

Ο κατακερματισμός του QRS στο ΗΚΓ ως δείκτης κινδύνου σε καρδιαγγειακές παθήσεις

Μ. ΔΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Χ. ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ, Γ. ΛΑΖΑΡΟΣ, Ε. ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ, Γ. ΒΟΓΙΑΤΖΗ, Χ. ΓΕΩΡΓΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Σ. ΤΣΑΛΑΜΑΝΔΡΗΣ, Κ. ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ, Δ. ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ

Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων, Α΄ Καρδιολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Λέξεις Ευρετηρίου: Καταμερισμός του QRS, αρρυθμογόνος κίνδυνος, διαστρωμάτωση κινδύνου

Η εξέλιξη της τεχνολογίας τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει στη μελέτη και ανάπτυξη διαφόρων αναίμακτων δεικτών με στόχο τη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με καρδιακή νόσο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ΑΚΘ).¹ Η σύγχρονη τάση όσον αφορά τους μη επεμβατικούς αυτούς δείκτες κατευθύνεται προς την αναζήτηση ενός προγνωστικού μοντέλου κινδύνου (risk score), το οποίο θα αντανακλά διαφορετικούς μηχανισμούς και παραμέτρους ηλεκτρικής αστάθειας και θα έχει μεγαλύτερη ακρίβεια στην πρόγνωση των κοιλιακών αρρυθμιών. Επί του παρόντος, ο μεγάλος περιορισμός αυτών των δεικτών είναι ότι δεν έχουν την επιθυμητή προγνωστική αξία για ΑΚΘ. Εντούτοις, η προγνωστική αξία των εν λόγω δεικτών βελτιώνεται σημαντικά, όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμούς.

Αν εξαιρέσουμε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (ΚΕΑΚ), λίγοι είναι οι δείκτες που χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη για την διαστρωμάτωση αρρυθμολογικού κινδύνου σε ασθενείς με καρδιακή νόσο.^{2,3}

Γνωρίζουμε ότι οι κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες (κοιλιακή ταχυκαρδία και κοιλιακή μαρμαρυγή) είναι υπεύθυνες για τα 2/3 του ΑΚΘ και στην πλειοψηφία τους αφορούν μηχανισμούς επανεισόδου. Για την έναρξη και τη διατήρηση μίας αρρυθμίας επανεισόδου πρέπει να υπάρχει το κατάλληλο υπόστρωμα, δηλαδή διαταραχή στην επαναπόλωση των ιστών ή στην αγωγή του ερεθίσματος. Μεταξύ άλλων, οι δείκτες οι οποίοι φαίνεται να ανιχνεύουν αυτές τις διαταραχές είναι η εναλλαγή των T κυμάτων (T Wave alternans), η παράταση ή διασπορά του δυναμικού ενέργειας (QT prolongation- QT dispersion), τα όψιμα δυναμικά στο συμψηφιστικό ΗΚΓ (signal averaged electrocardiography-SAECG), το ευρύ QRS καθώς και ο κατακερματισμός του QRS συμπλέγματος (fQRS) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) των 12 απαγωγών.⁴⁻⁸ Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της κακοήθους κοιλιακής αρρυθμίας διαδραματίζει η παρουσία σύμπλοκης κοιλιακής αρρυθμίας ή/και διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι πρόσφατα

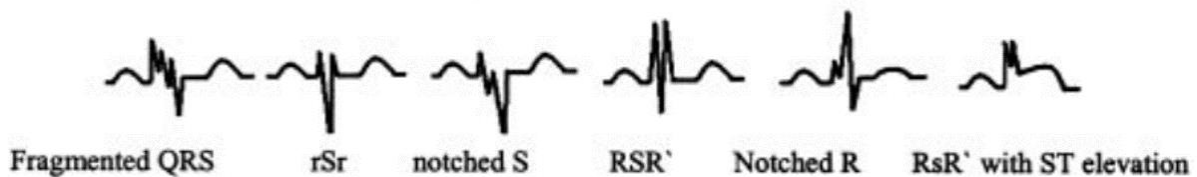
έχει προταθεί η ενσωμάτωση της ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου, όταν ανιχνεύονται τέτοιοι ηλεκτροκαρδιογραφικά εντοπιζόμενοι δείκτες.

Το fQRS φαίνεται να μην έχει προγνωστική αξία σε ασθενείς χωρίς κάποιο καρδιολογικό υπόστρωμα.⁹ Έχει μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και λιγότερο σε ασθενείς με δομικές καρδιοπάθειες ή αρρυθμογόνα σύνδρομα.¹⁰⁻¹⁶ Η παρούσα ανασκόπηση διαπραγματεύεται τη σημασία του fQRS και τον ρόλο του στη διαστρωμάτωση κινδύνου ασθενών με ευρύτερη καρδιακή νόσο.

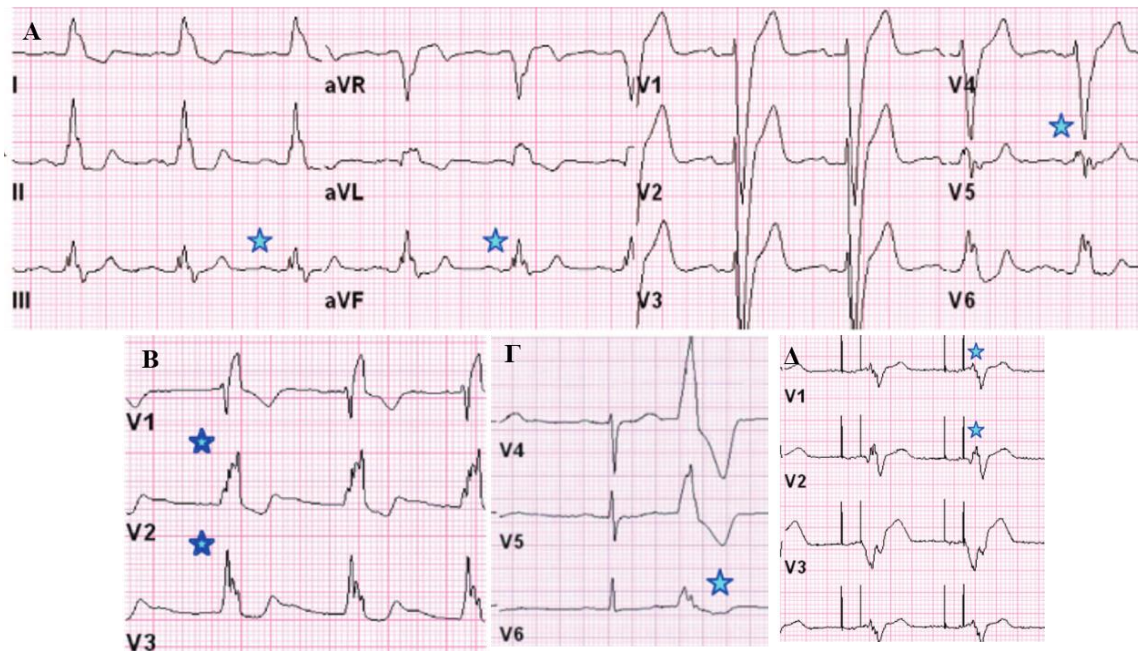
Καταγραφή και ορισμός του κατακερματισμένου QRS

Η καταγραφή του ΗΚΓ για την ανάδειξη του fQRS δεν απαιτεί ειδικές συσκευές ή ρυθμίσεις στο ΗΚΓ 12 απαγωγών. Ο Das και οι συνεργάτες του όρισαν το fQRS ως το QRS σύμπλεγμα με την παρουσία ενός επιπλέον επάρματος (R') ή την παρουσία εντομής (notching) στο ναδίρ του επάρματος R ή του επάρματος S ή την παρουσία >1 κυμάτων R'

(κατακερματισμός) σε δύο συνεχόμενες απαγωγές, που αντιστοιχούν σε μία αγγειακή περιοχή αιμάτωσης (Εικόνα 1).¹⁶ Οι ασθενείς με ευρύ QRS σε έδαφος αποκλεισμού σκέλους (QRS \geq 120 ms) ή οι ασθενείς με ημισκελικό αποκλεισμό δεν συμπεριλήφθηκαν στον αρχικό ορισμό. Αργότερα η ίδια ομάδα προσέθεσε τα κριτήρια του fQRS σε ασθενείς με ευρύ QRS (>120 ms): το σύμπλεγμα QRS με >2 κύματα R' ή εντομές στο κύμα R ή στο κύμα S (ασθενείς με αποκλεισμό σκέλους, βηματοδοτικό ρυθμό, ή παρουσία πρώιμων έκτακτων κοιλιακών συστολών) σε δύο συνεχόμενες απαγωγές (πρόσθιες V1-V5, πλάγιες I, aVL και V6, κατώτερες II, III και aVF) (Εικόνα 2).⁵ Ειδικότερα σε ασθενείς με πρώιμες έκτακτες κοιλιακές συστολές, ο ορισμός για το fQRS περιλαμβάνει την παρουσία 2 εντομών στο κύμα R, όταν αυτές έχουν απόσταση μεταξύ τους > 40ms και εντοπίζονται σε δύο συνεχόμενες απαγωγές.⁵ Αργότερα ο Morita και οι συνεργάτες του καθόρισαν την ύπαρξη fQRS στον αποκλεισμό σκέλους ως 1) ≥ 4 σε μία ή 2) ≥ 8 αιχμές σε όλες τις απαγωγές V1, V2 και V3.¹⁷



Εικόνα 1. Σημασία του κατακερματισμένου QRS (fQRS) στο ΗΚΓ 12 απαγωγών έναντι της μορφολογίας RSR (Das et al Circulation. 2006;113: 2495-2501).



Εικόνα 2. Παραδείγματα κατακερματισμένου QRS (fQRS) στο ΗΚΓ 12 απαγωγών. Α. Παρουσία LBBB. Β. Παρουσία RBBB. Γ. Σε πρώτη κοιλιακή έκτακτη συστολή. Δ. Σε βηματοδοτικό ρυθμό. (Das et al, Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008 Oct;1(4):258-68)

Μηχανισμός κατακερματισμού του QRS.

Παρόλο που προηγούμενες μελέτες έχουν προτείνει κάποιους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς για τη δημιουργία του fQRS, ο ακριβής μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος.¹⁸ Το fQRS φαίνεται να προκαλείται από διαταραχή στη μετάδοση του ηλεκτρικού ερεθίσματος μεταξύ περιοχών φυσιολογικού μυοκαρδίου και μυοκαρδίου με ίνωση ή ουλή.¹⁹ Ο Reddy και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι το fQRS στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές απουσία αποκλεισμού σκέλους ήταν ενδεικτικό σημείο παρουσίας ανευρύσματος αριστερής κοιλίας, όπως αυτό επιβεβαιώθηκε με αριστερή κοιλιογραφία.²⁰ Ακολούθησαν μελέτες με σπινθηρογράφημα του

μυοκαρδίου (myocardial single photon emission tomography-SPECT), που ανέδειξαν ότι οι ασθενείς με fQRS είχαν διαταραχές αιμάτωσης ή ουλή.^{21,22} Σε ασθενείς με διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια το fQRS φαίνεται να σχετίζεται με δυσυγχρονισμό της αριστερής κοιλίας και με περιοχές ίνωσης στο υπενδοκάρδιο.^{23, 24} Μελέτες με μαγνητική καρδιάς κατόπιν χορηγήσεως γαδολινίου (Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance- LGE-MRI) έδειξαν ότι το fQRS σχετίζεται με παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης και δυσλειτουργίας.^{23,25, 26} Φαίνεται, λοιπόν, ότι το fQRS αντιπροσωπεύει την παρουσία ίνωσης/ουλής του μυοκαρδίου και έχει συσχετισθεί με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι το fQRS

προβλέπει την παρουσία ουλής στο αντίστοιχο τοίχωμα.

Σημασία του κατακερματισμού του QRS σε ειδικές παθήσεις

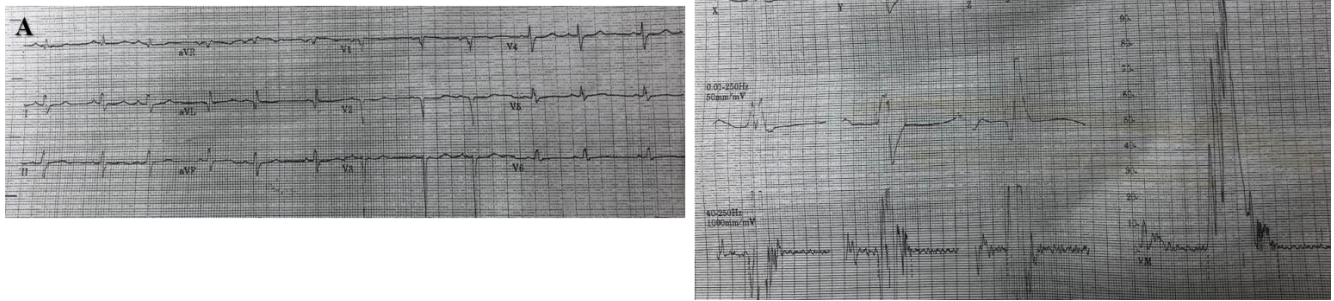
1. Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια. Το fQRS φαίνεται να αναπτύσσεται το πρώτο 48ώρο μετά το ισχαιμικό επεισόδιο σε ποσοστό 51% ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου έναντι 3,7% ασθενών που έχουν ασταθή στηθάγχη. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο η θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη παρουσία fQRS έναντι αυτών που δεν είχαν fQRS.²⁷ Σε μία μελέτη συνεχόμενων ασθενών που αξιολογήθηκαν για παρουσία στεφανιαίας νόσου φάνηκε ότι το fQRS είναι πιο ευαίσθητο και ειδικό για την ανίχνευση ουλής του μυοκαρδίου από το κύμα Q.^{5,16} Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι το fQRS είναι ένας χρήσιμος δείκτης ουλής του μυοκαρδίου και αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιακών συμβαμάτων και θνησιμότητας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή/και ισχαιμική καρδιοπάθεια.^{5,10-12,28-31}

2. Διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια. Η παρουσία fQRS σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια αφορά ένα ποσοστό 23-75% των ασθενών (Εικόνα 3).^{12,23,24,32} Όταν παρατηρείται ταυτόχρονα κατακερματισμός του QRS και διεύρυνση αυτού, τότε η πρόγνωση είναι πιο δυσμενής.^{12,32} Ο Sha και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι μεταξύ των ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και κλάσμα εξώθησης <40%

εκείνοι με fQRS ή/και ευρύ QRS είχαν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους χωρίς fQRS.³² Επιπρόσθετα, στη μελέτη αυτή το fQRS αποτέλεσε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας και αρρυθμιών.³²

Ο Tigen και οι συνεργάτες του ήταν οι πρώτοι που μελέτησαν τη σχέση μεταξύ fQRS και δυσσυγχρονισμού της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και στενό QRS διάστημα ($\leq 120\text{ms}$).²⁴ Η παρουσία fQRS φάνηκε να προβλέπει δυσσυγχρονισμό στο 72.5% των ασθενών με ευαισθησία 90.6% και θετική προγνωστική αξία 72.5%. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από μεταγενέστερες μελέτες, που έδειξαν ότι το fQRS σχετίζεται με δυσσυγχρονισμό σε ασθενείς με στενό QRS.^{23,33-35} Φαίνεται, μάλιστα, από τις μελέτες αυτές ότι ο κατακερματισμός του QRS προβλέπει την υπεύθυνη για τον δυσσυγχρονισμό περιοχή. Σε αυτή την υποομάδα των ασθενών με στενό QRS μένει να μελετηθεί περαιτέρω η θέση του fQRS στην πρόβλεψη των ασθενών που θα ανταποκριθούν σε θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού.

3. Υπερτροφικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια. Σε μία προσπάθεια να διερευνηθεί η σημασία του fQRS σε ασθενείς με υπερτροφική καρδιοπάθεια ο Suwa και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι σχετίζεται με ανεύρυσμα κορυφής.³⁶ Στη συνέχεια το εύρημα αυτό συσχετίστηκε με κακοήθεις αρρυθμίες.³⁷ Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι το fQRS αποτελεί δείκτη μυοκαρδιακής ίνωσης σε αυτό τον πληθυσμό.²⁶ Φαίνεται, μάλιστα, ότι το fQRS



Εικόνα 3. Παράδειγμα κατακερματισμένου QRS (fQRS) στο ΗΚΓ 12 απαγωγών ασθενούς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (A) και παρουσία θετικών όψιμων δυναμικών στο συμψηφιστικό ΗΚΓ (signal averaged electrocardiography-SAECG) (B).

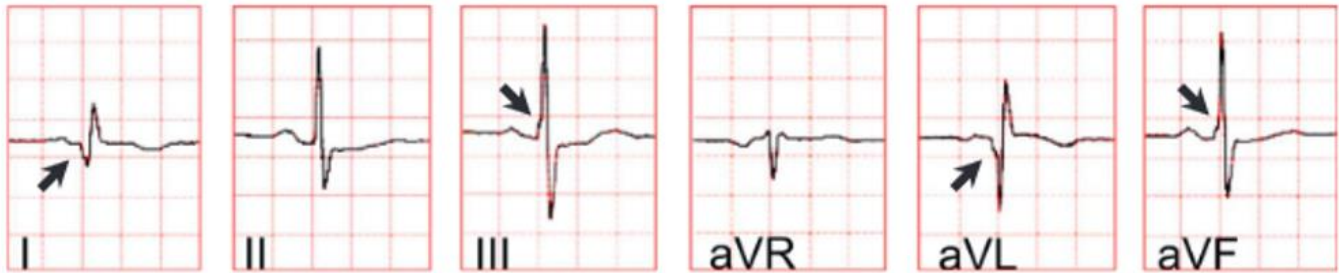
προέβλεπε την παρουσία και την έκταση μυοκαρδιακής ίνωσης με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με το Q κύμα στο ΗΚΓ.³⁸

Ο Nomura και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι το fQRS προβλέπει την εξέλιξη σε καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.³⁹ Σε μία μελέτη του Kang και των συνεργατών του η παρουσία fQRS, και ειδικότερα στις κατώτερες απαγωγές σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σε διάστημα παρακολούθησης 6.3 ετών, φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης κοιλιακής αρρυθμίας (εμμένουσα ή μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία) (Εικόνα 4).³⁸ Σε μία επιπλέον μελέτη που συμπεριέλαβε 115 ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια η παρουσία fQRS και το λειτουργικό στάδιο κατά NYHA (New York Heart Association) αποτέλεσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες ΑΚΘ στα 5 έτη.⁴⁰ Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τόσο το fQRS όσο και η παράταση του QTc διαστήματος σχετίζονται με την εκδήλωση κοιλιακών αρρυθμιών ή/και ΑΚΘ,

ανεξαρτήτως των λοιπών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.⁴¹ Τέλος, σε μία πολυκεντρική μελέτη που συμπεριέλαβε 102 ασθενείς με αποφρακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια από 13 κέντρα φάνηκε ότι το fQRS προβλέπει τα αρρυθμολογικά συμβάματα.⁴²

4. Αρρυθμογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (ARVC).

Η ARVC χαρακτηρίζεται από προοδευτική αντικατάσταση του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας από ινώδη ή ινολιπώδη ιστό. Σε μία μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς με ARVC, η παρουσία fQRS βρέθηκε σε ποσοστό 85%, ενώ το κύμα έψιλον -που αποτελεί ειδικό εύρημα στην ARVC- ήταν έκδηλο μόνο στο 23% των ασθενών στο απλό ΗΚΓ (ποσοστό που αυξήθηκε στο 77% μετά την καταγραφή υψηλής ευκρίνειας ΗΚΓ (Εικόνα 5).⁴³ Επιπλέον ο αριθμός των απαγωγών που παρουσίαζαν fQRS παρουσίασε συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου και τη συμμετοχή της αριστερής κοιλίας.^{38,43} Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ότι το fQRS προβλέπει τα θανατηφόρα και



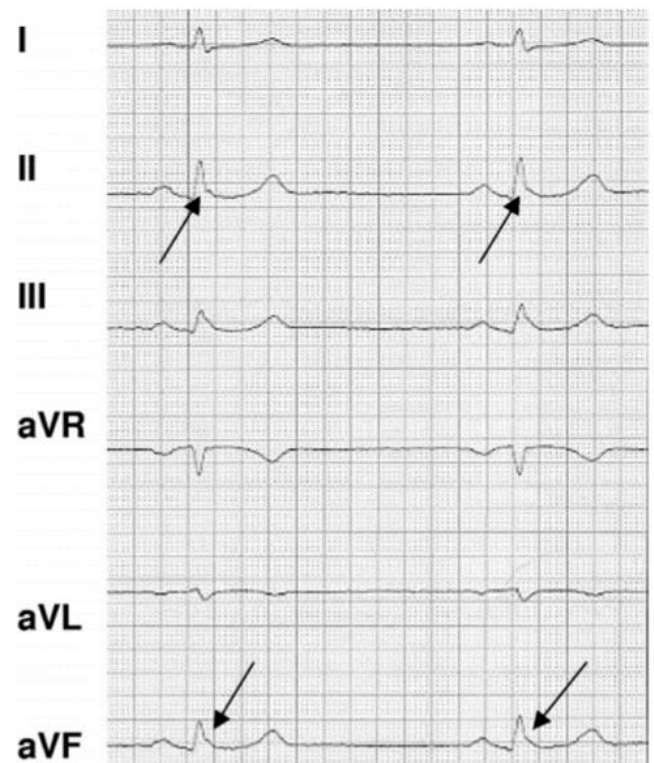
Εικόνα 4. Παράδειγμα κατακερματισμένου QRS (fQRS) στο ΗΚΓ 12 απαγωγών ασθενούς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (Kang et al, Heart Rhythm 2014;11:1433-1440).

μη αρρυθμολογικά συμβάματα σε ασθενείς με ARVC.^{44,45}

5. Καρδιακή σαρκοείδωση. Η καρδιακή συμμετοχή σε ασθενείς με σαρκοείδωση μπορεί να εκδηλωθεί με κολποκοιλιακό αποκλεισμό, αποκλεισμό δεξιού σκέλους, κοιλιακή ταχυαρρυθμία ή/και καρδιακή ανεπάρκεια και σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Η παρουσία fQRS στο ΗΚΓ 12-απαγωγών ασθενών με σαρκοείδωση σχετίστηκε με καρδιακή συμμετοχή, όπως αυτή επιβεβαιώθηκε με LGE-MRI.^{41,46} Η ευαισθησία και η ειδικότητα του fQRS για ανίχνευση παθολογικής LGE-MRI ήταν 100% και 80%. Σε μία άλλη μελέτη το 75% των ασθενών με καρδιακή σαρκοείδωση είχαν fQRS έναντι μόνο 34% που είχαν fQRS χωρίς καρδιακή συμμετοχή.^{42,47}

6. Συγγενείς καρδιοπάθειες. Η παρουσία fQRS σε ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια είναι αρκετά συχνή.⁴⁸⁻⁵⁵ Σε μία μελέτη ενήλικων ασθενών με τετραλογία Fallot μετά χειρουργική διόρθωση, το fQRS προέβλεπε την παρουσία μυοκαρδιακής ίνωσης της δεξιάς κοιλίας και

σχετίστηκε με ιστορικό χειρουργικής ουλής σε αυτήν.⁵⁰



Εικόνα 5. Παράδειγμα κατακερματισμένου QRS (fQRS) στις κατώτερες απαγωγές (II, III, και aVF) σε ασθενή με αρρυθμογόνο δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (Peters S. et al, Heart Rhythm 2008;5:1417-142).

Επιπλέον, οι ασθενείς με fQRS είχαν μεγαλύτερο όγκο δεξιάς κοιλίας και χαμηλότερη συστολική

απόδοση αυτής. Το fQRS συνδέθηκε στενά με την εκτεταμένη ίνωση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας.⁴⁸⁻⁵³ Το fQRS έχει μελετηθεί και σε ασθενείς με ανωμαλία Ebstein και φάνηκε να έχει θετική συσχέτιση με τον όγκο του δεξιού κόλπου.^{54,55} Η απουσία του fQRS από το ΗΚΓ ασθενών με Ebstein ανωμαλία φαίνεται να σχετίζεται με πιο ήπιες ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές και καλύτερο κλινικό προφίλ, ενώ οι ασθενείς με fQRS έχουν πιο συχνά αρρυθμίες.^{54,55}

7. Κληρονομικά αρρυθμογόνα νοσήματα

Σύνδρομο Brugada. Η παρουσία f-QRS στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada έχει συσχετισθεί με αυξημένο αρρυθμολογικό κίνδυνο και μπορεί να υποδηλώνει διαταραχή αγωγής στον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας.^{14,56-58} Η επίπτωση του fQRS σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada είναι αρκετά συχνή και φάνηκε ότι αφορά συνηθέστερα την ομάδα ασθενών με επεισόδια κοιλιακής ταχυαρρυθμίας (85%) έναντι αυτών με αδιευκρίνιστη συγκοπή (50%) ή των ασυμπτωματικών ασθενών (34%) ($p < 0.01$).¹⁷ Παρουσιάζει ενδιαφέρον ότι η μετάλλαξη του γονιδίου SCN5A στο σύνδρομο Brugada παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς με fQRS (33%) από ό, τι σε εκείνους χωρίς (5%).¹⁷ Μάλιστα, ανάμεσα στους ασθενείς με σύνδρομο Brugada και συγκοπή το 58% των ασθενών με fQRS είχε υποτροπιάζουσα συγκοπή λόγω κοιλιακής ταχυαρρυθμίας κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 43 μηνών έναντι μόνο του 6% ασθενών χωρίς fQRS ($p < 0.01$).¹⁷ Επιπλέον, η μελέτη PRELUDE (PRogrammed Electrical

stimulation predictive value) έδειξε ότι το fQRS είναι χρήσιμο για τον προσδιορισμό των ασθενών που θα επωφεληθούν από την προφυλακτική τοποθέτηση ICD στην περίπτωση του συνδρόμου Brugada.⁵⁶

Επίκτητο σύνδρομο μακρού QT. Η παρουσία fQRS παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με επίκτητο σύνδρομο μακρού QT και συγκοπή ή επεισόδιο torsades de pointes (81%). Σε αυτή τη μελέτη ένας πιθανός μηχανισμός της εκδήλωσης torsades de pointes είναι μηχανισμός επανεισόδου από ουλή του μυοκαρδίου που αντιπροσωπεύεται με fQRS.⁵⁹

Άλλοι συσχετισμοί του fQRS. Σε ασθενείς με στένωση μιτροειδούς σε έδαφος ρευματικού πυρετού το fQRS συσχετίστηκε με χαμηλή συστολική απόδοση αριστεράς κοιλίας, πνευμονική υπέρταση, πτωχό λειτουργικό στάδιο κατά NYHA (New York Heart Association) και επιφάνεια μιτροειδικού στομίου.⁶⁰ Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η επίπτωση του fQRS ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση (28,5% έναντι 11,7%, $p < 0,001$) ενώ σε μέση διάρκεια παρακολούθησης 61 ημερών, οι ασθενείς με fQRS είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα ($p < 0.001$).⁶¹ Τέλος, ο επιπολασμός του fQRS φαίνεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (37% και 32% αντίστοιχα) σε σύγκριση με 6% και 7% της ομάδας ελέγχου.^{62,63}

Συμπέρασμα

Το fQRS φαίνεται ότι είναι ένας αξιόπιστος δείκτης μυοκαρδιακής ίνωσης και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη σε διάφορες καρδιακές παθήσεις. Οι νεότεροι αναίμακτοι δείκτες διαστρωμάτωσης αρρυθμολογικού κινδύνου οφείλουν να μελετηθούν σε τυχαιοποιημένες μελέτες για να διευκρινιστεί ο ρόλος τους σε ασθενείς με καρδιολογικό υπόστρωμα και να δημιουργηθούν μοντέλα συνολικής εκτίμησης κινδύνου.

Βιβλιογραφία

1. Van der Bijl P, Delgado V and Bax JJ. Noninvasive imaging markers associated with sudden cardiac death. *Trends Cardiovasc Med.* 2016; 26:348-60.
2. Arsenos P, Gatzoulis K, Dilaveris P, Manis G, Tsiachris D, Archontakis S, Vouliotis AI, Sideris S and Stefanadis C. Arrhythmic sudden cardiac death: substrate, mechanisms and current risk stratification strategies for the post-myocardial infarction patient. *Hellenic J Cardiol.* 2013; 54:301-15.
3. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P and Tousoulis D. Electrophysiologic testing guided risk stratification approach for sudden cardiac death beyond the left ventricular ejection fraction. *World J Cardiol.* 2016; 8:112-3.
4. Chatterjee S and Changawala N. Fragmented QRS complex: a novel marker of cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2010;33:68-71.
5. Das MK, Suradi H, Maskoun W, Michael MA, Shen C, Peng J, Dandamudi G and Mahenthiran J. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:258-68.
6. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G, Ruberto M, Biondi A, Cascio O, Bertozzi G, Pisanelli D, Maglietta F, Messina A, Mollica MP and Salerno M. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY).* 2018;10:166-177.
7. Arsenos P, Gatzoulis KA, Dilaveris P, Gialernios T, Sideris S, Lazaros G, Archontakis S, Tsiachris D, Kartsagoulis E and Stefanadis C. The rate-corrected QT interval calculated from 24-hour Holter recordings may serve as a significant arrhythmia risk stratifier in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2011; 147:321-3.
8. Dilaveris P, Antoniou CK and Gatzoulis KA. Arrhythmic risk stratification in non-ischemic dilated cardiomyopathy: Where do we stand after DANISH? *Trends Cardiovasc Med.* 2017; 27:542-555.
9. Haukilahti MA, Eranti A, Kentta T and Huikuri HV. QRS Fragmentation Patterns Representing Myocardial Scar Need to Be Separated from Benign Normal Variants: Hypotheses and Proposal for Morphology based Classification. *Front Physiol.* 2016;7:653.
10. Das MK. Can fragmented QRS help in risk-stratifying patients with coronary artery disease and a relatively preserved ejection fraction? *Heart Rhythm.* 2012;9:936-7.
11. Das MK and El Masry H. Fragmented QRS and other depolarization abnormalities as a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25:59-64.
12. Das MK, Maskoun W, Shen C, Michael MA, Suradi H, Desai M, Subbarao R and Bhakta D. Fragmented QRS on twelve-lead electrocardiogram predicts arrhythmic events in patients with ischemic and

- nonischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2010;7:74-80.
13. Take Y and Morita H. Fragmented QRS: What Is The Meaning? *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2012;12:213-25.
 14. Rattanawong P, Riangwiwat T, Prasitlunkum N, Limpruttidham N, Kanjanahattakij N, Chongsathidkiet P, Vutthikraivit W and Chung EH. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23:e12507.
 15. Rattanawong P, Riangwiwat T, Kanitsoraphan C, Chongsathidkiet P, Kanjanahattakij N, Vutthikraivit W and Chung EH. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23:e12533.
 16. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A and Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2495-501.
 17. Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP and Wu J. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008;118:1697-704.
 18. Lesh MD, Spear JF and Simson MB. A computer model of the electrogram: what causes fractionation? *J Electrocardiol*. 1988;21 Suppl:S69-73.
 19. Gardner PI, Ursell PC, Fenoglio JJ, Jr. and Wit AL. Electrophysiologic and anatomic basis for fractionated electrograms recorded from healed myocardial infarcts. *Circulation*. 1985;72:596-611.
 20. Reddy CV, Cheriparambill K, Saul B, Makan M, Kassotis J, Kumar A and Das MK. Fragmented left sided QRS in absence of bundle branch block: sign of left ventricular aneurysm. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11:132-8.
 21. Ozdemir S, Tan YZ, Colkesen Y, Temiz A, Turker F and Akgoz S. Comparison of fragmented QRS and myocardial perfusion-gated SPECT findings. *Nucl Med Commun*. 2013;34:1107-15.
 22. Ozcan F, Turak O, Canpolat U, Kadife I, Avci S, Isleyen A, Cebeci M, Malcok Gurel O, Basar FN, Tok D, Topaloglu S, Aras D and Aydogdu S. Myocardial tissue perfusion predicts the evolution of fragmented QRS in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19:454-61.
 23. Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, Isiklar I, Cevik C, Gurel E, Dundar C, Pala S, Mahmutyazicioglu K and Basaran O. Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography*. 2011;28:62-8.
 24. Tigen K, Karaahmet T, Gurel E, Cevik C, Nugent K, Pala S, Tanalp AC, Mutlu B and Basaran Y. The utility of fragmented QRS complexes to predict significant intraventricular dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Can J Cardiol*. 2009;25:517-22.
 25. Ahn MS, Kim JB, Joung B, Lee MH and Kim SS. Prognostic implications of fragmented QRS and its relationship with delayed contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013;167:1417-22.

26. Konno T, Hayashi K, Fujino N, Oka R, Nomura A, Nagata Y, Hodatsu A, Sakata K, Furusho H, Takamura M, Nakamura H, Kawashiri MA and Yamagishi M. Electrocardiographic QRS Fragmentation as a Marker for Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26:1081-7.
27. Bozbeyoglu E, Yildirimturk O, Yazici S, Ceylan US, Erdem A, Kaya A, Donmez C, Akyuz S and Cetin M. Fragmented QRS on Admission Electrocardiography Predicts Long-Term Mortality in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21:352-7.
28. Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, Surgit O, Turen S, Erturk M, Ayhan E, Bulut U, Baycan OF, Demir AR and Uslu N. Predictive value of a fragmented QRS complex in patients undergoing primary angioplasty for ST elevation myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015;20:263-72.
29. Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, McHenry P and Zipes DP. Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm.* 2007;4:1385-92.
30. Das MK, Michael MA, Suradi H, Peng J, Sinha A, Shen C, Mahenthiran J and Kovacs RJ. Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *Am J Cardiol.* 2009;104:1631-7.
31. Das MK and Zipes DP. Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2009;6:S8-14.
32. Sha J, Zhang S, Tang M, Chen K, Zhao X and Wang F. Fragmented QRS is associated with all-cause mortality and ventricular arrhythmias in patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2011;16:270-5.
33. Yusuf J, Agrawal DK, Mukhopadhyay S, Mehta V, Trehan V and Tyagi S. Fragmented narrow QRS complex: predictor of left ventricular dyssynchrony in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2013;65:172-9.
34. Sinha SK, Bhagat K, Asif M, Singh K, Sachan M, Mishra V, Afdaali N, Jha MJ, Kumar A, Singh S, Sinha R, Khanra D, Thakur R, Varma CM, Krishna V and Pandey U. Fragmented QRS as a Marker of Electrical Dyssynchrony to Predict Inter-Ventricular Conduction Defect by Subsequent Echocardiographic Assessment in Symptomatic Patients of Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Cardiol Res.* 2016;7:140-145.
35. Ozcan S, Cakmak HA, Ikitimur B, Yurtseven E, Stavileci B, Tufekcioglu EY and Enar R. The prognostic significance of narrow fragmented QRS on admission electrocardiogram in patients hospitalized for decompensated systolic heart failure. *Clin Cardiol.* 2013;36:560-4.
36. Suwa K, Satoh H, Sano M, Nobuhara M, Saitoh T, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Tawarahara K, Ohtani H, Wakabayashi Y, Takase H, Terada H, Takehara Y, Sakahara H and Hayashi H. Functional, morphological and electrocardiographical abnormalities in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy and apical aneurysm: correlation with cardiac MR. *Open Heart.* 2014;1:e000124.
37. Baysal E, Yaylak B and Altintas B. Fragmented QRS is associated with ventricular tachycardia in patients with apical aneurysm with hypertrophic cardiomyopathy. *Indian Heart J.* 2016;68:199.
38. Kang KW, Janardhan AH, Jung KT, Lee HS, Lee MH and Hwang HJ. Fragmented QRS as a candidate marker for high-risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2014;11:1433-40.

39. Nomura A, Konno T, Fujita T, Tanaka Y, Nagata Y, Tsuda T, Hodatsu A, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Fujino N, Yamagishi M and Hayashi K. Fragmented QRS predicts heart failure progression in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2015;79:136-43.
40. Ozyilmaz S, Akgul O, Uyarel H, Pusuroglu H, Karayakali M, Gul M, Cetin M, Satilmisoglu H, Yildirim A and Bakir I. Assessment of the association between the presence of fragmented QRS and the predicted risk score of sudden cardiac death at 5 years in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol*. 2017;18:54-61.
41. Debonnaire P, Katsanos S, Joyce E, OV VDB, Atsma DE, Schalijs MJ, Bax JJ, Delgado V and Marsan NA. QRS Fragmentation and QTc Duration Relate to Malignant Ventricular Tachyarrhythmias and Sudden Cardiac Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:547-55.
42. Femenia F, Arce M, Van Grieken J, Trucco E, Mont L, Abello M, Merino JL, Rivero-Ayerza M, Gorenek B, Rodriguez C, Hopman WM, Baranchuk A and Fragmented QRSiHOCSI. Fragmented QRS as a predictor of arrhythmic events in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;38:159-65.
43. Peters S, Trummel M and Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008;5:1417-21.
44. Canpolat U, Kabakci G, Aytemir K, Dural M, Sahiner L, Yorgun H, Sunman H, Baris Kaya E, Tokgozoglu L and Oto A. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:1260-6.
45. Peters S, Truemmel M and Koehler B. Prognostic value of QRS fragmentation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13:295-8.
46. Homsy M, Alsayed L, Safadi B, Mahenthiran J and Das MK. Fragmented QRS complexes on 12-lead ECG: a marker of cardiac sarcoidosis as detected by gadolinium cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2009;14:319-26.
47. Schuller JL, Olson MD, Zipse MM, Schneider PM, Aleong RG, Wienberger HD, Varosy PD and Sauer WH. Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:1243-8.
48. Vehmeijer JT, Koyak Z, Bokma JP, Budts W, Harris L, Mulder BJM and de Groot JR. Sudden cardiac death in adults with congenital heart disease: does QRS-complex fragmentation discriminate in structurally abnormal hearts? *Europace*. 2018;20:f122-f128.
49. Shanmugam N, Yap J, Tan RS, Le TT, Gao F, Chan JX, Chong D, Ho KL, Tan BY, Ching CK, Teo WS, Tan JL and Liew R. Fragmented QRS complexes predict right ventricular dysfunction and outflow tract aneurysms in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol*. 2013;167:1366-72.
50. Park SJ, On YK, Kim JS, Park SW, Yang JH, Jun TG, Kang IS, Lee HJ, Choe YH and Huh J. Relation of fragmented QRS complex to right ventricular fibrosis detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance in adults with repaired tetralogy of fallot. *Am J Cardiol*. 2012;109:110-5.

51. Jacob S, Agarwal K and Afonso L. QRS fragmentation in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2009;104:740-1.
52. Heng EL and Gatzoulis MA. QRS fragmentation in tetralogy of Fallot: clinical utility and risk prediction. *Heart.* 2017;103:645-646.
53. Bokma JP, Winter MM, Vehmeijer JT, Vliegen HW, van Dijk AP, van Melle JP, Meijboom FJ, Post MC, Zwinderman AH, Mulder BJ and Bouma BJ. QRS fragmentation is superior to QRS duration in predicting mortality in adults with tetralogy of Fallot. *Heart.* 2017;103:666-671.
54. Park SJ, Chung S, On YK, Kim JS, Yang JH, Jun TG, Jang SY, Lee OJ, Song J, Kang IS and Huh J. Fragmented QRS complex in adult patients with Ebstein anomaly and its association with arrhythmic risk and the severity of the anomaly. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6:1148-55.
55. Acharya P, Ang JR and Gitler B. Ebstein Anomaly With QRS Fragmentation on Electrocardiogram. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2017;5:2324709616688710.
56. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R and Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:37-45.
57. Morita H, Watanabe A, Morimoto Y, Kawada S, Tachibana M, Nakagawa K, Nishii N and Ito H. Distribution and Prognostic Significance of fragmented QRS in Patients With Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017;10.
58. Meng L, Letsas KP, Baranchuk A, Shao Q, Tse G, Zhang N, Zhang Z, Hu D, Li G and Liu T. Meta-analysis of Fragmented QRS as an Electrocardiographic Predictor for Arrhythmic Events in Patients with Brugada Syndrome. *Front Physiol.* 2017;8:678.
59. Haraoka K, Morita H, Saito Y, Toh N, Miyoshi T, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Kusano KF, Kawaguchi K, Ohe T and Ito H. Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2010;7:1808-14.
60. Yuce M, Davutoglu V, Ozbala B, Ercan S, Kizilkan N, Akcay M, Sari I, Akkoyun C, Dogan A, Alici MH and Yavuz F. Fragmented QRS is predictive of myocardial dysfunction, pulmonary hypertension and severity in mitral stenosis. *Tohoku J Exp Med.* 2010;220:279-83.
61. Perlini S, Salinaro F, Cappelli F, Perfetto F, Bergesio F, Alogna A, Mussinelli R, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, Palladini G and Merlini G. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2013;167:2156-61.
62. Inanir A, Ceyhan K, Okan S and Kadi H. Frequency of fragmented QRS in ankylosing spondylitis : a prospective controlled study. *Z Rheumatol.* 2013;72:468-73.
63. Kadi H, Inanir A, Habiboglu A, Ceyhan K, Koc F, Celik A, Onalan O and Arslan S. Frequency of fragmented QRS on ECG is increased in patients with rheumatoid arthritis without cardiovascular disease: a pilot study. *Mod Rheumatol.* 2012;22:238-42.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: **Μαρία Δρακοπούλου, MD, PhD**

Καρδιολόγος

Αμυκλών 4, Αθήνα

τηλ. (+30210)6723878, Φαξ. (+30210)6779690

e-mail: mdrakopoulou@hotmail.com

Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases

M DRAKOPOULOU, C. VLACHOPOULOS, G. LAZAROS, E. OIKONOMOU, G. VOGIATZI, C. GEORGAKOPOULOS, S. TSALAMANDRIS, K. GATZOULIS, D. TOUSOULIS

Inherited Cardiovascular Diseases Unit, First Department of Cardiology, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece

Abstract

Several invasive and noninvasive tests for risk stratification of sudden cardiac death (SCD) have been studied but only very few markers can be utilized routinely in clinical practice due to the lack of a desirable predictive value. Among other noninvasive markers, fragmented QRS (fQRS) is a simple, inexpensive, and readily available ECG sign that can be interpreted easily by clinicians. It includes the presence of various morphologies of the QRS wave with or without a Q wave and includes the presence of an additional R wave (R') or notching in the nadir of the R' (fragmentation) in two contiguous leads, corresponding to a major coronary artery territory. As a depolarization abnormality it represents a conduction delay from inhomogeneous activation of the ventricles secondary to myocardial scar. The purpose of this review is to discuss the potential role of fQRS in arrhythmogenic mechanisms and its utility for the risk stratification in patients with underlying heart disease.

Key Words: QRS fragmentation, arrhythmia risk, risk stratification