίες παρουσίασε το 6,3% του πληθυσμού των ασθενών. Συγκεκριμένα, 16,2% των ασθενών που είχαν ιστορικό συγκοπής και μόλις 1,4% των ασυμπτωματικών ασθενών (Πίνακας 6) εμφάνισαν αρρυθμιολογικό σύμβαμα στο διάστημα παρακολούθησης ( $4,6 \pm 3,5$  έτη). Οι ασθενείς με BrS και ιστορικό ΑΚΘ έχουν απόλυτη ένδειξη εμφύτευσης απινιδωτή (Class I). Στους υπόλοιπους ασθενείς, που αποτελούν και την συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών στην κλινική πράξη, η βέλτιστη διαστρωμάτωση κινδύνου παραμένει ασαφής (101). Η σχετικά όχι συχνή εμφάνιση κακοήθων αρρυθμιών καθώς και η ύπαρξη συχνών επιπλοκών από την εμφύτευση απινιδωτών υποδηλώνουν ότι η βέλτιστη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών είναι μείζονος σημασίας για την καλύτερη και ασφαλέστερη θεραπεία τους. Επομένως το κύριο πρόβλημα είναι να προβλεφθεί ποιοι ασθενείς διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν μελλοντικά κακοήθεις αρρυθμίες και επομένως είναι απαραίτητο να λάβουν απινιδωτή. Τα μέχρι τώρα δεδομένα στη βιβλιογραφία αναδεικνύουν την αδυναμία να διαστρωματωθεί με ακρίβεια ο αρρυθμιολογικός κίνδυνος των ασθενών με BrS και ειδικά των ασυμπτωματικών ασθενών. Στην καταγραφή SABRUS (141) μόνο το 75% των ασθενών χωρίς ιστορικό αποτραπέντος ΑΚΘ που εμφάνισε αρρυθμιολογικό σύμβαμα μετά από προφυλακτική εμφύτευση απινιδιστή είχε ένδειξη (Class II) για εμφύτευση απινιδιστή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 (14). Είναι σαφές ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που δεν πληρούν τα κριτήρια για εμφύτευση απινιδιστή διατρέχουν ένα σημαντικό αρρυθμιολογικό κίνδυνο και πιθανόν θα έχουν κακή έκβαση. Βέβαια η προφυλακτική εμφύτευση απινιδιστή δε δύναται να εφαρμοστεί χωρίς σαφή κριτήρια στους ασθενείς με BrS καθώς θα οδηγήσει σε αντίθετα αποτελέσματα λόγω των επιπλοκών με τις οποίες συνοδεύεται (131). Η

χρήση λοιπών πολυπαραγοντικών μοντέλων πιθανόν να βελτιώνει τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη, το αυτόματο τύπου I ΗΚΓ αποδείχτηκε ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου και συσχετίζεται με σχεδόν δεκαπλάσιο κίνδυνο (HR 10,3) ενώ οι ασθενείς με φαρμακευτικά επαγόμενο ΗΚΓ φάνηκε να είναι χαμηλού κινδύνου. Συγκεκριμένα, 6 από τους 49 (12,2%) ασθενείς με αυτόματο τύπου I ΗΚΓ εμφάνισαν αρρυθμιολογικό σύμβαμα ενώ αντιθέτως μόλις ένας από τους 62 (1,6%) ασθενείς με φαρμακευτικά επαγόμενο ΗΚΓ εμφάνισε κακοήθη αρρυθμία.

Το ιστορικό συγκοπής αποδείχτηκε επίσης παράγοντας κινδύνου. Παρόλο που η συγκοπή αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου σε μεγάλες μελέτες, ειδικά όταν συνυπάρχει και αυτόματο τύπου I ΗΚΓ (19,88,101,130), η προγνωστική της αξία σαν μεμονωμένος παράγοντας κινδύνου παραμένει αμφισβητήσιμη. Σε μελέτη ασθενών με BrS που έφεραν απινιδιστή (126), η συγκοπή δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης κακής πρόγνωσης. Σε μελέτη του Katakurα και συν. (100) συμπτωματικοί και ασυμπτωματικοί ασθενείς παρουσίαζαν την ίδια συχνότητα αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (2%) κατά τη διάρκεια του διαστήματος παρακολούθησης. Πιθανότατα αυτές οι διαφορές να οφείλονται στη δύσκολη διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε συγκοπή αρρυθμιολογικής αιτιολογίας ή μη. Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με ιστορικό συγκοπής είχαν σχεδόν εννιάπλάσιο (HR 9,39) κίνδυνο εμφάνισης συμβαμάτων. Επίσης ασυμπτωματικοί ασθενείς είχαν πολύ χαμηλό κίνδυνο αρρυθμιολογικών συμβαμάτων (0,3%/έτος).

Διάφοροι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία ως προγνωστικοί δείκτες των ασθενών με BrS. Γενικά αποδεκτός δείκτης είναι η ύπαρξη αυτόματου τύπου I ΗΚΓ που επιβεβαιώθηκε και στη δική μας μελέτη. Επίσης η παρουσία fQRS (HR 7,62) και η διάρκεια του QRS >112 msec στην απαγωγή V2 (HR 1,05) είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες κακής πρόγνωσης. Παλαιότερες μελέτες (19,103) έχουν δείξει ότι το fQRS αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Στη μελέτη μας η διάρκεια του QRS > 112msec παρουσίαζε σημαντική συσχέτιση με αρρυθμιολογικά συμβάματα, εύρημα που συμφωνεί με ευρήματα παλαιότερων μελετών, ότι το παρατεταμένο QRS εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με KT/KM ή ΑΚΘ (114). Αντίθετα η παρουσία κύματος S στην απαγωγή I (με διάρκεια  $\geq 40$  msec και εύρος  $\geq 0.1$  mV), παρόλο που παρατηρήθηκε στο 71% των ασθενών με αρρυθμιολογικό σύμβαμα, δεν εμφάνισε στατιστική σημαντικότητα.

Η προγνωστική αξία του θετικού οικογενειακού ιστορικού ΑΚΘ παραμένει αμφισβητήσιμη. Στη μελέτη FINGER (88) δε φάνηκε να έχει προγνωστική αξία αντίθετα σε μελέτη του Katakurα και συν. (100) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης κακής έκβασης. Στην παρούσα μελέτη η παρουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού ΑΚΘ (< 45 έτη) είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης και σχετίζεται με περίπου εννέα φορές (HR 9,27) μεγαλύτερο αρρυθμιολογικό κίνδυνο.

Σχετικά με την προγνωστική αξία της ΠΚΔ υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα στη βιβλιογραφία (19,88,124,125,126). Πράγματι, πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν την προγνωστική της αξία (124,126) ενώ άλλοι αντίθετα αρνούνται τη χρησιμότητα της (19,88,125). Πιθανότατα η αιτία των αντικρουόμενων δεδομένων είναι η ετερόγενεια του πρωτοκόλλου ΠΚΔ που εφαρμόζεται ανάμεσα στις μελέτες. Θεωρείται ότι μερικοί ασθενείς εμφανίζουν αρνητική ΠΚΔ γιατί το πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε δεν ήταν αρκετά επιθετικό και είναι πολύ πιθανό ότι πολλοί από αυτούς τους ασθενείς θα είχαν θετική ΠΚΔ αν εφαρμοζόταν ένα πιο επιθετικό πρωτόκολλο (101). Επίσης η προγνωστική αξία της μεθόδου φαίνεται να είναι καλύτερη όταν η δοκιμασία είναι θετική μετά από χορήγηση ενός ή δύο έκτακτων κοιλιακών ερεθισμάτων συγκριτικά με τρία (138). Στην παρούσα μελέτη, σε συμφωνία με αρκετούς συγγραφείς, η ΠΚΔ ήταν θετική στην πλειονότητα των ασθενών (54,2%). Πράγματι από τους 29 ασθενείς με ιστορικό συγκοπής που πραγματοποιήθηκε ΠΚΔ, στους 20 ασθενείς (69%) ήταν θετική ενώ αντίστοιχα θετική ήταν στο 40% των ασυμπτωματικών ασθενών (12 από τους 30). Η θετική προγνωστική αξία της μεθόδου στη μελέτη μας δεν ήταν υψηλή καθώς μόνο 7 από τους 32 ασθενείς με θετική ΠΚΔ εμφάνισαν αρρυθμιολογικό σύμβαμα. Αντιθέτως η αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου ήταν 100% καθώς κανένας ασθενής με αρνητική δοκιμασία δεν εμφάνισε κακοήθη αρρυθμία. Παρά λοιπόν την χαμηλή θετική προγνωστική αξία, τα δεδομένα μας υποστηρίζουν τη χρησιμότητα της ΠΚΔ στη διαστρωμάτωση κινδύνου καθώς και στην αναγνώριση των ασθενών που διατρέχουν πολύ χαμηλό αρρυθμιολογικό κίνδυνο αφού κανένας ασθενής με αρνητική ΠΚΔ δεν εμφάνισε αρρυθμιολογικό σύμβαμα στην παρούσα μελέτη.

Είναι σαφές ότι οι ασθενείς με BrS έχουν διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου, ο καθένας από τους οποίους όμως, όταν εξεταστεί μεμονωμένα, έχει χαμηλή προγνωστική αξία. Σκεπτόμενοι αυτό τον προβληματισμό, αποφασίσαμε να αξιολογήσουμε τη χρησιμότητα ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου (με κλινικούς, ηλεκτροκαρδιογραφικούς και ηλεκτροφυσιολογικούς παράγοντες κινδύνου) διαστρωμάτωσης κινδύνου. Αναγνωρίσαμε λοιπόν στον πληθυσμό μας έξι παράγοντες κινδύνου: αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, ιστορικό συγκοπής, οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ, θετική ΠΚΔ με πρόκληση ΚΜ/ΚΤ, fQRS και διάρκεια του QRS στην απαγωγή V2 > 112msec. Συνδυάζοντας λοιπόν τους ανωτέρω παράγοντες κινδύνου στον πληθυσμό των ασθενών μας παρατηρήσαμε ότι η συνύπαρξη τεσσάρων ή πέντε παραγόντων κινδύνου δύναται να προβλέψει μελλοντικά αρρυθμιολογικά συμβάματα στους ασθενείς καθώς κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών μας η πιθανότητα εμφάνισης κακοήθων αρρυθμιών ήταν 60% στους ασθενείς με 4 ή 5 παράγοντες κινδύνου. Η πιθανότητα αυτή είναι εξαιρετικά υψηλή και πολύ μεγαλύτερη από την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών από την εμφύτευση απινιδωτή και δικαιολογεί την θεραπευτική αυτή προσέγγιση στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών. Αντίθετα, ασθενείς με ένα ή κανένα παράγοντα κινδύνου είχαν 0% πιθανότητα εμφάνισης αρρυθμιολογικού συμβάματος ενώ ασθενείς με δυο ή τρεις είχαν 4%.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε επίσης την προγνωστική αξία προηγούμενων πολυπαραγοντικών μοντέλων. Και τα τρία προυπάρχοντα μοντέλα έχουν υψηλή ευαισθησία (71,4-100%) αλλά μέτρια έως υψηλή ειδικότητα (51,9-86,5%). Η θετική τους προγνωστική αξία είναι χαμηλή (21,9-41,7%) αλλά πολύ υψηλή η αρνητική προγνωστική αξία (95,7-100%).

### 3.6 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ορισμένοι περιορισμοί πρέπει να αναγνωριστούν στην μελέτη. Αρχικά ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη (111 ασθενείς) καθώς και ο αριθμός των ασθενών με αρρυθμιολογικό σύμβαμα (7 ασθενείς) κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης είναι σχετικά μικρός και αποτελεί ένα περιορισμό της παρούσας μελέτης. Επίσης πολλοί από τους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες (πχ αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, πρώιμη αναπόλωση) που αναλύθηκαν έχουν δυναμικό χαρακτήρα και επομένως είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η πραγματική συχνότητα εμφάνισης αυτών των παραμέτρων στον πληθυσμό της μελέτης. Τρίτος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο γονιδιακός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε σε πολύ μικρό αριθμό ασθενών.

## **4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Οι μεμονωμένοι προγνωστικοί δείκτες στο BrS έχουν περιορισμένη προγνωστική αξία. Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα διαστρωμάτωσης αρρυθμιολογικού κινδύνου με χρήση κλινικών, ηλεκτροκαρδιογραφικών και ηλεκτροφυσιολογικών δεικτών βελτιώνουν τη διαστρωμάτωση των ασθενών με BrS.

Ένα τέτοιο μοντέλο που αποτελείται από έξι παράγοντες κινδύνου (αυτόματο τύπου I ΗΚΓ, ιστορικό συγκοπής, οικογενειακό ιστορικό ΑΚΘ, θετική ΠΚΔ με πρόκληση ΚΜ/ΚΤ, fQRS, διάρκεια του QRS στην απαγωγή V2 >112msec) μπορεί να συνεισφέρει στην καλύτερη διαστρωμάτωση των ασθενών στην κλινική πράξη. Μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών μπορούν να επιβεβαιώσουν την προγνωστική αξία αυτού του πολυπαραγοντικού μοντέλου ώστε να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη.

## VII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 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). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-867
2. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, Gussak I, Hasdemir C, Horie M, Huikuri H, Ma C, Morita H, Nam GB, Sacher F, Shimizu W, Viskin S, Wilde AA. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *J Arrhythm*. 2016 Oct;32(5):315-339.
3. Baranchuk A, Nguyen T, Ryu MH, Femenía F, Zareba W, Wilde AA, Shimizu W, Brugada P, Pérez-Riera AR. Brugada phenocopy: new terminology and proposed classification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012 Oct;17(4):299-314.
4. Coppola G, Corrado E, Curnis A, Maglia G, Oriente D, Mignano A, Brugada P. Update on Brugada Syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol*. 2019 Aug 23;100454.
5. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 15;20(6):1391-6.
6. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70.
7. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupasawadikul S, Tatsanavivat P.. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-600.
8. Guazon M. Algunas notas sobre bangungut. *Revista Filipina de Medicina Y Farmacia* 1917;8:437-42.
9. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 28;72(9):1046-1059
10. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, Nademanee K, Brugada R, Brugada J, Veerakul G, Li H, Bowles NE, Brugada P, Antzelevitch C, Towbin JA. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2002 Feb 1;11(3):337-45
11. Antonio Bayés de Luna, MD, PhD, Josep Brugada, MD, PhD, Adrian Baranchuk, MD, Martin Borggrefe, MD, Guenter Breithardt, MD, Diego Goldwasser, MD, Pier Lambiase, MD, Andrés Pérez Riera, MD, PhD,

- Javier Garcia-Niebla, RN, Carlos Pastore, MD, PhD, Giuseppe Oreto, MD, William McKenna, MD, Wojciech Zareba, MD, PhD, Ramon Brugada, MD, PhD, Pedro Brugada, MD, PhD. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal of Electrocardiology* 45 (2012) 433–442
12. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2002 Nov;23(21):1648-54.
  13. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659–70.
  14. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C. HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHR in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPCC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932–63.
  15. Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A, Kishi R, Osada K, Miyazu O, Watanabe Y, Miyake F. Clinical significance of electrocardiography recordings from a higher intercostal space for detection of the brugada sign. *Circ J*. 2004 Nov;68(11):1018-22.
  16. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, Nagai T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol*. 2007 Jan 1;99(1):53-7.
  17. Richter S, Sarkozy A, Paparella G, Henkens S, Boussy T, Chierchia GB, Brugada R, Brugada J, Brugada P. Number of electrocardiogram leads displaying the diagnostic coved-type pattern in Brugada syndrome: a diagnostic consensus criterion to be revised. *EurHeart J* 2010;31:1357–1364.
  18. Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, Spehl S, Borggrefe M, Wolpert C. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome: implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2544-52.
  19. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (Programmed Electrical stimulation preDICTive value) registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59:37–45.
  20. Ikeda T, Abe A, Yusa S, Nakamura K, Ishiguro H, Mera H, Yotsukura M, Yoshino H. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk for Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:602–607.

21. Shimeno K, Takagi M, Maeda K, Tatsumi H, Doi A, Yoshiyama M. Usefulness of multichannel Holter ECG recording in the third intercostal space for detecting type 1 Brugada ECG: comparison with repeated 12-lead ECGs. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1026–1031.
22. Conte G, de Asmundis C, Ciconte G, Julia J, Sieira J, Chierchia GB, Brugada P. Follow-up from childhood to adulthood of individuals with family history of Brugada syndrome and normal electrocardiograms. *JAMA* 2014;312:2039–2041.
23. Conte G, Dewals W, Sieira J et al. Drug-induced Brugada syndrome in children: clinical features, device-based management and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2272–2279.
24. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 2005;38:22–25.
25. Anselm DD, Baranchuk A. Terminological clarification of Brugada Phenocopy, Brugada Syndrome, and the Brugada ECG pattern: early repolarization pattern in patients with provokable Brugada Phenocopy: a marker of additional arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;171:288.
26. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999;85:803–9.
27. Yap YG, Behr ER, Camm AJ. Drug-induced Brugada syndrome. *Europace* 2009;11:989–94.
28. Wilde AA, Postema PG, Di Diego JM, Viskin S, Morita H, Fish JM, Antzelevitch C. The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome depolarization versus repolarization. *J Mol Cell Cardiol* 2010;49:543–553.
29. Antzelevitch C, Patocskai B. Brugada Syndrome: Clinical, Genetic, Molecular, Cellular, and Ionic Aspects. *Curr Probl Cardiol*. 2016 Jan;41(1):7-57.
30. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, Bhuiyan Z, Bezzina CR, Veldkamp MW, Linnenbank AC, van der Wal AC, Tan HL, Brugada P, Wilde AA, de Bakker JM. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 112, 2769–2777 (2005).
31. Juan Sieira, Gregory Dendramis, Pedro Brugada. Pathogenesis and management of Brugada syndrome. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Dec;13(12):744-756.
32. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 123, 1270–1279 (2011).
33. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, Giannelli L, Santinelli V. Brugada Syndrome Phenotype Elimination by Epicardial Substrate Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec;8(6):1373-81.
34. Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Asvestas D, Valkanas K, Korantzopoulos P, Liu T, Sideris A. Right ventricular outflow tract high-density endocardial unipolar voltage

- mapping in patients with Brugada syndrome: evidence for electroanatomical abnormalities. *Europace*. 2018 Jun 1;20(F11):f57-f63.
35. Borggrefe, M. & Schimpf, R. J-wave syndromes caused by repolarization or depolarization mechanisms a debated issue among experimental and clinical electrophysiologists. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 798–800 (2010).
  36. Elizari MV, Levi R, Acunzo RS, Chiale PA, Civetta MM, Ferreiro M, Sicouri S. Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 4, 359–365 (2007).
  37. Waldo, K. L., Lo, C. W. & Kirby, M. L. Connexin 43 expression reflects neural crest patterns during cardiovascular development. *Dev. Biol.* 208, 307–323 (1999).
  38. Nademanee K, Raju H, de Noronha SV, Papadakis M, Robinson L, Rothery S, Makita N, Kowase S, Boonmee N, Vitayakritsirikul V, Ratanarapee S, Sharma S, van der Wal AC, Christiansen M, Tan HL, Wilde AA, Nogami A, Sheppard MN, Veerakul G, Behr ER. Fibrosis, connexin-43, and conduction abnormalities in the Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66, 1976–1986 (2015).
  39. Agullo-Pascual, E., Cerrone, M. & Delmar, M. Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: diseases of the connexome. *FEBS Lett.* 588, 1322–1330 (2014).
  40. Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, Bhuiyan Z, Bezzina CR, Veldkamp MW, Linnenbank AC, van der Wal AC, Tan HL, Brugada P, Wilde AA, de Bakker JM. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*. 2005 Nov 1;112(18):2769-77.
  41. Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, Sanna T, Bellocci F, Russo MA. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*. 2005 Dec 13;112(24):3680-7.
  42. Catalano O, Antonaci S, Moro G, Mussida M, Frascaroli M, Baldi M, Cobelli F, Baiardi P, Nastoli J, Bloise R, Monteforte N, Napolitano C, Priori SG. Magnetic resonance investigations in Brugada syndrome reveal unexpectedly high rate of structural abnormalities. *Eur Heart J*. 2009 Sep;30(18):2241-8.
  43. Ten Sande JN, Coronel R, Conrath CE, Driessen AH, de Groot JR, Tan HL, Nademanee K, Wilde AA, de Bakker JM, van Dessel PF. ST-Segment Elevation and Fractionated Electrograms in Brugada Syndrome Patients Arise From the Same Structurally Abnormal Subepicardial RVOT Area but Have a Different Mechanism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Dec;8(6):1382-92.
  44. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998 Mar 19;392(6673):293-6.
  45. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med* 2016;18:3–12.



46. Kapplinger JD<sup>1</sup>, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerchicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010 Jan;7(1):33-46.
47. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, Viswanathan PC, Pfahnl AE, Shang LL, Madhusudanan M, Baty CJ, Lagana S, Aleong R, Gutmann R, Ackerman MJ, McNamara DM, Weiss R, Dudley SC Jr. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na<sup>+</sup> current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007 Nov 13;116(20):2260-8.
48. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld AC, Pfeufer A, Kääb S, Wichmann HE, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR. Sodium channel  $\beta$ 1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest*. 2008 Jun;118(6):2260-8.
49. Riuró H, Beltran-Alvarez P, Tarradas A, Selga E, Campuzano O, Vergés M, Pagans S, Iglesias A, Brugada J, Brugada P, Vázquez FM, Pérez GJ, Scornik FS, Brugada R. A missense mutation in the sodium channel  $\beta$ 2 subunit reveals SCN2B as a new candidate gene for Brugada syndrome. *Hum Mutat*. 2013 Jul;34(7):961-6.
50. Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, Springer M, Wu Y, Varro A, Pfeiffer R, Koopmann TT, Cordeiro JM, Guerchicoff A, Pollevick GD, Antzelevitch C. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009 Jun;2(3):270-8.
51. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, Betzenhauser MJ, Belardinelli L, Kahlig KM, Rajamani S, DeAntonio HJ, Myerburg RJ, Ito H, Deshmukh P, Marieb M, Nam GB, Bhatia A, Hasdemir C, Haïssaguerre M, Veltmann C, Schimpf R, Borggrefe M, Viskin S, Antzelevitch C. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 8;64(1):66-79.
52. Hartman ME, Liu Y, Zhu WZ, Chien WM, Weldy CS, Fishman GI, Laflamme MA, Chin MT. Myocardial deletion of transcription factor CHF1/Hey2 results in altered myocyte action potential and mild conduction system expansion but does not alter conduction system function or promote spontaneous arrhythmias. *FASEB J*. 2014 Jul;28(7):3007-15.
53. Cerrone M, Delmar M. Desmosomes and the sodium channel complex: implications for arrhythmogenic cardiomyopathy and brugada syndrome. *Trends Cardiovasc Med* 2014;24:184–90.
54. Cerrone M, Lin X, Zhang M, Agullo-Pascual E, Pfenniger A, Chkourko Gusky H, Novelli V, Kim C, Tirasawadichai T, Judge DP, Rothenberg E, Chen HS, Napolitano C, Priori SG, Delmar M. Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a Brugada syndrome phenotype. *Circulation*. 2014 Mar 11;129(10):1092-103.
55. Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PE, Guerchicoff A, Pollevick GD, Wu Y, Kanters JK, Larsen CT, Hofman-Bang J, Burashnikov E,

- Christiansen M, Antzelevitch C. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008 Aug;1(3):209-18.
56. Haïssaguerre M, Chatel S, Sacher F, Weerasooriya R, Probst V, Lousouarn G, Horlitz M, Liersch R, Schulze-Bahr E, Wilde A, Kääh S, Koster J, Rudy Y, Le Marec H, Schott JJ. Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009 Jan;20(1):93-8.
  57. Medeiros-Domingo A, Tan BH, Crotti L, Tester DJ, Eckhardt L, Cuoretti A, Kroboth SL, Song C, Zhou Q, Kopp D, Schwartz PJ, Makielski JC, Ackerman MJ. Gain-of-function mutation S422I in the KCNJ8-encoded cardiac K(ATP) channel kir6.1 as a pathogenic substrate for J-wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7:1466–71.
  58. Giudicessi JR, Ye D, Tester DJ, Crotti L, Mugione A, Nesterenko VV, Albertson RM, Antzelevitch C, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Transient outward current (I<sub>to</sub>) gain-of-function mutations in the KCND3-encoded Kv4.3 potassium channel and Brugada syndrome. *Heart Rhythm.* 2011 Jul;8(7):1024-32
  59. Hu D, Barajas-Martínez H, Terzic A, Park S, Pfeiffer R, Burashnikov E, Wu Y, Borggreffe M, Veltmann C, Schimpf R, Cai JJ, Nam GB, Deshmukh P, Scheinman M, Preminger M, Steinberg J, López-Izquierdo A, Ponce-Balbuena D, Wolpert C, Haïssaguerre M, Sánchez-Chapula JA, Antzelevitch C. ABCC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *Int J Cardiol.* 2014 Feb 15;171(3):431-42.
  60. Cordeiro JM1, Marieb M, Pfeiffer R, Calloe K, Burashnikov E, Antzelevitch C. Accelerated inactivation of the L-type calcium current due to a mutation in CACNB2b underlies Brugada syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2009 May;46(5):695-703.
  61. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haïssaguerre M, Schimpf R, Borggreffe M, Wolpert C. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation.* 2007 Jan 30;115(4):442-9.
  62. Gurnett CA, De Waard M, Campbell KP. Dual function of the voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channel alpha 2 delta subunit in current stimulation and subunit interaction. *Neuron.* 1996 Feb;16(2):431-40.
  63. Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E, Benito B, Vernooij K, Sarkozy A, Huikuri HV, Brugada P, Brugada J, Brugada R.. Induced brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation* 2008;117:1890–3.
  64. Barajas-Martínez HM, Hu D, Cordeiro JM, Wu Y, Kovacs RJ, Meltser H, Kui H, Elena B, Brugada R, Antzelevitch C, Dumaine R. Lidocaine-induced Brugada syndrome phenotype linked to a novel double mutation in the cardiac sodium channel. *Circ Res* 2008;103:396–404.
  65. Poelzing S, Forleo C, Samodell M, Dudash L, Sorrentino S, Anaclerio M, Troccoli R, Iacoviello M, Romito R, Guida P, Chahine M, Pitzalis M, Deschênes I. SCN5A polymorphism restores trafficking of a Brugada syndrome mutation on a separate gene. *Circulation* 2006;114:368–76.

66. Cordeiro JM1, Barajas-Martinez H, Hong K, Burashnikov E, Pfeiffer R, Orsino AM, Wu YS, Hu D, Brugada J, Brugada P, Antzelevitch C, Dumaine R, Brugada R. Compound heterozygous mutations P336L and I1660V in the human cardiac sodium channel associated with the Brugada syndrome. *Circulation*. 2006 Nov 7;114(19):2026-33.
67. Georgopoulos S, Letsas KP, Liu T, Kalafateli M, Korantzopoulos P, Bürkle G, Vlachos K, Giannopoulos G, Efremidis M, Deftereos S, Sideris A, Takagi M, Yan GX, Ehrlich JR. A meta-analysis on the prognostic significance of inferolateral early repolarization pattern in Brugada syndrome.. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):134-139
68. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, Wilde AA, Escande D, Mannens MM, Le Marec H. Cardiac conduction defects associate with mutations in *scn5a*. *Nat Genet* 1999;23:20–1.
69. Benson DW, Wang DW, Dymment M, Knilans TK, Fish FA, Strieper MJ, Rhodes TH, George AL Jr. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (*SCN5A*). *J Clin Invest* 2003;112:1019–28.
70. Smits JP, Koopmann TT, Wilders R, Veldkamp MW, Opthof T, Bhuiyan ZA, Mannens MM, Balser JR, Tan HL, Bezzina CR, Wilde AA. A mutation in the human cardiac sodium channel (E161K) contributes to sick sinus syndrome, conduction disease and brugada syndrome in two families. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:969–81.
71. Vlachos K, Mascia G, Martin CA, Bazoukis G, Frontera A, Cheniti G, Letsas KP, Efremidis M, Georgopoulos S, Gkalapis C, Duchateau J, Parmbrun T, Derval N, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P, Sacher F. Atrial fibrillation in Brugada syndrome: Current perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Jan 21.
72. Olesen MS, Holst AG, Svendsen JH, Haunso S, Tfelt-Hansen J. *Scn1bb* r214q found in 3 patients: 1 with brugada syndrome and 2 with lone atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2012;9:770-773
73. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, Postma AV, Rook MB, Viersma JW, van Langen IM, Tan-Sindhunata G, Bink-Boelkens MT, van Der Hout AH, Mannens MM, Wilde AA. A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999;85:1206–13.
74. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. 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). *Heart Rhythm*. 2011 Aug;8(8) :1308-39.
75. Postema P.G, About Brugada syndrome and its prevalence, *EP Europace*. 14 (2012) 925–928.
76. Wasawat Vutthikraivit, Pattara Rattanawong, Prapaipan Putthapiban, Weera Sukhumthamarat, Prin Vathesatogkit, Tachapong Ngarmukos, and Ammarin Thakkinstian. Worldwide prevalence of brugada syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Acta Cardiologica Sinica*. 34 (2018) 267–277.

77. J.M. Juang, C.Y. Chen, Y.H. Chen, I.C. Wu, C.C. Hsu, L.N. Chen, et al., Prevalence and prognosis of Brugada electrocardiogram patterns in an elderly Han Chinese population: a nation-wide community-based study (HALST cohort), *Europace* 17 (Suppl 2) (2015) ii54-62.
78. A.G. Holst, H.K. Jensen, O. Eschen, F.L. Henriksen, J. Kanters, H. Bundgaard, J.H. Svendsen, S. Haunso, J. Tfelt-Hansen, Low disease prevalence and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shock rate in Brugada syndrome: a nationwide study, *Europace* 14 (2012) 1025–1029.
79. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Pérez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002 Oct 8;106(15):2004-11
80. Song M, Helguera G, Eghbali M, Zhu N, Zarei MM, Olcese R, Toro L, Stefani E. Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. *J Biol Chem*. 2001 Aug 24;276(34):31883-90.
81. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T. Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):1701-10.
82. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003 Jul;26(7 Pt 1):1551-3.
83. Letsas KP, Gavrielatos G, Efremidis M, Kounas SP, Filippatos GS, Sideris A, Kardaras F . Prevalence of Brugada sign in a Greek tertiary hospital population. *Europace*. 2007 Nov;9(11):1077-80
84. Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017 Mar;110(3):188-195
85. de Asmundis C, Mugnai G, Chierchia GB, Sieira J, Conte G, Rodriguez-Mañero M, Pappaert G, Czaplá J, Nijs J, La Meir M, Casado R, Ströcker E, De Regibus V, Brugada P. Long-Term Follow-Up of Proband With Brugada Syndrome. *Am J Cardiol*. 2017 May 1;119(9):1392-1400
86. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, Andorin A, Champagne J, Postema PG, Casado-Arroyo R, Leshem E, Juang JJM, Giustetto C, Tfelt-Hansen J, Wijeyeratne YD, Veltmann C, Corrado D, Kim SH, Delise P, Maeda S, Gourraud JB, Sacher F, Mabo P, Takahashi Y, Kamakura T, Aiba T, Conte G, Hochstadt A, Mizusawa Y, Rahkovich M, Arbelo E, Huang Z, Denjoy I, Napolitano C, Brugada R, Calo L, Priori SG, Takagi M, Behr ER, Gaita F, Yan GX, Brugada J, Leenhardt A, Wilde AAM, Brugada P, Kusano KF, Hirao K, Nam GB, Probst V, Belhassen B. Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm*. 2018 Sep;15(9):1394-1401.
87. Letsas KP, Asvestas D, Baranchuk A, Liu T, Georgopoulos S, Efremidis M, Korantzopoulos P, Bazoukis G, Tse G, Sideris A, Takagi M, Ehrlich JR. Prognosis, risk stratification, and management of asymptomatic individuals with Brugada syndrome: A systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 Dec;40(12):1332-1345
88. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA. Long-term prognosis of

- patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635-43.
89. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jaïs P, Pasquié JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haïssaguerre M. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013;128:1739-47.
  90. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, Derval N, Denis A, de Guillebon M, Ramoul K, Bordachar P, Ritter P, Hocini M, Clémenty J, Jaïs P, Haïssaguerre M. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*. 2012;9:1272-9.
  91. Olde Nordkamp LR, Vink AS, Wilde AA, de Lange FJ, de Jong JS, Wieling W, van Dijk N, Tan HL. Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. *Heart Rhythm*. 2015;12:367-75.
  92. Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, Berne P, Tolosana JM, Gomez-Juanatey A, Berruezo A, Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Mont L, Brugada R, Brugada J. Patients With Brugada Syndrome and Implanted Cardioverter-Defibrillators: Long-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 17;70(16):1991-2002.
  93. Kubala M, Aïssou L, Traullé S, Gugenheim AL, Hermida JS. Use of implantable loop recorders in patients with Brugada syndrome and suspected risk of ventricular arrhythmia. *Europace*. 2012 Jun;14(6):898-902.
  94. Sieira J, Ciconte G, Conte G, Chierchia GB, de Asmundis C, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Casado-Arroyo R, Julià J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Pappaert G, Brugada P. Asymptomatic Brugada Syndrome: Clinical Characterization and Long-Term Prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Oct;8(5):1144-50
  95. Asvestas D, Tse G, Baranchuk A, Bazoukis G, Liu T, Saplaouras A, Korantzopoulos P, Goga C, Efremidis M, Sideris A, Letsas KP. High risk electrocardiographic markers in Brugada syndrome. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 Mar 8;18:58-64
  96. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, Arzamendi D, Berne P, Brugada R, Brugada P, Brugada J. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1567—73.
  97. Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Casado-Arroyo R, Julià J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Pappaert G, Brugada P. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart* 2016;102:452—8.
  98. Andorin A, Behr ER, Denjoy I, Crotti L, Dagradi F, Jesel L, Sacher F, Petit B, Mabo P, Maltret A, Wong LC, Degand B, Bertaux G, Maury P, Dulac Y, Delasalle B, Gourraud JB, Babuty D, Blom NA, Schwartz PJ, Wilde AA, Probst V. Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;13:1274—82.

99. Conte G, DE Asmundis C, Sieira J, Levinstein M, Chierchia GB, DI Giovanni G, Baltogiannis G, Ciconte G, Saitoh Y, Casado-Arroyo R, Pappaert G, Brugada P. Clinical characteristics, management, and prognosis of elderly patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:514—9.
100. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H; Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Oct;2(5):495-503.
101. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, Calo L, Proclemer A, Marziali M, Rebellato L, Berton G, Coro L, Sitta N. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(2):169-76
102. Chen C, Tan Z, Zhu W, Fu L, Kong Q, Xiong Q, Yu J, Hong K. Brugada syndrome with SCN5A mutations exhibits more pronounced electrophysiological defects and more severe prognosis: A meta-analysis. *Clin Genet*. 2020 Jan;97(1):198-208.
103. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008 Oct 21;118(17):1697-704.
104. Meng L, Letsas KP, Baranchuk A, Shao Q, Tse G4, Zhang N, Zhang Z, Hu D, Li G, Liu T. Meta-analysis of Fragmented QRS as an Electrocardiographic Predictor for Arrhythmic Events in Patients with Brugada Syndrome. *Front Physiol*. 2017 Sep 12;8:678.
105. Letsas KP, Weber R, Efremidis M, Korantzopoulos P, Astheimer K, Charalampous C, Tsirikas S, Fragakis N, Kalusche D, Sideris A, Arentz T. Long-term prognosis of asymptomatic individuals with spontaneous or drug-induced type 1 electrocardiographic phenotype of Brugada syndrome. *J. Electrocardiol*. 44 (2011) 346–349.
106. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, DE Zutter M, Sarkozy A, Brugada J, Benito B, Perkiomaki JS, Mäkikallio TH, Huikuri HV, Brugada R. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients, *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 19 (2008) 380–383.
107. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Ashino S, Kofune M, Nagashima K, Kofune T, Nakai T, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A. Prolonged QRS duration in lead V2 and risk of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome, *Int. Heart J*. 52 (2011) 98–102.
108. Calò L, Giustetto C, Martino A, Sciarra L, Cerrato N, Marziali M, Rauzino J, Carlino G, de Ruvo E, Guerra F, Rebecchi M, Lanzillo C, Anselmino M, Castro A, Turreni F, Penco M, Volpe M, Capucci A, Gaita F. A new electrocardiographic marker of sudden death in Brugada syndrome: the S-wave in lead I, *J. Am. Coll. Cardiol*. 67 (2016) 1427–1440.
109. Letsas KP, Efremidis M, Weber R, Korantzopoulos P, Protonotarios N, Prappa E, Kounas SP, Evagelidou EN, Xydonas S, Kalusche D, Sideris A, Arentz T. Epsilon-like waves and ventricular conduction abnormalities

- in subjects with type 1 ECG pattern of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 8(2011) 874–878.
110. M.A. Babai Bigi, A. Aslani, S. Shahrzad. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome, *Heart Rhythm*. 4 (2007) 1009–1012.
  111. Huang Z, Patel C, Li W, Xie Q, Wu R, Zhang L, Tang R, Wan X, Ma Y, Zhen W, Gao L, Yan GX. Role of signal-averaged electrocardiograms in arrhythmic risk stratification of patients with Brugada syndrome: a prospective study, *Heart Rhythm*. 6 (2009) 1156–1162.
  112. T. Ikeda, M. Takami, K. Sugi, Y. Mizusawa, H. Sakurada, H. Yoshino, Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest, *Ann. Noninvasive Electrocardiol*. 10 (2005) 396–403.
  113. Maury P, Rollin A, Sacher F, Gourraud JB, Raczka F, Pasquié JL, Duparc A, Mondoly P, Cardin C, Delay M, Derval N, Chatel S, Bongard V, Sadron M, Denis A, Davy JM, Hocini M, Jaïs P, Jesel L, Haïssaguerre M, Probst V. Prevalence and prognostic role of various conduction disturbances in patients with the Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol*. 2013;112 (9):1384–9.
  114. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2131–8.
  115. G. Conte, M.L. Caputo, F. Regoli, T. Moccetti, P. Brugada, A. Auricchio A. Brugada syndrome and early repolarisation: distinct clinical entities or different phenotypes of the same genetic disease? *Arrhythmia Electrophysiol. Rev*. 5 (2016) 84–89.
  116. Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, Haïssaguerre M, Arentz T. Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5 (12):1685–9.
  117. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm* 2013;10:5330–539
  118. Hiraoka M, Takagi M, Yokoyama Y, Sekiguchi Y, Aihara N, Aonuma K; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study Investigators. Prognosis and risk stratification of young adults with Brugada syndrome. *J. Electrocardiol*. 46(2013) 279–283.
  119. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, Dorantes Sánchez M, Dorticós Balea F, Zayas Molina R, Quiñones Pérez MA, Fayad Rodríguez Y. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 47 (2006) 1828–1834.
  120. Maury P, Sacher F, Gourraud JB, Pasquié JL, Raczka F, Bongard V, Duparc A, Mondoly P, Sadron M, Chatel S, Derval N, Denis A, Cardin C, Davy JM, Hocini M, Jaïs P, Jesel L, Carrié D, Galinier M, Haïssaguerre M, Probst V, Rollin A. Increased Tpeak-Tend interval is highly and

- independently related to arrhythmic events in Brugada syndrome, *Heart Rhythm*. 12 (2015) 2469–2476.
121. Mugnai G, Hunuk B, Hernandez-Ojeda J, Stroker E, Velagic V, Ciconte G, De Regibus V, Coutino-Moreno HE, Takarada K, Choudhury R, Abugattas de Torres JP, Pappaert G, Chierchia GB, Brugada P, de Asmundis C. Role of electrocardiographic Tpeak-Tend for the prediction of ventricular arrhythmic events in the Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol*. 120 (2017) 1332–1337.
  122. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, Chan YS, Yan BP, Wong SH, Wu WKK, Ciobanu A, Li G, Shenthari J, Saguner AM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Bhardwaj A, Sawant AC, Whittaker P, Xia Y, Yan GX, Liu T. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 14(2017) 1131–1137.
  123. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S, Shimizu W. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov 2;56(19):1576-84.
  124. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 12, 1004–1007 (2001).
  125. Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AA. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):257-63.
  126. Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Irfan G, Casado-Arroyo R, Juliá J, La Meir M, Wellens F, Wauters K, Van Malderen S, Pappaert G, Brugada P. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015 Aug;8(4):777-84.
  127. Letsas KP, Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P, Giannopoulos G, Vlachos K, Georgopoulos S, Trikas A, Efremidis M, Deffereos S, Sideris A. Meta-Analysis on Risk Stratification of Asymptomatic Individuals With the Brugada Phenotype. *Am J Cardiol*. 2015 Jul 1;116(1):98-103.
  128. Letsas KP, Efremidis M, Asvestas D, Vlachos K, Georgopoulos S, Tse G, Liu T, Bazoukis G, Sideris A, Baranchuk A, Ehrlich JR, Brugada P. Right Ventricular Outflow Tract Electroanatomical Abnormalities Predict Ventricular Fibrillation Inducibility in Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 Feb;11(2):e005928.
  129. Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Nishii N, Nagase S, Shimizu W, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Ito H, Ohe T, Kusano KF. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – prognostic value of combined risk factors. *Circ J*. 2015;79(2):310-7.
  130. Sieira J, Conte G, Ciconte G, Chierchia GB, Casado-Arroyo R, Baltogiannis G, Di Giovanni G, Saitoh Y, Juliá J, Mugnai G, La Meir M,



- Wellens F, Czapla J, Pappaert G, de Asmundis C, Brugada P. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*. 2017 Jun 7;38(22):1756-1763.
131. Conte G, Sieira J, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia GB, Baltogiannis G, Di Giovanni G, La Meir M, Wellens F, Czapla J, Wauters K, Levinstein M, Saitoh Y, Irfan G, Julià J, Pappaert G, Brugada P. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015; 65 (9):879–88.
  132. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: an updated meta-analysis of worldwide published data. *Int. J. Cardiol*. 2013;168 (3):3027–9.
  133. Letsas KP, Georgopoulos S, Vlachos K, Karamichalakis N, Liatakis I, Korantzopoulos P, Liu T, Efremidis M, Sideris A. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. *J Atr Fibrillation*. 2016 Aug 31;9(2):1413.
  134. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;43 (10):1853–60.
  135. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004; 110 (13):1731–7.
  136. Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Ohe T, Shimizu W. Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4 (6):695–700.
  137. Letsas KP, Bazoukis G, Efremidis M, Georgopoulos S, Korantzopoulos P, Fragakis N, Asvestas D, Vlachos K, Saplaouras A, Sakellaropoulou A, Mililis P, Strepelas P, Giannopoulos G, Gavrielatos G, Tzeis S, Kardamis C, Katsivas A, Deftereos S, Stavrakis S, Sideris A. Clinical characteristics and long-term clinical course of patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest: a multiparametric risk stratification approach. *Europace*. 2019 Oct 22.
  138. Venlet J, Piers SRD, Kapel GFL, de Riva M, Pauli PFG, van der Geest RJ, Zeppenfeld K. Unipolar endocardial voltage mapping in the right ventricle: optimal cutoff values correcting for computed tomography-derived epicardial fat thickness and their clinical value for substrate delineation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:e005175
  139. Hutchinson MD, Gerstenfeld EP, Desjardins B, Bala R, Riley MP, Garcia FC, Dixit S, Lin D, Tzou WS, Cooper JM, Verdino RJ, Callans DJ, Marchlinski FE. Endocardial unipolar voltage mapping to detect epicardial ventricular tachycardia substrate in patients with nonischemic left ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4:49–55.
  140. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, Zorzi A, Champagne J, Kostopoulou A, Yin X, Napolitano C, Milan DJ, Wilde A, Sacher F, Borggreffe M, Ellinor PT, Theodorakis G, Nault I, Corrado D, Watanabe I, Antzelevitch C, Allocca G, Priori SG, Lubitz SA. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*. 2016 Feb 16;133(7):622-30.

141. Milman A, Andorin A, Gourraud JB, Postema PG, Sacher F, Mabo P, Kim SH, Juang JJM, Maeda S, Takahashi Y, Kamakura T, Aiba T, Conte G, Sarquella-Brugada G, Leshem E, Rahkovich M, Hochstadt A, Mizusawa Y, Arbelo E, Huang Z, Denjoy I, Giustetto C, Wijeyeratne YD, Napolitano C, Michowitz Y, Brugada R, Casado-Arroyo R, Champagne J, Calo L, Tfelt-Hansen J, Priori SG, Takagi M, Veltmann C, Delise P, Corrado D, Behr ER, Gaita F, Yan GX, Brugada J, Leenhardt A, Wilde AAM, Brugada P, Kusano KF, Hirao K, Nam GB, Probst V, Belhassen B. Profile of patients with Brugada syndrome presenting with their first documented arrhythmic event: Data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGada Syndrome (SABRUS). *Heart Rhythm*. 2018 May;15(5):716-724.

## VIII. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **Georgopoulos S**, Letsas KP, Liu T, Kalafateli M, Korantzopoulos P, Bürkle G, Vlachos K, Giannopoulos G, Efremidis M, Deftereos S, Sideris A, Takagi M, Yan GX, Ehrlich JR. A meta-analysis on the prognostic significance of inferolateral early repolarization pattern in Brugada syndrome. *Europace*. 2018 Jan 1;20(1):134-139
2. Letsas KP, **Georgopoulos S**, Vlachos K, Karamichalakis N, Liatakis I, Korantzopoulos P, Liu T, Efremidis M, Sideris A. Brugada Syndrome: Risk Stratification And Management. *J Atr Fibrillation*. 2016 Aug 31;9(2):1413
3. Letsas KP, Asvestas D, Baranchuk A, Liu T, **Georgopoulos S**, Efremidis M, Korantzopoulos P, Bazoukis G, Tse G, Sideris A, Takagi M, Ehrlich JR. Prognosis, risk stratification, and management of asymptomatic individuals with Brugada syndrome: A systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 Dec;40(12):1332-1345
4. Letsas KP, Efremidis M, Vlachos K, **Georgopoulos S**, Karamichalakis N, Asvestas D, Valkanas K, Korantzopoulos P, Liu T, Sideris A. Right ventricular outflow tract high-density endocardial unipolar voltage mapping in patients with Brugada syndrome: evidence for electroanatomical abnormalities. *Europace*. 2018 Jun 1;20(F11):f57-f63.
5. Tse G, Gong M, Wong WT, **Georgopoulos S**, Letsas KP, Vassiliou VS, Chan YS, Yan BP, Wong SH, Wu WKK, Ciobanu A, Li G, Shenthara J, Saguner AM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Bhardwaj A, Sawant AC, Whittaker P, Xia Y, Yan GX, Liu T. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 14(2017) 1131–1137.
6. Letsas KP, Bazoukis G, Efremidis M, **Georgopoulos S**, Korantzopoulos P, Fragakis N, Asvestas D, Vlachos K, Saplaouras A, Sakellaropoulou A, Millilis P, Strepelas P, Giannopoulos G, Gavrielatos G, Tzeis S, Kardamis C, Katsivas A, Deftereos S, Stavrakis S, Sideris A. Clinical characteristics and long-term clinical course of patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest: a multiparametric risk stratification approach. *Europace*. 2019 Oct 22.
7. Letsas KP, Efremidis M, Asvestas D, Vlachos K, **Georgopoulos S**, Tse G, Liu T, Bazoukis G, Sideris A, Baranchuk A, Ehrlich JR, Brugada P. Right Ventricular Outflow Tract Electroanatomical Abnormalities Predict Ventricular Fibrillation Inducibility in Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 Feb;11(2):e005928.
8. Letsas KP, Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P, Giannopoulos G, Vlachos K, **Georgopoulos S**, Trikas A, Efremidis M, Deftereos S, Sideris A. Meta-Analysis on Risk Stratification of Asymptomatic Individuals With the Brugada Phenotype. *Am J Cardiol*. 2015 Jul 1;116(1):98-103.
9. Vlachos K, Mascia G, Martin CA, Bazoukis G, Frontera A, Cheniti G, Letsas KP, Efremidis M, **Georgopoulos S**, Gkalapis C, Duchateau J, Parmbrun T, Derval N, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P, Sacher F. Atrial fibrillation in Brugada syndrome: Current perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Jan 21.