

BRUGADA SENDROMU

Dr. Mustafa SOYLU, Dr. Ahmet Duran DEMİR, Dr Şule KORKMAZ

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği-ANKARA

ÖZET

*Brugada sendromu (BS) kalbin malign elektriksel hastalığı olup, iyon kanal genlerindeki defekt nedeniyle sağ ventrikülde anormal elektrofizyolojik aktivite mevcuttur. Sendromun karakteristik özelliği⁽¹⁾ sıklıkla sağ ventriküler ileti bloğunun eşlik ettiği sağ prekordiyal derivasyonlardaki ST segment yüksekliği, ⁽²⁾yapısal olarak tamamen normal kalp, ⁽³⁾hayatı tehdit eden ventriküler aritmeye eğilimdir. Klinik ve genetik heterojenite nedeniyle BS'lu hastalarda tanı ve prognoz tayini güçtür. Riskli hastalarda EKG'de oluşan normalizasyonlar BS'un gerçek sıklığını belirlemeyi güçleştirir. Sodyum kanal blokerleri sendromu belirginleştirmek için kullanılabilir. Semptomatik ya da pozitif elektrofizyolojik testi olan asemptomatik hastalarda tek tedavi yöntemi implante edilebilen kardiyoverter defibrilatördür. Bu yazıda kliniğimizde izlenen ve farmakolojik stimülasyon testi pozitif olan asemptomatik Brugada sendromlu iki olgu nedeniyle, sendrom hakkındaki gelişmeler özetlenmeye çalışılmıştır. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:219-225*

Anahtar kelimeler: Brugada sendromu, ventriküler aritmiler, ani kardiyak ölüm

SUMMARY

Brugada Syndrome

*The Brugada syndrome is a malignant primary electrical disease of the heart caused by a defect in an ion channel gene, resulting in abnormal electrophysiologic activity in the right ventricle and characterized by⁽¹⁾ a phenotypic ST-segment elevation in the right-sided precordial leads often accompanied by apparent conduction block in the right ventricle, ⁽²⁾grossly structurally normal heart, and⁽³⁾ a propensity for life-threatening ventricular tachyarrhythmias. Due to clinical and genetic heterogeneity of the syndrome, patients with Brugada syndrome present a great challenge, both in establishing the diagnosis and determining the prognosis. Patients at risk often show periodic normalization of their ECG, leading to underestimation of incidence of the Brugada syndrome. Sodium channel blockers can be used to unmask the syndrome. The only unequivocally effective treatment to date is an implantable cardiac defibrillator, which should be considered in symptomatic and asymptomatic individuals with positive electrophysiologic testing. In this paper, we aimed to review the advances in the Brugada syndrome in connection with two asymptomatic cases with positive pharmacological stimulation tests. *Arch Turk Soc Cardiol* 2003;31:219-225*

Key words: Brugada syndrome, ventricular tachyarrhythmias, sudden cardiac death

Brugada sendromu (BS), yapısal kalp hastalığı olmaksızın klinik olarak senkop ve ani ölüme neden olabilen ve sağ dal bloğu (RBBB) ile birlikte VI-3 derivasyonlarında ST segment yükselmesi biçiminde tipik EKG özellikleri gösteren nadir bir sendromdur^(1,2).

1992 yılında Josep ve Pedro Brugada tarafından yapısal kalp hastalığı olmayan, ani ölüm öyküsü ve farklı kalıpta sağ dal bloğu, sağ prekordiyal derivasyonlarda ST segment yükselmesi ve normal QT aralığı olan 8 hastada ortak EKG bulguları üzerinden

Yazışma adresi: Dr. Mustafa SOYLU. Adres: Yeşilyurt sok. 44/10, A. Ayrancı-Ankara

Tel: 0532-5168578 / Faks: 903123124122

E-Posta: sozbal @ ixir.com.

Alındığı tarih 31 Aralık 2002, revizyon tarihi 3 Mart 2003

tanımlanmıştır⁽¹⁾. Özellikle Japonya, Tayland'ın kuzeydoğusu ve Filipinlerde sık görülen bir sendromdur. Brugada sendromu olan olguların %15-20 gibi bir bölümünde kalbin sodyum kanalının alfa alt ünitesini şifreleyen gende mutasyon (SCN5A mutasyonu) saptanmıştır^(1,2). Bu mutasyonda, ısı bağımlı sodyum akımında oluşan azalma, refrakter periyotta heterojenite oluşturarak malign aritmileri tetiklemektedir. Buna bağlı olarak sendromun klinik görünümü ventriküler fibrillasyon ve gece oluşan ani ölüm olmaktadır. Olguların %22'sinde senkop ya da ani ölüm yönünden aile öyküsü mevcut olup, BS'lu hastaların %25'de otozomal dominant geçiş bildirilmiştir⁽⁴⁾. Sendromla ilişkili olarak 'coved tip' ve 'saddle-like tip' olmak üzere 2 tip EKG paterni tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Genellikle 'saddle-like' EKG örneğinin Brugada sendromu tanısında yeterli olmadığı bildirilmektedir⁽⁶⁾. Gizli (concealed) ve asemptomatik hastalardaki son zamanlardaki artış nedeniyle sendromun bu klinik görünümünün tanı ve tedavisi oldukça önem kazanmaktadır. BS'lu hastaların % 25'de otozomal dominant genetik geçiş bildirildiğinden sendromun tespit edildiği veya kuvvetle düşünüldüğü hastaların birinci derece yakınlarının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Bu değerlendirme de öncelikli olarak aile bireylerinde 12 derivasyonlu EKG örneği ve EKG'nin şüpheli olduğu durumlarda provakasyon testi gereklidir. Kanıtlanmış ("proven") mutasyonların asemptomatik aile bireylerinde takip ve etkili tedavi yöntemlerinin seçiminde çok iyi bir yöntem olduğu düşünüldüğünden bu hastaların yakınlarında genetik araştırmalar için kan örnekleri alınmalıdır⁽⁷⁾. Brugada sendromunun tanısı, klinik olarak dökümanente ventriküler taşikardi/ventriküler fibrillasyon (VT/VF) atakları olan hastalarda sağ taraf göğüs derivasyonlarında idiyopatik J nokta elevasyonunu takip eden downsloping ST segment elevasyonu varlığı ile konulur⁽⁸⁾. Aşağıda belirtilen tanı kriterlerinden bir major ve bir minor bulgunun varlığı BS tanısını koydurur.

TANISAL KRİTERLER

Major kriterler

1. Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda BS'un EKG bulguları.
2. Sodyum kanal blokerleri sonrasında BS'un EKG bulgularının ortaya çıkması.

Minor kriterler

1. Ailede ani ölüm öyküsü.
2. Nedeni bilinmeyen senkop.
3. Klinikte dökümanente VT/VF atakları.
4. Pozitif programlı elektrokardiyostimülasyon testi.
5. İyon kanallarındaki genetik mutasyon varlığı.

İstirahat EKG'si

Brugada sendromlu hastaların EKG'sinde 3 komponent vardır.

1. QRS kompleksinin terminal parçasında elevasyon (belirgin J dalgası)
2. ST segmentinin inen parçasında idiyopatik elevasyon
3. Sağ prekordiyal derivasyonlarda negatif T dalgası.

En belirgin değişiklikler V₁-V₃ derivasyonlarında izlenir. ST segment elevasyonu komşu derivasyonlara doğru azalır. Bu EKG değişiklikleri, sağ prekordiyal derivasyonların yeri bir interkostal boşluk olacak şekilde üst derivasyondan alındığında daha da belirginleşir. Hastaların QT intervali normaldir^(8,9). Sağ prekordiyal derivasyonlarındaki ST segment elevasyonuna resiprokal ST segment depresyonu eşlik etmez ve değişik oranlarda sağ dal ileti blokları mevcuttur (RBBB). BS'lu hastalarda RBBB ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) arasında bir ilişki yokken, ST segment elevasyonunun derecesi ile hayatı tehdit eden aritmik olaylar arasında güçlü bir bağlantı mevcuttur⁽¹¹⁾. AKÖ bağlı resuste edilen hastalarda AKÖ öncesi ve sonrası alınan EKG'lerde sağ prekordiyal derivasyonlarda belirgin ST segment elevasyonu tespit edilmiştir⁽⁸⁾. J nokta elevasyonunu takiben downsloping ST segment elevasyonu ve negatif T dalga değişiklikleri aritmjenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) olan bazı hastalarda da tespit edilmiştir^(12,13). BS'lu hastalarda bu EKG değişiklikleri patolojik bir neden olmaksızın oluşurken, ARVD'de miyokardiyal hücreler, yağ dokusu ile yer değiştirmiştir^(12,13). BS'lu hastalarda, EKG bulguları geçici olarak normalleşebilir (concealed) bu da sendromlu hastaların gözden kaçmasına neden olur. Sodyum kanal blokajı V₁-V₃ deki ST segment elevasyonunu belirginleştirdiği için tanıda oldukça yardımcıdır. β-adrenoreseptör stimülasyonu ve α-adrenoreseptör blokajı ST segment elevasyonunu azaltırken, β-adrenojenik blokaj ve muskarinik stimülasyon ST segment elevasyonunu belirginleştirir^(2,14,15).

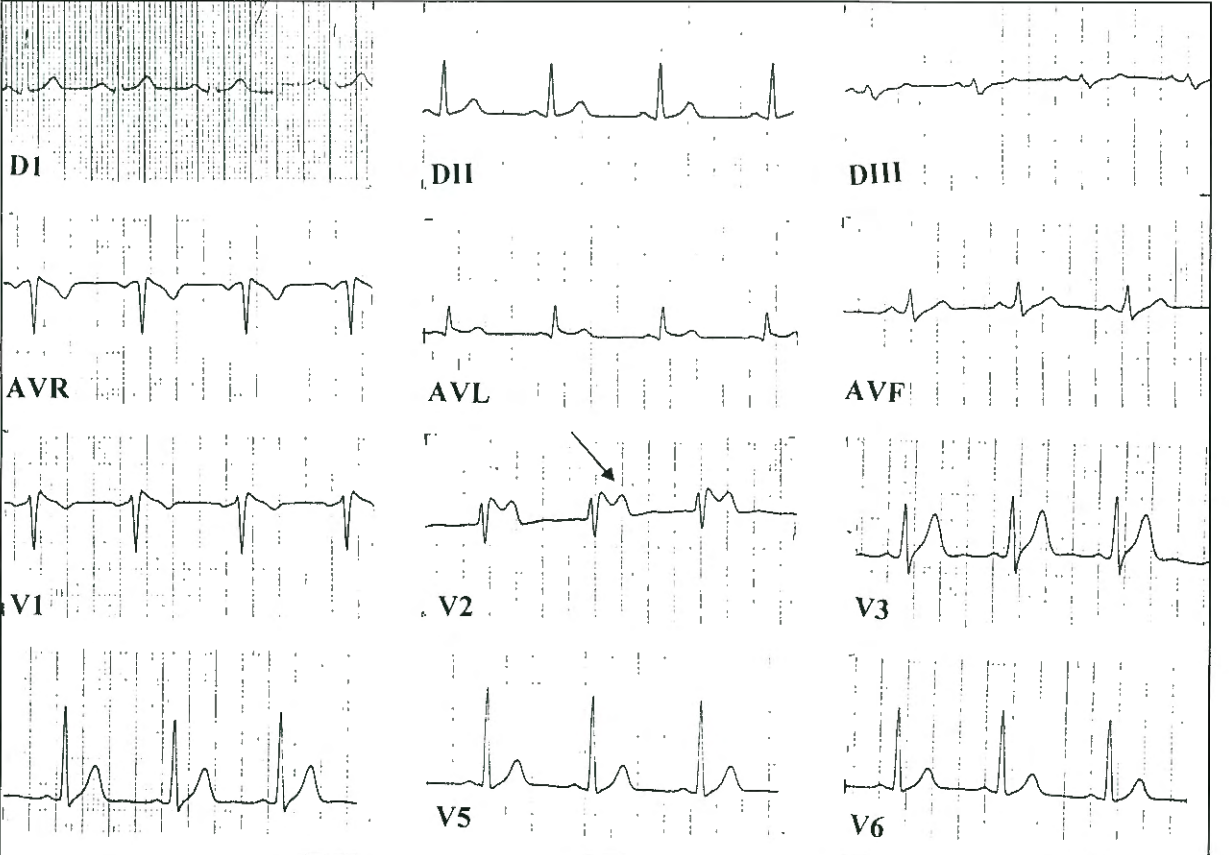
Sinyal ortalamalı EKG

Brugada sendromlu hastalarda sinyal ortalamalı EKG'de pozitif geç potansiyellere oldukça sık rastlanılır. Sinyal ortalamalı EKG risk belirlemede kullanılan girişimsel olmayan bir öngörücüdür⁽¹⁶⁾. Buna rağmen geç potansiyellerin aritmik olayları belirlemedeki duyarlılık ve özgüllüğü klinik koşullara bağlı olarak değişmektedir^(17,18). Hastalık süreçlerinin altında yatan aritmojenik mekanizmalar ve intraventriküler ileti defektlerinin varlığı tanısal değeri azaltmaktadır⁽¹⁹⁾. Sinyal ortalamalı EKG, BS düşünülen hastalarda tanısal yöntem olarak oldukça etkili olup, pozitif geç potansiyellerin varlığında elektrofizyolojik çalışma yapılmalıdır.

Programlı elektriksel stimülasyon ve sodyum kanal blokajı

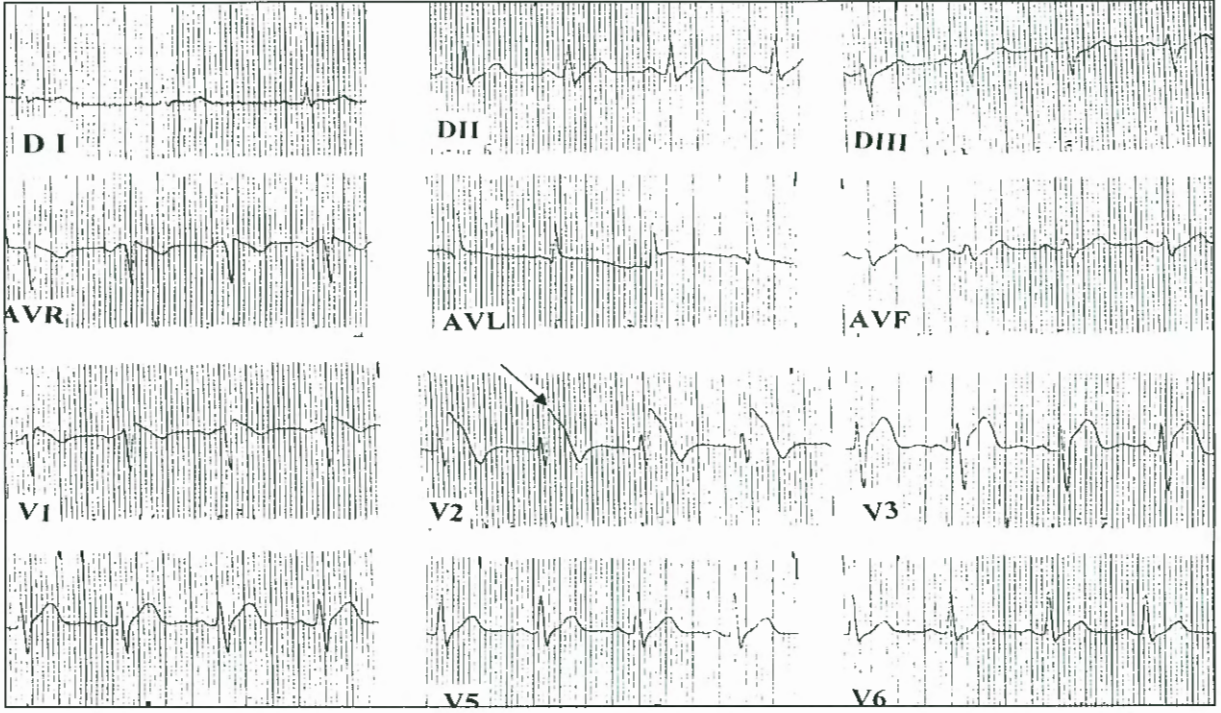
Sodyum kanal blokajı yapan ilaçlar, BS'un gizli (concealed) formlarında, EKG bulgularını belirginleştirmek için kullanılmaktadır⁽²⁰⁾. Ajmalin,

flecainid, propafenon ve procainamid gibi antiaritmik ilaçlar BS'lu hastalardaki EKG bulgularını ortaya çıkartır ya da belirginleştirir (Şekil 1-2). Ayrıca belirgin ve gizli formlardaki BS'da programlı elektriksel stimülasyonla VT/VF uyarılabilirliğini değerlendirmek için kullanılır⁽²¹⁾. Elektriksel stimülasyon (pozitif öngörücü değeri %50, negatif öngörücü değeri %46) ve farmakolojik testlerin (pozitif öngörücü değeri %35) yüksek riskli hastaları belirlemedeki rolü sınırlıdır. Buna rağmen elektrofizyolojik test BS'lu hastalarda AKÖ riskini belirlemede halen kullanılan en geçerli yöntemdir^(8,19,22). Sodyum kanal blokerleri malign ventriküler taşiaritmileri uyardığından, elektrofizyolojik test öncelikli olarak VT/VF nin uyarılabilirliğini belirlemede kullanılmaktadır. İlaçla provakasyon testi gizli BS'lu hastaları belirlemede en uygun yöntemdir⁽¹⁹⁾. Görüntüleme yöntemleri, endokardiyal biyopsi ve kardiyak kateterizasyonun tanısal değeri sınırlıdır.



Şekil 1: Kırk yedi yaşındaki erkek hastanın propafenon infüzyonu başlangıcında kaydedilen EKG'si

Propafenon infüzyonunun 10. dakikası



Şekil 2: Şekil 1'deki olgunun propafenon infüzyonunun 10. dakikası. Bu olguda farklı siklus uzunluğunda ikili ve üçlü ekstrasistolus ile herhangi bir taşikardi indüklenmedi ve hasta klinik takibe alındı

Etyoloji, genetik ve olası iyonik-hücrel mekanizmalar

Brugada sendromu ile ilişkili özgül genetik anormallik ilk kez 1998 yılında Chen ve arkadaşları⁽³⁾, tarafından bildirilmiştir. Ani ölümden kurtarılmış hastaların yaklaşık olarak %60'ında tipik EKG bulguları ile birlikte ailede ani ölüm öyküsü veya aile bireylerinde benzer EKG bulgularına sahip diğer bireyler saptanmıştır. Geçiş otozomal dominanttır. Ailelerde de novo mutasyon ile sporadik vakalarda bildirilmiştir. Etkilenen erkeklerde predominans vardır. Bu predominansın nedeni tam olarak belli değildir. Sendromda kardiyak sodyum kanalını kodlayan SCN5A geninin etkilendiği mutasyon tanımlanmakla birlikte ailelerin hepsinde bu gendeki mutasyon gösterilemediği için hastalığın genetik olarak heterojen olduğu düşünülmektedir. Yapılan in vitro çalışmalarda mutant kanalların fonksiyonlarında değişme ve ısı bağımlı sodyum akımı kaybı tespit edilmiştir. Sodyum akımının kaybı ise Ito akımını (geçici dışarı doğru potasyum akımı) karşılıksız bırakarak refrakter peryotta heterojenite oluşturur.

Bu heterojenite faz 2 reentry'ye bağlı aritmiler için önemli bir substrat oluşturur⁽²³⁾.

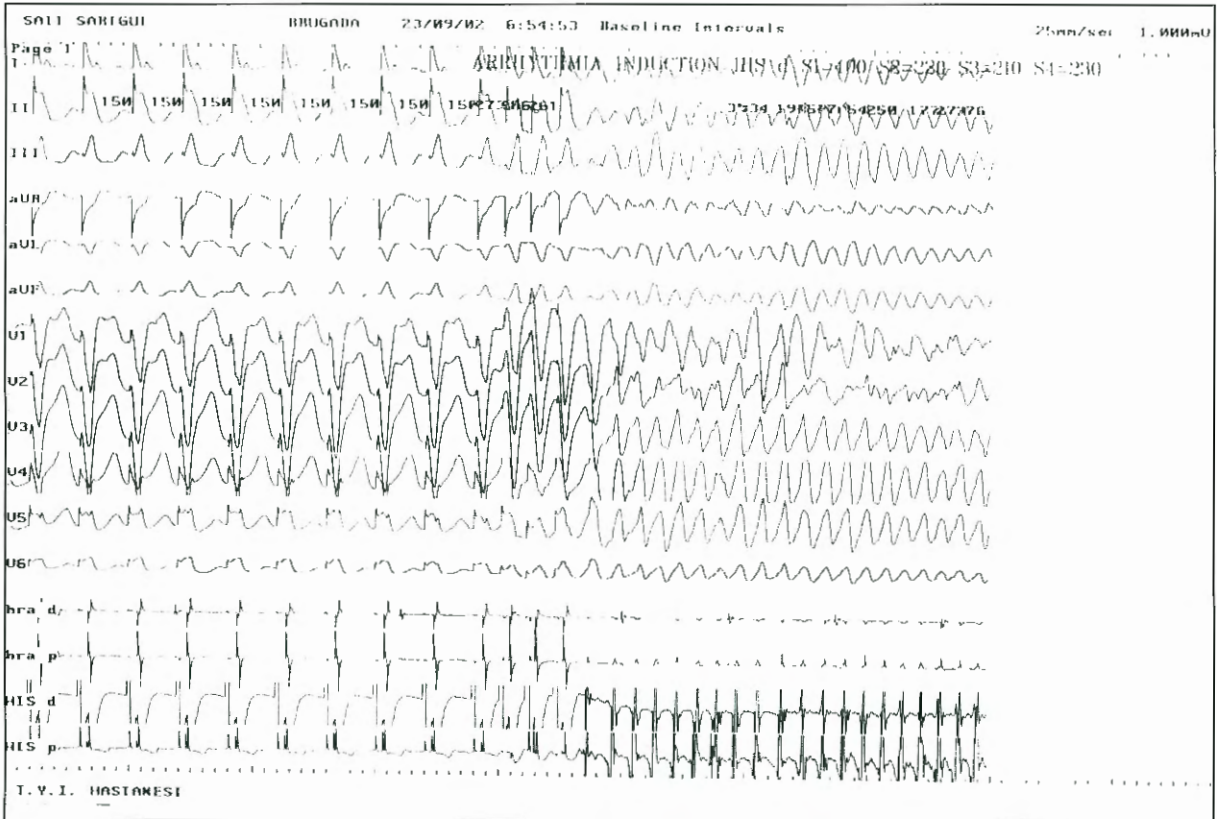
İn vivo deneyler ve hipotezler sağ ventrikül çıkış yolu duvarındaki repolarizasyon heterojenitesinin Brugada sendromunda aritmi oluşumu ve EKG paternine katkısı desteklemektedir. Endokardiyal hücrelerin aksine epikardiyal hücrelerin aksiyon potansiyelleri belirgin faz 1 akımı gösterirler. Bu görünüme 'spike and dome' morfolojisi denir. Geçici dışı doğru potasyum akımının (Ito) epikard hücrelerindeki varlığı ve endokard hücrelerinde hemen hiç bulunmaması aksiyon potansiyelindeki farklılığın nedenidir. Spike and dome morfolojisi en azından 3 farklı akım sonucu oluşur. Bu akımlar I Na, Ito, L tipi kalsiyum kanallarıdır. Faz 0 süresince sodyum akımının süresi ve büyüklüğü faz 1 in başladığı voltaj seviyesini belirler. Bu akımlardaki düzensizlik epikardiyal aksiyon potansiyelinde kısaltmaya yol açar. Sonuç olarak epikardiyal ve endokardiyal heterojeniteye bağlı olarak reeksitasyon için bir potansiyel oluşur.

Brugada ve erken repolarizasyon sendromu

Erken repolarizasyon sendromu (ERS), genellikle genç, sağlıklı erkeklerde gözlenen ve ailesel geçişin bildirildiği bir sendromdur. EKG bulguları, ilaçlara ve otonomik manevralara yanıtı BS'u ile benzerlik gösterir. 7 BS'da olduğu gibi ERS'da da ST segment elevasyonu isoproterenol ile azalır veya kaybolurken, propranolol ile ST segment elevasyonu daha belirgin hale gelir. 15 ERS'un klinik önemi EKG bulgularının BS'a benzemesi ve tanı yanılmalarına yol açmasından kaynaklanır. Elektrokardiyografik olarak iki temel özellik ERS ile BS'u arasında ayırıcı tanının yapılmasına olanak sağlar: görünüm (pattern) ve lead özgülüğü. ERS'de ST segment elevasyonu genellikle V₂-V₄⁽⁵⁾ derivasyonlarındadır. ST segmentindeki yukarı doğru olan çanaklaşmaya (upward concavity) pozitif T dalga polaritesi eşlik eder^(7,23). BS'da sağ prekordiyal leadlerde (V₁-V₃) belirgin J-noktası elevasyonu sonrası ST segmentinde aşağı doğru (downsloping) çökme ve negatif T dalgası gözlenir^(7,23).

Elektrofizyolojik bulgular

Elektrofizyolojik çalışmalarda sinus düğüm fonksiyonu, hastaların çoğunda normal bulunmuştur. Ancak hastaların bir kısmında sinus düğüm hastalığı belirgindir ve bu hastalara kalp pili gerekebilir. Hastaların yaklaşık %10'unda paroksizmal atriyal fibrillasyon izlenir. Hastaların %80'inde tekli ya da ikili ekstrastimülüs ile polimorfik VT indüklenebilir (Şekil 3), bazı hastalarda üçlü ekstrastimülüs gerekir. Pratik olarak tüm vakalarda indüklenen aritmi süreklidir, hemodinamik kollapşa yol açar ve eksternal DC şok ile sonlandırılır. Bu aritmilerin normal kalbi olan hastalarda da bazen indüklenebilmesi nedeniyle programlı stimülasyon ile oluşturulmuş polimorfik VT veya VF'nin nonspesifik bir bulgu olduğu öne sürülebilir ancak iki durum arasında birkaç önemli fark vardır. 1) Klinik bağlamda semptomatik hastaların zaten spontan ventriküler aritmileri mevcuttur. 2) Polimorfik VT veya VF'nin oldukça seyrek indüklenebildiği normal bireylerin aksine Brugada sendromunda sürekli polimorfik VT %80 hastada indüklenebilmektedir.



Şekil 3: Kirk dokuz yaşındaki olgunun 400 msn siklus uzunluğunda 3 ekstrastimüslü uyarı sırasındaki hızlı polimorfik VT örneği. Bu olguya ICD implantasyonu gerçekleştirilmiştir

Klinik seyir, prognoz ve tedavi stratejisi

Etkilenen bireylerin ortalama yaşı 30 olmasına rağmen sendrom yenidoğandan- 70 yaşına kadar her yaşta görülebilir. Klinik bulgular, hayati tehdit eden taşiaritmiler ve komplikasyonların ortak bulgularıdır. Trajik olarak bazı hastalarda AKÖ ilk ve tek klinik bulgudur. Hastaların çoğunda malign aritmiler istirahat ve gece oluşur^(11,15,24). Bazı hastalarda VF atağı öncesi vagal aktivitede ani artış tespit edilmiştir. Diğer klinik bulgular erken ventriküler kompleksler ve paroksizmal atrial taşikardi ataklarıdır⁽¹¹⁾. Dokümente ventriküler aritmisi olan hastalarda prognoz kötü olup, yıllık mortalite %10'un üzerindedir. Beta bloker ve amiodaron gibi antiaritmik ajanların yaşamı uzatmada etkisi yoktur⁽²⁵⁾. İmplant edilebilir kardiyoverter defibrillatör (ICD), β bloker ve amiodaron alan hastalar arasında aritmik olay insidansları aynı olmakla birlikte, AKÖ'den koruyan tek tedavi yöntemi ICD'dir^(8,21,22). Brugada EKG örneğini taşıyan asemptomatik hasta sayısında artış nedeniyle, asemptomatik hasta gruplarında tedavi stratejisi oldukça önem kazanmıştır. Brugada sendromlu hastalarda tedavi stratejilerini belirlemek için yapılan iki büyük çalışma Kanda ve ark.'ları⁽²⁶⁾ ile Brugada ve ark.'larının⁽⁶⁾ yaptığı çalışmadır. Kanda ve ark.'larının yaptığı çalışmaya sadece senkop ve ani ölüm nedeniyle resüste edilen semptomatik hastalar dahil edilmiştir.

Brugada sendromlu olguların değerlendirilmesinde elektrofizyolojik çalışmanın (EFÇ) yeri halen tartışmalı olmakla birlikte⁽⁴⁾, Brugada ve ark.'larının 334 hasta üzerinde yaptığı bu yeni çalışmada⁽⁶⁾ asemptomatik hastalarda, EFÇ sırasında ventriküler aritmi indüklenmesinin aritmi rekürrensi açısından, cinsiyet, aile öyküsü ve sınıf 1 antiaritmik sonrası EKG değişikliğine bakılmaksızın tek öngörücü olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada anormal EKG paternine sahip asemptomatik vakalarda EFÇ'da ventriküler aritmi indüklenmesinin kötü prognoz bulgusu olduğu bildirilmiştir. Semptomatik Brugada EKG paterni olanlarda ani ölüm riskindeki yükseklik nedeniyle önerilen seçkin tedavi, implante edilebilen kardiyoverter defibrillatör (ICD) implantasyonudur^(6,26). Asıl tartışma konusu asemptomatik hastalara yaklaşımın nasıl olacağıdır. Brugada ve ark.'ları asemptomatik hastalara, EFÇ sonrası sustained ventriküler aritmi indüklendiğinde ICD önermektedir. Bu görüşlerini asemptomatik BS'lu vakalarda EFÇ sonrası ventriküler aritmi indüklenen hastaların %17'sinde daha sonraki

takiplerinde aritmik olayların gelişmesi üzerine temellendirmişlerdir. Brugada ve arkadaşları 3 farklı grup hastanın ayrılabilmesine inanmaktadır⁽¹⁾. ICD gerektiren semptomatik bireyler; izlem sırasında EKG'leri geçici olarak normalleşen hastaların prognozu sürekli anormal EKG'leri olan hastalar ile karşılaştırıldığında aynıdır⁽²⁾. Spontan anormal EKG'si olan ve indüklenebilir polimorfik VT veya VF'si olan asemptomatik hastalarda ICD'ye ihtiyaç gösterirler⁽³⁾. Sadece ilaç uygulanmasından sonra anormal EKG'nin gözlendiği ve indüklenebilen ventriküler aritmileri olmayan asemptomatik bireyler ICD takılmadan, aritmiyi düşündürecek semptomlar bakımından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6
2. Brugada J, Brugada R, Brugada P: Right bundle branch block and ST segment elevation in V1 through V3. A marker of sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60
3. Chen Q, Krisch GE, Zhang D, et al: Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-6
4. Alings AMV, Wilde AAM: Brugada syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999;99:666-73
5. Hermida J, Lemoine J, Aoun FB, et al: Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000;86:91-4
6. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al: Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle branch block and ST segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002;105:73-8
7. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggreffe M, et al: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2514-9
8. Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, et al: The Brugada syndrome: Clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:5-15
9. Bjerregaard P, Gussak I, Katar SL, et al: Recurrent syncope in a patient with prominent J wave. *Am Heart J* 1994;127:1426-30.
10. Gussak I, Bjerregaard P, Egan TM, et al: ECG phenomenon

- called the J wave: History, pathophysiology, and clinical significance. *J Electrocardiol* 1995;28:49-58
11. Itoh H, Shimizu M, Ino H, et al, for the Hokuriku Brugada Study Group: Arrhythmias in patients with Brugada type electrocardiographic findings. *Jpn Circ J* 2001;65:483-6
 12. Scheinman MM: Is Brugada syndrome a distinct clinical entity? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:332-5
 13. Fontaine G: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:6
 14. Antzelevitch C: The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:513-5
 15. Miyazaki T et al: Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-6
 16. Ikeda T, Sakurada H, Sahabe K, et al: Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: Insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1628-34
 17. Borggreffe M, Fetsch T, Martinez-Rubio A, et al: Prediction of arrhythmia risk based on signal-averaged ECG in postinfarction patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2566-76
 18. Englund A, Hnatkova K, Kulakowski P, et al: Wavelet decomposition analysis of the signal-averaged electrocardiogram used for risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1998;19:1383-90
 19. Gussak I, Bjerregaaard P, Hammill SC, et al: Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1635-8
 20. Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, et al: Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000;86:91-4
 21. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510-15
 22. Brugada P, Brugada R, Brugada J, et al: Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V(1) to V(3) and sudden death. *Eur Heart J* 2000;21:321-6
 23. Gussak I, Antzelevitch C: Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299-
 24. Nademane K, Veerakul G, Nimmannit S, et al: Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-600
 25. Naccarelli GV, Antzelevitch C: The Brugada syndrome: Clinical, genetic, cellular and molecular abnormalities. *Am J Med* 2001; 110:573.
 26. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al: Electrophysiologic characteristics and implication of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1799-805