

Przestrzenna dyspersja okresu repolaryzacji wywołana działaniem leków

Charles Antzelevitch

Masonic Medical Research Laboratory, Utica, NY, USA

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 100–121

Streszczenie

Przestrzenna dyspersja okresu repolaryzacji pod postacią przezściennej, przezprzegrodowej oraz koniuszkowo-podstawnej dyspersji okresu repolaryzacji powoduje powstanie gradientu napięcia, który jest odpowiedzialny za powstawanie załamka T oraz fali J w zapisie elektrokardiograficznym. Amplifikacja przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji leży u patofizjologicznych podstaw rozwoju zagrażających życiu arytmii komorowych związanych z wrodzonymi bądź nabytymi kanałopatiami odpowiedzialnymi za zespół długiego QT, zespół krótkiego QT oraz zespół Brugadów (BrS). W niniejszej pracy skupiono się głównie na roli przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji w arytmogenezie indukowanych działaniem leków zespołu długiego QT oraz zespołu Brugadów. W przypadku zespołu długiego QT wywołana przez leki amplifikacja procesu przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji jest często wtórna do preferencyjnego wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego komórek M. Z kolei w przypadku BrS powszechnie uważa się, że jest on wywołany selektywnym skróceniem czasu trwania potencjału czynnościowego w komórkach podnasierdziowych leżących w obrębie prawej komory. Jednym z najważniejszych wyzwań związanych z tą tematyką jest próba identyfikacji sposobów i metod ilościowej oceny stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji w sposób nieinwazyjny. W niniejszym opracowaniu poruszono także zagadnienie znaczenia różnicy czasu pomiędzy szczytem a końcem załamka T (T peak–T end) jako wykładnika procesu przestrzennej (a także przezściennej) dyspersji okresu repolaryzacji mięśniówki komór. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 477–502)

Słowa kluczowe: zespół długiego QT, zespół Brugadów, przestrzenna dyspersja okresu repolaryzacji, kanałopatie

Wstęp

Niejednorodność okresu repolaryzacji komórek mięśniowych komór już od dawna postrzegano jako jedną z przyczyn zaburzeń rytmu. Dotychczas bezspornie udowodniono, że mięśniówka komór

składa się z 3 różnych pod względem elektrofizjologicznym i funkcjonalnym typów komórek: komórek epikardialnych (podnasierdziowych), komórek M oraz komórek endokardialnych (podwiersiowych) [1, 2]. Te główne typy komórek mięśniowych komór różnią się między sobą pod względem

Adres do korespondencji: Dr. Charles Antzelevitch, PhD, FACC, FAHA, FHRS, Gordon K. Moe Scholar, Masonic Medical Research Laboratory, 2150 Bleeker Street, Utica, NY 13501–1787, USA, tel. 315 735 2217, faks 315 735 5648, e-mail: ca@mmrl.edu

Tłumaczenie: Lek. Łukasz Gawiński

charakterystyki i przebiegu pierwszej i trzeciej fazy okresu repolaryzacji. Komorowe komórki podnasierdziowe oraz komórki typu M (ale nie komórki podwiersdziowe) ogólnie cechują się istotnie zaznaczoną pierwszą fazą repolaryzacji, wtórnie do powstania przemijającego prądu wypływu I_{to} o dużej czułości na 4-aminopirydynę (4-AP), który odpowiada za szpiczastą, kopulastą lub zazębianą morfologię pierwszej fazy okresu repolaryzacji. Te regionalne różnice w zakresie prądu I_{to} , które pierwotnie zostały zasugerowane badaczom na podstawie danych dotyczących potencjału czynnościowego [3], obecnie potwierdzono w badaniach eksperymentalnych nad miocytami pochodzenia komorowego z serc konia [4], kota [5], królika [6], szczura [7] oraz człowieka [8, 9].

Różnice w zakresie wielkości potencjału czynnościowego oraz towarzyszące mu odmienności dotyczące prądu I_{to} opisano w odniesieniu do lewej i prawej komory, jak również komórek M [10, 11]. Uznaje się, że powyższe różnice wyjaśniają, dlaczego zespół Brugadów (BrS, *Brugada syndrome*) — kanałopatia będąca przyczyną nagłej śmierci sercowej — jest traktowany jako choroba dotycząca prawej komory.

Pomiędzy powierzchnią warstwy komórek podnasierdziowych i podwiersdziowych znajdują się warstwy pośrednie oraz komórki M. Komórki M rozróżnia się na podstawie ich zdolności do relatywnie dysproporcjonalnego wydłużania, w porównaniu z innymi komórkami w obrębie komór, potencjału czynnościowego w odpowiedzi na zwolnienie częstości akcji serca i/lub na zastosowanie związków wydłużających czas trwania potencjału czynnościowego [1, 12, 13]. U psów powyższe cechy komórek M tłumaczy się na poziomie prądów jonowych obecnością mniejszego powolnie aktywowanego prądu prostownika (I_{Ks}) [14], a także zwiększeniem opóźnionego prądu sodowego (późny I_{Na}) [15] oraz prądu wymiennika Na—Ca (I_{Na-Ca}) [16].

W sercu konia szybki opóźniony prąd prostujący (I_{Kr}) oraz dośrodkowy prąd prostujący (I_{Kl}) mają podobną charakterystykę w obrębie każdego z 3 typów komórek przezściennych. Przezściennie oraz koniuszkowo-podstawne zróżnicowanie w zakresie gęstości kanałów I_{Kr} opisano w sercu łasicy [17]. Zarówno informacja niesiona przez prąd I_{Kr} , jak i wielkość białek tworzących kanały jonowe są znacznie większe w przypadku warstwy podwiersdziowej mięśnia sercowego łasicy. W mięśniu sercowym psa wartość prądu I_{Ks} w komórkach M izolowanych z prawej komory jest większa niż wartość tego samego prądu w komórkach M izolowanych z lewej komory [11]. Udowodniono, że prąd

wapniowy (I_{Ca}) ma podobne właściwości zarówno w obrębie komórek podnasierdziowych, komórek M, jak i komórek podwiersdziowych izolowanych z lewej komory [18, 19]. Jednak w jednym doniesieniu naukowym udowodniono istnienie różnic w zakresie właściwości kanałów Ca^{2+} między komórkami warstwy podwiersdziowej i podnasierdziowej leżącej w obrębie komory konia (komórki warstwy podwiersdziowej charakteryzują się większym prądem niż komórki warstwy podnasierdziowej) [20].

Rozmieszczenie komórek M w obrębie ścian komory bardzo dokładnie zbadano na przykładzie lewej komory konia. Chociaż udowodniono, że komórki mięśniowe ściany lewej komory konia ulegają procesom przesunięcia w jej obrębie, to komórki M wykazujące najdłuższy czas trwania potencjału czynnościowego [przy założeniu długości cyklu podstawowego serca (BCLs, *basic cycle lengths*) ≥ 2000 ms] są bardzo często zlokalizowane w warstwach znajdujących się na głębokości pomiędzy strefą podwiersdziową a śródmieśniową (w obrębie przedniej ściany), pomiędzy strefą podnasierdziową a śródmieśniową (w obrębie bocznej ściany) [12] oraz na przestrzeni przekroju całej ściany w obrębie drogi odpływu z prawej komory [2]. Komórki M występują także w obrębie głębokich warstw struktur podwiersdziowych, takich jak mięśnie brodawkowate, beleczki mięśniowe, a także w przegrodzie międzykomorowej [22]. W przeciwieństwie do włókien Purkiniego nie obserwuje się komórek M w postaci pojedynczych pęczków lub wysepek [22, 23], choć nie istnieją dowody na to, że mogą one występować w postaci izolowanych warstw mięśnia sercowego. Komórki o charakterystyce komórek M znaleziono i opisano w obrębie komór serca konia, świnki morskiej, królika, świni oraz człowieka [4, 12–14, 21–41].

Powszechnie uważa się, że przezścienna, przezprzegrodowa oraz koniuszkowo-podstawna niejednorodność końcowego okresu repolaryzacji pod postacią zmian w zakresie czasu trwania potencjału czynnościowego w obrębie mięśniówki komór odpowiada za morfologię załamka T w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) [39, 42]. Na podstawie badań wykorzystujących wyizolowane i perfundowane krwią tętniczą preparaty mięśniówki serca udowodniono, że przepływające prądy jonowe, obniżające gradienty napięcia po jednej ze stron regionu, w którym znajdują się komórki M, w dużej mierze odpowiadają za powstanie załamka T w zapisie EKG [39]. Współdziałanie pomiędzy siłami powodującymi stabilizację wysokości i szerokości załamka T a nasilonymi siłami zaburzającymi przebieg

ramienia wstępującego lub zstępującego załamka T prowadzi do zazębionej lub rozdwojonej morfologii załamka T w zapisie EKG [39]. Powstające gradienty napięcia są wynikiem bardziej dodatniego potencjału fazy *plateau* w obrębie lokalizacji komórek M niż w regionie warstwy podnasierdziowej lub warstwy podwsięrdziowej, jak również różnic w zakresie czasu trwania przebiegu trzeciej fazy w obrębie każdego z 3 głównych typów komórek opisanych powyżej.

W warunkach prawidłowego oraz w większości przypadków wydłużonego czasu trwania odcinka QT najwcześniejszą odpowiedzią na depolaryzację cechuje się warstwa podnasierdziowa, a potencjał czynnościowy komórek M występuje najczęściej jako ostatni. Pełna repolaryzacja w zakresie potencjału czynnościowego komórek warstwy podnasierdziowej jest zbieżna z pojawieniem się w zapisie EKG szczytu załamka T, z kolei repolaryzacja komórek M wiąże się z końcowym odcinkiem załamka T. Dlatego też czas trwania okresu repolaryzacji komórek M mięśnia sercowego zazwyczaj determinuje czas trwania odstępu QT. Sugeruje się także, że odstęp pomiędzy szczytem a końcem załamka T (*T peak–T end*) może odgrywać rolę wykładnika procesu przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji, który może zawierać informację prognostyczną [39, 43].

Mimo że powszechnie sugeruje się, iż koniuszkowo-podstawne zróżnicowanie okresu repolaryzacji pełni kluczową funkcję w kształtowaniu morfologii załamka T w zapisie EKG, szczególnie zmian w zakresie morfologii załamka T związanych z tak zwanym pojęciem „pamięci komorowej” [42, 44], to badania z zastosowaniem izolowanych preparatów perfundowanych wieńcowo sugerują brak lub znikomy stopień zwiększenia dyspersji w warunkach wyjściowych oraz większy stopień zwiększenia stopnia zróżnicowania globalnej dyspersji okresu repolaryzacji w związku ze zmianami morfologii załamka T wynikającymi ze zjawiska „pamięci komorowej”.

Zespół długiego QT

Wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego komórek M zwykle leży u podstaw wydłużenia czasu trwania odstępu QT w powierzchniowym zapisie EKG, który określa odstęp czasowy pomiędzy depolaryzacją i repolaryzacją komór. Wydłużenie czasu trwania odstępu QT może powstać jako konsekwencja wrodzonego defektu lub jako odpowiedź na leki, które wydłużają czas trwania potencjału czynnościowego poprzez redukcję prądów I_{Kr} ,

I_{Kr} , dośrodkowego potasowego prądu prostującego (I_{K1}), lub jako wynik nasilenia przepływu prądu wapniowego (I_{Ca}) bądź późnego prądu sodowego (I_{Na}). Wrodzone formy zespołu długiego QT (LQTS, *long QT syndrome*) są fenotypowo i genotypowo różne, jednak do wspólnych cech wszystkich tych zespołów można zaliczyć: wydłużenie czasu trwania odstępu QT w zapisie EKG z powierzchni ciała, występowanie atypowego, polimorficznego częstoskurczu komorowego określanego mianem *torsades de pointes* (TdP) oraz w wielu, ale nie we wszystkich przypadkach, relatywnie duże ryzyko nagłej śmierci sercowej [46–48]. W ramach wrodzonego LQTS można wyróżnić 10 genotypów wydzielonych na podstawie mutacji znajdujących się przynajmniej w 7 różnych genach kodujących kanały jonowe oraz w strukturach białek kotwiczących zlokalizowanych na chromosomach 3, 4, 6, 7, 11 oraz 21 (tab. 1) [49–56]. Zespół Timothy, określane także mianem LQT8, jest rzadkim wrodzonym schorzeniem charakteryzującym się wielonarządową dysfunkcją, do której można zaliczyć wydłużenie czasu trwania odstępu QT, potencjalnie śmiertelne arytmie, syndaktylię w obrębie palców u rąk i stóp, wrodzone wady serca, niedobory immunologiczne, przemijające stany hipoglikemii, nieprawidłowości w zakresie umiejętności poznawczych oraz autyzm. Zespół Timothy wiąże się z utratą zależnej od napięcia inaktywacji w związku z mutacją $Ca_v1.2$, genu, który koduje podjednostkę alfa kanału wapniowego [57]. Ostatnio wykrytymi genami związanymi z LQTS są *CAV3*, który koduje Caveolin-3, oraz *SCN4B*, który koduje $Na_v1.4$, pomocniczą podjednostkę sercowego kanału sodowego. Mutacja w obydwu genach powoduje wzmocnienie funkcji późnego prądu I_{Na} , co skutkuje fenotypem podobnym do LQT3 [55, 56].

- Dotychczas wyróżniono 2 wzorce dziedziczenia:
- rzadkie dziedziczenie autosomalne recesywne związane z głuchotą — choroba Jervella i Lange-Nielsena, spowodowana przez 2 geny kodujące kanał dla wolno aktywowanego, opóźnionego potasowego prądu prostującego (*KCNQ1* oraz *KCNE1*);
 - częstsza forma dziedziczenia: autosomalnie dominująco — zespół Romano-Warda, spowodowany mutacjami w 10 różnych genach, wliczając w to: *KCNQ1* (K_vLQT1 ; LQT1); *KCNH2* (HERG; LQT2); *SCN5A* ($Na_v1.5$; LQT3); *ANKB* (LQT4); *KCNE1* (minK; LQT5); *KCNE2* (MiRP1; LQT6); *KCNJ2* (LQT7; zespół Andersena), *CACNA1C* ($Ca_v1.2$; LQT8; zespół Timothy), *CAV3* (Caveolin-3; LQT9) oraz *SCN4B* ($Na_v1.4$, LQT10).

Tabela 1. Wrodzone zaburzenia spowodowane kanałopatiami jonowymi

	Rytm	Sposób dziedziczenia	Locus	Kanał	Gen
Zespół długiego QT	(RW)	TdP	AD		
	LQT1		11p15	I _{Ks}	KCNQ1, KvLQT1
	LQT2		7q35	I _{Kr}	KCNH2, HERG
	LQT3		3p21	I _{Na}	SCN5A, Na _v 1.5
	LQT4		4q25		ANKB, ANK2
	LQT5		21q22	I _{Ks}	KCNE1, minK
	LQT6		21q22	I _{Kr}	KCNE2, MiRP1
	LQT7 (zespół Andersena-Tawila)		17q23	I _{K1}	KCNJ2, Kir 2.1
	LQT8 (zespół Timothy)		6q8A	I _{Ca}	CACNA1C, Ca _v 1.2
	LQT9		3p25	I _{Na}	CAV3, Caveolin-3
Zespół LQT (JLN)			11q23.3	I _{Na}	SCN4B, Na _v b4
		TdP	AR	I _{Ks}	KCNQ1, KvLQT1
			21q22	I _{Ks}	KCNE1, minK
Zespół Brugada	BrS1	PVT	AD	I _{Na}	SCN5A, Na _v 1.5
	BrS2	PVT	AD	I _{Na}	GPD1L
	BrS3	PVT	AD	I _{Ca}	CACNA1C, Ca _v 1.2
	BrS4	PVT	AD	I _{Ca}	CACNB2 β , Ca _v β 2b

AD — autosomalnie dominujący; AR — autosomalnie recesywny; JLN — Jervell i Lange-Nielsen; LQT — długi QT; RW — Romano-Ward;
TdP — *torsades de pointes*; VF (ventricular fibrillation) — migotanie komór; VT (ventricular tachycardia) — częstoskurcz komorowy;
PVT (polymorphic VT) — polimorficzny częstoskurcz komorowy; BrS (Brugada syndrome) — zespół Brugada

Sześć z 10 powyższych genów koduje sercowe kanały potasowe, jeden koduje sercowy kanał sodowy (SCN5A), 1 — podjednostkę beta kanału sodowego, 1 — Caveolin-3 i 1 — białko zwane ankryną B (ANKB), które jest zaangażowane w wiązanie kanałów jonowych do błony komórkowej.

Nabyty LQTS ma podobną specyfikę jak forma wrodzona, jednak jest spowodowany ekspozycją na leki wydłużające czas trwania komorowego potencjału czynnościowego [58] lub też jest wynikiem wydłużenia czasu trwania odstępu QT wtórnie do kardiomiopatii (np. rozstrzeniowej lub przerostowej), jak również może być rezultatem nieprawidłowego wydłużenia czasu trwania odstępu QT w przebiegu bradykardii lub zaburzeń elektrolitowych [59–63].

W tabeli 2 przedstawiono listę leków, które wydłużają czas trwania odstępu QT i indukują tym samym arytmie typu *torsades de pointes*. Większość z tych leków blokuje kanały I_{Kr}, wiele blokuje także kanały I_{Ks}, a niektóre nasilają późny prąd I_{Na}. Jak można zauważyć, w wielu aspektach nabyty LQTS jest podobny do jego formy wrodzonej. Nabyta forma LQTS, jak do tej pory, jest znacznie częstsza niż forma wrodzona, a w niektórych przypadkach jej wystąpienie może wynikać z pewnych predyspozycji genetycznych.

Zdolność mutacji genetycznych oraz niektórych leków do nasilania dyspersji okresu repolaryzacji

komórek mięśnia sercowego leżących w obrębie komór została zidentyfikowana i uznana jako główny substrat arytmogenny zarówno w przypadku nabytej, jak i wrodzonej formy zespołu długiego QT. Wczesne oraz w niektórych przypadkach późne potencjały następcze zidentyfikowano jako wyzwalacze (*triggers*) odpowiedzialne za powstawanie arytmii typu *torsades de pointes*. Zaakcentowanie i uwydatnienie procesu przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji, typowo wtórne do zwiększenia przezściennej, przezprzegrodowej lub też koniuszkowo-podstawnej dyspersji okresu repolaryzacji, a także powstawanie wczesnych potencjałów następczych o aktywności wyzwalającej zaburzenia rytmu można zaliczyć do substratów oraz procesów wyzwalających (*trigger*) powstawania arytmii typu TdP obserwowanej w warunkach LQTS [64, 65]. Poszczególne typy zespołu długiego QT: LQT1, LQT2, LQT3, LQT5, LQT6, LQT7 oraz LQT8, zostały wyróżnione i opisane na podstawie badań eksperymentalnych z zastosowaniem izolowanego z lewej komory konia preparatu perfundowanego krwią tętniczą [66–69]. Powyższe badania z zastosowaniem modelu eksperymentalnego sugerują, że w typie LQT1–3, LQT4 oraz LQT8 preferencyjne wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego komórek M może prowadzić do dłuższego czasu trwania odstępu QT, jak również zwiększenia przezściennej

Tabela 2. Leki, których stosowanie wiąże się z ryzykiem powstania zespołu długiego QT oraz wystąpieniem arytmii typu *torsades de pointes*

Nazwa generyczna	Klasa/zastosowanie kliniczne
Amiodaron	Lek przeciwaritmiczny/zaburzenia rytmu
Tritlenek arsenu	Lek przeciwnowotworowy/białaczka
Bepiridil	Lek przeciwdławicowy/ból serca
Chlorochina	Lek przeciwmalaryczny/infekcja malaryczna
Chlorpromazyna	Lek przeciwpsychotyczny/przeciwwymiotny/schizofrenia/wymioty
Cizaprid	Stymulacja układu pokarmowego/zgaga
Clarytromycyna	Antybiotyk/infekcje bakteryjne
Dizopiramid	Lek przeciwaritmiczny/zaburzenia rytmu
Dofetilid	Lek przeciwaritmiczny/zaburzenia rytmu
Domperidon	Lek przeciwwymiotny/wymioty
Droperidol	Lek uspokajający, przeciwwymiotny/uzupełnienie znieczulenia, wymioty
Erytromycyna	Antybiotyk; stymulacja układu pokarmowego/infekcje bakteryjne, nasilenie perystaltyki układu pokarmowego
Halofantrin	Lek przeciwmalaryczny/infekcja malaryczna
Haloperidol	Lek przeciwpsychotyczny/schizofrenia, pobudzenie
Ibutilid	Lek przeciwaritmiczny/zaburzenia rytmu
Levometyl	Agonista receptorów opiatowych/kontrola bólu, zależność od narkotyków
Mezorydazyna	Lek przeciwpsychotyczny/schizofrenia
Metadon	Agonista receptorów opiatowych/kontrola bólu, zależność od narkotyków
Pentamidyna	Lek przeciwinfekcyjny/pneumocystyzowe zapalenie płuc
Pimozyd	Lek przeciwpsychotyczny/schizofrenia/tiki Tourette'a
Prokainamid	Lek przeciwaritmiczny/zaburzenia rytmu
Chinidyna	Lek przeciwaritmiczny/zaburzenia rytmu
Sotalol	Lek przeciwaritmiczny/zaburzenia rytmu
Sparflokscyna	Antybiotyk/infekcje bakteryjne
Tiorydazyna	Lek przeciwpsychotyczny/schizofrenia

dyspersji okresu repolaryzacji (TDR, *transmural dispersion of repolarization*), co sprzyja powstawaniu zarówno spontanicznej, jak i indukowanej stymulacji arytmii typu TdP [32, 37, 70].

Komórki M w mięśniu sercowym pacjenta cierpiącego na LQTS cechują się charakterystycznymi właściwościami. Jedną z nich jest ich zdolność do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego w porównaniu z komórkami podnasierdziowymi lub podwiersiowymi w odpowiedzi na wolną akcję serca [2, 12, 71]. Jak wyszczególniono powyżej, ta cecha komórek M wiąże się ze słabszym natężeniem prądów repolaryzacji podczas fazy drugiej i trzeciej, wtórnie do mniejszego natężenia prądu I_{Ks} oraz większego natężenia późnych prądów I_{Na} oraz I_{Na-Ca} [14–16] w porównaniu z komórkami podnasierdziowymi i podwiersiowymi. Te charakterystyczne cechy komórek M w zakresie przepływu prądów jonowych uwarunkowują je na różnorodne związki farmakologiczne oraz stany patofizjologiczne.

Leki lub związki chemiczne, które blokują kanał I_{Kr} lub nasilają przepływ prądu przez kanały I_{Ca} lub późny I_{Na} , generalnie powodują znacznie większe wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego w obrębie komórek M niż w obrębie komórek warstwy podwiersiowej lub warstwy podnasierdziowej.

Eksperymentalne modele badawcze naśladujące wrodzone formy zespołu z uwzględnieniem wydłużenia czasu trwania odstępu QT, morfologii załamka T oraz zależności czasu trwania odstępu QT od częstości akcji serca okazały się bardzo użyteczne w zakresie wyjaśnienia patofizjologicznych zjawisk leżących u podstaw wpływu układu współczulnego na proces powstawania arytmii [21, 32, 37–39].

Zablokowanie kanałów I_{Ks} przy zastosowaniu chromanolu 293B stosuje się w celu naśladowania warunków zespołu LQT1. Zablokowanie wyłącznie kanału I_{Ks} powoduje homogenne wydłużenie czasu trwania okresu repolaryzacji oraz refrakcji w obrębie ścian komory i nie indukuje jednocześnie arytmii.

Dołączenie izoproterenolu prowadzi ponadto do skrócenia czasu trwania potencjału czynnościowego w obrębie komórek podnasierdżiowych i podwiersdżiowych z jednoczesnym wydłużeniem lub brakiem jakichkolwiek zmian w zakresie czasu trwania okresu repolaryzacji komórek M, co ostatecznie skutkuje istotnym nasileniem stopnia TDR i rozwojem spontanicznych lub też indukowanych arytmii typu TdP [37]. Powyższe zmiany powodują morfologiczny wzrost wysokości opartego na szerokiej podstawie załamka T oraz wydłużenie czasu trwania odstępu QT, co jest charakterystyczne dla zespołu LQT1. Rozwój arytmii typu TdP w przedstawionym modelu badawczym wymaga stymulacji receptorów beta-adrenergicznych, co jest zgodne z wysoką czułością wrodzonego LQTS, a LQT1 w szczególności, na stymulację z zakresu układu współczulnego [46–48, 72, 73].

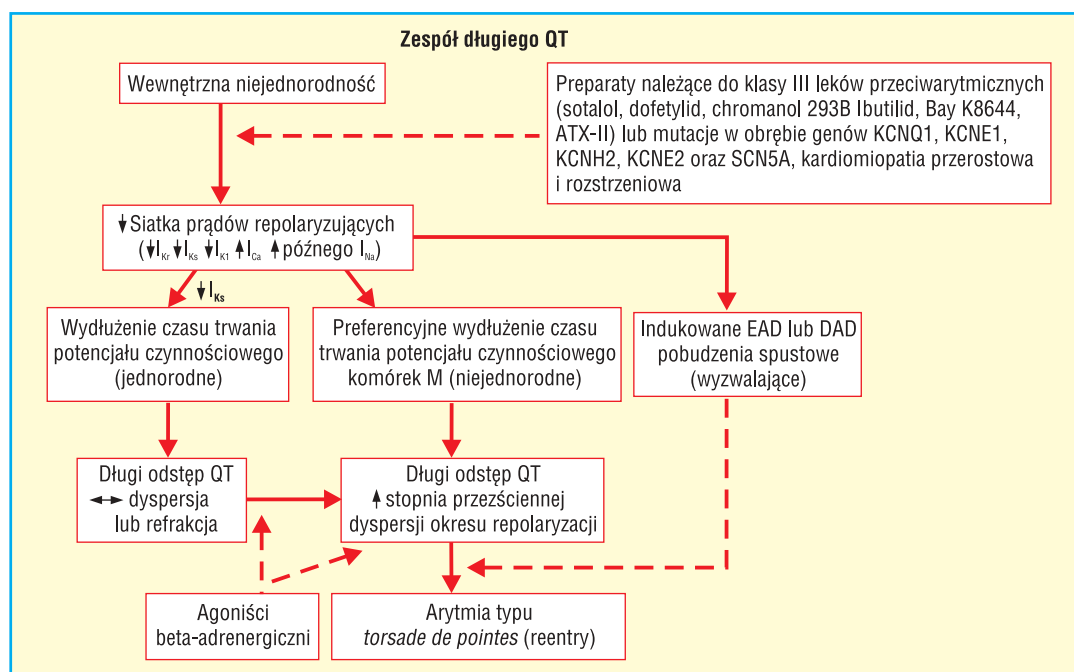
Zablokowanie kanału I_{Kr} przy zastosowaniu d-sotalolu stosuje się w celu naśladowania zespołu LQT2, a także stanowi ono eksperymentalny model najczęstszej formy nabytego LQTS (indukowanego lekami). Stosunkowo większy stopień wydłużenia potencjału czynnościowego komórek M oraz zwolnienie trzeciej fazy potencjału czynnościowego wszystkich 3 typów komórek mięśniowych skutkuje niską amplitudą załamka T, wydłużeniem odstępu QT, zwiększeniem stopnia dyspersji okresu repolaryzacji oraz rozwojem zarówno spontanicznych, jak i indukowanych stymulacją arytmii typu TdP. Dodatkowo w warunkach hipokaliemii amplituda załamka T, pierwotnie mała, zwiększa się wraz z innymi zmianami w morfologii załamka T (staje się on głęboko zazębiony lub przybiera formę rozdwojonego załamka), podobnymi do tych, które obserwuje się u pacjentów z zespołem LQT2 [32, 39]. Dodatkowe zastosowanie w tej sytuacji izoproterenolu powoduje dalsze nasilenie procesu TDR, co zwiększa częstotliwość występowania arytmii typu TdP [70].

Związek, który nasila późny prąd I_{Na} — ATX-II — stosuje się w celu naśladowania warunków panujących w przypadku zespołu LQT3 [32]. Istotnie wydłuża on czas trwania okresu repolaryzacji, opóźnia czas wystąpienia początku załamka T, w niektórych przypadkach także go poszerza, powoduje również gwałtowny wzrost stopnia TDR jako wynik znacznie bardziej zaznaczonego wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego w obrębie komórek M. Ten różnicujący efekt działania ATX-II powodujący wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego najprawdopodobniej wiąże się z obecnością w komórkach M większej liczby późnych kanałów sodowych [15]. Zastosowanie

ATX-II powoduje znaczne opóźnienie czasu rozpoczęcia załamka T w zapisie EKG, co spowodowane jest relatywnie dużym wpływem tego leku na okres trwania potencjału czynnościowego komórek podnasierdżiowych i podwiersdżiowych. Powyższa cecha jest zgodna ze zjawiskiem późnego pojawiania się załamka T w zapisie EKG (długi izoelektryczny odcinek ST) obserwowanego u pacjentów z zespołem LQT3. Podobnie również w zgodzie z obrazem klinicznym LQT3 we wspomnianym powyżej eksperymentalnym modelu widać zależność odstępu QT od częstości akcji serca oraz zjawisko występowania arytmii typu TdP przy niskich częstościach rytmu serca. Interesujący jest fakt, że beta-adrenergiczna stymulacja pod postacią infuzji izoproterenolu redukuje stopień TDR poprzez skrócenie czasu trwania potencjału czynnościowego komórek M w większym stopniu niż komórek podnasierdżiowych lub podwiersdżiowych, redukując w ten sposób częstość występowania arytmii typu TdP. Podczas gdy propranolol — bloker receptorów adrenergicznych — działa protekcyjnie w przypadku eksperymentalnych modeli zespołów LQT1 i LQT2, to w przypadku LQT3 wywołuje on efekt przeciwny, powodując nasilenie stopnia TDR, co sprzyja występowaniu arytmii typu TdP [70].

Co ciekawe, odpowiedź na wpływ układu współczulnego ma bardzo różny przebieg w czasie w przypadku zespołów LQT1 i LQT2, zarówno w badaniach przeprowadzonych na modelu eksperymentalnym, jak i w warunkach klinicznych [65, 74]. W przypadku LQT1 stymulacja beta-adrenergiczna indukuje zwiększenie stopnia TDR, które jest najsilniejsze podczas 2 pierwszych minut, a następnie nasilenie zmniejsza się i stabilizuje. Częstość występowania arytmii typu TdP rośnie zarówno podczas opisywanej wcześniej fazy wstępnej, jak i podczas okresu stabilnego. W przypadku zespołu LQT2 zastosowanie izoproterenolu wywołuje jedynie przejściowy wzrost stopnia TDR przez czas krótszy niż 2 minuty. Dlatego też nasilenie częstości występowania arytmii typu TdP można zaobserwować jedynie w tym krótkim okresie. Opisane powyżej różnice w zakresie przebiegu czasowego mogą tłumaczyć istotne odmienności w zakresie aktywności układu współczulnego oraz innych genowo-specyficznych wyzwalaczy arytmii (*triggerów*), które sprzyjają występowaniu incydentów arytmii u pacjentów z różnymi genotypami LQTS [65, 73, 75].

Na rycinie 1 przedstawiono robocze hipotezy ułatwiające zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw zależnych od LQTS arytmii typu TdP na podstawie dostępnych obecnie danych na ten temat.



Rycina 1. Proponowany mechanizm komórkowy rozwoju arytmii typu *torsades de pointes* w przebiegu zespołu długiego QT. EAD (*early after depolarizations*) — wczesne pobudzenia następce; DAD (*delayed after depolarizations*) — późne pobudzenia następce

Wspomniana hipoteza zakłada obecność niejednorodności elektrycznej pod postacią przezściennnej lub przezprzegrodowej dyspersji okresu repolaryzacji w warunkach wyjściowych oraz nasilenia stopnia tej dyspersji pod wpływem związków, które redukują siatkę prądów depolaryzujących błonę komórkową na drodze redukcji prądów I_{Kr} lub I_{Ks} bądź też wzmocnienia prądów I_{Ca} lub późnego prądu I_{Na} . Stany kliniczne, które powodują redukcję w zakresie prądu I_{Kr} lub nasilenie późnego prądu I_{Na} , prowadzą do preferencyjnego wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego komórek M. Wydłużenie czasu trwania odstępu QT jest konsekwencją powyższego zjawiska i prowadzi z kolei do dużego zwiększenia TDR, co powoduje powstanie ranliwego okienka podczas okresu repolaryzacji, a to wiąże się bezpośrednio z mechanizmami tworzenia fal nawrotnych (reentry). Obserwowana redukcja w zakresie siatki prądów odpowiedzialnych za okres repolaryzacji predysponuje także do powstawania indukowanej przez wczesne potencjały następce aktywności wyzwalanej komórek M oraz komórek Purkiniego, co prowadzi do wytwarzania dodatkowych pobudeń, które mogą powodować wyzwalanie arytmii typu TdP, jeżeli wystąpią w okresie ranliwym. Zastosowanie agonistów beta-adrenergicznych powoduje dalsze (prześciowe) nasilenie zróżnicowania przezściennego w przypadku blokowania kana-

łów I_{Kr} lub też redukuje to zróżnicowanie w przypadku zastosowania blokerów kanałów I_{Na} [30, 70].

Mimo że stany patofizjologiczne, które powodują wydłużenie czasu trwania odstępu QT, wiążą się z większą częstością występowania arytmii typu TdP, zależność ta nie jest regułą. Amiodaron, lek potencjalnie przeciwaritmiczny używany w leczeniu arytmii zarówno przedsionkowych, jak i komorowych, stosunkowo rzadko wywołuje arytmie typu TdP [76]. Przewlekłe podawanie amiodaronu powoduje relatywnie duże wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego w obrębie komórek podnasierdziowych i podwiersiowych oraz znacznie mniejsze zwiększenie a nawet, co obserwowano przy niższych wartościach częstości rytmu serca, częściową redukcję czasu trwania potencjału czynnościowego komórek M, co bezpośrednio przekłada się na redukcję częstości incydentów arytmii typu TdP [77]. W eksperymentalnym modelu serca psiego z przewlekłym całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym i nabytym LQTS podawanie amiodaronu przez 6 tygodni spowodowało znaczne wydłużenie czasu trwania okresu QT bez towarzyszącego wzrostu częstości występowania arytmii typu TdP. Arytmia typu TdP pojawiła się natomiast po 6 tygodniach podawania droneradonu u 4 z 8 psów, które wykazywały największy stopień przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji (105 ± 20 ms) [78].

Pentobarbital sodu jest kolejnym przykładem związku, który wydłuża czas trwania okresu repolaryzacji i jednocześnie redukuje stopień przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji. Udowodniono, że pentobarbital powoduje zależne od dawki wydłużenie czasu trwania odstępu QT z towarzyszącą redukcją stopnia TDR z 51 do 27 ms [36]. W tych warunkach nie obserwuje się występowania arytmii typu TdP i nie można jej również wywołać na drodze programowanej stymulacji. Zarówno amiodaron, jak i pentobarbital mają wspólną właściwość polegającą na blokowaniu kanałów I_{Ks} , I_{Kr} oraz późnego kanału I_{Na} . Ta kombinacja powoduje preferencyjne wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego komórek podwiersiowych i podnasilających, a to z kolei przyczynia się do wydłużenia czasu trwania odstępu QT z jednoczesną redukcją stopnia TDR i niewystępowaniem arytmii typu *torsades de pointes*.

Cizaprid, kolejny lek blokujący kanały odpowiedzialne zarówno za wypływ, jak i dopływ jonów z/do komórki, powoduje wystąpienie dwufazowego, zależnego od stężenia leku wydłużenia czasu trwania odstępu QT. Podobne dwufazowe zależne od dawki działanie można zaobserwować w przypadku stopnia TDR przy zastosowaniu cizaprydu w stężeniu $0,2 \mu\text{M}$. Tylko przy takim stężeniu leku obserwuje się występowanie arytmii typu TdP. Zwiększenie stężenia cizaprydu powoduje dalsze wydłużenie czasu trwania odstępu QT, jednak prowadzi także do redukcji stopnia TDR i w ten sposób zapobiega indukowaniu arytmii typu TdP [79]. Powyższe obserwacje sugerują, że stopień przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji jest ważniejszym czynnikiem determinującym substrat dla wystąpienia arytmii typu TdP niż samo tylko wydłużenie czasu trwania odstępu QT.

Bloker kanału I_{Ks} — chromanol 293B — jest kolejnym związkiem wydłużającym czas trwania odstępu QT bez towarzyszącego wzrostu stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji. Chromanol 293B wydłuża homogenicznie czas trwania potencjału czynnościowego wszystkich rodzajów komórek mięśnia sercowego, nie powodując zarazem zwiększenia stopnia TDR oraz nie poszerzając załamka T w zapisie EKG. W powyższych warunkach nie obserwuje się występowania arytmii typu TdP. Mimo że sam fakt zablokowania kanałów I_{Ks} nie stanowi substratu arytmogennego, to zastosowanie w tych warunkach stymulacji beta-adrenergicznej powoduje bardzo szybkie wyzwolenie arytmii. Izoproterenol skraca czas trwania potencjału czynnościowego komórek podnasilających i podwiersiowych, jednak nie wywołuje tego efektu

w odniesieniu do komórek M, co skutkuje istotnym nasileniem stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji [70]. W tych warunkach ryzyko wystąpienia arytmii typu TdP jest duże.

Powyższe obserwacje pozwalają lepiej zrozumieć, dlaczego pacjenci z LQTS, a w szczególności osoby z wariantem LQT1, są tak wrażliwi na stymulację współczulną. Dostarczają także kolejnych dowodów na poparcie hipotezy, że ryzyko związane z LQTS nie wiąże się z wydłużeniem czasu trwania odstępu QT, a raczej ze wzrostem stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji, który zazwyczaj, lecz nie zawsze, przebiega z wydłużeniem czasu trwania odstępu QT.

Z tych powodów związki farmakologiczne wydłużające czas trwania odstępu QT wykazują bardzo zróżnicowane i zależne od stężenia działanie. Wybiórcze blokery kanałów I_{Kr} , takie jak sotalol, dofetylid oraz erytromycyna, powodują zależne od dawki wydłużenie czasu trwania odstępu QT związane z zależnym od dawki zwiększeniem stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji. W momencie, kiedy stopień TDR osiągnie próg dla wyzwolenia zjawisk typu reentry, który dla izolowanych preparatów serca konia wynosi około 90 ms, wystąpi arytmia typu *torsades de pointes*.

W przypadku bardziej złożonych związków, takich jak chinidyna i cizaprid, można zaobserwować zależność dwufazową, zależną od dawki. Zmiany w zakresie dyspersji okresu repolaryzacji przypominają te, do których dochodzi w przypadku czasu trwania odstępu QT, jednak maksymalne nasilenie tych zmian przypada na inne stężenie badanego leku. Arytmia typu TdP wystąpi tylko w przypadku, gdy TDR osiągnie wartość progu odcięcia. Inne leki powodują zależne od dawki wydłużenie czasu trwania odstępu QT przy mniejszym stopniu wzrostu bądź nawet spadku w zakresie stopnia TDR; w tej sytuacji wartość progową TDR osiąga się rzadko. Związki, które preferencyjnie blokują kanał I_{Ks} , takie jak chromanol 293B, a także związki o wielorakim działaniu na kanały jonowe, takie jak pentobarbital, amiodaron czy też nowy lek przeciwdławicowy — ranolazin, powodują zależne od dawki wydłużenie czasu trwania odstępu QT, które nie wiąże się ze zwiększeniem stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji. W tych warunkach arytmia typu TdP występuje rzadko.

W związku z powyższym arytmia typu TdP nie jest spowodowana działaniem leków, które w sposób zależny od dawki wywołują wydłużenie czasu trwania odstępu QT i zarazem redukcją stopnia TDR lub też przyczyniają się do jego nieznacznego wzrostu. Podsumowując, powyższe obserwacje

wskazują, że arytmogenność LQTS nie wiąże się z wydłużeniem czasu trwania odstępu QT, ale raczej ze zwiększeniem stopnia TDR, które często towarzyszy wydłużeniu czasu trwania odstępu QT. Istotne zwiększenie stopnia TDR pod wpływem aktywności współczulnej tłumaczy także, czemu pacjenci z LQT1 oraz LQT2 są tak wrażliwi na stymulację współczulną.

Wskaźnik $T_{peak}-T_{end}$ jako nieinwazyjny marker przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji

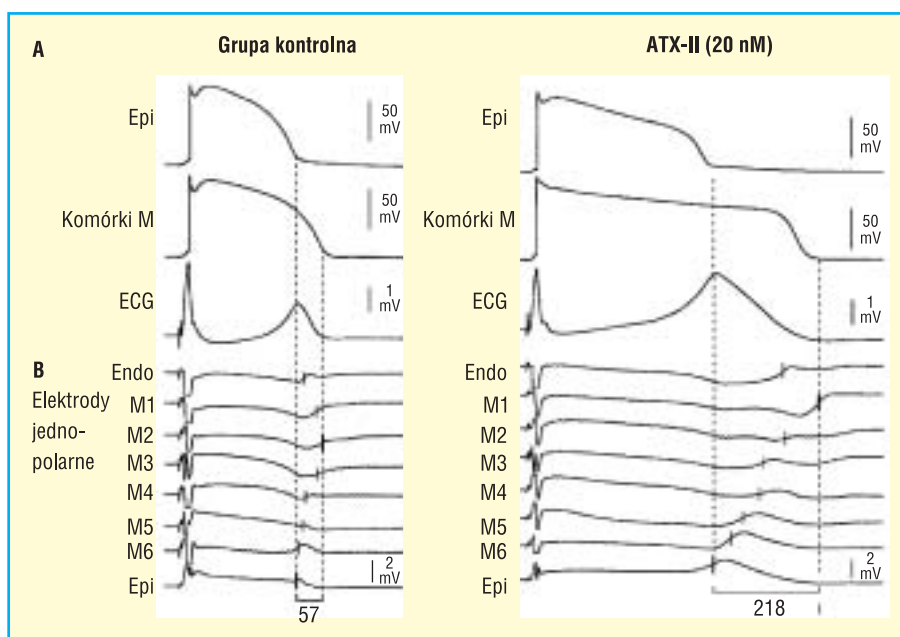
Jeżeli wydłużenie czasu trwania odstępu QT nie jest czynnikiem prognostycznym ryzyka powstawania zagrażających życiu arytmii komorowych, to czy istnieje lepszy wskaźnik? W ostatnich latach powstało wiele różnych ciekawych koncepcji, jednak w niniejszej pracy autorzy skupili się na odstępzie pomiędzy szczytem a końcem załamka T w zapisie EKG (odstęp $T_{peak}-T_{end}$). Różnice w zakresie przebiegu okresu repolaryzacji w obrębie wspomnianych powyżej rodzajów komórek mięśnia sercowego przyczyniają się istotnie do ukształtowania morfologii załamka T rejestrowanego w przedsercowych odprowadzeniach EKG [39]. Powyższe różnice w zakresie morfologii potencjału czynnościowego prowadzą do powstania przeciwnych gradientów napięcia na jednej ze stron regionu, w którym występują komórki M, co wpływa na morfologię załamków T, zwłaszcza tych rejestrowanych przez odprowadzenia przedsercowe (ryc. 1) [39]. Uważa się, że koniuszkowo-podstawne gradienty napięcia również przyczyniają się do kształtu załamków T, szczególnie rejestrowanych w odprowadzeniach kończynowych, gdzie polarność załamków T może być przeciwna do tej, która jest rejestrowana w odprowadzeniach przedsercowych [42]. Wzajemne współdziałanie pomiędzy tymi przeciwnymi przeszściennymi siłami determinują wysokość i szerokość załamka T oraz stopień, w jakim może być on zniekształcony (załamek T może przybrać wygląd ząbionego lub rozdwojonego).

W przypadku, kiedy załamek T jest skierowany do góry, najwcześniej repolaryzacji ulegają komórki warstwy podnasierdziowej, najpóźniej zaś komórki M. Pełna repolaryzacja potencjału czynnościowego komórek podnasierdziowych zbiega się w czasie ze szczytem załamka T w zapisie EKG, a repolaryzacja komórek M jest z kolei zbieżna z końcem załamka T. Dlatego też czas trwania potencjału czynnościowego komórek M determinuje długość odstępu QT, podczas gdy czas trwania potencjału czynnościowego komórek podnasierdziowych

determinuje odstęp QT $peak$. Inne ciekawe obserwacje wynikające z tych badań wskazują, że odstęp $T_{peak}-T_{end}$ może odgrywać rolę wskaźnika przeszściennnej dyspersji okresu repolaryzacji [2, 39]. Na rycinie 2 przedstawiono powyższe zależności w warunkach podstawowych oraz w przypadku współlistnienia zespołu długiego QT. ATX-II jest toksyną morskiego zawilca, która naśladuje warunki LQT3 na drodze nasilenia przepływu przez późny kanał sodowy, co pozwala na przedłużenie fazy *plateau* potencjału czynnościowego. Jak większość związków wydłużających potencjał czynnościowy ATX-II powoduje preferencyjne wydłużenie odpowiedzi komórek M, co przyczynia się do istotnego wzrostu stopnia TDR skutkującego wydłużeniem czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ w zapisie elektrokardiograficznym. Wzrost stopnia TDR jest wspólną cechą wszystkich typów zespołu długiego QT. Udowodniono również, że powyższa komponenta stanowi substrat dla rozwoju arytmii typu TdP w warunkach wydłużenia czasu trwania odstępu QT [2, 32, 70].

Opierając się na tych oraz podobnych badaniach, można zasugerować, że czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ mierzony w odprowadzeniach przedsercowych może stanowić wskaźnik stopnia przeszściennnej dyspersji okresu repolaryzacji [2]. Najnowsze badania z tego zakresu dostarczają wręcz wytycznych do oceny stopnia TDR w przypadku bardziej złożonego kształtu załamka T (załamek ujemny, dwufazowy, trójfazowy) [80]. W takich sytuacjach udowodniono, że czas trwania odstępu mierzonego od najniższej położonego punktu pierwszej komponenty załamka T do końca załamka T stanowi elektrokardiograficzne przybliżenie stopnia przeszściennnej dyspersji okresu repolaryzacji.

Podczas gdy powyższe zależności są relatywnie dobrze określone w przypadku eksperymentalnych modeli wieńcowo perfundowanych preparatów serca, to ekstrapolację powierzchniowego zapisu EKG w warunkach *in vivo* należy przeprowadzać z należytą uwagą, zapewniając właściwą kontrolę tego procesu. Czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ nie pozwala w pełni zapewnić pomiaru absolutnego stopnia przeszściennnej dyspersji w warunkach *in vivo*, jak to przedstawili w swojej pracy Xia i wsp. [81]. Jednak uważa się, że zmiany tego parametru mogą odzwierciedlić zmiany w zakresie przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji, w tym zmiany stopnia przeszściennnej dyspersji okresu repolaryzacji. Dlatego wskaźnik ten może stanowić czynnik prognostyczny ryzyka rozwoju arytmii w wielu różnych sytuacjach patofizjologicznych [82–87]. Takenaka i wsp. [86] zaprezentowali ostatnio najnowsze doniesienia dotyczące wydłużenia czasu trwania



Rycina 2. Czas trwania elektrokardiograficznego (EKG) odstępu $T_{peak}-T_{end}$ jako wskaźnik stopnia przezściennnej dyspersji okresu repolaryzacji. Na rycinie przedstawiono zależności pomiędzy zapisami: przezściennym, rejestrowanym przy użyciu elektrody monopolarnej oraz zapisem EKG przy braku (panel lewy) oraz przy obecności ATX-II (20 nmol/l) (panel prawy). **A.** Przebieg potencjału czynnościowego rejestrowany z komórek M (M2) oraz z powierzchni nasierdza izolowanego preparatu lewej komory, przedstawiony razem z przezściennym zapisem EKG rejestrowanym w poprzek naczyń, w którym jest zanurzony preparat [długość cyklu podstawowego (BCL, *basic cycle length*) równa 2000 ms]; **B.** Ośmiu śródściennych elektrogramów rejestrowanych za pomocą jednobiegunowych elektrod umieszczonych w odległości około 1,2 mm od powierzchni endokardium (Endo), rejestrujących potencjały komórek M (6 miejsc; M1–M6) oraz potencjały na powierzchni epikardium (Epi) (srebrne elektrody 120 μm pokryte substancją izolującą z wyjątkiem końcówki), włożonych centralnie w preparat. Pionowo zorientowane linie na jednopolarnym zapisie elektrograficznym oznaczają maksymalny czas pierwszej pochodnej ($V_{\max}$) załamka T [czas trwania odstępu aktywacja–recovery (ARI, *activation-recovery interval*)]. Bliski związek czasowy pomiędzy czasem repolaryzacji komórek położonych głęboko w obrębie preparatu i tych komórek, które znajdują się na linii cięcia, potwierdza jednorodność procesu aktywności elektrycznej w odpowiednich warstwach mięśnia sercowego. Zmodyfikowano ze zgodą z [2]

odstępu $T_{peak}-T_{end}$ pod wpływem wysiłku fizycznego u pacjentów z LQT1. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami Schwartz i wsp. [75], które ujawniają związek pomiędzy wysiłkiem fizycznym a ryzykiem rozwoju arytmii typu TdP u osób z zespołem LQT1 i skupiają się na potencjalnej wartości czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ w przewidywaniu ryzyka wystąpienia arytmii typu TdP. W wielu ostatnio przeprowadzonych badaniach wskazano na bezpośrednie dowody przemawiające za stosowaniem czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ jako wskaźnika predyktorycznego rozwoju arytmii typu TdP. Yamaguchi i wsp. [88] udowodnili, że wskaźnik $T_{peak}-T_{end}$ jest bardziej przydatny niż czas trwania QTc oraz dyspersja czasu trwania odstępu QT w przewidywaniu ryzyka wystąpienia arytmii typu TdP u pacjentów z nabytym zespołem

długiego QT. Schimizu i wsp. [85] stwierdzili, że czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$, a nie QTc, jest czynnikiem ryzyka nagłej śmierci sercowej u pacjentów z kardiomiopatią przerostową. W kontrolnym badaniu obejmującym 30 przypadków nabytej bradyarytmii powikłanej wystąpieniem arytmii typu TdP oraz 113 przypadków niepowikłanej bradyarytmii Topilski i wsp. [89] udowodnili, że QT, QTc oraz czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ są silnymi czynnikami ryzyka wystąpienia arytmii typu *torsades de pointes*. Najlepszym pojedynczym takim czynnikiem było wydłużenie czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$. Watanabe i wsp. [87] wykazali, że wydłużony czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ wiąże się z rozwojem zarówno indukowanych, jak i spontanicznych częstoskurczów komorowych u pacjentów wysokiego ryzyka z organiczną chorobą mięśnia sercowego.

Powyższe interesujące doniesienia wskazują na związek pomiędzy wydłużeniem czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ a ryzykiem rozwoju arytmii potencjalnie zagrażających życiu, jednak ciągle brakuje bezpośredniej walidacji pomiaru czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ w powierzchniowym zapisie EKG jako wskaźnika stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji. Określono już wytyczne dla przeprowadzenia takiej walidacji [39, 80, 90]. Ponieważ odprowadzenia przedsercowe rejestrują potencjały elektryczne głównie z obszaru ścian komór, uważa się i oczekuje, że właśnie w tych odprowadzeniach czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ będzie najbardziej reprezentatywny dla określenia stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji. Odprowadzenia przedsercowe są odprowadzeniami jednobiegunowymi umieszczonymi na ścianie klatki piersiowej, których punktem odniesienia jest centralny terminal Wilsona. Odprowadzenia te są skierowane promieniście w kierunku centrum serca, które zarazem stanowi środek trójkąta Einthovena. W przeciwieństwie do odprowadzeń przedsercowych bipolarne odprowadzenia kończynowe (do których należą odprowadzenia I, II, III) nie rejestrują potencjałów szerzących się w poprzek ścian komory. Czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ mierzony w tych odprowadzeniach kończynowych może prawdopodobnie stanowić wskaźnik stopnia globalnej dyspersji, z uwzględnieniem koniuszkowo-podstawnej oraz międzykomorowej dyspersji okresu repolaryzacji [81, 91].

Duży wzrost stopnia TDR uważa się za zjawisko proarytmiczne, ponieważ dyspersja okresu repolaryzacji oraz okresu refrakcji pojawia się na bardzo małym obszarze (szerokość ściany komory), tworząc krokowy gradient repolaryzacji [92, 93]. Wydaje się, że zjawisko krokowego narastania gradientu okresu repolaryzacji w większym stopniu niż całkowita amplituda dyspersji tego gradientu odpowiada za jego zdolności arytmogenne [92, 93]. O wiele mniej wiadomo na temat wierzchołkowo-podstawnej lub międzykomorowej dyspersji okresu repolaryzacji, ponieważ może być ona (lub też nie) związana z powstaniem krokowego gradientu okresu repolaryzacji i dlatego też może się (lub też nie) wiązać z potencjalnym ryzykiem arytmogennym.

Kolejnym ważnym zagadnieniem jest fakt, że stopień TDR może ulegać istotnym zmianom w różnych częściach mięśnia sercowego, szczególnie w stanach patofizjologicznych. Konsekwentnie, bardzo ważne jest, aby pomiaru czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ dokonywać niezależnie w każdym z odprowadzeń przedsercowych. Nie zaleca się uśredniania wartości czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$

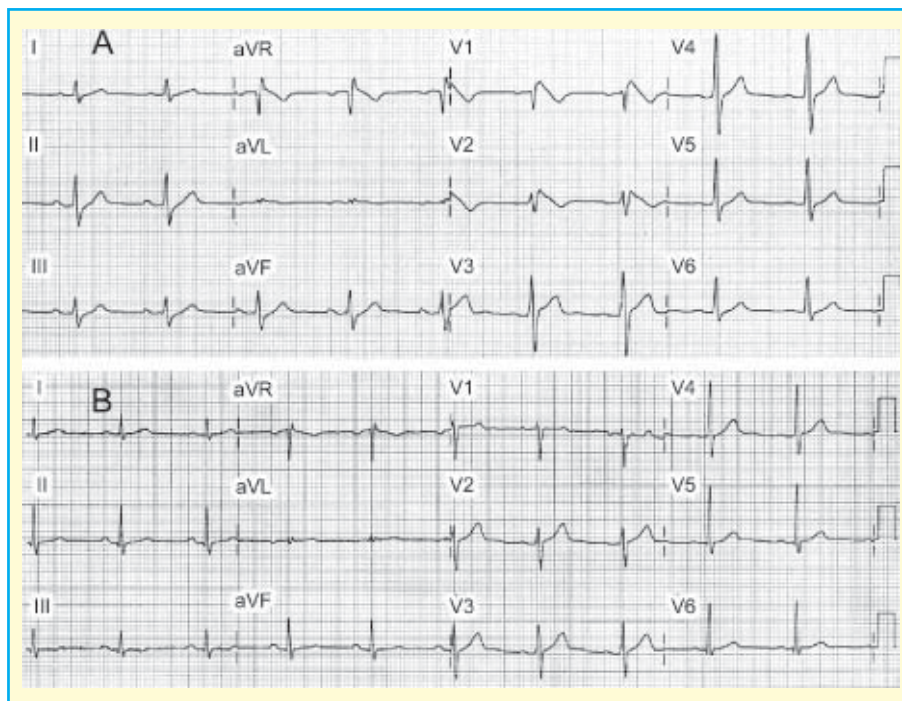
mierzonego w poszczególnych odprowadzeniach [81]. Yamaguchi i wsp. [88] w swoich badaniach nad nabytym LQTS stosowali odprowadzenie V5. Przeciwnie, Castro i wsp. [94], badając zagadnienia czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ w BrS, skupili się na odprowadzeniu V2 (ponieważ BrS jest chorobą dotyczącą prawej komory).

Sugerowane kryteria walidacji czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ jako wskaźnika stopnia TDR zawierają także następujące wymagania:

- należy oceniać załamek T w odprowadzeniach przedsercowych, a nie w bipolarnych odprowadzeniach kończynowych;
- stopień TDR musi ulegać istotnemu zwiększeniu pod wpływem interwencji w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Zagadnienie bezpośredniej walidacji czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ (lub też jej braku) mierzonego na podstawie powierzchniowego zapisu EKG jako wskaźnika stopnia TDR opartej na przedstawionych powyżej fundamentalnych kryteriach pozostaje do końca niewyjaśnione [91]. Mimo to większość badań przeprowadzonych w tym zakresie dostarcza danych, które potwierdzają tezę, że czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ może być wskaźnikiem stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji, którego nasilenie (wyrażone wzrostem czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$) jest czynnikiem prognostycznym ryzyka rozwoju arytmii zależnej od okolic regionu mięśnia sercowego wykazującego polimorfizm czasu repolaryzacji (np. gradient repolaryzacji). Konsekwentnie bardzo pomocne byłoby znalezienie odpowiedzi na pytanie, w jakim stopniu czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ może służyć jako wskaźnik stopnia TDR oraz w jakim przypadku różnice w zakresie czasu trwania refrakcji prawdopodobnie znajdują się w sąsiedztwie regionu, z którego wyzwalana jest arytmia. Idealnym modelem, na którym można by sprawdzić powyższe hipotezy, jest model serca psa z trwałym blokiem przedsionkowo-komorowym, któremu podaje się lek przeciwyaritmiczny klasy III, ponieważ zmiany w zakresie czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ mogą się wiązać ze stopniem TDR w modelu wykazującym istotną dyspersję okresu repolaryzacji oraz dodatkowo korelującym z ryzykiem rozwoju arytmii typu *torsades de pointes*.

Poza związkami farmakologicznymi oraz różnymi stanami patofizjologicznymi interwencje, które odwracają kierunek aktywacji ścian komory, również nasilają stopień przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji. Jak pokazano na rycinie 3, odwrócenie kierunku aktywacji ściany komory w perfundowanym krwią tętniczą izolowanym preparacie

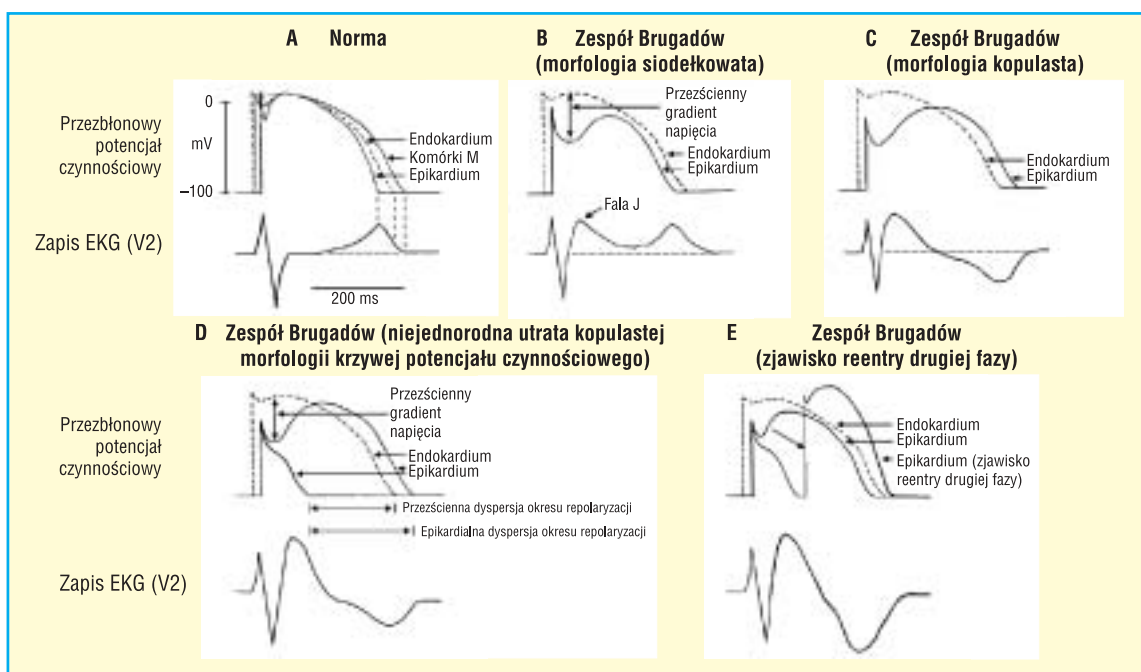


Rycina 3. Fenotyp zespołu Brugadów wywołany przedawkowaniem dezipraminy oraz klonazepamu u 44-letniego mężczyzny wcześniej leczonego dezipraminą, klonazepamem oraz trazadonem. **A.** Zapis elektrokardiograficzny przedstawia bradykardię zatokową, I stopień bloku przedsionkowo-komorowego (228 ms), wydłużenie czasu trwania zespołu QRS (132 ms) oraz skośne w dół uniesienie odcinka ST (typ 1) w odprowadzeniach V1–V2, uniesienie odcinka ST w odprowadzeniu V3, obniżenie skośne w górę odcinka ST w odprowadzeniach II, III, aVF; **B.** Wyjściowy zapis elektrokardiograficzny wykonany rok wcześniej. Zmodyfikowano za zgodą z [155]

lewej komory prowadzi do wystąpienia w zapisie EKG szerszego i wyższego załamka T. Zwiększeniu ulegają zarówno stopień TDR, jak i czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$. Pod wpływem cizapridu odwrócenie kierunku aktywacji ścian lewej komory nasila stopień TDR na tyle, że możliwe jest wystąpienie arytmii typu TdP [79]. Na rycinie 4 pokazano, że podobne zmiany załamka T można zaobserwować w badaniach *in vivo* nad ludzkim sercem w przypadku odwrócenia kierunku aktywacji przezściennej [95]. Pacjentów z niewydolnością serca początkowo stymulowano od strony wsierdzia w miejscu odpowiadającym rzutowi elektrod V5–V6, a następnie stymulacja odbywała się w tej samej lokalizacji, ale po stronie nasierdziowej. Zmiana ze stymulacji wsierdziowej na nasierdziową spowodowała istotny wzrost stopnia TDR oraz wydłużenie czasu trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ podobne do obserwowanych w badaniach nad preparatami izolowanymi serca. U 4 osób czas trwania odstępu $T_{peak}-T_{end}$ wzrósł średnio o 24,3%. Powyższe dane potwierdzają istotną przezścienną różnicę w zakresie procesu repolaryzacji szerzącej się wzdłuż ścian komory, których to zmian nie obserwuje się

w przypadku homogenicznego procesu repolaryzacji przezściennej, co sugerowano w niektórych badaniach [42, 91, 96, 97].

Kliniczne konsekwencje zwiększenia stopnia TDR w wyniku zmiany kierunku aktywacji ściany komory zostały przedstawione przez Medina-Ravell i wsp. [98]. Autorzy ci opisują pierwszy przypadek kliniczny, w którym zastosowanie stymulacji dwukomorowej u pacjenta poddanego terapii resynchronizującej spowodowało wystąpienie arytmii typu TdP. Stymulacja przez endokardialną elektrodę umieszczoną w prawej komorze nie spowodowała żadnych incydentów arytmicznych. Przeciwnie, stymulacja lewej komory za pomocą elektrody nasierdziowej umieszczonej w zatoce wieńcowej przyczyniła się do wydłużenia zarówno czasu trwania odstępu QT, jak i odstępu $T_{peak}-T_{end}$, a także wywołała arytmie typu TdP. Dostępne dane sugerują, że epikardialna aktywacja ściany lewej komory podczas działania układu resynchronizującego stanowi potencjalnie jatrogeenny czynnik dla małej podgrupy pacjentów z wydłużonym czasem trwania odstępu QT i/lub dla tych, u których stopień TDR jest zwiększony [95].



Rycina 4. Schematyczne przedstawienie zmian w zakresie potencjału czynnościowego komórek warstwy podnasierdziowej prawej komory jako sugerowany mechanizm leżący u podstaw elektrokardiograficznej morfologii zespołu Brugadów. Zmodyfikowano za zgodą z [173]

Zespół Brugadów

Zespół Brugadów uważa się za wtórny do nasilenia fali J, dlatego też słuszne wydaje się rozpoczęcie dyskusji od omówienia roli fali J w zapisie elektrokardiograficznym. Obecność istotnego wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego komórek epikardium, ale nie w obrębie komórek endokardium, przyczynia się do powstania przezściennego gradientu napięcia podczas procesu aktywacji komory, który manifestuje się jako późna fala delta za zespołem QRS. Częściej określa się ją mianem fali J [99] lub fali Osborna. Istotną falę J często obserwuje się u niektórych gatunków zwierząt, na przykład psów oraz pawianów. W zapisie EKG u ludzi powszechniejsze jest uniesienie punktu J niż istotna fala J. Znaczącą falę J w ludzkim zapisie EKG można zauważyć w takich stanach patofizjologicznych, jak hipotermia [100–102] lub hiperkalcemia [103, 104].

Przezścienny gradient w zakresie dystrybucji prądu I_{to} odpowiada za przezścienną różnicę wielkości pierwszej fazy oraz wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego, co z kolei powoduje wzrost gradientu napięcia w obrębie ścian komory odpowiedzialny za morfologię fali J lub też uniesienie punktu J w zapisie EKG [3, 4, 105]. Bezpośrednie dowody popierające hipotezę, że fala J jest wynikiem

istnienia przezściennego gradientu w zakresie wielkości pośredniczonego przez kanały I_{to} wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego uzyskano w eksperymentach przeprowadzonych na perfundowanych krwią tętniczą izolowanych preparatach prawej komory. Ukazywały one korelację pomiędzy amplitudą wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego komórek podnasierdziejowych a wielkością fali J rejestrowaną podczas interwencji mających na celu zmianę elektrokardiograficznej morfologii fali J, do których należy zaliczyć hipotermię, przedwczesną stymulację (restytucja) oraz zablokowanie kanałów I_{to} w wyniku zastosowania 4-aminopirydyny (4-AP) [99].

Molekularne podstawy przezściennych dystrybucji prądu I_{to} były przez długi czas tematem wielu debat. Przezścienny gradient prądu I_{to} u psa jest przypisywany przestrzennej dystrybucji genu *KCND3* (*Kv4.3*), który koduje podjednostkę kanału I_{to} [106], oraz przezściennemu gradientowi *KChIP2*, podjednostki beta, współpracującej z *Kv4.3* oraz służącej mu jako tak zwane białko opiekuńcze (chaperon) [107]. Duży przezścienny gradient kanałów I_{to} sugeruje, że wzór przestrzennego rozmieszczenia kanałów I_{to} jest bardzo silnie regulowany w komórkach mięśnia sercowego ssaków. Jednak dotychczas bardzo mało wiadomo na temat regulacji procesów transkrypcji kanału I_{to} oraz jego składowych. Ostatnio

opisano czynnik transkrypcyjny — Iroquois 5, który odpowiada za regulację ekspresji *KCND2* [108]. Geny typu *homeobox* dla Iroquois (*Irx*) kodują rodzinę czynników transkrypcyjnych, które określają identyczność różnych regionów mięśnia sercowego. Udowodniono, że jeden z członków tej rodziny, czynnik transkrypcyjny 5 (*IRX5*), przyczynia się do powstania sercowego gradientu okresu repolaryzacji. Czynnik transkrypcyjny 5 powoduje hamowanie ekspresji *Kv4.3* poprzez rekrutację mBop (sercowy czynnik tłumiący transkrypcję), sprzyjającego powstaniu odwróconego gradientu prądów I_{to} , który przyczynia się do koordynacji skurczu ścian komory [18]. W sercu konia ekspresja *IRX5* podlega także gradientowi podnasierdziowo-podwiersiowemu, co sugeruje, że może on regulować ekspresję genów *KChIP2* i/lub *KCND3*.

Miocyty izolowane z warstwy podnasierdziowej ściany lewej komory królika wykazują większą gęstość kanałów chlorkowych aktywowanych cAMP w porównaniu z miocytami izolowanymi z warstwy podwiersiowej [109]. Kanały I_{to2} , początkowo przypisywane prądom potasowym, uważa się obecnie za pierwotnie związane z prądem chlorkowym aktywowanym jonami wapnia ($I_{Cl(Ca)}$). Powszechnie uważa się również, że kanały te przyczyniają się do powstania wcięcia w przebiegu potencjału czynnościowego, jednak nie wiadomo, czy różnią się one w obrębie 3 typów komórek mięśnia sercowego [110].

Przeźścienna aktywacja w obrębie relatywnie cienkiej ściany prawej komory powoduje stosunkowo gwałtowne powstanie fali J, ukrytej w obrębie zespołu QRS. Dlatego też mimo że wcięcie na przebiegu potencjału czynnościowego jest najbardziej wyddatne w obrębie komórek warstwy podnasierdziowej prawej komory, miokardium prawej komory traktowane jako całość tylko w małym stopniu przyczynia się do powstania fali J w prawidłowych warunkach. Powyższe obserwacje są zgodne z manifestacją fali J w zapisie EKG, w którym średni wektor osiowy jest zorientowany w poprzek lewej komory i przegrody mięśnia sercowego. Zgodnie z powyższym fala J u psa jest najbardziej widoczna w odprowadzeniach II, III, aVR, aVF oraz w odprowadzeniach przedsercowych V3–V6. Podobne zależności obserwuje się u ludzi [104, 111]. Ponadto z metod wektorokardiografii wynika, że fala J formuje dodatkową pętlę, która pojawia się na złączu pętli zespołu QRS i załamka T [112]. Jest ona skierowana lewostronnie oraz w kierunku do przodu, co tłumaczy jej istotne nasilenie w odprowadzeniach związanych z lewą komorą.

Pierwszy opis fali J powstał w 1920 roku podczas badań eksperymentalnych nad zwierzętami

z hiperkalcemią [103]. Pierwszy wyczerpujący opis oraz charakterystyka fali J pojawiały się 30 lat później za sprawą Osborna [113], który badał eksperymentalną hipotermię u psów. Pojawienie się istotnej fali J w praktyce klinicznej typowo wiąże się z takimi stanami patofizjologicznymi, jak hipotermia [100, 111] oraz hiperkalcemia [103, 104]. Wydatna fala J wywołana hipotermią jest wynikiem silnego wydattnienia i nasilenia morfologii przebiegu potencjału czynnościowego (kształt piku i kopuły) komórek M oraz komórek podnasierdziowych (np. zwiększenie zarówno szerokości, jak i wielkości wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego). Poza tworzeniem bardziej wydattnego wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego hipotermia dodatkowo zwalnia przewodzenie, co sprawia, że wcięcie na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego komórek podnasierdziowych może jeszcze bardziej uwydatnić falę J zlokalizowaną za zespołem QRS. Wywołane hipokalcemią uwidocznienie fali J [103, 104, 114] można także tłumaczyć nasileniem wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego komórek podnasierdziowych, prawdopodobnie jako rezultat nasilenia przepływu prądu chlorkowego aktywowanego jonami wapniowymi i ograniczenia przepływu prądu I_{Ca} [115]. Nasilenie i uwydatnienie wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego leży także u podstaw elektrokardiograficznej i arytmogennej manifestacji zespołu Brugadów.

Zespół Brugadów charakteryzuje się uwydatnieniem uniesienia odcinka ST lub pojawieniem się fali J pierwotnie w prawokomorowych odprowadzeniach przedsercowych (V1–V3), po którym często występuje ujemny załamek T. Zespół Brugadów, po raz pierwszy opisany w 1992 roku, jest generalnie związany z wysoką częstością incydentów nagłej śmierci sercowej wtórnej do szybkiego polimorficznego częstoskurczu komorowego lub migotania komór [116]. Średni wiek pacjentów w momencie postawienia diagnozy lub też nagłej śmierci wynosi 40 ± 22 lata. Najmłodszy pacjent ze zdiagnozowanym BrS miał 2 dni, najstarszy 84 lata.

Częstość występowania BrS ocenia się na 1–5 osób na 10 000 mieszkańców na całym świecie. Zespół Brugadów rzadziej stwierdza się na terenie państw zachodnich, częściej zaś (≥ 5 na 10 000) w południowo-wschodniej Azji, szczególnie Tajlandii i Filipinach, gdzie jest uważany za główną przyczynę zgonów u młodych osób. W tych krajach BrS często określa się mianem zespołu nagłej niespodziewanej śmierci nocnej (SUNDS, *sudden unexplained nocturnal death syndrome*) [117, 118].

Zespół Brugadów jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący. Pierwszym genem,

który powiązany z BrS, jest *SCN5A*, gen kodujący podjednostkę kanału sodowego [119]. Mutacje w obrębie genu *SCN5A* są także odpowiedzialne za formę LQT3 zespołu długiego QT oraz choroby dotyczące przewodzenia wewnątrzsercowego. Duża liczba opisanych mutacji spowodowała nakładanie się podtypów zespołu, a w niektórych przypadkach obecne są wszystkie 3 fenotypy [120].

Około 100 mutacji w obrębie genu *SCN5A* zostało w ostatnich latach powiązanych z zespołem Brugada (zobacz [121], a także www.fsm.it/cardmoc). Tylko pewną część wymienionych powyżej mutacji zbadano w eksperymentalnych modelach ekspresji genów, na podstawie których potwierdzono utratę funkcji genu wtórnie do:

- niepowodzenia w procesie ekspresji genu dla kanału sodowego;
- zmiany w zakresie zależnych od napięcia i czasu procesów aktywacji, dezaktywacji lub reaktywacji prądów płynących przez kanały sodowe;
- wejścia kanałów sodowych w pośredni stan inaktywacji, z którego powrót do stanu aktywacji odbywa się wolniej niż normalnie;
- przyspieszonej inaktywacji kanału sodowego.

W badaniach przeprowadzonych przy użyciu eksperymentalnych systemów ekspresji genów obserwowano czasami przedwczesną inaktywację kanału sodowego w fizjologicznych temperaturach, jednak nigdy w temperaturze pokojowej [122]. Nasilenie inaktywacji kanału I_{Na} jest wciąż mocniej wyrażone i bardziej nasilone w temperaturach wyższych niż fizjologiczne, co sugeruje, że zespół może być zdemaskowany, a u pacjentów z BrS istnieje wyższe ryzyko rozwoju arytmii podczas stanów gorączkowych [122]. Od czasu opublikowania powyższego doniesienia zidentyfikowano sporą grupę chorych z BrS, u których wystąpił wywołany gorączką polimorficzny częstoskurcz komorowy [123–132].

Ocenia się, że za około 18–30% przypadków BrS odpowiada mutacja w genie *SCN5A*. Większą częstość mutacji genu *SCN5A* odnotowano w przypadku rodzinnej formy schorzenia niż w sporadycznych przypadkach [133]. Oczywiście negatywny wynik badania w kierunku mutacji *SCN5A* nie wyklucza kazuistycznej mutacji genowej, ponieważ region promotora, utajone mutacje procesu składania (*splicingu*) lub też obecność nasilonych przegrupowań genowych nie podlegają ogólnie standardowym oznaczeniom genetycznym. Opublikowane ostatnio doniesienie Honga i wsp. [134] dostarcza po raz pierwszy danych na temat dysfunkcji kanału sodowego spowodowanego introniczną mutacją przyczyniającą się do aktywacji utajonego miejsca składania w obrębie genu *SCN5A* w rodzinie osób

z zespołem Brugada. Usunięcie fragmentów segmentów 2 i 3 IV domeny genu *SCN5A* powoduje całkowitą utratę jego funkcji.

Bezzina i wsp. [135] opublikowali ostatnio pracę będącą źródłem interesujących dowodów potwierdzających hipotezę, że częsty u Azjatów polimorfizm promotora genu *SCN5A* może modulować zmienność w zakresie przewodzenia wewnątrzsercowego oraz przyczyniać się do wzrostu częstości występowania BrS w populacji azjatyckiej. Proces sekwencjonowania promotora genu *SCN5A* pozwolił na identyfikację wariantu haplotypowego składającego się z 6 polimorfizmów znajdujących się w prawie całkowitej nierównowadze sprzężeń, który występuje z częstością allelu wynoszącą około 22% u osób pochodzenia azjatyckiego i jest nieobecny u osób rasy białej i czarnej. Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że proces transkrypcji kanału sodowego w ludzkim mięśniu sercowym może być odmienny, zwłaszcza u osób różnych ras, a także może się wiązać z różną prędkością przewodzenia wewnątrzsercowego oraz podatnością arytmiczną.

Drugi *locus* na chromosomie 3, bliski, chociaż różny od genu *SCN5A*, wiąże się z występowaniem zespołu u dużych zwierząt rodowodowych, u których BrS wiąże się z progresywnymi zaburzeniami przewodzenia, niską czułością na stosowanie prokainamidu i relatywnie dobrym rokowaniem. W ostatnim okresie zidentyfikowano ten gen i nadano mu miano genu *GPD1L* (*the glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene*). Udowodniono, że mutacja w obrębie genu *GPD1L* skutkuje częściową redukcją prądu I_{Na} [137].

Trzeci i czwarty opisany wcześniej gen związany z BrS koduje podjednostkę alfa 1 (CACNA1C) oraz beta (CACNB2b) sercowych kanałów wapniowych typu L. Mutacja w obrębie podjednostki alfa i beta kanału wapniowego może także prowadzić do skrócenia poniżej normy czasu trwania odstępu QT, przyczyniając się w ten sposób do powstania nowego zespołu klinicznego będącego kombinacją BrS i zespołu krótkiego QT [138].

Obecnie zakres wiedzy dotyczącej związku pomiędzy genotypem a fenotypem BrS oraz roli badań genetycznych w ocenie ryzyka jest dość ograniczony. Zaleca się, aby wszyscy pacjenci z BrS, szczególnie z objawami, zostali poddani przesiewowemu badaniu genetycznemu. Argumenty mówiące o konieczności przeprowadzania badań genetycznych są szczególnie trudne do podważania w przypadku osób z BrS, ponieważ objawy kliniczne zespołu pojawiają się stosunkowo późno, a u niektórych pacjentów dochodzi do nagłej śmierci sercowej bez jakichkolwiek symptomów ostrzegawczych.

Najlepszym sposobem stratyfikacji ryzyka u młodszych osób z rodzin z BrS są badania genetyczne. Identyfikacja nosicieli mutacji wśród członków rodziny objawowego probanta jest sygnałem ostrzegawczym dla lekarza, mającym na celu zmuszenie go do bliższej obserwacji klinicznej tej osoby, a także do przeprowadzenia, zgodnie ze wskazaniami oraz w odpowiednim czasie, procedury wszczepienia implantowalnego kardiowertera/defibrylatora serca lub też podjęcia innego rodzaju terapii.

Amplifikacja stopnia podnasilrdziowej oraz przezściennnej dyspersji okresu repolaryzacji wtórna do obecności defektów genetycznych, czynników patofizjologicznych i wpływu związków farmakologicznych prowadzi do nasilenia i zaakcentowania fali J w zapisie EKG i ostatecznie do utraty kopulastego kształtu potencjału czynnościowego, powodując tym samym wzrost aktywności ekstrasystolicznej pod postacią zjawiska reentry drugiej fazy. Aktywacja kanału I_{to} prowadzi do paradoksalnego wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego w tkance mięśniowej konia [139], jednak nie skraca czasu trwania potencjału czynnościowego komórek komory mięśnia sercowego u gatunków, u których normalnie czas trwania potencjału czynnościowego jest krótki (np. mysz i szczur) [140]. Stany patofizjologiczne (np. niedokrwienie, inhibicja metaboliczna), a także pewne interwencje farmakologiczne (np. zastosowanie blokerów kanałów I_{Na} , I_{Ca} czy też czulego na ATP prądu potasowego I_{K-ATP} , jak również aktywatorów kanału I_{Ks}) może prowadzić do istotnego skrócenia czasu trwania potencjału czynnościowego komórek komory serca konia czy też kota [141], w których prąd I_{to} jest istotnie nasilony. W tych warunkach repolaryzacja komórek podnasilrdziowych serca konia jest zjawiskiem typu „wszystko albo nic” jako wynik przesunięcia w zakresie równowagi prądów płynących podczas końcowego okresu pierwszej fazy potencjału czynnościowego. Repolaryzacja typu „wszystko albo nic” pojawia się wówczas, gdy napięcie podczas trwania fazy pierwszej przekroczy próg -30 mV. Prowadzi to do utraty kopulastej morfologii przebiegu krzywej potencjału czynnościowego jako wyniku przewagi prądów skierowanych na zewnątrz komórki nad prądami zwróconymi do jej wnętrza. Wspomniana utrata dotyczy tylko niektórych lokalizacji w obrębie warstwy podnasilrdziowej, co skutkuje rozwojem istotnej dyspersji okresu repolaryzacji w tym regionie, jak również dyspersji przezściennnej pomiędzy warstwą podnasilrdziową a podwsilrdziową. Propagacja napięcia „kopuły” potencjału czynnościowego z miejsc w obrębie warstwy podnasilrdziowej, w których występuje, do miejsc, w których poten-

cjał czynnościowy jest jej pozbawiony, powoduje ponowne pobudzenie komórek preparatu. Mechanizm ten, określaný jako zjawisko reentry drugiej fazy, odpowiada za powstawanie pobudzeń dodatkowych zdolnych do inicjacji okrężnej fali reentry [142]. Udowodniono, że zjawisko reentry drugiej fazy występuje wówczas, gdy komórki warstwy podnasilrdziowej prawej komory są narażone na:

- działania związków powodujących otwieranie kanałów potasowych, na przykład pinacidil [143];
- zastosowanie blokerów kanałów sodowych, takich jak flekainid [144];
- zwiększone stężenie Ca^{2+} [115];
- zastosowanie leków z grupy blokerów kanału wapniowego, na przykład werapamilu;
- zahamowanie metaboliczne;
- symulowane niedokrwienie [142].

W tabeli 3 zestawiono leki, które zidentyfikowano do tej pory jako zdolne do wywołania w zapisie EKG fenotypu zespołu Brugadów. Należy do nich zaliczyć: ajmalinę, flekainid, prokainamid, dizopiramid, propafenon oraz pilsikainid [146–148]. Udowodniono, że również leki przeciwdepresyjne oraz przeciwpsychotyczne mogą powodować powstanie w zapisie EKG wzorca zespołu Brugadów. W badaniu obejmującym 98 osób po przedawkowaniu trójkcyjicznych leków przeciwdepresyjnych zaobserwowano, że u 15 z nich w zapisie EKG stwierdzono zmiany charakterystyczne dla zespołu Brugadów [149]. Całkowita śmiertelność wśród tych chorych wynosiła 3%, jednak śmiertelność wśród osób, u których zapis był charakterystyczny, wynosiła aż 6,7%. Rouleau i wsp. [150] opisali 3 przypadki wystąpienia indukowanego w wyniku przyjmowania leków psychiatrycznych zapisu EKG o morfologii typowej dla zespołu Brugadów. Przypadek pierwszy to jednoczesne przyjmowanie amitryptyliny i fenotiazyny, przypadek drugi — przedawkowanie fluoksetyny, natomiast przypadek trzeci dotyczył jednoczesnego przyjmowania trifluoperazyny oraz loksapiny. Babaliaros i Hurst [151] opisali występowanie elektrokardiograficznych cech BrS u pacjentów otrzymujących zwiększone dawki imipraminy. Akhtar i Goldschlager [152] przedstawili ostatnio przypadek BrS po przedawkowaniu dezipraminy i klonazepamu (ryc. 3). Chow i wsp. [153] opisali podobny przypadek po przedawkowaniu samej dezipraminy. Bolognesi i wsp. [154] zauważyli występowanie elektrokardiograficznego obrazu BrS po przedawkowaniu amitryptyliny stosowanej łącznie z maprotyliną. Dwa kolejne przypadki BrS opisano po przedawkowaniu nortryptyliny [155, 156] oraz związków litu [157]. Dostępne dane sugerują, że większość przypadków fenotypu BrS indukowanego

Tabela 3. Leki indukujące w zapisie elektrokardiograficznym zapis charakterystyczny dla zespołu Brugada. Zmodyfikowano za zgodą z [213, 214]

I. Leki przeciwartmyczne
1. Blokery kanałów Na ⁺ Leki klasy IC (flekainid [146, 147, 196–198], pilsikainid [199, 200], propafenon [201]) Leki klasy IA (ajmalina [146, 202], prokainamid [146, 168], disopiramid [168, 203], cibenzolina [204, 205])
2. Blokery kanałów Ca ²⁺ Werapamil
3. Beta-blokery Zatrucie propranololem [206]
II. Leki przeciwdławicowe
1. Blokery kanałów Ca ²⁺ Nifedypina, diltiazem
2. Nitraty Diazotan izosorbidu, nitrogliceryna [207]
3. Leki otwierające kanały K ⁺ Nikorandil
III. Leki psychotropowe
1. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [156] Amitryptylina [150, 154], nortryptylina [155, 156], desipramina [151–153], klomipramina [149]
2. Czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne Maprotylina [154]
3. Fenotiazyna Perfenazyna [154], cyamemazyna
4. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny Fluoksetyna [150]
5. Lit [157]
6. Leki przeciwdrgawkowe Klonazepam [152]
7. Leki przeciwpsychotyczne Trifluoperazyna [150] Loksapina [208]
IV. Inne leki
1. Antagoniści histaminowych receptorów H1 Dimenhydrinat [209], difenhydramina [210]
2. Zatrucie kokainą [211, 212]
3. Zatrucie alkoholem

lekami przeciwdepresyjnymi czy też przeciwpsychotycznymi pojawia się jako konsekwencja przedawkowania lub przyjmowania kilku preparatów.

Nasilenie lub inne nieprawidłowości dotyczące fali J przez długi czas wiązano z idiomatycznym migotaniem komór, jak również z BrS [116, 158–162]. Zespół Brugada charakteryzuje się nasileniem fali J, co przejawia się uniesieniem odcinka ST obser-

wowanym w prawokomorowych odprowadzeniach przedsercowych [116]. W wielu badaniach podkreślano podobieństwa pomiędzy stanami, które predysponują do wystąpienia zjawiska reentry drugiej fazy, oraz stanami sprzyjającymi powstawaniu w zapisie EKG obrazu typowego dla zespołu Brugada. Utrata kopulastej morfologii potencjału czynnościowego w obrębie komórek nasierdza bez identycznego procesu w komórkach podwsierdziejowych powoduje powstanie przeszciennego prądu, który w zapisie EKG manifestuje się jako uniesienie odcinka ST, podobne do obserwowanego u pacjentów z BrS [99, 145, 163]. Dowodów na potwierdzenie istnienia mechanizmu reentry drugiej fazy dostarczyli ostatnio w swojej pracy Thomsen i wsp. [164, 165].

Agoniści układu parasympatycznego, na przykład acetylocholina, ułatwiają i nasilają proces utraty kopulastej morfologii potencjału czynnościowego [166] poprzez supresję kanału I_{Ca} i/lub nasilenie przepływu prądu potasowego. Agoniści receptorów beta-adrenergicznych przywracają kopulasty kształt potencjału czynnościowego na drodze nasilania przepływu przez kanał I_{Ca}. Związki, które blokują kanały sodowe, nasilają proces utraty kopulastej morfologii potencjału czynnościowego komórek mięśniowych prawej komory konia w wyniku ujemnego przesunięcia w zakresie woltażu, którym zaczyna się pierwsza faza potencjału czynnościowego [144, 167]. Powyższe obserwacje są zgodne ze zjawiskiem istotnego nasilenia uniesienia odcinka ST u pacjentów z BrS po manewrach zwiększających aktywność nerwu błędnego oraz po zastosowaniu leków przeciwartmicznych z klasy I. Potwierdza to również normalizacja uniesienia odcinka ST po zastosowaniu związków o aktywności beta-adrenergicznej lub inhibitorów fosfodiesterazy III [99, 168, 169]. Utratę kopulastej morfologii potencjału czynnościowego łatwiej spowodować w obrębie komórek podnasierdziejowych prawej komory konia niż komórek podnasierdziejowych lewej komory z powodu istnienia w tym regionie serca bardziej istotnej fazy I potencjału czynnościowego pośredniczonego przez kanały I_{to} [10, 145, 163]. Jak wspomniano, istnieje przekonanie, że ta różnica odpowiada za traktowanie BrS jako schorzenia dotyczącego prawej komory.

W przeszłości główną uwagę przywiązywano do zdolności związków redukujących przepływ prądu sodowego do demaskowania BrS i tworzenia tym samym substratu arytmogennego. Ostatnie badania na izolowanych preparatach serca perfundowanego krwią tętniczą pokazują, że zastosowanie kombinacji blokerów kanałów I_{Na} oraz I_{Ca} jest bardziej

efektywne (w porównaniu ze stosowanymi samodzielnie inhibitorami I_{Na}) w nasilaniu cech morfologicznych zapisu EKG typowych dla BrS [170].

Uniesienie odcinka ST związane z BrS powstaje w wyniku: 1) opóźnień w zakresie przewodzenia wewnątrzsercowego w obrębie warstwy podnasierdziowej wolnej ściany prawej komory w rejonie drogi odpływu z prawej komory [171] i/lub 2) nasilenia potencjału czynnościowego komórek podnasierdziowych prawej komory, co może prowadzić do utraty kopulastej morfologii krzywej potencjału czynnościowego [172]. Mechanizm komórkowy, uważany za odpowiedzialny za rozwój fenotypu BrS w drugiej hipotezie, schematycznie przedstawiono na rycinie 4 [173, 174].

Odcinek ST jest zazwyczaj położony w linii izoelektrycznej z powodu braku przezściennego gradientu napięcia na poziomie etapu *plateau* krzywej potencjału czynnościowego (ryc. 4A). Nasilenia wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego komórek prawej komory w warunkach patofizjologicznych prowadzi do nasilenia stopnia przezściennego gradientu napięcia i wtórnie do większego zaakcentowania fali J lub uniesienia punktu J w zapisie elektrokardiograficznym. W przypadku, kiedy repolaryzacja komórek nasierdza poprzedza repolaryzację komórek warstwy M i warstwy podwsierdziowej, załamek T pozostaje dodatni. Zjawisko to skutkuje siodełkowatym kształtem fali depolaryzacyjnej (ryc. 4B).

Proces dalszego nasilania wcięcia na krzywej przebiegu potencjału czynnościowego może się wiązać z wydłużeniem czasu trwania potencjału czynnościowego komórek warstwy podnasierdziowej do tego stopnia, że kierunek repolaryzacji prawej komory oraz przezścienny gradient napięcia ulegną odwróceniu, prowadząc jednocześnie do uniesienia odcinka ST typu kopulastego oraz odwrócenia załamka T (ryc. 4C) (typowy obraz obserwowany w zapisie EKG u pacjentów z BrS). Opóźnienie w zakresie aktywacji warstwy podnasierdziowej może również przyczynić się do odwrócenia załamka T. Skośne w dół uniesienie odcinka ST obserwowane w eksperymentalnym modelu serca często wygląda jak załamek R', co sugeruje, że obecność morfologii bloku prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*) u pacjentów z BrS może być wtórna, przynajmniej częściowo, raczej do wczesnej repolaryzacji warstwy podnasierdziowej prawej komory niż do bloku przewodzenia impulsów w obrębie prawej odnogi pęczka Hisa.

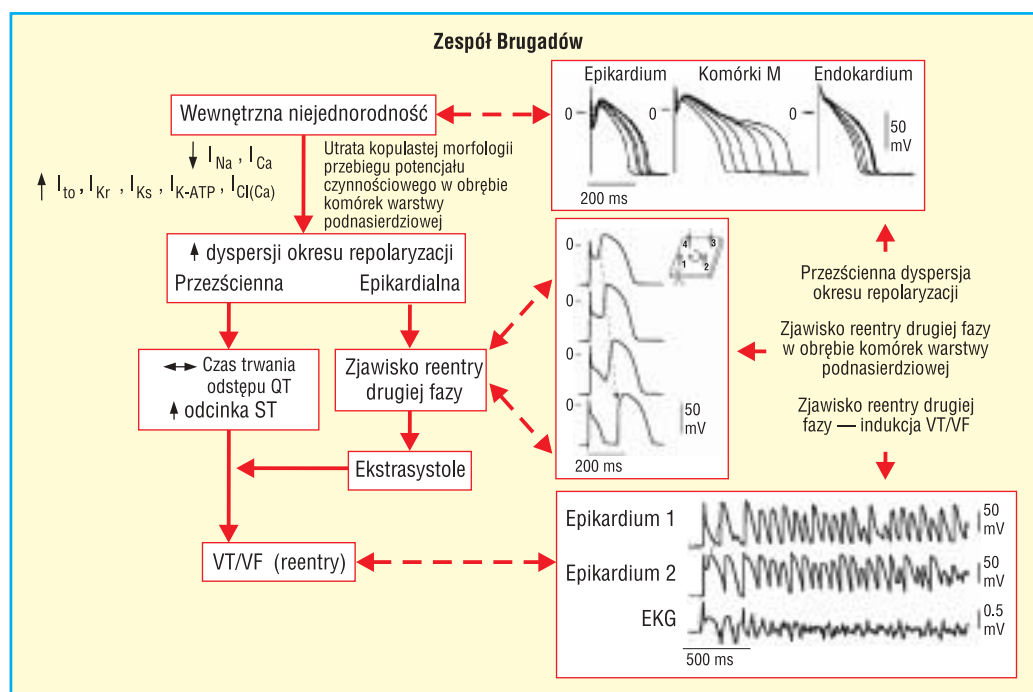
Gussak i wsp. [175] podkreślili w swojej pracy, że większość zapisów EKG z morfologią RBBB — podobną do obserwowanej u chorych z BrS —

nie spełnia kryteriów pozwalających na rozpoznanie bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Ponadto, wysiłki podjęte przez Miyazaki i wsp. [168], aby zarejestrować opóźnienie aktywacji prawej komory u pacjentów z BrS, zakończyły się niepowodzeniem.

Warto podkreślić, że mimo obrazu typowej morfologii dla BrS widocznej na rycinie 4B i 4C, substrat arytmogenny jest nieobecny. Zakłada się, że powstaje on w toku dalszych zmian w zakresie równowagi przepływów prądów jonowych prowadzących do utraty kopulastej morfologii krzywej potencjału czynnościowego w niektórych regionach warstwy podnasierdziowej (ryc. 4D). Utrata kopulastej morfologii krzywej potencjału czynnościowego komórek nasierdza (przy niezmienionym statusie komórek podwsierdziowych) skutkuje istotnym stopniem dyspersji okresu repolaryzacji oraz dyspersji wartości okresu oporności, co odpowiada za powstanie okienka ranliwego, podczas którego impulsy przedwczesne lub dodatkowe mogą wzbudzić arytmie typu reentry. Przewodzenie napięcia „kopuły” potencjału czynnościowego z miejsc w obrębie warstwy podnasierdziowej, w których ona występuje, do miejsc, w których potencjał czynnościowy jest jej pozbawiony, powoduje ponowne pobudzenie komórki na drodze mechanizmu reentry drugiej fazy, prowadząc do powstania bardzo ściśle sprzężonych pobudzeń dodatkowych, które powstając w okresie ranliwym, wyzwalają określone formy arytmii typu reentry pod postacią częstoskurczu komorowego lub migotania komór (ryc. 4D) [142, 176].

Pobudzenia powstałe w wyniku zjawiska reentry drugiej fazy podlegają fuzji z załamkiem T rytmu podstawowego, co nasila i akcentuje negatywyzację załamka T. Morfologię tę często obserwuje się w warunkach klinicznych poprzedzających początek polimorficznego częstoskurczu komorowego.

Badania przeprowadzone na izolowanych preparatach mięśnia sercowego perfundowanych krwią tętniczą dostarczają dowodów potwierdzających tę hipotezę [176]. Aiba i wsp. [177], używając wysokiej rozdzielczości mapującego systemu optycznego pozwalającego na jednoczesną rejestrację przez błonowego potencjału czynnościowego z 256 miejsc na powierzchni izolowanego preparatu prawej komory serca konia perfundowanego krwią tętniczą, stwierdzili, że krokowy gradient okresu repolaryzacji pomiędzy regionem, w którym przebieg potencjału czynnościowego jest pozbawiony kopulastej morfologii, a regionem, w którym morfologia ta została zachowana, jest istotny dla rozwoju ściśle sprzężonych ekstrasystolii komorowych (w mechanizmie reentry drugiej fazy). W badaniu udowodniono



Rycina 5. Proponowany mechanizm powstawania zespołu Brugadów. Przesunięcie w zakresie równowagi prądów jonowych sprzyja nasileniu istniejącej już pierwotnie niejednorodności poprzez spowodowanie utraty kopulastej morfologii przebiegu krzywej potencjału w pewnych miejscach w obrębie warstwy podnasierdziejowej, ale nie podwiersdziejowej. Powstałe w wyniku dyspersji okresu repolaryzacji okienko ranliwe tworzy się zarówno w obrębie warstwy podnasierdziejowej, jak i przezściennie. Dyspersja w obrębie epikardium powoduje rozwój zjawiska reentry drugiej fazy przyczyniającego się do powstawania dodatkowych pobudzeń, które trafiając na okienko ranliwe, inicjują częstoskurcz komorowy/migotanie komór (VT/VF) na drodze mechanizmu okrężnej fali reentry. Zmodyfikowano za zgodą z [174]

także, że fale zjawiska reentry początkowo krążą wyłącznie w obrębie warstwy podnasierdziejowej i stopniowo nabierają orientacji przezściennej, odpowiadając za utrwalony częstoskurcz komorowy lub migotanie komór.

Kurita i wsp. umieścili monofazowe elektrody służące do rejestracji potencjału czynnościowego na powierzchni nasierdza i wsierdza w obrębie drogi odpływu z prawej komory u osób z BrS. Udowodnili proces nasilenia wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego w ramach odpowiedzi komórek podnasierdziejowych, co potwierdziło istnienie tego mechanizmu u człowieka [178, 179].

W związku z powyższym zaakcentowanie wcięcia na przebiegu krzywej potencjału czynnościowego komórek nasierdza prawej komory leży u podstaw zjawiska uniesienia odcinka ST. Ostateczna utrata kopulastej morfologii przebiegu krzywej potencjału czynnościowego nasila jeszcze bardziej uniesienie odcinka ST obserwowane w zapisie elektrokardiograficznym. Okienko ranliwe tworzy się

zarówno w obrębie warstwy podnasierdziejowej, jak również przezściennie i staje się substratem dla rozwoju arytmii typu reentry (ryc. 5).

Zjawisko reentry drugiej fazy powoduje powstawanie dodatkowych pobudzeń, które stają się impulsami wyzwajającymi dla epizodów częstoskurczu komorowego i migotania komór u pacjentów z zespołem Brugadów.

Dowody potwierdzające powyższą hipotezę przedstawiono ostatnio w badaniach wykorzystujących eksperymentalny model BrS z zastosowaniem preparatu prawej komory konia perfundowanego krwią tętniczą [176]. Generowany na tym modelu częstoskurcz komorowy oraz migotanie komór miały zazwyczaj charakter polimorficzny i przypominały szybką formę arytmii typu *torsades de pointes*. Ta aktywacja prawdopodobnie wiąże się z migrującą falą spiralną, w przypadku której udowodniono wywoływanie arytmii o wzorze podobnym do polimorficznego częstoskurczu komorowego [180, 181].

Rola przezściennnej dyspersji okresu repolaryzacji w procesie arytmogenezy wywołanym działaniem leków

W przypadku nabytego LQTS czas trwania odstępu QT wzrasta jako funkcja stężenia leku wywołującego to zaburzenie, podczas gdy w BrS pozostaje w dużej mierze niezmienny. Jedną ze wspólnych cech zespołów indukowanych stosowaniem leków jest zwiększenie stopnia przestrzennej dyspersji okresu repolaryzacji, w szczególności TDR. Skutkuje to powstaniem arytmii typu TdP w przypadku, kiedy stopień dyspersji przekroczy wartość graniczną dla wyzwolenia zjawiska reentry.

Predyspozycje genetyczne

Stopień, w którym predyspozycje genetyczne przyczyniają się do wystąpienia klinicznych objawów procesu indukowanej lekami arytmogenezy, nie jest ściśle określony. Dostępne dane sugerują, iż około 10–15% pacjentów, u których rozwinęła się arytmia typu TdP po ekspozycji na leki wydłużające czas trwania odstępu QT, posiada mutacje związane z zespołem długiego QT. W tych przypadkach można rozważać istnienie subklinicznej formy wrodzonego zespołu długiego QT [182–186].

Abbott i wsp. [187] byli jednymi z pierwszych badaczy, którzy udowodnili, że polimorfizm (np. genetyczna wariacja obecna w więcej niż 1% populacji) w obrębie genu kodującego kanały jonowe wiąże się z predyspozycją do rozwoju wywołanej działaniem leków arytmii typu *torsades de pointes*. Zidentyfikowali oni również polimorfizm (T8A) genu KCNE2 kodującego MiRP, podjednostkę beta kanału I_{Kr} , który jest obecny u 1,6% populacji i wiąże się z występowaniem arytmii typu TdP w związku ze stosowaniem chinidyny i sulfametoksazolu/trimetoprimu. Powyższe odkrycia badawcze sugerują, że powszechne wariacje genetyczne mogą zwiększać ryzyko rozwoju arytmii wywołanych lekami. Yang i wsp. [185] pokazali, że warianty DNA w regionie, w którym znajdują się geny odpowiedzialne za wrodzony LQTS, predysponujące do rozwoju nabytej formy LQTS, można zidentyfikować u około 10–15% chorych, szczególnie w obrębie genów kodujących podjednostki pomocnicze. Dostarcza to dalszych dowodów na znaczenie subklinicznych mutacji oraz polimorfizmów genowych dla występowania indukowanych przez leki arytmii typu TdP. Splawski i wsp. [188] rozpatrywali to zagadnienie jeszcze dokładniej poprzez identyfikację heterozygotycznego polimorfizmu polegającego na zamianie seryny tyrozyną w obrębie kodonu 1103

(S1103Y) wchodzącego w skład genu dla kanału sodowego *SCN5A* (S1102Y w krótszej wersji *SCN5A* w wyniku *splicingu*) u Afrykańczyków oraz Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, co powoduje wzrost ryzyka rozwoju nabytych arytmii typu TdP. Powyższy polimorfizm był obecny u 57% spośród 23 pacjentów z epizodami proarytmicznymi, jednak stwierdzono go jednocześnie u zaledwie 13% osób z grupy kontrolnej. Powyższe doniesienia sugerują, że nosiciele takich polimorfizmów genowych mogą zostać zidentyfikowani i zarazem ustrzeżeni przed przyjmowaniem leków, których działanie wiąże się z ryzykiem proarytmii. Istnieje możliwość wdrożenia powyższych testów do praktyki klinicznej, ponieważ ich wyniki są dokładne, mogą być stosunkowo szybko uzyskiwane oraz są one relatywnie tanie.

Innym powszechnym polimorfizmem, który wiąże się z nabytą formą LQTS oraz następczymi arytmiami typu TdP, jest K897T w obrębie genu *KCNH2* [189]. Z większości badań z zastosowaniem modelu funkcjonalnej ekspresji wynika, że K897T redukuje przepływ prądu przez kanał I_{Kr} [190–192], jednak jedno badanie donosi o zwiększonym przepływie jonowym przez kanał *HERG* [193].

Zdolność leków przeciwdepresyjnych do wywoływania BrS może mieć również podłoże genetyczne. Na przykład udowodniono, że haplotyp promotora *SCN5A* (zwany Hap B) wiąże się z dłuższym czasem trwania odstępu PR oraz zespołu QRS oraz z bardziej nasiloną odpowiedzią na blokery kanałów sodowych [135].

Defekty genetyczne mogą również przyczyniać się do wywołanych przez leki kanałopatii na drodze zmian w zakresie metabolizmu leków. W przypadku relatywnie wybiórczych blokerów kanałów I_{Kr} istnieje dokładna zależność pomiędzy stężeniem leku w surowicy a częstością incydentów arytmii typu TdP. Warianty genetyczne w obrębie genów kodujących enzymy odpowiedzialne za metabolizm preparatów mogą zmieniać parametry farmakokinetyczne, powodując na przykład istotne wahania stężenia leku w surowicy, i w ten sposób nasilają istotny wpływ proarytmiczny danych leków [194, 195]. Na przykład, w przypadku cytochromu CYP2D6, który jest zaangażowany w metabolizm niektórych leków wydłużających czas trwania zespołu QT (terodilina, tioryzadyna), udowodniono, że wieloczynnikowy polimorfizm redukuje lub eliminuje jego funkcję; 5–10% osób rasy białej oraz Amerykanów pochodzenia afrykańskiego nie ma funkcjonalnego genu CYP2D6. Wiele białek (np. molekuly transportujące lek oraz inne enzymy odpowiedzialne za jego metabolizm) jest włączonych w proces absorpcji,

dystrybucji oraz eliminacji leku, a z kolei warianty genów kodujących białka biorące udział w każdym z tych procesów mogą potencjalnie modulować stężenie leku i jego efekty działania. Dotychczas zidentyfikowano bardzo wiele substratów oraz inhibitorów enzymów cytochromu P450. Ich uaktualnioną listę można znaleźć na stronie internetowej: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>.

Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Praca została wsparta grantem badawczym nr HL47678 ufundowanym przez NHLBI oraz grantami *American Heart Association*, NYS oraz *Floryda Grand Lodges F.& A.M.*

Piśmiennictwo

1. Antzelevitch C., Sicouri S., Litovsky S.H. i wsp. Heterogeneity within the ventricular wall. *Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells*. *Circ. Res.* 1991; 69: 1427–1449.
2. Antzelevitch C., Shimizu W., Yan G.X. i wsp. The M cell: Its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 1124–1152.
3. Litovsky S.H., Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ. Res.* 1988; 62: 116–126.
4. Liu D.W., Gintant G.A., Antzelevitch C. Ionic bases for electrophysiological distinctions among epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes from the free wall of the canine left ventricle. *Circ. Res.* 1993; 72: 671–687.
5. Furukawa T., Myerburg R.J., Furukawa N., Bassett A.L., Kimura S. Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes. *Circ. Res.* 1990; 67: 1287–1291.
6. Fedida D., Giles W.R. Regional variations in action potentials and transient outward current in myocytes isolated from rabbit left ventricle. *J. Physiol. (Londyn)* 1991; 442: 191–209.
7. Clark R.B., Bouchard R.A., Salinas-Stefanon E., Sanchez-Chapula J., Giles W.R. Heterogeneity of action potential waveforms and potassium currents in rat ventricle. *Cardiovasc. Res.* 1993; 27: 1795–1799.
8. Wettwer E., Amos G.J., Posival H., Ravens U. Transient outward current in human ventricular myocytes of subepicardial and subendocardial origin. *Circ. Res.* 1994; 75: 473–482.
9. Nabauer M., Beuckelmann D.J., Überfuhr P., Steinbeck G. Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. *Circulation* 1996; 93: 168–177.
10. Di Diego J.M., Sun Z.Q., Antzelevitch C. Ito and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: H548–H561.
11. Volders P.G., Sipido K.R., Carmeliet E., Spatjens R.L., Wellens H.J., Vos M.A. Repolarizing K⁺ currents ITO1 and IKs are larger in right than left canine ventricular midmyocardium. *Circulation* 1999; 99: 206–210.
12. Sicouri S., Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ. Res.* 1991; 68: 1729–1741.
13. Anyukhovsky E.P., Sosunov E.A., Rosen M.R. Regional differences in electrophysiologic properties of epicardium, midmyocardium and endocardium: In vitro and in vivo correlations. *Circulation* 1996; 94: 1981–1988.
14. Liu D.W., Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (IKr and IKs) in canine ventricular epicardial, midmyocardial, and endocardial myocytes. *Circ. Res.* 1995; 76: 351–365.
15. Zygmunt A.C., Eddlestone G.T., Thomas G.P., Nesterenko V.V., Antzelevitch C. Larger late sodium conductance in M cells contributes to electrical heterogeneity in canine ventricle. *Am. J. Physiol.* 2001; 281: H689–H697.
16. Zygmunt A.C., Goodrow R.J., Antzelevitch C. I(NaCa) contributes to electrical heterogeneity within the canine ventricle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000; 278: H1671–H1678.
17. Brahmajothi M.V., Morales M.J., Reimer K.A., Strauss H.C. Regional localization of ERG, the channel protein responsible for the rapid component of the delayed rectifier, K⁺ current in the ferret heart. *Circ. Res.* 1997; 81: 128–135.
18. Cordeiro J.M., Greene L., Heilmann C., Antzelevitch D., Antzelevitch C. Transmural heterogeneity of calcium activity and mechanical function in the canine left ventricle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286: H1471–H1479.
19. Banyasz T., Fulop L., Magyar J., Szentandrassy N., Varro A., Nanasi P.P. Endocardial versus epicardial differences in L-type calcium current in canine ventricular myocytes studied by action potential voltage clamp. *Cardiovasc. Res.* 2003; 58: 66–75.
20. Wang H.S., Cohen I.S. Calcium channel heterogeneity in canine left ventricular myocytes. *J. Physiol.* 2003; 547: 825–833.
21. Yan G.X., Shimizu W., Antzelevitch C. Characteristics and distribution of M cells in arterially-perfused canine left ventricular wedge preparations. *Circulation* 1998; 98: 1921–1927.
22. Sicouri S., Antzelevitch C. Electrophysiologic characteristics of M cells in the canine left ventricular free wall. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1995; 6: 591–603.
23. Sicouri S., Fish J., Antzelevitch C. Distribution of M cells in the canine ventricle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994; 5: 824–837.
24. Antzelevitch C., Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by after depolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsades de pointes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 259–277.
25. Stankovicova T., Szilard M., De Scheerder I., Sipido K.R. M cells and transmural heterogeneity of action potential configuration in myocytes from the left ventricular wall of the pig heart. *Cardiovasc. Res.* 2000; 45: 952–960.
26. Sicouri S., Antzelevitch C. Drug-induced afterdepolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cell (M cells) in the canine heart: Quinidine and Digitalis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1993; 4: 48–58.
27. Drouin E., Charpentier F., Gauthier C., Laurent K., Le Marec H. Electrophysiological characteristics of cells spanning the left ventricular wall of human heart: Evidence for the presence of M cells. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26: 185–192.
28. Weissenburger J., Nesterenko V.V., Antzelevitch C. Transmural heterogeneity of ventricular repolarization under baseline and long QT conditions in the canine heart *in vivo*: Torsades de

- pointes develops with halothane but not pentobarbital anesthesia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 290–304.
29. Sicouri S., Quist M., Antzelevitch C. Evidence for the presence of M cells in the guinea pig ventricle. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1996; 7: 503–511.
30. Li G.R., Feng J., Yue L., Carrier M. Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: H369–H377.
31. Rodriguez-Sinovas A., Cinca J., Tapias A., Armadans L., Tresanchez M., Soler-Soler J. Lack of evidence of M-cells in porcine left ventricular myocardium. *Cardiovasc. Res.* 1997; 33: 307–313.
32. Shimizu W., Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2038–2047.
33. El-Sherif N., Caref E.B., Yin H., Restivo M. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ. Res.* 1996; 79: 474–492.
34. Weirich J., Bernhardt R., Loewen N., Wenzel W., Antoni H. Regional- and species-dependent effects of K⁺-channel blocking agents on subendocardium and mid-wall slices of human, rabbit, and guinea pig myocardium. *Pflugers. Arch.* 1996; 431: R130 (streszczenie).
35. Burashnikov A., Antzelevitch C. Acceleration-induced action potential prolongation and early afterdepolarizations. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1998; 9: 934–948.
36. Shimizu W., McMahon B., Antzelevitch C. Sodium pentobarbital reduces transmural dispersion of repolarization and prevents torsade de pointes in models of acquired and congenital long QT syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 156–164.
37. Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long QT syndrome: Effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998; 98: 2314–2322.
38. Shimizu W., Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long QT conditions. *Circulation* 1999; 99: 1499–1507.
39. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1928–1936.
40. Balati B., Varro A., Papp J.G. Comparison of the cellular electrophysiological characteristics of canine left ventricular epicardium, M cells, endocardium and Purkinje fibres. *Acta Physiol. Scand.* 1998; 164: 181–190.
41. McIntosh M.A., Cobbe S.M., Smith G.L. Heterogeneous changes in action potential and intracellular Ca²⁺ in left ventricular myocyte sub-types from rabbits with heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2000; 45: 397–409.
42. Janse M.J., Sosunov E.A., Coronel R. i wsp. Repolarization gradients in the canine left ventricle before and after induction of short-term cardiac memory. *Circulation* 2005; 112: 1711–1718.
43. Antzelevitch C. The M cell. Invited Editorial Comment. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therap.* 1997; 2: 73–76.
44. Cohen I.S., Giles W.R., Noble D. Cellular basis for the T wave of the electrocardiogram. *Nature* 1976; 262: 657–661.
45. Jeyaraj D., Wilson L.D., Zhong J. i wsp. Mechano-electrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. *Circulation* 2007; 115: 3145–3155.
46. Schwartz P.J. The idiopathic long QT syndrome: Progress and questions. *Am. Heart J.* 1985; 109: 399–411.
47. Moss A.J., Schwartz P.J., Crampton R.S. i wsp. The long QT syndrome: Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84: 1136–1144.
48. Zipes D.P. The long QT interval syndrome: A Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1991; 84: 1414–1419.
49. Wang Q., Shen J., Splawski I. i wsp. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 805–811.
50. Mohler P.J., Schott J.J., Gramolini A.O. i wsp. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003; 421: 634–639.
51. Plaster N.M., Tawil R., Tristani-Firouzi M. i wsp. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511–519.
52. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W., Vincent G.M., Green E.D., Keating M.T. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80: 795–803.
53. Wang Q., Curran M.E., Splawski I. i wsp. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat. Genet.* 1996; 12: 17–23.
54. Splawski I., Tristani-Firouzi M., Lehmann M.H., Sanguinetti M.C., Keating M.T. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress I_{Ks} function. *Nat. Genet.* 1997; 17: 338–340.
55. Cronk L.B., Ye B., Kaku T. i wsp. Novel mechanism for sudden infant death syndrome: Persistent late sodium current secondary to mutations in caveolin-3. *Heart Rhythm* 2007; 4: 161–166.
56. Medeiros-Domingo A., Kaku T., Tester D.J. i wsp. SCN4B-encoded sodium channel {beta}4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 116: 134–142.
57. Splawski I., Timothy K.W., Sharpe L.M. i wsp. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19–31.
58. Bednar M.M., Harrigan E.P., Anziano R.J., Camm A.J., Ruskin J.N. The QT interval. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2001; 43: 1–45.
59. Tomaselli G.F., Marban E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1999; 42: 270–283.
60. Sipido K.R., Volders P.G., De Groot S.H. i wsp. Enhanced Ca(2+) release and Na/Ca exchange activity in hypertrophied canine ventricular myocytes: Potential link between contractile adaptation and arrhythmogenesis. *Circulation* 2000; 102: 2137–2144.
61. Volders P.G., Sipido K.R., Vos M.A. i wsp. Downregulation of delayed rectifier K(+) currents in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsades de pointes. *Circulation* 1999; 100: 2455–2461.
62. Undrovinas A.I., Maltsev V.A., Sabbah H.N. Repolarization abnormalities in cardiomyocytes of dogs with chronic heart failure: Role of sustained inward current. *Cell. Mol. Life Sci.* 1999; 55: 494–505.
63. Maltsev V.A., Sabbah H.N., Higgins R.S., Silverman N., Lesch M., Undrovinas A.I. Novel, ultraslow inactivating sodium current in human ventricular cardiomyocytes. *Circulation* 1998; 98: 2545–2552.
64. Belardinelli L., Antzelevitch C., Vos M.A. Assessing predictors of drug-induced torsade de pointes. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003; 24: 619–625.
65. Antzelevitch C., Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr. Opin. Cardiol.* 2002; 17: 43–51.

66. Shimizu W., Antzelevitch C. Effects of a K(+) channel opener to reduce transmural dispersion of repolarization and prevent torsade de pointes in LQT1, LQT2, and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 2000; 102: 706–712.
67. Antzelevitch C. Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: The role of M cells. *Eur. Heart J.* 2001; suppl. 3: K2–K16.
68. Tsuboi M., Antzelevitch C. Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Andersen-Tawil syndrome (LQT7). *Heart Rhythm* 2006; 3: 328–335.
69. Sicouri S., Timothy K.W., Zygmunt A.C. i wsp. Cellular basis for the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of Timothy syndrome: Effects of ranolazine. *Heart Rhythm* 2007; 4: 638–647.
70. Shimizu W., Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 778–786.
71. Anyukhovsky E.P., Sosunov E.A., Gainullin R.Z., Rosen M.R. The controversial M cell. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 244–260.
72. Crampton R.S. Preeminence of the left stellate ganglion in the long Q-T syndrome. *Circulation* 1979; 59: 769–778.
73. Ali R.H., Zareba W., Moss A. i wsp. Clinical and genetic variables associated with acute arousal and nonarousal-related cardiac events among subjects with long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85: 457–461.
74. Noda T., Takaki H., Kurita T. i wsp. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur. Heart J.* 2002; 23: 975–983.
75. Schwartz P.J., Priori S.G., Spazzolini C. i wsp. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95.
76. Antzelevitch C. Role of transmural dispersion of repolarization in the genesis of drug-induced torsades de pointes. *Heart Rhythm* 2005; 2: S9–S15.
77. Sicouri S., Moro S., Litovsky S.H., Elizari M.V., Antzelevitch C. Chronic amiodarone reduces transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 1269–1279.
78. van Opstal J.M., Schoenmakers M., Verduyn S.C. i wsp. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001; 104: 2722–2727.
79. Di Diego J.M., Belardinelli L., Antzelevitch C. Cisapride-induced transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes in the canine left ventricular wedge preparation during epicardial stimulation. *Circulation* 2003; 108: 1027–1033.
80. Emori T., Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 1369–1378.
81. Xia Y., Liang Y., Kongstad O. i wsp. *In vivo* validation of the coincidence of the peak and end of the T wave with full repolarization of the epicardium and endocardium in swine. *Heart Rhythm* 2005; 2: 162–169.
82. Wolk R., Stec S., Kulakowski P. Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation. *Eur. J. Clinical. Invest.* 2001; 31: 293–301.
83. Tanabe Y., Inagaki M., Kurita T. i wsp. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 911–919.
84. Frederiks J., Swenne C.A., Kors J.A. i wsp. Within-subject electrocardiographic differences at equal heart rates: Role of the autonomic nervous system. *Pflugers. Arch.* 2001; 441: 717–724.
85. Shimizu M., Ino H., Okeie K. i wsp. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin. Cardiol.* 2002; 25: 335–339.
86. Takenaka K., Ai T., Shimizu W. i wsp. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003; 107: 838–844.
87. Watanabe N., Kobayashi Y., Tanno K. i wsp. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J. Electrocardiol.* 2004; 37: 191–200.
88. Yamaguchi M., Shimizu M., Ino H. i wsp. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: A new index for arrhythmogenicity. *Clin. Sci. (Londyn)* 2003; 105: 671–676.
89. Topilski I., Rogowski O., Rosso R. i wsp. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 320–328.
90. Antzelevitch C. T peak–T end interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001; 31: 555–557.
91. Opthof T., Coronel R., Wilms-Schopman F.J. i wsp. Dispersion of repolarization in canine ventricle and the electrocardiographic T wave: Tp–Te interval does not reflect transmural dispersion. *Heart Rhythm* 2007; 4: 341–348.
92. Akar F.G., Yan G.X., Antzelevitch C., Rosenbaum D.S. Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation* 2002; 105: 1247–1253.
93. Aiba T., Shimizu W., Hidaka I. i wsp. Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: High-resolution optical mapping study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 2074–2085.
94. Castro H.J., Antzelevitch C., Tornos B.F. i wsp. T peak–T end and T peak–T end dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1828–1834.
95. Fish J.M., Brugada J., Antzelevitch C. Potential proarrhythmic effects of biventricular pacing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 2340–2347.
96. Taggart P., Sutton P., Opthof T., Coronel R., Kallis P. Electrotonic cancellation of transmural electrical gradients in the left ventricle in man. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2003; 82: 243–254.
97. Opthof T. *In vivo* dispersion in repolarization and arrhythmias in the human heart. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 290: H77–H78.
98. Medina-Ravell V.A., Lankipalli R.S., Yan G.X. i wsp. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization. Does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation* 2003; 107: 740–746.
99. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372–379.
100. Clements S.D., Hurst J.W. Diagnostic value of ECG abnormalities observed in subjects accidentally exposed to cold. *Am. J. Cardiol.* 1972; 29: 729–734.
101. Thompson R., Rich J., Chmelik F., Nelson W.L. Evolutionary changes in the electrocardiogram of severe progressive hypothermia. *J. Electrocardiol.* 1977; 10: 67–70.

102. RuDusky B.M. The electrocardiogram in hypothermia — the J wave and the Brugada syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 671–672.
103. Kraus F. Ueber die wirkung des kalziums auf den kreislauf. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1920; 46: 201–203.
104. Sridharan M.R., Horan L.G. Electrocardiographic J wave of hypercalcemia. *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 672–673.
105. Antzelevitch C., Sicouri S., Lukas A., Nesterenko V.V., Liu D.W., Di Diego J.M. Regional differences in the electrophysiology of ventricular cells: Physiological and clinical implications. W: Zipes D.P., Jalife J. red. *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. Wyd. 2. W.B. Saunders Co, Philadelphia 1995: 228–245.
106. Zicha S., Xiao L., Stafford S. i wsp. Transmural expression of transient outward potassium current subunits in normal and failing canine and human hearts. *J. Physiol.* 2004; 561: 735–748.
107. Rosati B., Pan Z., Lypen S. i wsp. Regulation of KChIP2 potassium channel beta subunit gene expression underlies the gradient of transient outward current in canine and human ventricle. *J. Physiol.* 2001; 533: 119–125.
108. Costantini D.L., Arruda E.P., Agarwal P. i wsp. The homeo-domain transcription factor Irx5 establishes the mouse cardiac ventricular repolarization gradient. *Cell* 2005; 123: 347–358.
109. Takano M., Noma A. Distribution of the isoprenaline-induced chloride current in rabbit heart. *Pflugers. Arch.* 1992; 420: 223–226.
110. Zygmunt A.C. Intracellular calcium activates chloride current in canine ventricular myocytes. *Am. J. Physiol.* 1994; 267: H1984–H1995.
111. Eagle K. Images in clinical medicine. Osborn waves of hypothermia. *N. Engl. J. Med.* 1994; 10: 680.
112. Emslie-Smith D., Sladden E., Stirling G.R. The significance of changes in the electrocardiogram in hypothermia. *Br. Heart J.* 1959; 21: 343–351.
113. Osborn J.J. Experimental hypothermia: respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am. J. Physiol.* 1953; 175: 389–398.
114. Sridharan M.R., Johnson J.C., Horan L.G., Sohl G.S., Flowers N.C. Monophasic action potentials in hypercalcemic and hypothermic „J” waves — a comparative study. *Am. Fed. Clin. Res.* 1983; 31: 219.
115. Di Diego J.M., Antzelevitch C. High [Ca²⁺]-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium: Phase 2 reentry. *Circulation* 1994; 89: 1839–1850.
116. 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: 1391–1396.
117. Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in south-east Asia. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (6A): 10–11.
118. Vatta M., Dumaine R., Varghese G. i wsp. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11: 337–345.
119. Chen Q., Kirsch G.E., Zhang D. i wsp. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296.
120. Grant A.O., Carboni M.P., Neplioueva V. i wsp. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 1201–1209.
121. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R. The Brugada syndrome: From bench to bedside. Blackwell Futura, Oxford 2005.
122. Dumaine R., Towbin J.A., Brugada P. i wsp. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ. Res.* 1999; 85: 803–809.
123. Saura D., Garcia-Alberola A., Carrillo P., Pascual D., Martinez-Sanchez J., Valdes M. Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever. *PACE* 2002; 25: 856–859.
124. Porres J.M., Brugada J., Urbistondo V., Garcia F., Reviejo K., Marco P. Fever unmasking the Brugada syndrome. *PACE* 2002; 25: 1646–1648.
125. Antzelevitch C., Brugada R. Fever and the Brugada syndrome. *PACE* 2002; 25: 1537–1539.
126. Mok N.S., Priori S.G., Napolitano C., Chan N.Y., Chahine M., Baroudi G. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 407–411.
127. Ortega-Carnicer J., Benezet J., Ceres F. Fever-induced ST-segment elevation and T-wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *Resuscitation* 2003; 57: 315–317.
128. Dinckal M.H., Davutoglu V., Akdemir I., Soyuncu S., Kirilmaz A., Aksoy M. Incessant monomorphic ventricular tachycardia during febrile illness in a patient with Brugada syndrome: Fatal electrical storm. *Europace* 2003; 5: 257–261.
129. Patruno N., Pontillo D., Achilli A., Ruggeri G., Critelli G. Electrocardiographic pattern of Brugada syndrome disclosed by a febrile illness: Clinical and therapeutic implications. *Europace* 2003; 5: 251–255.
130. Peng J., Cui Y.K., Yuan F.H., Yi S.D., Chen Z.M., Meng S.R. Fever and Brugada syndrome: Report of 21 cases. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25: 432–434.
131. Dulu A., Pastores S.M., McAleer E., Voigt L., Halpern N.A. Brugada electrocardiographic pattern in a postoperative patient. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 1634–1637.
132. Aramaki K., Okumura H., Shimizu M. Chest pain and ST elevation associated with fever in patients with asymptomatic Brugada syndrome fever and chest pain in Brugada syndrome. *Int. J. Cardiol.* 2005; 103: 338–339.
133. Schulze-Bahr E., Eckardt L., Breithardt G. i wsp. Sodium channel gene (SCN5A) mutations in 44 index patients with Brugada syndrome: Different incidences in familial and sporadic disease. *Hum. Mutat.* 2003; 21: 651–652.
134. Hong K., Guerchicoff A., Pollevick G.D. i wsp. Cryptic 5' splice site activation in SCN5A associated with Brugada syndrome. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2005; 38: 555–560.
135. Bezzina C.R., Shimizu W., Yang P. i wsp. Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 2006; 113: 338–344.
136. Weiss R., Barmada M.M., Nguyen T. i wsp. Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome. A novel gene locus on chromosome 3. *Circulation* 2002; 105: 707–713.
137. London B., Sanyal S., Michalec M. i wsp. AB16-1: A mutation in the glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like gene (GPD1L) causes Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2006; 3: S32 (streszczenie).
138. Antzelevitch C., Pollevick G.D., Cordeiro J.M. i wsp. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; 115: 442–449.
139. Litovsky S.H., Antzelevitch C. Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: Role of the transient outward current. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14: 1053–1066.

140. Kilborn M.J., Fedida D. A study of the developmental changes in outward currents of rat ventricular myocytes. *J. Physiol. (Londyn)* 1990; 430: 37–60.
141. Furukawa Y., Akahane K., Ogiwara Y., Chiba S. K⁺-channel blocking and anti-muscarinic effects of a novel piperazine derivative, INO 2628, on the isolated dog atrium. *Eur. J. Pharm.* 1991; 193: 217–222.
142. Lukas A., Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32: 593–603.
143. Di Diego J.M., Antzelevitch C. Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues. Does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry? *Circulation* 1993; 88: 1177–1189.
144. Krishnan S.C., Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium. Phase 2 reentry? *Circulation* 1993; 87: 562–572.
145. Antzelevitch C., Sicouri S., Lukas A. i wsp. Clinical implications of electrical heterogeneity in the heart: The electrophysiology and pharmacology of epicardial, M, and endocardial cells. W: Podrid P.J., Kowey P.R. red. *Cardiac arrhythmia: Mechanism, diagnosis and management*. William & Wilkins, Baltimore, MD 1995: 88–107.
146. Brugada R., Brugada J., Antzelevitch C. i wsp. 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: 510–515.
147. Shimizu W., Antzelevitch C., Suyama K. i wsp. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 1320–1329.
148. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M. i wsp. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509–2515.
149. Goldgran-Toledano D., Sideris G., Kevorkian J.P. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1591–1592.
150. Rouleau F., Asfar P., Boulet S. i wsp. Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs: Relationship to the Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 61–65.
151. Babaiaros V.C., Hurst J.W. Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine. *Clin. Cardiol.* 2002; 25: 395–398.
152. Akhtar M., Goldschlager N.F. Brugada electrocardiographic pattern due to tricyclic antidepressant overdose. *J. Electrocardiol.* 2006; 39: 336–339.
153. Chow B.J., Gollob M., Birnie D. Brugada syndrome precipitated by a tricyclic antidepressant. *Heart* 2005; 91: 651.
154. Bolognesi R., Tsialtas D., Vasini P., Conti M., Manca C. Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79: 242–245.
155. Tada H., Stichlerling C., Oral H., Morady F. Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 275.
156. Bigwood B., Galler D., Amir N., Smith W. Brugada syndrome following tricyclic antidepressant overdose. *Anaesth. Intensive Care* 2005; 33: 266–270.
157. Darbar D., Yang T., Churchwell K., Wilde A.A., Roden D.M. Unmasking of Brugada syndrome by lithium. *Circulation* 2005; 112: 1527–1531.
158. Kalla H., Yan G.X., Marinchak R. Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: A Brugada syndrome variant? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 95–98.
159. Yan G.X., Lankipalli R.S., Burke J.F., Musco S., Kowey P.R. Ventricular repolarization components on the electrocardiogram: Cellular basis and clinical significance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42: 401–409.
160. Aizawa Y., Tamura M., Chinushi M. i wsp. Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am. Heart J.* 1993; 126: 1473–1474.
161. Aizawa Y., Tamura M., Chinushi M. i wsp. An attempt at electrical catheter ablation of the arrhythmogenic area in idiopathic ventricular fibrillation. *Am. Heart J.* 1992; 123: 257–260.
162. Bjerregaard P., Gussak I., Kotar S.L., Gessler J.E. Recurrent syncope in a patient with prominent J-wave. *Am. Heart J.* 1994; 127: 1426–1430.
163. Lukas A., Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia: Role of the transient outward current. *Circulation* 1993; 88: 2903–2915.
164. Thomsen P.E., Joergensen R.M., Kanter J.K. i wsp. Phase 2 reentry in man. *Heart Rhythm* 2005; 2: 797–803.
165. Antzelevitch C. In vivo human demonstration of phase 2 reentry. *Heart Rhythm* 2005; 2: 804–806.
166. Litovsky S.H., Antzelevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and sub-epicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ. Res.* 1990; 67: 615–627.
167. Krishnan S.C., Antzelevitch C. Sodium channel block produces opposite electrophysiological effects in canine ventricular epicardium and endocardium. *Circ. Res.* 1991; 69: 277–291.
168. Miyazaki T., Mitamura H., Miyoshi S., Soejima K., Aizawa Y., Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1061–1070.
169. Tsuchiya T., Ashikaga K., Honda T., Arita M. Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 698–701.
170. Fish J.M., Antzelevitch C. Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1: 210–217.
171. Tukkie R., Sogaard P., Vleugels J., De Groot I.K., Wilde A.A., Tan H.L. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circulation* 2004; 105: 1272–1277.
172. Antzelevitch C., Fish J., Di Diego J.M. Cellular mechanisms underlying the Brugada syndrome. W: Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R. red. *The Brugada syndrome: From bench to bedside*. Blackwell Futura, Oxford 2004: 52–77.
173. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: Ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 268–272.
174. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: Diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 356–363.
175. Gussak I., Antzelevitch C., Bjerregaard P., Towbin J.A., Chaitman B.R. The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 5–15.

176. Yan G.X., Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660–1666.
177. Shimizu W., Aiba T., Kamakura S. Mechanisms of disease: Current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005; 2: 408–414.
178. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J. i wsp. Brugada syndrome. A decade of progress. *Circ. Res.* 2002; 91: 1114–1119.
179. Kurita T., Shimizu W., Inagaki M. i wsp. The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 330–334.
180. Pertsov A.M., Davidenko J.M., Salomonsz R., Baxter W.T., Jalife J. Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ. Res.* 1993; 72: 631–650.
181. Asano Y., Davidenko J.M., Baxter W.T., Gray R.A., Jalife J. Optical mapping of drug-induced polymorphic arrhythmias and torsade de pointes in the isolated rabbit heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 831–842.
182. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1013–1022.
183. Donger C., Denjoy I., Berthet M. i wsp. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778–2781.
184. Napolitano C., Schwartz P.J., Brown A.M. i wsp. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 691–696.
185. Yang P., Kanki H., Drolet B. i wsp. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 105: 1943–1948.
185. Roden D.M. Long QT syndrome: Reduced repolarization reserve and the genetic link. *J. Intern. Med.* 2006; 259: 59–69.
187. Abbott G.W., Sesti F., Splawski I. i wsp. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97: 175–187.
188. Splawski I., Timothy K.W., Tateyama M. i wsp. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 2002; 297: 1333–1336.
189. Pollevick G.D., Oliva A., Viskin S., Carrier T., Guerchicoff A., Antzelevitch C. Genetic predisposition to post-myocardial infarction long QT intervals and torsade de pointes. *Heart Rhythm* 2007; 4: S121 (streszczenie).
190. Crotti L., Lundquist A.L., Insolia R. i wsp. KCNH2-K897T is a genetic modifier of latent congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2005; 112: 1251–1258.
191. Anson B.D., Ackerman M.J., Tester D.J. i wsp. Molecular and functional characterization of common polymorphisms in HERG (KCNH2) potassium channels. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004; 286: H2434–H2441.
192. Paavonen K.J., Chapman H., Laitinen P.J. i wsp. Functional characterization of the common amino acid 897 polymorphism of the cardiac potassium channel KCNH2 (HERG). *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 603–611.
193. Bezzina C.R., Verkerk A.O., Busjahn A. i wsp. A common polymorphism in KCNH2 (HERG) hastens cardiac repolarization. *Cardiovasc. Res.* 2003; 59: 27–36.
194. Ford G.A., Wood S.M., Daly A.K. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes of patients with terodiline cardiotoxicity identified through the yellow card system. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 50: 77–80.
195. Roden D.M. Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. *Cardiovasc. Res.* 2001; 50: 224–231.
196. Krishnan S.C., Josephson M.E. ST segment elevation induced by class IC antiarrhythmic agents: underlying electrophysiologic mechanisms and insights into drug-induced proarrhythmia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9: 1167–1172.
197. Fujiki A., Usui M., Nagasawa H., Mizumaki K., Hayashi H., Inoue H. ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs: Insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1999; 10: 214–218.
198. Gasparini M., Priori S.G., Mantica M. i wsp. Flecainide test in Brugada syndrome: a reproducible but risky tool. *PACE* 2003; 26: 338–341.
199. Takenaka S., Emori T., Koyama S., Morita H., Fukushima K., Ohe T. Asymptomatic form of Brugada syndrome. *PACE* 1999; 22: 1261–1263.
200. Shimizu W., Aiba T., Kurita T., Kamakura S. Paradoxical abbreviation of repolarization in epicardium of the right ventricular outflow tract during augmentation of Brugada-type ST segment elevation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 1418–1421.
201. Matana A., Goldner V., Stanic K., Mavric Z., Zaputovic L., Matana Z. Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada phenomenon. *PACE* 2000; 23: 416–418.
202. Rolf S., Bruns H.J., Wichter T. i wsp. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: Diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1104–1112.
203. Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M. i wsp. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514–2519.
204. Tada H., Nogami A., Shimizu W. i wsp. ST segment and T wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *PACE* 2000; 23: 413–415.
205. Sarkozy A., Caenepeel A., Geelen P., Peytchev P., de Zutter M., Brugada P. Cibenizoline induced Brugada ECG pattern. *Europace* 2005; 7: 537–539.
206. Aouate P., Clerc J., Viard P., Seoud J. Propranolol intoxication revealing a Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16: 348–351.
207. Matsuo K., Shimizu W., Kurita T., Inagaki M., Aihara N., Kamakura S. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9: 508–512.
208. Yap Y.G., Camm A.J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003; 89: 1363–1372.
209. Pastor A., Nunez A., Cantale C., Cosio F.G. Asymptomatic Brugada syndrome case unmasked during dimenhydrinate infusion. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12: 1192–1194.
210. Lopez-Barbeito B., Lluís M., Delgado V. i wsp. Diphenhydramine overdose and Brugada sign. *PACE* 2005; 28: 730–732.
211. Ortega-Carnicer J., Bertos-Polo J., Gutierrez-Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrhythmias after massive cocaine ingestion. *J. Electrocardiol.* 2001; 34: 345–349.
212. Littmann L., Monroe M.H., Svenson R.H. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 845–849.
213. Shimizu W. Acquired forms of the Brugada syndrome. *J. Electrocardiol.* 2005; 38 (supl.): 22–25.
214. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R. The Brugada syndrome. From cell to bedside. *Curr. Probl. Cardiol.* 2005; 30: 9–54.