



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Viviana IVAN

POTENȚIALE VENTRICULARE TARDIVE



Editura „Victor Babeș”
Timișoara
2023

Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Colecția: HIPPOCRATE

Coordonator colecție: Prof. univ. dr. Andrei Motoc

Referent științific: Prof. univ. dr. Bogdan Timar

Indicativ CNCSIS: 324

© 2023 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-343-7

În memoria
Domnului Prof. Dr. George Georgescu

CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE.....	5
CONSIDERAȚII TEORETICE ȘI SCURT ISTORIC	6
CAPITOLUL I.....	9
NOȚIUNI DE ELECTROFIZIOLOGIE NORMALĂ	9
NOȚIUNI DE ELECTROFIZIOLOGIE CELULARĂ	11
ARITMIILE PRIN REINTRARE	14
POTENȚIALELE TARDIVE	20
APLICAȚIILE CLINICE ALE POTENȚIALELOR TARDIVE	32
ALTE APLICAȚII CLINICE ALE POTENȚIALELOR VENTRICULARE TARDIVE	55
ALTE UTILIZĂRI ALE ÎNREGISTRĂRIILOR AMPLIFICATE ȘI MEDIATE	59
CONDIȚII CARE INFLUENȚEAZĂ MANIFESTAREA POTENȚIALELOR TARDIVE ȘI VALOAREA LOR PROGNOSTICĂ	63
VARIABILITATEA RR	78
MECANISME DE REGLARE NERVOASĂ A ACTIVITĂȚII ELECTRICE A CORDULUI	80
METODE DE ÎNREGISTRARE ȘI PARAMETRII DETERMINAȚI ..	84
VARIABILITATEA RR ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT	90
CAPITOLUL II	94
METODE DE ÎNREGISTRARE ȘI ANALIZĂ A POTENȚIALELOR TARDIVE.....	94
ÎN LOC DE CONCLUZII	116
Bibliografie.....	118

CUVÂNT ÎNAINTE

Existența cotidiană, cumulul factorilor de risc, creșterea incidenței patologiei metabolice și diverse provocări crescânde la care trebuie să facem față au crescut mult incidența bolii coronariene, accidentelor acute și morții subite.

Spectrul morții subite a mobilizat lumea medicală în identificarea unor metode de predicție a aritmiilor amenințatoare de viață. Metodele de identificare și stratificare a riscului își dovedesc eficacitatea în măsura în care se pot efectua ușor, sunt anodine și repetitive.

O astfel de metodă este amplificarea mediată seriată a semnalului pe traseul electric de suprafață – adică o electrocardiogramă mai sofisticată, cu durată ceva mai lungă de înregistrare și necesitând un electrocardiograf cu această funcție de mediere și amplificare, pacientul comportându-se însă ca și la o electrocardiogramă obișnuită. Aparatul generează un vector ale cărui caracteristici sunt analizate. Informația se referă la alterarea depolarizării miocardice capabile să genereze condiții pentru aritmii amenințatoare de viață.

Demersul prezentat în fața dumneavoastră dorește să explice mecanismul acestor potențiale și valoarea lor prognostică, dorind să ajute colegii cu interes în domeniul aritmologiei clinice în înțelegerea comportamentului aritmic în ventriculul patologic vulnerabil.

Autoarea nu are desigur pretenția de a rezolva o problemă atât de spinoasă, dar încearcă să ofere o perspectivă mai aprofundată unei explorări care se dovedește extrem de utilă. În ce măsură acest demers va fi unul folositor, colegii care mă vor onora consultând acest volum vor putea să decidă.

Viviana Ivan

CONSIDERAȚII TEORETICE ȘI SCURT ISTORIC

Bolile cardiovasculare și în special cardiopatia ischemică reprezintă o problemă majoră de sănătate prin numărul mare de bolnavi afectați și implicațiile deosebite inclusiv socio-economice pe care le antrenează. Din acest motiv și metodele de diagnostic și de apreciere prognostică au suscit un interes aparte în rândul medicilor, fiziologilor, fizicienilor. În 1903, Einthoven evidențiază pentru prima dată activitatea electrică a inimii fiind răsplătit mai târziu cu Premiul Nobel. De atunci înregistrările electrocardiografice își dovedesc utilitatea în toate etapele de diagnostic, tratament, apreciere funcțională și prognostică a unui bolnav coronarian. Pentru confortul bolnavului, acuratețea diagnostică și utilizarea eficientă a resurselor, se impune însă utilizarea unor explorări noninvazive, ieftine, reproductibile care să ofere prompt informații. În ultimele 3 decenii, importanța înregistrării activității electrice cardiace în procesul diagnostic a crescut considerabil, conducând la îmbunătățirea evaluării diagnostice și prognostice a aritmiilor cardiace.

Spectrul morții subite ce planează asupra covârșitoarei majorități a bolnavilor coronarieni a determinat mobilizarea cercetătorilor în direcția punerii la punct a unor tehnici de evaluare a activității electrice a cordului mai puțin invazive și cu rată de reproductibilitate mai mare. O asemenea achiziție o reprezintă înregistrarea amplificată mediată a semnalului electric, așa-numita signal averaged ECG. Această tehnică oferă posibilitatea înregistrării potențialelor ventriculare tardive ce reflectă neomogenitate miocardică, neomogenitate ce s-a dovedit a reprezenta suportul fiziopatologic al reintrării deci un factor de predicție al apariției aritmiilor ventriculare maligne. Alterarea proprietăților electrice la nivel tisular sau celular într-un anumit teritoriu ar putea fi evidențiate prin înregistrarea semnalului electric de la respectivul nivel. Aceasta însă ar presupune urmărirea exactă a unui semnal de mică amplitudine care însă ar trebui „mărit” pentru a fi vizualizat. Odată cu „mărirea” lui însă s-ar „mări” și semnalele din jur care ar trebui eliminate –respectiv filtrate pentru a se separa zgomotul de semnalul de interes. Semnalul interesant ar trebui să fie repetitiv deci să reflecte o anomalie electrică „stabilă” la nivelul zonei afectate..

Electrocardiografia amplificată și mediată a apărut și s-a impus datorită următoarelor considerente de ordin practic^(1,2,5):

a) permite achiziționarea unor date de electrofiziologie accesibile până nu demult numai invaziv,

- b) depășește cea mai mare limită a studiilor de electrofiziologie prin cateterism cardiac- imposibilitatea unor studii repetitive, secvențiale,
- c) este complet atraumatică, confortul pacienților fiind perfect asigurat
- d) această tehnică împreună cu alte teste neinvazive permit stratificarea în funcție de riscul aritmogen a bolnavilor coronarieni,
- e) și nu în ultimul rând, având în vedere raportul cost-eficiență în domeniul sănătății, este o metodă mult mai ieftină decât cateterizarea permițând în același timp o selecție a pacienților.

În acest mod, o largă categorie de bolnavi beneficiază de o investigație profundă și o serie de metode terapeutice cu impact dramatic asupra supraviețuirii pot fi evaluate din punct de vedere al eficienței în mod repetat, rapid și ieftin.

Electrocardiografia amplificată și mediată a fost inițial folosită pentru determinarea potențialelor din sistemul Hiss-Purkinje, potențiale de mică amplitudine care se înregistrează în porțiunea izoelectrică a segmentului PR^(10,12). În anii '70, creșterea interesului pentru aritmiile ventriculare și electrogeneza lor a determinat evaluarea cu atenție a potențialelor înregistrate după complexul QRS. Acestea au fost determinate în zona de infarct și în vecinătate prin electrozi plasați direct epicardic. Înregistrarea acestor potențiale la suprafața corpului, prin tehnici de amplificare și mediere a fost prima dată realizată pe un model canin la care s-a reprodus un infarct miocardic acut prin ligatura descendentei anterioare^(12,14,49). Prima raportare a potențialelor tardive la om a fost realizată de Uther și colab., iar în 1980 Rozanski folosește electrocardiografia mediată pentru cuantificarea potențialelor tardive înainte și după anevrismectomie, într-un studiu privind tahicardia ventriculară asociată anevrismului ventriculului stâng. Simson a fost primul care a demonstrat într-un studiu clinic, relația între potențialele tardive și tahicardia ventriculară^(50,54).

Aprecierea valorii unui test clinic este dată de capacitatea celui test de a prevedea corect un eveniment bine stabilit într-o anumită populație urmărită într-un interval rezonabil de timp. Nu de puține ori un test își dovedește inițial utilitatea în studii retrospective, posteveniment. O asemenea modalitate de implementare a avut și înregistrarea amplificată și mediată.

În 1981, Michael Simson a publicat pentru prima dată un studiu privind utilizarea electrocardiografiei amplificată și mediată ca metodă fezabilă și neinvazivă, pentru identificarea pacienților cu infarct miocardic acut cu risc de tahicardie ventriculară⁽⁵³⁾. În 1982, Breithardt conduce un studiu privind relația dintre potențialele tardive, prezența bolii coronariene și a anomaliilor de cinetică parietală. Acest studiu a fost primul care a atras

atenția că potențialele tardive nu se decelează în absența unei boli cardiace structurale^(14,52). Prezența potențialelor tardive și durata lor au fost semnificativ mai mari la pacienții cu istoric pozitiv de tahicardie ventriculară susținută. Un alt fapt important subliniat de acest studiu a fost relația între prezența potențialelor tardive și a disfuncției ventriculare stângi. Deși de atunci încolo, diferite studii prospective au arătat o corelație slabă între funcția ventriculului stâng și potențialele tardive, acest prim studiu clinic are meritul de a sublinia valoarea prognostică a parametrilor obținuți prin amplificare și mediere la un grup de populație cu risc înalt^(14,87,104,105). Au fost efectuate numeroase studii prospective asupra potențialelor tardive în infarct miocardic acut, pentru a determina riscul apariției tahicardiei ventriculare susținute și a morții subite. Deși aceste studii diferă în ceea ce privește condițiile de includere a pacienților, precum și uneori în ceea ce privește modalitatea de înregistrare folosită, totuși ele sunt remarcabil de uniforme în concluzii: pacienții cu infarcte mari au o incidență mai mare a potențialelor tardive și cu cât acestea au o durată și o incidență mai mare, pacienții au un risc crescut de a dezvolta tahicardie ventriculară monomorfă susținută^(60,61,64,65). Totuși, în ceea ce privește apariția fibrilației ventriculare, corelația cu potențialele tardive este mai slabă. Tot Breithardt este cel care subliniază primul în 1983 valoarea prognostică independentă a potențialelor tardive la pacienții cu infarct miocardic acut^(14,52).

Aceste observații subliniază faptul că înregistrarea amplificată și mediată a parametrilor vectorului magnitudine ajută la identificarea acelor pacienți cu funcție ventriculară stângă alterată sau cu aritmie ventriculară care prezintă caracteristicile electrice tisulare de a dezvolta și întreține aritmii ventriculare amenințătoare de viață. Pe de altă parte pentru inițierea și perpetuarea acestor aritmii severe sunt necesare alterare severă ventriculară și trigeri aritmogeni.

Lucrarea de față își propune să explice valoarea prognostică a potențialelor tardive la bolnavi cu infarct miocardic, factorii care pot influența aceste potențiale tardive, precum și utilitatea asocierii cu alte teste neinvazive pentru corecta cuantificare a riscului.

CAPITOLUL I

NOȚIUNI DE ELECTROFIZIOLOGIE NORMALĂ

Sistemul normal de generare și conducere a impulsurilor

Nodul sinusal

Este o structură de 10-20 mm lungime și 2-3 mm lățime, situată la joncțiunea între vena cavă și atriul drept la mai puțin de 1 mm subepicardic, vascularizată în 55-60% din cazuri de coronara dreaptă (ramura circumflexă), iar în restul de coronara stângă. Conține celule nodale propriuzise - P, situate central, celule de tranziție - T și celule atriale musculare. Inervarea se face predominant cu fibre adrenergice, stimulante asupra automatismului conducerii și colinergice, în mai mică măsură. Există la nivelul nodului sinusal, o multitudine de centri de formare a impulsului, dar mecanismul exact al formării acestuia, ca și ieșirea din nod rămân neclare.

Funcțional, nodul sinusal este pacemakerul dominant având automatismul cel mai ridicat. În cazul suferinței nodului sinusal, impulsul electric se generează în structuri inferioare.

Conducerea internodală și interatrială

Tracturile internodale, ce conectează nodul sinusal cu nodul AV, sunt în prezent concepute nu ca structuri anatomice distincte ci ca zone de conducere preferențială, de-a lungul fasciculelor musculare, mai ales de-a lungul "crista terminalis" și versantului anterior al fosetei ovale. Conducerea preferențială se datorează proprietăților anizotropice ale fibrelor musculare atriale și orientării lor. Conexiunile între fasciculele paralele sunt relativ rare, astfel încât miocardul are proprietăți de conducere superioare de-a lungul axului longitudinal față de cel transversal, ceea ce constituie suportul conducerii preferențiale atriale – anizotropie uniformă. Anizotropia neuniformă poate fi produsă de separarea de fascicule prin țesut fibros ceea ce poate produce decuplarea conducerii în fascicule învecinate, forme de undă multiple și diferențe în ceea ce privește perioadele refractare. Această situație poate fi întâlnită în ischemie sau dilatare atrială de cauze diverse când se modifică raportul fibră musculară – țesut fibros.

Nodul atrioventricular

Se găsește la vârful triunghiului lui Koch, delimitat de valva septală a tricuspidei și tendonul lui Todaro, imediat anterior ostiumului sinusului coronar. Artera nodului atrioventricular are originea în coronara dreaptă în 90% din cazuri. Intre ostiumul sinusului coronar și porțiunea posterioară a nodului AV există mai mulți ganglioni colinergici ai căror receptori retronodali reacționează la ischemie prin declanșarea reflexelor vagale.

Nodul AV poate fi divizat în mai multe porțiuni:

- zona cu celule de tranziție
- zona centrală, compactă - nodul AV propriu zis
- partea penetrantă a nodului AV -fasciculul His nedivizat

Deși nu este întotdeauna posibil să delimităm proprietățile electrofiziologice ale celulelor legat de aspectul lor histologic, întârzierea de conducere, ca și stimularea prematură au loc în regiunea compactă a nodului AV. Căile de conducere duale atrio-ventriculare au se pare corespondent anatomic în existența unor conexiuni atriale separate pentru calea rapidă și cea lentă.

Sistemul His-Purkinje

Fasciculul His are originea în partea inferioară a nodului AV, porțiunea nedivizată făcând parte din acesta și se prezintă ca o structură de aproximativ 15 mm lungime care penetrează corpul central fibros și septul membranos. În această porțiune, vascularizația este asigurată atât de ramuri din descendentă anterioară cât și din descendentă posterioară, ceea ce o face mai puțin sensibilă la hipoxie.

Ramurile fasciculului His încep la nivelul marginii superioare a septului muscular, imediat sub septul membranos. Clasic, ramura dreaptă continuă nedivizată, în timp ce ramura stângă se divide funcțional în ramura anterioară și posterioară. În multe situații, ramura stângă are o anatomie mai complicată, uneori sub formă de rețea, dar, din considerente clinice și electrice, conceptul trifascicular rămâne valabil. Fasciculul His este singura cale de conducere atrioventriculară. Ramura dreaptă conectează cu miocardul în dreptul mușchiului papilar anterior, iar ramura stângă în septul interventricular, la nivelul mușchilor papilari.

Fibrele Purkinje, cu care se termină sistemul de conducere, se constituie într-o rețea extinsă subendocardic, fiind absentă în cele două treimi externe ale miocardului. Rețeaua este alcătuită din celule Purkinje, specifice.

Anatomia sistemului de conducere explică secvența de activare a inimii. Semnalul electric se generează la nivelul nodului sinusal, se transmite prin miocardul de lucru atrial la nivelul nodului atrioventricular și apoi pe calea nodului atrioventricular și a rețelei Hiss Purkinje la musculatura ventriculară.

NOȚIUNI DE ELECTROFIZIOLOGIE CELULARĂ

Potențialul de repaus

Sarcolema celulelor cardiace este o membrană bistratificată fosfolipidică. Proteinele care o străbat în totalitate constituie canale hidrofiele care permit accesul transmembranar al cationilor și anionilor. Canalele ionice selective și pompele de ioni energodependente conduc la stabilirea unor gradienti ionici transmembranari pentru potasiu și sodiu ce determină o diferență de voltaj transmembranar a cărei valoare este de: -50/-60 mV pentru celulele din nodul sinusal, -80/-90 mV pentru celulele atriale, -60/-70 mV pentru cele din nodul AV, -90/-95 mV pentru celulele Purkinje, -80/-90 mV pentru celulele musculaturii ventriculare. Ionul major determinant pentru acest potențial este K^+ . În timpul diastolei membrana celulară este permeabilă pentru K^+ și relativ impermeabilă pentru Na^+ ; pompa de Na-K pompează Na^+ în afara celulei, și K^+ înăuntru în ritmul 3:2. Pompa trebuie să funcționeze mai repede odată cu creșterea frecvenței cardiace deoarece cu fiecare sistolă se pierde o mică cantitate de K^+ din celulă și intră o cantitate de Na^+ .

Potențialul de acțiune

Faza "0"

Este faza de depolarizare rapidă. Este rapidă în atriu, fibrele Purkinje, musculatura ventriculară, produsă prin intrarea rapidă a Na^+ în celulă - se numesc structuri cu *răspuns rapid* - în timp ce nodul sinoatrial și nodul AV posedă o fază 0 mult mai lentă ca "timp de accelerație" și mai redusă în general ca amplitudine (fig. 1). Aceste structuri sunt de aceea definite ca structuri cu *răspuns lent* și aceasta se explică prin medierea cu un curent lent de Ca^{++} intracelular. Aceste canale se deschid și se închid mai lent, rămânând mai mult timp active. Recuperarea excitabilității se face mai tardiv, chiar după ce diferența de potențial transmembranar a revenit la normal rămâne un timp de latență până la recuperarea excitabilității - structura nu este potențial dependentă ci timp dependentă. În celulele cu răspuns rapid, activarea canalelor lente se produce după aceea a canalelor rapide, jucând de obicei un rol secundar, cu posibilitatea de a contribui eventual la vârful fazei 0.

Canalele lente sunt influențate în sensul creșterii fluxului, de toate drogurile care cresc AMP ciclic (stimulare a β -receptorilor, inhibitori de fosfodiesterază etc.). Canalele rapide sunt blocate de antiaritmicele din clasa I, și foarte specific de tetrodotxină, în timp ce canalele lente sunt blocate de verapamil, diltiazem, nifedipină, unele metale.

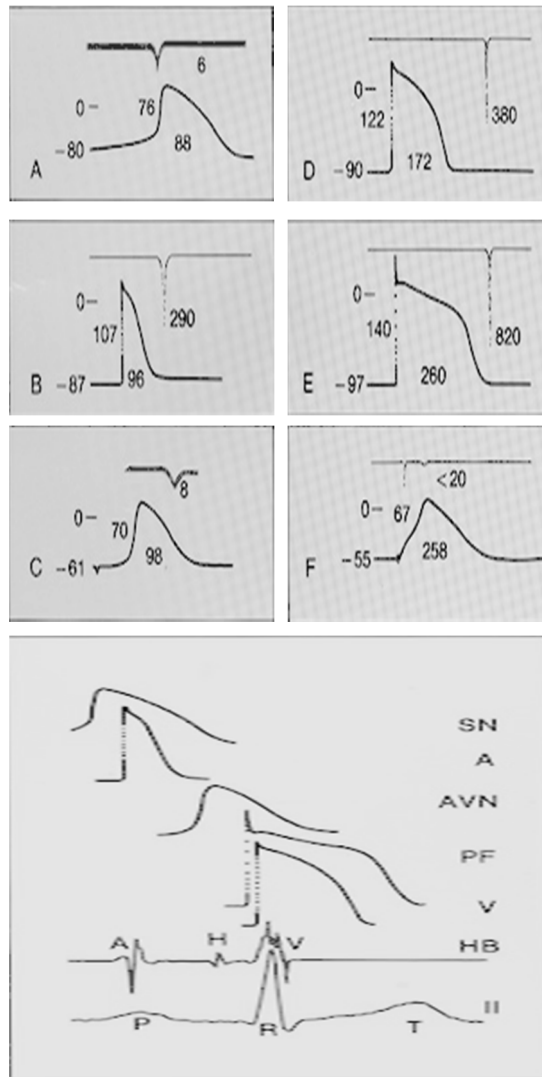


Fig. 1.1. (după Braunwald) Potențiale de acțiune înregistrate la nivelul diferitelor structuri ale inimii (sus); înregistrare ECG scalară, electrogramă hisiană, ilustrând secvența unui ciclu cardiac (jos). A-F potențialele de acțiune și dV/dt a fazei 0. Numerele indică (de la stânga la dreapta) potențialul diastolic maxim – mV, amplitudinea potențialului de acțiune – mV-, durata potențialului de acțiune la o repolarizare de 90% - msec – și V_{max} al fazei 0. Potențialul de 0 este indicat de linia orizontală marcată cu 0 în stânga sus la fiecare potențial de acțiune. A- nod sinoatrial. B- miocard atrial. C- nod atrioventricular. D- miocard ventricular. E- fibre Purkinje. F- miocard ventricular uman ischemiat. În dreapta SN- potențialul nodului sinusal, A- potențialul miocardului de lucru atrial, AVN – potențialul nodului atrioventricular, PF – potențialul fibrelor Purkinje, V- potențialul miocardului ventricular, HB – înregistrare hisiană, II – derivația II.

Faza 1 - repolarizare rapidă

Membrana se repolarizează rapid și tranzitor la aproape 0mV prin inactivarea canalelor de sodiu rapide și activarea unui curent de K^+ spre exterior. Au fost descriși doi curenți spre exterior : unul prelungit și unul de scurtă durată, care se suprapun peste curentul de calciu către interior modulând astfel amplitudinea fazei de platou.

Faza 2 - platou

Poate dura sute de milisekunde, conductanța de membrană a tuturor ionilor este joasă.

Faza 3 - repolarizare

Repolarizarea se produce rapid și este datorată inactivării curentului lent spre înăuntru (ceea ce înseamnă mai puține sarcini pozitive) și activării curentului de K^+ spre exterior.

Fazele 1-2 lipsesc în celulele cu conducere lentă.

Faza 4 - depolarizare diastolică

În condiții normale, potențialul de membrană al celulelor miocardice obișnuite rămâne stabil în timpul diastolei. În celulele țesutului conductor acest lucru nu se întâmplă, ci există o depolarizare gradată, care, dacă celula nu este depolarizată extern, va duce la atingerea valorii de prag în mod spontan. Rata de depolarizare în faza 4 decide ierarhia în țesutul conductor dotat cu automatism, cea mai mare având-o în mod normal nodul sinusal, care le depolarizează pe celelalte ("overdrive suppression").

Există un "factor de siguranță" - la fibrele cu conducere rapidă V_{max} trebuie să scadă până la mai puțin de jumătate ca să ducă la scăderea vitezei de conducere. Acest factor este mult mai mic la fibrele cu răspuns lent așa încât blocul sau întârzierea apar mai repede⁽¹⁵⁾.

Mecanismele responsabile pentru generarea aritmiilor pot fi clasificate în general ca: anomalii de generare a impulsului, anomalii de conducere a impulsului și mecanisme combinate. Este important de subliniat că mijloacele diagnostice actuale nu permit întotdeauna determinarea unui mecanism precis prin care o anume aritmie este declanșată. În plus unele aritmii pot fi declanșate printr-un mecanism și întreținute prin altul. De exemplu o depolarizare precoce ventriculară datorată unei anomalii de automatism poate precipita un episod de tahicardie ventriculară întreținut prin reintrare.

ARITMIILE PRIN REINTRARE

Activarea prin reintrare este un mecanism aritmogen esențial în generarea tahicardiilor ventriculare. Mecanismul reintrării apare atunci când impulsul propagat nu se stinge odată cu activarea completă a miocardului ci persistă pentru a reexcita atriul sau ventriculul la sfârșitul perioadei refractare. În mișcarea circulară de reintrare unda de activare întâlnește un bloc unidirecțional și se propagă pe o cale deviata înainte de a reexcita țesutul, proximal de blocul unidirecțional, după expirarea perioadei refractare.

Pentru ca un circuit de reintrare să se închidă sunt deci necesare:

1. o cale cu conducere rapidă și perioadă refractară lungă
2. o cale cu conducere lentă și perioadă refractară scurtă
3. un bloc unidirecțional

În asemenea condiții angajarea impulsului dirijat prin bloc pe calea rapidă, găsește la punctul terminus calea lentă în afara perioadei refractare, ceea ce permite activarea. Conducerea lentă pe calea a doua este suficient de lungă pentru ca tractul cu conducere rapidă să iasă din perioada refractară și să fie receptiv activării, închizându-se în acest fel bucla reintrării.

Exemplu clasic al reintrării îl constituie căile accesorie reunite sub denumirea de sindrom de preexcitație. Calea accesorie este o cale cu conducere rapidă care împreună cu nodul atrioventricular sau rețeaua Purkinje constituie circuitul clasic al macreintrării. Un alt model al reintrării îl constituie fibrele miocardului sănătos alături de cicatricea postinfarct^(4,15,45,46,47) în care miocardul sănătos constituie un ram al reintrării iar miocardul ischemiat cu proprietăți electrofiziologice alterate reprezintă cealaltă ramură.

Este important de menționat că prezența suportului anatomic al reintrării nu înseamnă automat declanșarea circuitului de reintrare și deci a aritmiei. Trebuie să aibă loc o perturbare funcțională pentru inițierea acesteia, punctul central fiind reprezentat de prezența blocului unidirecțional. Prin urmare circuitul de reintrare poate fi modulată de agenți farmacologici sau poate fi întrerupt prin ablarea căii accesorie. Circuitul de reintrare se poate iniția prin:

- modificări bruște ale geometriei cardiace,
- conducere decrementală cu stingerea propagării impulsului,
- diferențe regionale ale perioadelor refractare
- diferențe în conducere relativ la orientarea fibrelor

Toate aceste mecanisme pot apărea în cursul ischemiei și necrozei din infarctul miocardic acut și se pot consolida o dată cu constituirea cicatricei postinfarct^(95,101).

Activitatea electrică într-un ciclu cardiac normal începe în nodul sinusal, se propagă și se continuă până când întregul miocard este activat. Impulsul moare atunci când fiecare celulă a fost activată și se găsește în perioada refractară. Aceasta este perioada refractară absolută când impulsul electric nu mai are unde propaga. Activitatea electrică se reia printr-un nou impuls sinusal. Dacă totuși un grup de fibre nu a fost activat în timpul progresiunii frontului de undă și iese din perioada refractară, recuperându-și excitabilitatea, la timp, înainte ca impulsul să se stingă, acest grup poate fi activat și poate servi ca punte de legătură reexcitând ariile care au recuperat după depolarizarea inițială. Acest fenomen generează reintrare care poate fi anatomică sau funcțională.

Reintrarea anatomică este definită de :

- existența unui bloc unidirecțional
- recircularea impulsului la locul de origine
- cuparea aritmiei prin întreruperea căii.

Așa cum am mai arătat reintrarea presupune cele două căi cu proprietăți electrice diferite alături de blocul unidirecțional. Aritmia determinată de reintrare anatomică are în general un aspect monomorf. Pentru ca reintrarea de acest tip să apară este necesar ca durata conducerii pe calea neblocată să depășească perioada refractară a căii inițial blocate. Lungimea căii este fixă și anatomic determinată astfel încât condițiile care deprimă viteza de conducere și scurtează perioada refractară, favorizează apariția reintrării, în timp ce prelungirea perioadei refractare și creșterea vitezei de conducere pot masca circuitul și opri declanșarea aritmiei. Asemenea circuite de reintrare au un interval excitabil – intervalul de timp între sfârșitul perioadei refractare unui ciclu și începutul depolarizării celuilalt, când circuitul este excitabil. Stimularea electrică în cursul acestei perioade poate invada circuitul întreținând aritmia sau o poate termina. Pacingul rapid poate întreține aritmia, resetând-o continuu prin reintrare în circuit și propagarea pe aceeași cale cu a impulsului reintrant. În acest mod crește frecvența aritmiei până la frecvența de pacing⁽¹⁵⁾.

Reintrarea funcțională nu prezintă granițe anatomice decelabile și poate apare între fibre vecine cu proprietăți electrofiziologice modificate determinate de diferențe locale ale potențialului de acțiune. Dispersia excitabilității și a refractibilității ca și distribuția anizotropă a rezistențelor intercelulare permit inițierea reintrării funcționale. Necesită un bloc funcțional. Allesie a fost printre primii care au demonstrat că diferențe în durata perioadelor refractare pot genera bloc funcțional dacă un stimul

prematur apare la locul cu perioadă refractară scurtă. Mai târziu s-a demonstrat dezvoltarea mișcării circulare în jurul arcurilor de bloc de conducere funcțional în stratul epicardic care acoperă infarctul miocardic experimental în modelul canin, datorită inomogenităților spațiale ale refractibilității. Blocul funcțional este necesar atât pentru inițierea cât și pentru perpetuarea aritmiei^(17,19).

Figura 1.2 arată gradientii de refractibilitate și relația lor cu apariția blocului funcțional la un model canin la 4 zile de la ligatura arterei descendente anterioare. O plăcuță cu cinci electrozi bipolari la distanță de 1 mm între ei, a fost plasată pe suprafața epicardului la locul blocului indus de bătaia stimulată (S_2) perpendicular pe arcul blocului funcțional. Se înregistrează 5 electrograme bipolare cu o distanță între ele de 1 mm (a-e). Sunt figurate de asemenea valorile perioadelor refractare efective la fiecare punct de recoltare. Asteriscul din cartografia S_1 indică locul stimulării. În timpul stimulării S_1 activarea are loc secvențial într-un interval de 12 ms cu o viteză de conducere de 42 cm/s. În timpul stimulării S_2 conducerea la nivel a-c are loc mai lent comparativ cu S_1 . Blocul de conducere se instalează abrupt între c și d. Punctele d și e sunt activate 65 ms mai târziu de către frontul de undă care circulă în jurul unui capăt al arcului blocului de conducere în sensul acelor de ceasornic. Locul blocului de conducere coincide cu o creștere abruptă de 35 ms în perioada refractară efectivă între punctele c și d.

Modelele de reintrare funcțională sunt :

- 1.modelul circuitului dominant – reintrarea prin «leading circle»
- 2.reintrare în modelul cifrei 8
- 3.modelul anizotropic
- 4.modelul reintrării spirale

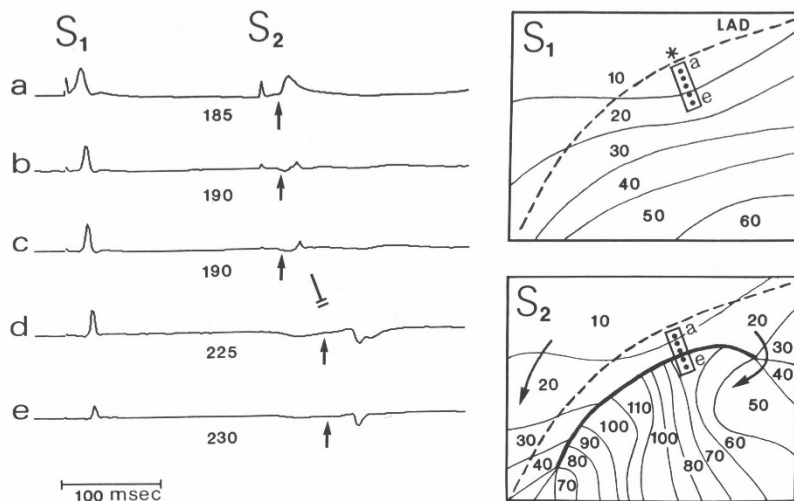


Figura 1.2 Inomogenitatea spațială a refractibilității (după Simson) v. text

Modelul „leading circle” este cel mai frecvent întâlnit în fibrilația atrială⁽¹⁴⁰⁾. Circuitul reintrant se propagă în jurul unui centru funcțional refractar urmând o cale în lungul fibrelor cu perioadă refractară mică și fiind blocat unidirecțional de-a lungul fibrelor cu perioadă refractară mai mare. Zona centrală este activată de unde mici, centripete, convergente. Lungimea circuitului este dată de cel mai mic circuit capabil să excite țesutul din jur aflat în perioada refractară relativă. Modificarea acestor parametrii modifică circuitul și respectiv frecvența tahicardiei. Unde cu lungimi mici predispun la fibrilație. Durata perioadei refractare determină lungimea ciclului și frecvența tahicardiei, astfel încât drogurile care prelungesc perioada refractară fără a întârzi conducerea, încetinesc tahicardia. Cele care scad conducerea sunt eficiente în terminarea tahicardiilor cu interval excitabil. Circuitele mixte – destul de frecvente în condițiile ischemice – anatomice și funcționale, nu mai respectă aceste modele.

Reintrarea în 8 : circuitul constă în fronturi de undă orare și antiorare care se propagă în jurul a două arcuri de bloc funcțional și care la un moment dat se unesc într-un front comun central care reprezintă cea mai lentă zonă a circuitului.

Modelul anizotropic se datorează structurii fibrelor cu concentrarea joncțiunilor cap la cap și mai puțin în porțiunile laterale. Conducerea se desfășoară eliptic, viteza este mult mai mare în lungul fibrelor decât perpendicular pe fibră.

Reintrarea spirală este produsă de circuite care se propagă spiral și poate fi staționară când mărimea, forma și localizarea arcului spiral rămâne nemodificat, migratorie când arcul migrează de la locul său de origine și ancorată când centrul migrator se „ancorează” într-un mic obstacol cum ar fi un vas de sânge. Se poate specula că spirala staționară este responsabilă de tahicardiile monomorfe, cea migratorie de cele care își schimbă conturul, cum ar fi de exemplu torsada vârfulilor, și cea ancorată de tranziția între tahicardia polimorfă și monomorfă.

Tahicardiile prin reintrare

Tahicardiile ventriculare

Reintrarea este mecanismul aritmogen responsabil de declanșarea mai multor aritmii supraventriculare și ventriculare. În continuare ne vom opri numai asupra celor ventriculare.

Tahicardia ventriculară monomorfă postinfarct miocardic acut reprezintă prototipul acestor aritmii, mecanismul ei de declanșare va fi discutat în detaliu^(92,102,140). Cele două căi care permit reintrarea sunt reprezentate de cicatricea de infarct sau zona de ischemie acută și miocardul sănătos⁽⁴⁾. Neomogenitatea proprietăților electrofiziologice generează reintrare de tip anatomic cu interval excitabil. Parametrii vulnerabili fiind perioada refractară la cele cu interval excitabil scurt și viteza de conducere la cele cu interval excitabil lung. Mai mult de jumătate din pacienții cu tahicardie ventriculară simptomatică au cardiopatie ischemică cu performanță sistolică redusă, conducere ventriculară lentă, anevrism ventricular sau infarct miocardic vechi. Spasmul coronarian poate antrena aritmii ventriculare severe atât în perioada de ischemie acută cât și în timpul reperfuziei.

Alte tahicardii ventriculare care recunosc ca mecanism aritmogen reintrarea și la care determinarea potențialelor tardive a evidențiat parametrii patologici sunt :

Sindromul Brugada este caracterizat printr-o anomalie genetică a canalelor de sodiu, care determină pierderea domului potențialului de acțiune în epicardul drept ceea ce conduce la o dispersie accentuată a repolarizării, a perioadelor refractare, exprimată prin supradenivelare ST în derivațiile precordiale drepte, uneori însoțită de bloc de ramură dreaptă. Mutația genetică interesează gena SCN5A având ca rezultat accelerarea recuperării canalului de sodiu sau apariția unui canal nefuncțional. Antiaritmicele de clasă I pot favoriza apariția semnelor electrice caracteristice putând funcționa ca test de provocare.

Displazia aritmogenică de ventricul drept Este o cardiomiopatie familială caracterizată printr-o înlocuire cu țesut fibro-grăsos a miocardului ventriculului drept și aritmii cu potențial malign cu originea în ventriculul drept. Progresia bolii conduce la interesare ventriculului stâng în 50% din cazuri. Inductibilitatea și reproductibilitatea mare conduc la presupunerea că reintrarea legată de modificările structurale joacă un rol important în producerea aritmiilor. Boala este mai comună în N-E Italiei cu moștenire autosomal dominantă. O formă autozomal recesivă cu fenotip extracardiac există în insula Naxos din Grecia. Pacienții pot dezvolta tahicardie ventriculară cu aspect de bloc de ramură stângă cu deviație axială dreaptă și unde T inversate în derivațiile precordiale drepte. Poate apare insuficiența ventriculară dreaptă sau dilatarea asimptomatică a ventriculului drept cu vascularizație pulmonară normală. Histologic apare degenerescența grăsoasă și fibrogrăsoasă a cardiomiocitelor. În ritm sinusal se înregistrează bloc de ramură dreaptă major sau minor și inversarea undelor T în V₁-V₃^(12,110,140).

Tahicardia ventriculară care survine la pacienți operați de tetralogie Fallo apare ca urmare a reintrării la nivelul cicatricei postoperatorii din camera de ejecție a ventriculului drept⁽⁴¹⁾.

Alte forme de tahicardie ventriculară prin reintrare pot apare în cardiomiopatiile dilatative și hipertrofice, prolapsul de valvă mitrală precum și idiopatic⁽¹⁴⁰⁾.

Fibrilația ventriculară poate avea ca substrat reintrarea sau alterarea automatismului sau o combinație între cele două mecanisme⁽¹⁴⁷⁾. Studii mai recente au avansat ipoteza unui „rotor mamă” stabil, cu frecvență înaltă care să reprezinte sursa fibrilației ventriculare, spre deosebire de mecanismul undelor multiple a căror “spargere” constituie generarea și propagarea aritmiei⁽¹⁴⁶⁾. Această teorie are implicații terapeutice, deoarece ablația rotorului mamă rezolvă aritmia^(141,146). Totuși identificarea acestei surse aritmogene pune probleme deosebite. Experimental s-a documentat că oscilațiile duratei potențialului de acțiune pot determina formarea undelor de reintrare, iar restituția electrică și masa critică reprezintă elemente cheie în declanșarea fibrilației ventriculare. De asemenea un stimul declanșat în perioada vulnerabilă ventriculară (porțiunea finală a pantei ascendente a undei T și vârful undei T pe înregistrarea de suprafață) determină un răspuns gradual care se propagă la nivelul celulelor vecine determinând un răspuns „totul sau nimic” care se împrășteie peste tot cu excepția locului de origine a stimulului unde crește perioada refractară, apărând un bloc unidirecțional și reintrare. Există o limită inferioară a vulnerabilității electrice care poate declanșa fibrilația ventriculară și o limită superioară a puterii stimulului vulnerabil care determină formarea unui bloc bidirecțional prin creșterea pronunțată a perioadei refractare, și care previne apariția fibrilației ventriculare⁽¹⁴⁶⁾.

POTENȚIALELE TARDIVE

DEFINIȚIA POTENȚIALELOR TARDIVE

Potențialele tardive se definesc ca fiind unde cu amplitudine joasă și frecvență înaltă ce apar în porțiunea terminală a complexului QRS, lărgind baza acestuia și care se extind în segmentul ST ^(1,2,11).

Înregistrările experimentale ale potențialelor tardive au fost făcute inițial pe câini cu infarct miocardic acut, documentându-se modalitatea și mecanismul lor de apariție^(9,16,49). Acestea se înregistrează în zone cu depolarizare întârziată și conducere lentă; se realizează în acest mod condițiile pentru închiderea unui circuit de reintrare. Studiile ulterioare aprofundate au arătat că prezența potențialelor tardive reprezintă expresia la suprafață a inomogenităților miocardice, inomogenități de depolarizare, refractibilitate și conducere în diferite zone^(4,109,112). Prezența acestei inomogenități reprezintă substratul morfopatologic al reintrării. Înregistrările potențialelor tardive au permis deci separarea unor grupe de pacienți cu risc de a dezvolta aritmii ventriculare maligne, aritmii ce au ca mecanism reintrarea^(8,13,24,26,27).

În funcție de modalitatea de înregistrare și definiția potențialelor tardive, prevalența semnalelor anormale a fost apreciată la 60-90% în timp ce la subiecții normali, cu aceeași tehnică de înregistrare, prevalența a fost 0-7%.

Tehnica de înregistrare ce permite detectarea potențialelor tardive poartă denumirea de electrocardiografie de înaltă rezoluție cu semnal mediat. Parametrii ce trebuie determinați sunt:

- durata totală a complexului QRS filtrat, măsurat în milisecunde. Aceasta este în mod obișnuit mai mare decât cea evaluată prin electrocardiografia standard de suprafață.
- durata porțiunii finale a complexului QRS cu amplitudine sub 40 μ V; parametru măsurat în milisecunde și care se notează LAS inițialele denumirii în limba engleză : low amplitude signals.
- amplitudinea medie în microvolți a semnalelor în ultimele 40 ms ale complexului QRS filtrat. Acest parametru este apreciat ca rădăcina medie pătratică a amplitudinii semnalului în ultimele 40 ms (RMS₄₀).

Standardizarea definirii potențialelor tardive a fost aprobată de European Society of Cardiology, American Heart Association și American College of Cardiology. Raportul a fost publicat concomitent în Journal of American College of Cardiology, European Heart Journal și Circulation în aprilie 1991⁽¹⁾.

Prin definiție potențialele tardive reflectă inomogenități miocardice ce pot determina aritmii prin reintrare iar prezența lor este dictată de următorii parametri:

1. valoarea complexului QRS filtrat mai mare de 114 ms la bărbați și 104 ms la femei.
2. durata potențialelor de joasă amplitudine mai mare de 38 ms, adică porțiunea terminală a complexului QRS rămâne sub $40\mu\text{V}$ mai mult de 38 ms.
3. RMS_{40} mai mic de $20\mu\text{V}$, adică în ultimele 40 ms a complexului QRS semnalul rămâne sub $20\mu\text{V}$.

Fig. 1.3. ilustrează un vector magnitudine normal, obținut prin medierea a 200 de complexe QRS, la un nivel de zgomot sub $0,9\mu\text{V}$.

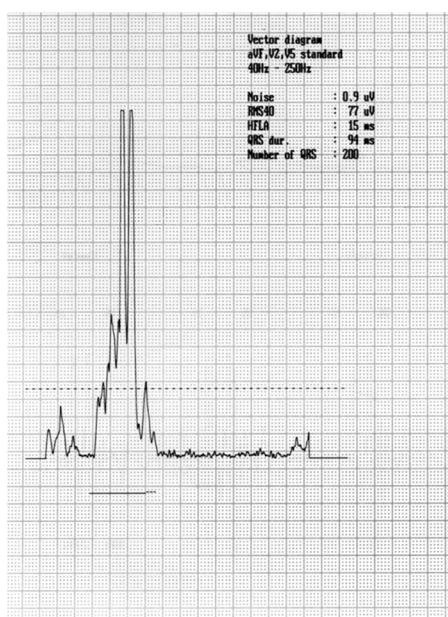


Fig. 1.3 Vector magnitudine normal

Parametrul cel mai sensibil în evaluarea prezenței potențialelor tardive este apreciat a fi durata QRS^(8,18,20,29). Corelarea duratei QRS cu RMS_{40} are cea mai mare valoare de predicție. Această apreciere este valabilă pentru bolnavi fără tulburări de conducere intraventriculare. La aceștia din urmă durata complexului QRS este crescută datorită defectului major de conducere și nu reprezintă inomogenități de depolarizare. Așa cum o recomandă diverse studii la bolnavii cu tulburări de conducere

intraventriculare prezența potențialelor tardive este dată de valoarea patologică a celorlalți doi parametrii: LAS și RMS₄₀. Există studii ce avansează valoarea de 160 ms ca limita normalului duratei complexului QRS la bolnavi cu tulburare de conducere intraventriculară dar această valoare nu a intrat în standardizarea acceptată și de aceea nici noi nu am folosit-o pe parcursul lucrării.

Pentru a întregii definirea potențialelor tardive este necesară o precizare de termeni. Potențialele tardive au mai fost denumite : activitate ventriculară întârziată, activitate ventriculară tardivă dar și postpotențiale. Acest ultim termen este cel ce pretează la confuzii. Postpotențialele au fost denumite cu ani în urmă acele potențiale apărute în faza de repolarizare precoce sau tardivă a curbei potențialului transmembranar. Aceste potențiale sunt responsabile de activitatea de trigger reprezentând o modificare transmembranară **celulară**. Potențialele tardive reprezintă o depolarizare întârziată reflectând o activitate **regională** perturbată antrenând deci un grup de fibre miocardice și nu o modificare celulară.

MECANISMUL FORMĂRII POTENȚIALELOR TARDIVE

În condiții normale, a unui miocard nonischemic, depolarizarea se produce sincron în teritoriu iar slaba rezistență electrică a discurilor intercalare conferă miocardului un aspect funcțional sincițial. Deși constituit din elemente celulare distincte, miocardul prezintă o continuitate funcțională în cadrul căreia activarea electrică parcurge constant un drum complex dar precis. Alterarea țesutului miocardic atrage după sine modificări în activare traduse prin întârziere, deprimare, blocare a activării și a conducerii impulsului.

Modelele experimentale realizate pe câini au permis evidențierea potențialelor tardive ca zone de depolarizare întârziată, pe ritm stimulat dar și în timpul înregistrării în ritm sinusal. Plasarea unor electrozi bipolari epicardici după ligatura arterei coronare descendente anterioare documentează prezența unor depolarizări întârziate la nivelul zonei de infarct și în zona din imediata apropiere⁽¹⁴⁾. În acest mod omogenitatea de depolarizare dispare lăsând loc unor zone cu depolarizare tardivă traduse la suprafață prin înregistrarea unei activități electrice de mică amplitudine la sfârșitul complexului QRS⁽¹⁶⁾.

Figura 1.4 ilustrează potențiale bipolare epicardice înregistrate în 62 de puncte la șapte zile de la ligatura arterei coronare la câine. Electrogramele marcate cu un asterisc sunt potențiale tardive deoarece apar

după porțiunea terminală a complexului QRS de bază. Acestea sunt reproductibile, apar cu o întârziere constantă la fiecare depolarizare în zona respectivă, se observă la 12 electrograme din 62, incidență la care sunt semnificative și se vor putea determina în înregistrări de suprafață. Masa miocardică care suferă o depolarizare tardivă devine critică și poate oferi substrat reintrării.

Figura 1.5 evidențiază potențiale tardive la nivelul zonei infarctate după ligatura arterei descendente anterioare. Electrozii de culegere au fost plasați tot epicardic, iar ventriculul a fost stimulat cu o frecvență de 150 bătăi/min, ritm de bază (S_1), generându-se apoi 2 extrastimuli (S_2 și S_3). În timpul stimulării de bază S_1 nu s-au înregistrat întârzieri în depolarizare – complexe de activare ventriculară figurează toate în perimetrul gri, arătând o depolarizare sincronă. Stimulul extrasistolic S_2 determină întârzierea depolarizării la nivelul electrogramelor 48 la 31, iar stimulul S_3 accentuează această întârziere până la nivelul 44 la 30. Această depolarizare întârziată este responsabilă de declanșarea reintrării V_1 deoarece unda de depolarizare întârziată găsește țesutul miocardic în afara perioadei refractare și îl activează. În acest tip de model experimental reintrarea se realizează la nivelul unei porțiuni de epicard funcțional care acoperă zona de infarct anteroseptal ; depolarizarea întârziată are loc la nivelul zonei de infarct și nu în țesutul normal (electrogramele 26, 27, 15 sunt normale). Reintrarea declanșată de potențiale tardive este susținută experimental și prin faptul că crioablația aplicată în aceste zone critice abolește potențialele tardive și împiedică reparația aritmiei⁽⁴⁸⁾.

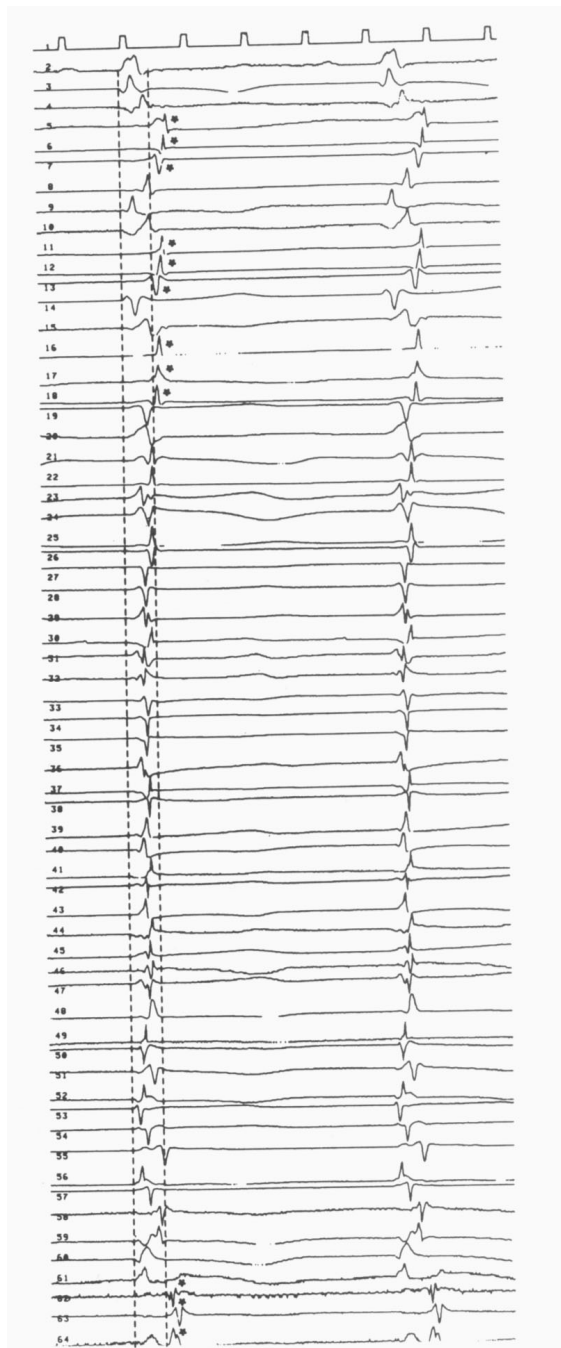


Fig.1.4 Potențiale epicardice bipolare înregistrate la câine la 7 zile de la ligatura coronarei descendente anterioare. Electrogramele marcate cu asterisc sunt potențiale tardive. (După Rahul Mehra - Pathophysiology of late potentials)

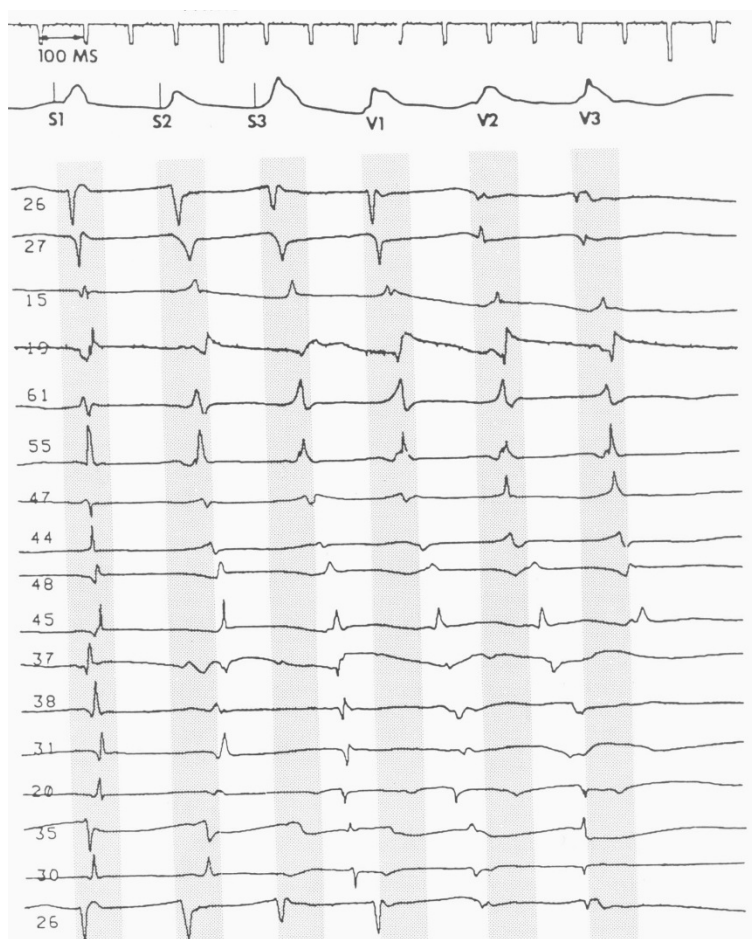


Fig. 1.5 Electrograme bipolare înregistrate în cursul stimulării în VD la câine la 5 zile de la un infarct miocardic experimental prin ligatura arterei descendente anterioare. Se observă potențiale tardive – complexe ventriculare întârziate înregistrate în afara zonei gri – după extrastimulii S_2 și S_3 precum și în timpul reintrării V_1 , V_2 , V_3 . . (După Rahul Mehra - Pathophysiology of late potentials)

Potențialele tardive se observă și în ritm sinusal. Ocluzia coronariană acută sau subacută generează întâzieri semnificative în activarea ventriculară în zonele ischemice, precum și fenomene Wenckebach care pot determina reintrare spontană. Conducerea este prelungită de la bătaie la bătaie până când întârzierea de conducere depășește perioada refractară cu declanșarea reintrării. Figura 1.6 ilustrează un asemenea exemplu în care modelul excitării variază de la bătaie la bătaie. În aceste cazuri și expresia electrică la suprafață poate varia. Electrograma 24 evidențiază un bloc 2 :1,

cu excepția electrogramelor 11, 12, 25, 33, 34 restul prezintă variații semnificative în morfologie și durată. Înregistrările au fost efectuate la câine în timpul unei tahicardii sinusale la 24 de ore de la ligatura coronarei.

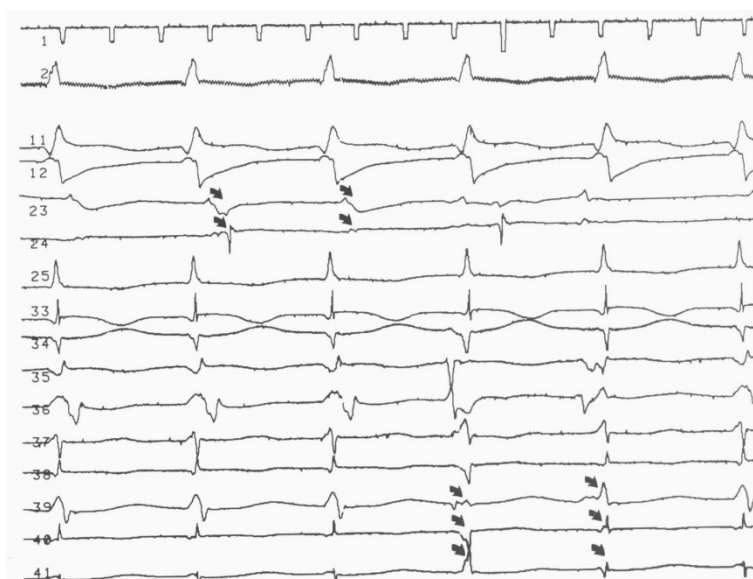


Fig. 1.6 Electrograme epicardice la 24 de ore de la ligatura coronarei la un câine în tahicardie sinusală. Electrograma 24 evidențiază bloc 2:1. Celelalte electrocardiograme cu excepția 11, 12, 25, 24, 33 și 34 prezintă variații morfologice și de sincronizare . (După Rahul Mehra - Pathophysiology of late potentials).

Conducerea întârziată care se manifestă ca potențial tardiv se datorează următorilor factori:

- **scăderea vitezei de conducere.** Cartografierea activării documentează faptul că în zonele de miocard ischemic sau compromis scade viteza de conducere. Aceasta se datorează scăderii proprietăților membranare și/sau conducerii anizotrope.
- **creșterea lungimii căii de conducere.** Ca urmare a ischemiei, calea de conducere devine tortuoasă datorită blocurilor anatomice sau funcționale.

În timpul perioadei de ischemie acută proprietățile membranare ale celulelor miocardice sunt semnificativ deprimare⁽¹⁰⁹⁾. Astfel potențialul membranar de repaus, amplitudinea fazei 0 și durata potențialului de acțiune sunt mult scăzute. Scăderea vitezei de conducere se corelează cu scăderea potențialului de repaus și cu scăderea amplitudinii fazei 0.

În mod normal fibrele musculare miocardice sunt uniform și strâns legate paralel între ele astfel încât viteza de conducere paralelă prin fibre este mai mare decât cea perpendiculară pe fibre permițând activarea ventriculară rapidă care se încheie la sfârșitul complexului QRS. În timpul ischemiei acute această structură se modifică; fibrele rămân paralele dar între ele se interpune edem și țesut conjunctiv astfel încât raportul elemente musculare / nemusculare scade rezultând o structură anizotropă neuniformă care are o viteză de conducere scăzută⁽¹⁴⁰⁾.

Constituirea, datorită ischemiei, a blocurilor anatomiche sau funcționale se corelează cu accentuarea dispersiei refractibilității. În faza acută apar frecvent blocuri funcționale: impulsul este condus în timpul ciclului lung dar un stimul precoce este blocat⁽¹⁴⁰⁾.

În figura 1.7 este ilustrat un asemenea bloc funcțional. Stimulul S₁ este condus normal în timp ce bătaia prematură S₂ este condusă până la limita zonei de infarct apoi este blocată. Stimulul S₁ are o morfologie normală la toate nivelele A, B, C. Între poziția A și pozițiile B și C apar cu prilejul stimulului S₂ un bloc funcțional și potențiale fragmentate. La nivelul B prima deflexiune este electrotonică și coincide cu activarea la nivelul A; activarea propriu-zisă corespunde celei de-a doua deflexiuni și este înregistrată la 140ms. La nivelul C întârzierea este și mai mare, activarea apărând la 160ms, precedată de o deflexiune electrotonică.

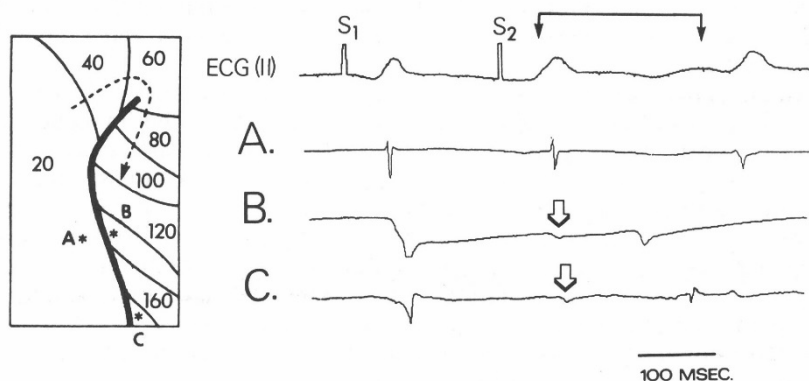


Fig.1.7 Schema activării și electrograme selective după stimulul extrasistolic S₂. S₁ este condus normal, în schimb după stimularea S₂ apare un bloc funcțional la nivelul B și C. După activarea regiunii proximale a blocului se înregistrează potențiale electrotonice, marcate prin săgeți, urmate de depolarizări tardive deoarece impulsul trebuie să călătorească de-a lungul arcului blocului funcțional. (După Gomes)

Prin urmare, în infarctul miocardic acut apar în zona de infarct și la granița acesteia întârzieri în depolarizare datorită:

1. scăderii potențialului de repaus în zona ischemiată
2. scăderii amplitudinii fazei 0
3. apariției edemului inflamator care modifică conducerea anizotropă
4. creșterii lungimii căii de conducere prin blocuri anatomice sau funcționale

Mușchiul cardiac este anizotrop, adică proprietățile sale biofizice variază în funcție de direcția în care sunt măsurate. Ventriculul normal este uniform anizotrop. Viteza de conducere paralel cu fibra este mai mare decât perpendicular pe fibră. Activarea normală se produce rapid și sincron, expresia electrică finală fiind complexul QRS pe electrocardiografia de suprafață. În intervalul imediat postinfarct fibrele își păstrează orientarea paralelă dar conducerea anizotropă este încetinită datorită edemului inflamator^(5,10,12).

Infarctul miocardic cronic antrenează modificări față de situația acută^(12,16,140). Astfel se constată înregistrarea unei activități electrice fragmentate care este expresia unei microanatomii semnificativ diferită de cea a țesutului normal. Spre deosebire de situația acută unde principalul element nonmuscular era edemul, infarctul cronic presupune prezența unei mari cantități de țesut fibros intercalat printre fibrele miocardice ale căror conexiuni rămân dificil de diferențiat și a căror structură paralelă este modificată. De remarcat că proporția elementelor nonmusculare ajunge la 43% față de 6,5% în structura miocardului normal și 19-20% la 5 zile postinfarct miocardic^(5,140). În acest mod conducerea impulsului este lentă atât prin modificarea geometriei locale ce determină creșterea lungimii căii de conducere cât și modificarea anizotropiei. De remarcat că proprietățile membranare joacă un rol mai redus în acest caz ele tinzând spre valori normale. Prezența blocurilor funcționale crează deasemeni condiții pentru depolarizarea întârziată și deci înregistrarea potențialelor tardive. În cazul infarctului cronic se percep mai rar fenomene Wenckebach față de infarctul acut, reproductibilitatea depolarizărilor tardive fiind la fiecare bătaie.

Electrogramele fracționate se înregistrează în vecinătatea zonelor cu conducere lentă, iar activarea persistă pe durata acestora.

Figura 1.8 arată electrograme epicardice înregistrate la diferite intervale de timp după ligatura coronarei. Se observă potențiale fragmentate începând din a doua săptămână postinfarct miocardic. Amplitudinea potențialelor tardive este mai mică în cazul infarctelor cicatrizate: se situează între 0,2mV și 1mV la 2 săptămâni, iar la 2 luni sunt mai mici de 0,2mV.

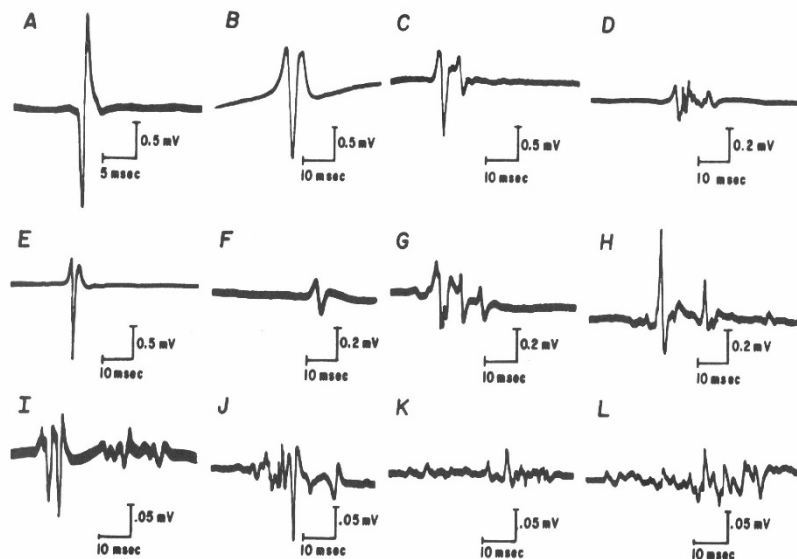


Fig. 1.8 Electrograme bipolare înregistrate la diferite intervale post infarct miocardic. A – înregistrare normală, B și C – infarct la 5 zile, D și G – infarct la 2 săptămâni, E,F,I,J – infarct la 6 luni, H,K,L – 2 luni. Electrograme fracționate : C,D și G la L. . (După Gomes)

Principala diferență între modelul animal și înregistrările clinice la om, constă în locul de culegere a potențialelor tardive: înregistrări bipolare epicardice la animal și înregistrări subendocardice la om. Tahicardiile ventriculare își au originea, cel mai frecvent, în aceste zone, iar rezecția zonei cupează aritmia⁽⁴⁸⁾.

Aceste modificări în depolarizarea miocardului ischemiat transformă masa miocardului într-un adevărat mozaic în care zone de țesut normal alternează cu zone de țesut intens sau moderat lezate. Astfel impulsul nu mai poate urma drumul normal ci este deviat, blocat, încetinit astfel încât miocardul se situează în perioada refractară în unele teritorii în timp ce, în teritoriile învecinate, conducerea este posibilă. În aceste condiții, stimulul este obligat să ocolească teritoriul refractar și să activeze miocardul normal din vecinătate, ajungând pe parcursul său din nou în teritoriul inițial refractar dar acum apt de activare. Stimulul avansează reintrând în teritoriile normale activate inițial. Se realizează în acest mod o buclă de reintrare în care stimulul se învâрте cu o frecvență crescută și preia activarea întregului miocard ventricular constituindu-se astfel modelul clasic al reintrării ilustrat în figura 1.9.

Îndepărtarea substratului aritmic prin rezecția miocardului abolește potențialele tardive și nu mai permite inițierea reintrării și deci a tahicardiilor ventriculare. Această observație demonstrează semnificația patogenică a zonelor de activitate electrică fracționată pentru perpetuarea tahicardiilor ventriculare demonstrându-se faptul că potențialele tardive înregistrate prin electrocardiografie mediată sunt un marker neinvaziv al substratului aritmogen. Trebuie precizat însă că prezența unui substrat aritmogen nu poate fi echivalată automat cu apariția unei aritmii de reintrare, un rol important jucând factorii autonomi, dezechilibrele electrolitice, ischemia însăși precum și faptul bine cunoscut în aritmogeneză că un substrat aritmogen poate rămâne latent protejat de un bloc de intrare/ieșire^(12,28,140).

Obstrucția coronariană determină modificări în structura miocardică astfel încât se conturează o zonă centrală de necroză, înconjurată de structuri variabil afectate în care trecerea de la țesutul necrozat la cel sănătos se face treptat. Proprietățile electrofiziologice ale unei astfel de structuri variază și ele.

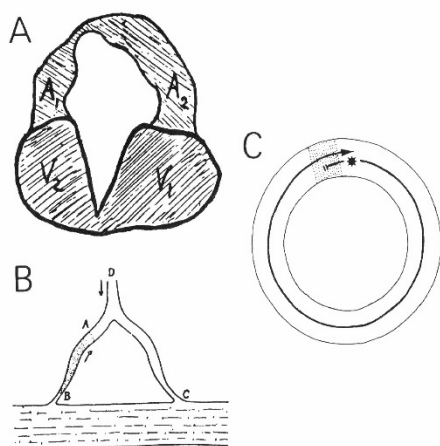


Fig. 1.9 Modelul clasic al inelului de reintrare.

A. Diagrama Mines

B. Mecanismul reintrării printr-o buclă fibră Purkinje (D) – miocard ventricular. Brațul A conduce unidirecțional.

C. Schema inițierii mișcării circulare de reintrare, blocul unidirecțional. Stimulul * va fi blocat într-o direcție datorită inomogenității refractibilității, dar va fi condus în continuare în cealaltă direcție. Mișcarea circulară se va iniția dacă frontul de undă reîntors la locul blocului găsește țesutul în afara perioadei refractare, permițând impulsului să reîntre neîntrerupt.

Conducerea întârziată poate determina bradi sau tahiaritmie. Bradicardie atunci când impulsul este blocat și este urmat de asistolă sau de un ritm lent de scăpare, iar tahicardie atunci când se declanșează reintrarea.

Viteza de conducere a unui impuls și succesul conducerii sunt dependente de proprietățile membranare:

- eficiența stimulatorie a impulsului propagat, în directă relație cu amplitudinea și panta fazei 0
- excitabilitatea țesutului în care impulsul este condus
- geometria tisulară

Depolarizarea diastolică reprezintă o cauză de bloc la frecvențe mici, așa numitul bloc dependent de decelerație, explicat prin reducerea amplitudinii potențialului de acțiune și a excitabilității în intervale diastolice lungi. Mai frecvent însă, conducerea este blocată la frecvențe mari: bloc dependent de tahicardie sau bloc de fază 3, explicat prin aceea că perioada refractară depășește durata ciclului tahicardiei, iar țesutul se găsește încă în perioada refractară atunci când conform frecvenței ar trebui să poată fi stimulat. Acest mecanism este responsabil de exemplu de blocarea sau conducerea cu bloc de ramură funcțional a unei unde P premature. Conducerea decrementală se referă la situația în care proprietățile fibrei se schimbă de-a lungul său, potențialul de acțiune pierzându-și eficacitatea de a stimula fibra următoare^(117,119,140).

APLICAȚIILE CLINICE ALE POTENȚIALELOR TARDIVE

Grupul de experți ai Colegiului American de Cardiologie publică în ianuarie 1996 recomandările privind utilizarea clinică a electrocardiografiei amplificate și mediate, precum și concluziile studiilor privind semnificația prognostică a potențialelor tardive⁽²⁾. Recomandările sunt reunite în tabelul nr.1.1

Tabel 1.1 Recomandările Colegiului American de Cardiologie privind utilizarea electrocardiografiei amplificate și mediate

<p>Valoare predictivă stabilită</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea riscului de a dezvolta aritmie ventriculară susținută la pacienți cu infarct miocardic acut în ritm sinusal, fără tulburări de conducere intraventriculare (QRS 120ms). • Identificarea pacienților cu boală coronariană și sincopă neexplicată cu risc de a dezvolta tahicardie ventriculară susținută inductibilă
<p>Valoare dovedită în practica clinică dar necesită în continuare studii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratificarea riscului de a dezvolta aritmie ventriculară susținută la pacienți cu cardiomiopatie nonischemică • Evaluarea rezolvării chirurgicale a tahicardiei ventriculare
<p>Valoare promițătoare dar încă nedocumentată</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detecția rejetului acut în transplantul cardiac • Evaluarea eficacității terapeutice sau a efectelor proaritmice ale medicației antiaritmice la pacienți cu aritmie ventriculară • Evaluarea restabilirii farmacologice, mecanice sau chirurgicale a fluxului coronarian
<p>Fără indicație</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratificarea riscului de a dezvolta aritmie ventriculară susținută la pacienți asimptomatici, fără boală cardiacă detectabilă

Infarctul miocardic acut reprezintă apariția unei zone de necroză în masa miocardică dată de obstrucția unei artere coronare, obstrucție ce recunoaște ca mecanism principal tromboza coronariană. Necroza miocardică are două consecințe majore^(117,104,68):

1. alterare hemodinamică a cărei severitate depinde de întinderea zonei de necroză. Obstrucția arterei coronare stângi ce vascularizează peretele

liber al ventriculului stâng, porțiunea anterioară a septului, apexul și peretele lateral în porțiunea anterioară, are consecințe hemodinamice notabile determinând excluderea brutală a unei mase contractile întinse. Desigur consecințele hemodinamice depind de vechimea bolii coronariene care pe de o parte favorizează apariția circulației colaterale protectoare și a preconditionării ischemice, iar pe de altă parte presupune prezența unor zone afectate anterior. Coronara dreaptă este răspunzătoare de vascularizația peretelui inferior al ventriculului stâng și a porțiunii posterioare a septului, iar consecințele hemodinamice ale obstrucției vor fi mai puțin dramatice. Excepție de la această realitate hemodinamică este interesarea ventriculului drept de asemeni tributar coronarei drepte, ce atrage după sine alterare hemodinamică importantă care reclamă diagnostic și atitudine terapeutică corespunzătoare.

2. alterare electrică materializată prin tulburări de ritm și de conducere. Asupra acestei de-a doua consecințe ne vom opri mai îndelung.

Obstrucția coronariană atrage modificări dramatice în structura miocardică determinând apariția zonei de necroză centrală, înconjurată de o zonă de graniță în care trecerea de la țesutul necrozat la cel sănătos se face treptat. Astfel apar alternanțe de țesut necrozat ce funcționează ca o fereastră electrică, cu țesut compromis cu proprietăți electrice modificate și cu țesut sănătos cu conexiuni normale sau nu în funcție de apropierea sau depărtarea de zona infarctizată^(104,105,117). Țesutul compromis se definește ca acea arie miocardică în care amplitudinea semnalului electric recoltat este 20% din amplitudinea semnalului recoltat din țesut sănătos⁽⁴⁾. Devine astfel clar că la nivelul zonei de infarct și în imediata apropiere există o populație tisulară variată, granița țesut sănătos-țesut afectat nu este abruptă, iar uneori semnale patologice sunt înregistrate în zone de miocard sănătos prin definiție. Acest mozaic tisular are consecințe electrice de cea mai mare importanță^(4,39,48,49,50). Se conturează o afectare celulară membranară și una tisulară regională.

1. Afectarea celulară vizează proprietățile electrice membranare. În condițiile ischemiei acute potențialul de repaus scade, scade viteza de depolarizare respectiv amplitudinea fazei 0. Se modifică durata și amplitudinea potențialului de acțiune^(4,14,104,117).
2. Afectarea tisulară regională presupune apariția zonelor de conducere lentă, a celor de bloc anatomic și funcțional și a alterării structurii anizotropice miocardice. Acestea apar ca urmare a edemului inflamator ce determină slăbirea conexiunilor intercalare, fibrele miocardice viabile păstrând inițial o structură organizată în pachete paralele uniforme.

Ulterior țesutul conjunctiv fibros se organizează în cicatricea miocardică separând fibrele musculare de-a lungul axului longitudinal. La două săptămâni, cantitatea mare de țesut conjunctiv distruge orientarea paralelă a fibrelor alterând și mai mult conducerea regională. Aceste modificări anatomice ale zonei de infarct atrag alterări de tip fragmentare electrică prin întâzieri regionale de depolarizare și conducere înregistrate prin mapping endocavitar și mediere de înaltă rezoluție la suprafață ca potențiale tardive^(4,48,49,50,65).

Modificarea vitezei de conducere, a perioadei refractare regionale și apariția blocurilor anatomice sau funcționale favorizează mecanisme de reintrare cu apariția tahicardiilor ventriculare^(16,17). Circuitele de reintrare necesită o arie de conducere lentă ce permite recuperarea în timp a țesutului, permițând în același timp frontului de excitație să reintre. Au fost identificate zone de conducere lentă la nivelul infarctului miocardic prin mapping endocavitar cu stimulare electrică programată^(32,37,39,104,105). Potențialele tardive se înregistrează frecvent la nivelul regiunilor cu conducere lentă. Ablația acestor zone sisteează apariția aritmiilor ceea ce documentează fără dubiu mecanismul de reintrare al tahicardiilor ventriculare postinfarct miocardic acut^(4,18,20) (bucla de macroreintrare fiind reprezentată de zone de țesut viabil și compromis).

Cicatricea de infarct miocardic reprezintă un risc permanent de a dezvolta aritmie ventriculară, printr-un mecanism complex și nu întotdeauna perfect explicat într-un anumit caz dat, de interacțiune între anomalia electrică fixă și factori tranzitorii: ischemie, ectopie ventriculară, alterări ale balanței autonome, presiuni de umplere ventriculară^(63,94). De aceea studiile clinice doresc evidențierea substratului aritmic, iar intervenția terapeutică urmărește, pe lângă reducerea apariției acestui substrat, controlul factorilor trigger de tip hemodinamic, ischemic, aritmic, autonom, etc. care pot favoriza apariția aritmiilor.

Într-unul din primele studii ale potențialelor tardive în infarct miocardic acut, Simson demonstrează fezabilitatea înregistrării și interpretării electrocardiografiei amplificate și mediate la pacienți coronarieni și capacitatea acestor potențiale tardive de a identifica pacienții cu risc de tahicardie ventriculară^(5,50). El a comparat 39 de pacienți cu infarct miocardic și cu episoade spontane și inductibile de tahicardie ventriculară susținută, cu 27 de pacienți cu infarct miocardic fără aritmie ventriculară. Pacienții cu tahicardie ventriculară au prezentat durata complexului QRS mai mare de 120ms și voltajul în ultimile 40ms sub 25μV. Breithardt et al. documentează faptul că potențialele tardive nu pot fi decelate în absența unei boli structurale miocardice, precum și corelația între incidența

potențialelor tardive și alterarea funcțională a ventriculului stâng⁽⁹⁾. Alte studii nu au evidențiat însă aceeași corelație între potențiale tardive și disfuncția ventriculului stâng.

Tot Breithardt demonstrează într-un studiu prospectiv că potențialele tardive au o incidență crescută la pacienți cu infarcte mari, documentate enzimatic, la pacienți cu tahicardie ventriculară simptomatică sau cu moarte subită, precum și la pacienți cu infarcte miocardice inferioare. Pacienții fără potențiale tardive au avut o incidență scăzută a tahicardiei ventriculare (0%) și a morții subite (3,8%), spre deosebire de cei cu potențiale tardive care au avut o rată a tahicardiei ventriculare de 17% și de 11% de moarte subită. Acest studiu a avut o perioadă mică de urmărire 7,5 luni și a folosit tehnici mai primitive de detectare, dar el a documentat că potențialele tardive sunt decelabile în infarct miocardic, sunt dependente de localizarea infarctului și pot prevedea prima apariție a unei aritmii ventriculare amenințătoare de viață sau a morții subite coronariene⁽⁵²⁾. Kuchar et al. determină potențiale tardive la 165 de pacienți cu infarct miocardic și obține o incidență de 41%. Pacienții cu SAECG (ECG amplificat și mediat) anormal au prezentat infarcte mai mari cu titru CPK MB mai mare și fracție de ejeție mai mică. Aritmii ventriculare s-au înregistrat la 8% din pacienți, fiind de departe mai frecvente la cei cu potențiale tardive prezente. Supraviețuirea fără un eveniment aritmic a fost de 99% la un an la pacienții fără potențiale tardive și de numai 83% la cei cu potențiale tardive, diferență extrem de semnificativă statistic. Electrocardiografia amplificată și mediată a avut sensibilitate bună și specificitate moderată, dar valoarea predicției pozitive a fost mică⁽¹⁰⁶⁾. Deși riscul unui eveniment aritmic a fost mult mai mare la pacienții cu potențiale tardive prezente, puțini au dezvoltat efectiv aritmie⁽⁸⁶⁾. Această valoare predictivă pozitivă depinde de frecvența evenimentului în populația studiată. Dacă trecem în revistă datele din literatură vizând grupe de pacienți cu incidență mare a aritmiilor constatăm creșterea valorii de predicție^(97,98,111). Denniss et al. a studiat valoarea prognostică a stimulării ventriculare programate și a potențialelor tardive la un grup de pacienți cu infarct miocardic necomplicat. Cea mai importantă observație a fost corelația dintre inductibilitatea tahicardiei ventriculare prin stimulare programată și prezența potențialelor tardive. Pacienții fără potențiale tardive au avut o rată a evenimentelor de numai 2% la 1 an și 4% la 2 ani, comparativ cu cei cu potențiale tardive a căror rată a evenimentelor a fost de 15% la 1 an și 21% la 2 ani. Prezența potențialelor tardive a fost asociată cu creșterea de 6 ori a riscului aritmiilor ventriculare fatale și nonfatale și de 4 ori a riscului de deces cardiac.

Dinamica temporală a potențialelor tardive.

Alterarea proprietăților electrice ca urmare a ischemiei are loc în primele ore postinfarct miocardic ceea ce permite înregistrarea precoce a potențialelor tardive^(9,10,13,20). Dinamica fenomenelor ischemice și modificările structurale marcate fac ca aceste potențiale tardive să aibă valoare predictivă mică în primele ore postinfarct⁽¹⁴⁾. Constituirea circuitelor de reintrare are loc în primele șapte zile postinfarct conform studiilor la om și de aceea primele determinări ale potențialelor tardive se fac după acest interval^(9,10,11). Reorganizarea ulterioară prin rezorbția edemului și organizare fibroasă cicatricială stabilizează fragmentarea electrică iar potențialele tardive determinate la 2 săptămâni de la debutul infarctului miocardic, au cea mai mare valoare predictivă a aritmiilor ventriculare^(8,9,10,14,17,21,25). În primele șase-doisprezece luni, în lipsa unei reinfarctizări, există o modificare a acestor potențiale în sensul reducerii duratei QRS și a creșterii RMS40 cu normalizarea lor într-un procent de 15-30% din cazuri. Aceste modificări sunt legate de procesul de vindecare și remodelare a miocardului infarctizat^(14,20,28,29,37,104,117).

Studiile experimentale pe câine au arătat că, în primele minute de la instalarea ischemiei, se poate înregistra activitate electrică întârziată și fragmentată. Deoarece substratul cronic pentru aritmii ventriculare este reprezentat de fibroză și alterarea arhitecturii miocardice, modificări care nu se instalează cel puțin câteva zile de la infarctul miocardic, anomaliile precoce de conducere se datorează anomaliilor electrice celulare funcționale. Astfel, modificările înregistrate precoce postinfarct nu reflectă aceeași fiziopatologie ca și cele înregistrate câteva zile mai târziu. Cel mai probabil pot indica o predispoziție spre alterări structurale ulterioare, responsabile pentru crearea mediului electrofiziologic proaritmogen. Alterarea cuplării celulare miocardice precoce postinfarct poate evolua către fibroză în infarctul cicatricial. Ambele pot determina întârziere de conducere dar cu semnificație și evoluție ulterioară diferită. În plus, trebuie ținut seama de faptul că înregistrările precoce pot fi influențate de alterări electrice anterioare prezentului infarct, iar diferența între aspectul recent și cel anterior al unui traseu amplificat și mediat nu se poate efectua fără a avea termen de comparație. De obicei înregistrarea amplificată și mediată nu se realizează de rutină și de aceea este mai mult decât improbabil ca să putem avea un traseu anterior.

McGuire et al. au efectuat electrocardiografii amplificate și mediate la un număr de 50 de pacienți cu infarct miocardic acut în primele 10 zile. S-a înregistrat o creștere progresivă a prevalenței pacienților cu anomalii pe

traseele amplificate și mediate, de la 32% în primele 24 de ore, la 52% în ziua 7-10. Dezvoltarea potențialelor tardive în timpul spitalizării nu s-a corelat cu nici o variabilă clinică și mai ales cu mărimea infarctului. Pacienții care au dezvoltat tahicardie ventriculară susținută pe perioada spitalizării au avut, într-o mai mare măsură, parametrii potențialelor tardive alterați. Totuși SAECG a fost înregistrată la mulți pacienți după eveniment. Kertes a găsit o incidență mică a potențialelor tardive precoce postinfarct miocardic acut, incidență care nu s-a corelat cu fibrilația ventriculară precoce. Ambele studii au cuprins un număr mic de pacienți și au vizat evenimente aritmice diferite. Gomes nu a putut evidenția o corelație mai puternică între incidența potențialelor tardive în primele 3 zile postinfarct și evenimente aritmice^(8,10). Un studiu mai mare efectuat de Hong et al. a documentat că apariția fibrilației ventriculare și a tahicardiei ventriculare susținute în primele 48h de la debut, este strâns legată de anomalii ale vectorului magnitudine înregistrat la 5 zile postinfarct. Infarctele mari au fost asociate cu aritmiile ventriculare precoce, dar prezența potențialelor tardive a reprezentat un factor de risc independent. De altfel, aritmiile ventriculare apărute precoce după ocluzia coronariană acută, se datorează creșterii de automatism și nu întârzierii în conducere care poate fi depistată de înregistrarea amplificată și mediată.

În concluzie, aceste studii documentează asocierea între aritmiile ventriculare precoce postinfarct și anomaliile înregistrate prin SAECG, dar această observație are o importanță clinică limitată. Aritmiile ventriculare precoce se dezvoltă într-un interval scurt de timp, uneori înainte de internare și este de mică relevanță aspectul SAECG după eveniment. De altfel, așa cum numeroase studii au documentat nu se înregistrează o creștere a mortalității tardive în condițiile prezenței tahicardiei ventriculare precoce.

Cercetările experimentale privind dinamica modificărilor structurale secundar ischemice și studiile clinice au condus la concluzia că momentul cu maximă valoare predictivă pentru înregistrarea potențialelor tardive este între 5 și 10 zile de la debutul infarctului^(13,62,64). Evoluția ulterioară a potențialelor tardive este legată de evoluția infarctului miocardic, de remodelare și cicatrizare^(33,34,35,141,172). Se constată o reducere a modificărilor parametrilor la un procent variabil de 15-30% din bolnavi. Kuchar et al. au arătat că cu cât este mai mare gradul afectării parametrilor vectorului magnitudine, șansa dispariției potențialelor tardive este mai mică. Există o modificare în timp a anomaliilor de conducere, a prelungirii duratei QRS, datorită cicatrizării, restabilirii conexiunilor intercalare, dispariției ischemiei. Pe de altă parte un nou infarct antrenează modificări ale vectorului magnitudine.

Acest comportament dinamic al potențialelor tardive ridică niște probleme, legate pe de o parte de evoluția procesului ischemic și respectiv de vindecare, iar pe de alta, stabilește indicația înregistrărilor seriate de înaltă rezoluție.

Potențiale tardive noi nu mai apar în timpul evoluției decât în prezența unui eveniment ischemic – în cazul nostru reinfarctizarea. Angina reziduală nu determină apariția unor noi potențiale tardive ci împiedică ameliorarea celor existente, care, după constatările noastre, poate avea loc în primii trei ani. După scurgerea acestui interval de timp, modificarea parametrilor potențialelor tardive nu se mai produce. Prin urmare, am putea considera încheiat procesul de remodelare. Această concluzie este firească, dacă ne gândim că potențialele tardive relevă alterări în depolarizare și conducere – acestea apar la momentul ischemic, evoluează favorabil dacă acesta este stăpânit sau dacă întinderea lui nu este mare, și, invers, se mențin dacă masa miocardică interesată este mare, iar proprietățile electrofiziologice regionale sunt alterate. Nu am putut obiectiva un tratament care să crească rata de normalizare a vectorului magnitudine, să permită evoluția favorabilă a potențialelor tardive după mai mult de 3 ani de prezență constantă.

Putem prin urmare considera acest interval de timp ca fiind durata maximă de urmărire prin metodologia electrocardiografiei cu mediere de semnal cu beneficiu practic. Un interval de timp mai mare oferă informații redundante și ar presupune doar consum de timp și de resurse.

Ar intra în discuție în ce măsură menținerea potențialelor tardive peste durata de 3 ani, poate, singură sau coroborată cu alte metode de stratificare a riscului, să constituie un criteriu pentru abord terapeutic agresiv al acestor bolnavi. Aceasta, deoarece curbele de supraviețuire la bolnavii cu potențiale tardive prezente au un caracter constant descendent, ceea ce relevă menținerea în continuare a riscului aritmogen. Impunerea în ultimul timp a procedeelelor de revascularizare invazivă, a redus riscul de deces, valoarea lui absolută este mai mică, și de aceea lotul necesar pentru a formula o concluzie valabilă statistic pentru o metodă de stratificare a riscului ar trebui să fie cu mult mai mare, valoarea predictivă a metodei fiind direct proporțională cu incidența evenimentului de studiat în populația dată.

Revascularizarea are multiple efecte asupra aritmiilor ventriculare, inclusiv asupra remodelării. În Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial pacienții coronarieni programați pentru CABG cu fracție de ejeție scăzută și potențiale tardive prezente, au fost randomizați pentru tratament chirurgical convențional și pentru tratament chirurgical plus defibrilator implantabil.

Mortalitatea totală a fost identică la ambele grupuri de pacienți, fapt explicat prin incidența mică a morții subite la populația de studiu.

Studiile din literatură care relevă ameliorarea prognostică și evolutivă a bolnavilor tratați invaziv primar, demonstrează valoarea predictiv negativă a potențialelor tardive, dar incidența mică a evenimentelor fatale la această categorie de bolnavi nu permite stratificarea riscului prin electrocardiografie cu înaltă rezoluție.

Această metodă își păstrează valoarea în cazul celor tratați neinvaziv, de altfel aceasta reprezintă categoria de bolnavi frecvent întâlnită în patologia de la noi din țară.

Relația potențialelor tardive cu localizarea infarctului

Prevalența potențialelor tardive este dependentă de localizarea infarctului miocardic. Incidența potențialelor tardive, definite ca una sau mai multe variabile modificate cantitativ, a fost de 56% la pacienți cu infarct miocardic acut inferior sau inferoposterior față de 27% la pacienți cu infarct miocardic acut anterior sau anteroseptal^(28,64,65,98,100,104,117). Aceste modificări sunt legate probabil de diferențele în timp ale activării segmentelor inferioare ale ventriculului stâng caracterizate printr-o sărăcie de fibre Purkinje, față de segmentele anterioare care sunt activate mai devreme^(111,135).

Aprecierea puterii predictive a unui test clinic depinde de capacitatea sa de a prezice cu acuratețe apariția unui eveniment bine definit într-o populație neselecționată urmărită prospectiv într-un interval de timp definit. Toate studiile consemnează prevalența mai mare a potențialelor tardive postinfarct miocardic inferior. Prin urmare acest comportament reprezintă una din problemele analizei electrocardiografiei amplificate și mediate, deoarece pacienții cu localizare anterioară au risc mai mare de a dezvolta aritmie ventriculară cu risc vital decât cei cu infarct miocardic inferior. Septul posterior este activat mai târziu în cursul secvenței normale de activare miocardice, în timp ce septul anterior și peretele anterior sunt activate mai devreme. Astfel o întârziere în depolarizare și conducere care ia naștere la nivelul peretelui inferior are o șansă mai mare de a se extinde în timp în afara depolarizării ventriculului stâng în ansamblul său, și deci de a crea un potențial tardiv, în timp ce o întârziere de la nivelul peretelui anterior poate, mai probabil, să fie „îngropată” în complexul QRS și să nu dureze atât de mult ca să se înregistreze ca potențial tardiv. De aceea putem să apreciem că sensibilitatea este mai mică pentru localizarea anterioară, iar specificitatea este mai mică în localizarea inferioară.

Această problemă nu poate fi depășită de tehnica actuală de recoltare a potențialelor tardive, iar capacitatea predictivă a acestora se manifestă mai pregnant în stratificarea riscului postinfarct miocardic anterior la care sensibilitatea și specificitatea sunt mai bune, cu acuratețe diagnostică mai mare.

Relația potențialelor tardive cu sexul și vârsta

Studiile privind evaluarea puterii de predicție a parametrilor vectorului magnitudine au arătat diferențe în ceea ce privește valoarea normală la femei și la bărbați⁽¹¹¹⁾. Această diferență se înregistrează numai pentru durata complexului QRS filtrat și nu pentru ceilalți doi parametri care vizează durata și respectiv amplitudinea porțiunii finale a complexului mediat. Durata mai mare a QRS filtrat observată la bărbați poate fi atribuită unei mase miocardice mai mari, aceasta din urmă corelată cu suprafața corporală mai mare. Dacă se face corecția la indexul de suprafață aceste diferențe se estompează. Programele de determinare ale potențialelor tardive prin amplificare și mediere a semnalului electric înscriu însă vectorul magnitudine fără raportare la suprafața corporală și pentru acuratețea determinărilor grupul de experți a decis utilizarea unor valori diferite pentru femei și bărbați⁽⁴²⁾. Această diferențiere a corespuns datelor de prelucrare statistică și s-au dovedit a avea cea mai mare valoare predictivă. Standardizarea stabilită de cele trei societăți: Societatea Europeană de Cardiologie, Colegiul American de Cardiologie și Asociația Americană de Cardiologie, prin raportul comun dat publicității în 1991, indică limita superioară pentru durata normală a QRS filtrat valoarea de 114ms la bărbați și 104ms la femei. Aceste valori au fost folosite în toate studiile ulterioare. Ceilalți doi parametri nu cunosc variații în funcție de sex⁽⁹⁷⁾.

Malik et al. raportează creșterea duratei QRS odată cu vârsta⁽⁵⁸⁾. Aceasta se datorează probabil unui proces degenerativ care afectează conducerea încetinind-o. Grupul de experți nu a considerat însă necesar utilizarea unui factor de corecție în raport cu vârsta, întârzierea în conducere este un fenomen patologic indiferent de mecanismul prin care se produce^(1,2,97).

Relația potențialelor tardive cu episoadele de ischemie

Ischemia subendocardică nu este asociată cu apariția potențialelor tardive și nici nu modifică profilul vectorului magnitudine^(84,85,86). În timpul episoadelor de angină spontană precum și în timpul probei de efort pozitive cu apariția subdenivelărilor ST nu apar modificări ale potențialelor tardive⁽⁸⁷⁾. Apariția însă a ischemiei transmurale se poate însoți de potențiale tardive. Ischemia indusă de inflația balonului în cursul procedurii de PTCA determină creșterea duratei QRS și scăderea voltajului în porțiunea sa terminală⁽²⁸⁾. Explicația acestui comportament este aceea că ischemia subendocardică nu este suficient de severă sau profundă pentru a determina modificări ale potențialelor tardive, nu modifică semnificativ conducerea pentru că nu ajunge să intereseze o masă critică miocardică capabilă să se înregistreze la suprafață ca potențial tardiv. Abboud et al. documentează că supradenivelarea de segment ST reflectă o afectare miocardică mai mare decât cea exprimată prin subdenivelare și în plus se corelează cu gradul de dezvoltare a circulației colaterale⁽¹²⁶⁾.

Ischemia subendocardică obiectivată prin prezența subdenivelărilor ST în timpul anginei spontane sau de efort nu are un efect semnificativ asupra substratului aritmic, în schimb ischemia transmurală cu supradenivelare de ST poate determina apariția potențialelor tardive sau altera în plus parametrii vectorului magnitudine. Prin urmare, ischemia transmurală spre deosebire de cea subendocardică determină conducere întârziată, putând juca un rol determinant în geneza morții subite coronariene^(127,130,131).

Valoarea predictivă a potențialelor tardive.

Potențialele tardive ca reflexie a neomogenității miocardice postinfarct miocardic acut au valoare de predicție a apariției aritmiilor ventriculare maligne, în speță a tahicardiei ventriculare. Studii prospective pe grupuri mari de pacienți au arătat că există mari diferențe în incidența potențialelor tardive la bolnavi cu și fără tahicardie ventriculară și cei cu moarte subită. Din 1068 de pacienți 32% au prezentat potențiale tardive, din care 20% au dezvoltat un eveniment aritmic major față de 3% din pacienții fără potențiale tardive^(36,39,52,53,64,65,100, 172,173). Pacienți fără potențiale tardive prezente au avut o rată de evenimente în primul an de urmărire de 2%, iar în al doilea an de 4%, spre deosebire de cei cu potențiale tardive prezente la care rata evenimentelor a fost de aproximativ 7 ori mai mare (15% în primul an și respectiv 21% în anul următor)^(14,19,25,38). În alte studii prezența potențialelor

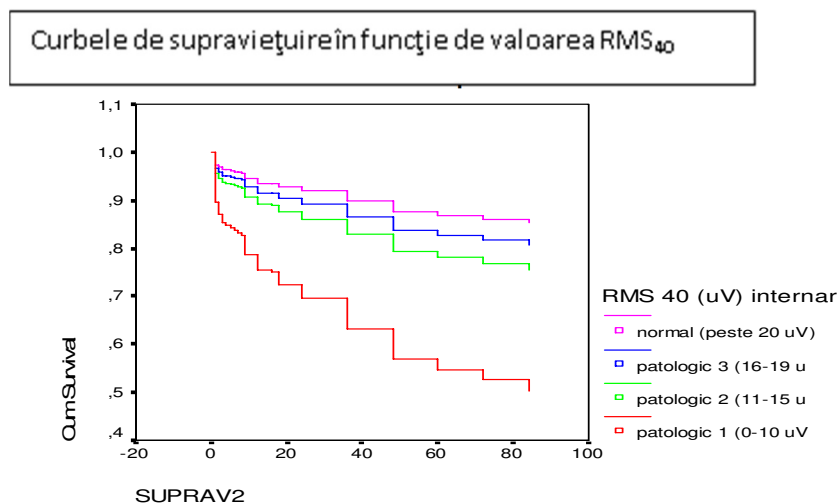
tardive a fost asociată cu o creștere de 6 ori a riscului de aritmie ventriculară fatală sau nonfatală și de 4 ori a riscului de deces cardiac⁽¹³⁾.

Incidența tahicardiei ventriculare depinde și de durata potențialelor tardive, aceasta fiind mai mare dacă durata este mai mare de 40msec⁽¹⁰⁴⁾, iar frecvența tahicardiei ventriculare este mai mică dacă volumul de țesut afectat de conducerea lentă este mai mare. La pacienții cu infarcte miocardice întinse există tendința de a avea potențiale tardive cu durată mai lungă. De asemeni specificitatea și sensibilitatea metodei este mai mare dacă s-a folosit un filtru trece sus de 40 Hz față de filtrul de 25 Hz^(14,21).

Capacitatea predictivă crește semnificativ dacă se apreciază prezența potențialelor tardive atunci când cel puțin două variabile sunt modificate^(14,21,36,44,78,172,173,174). Luată izolat, valoarea cea mai mare de predicție dintre cei trei parametri determinați, o are durata complexului QRS^(14,21,67,112,115,121,132,172). Dacă această valoare se corelează cu valoarea rădăcinii medii pătratice (amplitudinea potențialului electric mediat în ultimele 40 msec. ale complexului QRS) valoarea predictivă se dublează atingând o specificitate de 95% și sensibilitate de 56%. Această combinație are cea mai mare valoare predictivă și anume 58%^(112,114).

În ceea ce privește valoarea absolută a parametrilor potențialelor tardive, cu cât valoarea RMS40 a fost mai mică (în sfera patologicului), mortalitatea a fost mai mare. Pacienții cu RMS40 mai mic de 10μV au avut o rată de deces de 2 ori mai mare decât cei cu RMS40 între 16-19μV ($p<0,0001$).

Variația a) curbelor de mortalitate în funcție de valoarea RMS40., b) hazard ratio în funcție de valoarea RMS40.



Parametrul cu cea mai mare valoare prognostică s-a dovedit a fi durata QRS, dar aprecierea ambilor parametri a crescut senzitivitatea, specificitatea și valoarea prognostică atât negativă cât și cea pozitivă. Dacă luăm în considerare valoarea RMS40 sub 16μV cei doi parametri au aceeași valoare predictivă. Pentru a respecta valorile indicate de grupul de experți am considerat potențiale tardive prezente, cu valoare prognostică, atunci când durata QRS a fost peste 104ms la femei și 114 ms la bărbați, și RMS40 sub 20μV.

Dacă luăm în considerare fiecare parametru în parte valoarea predictiv negativă este semnificativă 88,16% pentru durata QRS cu senzitivitate de 70,71% și specificitate de 66,46%, și 85,31% pentru RMS40 cu senzitivitate de 63,64% și specificitate de 64,31%. Datele privind specificitatea, senzitivitatea, valoarea predictiv pozitivă și negativă, precum și acuratețea diagnostică pentru parametrii vectorului magnitudine luați separat și împreună sunt figurate în tabelul de mai jos.

Parametru statistic	Durata QRS	RMS ₄₀	Durata QRS +RMS ₄₀
senzitivitate	70,71%	63,64%	73,78%
specificitate	66,46%	64,31%	67,56%
Valoarea predictiv pozitivă	39,11%	35,21%	39,78%
Valoarea predictiv negativă	88,16%	85,31%	89,87%
Acuratețea diagnostică	67,45%	64,15%	71,35%

Electrocardiografia mediată și amplificată se dovedește valoroasă în identificarea pacienților cu risc mic, dar, datorită ratei mici de evenimente, valoarea SAECG în aprecierea pacienților cu risc crescut este mult mai mică^(141,142,143,144, 171,172,173). În plus scăderea ratei evenimentelor datorită progreselor terapeutice medicamentoase și intervenționale, scade valoarea predictivă pozitivă. În contextul acestei scăderi, precum și luând în considerare efectele proaritmice ale medicației antiaritmice evidențiate de rezultatele studiului CAST, devine de maximă importanță clinică identificarea grupului de pacienți cu risc mic a căror evoluție ar putea fi negativ influențată de medicație^(120,123,150). Astfel datorită valorii predictiv negative ridicate, potențialele tardive pot juca un rol determinant în selecția pacienților pentru studii intervenționale și terapiei antiaritmice specifice.

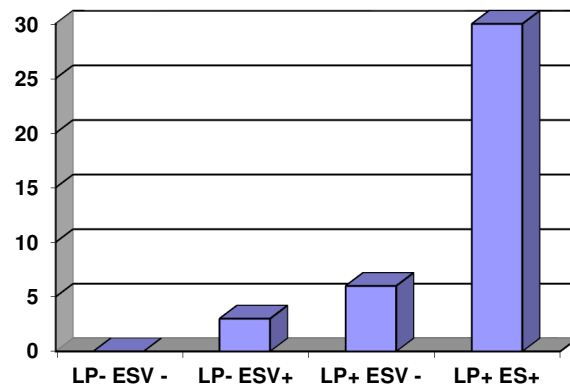
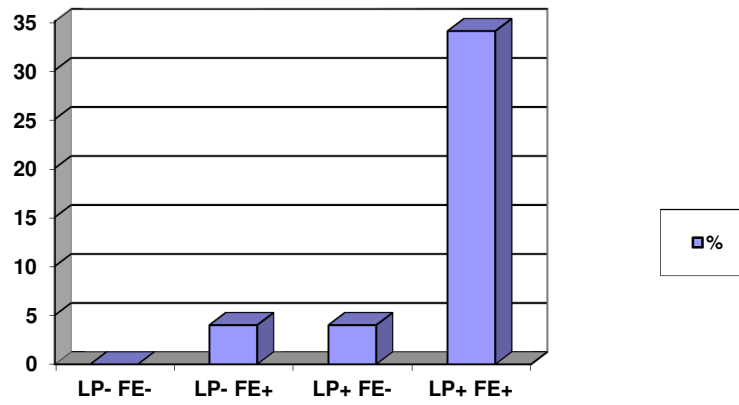
Valoarea potențialelor tardive ca factor de predicție independent rămâne o problemă controversată. Unele studii acordă capacitate de predicție maximă a morții subite coronariene asocierii potențialelor tardive cu fracția de ejeție și incidența extrasistoliei ventriculare postinfarct determinată prin monitorizare Holter. Totuși studii de valoare au concluzionat că durata complexului mediat reprezintă cea mai importantă variabilă raportat la alte variabile clinice, monitorizare Holter sau fracție de ejeție. Deși motivul pentru acest comportament rămâne neclar, o durată mai mare a complexului mediat reflectă o masă mai mare miocardică cu neomogenități de activare și conducere, fapt ce favorizează apariția aritmiilor ventriculare prin reintrare^(14,22,67,104,117).

Tabelul de mai jos ilustrează valoarea specificității și sensibilității electrocardiografiei amplificate și mediate în diferite studii care au urmărit pacienți cu infarct miocardic. Se observă în toate studiile valoarea mare predictiv negativă

Tabel 1.2. Valoarea prognostică a electrocardiografiei mediate și amplificate pentru definirea riscului de a dezvolta tahicardie ventriculară sau moarte subită la pacienții postinfarct miocardic					Valoare predictivă (%)	
Studiu	Nr. P	Pacienți trombolizați (%)	Senzitivitate (%)	Specificitate (%)	Pozitiv	Negativ
Breithardt et al. ⁽⁹⁾	160	NA	63	72	17	96
Cripps et al. ⁽¹³⁾	176	NA	82	81	22	99
Denniss et al. ⁽¹³⁾	403	NA	65	77	19	96
ElSherif et al. ⁽¹¹⁾	156	NA	75	79	23	97
Gomes et al. ⁽⁸⁾	102	NA	87	63	29	96
Kuchar et al. ⁽¹³⁾	200	NA	93	65	17	99
Kuchar et al. ⁽¹³⁾	157	NA	92	62	17	99
Rodriguez et al. ⁽⁶¹⁾	190	NA	39	91	48	88
Steinberg et al. ⁽⁶²⁾	182	NA	69	64	15	95
Verzoni et al. ⁽¹³⁾	220	NA	83	73	8	99
Farrell et al. ⁽⁶³⁾	416	48	63	81	17	81
Pedretti et al. ⁽⁶⁴⁾	303	54	63	77	16	97
McClements et al. ⁽⁶⁵⁾	301	68	64	81	11	98
Zimmermann et al. ⁽⁶⁶⁾	223	26	67	80	16	98
Pedretti et al. ^(64,67)	174	39	75	82	18	98
NA - not available						

Modelul Cox de regresie a fost aplicat pentru analiza valorii predictive a altor teste clinice cunoscute în aprecierea riscului postinfarct miocardic acut. Alți doi predictorii independenți au fost prezența unui infarct miocardic sechelar și condiția hemodinamică alterată exprimată prin clasa Killip superioară. Ambele situații corespund unei afectări miocardice severe cu remodelare miocardică, disfuncție ventriculară și insuficiență cardiacă, care, pe de o parte, alterează structural miocardul favorizând reintrarea sau ectopia, iar pe de altă parte favorizează condițiile care precipită declanșarea aritmiilor. Durata mare a QRS filtrat, antecedentele de infarct miocardic și clasa Killip înaltă identifică pacienții cu risc crescut de aritmie ventriculară amenințătoare pentru viață. Riscul crește de la 3,8 pentru durata crescută QRS luată singură la 4,8 dacă se combină durata anormală a QRS cu istoricul de infarct. Totuși valoarea predictivă pozitivă rămâne mică datorită ratei scăzute a evenimentelor, în schimb valoarea predictivă negativă este foarte mare 97%⁽¹³⁾.

Kuchar et al. evaluează relația între diferite teste neinvazive de stratificare a riscului postinfarct. Au fost luate în considerare trei teste: electrocardiografie mediată și amplificată, fracția de ejeție și monitorizarea Holter cu ectopie ventriculară. Studiul lui Kuchar a pornit de la premiza că utilizarea combinată a testelor neinvazive de risc stratificare ar putea ameliora valoarea predictivă pozitivă mică a potențialelor tardive. Rata evenimentelor a sărit de la 6% la peste 30% dacă se înregistrează rezultate anormale ale parametrilor vectorului magnitudine cât și prezența ectopiei la monitorizarea Holter. O creștere similară, de la 4% la 34%, se înregistrează la pacienții cu potențiale tardive și fracție de ejeție mică; relație evidențiată în graficul de mai jos (fig. 1.10).



senzitivitate 80% specificitate 89%

senzitivitate 65% specificitate 89%

Fig.1.10 Valoarea predictivă a potențialelor tardive în asociere cu fracția de ejeție (stânga) și monitozizarea Holter (dreapta) unde LP =potențiale tardive, FE=fracție de ejeție, ESV=extrasistole ventriculare înregistrate la monitorizarea Holter (după Kuchar).

Aceste observații demonstrează că potențialele tardive ajută la identificarea acelor pacienți cu disfuncție ventriculară severă sau cu aritmie ventriculară, care au condiții de dezvoltare a aritmiei fatale și invers, că este nevoie de afectare ventriculară miocardică severă sau de prezența unor triggeri aritmici pentru a declanșa și întreține aceste aritmii fatale.

Metaanaliza unor studii de predicție a evidențiat valoarea predictivă independentă a electrocardiografiei amplificate și mediate și a parametrilor vectorului magnitudine^(8,9,13,14,38, 171,172,173).

Figura de mai jos (fig.1.11) ilustrează datele oferite de această meta-analiză: sus: odds ratio ale riscului aritmogen când SAECG a fost anormal iar fracția de ejeție a fost stratificată pornind de la valoarea de 0,4. Liniile punctate reprezintă $FE < 0,4$, iar linia continuă $FE \geq 0,4$. SAECG prevede o creștere de 6 ori a riscului independent de valoarea fracției de ejeție. Jos: odds ratio ale riscului aritmogen când SAECG a fost anormal și 4 studii prospective au evidențiat ectopie ventriculară (linia punctată prezența iar linia continuă absența aritmiilor ventriculare Holter). SAECG anormal a documentat o creștere de 8 ori a riscului, independent de determinarea Holter.

Combinarea electrocardiografiei mediate și amplificate cu variabilitatea RR deși amândouă testele cu valoare predictivă independentă mică – 20% - a documentat o creștere de 18 ori a riscului de moarte.

În ceea ce privește tipul aritmiei ventriculare manifeste clinic sau inductibile, respectiv tahicardie ventriculară polimorfă și fibrilație ventriculară, studiile privind SAECG și valoarea predictivă a potențialelor tardive arată o corelație slabă și predictibilitate mică. Pacienții cu tahicardie ventriculară rapidă și sau fibrilație ventriculară au un grad mai mic de conducere întârziată cu mai puține anomalii ale vectorului magnitudine. Aceasta este de fapt și principala limită a electrocardiografiei amplificate și mediate: sensibilitate mai mică în predicția fibrilației ventriculare cu predicție bună a tahicardiei ventriculare susținute, aritmie cu potențial fatal mai mic. Există totuși anomalii ale vectorului magnitudine la toți pacienții cu risc de moarte subită sau deces cardiac, ceea ce se explică prin mecanisme diferite: potențialele tardive sunt marker al reintrării și au valoare predictivă pentru aritmiile ce recunosc acest mecanism, în timp ce aritmiile prin automatism exacerbate nu pot fi previzionate prin această tehnică^(13,142,144,172). Conform ultimelor studii fibrilația ventriculară poate avea un mecanism de reintrare, izolat sau în combinație cu automatism alterat^(146,147). În același timp însă, există o corelație directă cu statusul hemodinamic și de aceea incidența potențialelor tardive va fi mai mare la pacienți cu alterare hemodinamică, respectiv la cei cu risc de deces cardiac.

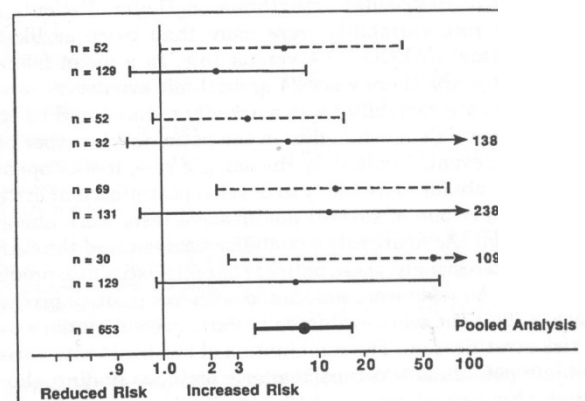
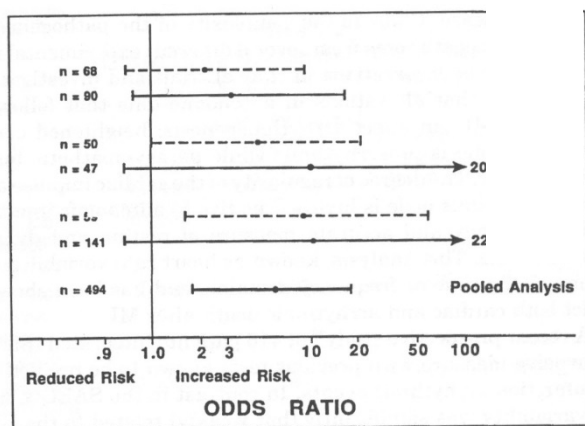


Fig.1.11 Metaanaliza studiilor combinate:

sus: SAECG cu fracție de ejecție;

jos: SAECG cu Holter (după Gomes)

Influența medicației asupra potențialelor tardive.

Apariția potențialelor tardive are loc la câteva ore de la debutul infarctului miocardic acut datorită alterării prin ischemie a proprietăților electrice regionale. Potențialele utile ca factor de predicție se consolidează în primele 7 –14 zile. De aceea prima determinare am efectuat-o în acest interval. Următoarea, în cursul spitalizării înainte de externare. Apariția potențialelor tardive la cea de-a doua determinare a coincis întotdeauna cu o nouă creștere enzimatică ca expresie a extinderii infarctului. Dacă potențialele tardive nu au fost prezente la prima determinare acestea nu au mai apărut pe parcurs decât dacă s-a instalat o nouă necroză.

Determinările seriatale ale vectorului magnitudine la intervalele de timp precizate anterior au arătat normalizarea parametrilor potențialelor tardive la 34% pacienți în primul an postinfarct miocardic, la încă 11% în al doilea an, la 9% în anul al treilea, pentru ca apoi să scadă discret, nesemnificativ

statistic, cu aproximativ 1%/an. Evoluția tuturor acestor bolnavi a fost fără angină reziduală, aritmii sau fenomene de insuficiență cardiacă congestivă, toți fiind încadrați în clasa Killip I sau II. În evoluție am constatat modificări în grade diferite ale parametrilor de potențial, fără însă ca aceste modificări să normalizeze vectorul magnitudine. Evoluția parametrilor potențialelor tardive nu a fost influențată de terapia standard și nici de localizarea infarctului. În schimb, s-a păstrat corelația cu statusul hemodinamic, majoritatea pacienților cu parametrii patologici în evoluție prezentând fracție de ejeție mică. Nu a existat o corelație între performanța diastolică apreciată prin profilul fluxului diastolic mitral și potențialele tardive.

Acest comportament dinamic al potențialelor tardive ridică niște probleme, legate pe de o parte de evoluția procesului ischemic și respectiv de vindecare, iar pe de alta, stabilește indicația înregistrărilor seriate de înaltă rezoluție.

Potențiale tardive noi nu mai apar în timpul evoluției decât în prezența unui eveniment ischemic. Angina reziduală nu determină apariția unor noi potențiale tardive ci împiedică ameliorarea celor existente, care, după constatările noastre, poate avea loc în primii trei ani. După scurgerea acestui interval de timp, modificarea parametrilor potențialelor tardive nu se mai produce. Prin urmare, am putea considera încheiat procesul de remodelare. Această concluzie este firească, dacă ne gândim că potențialele tardive relevă alterări în depolarizare și conducere – acestea apar la momentul ischemic, evoluează favorabil dacă acesta este stăpânit sau dacă întinderea lui nu este mare, și, invers, se mențin dacă masa miocardică interesată este mare, iar proprietățile electrofiziologice regionale sunt alterate. Putem prin urmare considera acest interval de timp ca fiind durata maximă de urmărire prin metodologia electrocardiografiei cu mediere de semnal cu beneficiu practic. Un interval de timp mai mare oferă informații redundante și ar presupune doar consum de timp și de resurse. Ar intra în discuție în ce măsură menținerea potențialelor tardive peste durata de 3 ani, poate, singură sau coroborată cu alte metode de stratificare a riscului, să constituie un criteriu pentru abord terapeutic agresiv al acestor bolnavi. Aceasta, deoarece curbele de supraviețuire la bolnavii cu potențiale tardive prezente au un caracter constant descendent, ceea ce relevă menținerea în continuare a riscului aritmogen. Impunerea în ultimul timp a procedurilor de revascularizare invazivă, a redus riscul de deces, valoarea lui absolută este mai mică, și de aceea lotul necesar pentru a formula o concluzie valabilă statistic pentru o metodă de stratificare a riscului ar trebui să fie cu mult mai mare, valoarea predictivă a metodei fiind direct proporțională cu incidența evenimentului de studiat în populația dată.

Revascularizarea are multiple efecte asupra aritmiilor ventriculare, inclusiv asupra remodelării. În Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial pacienții coronarieni programați pentru CABG cu fracție de ejeție scăzută și potențiale tardive prezente, au fost randomizați pentru tratament chirurgical convențional și pentru tratament chirurgical plus defibrilator implantabil. Mortalitatea totală a fost identică la ambele grupuri de pacienți, fapt explicat prin incidența mică a morții subite la populația de studiu.

Studiile din literatură care relevă ameliorarea prognostică și evolutivă a bolnavilor tratați invaziv primar, demonstrează valoarea predictiv negativă a potențialelor tardive, dar incidența mică a evenimentelor fatale la această categorie de bolnavi nu permite stratificarea riscului prin electrocardiografie cu înaltă rezoluție. Această metodă își păstrează valoarea în cazul celor tratați neinvaziv, de altfel aceasta reprezintă categoria de bolnavi cel mai frecvent întâlnită în patologia de la noi din țară.

Utilizarea trombolizei în primele 6-8 ore de la debutul infarctului miocardic acut scade incidența apariției potențialelor tardive ca expresie a repermeabilizării eficiente^(40,89,90,91,92,93,94,95,122). Se pare că tromboliticele sunt singurele medicamente cu adevărat eficiente, repermeabilizarea reducând riscul dezorganizării miocardice cu favorizarea reintrării. Beneficiul maxim a fost obținut la pacienții cu supradenivelare de ST la internare și la care tromboliza s-a aplicat în primele 6-8 ore de la debutul infarctului. La pacienții fără supradenivelare ST incidența potențialelor tardive a fost similară atât la cei trombolizați cât și la cei netrombolizați. Un mic studiu invaziv a documentat dispariția potențialelor tardive după angioplastie eficientă⁽¹⁰³⁾. Studiile ulterioare, înglobând un număr mai mare de pacienți nu au evidențiat normalizarea potențialelor tardive postangioplastie eficientă, însă au observat că absența potențialelor tardive reprezintă un marker de ameliorare a cineticii parietale în zona infarctizată.

Cele mai multe studii au arătat o incidență mai mică a potențialelor tardive (între 5 și 24%) la bolnavi trombolizați, față de cei la care nu a fost aplicată tromboliza (între 18 și 43%). În toate aceste studii reducerea incidenței potențialelor tardive a fost atribuită permeabilizării vasului și nu ameliorării fracției de ejeție. Electrocardiografia amplificată și mediată a demonstrat restabilirea fluxului cu o sensibilitate de 39-69% și o specificitate de 47-91%. Variațiile mari ale sensibilității și specificității citate de diverse studii arată că utilizarea electrocardiografiei amplificate și mediate ca marker neinvaziv al miocardului viabil necesită încă confirmare prin studii multicentrice^(113,120).

Reperfuția promptă a fost corelată cu reducerea incidenței potențialelor tardive: angioplastia primară pentru reperfuție la 4,4-6h, 6-8,8h, 8,8-10h și la 10h de la debutul infarctului miocardic a arătat o incidență de 8%, 12%, 14%, 33% și respectiv de 43%, a prezenței potențialelor tardive. La pacienții tratați convențional incidența a fost de 48%. By-pass-ul aortocoronarian a redus sau ameliorat parametrii vectorului magnitudine⁽⁹⁸⁾.

În substudiul CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) care a cuprins 787 de pacienți cu infarct miocardic acut, a fost evaluată puterea predictivă a potențialelor tardive la pacienți cu și fără reperfuție, indiferent dacă aceasta s-a efectuat prin tromboliză sau angioplastie. Autorii au raportat că reperfuția reduce incidența potențialelor tardive, iar un SAECG anormal este predictiv pentru o incidență crescută a evenimentelor aritmice pentru toți pacienții indiferent de terapia de reperfuție utilizată anterior. Studiile din anii următori au arătat totuși o limitare a valorii predictive în condițiile reperfuției aplicate cu succes.

Recomandarea grupului de experți privind utilizarea potențialelor tardive ca marker de apreciere a restabilirii fluxului coronarian prin metode farmacologice, mecanice sau chirurgicale, necesită studii ulterioare⁽²⁾.

Un studiu recent, realizat de Bauer et al arată o capacitate predictivă mică a potențialelor tardive la bolnavi cu infarct miocardic acut revascularizat, cu o rata de succes a revascularizării de 99%. Au fost luați în studiu bolnavi cu infarct miocardic recent aflați în tratament standard de revascularizare în asocieră cu betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie, aspirină, statine. Incidența potențialelor tardive a fost foarte mică: 9,3% și nu a avut valoare predictivă a morții subite coronariene sau a evenimentelor aritmice severe^(142,144). Acest studiu trebuie interpretat însă într-un anumit context. A înrolat pacienți tineri, vârsta medie fiind 58ani, creșterea enzimatică a fost mică (valoarea medie a CPK 556U/L), iar fracția de ejeție a fost în bună măsură prezervată (media fiind 57%). În acest grup de pacienți cu risc scăzut, incidența evenimentelor aritmice a fost mică și de aceea și valoarea predictivă a testului a fost mică.

În ciuda acestor limite studiul este remarcabil prin documentarea efectelor betablocantelor^(128,133) și a revascularizării asupra potențialelor tardive deci asupra substratului aritmic, în condițiile în care alterarea miocardică a fost mică, limitată, predictivă pentru un prognostic bun.

Tratamentul betablocant nu modifică incidența și evoluția potențialelor tardive dar prin controlul autonom, al ischemiei miocardice, precum și a extrasistoliei ventriculare prin efectul stabilizator de membrană, reduce incidența episoadelor de aritmie ventriculară amenințătoare de viață.

Este acceptat, pe baza studiilor multicentrice și a meta-analizelor, că propranololul, metoprololul, timololul reduc semnificativ mortalitatea generală (cu 28%) și incidența morții subite cardiace (cu 33%) post infarct miocardic. Mecanismul prin care se obține acest efect este încă insuficient precizat și are probabil și alte componente în afara celui antiaritmice. De altfel, în absența ischemiei acute, propranololul nu este eficace decât uneori în prevenirea tahicardiei ventriculare polimorfe nesuținute. Studiul AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator) a demonstrat beneficiul independent asupra mortalității al utilizării betablocantelor la pacienții care nu au primit alte antiaritmice și nici AICD, în supresia tahicardiei și fibrilației ventriculare. Există date ce arată că tratamentul cu betablocante empiric poate fi, la unii pacienți, mai eficient decât terapia ghidată electrofiziologic.

Sub tratament betablocant se constată ameliorarea variabilității RR, atât în ce privește variabilitatea generală cât și în ceea ce privește aparte tonusul vagal – componenta de frecvență înaltă din analiza în domeniul de frecvență, și imbalanța vegetativă exprimată de frecvențele joase. Ameliorarea are loc progresiv pe toată durata de urmărire post infarct miocardic, ceea ce justifică medicația de întreținere cu beta blocante în cadrul profilaxiei secundare post infarct miocardic.

Pentru a evalua însă valoarea predictivă a potențialelor tardive, aceasta trebuie realizată pe grupuri de bolnavi vârstnici, cu alterarea performanței sistolice. Tratamentul contemporan al infarctului miocardic acut de repermeabilizare precoce, cu reducerea zonei infarctate, are ca urmare un prognostic general mult ameliorat. Utilizarea pe scară largă și în standard terapeutic a betablocantelor cu efecte dovedite antiischemice, antiaritmice și neurohormonale, a inhibitorilor enzimei de conversie, a statinelor, a agenților antiplachetari a determinat reducerea semnificativă a mortalității și morbidității. Prin urmare supraviețuitorii unui infarct miocardic tratați conform ghidurilor moderne, sunt expuși unui risc mai mic aritmice și de ischemie recurentă^(138,148). Valoarea potențialelor tardive se relevă la grupuri de risc crescut cu funcție ventriculară alterată și anomalii electrice⁽¹¹⁶⁾.

Medicația antiaritmice influențează prezența potențialelor tardive^(74,75,76,77,78,79,80,81,82,83) ceea ce crește importanța metodei amplificării de înaltă rezoluție, deoarece oferă un mijloc neinvaziv eficient de cuantificare a riscului aritmogen.

Unele studii arată modificări ale potențialelor tardive la administrarea antiaritmice de clasă IA, IC, cu creșterea duratei QRS

filtrat^(3,23,74,75,77,78). Lipsesc însă studii care să coreleze analiza depolarizării întârziată cu repolarizarea ventriculară și refractibilitatea.

Raportul dintre modificările induse de medicație asupra QTc și modificările asupra duratei QRS filtrat, identifică pacienții cu tahicardie ventriculară susținută care rămâne inductibilă în ciuda terapiei. De menționat că cele două teste vizează două mecanisme complet diferite proaritmice: potențialele tardive relevă în principal substratul anatomic care nu se modifică obligatoriu prin administrarea unui drog, în timp ce intervalul QTc se poate modifica chiar și tranzitor printr-o medicație ce modifică durata potențialului de acțiune⁽¹³⁹⁾. Foarte puține studii au analizat efectele amiodaronei asupra parametrilor vectorului magnitudine. Amiodarona crește durata QRS filtrat, prelungește durata potențialelor tardive și scade amplitudinea potențialului în ultimile 40ms la pacienții cu extrasistolie ventriculară. Aceste modificări, care de fapt reprezintă o alterare a parametrilor, nu se corelează cu eficacitatea antiaritmice a acestei medicații. În ce privește administrarea de sotalol, creșterea duratei QRS filtrat se corelează cu scăderea eficienței drogului în prevenirea tahicardiilor ventriculare susținute⁽⁸²⁾.

Analiza în domeniul de frecvență a electrocardiografiei amplificate și mediate oferă indicii cu privire la eficacitatea medicației antiaritmice^(51,59,88). Sensibilitatea și specificitatea analizei turbulenței spectrale în predicția eficienței terapiei cu sotalol la pacienți cu infarct miocardic și tahicardie ventriculară inductibilă au fost de 86% și respectiv 70%^(55,56). Aceasta spre deosebire de terapia cu procainamidă care a arătat valori similare ale mappingului spectrotemporal înainte și după administrarea drogului.

Efectele medicației antiaritmice asupra vectorului magnitudine sunt specifice clasei și diferă în funcție de tipul de analiză utilizat. Cuantificarea eficacității terapiei antiaritmice prin metoda electrocardiografiei amplificate și mediate trebuie aprofundată prin studii prospective, datele prezente în literatură fiind foarte promițătoare. Aceeași remarcă este valabilă și pentru aprecierea efectului proaritmice a unui drog.

În condițiile unui miocard vulnerabil prezența aritmiilor ventriculare crește semnificativ riscul de deces. În studiul nostru aritmiile ventriculare au crescut de 7 ori riscul de deces prin cauză cardiacă.

Meta-analiza unor studii multicentrice dovedește variația temporală a riscului aritmice vs. nearitmice postinfarct miocardic acut. Concluzia că, postinfarct miocardic, pacienții cu FE < 40% sau cu extrasistole ventriculare frecvente au risc de deces aritmice mai mare decât cel nearitmice în primii doi ani, are implicații în stratificarea riscului și în identificarea celor care ar

beneficia de implant de defibrilator. Evaluarea funcției ventriculare și evaluarea substratului electric trebuie utilizate în combinație pentru a furniza cea mai bună strategie terapeutică.

Prin urmare, factorii care influențează expresia potențialelor tardive sunt:

- * factorii autonomi - variabilitatea RR
- * tratamentul betablocant
- * diselectrolitemie
- * ischemie silențioasă documentată Holter
- * aritmie ventriculară

ALTE APLICAȚII CLINICE ALE POTENȚIALELOR VENTRICULARE TARDIVE

Cardiomiopatii. Potențialele tardive își dovedesc utilitatea în stratificarea pacienților cu cardiomiopatie dilatativă nonischemică cu risc crescut de moarte subită prin aritmii amenințătoare de viață⁽⁶⁹⁾. Studiile populaționale au arătat că electrocardiografia mediată de înaltă rezoluție permite aprecierea riscului de moarte subită dar nu și a riscului de deces prin insuficiență cardiacă la bolnavi cu cardiomiopatie dilatativă^(70,73).

Deși s-a considerat că moartea subită la acești bolnavi se datorează în principal aritmiilor ventriculare amenințătoare de viață, studii recente documentează că apariția bradiaritmilor, a evenimentelor embolice, a disociației electromecanice constituie cauza de exitus subit într-o proporție ce depășește evenimentele aritmice ventriculare^(109,120,149).

Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică pot prezenta tahicardie ventriculară monomorfă susținută, tahicardie ventriculară polimorfă sau fibrilație ventriculară. Mecanismele determinante sunt mai diverse decât cele din boala coronariană și pot cuprinde reintrarea, dar și activitate trigger sau automatism anormal. În plus, diselectrolitemia, catecolaminele circulante, stressul miocardic și alterarea performanței ventriculare joacă un rol important în geneza aritmiilor ventriculare. Reintrarea este mecanismul comun tahicardiei ventriculare susținute monomorfe. Deosebit de frecvente în cardiomiopatia dilatativă idiopatică sunt tulburările de conducere, blocurile de ramură, mai ales blocul de ramură stângă, corelate cu severitatea bolii și fibroza subiacentă. Deoarece fibroza interstițială reprezintă un element patogen în CMD, ea poate determina alterarea conducerii, care se observă pe traseul standard ECG, dar și dezorganizarea activării miocardului ventricular, care se observă prin înregistrarea electrocardiografiei amplificate și mediate. Extinderea fibrozei miocardice decelate prin biopsie endomiocardică se corelează cu anomaliile ale potențialelor tardive^(14,109,117,119). În ciuda varietății mecanismelor implicate, potențialele tardive prezente la bolnavii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică au fost asociate cu prognostic sever.

Sensibilitatea variază între 71 și 100%, specificitatea între 66 și 86%, cu o valoare predictiv negativă de 94-100% și o valoare predictiv pozitivă între 25 și 45%. Valoarea predictivă a potențialelor tardive este superioară stimulării programate la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă nonischemică^(43,70,125).

Pentru a aprecia valoarea potențialelor tardive la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă și tulburări de conducere intraventriculare au fost înrolați într-un studiu pacienți împărțiți în trei subgrupuri: pacienți cu potențiale tardive normale, pacienți cu bloc de ramură și pacienți cu potențiale tardive prezente. Curbele de supraviețuire au arătat supraviețuirea la 1 an de 95% la pacienți fără potențiale tardive, 88% la cei cu bloc de ramură și de doar 39% la cei cu potențiale tardive prezente (un risc de 17 ori mai mare decât la celelalte subgrupuri de pacienți)^(14,109). Este nevoie ca studii multicentrice viitoare să stabilească modalitatea de selecție pentru terapie antiaritmică specifică.

Pacienții cu insuficiență cardiacă severă sunt predispuși la alterarea parametrilor hemodinamici, la fluctuații ale presiunii de umplere ventriculară. Modificările acute sau severe ale presiunii de umplere pot intensifica ischemia coronariană și tonusul adrenergic. În plus, potențialul de acțiune ventricular este influențat de umplerea ventriculară. Modificările parametrilor vectorului magnitudine în timpul decompensării cardiace pot deci furniza informații de mecanică ventriculară.

Până în prezent nu avem o definiție clară a valorii predictive a potențialelor tardive la pacienții cu cardiomiopatie idiopatică și tahicardie ventriculară nesuștinută^(14,73,99).

Modificări notabile ale potențialelor tardive s-au înregistrat la pacienți cu **displazie de ventricul drept**. Displazia de ventricul drept reprezintă o afecțiune rară caracterizată prin înlocuirea țesutului miocardic normal cu țesut adipos, cardiomiopatie de ventricul drept și tahicardie ventriculară prin reintrare cu morfologie de bloc de ramură stângă. Parametrii vectorului magnitudine sunt sever modificați la pacienții cu displazie de ventricul drept ; ei pot de asemenea servi la risc stratificarea bolnavilor cu tahicardie ventriculară post intervenție reparatorie în **tetralogia Fallot**⁽⁴¹⁾.

Datele privind **cardiomiopia hipertrofică** sunt puține și nestandardizate. Moartea subită care poate apare la acești bolnavi a făcut necesară standardizarea unor tehnici neinvazive de stratificare a riscului. Potențiale tardive au fost prezente la 20% din pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică și numai la 4% din normali, dar nu au putut fi corelate cu parametrii clinici, sincopă anamnetică, istoric de moarte subită sau gradul severității hipertrofiei determinat ecocardiografic. De aceea este nevoie de investigații suplimentare pentru a indica valoarea prognostică a potențialelor tardive în risc stratificarea bolnavilor cu cardiomiopatie hipertrofică^(39,74).

Potențiale tardive patologice au fost înregistrate și în diverse alte situații cum ar fi: tahicardie ventriculară idiopatică, distrofie musculară Duchenne, distrofie musculară miotonică, scleroză sistemică, prolaps de valvă mitrală, diabet, cardiotoxicitate indusă de mitoxantan, infecția cu virusul imunodeficienței umane. Există câteva studii mici retrospective care au urmărit impactul terapiei cu antiretrovirale asupra alterării performanței cardiace și a riscului proaritm. Acestea sunt efecte timp și doză dependente. Practic toți inhibitorii de proteinaze folosite în terapia anti HIV antrenează modificări ale potențialelor tardive prin reacția inflamatorie cronică cu afectarea proprietăților anizotrope, proprietăților electrofiziologice și prin dilatare camerală cu reducerea performanței sistolice. Impactul cardiotoxic al inhibitorilor de proteinaze poate fi evaluat prin electrocardiografie amplificată și mediată.

Eficiența terapiei chirurgicale a tahicardiei ventriculare. Controlul chirurgical al tahicardiilor ventriculare elimină potențialele tardive ventriculare cu condiția unei rezolvări eficiente, devenind astfel markerul neinvaziv de cură chirurgicală a aritmiei. Conform studiilor, 85-100% din pacienții la care tahicardia ventriculară rămâne inductibilă după intervenția chirurgicală au potențiale tardive prezente. 90% din pacienții fără potențiale tardive postoperator nu au tahicardie ventriculară inductibilă. Totuși aproape jumătate din pacienți continuă să prezinte anomalii ale vectorului magnitudine, probabil datorită ariilor de conducere lentă restante postoperator⁽¹³⁾.

Evaluarea pacienților cu sincopă. Bolnavii cu sincopă de etiologie neprecizată beneficiază de determinarea potențialelor tardive ventriculare ca un prim pas în evaluare. Corelația prezenței potențialelor tardive cu tahicardia ventriculară orientează spre determinări electrofiziologice invazive ulterioare.

Studiu	Analiza	Nr. P	Senzitivitate (%)	Specificitate (%)	Valoare predictivă (%)	
					Pozitiv	Negativ
Nalos et al.	TD	62	100	96	83	100
Turitto et al.	TD	105	66	89	66	89
Vatterott et al.	TD	214	84	54	47	88
Winters et al.	TD	34	92	68	61	93
Gang et al.	TD	24	89	100	100	94
Lindsay et al.	FD	62	78	56	52	90

TD – analiză în domeniu timp; FD – analiză în domeniu de frecvență

(după Berbari)

Detecția fenomenului de rejeț în transplantul cardiac

Substratul anatomofiziologic al tahicardiilor ventriculare este diferit de anomaliile înregistrate în cursul rejetului acut. Similitudinea vizează procesul inflamator care dezorganizează arhitectura normală, atât din punct de vedere anatomic cât și al proprietăților electrofiziologice, așa cum am descris în infarctul miocardic acut. Cele câteva studii care au urmărit modificarea semnalului electric amplificat și mediat, în cursul rejetului acut, au arătat o sensibilitate de 65%, o valoare predictiv pozitivă de 92% și valoare predictiv negativă de 68%. O scădere cu 11% a amplitudinii semnalului în ultimele 40 ms (RMS_{40}) a complexului filtrat cu un filtru trece sus de 70 Hz, a documentat prezența rejetului cu o sensibilitate de 88% și o specificitate de 78%. Analiza spectrală inițială a dovedit că în timpul rejetului acut are loc o creștere a magnitudinii componentelor de frecvență mare 70-110 Hz și o scădere a magnitudinii frecvențelor mici 10-30 Hz. Raportul ariei 50-110 Hz/0-30 Hz detectează rejețul cu o sensibilitate de 80% și o specificitate de 77%. Dat fiind importanța clinică deosebită și interesul pe care îl suscită depistarea precoce a rejetului este nevoie de o definiție aparte a valorii parametrilor vectorului magnitudine^(13,171,172).

În baza acestor prime studii grupul de experți a stabilit că analiza electrocardiografiei amplificate și mediate oferă date promițătoare pentru detecția rejetului acut posttransplant miocardic, dar sunt necesare studii ulterioare de validare a metodei.

ALTE UTILIZĂRI ALE ÎNREGISTRĂRILOR AMPLIFICATE ȘI MEDIATE

Analiza de înaltă rezoluție a undei P aduce noi mijloace și deschide diverse posibilități pentru studiul activării atriale. Privită cu rezoluție înaltă unda P devine mult mai complexă și observațiile inițiale sunt promițătoare, mai ales în ceea ce privește identificarea pacienților cu risc de fibrilație atrială^(151,152,153).

Un aspect semnificativ al analizei tradiționale al potențialelor tardive, mai puțin studiat până în prezent, este acela că nu toate regiunile periinfarct anormal activate vor avea o durată a potențialului mai lungă decât complexul QRS și ca atare vor fi vizibile ca potențiale tardive. Diferențele de manifestare în domeniul potențialelor tardive între infarctele anterioare și inferioare sunt datorate activării mai precoce a peretelui anterior stâng față de regiunile inferioare ale ventriculului stâng. Aceasta conduce la o activare întârziată a celulelor viabile din zona periferică a unui infarct anterior cu o probabilitate mai redusă de a se obiectiva în potențiale tardive față de regiunile similare din peretele inferior. Chiar și dacă facem abstracție de această diferență topografică, rămân anomalii ale depolarizării care se vor suprapune complexului QRS și a căror identificare este o problemă dificil de rezolvat.

Una dintre căile posibile ar fi aceea de a renunța la medierea de semnal cu importanță egală acordată fiecărui complex QRS. Procesul de mediere ar putea fi astfel aplicat diferențiat după identificarea unor complexe cu caracteristici speciale de interferență. Este posibil ca o filtrare optimizată astfel, să permită obținerea unei înregistrări de zgomot mic din mult mai puține bătăi^(158,159), ceea ce ar putea avea avantajul posibilității de a obține electrocardiogramă de înaltă rezoluție prin mediere de semnal în împrejurări cum ar fi în timpul umflării balonului de angioplastie, sau imediat după ultima treaptă de efort, pe frecvență cardiacă ridicată, situații în care ar fi nevoie de o achiziție în timp scurt a semnalului electric ce va fi amplificat și mediat.

Analiza undei P

Fibrilația atrială este cea mai frecventă dintre aritmii iar spectrul ei variază de la benign la complicații letale. Ea poate apare pe o cardiopatie subiacentă, cel mai frecvent, dar și în absența unor anomalii structurale

detectabile. Fibrilația atrială este considerată o aritmie prin reintrare cu circuite multiple și instabile ale căror caracteristici sunt dependente de proprietățile electrofiziologice ale atriului. Aritmia poate persista numai dacă un număr minim de circuite (undișoare) se mențin, ceea ce depinde atât de viteza de conducere cât și de distribuția refractibilității. Atât întârzierea conducerii atriale cât și fragmentarea electrogramei atriale au fost din această cauză asociate unui risc crescut de fibrilație. Transpunerea practică a acestui concept a condus la analiza potențialelor tardive pe înregistrarea undei P.

Înregistrarea se face, evident, în ritm sinusal și medierea trebuie să ia în considerare că distanța PQ nu este strict aceeași de la bătaie la bătaie, variind cu ciclul respirator și tonusul autonom. Așadar medierea semnalului nu poate să utilizeze unda R ca trigger unic. Depășirea acestei dificultăți s-a făcut fie prin utilizarea unui al doilea trigger pentru alinierea undei P, fie prin înlăturarea, din procesul de mediere, a bățăilor care nu se aliniază cu o unda P sinusală preselectată, ceea ce prezintă avantajul de a putea obține rezultate bune și pe un sistem care nu a fost proiectat special pentru analiza undei P, prin programare adecvată⁽¹⁵³⁾.

În rest, după ajustarea pentru achiziția undei P, medierea se face în mod similar cu aceea a complexului QRS. Derivațiile sunt aceleași și scopul este un zgomot mic, respectiv 0,3 μ V. Durata achiziției va fi evident mai lungă, datorită rejecției unui număr mai mare de unde P. O dată ce medierea s-a făcut, se efectuează filtrarea și procesarea. De obicei, se utilizează vectorul magnitudine pentru reflectarea activării atriale globale. Metoda nu este încă standardizată – s-au folosit cu succes variabil, diverse filtre și setări^(151,153,154).

Studiile clinice cu potențiale tardive ale undei P au utilizat atât durata totală a undei P cât și potențiale atriale tardive sau măsurători ale amplitudinii la sfârșitul undei P, prima variantă fiind considerată în general mai utilă. Studiile efectuate pe loturile inițiale de pacienți, cu potențiale tardive ale undei P, au arătat importanța excluderii celor cu tratament antiaritmie, mai ales clasa I și III, datorită faptului că acesta poate prelungi activarea atrială.

Studiile efectuate, deși numărul de pacienți este mic, au arătat, în general, că o prelungire a undei P peste 155 ms are o valoare de predicție pentru fibrilația atrială cu o sensibilitate de 80% și specificitate de 93%. De asemenea, un voltaj mai redus al undei P terminale (potențiale tardive atriale) indică predispoziția pentru dezvoltarea fibrilației atriale, mai corect decât durata undei P pe electrocardiograma de suprafață standard sau chiar decât dimensiunea atriului stâng. Valorile prag pentru durata activării atriale

și amplitudinea semnalului din ultimele 30 ms (rădăcina pătratică medie pe ultimele 30 ms) variază de la studiu la studiu, fiind luate în general în considerare valori de 145 ms, respectiv mai mici de $3 \mu V$ ^(154,155).

Capacitatea de predicție se menține și la pacienții care suferă intervenții de chirurgie cardiacă la care se folosește ca martor situația undei P dinaintea intervenției. Acest tip de pacienți constituie un subgrup important dată fiind frecvența fibrilației atriale postoperatorii.

Potențiale anormale intra-QRS.

Studii de mapping intracardiac pe modele experimentale animale, pentru inducerea de aritmii, au demonstrat că pot să existe anomalii regionale ale complexului QRS în regiunile situate în preajma zonelor cu ischemie provocată. Acestea constă cel mai adesea într-o deflexiune suplimentară apărută în cadrul complexului QRS denumită potențial anormal intra QRS. Aceste semnale nu pot fi însă decelate pe electrocardiograma de suprafață deoarece sunt mascate de complexul QRS rezultat al activării ventriculare globale. Separarea lor necesită un model matematic autoregresiv care creează o versiune „netezită” a complexului QRS din care prin substrația QRS-ului original se obține un semnal rezidual care poate fi utilizat pentru stratificarea riscului în același fel ca potențialele tardive clasice. Identificarea acestor semnale după studii preliminare este capabilă să crească specificitatea cu aproximativ șase procente iar valoarea predictivă pozitivă la aproape dublul celei inițiale – de la 25 la 47%^(156,157).

Filtrarea optimă

Metodele de estimare spectrală sunt grevate de limitări importante. Totuși aceasta nu exclude utilizarea domeniului frecvență atunci când scopul nu este acela de a cuantifica conținutul spectral al semnalului ci de a utiliza reprezentarea în domeniul frecvență pentru prelucrări matematice. O dată ce acestea au fost efectuate semnalul poate fi transformat înapoi în domeniul timp pentru a studia rezultatele acestor operațiuni. O astfel de metodă este de a crea un filtru optimizat bazat pe conținutul spectral al semnalului și zgomotului a cărui funcție principală să fie aceea ca prin analiza bătaie cu bătaie să efectueze supresia zgomotului cu alterări minime ale semnalului^(158,159,160).

În practică, un asemenea filtru va produce o estimare subiectivă a semnalului mediat diferită de cea obișnuită cu avantajul potențial de a obține un raport semnal zgomot bun din mult mai puține bătăi. S-au făcut studii comparative între cele două metode de filtrare care au arătat că prin filtrare optimizată se pot obține după 64 de bătăi rezultate comparabile cu cele obținute prin filtrare clasică după 900 de bătăi. Aceasta fără însă ca morfologia potențialelor tardive evidențiate prin cele două metode să fie aceeași. Ca atare utilitatea acestei abordări optimizate urmează abia să fie evaluată

CONDIȚII CARE INFLUENȚEAZĂ MANIFESTAREA POTENȚIALELOR TARDIVE ȘI VALOAREA LOR PROGNOSTICĂ

Ischemia induce neomogenitate electrică regională, determină apariția unor zone cu depolarizare întârziată, conducere lentă, cu perioade refractare diferite, cu blocuri anatomice sau funcționale; toate acestea creează condiții pentru apariția aritmiilor ventriculare prin reintrare. Potențialele tardive reprezintă expresia alterării proprietăților electrofiziologice ale miocardului ischemic. Înregistrarea potențialelor tardive reprezintă un marker neinvaziv al substratului aritmogen.

Evidențierea miocardului vulnerabil reprezintă cheia profilaxiei aritmiilor amenințătoare pentru viață.

În același timp, prezența unui substrat aritmogen nu poate fi echivalată cu apariția aritmiei de reintrare. Un rol important îl joacă factorii autonomi, dezechilibrele electrolitice, ischemia însăși precum și faptul că un substrat aritmogen poate rămâne latent protejat printr-un bloc de intrare sau de ieșire. Prin urmare, este utilă determinarea factorilor care pot influența manifestarea aritmică a unui substrat vulnerabil. Ischemia este un proces evolutiv, iar substratul aritmogen poate varia în timp, atât prin evoluția în sine a ischemiei cât și prin factorii declanșatori ai aritmiei.

Monitorizarea Holter pe 24 de ore a bolnavilor cu potențiale tardive prezente și cu extrasistolie ventriculară pe traseul electrocardiografic convențional a arătat că incidența tahicardiilor ventriculare pe înregistrarea Holter nu a corespuns cu incidența potențialelor tardive ceea ce se explică în două moduri:

1. evenimentele aritmice au un caracter imprevizibil. Se poate aprecia că un bolnav are un risc mai mare decât altul pentru a dezvolta aritmie ventriculară amenințătoare de viață dar momentul efectiv de declanșare a acestei aritmii nu poate fi apreciat. Din acest motiv, se poate obține o înregistrare Holter liberă de orice eveniment aritmie dar bolnavul să prezinte risc aritmogen crescut. Acest risc poate fi apreciat prin electrocardiografia mediată.

2. prezența potențialelor tardive semnifică neomogenitate miocardică – nu înseamnă instalarea aritmiei, substratul aritmogen poate deveni manifest prin alterarea echilibrului electrolitic, apariția unei ischemii sau unei alte agresiuni.

Prin urmare, incidența crescută a potențialelor tardive la bolnavii cu tahicardie ventriculară, precum și incidența mică a tahicardiei ventriculare la pacienții cu potențiale tardive, conferă acestora rol de predicție negativă – pacienții cu potențiale tardive prezente au un risc mai mare de a dezvolta aritmie fără însă ca declanșarea acesteia să fie obligatorie. Decesele înregistrate prin aritmii ventriculare au apărut la bolnavi la care prezența substratului aritmogen era documentată prin prezența potențialelor tardive. Aceasta justifică determinarea repetată a electrocardiogramei mediate și amplificate și tratarea aritmiilor ce apar în condițiile prezenței potențialelor tardive.

Apariția potențialelor tardive are loc la câteva ore de la debutul infarctului miocardic acut datorită edemului inflamator ce alterează proprietățile electrice regionale, dar potențialele utile ca factor de predicție se consolidează în primele 7 zile. De aceea e de preferat ca prima determinare să fie efectuată în acest interval. Următoarea în cursul spitalizării înainte de externare. Apariția potențialelor tardive la cea de-a doua determinare a coincis întotdeauna cu o nouă creștere enzimatică ca expresie a extinderii infarctului.

Determinările seriate ale vectorului magnitudine la intervalele de timp precizate anterior, au arătat normalizarea parametrilor potențialelor tardive la o treime din bolnavi. Evoluția tuturor acestor bolnavi a fost fără angină reziduală, aritmii sau fenomene de insuficiență cardiacă congestivă, toți fiind încadrați în clasa Killip I sau II. Ceilalți bolnavi au prezentat grade diferite de normalizare în sensul scăderii duratei complexului mediat, creșterii amplitudinii potențialelor în porțiunea terminală (RMS40), scăderii duratei potențialelor, fără însă ca aceste modificări să normalizeze vectorul magnitudine. Evoluția parametrilor potențialelor tardive nu a fost influențată de terapie și nici de localizarea infarctului.

Incidența crescută a potențialelor tardive la bolnavii cu tahicardie ventriculară, față de incidența mică a tahicardiei ventriculare la pacienții cu potențiale tardive, le conferă acestora rol de predicție negativă, adică pacienții cu potențiale tardive prezente au un risc mai mare de a dezvolta aritmie fără însă ca declanșarea acesteia să fie obligatorie. Decesele înregistrate prin aritmii ventriculare au apărut la bolnavi la care prezența substratului aritmogen era documentată prin prezența potențialelor tardive. Acest fapt subliniază necesitatea determinării repetate a potențialelor tardive și tratarea aritmiilor ce apar în condițiile prezenței lor.

Pe de altă parte, numeroase studii privind moartea subită documentează autoptic tromboză coronariană la cel puțin o treime din bolnavi (28-52%)(101). Aceasta poate explica lipsa sensibilității

potențialelor tardive în aprecierea riscului de moarte subită, deoarece ele reflectă prezența unei activări anormale periinfarct cu potențial aritmogen și nu acela al unui focar aritmogen indus de ischemie acută. În același timp, durata mare a QRS poate avea putere predictivă a morții aritmice prin ischemie acută, deoarece reflectă creșterea susceptibilității la aritmie ventriculară amenințătoare de viață indiferent de mecanismul de inițiere a aritmiei.

Potențialele tardive au apărut semnificativ mai frecvent la pacienții cu anevrism de ventricul stâng. Modificarea structurală a ventriculului stâng în cursul transformării anevrismale presupune un mozaic tisular cu grade diferite de ischemie, stunning și hibernare care creează condițiile pentru declanșarea tahicardiei ventriculare susținute prin mecanism de reintrare și realizează practic modelul uman al întârzierilor de depolarizare și modificare a căilor de conducere.

Potențialele tardive au apărut mai frecvent la bolnavii cu infarct miocardic inferior decât la cei cu localizare anterioară. Acest lucru corespunde datelor din literatură, iar explicația acestui comportament constă în faptul că zona inferioară, tributară în cea mai mare proporție coronarei drepte, este mai săracă în fibre Purkinje și prin urmare depolarizarea la acest nivel are loc mai lent. În studiul nostru am înregistrat o prevalență de 56% potențiale tardive prezente la bolnavii cu infarct miocardic inferior și de 37% la cei cu infarct miocardic anterior ($p=0,0067$). Sensibilitatea a fost de 67,81% pentru pacienții cu IM anterior, față de 88,14% la bolnavii cu IM inferior - mai mică în cazul localizării anterioare, iar specificitatea mai mică în cazul localizării inferioare – 89,5% la bolnavii cu infarct miocardic anterior vs. 52,4% la cei cu infarct miocardic inferior.

Aprecierea puterii predictive a unui test clinic depinde de capacitatea sa de a prezice cu acuratețe apariția unui eveniment bine definit într-o populație neselectată urmărită prospectiv într-un interval de timp definit. Toate studiile consemnează prevalența mai mare a potențialelor tardive postinfarct miocardic inferior. Prin urmare acest comportament reprezintă una din problemele analizei electrocardiografiei amplificate și mediate, deoarece pacienții cu localizare anterioară au risc mai mare de a dezvolta aritmie ventriculară cu risc vital decât cei cu infarct miocardic inferior. Septul posterior este activat mai târziu în cursul secvenței normale de activare miocardice, în timp ce septul anterior și peretele anterior sunt activate mai devreme. Astfel o întârziere în depolarizare și conducere care ia naștere la nivelul peretelui inferior are o șansă mai mare de a se extinde în timp în afara depolarizării ventriculului stâng în ansamblul său, și deci de a crea un potențial tardiv, în timp ce o întârziere de la nivelul peretelui

anterior poate, mai probabil, să fie „îngropată” în complexul QRS și să nu dureze atât de mult ca să se înregistreze ca potențial tardiv. De aceea putem să apreciem că sensibilitatea este mai mică pentru localizarea anterioară, iar specificitatea este mai mică în localizarea inferioară.

Această problemă nu poate fi depășită de tehnica actuală de recoltare a potențialelor tardive, iar capacitatea predictivă a acestora se manifestă mai pregnant în stratificarea riscului postinfarct miocardic anterior la care sensibilitatea și specificitatea sunt mai bune, cu acuratețe diagnostică mai mare.

Angina reziduală determină apariția potențialelor tardive în proporție mai mare decât la pacienții liberi de simptome, sugerând că instabilitatea plăcii determină, cum era de așteptat, alterarea mai profundă a proprietăților electrofiziologice, cu risc mai mare de aritmie prin reintrare.

Potențialele tardive reprezintă de fapt un marker al substratului aritmogen reflectând neomogenitatea tisulară postischemică care permite închiderea circuitelor de reintrare ce pot genera aritmii amenințătoare de viață. Prin urmare devine deosebit de important analiza nu numai a factorilor care influențează apariția și evoluția potențialelor tardive ci și a celor care determină expresia lor ca aritmie.

Conceptul electrofiziologic fundamental care explică declanșarea aritmiilor cu potențial letal este combinația între evenimentul trigger, declanșator și un miocard susceptibil. Evenimentul declanșator poate fi electric, ischemic, metabolic și hemodinamic, dar punctul final al acestor interacțiuni este dezorganizarea completă a activării miocardice cu declanșarea fibrilației ventriculare sau a tahicardiei ventriculare. Toate datele clinice, farmacologice, experimentale arată că evenimentul declanșator nu declanșează aritmie în absența miocardului vulnerabil.

Apariția potențialelor tardive depinde de repermeabilizarea cu succes, care reduce aria infarctizată și perioada de injurie ischemică. Îmbunătățirea tehnicilor de tratament a crescut rata de supraviețuire atât prin reducerea impactului ischemiei cât și prin recuperarea mai rapidă. Terapia modernă care presupune asocierea obligatorie, bineînțeles în lipsa contraindicațiilor absolute, și pe durată lungă de timp a betablocantelor, inhibitorilor enzimei de conversie, statinelor și aspirinei, a redus extrem de semnificativ statistic mortalitatea precoce și tardivă și moartea subită cardiacă. Putem astfel presupune că influența acestor strategii terapeutice vizează protecția miocardului neomogen și vulnerabil electric.

Numeroase studii au arătat creșterea puterii predictive a potențialelor tardive dacă se asociază cu datele obținute prin monitorizare Holter (13). Apariția aritmiilor ventriculare susținute la pacienți cu potențiale tardive

prezente crește riscul de deces de cauză cardiacă. Aceste observații demonstrează că potențialele tardive ajută la identificarea acelor pacienți cu disfuncție ventriculară severă sau cu aritmie ventriculară, care au condiții de dezvoltare a aritmiei fatale și invers, că este nevoie de afectare ventriculară miocardică severă sau de prezența unor triggeri aritmici pentru a declanșa și întreține aceste aritmii fatale.

Combinând două metode neinvazive de evaluare a riscului se îmbunătățește puterea predictivă astfel: potențialele tardive coroborate cu FE și respectiv variabilitatea RR crește sensibilitatea și specificitatea metodelor.

De fapt, stabilirea semnificației și valorii predictive a potențialelor tardive constă în analiza cauzei de deces: este dificil de separat în mod clar și foarte corect decesul aritmic și cel hemodinamic, cele două mecanisme se întrepătrund și se condiționează reciproc. În ciuda reducerii semnificative a mortalității totale postinfarct miocardic acut, evenimentele aritmice sunt responsabile de 30-40% din decese.

Utilizarea fracției de ejeție sub 30% ca și predictor negativ de prognostic și stabilirea la această categorie de bolnavi a indicației de implant de defibrilator, a redus mortalitatea totală și aritmică conform studiului MADIT II (Multicentre Automatic Defibrillator Implantation Trial). Rezultatele studiului DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial) au estompat mult entuziasmul inițial deoarece mortalitatea generală nu a scăzut prin implant de defibrilator. Luând în considerare tipul de deces s-a constatat că reducerea mortalității prin aritmie a fost contrabalansată de creșterea deceselor de cauză cardiacă nearitmică. Această diferență s-a datorat în principal momentului ales pentru implant: în prima lună postinfarct în studiul DINAMIT și respectiv între 18 – 80 luni în studiul MADIT.

Acest fapt ridică problema variației în timp a mecanismului de deces, riscul de deces aritmic fiind mai mare în primii 2 ani postinfarct.

Principala concluzie a studiilor privind cauzele de deces este aceea că riscul aritmiilor fatale este mai mare în primele 45 zile postinfarct, tendință care se menține în primii 2 ani. Mai mult, riscul absolut de deces fie de cauză aritmică fie nearitmică este mai mare în primele 6 luni de la infarct și scade în timp.

În DINAMIT, purtătorii de defibrilator au prezentat într-adevăr o reducere a aritmiilor fatale în timpul perioadei celei mai vulnerabile, dar a crescut decesul cardiac de altă cauză. În plus, jumătate din pacienții implantați nu au prezentat aritmii amenințătoare de viață în primii ani după implant.

Prin urmare, criteriul de identificare a pacienților cu risc de a dezvolta aritmii maligne și care să beneficieze de implant de defibrilator nu este cel mai potrivit. Frația de ejeție mică, care este cel mai important predictor de mortalitate, este mai puțin eficientă în stratificarea riscului aritmic la pacienți cu $FE < 0,3$, care au probabilitate de deces mai mare prin alte cauze.

Studiul MUSST (The Multicentre Unsustained Tachycardia Trial) confirmă că frația de ejeție în sine nu poate discrimina modul de deces, în schimb inductibilitatea tahicardiei ventriculare identifică pacienții la care decesul, dacă apare, este mai probabil să fie aritmic, mai ales dacă frația de ejeție este mai mare de 0,30. Prin urmare, riscul decesului aritmic vs. nearitmic nu diferă în funcție de frația de ejeție. Din acest motiv studii recente care urmăresc identificarea pacienților cu risc aritmic, se reorientează către parametrii neinvazivi care reflectă alterări ale proprietăților electrice ventriculare: durata QRS, potențiale tardive și microalternanța undei T.

Meta-analiza unor studii multicentrice dovedește variația temporală a riscului aritmic vs. nearitmic postinfarct miocardic acut. Concluzia că, postinfarct miocardic, pacienții cu $FE < 40\%$ sau cu extrasistole ventriculare frecvente au risc de deces aritmic mai mare decât cel nearitmic în primii doi ani, are implicații în stratificarea riscului și în identificarea celor care ar beneficia de implant de defibrilator. Evaluarea funcției ventriculare și evaluarea substratului electric trebuie utilizate în combinație pentru a furniza cea mai bună strategie terapeutică.

Sunt cunoscute consecințele metabolice antrenate de procesul ischemic. Efectul clasic al clearance-ului incomplet al metaboliților acumulați prin ischemie este acumularea de protoni. Aceștia nu sunt derivați din glicoliza propriu-zisă ci din turnover-ul ATP asociat producției de lactat și din alte variate cicluri metabolice producătoare de protoni. Trimetazidina nu afectează direct canalele sarcoplasmice de calciu sau diferite sisteme membranare de homeostazie ionică ale inimii normale. Totuși, utilizarea trimetazidinei pentru prevenirea acidozei miocardice ce apare în hipoxie este acompaniată de o reducere a influxului de sodiu observat de obicei în condiții patologice. Aceasta sugerează că, prin scăderea ofertei intracelulare de protoni, trimetazidina scade schimbul de sodiu extracelular pentru protoni, astfel încât sodiul intracelular crește mai puțin rapid, urmat de o rată mai redusă a schimbului sodiu-calciu. Astfel, trimetazidina limitează indirect încărcarea cu calciu a miocardului ischemic, cel puțin temporar. Implicarea trimetazidinei în schimburile ionice transmembranare poate reprezenta mecanismul de protecție antiaritmic. Recent a fost identificat

mecanismul de acțiune al trimetazidinei, aceasta fiind un inhibitor al 3 cetoacil-CoA-lazei care realizează o comutare metabolică în celula ischemică către glicoliză, cu utilizarea ofertei de oxigen cu randament crescut prin inhibarea beta oxidării acizilor grași.

Ca urmare trimetazidina asigură citoprotecția miocardică prin:

- asigurarea refacerii rezervelor energetice celulare. Menține nivelul de ATP celular, restabilind sinteza de ATP inhibată de calciu și inhibând hidroliza ATP indusă de hipoxie.
- combaterea acidozei intracelulare. Trimetazidina reduce producerea de lactat.
- inhibă acumularea intracelulară de Ca^{++} . În condiții normale, trimetazidina nu are efect asupra fluxului ionic, dar, în condiții ischemice, combătând acidoza, combate acumularea intracelulară de calciu și sodiu. Efectele protectoare ale trimetazidinei împotriva calciului nu implică antagonismul canalului de calciu.
- conservarea nivelelor intracelulare de potasiu.
- diminuarea efectelor radicalilor liberi. Trimetazidina reduce peroxidarea membranei lipidice, scade citoliza indusă de radicalul hidroxil și peroxidul de oxigen.
- scăderea producției de tromboxan A₂.

Prin mecanismele enunțate, trimetazidina conservă potențialul energetic, corectează dereglările ionice influențând favorabil echilibrul de membrană, contracarează efectele dăunătoare ale radicalilor liberi, ceea ce asigură metabolismul celulei miocardice în timpul ischemiei. Expresia clinică este păstrarea funcției și structurii miocardice, conservând proprietățile electrice, controlând edemul și hipoxia, rezistența coronară și sistemică. Acest efect metabolic favorabil al trimetazidinei are expresie și în ceea ce privește reducerea instabilității electrice.

Factori care influențează evoluția potențialelor tardive

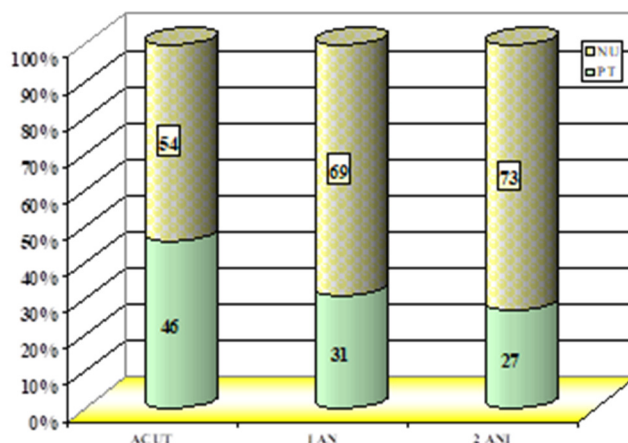
Apariția potențialelor tardive are loc la câteva ore de la debutul infarctului miocardic acut datorită alterării prin ischemie a proprietăților electrice regionale. Potențialele utile ca factor de predicție se consolidează în primele 7 –14 zile. De aceea, așa cum am arătat mai sus, prima determinare am efectuat-o în acest interval. Următoarea, în cursul spitalizării înainte de externare. Apariția potențialelor tardive la cea de-a doua determinare a coincis întotdeauna cu o nouă creștere enzimatică ca expresie a extinderii infarctului. Dacă potențialele tardive nu au fost

prezente la prima determinare acestea nu au mai apărut pe parcurs decât dacă s-a instalat o nouă necroză.

Determinările seriate ale vectorului magnitudine la intervalele de timp precizate anterior au arătat normalizarea parametrilor potențialelor tardive la 34% pacienți în primul an postinfarct miocardic, la încă 11% în al doilea an, la 9% în anul al treilea, pentru ca apoi să scadă discret, nesemnificativ statistic, cu aproximativ 1%/an. Evoluția tuturor acestor bolnavi a fost fără angină reziduală, aritmii sau fenomene de insuficiență cardiacă congestivă, toți fiind încadrați în clasa Killip I sau II. În evoluție am constatat modificări în grade diferite ale parametrilor de potențial, fără însă ca aceste modificări să normalizeze vectorul magnitudine. Evoluția parametrilor potențialelor tardive nu a fost influențată de terapia standard și nici de localizarea infarctului. În schimb, s-a păstrat corelația cu statusul hemodinamic, majoritatea pacienților cu parametrii patologici în evoluție prezentând fracție de ejecție mică. Nu a existat o corelație între performanța diastolică apreciată prin profilul fluxului diastolic mitral și potențialele tardive.

34% din pacienții cu potențiale tardive au normalizat vectorul magnitudine în primul an postinfarct, iar după 2 ani acesta s-a normalizat la încă 11%. La 27 pacienți potențialele tardive au apărut ulterior în cursul primelor 3 luni de la debut, toți prezentând extindere de infarct sau o nouă necroză, documentate clinic, electric și enzimatic.

Evoluția în timp a incidenței potențialelor tardive



Acest comportament dinamic al potențialelor tardive ridică niște probleme, legate pe de o parte de evoluția procesului ischemic și respectiv

de vindecare, iar pe de alta, stabilește indicația înregistrărilor seriate de înaltă rezoluție.

Potențiale tardive noi nu mai apar în timpul evoluției decât în prezența unui eveniment ischemic – în cazul studiului nostru reinfarctizarea. Angina reziduală nu determină apariția unor noi potențiale tardive ci împiedică ameliorarea celor existente, care, după constatările noastre, poate avea loc în primii trei ani. După scurgerea acestui interval de timp, modificarea parametrilor potențialelor tardive nu se mai produce. Prin urmare, am putea considera încheiat procesul de remodelare. Această concluzie este firească, dacă ne gândim că potențialele tardive relevă alterări în depolarizare și conducere – acestea apar la momentul ischemic, evoluează favorabil dacă acesta este stăpânit sau dacă întinderea lui nu este mare, și, invers, se mențin dacă masa miocardică interesată este mare, iar proprietățile electrofiziologice regionale sunt alterate. Pe lotul studiat nu am putut obiectiva un tratament care să crească rata de normalizare a vectorului magnitudine, să permită evoluția favorabilă a potențialelor tardive după mai mult de 3 ani de prezență constantă.

Putem prin urmare considera acest interval de timp ca fiind durata maximă de urmărire prin metodologia electrocardiografiei cu mediere de semnal cu beneficiu practic. Un interval de timp mai mare oferă informații redundante și ar presupune doar consum de timp și de resurse.

Ar intra în discuție în ce măsură menținerea potențialelor tardive peste durata de 3 ani, poate, singură sau coroborată cu alte metode de stratificare a riscului, să constituie un criteriu pentru abord terapeutic agresiv al acestor bolnavi. Aceasta, deoarece curbele de supraviețuire la bolnavii cu potențiale tardive prezente au un caracter constant descendent, ceea ce relevă menținerea în continuare a riscului aritmogen. Impunerea în ultimul timp a procedurilor de revascularizare invazivă, a redus riscul de deces, valoarea lui absolută este mai mică, și de aceea lotul necesar pentru a formula o concluzie valabilă statistic pentru o metodă de stratificare a riscului ar trebui să fie cu mult mai mare, valoarea predictivă a metodei fiind direct proporțională cu incidența evenimentului de studiat în populația dată.

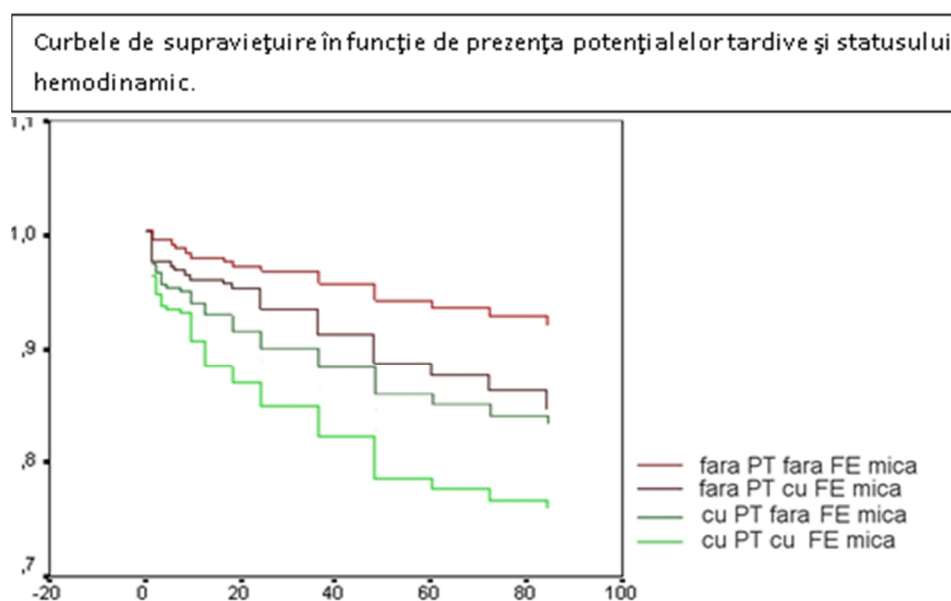
Revascularizarea are multiple efecte asupra aritmiilor ventriculare, inclusiv asupra remodelării. În Coronary Artery Bypass Graft Patch Trial pacienții coronarieni programați pentru CABG cu fracție de ejecție scăzută și potențiale tardive prezente, au fost randomizați pentru tratament chirurgical convențional și pentru tratament chirurgical plus defibrilator implantabil. Mortalitatea totală a fost identică la ambele grupuri de pacienți, fapt explicat prin incidența mică a morții subite la populația de studiu.

Pentru studiul inițial, am încheiat înrolarea pacienților în anul 2000, un număr foarte mic fiind tratat invaziv, și nici unul nu a beneficiat de revascularizare invazivă primară. Studiile din literatură care relevă ameliorarea prognostică și evolutivă a bolnavilor tratați invaziv primar, demonstrează valoarea predictiv negativă a potențialelor tardive, dar incidența mică a evenimentelor fatale la această categorie de bolnavi nu permite stratificarea riscului prin electrocardiografie cu înaltă rezoluție.

Această metodă își păstrează valoarea în cazul celor tratați neinvaziv, de altfel aceasta reprezintă categoria de bolnavi cel mai frecvent întâlnită în patologia de la noi din țară.

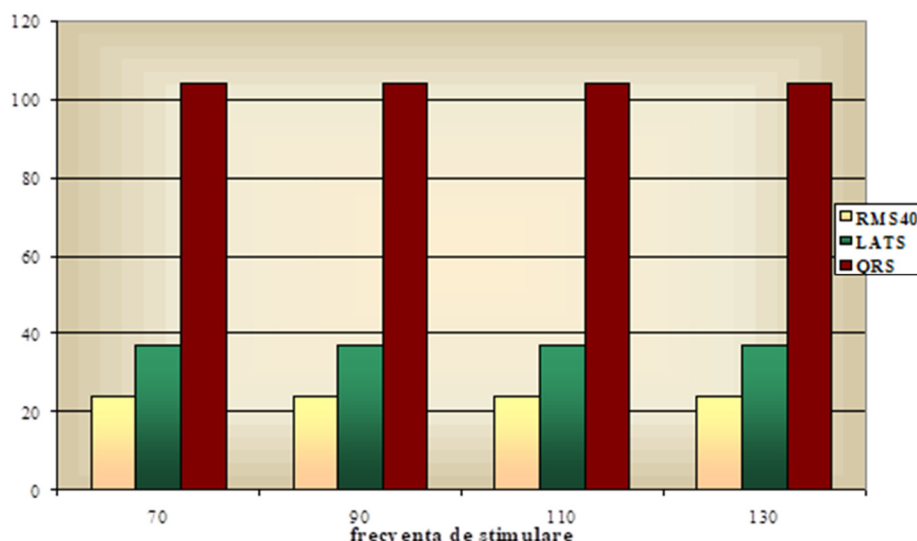
Am încercat să stabilim factorii care influențează evoluția potențialelor tardive.

Dinamica evolutivă a potențialelor tardive se corelează cu încadrarea hemodinamică. Apariția potențialelor tardive este dependentă cum am văzut de întinderea infarctului miocardic și respectiv de clasa Killip. Evoluția favorabilă a parametrilor hemodinamici este paralelă cu ameliorarea parametrilor vectorului magnitudine, iar prognosticul acestor bolnavi este cu atât mai favorabil cu cât fracția de ejecție este mai mare iar potențialele tardive absente. Reproducem curbele de supraviețuire, la grupul nostru de studiu, care demonstrează acest fapt.



Deoarece se cunoaște reacția de hiperstimulare simpatică în insuficiența cardiacă am studiat influența frecvenței cardiace asupra potențialelor tardive. Modelul utilizat se referă la modificarea pasivă a frecvenței cardiace prin electrostimulare pe durată determinată, și de aceea ar fi greșit să tragem concluzia că frecvența spontană nu influențează potențialele tardive. Noi am obținut aceleași valori ale parametrilor vectorului magnitudine la diferite frecvențe de stimulare între 60 și 140 bătăi/min. Cele două situații se suprapun numai parțial - electrostimularea cu frecvență crescută crește consumul de oxigen dar modificarea tonusului autonom prin stimulare adrenergică are și alte efecte decât creșterea frecvenței, iar modularea autonomă simpatovagală este factor independent de predicție a morții subite coronariene. Este totuși de notat faptul că la frecvențe diferite am obținut parametrii identici ai vectorului magnitudine și deci creșterea în sine a frecvenței cardiace nu a avut nici o influență.

Am utilizat pentru aceasta un număr de 27 de bolnavi cu infarct miocardic acut care au necesitat stimulare tranzitorie de urgență pentru bloc total atrioventricular. Am determinat parametrii vectorului magnitudine la diferite frecvențe de stimulare. Am crescut frecvența de stimulare în paliere de câte 20 bătăi pe minut, începând de la 70 b/min, 90, 110, 130 b/min. Am menținut frecvența timp de 15 minute apoi am procedat la înregistrarea de înaltă rezoluție, fără a modifica poziția electrozilor sau alți parametrii. Aceste înregistrări le-am efectuat pe parcursul unei singure ședințe. De obicei înregistrarea s-a făcut la 7 zile de la debutul infarctului miocardic acut. Parametrii vectorului magnitudine stimulat și evoluția lor le voi prezenta într-un capitol aparte, în cele ce urmează am dorit evaluarea acestor parametrii la frecvențe cardiace diferite indiferent de valoarea absolută a lor. La fiecare determinare în parte, parametrii vectorului magnitudine au fost identici, indiferent de frecvența de stimulare.



Parametrii vectorilor magnitudine la diferite frecvențe de stimulare: 70, 90, 110, 130 b/min

Factorul terapeutic care a determinat ameliorarea parametrilor vectorului magnitudine a fost reprezentat de amiodaronă. La lotul de pacienți care au primit amiodaronă potențialele tardive s-au redus în prima perioadă postinfarct semnificativ statistic ($p=0,0372$). Este vorba de pacienți care au prezentat aritmie ventriculară încadrabilă cel puțin în clasa Lown III. Această constatare, împreună cu unele date din literatură care susțin efectul benefic al amiodaronei postinfarct miocardic acut la pacienți selecționați, ne-au determinat ca într-o a doua etapă de studiu să administrăm amiodaronă la pacienți cu aritmie ventriculară încadrabilă în clasă Lown II dar care la prima determinare au prezentat potențiale tardive. La un an s-a constatat normalizarea parametrilor vectorului magnitudine la 39% din acești pacienți tratați cu amiodaronă față de normalizarea la total lot de 34% ($p=0,0421$). Clasificarea Lown este departe de a fi ideală, neavând nici o valoare prognostică și nu reflectă neapărat substratul fiziopatologic ischemic, dar fiind inițial un criteriu de administrare a amiodaronei, l-am păstrat pe parcurs pentru omogenitatea interpretării.

Asocierea la medicația standard cu potențial hemodinamic a terapiei antioxidante cu efect antiischemic celular de tip trimetazidină a arătat normalizarea vectorului magnitudine la 37% din pacienți în primul an postinfarct miocardic ($p=0,0468$). Influența amiodaronei și a trimetazidinei asupra evoluției potențialelor tardive, necesită studii ulterioare pe loturi mai

mari de pacienți. Un asemenea rezultat ar presupune intervenția acestor droguri asupra remodelării ventriculare. Dacă pentru trimetazidină acest rol ar putea fi explicat prin mecanism metabolic, este dificil de precizat rolul pe care l-ar avea amiodarona în remodelare. Ar fi mai probabil ca acest rol să se manifeste mai curând ca o influență asupra expresiei potențialelor tardive ca aritmii amenințătoare de viață.

Prin urmare factorii care influențează evoluția potențialelor tardive sunt:

- * persistența ischemiei
- * statusul hemodinamic
- * tratamentul.

SITUAȚII PARTICULARE

Pacienți cu tulburări de conducere intraventriculare

Impactul tulburărilor de conducere intraventriculară asupra prognosticului bolnavilor coronarieni postinfarct miocardic acut este nefavorabil. Acest fapt a orientat eforturile terapeutice în depistarea unor metode de îmbunătățire simptomatologică, hemodinamică și prognostică. Studiile din ultimii ani asupra terapiei de resincronizare au dovedit ameliorare prognostică dar și de calitate a vieții prin ameliorare hemodinamică certă. În același timp aceste studii au arătat importanța duratei complexului QRS în evoluție, dar nu numai: sunt vitale cinetica parietală și sincronismul ventricular. Acest fapt decurge logic dacă ne gândim la secvența de activare ventriculară, corespunzătoare activității mecanice a cordului.

O discuție mai largă asupra terapiei de resincronizare în insuficiența cardiacă nu face obiectul studiului nostru, ni s-a părut important însă să evaluăm capacitatea tehnicii de electrocardiografie amplificată și mediată de a identifica pacienții cu risc. Evident nu putem aplica în acest caz definiția clasică a parametrilor potențialelor tardive, respectiv a vectorului magnitudine: durata QRS mai mare de 114 ms la bărbați și 104 ms la femei.

În decursul timpului mai mulți cercetători și-au focalizat eforturile în direcția standardizării parametrilor potențialelor tardive la pacienții cu tulburări de conducere intraventriculare.

Un studiu asupra influenței blocului de ramură stângă asupra potențialelor tardive a fost realizat de Fontaine și colab. Ei au evaluat un număr de 48 de pacienți cu bloc de ramură stângă pe traseul de suprafață și

39 de pacienți cu traseu standard normal la care s-a efectuat pacing ventricular drept, reproducându-se astfel activarea din blocul de ramură stângă. Pacingul la nivelul vârfului ventriculului drept reprezintă un model al acestei tulburări de conducere. Rezultatele studiului lor stabilesc ca indicatori de predicție RMS40 și LAS, iar valorile determinate a avea impact prognostic au fost valori ale RMS40 $<17\mu\text{V}$ și LAS $>55\text{ms}$.

Brembila-Perrot și colab. au studiat de asemenea efectul blocurilor de ramură asupra parametrilor înregistrărilor mediate și amplificate. În ceea ce privește RMS40 și LAS nu au găsit nici o diferență la pacienți cu bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă sau cu bloc de ramură dreaptă post intervenție chirurgicală pentru tetralogie Fallot, indiferent de prezența sau absența tahicardiei ventriculare. În schimb, în ceea ce privește durata complexului QRS mediat diferențele au fost semnificative. Ei au identificat ca având risc crescut de a dezvolta aritmie amenințătoare de viață pacienții cu bloc de ramură dreaptă la care valoarea duratei complexului QRS a fost mai mare de 165ms și pacienții cu bloc de ramură stângă la care durata complexului QRS a fost mai mare de 180 ms. Pacienții cu bloc de ramură dreaptă și tetralogie Fallot cu durata QRS peste 150ms, au risc de a declanșa tahicardie ventriculară.

Nu s-au putut evidenția diferențe în ceea ce privește tipurile morfologice ale potențialelor tardive la pacienți cu tulburare de conducere intraventriculară, de altfel identificarea acestor tipologii este foarte dificilă la această categorie de pacienți și, cel puțin conform datelor din prezent, neneesară. Este posibil ca proprietățile anatomice și geometria substratului aritmic să definească morfologia potențialelor tardive, dar acestea rămân, indiferent de morfologie, markeri ai depolarizării și conducerii întârziate și deci a prezenței substratului aritmic.

Mulți pacienți cu risc de a dezvolta tahicardie ventriculară pot avea de asemenea tulburări de conducere intraventriculare nespecifice care se asociază cu alungirea duratei QRS. Datele privind înregistrarea amplificată și mediată la acești bolnavi sunt foarte vagi și neconcludente. Hipertrofia ventriculară stângă influențează și ea vectorul magnitudine putând fi asociată cu variate defecte de conducere intraventriculară nespecifice(71,72). Este evident că în contextul tulburărilor de conducere nu mai sunt valabile criteriile standard ale parametrilor vectorului magnitudine. Se impune identificarea unei metode de analiză a semnalului indiferent de asocierea cu defecte de conducere.

Pacienți cu stimulator cardiac

Studierea factorilor care influențează apariția potențialelor tardive și expresia lor au evidențiat că nu apar modificări ale vectorului magnitudine în cazul variațiilor de frecvență. Modelul clinic pentru această evaluare a fost reprezentat de bolnavii cu infarct miocardic acut și bloc total atrioventricular, la care a fost necesar implantul unui stimulator cardiac. Variația frecvenței de stimulare în paliere progresiv crescătoare a înregistrat un vector magnitudine identic, indiferent de frecvență. Desigur că această creștere indusă prin stimulare nu corespunde situației fiziologice și fiziopatologice de stimulare simpatică care are multiple influențe asupra proprietăților electrofiziologice miocardice atât la nivel celular, membranar, cât și tisular, regional.

Dorind să aprofundăm analiza parametrilor am observat apariția potențialelor tardive în cursul stimulării tranzitorii, revenirea la normal a vectorului la remiterea blocului cu restabilirea ritmului normal propriu, precum și creșterea incidenței potențialelor tardive în cazul implantului permanent când s-a folosit un electrod cu fixare activă.

VARIABILITATEA RR

DEFINIȚIE

Relevanța clinică a variabilității RR a fost pentru prima dată evidențiată în 1965 de către Hon și Lee care au observat că detresa fetală este precedată de alterări ale intervalelor dintre bătăile cardiace. Douăzeci de ani mai târziu, Sayers și colab au acordat atenție sporită ritmurilor fiziologice, pentru ca în anii 1970, Ewing să evidențieze variații ale intervalului RR la pacienții diabetici cu neuropatie autonomă. Prima observație că variabilitatea RR poate fi folosită ca predictor al mortalității post infarct miocardic acut a fost publicată în 1977 de către Wolf și colab. Akselrod și colab. au introdus analiza spectrală pentru evaluarea cantitativă a controlului cardiovascular bătăie cu bătăie. De atunci, utilitatea variabilității RR pentru identificarea pacienților cu risc crescut post infarct miocardic acut a fost confirmată pe studii largi⁽¹⁰⁸⁾. Deloc surprinzător aceste descoperiri au dus la o creștere a interesului pentru variabilitatea RR a cercetătorilor clinicieni astfel încât variabilitatea RR și-a dovedit valoarea practică în investigarea bolnavilor din diferite grupe clinice.

Chiar și în timpul repausului intervalul RR se modifică continuu în jurul valorii medii. În parte de aceste variații sunt responsabile mecanismele de reglare nervoasă. În mod convențional interrelația dintre modularea simpatică și vagală asupra activității pacemaker-ului sinusal este considerată reciprocă-creșterea activității într-un sistem determinând scăderea activității în celălalt. Au apărut informații importante prin corelarea variabilității RR cu conceptul balanței simpato-vagale⁽⁴⁴⁾.

Există diferențe importante între tipul de înregistrare a ritmului cardiac în studiile de pură fiziologie și cel folosit în studiile clinice. În timp ce fiziologul dorește să obțină înregistrări în condiții strict controlate, clinicianul folosește în general ECG ambulator ale cărui date sunt mult mai puțin staționare. În înregistrările clinice diferitele procese modulatorie ale frecvenței cardiace sunt mult mai dificil de apreciat.

Variabilitatea frecvenței cardiace se definește prin urmărirea intervalelor RR în derivațiile standard, pacienții fiind supuși unei monitorizări Holter 24 de ore din 24. Se apreciază:

- media frecvenței cardiace
- deviația standard a mediei intervalelor RR

- deviațiile standard și media deviațiilor standard pe diferite intervale de timp, de obicei pe intervalul a 5 minute. Acești parametrii reflectă de fapt oscilațiile rapide ale frecvenței cardiace.
- componenta de înaltă și joasă frecvență a variabilității RR rezultate în urma analizei în domeniul de frecvență.

Balanța vegetativă în cele două ramuri ale sale, simpatică și parasimpatică este ilustrată de componentele variabilității RR⁽¹⁰⁸⁾. Astfel în domeniul de frecvență componenta de înaltă frecvență este în principal modulată de sistemul nervos parasimpatic și corespunde tonusului parasimpatic, iar componenta de joasă frecvență este sub influența ambelor sisteme simpatic și parasimpatic. Prin respirație controlată, stimularea rece a feței și blocare beta adrenergică s-a obținut evident predominanță parasimpatică alături de creșterea componentelor de înaltă frecvență din analiza spectrală a variabilității. Stimularea simpatică a avut ca urmare creșterea componentei de joasă frecvență. Numeroase studii au documentat că aceste componente de joasă și înaltă frecvență ale variabilității cardiace sunt în strânsă legătură cu influențele simpatic și parasimpatic.

Aceleași modificări și corelații au fost puse în evidență pentru parametrii înregistrați în domeniul timp.

Desigur că efectele tonusului modulator simpatic și parasimpatic nu se manifestă numai în sferă cardiacă. Disfuncția vegetativă apărută în alte circumstanțe clinice decât ischemia se poate aprecia însă prin variabilitatea RR și această metodă de apreciere a activității sistemului nervos vegetativ își găsește aplicație și în alte domenii cum ar fi neurologie, diabetologie, neonatologie și obstetrică.

Valorile normale pentru acești parametrii recunosc o largă variație în funcție de condițiile de înregistrare. Numeroase studii apreciază ca normală o variație a intervalului RR în jurul mediei de 50 ms, restul parametrilor se apreciază comparativ cu lotul martor. De altfel numeroase studii au optat pentru stabilirea valorilor normale prin raportare la un lot martor, având în vedere numeroșii factori ce influențează frecvența cardiacă.

MECANISME DE REGLARE NERVOASĂ A ACTIVITĂȚII ELECTRICE A CORDULUI

Automatismul cardiac. Activitatea electrică normală a inimii

Nodul sinoatrial reprezintă pacemakerul dominant al inimii. Din punct de vedere electrofiziologic, structurile ce alcătuiesc nodul sinoatrial sunt fibre cu răspuns lent. Potențialul de repaus al nodului sinoatrial este mic, faza 0 a potențialului de acțiune este lentă, platoul lipsește, iar repolarizarea din faza a III-a este gradat. În faza a patra există o depolarizare lentă diastolică, cheia activității electrice a inimii. Depolarizarea are loc lent până la atingerea potențialului de prag când se declanșează un nou potențial de acțiune. Frecvența de depolarizare a nodului sinoatrial este influențată de: viteza de depolarizare spontană, potențialul de prag și nivelul potențialului de repaus. De la nivelul nodului sinoatrial excitația se împrăștie radiar prin miocardul de lucru atrial sau prin căile specializate de conducere internodale până la nivelul nodului atrioventricular. Nodul atrioventricular are rol de filtru electric, la acest nivel producându-se o întârziere în conducerea impulsului. Mecanismul acestei întârzieri are o triplă explicație: viteza mică de conducere a impulsului prin regiunea atrionodală a nodului atrioventricular, sărăcia discurilor intercalare între celulele nodului atrioventricular, prezența în număr mai mare a unor celule embrionare incapabile să conducă impulsul electric. Impulsul cardiac depășind nodul atrioventricular pătrunde în fasciculul Hiss și prin fibrele Purkinje ajunge la miocardul de lucru ventricular. Din punct de vedere electrofiziologic atât fibrele fasciculului Hiss, cât și cele Purkinje sunt fibre cu răspuns rapid, permițând o activare rapidă a întregului miocard de lucru ventricular.

Celulele Purkinje care vin în contact cu fibrele miocardice de lucru sunt cunoscute sub numele de celule poartă. Această denumire evidențiază o importantă proprietate electrică și anume potențialul lor de acțiune are o durată mai mare decât al celorlalte celule Purkinje și al celulelor miocardice cu care vin în contact, ceea ce face ca și perioada refractară absolută să fie mai alungită. Din acest motiv impulsurile sinusale premature care au depășit nodul atrioventricular au șansa să fie oprite la acest nivel neputând activa ventriculii.

Controlul fiziologic al activității electrice a inimii

Reglarea nervoasă a activității electrice a inimii este asigurată de sistemul nervos vegetativ precum și de catecholaminele circulante. Inervația parasimpatică eferentă a cordului provine din ambii nervi vagi; vagul drept se distribuie predominant în jurul nodului sinoatrial, iar cel stâng în jurul nodului atrioventricular. Stimularea nervilor vagi are drept urmare eliberare de acetilcolină care acționând asupra receptorilor muscarinici de pe membranele celulelor efectoare, eliberează intracelular GMPc cu scăderea activității AMPc ceea ce are ca urmare inhibiția tuturor proprietăților fundamentale ale inimii cu excepția excitabilității.

Acetilcolina determină scăderea pantei potențialului diastolic și creșterea potențialului de prag, încetinind în acest mod frecvența de descărcare a nodului sinoatrial. Aceste efecte se datorează faptului că acetilcolina crește permeabilitatea membranei celulare la potasiu, având ca urmare o pătrundere masivă de potasiu în celulă cu creșterea electronegativității intracelulare care contribuie și ea la atingerea mai tardivă a potențialului de prag.

Nodul atrioventricular are de asemeni o porțiune tributară sistemului nervos autonom situată în regiunea superioară. Aceasta este răspunzătoare de modularea frecvenței de descărcare, oferind protecție în fața unor ritmuri rapide.

Prin deprimarea tuturor proprietăților electrice ale inimii, parasimpaticul reprezintă sistemul de protecție a cordului. Nervii vagi în condiții fiziologice exercită un efect frenator permanent întreținut prin feedback din zonele reflexogene principale.

Inervația simpatică eferentă a cordului se realizează prin intermediul celor trei nervi cardiaci care în partea dreaptă înconjoară nodul sinoatrial iar în stânga pe cel atrioventricular și fasciculul Hiss. În condiții fiziologice acești nervi cardiaci sunt responsabili de menținerea tonusului simpatic incomparabil mai mic decât cel parasimpatic. Stimularea simpaticului e urmată de eliberarea de norepinefrină care are efect de stimulare a tuturor proprietăților electrice ale inimii în afară de excitabilitate.

Catecholaminele cresc panta depolarizării lente diastolice, scad potențialul de prag și prin aceasta cresc frecvența cardiacă. Concomitent catecholaminele scurtează durata potențialului de acțiune prin accelerarea curentului de potasiu de repolarizare, scurtare ce are ca efect reducerea perioadei refractare.

La nivelul nodulului atrioventricular catecholaminele cresc viteza de conducere a impulsului atât prin creșterea pantei de depolarizare, cât și prin modificarea potențialului de acțiune.

În același timp se creează condiții favorabile pentru apariția disritmiilor ectopice prin creșterea activității de pacemaker în celulele Purkinje. Prin reducerea perioadei refractare și a duratei potențialului de acțiune se creează inomogenități miocardice ce au ca rezultat aritmii prin reintrare⁽¹⁴⁰⁾.

Prin ischemie și respectiv necroză se produce activarea receptorilor atriali și ventriculari ai neuronilor adrenergici, cu activare simpatică și creșterea eliberării de catecholamine circulante și la nivel local tisular. Miocardul ischemic este hiperreactiv la norepinefrină. Stimularea simpatică crește automatismul fibrelor Purkinje ischemiate. Catecholaminele favorizează, de asemenea, influxul ionilor de calciu și pot, prin urmare, declanșa aritmii mediate prin acest curent. Infarctele transmurale pot întrerupe aferența și eferența vegetative la nivelul miocardului distal. Toate aceste mecanisme concură la instalarea dezechilibrului autonom la nivel miocardic, iar alterarea hemodinamică reprezintă o altă sursă de hiperstimulare simpatică compensatorie.

Corelația potențialelor tardive cu dezechilibrul neurovegetativ de ansamblu și nu numai cu tonusul vagal redus concură la declanșarea aritmiilor ventriculare cu risc vital.

Metoda de evaluare a dezechilibrului neurovegetativ este determinarea variabilității RR atât în domeniul timp cât și în domeniul de frecvență.

Rezultatele studiilor confirmă asocierea dintre reducerea variabilității RR și mortalitatea crescută post infarct miocardic acut. Analiza în domeniul timp și în domeniul de frecvență a variabilității RR documentează faptul că prognosticul la distanță a bolnavilor cu infarct miocardic acut este legat de echilibrul simpatic-parasimpatic și nu este o funcție exclusivă a tonusului vagal. Alterarea variabilității RR reflectă disfuncția sistemului nervos autonom și mai ales reducerea tonusului parasimpatic.

Explicația fiziopatologică a corelației variabilității RR cu prognosticul bolnavilor cu infarct miocardic acut rămâne încă subiect de dezbateri dar este general acceptat în prezent faptul că reducerea tonusului parasimpatic accentuează efectele simpaticului de generare a aritmiilor.

Variația „SD” la supraviețuitori și la decedați a fost mai puțin amplă comparativ cu ceilalți parametri, fapt ce sugerează că riscul morții subite este mai puțin legat de parametrii care măsoară în mod primar tonusul parasimpatic. Alte dovezi în acest sens sunt furnizate de analiza în domeniul de frecvență. Componenta de înaltă frecvență ce corespunde frecvenței respiratorii și reflectă în mod primar tonusul parasimpatic corelează cu parametrii SD din domeniul timp. Fluctuațiile componente de joasă frecvență au fost mai pronunțate la grupul celor care au decedat față de

supraviețuitori. Deși ambele componente de înaltă și de joasă frecvență sunt scăzute în perioada post infarct miocardic acut, diferențele au fost mai estompate la banda de frecvență înaltă.

Pentru aprecierea prognostică este importantă balanța vegetativă și nu numai tonusul vagal izolat. Importanța acestei balanțe este ilustrată și de reducerea raportului frecvență joasă / frecvență înaltă la bolnavi post infarct miocardic acut.

Nu s-a putut realiza o corelație între parametrii variabilității RR și localizarea infarctului, deși într-o primă fază variabilitatea este mai mică la cei cu infarct miocardic acut inferior. De asemeni nu s-a documentat o corelație între variabilitatea RR și fracția de ejeție. Mai mult, îmbunătățirea performanței cardiace o dată cu stabilizarea zonei de infarct, controlul procesului ischemic, controlul hemodinamic și al aritmiilor, nu a dus la îmbunătățirea parametrilor de variabilitate RR. Aceasta sugerează faptul că disfuncția sistemului nervos autonom post infarct miocardic acut nu este legată direct de funcția ventriculului stâng. Aceste date se cer totuși interpretate cu precauție deoarece lipsesc studiile populaționale mari, întinse pe un interval mare de timp, singurele ce pot oferi o certitudine în ce privește valoarea predictivă a unui parametru asupra morții subite coronariene.

O dată stabilită importanța sistemului nervos autonom s-au imaginat mai multe tehnici de înregistrare.

METODE DE ÎNREGISTRARE ȘI PARAMETRII DETERMINAȚI

Evaluarea variabilității RR se face în domeniul timp și în domeniul de frecvență.

În domeniul timp

Măsurătorile inițiale ale variabilității RR s-au bazat pe măsurarea simplă a variațiilor intervalului RR în domeniul timp. În ciuda simplității lor aceste determinări, dintre care cea mai comună a fost deviația standard, s-au dovedit a fi utile clinic. Murray și colab. au demonstrat ca DS (deviația standard) este redusă la diabetici fără semnele obișnuite de neuropatie autonomă, iar studiul lărgit Kleiger și colab. a arătat valoarea prognostică predictivă a DS la bolnavi cu infarct miocardic acut. Murray și Kleiger au interpretat scăderea variabilității RR ca semn de reducere a activității parasimpatice. Mai mult, Kleiger a interpretat reducerea DS și ca semn al creșterii activității simpatice. Astfel DS s-a impus ca o metodă simplă de apreciere a balanței simpato-vagale. DS oferă o evaluare globală a variabilității RR dar valoarea în aprecierea modificărilor simpato-vagale este limitată.

Au fost elaborate protocoale de înregistrare cu prelucrare computerizată a datelor. Astfel alături de deviația standard a variației intervalului RR mărime care își păstrează valoarea orientativă, se determină deviația standard a mediei intervalului RR într-o perioadă de 5 minute (SDANN5) precum și media deviațiilor standard a variației intervalului RR în decurs de cinci minute (SD5). Acești parametri sunt influențați atât de tonusul parasimpatic cât și de cel simpatic. Rădăcina medie pătratică a intervalelor RR succesive (RMSsd) precum și coeficientul Ewing reprezintă parametrii în corelație directă cu tonusul parasimpatic și reflectă variația intervalului RR pe durată mică. Coeficientul Ewing reprezintă raportul dintre suma deviațiilor standard mai mari de 50 ms și suma tuturor deviațiilor standard, cu alte cuvinte reprezintă posibilitatea de variație rapidă a intervalului RR. Durata înregistrării influențează rezultatele și interpretarea lor (fig. 1.12)

În domeniul de frecvență

Pot fi folosiți algoritmi diferiți pentru evaluarea numărului, centrului de frecvență și amplitudinea oscilațiilor componentelor variabilității RR. Majoritatea studiilor au la bază transformarea Fourier și autoregresia. Transformarea Fourier este mai ușor de utilizat dar necesită o selecție prealabilă a numărului și frecvenței benzii de interes, în timp ce algoritmurile autoregresiei dau automat numărul și centrul de frecvență precum și puterea oscilatorie, fără a necesita o selecție prealabilă. Ambele metode presupun condiții staționare practic imposibile într-un sistem biologic. Astfel a fost necesar stabilirea unui compromis între lungimea seriilor de evenimente și cerințele teoretice matematice. În acest sens, un avantaj în plus al autoregresiei este că segmente scurte de date oferă o estimare spectrală eficientă (de exemplu 200 de cicli față de 512 cicli în mod obișnuit) ceea ce este mult mai probabil să fie stabil și mult mai ușor de obținut în cursul studiului clinic.

În ultima decadă au fost stabilite trei componente majore ale variabilității RR: cu frecvență centrată la 0-0 Hz (VLF very low frequency), 0-10 Hz (LF low frequency) și 0-25Hz (HF high frequency). Frecvențe similare caracterizează spectrul variabilității tensiunii arteriale însă doar componentele de joasă și înaltă frecvență arată o asociere semnificativă statistic. Aceasta se asociază cu interpretarea că în sistemul circulator închis oscilațiile LF corespund activității vasomotorii iar cele HF activității respiratorii. Apare deci desuetă împărțirea inițială a frecvenței 0,02-0,5 Hz în trei benzi separate. Puterea componentelor HF și LF poate fi exprimată în unități absolute (ms^2) sau normale (0-100). Procedura de normalizare s-a dovedit crucială în interpretarea datelor.

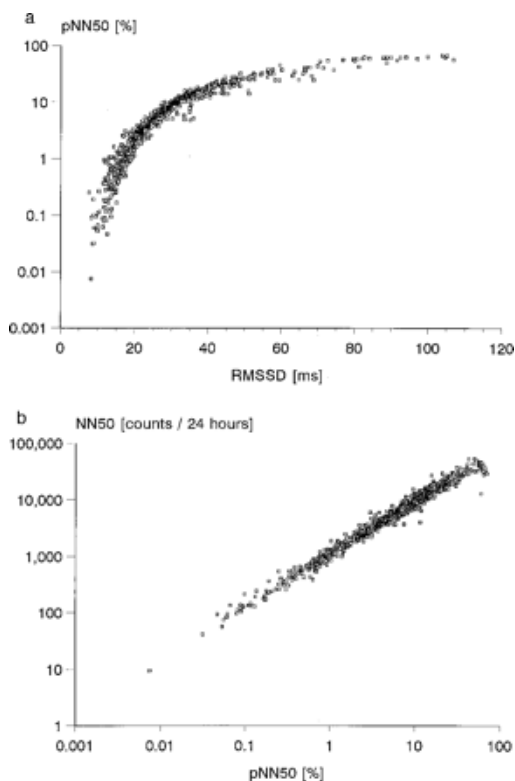


Fig. 1.12 Relația dintre RMSsd și pNN50 (a) și pNN50 (b) care se normalizează în funcție de durata înregistrării (date din St George's Post-infarction Research Survey Programme)

În condiții fiziologice excitația simpatică ce determină tahicardie este acompaniată de reducerea puterii totale și a deviației standard a variabilitatii RR. În timpul activității vagale fenomenul este invers. Când se folosesc unități absolute aceste modificări ale puterii totale influențează ambele componente LF și HF în aceeași direcție: totuși în unele condiții fiziologice și patologice balanța simpato-vagală se poate modifica fără modificări semnificative ale ciclului cardiac și puterii totale.

Balanța simpato-vagală este reflectată cu fidelitate de distribuția fracționată a puterii de-a lungul axei frecvențelor. Această balanță poate fi apreciată prin relația dintre componentele LF și HF în unități normale sau prin raportul LF/HF. Această nouă metodă de analiză a condus la reinterpretarea semnificației biologice a componentelor spectrale. Problema „staționarității” este frecvent luată în discuție în interpretarea înregistrărilor de lungă durată. Dacă mecanismele responsabile de modularea frecvenței cardiace ar rămâne neschimbate pe toată durata înregistrării, atunci componenta respectivă de frecvență ar da măsura modulării, dar aceste mecanisme nu sunt stabile și, pe cale de consecință, și interpretarea este mai puțin bine definită.

În particular, mecanismele fiziologice responsabile de modularea frecvenței cardiace pe parcursul a 24 h în cele două componente LF și HF, nu sunt staționare. Astfel, analiza spectrală pe toată durata de 24 h sau cea obținută pe perioade scurte de 5 minute mediate pe toată perioada de 24 h, furnizează media acestor modulări atribuite componentelor de înaltă și joasă frecvență. Această mediere nu permite obținerea informațiilor de detaliu ale modulării autonome ale intervalelor RR, disponibile în înregistrările scurte.

Trebuie avut în vedere că măsurătorilor componentelor variabilității frecvenței cardiace oferă informații despre gradul modulării autonome și nu despre nivelul tonusului autonom. Alegerea intervalului de timp este hotărâtoare. Bătăile ectopice, evenimentele aritmice, efectele de zgomot, precum și perioadele de înregistrare de slabă calitate cu date lipsă, pot altera rezultatele și vicia interpretarea. Pe de altă parte, mai ales la bolnavii coronarieni postinfarct miocardic acut, acceptarea spre analiză doar a traseelor fără ectopie poate duce, de asemenea, la interpretări eronate. Prin urmare există mai multe metode de recoltare a datelor: unele laborioase interesând spectrul a 24 h, altele folosind înregistrări scurte. Important pentru studiul comparativ este utilizarea unei metode omogene în grupurile de comparat, ținând cont de limitele fiecărei metode.

Echipamentele comerciale care permit determinarea variabilității RR includ analiză spectrală nonparametrică și parametrică, în domeniul timp și în domeniul de frecvență; rezultatele se oferă simultan în cei patru parametri standard în domeniul timp: sd, SDANN, RMSsd, index HRV și în domeniul de frecvență în segmente de 5 minute HF și LF.

Diverse tehnici de sensibilizare pot oferi date în plus în interpretarea rezultatelor: manevre vagale, tilt test, efort (fig. 1.13).

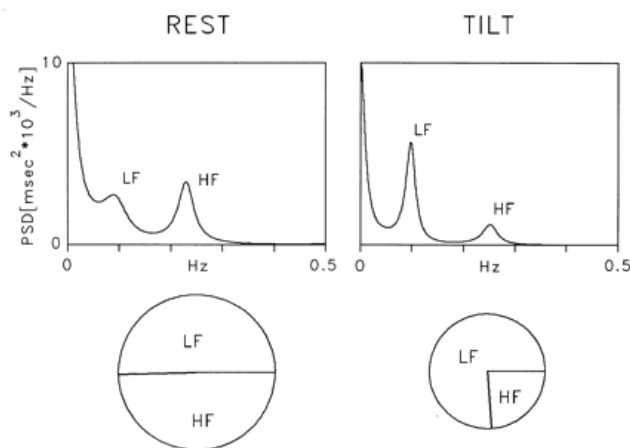


Fig. 1.13 Analiza spectrală (autoregresie) a variabilității RR la un individ sănătos în repaus și în timpul testului tilt 90°. În repaus se detectează două componente de putere similară la frecvență joasă și înaltă. În timpul tilt-ului, componenta de frecvență joasă devine dominantă cu reducerea componentei de frecvență înaltă

Încă de la primele studii componenta HF a fost privită ca marker al activității vagale. Interpretarea componentei LF a fost controversată. Pomeranz și colab. au privit componenta LF ca fiind în întregime mediată vagal în clinostatism și împreună vagal și simpatic în ortostatism. Ei au arătat că la subiecții în clinostatism și cu respirație controlată (deci într-o stare cu predominanță vagală) atropina reduce drastic componenta LF și HF: totuși ei nu au realizat că puterea rămasă se distribuie în principal în zona LF.

O viziune alternativă documentează că LF este marker al activității simpatice. Astfel încât datele lui Pomeranz pot fi interpretate ca reflectând predominanța simpaticului indusă de atropină. Într-adevăr s-a observat că la indivizi sănătoși componenta LF atât a frecvenței cardiace, cât și a tensiunii arteriale crește în tilt, stress mental, exercițiu fizic moderat. În experiențele pe animal, componenta LF crește prin hipotensiune moderată, activitate fizică și ocluzia arterei coronare sau a carotidei comune. În toate aceste condiții, care sunt caracterizate prin deplasarea balanței simpato-vagale către predominanța simpaticului, creșterea componentei LF a variabilității RR a fost acompaniată de scăderea componentei HF (ambele exprimate în unități normale)⁽¹²⁴⁾. Componenta HF a crescut la om prin controlul respirației, stimularea rece a feței și stimuli rotaționali - toate condiții care cresc activitatea vagală.

Nu în ultimul rind, studiile de electrofiziologie au arătat că oscilațiile HF și LF sunt prezente la variațiile activității impulsurilor înregistrate simultan din fibrele simpatice și vagale care participă la inervarea cordului, deci activitățile simpatice și vagale interacționează în determinarea proprietăților cronotrope.

Semnificația biologică a analizei spectrale a variabilității RR este sever limitată atunci când variația este mică, ca în efort susținut, insuficiența cardiacă, infarct miocardic acut. Insuficiența cardiacă sau infarctul miocardic complicat sunt însoțite de o scădere a responsivității nodului sinusal la modularea nervoasă și astfel o variație extrem de mică nu reflectă o simplă creștere a activității simpatice. În neuropatia diabetică autonomă variabilitatea RR poate fi considerabil redusă, iar distribuția variației reziduale într-un raport nemodificat LF/HF sugerează un efect simultan asupra modulării simpatice și parasimpatice.

VARIABILITATEA RR ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Variabilitatea RR este redusă în infarctul miocardic acut, reducere legată de extinderea bolii coronariene dar independentă de simptome, performanța ventriculului stâng, istoric de infarct miocardic sau localizare a infarctului. Mecanismul este considerat a fi disfuncționalitatea sistemului nervos autonom. Dacă aceasta este o cauză sau o consecință în boala coronariană este încă un subiect în dezbatere. Ischemia acută atrage după sine scăderea variabilității RR în toate componentele sale, iar această scădere este direct corelată cu disfuncția ventriculară stângă, vârful citolitic (CPK MB) și cu clasa Killip.

Ischemia acută prin modificările locale pe care le produce crește masiv riscul de aritmie. Necroza acută determină alterarea proprietăților electrice locale, acționând la nivel celular și regional. Asemenea mozaic tisular creează condițiile pentru declanșarea aritmiilor amenințătoare pentru viață.

La această condiție locală se adaugă scăderea variabilității RR. Mecanismul prin care apare această scădere, implică după unii autori, alterarea activității neurale de origine cardiacă. Sunt implicate reflexe simpato-simpatice și simpato-parasimpatice declanșate prin modificarea geometriei cardiace datorită apariției segmentelor necrotice necontractile capabile să determine stimularea terminațiilor simpatice prin distorsiune mecanică. Această excitare simpatică atenuează activitatea vagală a fibrelor care inervează nodul sinusal. Altă explicație este răspunsul redus al celulelor sinusale la modularea nervoasă. Ca expresie a tonusului vagal, alterarea acestei proprietăți în condițiile unei ischemii acute nu face decât să se manifeste potențialul aritmogen al miocardului ischemic.

Ischemia coronariană scade presiunea oxigenului, scade debitul coronarian, crește tonusul simpatic și scade drastic pragul fibrilației ventriculare. Blocarea activității simpatice atrage după sine o protecție în fața aritmiilor maligne. Ganglionectomia stelată bilaterală protejează în fața aritmiei prin ischemie, în schimb o favorizează pe cea de reperfuzie.

Fixitatea frecvenței cardiace reprezintă un factor predictiv al morții subite coronariene, factor neinfluențat de localizarea infarctului, funcția ventriculului stâng, tratament beta blocant. În schimb este puternic influențat de vârstă.

Scăderea variabilității RR post infarct miocardic acut este marcată în banda de frecvență joasă, sugerând că în determinarea mortalității este mai important echilibrul dintre activitatea simpatică și parasimpatică decât simpla scădere a tonusului vagal. Prezența alterărilor în controlul mecanismelor neurologice se reflectă și în alterările zi/noapte. În perioada postinfarct se pot înregistra variații foarte mici în domeniul de frecvență foarte joasă (sub 0.03 Hz), cu foarte mici variații respiratorii. Aceste caracteristici spectrale corespund celor înregistrate în insuficiența cardiacă congestivă severă sau după transplantul cardiac, și reflectă suprasaturarea simpatică a nodului sinusal, precum și diminuarea răspunsului modulat neurologic al organului țintă.

Variabilitatea RR în alte condiții patologice

Neuropatia diabetică. Alterarea variabilității RR la pacienți cu neuropatie diabetică reprezintă un factor de prognostic prost dar și precede expresia clinică a acesteia.

Transplantul cardiac. La pacienții recent transplantați se constată o variabilitate foarte redusă cu foarte slabă definiție a componentelor spectrale. Apariția acestora reflectă reinervarea cardiacă, de obicei de origine simpatică și nu mai devreme de 1-2 ani. Modificările variabilității în cursul rejetului necesită confirmări prin studii ulterioare.

În **insuficiența cardiacă congestivă** alterarea variabilității RR este expresia creșterii catecolaminelor circulante, hiperstimulării simpatică, frecvenței cardiace crescute compensator. În domeniul timp variația variabilității RR este paralelă cu alterarea funcției ventriculare stângi. Componenta de frecvență recunoaște o relaționare particulară: la pacienții în stadii severe avansate de boală, componenta LF nu poate fi detectată în ciuda hiperstimulării simpatică. Astfel, în condiții caracterizate de stimulare simpatică persistentă și neantagonizată, nodul sinusal își diminuează drastic capacitatea de răspuns la aferența vegetativă.

Tetraplegia este o altă situație clinică care reduce variabilitatea RR – nu se înregistrează componenta LF – dar prin modelul fiziopatologic fortuit pe care îl reprezintă, permite explicarea și evaluarea rolului mecanismelor supraspinale în determinarea activității simpatică. Neuronii simpatici spinali sunt privați de modularea reflexelor inhibitoare, mai ales baroreflexe.

Ameliorarea variabilității RR apare logică ținând seama de faptul că mortalitatea și riscul aritmiilor amenințătoare de viață sunt mai mari la pacienții cu variabilitate RR mică. Ținta terapeutică este stabilitatea electrică cardiacă, iar variabilitatea nu este decât un marker al activității autonome. Deși există un consens la ora actuală în ceea ce privește efectul protector al activității vagale, nu se cunoaște cât de mult trebuie să crească aceasta sau markerii săi pentru a realiza o protecție adecvată. Unele studii nu reflectă vreo influență a betablocantelor asupra variabilității, în timp ce altele arată că betablocantele împiedică creșterea componentei LF în timpul orelor vulnerabile ale dimineții. Flecainida și propafenona scad variabilitatea în domeniul timp, propafenona scade LF mai mult decât HF, flecainida, encainida, moricizina scad variabilitatea RR și cresc mortalitatea postinfarct miocardic. Scopolamina crește variabilitatea dar nu previne fibrilația ventriculară postIM în studii experimentale. Tromboliza nu influențează variabilitatea RR spre deosebire de antrenamentul fizic constant.

Valoarea prognostică a variabilității RR

Observația că pacienții post infarct miocardic acut fără aritmie respiratorie au o rată de deces mult mai mare, au stabilit rolul variabilității în stratificarea riscului postinfarct. Variabilitatea RR scăzută este un predictor puternic al mortalității și a complicațiilor aritmice (fig. 1.14).

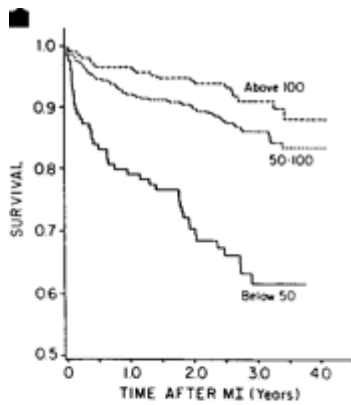
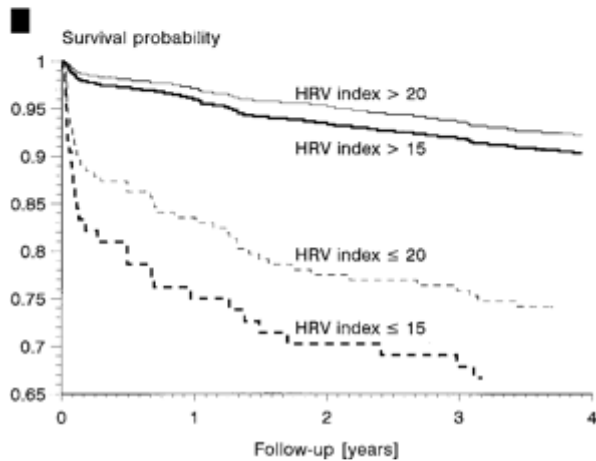


Fig. 1.14
Supraviețuirea postinfarct miocardic în funcție de valoarea SDNN la valori de 50 și 100 ms, precum și de indexul triangular. (date din St George's Post-infarction Research Survey Programme)



Valorile de SDNN sub 50 ms reflectă activitatea autonomă sever deprimată, iar cele sub 100 ms atestă afectarea moderată. Aceste valori sunt cele mai frecvent utilizate în studiile clinice de risc stratificare. Nu este încă definitiv stabilit dacă variabilitatea mică este un mecanism de creștere a mortalității postinfarct miocardic sau este doar un marker al prognosticului. Datele actuale sugerează că variabilitatea RR scăzută nu este o simplă reflectare a stimulării simpatiche datorate performanței ventriculare scăzute, dar ea exprimă și o deprimare a activității vagale care este în strânsă legătură cu patogeneza aritmiilor ventriculare amenințătoare de viață și a morții subite coronariene.⁽¹⁴⁰⁾

CAPITOLUL II

METODE DE ÎNREGISTRARE ȘI ANALIZĂ A POTENȚIALELOR TARDIVE

Complexul QRS pe electrocardiograma de suprafață reprezintă suma activității electrice rezultată prin depolarizarea ventriculară. Propagarea lentă și inomogenă a impulsului prin miocardul lezat și cicatrizat generează potențiale de mică amplitudine nedecelabile pe electrocardiograma de suprafață convențională care este standardizată pentru a înscrie o deflexiune de 1 cm pentru un potențial electric de 1 mV. Potențialele tardive înregistrate inițial cu electrozi intracavitari în timpul cateterismului sau mappingului endocardic au amplitudine de ordinul microvolților. Tehnica de înregistrare presupune așadar amplificarea semnalului electric, amplificare care atrage însă după sine creșterea zgomotului antrenat de diverse surse.

Simson a arătat că potențialele recoltate direct se corelează cu cele înregistrate la suprafață, dar durata electrogramelor directe este mai mare decât a celor obținute prin mediere la suprafață, constatare valabilă atât la modelele animale cât și în studiul clinic^(5,25). De aceea este posibilă înregistrarea unor potențiale tardive la nivel miocardic dar nu și la suprafața corpului.

Acest fapt recunoaște două cauze principale. Prima: masa de țesut miocardic care se depolarizează tardiv este prea mică pentru a genera un semnal critic la suprafață, semnal care rămâne „îngropat” în zgomotul din sistem. A doua cauză se referă la faptul că semnalul electric nu este reproductibil de la bătaie la bătaie. Studiile electrofiziologice au arătat însă că la pacienții cu semnale anormale și tahicardie ventriculară, aceste semnale sunt periodice. Concluzia care se impune este că eliminarea zgomotului și filtrarea semnalului sunt cruciale pentru corecta determinare a potențialelor tardive.

Metodologia înregistrării potențialelor tardive presupune două faze:

1. achiziția semnalelor – culegerea datelor
2. analiza datelor culese

Achiziția semnalelor presupune plasarea electrozilor în derivații standard, conectarea la un sistem de amplificare și mediere dedicat și utilizarea unui program computerizat pentru detectarea, clasificarea și alinierea complexelor QRS acceptate pentru mediere^(5,9,10).

Derivațiile utilizate inițial erau derivații ortogonale XYZ menite să minimizeze necesarul privind performanțele computerului, oferind maxim de informație cardiologică. Grupul de lucru a recomandat în 1991 utilizarea derivațiilor Frank, dar se cuvine subliniat faptul că nu s-a efectuat un studiu care să documenteze superioritatea unei poziționări față de alta. Există studii care arată că durata cea mai mare a potențialelor tardive se înregistrează într-o zonă mică circumscrișă precordial a peretelui toracic anterior.

Performanțele tehnice ale diverselor sisteme de înregistrare folosite în practica clinică permit utilizarea celor 12 derivații standard, cu rezultate semnificative clinice^(134,136). Determinarea repetitivă a vectorului magnitudine la un același subiect, folosind aceleași derivații, evidențiază prezența potențialelor tardive, comportamentul lor în evoluție, precum și influența medicației și a manevrelor intervenționale asupra acestora. Prelucrarea actuală computerizată a datelor de potențiale tardive permit înregistrări calitative cu electrozi plasați în poziție standard, cu respectarea măsurilor de eliminare a zgomotului.

Există mai multe tipuri de sisteme care permit înregistrarea potențialelor tardive, dar schema de funcționare este practic comună: ilustrată în figura 2.1.

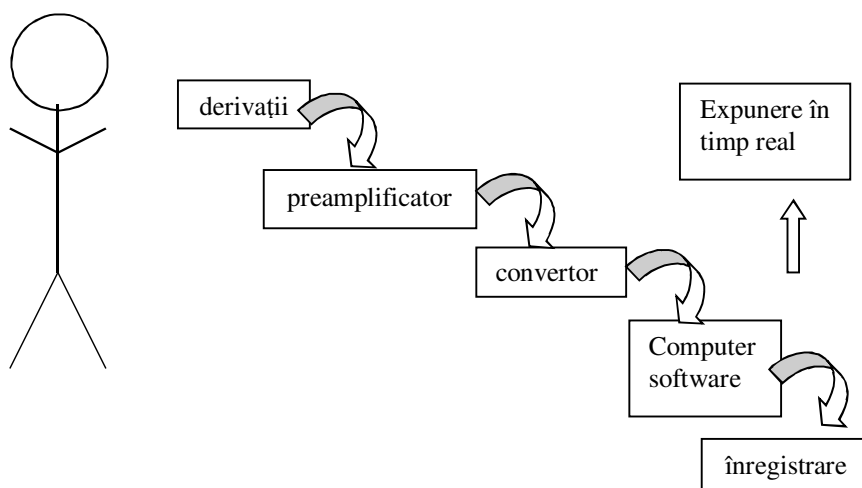


Fig. 2.1 Diagrama componentelor sistemului de amplificare și mediere

După amplificarea inițială și filtrarea analogă, convertorul realizează digitizarea semnalului. Computerul analizează continuu semnalele primite,

iar complexe QRS acceptate trebuie detectate, clasificate și aliniate. Scopul acestui proces este de a introduce spre analiză semnalele identice. Selecția QRS folosește un algoritm de corelare încrucișată, fiecare bătaie decelată este comparată cu un model reprezentat de o fereastră ECG – o porțiune din complexul QRS. Coeficientul de corelare trebuie să fie 0,99 pentru a se obține un semnal de calitate.

După ce un semnal a fost acceptat prin procesul de detectare și clasificare, următoarele semnale sunt adăugate punct cu punct. Sistemele de înregistrare folosite în cercetare dispun de posibilitatea de a afișa în timp real bătaia acceptată, ceea ce permite verificarea performanței sistemului de către investigator. La marea majoritate a sistemelor comerciale folosite în practica clinică, această posibilitate nu există, ca urmare investigatorul nu poate interveni în înregistrare. Pe de altă parte această modalitate este mult mai rapidă, iar studiile clinice relevă o bună corelație dacă sunt respectate condițiile de înregistrare.

Întrebarea la care trebuia răspuns în continuare era: câte semnale trebuie mediate pentru a se obține un vector de calitate adică interpretabil. Nivelul zgomotului variază de la individ la individ și de aceea dacă se mediază un număr fix de complexe QRS, vom obține vectori la diferite nivele de zgomot. Aceasta nu ar permite o interpretare omogenă a datelor^(6,96). De aceea, grupul de lucru recomandă înregistrarea continuă până la un anumit nivel de zgomot.

Există o divergență de opinii în definirea nivelului zgomotului. Grupul de lucru recomandă determinarea acestuia la vectorul magnitudine filtrat. Această metodă poate determina artefacte prin includerea unor componente de joasă amplitudine la categoria zgomot. O altă posibilitate este determinarea variației semnalului la fiecare derivație înregistrată. Se poate astfel calcula după fiecare semnal o medie a variației acestuia. De fapt în practica clinică modalitatea de evaluare a zgomotului este predeterminată tehnic, iar rolul investigatorului este de a urmări respectarea parametrilor tehnici.

Sunt utilizate curbe de zgomot, iar dacă o bătaie nu respectă tendința de reducere a nivelului zgomotului, aceasta este eliminată din mediere. Sistemul afișează procentul de complexe QRS utilizate în înregistrare, procent care corespunde parametrilor de zgomot.

Analiza datelor culese se efectuează în domeniul de timp sau și în domeniul de frecvență.

Scopul amplificării mediate de înaltă rezoluție a semnalului electric miocardic este înlăturarea zgomotului ce contaminează înregistrarea electrocardiografică în momentul amplificării.

Principalele surse de zgomot sunt:

1. activitatea musculaturii scheletice, care măsoară 5-20 μ V cu o frecvență similară celei a potențialelor tardive
2. zgomot generat de interferența electrod-piele
3. zgomotul electronic din amplificatoare
4. interferențe electromagnetice din mediul înconjurător.

Tabelul 2.1 compară parametrii vectorului magnitudine la diferite nivele ale zgomotului. Se observă că dacă nu sunt respectate criteriile de zgomot, interpretarea rezultatelor este grevată de un mare factor de eroare.

Tabel 2.1

pacienți	Parametrii potențialelor Tardive			
	Zgomot μ V	Durata QRS ms	LAS ms	RMS ₄₀ μ V
Aritmie ventriculară malignă	1,0	117 \pm 21	40 \pm 17	27 \pm 22
	0,3	122 \pm 21 +	47 \pm 16*	20 \pm 18 ***
Post infarct miocardic	1,0	100 \pm 20	30 \pm 15	53 \pm 37
	0,3	105 \pm 21 ***	34 \pm 17	42 \pm 33 +
Subiecți normali	1,0	93 \pm 11	27 \pm 11	64 \pm 42
	0,3	98 \pm 9 **	31 \pm 9	44 \pm 28*

*P<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; +p<0,0001 (după Gomes)

Pentru ca reducerea zgomotului să fie eficientă trebuie îndeplinite câteva condiții^(5,6,7,9,10,13):

- unda de interes trebuie să se repete astfel încât mai multe eșantioane ale undei respective să poată fi sumate pentru obținerea imaginii undei mediate. Extrasistola ventriculară, de exemplu, se autoexclue prin comparație cu unda de bază.
- unda de interes trebuie să se afle într-o relație temporală fixă cu reperul reprezentat de unda QRS, altfel unda mediată va fi lină, vagă, iar detaliile de frecvență înaltă se vor pierde.

- unda sau semnalul de interes trebuie să fie independent în timp de zgomotul contaminant. Dacă un artefact, spre exemplu mișcarea electrodului, se repetă la fiecare ciclu cardiac atunci medierea nu îl poate elimina. Medierea a 100-400 bătăi reduce zgomotul cu un factor egal cu 10-20; în mod obișnuit se mediază 200 de bătăi ceea ce permite o reducere a zgomotului sub $1\mu\text{V}$.
- zgomotul trebuie să aibă o anumită caracteristică pentru ca tehnica medierii să fie eficientă și anume: trebuie să nu respecte o distribuție Gaussiană, altfel interferența cu conductorii electrici nu este tot atât de eficient minimalizată ca și activitatea pur întâmplătoare a musculaturii scheletice.

Reducerea adecvată a zgomotului este crucială pentru identificarea potențialelor tardive⁽⁶⁾. Îmbunătățirea raportului semnal/zgomot depinde de :

1. nivelul de bază al zgomotului la începutul studiului. Acesta este ameliorat prin plasarea corectă a electrozilor pe piele, relaxarea pacientului, ambianță cu temperatură confortabilă.
2. numărul ciclurilor mediate
3. tipul de filtru utilizat

Odată semnalul mediat este filtrat cu un filtru „trece-sus” pentru reducerea semnalului cu amplitudine mare și frecvență mică. Rațiunea pentru filtrul „trece-sus” este că depolarizarea celulară generează schimbări rapide ale potențialului transmembranar, mișcări ale undelor de activare și frecvențe crescute la suprafața corpului. Faza de platou sau repolarizare este caracterizată prin modificări mai mici de potențial cu frecvență mai mică. Segmentul ST este caracterizat prin variații de potențial de aproximativ $100\mu\text{V}$. Dacă s-ar proceda la mediere fără filtrare atunci semnalele de ordinul microvolților corespunzând depolarizării unor zone mici de miocard ar fi foarte dificil de măsurat. În majoritatea studiilor filtrele de frecvență folosite sunt de 25 sau 40 Hz. Un filtru „trece-sus” de 25 Hz suprimă frecvențele sub această valoare, în schimb lasă să treacă frecvențe peste 25 Hz. Filtrul „trece-jos” de 250 Hz lasă să treacă nemodificate frecvențele sub această valoare, oprindu-le pe cele peste 250 Hz. Această modalitate de filtrare în bandă de frecvență permite înregistrarea vectorului magnitudine.

Analiza cantitativă a parametrilor vectorului magnitudine depinde foarte mult de filtrul „trece-sus” ales. Dacă filtrul „trece-sus” este crescut de la 25 Hz la 80 Hz, durata QRS filtrat se scurtează, durata LAS crește considerabil, iar RMS_{40} scade de asemenea considerabil.

În tabelul de mai jos sunt ilustrate valorile normale ale parametrilor vectorului magnitudine în funcție de tipul filtrului trece-sus utilizat.

Tabel 2.2 (după Gomes și Simson)

Filtre							
	10	15	20	25	40	80	100
RMS ₄₀	>190	>63	>42	>25	>20	>17	>14
LAS	<8	<27	<30	<32	<38	<42	<63
Dur.QR S	<104	<112	<113	<114	<114	<107	<105
zgomot	6±2, 3	1±0,3 3	0,6±0, 2	0,5±0,1 4	0,4±0,1 4	0,4±0,1 3	0,4±0, 13

Filtrul trece-sus convențional creează însă un artefact și anume efectul de inel care face ca un semnal să se termine abrupt (fenomenul Gibbs 9). Acest efect împiedică detectarea unui semnal de tipul potențialului tardiv care este un semnal cu nivel mic cu durată de câteva milisecunde apărut la capătul unei variații mari de potențial. Pentru a elimina acest artefact se utilizează un filtru digital bidirecțional care procesează semnalul până la mijlocul complexului QRS, apoi invers de la sfârșitul undei T până la mijlocul QRS atins însă din direcție opusă, eliminând artefactele cu prețul discontinuității în mijlocul complexului QRS.

Această modalitate de filtrare descrisă până acum este denumită analiză în domeniul timp când filtrarea corespunde în timp semnalului analizat.

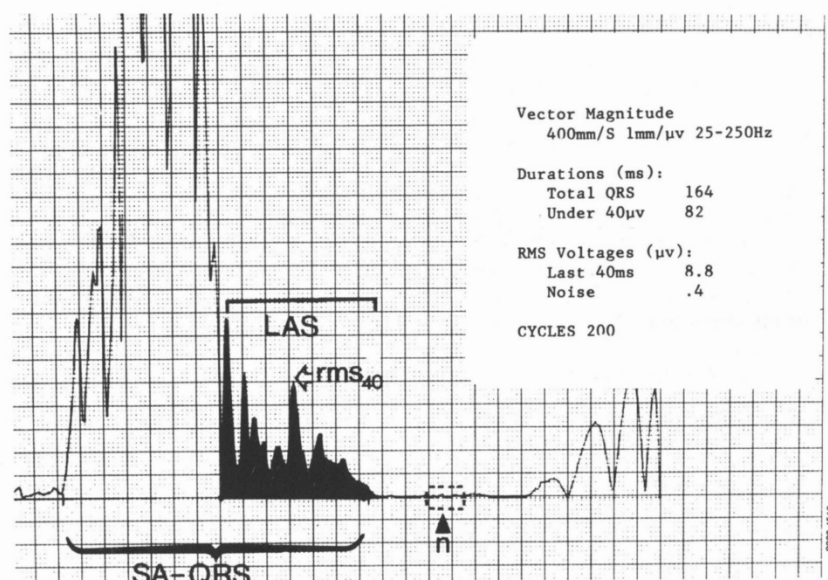


Fig. 2.2 Parametrii vectorului magnitudine în domeniul timp

Vectorul magnitudine filtrat reprezintă modalitatea cea mai frecventă utilizată pentru detectarea potențialelor tardive. Analiza cantitativă în domeniul timp are la bază un algoritm descris de Simson. Algoritmul se bazează pe nivelul de zgomot din segmentul ST. Acesta este scanat pentru zgomot în intervale de 5 ms, iar apoi se calculează zgomotul mediu cu deviația standard. Apoi finalul complexului QRS filtrat este identificat în punctul în care nivelul voltajului depășește nivelul zgomotului plus de trei ori deviația standard. Acesta poate fi definit ca și raport semnal/zgomot. Se determină trei parametri cantitativi :

1. durata complexului QRS filtrat, notat în figură SA-QRS
2. RMS_{40} – rădăcina medie pătratică a amplitudinii semnalului în ultimele 40 ms ale complexului QRS filtrat.
3. LAS – durata semnalelor cu amplitudine mai mică de 40 μ V în porțiunea terminală a complexului QRS.

Pentru înregistrarea potențialelor tardive se folosesc derivațiile ortogonale vectocardiografice iar derivațiile filtrate se compun după regula obișnuită: $\sqrt{x^2+y^2+z^2}$, rezultând un vector magnitudine ca sumă a frecvențelor înalte conținute în toate derivațiile (fig. 2.3). Acest vector magnitudine este denumit complex QRS filtrat. Prin metodă computerizată se fac măsurătorile de durată și amplitudine la nivelul complexului filtrat iar măsurarea voltajului se face prin rădăcina medie pătratică (RMS-root mean square).

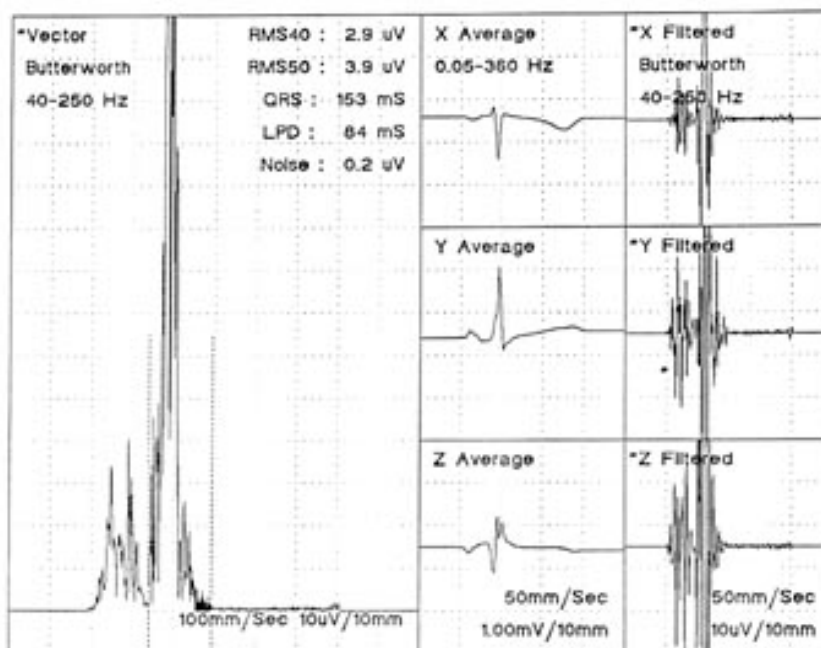


Fig. 2.3 Vectorul magnitudine obținut prin sumarea derivațiilor ortogonale filtrate

Definiția potențialelor tardive în domeniul timp este figurată în tabelul de mai jos.

Tabel 2.3 Criterii pentru potențiale tardive

Autor	Filtru trece-sus	RMS ₄₀	LAS	Durata QRS
Simson	25 Hz	<25 μ V	-	>110 ms
Kucher	40 Hz	<20 μ V	-	>120 ms
Gomes	25 Hz	<25 μ V	>32 ms	>114 ms
Gomes	40 Hz	<20 μ V	>38 ms	>114 ms

Grupul de lucru recomandă folosirea pentru încadrarea potențialelor tardive ca patologice, a parametrilor determinați de Gomes la o filtrare „trece-sus” de 40 Hz.

Aceste criterii se aplică pacienților fără tulburări de conducere intraventriculare. În acest din urmă caz, deși valorile nu au fost standardizate, anumite studii au avansat valori pentru parametrii vectorului

magnitudine, parametrii care se corelează în studii clinice cu incidența crescută de apariție a tahicardiilor ventriculare.

Fontaine și colab. au studiat influența blocului de ramură stângă asupra potențialelor tardive la 48 de pacienți cu bloc de ramură stângă pe traseul de suprafață și la 39 de pacienți cu traseu standard normal la care s-a efectuat pacing ventricular drept, reproducându-se astfel activarea din blocul de ramură stângă. Pacing-ul la nivelul vârfului ventriculului drept reprezintă un model al acestei tulburări de conducere. Acest studiu a considerat predictive pentru potențiale tardive valori ale $RMS_{40} < 17 \mu V$ și $LAS > 55$ ms.

Brembila-Perrot și colab. au studiat de asemenea efectul blocurilor de ramură asupra parametrilor înregistrărilor mediate și amplificate. În ceea ce privește RMS_{40} și LAS nu au găsit nici o diferență la pacienți cu bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă sau cu bloc de ramură dreaptă post intervenție chirurgicală pentru tetralogie Fallot, indiferent de prezența sau absența tahicardiei ventriculare. În schimb, în ceea ce privește durata complexului QRS mediat diferențele au fost semnificative. Astfel o durată a complexului QRS mai mare de 165 ms la pacienți cu bloc de ramură dreaptă, mai mare de 180 ms la pacienți cu bloc de ramură stângă și 150 ms la cei cu bloc de ramură dreaptă și tetralogie, identifică grupul cu risc de a declanșa tahicardie ventriculară.

Mulți pacienți cu risc de a dezvolta tahicardie ventriculară pot avea de asemenea tulburări de conducere intraventriculare nespecifice care se asociază cu alungirea duratei QRS. Datele privind înregistrarea amplificată și mediată la acești bolnavi sunt foarte vagi și neconcludente. Hipertrofia ventriculară stângă influențează și ea vectorul magnitudine putând fi asociată cu variate defecte de conducere intraventriculară nespecifice^(71,72). Este evident că în contextul tulburărilor de conducere nu mai sunt valabile criteriile standard ale parametrilor vectorului magnitudine. Se impune identificarea unei metode de analiză a semnalului indiferent de asocierea cu defecte de conducere.

Alte limite ale metodei de analiză în domeniul timp a vectorului magnitudine sunt :

- Potențialele tardive pot fi evidente numai într-o singură derivație, astfel încât informația privind prezența lor se poate pierde în vectorul magnitudine însuși.
- Definiția finalului vectorului magnitudine se bazează pe nivelul zgomotului din segmentul ST. Prin urmare dacă voltajul potențialelor tardive este mai mic decât media zgomotului plus trei deviații standard, acestea vor fi asimilate zgomotului și vor fi subestimate.

- Semnalul mediat al fiecărei derivații poate avea diferite valori ale raportului semnal/zgomot, astfel încât un raport prost într-o derivație impiedică calitatea vectorului magnitudine rezultat din compunerea acestor derivații.
- Nu există o dispunere ideală a electrozilor în diferite derivații ceea ce poate genera artefacte în aprecierea duratei complexului QRS.

Studii de morfologie a vectorului magnitudine în domeniul timp identifică trei tipuri morfologice. Tipul I apare la sfârșitul complexului QRS, de obicei cu durată mai mare de 110 ms. Se înregistrează la aproximativ 40% din pacienți. Tipul II apare înaintea finalului complexului QRS și se extinde în segmentul ST. Este întâlnit la 33% din pacienți. Tipul III începe după terminarea complexului QRS, sunt potențiale de amplitudine extrem de joasă (nu depășesc de obicei 2 μ V) care se extind mult în segmentul ST pentru 61 ± 27 ms. Evaluarea cantitativă poate destul de ușor scăpa tipul III de potențiale tardive, acestea fiind frecvent subestimate. Această împărțire morfologică nu are o semnificație clinică. Mai multe studii nu au evidențiat corelații semnificative între tipurile de potențiale tardive și caracteristicile clinice vizând localizarea infarctului sau frecvența aritmiilor ventriculare amenințătoare pentru viață. Este posibil ca proprietățile anatomice și geometria substratului aritmic să definească morfologia potențialelor tardive, dar acestea rămân indiferent de morfologie markeri ai prezenței substratului aritmic.

O altă modalitate de analiză prin care se diagnostichează prezența frecvențelor înalte este analiza în domeniul de frecvență prin transformarea rapidă Fourier⁽⁵⁷⁾. Prin acest procedeu semnalul este descompus matematic în frecvențe fundamentale sau armonice de exemplu 8, 16, 24 Hz, frecvența fundamentală fiind inversul duratei impulsului : 8 Hz pentru 125 ms. Această metodă arată amplitudinea versus frecvență, orice informație timp fiind pierdută. Transformarea rapidă Fourier poate genera erori dacă punctele de final ale semnalului introdus nu se află la același nivel de potențial. Pentru a se evita aceasta, semnalul inițial este multiplicat printr-o funcție de "fereastră" adică o curbă în formă de clopot care atenuază începutul și sfârșitul semnalului, scăzând însă rezoluția frecvențelor și generând artefacte.

Analiza în domeniul de frecvență a segmentului ST se bazează pe ipoteza că semnalele fracționate din zona ischemică sau infarctată au o altă frecvență decât componentele segmentului ST generat în zone normale.

Potențialele de mică amplitudine persistă 20-100 ms, sunt neregulate, ceea ce determină în analiza spectrală a energiei o bandă de frecvență.

Transformarea rapidă Fourier poate aduce o descriere completă a electrocardiografei și conține informații care ar putea să nu fie prezente pe înregistrările obținute folosind doar o anumită bandă, fixă, de filtrare. Analiza în domeniul de frecvență oferă un avantaj potențial pentru identificarea și caracterizarea unor semnale care să diferențieze pacienții cu și fără tahicardie ventriculară susținută.

Cele mai multe studii de acest fel au calculat transformata rapidă Fourier în porțiunea terminală a complexului QRS și segmentul ST, pe înregistrări mediate în derivațiile Frank X,Y,Z sau în derivațiile ortogonale necorectate. Rezultatele sunt exprimate sub forma unor indici ai contribuției relative a unor domenii de frecvență în interiorul întregului spectru. Analiza unor zone restrânse ale traseului electrocardiografic duce la reducerea rezoluției spectrale. Acest inconvenient este parțial rezolvat prin utilizarea unor ferestre de tip Blackman-Harris.

Analiza unor segmente multiple ale traseului electrocardiografic (mapping spectrotemporal)⁽²²⁾ ar putea permite separarea mai bună între semnalele electrice de interes și zgomot. În prezent se studiază valoarea unor modele autoregresive de estimare spectrală, precum și a unor metode de analiză a întregului ciclu cardiac, evitând utilizarea ferestrelor spectrale. Grupul de lucru consideră însă că nu există suficiente date care să permită o standardizare a acestei metode.

În utilizarea obișnuită se folosește mai des tehnica analizei în domeniul timp decât cea în domeniul de frecvență. O cauză ar fi aceea că înțelegerea și aplicarea transformării rapide Fourier, precum și înțelegerea analizei domeniului de frecvență sunt în general apanajul fizicienilor sau inginerilor și mai puțin a clinicienilor. Această deficiență în acceptare și înțelegere creează dificultăți atât la aplicarea metodei cât și la reproductibilitatea ei, fiecare laborator își definește propriile intervale care până în prezent nu au fost standardizate.

Analiza bătaie cu bătaie a potențialelor ventriculare tardive reprezintă o altă metodă care a încercat să determine anomaliile electrice de depolarizare^(7,134). Mediarea semnalelor electrice pornește de la premisa reproductibilității lor. Există însă anomalii electrofiziologice care variază de la bătaie la bătaie făcând extrem de dificilă, dacă nu imposibilă, determinarea lor prin mediere. Prin definiție aceste semnale sunt eliminate în timpul medierii, iar informația electrică se pierde. Există studii pilot care arată fezabilitatea detectării potențialelor ventriculare tardive bătaie cu bătaie. În acest caz însă, problemă majoră este reducerea zgomotului.

Zgomotul poate fi redus prin medierea spațială a datelor provenite de la un număr de electrozi situați foarte aproape în spațiu.

Această abordare deși logică și aparent eficientă este limitată de dimensiunile toracelui, dimensiunile electrozilor, precum și de dimensiunea peretelui toracic cu aceeași polaritate. Pentru ca această investigație să poată deveni utilă în evaluarea potențialelor tardive ventriculare sunt necesare metode pentru îmbunătățirea raportului semnal/zgomot. Din această cauză grupul de lucru consideră prematură utilizarea în practica clinică a acestei metode.

Determinările potențialelor tardive trebuie efectuate cu un aparat cu 12 canale, cu un filtru digital „trece sus” de 40 Hz. Modulul permite înregistrarea vectorului magnitudine prin sumarea deflexiunilor din cele 12 derivații. Înregistrările se efectuează prin metoda standard care realizează medierea unui număr de 200 complexe, permițând o rezoluție bună la un nivel al zgomotului sub $0,7\mu\text{V}$ (fig. 2.4). Eliminarea zgomotului de la interferența electrod piele se face printr-o prealabilă pregătire prin degresarea pielii și îndepărtarea prin bărbierire a părului din regiunea toracică. În funcție de tipul de electrozi utilizați, pentru o bună aderență se procedează la aplicarea unui gel conductor protector, sau la degresare cu soluție alcoolică, uscarea pielii și creșterea conductibilității prin frecare cu o hârtie poroasă specială. Nerespectarea acestor minime măsuri conduce la înregistrări artefactuale ce nu permit evaluarea corectă a prezenței potențialelor tardive (fig.2.5).

Înregistrările artefactuale de zgomot nu se pot interpreta, indiferent dacă zgomotul provine de la o singură derivație, de la mai multe sau chiar de la toate derivațiile. Modulul de determinare al vectorului magnitudine ne arată înregistrarea pentru fiecare derivație în parte care compune în final vectorul magnitudine în ansamblul său, dându-ne astfel posibilitatea corectării nivelului de zgomot. (fig. 2.6) (fig. 2.7)

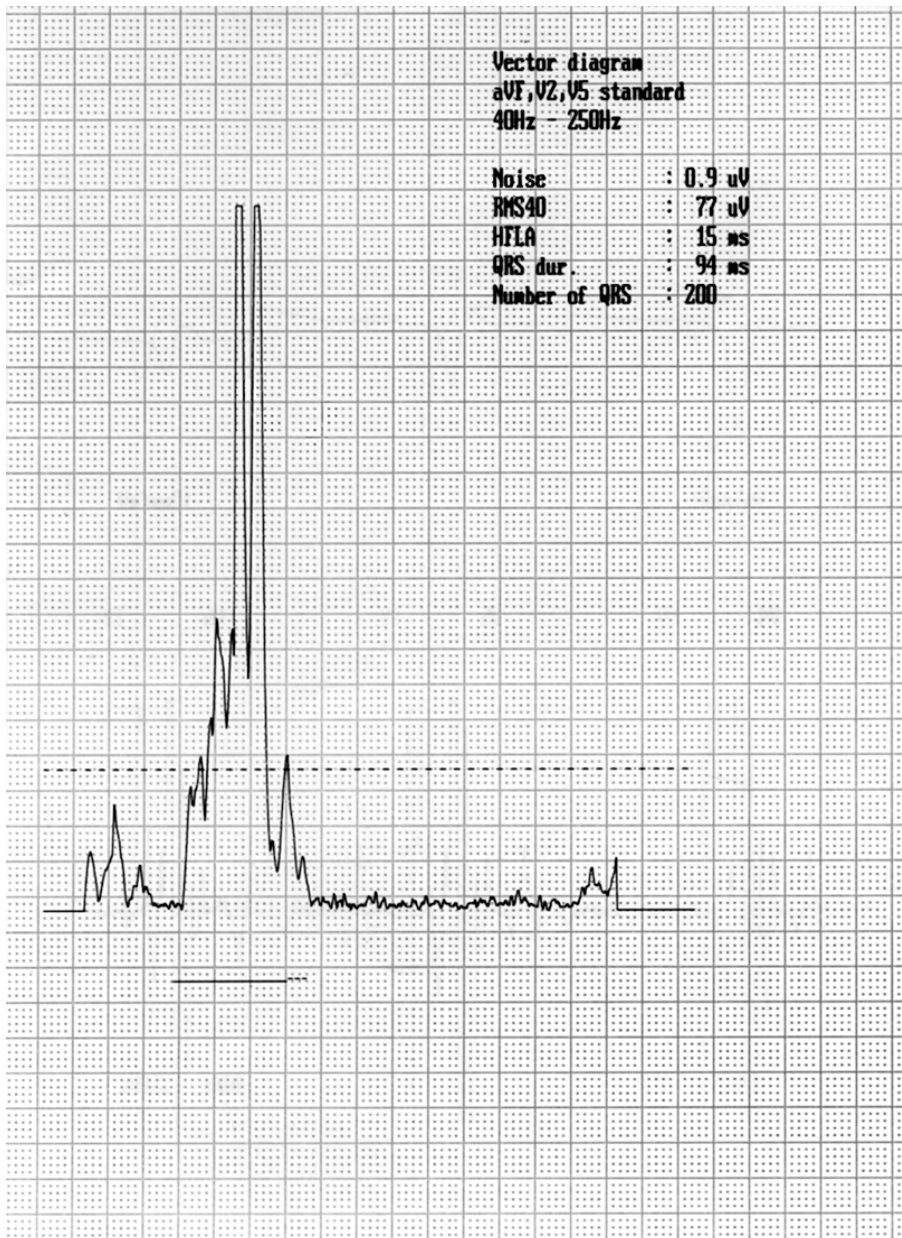


Fig. 2.4 Vectorul magnitudine cu parametrii normali, corect recoltat cu un nivel de zgomot sub cel admis

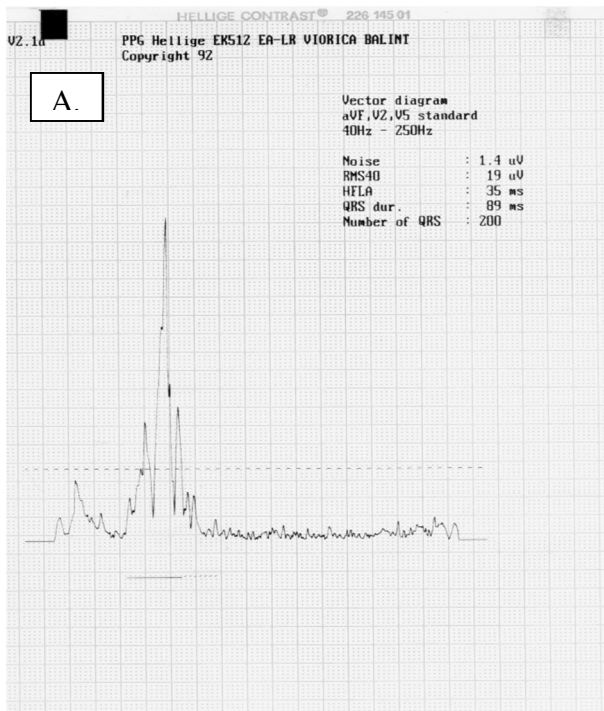
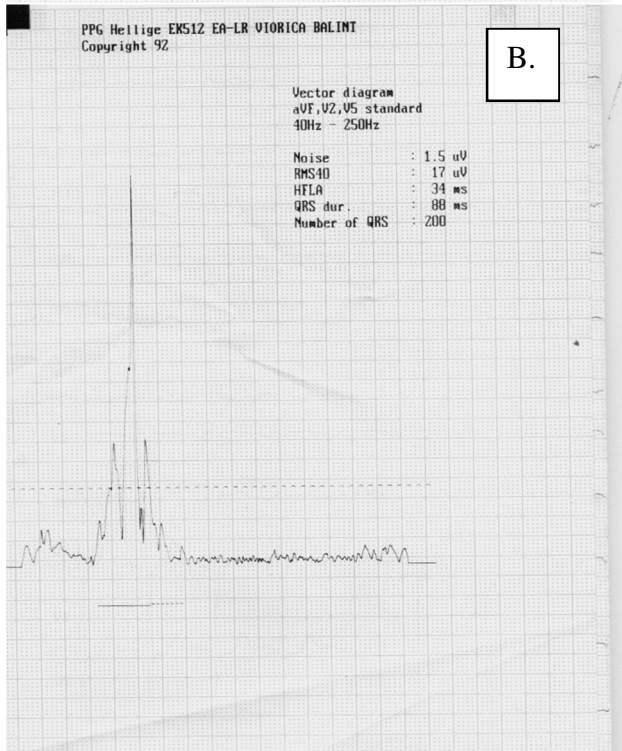
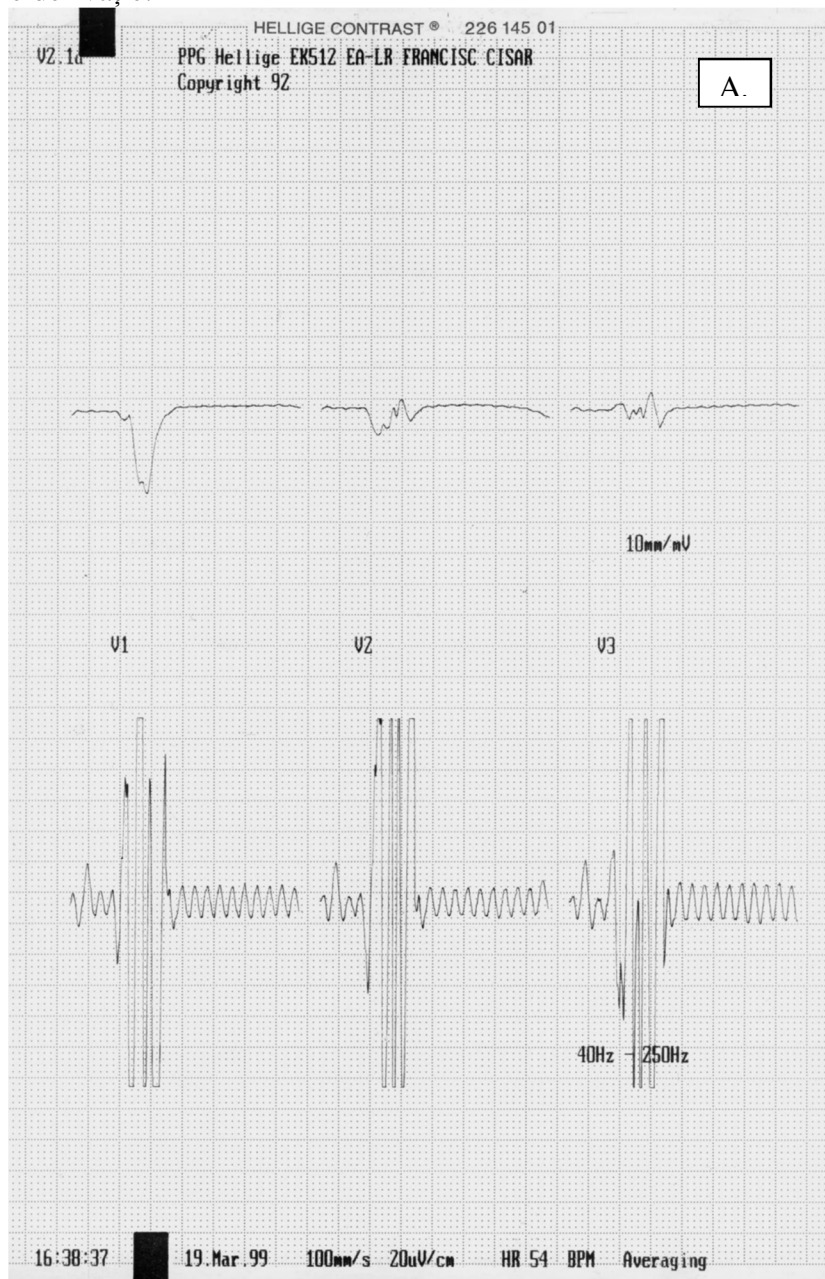


Fig. 2.5 . A. Vector magnitudine recoltat la un nivel de zgomot de $1,4\mu\text{V}$, cu $\text{RMS}_{40} 29\mu\text{V}$, HFLA 35ms , QRS 89ms . – parametri normali



B. Aceeași pacientă: vector magnitudine cu nivel de zgomot $1,5\mu\text{V}$, cu $\text{RMS}_{40} 17\mu\text{V}$, HFLA 39ms , QRS 88ms – 2 parametri patologici.

Nivelul zgomotului diferă foarte puțin, dar parametrul RMS_{40} diferă între valori normale și patologice, diferența între durata QRS nu a fost semnificativă. Determinarea corectă a vectorului magnitudine la această pacientă a relevat date normale. Reprezentările de mai jos ne arată zgomot în fiecare derivație.



V2.1d

PPG Hellige EK512 EA-LR FRANCISC CISAR
Copyright 92

B.

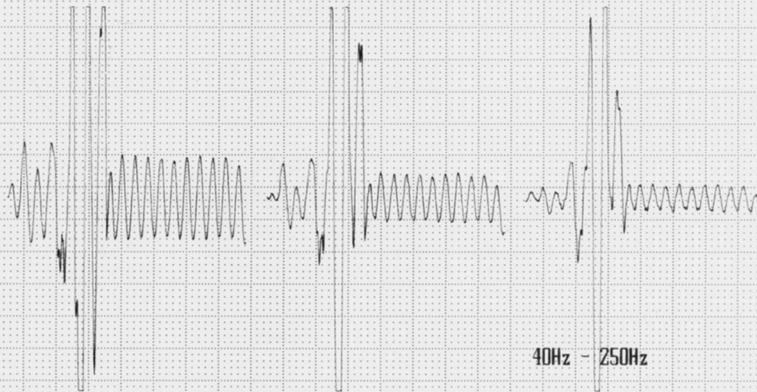


10mm/mV

V4

V5

V6



40Hz - 250Hz

16:38:40

19.Mar.99

100mm/s 20uV/cm

HR 54 BPM

Averaging

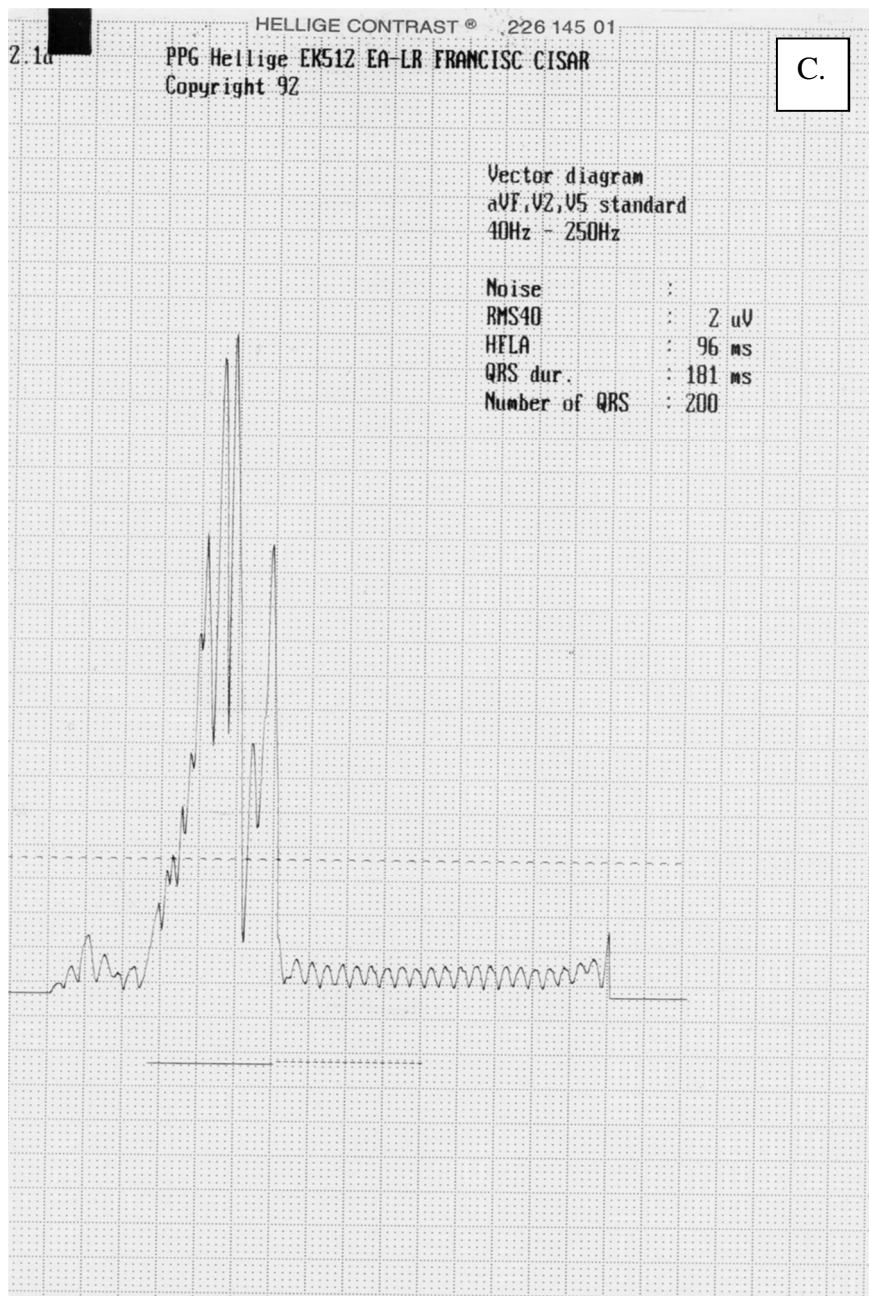


Fig. 2.6

A. Zgomot în derivațiile V_1, V_2, V_3 .

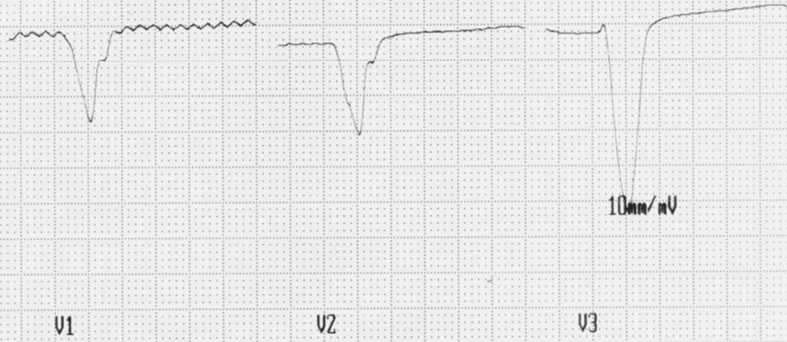
B. Zgomot în derivațiile V_4, V_5, V_6 .

C. Vectorul magnitudine rezultat prezintă pe toată durata înregistrării de final zgomot parazitant care nu permite interpretarea vreunui rezultat.

V2.10

HELLIGE CONTRAST © 228 145 01
PPG Hellige EK512 EA-LR ELISABETA COVACIU
Copyright 92

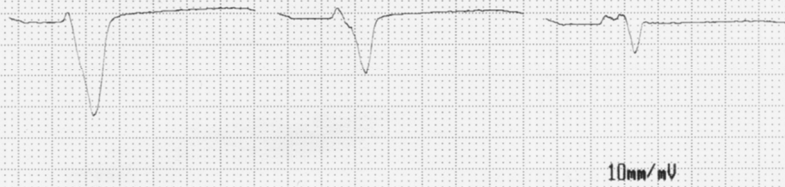
A.



V2.1

PPG Hellige EK512 EA-LR ELISABETA COVACIU
Copyright 92

B.



10mm/mV

V4

V5

V6



40Hz - 250Hz

16:35:27

23.Oct.98

100mm/s 20uV/cm

HR 72 BPM

Averaging

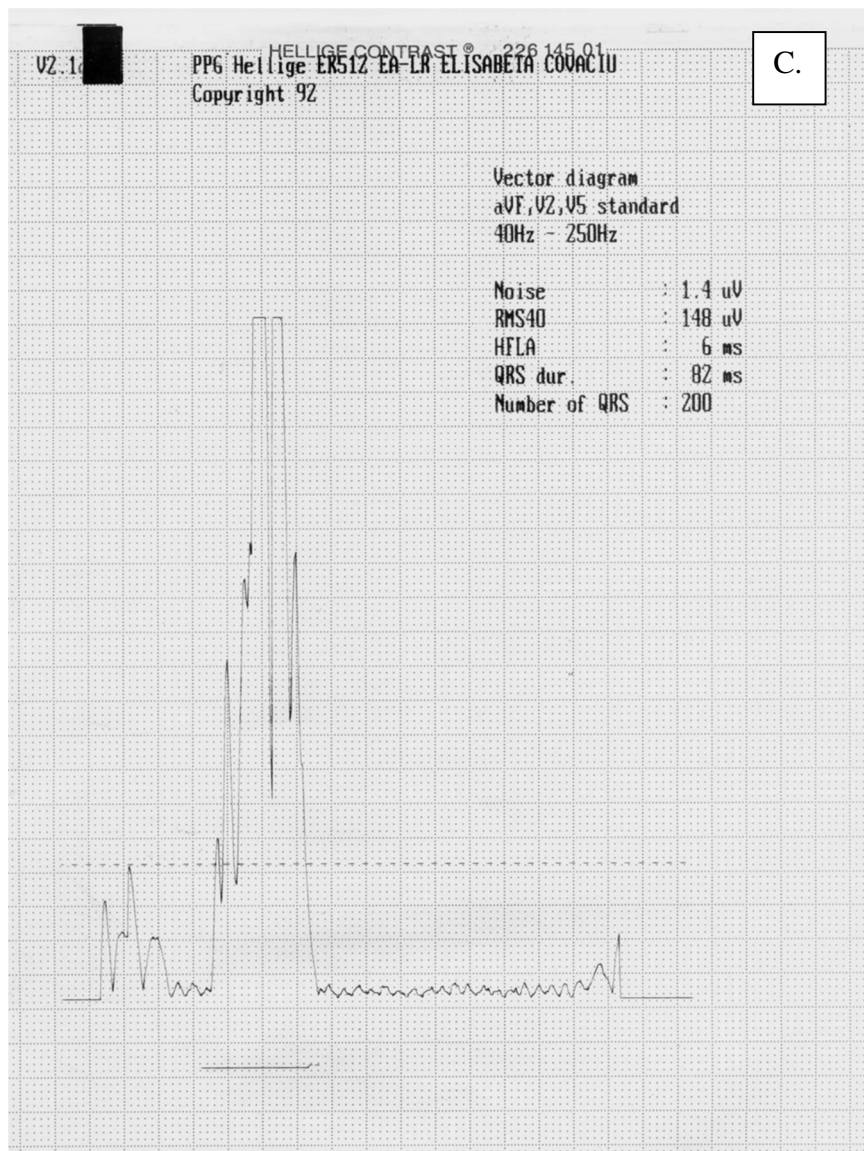
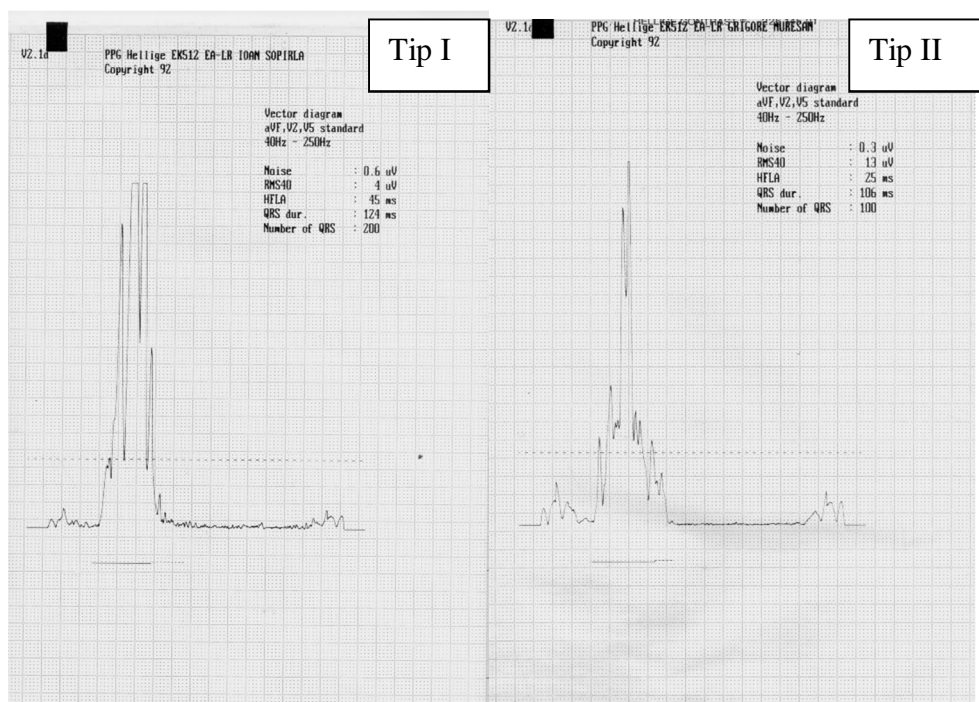


Fig. 2.7

- A. Zgomot în derivațiile V_1 , și mai puțin pregnant în V_2 , înregistrare neparazitată în V_3 .
- B. Înregistrare neparazitată în V_4 , V_5 , V_6 .
- C. Vector magnitudine cu zgomot parazitant, cu parametri alterați, neinterpretabil

Aspectul general al vectorului nu ar sugera defecte stridente de interpretare; dar zgomotul afișat și variațiile continue în amplitudine în segmentul ST sugerează încorec-titudinea înregistrării.

Am identificat și noi pe parcursul determinărilor cele trei tipuri morfologice ale vectorului magnitudine: tipul I care apare la sfârșitul complexului QRS, de obicei cu durată mai mare de 110 ms. Tipurile I și II au fost cel mai frecvent înregistrate în lotul nostru de pacienți (fig. 2.8).



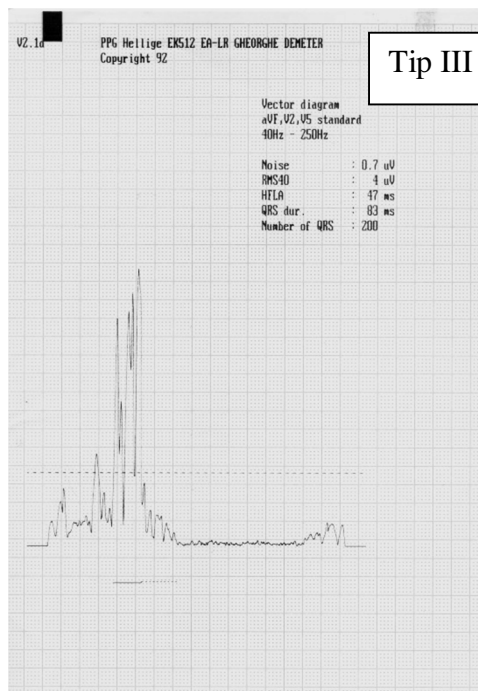


Fig. 2.8

Tipul I – potențiale ce apar la sfârșitul complexului QRS,

Tipul II – apar înaintea sfârșitului complexului QRS și se extind în segmentul ST

Tipul III – potențiale care apar după terminarea complexului QRS și se extind mult în segmentul ST.

Tipul II apare înaintea finalului complexului QRS și se extinde în segmentul ST. Tipul III începe după terminarea complexului QRS, sunt potențiale de amplitudine extrem de joasă (nu depășesc de obicei 2-4 μV) care se extind mult în segmentul ST pentru 40-80 ms. Evaluarea cantitativă poate destul de ușor scăpa tipul III de potențiale tardive, acestea fiind frecvent subestimate. Această împărțire morfologică nu are o semnificație clinică și nu am folosit o apreciere separată pentru un tip sau altul; de altfel nu există o corelație specială în funcție de tipul morfologic al vectorului magnitudine, compunerea semnalului electric înregistrează întârzierea în depolarizare care este patologică indiferent de morfologie.

ÎN LOC DE CONCLUZII

Potențialele tardive înregistrate prin electrocardiografia mediată reprezintă expresia activării întârziate miocardice, a neomogenității miocardului ischemic. Această neomogenitate electrică regională implică apariția unor zone în care viteza de conducere a impulsului este mai mică, perioada refractară mai mare, se instalează blocuri funcționale sau/și anatomice, toate acestea ca o consecință a ischemiei și necrozei miocardice. Alterarea de această manieră a proprietăților electrice regionale creează condiții pentru apariția aritmiilor prin reintrare. Înregistrarea potențialelor tardive reprezintă un marker neinvaziv al substratului aritmogen.

Prezența unui substrat aritmogen nu poate fi echivalată cu apariția aritmiei de reintrare. Un rol important îl joacă factorii autonomi, dezechilibrele electrolitice, ischemia însăși precum și faptul că un substrat aritmogen poate rămâne latent protejat printr-un bloc de intrare sau de ieșire.

Înregistrarea potențialelor tardive presupune o tehnică specială de amplificare, mediere și eliminare a zgomotului.

Potențialele tardive apar în primele zile de la debutul infarctului miocardic acut, cresc ca incidență în primele șapte zile, urmând ca apoi să existe o lentă tendință la normalizare, materializată în dispariția la un an a unui procent de până la 30% din potențialele tardive. Apariția unor potențiale tardive în perioada de recuperare semnifică extinderea zonei de necroză sau instalarea unui nou infarct.

Apariția potențialelor tardive este împiedicată de tratamentul trombolitic corect și cu succes aplicat, aspectul normal al vectorului magnitudine este un indice de tromboliză eficientă. Terapia invazivă de repermeabilizare reduce apariția potențialelor tardive ventriculare ca expresie a reducerii rapide a miocardului ischemiat, vulnerabil.

Aprecierea calitativă a vectorului magnitudine permite stratificarea riscului morții subite coronariene. Un vector magnitudine de mică amplitudine este semnificativ pentru un risc mare de deces.

Incidența mare a potențialelor tardive la bolnavi cu tahicardie ventriculară și, în schimb, incidența relativ mică a tahicardiei ventriculare la bolnavi cu potențiale tardive prezente, le conferă acestora valoare mare ca factori de predicție negativă.

Determinarea repetitivă postinfarct miocardic acut a prezenței potențialelor tardive și a modificărilor în timp suferite de vectorul magnitudine permite aprecierea evoluției postinfarct, apariția unei noi

necroze miocardice, selecționarea pacienților pentru o terapie antiaritmică mai agresivă sau pentru studii de electrofiziologie.

Se poate conchide că apariția potențialelor tardive este determinată de:

- localizarea infarctului miocardic acut
- evoluția ischemiei în perioada acută, respectiv pacienții cu angină reziduală, cu ischemie silențioasă sau cu extinderea infarctului au o incidență mai mare a potențialelor tardive. Apariția ulterioară a potențialelor tardive la o a doua determinare a coincide întotdeauna cu o nouă creștere enzimatică ca o expresie a extinderii sau a reinfarctizării.
- incidența potențialelor tardive tinde să crească paralel cu clasa Killip, apariția potențialelor tardive fiind dependentă de întinderea infarctului miocardic acut iar răsunetul hemodinamic fiind de asemenea direct proporțional cu mărimea infarctului miocardic acut.
- terapia de revascularizare –invazivă sau medicamentoasă - este aceea care influențează în faza acută incidența potențialelor tardive. Datele obținute în studii clinice indică reducerea incidenței potențialelor tardive la pacienții tratați cu antiischemice celulare.
- Apariția potențialelor tardive nu depinde de sex sau de vârsta pacienților.

Prin urmare factorii care influențează evoluția potențialelor tardive sunt: persistența ischemiei, statusul hemodinamic și tratamentul.

Factorii care influențează expresia potențialelor tardive sunt: factorii autonomi - variabilitatea RR, tratamentul betablocant, diselectrolitemie, ischemie silențioasă documentată Holter, prezenta aritmiei.

Bibliografie

1. Breithardt Gunter, MD, FESC, FACC, Michael E. Cain, MD, FACC, Nabil El-Sherif, MD, FACC, Nancy Flowers, MD, FACC, Vinzenz Hombach, MD, Michiel Janse, MD, FESC, Michael B. Simson, MD, FACC, Gerhard Steinbeck, MD, FESC. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography: A statement by a task force committee of the European Society of Cardiology, the American Heart Association, and the American College of Cardiology . J Am Coll Cardiol 1991;17:999-1006.
2. Michael E. Cain, MD, FACC, Chair, Jeffrey L. Anderson, MD, FACC, Morton F. Arnsdorf, MD, FACC, Jay W. Mason, MD, FACC, Melvin M. Scheinman, MD, FACC, Albert L. Waldo, MD, FACC - ACC Consensus Document on Signal-Averaged Electrocardiography - JACC Vol. 27, No. 1, January 1996:238-49
3. Freedman A. Roger , MD, FACC, Jonathan S. Steinberg, MD, FACC. Selective prolongation of QRS late potentials by sodium channel blocking anti- arrhythmic drugs: relation to slowing of ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol 1991;17:1017-25.
4. de Bakker Jacques M.T., PhD, Michiel Janse, MD, Norbert M. van Hemel, MD, Richard N.W. Hauer, MD, Jo J.A.M. Defauw, MD, Freddy E.E. Vermeulen, MD, Patricia F.A. Bakker de Wekker, MD. Macroreentry in the infarcted human heart: The mechanism of ventricular tachycardias with a "focal" activation pattern J Am Coll Cardiol 1991;18:1005-14.
5. Simson B. Michael, MD. Signal-averaged electrocardiography: Technique and clinical applications. Current topics in cardiology. Cardiac electrophysiology and arrhythmias 1991 Elsevier Science Publishing Co.,246-59.
6. Steinberg J. S., P. Lander: Importance of noise reduction for signal average electrocardiography, Signal-averaged electrocardiography: Concepts, methods and applications. 1993 Kluwer Academic Publishers.
7. Yang W., L.G. Horan, Nancy C. Flowers: Beat to beat recording of high resolution ecg: technical considerations, Signal-averaged electrocardiography: Concepts, methods and applications. 1993 Kluwer Academic Publishers.
8. Gomes J. Anthony, MD, FACC, Stephen L. Winters, MD. The prognostic significance of the signal-averaged electrocardiogram in the infarct survivor. Current topics in cardiology. Acute myocardial infarction. 1991 Elsevier Science Publishing Co., 423-37.

9. Breithardt Gunter and Martin Boggrefe. Ventricular late potentials: mechanisms, methodology, prevalence and potential clinical significance. *Current topics in cardiology*:553-77.
10. Gomes J. Anthony Signal-averaged electrocardiography: Concepts, methods and applications. 1993 Kluwer Academic Publishers.
11. Nabil El-Sherif, Gioia Turitto High resolution electrocardiography. 1992 Futura Publishing Company
12. Spooner P. M., Michael R.Rosen, Foundations of Cardiac Arrhythmias- Basic Concepts and Clinical Approaches. Marcel Dekker, Inc 2001
13. Berbari Edward J., Jonathan S. Steinberg. A Practical Guide to the Use of the High Resolution Electrocardiogram.. Futura Publishing Company 2000.
14. Gomes A.J. The signal averaged ECG: a historical perspective. 1993 Kluwer Academic Publishers. 1993 Kluwer Academic Publishers 3-9
15. Rubart M., Zipes D.: Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiological considerations Braunwald, Zipes, Libby – Heart disease, W.B.Saunders Company 2001
16. Rahul Mehra: Pathophysiology of late potentials.1993 Kluwer Academic Publishers, 11-26
17. Nabil El-Sherif: Electrophysiological mechanism of reentrant ventricular tachyarrhythmias. Signal-averaged electrocardiography: Concepts, methods and applications. 1993 Kluwer Academic Publishers, 29-44.
18. Gomes J.A.: The vector magnitude, time domain analysis and standards for late potentials. Signal-averaged electrocardiography: Concepts, methods and applications. 1993 Kluwer Academic Publishers. 69-78
19. Olgin E.J., Zipes D.P.: Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. Braunwald, Zipes, Libby – Heart disease, W.B.Saunders Company 2001
20. Berbari E.J., Lander P.: The methods of recording and analysis of the signal averaged ECG. 1993 Kluwer Academic Publishers, 49-67
21. Machac J., J.A.Gomes: Frequency domain analysis, Signal-averaged electrocardiography: Concepts, methods and applications. 1993 Kluwer Academic Publishers.
22. Haberl R., G. Gilge, P. Steinbigler, G Steinberck: Spectrotemporal mapping of the surface ECG for detection of ventricular late potentials, Signal-averaged electrocardiography: Concepts, methods and applications. 1993 Kluwer Academic Publishers.

23. ** The Sicilian Gambit. A new approach to the clasification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanism. *Circulation* 84; 1831, 1991
24. Cain M.E., Anderson J.L., Ansdorf M.F., et al. American College of Cardiology expert consensus document: Signal Averaged ECG, *JACC* 27:238-249, 1996.
25. Technical Information Report of the Signal Averaged ECG Subcommittee of the American Association for the Advancement of Medical Instrumentation. TIR, 1998.
26. Steinbigler P, Haberl R, Jilge G, Knez A, Dorwarth U, Muller D, Hoffmann E, Steinbeck G. - Analysis of functional changes in ventricular late potentials for risk assessment of ventricular tachycardias after myocardial infarct. - *Z Kardiol.* 1998 Jun;87(6):459-70.
27. Zimmermann M, Adamec R, Simonin P, Richez J. Prognostic significance of ventricular late potentials in coronary artery disease.- *Am Heart J.* 1985 Apr;109(4):725-32.
28. Steinbigler P, Haberl R, Steinbeck G. - Ischemia-induced changes of the signal-averaged electrocardiogram: experimental investigation during percutaneous transluminal coronary angioplasty balloon-occluded coronary artery. - *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999 Oct;10 (10):1316-22
29. Steinbigler P, Haberl R, Hoffmann E, Steinbeck G. - Variable late potentials in long-term ECG of the post-infarct patient at risk for ventricular fibrillation - *Z Kardiol.* 2000 Apr;89(4):274-83.
30. Steinbigler P, Haberl R, Jilge G, Steinbeck G. -Circadian variability of late potential analysis in Holter electrocardiograms. -*Pacing Clin Electrophysiol.* 1999 Oct;22(10):1448-56.
31. Steinbigler P, Haberl R, Jeleazcov C, Knez A, Dorwarth U, Muller D, Hoffmann E, Steinbeck G. -Functional changes of ventricular late potentials by provocation with increase of heart rate. Evaluation during atrial pacing. -*Europace.* 1999 Apr;1(2):103-12
32. Turitto G, Fontaine JM, Ursell S, Caref EB, Bekheit S, el-Sherif N. - Risk stratification and management of patients with organic heart disease and nonsustained ventricular tachycardia: role of programmed stimulation, left ventricular ejection fraction, and the signal-averaged electrocardiogram. -*Am J Med.* 1990 Jan;88(1N):35N-41N.
33. Gang E, Peter T, Ma H. -Prevalence of late potentials in acute myocardial infarction and its relation to ventricular arrhythmias in early period of acute myocardial infarction (AMI) -*Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 1990 Dec;18(6):331-2, 381.

34. Misier AR, Opthof T, van Hemel NM, Vermeulen JT, de Bakker JM, Defauw JJ, van Capelle FJ, Janse MJ. -Dispersion of 'refractoriness' in noninfarcted myocardium of patients with ventricular tachycardia or ventricular fibrillation after myocardial infarction. - *Circulation*. 1995 May 15;91(10):2566-72.
35. Freedman RA, Gillis AM, Keren A, Soderholm-Difatte V, Mason JW. -Signal-averaged electrocardiographic late potentials in patients with ventricular fibrillation or ventricular tachycardia: correlation with clinical arrhythmia and electrophysiologic study. - *Am J Cardiol*. 1985 May 1;55(11):1350-3.
36. Walczak F, Kepski R, Hoffman M. -Early and late potentials in postinfarction patients. *Clin Cardiol*. 1992 Dec;15(12):898-902.
37. Godde P, Agrawal R, Muller HP, Czerski K, Endt P, Steinhoff U, Oeff M, Schultheiss HP, Behrens S. -Magnetocardiographic mapping of QRS fragmentation in patients with a history of malignant tachyarrhythmias. -*Clin Cardiol*. 2001 Oct;24(10):682-8.
38. Buckingham TA, Ghosh S, Homan SM, Thessen CC, Redd RM, Stevens LL, Chaitman BR, Kennedy HL. -Independent value of signal-averaged electrocardiography and left ventricular function in identifying patients with sustained ventricular tachycardia with coronary artery disease. -*Am J Cardiol*. 1987 Mar 1;59(6):568-72.
39. P Palatini, G Maraglino, V Accurso, M Sturaro, G Toniolo, P Dovigo, and S Baccillieri - Impaired left ventricular filling in hypertensive left ventricular hypertrophy as a marker of the presence of an arrhythmogenic substrate -*Heart*, Mar 1995; 73: 258 - 262.
40. Chew EW, P Morton, JG Murtagh, ME Scott, and DB O'Keefe - Intravenous streptokinase for acute myocardial infarction reduces the occurrence of ventricular late potentials -*Heart*, Jul 1990; 64: 5 - 8.
41. Brili S, C Aggeli, K Gatzoulis, A Tzonou, C Hatzos, C Pitsavos, C Stefanadis, and P Toutouzas -Echocardiographic and signal averaged ECG indices associated with non-sustained ventricular tachycardia after repair of tetralogy of Fallot -*Heart*, Jan 2001; 85: 57 - 60.
42. Yang TF and PW Macfarlane -New sex dependent normal limits of the signal averaged electrocardiogram -*Heart*, Aug 1994; 72: 197 - 200.
43. Yamada T, M Fukunami, T Shimonagata, K Kumagai, J Kim, S Sanada, H Ogita, M Hori, and N Hoki -Prediction of the effectiveness of long term beta blocker treatment for dilated cardiomyopathy by signal averaged electrocardiography -*Heart*, March 1, 1998; 79(3): 256 - 261.
44. Nakagawa M, T Iwao, S Ishida, H Yonemochi, T Fujino, T Saikawa, and M Ito -Circadian rhythm of the signal averaged electrocardiogram and

its relation to heart rate variability in healthy subjects -Heart, May 1998; 79: 493 - 496.

45. DeBakker JMT, VanCapelle FJL, Janse MJ, et al. Reentry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease: electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988;77:589-606.

46. Pogwizd SM, Hoyt RH, Saffitz JE, Corr PB, Cox JL, Cain ME. Reentrant and focal mechanisms underlying ventricular tachycardia in the human heart. *Circulation* 1992;86:1872-87.

47. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation* 1985;72:596-611.

48. Schwarzmaier J, Karbenn U, Borggrefe M, Ostermeyer J, Breithardt G. Relation between ventricular late endocardial activity during intraoperative endocardial mapping and lowamplitude signals within the terminal QRS complex of the signalaveraged surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1990;66:308-14.

49. Simson MB, Euler D, Michelson EL, Falcone RA, Spear JF, Moore, EN. Detection of delayed ventricular activation on the body surface in dogs. *Am J Physiol* 1981;241:H36-39.

50. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 1981; 64:235-41.

51. Pierce DL, Easley AR, Windle JR, Engel TR. Fastfourier transformation of the entire low amplitude late QRS potential to predict ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1731-

52. Breithardt G, Cain ME, ElSherif N, et al. Standards for analysis of ventricular late potentials using high resolution electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:999-1006.

53. Lindsay BD, Ambos HD, Schechtman KB, Arthur RM, Cain ME. Noninvasive detection of patients with ischemic and nonischemic heart disease prone to ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1656-64.

54. Haberl R, Jilge G, Pulter R, Steinbeck G. Spectral mapping of the electrocardiogram with Fourier transform for identification of patients with sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989;10:316-22.

55. Lander P, Albert DE, Berbari EJ. Spectrotemporal analysis of ventricular late potentials. *J Electrocardiogr* 1990;23:95-108.

56. Kelen GJ, Henkin R, Starr A, Caref EF, Bloomfield D, ElSherif N. Spectral turbulence analysis of the signalaveraged electrocardiogram and its predictive accuracy for inducible sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991;67:965-75.
57. Buckingham TA, Thessen CM, Hertweck D, Janosik KL, Kennedy HL. Signalaveraged electrocardiography in the time and frequency domains. *Am J Cardiol* 1989;63:820-5.
58. Malik M, Kulakowski P, Poloniecki J, et al. Frequency versus time domain analysis of signalaveraged electrocardiograms. I. Reproducibility of the results. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:127-34.
59. Kulakowski P, Malik M, Poloniecki J, et al. Frequency versus time domain analysis of signalaveraged electrocardiograms. II. Identification of patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:135-43.
60. Freedman RA, Gillis AM, Keren A, SoderholmDifatte V, Mason JW. Signalaveraged electrocardiographic late potentials in patients with ventricular fibrillation or ventricular tachycardia: correlation with clinical arrhythmia and electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 1985;55:1350-3.
61. Rodriguez LM, Krijne R, van den Dool A, Brugada P, Smeets J, Wellens HJ. Time course and prognostic significance of serial signalaveraged electrocardiograms after a first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:1199-1202.
62. Steinberg JS, Regan A, Sciacca RR, Bigger JT Jr, Fleiss JL. Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signalaveraged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1992;69:1321.
63. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signalaveraged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-97.
64. Pedretti R, Etro MD, Laporta A, Braga SS, Caru B. Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use of noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1131-41.
65. McClements BM, Adgey AJ. Value of signalaveraged electrocardiography, radionuclide ventriculography, Holter monitoring and clinical variables for prediction of arrhythmic events in survivors of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:1419-27.

66. Zimmermann M, Adamec R, Ciaroni S. Reduction in the frequency of ventricular late potentials after acute myocardial infarction by early thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991;67:697-703.
67. Pedretti R, Laporta A, Etro MD, et al. Influence of thrombolysis on signalaveraged electrocardiogram and late arrhythmic events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:866-72.
68. Mancini D, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signalaveraged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:108-392.
69. Denereaz D, Zimmermann M, Adamec R. Significance of ventricular late potentials in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 7:895-901.
70. Keeling PJ, Kulakowski P, Yi G, Slade AK, Bent SE, McKenna WJ. Usefulness of signalaveraged electrocardiogram in idiopathic dilated cardiomyopathy for identifying patients with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993;72:78-84.
71. Pringle SD, Dunn FG, MacFarlane PW, McKillop JH, Lorimer AR, Cobbe SM. Significance of ventricular arrhythmias in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992;69:913-7.
72. Vester EG, Kuhls S, Ochiulet Vester J, Vogt M, Strauer BE. Electrophysiological and therapeutic implications of cardiac arrhythmias in hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl D:70-81.
73. Kinoshita O, Kamakura S, Ohe T, et al. Spectral analysis of signalaveraged electrocardiograms in patients with idiopathic ventricular tachycardia of left ventricular origin. *Circulation* 1992;85:2054-9.
74. Hopson JR, Kienzle MG, Aschoff AM, Shirkey DR. Noninvasive prediction of efficacy of type IA antiarrhythmic drugs by the signalaveraged electrocardiogram in patients with coronary artery disease and sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;72:288-93.
75. Kulakowski P, Bashir Y, Heald S, et al. Effects of procainamide on the signalaveraged electrocardiogram in relation to the results of programmed ventricular stimulation in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993;71:1428-39.
76. Freedman RA, Steinberg JS, for the Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring Trial (ESVEM) Investigators. Selective prolongation of QRS late potentials by sodium channel blocking antiarrhythmic drugs: relation to slowing of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1017-25.

77. Greenspon AJ, Kidwell GA, DeCaro M, Hessen S. The effects of type I antiarrhythmic drugs on the signalaveraged electrocardiogram in patients with malignant ventricular arrhythmias. *PACE* 1992;15:1445-53.
78. Takanaka C, Nonokawa M, Machii T, et al. Mexiletine and propafenone: a comparative study of monotherapy, low, and full dose combination therapy. *PACE* 1992;15:130-3.
79. Lombardi F, Finocchiaro ML, Dalla Vecchia L, et al. Effects of mexiletine, propafenone and flecainide on signalaveraged electrocardiogram. *Eur Heart J* 1992;13:517-25.
80. Kulakowski P, Bashir Y, Heald S, et al. Prediction of antiarrhythmic efficacy of class I and III agents in patients with ventricular tachycardia by signalaveraged ECG analysis. *PACE* 1992;15:2116-21.
81. Kulakowski P, Gibson S, Ward J, Camm AJ. Flecainiderelated alterations in the signalaveraged electrocardiogram: similarity between patients with or without ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 1992;13:808-13.
82. Freedman RA, Karagounis LA, Steinberg JS. Effects of sotalol on the signalaveraged electrocardiogram in patients with sustained ventricular tachycardia: relation to suppression of inducibility and changes in tachycardia cycle length. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:121-39.
83. Fetsch T, Reinhardt L, Shenasa M, et al. Is the efficacy of sotalol treatment predictable by the analysis of spectral turbulences from the signalaveraged ECG [abstract]. *Circulation* 1993;88 Suppl I:I 413.
84. Rubin DA, Sorbera C, Cook J, McAllister A, Burke RM, Weiss MB. Reversible late potentials due to ischemia. *PACE* 1992;15:2250-4.
85. Turitto G, Caref EB, Zanchi E, Menghini F, Kelen G, ElSherif N. Spontaneous myocardial ischemia and the signalaveraged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1991;67:676-80.
86. Turitto G, Zanchi E, Risa AL, et al. Lack of correlation between transient myocardial ischemia and late potentials on the signal averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1990;65:290-6.
87. Caref EB, Goldberg N, Mendelson L, et al. Effects of exercise on the signalaveraged electrocardiogram in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;60:54-8.
88. Lenihan DJ, Coyne E, Feldman B, Black R, Collins G. Frequency of late potentials on signalaveraged electrocardiograms during thallium stress testing in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;70:432-5.
89. Chew EW, Morton P, Murtagh JG, Scott ME, O'Keeffe DB. Intravenous streptokinase for acute myocardial infarction reduces the occurrence of ventricular late potentials. *Br Heart J* 1990;64:5-8.

90. Turitto G, Risa AL, Zanchi E, Prati PL. The signalaveraged electrocardiogram and ventricular arrhythmias after thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1270-6.
91. Tranchesi B Jr, Verstraete M, Van de Werf F, et al. Usefulness of highfrequency analysis of signalaveraged surface electrocardiograms in acute myocardial infarction before and after coronary thrombolysis for assessing coronary reperfusion. *Am J Cardiol* 1990;66:1196-8.
92. Aquirre FV, Kern MJ, Hsia J, et al. Importance of myocardial infarct artery patency on the prevalence of ventricular arrhythmias and late potentials after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 68:1410-6.
93. Santarelli P, Lanza GA, Biscione F, et al. Effects of thrombolysis and atenolol or metoprolol on the signalaveraged electrocardiogram after acute myocardial infarction. Late Potentials Italian Study (LAPIS). *Am J Cardiol* 1993;72:525-31.
94. Hermosillo AG, Dorado M, Casanova JM, et al. Influence of infarctrelated artery patency on the indexes of parasympathetic activity and prevalence of late potentials in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:695-706.
95. de Chillou C, Sadoul N, Briancon S, Aliot E. Factors determining the occurrence of late potentials on the signalaveraged electrocardiogram after a first myocardial infarction: a multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1638-42.
96. Kavesh NG, Cain ME, Ambos HD, Arthur RM. Enhanced detection of distinguishing features in signalaveraged electrocardiograms from patients with ventricular tachycardia by combined spatial and spectral analyses of entire cardiac cycle. *Circulation* 1994;90:254-63.
97. Savard P, Rouleau JL, Davies RF, Dupuis R, Gardner M, Lauzon C, Poitras N, Stewart DJ, Sussex B, Talajic M, Warnica WJ. Prediction of arrhythmic events after myocardial infarction using signal-averaged ECG criteria specific for gender, age and myocardial infarction type. *Circulation*. 1994;90(suppl I):I-389. Abstract.
98. Frielingsdorf J, Gerber AE, Laske A, Bertel O. - Influence of coronary artery bypass grafting on ventricular late potentials as a predictive factor for ventricular arrhythmias during short- and long-term follow-up. *Eur Heart J*. 1995 May;16(5):660-6.
99. Koji Tamura, Hisako Tsuji, Takashi Nishiue, Satoshi Tokunaga, Ibuki Yajima, Tokio Higashi, Toshiji Iwasaka - Determinants of Ventricular Arrhythmias in Hemodialysis Patients. Evaluation of the Effect of

- Arrhythmogenic Substrate and Autonomic Imbalance - American Journal of Nephrology 1998;18:280-284
100. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065
101. Mehta, D., Curwin, J., Gomes, J. A., Fuster, V. (1997). Sudden Death in Coronary Artery Disease : Acute Ischemia Versus Myocardial Substrate. *Circulation* 1996: 3215-3223
102. Dambrink, J.-H. E., SippensGroenewegen, A., van Gilst, W. H., Peels, K. H., Grimbergen, C. A., Kingma, J. H. (1995). Association of Left Ventricular Remodeling and Nonuniform Electrical Recovery Expressed by Nondipolar QRST Integral Map Patterns in Survivors of a First Anterior Myocardial Infarction. *Circulation* 1992: 300-310
103. Bauters, C., Delomez, M., Van Belle, E., McFadden, E., Lablanche, J.-M., Bertrand, M. E. (1999). Angiographically Documented Late Reocclusion After Successful Coronary Angioplasty of an Infarct-Related Lesion Is a Powerful Predictor of Long-Term Mortality. *Circulation* 1999: 2243-2250
104. Paul Lander, Pedro Gomis, Rajiva Goyal, Edward J. Berbari, Pere Caminal, Ralph Lazzara, and Jonathan S. Steinberg - Analysis of Abnormal Intra-QRS Potentials : Improved Predictive Value for Arrhythmic Events With the Signal-Averaged Electrocardiogram - *Circulation*, Mar 1997; 95: 1386 - 1393.
105. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Tokunaga S, Iwasaka T. Association of preceding angina with in-hospital life-threatening ventricular tachyarrhythmias and late potentials in patients with a first acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1997;133:297-301.
106. Freedman RA, MS Fuller, GM Greenberg, PR Ershler, RL Lux, TB McLaughlin, R Menlove, LS Green, D Moddrelle, and R Krall - Detection and localization of prolonged epicardial electrograms with 64- lead body surface signal-averaged electrocardiography -*Circulation*, Aug 1991; 84: 871 - 883.
107. Shunichi Ogawa, Ryuji Fukazawa, Takashi Ohkubo, Jiakun Zhang, Nobuyuki Takechi, Yukio Kuramochi, Yoshiaki Hino, Osamu Jimbo, Yasuhiro Katsube, Mitsuhiro Kamisago, Yukiko Genma, and Masao Yamamoto - Silent Myocardial Ischemia in Kawasaki Disease : Evaluation of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty by Dobutamine Stress Testing - *Circulation*, Nov 1997; 96: 3384 - 3389.

108. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology - Heart Rate Variability : Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*, Mar 1996; 93: 1043 - 1065.
109. Davendra Mehta, Jay Curwin, J. Anthony Gomes, and Valentin Fuster - Sudden Death in Coronary Artery Disease : Acute Ischemia Versus Myocardial Substrate - *Circulation*, Nov 1997; 96: 3215 - 3223.
110. Osamu Kinoshita, Guy Fontaine, Fernando Rosas, Jorge Elias, Toru Iwa, Joelci Tonet, Gilles Lascault, and Robert Frank - Time- and Frequency-Domain Analyses of the Signal-Averaged ECG in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia - *Circulation*, Feb 1995; 91: 715 – 721
111. Pierre Savard, Jean-Lucien Rouleau, John Ferguson, Nicole Poitras, Patrick Morel, Richard F. Davies, Duncan J. Stewart, Mario Talajic, Martin Gardner, Robert Dupuis, Claude Lauzon, Bruce Sussex, Louise Potvin, and Wayne Warnica - Risk Stratification After Myocardial Infarction Using Signal-Averaged Electrocardiographic Criteria Adjusted for Sex, Age, and Myocardial Infarction Location - *Circulation*, Jul 1997; 96: 202 - 213.
112. AG Zaman, JL Morris, JH Smyllie, and JC Cowan - Late potentials and ventricular enlargement after myocardial infarction. A new role for high-resolution electrocardiography? - *Circulation*, Sep 1993; 88: 905 - 914.
113. Goldberg J.J.,MD; Sridevi Challapalli, MD; Waligora M.,MD; Kadish A.H.,MD; Johnson D.A., BS; Shmuel Inbar,MD. – Uncertainty principle of signal-averaged electrocardiography. - *Circulation* 2000;101:2909-2915.
114. Yi G, Hnatkova K, Mahon NG, Keeling PJ, Reardon M, Camm AJ, Malik M – Predictive value of wavelet decomposition of the signal-averaged electrocardiogram in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21: 1015-1022.
115. Miller J.M., Zipes D.P.: Management of patients with cardiac arrhythmias Braunwald, Zipes, Libby – Heart disease, W.B.Saunders Company 2001
116. J. Anthony Gomes, Michael E. Cain, Alfred E. Buxton, Mark E. Josephson, Kerry L. Lee, and Gail E. Hafley - Prediction of Long-Term Outcomes by Signal-Averaged Electrocardiography in Patients With Unsustained Ventricular Tachycardia, Coronary Artery Disease, and Left Ventricular Dysfunction - *Circulation*, Jul 2001; 104: 436 - 441.
117. Kloner A.R.,MD,PhD; Jennings R.B.,MD- Consequences of brief ischemia: Stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part 1. *Circulation*, dec.2001; 104:2981-2989

118. Kloner A.R.,MD,PhD; Jennings R.B.,MD- Consequences of brief ischemia: Stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part 2. *Circulation*, dec.2001; 104:3158-3167.
119. Sutton M.G.St John, MBBS,FRCP; Sharp N., MD, FRACP – Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2981-2988.
120. Jordaens L, Tavernier R – Determinants of sudden death after discharge from hospital for myocardial infarction in the thrombolytic era. *Eur Heart J* 2001; 22: 1214-1225.
121. L Bode-Schnurbus, D Böcker, M Block, R Gradaus, A Heinecke, G Breithardt, and M Borggrefe -QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure -*Heart*, Oct 2003; 89: 1157 - 1162.
122. Harun Evrengul, Meral Kayikcioglu, Levent Can, Serdar Payzin, Hakan Kultursay - Effect of pre-infarction angina on ventricular late potentials in patients with acute myocardial infarction and successful thrombolysis -*Acta Cardiol* 2003; 58(4): 295-30.
123. M Yasuda, Y Nakazato, H Yamashita, G Sekita, Y Kawano, Y Minoda, K Nakazato, T Tokano, M Sumiyoshi, Y Nakata - ST segment elevation in the right precordial leads following administration of class Ic antiarrhythmic drugs. *Heart* 2001;85:e3
124. S H Poulsen, S E Jensen, J E Møller, K Egstrup - Prognostic value of left ventricular diastolic function and association with heart rate variability after a first acute myocardial infarction. *Heart* 2001;86:376-380
125. M Meyborg, R Mura, C Tiefenbacher, R Becker, J Michaelsen and F Niroomand - Comparative follow up of patients with implanted cardioverter-defibrillators after induction of sustained monomorphic ventricular tachycardias or ventricular fibrillation by programmed stimulation. *Heart* 2003;89:629-632.
126. Feifan Ouyang, MD; Matthias Antz, MD; Florian T. Deger, MD; Dietmar Bänsch, MD; Anselm Schaumann, MD; Sabine Ernst, MD; Karl-Heinz Kuck, MD An Underrecognized Subepicardial Reentrant Ventricular Tachycardia Attributable to Left Ventricular Aneurysm in Patients With Normal Coronary Arteriograms *Circulation*. 2003;107:2702.)
127. Vivek Y. Reddy, David Wroblewski, Christopher Houghtaling, Mark E. Josephson, and Jeremy N. Ruskin - Combined Epicardial and Endocardial Electroanatomic Mapping in a Porcine Model of Healed Myocardial Infarction - *Circulation*, Jul 2003; 107: 3236 - 3242.
128. Huikuri H.V., Tapanien J.M., Lindgren K., Raatikainen P., Makikallio T.H., Juhani Airaksinen KE, Myerburg RJ – Prediction of

sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:652-658.

129. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schoming A, Schmidt G – Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108:1221-1226.

130. Feifan Ouyang, Matthias Antz, Florian T. Deger, Dietmar Bänsch, Anselm Schaubmann, Sabine Ernst, and Karl-Heinz Kuck An Underrecognized Subepicardial Reentrant Ventricular Tachycardia Attributable to Left Ventricular Aneurysm in Patients With Normal Coronary Arteriograms -*Circulation*, Jun 2003; 107: 2702 - 2709.

131. Bodh I. Jugdutt, MD – Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix – *Circulation* 2003;108:1395-1403.

132. A Auricchio and C M Yu -Beyond the measurement of QRS complex toward mechanical dyssynchrony: cardiac resynchronisation therapy in heart failure patients with a normal QRS duration -*Heart*, May 2004; 90: 479 - 481.

133. Evrengul H, Dursunoglu D, Kayikicioglu M, Can L, Tanriverdi H, Kaftan A, Kilic M. – Effects of a beta-blocker on ventricular late potentials in patients with acute myocardial infarction receiving successful thrombolytic therapy. *Jpn Heart J* 2004; 45:11-21.

134. Vai M.I. Li-Gao Zhou - Beat-to-beat ECG ventricular late potentials variance detection by filter bank and wavelet transform as beat-sequence filter- *Biomedical Engineering* Aug. 2004: 51:1407-1413,

135. Lee N. Graham, Paul A. Smith, Robert J. Huggett, John B. Stoker, Alan F. Mackintosh, and David A.S.G. Mary - Sympathetic Drive in Anterior and Inferior Uncomplicated Acute Myocardial Infarction - *Circulation*, May 2004; 109: 2285 - 2289.

136. Ayad Mousa and Atila Yilmaz - Comparative analysis on wavelet-based detection of finite duration low-amplitude signals related to ventricular late potentials *Physiol. Meas.* 2004, 25 1443-1457

137. Ferdinando Franzoni, Fabio Galetta, Carmine Di Muro, Giuliana Buti, Ferdinando Pentimone Gino Santoro Heart rate variability and ventricular late potentials in beta-thalassemia major - *Haematologica*. 2004 Feb;89(2):233-4.

138. Elliott M. Antman, Daniel T. Anbe, Paul Wayne Armstrong, Eric R. Bates, Lee A. Green, Mary Hand, Judith S. Hochman, Harlan M. Krumholz, Frederick G. Kushner, Gervasio A. Lamas, Charles J. Mullany, Joseph P. Ornato, David L. Pearle, Michael A. Sloan, Sidney C. Smith, Jr, Elliott M. Antman, Sidney C. Smith, Jr, Joseph S. Alpert, Jeffrey L. Anderson, David P. Faxon, Valentin Fuster, Raymond J. Gibbons, Gabriel Gregoratos,

- Jonathan L. Halperin, Loren F. Hiratzka, Sharon Ann Hunt, Alice K. Jacobs, and Joseph P. Ornato
ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) *Circulation*, Aug 2004; 110: 588 - 636.
139. Masataka Sugao, Akira Fujiki, Masao Sakabe, Kunihiro Nishida, Takayuki Tsuneda, Jotaro Iwamoto, Koichi Mizumaki and Hiroshi Inoue. - New quantitative methods for evaluation of dynamic changes in QT interval using 24-hour Holter ECG recordings: QT interval in idiopathic ventricular fibrillation and long QT syndrome *Heart*. 2005; 92: 234-239.
140. M. Rubart, D. P. Zipes – Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiological considerations. Braunwald's *Heart Disease* 7th edition 2005.
141. J. M. Miller, D.P. Zipes – Diagnosis of cardiac arrhythmias. Braunwald's *Heart Disease* 7th edition 2005
142. Bauer A, Guzik P, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Watanabe M A, Schmidt G. – Reduced prognostic power of ventricular late potentials in postinfarction patients of the reperfusion era. *EurHeartJ* 2005; 26:755-761.
143. Makikallio T.H., Barthel P, Schneider R, Bauer A, Tapanien J.M., Tulppo MP, Schmidt G, Huikuri H.V. – Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *EurHeartJ* 2005; 26:762-769
144. Lee Kathy L, Chu-Pak Lau – The use of signal-averaged electrocardiogram in risk stratification after acute myocardial infarction in the modern era. *EurHeartJ* 2005; 26:747-748.
145. L A Pierard, P Lancellotti – Determinants of persistent negative T waves and early versus late T wave normalisation after acute myocardial infarction. *Heart* 2005; 91:1008-1012.
146. Peng-Sheng Chen, James N Weiss – Runaway pacemakers in ventricular fibrillation. *Circulation* 2005; 112: 148-150.
147. Stuart P Thomas, Aravinda Thiagalingam, Elisabeth Wallace, Pramesh Koor, David L Ross – Organization of myocardial activation during ventricular fibrillation after myocardial infarction. Evidence for sustained high-frequency sources. *Circulation* 2005; 112: 157-163.
148. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LBH, Nielsen TT, Andersen HR – Mortality rates in patients with

- ST-elevation vs. non ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *EurHeartJ* 2005; 26:18-26
149. Lombardi F – Timing of arrhythmic death after myocardial infarction: does it affect timing of ICD implantation?. *EurHeartJ* 2005; 26:1350-1352.
150. Yee Guan Yap, Trinh Duong, Martin Bland, Marek Malik, Christian Torp-Pedersen, Lars Kober, Stuart J Connolly, Bradley Marchant, John Camm – Temporal trends on the risk of arrhythmic vs. non-arrhythmic deaths in high-risk patients after myocardial infarction: a combined analysis from multicentre trials. *EurHeartJ* 2005; 26:1385-1393.
151. Fukunami M, Yamada T, Hoki N – Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave triggered signal averaged electrocardiogram. *Circulation* 1991; 83:162-169.
152. Guidera SA, Steinberg JS – The signal averaged P wave duration: A rapid and noninvasive marker of risk of atrial fibrillation. *JACC* 1993; 21:1645-1651.
153. Ehlert FA, Korestein D, Steinberg JS – Evaluation of P-wave signal averaged electrocardiographic filtering and analysis methods. *Am Heart J* 1997; 134:985-993.
154. Hutchinson LA, Steinberg JS – Prospective study of atrial fibrillation after cardiac surgery: multivariate risk analysis using P wave signal averaged ECG and clinical variables. *Ann Noninv Elec* 1996;1:133-140.
155. Keller AM, Steinberg JS, Abreu JE, Gopal AS, King DL – Signal averaged P wave duration: Relation to atrial volume as assessed by cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1995; 92:I-407.
156. Gomis P, Jones DL, Caminal P, Berbari EJ, Lander P – Analysis of abnormal signal within the QRS complex of the high-resolution electrocardiogram. *IEEE Trans Biomed Eng* 1997; 44:681-693.
157. Lander P, Gomis P, Goyal R, Berbari EJ, Caminal P, Lazzara R, Steinberg JS – Analysis of intra-QRS late potentials: improved predictive value for arrhythmic events using the signal averaged electrocardiogram. *Circulation* 1997; 95:1386-1393.
158. Lander P, Berbari EJ – Time frequency plane Weiner filtering of the high resolution ECG: Background and time-frequency representations. . *IEEE Trans Biomed Eng* 1997; 44:247-255.
159. Lander P, Berbari EJ – Time frequency plane Weiner filtering of the high resolution ECG: development and application. . *IEEE Trans Biomed Eng* 1997; 44:256-265.

160. Lander P, Berbari EJ, Lazzara R – Optimal filtering and quality control of the signal averaged electrocardiogram: Hi-fidelity 1-minute recordings. *Circulation* 1995;91:1495-1505.
161. V.Ivan, M.Țurcan, L.Brânzan, D.Roșu - Trimetazidina în tratamentul unor forme severe de cardiopatie ischemică. *Timișoara Medicală* 3-4 1997, XLII:85-88.
162. C.Luca, V.Ivan, H.Frențiu - Modificările conducerii intraventriculare dependente de frecvență sub acțiunea unor antiaritmice la nivelul canalelor rapide de sodiu. *Cercetări experimentale medico-chirurgicale*;1994,4:9.
163. C.Luca, V.Ivan, H.Frențiu, G.Ivănică - Circadian variations of the ventricular refractoriness in patients with chronic complete heart block. *CERMA -news letter* 1/1993 pg. 16
164. C.Luca, G.Ivănică, V.Ivan - Studiu comparativ privind conversia fibrilației atriale și a altor tahiaritmii supraventriculare. Efectele amiodaronei. *Timișoara medicală* 1995;1-2:44.
165. C.Luca, V.Ivan, V.Moga, M.Tomicic, C.Streian – Complete atrioventricular block in patients with acute inferior myocardial infarction- Clinical spectrum and prognostic significance. *Timișoara Medicală* 1996, XII:76-81.
166. V.Ivan, C Luca, G. Ivănică - Circadian distribution of acute myocardial infarction and rezidual angina in patients admitted into the coronary care unit. *CERMA -news letter* 1/1993: 20.
167. V.Ivan, M.Țurcan, D.Roșu, R.Avram - Factors that influence late potentials evolution in acute myocardial infarction. *Advances in Coronary Artery Disease*, Basil S. Lewis, David A. Halon, Moshe Y. Flugelman, Jaromir Hradec, 2001 Monduzzi Editore, International Proceedings Division, *Advances in Coronary Artery Disease*:455-458.
168. V.Ivan, M.Țurcan - Individualizarea tratamentului la hipertensivii cu angină pectorală și bradicardie sinusală, *BMJ* ediția în limba română, vol 9, nr 6, 2002, pg. 271-273, preluată și de *Cardiologie practică în România*, vol 2, pg. 28-32.2002
169. M.Țurcan, V.Ivan - Diagnosticul și tratamentul aritmiilor cardiace. Editura Sedona, *Colecția Medimond*, Timișoara 1999.
170. D.Roșu, L.Brânzan, V.Ivan, M.Tudoran, M.Țurcan - Terapie medicamentoasă în bolile cardiovasculare. Ediția a II-a, Editura Sedona, *Colecția Medimond*, Timișoara 2002
171. J Jeong, J I Choi, Y G Kim, Y Y Choi, K J Min, S Y Roh, J M Shim, J S Kim, Y H Kim

- Late ventricular potential for risk prediction of sudden cardiac death risk: a valuable tool or an unnecessary step?
European Heart Journal, Volume 43, Issue Supplement_2, October 2022, ehac544.399, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.399>
172. Sanjiv M Narayan, MD, PhD, Michael E Cain, MD, Ary L Goldberger, Nisha Parikh, MD, MPH
Signal-averaged electrocardiogram: Overview of technical aspects and clinical applications Update Jun 2023.
173. Alfred Buxton, N A Mark Estes, Nisha Parikh
Sustained monomorphic ventricular tachycardia: Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation Update Feb 06, 2023
174. Lee et al. Ventricular late potentials measured by signal-averaged electrocardiogram in young professional soccer players
Int J Arrhythm (2021) 22:3 <https://doi.org/10.1186/s42444-021-00031-1>