

1

Ηλεκτροκαρδιογραφία υψηλής ανάλυσης και όψιμα δυναμικά

ΗΚΓ ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας
FFT ταχύς μετασχηματισμός Fourier
Fs συχνότητα δειγματοληψίας
SAECG ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού
LP όψιμα δυναμικά
RMS root mean square
LAS low-amplitude signal

Ξενοφών Φρ. Κωστέας

Εισαγωγή

Αν εξαιρέσουμε την καταγραφή Holter, καμμία από τις αναίμακτες δοκιμασίες δεν έχει τη μακροβιότητα ή την πλατειά εφαρμογή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος συγκερασμού (signal averaged ECG, SAECG). Μάλιστα, στο SAECG ανατέθηκε η διαστροφμάτωση κινδύνου κοιλιακών ταχυαρρυθμιών στην πολυκεντρική μελέτη CABG-PATCH, χωρίς συνδρομή από άλλες διαγνωστικές τεχνικές ¹.

Στις μέρες μας, η αναίμακτη ηλεκτροφυσιολογία διαθέτει πολλές ακόμα μεθόδους, που, από τεχνική σκοπιά ίσως είναι πιο εξελιγμένες: τη μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας (heart rate variability, HRV), την ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων (baroreflex sensitivity, BRS) και την εναλλαγή του επάρματος T (T-wave alternans). Αν και όλες προσφέρουν αξιόλογες πληροφορίες γύρω από την παθοφυσιολογία της αρρυθμιογένεσης, στην ουσία ελάχιστα επηρεάζουν τις αποφάσεις μας, παρά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις και τότε συνήθως όταν υπάρχει ερευνητική πρόθεση. Με άλλα λόγια, η αντιμετώπιση των κοιλιακών ταχυαρρυθμιών βασίζεται, σχεδόν αποκλειστικά πλέον, σε κλινικά κριτήρια. Για τις περιπτώσεις όπου δεν έχουν εκδηλωθεί αυθόρμητα αρρυθμικά συμβάματα, επιστρατεύουμε και τα ευρήματα της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Αυτό ισχύει κατ' εξοχή για τους ασθενείς που παρουσιάζονται με συγκοπή ή όσους ανήκουν σε πληθυσμούς με υψηλό αρρυθμικό κίνδυνο και επιλέγονται για προφυλακτική θεραπεία – λ.χ. εμφύτευση απινιδωτών. Πάντως, σήμερα, ακόμα και το SAECG έχει επίσης, σε μεγάλο βαθμό, παροπλισθεί, μια και δεν έχει αυτόνομη δυνατότητα πρόβλεψης αιφνιδίου θανάτου, που θα έβρισκε ρόλο στα πλαίσια κάποιας στρατηγικής πρωτογενούς πρόληψης.

Η μελέτη CABG-PATCH δεν έδειξε βελτίωση της επιβίωσης στους ασθενείς με παθολογικό SAECG που υποβάλλονται σε συνδυασμένη επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και εμφύτευσης απινιδωτή. Το γεγονός αυτό, όμως, έχει να κάνει περισσότερο με άλλους παράγοντες, όπως την επίδραση της επαναγγείωσης στην ισχαιμία και τη συστολική λειτουργία, αλλά και το ότι η πλειοψηφία των θανάτων που επισυμβαίνουν είναι μη-αρρυθμικής αιτιολογίας ^{2,3}. Με άλλα λόγια, το SAECG είναι ανεπαρκές σε τέτοιους ρόλους, όχι όμως και σε όλες τις περιπτώσεις.

Αν, λοιπόν, παραμερίσουμε την αδυναμία πρωτογενούς πρόβλεψης του αιφνιδίου θανάτου, όπου πρακτικά όλες οι δοκιμασίες χαρακτηρίζονται από υψηλό ποσοστό αστοχίας, το SAECG διατηρεί μια ιδιαίτερη δυνατότητα: την ανίχνευση του υποστρώματος κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με παλαιό έμφραγμα ή άλλες οργανικές καρδιοπάθειες. Αυτό, όπως θα δούμε, έχει, εκτός από ιστορική, και σπουδαία πρακτική αξία.

Ανάλυση στο πεδίο του χρόνου

Η ανίχνευση όψιμων δυναμικών προϋποθέτει την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας στην επιφάνεια του σώματος με ένα όργανο υψηλής ανάλυσης, γι' αυτό άλλωστε αναφέρεται και σαν “ηλεκτροκαρδιογραφία υψηλής ανάλυσης” (high-resolution electrocardiography). Το σήμα κατόπιν υποβάλλεται σε συγκεκριασμό (averaging), ώστε να μειωθεί το επίπεδο θορύβου, και ακολούθως εφαρμόζεται ένα φίλτρο που αφαιρεί τις χαμηλές συχνότητες, δηλαδή τα αδρά χαρακτηριστικά του.

Ψηφιακή ανάλυση σημάτων

Για να καταλάβουμε τι ακριβώς σημαίνει συγκεκριασμός, αλλά και γενικά τι είναι ανάλυση σημάτων (digital signal processing, DSP), ας ξεκινήσουμε από το συμβατικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, έτσι όπως χρησιμοποιείται στην καθημερινή πράξη.

Οι περισσότερες συσκευές καταγραφής του ΗΚΓ είναι σήμερα ψηφιακές, δηλαδή μετατρέπουν την ηλεκτρική δραστηριότητα στην επιφάνεια του σώματος – που, βέβαια, αντιπροσωπεύει ένα αναλογικό φαινόμενο – σε ψηφιακή μορφή. Αυτό επιτρέπει την αποθήκευση, αλλά και την επεξεργασία της εγγραφής: την απαλειφή θορύβου από το περιβάλλον ή τους σκελετικούς μύες, τη μέτρηση των διαστημάτων, την ποσοτικοποίηση των διαταραχών του ST, κτλ. Μερικά όργανα, μάλιστα, επιχειρούν να κάνουν και μια προκαταρκτική διάγνωση.

Η σημειολογία της κλινικής ηλεκτροκαρδιογραφίας έχει αναπτυχθεί με βάση εγγραφές χαμηλής – σχετικά – πιστότητας, οι οποίες, παρ' όλα αυτά, είναι απόλυτα επαρκείς στον ρόλο τους. Για παράδειγμα, η διάγνωση του οξέος εμφράγματος μπορεί να γίνει το ίδιο εύκολα με το γαλβανόμετρο του Lewis, όσο και με έναν σύγχρονο καρδιογράφο, αφού και τα δύο όργανα θα αποκαλύψουν αμέσως τις ισχαιμικές αλλοιώσεις της επαναπόλωσης. Για άλλες εφαρμογές, όμως, η πιστότητα της εγγραφής έχει ουσιαστική σημασία.

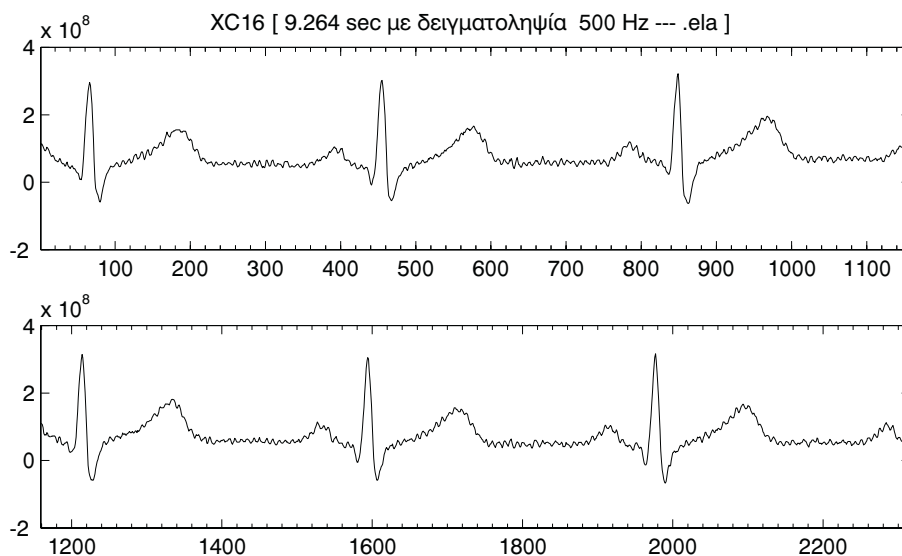
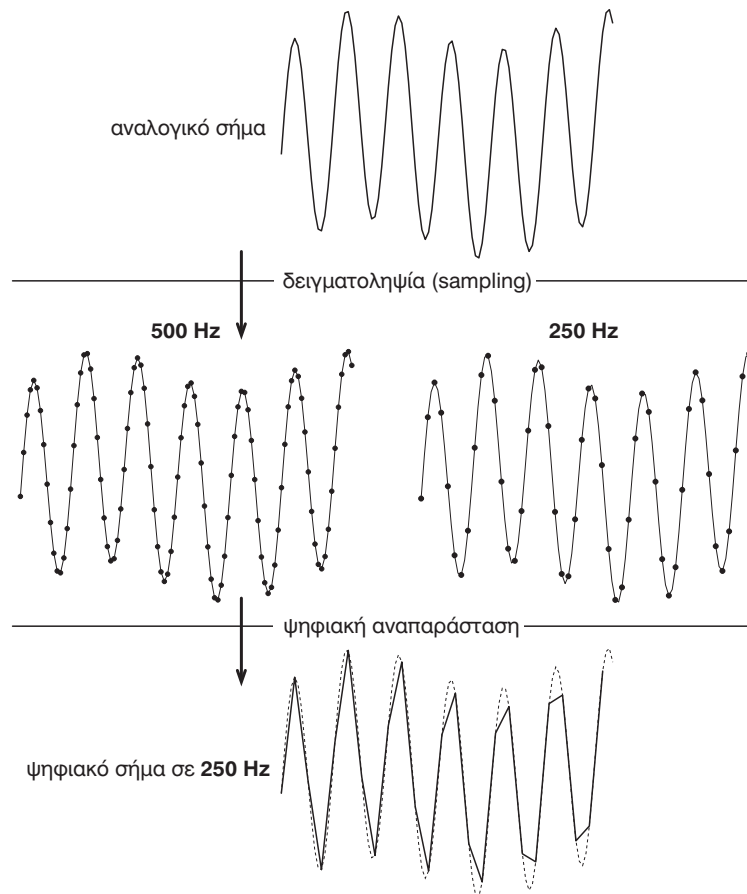
Δειγματοληψία (sampling)

Η *συχνότητα δειγματοληψίας* (sampling frequency, F_s) εκφράζεται σε δείγματα / δευτερόλεπτο, δηλαδή σε Hz. Όσο ψηλότερη είναι η F_s , τόσο πιο πιστά αποδίδεται το αρχικό σήμα στη ψηφιακή αναπαράστασή του (Εικόνα 1.1). Οι πληροφορίες που χάνονται στη διάρκεια της ψηφιοποίησης έχουν αμελητέα κλινική σημασία όταν πρόκειται για συμβατικές εφαρμογές, δηλαδή την κλινική ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση. Όμως, για τη μελέτη της λεπτής υφής της καρδιακής δραστηριότητας, θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε όργανα με μεγάλη ανάλυση.

Στις τυπικές συσκευές συγκεκριασμού, η F_s είναι 2000 Hz.

Εικόνα 1.1 Η ψηφιακή δειγματοληψία και οι περιορισμοί της. Το αρχικό – αναλογικό – σήμα είναι εδώ μια απλή ημιτονοειδής κυματομορφή. Όσο πιο ψηλή είναι η συχνότητα δειγματοληψίας (sampling rate) τόσο πιο ακριβής είναι η ψηφιακή αναπαράστασή του πρωτογενούς σήματος. Αν, όπως σ' αυτό το παράδειγμα, χρησιμοποιήσουμε σχετικά χαμηλή συχνότητα δειγματοληψίας, χάνεται τότε ένα σημαντικό μέρος των πληροφοριών.

Εικόνα 1.2 Ένα ψηφιακό σήμα - εδώ πρόκειται για την απαγωγή II από το ΗΚΓ επιφανείας, με δειγματοληψία στα 500 Hz. Αυτή είναι μια τυπική καταγραφή από συμβατικό καρδιογράφο, όχι, δηλαδή, “υψηλής ανάλυσης”. Μάλιστα, διακρίνεται και αρκετή ποσότητα θορύβου στο σήμα.



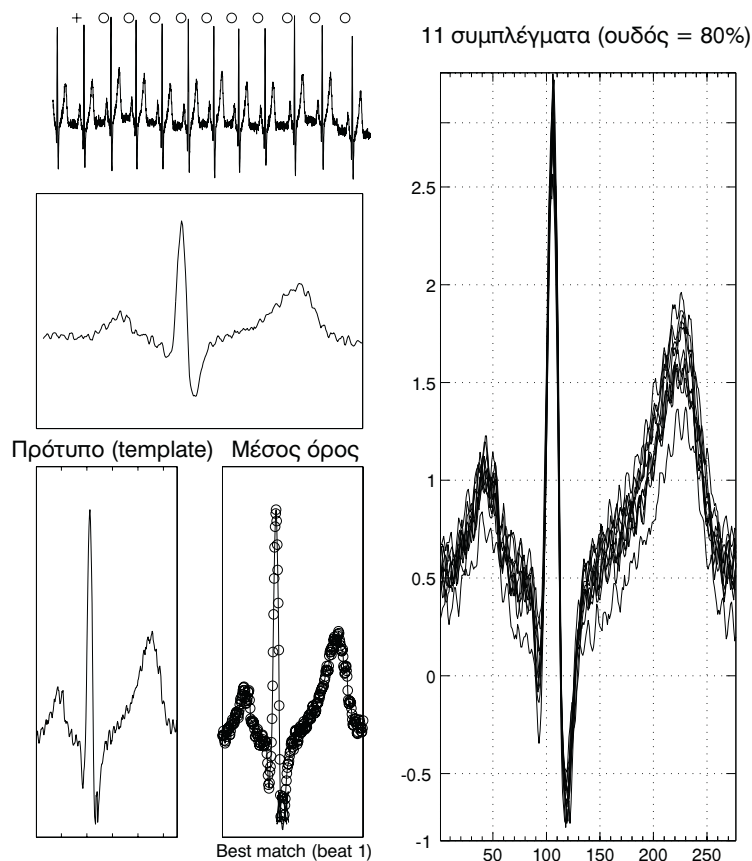
Συγκερασμός του σήματος (signal averaging)

Το προφανές μειονέκτημα της υψηλής ανάλυσης είναι πως έτσι αυξάνεται πολύ και το επίπεδο του θορύβου που επιμολύνει το αρχικό σήμα. Με άλλα λόγια, όσο πιο ευαίσθητο είναι το όργανο, τόσο πιο πιθανό είναι να καταγράψει ηλεκτρομαγνητικές παρεμβολές από το περιβάλλον. Μερικές από αυτές είναι αναγνωρίσιμες – το ρεύμα της πόλης, για παράδειγμα, εισάγει μια αρμονική στα 50 Hz –, αλλά οι περισσότερες αν τιπροσωπεύουν λευκό θόρυβο, με τυχαία διακύμανση. Η τεχνική του συγκερασμού επιχειρεί να εξαλείψει αυτόν τον “φόντο” λευκού θορύβου (Εικόνα 1.2) ⁴. Στην ουσία, συγκερασμός είναι η συλλογή στοιχείων γύρω από ένα σήμα, που κατόπιν αθροίζονται και λαμβάνεται ένας μέσος όρος. Για να υπολογισθεί ο μέσος

όρος ενός περιοδικού σήματος, όπως η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς, αρχικά πρέπει να προσδιορισθεί ένα πρότυπο σύμπλεγμα QRS (Εικόνα 1.3). Ακολούθως, ένας αλγόριθμος ανιχνεύει τα συμπλέγματα που αντιπροσωπεύουν τον φλεβοκομβικό ρυθμό, τα συγκρίνει με το πρότυπο QRS και τα συμπεριλαμβάνει – αρκεί, βέβαια, να έχουν αρκετή ομοιότητα – στην επεξεργασία (Εικόνα 1.4). Μάλιστα, αυτό γίνεται σε πραγματικό χρόνο, χωρίς να απαιτείται μεγάλη υπολογιστική ισχύς ⁵.

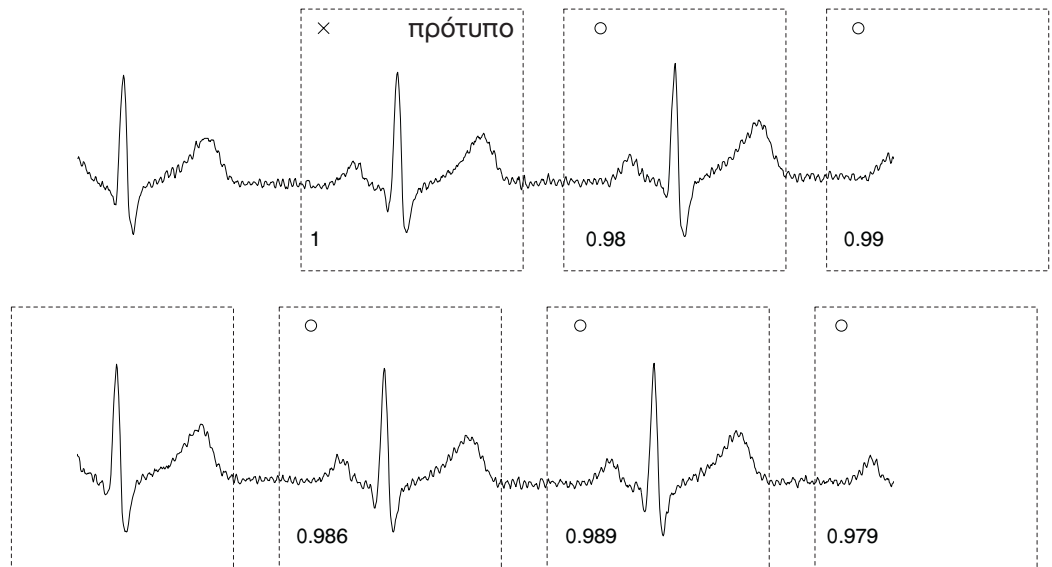
Το τελικό αποτέλεσμα της επεξεργασίας περιέχει όλες τις πληροφορίες του αρχικού σήματος, αλλά με σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο θορύβου, δηλαδή καλύτερο λόγο σήματος / θόρυβο (signal to noise ratio) (Εικόνα 1.5). Έτσι μπορεί να αποκαλυφθούν χαρακτηριστικά που δεν είναι ορατά με γυμνό μάτι, γιατί έχουν ενέργεια που βρίσκεται στην ίδια τάξη μεγέθους με αυτήν του θορύβου από το περιβάλλον.

Με άλλα λόγια, η τεχνική του συγκερασμού επιτρέπει τη μελέτη της λεπτής υφής της καρδιακής δραστηριότητας, που δεν ανιχνεύεται από το συμβατικό ΗΚΓ επιφανείας. Μια από τις πρώτες εφαρμογές, μάλιστα, ήταν η αναίμακτη εγγραφή της ενεργοποίησης του δερματίου του His ⁶⁻⁸.

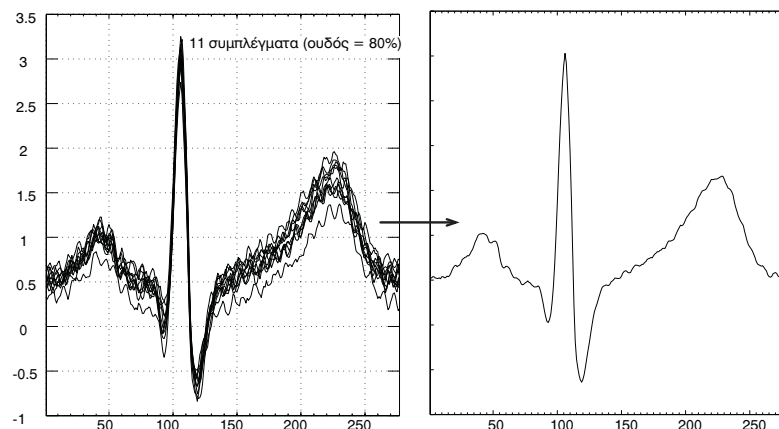


Εικόνα 1.3 Αναγνώριση των συμπλεγμάτων QRS με βάση ένα πρότυπο σύμπλεγμα που χρησιμοποιείται ως μέτρο σύγκρισης (template matching). (από το: Costeas XF και συν. J Am Coll Cardiol 1997, 29: 29:334A)

Εικόνα 1.4 Υπολογισμός του βαθμού συσχέτισης με το σήμα-πρότυπο. Εδώ έχουμε το σήμα του προηγούμενου παραδείγματος, μετά από αναγνώριση των συμπλεγμάτων QRS. Το δεύτερο σύμπλεγμα (που σημειώνεται με X) αντιπροσωπεύει το πρότυπο σύγκρισης, με βάση το οποίο αναλύονται οι κύκλοι που ακολουθούν. Ο βαθμός συσχέτισης (correlation coefficient) εδώ είναι υψηλός – πάνω από 90% –, οπότε όλα τα



QRS συμπεριλαμβάνονται στον υπολογισμό του μέσου όρου. Αν, όμως, εμφανισθεί μια κοιλιακή έκτακτη, τότε θα απορριφθεί από τον αλγόριθμο συγκερασμού.



Εικόνα 1.5 Το τελικό αποτέλεσμα του συγκερασμού μιας απαγωγής παρμένης από συμβατικό ηλεκτροκαρδιογράφο (όχι, δηλαδή, από όργανο υψηλής ανάλυσης). Τα συμπλέγματα του QRS συλλέγονται, ευθυγραμμίζονται και κατόπιν αθροίζονται. Ο μέσος όρος των συμπλεγμάτων σχηματίζει ένα σήμα με σαφώς μειωμένο επίπεδο θορύβου, το οποίο, όμως, διατηρεί όλα τα χαρακτηριστικά του αρχικού σήματος (δεξιά).

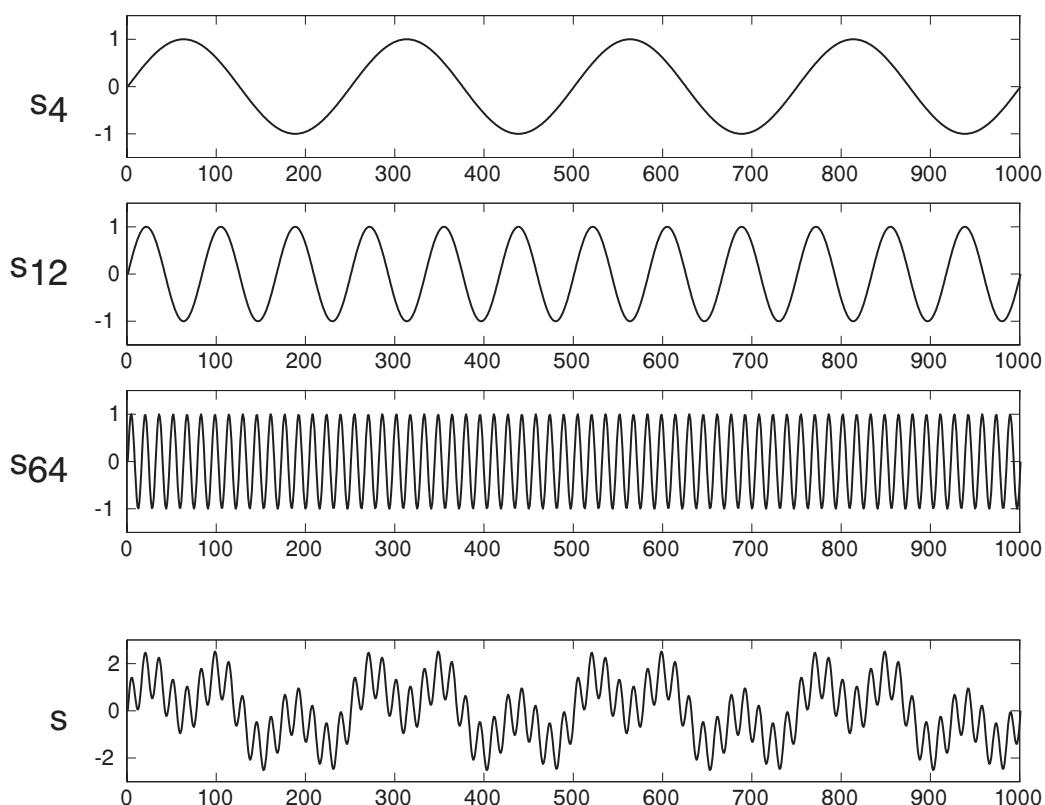
Το πεδίο συχνότητων (frequency domain)

Πριν προχωρήσουμε στην κλινική ηλεκτροκαρδιογραφία υψηλής ανάλυσης, αξίζει να θυμηθούμε μερικές βασικές έννοιες γύρω από τα σήματα και τη φασματική τους υφή.

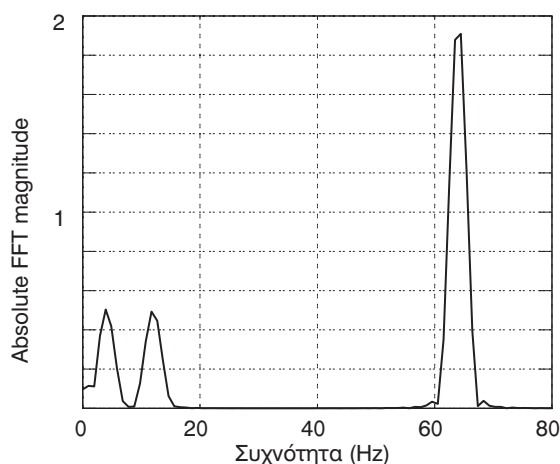
Στην ουσία, όλα τα βιολογικά φαινόμενα αντιπροσωπεύουν ένα σήμα. Αυτό γίνεται εύκολα κατανοητό όταν πρόκειται για την ηλεκτρική δραστηριότητα ιστών, όμως δεν ισχύει μόνο σε τέτοιες περιπτώσεις. Για παράδειγμα, η διακύμανση της αρτηριακής πίεσης είναι κι αυτή ένα σήμα, με την ευρεία έννοια του όρου, αλλά και, ας πούμε, το βάρος ενός βρέφους. Τα ασυνεχή μεγέθη που αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου αποτελούν κι αυτά ένα σήμα, ακόμα και όταν δεν εκδηλώνουν εμφανή περιοδικότητα: το χρώμα του δέρματος το καλοκαίρι, το ανοίγμα και κλείσιμο των

ματιών, η έκκριση ορμονών, κτλ. Ανάλογα φαινόμενα παρατηρούνται και στον φυσικό κόσμο, όπως, για παράδειγμα, στη στάθμη νερού ενός πηγαδιού ή στη σεισμική δραστηριότητα μιας περιοχής. Μάλιστα, από αυτήν την άποψη, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι όλος ο κόσμος είναι ένα σήμα!

Κάθε περιοδικό σήμα αποτελείται από αρμονικές συνιστώσες, ανεξάρτητα από το πόσο “σύνθετο” φαίνεται στο μάτι μας. Σε γενικές γραμμές, οι χαμηλές συχνότητες προσδίδουν τα αδρά χαρακτηριστικά, δηλαδή τις κορυφές και κοιλάδες που παρατηρούνται στο πεδίο του χρόνου. Η λεπτή υφή, όμως, αντανακλά τις υψηλότερες ζώνες συχνοτήτων (Εικόνα 1.6 και Εικόνα 1.7).



Εικόνα 1.6 Οι αρμονικές συνιστώσες ενός σήματος. Το σήμα s (κάτω) αντιπροσωπεύει το άθροισμα των S_4 , S_{12} και S_{64} , έχει, δηλαδή, τρεις συνιστώσες: μια στα 4 Hz, μια στα 12 Hz και μια στα 64 Hz. Στην περίπτωση απλών σημάτων, όπως οι ημιτονοειδείς ταλαντώσεις του παραδείγματος, μπορούμε να διακρίνουμε τα χαρακτηριστικά της κάθε αρμονικής ακόμα και μακροσκοπικά, δηλαδή στο πεδίο του χρόνου. Για πιο σύνθετα σήματα, όμως, ο μόνος τρόπος ανάλυσης είναι στο πεδίο συχνοτήτων.



Εικόνα 1.7 Ανάλυση του σήματος της προηγούμενης εικόνας, στο πεδίο συχνοτήτων με τον μετασχηματισμό Fourier. Εδώ διακρίνονται τρεις κορυφές, η κάθε μια από τις οποίες αντιστοιχεί σε μια αρμονική συνιστώσα του σήματος. Με την τεχνική Fourier, όμως, χάνονται όλες οι πληροφορίες που βρίσκονται στο πεδίο του χρόνου. Με άλλα λόγια, δεν γνωρίζουμε ποια είναι η μορφή του σήματος, απλά και μόνο διαπιστώνεται η φασματική του “ταυτότητα”.

Κάθε φορά που βλέπουμε ένα ΗΚΓ 12 απαγωγών, στην πραγματικότητα κάνουμε ανάλυση σήματος. Υπολογίζουμε, δηλαδή, την καρδιακή συχνότητα (που αποτελεί κι αυτή μια αρμονική συνιστώσα), κατόπιν εξετάζουμε τα επάρματα και σχολιάζουμε τη μορφολογία ή το άνυσμα του T για να διαπιστώσουμε την ύπαρξη ισχαιμίας. Αν υπάρχει θόρυβος από παρεμβολές ή μυϊκό τρόμο, μπορούμε εύκολα να το διαπιστώσουμε, εφαρμόζοντας ένα νοητό “φίλτρο”. Στην ουσία, η ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση βασίζεται σε μια διαδικασία ανάλυσης σημάτων στο πεδίο του χρόνου, με έμφαση στο περιεχόμενο χαμηλών συχνοτήτων, και γίνεται διαισθητικά, χωρίς περαιτέρω ειδική επεξεργασία.

Όμως, η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς περιέχει πολλές πληροφορίες, που ξεπερνούν τα όρια της συμβατικής ηλεκτροκαρδιογραφικής διάγνωσης. Για να εξαχθούν αυτές, χρειάζεται να προσφύγουμε στην ηλεκτροκαρδιογραφία υψηλής ανάλυσης – το SAECG, δηλαδή.

Οι ορθογώνιες απαγωγές X, Y και Z

Η καταγραφή του SAECG, έτσι όπως εφαρμόζεται στην κλινική πράξη, είναι παρόμοια με αυτήν που περιγράψαμε στα προηγούμενα παραδείγματα, αλλά χρησιμοποιεί ειδικές – τις λεγόμενες *ορθογώνιες* – απαγωγές (Εικόνα 1.8)⁹. Μετά από αρκετά λεπτά δειγματοληψίας και συγκερασμού, ο θόρυβος έχει, πλέον, μειωθεί σε επίπεδα κάτω του 0,7 μV, οπότε προκύπτουν τρεις καταγραφές QRS: οι X, Y και Z. Επειδή, κατά σύμβαση, το άνυσμα της κάθε απαγωγής είναι κάθετο με τις υπόλοιπες, μπορούμε να υπολογίσουμε το QRS που σχηματίζεται από τις τρεις συνιστώσες, χρησιμοποιώντας τον τύπο:

$$VM = \sqrt{X^2 + Y^2 + Z^2}$$

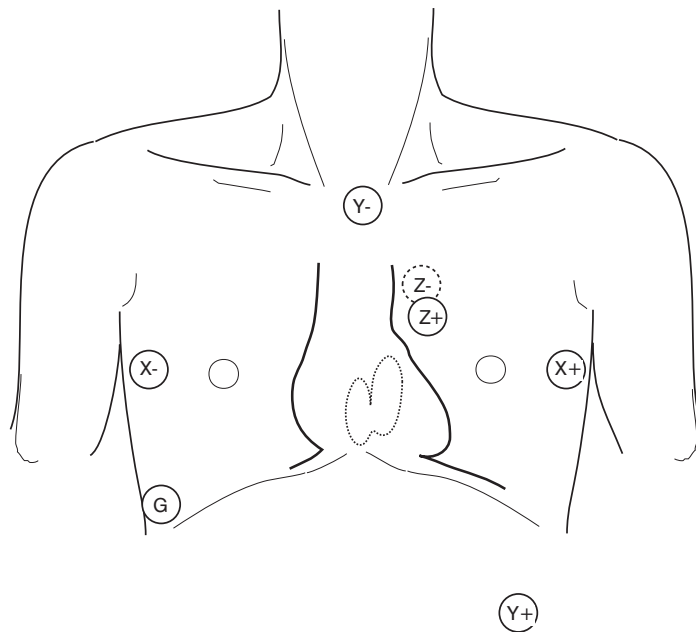
Το συνιστάμενο QRS (vector magnitude channel, VM) περιέχει έτσι όλες τις πληροφορίες των επιμέρους απαγωγών, εκτός, βέβαια, από τη φορά του ανύσματος, αφού υψώνεται στο τετράγωνο. Ο δίαυλος VM, λοιπόν, αντιπροσωπεύει ένα συνθετικό μονοφασικό σήμα, που θα αποτελέσει τη βάση για την ανίχνευση όψιμων δυναμικών (Εικόνα 1.9).

Η εφαρμογή φίλτρων high-pass

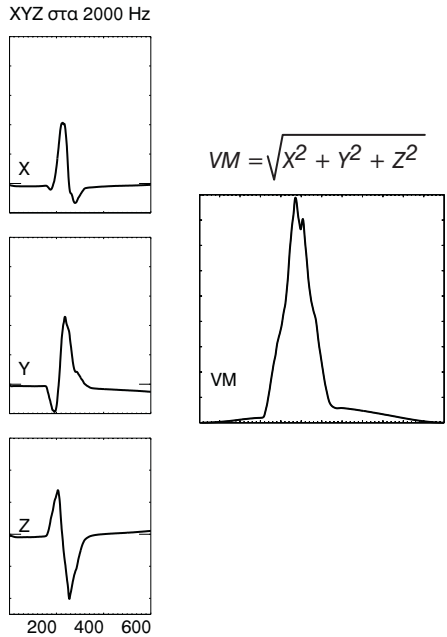
Το επόμενο βήμα της επεξεργασίας του SAECG, είναι η απομάκρυνση των συχνοτήτων κάτω από τα 40 Hz. Αυτές οι συχνότητες προσδίδουν τη γενική μορφή του σήματος, δηλαδή τις κορυφές και κοιλάδες του QRS ή το ανιόν σκέλος του επάρματος T, και δεν έχουν ειδική διαγνωστική αξία, από τη σκοπιά του ΗΚΓ υψηλής ανάλυσης, βέβαια. Μόλις, όμως, αφαιρεθούν, θα μπορέσουμε να μελετήσουμε καλύτερα τα χαρακτηριστικά του QRS που βρίσκονται σε υψηλότερες περιοχές του φάσματος.

Για να αφαιρεθούν οι χαμηλές συχνότητες, εφαρμόζεται ένα ψηφιακό φίλτρο high-pass τύπου Butterworth, με όριο τα 40 Hz – το οποίο, δηλαδή, αφήνει αναλλοίωτες τις συχνότητες πάνω από αυτήν την τιμή (Εικόνα 1.10)¹⁰. Το καθαρά τεχνικό μέρος της επεξεργασίας δεν έχει τόσο μεγάλη σημασία, αρκεί να καταλάβουμε ότι τελικά προκύπτει ένα συγκερασμένο σήμα, που αντιπροσωπεύει τις υψίσυχνες ταλαντώσεις της κοιλιακής εκπόλωσης, έτσι όπως καταγράφονται στην επιφάνεια του σώματος με ένα όργανο υψηλής ανάλυσης.

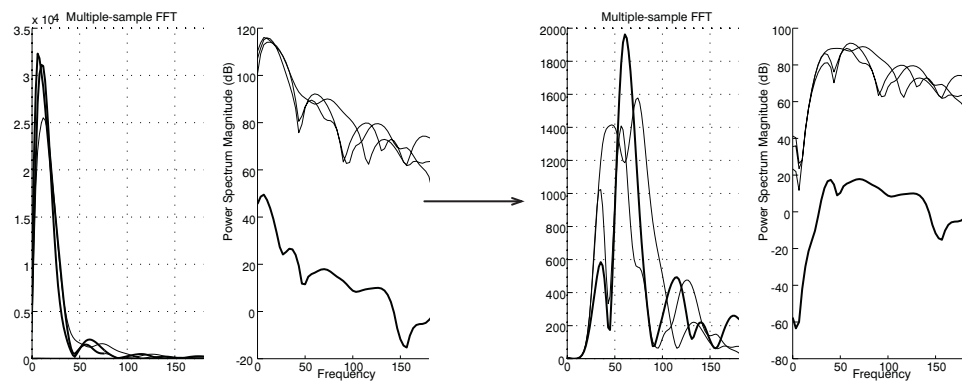
Σ' αυτό το σημείο, έχει ολοκληρωθεί η λήψη και η επεξεργασία του αρχικού σήματος στο πεδίο του χρόνου (Εικόνα 1.11). Από εδώ κι εμπρός, θα χρειασθεί μόνον η ποσοτικοποίηση των ευρημάτων, που θα μας δώσουν την απάντηση για το αν υπάρχουν ή όχι όψιμα δυναμικά.



Εικόνα 1.8 Οι ορθογώνιες απαγωγές X, Y και Z.. Η οριζόντια απαγωγή (X) είναι μεταξύ της αριστερής και δεξιάς μέσης μασχαλιαίας γραμμής, στο ύψος του 4ου μεσοπλευρίου διαστήματος. Η κάθετη απαγωγή (Y) μεταξύ της αριστερής άνω λαγόνιας ακρολοφίας και της υπερστερνικής εντομής. Το ηλεκτρόδιο της Z+ τοποθετείται στη θέση V2, και το Z- αντίστοιχα στην πλάτη. Η διεύθυνση των ηλεκτροδίων γίνεται ώστε κάθε απαγωγή να είναι περίπου κάθετη με τις υπόλοιπες.



Εικόνα 1.9 Το συνιστώμενο σύμπλεγμα QRS (vector magnitude) που προκύπτει από το αλγεβρικό άθροισμα των ορθογώνιων απαγωγών X, Y και Z. Πρόκειται για ένα μονοφασικό σήμα (για και οι επιμέρους συνιστώσες του έχουν υψωθεί στο τετράγωνο), το οποίο περιέχει όλες τις πληροφορίες του αρχικού σήματος.

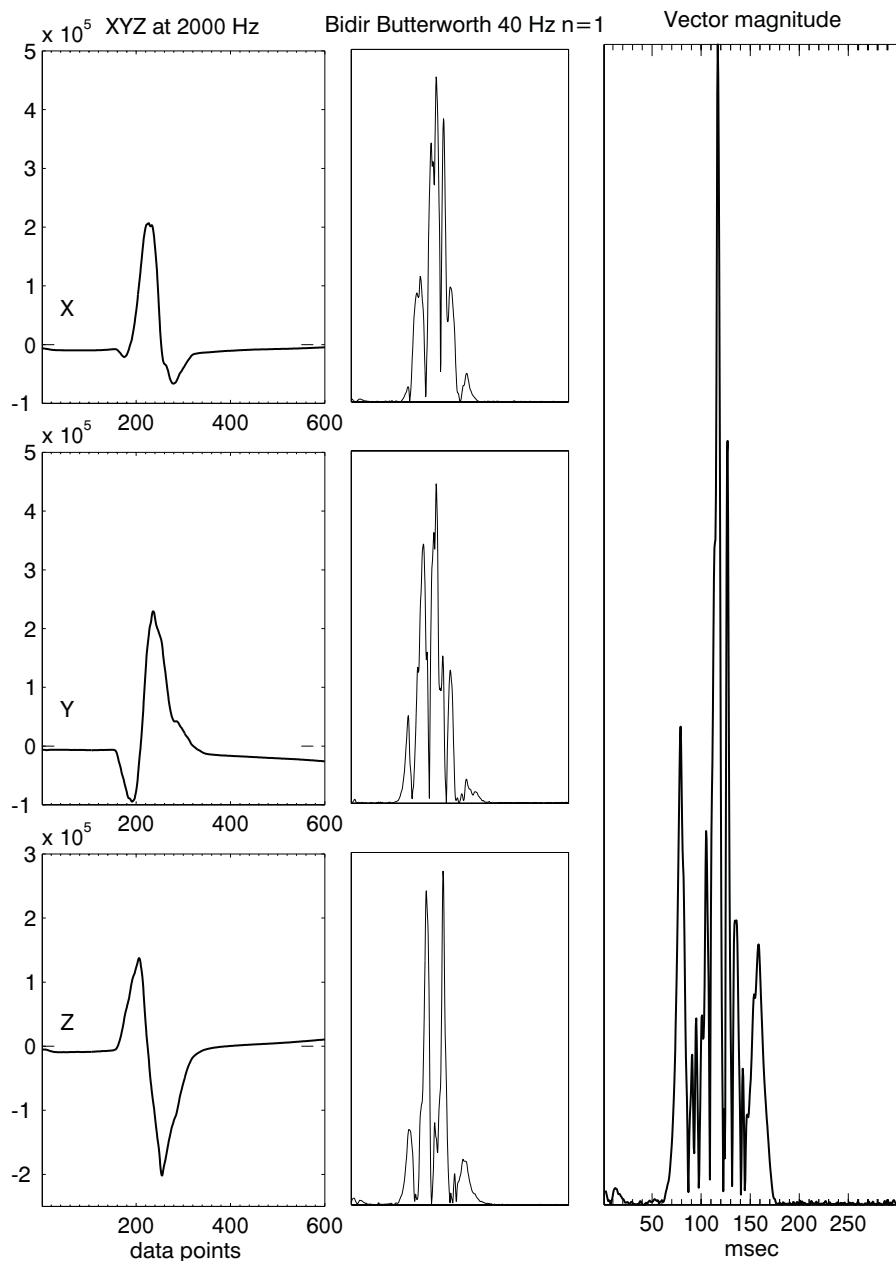


Εικόνα 1.10 Η επίδραση του φίλτρου high pass με όριο τα 40 Hz, στο πεδίο συχνοτήτων. Εδώ βλέπουμε τα ευρήματα μετά από μετασχηματισμό Fourier στο αρχικό (επάνω) και το τελικό (κάτω) σήμα, όπου έχει εξασθενήσει η περιοχή μεταξύ 0 και 40 Hz.

Εικόνα 1.11 Ένα φυσιολογικό ΗΚΓ συγκερασμού, από μια υγιή νέα γυναίκα με νευροκαρδιογενή συγκοπή. Αριστερά φαίνονται οι τρεις ορθογώνιες απαγωγές πριν και μετά την εφαρμογή ενός φίλτρου high pass. Το φιλτραρισμένο συνιστώμενο QRS (vector magnitude) παριστάται δεξιά. Στα φυσιολογικά άτομα, η έναρξη και το τέλος του QRS γίνονται απότομα, χωρίς την υψίσυχη δραστηριότητα που παρατηρείται σε ασθενείς με κοιλιακή ταχυκαρδία – τα “όψιμα δυναμικά”, δηλαδή.

Το παθολογικό SAECG στο πεδίο του χρόνου

Η υψίσυχη δραστηριότητα χαμηλής ενέργειας που εμφανίζεται στο τελικό τμήμα του QRS αντανακλά την παθολογική – βραδεία και κατακερματισμένη – αγωγή στο εσωτερικό μιας μυοκαρδιακής ουλής. Η δραστηριότητα αυτή μπορεί να απο-



καλυφθεί μόνο με το ΗΚΓ υψηλής ανάλυσης, όπου, στο πεδίο του χρόνου, παίρνει τη μορφή όψιμων δυναμικών.

Το ανατομικό υπόστρωμα της μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας μυοκαρδιακής επανεισόδου

Οι ασθενείς με κοιλιακή ταχυκαρδία επανεισόδου έχουν, κατά κανόνα, δομικές αλλοιώσεις της αριστερής κοιλίας, που εντοπίζονται σε μία συνήθως, αλλά μπορεί και σε περισσότερες διάσπαρτες περιοχές. Στην πιο τυπική περίπτωση, βέβαια, πρόκειται για την ουλή ενός παλαιού εμφράγματος που δημιουργεί το ανατομικό υπόστρωμα της μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. Παρόμοια, όμως, είναι τα ευρήματα και σε κάθε μυοκαρδιοπάθεια, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της.

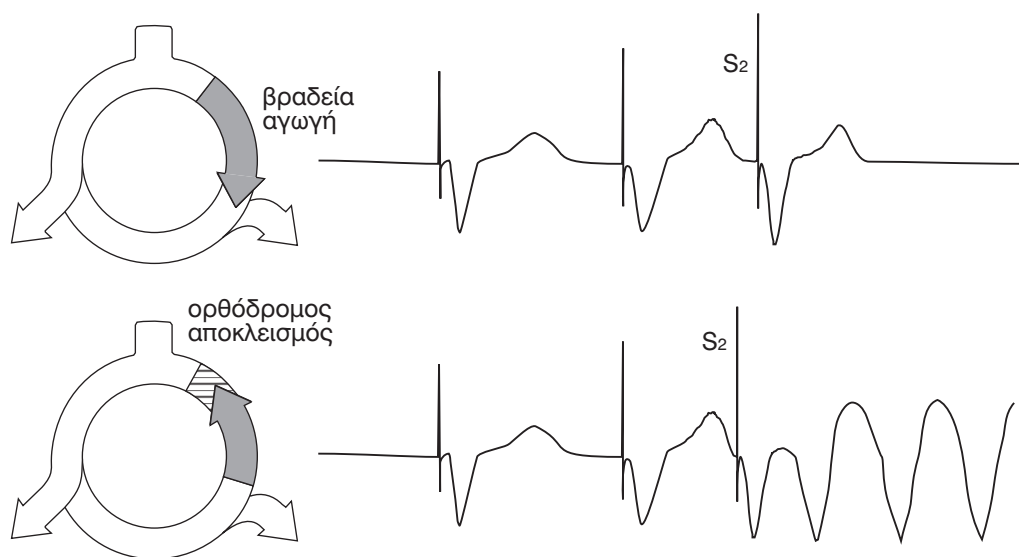
Αν και παραμένουν σιωπηλές στη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού, οι παθολογικές περιοχές σχεδόν πάντοτε επηρεάζουν τη διέλευση του κύματος εκπόλωσης, μια και έχουν πολύ διαφορετικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες, σε σύγκριση με τους υγιείς, παρακείμενους ιστούς. Όσο για τις τελείως νεκρωμένες ζώνες της ουλής, οι

οποίες έχουν αντικατασταθεί από ινώδη ιστό, αυτές δεν συμμετέχουν καθόλου στην εκπόλωση – παράγουν μόνο τα κύματα Q στο ΗΚΓ επιφανείας.

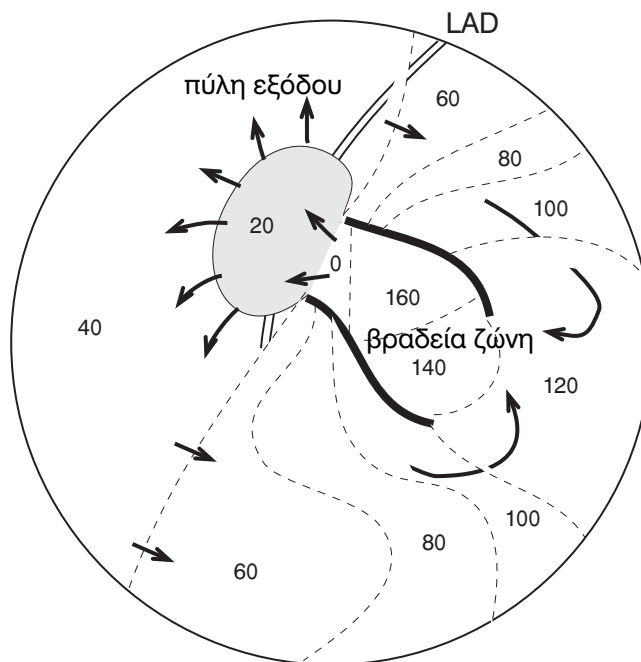
Από τη σκοπιά της αρρυθμογένεσης, το ενδιαφέρον εστιάζεται στα παθολογικά μιν, αλλά ακόμα ζωντανά τμήματα της ουλής. Εκεί η αγωγή είναι βραδεία και κατακερματισμένη, ακολουθώντας οφιοειδή πορεία στο εσωτερικό, αλλά και την περίμετρο της ουλής. Οι ζώνες βραδείας αγωγής έχουν πολύπλοκη τριδιάστατη διαμόρφωση – όπως, εξάλλου, και το ίδιο το έμφραγμα –, και αποτελούν το ανατομικό υπόστρωμα των ταχυκαρδιών επανεισόδου (Εικόνα 1.12 και Εικόνα 1.13).

Η βραδεία ζώνη αντιπροσωπεύει το πιο κρίσιμο τμήμα ενός κυκλώματος επανεισόδου, άλλωστε η επιτυχής διατομή της με ρεύμα ραδιοσυχνότητας, μπορεί να εξαλείψει εντελώς τις αυθόρμητες κοιλιακές ταχυκαρδίες.

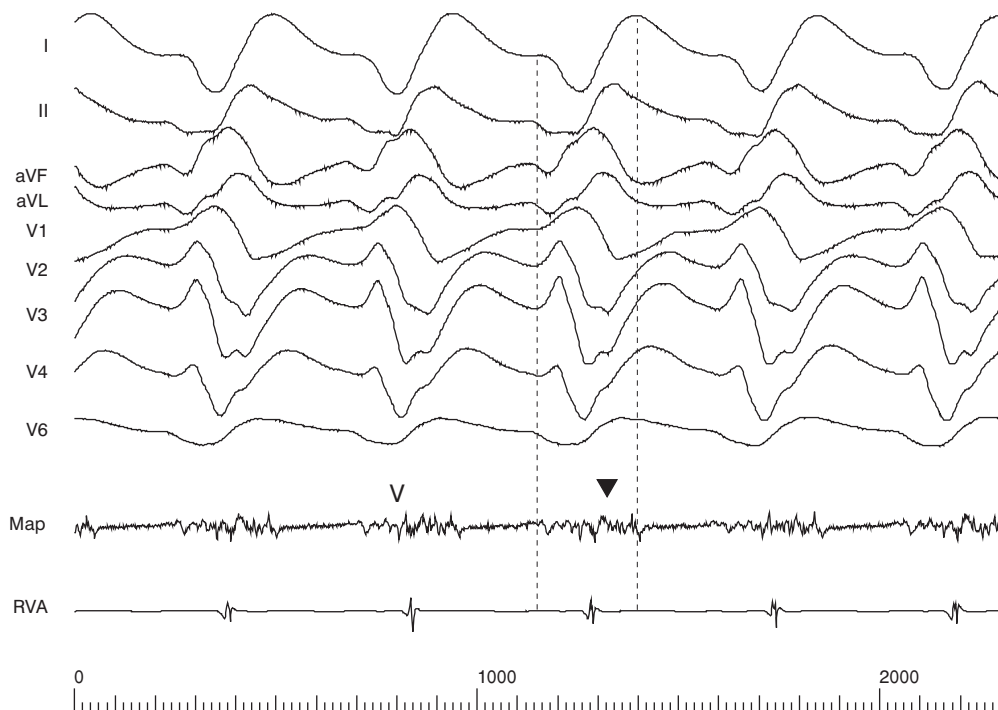
Στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο, η δραστηριότητα που καταγράφεται στο εσωτερικό της βραδείας ζώνης έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (Εικόνα 1.14): το σήμα αποτελείται από υψίσυχνες ταλαντώσεις χαμηλής ενέργειας, που καλύπτουν όλη τη διάρκεια του QRS της ταχυκαρδίας, ή εκτείνονται ακόμα και στη διαστολική περίοδο.



Εικόνα 1.12 Εκκίνηση κοιλιακής ταχυκαρδίας επανεισόδου.



Εικόνα 1.13 Το κύκλωμα της μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας μυοκαρδιακής επανεισόδου. Σ' αυτήν τη σχηματική αναπαράσταση ενός κορυφαίου εμφράγματος – σε όψη “bull’s eye” –, φαίνεται η διαδρομή του κύματος εκπόλωσης. Ξεκινά από την πύλη εξόδου, μετά ακολουθεί την περίμετρο του εμφράγματος και, τέλος, επιστρέφει στο εσωτερικό του, όπου βρίσκεται η ζώνη βραδείας αγωγής. Πρόκειται για την τυπική μορφή επανεισόδου σε ασθενείς με παλαιό έμφραγμα, τη λεγόμενη και επανεισόδο “δίκην οκτώ” (figure eight reentry). Οι αριθμοί παριστούν χρόνο (σε ms), από την πύλη εξόδου. LAD πρόσθιος κατιών



Εικόνα 1.14 Χαρτογράφηση της αριστερής κοιλίας στη διάρκεια μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας. Ο καθετήρας κατάλυσης (Map) βρίσκεται στο εσωτερικό μιας ουλής

εμφράγματος και καταγράφει υψίσυχνη, κατακερματισμένη ηλεκτρική δραστηριότητα χαμηλής ενέργειας (βέλος). Πρόκειται, δηλαδή, για μια ζώνη βραδείας αγωγής του κυκλώματος επανεισόδου. Σύγκρινε με το ηλεκτρόγραμμα της κορυφής της δεξιάς κοιλίας που παρουσιάζεται τελευταίο (RVA).

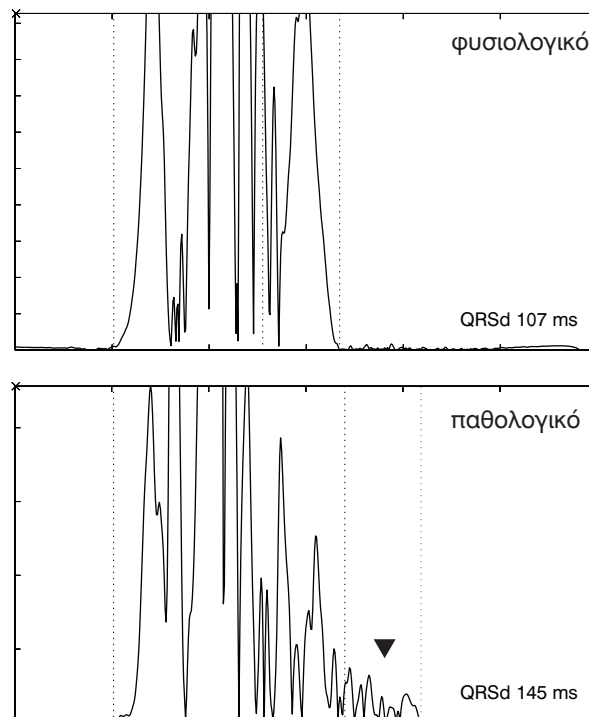
Αντίστοιχα ευρήματα παρατηρούνται και στον φλεβοκομβικό ρυθμό, με τη διαφορά, βέβαια, ότι η ζώνη βραδείας αγωγής παραμένει τότε σε ρόλο “αθώου θεατή”, χωρίς συμμετοχή σε δραστηριότητα επανεισόδου. Η παθολογική δραστηριοποίηση της βραδείας ζώνης ενός κυκλώματος επανεισόδου, μπορεί να αποκαλυφθεί με το ΗΚΓ υψηλής ανάλυσης, αρκεί όμως να έχει αρκετή έκταση ¹¹.

Όψιμα δυναμικά

Το QRS στη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού, αποτελεί το ανυσματικό άθροισμα της εκπόλωσης όλου του κοιλιακού μυοκαρδίου. Το ίδιο, βέβαια, συμβαίνει και στους ασθενείς με ανατομικό υπόστρωμα κοιλιακής ταχυκαρδίας, με τη διαφορά ότι οι μεν νεκρές περιοχές δεν εκπροσωπούνται καθόλου, ενώ οι ζώνες βραδείας αγωγής συνεισφέρουν την υψίσυχνη, κατακερματισμένη δραστηριότητα που μόλις περιγράψαμε. Αν και πρόκειται για ένα φαινόμενο που καλύπτει το QRS σε όλη τη διάρκειά του, η αναγνώρισή του είναι δυνατή μόνον όταν εκτείνεται και στη διαστολική περίοδο, οπότε παίρνει τη μορφή των όψιμων δυναμικών (Εικόνα 1.15).

Η παρουσία των όψιμων δυναμικών αντανακλά την ύπαρξη βραδείας αγωγής η οποία συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, αντιστοιχεί με ένα κύκλωμα κοιλιακής ταχυκαρδίας επανεισόδου ^{4,11}. Το αντίθετο, όμως, μπορεί να μην ισχύει, γιατί σε πολλές περιπτώσεις η παθολογική αγωγή στο εσωτερικό του κυκλώματος εκπνέει πριν το τέλος του QRS, οπότε δεν ανιχνεύεται από το ΗΚΓ υψηλής ανάλυσης.

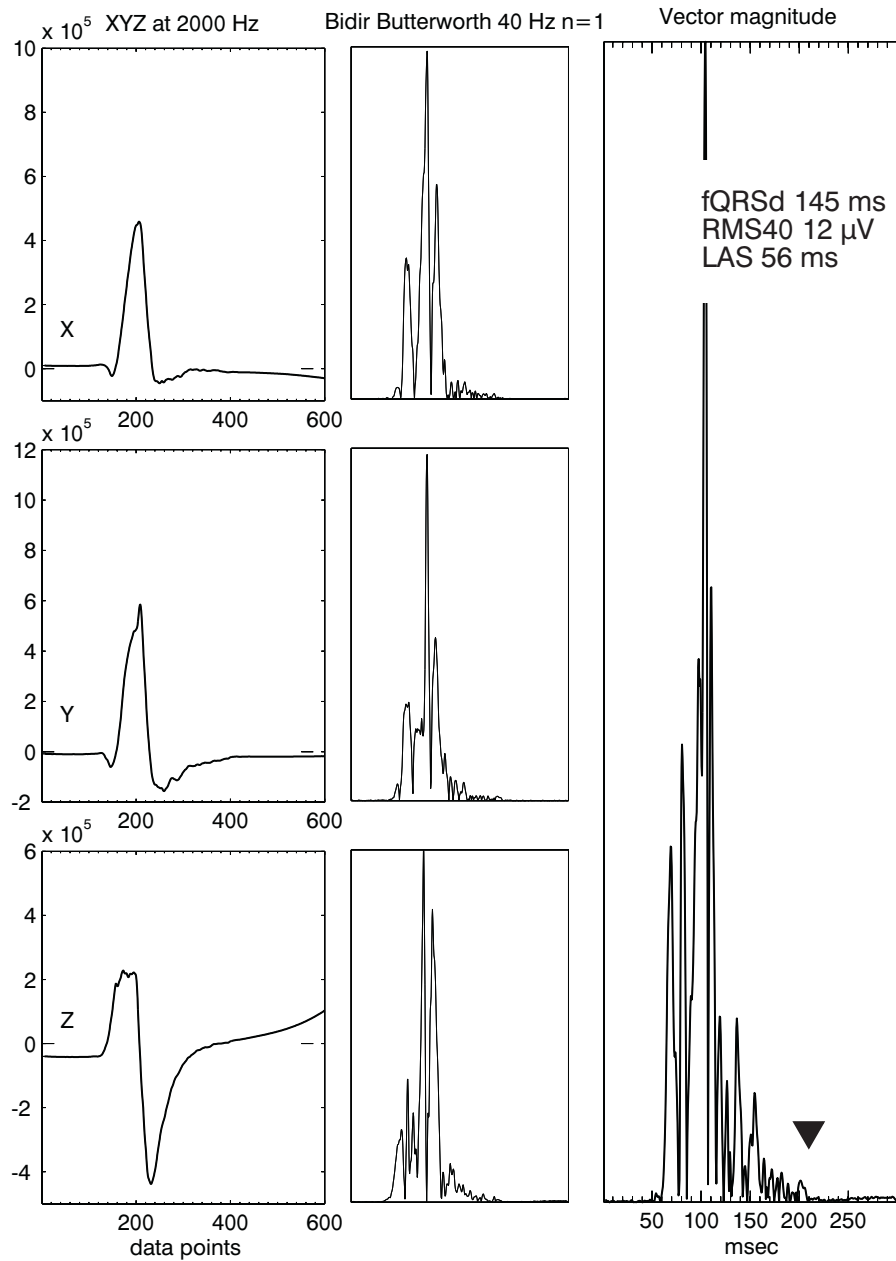
Ίσως πιο εύκολα κατανοητό θα ήταν να θεωρήσουμε ότι το SAECG προσφέρει μια αναίμακτη μέθοδο “ηλεκτρικής βιοψίας” της καρδιάς, που μπορεί να εντοπίσει την ύπαρξη περιοχικών διαταραχών οι οποίες, με τη σειρά τους, συνδέονται μηχανιστικά με κοιλιακές ταχυαρρυθμίες.



Εικόνα 1.15 Τα όψιμα δυναμικά είναι η υψίσυχνη, κατακερματισμένη ηλεκτρική δραστηριότητα που παρατηρείται στο τελικό τμήμα του QRS (βέλος). Πρόκειται για

δυναμικά πολύ χαμηλής ενέργειας, τα οποία δεν φαίνονται στο συμβατικό ΗΚΓ επιφανείας.

ασθενής με SMVT M72: < ...SAECG:Workbench:0718133.VT >



Εικόνα 1.16 Ένα παθολογικό SAECG, από ασθενή με ιστορικό εμφράγματος και αυθόρμητη κοιλιακή ταχυκαρδία. Τα όψιμα δυναμικά είναι ορατά με γυμνό μάτι, στην ουρά του συγκερασμένου QRS (βέλος).

Μετρήσεις

Τα όψιμα δυναμικά αλλοιώνουν το σήμα με τρόπο που μπορεί να ποσοτικοποιηθεί ακριβώς, εφαρμόζοντας συμβατικές τεχνικές ψηφιακής ανάλυσης σημάτων. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται οι εξής υπολογισμοί: η διάρκεια του φιλτραρισμένου QRS (fQRSd), η ενέργεια του τελικού τμήματος (root-mean-square voltage, RMS) και η διάρκεια του σήματος χαμηλού ύψους (low-amplitude signal, LAS).

Σε ένα παθολογικό SAECG στο πεδίο του χρόνου, και οι τρεις μετρήσεις θα είναι παθολογικές (Εικόνα 1.16).

Διάρκεια του φιλτραρισμένου QRS (filtered QRSd)

Η παρουσία των όψιμων δυναμικών παρατείνει ελαφρά τη διάρκεια του QRS. Πρέπει, βέβαια, να θυμόμαστε πως δεν πρόκειται για το ίδιο έπαρμα που καταγράφεται από το συμβατικό ΗΚΓ επιφανείας, αλλά για ένα συγκερασμένο σήμα που προκύπτει μετά από ανυσματική πρόσθεση τριών ορθογωνίων απαγωγών και εξάλειψη των χαμηλών συχνοτήτων. Τα δύο μεγέθη, λοιπόν, δεν είναι συγκρίσιμα. Φυσιολογικά, το fQRSd είναι \leq των 114 ms.

Root-mean-square voltage (RMS)

Η ενέργεια ενός σήματος εκφράζεται με το μέγεθος *root-mean-square voltage* (RMS), δηλαδή την έκταση κάτω από την καμπύλη της κυματομορφής. Για το κλινικό SAECG, υπολογίζεται, κατά σύμβαση, το RMS των τελευταίων 40 ms του σήματος (RMS40). Στα φυσιολογικά άτομα, όπου δεν υπάρχουν όψιμα δυναμικά, η ενέργεια του τελικού τμήματος του QRS πρέπει να είναι υψηλή, συνήθως $>$ των 20 μV . Όσο πιο μακριά είναι η ουρά που σχηματίζεται από τα όψιμα δυναμικά, τόσο πιο παθολογικά χαμηλή θα είναι η τιμή του RMS40 (Εικόνα 1.17).

Low-amplitude signal (LAS)

Ο όρος low-amplitude signal (LAS) εκφράζει τη διάρκεια του τελικού σήματος χαμηλού ύψους – κατά σύμβαση $<$ των 40 μV –, και έχει διαστάσεις χρόνου, δηλαδή ms. Όσο μεγαλύτερο είναι το LAS, τόσο πιο παθολογική είναι και η εγγραφή. Φυσιολογικά, το LAS δεν ξεπερνάει τα 38 ms.

Στην κλινική πράξη, τα κριτήρια χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό. Έτσι, όταν και οι τρεις μετρήσεις είναι παθολογικές, το SAECG είναι σαφώς παθολογικό (Πίνακας 1.1). Στην περίπτωση που βρίσκονται μόνο δύο από τα τρία κριτήρια, τότε το SAECG είναι μεθοριακό (borderline abnormal).

Μερικά εργαστήρια χρησιμοποιούν φίλτρο 25 Hz κατά την αρχική επεξεργασία του σήματος, οπότε διαφέρουν και οι φυσιολογικές τιμές.

Πίνακας 1.1 Διαγνωστικά κριτήρια του SAECG, στο πεδίο του χρόνου

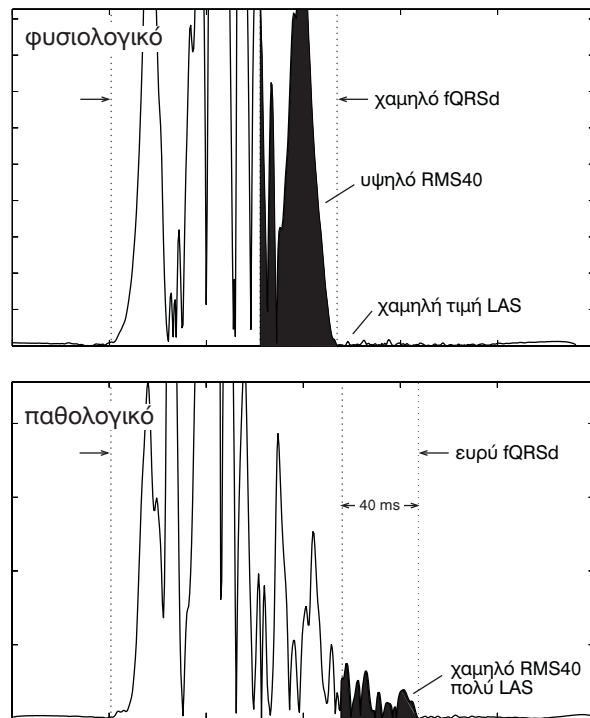
		40 Hz
Διάρκεια του φιλτραρισμένου QRS	QRSd	≤ 114 ms
Root-mean-square voltage (40 ms)	RMS40	≥ 20 μV
Low-amplitude signal (< 40 μV)	LAS	≤ 38 ms

Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N και συv. *J Am Coll Cardiol* 1991, 17: 999-1006.

Εικόνα 1.17 Οι μετρήσεις fQRSd, RMS40 και LAS στο φυσιολογικό και το παθολογικό SAECG. Το μεν φυσιολογικό έχει στενό εύρος φιλτραρισμένου QRS, υψηλή τιμή RMS40 και χαμηλή διάρκεια LAS, ενώ στις παθολογικές εγγραφές βρίσκουμε ακριβώς τα αντίθετα.

Προγνωστική αξία

Στην κλινική πράξη, η πιο καλά τεκμηριωμένη εφαρμογή του SAECG αφορά τους ασθενείς με νόσο των στεφανιαίων αγγείων και παλαιό έμφραγμα, στους οποίους η παρουσία όψιμων δυναμικών είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για αυθόρμητη κοιλιακή ταχυκαρδία, αλλά και αρρυθμικό θάνατο ¹².



Αντίστοιχος είναι ο ρόλος του SAECG στη διερεύνηση της συγκοπής, μια και ένα παθολογικό αποτέλεσμα εντοπίζει αξιόπιστα όσους έχουν προκλητές κοιλιακές ταχυαρρυθμίες στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο¹³. Αποτελεί, λοιπόν, μια απλή – και, το πιο σπουδαίο, αναίμακτη – μέθοδο διαστρωμάτωσης αρρυθμικού κινδύνου, που χρησιμεύει στην επιλογή ασθενών για περαιτέρω έλεγχο¹⁴.

Φαίνεται, επίσης, ότι το SAECG έχει και δυνατότητες πέρα από την πρόβλεψη αρρυθμικών συμβαμάτων. Για παράδειγμα, σε πολλές μυοκαρδιοπάθειες, οι μετρήσεις επηρεάζονται ακόμα και στα υποκλινικά στάδια της νόσου¹⁵, έτσι ώστε μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τη μέθοδο για ανατομική διάγνωση.

Από την άλλη μεριά, όμως, υπάρχουν ασθενείς με μη-ισχαιμικές καρδιοπάθειες και μείζονα αρρυθμικά συμβάματα – λ.χ. κοιλιακή μαρμαρυγή –, στους οποίους το SAECG αστοχεί εντελώς. Στην ουσία, οι επιδόσεις του SAECG είναι ικανοποιητικές όταν πρόκειται για ασθενείς με παλαιό έμφραγμα που διερευνώνται για μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, αλλά φτωχές σε κάθε άλλη περίπτωση (Εικόνα 1.18).

Ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού	φυσιολογικό	παθολογικό
Κοιλιακή προγραμματισμένη διέγερση		
χωρίς προκλητές αρρυθμίες	106	19
προκλητή κοιλιακή ταχυκαρδία	43	59

$$\text{ευαισθησία} = 43/(43+59) = 57,8\%$$

$$\text{ειδικότητα} = 106/(106+19) = 84\%$$

$$\text{θετική προγνωστική αξία} = 59/(59+19) = 76\%$$

$$\text{αρνητική προγνωστική αξία} = 106/(106+43) = 71\%$$

Εικόνα 1.18 Οι επιδόσεις του SAECG σε έναν πληθυσμό ασθενών με ισχαιμική

καρδιοπάθεια (n = 227). Από αυτούς, οι 102 είχαν προκλητή κοιλιακή ταχυκαρδία στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο, αλλά μόνο 43 εντοπίστηκαν με βάση το SAECG (ευαισθησία = 58%). Η ειδικότητα, όμως, της μεθόδου είναι ικανοποιητική: από τους 125 ασθενείς χωρίς κοιλιακή ταχυκαρδία, οι περισσότεροι εντοπίστηκαν με επιτυχία.

Οι περιορισμοί του συμβατικού SAECG

Η διαδικασία εγγραφής και ανάλυσης του SAECG είναι πολύ ευάλωτη στις επιδράσεις τεχνικών λαθών. Για παράδειγμα, αν η ευθυγράμμιση των QRS στη διάρκεια της δειγματοληψίας και συγκερασμού δεν γίνει με ακρίβεια (Εικόνα 1.5), τότε παρατείνεται η ουρά του τελικού QRS με ψευδώς θετικές μετρήσεις όψιμων δυναμικών¹⁶. Υπάρχει, επίσης, και αρκετή διακύμανση των φυσιολογικών τιμών, ανάλογα με το όργανο που χρησιμοποιείται¹⁷, ενώ το επίπεδο θορύβου επηρεάζει έντονα το τελικό αποτέλεσμα¹⁸.

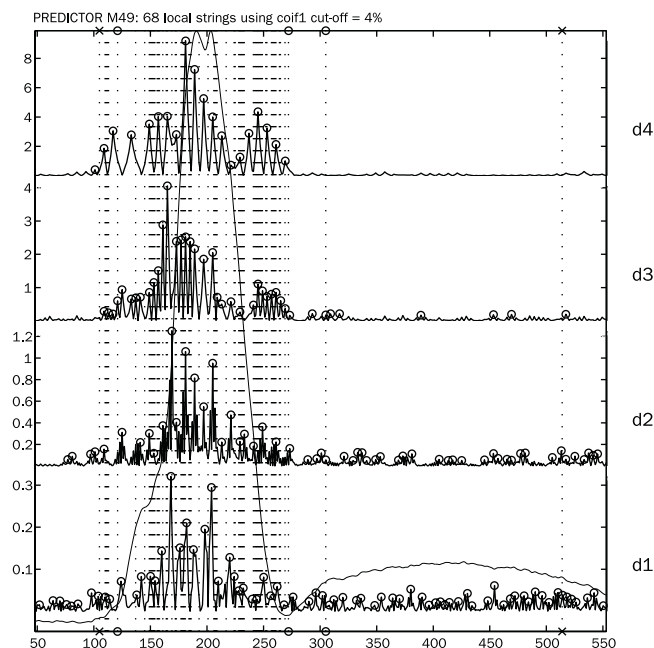
Όμως, ακόμα και στον ιδανικό ασθενή, δηλαδή αυτόν που έχει υποστεί έμφραγμα και διαθέτει υπόστρωμα μυοκαρδιακής επανεισόδου, η ζώνη βραδείας αγωγής μπορεί να είναι τόσο μικρής έκτασης, ώστε να επηρεάζει λίγο ή καθόλου την ηλεκτρική δραστηριότητα στη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού¹¹. Σε μια τέτοια περίπτωση, το αποτέλεσμα θα είναι ψευδώς αρνητικό, κάτι που εξάλλου ισχύει για όλες τις εστιακές κοιλιακές ταχυκαρδίες¹⁹.

Στην καθημερινή πράξη, ο πιο σημαντικός περιορισμός αφορά τους ασθενείς με αποκλεισμό σκέλους ή διαταραχές της ενδοκοιλιακής αγωγής, όπου, δηλαδή, το QRS είναι διευρυμένο ακόμα και στο απλό ΗΚΓ επιφανείας. Τότε, βέβαια, τα συμβατικά κριτήρια δεν έχουν εφαρμογή, και η τεχνική μάλλον παροπλίζεται. Όσο για τους ασθενείς με βαριές μυοκαρδιοπάθειες και αποκλεισμό σκέλους, στους οποίους μια μέθοδος αναίμακτης διαστρωμάτωσης θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμη, εκεί το SAECG χάνει κάθε ειδικότητα²⁰.

Με δεδομένους τους περιορισμούς του, το SAECG διατηρεί έναν επικουρικό ρόλο στη σύγχρονη κλινική πράξη.

Πειραματικές εφαρμογές

Τα μειονεκτήματα της συμβατικής ανάλυσης του SAECG στο πεδίο του χρόνου, έχουν δώσει το έναυσμα για την ανάπτυξη εναλλακτικών τεχνικών. Από αυτές, πιο γνωστή είναι η χρονοφασματική (spectrotemporal) ανάλυση που, όμως, δεν έχει πλατειά εφαρμογή. Μια μέθοδος που επιτρέπει τη μελέτη της φασματικής υφής του SAECG, χωρίς να χάνονται — όπως συμβαίνει με τον μετασχηματισμό Fourier — οι πληροφορίες στο πεδίο του χρόνου, είναι η ανάλυση με βάση τα κυματίδια (wavelet analysis) (Εικόνα 1.19).



Εικόνα 1.19 Ανάλυση του ΗΚΓ συγκερασμού με τη μέθοδο των κυματιδίων.
(από το: Costeas XF και συν. Pacing Clin Electrophysiol 1997, 20: 1069.)

Συμπέρασμα

Η ανάλυση του ΗΚΓ συγκερασμού στο πεδίο του χρόνου επιτρέπει τη διαστρωμάτωση του αρρυθμικού κινδύνου σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια και μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία. Πρόκειται για αναίμακτη τεχνική με πλατειά διάδοση, η οποία, όμως, έχει και σημαντικούς περιορισμούς. Μόλις αυτοί ξεπεραστούν, το ΗΚΓ υψηλής ανάλυσης ίσως αποτελέσει ένα πρωταρχικό διαγνωστικό όπλο στη διερεύνηση ασθενών με κοιλιακές ταχυαρρυθμίες.

Βιβλιογραφία

1. Curtis AB, Cannom DS, Bigger JT, Jr., DiMarco JP, Estes NA, 3rd, Steinman RC, και συν. Baseline characteristics of patients in the coronary artery bypass graft (CABG) Patch Trial. *Am Heart J* 1997, 134: 787-98.
2. Bigger JT, Jr., Whang W, Rottman JN, Kleiger RE, Gottlieb CD, Namerow PB, και συν. Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999, 99: 1416-21.
3. Block M, Breithardt G. The implantable cardioverter defibrillator and primary prevention of sudden death: the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial and the Coronary Artery Bypass Graft (CABG)-Patch Trial. *Am J Cardiol* 1999, 83: 74D-8D.
4. el-Sherif N, Gomes JA, Restivo M, Mehra R. Late potentials and arrhythmogenesis. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985, 8: 440-62.
5. Costeas XF, Chang A, Michaud GF, Homöud MK, Estes NAMI, Wang PJ. ELECTRA: A MATLAB®-based electrogram analysis toolbox (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1997, 29: 29:334A.
6. Barbari EJ, Lazzara R, El-Sherif N, Scherlag BJ. Extracardiac recordings of His-Purkinje activity during conduction disorders and junctional rhythms. *Circulation* 1975, 51: 802-10.
7. Barbari EJ, Scherlag BJ, El-Sherif N, Befeler B, Aranda JM, Lazzara R. The His-Purkinje electrocardiogram in man: an initial assessment of its uses and limitations. *Circulation* 1976, 54: 219-24.
8. Mehra R, Kelen GJ, Zeiler R, Zephiran D, Fried P, Gomes JA, και συν. Noninvasive His Bundle electrogram: value of three vector lead recordings. *Am J Cardiol* 1982, 49: 344-8.

9. Breithardt G, Cain ME, el-Sherif N. Standards for analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1991, 17: 999-1006.
10. Gomes JA, Winters SL, Stewart D, Targonski A, Barreca P. Optimal bandpass filters for time-domain analysis of the signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1987, 60: 1290-8.
11. el-Sherif N, Gough WB, Restivo M, Craelius W, Henkin R, Caref EB. Electrophysiological basis of ventricular late potentials. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990, 13: 2140-7.
12. Gomes JA, Mehra R, Barreca P, el-Sherif N, Hariman R, Holtzman R. Quantitative analysis of the high-frequency components of the signal-averaged QRS complex in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 1985, 72: 105-11.
13. Winters SL, Stewart D, Gomes JA. Signal averaging of the surface QRS complex predicts inducibility of ventricular tachycardia in patients with syncope of unknown origin: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1987, 10: 775-81.
14. Winters SL, Stewart D, Targonski A, Gomes JA. Role of signal averaging of the surface QRS complex in selecting patients with nonsustained ventricular tachycardia and high grade ventricular arrhythmias for programmed ventricular stimulation. *J Am Coll Cardiol* 1988, 12: 1481-7.
15. Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 195-201.
16. Craelius W, Restivo M, el-Sherif N. Signal processing options for detecting conduction abnormalities in ischemic ventricles. *J Electrocardiol* 1987, 20: 119-24.
17. Moreno FL, Karagounis LA, Villanueva T, Horn SD, Anderson JL. Comparison of signal-averaging electrocardiographic systems using device specific criteria in 104 normal subjects. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994, 17: 2178-82.
18. Maounis TN, Kyrozi E, Chiladakis I, Vassilikos VP, Manolis AS, Cokkinos DV. Comparison of signal-averaged electrocardiograms with different levels of noise: time-domain, frequency-domain and spectrotemporal analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997, 20: 671-82.
19. Hood MA, Pogwizd SM, Peirick J. Contribution of myocardium responsible for ventricular tachycardia to abnormalities detected by analysis of signal-averaged ECGs. *Circulation* 1992, 86: 154-9.
20. Brembilla Perrot B, Terrier de la Chaise A, Jacquemin L, Beurrier D, Houplon P. The signal-averaged electrocardiogram is of limited value in patients with bundle branch block and dilated cardiomyopathy in predicting inducible ventricular tachycardia or death. *Am J Cardiol* 1997, 79: 154-9.

