

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Κλινική ανυσματική καρδιογραφία Παρελθόν, παρόν και μέλλον

Η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών αποτελεί μια καθημερινή επιβεβλημένη πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Οι διαταραχές της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αρρυθμιογένεση και η προγνωστική τους αξία έχει διαπιστωθεί σε πολλές ομάδες ασθενών. Ο ρόλος όμως της μη επεμβατικής ταυτοποίησης του αρρυθμιολογικού κινδύνου δεν είναι απόλυτα καθορισμένος. Οι μελέτες της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου έχουν εστιαστεί αποκλειστικά στη μελέτη της παράτασης του QT διαστήματος και των παραμέτρων του. Η ηλεκτροφυσιολογική έννοια της παράτασης του QT διαστήματος και της διασποράς του έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί και υποστηρίζεται ότι δεν προβλέπει τον αρρυθμιογενετικό κίνδυνο, αλλά εκφράζει παρεκκλίσεις της φυσιολογικής μορφολογίας του κύματος T. Υπάρχει επομένως επιτακτική ανάγκη μελέτης νέων προγνωστικών δεικτών καρδιαγγειακής νοσηρότητας, που θα μας επιτρέψουν να τους συμπεριλάβουμε σε ομάδες υψηλού κινδύνου και επομένως υποψήφιους για μια πιο πρώιμη και έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση. Πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες αναζωπύρωσαν το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας για την κλινική ανυσματική καρδιογραφία και, συγκεκριμένα, για την ανυσματική γωνία QRS-T (Spatial QRS-T angle), ένα νέο αρρυθμιολογικό δείκτη, ο οποίος εκφράζει τη γωνία κλίσης που σχηματίζεται μεταξύ του μέγιστου ηλεκτρικού άξονα (MHA) του συμπλέγματος QRS (κοιλιακή διέγερση) και του MHA του κύματος T (κοιλιακή επαναπόλωση). Ακριβώς επειδή, σε αντίθεση με παλαιότερους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες, λαμβάνει υπόψη του εκτός από την κοιλιακή επαναπόλωση και την κοιλιακή εκπόλωση, ποσοτικοποιεί τις μη διπολικές συνιστώσες του κύματος T και του συμπλέγματος QRS, οι οποίες αντανακλούν την τοπική ετερογένεια της εκπόλωσης και της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου. Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι αποτελεί έναν πολύ ισχυρό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και θνητότητας (συμπεριλαμβανομένου και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου). Παθολογικά αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T υποστηρίζεται ότι υποδηλώνουν υποκλινικές, κατεστραμμένες περιοχές του μυοκαρδίου που εμποδίζουν τη φυσιολογική μετάδοση των ηλεκτρικών διεγέρσεων μέσω του μυοκαρδιακού τοιχώματος. Επομένως, ασθενείς με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T είναι επιρρεπείς σε κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ανυσματική γωνία QRS-T είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς στους οποίους οι συμβατικές παράμετροι απέτυχαν να προβλέψουν τη δυσμενή έκβαση. Η προγνωστική δε αξία της ανυσματικής γωνίας QRS-T για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα ήταν ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου. Στα πλαίσια της παρούσας ανασκόπησης γίνεται αναδρομή στο παρελθόν της κλινικής ανυσματικής καρδιογραφίας, εκτιμούνται οι κλασικοί ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες και συγκρίνονται με τους νεότερους ανυσματοκαρδιογραφικούς όσον αφορά στην αξιοπιστία τους για τον προσδιορισμό του αρρυθμιολογικού κινδύνου σε ευπαθείς ομάδες ασθενών.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(Συμπλ 2):36-72
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(Suppl 2):36-72

Χ. Βούλγαρη

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό»,
Αθήνα

Clinical vectorcardiography: Past,
present and future

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αρρυθμιογενετικός κίνδυνος
Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια
Κλινική ανυσματική καρδιογραφία

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Το παρόν και το μέλλον της μη επεμβατικής ταυτοποίησης του αρρυθμιογενετικού κινδύνου σε ευπαθείς ομάδες: Σύντομη αναδρομή και αναφορά στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών αποτελεί μια καθημερινή επιβεβλημένη πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Οι διαταραχές της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αρρυθμιογένεση και η προγνωστική τους αξία έχει διαπιστωθεί σε πολλές ομάδες ασθενών. Ωστόσο, ο ρόλος της μη επεμβατικής ταυτοποίησης του αρρυθμιολογικού κινδύνου δεν είναι απόλυτα καθορισμένος, ενώ οι μελέτες της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου μέχρι πρόσφατα είχαν εστιαστεί αποκλειστικά στη μελέτη της παράτασης του QT διαστήματος και των παραμέτρων του.

Το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας εκφράζει το χρόνο της εκπόλωσης και της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου. Η διασπορά του QT διαστήματος (QTd), δηλαδή η διαφορά μεταξύ του μέγιστου και του ελάχιστου QT διαστήματος στις 12 κλασικές απαγωγές, είναι ένας έμμεσος τρόπος εκτίμησης της διασποράς της κοιλιακής επαναπόλωσης. Η παράταση του QT διαστήματος, είτε αυτή είναι συγγενής είτε επίκτητη, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η προγνωστική αξία όμως της μη παθολογικής παράτασης του QT διαστήματος και του μηχανισμού της ως υπόστρωμα αρρυθμιογενετικού κινδύνου απουσία μακροαγγειοπαθητικής νόσου είναι ασαφής.¹ Πολλοί συγγραφείς αμφισβητούν την ηλεκτροφυσιολογική έννοια της παράτασης του QT διαστήματος και υποστηρίζουν ότι αυτή δεν προβλέπει τον αρρυθμιογενετικό κίνδυνο.²⁻⁴ Μάλιστα, υποστηρίζουν ότι το QT διάστημα και η διασπορά του εκφράζουν αποκλειστικά παρεκκλίσεις της φυσιολογικής μορφολογίας του κύματος T.^{5,6}

Οδηγούμαστε λοιπόν στο εύλογο συμπέρασμα ότι υπάρχει επιτακτική ανάγκη μελέτης νέων προγνωστικών δεικτών καρδιαγγειακής νοσηρότητας, που θα μας επιτρέψουν την ανίχνευση των ατόμων με υψηλό αρρυθμιογενετικό κίνδυνο και την ένταξή τους σε ομάδες υποψήφιες για μια πιο πρώιμη και έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αποτελούν μια ιδιαίτερα ευπαθή ομάδα, δεδομένου ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι η συχνότερη και η πιο σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη και ευθύνεται για το 80% των θανάτων στο διαβητικό πληθυσμό.⁷

Σήμερα είναι γενική η διαπίστωση ότι υπάρχει εκρηκτική

αύξηση της επίπτωσης του σακχαρώδους διαβήτη, ιδιαίτερα τις τελευταίες δύο δεκαετίες,⁸ ενώ ο διαβήτης στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι προσβάλλει κατά μέσο όρο το 6–8% του ενήλικου πληθυσμού, η συντριπτική πλειοψηφία του οποίου (ποσοστό 90–95%) πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.⁹ Εκτιμάται ότι σε παγκόσμια κλίμακα 150 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Ο αριθμός αυτός υπολογίζεται να διπλασιαστεί μέχρι το έτος 2025, λαμβάνοντας επομένως επιδημικές διαστάσεις.¹⁰ Η εξάπλωση αυτή της νόσου οφείλεται κυρίως στην αυξημένη επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, λόγω της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, της παχυσαρκίας, της καθιστικής ζωής, καθώς και της υιοθέτησης «δυτικού τύπου» διατροφής.⁹

Η έναρξη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε μικρότερες ηλικίες, σε συνδυασμό με την επιδημική του εξάπλωση, εκτιμάται ότι θα αυξήσει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη θνητότητα, καθώς οι επιπλοκές θα εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία.¹¹ Είναι γνωστό ότι η κύρια αιτία της αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αποτελεί η στεφανιαία νόσος, με πρωταρχική παθογενετική διεργασία την αρτηριοσκλήρυνση των στεφανιαίων αγγείων. Ανεξάρτητα όμως από τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου, τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά καρδιακής κάμψης σε σχέση με τα άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.^{12,13}

Μια συχνή επιπλοκή του σακχαρώδους διαβήτη είναι η διαβητική νευροπάθεια, ο επιπολασμός της οποίας φθάνει το 30% του διαβητικού πληθυσμού.¹⁴ Η διαβητική νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) συμβάλλει στην αρρυθμιογένεση και στην παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και με νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ έχουν αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε σύγκριση με τα άτομα με διαβήτη χωρίς νευροπάθεια.¹⁵ Επιπλέον, η νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ επιβαρύνει την πρόγνωση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, ακόμα και απουσία κλινικών μακροαγγειοπαθητικών εκδηλώσεων.¹⁶

Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ είναι η αυξημένη επίπτωση των κακόθων αρρυθμιών, που σχετίζεται με την παράταση των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης. Συγκεκριμένα, η παράταση του QT διαστήματος έχει περιγραφεί στο σακχαρώδη διαβήτη και στη διαβητική νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ.¹⁷ Επιπλέον,

πληθυσμιακές μελέτες έχουν συσχετίσει την παράταση του QT διαστήματος με αιφνίδιο θάνατο στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.¹⁸

Ωστόσο, σε πολλές μελέτες δεν επιβεβαιώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του QT διαστήματος ή του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διαστήματος (QTc) και της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.¹⁹ Επιπλέον, πολλές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση της κοιλιακής επαναπόλωσης δεν συμβαδίζει με τη νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ στο διαβητικό μυοκάρδιο και ότι το QTc διάστημα δεν αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη δυσλειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ.¹⁹ Επίσης, η λειτουργία του καρδιακού ΑΝΣ και η διάρκεια του QT διαστήματος δεν βρέθηκαν να σχετίζονται με τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ στα πρώιμα στάδια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.²⁰ Συμπεραίνουμε, λοιπόν, ότι είναι επιτακτική η έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που είναι αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών.

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί μια νέα προσέγγιση στην ανάλυση των διαταραχών της κοιλιακής επαναπόλωσης από το ηλεκτροκαρδιογράφημα των 12 απαγωγών, η οποία βασίζεται στην ανάλυση του τρισδιάστατου βρόγχου του κύματος T. Αντίθετα με την κλασική ανυσοκαρδιογραφία, ο βρόγχος του κύματος T ανασυντίθεται σε ένα μαθηματικό τρισδιάστατο χώρο, ο οποίος περιέχει >99% της ενέργειας του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Ο βρόγχος του κύματος T χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο περιγραφικών παραμέτρων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η γωνία που σχηματίζεται ανάμεσα στους κύριους άξονες του συμπλέγματος QRS και του κύματος T (ανυσματική γωνία QRS-T). Η ανυσματική γωνία QRS-T ορίζει τη διαφορά μεταξύ της διεύθυνσης της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης και αποτελεί μια ακριβή μαθηματική διατύπωση της έννοιας της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης (ventricular gradient).

Το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας αναζωπύρωσαν πρόσφατες πληθυσμιακές προοπτικές μελέτες, οι οποίες συνέκριναν τους προαναφερόμενους νέους ανυσοκαρδιογραφικούς δείκτες με τους κλασικούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες και διερεύνησαν την προγνωστική τους αξία για καρδιαγγειακά επεισόδια σε άτομα μέσης ηλικίας, που παρουσίαζαν έναν ή περισσότερους από τους κλασικά μελετημένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι ο ηλεκτρικός άξονας του κύματος T (T axis) αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων.²¹ Ισχυρότερος όμως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου και θνητότητας (συμπεριλαμβανόμενου και του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου) βρέθηκε να αποτελεί η ανυσματική γωνία QRS-T, που σχηματίζεται μεταξύ των μέγιστων ηλεκτρικών αξόνων (ΜΗΑ) του συμπλέγματος QRS και του κύματος T σε τριαξονικό επίπεδο αναφοράς.²²⁻²⁴ Συγκεκριμένα, η ανυσματική γωνία QRS-T βρέθηκε ότι διαθέτει ανεξάρτητη προγνωστική αξία σε άτομα με ή χωρίς ιστορικό καρδιοπάθειας, στους οποίους οι συμβατικές παράμετροι αποτυγχάνουν να προβλέψουν τη δυσμενή έκβαση. Στις μελέτες αυτές, η προγνωστική αξία της ανυσματικής γωνίας QRS-T ήταν ανεξάρτητη από την ύπαρξη των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι παθολογικές τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T σε προηγούμενες μελέτες έχουν συσχετιστεί με τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.^{25,26} Ασθενείς με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T είναι ευάλωτοι και επιρρεπείς σε επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες. Πρόσφατα, έγινε σύγκριση του συγκεκριμένου ανυσοκαρδιογραφικού δείκτη σε διαβητικά και μη διαβητικά άτομα και διερευνήθηκε η πιθανή του συσχέτιση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τη διάρκεια και τη ρύθμιση του διαβήτη και με τους παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια.²⁷ Επίσης, διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση της ανυσματικής γωνίας QRS-T με τη συστολική και τη διαστολική λειτουργία του μυοκαρδίου.²⁷

Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στους κλασικούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς και στους νεότερους ανυσοκαρδιογραφικούς δείκτες και εκτιμάται η προγνωστική τους αξία ως υπόστρωμα αρρυθμογενετικού κινδύνου, κυρίως στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια.

2. ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΟΥΣ ΚΛΑΣΙΚΟΥΣ ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ: QT ΔΙΑΣΤΗΜΑ

2.1. Η κλινική σημασία της παράτασης του QT διαστήματος

Έχει υποστηριχθεί ότι η παράταση του QT διαστήματος αντιπροσωπεύει την παράταση των δυναμικών ενεργείας σε μερικά τουλάχιστον από τα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η παράταση του δυναμικού ενεργείας, με τη σειρά της, πυροδοτεί αυτόματες έκτακτες κοιλιακές συστολές. Όταν μια τέτοια έκτακτη συστολή διασπαρεί σε όλη την καρδιά αναπτύσσεται ένας κοιλιακός έκτοπος ρυθμός, που ακολουθείται από την παράταση του QT διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.²⁸ Συγκεκριμένες ομάδες κυττάρων του ερεθισματοαγωγού συστήματος, όπως οι ίνες Purkinje²⁹ και τα μυοκύτταρα-M,³⁰ φαίνεται να είναι ευαίσθητα στην ανάπτυξη πρώιμων εκπολώσεων.

Παρόλα αυτά, όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, πολλοί συγγραφείς αμφισβητούν την ηλεκτροφυσιολογική έννοια της παράτασης του QT διαστήματος και υποστηρίζουν ότι αυτή δεν προβλέπει τον αρρυθμιογενετικό κίνδυνο. Μάλιστα, υποστηρίζουν ότι το QT διάστημα και η διασπορά του εκφράζουν αποκλειστικά παρεκκλίσεις της φυσιολογικής μορφολογίας του κύματος T.²⁻⁶

Το κύμα T διαιρείται σε δύο συνθετικά στοιχεία, τα οποία μπορούν να υπολογιστούν και να εκτιμηθούν ξεχωριστά:

1. Τα διπολικά στοιχεία, από τα οποία αναπαράγεται η αγκύλη του κύματος T. Τα διπολικά στοιχεία επηρεάζουν ταυτόχρονα και τις 12 ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές. Αποτέλεσμα είναι η αναπαραγωγή ενός ενιαίου QT διαστήματος, το οποίο δεν αντανάκλα την ανομοιογένεια που παρουσιάζει το εμβαδόν του κύματος T σε κάθε απαγωγή. Η ανομοιογένεια του κύματος T οφείλεται στις διαφορές του δυναμικού της κάθε απαγωγής καθώς και στις διαφορές της ανυσματικής προβολής του ηλεκτροκαρδιογραφικού δείκτη στη συγκεκριμένη απαγωγή.

2. Τα μη διπολικά στοιχεία του κύματος T τροποποιούν το τέλος του κύματος T και κατ'επέκταση το QT διάστημα. Η τροποποίηση αυτή οφείλεται στην παρέκκλιση του χρονικού σημείου που σηματοδοτεί το τέλος της επαναπόλωσης. Τα μη διπολικά στοιχεία του κύματος T αξιολογούν εντοπισμένες ενδοτοχωματικές αποκλίσεις της ηλεκτροφυσιολογικής αλληλουχίας στην κοιλιακή επαναπόλωση. Η καταφατική απάντηση στο ερώτημα: «Υπάρχουν πράγματι μη διπολικά στοιχεία στο τελικό τμήμα του κύματος T;» δόθηκε από δύο πολυκεντρικές μελέτες, που συμπεριέλαβαν πληθυσμό 4.810 ατόμων. Επιπλέον, οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η παράταση του QT διαστήματος μπορεί να εκτιμήσει τα μη διπολικά στοιχεία του κύματος T μόνο σε συνθήκες ισχαιμικής καρδιομυοπάθειας. Αυτό οφείλεται στο μικρό μέγεθος των συγκεκριμένων στοιχείων και στην υψηλή ευπάθειά τους σε τυχαίους ηλεκτροκαρδιογραφικούς θορύβους.³¹⁻³³

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι τα μη διπολικά στοιχεία του κύματος T διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εκτίμηση του αρρυθμιογενετικού κινδύνου και αποτελούν ισχυρότατο δείκτη ολικής θνητότητας.^{34,35}

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγράφονται οι διαφορές των ηλεκτρικών δυναμικών της καρδιάς από την επιφάνεια του θώρακα. Οι διαφορές αυτές προκαλούνται από τα διαμεμβρανικά ρεύματα της καρδιακής διέγερσης και ηρεμίας. Τα εναλλασσόμενα ηλεκτρικά ρεύματα και δυναμικά που παράγονται κατά τη μυοκαρδιακή εκπόλωση και επαναπόλωση έχουν αντίθετες φορές (κατευθύνσεις) και οι ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές θα έπρεπε να δίστανται μεταξύ τους. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται

από την κολπική εκπόλωση και επαναπόλωση: το κύμα P και το διάστημα P-R καταγράφονται με διαφορετικές κατευθύνσεις. Αυτό δεν ισχύει όμως και για τις κοιλίες, όπου το σύμπλεγμα QRS και το έπαρμα T έχουν την ίδια διεύθυνση. Η μετάδοση της διέγερσης και η επαναφορά ηρεμίας στο κοιλιακό μυοκάρδιο συμβαίνουν σε αντίθετες κατευθύνσεις, όπως κατέδειξαν ερευνητικές κλινικές μελέτες.³⁶

Συμπεραίνουμε, επομένως, ότι στο κλασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα αναπαράγεται μόνο μία όψη της κοιλιακής επαναπόλωσης, η πηγάζουσα από τα ηλεκτροφυσιολογικά δρώμενα της μυοκαρδιακής περιοχής που εκπολώνεται τελευταία. Αυτό οφείλεται στη μη καταγραφή σημαντικών, μη διπολικών συνθετικών στοιχείων της κοιλιακής επαναπόλωσης στο μονοδιάστατο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφάνειας. Η παράταση του QT διαστήματος οφείλεται σε διαφορές στον προσανατολισμό και στην ευαισθησία των ηλεκτροκαρδιογραφικών απαγωγών, οι οποίες τροποποιούν το εύρος του κύματος T ακόμα και όταν οι συνιστώσες του καρδιακού ανύσματος δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.³⁷⁻³⁹

Η ορθή εκτίμηση της κοιλιακής επαναπόλωσης οφείλει να συμπεριλαμβάνει και το αρχικό της στάδιο. Στο κλασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, η καλύτερη δυνατή εκτίμηση της έναρξης της κοιλιακής επαναπόλωσης είναι η κορυφή του κύματος T και όχι το τέλος του. Το συγκεκριμένο σημείο είναι εξαιρετικά δύσκολο να αναπαραχθεί και να προσδιοριστεί. Πληροφορίες για την κοιλιακή επαναπόλωση και τη διασπορά της μπορούν να εξαχθούν ευκολότερα από το εύρος και όχι από τη διάρκεια του κύματος T. Εύλογα συμπεραίνουμε ότι η μέτρηση του QT διαστήματος παραλείπει την εκτίμηση σημαντικών ηλεκτροφυσιολογικών δρώμενων στο κοιλιακό μυοκάρδιο.⁴⁰

Θεμελιώδες επίσης πρόβλημα στην κλινική εφαρμογή του QT διαστήματος είναι η έλλειψη ακριβούς και αξιόπιστης μεθόδου μέτρησής του. Ειδικοί έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η αξιοπιστία της μέτρησης του QT διαστήματος, είτε αυτή γίνεται χειρωνακτικά είτε με τη βοήθεια της τεχνολογίας, περιορίζεται από το εύρος και τη μορφολογία του κύματος T και την παρεμβολή του κύματος U ή του κύματος P.⁵

Η διαπίστωση ότι η μεταβλητότητα και οι διακυμάνσεις στις μετρήσεις του QT διαστήματος οι οποίες σχετίζονται με τις διαφορές στην ανυσματική προβολή του κύματος T είναι τόσο εκτεταμένες όσο και οι τιμές του QT διαστήματος που έχουν περιγραφεί σε ποικίλες καταστάσεις, εξασθενεί τη χρησιμότητα του συγκεκριμένου ηλεκτροκαρδιογραφικού δείκτη, αλλά δεν αποτελεί ικανοποιητική προϋπόθεση για την ακύρωσή του. Με άλλα λόγια, τα επιχειρήματα αυτά δεν αποτελούν αποδείξεις, αλλά ενδείξεις κατά της

ηλεκτροφυσιολογικής έννοιας της παράτασης του QT διαστήματος.⁴¹

2.2. Η παράταση του QT διαστήματος στο σακχαρώδη διαβήτη

Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, το διορθωμένο ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διάστημα (QTc) έχει συσχετιστεί θετικά με τη συνύπαρξη ισχαιμικής καρδιακής νόσου, αρτηριακής υπέρτασης και κλινικά έκδηλης νεφροπάθειας, ενώ δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.^{42,43} Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στεφανιαία νόσο έχουν συχνότερα παθολογική παράταση του QTc (25,8%).⁴⁴ Η νεφροπάθεια είναι γνωστό ότι σχετίζεται συχνότερα με την ισχαιμική καρδιακή νόσο⁴⁵ και τη νευροπάθεια του ANΣ.⁴⁶ Σε άτομα με μικρολευκωματινουρία έχει βρεθεί ότι η παράταση του QT διαστήματος μπορεί να παρατηρηθεί ανεξάρτητα από την ύπαρξη νευροπάθειας του ANΣ.⁴⁷ Παράλληλα, η παράταση του QT διαστήματος μπορεί να συμβάλλει στην αυξημένη θνητότητα που παρατηρείται σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που εμφανίζουν μικρολευκωματινουρία.⁴⁸

Το QT διάστημα και η διασπορά του έχει βρεθεί ότι αποτελεί προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού θανάτου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.⁴⁹ Αντιθέτως, άλλες μελέτες δεν βρήκαν ανάλογη θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης καρδιαγγειακής θνητότητας στο σακχαρώδη διαβήτη και του QT διαστήματος και της διασποράς του. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν μελέτες τόσο σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1,⁵⁰ όσο και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.⁵¹

Παρά τη γενική παραδοχή ότι το QT διάστημα επηρεάζεται από την καρδιακή ισχαιμία,⁵² η επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην παράταση του εν λόγω διαστήματος είναι αμφιλεγόμενη. Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες υγιών ατόμων έδειξαν μια ανεξάρτητη συσχέτιση της γλυκόζης πλάσματος και της παράτασης του QTc.^{53,54} Επιπλέον, οι ίδιες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης δεν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις που προκαλεί η γλυκόζη στα υγιή άτομα. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη έχει συσχετιστεί σημαντικά και ανεξάρτητα με την παράταση του QT διαστήματος τόσο σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1,^{55,56} όσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.^{19,44,57}

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί κοιλιακή αστάθεια μέσω της αύξησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ή/και της αύξησης της συγκέντρωσης των ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα των μυοκαρδιακών

κυττάρων.⁵⁸ Η ινσουλίνη επίσης προκαλεί συμπαθητικοτονία και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι γνωστό ότι από τα αρχικά στάδια συνοδεύεται από ελάττωση της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού συστήματος. Η διαταραχή της ισορροπίας του συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος μεταφράζεται σε μείωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας.⁵⁹

2.3. Η παράταση του QT διαστήματος στη διαβητική νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Παράταση του QT διαστήματος βρέθηκε τόσο σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πάσχοντα από νευροπάθεια του καρδιακού ANΣ.⁶⁰ Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και με νευροπάθεια του καρδιακού ANΣ, που είχαν παράλληλα και παθολογική παράταση του QT διαστήματος, παρουσίαζαν μεγαλύτερη θνητότητα σε σύγκριση με άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ανάλογου φύλου, ηλικίας και διάρκειας, αλλά χωρίς νευροπάθεια. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, η παράταση του QTc θεωρήθηκε ως λίαν ειδικός αλλά όχι αρκετά ευαίσθητος δείκτης της νευροπάθειας του καρδιακού ANΣ στο σακχαρώδη διαβήτη.¹⁸ Το εύρημα αυτό επισημαίνει ότι η νευροπάθεια του καρδιακού ANΣ πρέπει να αξιολογείται όταν η αιτιολογία της παράτασης του QT διαστήματος παραμένει αδιευκρίνιστη.

Ήδη αναφέρθηκε ότι η υπεργλυκαιμία προάγει τις αλλαγές στο QT διάστημα είτε αυξάνοντας το ενδοκυττάριο ασβέστιο⁶¹ είτε διεγείροντας τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.⁶² Η αναστολή του παρασυμπαθητικού έχει επίσης ως αποτέλεσμα την παράταση του QTc.⁵² Θεωρείται ότι η βλάβη του παρασυμπαθητικού έχει ως συνέπεια τη διάχυση της εκπόλωσης και την ηλεκτρική αστάθεια της κυτταρικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών κυττάρων.^{63,64} Στο φαινόμενο αυτό αποδίδεται η εμφάνιση των επικίνδυνων αρρυθμιών που αυξάνουν τη θνητότητα των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη και με νευροπάθεια του καρδιακού ANΣ.^{50,65,66} Μια διαφορετική εκτίμηση της αυξημένης θνητότητας είναι ότι αυτή οφείλεται σε βλάβη των κεντρικών μηχανισμών ελέγχου της αναπνοής λόγω της νευροπάθειας του καρδιακού ANΣ.^{64,67} Οι Casis και Echevarria⁶⁸ αποδίδουν σε 3 μηχανισμούς την αυξημένη εμφάνιση αρρυθμιών, άρα και αιφνιδίων θανάτων, σε άτομα με νευροπάθεια του ANΣ: (α) Άμεσες μεταβολικές επιδράσεις στα μυοκαρδιοκύτταρα (διαταραγμένη λειτουργία των πρωτεϊνικών κινασών και των φωσφατασών), (β) διαταραγμένη λειτουργία των εξωγενών καρδιακών μηχανισμών που ρυθμίζουν την καρδιακή λειτουργία, όπως είναι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, (γ) διαταραχές της δράσης

της ινσουλίνης, που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση επαρκούς λειτουργίας των διαύλων των ιόντων.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία και η Αμερικανική Νευρολογική Εταιρεία, σε ομόφωνη δήλωση, πρότειναν το QTc όπως υπολογίζεται από την εξίσωση του Bazett ως έναν εύκολο και πρακτικό δείκτη εκτίμησης της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ (Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy: American Diabetes Association and American Academy of Neurology "Consensus Statement" 1988). Παράλληλα, σε πρόσφατη δήλωση κατέληξαν ότι το QTc δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κλινική αξιολόγηση των μεταβολών του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, δεδομένου ότι δεν αποτελεί αρκετά ευαίσθητο δείκτη της δυσλειτουργίας του ΑΝΣ.

Οι Valensi et al⁶⁹ μελέτησαν την επίδραση της δραστηριότητας του ΑΝΣ στο QT διάστημα και στο QTc μέσω 24ωρης καταγραφής Holter σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και με νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο QT διάστημα ή στο QTc μεταξύ των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη και με νευροπάθεια και των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη αλλά χωρίς νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ κατά την 24ωρη καταγραφή. Οι Valensi et al,⁶⁹ με τη μελέτη αυτή, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση της κοιλιακής επαναπόλωσης δεν αποτελεί ευαίσθητο δείκτη της πορείας της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ στο διαβητικό μυοκάρδιο.

Οι Whitsel et al¹⁸ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το QTc αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη δυσλειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ μόνο για νεαρά άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Επίσης, μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι το QTc δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ.²⁰

Επομένως, αν και κατά γενική ομολογία η διάρκεια του QTc επηρεάζεται από τη νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ, σε πολλές μελέτες δεν επιβεβαιώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του QTc και της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ στην πολυπαραγοντική ανάλυση.¹⁹

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΥΣΜΑΤΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ: ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ, ΑΝΑΦΟΡΑ ΣΤΟ ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

3.1. Η εισαγωγή της έννοιας του καρδιακού ανύσματος (spatial vector) στην ηλεκτροκαρδιογραφία

Ο Augustus Desiré Waller (1856–1922) υπήρξε πρωτο-

πόρος της ηλεκτροκαρδιολογίας, όταν επικεντρώνοντας το επιστημονικό του ενδιαφέρον στη νευροφυσιολογία και στη μυϊκή λειτουργία υποστήριξε ότι κατά τη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου η καρδιά λειτουργεί ως γεννήτρια ηλεκτρικού ρεύματος και το σώμα συμπεριφέρεται ως αγωγός ηλεκτρικών ώσεων.^{70,71} Το Μάιο του 1887, στο Νοσοκομείο St. Mary's Hospital του Λονδίνου, ο Waller πραγματοποίησε την πρώτη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή σε ζωντανή ανθρώπινη καρδιά, χρησιμοποιώντας τον τριχοειδικό καταγραφέα ηλεκτρικού δυναμικού, που εφεύρε ο συνοδοιπόρος του Gabriel Lippman (1845–1921).⁷² Ανάμεσα στους μαθητές του ήταν και ο Willem Einthoven, ο μελλοντικός πατέρας του σύγχρονου ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της κλινικής καρδιολογικής ηλεκτροφυσιολογίας.⁷³

Ο Ολλανδός φυσικός Willem Einthoven (1860–1927) και οι συνεργάτες του, στην κλασική πλέον για τα καρδιολογικά χρονικά δημοσίευσή τους το 1908, πρότειναν για πρώτη φορά ότι η μετακίνηση του κύματος της διέγερσης μέσα στο μυοκάρδιο συνοδεύεται από την ανάπτυξη αμέτρητων ηλεκτρικών δυναμικών (cardiac electromotive forces) διαφόρου μεγέθους (magnitude) και κατεύθυνσης (direction).

Διάδοχος και συνεχιστής του επιστημονικού έργου του Einthoven, καθώς και δάσκαλος του Frank Wilson, ήταν ο Sir Thomas Lewis (1881–1945), ο οποίος καταξίωσε το ηλεκτροκαρδιογράφημα στην καθημέρα κλινική πράξη.⁷⁴

Ο όρος «άνυσμα» (vector) είχε χρησιμοποιηθεί έως τότε στη διεθνή βιβλιογραφία με μια πληθώρα διαφορετικών ερμηνειών, ανάλογα με τους σκοπούς της εκάστοτε μελέτης. Ειδικά όμως για την εξυπηρέτηση των σκοπών της ανυσματικής καρδιογραφίας, το άνυσμα (lead vector) ορίστηκε ως η φυσική έννοια η οποία χαρακτηρίζεται τόσο από συγκεκριμένο μήκος, όσο και από καθορισμένη διεύθυνση. Αν ο ορισμός αυτός αναχθεί στα καρδιολογικά δεδομένα, τότε είναι φανερό ότι το μήκος του ανύσματος αντιπροσωπεύει το μέγεθος του ηλεκτρικού δυναμικού (magnitude of the force) και η κατεύθυνσή του τη χωρική κατεύθυνση του δυναμικού της καρδιάς (spatial direction of the force), έχοντας πάντα ως δεδομένο ότι η κορυφή του ανύσματος αποτελεί το θετικό πόλο του ηλεκτροκαρδιογραφικού διπόλου.^{75–77}

Τα ηλεκτρικά δυναμικά της καρδιάς, αν αθροιστούν στο χώρο, είναι δυνατόν να εκπροσωπηθούν συνολικά από ένα και μοναδικό τρισδιάστατο άνυσμα (spatial vector). Ακριβώς όπως μπορεί να καταστρωθεί το παραλληλόγραμμο των δυνάμεων (equilateral tetrahedron), μπορεί να καταστρωθεί και το άθροισμα των ανυσμάτων (ανυσματική συνισταμένη) από οποιονδήποτε αριθμό ανυσμάτων. Στην καρδιά, το μέγεθος και η κατεύθυνση της ανυσματικής συνισταμένης

(ο στιγμιαίος ηλεκτρικός άξονας) μεταβάλλονται κατά την εξέλιξη της διέγερσης και η κορυφή του βέλους της ανυσματικής συνισταμένης περιγράφει τρισδιάστατους ανυσματικούς βρόγχους (spatial vector loops).^{78,79}

3.2. Το τρισδιάστατο σύστημα των ορθών αξονομετρικών αξόνων (the 3-dimensional coordinate reference system)

Το δυναμικό ενέργειας (action potential), που παράγεται κατά τη διέγερση των κυττάρων του μυοκαρδίου, μεταδίδεται στους περιβάλλοντες ιστούς και φθάνει μέχρι την επιφάνεια του σώματος, δημιουργώντας ένα ηλεκτρικό πεδίο. Το 1913 προβάλλεται το αξίωμα ότι η καρδιά μπορεί να αντιπροσωπευθεί ηλεκτροκαρδιογραφικά από τρία μαθηματικά δίπολα, που χαρακτηρίζονται από ευμετάβλητο, ασταθές δυναμικό και αξονικό προσανατολισμό.⁸⁰ Για τον σκοπό αυτό, εισάγουν τις κλασικές απαγωγές των άκρων I, II, III, με τη βοήθεια των οποίων πραγματοποιούν το πρώτο διαγνωστικό ηλεκτροκαρδιογράφημα. Το δίπολο, με τους δύο θετικά και αρνητικά φορτισμένους πόλους του, αποτελεί μέχρι σήμερα την απλούστερη γεννήτρια ηλεκτρικής αγωγιμότητας.^{81,82}

Οι διπολικές αυτές απαγωγές στο μετωπιαίο επίπεδο δημιουργούν μαζί το ισόπλευρο τρίγωνο του Einthoven (οι πλευρές των επισυναπτόμενων, ακραίων σημείων του κορμού απέχουν ηλεκτρικής ίση απόσταση η μια από την άλλη). Το ηλεκτρικό δίπολο τοποθετείται στο γεωμετρικό μέσο του τριγώνου και το μέγεθος του δυναμικού που μετρά η κάθε απαγωγή συγκρίνεται με αυτό των άλλων δύο, εφόσον τηρείται η προαναφερόμενη προϋπόθεση της ίσης ηλεκτρικής αντίστασης μεταξύ της καρδιάς και των ηλεκτροδίων. Για τη θεωρία αυτή ο Einthoven βραβεύτηκε το 1924 με το Βραβείο Νόμπελ Ιατρικής και Φυσιολογίας.

Οι Burger και van Millan⁷⁵ τροποποίησαν το ισόπλευρο τρίγωνο, που θεσπίστηκε από τον Einthoven, και υποστήριξαν ότι το ηλεκτρικό ρεύμα, που παράγεται κατά τη διέγερση του μυοκαρδίου και μεταδίδεται στους διάφορους ιστούς, έχει συγκεκριμένη φορά και δυναμικό και καταγράφεται από τον ηλεκτροκαρδιογράφο με τη μορφή άνυσματος σε δυσδιάστατο επίπεδο.

Σε αντίθεση με το ισόπλευρο τρίγωνο του Einthoven, όπου το προβαλλόμενο στις τρεις πλευρές του κύριο άνυσμα δεν χρειάζεται να πολλαπλασιαστεί με το μήκος της κάθε απαγωγής, δεδομένου ότι αυτό είναι ενιαίο, το τρίγωνο των Burger και van Millan δεν χαρακτηρίζεται από ενιαίο μήκος πλευρών (nonequilateral triangle). Αν στη μέση αυτού του τριγώνου τοποθετηθεί το κύριο άνυσμα (lead vector), που εκπροσωπεί τη στιγμιαία, ηλεκτροκινητική, καρδιακή

δύναμη, τότε το μήκος της προβολής του άνυσματος σε κάθε μια από τις τρεις πλευρές του τριγώνου (magnitude of the projected vector) εξαρτάται και από το μήκος της προβολής, αλλά και από το μήκος του κεντρικού άνυσματος (magnitude of the lead vector).

Η θεωρία των Burger και van Millan καθοδήγησε τους ερευνητές στο δρόμο της λύσης του βασικού προβλήματος της ηλεκτροκαρδιογραφίας, το οποίο αφορούσε στη δυσκολία καταγραφής των δυναμικών ενέργειας με τη χρήση ηλεκτροδίων τοποθετημένων στην επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος. Επίσης, προσέγγισε το πρόβλημα της ιστικής ανομοιογένειας με την εισαγωγή εσωτερικών δομών στο γεωμετρικό μοντέλο της μελέτης, με σκοπό την πραγματοποίηση μετρήσεων σε ανομοιογενές μέσο και σε επιφάνεια απομίμησης του ανθρώπινου ιστού.

Παρέμενε όμως άλυτο το πρόβλημα του δυσανάλογα μεγαλύτερου ως προς το υπόλοιπο σώμα μεγέθους της καρδιάς, ιδιαίτερα αναφορικά με τον προσθιοπίσθιο (anteroposterior) και τους οβελιαίους (transverse) άξονες της θωρακικής κοιλότητας. Η λύση στο συγκεκριμένο ερώτημα δόθηκε δέκα χρόνια αργότερα από τον Frank με τη θεωρία των πολλαπλών ανυσματικών διπόλων, που συμπεριελάμβανε 71 διπολικές θέσεις σε 16 διαφορετικά σημεία της εγκάρσιας τομής του ανθρώπινου ομοιώματος (multiple lead vector concept). Η θεωρία αυτή ολοκληρώθηκε και απλοποιήθηκε στη συνέχεια με την καθιέρωση του ορθογώνιου, τριαξονικού επιπέδου αναφοράς (coordinate reference system with axes denoted X, Y, Z).⁸³⁻⁸⁵

Η έναρξη της χρήσης των ηλεκτρονικών υπολογιστών οδηγεί στην πρώτη καταγραφή ανυσματικών διαγραμμάτων, όπου με την εισαγωγή των διορθωμένων από τον Frank ορθογώνιων απαγωγών (corrected orthogonal lead systems) αντισταθμίστηκαν οι ανισότητες των ηλεκτρικών αντιστάσεων.⁸⁶ Κάθε ηλεκτροκαρδιογραφική απαγωγή δίνει μια μονοδιάστατη εικόνα της ανυσματικής συνισταμένης και με τη χρήση δύο απαγωγών σε ένα επίπεδο έγινε δυνατός ο προσδιορισμός της ανυσματικής συνισταμένης στο συγκεκριμένο επίπεδο (π.χ. στο μετωπιαίο). Με την προσθήκη μιας ακόμα απαγωγής σε διαφορετικό επίπεδο επιτεύχθηκε η τρισδιάστατη εκτίμηση της ανυσματικής συνισταμένης (3-dimensional reference system) (εικ. 2).

Το 1971, η ομάδα μελέτης της Γλασκόβης υποστήριξε ότι το ορθογώνιο, τριαξονικό επίπεδο αναφοράς παρέχει στον κλινικό σημαντικές πληροφορίες για την καρδιαγγειακή κατάσταση των ασθενών, οι οποίες δεν παρέχονται από τη μελέτη του ηλεκτροκαρδιογραφήματος των κλασικών 12 απαγωγών. Το προαναφερόμενο σύστημα είναι απλό και γρήγορο στη χρήση του, εύχρηστο στον κλινικό και στην καθημέρα ιατρική πράξη.⁸⁷

Παρόλα αυτά, το σύστημα ηλεκτροκαρδιογραφικής μελέτης και καταγραφής με τη χρήση των τριών, ορθογώνιων αξόνων X, Y και Z δεν φαίνεται να γίνεται απόλυτα αντιληπτό και κατανοητό από τους κλινικούς ιατρούς και οι προσπάθειες των ερευνητών δεν τυγχάνουν ευρείας αναγνώρισης και αποδοχής. Πιθανότατα για τους λόγους αυτούς, ο Dower το 1980⁸⁸ και στη συνέχεια οι Edenbrandt και Rahlm το 1986,⁸⁹ συνέλαβαν την ιδέα της άντλησης των τριών προαναφερόμενων απαγωγών από τις κλασικές 12 ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές με τη χρήση μαθηματικών τύπων και αναλύσεων στο χώρο (Dower's matrix inversion technique).

3.3. Το θεώρημα της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης (ventricular gradient)

Οι Wilson et al⁹⁰ όρισαν το διαμεμβρανικό δυναμικό ως πηγή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και προχώρησαν στον υπολογισμό της διασποράς του γύρω από τη μυοκαρδιακή ίνα. Η ομάδα του Wilson⁹¹ υποστήριξε ότι το συνολικό εμβαδόν εκατέρωθεν της καμπύλης του QT διαστήματος (QRST ολοκλήρωμα) σε κάθε ηλεκτροκαρδιογραφική απαγωγή σχετίζεται αποκλειστικά με τη συνολική ετερογένεια της διάρκειας των δυναμικών ενέργειας (action potential durations) της μυοκαρδιακής ίνας (στιγμιαίες μεταβολές της μυοκαρδιακής διέγερσης) και δεν εξαρτάται από τη σειρά ενεργοποίησης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Η υπόθεση των Wilson et al⁹¹ επιβεβαιώθηκε αρχικά από τους Gardberg et al⁹² σε μεμονωμένες μυοκαρδιακές τομές και αργότερα σε ολόκληρο τον καρδιακό μυ από τους Abildskov et al.⁹³ Το ολοκλήρωμα του QRST, που θέσπισαν οι Wilson et al,⁹¹ ονομάστηκε «ανυσματική κοιλιακή κλίση» (spatial ventricular gradient) και αναγνωρίστηκε ως ένα ελπιδοφόρο ηλεκτροκαρδιογραφικό εργαλείο για τη διάκριση των πρωτοπαθών από τις δευτεροπαθείς μεταβολές κατά τη διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης.

Στην ανυσματοκαρδιογραφία, ο μονοδιάστατος υπολογισμός του εμβαδού του QRST ολοκλήρωματος ανάγεται στον υπολογισμό του ολοκλήρωματος του ηλεκτροφυσικού πεδίου που διαγράφει το καρδιακό άνυσμα κατά τη διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης στο χώρο (QRST διάστημα). Συνεπώς, στην ανυσματοκαρδιογραφία το ολοκλήρωμα του QRST είναι ένα ανυσματικό εμβαδόν σε τριαξονικό επίπεδο αναφοράς, που υπολογίζεται σε μονάδες δυναμικού επί το χρόνο. Η ανυσματική κοιλιακή κλίση σε τριαξονικό επίπεδο αναφοράς υπολογίστηκε για πρώτη φορά από τους Burch et al.⁹⁴ Ο Burger έδειξε ότι η ανυσματική κοιλιακή κλίση είναι ανάλογη του ολοκλήρωματος των δυναμικών ενέργειας της καρδιάς και την καθιέρωσε ως δείκτη της ηλεκτροφυσικής ετερογένειας σε όλη την καρδιά.⁹⁴

Επίσης, ο Burger έδειξε ότι το μέγιστο διαστολικό δυναμικό των καρδιακών μυοκυττάρων είναι σταθερά ανάλογο της μαθηματικής εξίσωσης του ολοκληρώματος του καρδιακού ανύσματος κατά τη διάρκεια του QRST διαστήματος.⁹⁴ Εφόσον το διαμεμβρανικό δυναμικό στη διαστολή (diastolic transmembran potential) είναι αρνητικό, η διεύθυνση της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης αναστρέφεται και κατευθύνεται προς το ελάχιστο και όχι προς το μέγιστο δυναμικό ενέργειας.⁹⁵

3.4. Το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης

Η διασπορά της επαναπόλωσης του καρδιακού παλμού που ηλεκτροκαρδιογραφικά αντανακλάται στο κύμα T απορρέει από την υπέρθεση:

- Της μορφολογικής ετερογένειας των δυναμικών ενέργειας του καρδιακού παλμού σε ολόκληρη την κοιλία και
- Της ετερογένειας των στιγμιαίων δυναμικών της κοιλιακής εκπόλωσης, όπως αυτά προκύπτουν από την αγωγιμότητα της καρδιακής ώσης, η οποία προκάλεσε το συγκεκριμένο παλμό.⁹⁶

Θεωρητικά, ένα καθαρά πρωτοπαθές (primary) ή δευτεροπαθές (secondary) κύμα T προκύπτει όταν όλο το κοιλιακό μυοκάρδιο διεγείρεται την ίδια χρονική στιγμή ή όταν η διαμόρφωση των κοιλιακών δυναμικών είναι ταυτόσημη. Στην πράξη, όμως, οι πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς παράγοντες συμβάλλουν παράλληλα στη δημιουργία του κύματος T και η συμβολή τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί μόνο με την ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση (εικ. 1). Η ισχύς της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης έγκειται στο ότι μπορεί να εκτιμήσει την ετερογένεια της μορφολογίας των κοιλιακών δυναμικών ενέργειας ανεξάρτητα από τους προαναφερόμενους δευτεροπαθείς παράγοντες. Αν και μια ταχυκαρδία επανεισόδου μπορεί να ξεκινήσει σε καταστάσεις ομοιογενούς μορφολογίας των δυναμικών ενέργειας, πολλαπλές ταχυαρρυθμίες που μπορούν να εξελιχθούν σε κοιλιακή μαρμαρρυγή εμφανίζονται σε καταστάσεις αυξημένης μορφολογικής ετερογένειας των δυναμικών ενέργειας.⁹⁷ Επιπλέον, η ελάττωση της μορφολογικής ετερογένειας των δυναμικών ενέργειας έχει αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα.⁹⁸

Η ανυσματική κοιλιακή κλίση συμβάλλει σημαντικά στην καλύτερη κατανόηση των ηλεκτροκαρδιογραφικών εκδηλώσεων κατά τη διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης. Η ισχύς της κοιλιακής κλίσης έγκειται στη δυνατότητά της να εκτιμά τους πρωτοπαθείς παράγοντες (π.χ. συνολική ετερογένεια της μορφολογίας του κοιλιακού δυναμικού ενέργειας) παρουσία δευτεροπαθών παραγόντων (π.χ. στιγμιαία ετερογένεια των κοιλιακών δυναμικών εκπόλωσης)

που επηρεάζουν τη μορφολογία του κύματος T (εικ. 1).

Ενώ η μορφολογία του κύματος T αποτελεί απλά την ηλεκτροκαρδιογραφική έκφραση της ηλεκτροφυσικής ετερογένειας της κοιλιακής επαναπόλωσης, η ανυσματική κοιλιακή κλίση διακρίνει επιπλέον τους πρωτοπαθείς από τους δευτεροπαθείς παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτή την ετερογένεια. Επομένως, η ανυσματική κοιλιακή κλίση συμβάλλει σημαντικά στην εντόπιση αρρυθμογενετικών πεδίων στην καρδιά και στοχεύει στον προσδιορισμό της συνολικής ετερογένειας της μορφολογίας του κοιλιακού δυναμικού. Με άλλα λόγια, η ανυσματική κοιλιακή κλίση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ηλεκτροκαρδιογραφικό προσδιορισμό της διασποράς της επαναπόλωσης, ενός σημαντικού παράγοντα για την αρρυθμογέννηση.

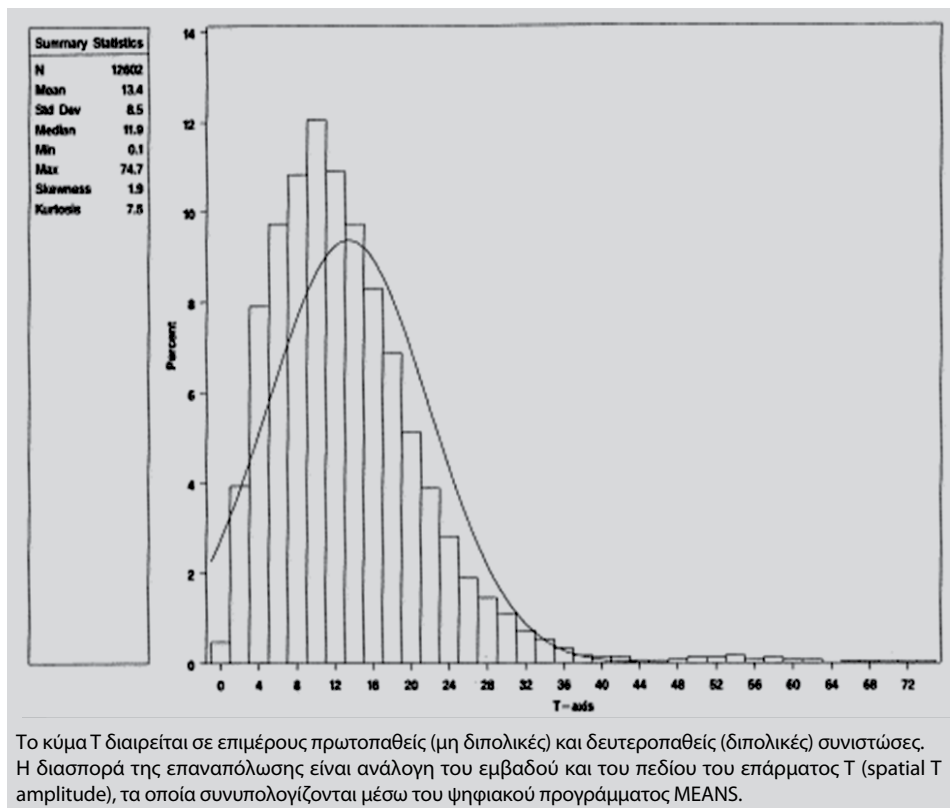
Ο Geselowitz έδειξε ότι το ανυσματικό ολοκλήρωμα του QRST καθορίζεται επίσης από την ετερογένεια του πεδίου κάτωθεν του ηλεκτροφυσικού δυναμικού και όχι μόνο από την ετερογένεια της διάρκειας του εν λόγω δυναμικού.⁹⁹ Επομένως, η ετερογένεια του εμβადού ενός δυναμικού ηρεμίας και η διάρκειά του συμβάλλουν στη ανυσματική κοιλιακή κλίση. Η γενίκευση αυτή καθιέρωσε την ανυσματική κοιλιακή κλίση ως συνολικό δείκτη της μορφολογικής ετερογένειας των ηλεκτροφυσικών δυναμικών στην καρδιά.

3.5. Η κλινική σημασία της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης

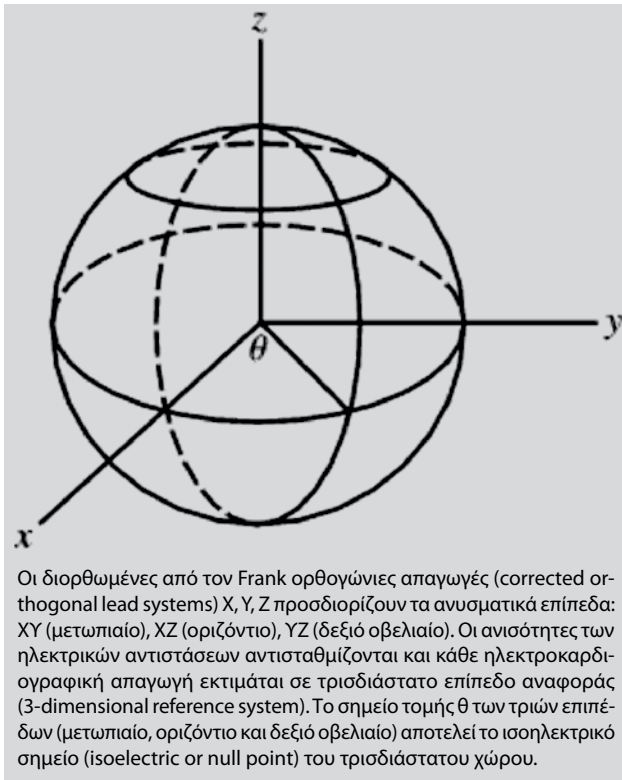
Η ετερογένεια της επαναπόλωσης συνδέεται λειτουργικά με τη διασπορά της ανερέθιστης περιόδου.¹⁰¹ Η ανερέθιστη περίοδος διευκολύνει την εμφάνιση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών επανεισόδου και επομένως σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρων αρρυθμιών.¹⁰²

Οι Sprach και Barr¹⁰³ υπολόγισαν τη συνολική καρδιακή δραστηριότητα και την αλληλουχία της κοιλιακής επαναπόλωσης και έδειξαν ότι το επικάρδιο, αν και εκπολώνεται τελευταίο, επαναπολώνεται πρώτο. Στο ίδιο συμπέρασμα, κατέληξαν οι Franz et al¹⁰⁴ με τη διαπίστωση της αρνητικής συσχέτισης της περιόδου επαναπόλωσης και της διάρκειας των δυναμικών ενέργειας.

Οι Abildskov et al⁹³ προτείνουν το εμβαδόν του ανυσματικού πεδίου QRST ως δείκτη εκτίμησης του ηλεκτροφυσικού κινδύνου επανεισόδου. Ερευνητικές μελέτες που ακολούθησαν, επιβεβαίωσαν ότι η κατανομή του ανυσματικού πεδίου QRST στην επιφάνεια του σώματος σχετίζεται με την αρρυθμογενετική ευπάθεια. Ο αρρυθμογενετικός κίνδυνος θεωρητικά σχετίζεται με τους πρωτοπαθείς παράγοντες, δηλαδή τη μεταβολή της ετερογένειας των τοπικών δυναμικών ενέργειας. Η τελευταία αντανακλάται



Εικόνα 1. Παράδειγμα εκτίμησης της διασποράς της κοιλιακής επαναπόλωσης με τη βοήθεια του ψηφιακού προγράμματος MEANS.¹⁰⁰



Εικόνα 2. Το ορθογώνιο τριαξονικό επίπεδο αναφοράς (coordinate reference system with axes denoted X, Y, Z), όπως απεικονίστηκε από τον Frank.⁸⁴

στις μεταβολές της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης. Επομένως, η αυξημένη διασπορά της κοιλιακής επαναπόλωσης, λόγω της αυξημένης διασποράς των δυναμικών ενέργειας, αντανακλάται πληρέστερα στις μεταβολές της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης.

Συμπερασματικά, στην υγρή καρδιά η ενδογενής κοιλιακή κλίση αντανακλά τη φυσιολογική ετερογένεια των δυναμικών ενέργειας, η οποία αντισταθμίζει τη φυσιολογική ετερογένεια της ηλεκτροφυσικής καρδιακής δραστηριότητας.

Οι Kannel et al¹⁰⁵ υποστήριξαν ότι οι διαταραχές της κοιλιακής επαναπόλωσης, όπως καταγράφονται στο κλασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα, δηλαδή η κατάσπαση του ST διαστήματος και η αναστροφή του επάρματος T (strain αριστερής κοιλίας), αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες και συνδέονται άμεσα με την επίπτωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό. Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγήθηκαν και οι de Bruyne et al¹⁰⁶ για την παράταση του QT διαστήματος.

Το επιστημονικό ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας για τους ανυσματοκαρδιογραφικούς δείκτες, οι οποίοι σχετίζονται με τη μελέτη της μορφολογίας του βρόγχου του επάρματος T στο χώρο και εκτιμούν την κοιλιακή

επαναπόλωση, αναζωπυρώθηκε πρόσφατα.¹⁰⁷ Μια τέτοια ανυσματοκαρδιογραφική παράμετρος είναι ο μετωπιαίος άξονας του επάρματος T (T axis), ο οποίος αντανακλά την κύρια κατεύθυνση της καρδιακής ηλεκτρικής αγωγιμότητας κατά τη διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης και αποδείχθηκε ότι αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{108,109} Μια ανάλογη ανυσματοκαρδιογραφική παράμετρος, η οποία προτάθηκε πρόσφατα ως δείκτης κοιλιακής επαναπόλωσης, είναι η ανυσματική γωνία QRS-T στο χώρο (spatial QRS-T angle).

3.6. Η ανυσματική γωνία QRS-T ως δείκτης της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης

Η ανυσματική κοιλιακή κλίση (ανυσματικό ολοκλήρωμα QRST) είναι το ανυσματικό άθροισμα του εμβαδού του τρισδιάστατου βρόγχου του QRS συμπλέγματος και του εμβαδού του τρισδιάστατου βρόγχου του επάρματος T.^{91,94} Ο Van Oosterom¹¹⁰ έδειξε ότι το ολοκλήρωμα του χωρικού εμβαδού του QRS βρόγχου κατά τη διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης (spatial QRS amplitude) εξαρτάται από την ετερογένεια της στιγμιαίας ηλεκτροφυσικής δραστηριότητας, ενώ το ολοκλήρωμα του χωρικού εμβαδού του κύματος T κατά τη διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης (spatial T amplitude) είναι ανάλογο της διασποράς της επαναπόλωσης (εικ. 1).

Με την ανάλυση αυτή στηρίζεται ξεκάθαρα η ηλεκτροκαρδιογραφική συσχέτιση των πρωτοπαθών συνιστωσών (διασπορά των δυναμικών ενέργειας-κοιλιακή κλίση) και των δευτεροπαθών συνιστωσών (διασπορά της στιγμιαίας ενεργοποίησης-ολοκλήρωμα QRS). Στην ηλεκτροκαρδιογραφία, η διασπορά της κοιλιακής δραστηριότητας προσδιορίζεται αποκλειστικά με τον υπολογισμό της διάρκειας του QRS διαστήματος, ενώ παραλείπεται ο υπολογισμός του εμβαδού του QRS συμπλέγματος. Όμως, για τη σωστή εκτίμηση της διασποράς της κοιλιακής επαναπόλωσης πρέπει να συνυπολογιστούν τόσο το εμβαδόν, όσο και το πεδίο του επάρματος T.⁴⁰

Ο Grant έδειξε ότι ο υπολογισμός της ανυσματικής γωνίας QRS-T ισοδυναμεί με τον υπολογισμό της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης. Η ανυσματική κοιλιακή κλίση απομακρύνεται από το μυοκάρδιο (διεύρυνση της ανυσματικής γωνίας QRS-T) όταν καθυστερεί η κοιλιακή επαναπόλωση και αποτελεί ακριβέστερο δείκτη εντοπισμού της παθολογικής διάρκειας επαναπόλωσης στη συγκεκριμένη μυοκαρδιακή περιοχή σε σχέση με τον ηλεκτροκαρδιογραφικό άξονα του κύματος T.¹¹¹

Αν και η ανυσματική γωνία QRS-T έχει τις ρίζες της στο θεώρημα της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης του Wilson,

εντούτοις έχει διαφορετικό παθοφυσιολογικό υπόστρωμα.⁹⁷ Η ανυσματική κοιλιακή κλίση είναι μια υποθετική δύναμη, η οποία εξηγεί την απόκλιση του μέγιστου ανύσματος του επάρματος T από το μέγιστο άνυσμα του συμπλέγματος QRS. Όμως, η αύξηση των ολοκληρωμάτων QRS και T δεν συνοδεύεται υποχρεωτικά από αύξηση των τιμών της ανυσματικής κοιλιακής κλίσης. Σε μια φυσιολογική καρδιά, μεμονωμένες δευτεροπαθείς μεταβολές (π.χ. μεταβολές της αλληλουχίας της ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας με παρουσία έκτοπων κοιλιακών εστιών) συνεπάγονται την αύξηση των ανυσματικών ολοκληρωμάτων του QRS και του T, καθώς και την αύξηση της ανυσματικής γωνίας μεταξύ των μέγιστων αξόνων των QRS και T. Όμως, η ανυσματική κοιλιακή κλίση (το ανυσματικό άθροισμα των ολοκληρωμάτων QRS και T) παραμένει φυσιολογική απουσία πρωτοπαθών μεταβολών, ενώ όταν υπάρχουν επιπρόσθετες πρωτοπαθείς μεταβολές, επηρεάζεται και η ανυσματική κοιλιακή κλίση.

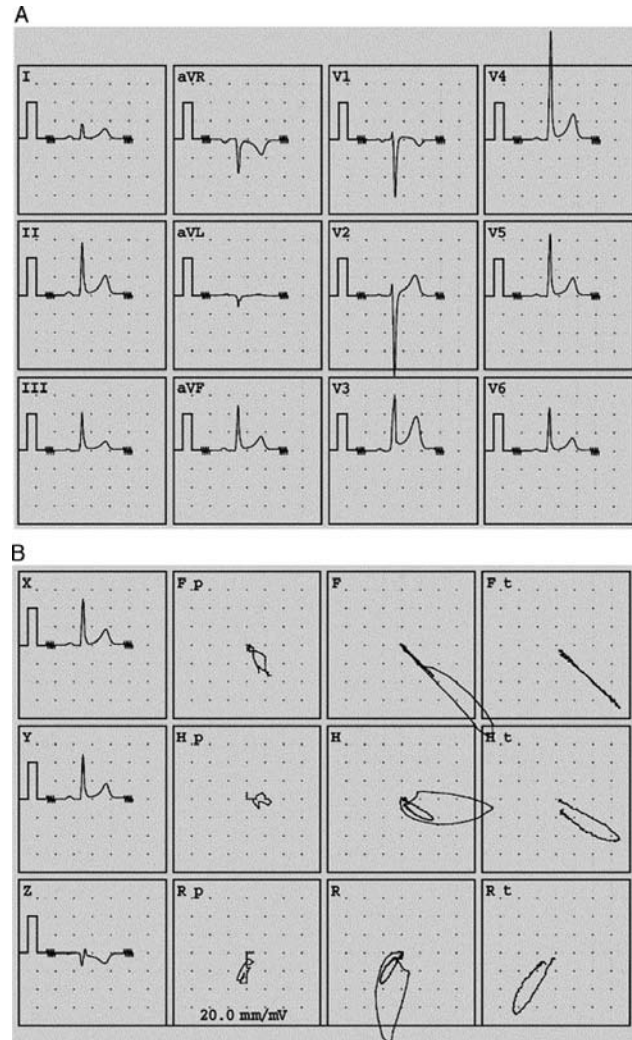
3.7. Μέτρηση των ανυσματικών εμβαδών QRS και T

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στην ηλεκτροκαρδιογραφία, ένα ανεξάρτητο ηλεκτρικό δυναμικό που παράγεται κατά τη διέγερση των ινών του μυοκαρδίου εκπροσωπείται με τη γραφική παράσταση ενός ανύσματος. Εύλογα επομένως οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι μια ομάδα καρδιακών ηλεκτρικών δυναμικών που κατευθύνονται ταυτόχρονα προς την ίδια ή την αντίθετη διεύθυνση είναι δυνατόν να αθροιστούν αλγεβρικά και να εκπροσωπηθούν από ένα συνολικό άνυσμα στο επίπεδο.¹¹²

Σύμφωνα με τους νόμους που διέπουν την ηλεκτροφυσιολογία, ένα άνυσμα στο χώρο είναι δυνατόν να διαιρεθεί σε μικρότερα ανύσματα. Το δυναμικό καθενός από τα επιμέρους συστατικά καθορίζεται αν σχεδιάσουμε μια κάθετο από την κορυφή του αρχικού ανύσματος προς μια συγκεκριμένη κατεύθυνση.¹¹³

Με αφετηρία τις δώδεκα κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές και συγκεκριμένα τις τρεις κλασικές διπολικές I, II, III, τις τρεις αυξημένες μονοπολικές των άκρων στο μετωπιαίο επίπεδο aVR, aVL, aVF, καθώς και τις έξι κλασικές, προκάρδιες του οριζόντιου επιπέδου (V1, V2, V3, V4, V5 και V6) οικοδομούνται οι τρεις ορθογώνιες απαγωγές X, Y, Z (εικ. 3).¹¹⁴

Οι ορθογώνιες ισότιμες απαγωγές X, Y, Z αποτελούν τις συντεταγμένες του τριαξονικού επιπέδου και διέρχονται από το σημείο E (ισοηλεκτρικό σημείο ή σημείο μηδέν), το οποίο αντιστοιχεί στην ισοηλεκτρική γραμμή μεταξύ του βρόγχου (Ioor) του επάρματος T (ή του κύματος U) και του επερχόμενου βρόγχου του κύματος P της ηλεκτροκαρδιογραφικής κλίμακας.⁹³ Οι τρεις αυτοί άξονες αποτελούν τη



A: Οι 12 κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές.
B: X, Y, Z: Οι τρεις ορθογώνιες ανυματοκαρδιογραφικές απαγωγές.
F (Frontal): Οι καταγραφές των τρισδιάστατων βρόγχων P, QRS, T στο μετωπιαίο επίπεδο αναφοράς.
H (Horizontal): Οι καταγραφές των τρισδιάστατων βρόγχων P, QRS, T στο οριζόντιο επίπεδο αναφοράς.
R (Right sagittal): Οι καταγραφές των τρισδιάστατων βρόγχων P, QRS, T στο δεξιό οβελιαίο επίπεδο αναφοράς.

Εικόνα 3. Η οικοδόμηση των τριών ορθογώνιων απαγωγών X, Y, Z από τις δώδεκα κλασικές ηλεκτροκαρδιογραφικές απαγωγές με το ψηφιακό σύστημα MEANS.

βάση για τον υπολογισμό όλων των ανυματοκαρδιογραφικών παραμέτρων στο οριζόμενο από αυτούς τριαξονικό επίπεδο αναφοράς.¹¹⁵

Στηριζόμενοι στη δημοσίευση των Ishizawa et al,¹¹⁶ ορίζουμε ως QRS_x , QRS_y και QRS_z τις προβολές της μέγιστης τιμής του ανύσματος, που σχηματίζει το σύμπλεγμα QRS στο χώρο. Το τρισδιάστατο άνυσμα του συμπλέγματος QRS στο χώρο (spatial QRS vector) χαρακτηρίζει την εκπόλωση των κοιλιών στη διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου

και συγκεκριμένα:

- QRS_x ορίζεται η προβολή της μέγιστης τιμής του ανύσματος QRS στον οριζόντιο άξονα X.
- QRS_y ορίζεται η προβολή της μέγιστης τιμής του ανύσματος QRS στον κάθετο άξονα Y.
- QRS_z ορίζεται η προβολή της μέγιστης τιμής του ανύσματος QRS στο δεξιό πλάγιο άξονα Z (εικ. 4).

Το τριαξονικό επίπεδο αναφοράς¹¹⁷ αποτελείται από:

- Το μετωπιαίο επίπεδο XY (frontal plane), οριζόμενο από τον οριζόντιο άξονα X και τον κάθετο άξονα Y
- Το οριζόντιο επίπεδο XZ (horizontal plane), οριζόμενο ομοίως από τον οριζόντιο άξονα X και το δεξιό πλάγιο άξονα Z
- Το δεξιό οβελιαίο επίπεδο YZ (right sagittal plane), οριζόμενο από τον κάθετο άξονα Y και το δεξιό πλάγιο άξονα Z (εικ. 3).

Τα τρία αυτά επίπεδα (μετωπιαίο, οριζόντιο και δεξιό οβελιαίο) τέμνονται στο σημείο E (isoelectric or null point) και σχηματίζουν οκτώ κάθετα οκτάνια στον τρισδιάστατο χώρο (εικ. 4). Οι ανυσματοκαρδιογραφικοί άξονες X (αριστερά-δεξιά) και Z (προσθιο-οπίσθιος) παρέχουν τις περισσότερες ηλεκτροφυσιολογικές πληροφορίες και ο συνδυασμός των δύο αυτών αξόνων XZ (οριζόντιο επίπεδο) έχει τη μεγαλύτερη διαγνωστική αξία.^{86,118}

Με βάση τα παραπάνω, ορίζουμε ως QRS_{xy} , QRS_{xz} και QRS_{yz} τις προβολές της μέγιστης τιμής του χωρικού

ανύσματος QRS (spatial QRS vector) στο προκαθορισμένο τριαξονικό επίπεδο αναφοράς (εικ. 4).

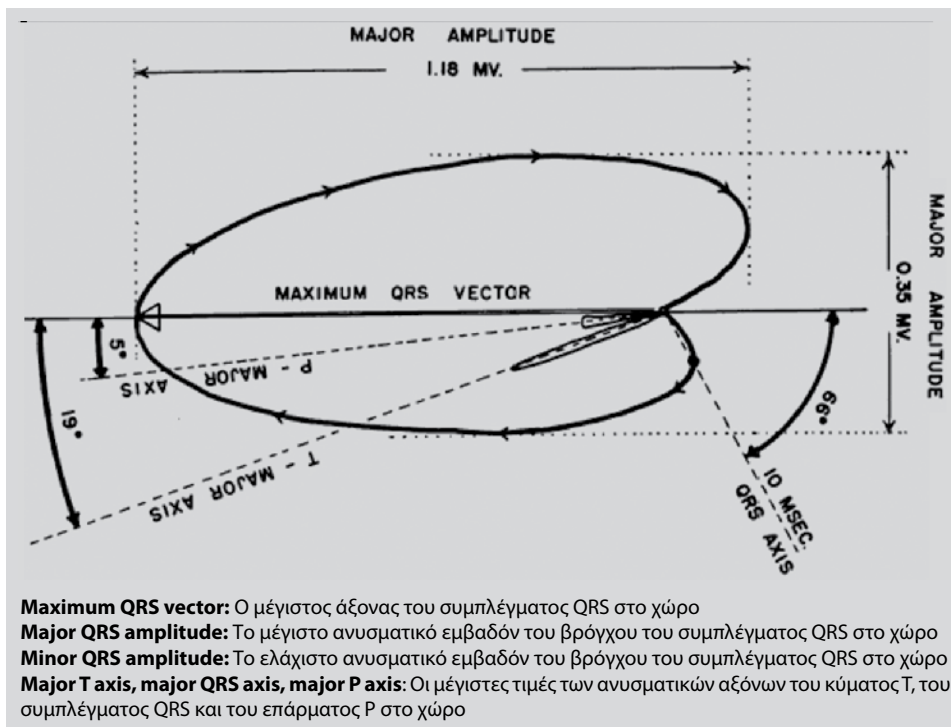
Ομοίως, αν χρησιμοποιήσουμε τους συμβολισμούς T_x , T_y και T_z για να περιγράψουμε τις προβολές της μέγιστης τιμής του ανύσματος, που σχηματίζει το χωρικό άνυσμα T (spatial T vector) στους τρεις άξονες X, Y, Z αντίστοιχα, ακολουθώντας τη μαθηματική λογική οδηγούμαστε στο συμπέρασμα πως μπορούμε να ορίσουμε ως:

- T_{xy} την προβολή της μέγιστης τιμής του ανύσματος T στο μετωπιαίο επίπεδο XY
- T_{xz} την προβολή της μέγιστης τιμής του ανύσματος T στο οριζόντιο επίπεδο XZ
- T_{yz} την προβολή της μέγιστης τιμής του ανύσματος T στο δεξιό οβελιαίο επίπεδο YZ (εικ. 4).

Οι τιμές των ανυσματοκαρδιογραφικών παραμέτρων QRS_{xy} , QRS_{xz} , QRS_{yz} καθώς και των T_{xy} , T_{xz} , T_{yz} υπολογίζονται αυτόματα από το σύστημα ανάλυσης Modular ECG Analysis System (MEANS) του Ηλεκτρονικού Υπολογιστή Cardioperfect (Cardio perfect, version 1.3.1.216, Cardio Control NV, Rijswijk, The Netherlands).

Με την εφαρμογή του Πυθαγορείου Θεωρήματος,^{84,119} το ανυσματικό εμβαδόν του συμπλέγματος QRS στο χώρο (spatial QRS amplitude) υπολογίζεται από τον ακόλουθο μαθηματικό τύπο:

$$\text{Spatial QRS amplitude} = \sqrt{((QRS_{xy})^2 + (QRS_{xz})^2 + (QRS_{yz})^2)/2} \quad (1)$$



Εικόνα 4. Η διαγραμματική αναπαράσταση του ανυσματικού εμβαδού του τρισδιάστατου βρόγχου του συμπλέγματος της κοιλιακής εκπόλωσης σε υγιές άτομο.¹¹⁴

Ομοίως, το ανυσματικό εμβαδόν του επάρματος T στο χώρο (spatial T amplitude) υπολογίζεται από το μαθηματικό τύπο:

$$\text{Spatial T amplitude} = [(T_{XY}^2 + T_{XZ}^2 + T_{YZ}^2)/2]^{1/2} \quad (2)$$

3.8. Μέτρηση της ανυσματικής γωνίας QRS-T

Η γωνία ($\cos \theta^\circ$) που σχηματίζεται μεταξύ των δύο ανυσματικών βρόγχων του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T (spatial QRS και spatial T) στο χώρο υπολογίζεται από την εξής μαθηματική εξίσωση:^{78,120}

$$\text{Spatial QRS-T angle} = (\text{QRS}_x T_x + \text{QRS}_y T_y + \text{QRS}_z T_z) / |\text{QRS}| |T| \quad (3)$$

όπου, εφαρμόζοντας το Πυθαγόρειο Θεώρημα, μπορούμε να υπολογίσουμε το εμβαδόν των προβολών της μέγιστης τιμής του ανύσματος QRS και του T στους άξονες X, Y, Z από τους ακόλουθους τύπους:

$$\text{QRS}_x = \sqrt{(\text{QRS}_{xy}^2 + \text{QRS}_{xz}^2 - \text{QRS}_{yz}^2)/2}$$

$$\text{QRS}_y = \sqrt{(\text{QRS}_{xy}^2 + \text{QRS}_{yz}^2 - \text{QRS}_{xz}^2)/2}$$

$$\text{QRS}_z = \sqrt{(\text{QRS}_{xz}^2 + \text{QRS}_{yz}^2 - \text{QRS}_{xy}^2)/2}$$

$$\text{Ομοίως: } T_x = \sqrt{(T_{xy}^2 + T_{xz}^2 - T_{yz}^2)/2}$$

$$T_y = \sqrt{(T_{xy}^2 + T_{yz}^2 - T_{xz}^2)/2}$$

$$T_z = \sqrt{(T_{xz}^2 + T_{yz}^2 - T_{xy}^2)/2}$$

Στην εξίσωση (3), η απόλυτη ή πραγματική τιμή του ανύσματος του συμπλέγματος QRS ($|\text{QRS}|$) στο χώρο ισοδυναμεί με την τιμή του ανυσματικού εμβαδού του συμπλέγματος QRS (spatial QRS amplitude),^{119,121} όπως προκύπτει από την εξίσωση (1). Το ίδιο ισχύει και για την πραγματική ή απόλυτη τιμή του ανύσματος του επάρματος T στο χώρο ($|T|$), η οποία ισοδυναμεί με την τιμή του ανυσματικού εμβαδού του επάρματος T στο χώρο (spatial T amplitude), όπως υπολογίζεται από την εξίσωση (2).

Οι εικόνες 5 και 6 αποτελούν παραδείγματα έγχρωμων απεικονίσεων των ανυσματοκαρδιογραφικών καταγραφών με το πρόγραμμα MEANS (εικ. 7) σε υγιές άτομο και σε άτομο με σακχαρώδη διαβήτη, αντίστοιχα.

3.9. Παθοφυσιολογία της ανυσματικής γωνίας QRS-T

Θεωρητικά, στα υγιή άτομα το άνυσμα του κύματος T στο χώρο (spatial T wave vector) και το άνυσμα του συμπλέγματος QRS στο χώρο (spatial QRS vector) θα έπρεπε να ευθυγραμμίζονται και η ανυσματική γωνία μεταξύ τους να είναι ίση με 0° . Στην πραγματικότητα, όμως, αυτό δεν ισχύει. Η σταδιακή επάνοδος της μυοκαρδιακής ίνας



Μεταξύ του μέγιστου ηλεκτρικού άξονα (κίτρινο βέλος) του τριδιάστατου βρόγχου του συμπλέγματος QRS (κίτρινος βρόγχος) και του τριδιάστατου βρόγχου του κύματος T (κόκκινος βρόγχος) σχηματίζεται ανυσματική γωνία QRS-T της τάξης των 10 μοιρών.

Εικόνα 5. Έγχρωμη απεικόνιση της ανυσματοκαρδιογραφικής καταγραφής σε υγιές άτομο (καταγραφή μετωπιαίου επιπέδου: Frontal loop).

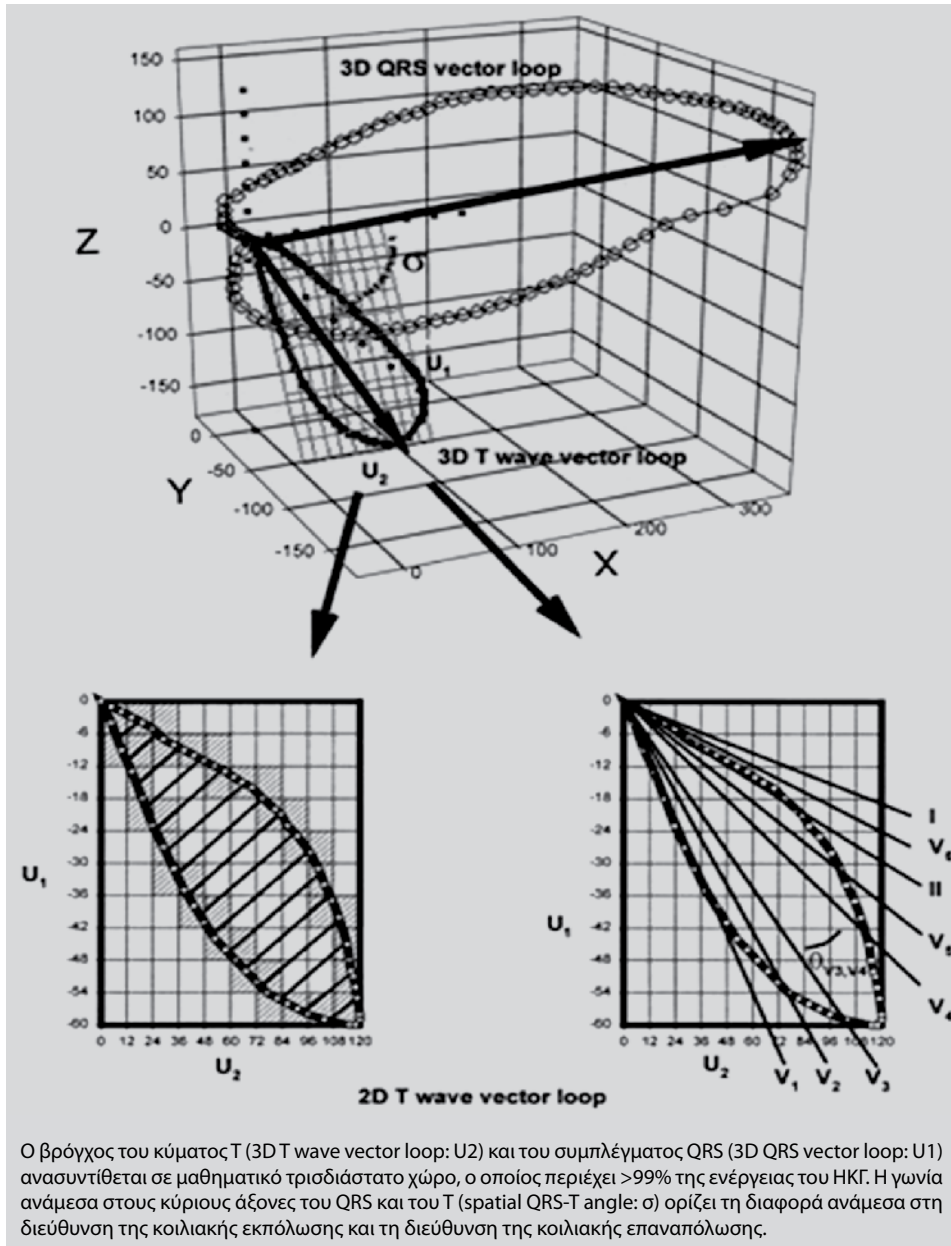


Μεταξύ του μέγιστου ηλεκτρικού άξονα (κίτρινος βέλος) του συμπλέγματος QRS (κίτρινος βρόγχος) και του κύματος T (κόκκινος βρόγχος) σχηματίζεται ανυσματική γωνία QRS-T (μώβ καμπύλη) της τάξης των 52 μοιρών.

Εικόνα 6. Έγχρωμη απεικόνιση της ανυσματοκαρδιογραφικής καταγραφής σε άτομο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (καταγραφή οριζόντιου επιπέδου: horizontal loop).

από το δυναμικό ενέργειας (action potential), μετά την εκπόλωση στο δυναμικό ηρεμίας, καθυστερεί λόγω της διαφοράς στη διαμυοκαρδιακή πίεση (transmyocardial pressure) που παρατηρείται μεταξύ του κοιλιακού υπενδοκαρδίου (subendocardium) και του κοιλιακού υπεπικαρδίου (subepicardium). Η διαμυοκαρδιακή πίεση του υπενδοκαρδίου είναι υψηλότερη σε σχέση με αυτή του υπεπικαρδιακού πετάλου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της έναρξης της επαναπόλωσης στο κοιλιακό ενδοκάρδιο και την πρώιμη λήξη της στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.¹²²

Η άνιση κοιλιακή κατανομή της διαμυοκαρδιακής πίεσης συνεπάγεται την απόκλιση των διευθύνσεων του ανυσματικού άξονα του επάρματος T (spatial T vector) και του ανυσματικού άξονα του συμπλέγματος QRS (spatial QRS



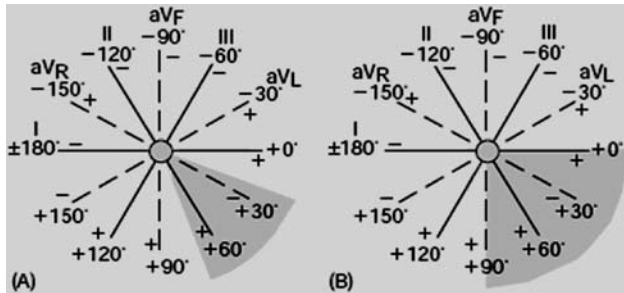
Εικόνα 7. Απεικόνιση της ανάλυσης του τρισδιάστατου βρόχου του κύματος T και του συμπλέγματος QRS με τη χρήση του ψηφιακού συστήματος ανάλυσης Modular ECG Analysis System (MEANS).

vector), με αποτέλεσμα τη δημιουργία της ανυσματικής γωνίας QRS-T (spatial QRS-T angle) (εικ. 8).¹¹¹

Οι φυσιολογικές τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T στο μεγαλύτερο ποσοστό των ενηλίκων κυμαίνονται από 0 έως 60 μοίρες (°) (εικ. 8A). Όταν ο μέγιστος ηλεκτρικός άξονας του ανύσματος της κοιλιακής επαναπόλωσης στο χώρο (spatial repolarization vector) έχει σχεδόν παράλληλη διεύθυνση με το μέγιστο ηλεκτρικό άξονα του ανύσματος της κοιλιακής εκπόλωσης στο χώρο (spatial depolarization vector), λόγω ίσης κατανομής της ενδοκαρδιακής πίεσης κατά μήκος του κοιλιακού μυοκαρδίου, η ανυσματική γωνία QRS-T πλησιάζει την τιμή των 0°.

Στο μετωπιαίο επίπεδο (frontal plane), ο μέγιστος ηλεκτρικός άξονας της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης είναι σχεδόν παράλληλος με το μέγιστο ανατομικό άξονα των κοιλιών και φυσιολογικά κυμαίνεται μεταξύ 0° έως +90° (εικ. 8B). Στο πρόσθιο (anterior) και οβελιαίο (right/left sagittal) επίπεδο, οι φυσιολογικές τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T δεν μπορούν να υπολογιστούν με την ίδια ακρίβεια, αλλά ο μέγιστος ηλεκτρικός άξονάς της τοποθετείται συνήθως στις 10° – 20° πρόσθια ή προσθιοπίσθια του μετωπιαίου επιπέδου.¹¹¹

Όταν η ενδογενής κοιλιακή κλίση στο μετωπιαίο επίπεδο αναφοράς τοποθετείται εκτός των φυσιολογικών



(Α) Η σκίαση στο κυκλικό διάγραμμα της εικόνας υποδεικνύει τη διεύθυνση της φυσιολογικής κοιλιακής κλίσης στους ενήλικες, η οποία στο μετωπιαίο επίπεδο είναι παράλληλη με τον καρδιακό ανατομικό άξονα

(Β) Δεδομένου ότι ο ανατομικός άξονας της φυσιολογικής καρδιάς είναι περισσότερο κάθετος ή οριζόντιος από αυτόν του διαγράμματος (Α), θεωρείται ότι στο μετωπιαίο επίπεδο ο φυσιολογικός καρδιακός άξονας κυμαίνεται από 0° έως $+90^\circ$.

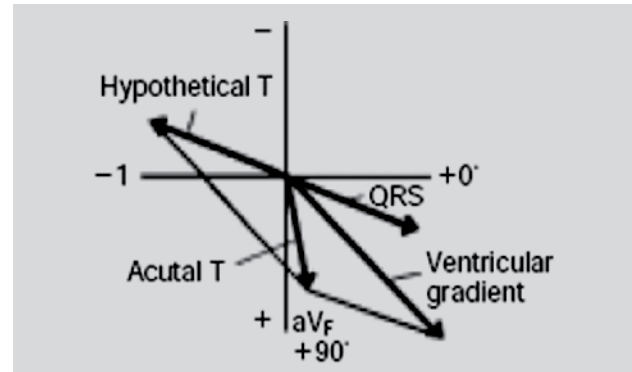
Εικόνα 8. Προσδιορισμός του μέγιστου ηλεκτρικού άξονα της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης στο μετωπιαίο επίπεδο με τη βοήθεια του προγράμματος MEANS.

ορίων 0° έως και 90° (εικόνες 9 και 10), αυτό υποδεικνύει ότι η περίοδος διέγερσης των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι παρατεταμένη σε μια συγκεκριμένη περιοχή της ανώτερης μοίρας του αριστερού κοιλιακού μυοκαρδίου. Με άλλα λόγια, υπάρχει παθολογική παράταση της κοιλιακής εκπόλωσης πριν από την έναρξη της κοιλιακής επαναπόλωσης στην περιοχή.

3.10. Η κλινική σημασία της διεύρυνσης της ανυσματικής γωνίας QRS-T

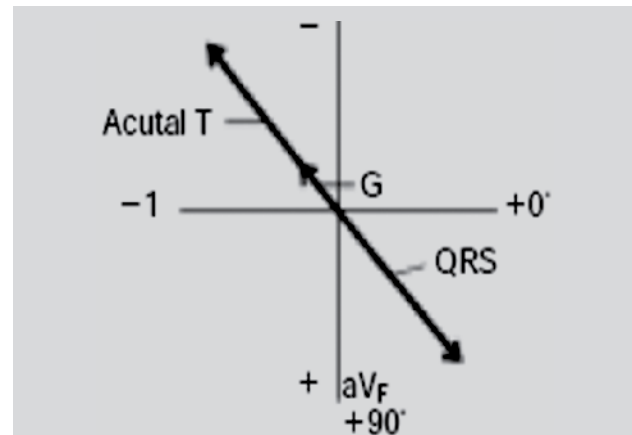
Η ανυσματική γωνία QRS-T είναι η γωνία που ορίζεται μεταξύ του μέγιστου ηλεκτρικού άξονα (ΜΗΑ) του βρόγχου του συμπλέγματος QRS (κοιλιακή εκπόλωση) και του ΜΗΑ του βρόγχου του κύματος T (κοιλιακή επαναπόλωση) στο τριαξονικό επίπεδο αναφοράς και στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας. Με άλλα λόγια, είναι η ανυσματική γωνία που ορίζει τη διαφορά μεταξύ της διεύθυνσης της κοιλιακής εκπόλωσης και της κοιλιακής επαναπόλωσης. Σε αντίθεση με τον άξονα του επάρματος T (T axis), η ανυσματική γωνία QRS-T λαμβάνει υπόψη και την κοιλιακή εκπόλωση, στοχεύοντας στη συνολική εκτίμηση της ενδογενούς κλίσης του κοιλιακού μύος (ventricular gradient) κατά τη διάρκεια της καρδιακής διέγερσης.⁹¹ Αποτελεί επομένως έναν πολύ πιο σημαντικό δείκτη, γιατί μπορεί να διαχωρίσει τις πρωτοπαθείς (λόγω παθολογικών μεταβολών της κοιλιακής επαναπόλωσης) από τις δευτεροπαθείς (λόγω καθυστέρησης της κοιλιακής εκπόλωσης) συνιστώσες της μορφολογίας του κύματος T.

Αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T υπο-



Το παραπάνω διάγραμμα εικονογραφεί την καταγραφή του ανύσματος του μέγιστου άξονα του τρισδιάστατου βρόγχου του κύματος T (Acutal T). Παρατηρούμε ότι ο άξονας του κύματος T είναι το ανυσματικό άθροισμα του υποθετικού ανύσματος του κύματος T (Hypothetical T), το οποίο είναι ίσο σε μέγεθος με το μέγιστο άξονα του τρισδιάστατου βρόγχου του συμπλέγματος QRS και έχει ακριβώς την αντίθετη κατεύθυνση με το μέγιστο άξονα του κύματος T και την ενδογενή κοιλιακή κλίση (Ventricular gradient).

Εικόνα 9. Υπολογισμός του ανύσματος του μέγιστου άξονα του τρισδιάστατου βρόγχου του κύματος T και του μέγιστου άξονα του τρισδιάστατου βρόγχου του συμπλέγματος QRS για τον προσδιορισμό του ανύσματος της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης.



Το διάγραμμα 10 εικονογραφεί την ενδογενή κοιλιακή κλίση στο μετωπιαίο επίπεδο αναφοράς, όταν αυτή τοποθετείται εκτός των φυσιολογικών ορίων 0° έως και 90° . Αυτό υποδεικνύει ότι η περίοδος διέγερσης των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι παρατεταμένη σε μια συγκεκριμένη περιοχή της ανώτερης μοίρας του αριστερού κοιλιακού μυοκαρδίου. Επομένως, υπάρχει παθολογική παράταση της κοιλιακής εκπόλωσης πριν την έναρξη της κοιλιακής επαναπόλωσης στην περιοχή.

Εικόνα 10. Παράδειγμα υπολογισμού της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης στο μετωπιαίο επίπεδο αναφοράς όταν αυτή τοποθετείται εκτός φυσιολογικών ορίων.

δηλώνουν κατεστραμμένες περιοχές του μυοκαρδίου, οι οποίες μπορεί να μην έχουν κλινικές εκδηλώσεις και οι οποίες εμποδίζουν τη φυσιολογική μετάδοση των ηλεκτρικών διεγέρσεων μέσω του μυοκαρδιακού τοιχώματος. Η

διέγερση της καρδιάς ακολουθεί την οδό του ερεθισματογωγού συστήματος και συγκεκριμένα: φλεβόκομβος → κολπικό μυοκάρδιο → κολποκοιλιακός κόμβος → δεμάτιο του His → σκέλη του His → κοιλιακό μυοκάρδιο. Το ερεθισματογωγό σύστημα βρίσκεται υπενδοκαρδιακά και η διέγερση του μυοκαρδίου γίνεται από το ενδοκάρδιο προς το επικάρδιο.¹²³ Όταν το ερέθισμα από το φλεβόκομβο μεταδοθεί στο κολπικό μυοκάρδιο, αυτό διεγείρεται προς όλες τις κατευθύνσεις, αλλά το αλγεβρικό άθροισμα αυτών των διεγέρσεων κατευθύνεται προς τον κολποκοιλιακό κόμβο.¹²⁴ Η διέλευση του ερεθίσματος από τον κολποκοιλιακό κόμβο καθυστερεί αρκετά και στη συνέχεια διεγείρεται το μεσοκοιλιακό διάφραγμα από τα αριστερά προς τα δεξιά, καθόσον οι ίνες του αριστερού σκέλους του δεματίου του His εισχωρούν βαθύτερα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα.¹²⁵ Έπεται η ταυτόχρονη διέγερση των δύο κοιλιών. Η αριστερή κοιλία έχει παχύτερα τοιχώματα και επομένως μεγαλύτερα δυναμικά. Για το λόγο αυτόν, το αλγεβρικό άθροισμα όλων των στιγμιαίων αξόνων κατευθύνεται προς τα αριστερά. Ακολουθεί η διέγερση της υπερκοιλιακής ακρολοφίας (δεξιά κοιλία) με κατεύθυνση προς τα δεξιά.^{126,127}

Τελικά, το μυοκάρδιο αφού παραμένει λίγο σε ηρεμία, επαναπολύεται. Η επαναπόλωση του μυοκαρδίου, σε αντίθεση με την εκπόλωσή του, αρχίζει από το επικάρδιο. Μετά την επαναπόλωση του κοιλιακού μυοκαρδίου επικρατεί ηλεκτρική ηρεμία, μέχρι την επόμενη κολπική διέγερση.¹²⁸

Ανατομικοί ή λειτουργικοί παράγοντες δρουν στο μυοκαρδιακό κύτταρο και προκαλούν διαταραχές στη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για τα ιόντα που καθορίζουν τα μέγιστα δυναμικά ηρεμίας και τα δυναμικά ενέργειας. Η ταχύτητα και η διάρκεια αγωγής των ερεθισμάτων ελαττώνεται και το ηλεκτρικό ερέθισμα δεν ακολουθεί πλέον τη φυσιολογική οδό διέλευσης. Η ετερογένεια στη διάρκεια των δυναμικών ενέργειας προκαλεί ανωμαλίες της κοιλιακής επαναπόλωσης. Οι ηλεκτροτονικές μεταβολές μεταδίδονται από κύτταρο σε κύτταρο και μεταφράζονται σε μοριακό επίπεδο ως λειτουργική ηλεκτροφυσιολογική αστάθεια (functional electrophysiological instability). Σημαντικός είναι ο ρόλος των Μ μυοκαρδιακών κυττάρων (M cells) στην πρόκληση των κοιλιακών αρρυθμιών επανεισόδου με θανατηφόρα ή μη κατάληξη σε φυσιολογικό μυοκαρδιακό έδαφος.¹⁰²

Έμμεσα, η ανυσματική γωνία QRS-T είναι ένας δείκτης της φυσιολογικής αλληλουχίας της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης, με άλλα λόγια της ηλεκτροφυσικής συνέπειας: «Ό,τι εκπολώνεται τελευταίο, επαναπολύεται πρώτο». Όσο απομακρυνόμαστε από τη φυσιολογική αυτή διαδοχή, τόσο αυξάνεται η ανυσματική γωνία QRS-T, δηλαδή

η απόκλιση μεταξύ του βρόγχου του T και του βρόγχου του QRS στο χώρο.¹ Η απόκλιση μεταξύ του βρόγχου του κύματος T και του βρόγχου του συμπλέγματος QRS στο χώρο (ανυσματική κοιλιακή κλίση) ποσοτικοποιεί και διαχωρίζει τις διπολικές από τις μη διπολικές συνιστώσες του κύματος T (T wave residua) και του συμπλέγματος QRS, οι οποίες αντανακλούν την τοπική ετερογένεια της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου. Ο διαχωρισμός τους αντιπροσωπεύει την πρώτη επιτυχημένη προσπάθεια ποσοτικοποίησης τοπικών πληροφοριών για την κοιλιακή επαναπόλωση από το κλασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα. Οι διπολικές συνιστώσες του κύματος T αντανακλούν τις μεταβολές της μορφολογίας του κύματος T από δευτεροπαθή αίτια, ενώ οι μη διπολικές ταυτοποιούν τις πρωτοπαθείς μεταβολές της κοιλιακής επαναπόλωσης.¹²⁹

Η διεύρυνση της ανυσματικής γωνίας QRS-T συχνά συνοδεύεται με πρόσθια μετατόπιση του άξονα του κύματος T (T axis), που υποδηλώνει ελάττωση των ηλεκτρικών δυναμικών σε περιοχές του προσθίου επικαρδιακού τοιχώματος, όπως παρατηρείται χαρακτηριστικά στο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της ισχαιμίας και της μυοκαρδιακής ίνωσης. Στην κλινική πράξη έχει εφαρμοστεί κυρίως για τη διάγνωση της αριστερής ή δεξιάς κοιλιακής υπερτροφίας και των παθολογικών ηλεκτροφυσιολογικών μεταβιβάσεων του κοιλιακού μυοκαρδίου.

Οι Dilaveris et al¹³⁰ συμπεριέλαβαν σε συγχρονική μελέτη έναν πληθυσμό 1.394 υγιών ανδρών (χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή προδιαθεσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου πλην του καπνίσματος), μέσης ηλικίας 24 ετών και αξιολόγησαν τις συμβατικές και τις νεότερες ηλεκτροκαρδιογραφικές και ανυσματοκαρδιογραφικές παραμέτρους της κοιλιακής επαναπόλωσης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι ανυσματοκαρδιογραφικές παράμετροι, όπως το μέγιστο εμβαδόν του επάρματος T στο χώρο (spatial T amplitude) καθώς και η προαναφερθείσα ανυσματική γωνία QRS-T, παρέχουν στον κλινικό ιατρό αποκλειστικές πληροφορίες για την κοιλιακή επαναπόλωση, που δεν ήταν διαθέσιμες μόνο με την αξιολόγηση των συμβατικών ηλεκτροκαρδιογραφικών παραμέτρων. Τα συμπεράσματα αυτά ήταν σε πλήρη συμφωνία με προηγούμενες ανυσματοκαρδιογραφικές μελέτες σε πληθυσμούς υγιών, νέων ατόμων.¹³¹

3.11. Η προγνωστική αξία της διεύρυνσης της ανυσματικής γωνίας QRS-T

Η μεγάλη προοπτική μελέτη του Rotterdam συμπεριέλαβε πληθυσμό 7.129 εθελοντών, ηλικίας 55 ετών και άνω και ήταν η πρώτη η οποία έδειξε την προγνωστική αξία της ανυσματικής γωνίας QRS-T ως του ισχυρότερου δείκτη

καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε σύγκριση με μια σειρά κλασικών κλινικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου και μάλιστα ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι ιστορικού καρδιοπάθειας, όπως π.χ. μυοκαρδιακού εμφράγματος ή στηθάγχης. Ανάμεσα στους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλήφθηκε η αρτηριακή υπέρταση [αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) ≥ 90 mmHg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων], η παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος ≥ 30 kg/m²), ο σακχαρώδης διαβήτης (τυχαία μέτρηση σακχάρου πλάσματος ≥ 200 mg/dL ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής), καθώς και το κάπνισμα.

Η ανυσματική γωνία QRS-T ταξινομήθηκε σε τρεις κατηγορίες: φυσιολογική (0° έως 105°), οριακά αυξημένη (105° έως 135°) και παθολογικά αυξημένη (135° έως 180°). Ασθενείς με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T παρουσίασαν κατά τη διάρκεια της μελέτης (τρία χρόνια) μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας (σχετικός κίνδυνος 5,2, μετά από εξομοίωση ως προς το φύλο και την ηλικία, σύμφωνα με το στατιστικό πρότυπο αναλογίας κινδύνου του Cox) σε σύγκριση με τα άτομα με μικρότερες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Μεγαλύτερο ήταν επίσης το ποσοστό των μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (2,2), του αιφνίδιου καρδιαγγειακού θανάτου (5,6) και της συνολικής θνητότητας στα άτομα με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Κανένας από τους προαναφερόμενους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και τους συμβατικούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες (QT διάστημα, διασπορά του QT διαστήματος) που μελετήθηκαν δεν παρουσίασε υψηλότερο ποσοστό συσχέτισης με την καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα.²²

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα των Yamazaki et al,²³ οι οποίοι μελέτησαν έναν πληθυσμό 46.573 ατόμων και κατόπιν προσομοίωσης ως προς το φύλο και την ηλικία έδειξαν ότι τιμές οριακά αυξημένες (50° έως 100°) και παθολογικά αυξημένες (100° έως 180°) της ανυσματικής γωνίας QRS-T σχετίζονται με ετήσιο ποσοστό καρδιαγγειακής θνητότητας της τάξης του 2,3% και 5,1%, αντίστοιχα. Τα άτομα με οριακά αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T είχαν κατά 1,5% υψηλότερο ποσοστό κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε σχέση με τα άτομα με μικρότερες τιμές της ανυσματικής γωνίας (0° έως 50°).

Μια άλλη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη, η Women's Health Initiative (WHI), παρακολούθησε για 9 χρόνια έναν πληθυσμό 35.715 μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς ιστορικό ή κλινικές εκδηλώσεις στεφανιαίας νόσου, με σκοπό την αξιολόγηση των κλασικών και των νεότερων

ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών στην ικανότητα εκτίμησης της συνολικής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στα υπό μελέτη άτομα. Οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T 0° έως 56° θεωρήθηκαν ως φυσιολογικές, 57° έως 96° αυξημένες, ενώ παθολογικά διευρυσμένες αξιολογήθηκαν οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T που ήταν μεγαλύτερες των 97°. Οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T που ήταν $>97^\circ$ σημείωσαν την υψηλότερη ποσοστιαία αναλογία (σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με τους υπόλοιπους δείκτες) στην πρόβλεψη των μελλοντικών επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ ανάλογα ήταν και τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ατόμων με οριακά αυξημένες τιμές ($<97^\circ$ και $>56^\circ$) της ανυσματικής γωνίας (2,02 μετά από προσομοίωση ως προς τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και τη φαρμακευτική αγωγή). Παράλληλα με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (1,36 ποσοστό κινδύνου εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιαγγειακού θανάτου), η ανυσματική γωνία QRS-T είχε τη σημαντικότερη συμβολή (1,28) στην πρόβλεψη της ολικής καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.²⁴

Η πολυκεντρική πληθυσμιακή μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) συμπεριέλαβε 15.792 άτομα (άνδρες και γυναίκες ηλικίας 45 έως και 64 ετών) από τέσσερις πολιτείες της Αμερικής. Η μελέτη ARIC έδειξε ότι η ανυσματική γωνία QRS-T στον μετωπιαίο άξονα (frontal QRS-T angle), η οποία υπολογίζεται από την ανυσματική διαφορά των μετωπιαίων αξόνων του τρισδιάστατου βρόγχου του συμπλέγματος QRS και του τρισδιάστατου βρόγχου του κύματος T, έχει σχεδόν εφάμιλλη προγνωστική αξία με την ανυσματική γωνία QRS-T στο τριαξονικό επίπεδο αναφοράς. Οι τελικές εκβάσεις που εκτιμήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν το καρδιαγγειακό επεισόδιο και η συνολική καρδιαγγειακή θνητότητα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 14 χρόνια. Οι ανυσματοκαρδιογραφικές και ηλεκτροκαρδιογραφικές παράμετροι ταξινομήθηκαν ως παθολογικές (\geq του 95ου τεταρτημορίου), οριακές (\geq του 75ου και $<$ του 95ου τεταρτημορίου) και φυσιολογικές ($<$ 75ου τεταρτημορίου) ξεχωριστά για τις γυναίκες και τους άνδρες. Μετά από εξομοίωση ως προς τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτη ατόμων, τόσο η ανυσματική γωνία QRS-T στο τριαξονικό επίπεδο αναφοράς όσο και η ανυσματική γωνία QRS-T στο μετωπιαίο επίπεδο αναφοράς βρέθηκαν ότι είναι αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες της συνολικής καρδιαγγειακής θνητότητας (αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μεγαλύτερη της τάξης του 50%). Ωστόσο, η ανυσματική γωνία QRS-T παρέμεινε ο ισχυρότερος δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, ιδίως στο γυναικείο φύλο, συνοδευόμενη από αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου της τάξης του 114%

στα άτομα με αυξημένες τιμές της εν λόγω γωνίας. Οι αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T στο μετωπιαίο άξονα συνοδεύτηκαν από μια αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου της τάξης του 74% στο γυναικείο φύλο.¹³²

Επιπλέον, στη μελέτη ARIC εκτιμήθηκε η προγνωστική αξία δώδεκα κλασικών και νεότερων ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών για την ανίχνευση του κινδύνου πρωτοεμφανιζόμενης καρδιακής ανεπάρκειας. Για το σκοπό αυτόν επιλέχθηκαν 13.555 άτομα από τον υπό μελέτη πληθυσμό χωρίς ιστορικό ή κλινικά ευρήματα καρδιαγγειακής νόσου. Τόσο στον υποπληθυσμό των ανδρών όσο και στον υποπληθυσμό των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη, οι αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T στο τριαξονικό επίπεδο αναφοράς είχαν τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία για τον κίνδυνο πρωτοεμφανιζόμενης καρδιακής ανεπάρκειας (προγνωστική αξία της τάξης του 87% στα άτομα με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T). Επίσης σημαντική ήταν η προγνωστική αξία της ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, της παράτασης του QT διαστήματος και της αύξησης της καρδιακής συχνότητας στη διάγνωση της αρχόμενης καρδιακής ανεπάρκειας. Η αύξηση των τιμών ενός εκάστου των προαναφερθέντων συμβατικών ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών συνοδεύονταν με διπλάσια αύξηση του κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια. Παράλληλα, η κατάσπαση του διαστήματος ST στην προκάρδια απαγωγή V5 και το ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένο παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου συνοδεύονταν από αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που ήταν μεγαλύτερη της τάξης του 50%.¹³³

3.12. Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο Abildskov⁹³ έδειξε ότι με την πάροδο της ηλικίας (>40 ετών) ο ανυσματικός άξονας του συμπλέγματος QRS προσανατολίζεται προς τα όπισθεν και προς τα αριστερά σε σχέση με τον αντίστοιχο άξονα των νεότερων σε ηλικία ατόμων. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση του μέγιστου εμβαδού του συμπλέγματος QRS στο μετωπιαίο και στο οβελιαίο επίπεδο αναφοράς. Ενδιαφέρον αποτελεί η μη ανεύρεση σημαντικών διαφορών στην κατεύθυνση του προσθιο-οπισθίου άξονα και στο εμβαδόν του ανύσματος T στα άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών σε σχέση με τα άτομα νεότερης ηλικίας.

Αν και ο υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι δύσκολο να εξακριβωθεί, η αλλαγή της ανατομικής θέσης και οι μεταβολές των ηλεκτρικών ιδιοτήτων της καρδιάς και των εξωκαρδιακών ιστών φαίνεται να διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο για τις προαναφερόμενες διαφορές. Επίσης, δεν αποκλείεται να συμμετέχουν και οι μεταβολές

της κοιλιακής εκπόλωσης με την πάροδο της ηλικίας.

Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν οι Simonson και Keys,¹³⁴ μελετώντας την επίδραση της ηλικίας στις ανυσματοκαρδιογραφικές παραμέτρους. Με την πάροδο της ηλικίας, οι άξονες του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T περιστρέφονται προς τα εμπρός σε παραπλήσια αναλογία μοιρών. Η ανύψωση των QRS και T ανυσμάτων ανταποκρίνεται στην προς τα αριστερά μετατόπιση των QRS και T αξόνων του κλασικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος που παρατηρείται με την πάροδο της ηλικίας. Ομοίως, η σημαντικότερη (σε αναλογία °) ανύψωση του ανύσματος QRS σε σύγκριση με την ανύψωση του ανύσματος T ανταποκρίνεται στην εντονότερη μετατόπιση του άξονα QRS του Einthoven σε σχέση με τον άξονα T σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

Οι Simonson και Keys¹³⁴ συμπλήρωσαν τη μελέτη του Abildskov⁹³ και έδειξαν ότι το ανυσματικό εμβαδόν του QRS αυξάνεται με την ηλικία, ενώ παράλληλα το ανυσματικό εμβαδόν T ελαττώνεται. Επίσης, πρόσθεσαν ότι οι σημαντικές μεταβολές των ανυσματοκαρδιογραφικών παραμέτρων δεν μπορούν να αποδοθούν στις αλλαγές των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, αλλά πιθανόν ο κυριότερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός να είναι η αρτηριοσκληρυνση των στεφανιαίων αγγείων. Επιπλέον, τόνισαν τη σπουδαιότητα της ανυσματικής γωνίας QRS-T, η οποία αυξάνεται σε συνθήκες ισχαιμίας ή strain της αριστερής κοιλίας, και υποστήριξαν ότι η αύξηση των τιμών της γωνίας QRS-T με την πάροδο της ηλικίας οφείλεται σε υποκλινική ισχαιμία της αριστερής κοιλίας.

Το ύψος του σώματος δεν βρέθηκε να επιδρά στη διεύθυνση των ανυσμάτων, αλλά το ανυσματικό εμβαδόν του βρόγχου του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T είναι σημαντικά μεγαλύτερο στα μετρίου αναστήματος άτομα σε σύγκριση με τα υψηλότερα άτομα. Η αύξηση του ανυσματικού εμβαδού των παραμέτρων της κοιλιακής επαναπόλωσης στα μετρίου αναστήματος άτομα μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση του λόγου του καρδιακού όγκου προς το θωρακικό όγκο στα εν λόγω άτομα σε σύγκριση με τα υψηλότερα άτομα. Το πιθανότερο είναι ότι η επίδραση του ύψους να οφείλεται σε εξωκαρδιακούς παράγοντες και όχι σε ενδοκαρδιακές παραμέτρους. Παρόλα αυτά, σημειώθηκε μια μικρή αύξηση του ανυσματικού εμβαδού του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T στα άτομα που έχουν μικρότερες τιμές της θωρακικής περιφέρειας σε σχέση με τα άτομα που έχουν μεγαλύτερες τιμές θωρακικής περιφέρειας. Η διαφορά του ανυσματικού εμβαδού του βρόγχου του κύματος T ήταν σημαντική μεταξύ των δύο υπό μελέτη ατόμων (P<0,01).¹³⁴

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση του σω-

ματικού βάρους προκαλεί στροφή προς τα αριστερά των αξόνων του ανυσματικού βρόγχου του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση των ανυσματικών γωνιών του συμπλέγματος QRS και του κύματος T στο μετωπιαίο επίπεδο. Επίσης, παρατηρείται δεξιόστροφη στροφή των αξόνων των ανυσματικών βρόγχων του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T στο οριζόντιο επίπεδο αναφοράς. Η αύξηση του σωματικού βάρους δεν βρέθηκε να επηρεάζει την τιμή του ανυσματικού εμβადού του βρόγχου του συμπλέγματος QRS. Οι ανυσματικές γωνίες σε όλα τα επίπεδα αναφοράς βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των λιποβαρών και των υπέρβαρων ατόμων. Τη μεγαλύτερη διαφορά όμως μεταξύ των δύο υπό μελέτη ομάδων παρουσίαζε η ανυσματική γωνία QRS-T, η μέση τιμή της οποίας ήταν $48,55^\circ$ στα λιποβαρή άτομα και $60,39^\circ$ στα υπέρβαρα άτομα. Οι διαφορές αυτές δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές της θέσης της καρδιάς, αλλά πιθανόν να οφείλονται στην κοιλιακή ισχαιμία που έχει βρεθεί ότι προκαλεί η αύξηση του σωματικού βάρους σε υγιή άτομα. Επομένως, συμπεραίνουμε ότι η αύξηση του σωματικού βάρους συνεπάγεται αύξηση των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T ανεξάρτητα από τις αλλαγές της θέσης της καρδιάς και το αποτέλεσμα αυτό πιθανόν να οφείλεται σε υποκλινική ισχαιμία του κοιλιακού μυοκαρδίου.^{134,135}

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο ευάλωτες σε αρρυθμίες σε σύγκριση με τους άνδρες.¹³⁶ Οστόσο, οι διαφορές των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών της κοιλιακής επαναπόλωσης που παρατηρούνται μεταξύ των δύο φύλων δεν μπορούν να εξηγήσουν απόλυτα τον αυξημένο αρρυθμολογικό κίνδυνο που εμφανίζουν οι γυναίκες. Το φύλο βρέθηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες.^{24,132,133,137} Η βάση για τις διαφορές αυτές μεταξύ των δύο φύλων παραμένει ασαφής, αλλά μπορεί να σχετίζεται με τις ορμονικές διαφορές των δύο φύλων.¹³⁸ Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι η σημαντική ανομοιογένεια της κοιλιακής γεωμετρίας κατά την ηλεκτροφυσιολογική αλληλουχία της εκπόλωσης και της επαναπόλωσης που παρατηρείται μεταξύ των ανδρών και των γυναικών. Στις γυναίκες, ανεξάρτητα από την καρδιακή συχνότητα, η ηλεκτροφυσιολογική αλληλουχία της κοιλιακής επαναπόλωσης αποτελεί ακριβές αντίγραφο της αλληλουχίας της κοιλιακής εκπόλωσης προς την αντίθετη κατεύθυνση. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται και στους άνδρες, αν και σε μικρότερο βαθμό.^{139,140} Αν και η ποσοτικοποίηση της συνολικής και της τοπικής ετερογένειας είναι ιδιαίτερα δύσκολη, η ανεύρεση αυξημένων τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T στις γυναίκες υποδεικνύει μια αύξηση της τοπικής κυρίως κοιλιακής ετερογένειας παράλληλα με

την αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Αντιθέτως, στους άνδρες η αύξηση της καρδιακής συχνότητας συνοδεύεται από ομοιογενή αύξηση τόσο της συνολικής όσο και της τοπικής ετερογένειας.

Αν και το κάπνισμα αποτελεί έναν αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, η επίδραση του καπνίσματος στην ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης δεν έχει πλήρως εκτιμηθεί. Ο σκοπός της μελέτης των Dilaveris et al²⁵ ήταν να καθορίσουν αν το κάπνισμα επηρεάζει την ολική και την τοπική ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης σε έναν πληθυσμό νέων και υγιών ατόμων. Η μελέτη έδειξε ότι η καρδιακή συχνότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους καπνιστές (σύνολο 691 ατόμων) σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (σύνολο 703 ατόμων) ($P < 0,001$). Οι συμβατικοί ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες (διορθωμένο ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διάστημα και διασπορά του QT διαστήματος) δεν διέφεραν μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων. Από τους μελετούμενους ανυματοκαρδιογραφικούς δείκτες, σημαντική ήταν η διαφορά του ανυσματικού εμβადού του βρόγχου του κύματος T, το οποίο ήταν μικρότερο στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές ($P = 0,002$). Τη μεγαλύτερη όμως διαφορά παρουσίαζε η ανυσματική γωνία QRS-T, οι τιμές της οποίας ήταν μεγαλύτερες στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές ($P = 0,001$). Οι σημαντικές αυτές διαφορές στους ανυματοκαρδιογραφικούς δείκτες της κοιλιακής επαναπόλωσης αποδόθηκαν στη σημαντική διαφορά της καρδιακής συχνότητας μεταξύ των δύο υπό μελέτη ομάδων.

Σε πρόσφατη συγχρονική μελέτη¹⁴¹ εκτιμήθηκε η επίδραση του ψυχολογικού και του συναισθηματικού stress στη διασπορά των δυναμικών ενέργειας της επιφάνειας του σώματος. Σε έναν πληθυσμό νέων ατόμων με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό και χωρίς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειοπάθεια, πραγματοποιήθηκαν ηλεκτροκαρδιογραφικές και ανυματοκαρδιογραφικές καταγραφές κατά τη διάρκεια επίλυσης μαθηματικών εξισώσεων. Στη μελέτη αυτή δείχθηκε ότι κατά την προσπάθεια επίλυσης των μαθηματικών εξισώσεων σημειώθηκε σημαντική μείωση των τιμών των ολοκληρωμάτων της κοιλιακής επαναπόλωσης στην περιοχή του στέρνου και στη δεξιά προκάρδια χώρα, η οποία συνέβαλλε σε αναλογική ελάττωση του ανυσματικού εμβადού του QRST σε ποσοστό της τάξης του 70% στα άτομα της μελέτης. Συμπερασματικά, το ανυσματικό εμβαδόν QRST έχει τη δυνατότητα να διακρίνει τις διαφορές της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας στην επιφάνεια του καρδιακού ηλεκτροφυσιολογικού πεδίου κατά τη διάρκεια ψυχολογικού stress. Οι παροδικές αυτές αδρενεργικές μεταβολές της κοιλιακής επαναπόλωσης πιθανόν να αποχτούν ιδιαίτερη σημασία σε άτομα με κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών.

3.13. Κλινικές εφαρμογές της ανυσματικής γωνίας QRS-T

3.13.1. Υπέρταση

Η συστηματική αρτηριακή υπέρταση είναι ένας τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και προσβάλλει περίπου το 25% του πληθυσμού των ενηλίκων. Η παρουσία υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών είναι ένα συχνό πρόβλημα σε ασθενείς με υπέρταση και σχετίζεται με αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ αυτές επηρεάζουν και την ποιότητα ζωής.¹⁴²

Οι Zakynthinos et al¹⁴³ έδειξαν ότι η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής (ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II) σε δύο ομάδες ασθενών με αρτηριακή υπέρταση, με ή χωρίς υπερηχοκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη αριστερή κοιλιακή υπερτροφία, είχε ευνοϊκή επίδραση στη ρύθμιση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Στους ασθενείς με υπερτασική καρδιοπάθεια, μετά από 8 μήνες θεραπεία, η μυοκαρδιακή τοιχωματική τάση, το πάχος του αριστερού κοιλιακού τοιχώματος καθώς και του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ελαττώθηκαν στατιστικώς σημαντικά. Πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα κοιλιακών και υπερκοιλιακών αρρυθμιών στους ασθενείς με υπερτασική καρδιοπάθεια σε σύγκριση με ομάδα μη υπερτασικών ατόμων που ήταν απόλυτα εξομοιωμένη ως προς το φύλο, την ηλικία και το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI) με την ομάδα των υπερτασικών ατόμων. Όμως, παρά τις ευνοϊκές επιδράσεις της αντιυπερτασικής αγωγής στο καρδιαγγειακό, δεν παρατηρήθηκε ανάλογη ευμενής επίδραση στη συχνότητα των αρρυθμιών.

Η αυξημένη επίπτωση των καρδιακών αρρυθμιών στους ασθενείς με υπέρταση επιβάλλει τη συνεχή αναζήτηση μη επεμβατικών ηλεκτροκαρδιογραφικών παραμέτρων για τη διάκριση και την αξιολόγηση των ευπαθών ομάδων. Σε αυτές τις παραμέτρους συμπεριλαμβάνονται η διάρκεια και η διασπορά του κύματος P, η διασπορά του QT διαστήματος, η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, τα όψιμα δυναμικά και η ανάλυση της μορφολογίας του κύματος T.¹⁴⁴

Οι Dilaveris et al²⁶ δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας κλινικής έρευνας που είχε ως σκοπό την εκτίμηση των ανυσματοκαρδιογραφικών παραμέτρων σε σύγκριση με τους προαναφερθέντες συμβατικούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες σε έναν πληθυσμό ασθενών με αρτηριακή υπέρταση υπό αντιυπερτασική αγωγή. Η ανυσματική γωνία QRS-T ήταν ο μοναδικός δείκτης κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης που ήταν ικανός να διακρίνει τους ασθε-

νείς με ανεπαρκή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (τιμές αρτηριακής πίεσης $\geq 160/95$ mmHg κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής) από τους ασθενείς με καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (τιμές αρτηριακής πίεσης $\leq 160/95$ mmHg). Το εύρημα αυτό παρέμενε σταθερά σημαντικό ανεξάρτητα από τη συνυπόσταση ή όχι ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένης αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας (τυπική εικόνα strain, $SV_3+R_{AVL} > 2,4$ mV στους άνδρες και $> 2,0$ mV στις γυναίκες).

3.13.2. Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ευνοεί την προδιάθεση για κοιλιακές ταχυκαρδίες και επομένως για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.¹⁴⁶ Το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της κοιλιακής υπερτροφίας που οδηγεί σε αστάθεια της καρδιακής ηλεκτρικής αγωγιμότητας κατά τη διάρκεια της καρδιακής εκπόλωσης είναι αμφιλεγόμενο.¹⁴⁷

Έχει υποστηριχθεί ότι η διάρκεια της κυτταρικής διέγερσης και το δυναμικό ενέργειας είναι ανάλογα του πάχους του μυός μέσα από τον οποίο διέρχονται. Επομένως, η αυξημένη μάζα της αριστερής κοιλίας λόγω αύξησης των μορίων κολλαγόνου στη διαμεσοκυττάρια ουσία του αγγειακού ιστού, επηρεάζει άμεσα την οδό της κοιλιακής εκπόλωσης άσχετα από την παρουσία συστολικής ή διαστολικής δυσλειτουργίας.¹⁴⁷

Οι Zakynthinos et al¹⁴⁷ χορήγησαν ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II σε μια ομάδα ασθενών με υπερτασική καρδιοπάθεια και επηρεασμένη διαστολική λειτουργία, αλλά φυσιολογική συστολική. Μετά τη συμπλήρωση έξι μηνών αντιυπερτασικής αγωγής σημειώθηκε σημαντική βελτίωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και ελάττωση της μάζας της αριστερής κοιλίας. Η ελάττωση όμως της μάζας της αριστερής κοιλίας σχετιζόταν με τη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων και όχι με την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στο μυοκάρδιο. Η διαστολική δυσλειτουργία δεν βελτιώθηκε με την ανωτέρω θεραπεία.

Προηγούμενοι μελετητές υποστήριξαν τη θεωρία ότι η υπερτροφία του μυοκαρδίου, λόγω της συστολικής φόρτισης (συστολικό strain), μεταβάλλει την ανταλλαγή αρνητικών και θετικών φορτίων η οποία διενεργείται από τα κύτταρα των μυοκαρδιακών ινών μετά την ολοκλήρωση της κυτταρικής διέγερσης.¹⁴⁸ Οι μεταβολές αυτές των μυοκαρδιακών διπόλων οδηγούν σε πρόδρομη κοιλιακή επαναπόλωση και παρατεταμένης διάρκειας κοιλιακή εκπόλωση, οι οποίες έχουν ως κατάληξη την πρόσθια μετατόπιση του ισοηλεκτρικού σημείου E στο τριαξονικό επίπεδο αναφοράς. Στο ανυσματικό καρδιογράφημα ασθε-

ών με υπερτροφία αριστερής κοιλίας είναι φανερό ότι αν και πρωταρχικό ρόλο στην προαναφερόμενη μετακίνηση διαδραματίζουν τα ηλεκτρικά δυναμικά της κοιλιακής επαναπόλωσης, σημαντική είναι και η συνεισφορά των μεταβολών που συμβαίνουν σε συγκεκριμένες περιοχές του μυοκαρδίου κατά την παρατεταμένη διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης και, συγκεκριμένα, στο υπενδοκάρδιο της αριστερής κοιλίας, στο παρακείμενο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και στην κοιλιακή ακρολοφία.¹⁴⁹

Η προοδευτική ελάττωση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας λόγω της αύξησης της μυοκαρδιακής τοιχωματικής τάσης επηρεάζει αρχικά το εμβαδόν και τη διάρκεια του ανύσματος QRS στο χώρο. Το συστολικό strain της αριστερής κοιλίας αντισταθμίζεται από την ανάπτυξη συγκεντρικής υπερτροφίας του κοιλιακού μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα αρχικά η ενδογενής κοιλιακή κλίση να παραμένει φυσιολογική και οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T να είναι φυσιολογικές.¹⁵⁰

Η ανάπτυξη έκκεντρης υπερτροφίας και η επηρεασμένη συστολική λειτουργία προκαλούν διάταση της αριστερής κοιλίας και αύξηση της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διάρκεια και το εμβαδόν του ανυσματικού εμβαδού του QRS, ενώ παράλληλα να ελαττώνεται το ανυσματικό εμβαδόν του T στο χώρο.

Οι Dern et al¹⁵¹ ανέφεραν σε δημοσίευσή τους αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T σε ασθενείς με έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και ελάττωση των τιμών της με κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή. Ανάλογη ήταν η μείωση στις τιμές των ανυσματικών γωνιών που σχηματίζουν οι MHA του QRS συμπλέγματος και του επάρματος T στο μετωπιαίο και στο οριζόντιο επίπεδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι Ishizawa et al¹⁵² συμπεριέλαβαν σε μια συγχρονική μελέτη ασθενείς με έκκεντρη κοιλιακή υπερτροφία και τους συνέκριναν με άτομα χωρίς υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η διάγνωση της κοιλιακής υπερτροφίας στηρίχθηκε τόσο σε αγγειογραφικά ευρήματα όσο και σε καρδιακό καθετηριασμό. Η σύγκριση αυτή έδειξε ότι οι ανυσματοκαρδιογραφικοί δείκτες είναι αξιόπιστοι για τη διάγνωση του σταδίου της υπερτροφικής καρδιοπάθειας και, συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι στατιστικά σημαντικότερη συσχέτιση με τη μάζα της αριστερής κοιλίας είχε το εμβαδόν του ανύσματος QRS στο χώρο ($r=0,93$, $P<0,001$) και της ανυσματικής γωνίας QRS-T ($r=0,75$, $P<0,001$). Η αύξηση του εμβαδού του ανύσματος QRS ήταν ανάλογη της αύξησης της μάζας της αριστερής κοιλίας, αλλά η διεύρυνση της ανυσματικής γωνίας δεν ακολουθούσε το βαθμό της κοιλιακής υπερτροφίας.

Η ανωτέρω μελέτη έδειξε αύξηση του μεγέθους των μυοκαρδιακών κυττάρων και μετρίου βαθμού διαμεσοκυτταρική ίνωση και οι Ishizawa et al¹⁵² υποστήριξαν ότι το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της διεύρυνσης της γωνίας σχετίζεται με λειτουργικές και μορφολογικές αλλοιώσεις στο επίπεδο του καρδιακού μυοκυττάρου, όπως είναι οι μεταβολικές διαταραχές και το μηχανικό φορτίο. Οι Bennett και Evans¹⁵³ κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα με υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις. Οι Ellison et al¹⁵⁴ έδειξαν σημαντική συσχέτιση της ανυσματοκαρδιογραφίας με το αιμοδυναμικό φορτίο της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας, ενώ ο Yankoroulous,¹⁵⁵ μελετώντας 257 ασθενείς με αορτική βαλβιδοπάθεια, ασχολήθηκε με την ανεύρεση ανυσματοκαρδιογραφικών κριτηρίων για τη διαφορική διάγνωση της διατακτικής αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας (αορτική ανεπάρκεια) από τη συγκεντρική αριστερή κοιλιακή υπερτροφία (αορτική στένωση).

Οι Dilaveris et al²⁶ μελέτησαν τη συσχέτιση των ανυσματοκαρδιογραφικών παραμέτρων στην υπερτασική καρδιοπάθεια. Οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T στο χώρο και στο μετωπιαίο επίπεδο (frontal QRS-T angle) καθώς και το ανυσματικό εμβαδόν του T σχετίζονταν σημαντικά με την παρουσία ή όχι ηλεκτροκαρδιογραφικά τεκμηριωμένης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Ο Friedman¹²⁹ έδειξε ότι η ανυσματική γωνία QRS-T σχετίζεται σημαντικά με το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, τη μάζα της αριστερής κοιλίας, τη δομή της αριστερής κοιλίας (LV cross-sectional area) και το σχετικό πάχος του αριστερού κοιλιακού τοιχώματος (LV relative wall thickness). Η ανυσματική γωνία QRS-T δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας ή τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας δεν αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Επομένως, κατέληξε ότι η πάχυνση του κοιλιακού τοιχώματος και όχι η έκκεντρη κοιλιακή υπερτροφία σχετίζονται ανεξάρτητα και σημαντικά με την ανυσματική γωνία QRS-T. Η αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ιδιαίτερα όταν αυτή δεν συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της αριστερής κοιλίας, προκαλεί διεύρυνση της ανυσματικής γωνίας QRS-T.

Οι αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T αντανακλούν το διαχωρισμό του φυσιολογικού προτύπου της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης. Ο διαχωρισμός αυτός μπορεί να επηρεάσει τη φυσιολογική διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Αυτό έδειξε η σημαντική συσχέτιση της σχέσης E/A της διαμιτροειδικής ροής και του χρόνου ισομετρικής χάλασης με την ανυσματική γωνία QRS-T.

Το πάχος του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη διατήρηση της φυσιολογικής αλληλουχίας της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης. Όταν η αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και η μεταβολή της μυοκαρδιακής της δομής είναι αρκετή ώστε να προκαλέσει σημαντική παράταση της διατοιχωματικής αγωγιμότητας, η επαναπόλωση αρχίζει στο ενδοκάριο. Αυτό έχει ως συνέπεια την αύξηση της φυσιολογικής απόκλισης του ανυσματικού βρόγχου του συμπλέγματος QRS και του κύματος T στο χώρο. Στην έκκεντρη υπερτροφία (αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, διάταση της αριστερής κοιλίας, χωρίς σημαντική συνοδό αύξηση του αριστερού κοιλιακού τοιχώματος, οι μεταβολές της διέγερσης του μεσοκοιλιακού διαφράγματος οδηγούν σε έναρξη της επαναπόλωσης από το ενδοκάριο. Διαφορετικά, το διατοιχωματικό ρεύμα της εκπόλωσης είναι φυσιολογικό και η επαναπόλωση αρχίζει από το επικάρδιο, χωρίς μεταβολές της σχέσης του QRS και του T.¹²⁹

Στη συγκεντρική υπερτροφία (αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, φυσιολογικές διαστάσεις κατά τη διαστολή και αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας), η φυσιολογική σχέση του συμπλέγματος QRS και του επάρματος T μεταβάλλεται και η μεταβολή αυτή εκφράζεται με αύξηση της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Σε συγκεντρική υπερτροφία λόγω αορτικής στένωσης ή αρτηριακής υπέρτασης, η ανυσματική γωνία QRS-T είχε μεγαλύτερη συσχέτιση με το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και λιγότερη με τη μάζα της αριστερής κοιλίας, ενώ δεν σχετίστηκε με τις διαστολικές διαστάσεις της αριστερής κοιλίας ή την καρδιακή συχνότητα.¹⁵⁶

3.13.3. Σύνδρομο πρώιμης κοιλιακής επαναπόλωσης

Είναι ευρύτατα γνωστό ότι άτομα με άριστη κλινική κατάσταση υγείας μπορεί να παρουσιάσουν σε τυχαίο ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο ανάρπασση του ST διαστήματος (πρώιμη κοιλιακή επαναπόλωση).¹⁵⁷ Το εύρημα αυτό ανευρίσκεται σε ποσοστό 1–2,5% του γενικού πληθυσμού και παρατηρείται συχνότερα σε αθλητές (10% σε άτομα με καλή γενική σωματική κατάσταση έως 100% σε ομάδες επαγγελματιών αθλητών).¹⁵⁸

Η κλινική αξία του συνδρόμου είχε υποεκτιμηθεί σε παλαιότερες κλινικές έρευνες, καθώς και η συμβολή του στη διαφορική διάγνωση του οξέος μυοκαρδιακού εμφράγματος¹⁵⁹ από άλλες παθήσεις.¹⁶⁰

Το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας αναζωπύρωσε η δημοσίευση των Gussak et al,¹⁶⁰ καθώς και των Bianco et al,¹⁶¹ όπου συζητείται η κλινική ομοιότητα του συνδρόμου πρώιμης επαναπόλωσης με ένα από τα πλέον κλινικά με-

λητημένα αρρυθμογενή σύνδρομα, το σύνδρομο Brugada. Τα κοινά χαρακτηριστικά αφορούσαν τόσο στα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα όσο και στο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα των δύο συνδρόμων.

Η μελέτη των Dilaveris et al¹⁶² είχε σκοπό την εκτίμηση ηλεκτροκαρδιογραφικών και ανυματοκαρδιογραφικών δεικτών κοιλιακής επαναπόλωσης σε έναν πληθυσμό υγιών, νέων ανδρών κατά την κατάταξή τους στις Ελληνικές Ένοπλες Δυνάμεις, που παρουσίαζαν το σύνδρομο της πρώιμης κοιλιακής επαναπόλωσης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι στο σύνδρομο πρώιμης κοιλιακής επαναπόλωσης τόσο η κοιλιακή εκπόλωση όσο και η κοιλιακή επαναπόλωση είναι επηρεασμένες, φαινόμενο που και παλαιότερα έχει αποδοθεί στην παθολογική παρασυμπαθητικοτονία η οποία χαρακτηρίζει το εν λόγω σύνδρομο.¹⁶³ Επιπλέον, στον πληθυσμό των μαρτύρων, οι ηλεκτροκαρδιογραφικοί καθώς και οι ανυματοκαρδιογραφικοί δείκτες σχετίζονταν σημαντικά με την καρδιακή συχνότητα και τον τόνο του αυτονόμου νευρικού συστήματος, ενώ στα άτομα με πρώιμη κοιλιακή επαναπόλωση η μελέτη έδειξε σημαντική συσχέτιση μόνο με τους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες. Το γεγονός αυτό πιθανότατα αποδίδεται στην ανομοιογένεια του τόνου του αυτονόμου νευρικού συστήματος που επηρεάζει την καρδιακή συχνότητα σε νέα άτομα με άριστη φυσική κατάταξη.

3.13.4. Στεφανιαία νόσος

Το 2004 οι Anneke de Torbal et al,¹⁶⁴ δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης 6,3 ετών και προτείνουν την επαναφορά της ανυσματικής καρδιογραφίας στην καθημέρα κλινική πράξη για τη διάγνωση και τον καθορισμό της πρόγνωσης των ασθενών με προδιαθεσικούς παράγοντες οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαίας νόσου. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε συμπεριέλαβε 2.261 άτομα, τα οποία αρχικά είχαν εξεταστεί για προκάριο άλγος και είχαν στο ιστορικό τους μία τουλάχιστον ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή με ευρήματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Κατά τη διάρκεια της εξαετούς παρακολούθησης διενεργήθηκαν ανυματοκαρδιογραφικές καταγραφές και ανάμεσα στις παραμέτρους, που μελετήθηκαν ήταν και ο άξονας του κύματος T (T axis) στο χώρο καθώς και η ανυσματική γωνία QRS-T.

Η ανυσματική γωνία ταξινομήθηκε σε τρεις κατηγορίες, σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης του Rotterdam: φυσιολογική (0° έως 105°), οριακά αυξημένη (105° έως 135°) και παθολογικά αυξημένη (135° έως 180°). Ο άξονας του κύματος T ταξινομήθηκε επίσης σε τρεις ομάδες: φυσιολογικός (0° έως 75°), οριακά αυξημένος (75° έως 105°) και παθολογικά αυξημένος (105° έως 345°). Κατά τη διάρκεια

της μελέτης, οι ασθενείς με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T και του άξονα T ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και εμφάνισαν μεγαλύτερα ποσοστά υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και αυξημένη χρήση θεραπευτικής αγωγής για καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με τα άτομα με μικρότερες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Οι αυξημένες τιμές του άξονα T και της ανυσματικής γωνίας QRS-T συνοδεύτηκαν συχνότερα από ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις όπως ανάσπαση ή κατάσταση του ST διαστήματος, υπερκοιλιακές αρρυθμίες (κολπική μαρμαρυγή) και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Στην ίδια μελέτη δείχθηκε ότι στους ασθενείς που απεβίωσαν (5,1%) 30 ημέρες μετά από ένα οξύ στηθαγχικό επεισόδιο, η καρδιαγγειακή θνητότητα σχετίστηκε με αυξημένες τιμές του άξονα T και της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Το αποτέλεσμα παρέμεινε σταθερό για τη συνολική καρδιαγγειακή θνητότητα τόσο για τις αυξημένες τιμές του άξονα T, όσο και για την ανυσματική γωνία QRS-T.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο άξονας του T και η ανυσματική γωνία QRS-T διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόγνωση των ασθενών με συμπτώματα σταθερής ή ασταθούς στηθάγχης, καθώς οι αυξημένες τιμές σχετίζονται σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου και την ολική καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Στην πολυκεντρική μελέτη WHI, που προαναφέρθηκε, παρακολούθησαν για 9 χρόνια 2.568 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιστορικό ή κλινική διάγνωση στεφανιαίας νόσου και, συγκεκριμένα, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, σταθερή ή χρονία σταθερή στηθάγχη, διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη, καθώς και πρόσφατη διάγνωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Στη συγκεκριμένη ομάδα μελετήθηκε η προγνωστική αξία των ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων, όσον αφορά στην εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και στην καρδιαγγειακή θνητότητα.

Τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα με αυτά που προαναφέρθηκαν στην προηγούμενη μελέτη, η οποία περιέλαβε πληθυσμό χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Η διευρυσμένη ανυσματική γωνία QRS-T ($\geq 97^\circ$) είχε τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία (σχετικός κίνδυνος 3,60, κατόπιν εξομοίωσης ως προς το φύλο και την ηλικία, σύμφωνα με το στατιστικό πρότυπο αναλογίας κινδύνου του Cox) για την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και για την πρόβλεψη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σχέση με τους υπόλοιπους ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες διαταραγμένης κοιλιακής επαναπόλωσης (μεγάλο και συμμετρικό κύμα T, ανάσπαση του ST).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο σχετικός κίνδυνος για το παθολογικά παρατεταμένο QT διάστημα (≥ 437 ms) ήταν μόλις 1,60, ενώ για τις ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις του οξέος μυοκαρδιακού εμφράγματος (Q κύμα νέκρωσης, ανάσπαση του ST, αναστροφή του T) της τάξης του 1,99.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο υπολογισμός της ανυσματικής γωνίας QRS-T είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για τον προσδιορισμό των ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην πρόληψη των νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ευπαθείς ομάδες, ενώ παράλληλα πρέπει να μελετηθεί η προληπτική εντατικοποίηση της αντιαρρυθμικής αγωγής στους συγκεκριμένους ασθενείς.²⁴

3.13.5. Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Στο οξύ έμφραγμα, η νεκρωμένη περιοχή του μυοκαρδίου είναι ηλεκτρικά ανενεργής και απομακρύνει τα δυναμικά των φυσιολογικών καρδιακών τοιχωμάτων. Σε ασθενείς πάσχοντες από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου η διαστρέβλωση της φυσιολογικής ροής των δυνάμεων ηλεκτρικής διέγερσης έχει ως αποτέλεσμα την αλλοίωση των χαρακτηριστικών του ανύσματος T στο χώρο.¹¹⁷ Παλαιότερες μελέτες τονίζουν την ιδιαίτερη συνεισφορά της μορφολογίας που χαρακτηρίζει το βρόγχο του κύματος T στο χώρο (T loop) καθώς και την ανυσματική γωνία QRS-T στη διάγνωση του οξέος εμφράγματος.¹⁶⁵ Ειδικά, ο άξονας T (T axis) παρέχει ολοκληρωμένες πληροφορίες για την παθολογική δραστηριότητα του κοιλιακού μυός στη διάρκεια της επαναπόλωσης του καρδιακού κύκλου.¹⁶⁶ Οι ανυσματοκαρδιογραφικοί δείκτες της κοιλιακής επαναπόλωσης δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όταν μελετήθηκαν σε ομάδες ασθενών με οξύ (διάρκειας 5–10 ημερών) και παλαιό (>6 μήνες) έμφραγμα του μυοκαρδίου.¹⁶⁷ Όταν οι δύο προαναφερόμενες ομάδες συγκρίθηκαν με υγιείς μάρτυρες, σημειώθηκαν σημαντικές διαφορές (υψηλότερες τιμές ανυσματικής γωνίας QRS-T και ανυσματικού εμβαδού του κύματος T σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος). Σημαντική ήταν και η διαφορά στις τιμές της ανυσματικής γωνίας που σχηματίζει το σύμπλεγμα QRS και το έπαρμα T στο μετωπιαίο επίπεδο (frontal QRS-T angle), όταν αυτή συγκρίθηκε μεταξύ ασθενών με οξύ και παλαιό έμφραγμα προσθίου τοιχώματος. Οι αυξημένες τιμές της γωνίας που καταγράφηκαν κατά την οξεία φάση του εμφράγματος αποδόθηκαν στο συνεχές αρνητικό ρεύμα βλάβης που υπάρχει στη συγκεκριμένη μυοκαρδιακή περιοχή. Ο βρόγχος του κύματος T, λόγω της ισχαιμίας, απομακρύνεται προς το οπίσθιο τοίχωμα και η κλίση της ανυσματικής γωνίας QRS-T στο μετωπιαίο

επίπεδο αυξάνεται.¹⁷⁹

Η ανυσματική γωνία έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει ανεξάρτητη προγνωστική αξία σε μετεμφραγματικούς ασθενείς στους οποίους οι συμβατικές παράμετροι αποτυγχάνουν να προβλέψουν τη δυσμενή έκβαση.³⁷ Στη βάση δεδομένων του St. George's Hospital Post Infarction Survey (περίπου 1200 ασθενείς μεταξύ 1987 και 1996), οι ασθενείς με αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T είχαν σημαντικά μικρότερη επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν μικρότερες τιμές της εν λόγω γωνίας (επιβίωση στους 100 μήνες παρακολούθησης 71% έναντι 93%). Μάλιστα, η δυσμενής έκβαση ήταν ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου όπως το κλάσμα εξώθησης, η μέση καρδιακή συχνότητα, η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και η συχνότητα των έκτακτων συστολών.¹⁶⁸ Σε μια αναδρομική μελέτη σε 123 υγιείς, 91 εμφραγματίες χωρίς επιπλοκές και σε 139 ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια και αποδεδειγμένο ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας/μαρμαρυγής βρέθηκε ότι οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T μπορούσαν να διακρίνουν άριστα τις εν λόγω ομάδες.¹⁶⁹

3.13.6. Σακχαρώδης διαβήτης

Σε πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκαν οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T μεταξύ ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υγιών ατόμων και διερευνήθηκαν πιθανές συσχετίσεις των τιμών της με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, τη διάρκεια και τη ρύθμιση του διαβήτη καθώς και με τους παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια.²⁷ Η μελέτη αυτή έδειξε για πρώτη φορά ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T συγκριτικά με τα άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν σύμφωνα με αυτά προηγούμενων μελετών, στις οποίες η διασπορά του QT διαστήματος δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τη νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.¹⁷⁰ Επίσης, συμφώνησαν με τα ευρήματα άλλων μελετών, που έδειξαν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υγιών μαρτύρων όσον αφορά στη διάρκεια της διασποράς του QT διαστήματος.¹⁷¹

Στον πληθυσμό των ατόμων χωρίς σακχαρώδη διαβήτη βρέθηκε ότι οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με την ηλικία και την LDL χοληστερόλη, η οποία είναι παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης σχετίζονταν οριακά με την ανυσματική γωνία QRS-T στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός

ότι αυτός καθαυτός ο σακχαρώδης διαβήτης έχει βλαβερή επίδραση στην ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα της αριστερής κοιλίας. Η κυρίαρχη αυτή επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη πιθανότατα εξασθενεί την επίδραση άλλων παραγόντων.²⁷

Επιπλέον, οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με τις τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T τόσο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη όσο και στους υγιείς μάρτυρες.²⁷ Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη η έκθεση σε γλυκαιμικό φορτίο αυξάνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επιπλοκών.^{17,172,173} Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι μια αύξηση των τιμών της HbA1c της τάξης του 1% πάνω από τη φυσιολογική τιμή του 5,0% συνοδεύεται από αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου της τάξης του 20%.^{173,174} Στην προοπτική μελέτη EPIC-N (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition), τα άτομα με τιμές της HbA1c οι οποίες κυμαίνονταν μεταξύ του 5% και 5,5% είχαν σχεδόν τριπλάσια αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τα άτομα με τιμές της HbA1c <5%.¹⁷³ Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης²⁷ συνηγορούν στο ότι τα υψηλότερα –αν και φυσιολογικά– επίπεδα της γλυκόζης αίματος επηρεάζουν την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα της αριστερής κοιλίας σε άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Η σημαντική συσχέτιση της HbA1c και της ανυσματικής γωνίας QRS-T επιβεβαιώθηκε και στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 της συγκεκριμένης μελέτης. Στη βιβλιογραφία, η σχέση της γλυκαιμικής ρύθμισης και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στο σακχαρώδη διαβήτη δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένη.^{175,176} Ωστόσο, τα ευρήματα της μελέτης αυτής υποστηρίζουν ότι η γλυκαιμική ρύθμιση επηρεάζει την ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα της καρδιάς τόσο σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, όσο και σε άτομα χωρίς διαβήτη.

Σε προηγούμενη προοπτική μελέτη σε νεοδιαγνωσθέντα άτομα με διαβήτη τύπου 2, βρέθηκε ότι η βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης συνοδεύεται από σημαντικές ανυσματοκαρδιογραφικές αλλαγές.¹⁷⁷ Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε έναν πληθυσμό ατόμων με διαβήτη τύπου 2 που κατά τη διάγνωση της νόσου δεν είχε μακροαγγειοπαθητικές επιπλοκές και είχε φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα. Μετά από 15 μήνες παρακολούθησης παρατηρήθηκε αύξηση του χωρικού εμβαδού του βρόγχου του κύματος T και ελάττωση του χωρικού εμβαδού του συμπλέγματος QRS. Οι αλλαγές αυτές σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης, την ελάττωση του σωματικού βάρους και την αύξηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας. Κανένας από τους συμβατικούς ηλεκτροκαρδιογραφικούς

δείκτες που μελετήθηκαν ταυτόχρονα στα άτομα της εν λόγω μελέτης δεν παρουσίασε μεταβολές σε σχέση με τη βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου.

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η διάρκεια του σακχαρώδους διαβήτη δεν επιδρά στην κοιλιακή εκπόλωση και επαναπόλωση.^{27,177-179} Επιπλέον, στις μελέτες αυτές, η χρήση της ινσουλίνης σχετιζόταν σημαντικά και θετικά με την ανυσματική γωνία QRS-T τόσο στη μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση.

3.13.7. Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια

Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια είναι συχνή στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και χαρακτηρίζεται κυρίως από διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.¹⁸⁰ Στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια έχουν περιγραφεί παθολογοανατομικές βλάβες που χαρακτηρίζονται κυρίως από μεταβολές του μικροαγγειακού δικτύου και της διάμεσης ουσίας του μυοκαρδίου.¹⁸¹ Με την πρόοδο της νόσου εμφανίζεται υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, που οφείλεται σε υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, περιαγγειακή και διάμεση ίνωση, πάχυνση της βασικής μεμβράνης των μυοκαρδιακών τριχοειδών και μικροανευρύσματα.¹⁸²

Η διεύρυνση της ανυσματικής γωνίας QRS-T συχνά συνοδεύεται με πρόσθια μετατόπιση του άξονα του κύματος T (T axis), που υποδηλώνει ελάττωση των ηλεκτρικών δυναμικών σε περιοχές του προσθίου επικαρδιακού τοιχώματος, όπως παρατηρείται χαρακτηριστικά στο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της ισχαιμίας και της μυοκαρδιακής ίνωσης. Επομένως, η αύξηση των τιμών της ανυσματικής γωνίας QRS-T σχετίζεται με δομικές μεταβολές στο κοιλιακό μυοκάρδιο, οι οποίες προκαλούν διαταραχές της λειτουργίας των ιοντικών διαύλων και τοπική ετερογένεια των δυναμικών ενέργειας. Οι ηλεκτροφυσιολογικές αυτές μεταβολές μεταφράζονται στο μοριακό επίπεδο ως λειτουργική ηλεκτροφυσιολογική αστάθεια.¹²²

Πρόσφατη μελέτη²⁷ έδειξε για πρώτη φορά μια ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση της ανυσματικής γωνίας QRS-T και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή προσδιορίστηκε στον πληθυσμό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με τη βοήθεια του δείκτη μυοκαρδιακής λειτουργίας (Tei index). Ο τελευταίος είναι ένας υπερηχοκαρδιογραφικός δείκτης που εκτιμά συνδυαστικά τη συστολική και τη διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.¹⁸³ Η ειδικότητά του Tei index στην εκτίμηση της μυοκαρδιακής λειτουργίας πρόσφατα αμφισβητήθηκε, επειδή δεν εκτιμά τις μεταβολές των μυοκαρδιακών πιέσεων κατά τη διαστολική πλήρωση.¹⁸⁴ Όμως, προοπτικές μελέτες έδειξαν υπεροχή του Tei index στη διάγνωση ασθενών

με ελαφρά έως μετρίου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια σε σύγκριση με τους συμβατικούς υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες.¹⁸⁵ Επιπλέον, πρόσφατα, ο Tei Index δείχθηκε ότι αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ηλικιωμένα άτομα, ανεξάρτητα από την παρουσία των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁸⁶

Η σημαντική σχέση μεταξύ του Tei index και της ανυσματικής γωνίας QRS-T στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη της προαναφερόμενης μελέτης²⁷ υποδεικνύει μια υποκείμενη συσχέτιση της διαστολικής δυσλειτουργίας και της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας της αριστερής κοιλίας.

Είναι γνωστό ότι η μεταφορά των ιόντων Ca^{2+} από τις αντλίες του σαρκελήμματος και του ενδοπλασματικού δικτύου στο κυτταρόπλασμα αντιστοιχεί στη διάρκεια της ισοογκωτικής σύσπασης του μυοκαρδίου. Αντιθέτως, η απομάκρυνση των ιόντων Ca^{2+} από το κυτταρόπλασμα μέσω της αντλίας ανταλλαγής $Na^{+}-Ca^{2+}$ αντιπροσωπεύει τη διάρκεια της ισοογκωτικής χάλασης της αριστερής κοιλίας. Επομένως, ο Tei index αντικατοπτρίζει τόσο τη διάρκεια της κοιλιακής εκπόλωσης όσο και τη διάρκεια της κοιλιακής επαναπόλωσης. Η συσσώρευση του ενδοκυττάρου Ca^{2+} στο διαβητικό μυοκαρδιακό κύτταρο αποτελεί το υπόστρωμα της παθολογικής μυοκαρδιακής συστολής και χάλασης. Συμπερασματικά, η αύξηση του Tei index με την επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας οφείλεται στην παράταση της μυοκαρδιακής συστολής και χάλασης, πιθανόν λόγω διαταραχών των ιοντικών διαύλων. Τα ευρήματα της εν λόγω μελέτης,²⁷ λοιπόν, υποστηρίζουν τη θεωρία ότι το κύριο παθογενετικό υπόστρωμα στην πορεία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι η υποκλινική διαταραχή της εκπόλωσης και επαναπόλωσης.^{187,188} Επίσης, συμφωνούν με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελέτων, οι οποίες έδειξαν ότι στο ανυματοκαρδιογράφημα των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εγκοπών (bites) στον οριζόντιο και οβελιαίο χωρικό βρόγχο του συμπλέγματος QRS, σε σύγκριση με το ανυματοκαρδιογράφημα ατόμων χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.^{179,189,190}

Η ανυματοκαρδιογραφική εγκοπή παρατηρείται όταν ένα τμήμα του χωρικού βρόγχου περιστρέφεται σε αντίθετη κατεύθυνση σε σχέση με την κατεύθυνση του κυρίου μέρους του βρόγχου. Η παθολογική αυτή κοιλότητα έχει ως παθολογοανατομικό υπόστρωμα την ύπαρξη μικρών περιοχών μυοκαρδιακής ίνωσης, ατροφίας ή εκφύλισης. Η ηλεκτροφυσιολογική εξήγηση της παρουσίας αυτών των βλαβών στο ανυματοκαρδιογράφημα των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 έγκειται στην παρέκκλιση των δυναμικών ενέργειας από τη φυσιολογική οδό της κοιλιακής εκπόλωσης στο μυοκαρδιακό τοίχωμα. Τα αποτελέσματα

των προαναφερόμενων μελετών έδειξαν ότι η ανυσματοκαρδιογραφία έχει ειδικότητα 89% στη διάγνωση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, ακόμα και σε πρώιμο στάδιο της νόσου.¹⁹⁰

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης, στην οποία βρέθηκε ότι η βελτίωση της διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου (αύξηση της διαστολικής ενδοτικότητας και της ταχύτητας της διαστολικής πλήρωσης) σχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με τη βελτίωση των ανυσματοκαρδιογραφικών ευρημάτων στα ηλεκτροκαρδιογραφήματα ατόμων με πρωτοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη χωρίς μακροαγγειοπαθητικές μεταβολές.¹⁷⁷ Όμως, ο συγχρονικός σχεδιασμός αυτής της μελέτης δεν μας επιτρέπει να οδηγηθούμε στον καθορισμό μια σχέσης αιτίας-αποτελέσματος ανάμεσα στις μελετημένες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους και στη μυοκαρδιακή απόδοση της αριστερής κοιλίας, αν και πιθανότατα αυτό ισχύει.

3.13.8. Σακχαρώδης διαβήτης και νευροπάθεια του καρδιακού αυτονόμου νευρικού συστήματος

Η νευροπάθεια του καρδιακού αυτονόμου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) αποτελεί μια από τις λιγότερο αναγνωρισμένες και κατανοητές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη, παρά την αρνητική της επίδραση στην ποιότητα ζωής και στην επιβίωση των ατόμων με διαβήτη.^{191,192} Μεγάλες προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα με διαβήτη και διαταραγμένη λειτουργία του ΑΝΣ, ακόμα και όταν απουσιάζουν οι κλινικές εκδηλώσεις των μακροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, έχουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε σύγκριση με τα άτομα με διαβήτη και φυσιολογική λειτουργία του ΑΝΣ.^{16,193} Το ποσοστό της καρδιαγγειακής θνητότητας στις προαναφερόμενες μελέτες έφθανε το 53% των ασθενών, η δε δυσλειτουργία του ΑΝΣ βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αυξημένης καρδιαγγειακής θνητότητας.

Σε πρόσφατη μελέτη,²⁷ η παράταση του QT διαστήματος ή του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διαστήματος (QTc) δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τα συμπεράσματα ορισμένων προηγούμενων μελετών, στις οποίες επίσης δεν βρέθηκε ανάλογη θετική συσχέτιση.^{20,69} Επιπλέον, στις προαναφερθείσες μελέτες δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις τιμές του QT ή του QTc διαστήματος μεταξύ των ατόμων με διαβήτη που δεν είχαν νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ και των ατόμων με διαβήτη και με νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ κατά την 24ωρη καταγραφή με Holter του καρδιακού ρυθμού. Το συμπέρασμα από τις μελέτες αυτές ήταν ότι η ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση της κοιλιακής επαναπόλωσης δεν

αποτελεί ευαίσθητο δείκτη της πορείας της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ στο διαβητικό μυοκάρδιο.

Σε ομόφωνη δήλωση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Νευρολογικής Εταιρείας τονίστηκε ότι το QTc διάστημα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κλινική αξιολόγηση των μεταβολών του ΑΝΣ, δεδομένου ότι δεν αποτελεί έναν αρκετά ευαίσθητο δείκτη της συνολικής (παρασυμπαθητικής και συμπαθητικής) λειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ (Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy: American Diabetes Association and American Academy of Neurology "Consensus Statement" 1988). Οι Whitsel et al¹⁸ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το QTc διάστημα αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη δυσλειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ μόνο για νεαρούς άνδρες με διαβήτη τύπου 1. Επιπλέον, οι Vardan et al¹⁹⁴ έδειξαν ότι το QTc διάστημα αποτελεί δείκτη της λειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ μόνο σε άτομα με διαβήτη και σοβαρή διαταραχή της λειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ, που λόγω της υποκείμενης διαταραχής παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά αιφνίδιου καρδιαγγειακού θανάτου. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η παράταση του QT διαστήματος και της διασποράς του (QTd) σε άτομα με διαβήτη και δυσλειτουργία του καρδιακού ΑΝΣ αντανακλά μόνο τη δυσλειτουργία του παρασυμπαθητικού και όχι του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.¹⁹⁵

Εκτός των ανωτέρω, μια πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έδειξε ότι το QTc διάστημα δεν σχετίζεται με τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ.²⁰ Οι Ghuran et al¹⁹⁶ έδειξαν ότι οι συμβατικοί ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες της κοιλιακής επαναπόλωσης (QT διάστημα, διασπορά του QT διαστήματος) έχουν περιορισμένη διαγνωστική και κλινική αξία στη διάκριση των μεταβολών της λειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ και των συνεπειών τους στην κοιλιακή επαναπόλωση. Επομένως, αν και κατά γενική ομολογία η διάρκεια του QTc διαστήματος επηρεάζεται από τη νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σημαντικά σε όλες τις μελέτες.¹⁹ Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι είναι επιτακτική η μελέτη νέων δεικτών για την εκτίμηση της γενικής και της τοπικής ετερογένειας της κοιλιακής επαναπόλωσης για την αξιολόγηση της επίδρασης της λειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ στην ηλεκτροφυσιολογική δραστηριότητα του μυοκαρδίου.

Πρόσφατη μελέτη²⁷ έδειξε για πρώτη φορά ότι τα άτομα με διαβήτη και νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ έχουν αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T σε σύγκριση με τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ. Επιπλέον, η πολυπαραγοντική ανάλυση στην προαναφερόμενη εργασία έδειξε ότι οι μεγαλύτερες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T παρατηρούνται στα

άτομα με διαβήτη που έχουν ταυτόχρονα βαρύτερη νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ.

3.13.9. Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας

Σε πρόσφατη μελέτη σε άτομα χωρίς διαβήτη, η ανυσματική γωνία QRS-T βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά και ανεξάρτητα με το λόγο LF/HF.²⁷ Στο φλεβόκομβο, το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα αλληλεπιδρούν προς τις αντίθετες κατευθύνσεις όταν δραστηριοποιούνται ταυτόχρονα. Η μέτρηση της PHF (ισχύς της υψηλής συχνότητας της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας) θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού, ενώ η μέτρηση της PLF (ισχύς της χαμηλής συχνότητας της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας) τη δραστηριότητα του συμπαθητικού. Ακολουθώντας, ο λόγος LF/HF θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει την ισορροπία των δύο συστημάτων.

Προηγούμενες μελέτες στο γενικό πληθυσμό έδειξαν ότι τα άτομα με διαταραχές της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας έχουν 2,6 φορές υψηλότερο σχετικό κίνδυνο αιφνίδιου καρδιαγγειακού θανάτου συγκριτικά με άτομα που είχαν φυσιολογική μεταβλητότητα.¹⁹⁷ Προοπτικές μελέτες παρακολούθησης διάρκειας 10 ετών έδειξαν ότι η ελαττωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών χωρίς την παρουσία των κλασικών προδιαθεσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.^{198,199} Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham, η οποία έδειξε ότι σε υγιή άτομα η ελάττωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (3,5 έτη), όπως αυτή υπολογίστηκε από το λόγο LF/HF, σχετιζόταν σημαντικά και ανεξάρτητα με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.²⁰⁰

Τα ευρήματα μιας πρόσφατης μελέτης²⁷ συμφωνούν με αυτά προηγούμενων μελετών, που έδειξαν ότι στο διαβήτη τύπου 2 υπάρχει διαταραχή της λειτουργίας τόσο του παρασυμπαθητικού όσο και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.²⁰¹ Οι μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά όσον αφορά στον επιπολασμό των δύο διαταραχών του καρδιακού ΑΝΣ και στην εμφάνισή τους στην πορεία του σακχαρώδους διαβήτη. Όμως, η διαταραχή του συμπαθητικού δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τη διαταραχή του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος στα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η διαταραχή του συμπαθητικού ΑΝΣ θεωρείται ότι είναι πολύ πιο σοβαρή και απαντάται σε προχωρημένη βλάβη του ΑΝΣ.^{202,203}

Σε πρόσφατη μελέτη,²⁷ οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T στα άτομα με διαβήτη σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τις τιμές της PLF, η οποία, όπως προαναφέρθηκε, αντικατοπτρίζει τη δραστηριότητα κυρίως του συμπαθητικού ΑΝΣ. Σε μια προηγούμενη εργασία βρέθηκε ότι η ανυσματική γωνία QRS-T επηρεάζεται από ερεθίσματα που έχουν επίδραση στη λειτουργία του καρδιακού ΑΝΣ. Συγκεκριμένα, οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T αυξήθηκαν όταν τα υγιή άτομα της μελέτης έλαβαν την καθιστή από την ύπτια θέση και στη συνέχεια την όρθια θέση. Στους ασθενείς με καρδιαγγειακό σύνδρομο X (Cardiovascular Syndrome X), η ανυσματική γωνία QRS-T αυξήθηκε μόνο στα άτομα με ανωμαλίες στη μορφολογία του ηλεκτροκαρδιογραφικού κύματος T. Το εύρημα αυτό δηλώνει διαταραχή της ρύθμισης της κοιλιακής επαναπόλωσης από το ΑΝΣ.²⁰⁴

Σε μια άλλη δημοσίευσή τους, οι Batchvarov et al²⁰⁴ μελέτησαν την ευαισθησία των νέων περιγραφικών παραμέτρων του τρισδιάστατου βρόγχου του κύματος T στην αναγνώριση των γρήγορων μεταβολών της λειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ. Σε 40 υγιή άτομα πραγματοποιήθηκαν συνεχείς ψηφιακές ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές αρχικά σε ύπτια θέση και στη συνέχεια κατά τις αλλαγές της θέσης του σώματος από την ύπτια θέση → στην καθιστή → στη συνέχεια στην όρθια → ξανά στην ύπτια → και τέλος ξανά στην όρθια θέση. Επιπλέον, κάθε ένα από τα υπό μελέτη άτομα υποβλήθηκε στη δοκιμασία Valsalva τρεις φορές στην ύπτια θέση και τρεις φορές στην καθιστή θέση. Οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην καθιστή σε σύγκριση με τις τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T στην ύπτια θέση του σώματος και αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο στην όρθια θέση του σώματος. Επιπλέον, οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T αυξήθηκαν κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας Valsalva όταν αυτή έγινε σε ύπτια θέση και αυξήθηκαν ακόμη περισσότερο όταν αυτή έγινε στην καθιστή θέση. Συμπερασματικά, η ανωτέρω μελέτη έδειξε ότι οι ανυσματοκαρδιογραφικές περιγραφικές παράμετροι της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης είναι ευαίσθητες στις γρήγορες μεταβολές της λειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ.²⁰⁴

Παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα μιας άλλης εργασίας, που μελέτησε την επίδραση της θέσης του σώματος στην ανυσματική γωνία QRS-T σε έναν πληθυσμό 70 υγιών ατόμων. Σε κάθε άτομο έγιναν 10 συνεχείς ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές στην ύπτια, 10 στην καθιστή και 10 στην όρθια θέση. Είναι ενδιαφέρον ότι οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T ήταν μεγαλύτερες στην καθιστή σε σχέση με την ύπτια θέση του σώματος και στην όρθια σε σύγκριση με την καθιστή θέση. Τα αποτελέσματα αυτά αποδόθηκαν στην επίδραση του συμπαθητικού νευρικού

συστήματος στο ανυσματικό εμβασδόν του κύματος της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης.²⁰⁵

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα των Batchvarov et al,²⁰⁶ που σε μια συγχρονική μελέτη 700 υγιών ατόμων έδειξαν ότι η δραστηριότητα του ΑΝΣ, όπως αυτή εκφράζεται μέσω του υπολογισμού της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, έχει σημαντική και ανεξάρτητη επίδραση στις τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν σημαντικό και στα δύο φύλα, αλλά οι μεγαλύτερες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T παρατηρήθηκαν στο γυναικείο φύλο. Επομένως, τόσο η ολική όσο και η τοπική ετερογένεια της κοιλιακής επαναπόλωσης αυξάνεται με την ελάττωση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας.

Στην προοπτική μελέτη των Vanninen et al,¹⁷⁷ η διάρκεια και το εμβασδόν του ανυσματικού βρόγχου του συμπλέγματος QRS των ατόμων με νεοδιαγνωσθέντα διαβήτη τύπου 2 σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και το λόγο της μέγιστης πρώιμης ταχύτητας της διαμυροειδικής ροής προς τη μέγιστη ταχύτητα τη χρονική στιγμή της κολπικής συστολής (λόγος E/A). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (15 μήνες), στα άτομα με διαβήτη τύπου 2 παρατηρήθηκε ελάττωση της διάρκειας και του εμβασδού του ανυσματικού βρόγχου του συμπλέγματος QRS, που σχετιζόταν αρνητικά, σημαντικά και ανεξάρτητα με την αύξηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και την ελάττωση των δεικτών της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Επιπλέον, στην προαναφερθείσα μελέτη, η ελάττωση του ανυσματικού εμβασδού του βρόγχου του συμπλέγματος QRS παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με τη βελτίωση της καρδιακής δυσλειτουργίας και της δραστηριότητας του καρδιακού ΑΝΣ και δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη παράλληλη επίδραση ανθρωπομετρικών ή μεταβολικών παραμέτρων στα άτομα με διαβήτη τύπου 2. Η ελάττωση του ανυσματικού εμβασδού του QRS, η οποία υποδεικνύει γρήγορη και συγχρονική κοιλιακή εκπόλωση, συνοδεύτηκε από αύξηση της διάρκειας και του ανυσματικού εμβασδού του κύματος T στα υπό μελέτη άτομα.¹⁷⁷

Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης συνηγορούν ότι σε υγιή άτομα η ανυσματική γωνία QRS-T παρουσιάζει χαρακτηριστικό κερκαδιανό ρυθμό, που μαρτυρά αυξημένη ηλεκτρική ετερογένεια της κοιλιακής ηλεκτροφυσικής δραστηριότητας κατά τις πρωινές ώρες. Τα ευρήματα αυτά, τα οποία μπορούν να συσχετιστούν με τις γνωστές πρωινές αιχμές στη συχνότητα των σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων, υποδεικνύουν ότι η μορφολογία του κύματος T πρέπει να εκτιμάται τόσο στην ηρεμία όσο και σε συνεχείς 24 ώρες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές.²⁰⁷

4. ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια μεγάλη αύξηση της συχνότητας του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Παρά τις θεραπευτικές εξελίξεις, τα καρδιαγγειακά συμβάματα εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε αυτά τα άτομα. Επομένως, η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών αυξημένου κινδύνου για εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών αποτελεί μια καθημερινή επιβεβλημένη πρόκληση για τους καρδιολόγους. Ωστόσο, ο ρόλος της μη επεμβατικής ταυτοποίησης του αρρυθμιολογικού κινδύνου δεν είναι απόλυτα καθορισμένος. Η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια είναι συχνή στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χαρακτηρίζεται κυρίως από τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Παρόλα αυτά, οι μελέτες της ηλεκτροφυσιολογικής δραστηριότητας του διαβητικού μυοκαρδίου έχουν εστιαστεί αποκλειστικά στη μελέτη της παράτασης του QT διαστήματος και των παραμέτρων του.

Η νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ αποτελεί μια συχνή επιπλοκή στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ συμβάλλει στην αρρυθμιογένεση και στην παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και με νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ έχουν αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα σε σύγκριση με τα άτομα με διαβήτη χωρίς νευροπάθεια. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ είναι η αυξημένη επίπτωση των κακοήθων αρρυθμιών, που σχετίζεται με την παράταση των ηλεκτροκαρδιογραφικών δεικτών κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης.

Οι διαταραχές της κοιλιακής εκπόλωσης και επαναπόλωσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αρρυθμιογένεση και η προγνωστική τους αξία έχει διαπιστωθεί σε πολλές ομάδες ασθενών χωρίς διαβήτη. Το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας εκφράζει το χρόνο της εκπόλωσης και της επαναπόλωσης του μυοκαρδίου. Η παράταση του QT διαστήματος, είτε αυτή είναι συγγενής είτε επίκτητη, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η διασπορά του QT διαστήματος (QTd), δηλαδή η διαφορά μεταξύ του μέγιστου και του ελάχιστου QT διαστήματος στις 12 κλασικές απαγωγές, είναι ένας έμμεσος τρόπος εκτίμησης της διασποράς της κοιλιακής επαναπόλωσης. Αρκετές μελέτες συσχέτισαν τη διάρκεια του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διαστήματος (QTc) με την ύπαρξη και τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ.

Επιπλέον, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ και η παράταση του QT διαστήματος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου.

Αν και κατά γενική ομολογία η διάρκεια του QTc διαστήματος επηρεάζεται από τη νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ, σε πολλές μελέτες δεν επιβεβαιώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του QT διαστήματος ή του διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα QT διαστήματος (QTc) και της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, πολλές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ηλεκτροκαρδιογραφική ανάλυση της κοιλιακής επαναπόλωσης δεν συμβαδίζει με τη νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ στο διαβητικό μυοκάρδιο και ότι το QTc διάστημα αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη δυσλειτουργίας του καρδιακού ΑΝΣ μόνο σε νεαρά άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η λειτουργία του καρδιακού ΑΝΣ και η διάρκεια του QT διαστήματος δε βρέθηκαν να σχετίζονται με τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ στα πρώιμα στάδια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Επομένως, υπάρχει επιτακτική ανάγκη μελέτης νέων προγνωστικών δεικτών καρδιαγγειακής νοσηρότητας, η οποία θα επιτρέψει την ανίχνευση των διαβητικών ατόμων που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου και θα οδηγήσει σε μια πιο πρώιμη και έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί μια νέα προσέγγιση στην ανάλυση των διαταραχών της κοιλιακής επαναπόλωσης από το ηλεκτροκαρδιογράφημα των 12 απαγωγών, η οποία βασίζεται στην ανάλυση του τρισδιάστατου βρόγχου του κύματος T. Αντίθετα με την κλασική ανυσοκαρδιογραφία, ο βρόγχος του κύματος T ανασυντίθεται σε ένα μαθηματικό τρισδιάστατο χώρο, ο οποίος περιέχει >99% της ενέργειας του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Ο βρόγχος του κύματος T χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο περιγραφικών παραμέτρων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνει η γωνία που σχηματίζεται ανάμεσα στους κύριους άξονες του συμπλέγματος QRS και του κύματος T (ανυσματική γωνία QRS-T). Η ανυσματική γωνία QRS-T ορίζει τη διαφορά μεταξύ της διεύθυνσης της κοιλιακής εκπόλωσης και της επαναπόλωσης και αποτελεί μια ακριβή μαθηματική διατύπωση της έννοιας της ενδογενούς κοιλιακής κλίσης (ventricular gradient).

Η ανυσματική γωνία QRS-T έχει δείχθει ότι διαχωρίζει καλύτερα τους υγιείς μάρτυρες από τους ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια σε σύγκριση με τις συμβατικές παραμέτρους επαναπόλωσης και έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει ανεξάρτητη προγνωστική αξία σε άτομα με ή χωρίς ιστορικό καρδιοπάθειας, στα οποία οι συμβατικές παράμετροι αποτυγχάνουν να προβλέψουν τη δυσμενή

έκβαση. Η προγνωστική αξία της ανυσματικής γωνίας QRS-T είναι ανεξάρτητη από την ύπαρξη των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την ύπαρξη διαφορών στις τιμές της εν λόγω γωνίας μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ατόμων. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σχέση της γωνίας QRS-T με την ύπαρξη και τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ στα άτομα με διαβήτη τύπου 2.

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε για πρώτη φορά ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T (σχεδόν διπλάσιες) συγκριτικά με τα άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ($9,75 \pm 4,5^\circ$ έναντι $24,5 \pm 10,7^\circ$, αντίστοιχα, $P < 0,001$). Η διαφορά αυτή παρέμεινε σημαντική στην πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, την περιφέρεια της μέσης, την αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια και το δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας.

Επιπλέον, η προαναφερόμενη μελέτη έδειξε για πρώτη φορά ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ έχουν αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T σε σύγκριση με τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ ($30,0 \pm 11,3^\circ$ έναντι $19,5 \pm 7,1^\circ$, αντίστοιχα, $P < 0,001$). Επιπλέον, οι μεγαλύτερες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T παρατηρήθηκαν σε εκείνα τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που είχαν ταυτόχρονα βαρύτερη νευροπάθεια του καρδιακού ΑΝΣ. Η συσχέτιση μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T με την ύπαρξη και τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ επιβεβαιώθηκε και στην πολυπαραγοντική γραμμική ανάλυση. Επιπλέον, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε σημαντικές και ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ της ανυσματικής γωνίας QRS-T και των δεικτών της δραστηριότητας του καρδιακού ΑΝΣ στο σύνολο του πληθυσμού.

Στον πληθυσμό των ατόμων χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, η προαναφερόμενη μελέτη έδειξε ότι οι τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T σχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με την ηλικία ($P=0,01$) και την LDL χοληστερόλη ($P=0,04$). Η εν λόγω μελέτη έδειξε για πρώτη φορά μια ανεξάρτητη συσχέτιση της ανυσματικής γωνίας QRS-T και των τιμών της HbA1c τόσο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ($P=0,03$) όσο και στους υγιείς μάρτυρες ($P=0,003$). Επίσης, η μελέτη αυτή έδειξε για πρώτη φορά μια ισχυρή και ανεξάρτητη συσχέτιση της ανυσματικής γωνίας QRS-T και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή προσδιορίστηκε στον πληθυσμό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

με τη βοήθεια του δείκτη μυοκαρδιακής λειτουργίας Tei index ($P=0,003$).

Η διάρκεια του QT διαστήματος και της διασποράς του δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και των υγιών μαρτύρων. Η ύπαρξη και η βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ δεν σχετίζονται με τη διάρκεια του QT διαστήματος και της διασποράς του στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Όμως, η διάρκεια του QTc διαστήματος σχετιζόταν σημαντικά και ανεξάρτητα τόσο με την ύπαρξη ($P=0,01$) όσο και με τη βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ ($P=0,02$).

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι εξέταση πρώτης επιλογής για τον κλινικό ιατρό στην καθημέρα ιατρική πράξη. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων συχνά υποτιμάται και οι διαταραχές επαναπόλωσης πολλές φορές δεν αξιολογούνται. Η γωνία QRS-T μπορεί να υπολογιστεί εύκολα με το κλασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι σε άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειοπάθειας, η διεύρυνση της ανυσματικής γωνίας QRS-T υποδεικνύει διαταραχή της αλληλουχίας της κοιλιακής επαναπόλωσης και της εκπόλωσης και αποτελεί αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια ή και αιφνίδιο θάνατο. Στην προαναφερόμενη μελέτη, για πρώτη φορά παρέχονται πληροφορίες για τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συνδέει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας με την ηλεκτρική δραστηριότητα, όπως αυτή εκτιμάται με την ανυσματική γωνία QRS-T. Επομένως, ο συνυπολογισμός της ανυσματικής γωνίας QRS-T πιθανόν να συμβάλλει στην καλύτερη διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με διαβήτη τύπου 2.

Συμπερασματικά, η εν λόγω μελέτη έδειξε για πρώτη φορά ότι η ανυσματική γωνία QRS-T είναι αυξημένη στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τα υγιή άτομα. Επιπλέον, η ύπαρξη και η βαρύτητα της νευροπάθειας του καρδιακού ΑΝΣ σχετιζόνταν με αυξημένες

τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Επιπρόσθετα, η ανυσματική γωνία QRS-T σχετιζόταν με τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειοπάθεια και με τη μυοκαρδιακή απόδοση της αριστερής κοιλίας. Αν και πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι αυξημένες τιμές της ανυσματικής γωνίας QRS-T αποτελούν προγνωστικό δείκτη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο γενικό πληθυσμό, η προγνωστική αξία της ανυσματικής γωνίας QRS-T στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αναμένεται να αξιολογηθεί σε προοπτικές μελέτες.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θεωρώ βαθύτατη υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω το Διοικητικό Συμβούλιο της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών και την Οργανωτική Επιτροπή του 34ου Ετησίου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου, τον Πρόεδρο της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών κ. Χ. Ιατρού και τον Αλέξανδρο Συμβουλίδη για την τιμή να μου απονεύσουν το έπαθλο του Συμβουλιδείου Αγωνίσματος. Τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Ν. Τεντολούρη θερμά ευχαριστώ για την πρότασή του να συμμετέχω στο αγώνισμα, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την υπόδειξη του θέματος και την ανεκτίμητη βοήθειά του, τις εύστοχες παρεμβάσεις και χρήσιμες συμβουλές του σε όλα τα στάδια της συγγραφής και την πολύτιμη υποστήριξή του από την αρχή μέχρι το τέλος. Επίσης, θερμά ευχαριστώ τους σεβαστούς μου καθηγητές κ. Ν. Κατσιλάμπρο, κ. Δ. Παπαδογιάννη και κα Δ. Περρέα για τη σημαντική και πάντα ευγενική συμπαράστασή τους. Τον Επιμελητή Α' κ. Π. Διλαβέρη επίσης ευχαριστώ πολύ για την πολύτιμη βοήθειά του. Το Διευθυντή Σύνταξης του Περιοδικού «Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής» κ. Γ. Μελέτη επίσης θερμά ευχαριστώ για τη σημαντική υποστήριξή του και την προσπάθεια που κατέβαλε για την πραγματοποίηση της δημοσίευσης της παρούσας μονογραφίας στην τελική της μορφή και για τις χρήσιμες υποδείξεις του. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τον αδελφό μου για την ανεξάντλητη ηθική τους υποστήριξη και αγάπη.

ABSTRACT

Clinical vectorcardiography: Past, present and future

C. VOULGARI

1st Department of Propedeutic Medicine, University of Athens, Medical School, Laiko General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(Suppl 2):36–72

The early detection of patients with increased risk of developing arrhythmia is an everyday necessity for the clinician. Ventricular depolarization or repolarization abnormalities play an important role in arrhythmogenesis and have

been shown to carry prognostic value for various patient groups. However, the role of noninvasive detection of the risk of developing arrhythmia is not well defined. The studies of the electrophysiological activity of the myocardium have been focused exclusively on the study of QT interval and its parameters. The electrophysiological meaning of the prolongation of the QT interval and its dispersion has recently being doubted and it has been supported that it does not predict the risk of arrhythmogenesis, but reflects physiological variations in T loop morphology. In conclusion, there is an urgent need for the study of new prognostic markers of cardiovascular morbidity that will permit their application in high-risk populations and will assist in their inclusion for an early and a more intensive prevention treatment. Recent population-based studies revived the interest of the medical community for clinical vectorcardiography, and specifically for the spatial QRS-T angle, a new vectorcardiographic marker, defined as the angle between the maximum vector of the QRS complex (direction of the ventricular depolarization) and the maximum vector of the T wave (direction of the ventricular repolarization). In comparison with the classical electrocardiographic markers, its power lays in the ability to consider both the ventricular depolarization and repolarization and to assess therein the nondipolar factors that contribute to the QRS complex and the T wave, that reflect the local heterogeneity in the ventricular depolarization and repolarization of the myocardium. Prospective studies have recently shown that it is a strong and independent predictor of cardiac morbidity and mortality (including sudden cardiac death). It has been suggested that high spatial QRS-T angle values may reflect subclinical damaged areas of the myocardium that could distort the normal spread of electrical forces through the myocardial wall. As a result, subjects with an abnormal spatial QRS-T angle may be prone to lethal ventricular arrhythmias. Recent studies suggest that spatial QRS-T angle is a strong and independent prognostic marker of cardiovascular events in the general population and in subjects where classical electrocardiographic parameters failed to prevent a fatal outcome. The prognostic value of the spatial QRS-T angle for cardiovascular morbidity and mortality was found to be independent of other cardiovascular risk factors. This review focuses on the history of clinical vectorcardiography and evaluates the classical electrocardiographic markers and the newer vectorcardiographic ones in their ability to establish the risk for arrhythmogenesis in various high risk population groups.

Key words: Arrhythmogenesis, Clinical vectorcardiography, Diabetic cardiomyopathy

Βιβλιογραφία

- BATCHVAROV VN, GHURAN A, SMETANA P, HNATKOVA K, HARRIES M, DILAVERIS P ET AL. QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, 282: 2356–2363
- MAILK M, ACAR B, GANG Y, YAP YG, HNATKOVA K, GANG AJ. QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000, 11:835–843
- LEE KW, KLIGFIELD P, DOWER GE, OKIN PM. QT dispersion, T wave projection and heterogeneity of repolarization in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001, 87:148–151
- SAHU P, LIM PO, RANA BS, STRUTHERS AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological Holy Grail or fool's gold. *Q J Med* 2000, 93: 425–431
- RAUTAHARJU PM, ZHANG ZM. Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval. Eight decades of incorrect application of power functions. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002, 13:1211–1218
- RAUTAHARJU PM. A farewell to QT dispersion. Are the alternatives any better? *J Electrocardiol* 2005, 38:7–9
- AMOS AF, MCCARTY DJ, ZIMMET P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997, 14:S1–S85
- THE DECODE STUDY GROUP. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Lancet* 1999, 354:617–621
- KATSILAMBROS N, TENTOLOURIS N. Type 2 diabetes: an overview. In: Pickup JC, Gareth W (eds) Textbook of diabetes. 3rd ed. Blackwell Publishing. Massachusetts, 2003:4.1– 4.19
- KING H, AUBERT RE, HERMAN WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998, 21:1414–1431
- KITAGAWA T, OWADA M, URAKAMI T, YAMANCHI K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlates with an increase intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 1998, 37:111–116
- KANNEL WB, MCGEE DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA* 1979, 241:2035
- KANNEL WB, MCGEE DL. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979, 2:120–126
- VINIK AI, ERBAST T, PFEIFER MA, FELDMAN EL, STEVENS MJ, RUSSELL JW. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A (eds) Diabetes mellitus. 6th ed. Ellenberg & Rifkin's, New York, 2003:789–804

15. GERRITSEN J, DEKKER JM, TEN VOORDE BJ, KOSTENSE PJ, HEINE RJ, BOUTER LM ET AL. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2001, 24:1793–1798
16. RATHMANN W, ZIEGLER D, JAHNKE M, HAASTERT B, GRIES FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1993, 10:820–824
17. TENTOLOURIS N, KATSILABROS N, PAPAACHOS G, PAPADOGIANNIS D. Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 1997, 27:1049–1054
18. WHITSEL EA, BOYKO EJ, RAUTAHARJU PM, RAGHUNATHAN TE, LIN D. Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients. *Diabetes Care* 2005, 28:2045–2047
19. CARDOSO C, SALLES G, BLOCH K, DECCACHE W, SIQUEIRA-FILHO AG. Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2001, 79:253–262
20. BRAVENBOER B, HENDRIKSEN PH, OEY LP, GISPEN WH, VAN HUFFELEN AC, ERKELENS DW. Is corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 2005, 16:1249–1253
21. RAUTAHARJU PM, NELSON JC, KRONMAL RA, ZHANG ZM, ROBBINS J, GOTTDIENER JS ET AL. Usefulness of T-axis deviation as an independent risk indicator for incident cardiac events in older men and women free from coronary heart disease (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2001, 88:118–123
22. KARDYS I, KORS JA, VAN DER MEER IM, HOFMAN A, VAN DER KUIP DAM, WITTEMAN JCM. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J* 2003, 24:1357–1364
23. YAMAZAKI T, FROELICHER VF, MYERS J, CHUN S, WANG P. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm* 2005, 2:73–78
24. RAUTAHARJU PM, KOOPERBERG C, LARSON JC, LACROIX A. Electrocardiographic abnormalities that predict coronary heart disease events and mortality in postmenopausal women. The Women's Health Initiative. *Circulation* 2006, 113: 473–480
25. DILAVERIS P, PANTAZIS A, GILAFOS E, TRIPOSKIADIS F, GIALAFOS J. The effects of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization. *Am Heart J* 2001, 142:833–837
26. DILAVERIS P, GIALAFOS E, PANTAZIS A, SYNETOS A, TRIPOSKIADIS F, GIALAFOS J. The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarization in hypertension. *J Hum Hypertens* 2001, 15:63–70
27. VOULGARIS C, TENTOLOURIS N, MOYSSAKIS I, DILAVERIS P, GIALAFOS E, PAPADOGIANNIS D ET AL. The spatial QRS-T angle: association with diabetes and left ventricular performance. *Eur J Clin Invest* 2006, 36:608–613
28. RODEN DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004, 350:1013–1021
29. RODEN DM, HOFFMAN BF. Action potential prolongation and induction of abnormal automaticity by low quinidine concentrations in canine Purkinje fibers: relationship to potassium and cycle length. *Circ Res* 1985, 56:857–886
30. SICOURI S, ANTZELEVITCH C. Drug induced after depolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993, 4:48–58
31. ZABEL M, KLINGENHEBEN T, FRANZ MR, HOHNLOSER SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998, 97:2543–2550
32. ZABEL M, ACAR B, KLINGENHEBEN T, FRANZ MR, HOHNLOSER SH, MALIK M. Analyses of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000, 102:1252–1257
33. ZABEL M, MALIK M, HNATKOVA K, PAPADEMETRIOU V, PITTARAS A, FLETCHER RD ET AL. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. *Circulation* 2002, 105:1066–1070
34. YAN GX, ANTZELEVITCH C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation* 1998, 98:1928–1936
35. KORS JA, VAN HERPEN G, VAN BEMMEL JH. QT dispersion as an attribute to T loop morphology. *Circulation* 1999, 99:1458–1463
36. FRANZ MR, BARGHEER K, RAFFLENBEUL W, HAVERICH A, LICHTLEN PR. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave. *Circulation* 1987, 75:379–386
37. LUX RL, FULLER MS, MACLEOD RS, ERSLER PR, GREEN LS, TACCARDI B. QT dispersion: dispersion of ventricular repolarization or dispersion of the QT interval? *J Electrocardiol* 1997, 30:S176–S180
38. LUX RL, FULLER MS, MACLEOD RS, ERSLER PR, PUNSKA BB, TACCARDI B. Noninvasive indices of repolarization and its dispersion. *J Electrocardiol* 1999, 32:S153–S157
39. COUMEL P, MAISON-BLANCHE P, BADILINI F. Dispersion of ventricular repolarization: Reality? Illusion? Significance? *Circulation* 1998, 97:2491–2493
40. RAUTAHARJU PM. Why did QT dispersion die? *Card Electrophysiol Rev* 2004, 6:295–301
41. RAUTAHARJU PM. QT and dispersion of ventricular repolarization: The greatest fallacy in electrocardiography in the 1990s. *Circulation* 1999, 99:2477–2478
42. VEGLIO M, SIVIERI R, CHINAGLIA A, SCAGLIONE L, CAVALLO-PERRIN. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients. A five-year cohort prospective study. *Diabetes Care* 2000, 23:1381–1383
43. STETTLER C, BEARTH A, ALLEMANN S, ZWAHLEN M, ZANCHIN L, DEPLAZES M ET AL. QTc interval and resting heart rate as long-term predictors of mortality in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 23-year follow-up. *Diabetologia* 2007, 50:186–194
44. VEGLIO M, BRUNO G, BORRA M, MACCHIA G, BARGERIO G, D'ERRICCO N ET AL. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med* 2002, 25:317–324
45. JENSEN T, BORCH-JOHNSEN K, KOEFED-ENEVOLDSEN A, DECKERT T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987, 30:144–148
46. MØLGAARD H, CHRISTENSEN P, HERMANSEN K, SØRENSEN KE, CHRISTENSEN CK, MOGENSEN CE. Early recognition of auto-

- nomie dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus? *Diabetologia* 1994, 37:788–796
47. EARLE KA, MISHRA B, MOROCUTTI A, BARNES D, CHAMBERS J, VIBERTI GC. QT dispersion in microalbuminuria type 1 diabetic patients without myocardial ischemia. *J Diabetes Complications* 2000, 14:277–280
 48. RUTTER MK, VISWANATH S, McCOMB JM, KESTEVEN P, MARSHALL SM. QT prolongation in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Clin Auton Res* 2002, 12:366–372
 49. NAAS AAO, DAVIDSON NC, THOMPSON C, CUMMINGS F, OGSTON SA, JUNG RT ET AL. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998, 316:745–746
 50. ROSSING P, BREUM L, MAJOR-PEDERSEN A, SATO A, WINDING H, PIETERSEN A ET AL. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001, 18:199–205
 51. CHRISTENSEN PK, GALL MA, MAJOR-PEDERSEN A, SATO A, ROSSING P, BREUM L ET AL. QTc interval length and QT dispersion as a predictor of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 2000, 60:323–332
 52. AHNVE S, GILPIN E, MADSEN EB, FROELICHER V, HENNING H, ROSS J Jr. Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction: a multicentre study of 865 patients. *Am Heart J* 1984, 108:395–400
 53. MARFELLA R, NAPPO F, DEANGELIS L, SINISCALCHI M, ROSSI F, GIUGLIANO D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy men. *Diabetologia* 2000, 43:571–575
 54. LEFRANDT JD, DIERCKX GFH, VAN BOVEN AJ, CRIJNS HJ, VAN GILST WH, GANS RO. High fasting glucose and QTc duration in a large healthy cohort. *Diabetologia* 2000, 43:1332–1334
 55. VEGLIO M, BORRA M, STEVENS LK, FULLER JH, PERIN PC. The relationship between QTc interval prolongation and diabetic complications: the EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia* 1999, 42:68–75
 56. VEGLIO M, GIUNTI S, STEVENS LK, FULLER JH, CAVALLO P. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of QT interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia. *Diabetes Care* 2002, 25:702–707
 57. BROWN DW, GILES WH, GREENLUND KJ, VALDEZ R, CROFT JB. Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Risk* 2001, 8:227–233
 58. MARFELLA R, ROSSI F, GIUGLIANO D. Hyperglycaemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes Nutr Metab* 2001, 14:63–65
 59. JULU P. Vagolytic effect of diabetes mellitus. *Brain* 1993, 116:485–492
 60. JERMEDY G, TOTL L, VOROS P, KOLTAI MZ, POGATSA G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length—a follow up study in diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991, 46:189–200
 61. LEY J, GAVIN JR, BOWERS JR. Diabetes mellitus: a disease of abnormal calcium metabolism? *Am J Med* 1994, 96:260–273
 62. MARFELLA R, ROSSI F, GIUGLIANO D. QTc dispersion, hyperglycaemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 1999, 100:e149
 63. ZIPPES DP. The long QT syndrome: a Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1992, 84:1414–1419
 64. ZIEGLER D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement. *Diabetes Rev* 1999, 7:342–357
 65. BELLAVERI F, FERRI M, GUARINI L, BAX G, PICCOLI A, CARDONE C ET AL. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1988, 59:379–383
 66. EWING DJ, BOLAND O, NEILSON JMM, CHO CG, CLARKE BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991, 46:189–220
 67. ZIEGLER D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes News* 1996, 17:1–5
 68. CASIS O, ECHEVARRIA E. Diabetic cardiomyopathy: electromechanical cellular alterations. *Curr Vasc Pharmacol* 2004, 2:237–248
 69. VALENSI PE, JOHNSON NB, MAISON-BLANCHE P, EXTRAMANIA F, MOTTE G, COUMEL P. Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients. *Diabetes Care* 2005, 25:918–923
 70. BURCH GE, DEPASQUALE NP. A history of electrocardiography. Year Book Publishers Chicago 1964:399–401
 71. COPE Z. Augustus Désiré Waller (1856–1922). *Med Hist* 1973, 17:380–385
 72. WALLER AD. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J Physics* 1887, 8:229
 73. COOPER JK. Electrocardiography 100 years ago. Origin, pioneers and contributors. *N Engl J Med* 1986, 315:461–464
 74. XIAO HB, LAWRENCE C. Reappraisal of Thomas Lewis's place in the history of electrocardiography. *J Electrocardiol* 1996, 29:347–350
 75. BURGER HC, VAN MILAAN JB. Heart vector and leads I. *Br Heart J* 1946, 8:157–161
 76. BURGER HC, VAN MILAAN JB. Heart vector and leads II. *Br Heart J* 1947, 9:154–160
 77. BURGER HC, VAN MILAAN JB. Heart vector and leads. III. *Br Heart J* 1948, 10:229–233
 78. HELM RA. The lead vectors of multiple dipoles located on an electrically homogeneous circular lamina. *Am Heart J* 1955, 52:883–900
 79. HELM RA, FOWLER NO Jr. A simplified method for determining the angle between two spatial vectors. *Am Heart J* 1953, 49:835–840
 80. EINTHOVEN W, FAHR G, DEWAART A. Über die Richtung und die manifeste Grosse der Potentialschwankungen im menschlichen Herzen und über den Einfluss der Herzlage auf Form des Elektrokardiogramms. *Pflügers Arch* 1913, 150:175–315. (Translation: Hoff HE, Sekelj P. On the direction and manifest size of the variations of potential in the human heart on the form of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1957, 40:163–194
 81. McFEE R, JOHNSON FD. Electrocardiographic leads II. Analysis. *Circulation* 1954, 9:255–266
 82. McFEE R, JOHNSON FD. Electrocardiographic leads III. Synthesis. *Circulation* 1954, 9:868–880.

83. FRANK E. A direct experimental study of three systems of spatial vectorcardiography. *Circulation* 1954, 10:101–113
84. FRANK E. The image surface of a homogeneous torso. *Am Heart J* 1954, 47:757–768
85. FRANK E. Determination of the electrical center of ventricular depolarization in the human heart. *Am Heart J* 1955, 49:670–692
86. PIPBERGER HV, BIALEK SM, PERLOFF JK, SCANAPER HW. Correlation of clinical information in the standard 12-lead ECG and in a corrected orthogonal 3-lead ECG. *Am Heart J* 1961, 61:34–43
87. MACFARLANE PW, LORIMER AR, LAWRIE TDV. 3- and 12-lead electrocardiographic interpretation by computer. A comparison of 1093 patients. *Br Heart J* 1971, 33:266–274
88. DOWER GE, MACHADO HB, OSBORNE JA. On deriving the electrocardiogram from vectorcardiographic leads. *Clin Cardiol* 1980, 3:87–95
89. EDENBRANDT L, PAHLM O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J Electrocardiol* 1988, 21: 361–367
90. WILSON FN, MACLEOD AG, BARKER PS. The distribution of the action currents produced by heart muscle and other excitable tissues immersed in extensive conducting media. *J Gen Physiol* 1933, 16:423–456
91. WILSON FN, MACLEOD AG, BARKER PS. The determination and significance of the areas of the ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1934, 10:46–61
92. GARDBERG M, ROSEN IL. Monophasic curve analysis and the ventricular gradient in the electrogram of strips of turtle ventricle. *Circ Res* 1959, 7:870–875
93. ABILDSKOV JA, URIE P, LUX R, BURGESS MJ, WYATT R. Body surface distribution of QRST area. *Adv Cardiol* 1978, 21:59–64
94. BURGER HC. A theoretical elucidation of the notion “ventricular gradient”. *Am Heart J* 1957, 53:240–246
95. VAN DAM R, DURRER D. The T wave and ventricular repolarization. *Am J Cardiol* 1964, 14: 294–300
96. DRAISMA HHM, SCALIJ MJ, VAN DER WALL EE, SWENNE CA. Elucidation of the spatial ventricular gradient and its link with dispersion of repolarization. *Heart Rhythm* 2006, 3:1092–1099
97. ANTZELEVITCH C, OLIVA A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med* 2006, 259:48–58
98. RODEN DM. Antiarrhythmic drugs: past, present and future. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003, 14:1389–1396
99. GESELOWITZ DB. The ventricular gradient revisited: relation to the area under the action potential. *IEEE Trans Biomed Eng* 1983, 30:76–77
100. ZABEL M, MALIK M, HNATKOVA K, PAPADEMETRIOU V, PITTARAS A, FLETCHER RD ET AL. Analysis of T-wave morphology from the 12-lead electrocardiogram for prediction of long-term prognosis in male US veterans. *Circulation* 2000, 105:1066–1070
101. HOFFMAN BF, KAO CY, SUCKLING EE. Refractoriness in cardiac muscle. *Am J Physiol* 1957, 190:473–482
102. HAN J, MOE GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964, 14:44–60.
103. SPACH MS, BARR RC. Ventricular intramural and epicardial potential distributions during ventricular activation and repolarization in the intact dog. *Circ Res* 1975, 37:243–257
104. FRANZ MR, BARGHEER K, RAFFLENBEUL W, HAVERICH A, LICHTLEN PR. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave. *Circulation* 1987, 75:379–386
105. KANNEL WB, HJORTLAND M, CASTELLI WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976, 34:29–34
106. DE BRUYNE MC, HOES AW, KORS JA, HOFMAN A, VAN BEMMEL JH, GROBBEE DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999, 20:278–284
107. ACAR B, YIG, HNATKOVA K, MALIK M. Spatial, temporal and wavefront direction characteristics of 12-lead T-wave morphology. *Med Biol Eng Comput* 1999, 37:574–584
108. KORS JA, DE BRUYNE MC, HOES AW, VAN HERPEN G, HOFMAN A, VAN BEMMEL JH. T axis as an indicator of risk of cardiac events in elderly people. *Lancet* 1998, 352:601–605
109. MOSTERD A, COST B, HOES AW, DE BRUIJNE MC. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2001, 22:1318–1327
110. VAN OOSTERMOM A. Reflections on T waves. In: Hiraoka M, Ogawa S, Kodam I, Inoue M, Kasanuki H, Katoh T (eds). *Advances in electrocardiology*. World Scientific, Singapore, 2005:807–815
111. GRANT RP. *Clinical electrocardiography: the spatial vector approach*. The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Company, Inc, New York, 1957:132–134
112. GOLDBERGER E. A simple, indifferent, electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented unipolar, extremity lead. *Am Heart J* 1942, 23:483–492
113. LOPES MG. *Seminar in vectorcardiography*. Stanford University Press, Stanford, California, 1954
114. MILNOR WR. The normal vectorcardiogram and a system for the classification of vectorcardiographic abnormalities. *Circulation* 1957, 16:95–106
115. EDENBRANDT L, PAHLM O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J Electrocardiol* 1988, 21:361–367
116. ISHIZAWA K, MOTURA M, KONISHI T, WAKABAYASHI A. High reliability rates of spatial pattern analysis by vectorcardiogram in assessing the severity of eccentric left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1976, 91:50–57
117. MACFARLANE PW. Spatial vector. Macfarlane PW, Edenbrandt L, Pahlm O (eds). 12-lead vectorcardiography. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, Great Britain, 1995:16–19
118. LANGNER PH. An octaxial reference system derived from a non equilateral triangle for frontal plane vectorcardiography. *Am Heart J* 1955, 49:696–704
119. CHOUTE-CHUAN, HELM RA, KAPLAN S. Terminology and method of analysis derivation of the scalar leads. In: *Clinical vectorcardiography*. Grune & Stratton, New York, 1975:41–53
120. DRAPER HW, PEPPER CJ, STALLMANN FW. The corrected orthogonal electrocardiogram in 510 normal men (Frank lead system). *Circulation* 1964, 30:853–864
121. SCHMITT OH. Cathode-ray presentation of three dimensional data. *J Appl Phys* 1947, 18:819–823

122. HURST JW. Thoughts about the ventricular gradient and its current clinical use (Part II of II). *Clin Cardiol* 2005, 28:219–224
123. DURRER D, VANDAM RT, FREUD GE, JANSE MJ, MEIJLER FL, ARZBAECHER RC. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970, 41:899–910
124. HUDSON REB. Surgical pathology of the conducting system of the heart. *Br Heart J* 1967, 29:646–670
125. AMER NS, STUCKEY JH, HOFFMAN BF, CAPPELLETI RR, DOMINGO RT. Activation of the interventricular septal myocardium studied during cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 1960, 59:224–237
126. SCHER AM. Excitation of the heart. In: Handbook of physiology. Washington, DC, American Physiological Society, 1962:287
127. SCHER AM. The sequence of ventricular excitation. *Am J Cardiol* 1964, 14:287–293
128. SODI-PALLARES D, CALDER RM. *New bases of electrocardiography*. St Louis, Mosby, 1956:388
129. FRIEDMAN HS. Determinants of the total cosine of the spatial angle between the QRS complex and the T wave (TCRT): implications for distinguishing primary from secondary T-wave abnormalities. *J Electrocardiol* 2007, 40:12–17
130. DILAVERIS P, PANTAZIS A, GIALAFOS E, TRIPOSKIADIS F, GIALAFOS J. Determinants of electrocardiographic and spatial vectorcardiographic descriptors of ventricular repolarization in normal subjects. *Am J Cardiol* 2001, 88:912–914
131. LIEBMAN J, LEE MH, RAO PS, MACKAY W. Quantitation of the normal Frank and McFee-Parungao orthogonal electrocardiogram in the adolescent. *Circulation* 1973, 48:735–752
132. ZHANG Z, PRINEAS RJ, CASE D, SOLIMAN EZ, RAUTAHARJU PM AND ARIC RESEARCH GROUP. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol* 2007, 100:844–849
133. RAUTAHARJU PM, PRINEAS RJ, WOOD J, ZHANG ZM, CROW R, HEISS G. Electrocardiographic predictors of new-onset heart failure in men and in women free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis in Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol* 2007, 100:1437–1441
134. SIMONSON E, KEYS A. The effect of age and body weight on the electrocardiogram of healthy men. *Circulation* 1952, 6:749–754
135. BODEN E. *Elektrokardiographie für die ärztliche Praxis*. Darmstadt, Steinkopff, 1952:287–312
136. KAWASAKI R, MACHADO C, REINOEHL J, FROMM B, BAGA JJ, STEINMAN RT ET AL. Increased propensity of women to develop torsade de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995, 6:1032–1038
137. TRIOLA B, OLSON MB, REIS SE, RAUTAHARJU P, MERZ CN, KELSEY SF ET AL. Electrocardiographic predictors of cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung and Blood-Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:51–56
138. KADISH AH, GREENLAND P, LIMACHER MC, FRISHMAN WH, DAUGHERTY SA, SCHWARTZ JB. Estrogen and progestin use and the QT interval in postmenopausal women. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004, 9:366–374
139. SMETANA P, BATCHVAROV VN, HNATKOVA K, CAMM AJ, MALIK M. Sex differences in repolarization homogeneity and its circadian pattern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, 282:H1889–H1897
140. SMETANA P, BATCHVAROV VN, HNATKOVA K, CAMM AJ, MALIK M. Ventricular gradient and nondipolar repolarization components increase at higher heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 286:131–136
141. KELLROVA E, REGECOVAI V, KATINA S, TTOMIR LI, AIDU EAI, TRUNOV VG, ET AL. The effect of psychoemotional load on ventricular repolarization reflected in integral body surface potential maps. *Physiol Res* 2006, 55:S99–S105
142. CLARKSON PB, NAAS AA, McMAHON A, MACLEOD C, STRUTHERS AD, MACDONALD TM ET AL. QT dispersion in essential hypertension. *Q J Med* 1995, 88:327–332
143. ZAKYNTHINOS E, PIERRUTSAKOS CH, DANIIL Z, PAPADOGIANNIS D. Losartan controlled blood pressure and reduced left ventricular hypertrophy but did not alter arrhythmias in hypertensive men with preserved systolic function. *Angiology* 2005, 56:439–449
144. YILDIR A, BATUR MK, OTO A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. *Europace* 2002, 4:175–182
145. PERKIÖMÄKI JS, IKÄHEIMO MJ, PIKKUJÄMSÄ SM, RANTALA A, LILJA M, KESÄNIEMI YA ET AL. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996, 28:16–21
146. LEVY D, GARRISON RJ, SAVAGE DD, KANNEL WB, CASTELLI WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990, 322:1561–1566
147. ZAKYNTHINOS E, PIERRUTSAKOS CH, DANIIL Z, PAPADOGIANNIS D. Losartan controlled blood pressure and reduced left ventricular hypertrophy but did not alter arrhythmias in hypertensive men with preserved systolic function. *Angiology* 2005, 56:439–449
148. KLEIMAN RB, HOUSER SR. Outward currents in normal and hypertrophied feline ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1989, 256:H1450–H1462
149. HORAN LG, BURGH GE, ABILDSKOV JA, CRONVICH JA. The spatial vectorcardiogram in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1954, 10:728–734
150. HOFFMAN I. Clinical vectorcardiography in adults. Part I. *Am Heart J* 1980, 100:239–254.
151. DERN PL, PTYOR R, WALKER SH, SEARLS DT. Serial electrocardiographic changes in treated hypertensive patients with reference to voltage criteria, mean QRS vectors and the spatial QRS-T angle. *Circulation* 1967, 6:823–829
152. ISHIZAWA K, MOTURA M, KONISHI T, WAKABASHI A. High reliability rates of spatial pattern analysis by vectorcardiogram in assessing the severity of eccentric left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1976, 91:50–57
153. BENNETT DH, EVANS DW. Correlation of left ventricular mass determined by echocardiography with vectorcardiographic and electrocardiographic voltage measurements. *Br Heart J* 1974, 36:981–987
154. ELLISON RC, RESRTIEAUX NJ. Quantitation of ventricular hyper-

- trophy and hemodynamic load with vectrocardiogram. *Prog Cardiovasc Dis* 1972, 14:559–569
155. YANKOPOULOS NA, HAISTY WK, PIPBERGER HV. Computer analysis of the orthogonal electrocardiogram and vectorcardiogram in 257 patients with aortic valve disease. *Am J Cardiol* 1977, 40:707–715
 156. OIKARINEN L, VAANANEN H, DABEK J, KAARTINEM M, HANNINEN H, KATILA T. Relation of the twelve-lead electrocardiographic T-wave morphology descriptors to the left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002, 90:1032–1040
 157. GRANT RP. Clinical electrocardiography: the spatial vector approach. McGraw-Hill Book Company Inc, New York, The Blakiston Division, 1957:71–134
 158. PARISI AF, BECKMANN CH, LANCASTER C. The spectrum of ST segment elevation in the electrocardiograms of healthy adult men. *Electrocardiography* 1971, 4:137–144
 159. EAUSTAUGH JA. The early repolarization syndrome. *J Emerg Med* 1989, 7:257–262
 160. GUSSAKI, ANTZELEVICHI C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000, 3:299–309
 161. BIANCO M, BRIA S, GIANFELICI A. Does early repolarization in the athlete has analogies with the Brugada syndrome? *Eur Heart J* 2001, 2:504–510
 162. DILAVERIS P, PANTAZIS A, GIALAFOS E, GIALAFOS J, TOUTOUZAS P, STEFANADIS C. Assessment of ventricular repolarization alterations in subjects with early repolarization. *Int J Cardiol* 2004, 96:273–279
 163. HAYDAR R, BRANTLEY DA, GITTINGS NS. Early repolarization: an electrocardiographic predictor of enhanced aerobic fitness. *J Cardiol* 2000, 85:264–266
 164. DETORBAL A, KORS JA, VAN HERPEN G, MEIJ S, NELWAN S, SIMONS ML ET AL. The electrical T-axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain. *Cardiology* 2004, 101:199–207
 165. EISENSTEIN I, SANMARCO ME, MADRID WL. Electrocardiographic and vectorcardiographic diagnosis of posterior wall myocardial infarction. Significance of the T wave. *Chest* 1986, 8:409–416
 166. COOKSEY JD, DUNN M, MASSIE E. *Clinical vectorcardiography and electrocardiography*. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1977
 167. DILAVERIS P, GIALAFOS E, PANTAZIS A, SYNETOS A, TRIPOSIADIS F, STAMETOLOPOULOS S ET AL. Spatial Aspects of ventricular repolarization in postinfarction patients. *J Pacing Clin Electrophysiol* 2001, 24:157–165
 168. BATCHVAROV N, HNA TKOVA K, GHURAN A, POLENSKI J, CAMM AJ, MALIK M. Ventricular gradient as a risk factor in survivors with acute myocardial infarction 2003, 6:373–376
 169. HNA TKOVA K, RYAN SJ, BATHEN J, ACAR B, BATCHVAROV VN, HOIUM HH ET AL. T-wave morphology differences between patients with and without arrhythmic complication of ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 2001, 34:113–117
 170. RANA BS, BAND MM, OGSTON S, PRINGLE SD, STRUTHERS AD. Relationship of QT interval dispersion to the number of different cardiac abnormalities in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002, 90:483–487
 171. WEI K, DORIAN P, NEWMAN D, LANGER A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995, 26: 859–863
 172. PORT SC, GOODARZI MO, BOYLE NG, JENNRICH RI. Blood glucose: a strong risk factor for mortality in nondiabetic patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005, 150:209–214
 173. KHAW KT, BINGHAM S, WELCH A, LUBEN R, O'BRIEN E, WAREHAM N, ET AL. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk). *Ann Intern Med* 2004, 141:413–420
 174. SELVIN E, CORESH J, GOLDEN SH, BRANCATI FL, FOLSOM AR, STEFFES MW. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2005, 165:1910–1916
 175. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS 35). Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2000, 321:405–412
 176. GERICH JE. The importance of tight glycemic control. *Am J Med* 2005, 118:75–115
 177. VANNINEN E, UUSITUPA MIJ, LANSIMIES E. Ventricular repolarization is correlated with metabolic control in newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Physiol* 1996, 16:449–461
 178. ZONERAICH O, ZONERAICH S. A vectorcardiographic study of spatial P, QRS and T-loops in diabetic patients without clinically apparent heart disease. *J Electrocardiol* 1977, 10:207–215
 179. UUSITUPA M, MUSTONEN J, SIITONEN O, PYÖRÄLÄ K. Quantitative electrocardiographic and vectorcardiographic study on newly-diagnosed non-insulin-dependent diabetic and non-diabetic control subjects. *Cardiology* 1988, 75:1–9
 180. FANG ZY, SCHULL-MEADE R, DOWNEY M, PRINS J, MARWICK TH. Determinants of subclinical diabetic heart disease. *Diabetologia* 2005, 48:394–402
 181. FACTOR SM, MINASE T, SONNENBLCK EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980, 99:446–458
 182. KAWAGUCHI M, TECHIGAWARA M, ISHIHATA T, SAITO F, MAEHARA K, MARUYAMA Y. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with and without diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997, 12:267–274
 183. TEI C, LING LH, HODGE DO, BAILEY KR, OH JK, RODEHEFFER RJ ET AL. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normal and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995, 26:357–366
 184. GILBERT TC, VAN DE VEIRE N, DE BUYZERE ML, DE SUTTER J. Time intervals and global cardiac function. Use and limitations. *Eur Heart J* 2004, 25:2185–2186
 185. BRUCH C, SCHMERMUND A, MARIN D, KATZ M, BARTEL T, SCHAAR J ET AL. Tei-Index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000, 21:1888–1895
 186. ARNOLV J, LIND L, ANDREN B, RISERUS U, BERGLUND L, LITHELL H. A doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic function is an independent predictor of

- cardiovascular mortality in elderly men. *Am Heart J* 2005, 149:902–907
187. MORGAN JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991, 325:625–632
 188. GWATHMEY JK, COPELAS L, MACKINNON R. Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. *Circ Res* 1987, 61:70–76
 189. RIFF ER, RIFF KM. Abnormalities of myocardial depolarization in overt, subclinical and prediabetes. A vectorcardiographic study. *Diabetes* 1974, 23:572–582
 190. EDENBRANDT L, JAKOBSSON A, LINDVALL E, BITZEN P. Increased prevalence of large bites in 12-lead vectorcardiograms of diabetic patients. *J Electrocardiol* 1997, 30:91–95
 191. VINIK AI, ERBAS T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001, 68:928–944
 192. FREEMAN R. The peripheral nervous system and diabetes. In: Weir G, Kahn R, King GL (eds) *Joslin's: Diabetes mellitus*. Lippincott, Philadelphia, 2002
 193. GERRITSEN J, DEKKER JM, TEN VOORDE BJ, KOSTENSE PJ, HEINE RJ, BOUTER LM ET AL. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2001, 24:1793–1798
 194. VARDAN A, BHATNAGAR MK. Can QT prolongation detect diabetics at high risk for sudden death due to cardiac autonomic neuropathy? *J Ind Acad Clin Med* 2000, 1:116–121
 195. TAKEBAYASHI K, SUGITA R, TATAMA K, ASO Y, TAKEMURA Y, INUKAIT. The connection between qt dispersion and autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003, 111:351–357
 196. GHURAN A, BATCVAROV V, DILAVERIS P, FÄRBOM P, CAMM AJ, MALIK M. Reflex autonomic modulation of automatically measured repolarization parameters. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, 23:1973–1976
 197. MALIK M, FARRELT, CRIPPS CAMM AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989, 10:1060–1074
 198. HUIKURI HV, MAKIKALLIO TH, AIRAKSINEN KE, SEPPANEN T, PUKKA P, RAIHA IJ. Power-low relationship of heart rate variability as a predictor of mortality in the elderly. *Circulation* 1998, 97:2031–2036
 199. MAKIKALLIO TH, HUIKIURI HV, MAKIKALLIO A, SOURANDER LB, MITRANI RD, CASTELLANOS A. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:1395–1402
 200. TSUJI H, LARSON MG, VENDITTI FJ Jr, MANDERS ES, EVANS JC, FELSMAN CL. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996, 94:2850–2855
 201. FRECCERO C, SVENSSON H, BORNMYR S, WOLLMER P, SUNDKVIST G. Sympathetic and parasympathetic neuropathy are frequent in both type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004, 27:2936–2941
 202. EWING DJ, CAMPBELL IW, CLARKE BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981, i:183–186
 203. BERGSTRÖM B, MANHEM P, BRAMNERT M, LILJA B, SUNDKVIST G. Impaired responses of plasma catecholamines to exercise in diabetic patients with abnormal heart rate reactions to tilt. *Clin Physiol* 1989, 9:259–267
 204. BATCHVAROV V, DILAVERIS P, FÄRBOM P, GHURAN A, ACAR B, HNATKOVA K ET AL. New descriptors of homogeneity of the propagation of ventricular repolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000, 23:1968–1972
 205. GANG Y, BATCHVAROV V, HNATKOVA K, ACAR B, GUO X, MALIK M. T-wave morphology evaluation in healthy subjects: the effect of posture on the measurements. *Comput Cardiol* 2001, 28:389–392
 206. BATCHVAROV VN, HNATKOVA K, CAMM AJ, MALIK M. Ventricular gradient and nondipolar repolarization components increase at higher heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004, 286:H131–H136
 207. KOIVIKKO ML, KARSIKAS M, SALMELA PI, TAPANAINEN JS, RUOKONEN A, SEPPANEN T ET AL. Effects of controlled hypoglycaemia on cardiac repolarisation in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008, 51:426–435

Corresponding author:

C. Voulgari, 24 Olenou Street, GR-113 62 Athens, Greece,
Tel: +30210.8818539
e-mail: c_v_24@yahoo.gr