

SINDROME DI BRUGADA: L'ECG AIUTA NELLA PROGNOSI E NELLA DECISIONE TERAPEUTICA?

P. Delise

**Unità Operativa di Cardiologia,
Ospedale di Conegliano Veneto.**

La sindrome di Brugada è una malattia dei canali ionici che si accompagna ad alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche e ad aritmie ventricolari maligne causa di sincope e/o di morte improvvisa¹.

In senso stretto si dovrebbe parlare di s. di Brugada solo nei casi sintomatici per aritmie, mentre nei soggetti asintomatici con il solo fenotipo elettrocardiografico si dovrebbe parlare di portatori del pattern di Brugada.

Le alterazioni elettrocardiografiche si registrano nelle derivazioni V1-V3 e sono di tre tipi² (fig. 1):

- tipo 1, caratterizzato da ST sopraslivellato >2 mm, convesso (coved), con andamento discendente, seguito da T negativa;
- tipo 2, caratterizzato da punto J >2 mm ed ST sopraslivellato >1 mm, a sella (saddle back) piatto o ascendente, seguito da T positiva;
- tipo 3, caratterizzato da ST sopraslivellato <1 mm.

È diagnostico solo il tipo 1³ che ha una prevalenza di circa lo 0.1% nella popolazione generale.

Il tipo 1 può essere costantemente presente nell'ecg basale. In molti casi invece l'ecg muta in giorni diversi e il tipo 1 può alternarsi a quadri tipo 2 e 3 o a tracciati normali (figg. 2 A e B). La febbre è una condizione capace di slantizzare un tipo 1 anche in soggetti con ecg basale normale (fig. 3). In alcuni casi il pattern tipo 1 può essere registrato solo posizionando gli elettrodi delle derivazioni V1-V3 nel II o III spazio intercostale (fig. 4).

In ogni caso è sufficiente cogliere anche un solo ecg con aspetto tipo 1 per consentire la diagnosi³.

I tipi 2 e 3 assumono significato solo se si alternano in momenti diversi al tipo 1 (figg. 2 A e B) o se vengono trasformati in tipo 1 da farmaci inibitori dei canali del Na⁺ (ajmalina, flecainide, pilsicainide ecc.). Il meccanismo elettrofisiologico alla base delle alterazioni ecg della s. di Brugada è tuttora frutto di speculazioni teoriche. Allo stato attuale prevalgono tre teorie principali^{4,5}.

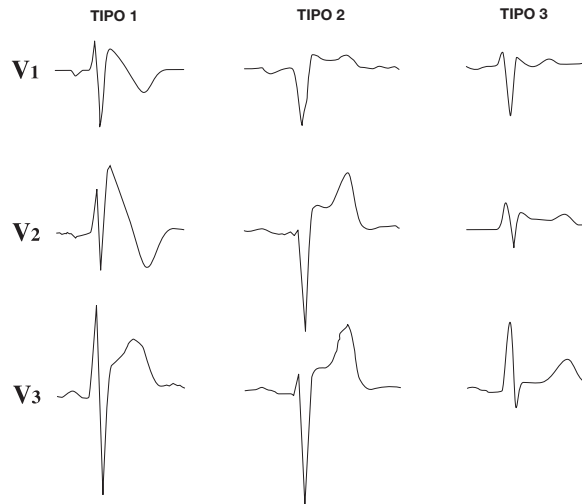


Fig. 1. I tre tipi di pattern ecg che si possono riscontrare nella sindrome di Brugada.

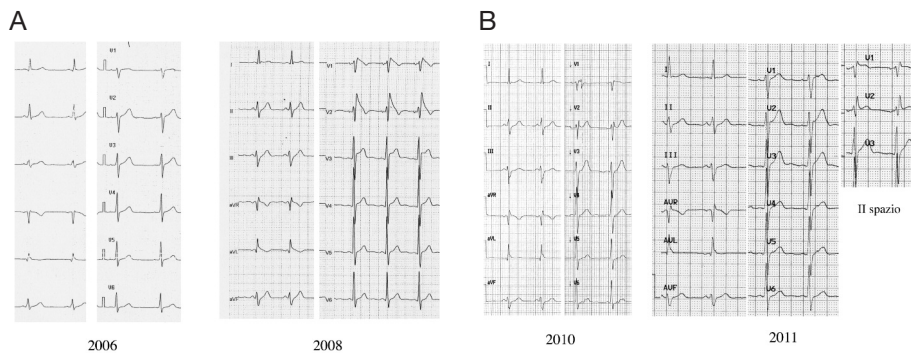


Fig. 2 A. Variabilità nel tempo del pattern ecg in uno stesso paziente maschio, con familiarità per sindrome di Brugada. Nel 2006, a 40 anni, l'ecg è normale (ecg a sinistra). Dopo 2 anni l'ecg mostra un pattern tipo 1 tipico (ecg a destra).

Fig. 2 B. Stesso caso della fig. 2 A. A 44 anni l'ecg mostra un pattern tipo 2 (ecg a sinistra). Infine a 45 anni l'ecg basale è normale. Solo posizionando gli elettrodi in II° spazio si registra un pattern tipo 3 (ecg a destra).

Secondo alcuni Autori⁶, alla base di tutto esiste una ridotta funzione del canale del sodio, che viene normalmente attivato durante la fase di depolarizzazione (fase 0) e nella fase iniziale della ripolarizzazione (fasi 1 e 2). Normalmente nella prima parte della ripolarizzazione si verifica una breve e rapida riduzione del voltaggio legata alla brusca fuoriuscita del K in seguito all'attivazione del canale Ito. Tale corrente viene in parte contrastata dall'ingresso del Na⁺. Nel Brugada questa ripolarizzazione precoce verrebbe accentuata a causa della riduzione della corrente del Na⁺. Poiché i canali Ito sono presenti negli strati subepicardici del cono di efflusso del ventricolo destro, le alterazioni del potenziale monofasico si manifesterebbero prevalentemente in questa sede. Per effetto di ciò si verrebbe a creare un

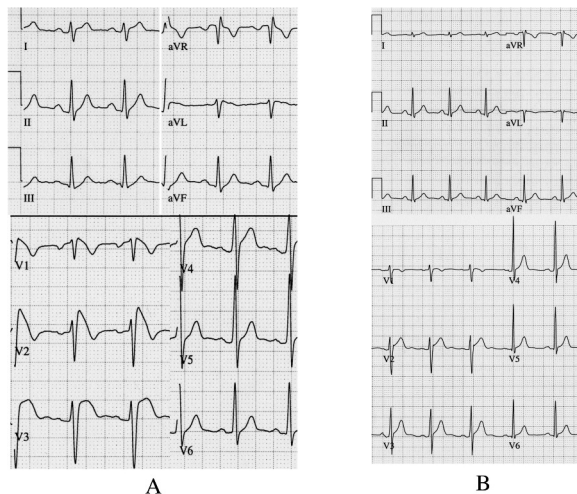


Fig. 3. Soggetto afferente al Pronto Soccorso per sincope avvenuta in corso di febbre. L'ecg mostra un tipico pattern da Brugada tipo 1 (A, tracciato a sinistra). Dopo 3 giorni, quando il paziente è ormai apiretico l'ecg è normale (B, tracciato a destra).

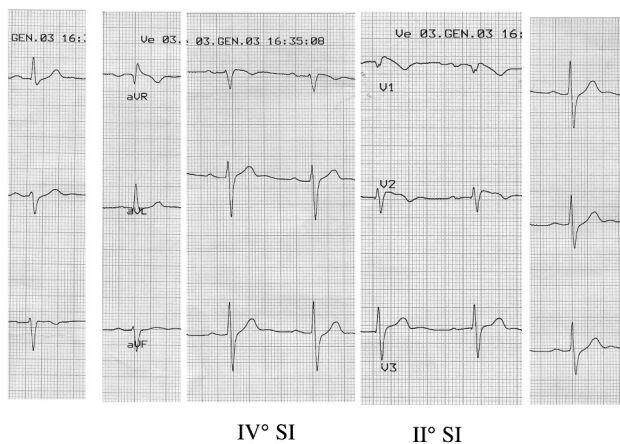


Fig. 4. Soggetto di 53 anni asintomatico. Il nipote di primo grado di 26 anni, affetto da s. di Brugada, era morto improvvisamente. L'ecg basale mostra un ST sopraslivellato di 1 mm in V1 (non significativo) oltre a una deviazione assiale in alto. Posizionando le derivazioni precordiali V1, V2 e V3 in II° spazio intercostale (tracciato più a destra) si evidenzia in V1 un pattern da Brugada tipo 1.

gradiente elettrico tra gli strati endocardici, che si ripolarizzano normalmente, e quelli epicardici, creando un vettore orientato dall'endocardio all'epicardio, responsabile del sopraslivellamento del tratto ST (fig. 5). Per spiegare l'onda T negativa si ipotizza un prolungamento della parte finale della fase 3.

Altri Autori⁷ sostengono invece che nel tratto di efflusso del ventricolo destro esiste un ritardo di attivazione endoepicardico che provocherebbe da un lato un ritardo di attivazione e dall'altro un gradiente di ripolarizzazione.

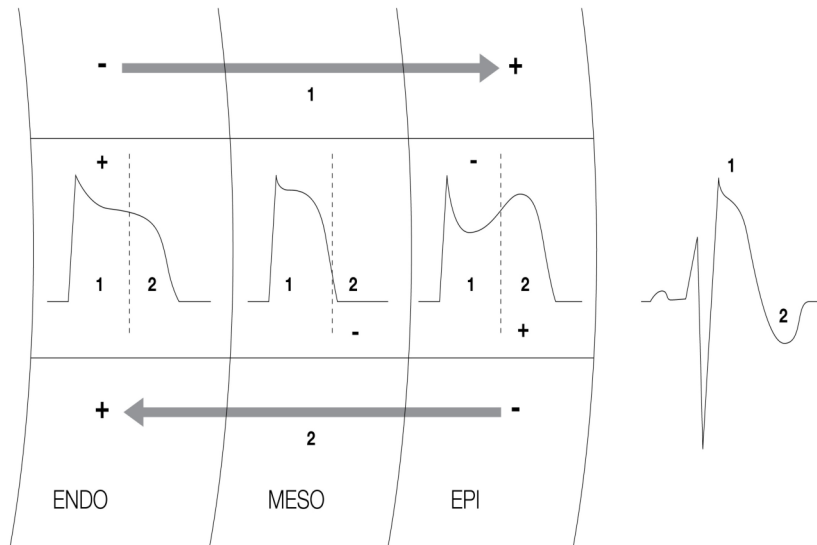


Fig. 5. Alterazioni del potenziale monofasico che sarebbero alla base del pattern di Brugada tipo 1. Secondo questa teoria, alla base della sindrome esisterebbe una riduzione di funzione del canale del Na^+ che viene attivato, oltre che nella fase 0, anche durante la prima parte della ripolarizzazione. In questa fase l'entrata del Na nella cellula tende a contrastare la fuoriuscita del K e contribuisce al plateau. Se si riduce la funzione del canale del Na^+ la ripolarizzazione avviene più rapidamente. Questo fenomeno si osserva soprattutto negli strati subepicardici (EPI) nei quali viene attivata una corrente del K nota come I_{to} . Per effetto di ciò, il potenziale d'azione epicardico presenta un precoce avvallamento negativo. Ne deriva una differenza di potenziale con gli stati endocardici (ENDO) e mesocardici (MESO) che nello spazio intercellulare può creare un vettore orientato verso l'epicardico registrato dall'ecg come soprasslivellamento di ST (indicato da 1). Per spiegare l'onda T terminale si ipotizza un prolungamento del potenziale monofasico negli strati epicardici che genera un vettore di senso opposto, dall'epicardio all'endocardio (indicato da 2). Le derivazioni che meglio esplorano queste alterazioni sono quelle che sono poste a ridosso del cono di efflusso del ventricolo destro (V1-V3) specie se vengono posizionate in II o III spazio intercostale.

Infine esiste una terza teoria⁸ che sintetizza le due precedenti. Secondo quest'ultima sia il difetto di depolarizzazione che di ripolarizzazione sarebbe legato ad un'anormale espressione delle cosiddette "neural crest cells" per un difetto della connessina. La localizzazione anatomica delle alterazioni elettrofisiologiche cellulari spiega la sede ecg dei segni diagnostici: le derivazioni V1-V3, che esplorano il ventricolo destro e in particolare le derivazioni V1 e V2 se vengono poste nel II e III spazio intercostale, cioè in una zona direttamente prospiciente il tratto di efflusso del ventricolo destro (fig. 4).

Il primo difetto genetico individuato nella s. di Brugada riguarda il gene *SCN5A* che codifica appunto il canale del sodio³. Tale alterazione tuttavia si riscontra in non più del 30% dei casi mentre negli altri evidentemente sono implicate altre mutazioni in gran parte non ancora identificate. Vi sono comunque segnalazioni di disfunzioni genetiche riguardanti i canali del potassio e del calcio. In sostanza, si sta configurando anche per la s. di Brugada ciò che è stato dimostrato in altre patologie genetiche (ad esempio la cardiomiopatia ipertrofica) in cui lo stesso fenotipo è determinato da genotipi diversi.

Specificità delle alterazioni ecg tipo Brugada. Problemi di diagnosi differenziale con altre condizioni

Per definizione la s. di Brugada si osserva in soggetti con cuore macroscopicamente normale. Varie patologie tuttavia possono accompagnarsi ad un pattern ecg simile a quello della s. di Brugada sia del tipo 1 che del tipo 2 e 3.

Tra queste ricordiamo la malattia aritmogena del ventricolo destro, la miocardite (fig. 6), la sindrome coronarica acuta, la compressione estrinseca del ventricolo destro, ecc.

La spiegazione di questa aspecificità è che in varie patologie che interessano aree ventricolari destre e/o settali sinistre, si possono verificare alterazioni elettrofisiologiche cellulari simili a quelle della s. di Brugada, registrabili con le derivazioni precordiali da V1 a V3.

Inoltre, varie condizioni fisiologiche possono dare alterazioni ecg che ricordano la s. di Brugada e possono indurre a diagnosticarla erroneamente.

Questo problema insorge frequentemente negli atleti⁹, perché spesso l'atleta presenta alterazioni della ripolarizzazione ventricolare che possono trarre in inganno il cardiologo non particolarmente esperto. Analizziamo i più comuni e gli elementi di diagnosi differenziale:

- ST sopraslivellato ascendente in V1-V3. Si differenzia facilmente dal Brugada tipo 1 in cui l'ST è discendente (fig. 7 A);
- ST convesso in V1-V3 a gobba. Si differenzia facilmente dal Brugada tipo 1 in cui l'ST è discendente (fig. 7 B);
- ST sopraslivellato in V3 in posizione ortostatica. Non interessando V1 e V2 è

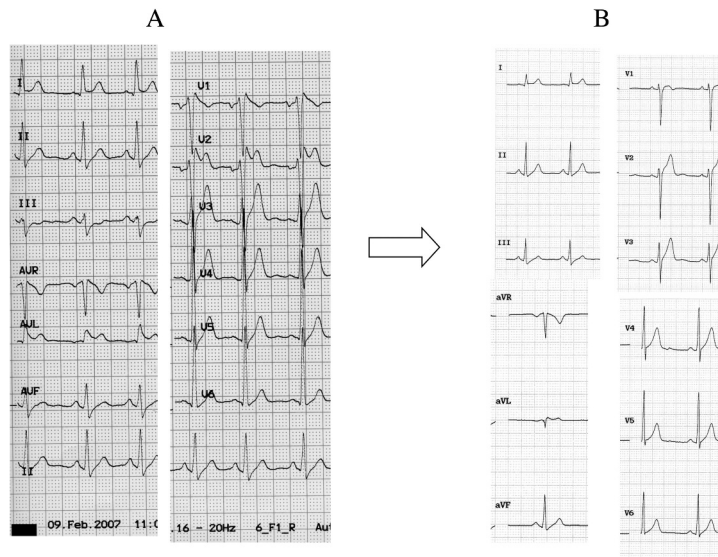


Fig. 6. Miocardite acuta in soggetto di 25 anni esordita con febbre e accessi di fibrillazione atriale. All'ecocardiogramma FE 40% l'ecg basale (A) mostra ST sopraslivellato in V1 e V2 che simula un pattern tipo Brugada. Dopo 15 giorni la FE è tornata normale e l'ecg si è normalizzato (B).

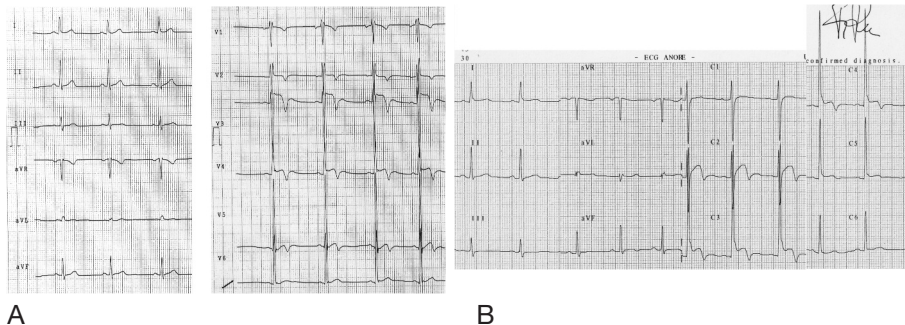


Fig. 7 A. Calciatore nero Haitiano di 14 anni non cardiopatico. Si noti l'ecg bizzarro che mostra T negativa da V1 a V3 ed ST sopra in V3. Quest'ultimo elemento esclude il Brugada, in cui l'ST sopra interessa di regola le derivazioni destre.

B. Stesso caso della fig. 7 A. Quattro anni dopo, a 18 anni. Nel frattempo ha continuato a giocare e non ha sviluppato patologie. Si noti l'ST sopra in V2-V3 ascendente (nel Brugada è discendente) e gli elevati voltaggi del QRS.

attribuibile al ventricolo sinistro e non al destro (fig. 8);

- alterazioni bizzarre di ST-T in atleti di colore non cardiopatici (fig. 7 A);
- ripolarizzazione ventricolare precoce classica con soprasslivellamento del punto J ed ST concavo in V4-V6 (fig. 9). Si differenzia dal Brugada tipo 1 per le derivazioni (V4-V6 e non V1-V3) e per l'andamento concavo e non convesso dell'ST.

Un'altra condizione che può porre problemi di diagnosi differenziale è il blocco incompleto di branca destra (BIBD), in cui coesista un soprasslivellamento aspecifico del tratto ST.

Secondo alcuni Autori ¹⁰, nei soggetti con pattern di Brugada tipo 2 (trasformato in tipo 1 dalla pilsicainide) l'apice dell'onda R' in V2 si iscrive dopo la fine del QRS in V5. Al contrario, nel BIBD l'apice dell'onda R in V2 si iscrive prima o contemporaneamente alla fine del QRS in V5.

Secondo altri Autori ¹¹, la diagnosi differenziale si basa fondamentalmente sulla ripidità della fase discendente dell'onda R' in V1-V2. Nel BIBD, infatti, la discesa dell'onda R' verso la linea isoelettrica è rapida, mentre al contrario nel pattern di Brugada tipo 2 e 3 (che viene trasformato in tipo 1 dai farmaci) la discesa è lenta. Per effetto di ciò, l'angolo derivante dall'incrocio tra il prolungamento dell'onda S e dell'onda R' (angolo beta) è stretto nel primo caso e largo nel secondo caso, con un cut off di demarcazione di 58° (fig. 10).

Le aritmie maligne nella sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada si può complicare con episodi parossistici di torsione di punta e/o di fibrillazione ventricolare ¹². Tipicamente, le aritmie maligne insorgono a riposo durante fasi di prevalenza vagale e sono precedute da ectopie ventricolari monomorfe singole o ripetitive ⁴. Spesso le aritmie si estinguono spontaneamente. Se sono brevi o avvengono di notte non danno sintomi, se durano un tempo sufficiente portano a sincope.

Mentre il pattern tipo 1 si riscontra in circa l'1 per mille della popolazione, le

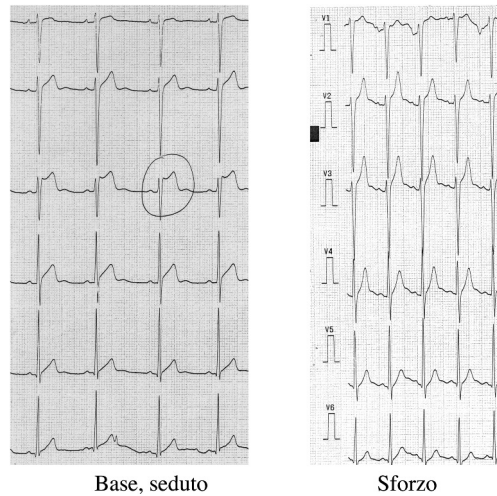


Fig. 8. Calciatore di colore di 12 anni. L'ecg eseguito sul cicloergometro a riposo (A, ecg a sinistra) mostra ST soprasslivellato in V3 che simula un pattern tipo 2 di Brugada. Tuttavia, l'assenza di alterazioni in V1 e V2 fa pensare che la genesi di questa turba della ripolarizzazione abbia sede nel ventricolo sinistro o nel setto interventricolare e non nel cono di efflusso del ventricolo destro come nella s. di Brugada. Durante sforzo (B, a destra) il quadro si normalizza.

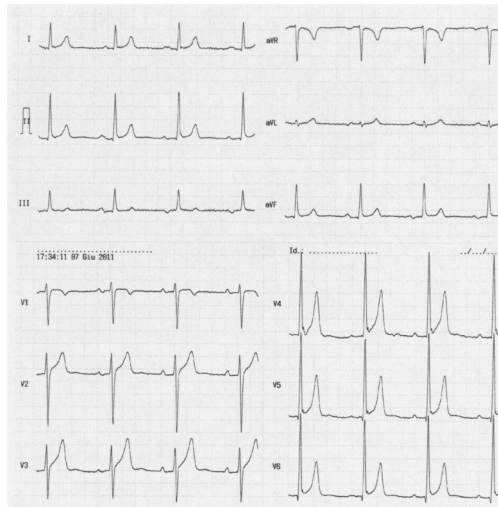


Fig. 9. Ecg di atleta di alto livello con tipica ripolarizzazione ventricolare precoce del ventricolo sinistro. Si noti il soprasslivellamento di ST concavo nelle derivazioni precordiali sinistre e il notch terminale del QRS.

aritmie gravi si osservano in un numero limitato di casi (circa 3% all'anno nei sintomatici e 1% all'anno negli asintomatici)¹³.

Dal punto di vista clinico, il problema è individuare i casi a rischio, siano essi sintomatici per arresto cardiaco o sincope cardiogena, con sintomi dubbi o asintomatici.

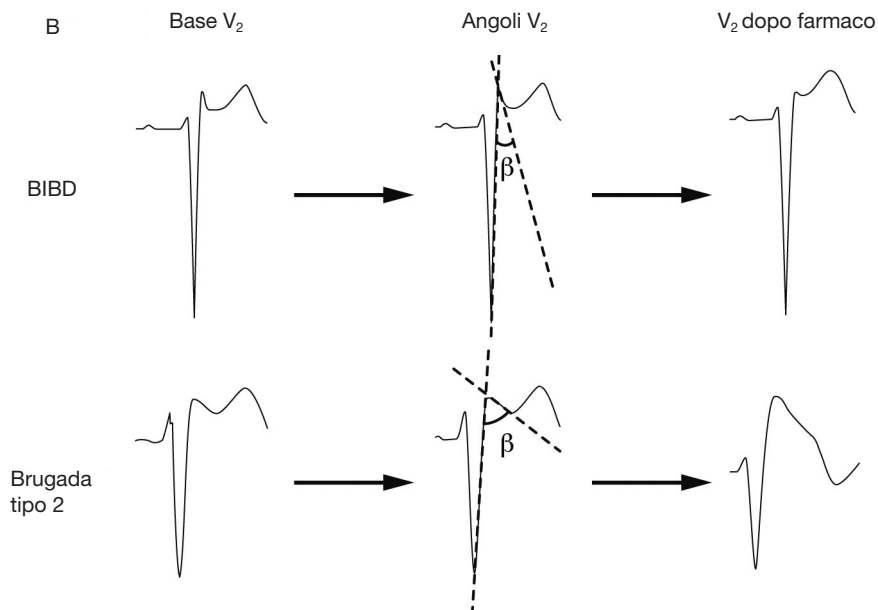


Fig. 10. Diagnosi differenziale tra blocco incompleto di branca destra (in alto) e pattern di Brugada tipo 2 (in basso). Si noti il diverso angolo (beta) tra le rette che prolungano l'onda S e la r', stretto nel primo caso e largo nel secondo.

Valore prognostico delle alterazioni ecg nel pattern di Brugada tipo 1, 2 e 3

L'ecg di per sé ha un valore prognostico. Tutta la letteratura, infatti, è concorde sul fatto che i soggetti a maggior rischio sono quelli che presentano spontaneamente un pattern tipo 1 anche se in modo intermittente^{14,15,16,17}. Secondo alcuni Autori, la registrazione del pattern tipo 1 solo nelle derivazioni V1-V2 poste in II spazio intercostale, avrebbe lo stesso significato dello stesso pattern registrato in IV spazio intercostale¹⁸.

Al contrario, sono a minor rischio i soggetti con pattern spontaneo tipo 2 o 3, che si trasforma in tipo 1 con i farmaci. A questo proposito, in un recente lavoro del nostro Gruppo¹⁷, abbiamo osservato un'incidenza di eventi maggiori (morte improvvisa o fibrillazione ventricolare interrotta dall'ICD) del 2.6%/anno nei soggetti con pattern tipo 1 spontaneo contro lo 0.4%/anno nei soggetti con tipo 1 indotto da farmaci ($p=0.004$).

Oltre a questa importante discriminazione, altri elementi elettrocardiografici sono stati valorizzati da vari Autori.

Secondo alcuni Autori¹⁹, sarebbero a maggior rischio i soggetti con pattern tipo 1 in cui il sopraslivellamento del tratto ST aumenta dopo sforzo nella prima fase di recupero.

Secondo altri Autori²⁰, nei soggetti con pattern di Brugada tipo 1, la presenza di un QRS frammentato in V1-V2 con spike multipli (>7 tra V1 e V3) tra l'onda R' e la linea isoelettrica (fig. 11) si osserverebbe più frequentemente nei soggetti con aritmie maligne rispetto agli asintomatici (85% vs 34%).

Infine, secondo altri Autori²¹, nei soggetti con pattern di Brugada tipo 1 ba-

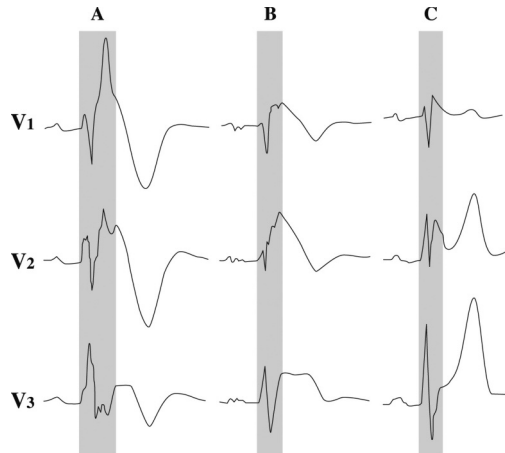


Fig. 11. Frammentazione del QRS nella parte terminale. Tale elemento si correlerebbe con la prognosi.

sale l'unico elemento in grado di differenziare i soggetti a maggior rischio (con pregresse aritmie maligne) da quelli asintomatici è la durata del QRS con un cut off discriminante a 120 msec. Altri elementi, come la durata del PR, il QTc, la differenza tra picco e fine dell'onda T ecc., non avrebbero un valore predittivo significativo.

Oltre all'ecg, quali elementi valorizzare dal punto di vista clinico?

Dal punto di vista clinico i casi con maggior rischio di morte improvvisa sono quelli che hanno già avuto un arresto cardiaco⁴. I soggetti che hanno avuto sincopi¹⁷ hanno un'incidenza di eventi maggiori del 3%/anno, contro lo 0.8%/anno di quelli asintomatici ($p=0.004$).

Il significato della familiarità per morte improvvisa giovanile come fattore di rischio indipendente è controverso.

In linea generale, comunque, ogni singolo criterio ecg e/o clinico ha una bassa sensibilità e un valore predittivo troppo scarso (oscillante tra il 2.2 e il 4.6% all'anno) da poter fungere da guida nelle scelte terapeutiche¹⁷.

Stratificazione del rischio in base ad un approccio poliparametrico (clinico, ecg ed elettrofisiologico)

La stratificazione del rischio riguarda essenzialmente i soggetti asintomatici o quelli con sintomi dubbi (es. sincopi di verosimile natura neuromediata).

I fattori clinici di rischio, come abbiamo visto, non sono in grado di separare nettamente categorie di pazienti con prognosi diversa. Per tale motivo è stato valutato il valore dello studio elettrofisiologico e in particolare il significato dell'induzione di aritmie maligne con la stimolazione ventricolare. Sull'utilità dello studio elettrofisiologico la letteratura è fortemente divisa²².

Infatti alcuni Autori, tra cui i fratelli Brugada, sostengono fortemente il valore

prognostico dello studio elettrofisiologico^{3,17,23,24,25}, mentre altri lo negano completamente^{14,15,26}.

Tralasciando i problemi metodologici dei diversi lavori scientifici, che a nostro parere spiegano tale diversità di risultati, l'elemento più significativo è rappresentato dal fatto che lo studio elettrofisiologico ha una scarsa specificità. Esso infatti è positivo (cioè induce TVS/FV) nel 50% dei sintomatici e nel 32% degli asintomatici¹⁷. E ciò evidentemente non consente di attribuirgli il ruolo di gold standard.

L'orientamento più recente è quello di eseguire una valutazione poliparametrica che tenga conto in modo integrato sia dei fattori clinici che dello studio elettrofisiologico stesso.

Tale approccio è alla base di uno studio policentrico che abbiamo recentemente pubblicato¹⁷ e comprendente 320 casi con pattern di Brugada tipo 1 (basale o dopo farmaci).

In questo lavoro abbiamo preso in considerazione sia i fattori di rischio clinici (sincope e familiarità per morte improvvisa) sia il risultato dello studio elettrofisiologico (fig.12).

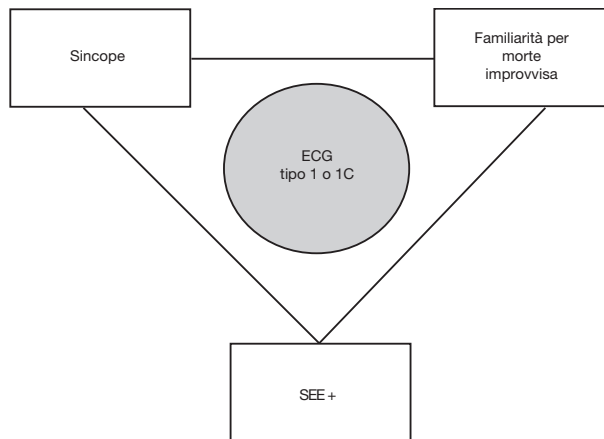


Fig. 12. Analisi del rischio in base ad una valutazione poliparametrica. Al centro del sistema è il pattern tipo 1 (basale o indotto da farmaci). Intorno ad esso ruotano i tre fattori di rischio principali: sincope, familiarità per morte improvvisa e SEE positivo.

Durante il follow-up (con una mediana di 40 mesi) si sono verificati eventi aritmici maggiori (morte improvvisa e/o fibrillazione ventricolare) nel 10% dei sintomatici e nel 3% degli asintomatici (3% e 1% all'anno rispettivamente).

Analizzando le curve di Kaplan Meyer (figg. 13 e 14) si può chiaramente osservare che nessun caso senza fattori di rischio o con un solo fattore di rischio (familiarità per morte improvvisa, sincope e/o SEE positivo) ha avuto eventi. Gli eventi si sono verificati solo nei casi con almeno due fattori di rischio. Più in particolare, nel sottogruppo di pazienti con ecg tipo 1 basale l'incidenza di eventi (nei casi con almeno due fattori di rischio) è stata di circa il 30% (fig. 13). In quelli con tipo 1 solo dopo farmaci, l'incidenza è stata <2% e comunque limitata ai casi con 2 fattori di rischio (fig. 14).

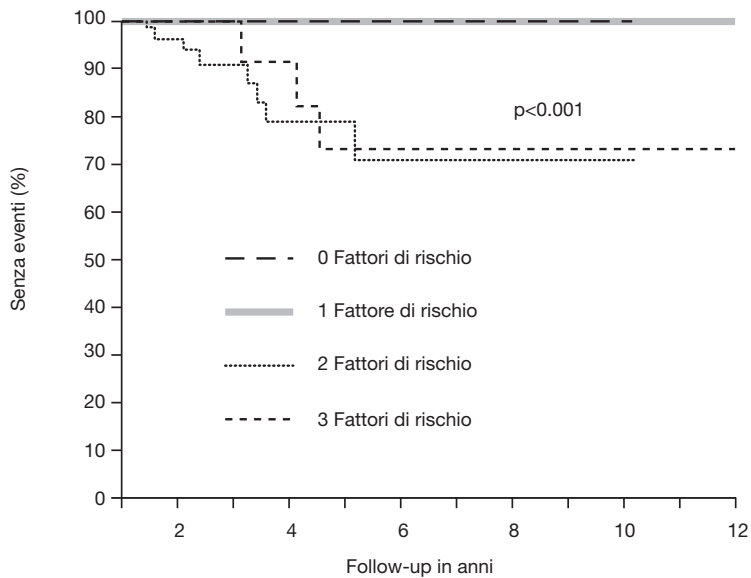


Fig. 13. Incidenza di eventi nella nostra casistica analizzando solo i soggetti con pattern tipo 1 presente in condizioni basali. I fattori di rischio analizzati sono: sincope, familiarità per morte improvvisa e SEE positivo. Come si può notare, tutti gli eventi (circa 30%) si verificano nei soggetti che hanno 2 o 3 fattori di rischio. Viceversa, non si è avuto nessun evento nei soggetti senza fattori di rischio o con un solo fattore di rischio.

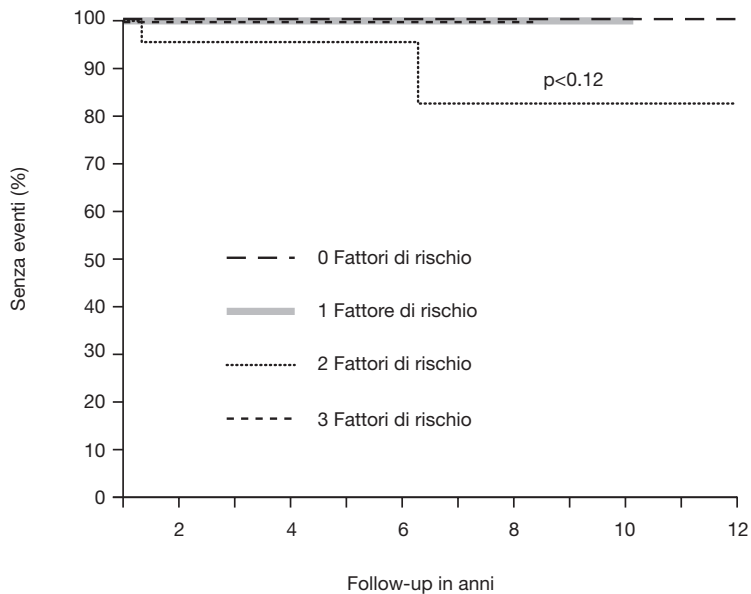


Fig. 14. Incidenza di eventi nella nostra casistica analizzando solo i soggetti con pattern tipo 1 indotto da farmaci. I fattori di rischio analizzati sono: sincope, familiarità per morte improvvisa e SEE positivo. Come si può notare, si sono avuti rarissimi eventi (solo 2) e limitatamente a soggetti che avevano 2 fattori di rischio. Viceversa, non si è avuto nessun evento nei soggetti senza fattori di rischio o con un solo fattore di rischio.

Conclusioni

L'elettrocardiogramma nella sindrome di Brugada è l'elemento diagnostico centrale per la diagnosi.

La diagnosi si basa sul rilievo del pattern tipo 1 purché sia presente spontaneamente almeno in un ecg o sia slatentizzato da farmaci che bloccano i canali del sodio (flecainide ecc.).

Dal punto di vista prognostico, il rischio di morte improvvisa è basso nei soggetti asintomatici (1% all'anno) e tra questi è particolarmente basso nei soggetti con tipo 1 inducibile solo dai farmaci (0.4% all'anno).

Alcuni elementi elettrocardiografici sembrano aiutare nel discriminare i soggetti a maggior rischio: durata del QRS, QRS frammentato, aumento del sopraslivellamento di ST dopo sforzo.

Il metodo migliore per valutare il rischio sembra un approccio poliparametrico, che prenda in considerazione fattori sia clinici che strumentali: familiarità per morte improvvisa giovanile, sincope e studio elettrofisiologico positivo.

I soggetti a rischio sono quelli con almeno due dei citati fattori di rischio.

Nei pazienti con tipo 1 spontaneo e con due fattori di rischio, l'incidenza di eventi maggiori a 3 anni è di circa il 30%.

Nei soggetti con tipo 1 indotto dai farmaci, il rischio è <2% e limitato ai soggetti con due fattori di rischio.

L'assenza di fattori di rischio o la presenza di un solo fattore di rischio sembra individuare una popolazione a prognosi benigna.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Brugada P, Brugada J.* Right bundle branch block, persistent ST-segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1391-96
- 2) *Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M et al.* Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome. Consensus Report. *Circulation* 2002; 106:2514-19
- 3) *Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al.* Brugada Syndrome. Report of the second consensus conference. *Circulation* 2005; 111:659-70
- 4) *Brugada P.* On the intriguing manifestations of Brugada Syndrome and the diagnostic value of the electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2299-2300
- 5) *Oreto G, Corrado D, Delise P et al.* Dubbi del cardiologo davanti ad un elettrocardiogramma che presenta in V1-V3 complessi QRS con onda positiva terminale e sopraslivellamento del segmento ST. Consensus Conference promossa dalla Società italiana di Cardiologia. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (suppl 2):35-225
- 6) *Yan GX, Antzelevitch C.* Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93:372-9
- 7) *Coronel R, Casini S, Koopmann TT et al.* Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic and computational study. *Circulation* 2005; 112:2269-7
- 8) *Elizari M, Levi R, Acunzo R et al.* Abnormal expression of cardiac neural crest cells in heart development: a different hypothesis for the etiopathogenesis of Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007; 4:359-65
- 9) *Delise P.* Sport e aritmie. CESI Edizioni 2011
- 10) *Nakazawa K, Sakurai T, Kishi R et al.* Discrimination of Brugada syndrome patients

- from individuals with a saddle-back type ST segment elevation using a marker of the standard 12 lead electrocardiography. *Circ J* 2007; 71:546-549
- 11) *Chevalier S, Forclaz A, Tenkorang J et al.* New electrocardiographic criteria for discriminating between Brugada types 2 and 3 patterns and incomplete right bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2290-8
 - 12) *Kakishita M et al.* Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1646-53
 - 13) *Paul M, Gerass J, Schulze-Bahr E, et al.* Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J* 2007; 28:2126-33
 - 14) *Priori SG, Napolitano C, Gasparini M et al.* Natural history of Brugada syndrome. Insight for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105:1342-47
 - 15) *Eckardt L, Probst V, Smits JP et al.* Long-term prognosis of individuals with right pre-cordial ST-segment-elevation Brugada Syndrome. *Circulation* 2005; 111:257-63
 - 16) *Sarkozy A et al.* Long-term follow-up of primary prophylactic ICD therapy in Brugada Syndrome. *Eur Heart J* 2007; 28:334-344
 - 17) *Delise P, Allocca G, Marras E et al.* Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011; 32:169-176
 - 18) *Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K et al.* Diagnostic and prognostic Value of a Type 1 Brugada Electrocardiogram at Higher (Third or Second) V1 to V2 recording in men with Brugada Syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99:53-7
 - 19) *Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H et al.* Augmented ST-Segment Elevation During Recovery From Exercise Predicts Cardiac Events in Patients With Brugada Syndrome. *J Am Cardiol* 2010; 56:1586-84
 - 20) *Morita H, Kusano KF, Miura D et al.* Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada Syndrome. *Circulation* 2008; 118:1697-1704
 - 21) *Junttila MJ, Brugada P, Hong K et al.* Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada Syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:380-3
 - 22) *Gehi AK, Duong TD, Metz LD et al.* Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:577-83
 - 23) *Brugada J, Brugada R, Brugada P.* Determinants of sudden death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada Syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; 108:3092-96
 - 24) *Brugada P, Brugada R, Mont L et al.* Natural history of Brugada Syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14:455-457
 - 25) *Giustetto C, Drago S, Demarchi PG et al.* Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace* 2009; 11:507-513
 - 26) *Probst V, Veltmann C, Eckardt L et al.* Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada Syndrome. Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010; 121:635-643