

Zespół Brugadów — niektóre aspekty kliniczne i testy diagnostyczne

Brugada syndrome — some clinical aspects and diagnostic tests

Patrycja Nowak i Włodzimierz Kargul

Klinika Elektrokardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Definicja

Zespół Brugadów to choroba genetyczna, której podłożem jest mutacja genu kanału sodowego. Jej głównym objawem klinicznym jest nagłe zatrzymanie krążenia, występujące zwykle u osób młodych bez istotnych chorób serca. Spoczynkowy elektrokardiogram przedstawia zmiany o morfologii bloku prawej odnogi pęczka Hisa wraz z uniesieniem odcinka ST w odprowadzeniach V1–V3 [1].

Historia odkrycia

Pierwsza wzmianka o chorobie, która mogła być w rzeczywistości zespołem Brugadów, pochodzi z 1953 r. Wówczas opisywano ją jako zespół cechujący się uniesieniem odcinków ST w prawostronnych odprowadzeniach przedsercowych (V1–V3), który nie był związany z niedokrwieniem, zaburzeniami elektrolitowymi lub oczywistą organiczną chorobą serca [2].

W 1980 r. *Center for Disease Control* (CDC) w Atlancie opisał wyjątkowo liczne incydenty nagłej śmierci u młodych imigrantów z południowo-wschodniej Azji. Okazało się, że turyści znali ten problem od kilkudziesięciu lat.

W północno-wschodniej Tajlandii ta forma śmierci była znana jako „lai tai” (tzn. śmierć podczas snu). Miejscowi wierzą, że młodzi mężczyźni umierali podczas snu, gdyż duchy wdów przychodziły, by ich zabrać ze sobą. Z tego powodu przetrwał aż do dziś zwyczaj ubierania wielu młodych

mężczyzn do snu jak kobiety w nadziei, że nie zostaną przez nie zabrani na tamten świat.

Na Filipinach tego typu incydenty były znane pod nazwą „bangungut”, czyli krzyk występujący podczas nagłej śmierci we śnie. W Japonii nazywano to „pokuri”, tzn. nieoczekiwana nagła śmierć w nocy [3].

Pierwszym pacjentem, u którego dr Pedro i Joseph Brugada rozpoznali zespół Brugadów (nazwany tak później na ich cześć) w 1986 r., był 3-letni chłopiec z Polski — syn polskich emigrantów w Belgii. Dziecko to wielokrotnie traciło przytomność i było resuscytowane przez swego ojca. Siostra chłopca zmarła nagle w wieku 2 lat, po wielokrotnych epizodach nagłego zatrzymania krążenia. Elektrokardiogramy rodzeństwa były nieprawidłowe i bardzo podobne [3, 4].

Bracia Brugada opisali tę chorobę po raz pierwszy dopiero w 1992 r., co zostało opublikowane w *Journal of American College of Cardiology* [5]. Natomiast w 1998 r. zidentyfikowano pierwszy defekt genetyczny, który jest podłożem tego schorzenia. W kolejnych latach badano rolę testów klinicznych w rozpoznawaniu nosicieli choroby, identyfikowano podgrupy pacjentów wyższego i niższego ryzyka oraz proponowano kryteria diagnostyczne [3, 6].

Występowanie

Ponieważ zespół Brugadów zidentyfikowano stosunkowo niedawno, trudno więc określić faktyczną częstość jego występowania oraz rozpowszechnienie na świecie. Na podstawie analizy danych z różnych publikacji ustalono, że zespół Brugadów jest odpowiedzialny za 4–12% przypadków nieoczekiwanej nagłej śmierci i za aż do 50% przypadków nagłej śmierci u osób ze zdrowym sercem. Zachorowalność na zespół Brugadów ocenia się na 5–66 przypadków na 10 000 osób. Natomiast średni wiek pacjentów, u których ujawnia się ta choroba, wynosi 35–40 lat, z przedziałem od 6 miesiąca

Adres do korespondencji: Lek. Patrycja Nowak
Klinika Elektrokardiologii, SPSK nr 7
ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice
tel./faks (0 32) 202 40 25 wew. 18–93, e-mail: patin@op.pl
Nadesłano: 19.04.2004 r. Przyjęto do druku: 21.12.2004 r.

życia do 77 lat. Zdecydowanie częściej choroba ta dotyka mężczyzn niż kobiety (M:K — 8:1). Natomiast endemicznie występuje w Azji południowo-wschodniej — 1 przypadek/1000 mieszkańców/rok [3, 7].

Etiologia

Zespół Brugadów to choroba występująca rodzinie, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Jest ona genetycznie heterogeniczna, tzn. uwarunkowana przez mutacje wielu genów. Jednak główną rolę odgrywa tu gen SCN5A (zlokalizowany w 3 chromosomie-3p21), który koduje podjednostkę alfa kanału sodowego. Dowiedziono, że u 60% pacjentów po incydencie nagłego zatrzymania krążenia i z typowymi dla zespołu Brugadów cechami w zapisie EKG wywiad rodzinny dotyczący tej choroby jest pozytywny. Istnieją jednak sporadyczne przypadki pacjentów z prawdopodobnie nową mutacją w rodzinie [2–4, 7, 8].

Mechanizmy komórkowe

Mutacja genu kodującego kanał sodowy może powodować upośledzenie czynności kanału zarówno poprzez osłabienie aktywacji, jak i wydłużenie czasu inaktywacji kanału. To z kolei prowadzi do istotnego nasilenia odśrodkowego prądu potasowego (I_{to}), a w efekcie do skrócenia czasu trwania i obniżenia potencjału czynnościowego w warstwach nasierdziowych mięśnia sercowego, powodując gradient woltażu z endokardium. Skutkuje to wczesną repolaryzacją w nasierdziu prawej komory, a to z kolei jest odpowiedzialne za cechy bloku prawej odnogi pęczka Hisa i uniesienie punktu J, powodujące pozorne uniesienie odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych prawokomorowych. Taki gradient woltażu między epikardium i endokardium może być przyczyną reekscytacji epikardium, a to może prowokować polimorficzny częstoskurcz komorowy lub migotanie komór, klinicznie objawiający się omdleniem lub nagłą śmiercią sercową.

Istnieją przypuszczenia, że przyczyną zespołu Brugadów mogą być wszelkie mutacje prowadzące do zwiększenia aktywności prądów odśrodkowych: I_{to} , I_{Kr} , I_{Ks} , I_{K-ATP} , I_{Ca} , $I_{Cl(Ca)}$ lub zmniejszenia aktywności prądów dośrodkowych. Zatem wszystkie geny kodujące białka powyższych kanałów mogą być odpowiedzialne za wystąpienie tej choroby [3, 4, 7, 9].

Rozpoznanie

Badanie podmiotowe

1. Wywiad — należy zwrócić szczególną uwagę na objawy sugerujące arytmie, czyli:

- *syncope*;
 - *presyncope*;
 - zawroty głowy;
 - kołatania serca.
2. Wywiad rodzinny — to bardzo ważna część badania podmiotowego, pomocna w rozpoznawaniu tej choroby, należy pytać szczególnie o:
 - niewyjaśnione omdlenia;
 - przypadki nagłej śmierci sercowej;
 - niewyjaśnioną śmierć tragiczną, zwłaszcza w wypadkach samochodowych (może to wynikać z utraty przytomności kierowcy) [3].Ze względu na obraz kliniczny można wyróżnić dwie grupy:
 1. Chorzy symptomatyczni — u których typowe cechy elektrokardiograficzne rozpoznaje się zwykle podczas omdlenia lub nagłej śmierci sercowej;
 2. Chorzy asymptomatyczni — u których choroba jest wykrywana przypadkowo, zwykle podczas:
 - badań okresowych;
 - badań pacjentów z atypowymi skargami;
 - badań pacjentów z obciążającym wywiadem rodzinnym [7].

Bezpośrednią przyczyną omdlenia lub nagłego zgonu sercowego w tej jednostce chorobowej jest najczęściej szybki, polimorficzny częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub rzadziej monomorficzny częstoskurcz komorowy [3].

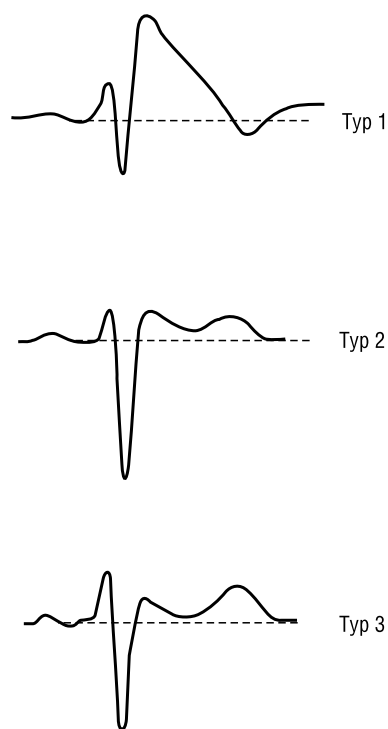
Sugeruje się ponadto, że w populacji chorych z zespołem Brugadów częściej niż zwykle występują tachyarytmie nadkomorowe, w tym częstoskurcze przedsionkowe i przedsionkowo-komorowe typu *reentry*. Migotanie przedsionków współistnieje u 10% pacjentów z zespołem Brugadów [3].

Badanie przedmiotowe

Jest zwykle w granicach normy i właściwie przeprowadza się je w tym przypadku głównie w celu wykluczenia innych chorób przypominających zespół Brugadów (np. arytmogennej kardiomiopatii prawej komory, zespołu wczesnej repolaryzacji oraz innych zaburzeń, które mogą prowadzić do uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach przedsercowych prawokomorowych).

Badanie elektrokardiograficzne

Nieprawidłowości w zapisie EKG są cechą charakterystyczną zespołu Brugadów. Należą do nich zaburzenia repolaryzacji i depolaryzacji, bez określonej organicznej choroby serca lub innych stanów czy czynników, o których wiadomo, że mogą prowadzić do uniesienia odcinków ST w prawostronnych odprowadzeniach przedsercowych. Rozpoznaje się 3 typy uniesienia odcinków ST:



Rycina 1. Trzy typy uniesienia odcinka ST

Figure 1. Three types of ST-segment elevation

1. Typ 1 (ryc. 1):

- wypukły kształt uniesienia odcinka ST;
- uniesienie punktu J ≥ 2 mm;
- ujemny załamek T;
- stopniowe obniżenie końcowej części odcinka ST.

2. Typ 2 (ryc. 1):

- siodłowy kształt uniesienia odcinka ST;
- uniesienie punktu J ≥ 2 mm;
- dodatni lub dwufazowy załamek T;
- uniesienie końcowej części odcinka ST o ≥ 1 mm.

3. Typ 3 (ryc. 1):

- siodłowy, wypukły lub mieszany kształt uniesienia odcinka ST;
- uniesienie punktu J o ≥ 2 mm;
- dodatni załamek T;
- uniesienie odcinka ST o < 1 mm.

Należy dodać, że zarówno kształt, jak i uniesienie odcinka ST mogą zmieniać się dynamicznie, a różne typy tych zmian można obserwować u tego samego pacjenta lub po podaniu określonych leków [2].

Odstęp QT zazwyczaj jest w granicach normy (bez stosowania leków antyarytmicznych) lub skrócony, czasem jednak może być wydłużony [2, 4].

Odstęp PR jest często wydłużony (≥ 200 ms) i prawdopodobnie jest spowodowany wydłużeniem odstępu HV (≥ 55 ms). Ten objaw stwierdzono w jednym z ostatnich badań aż u 20 z 21 chorych

z zespołem Brugadów i choć zazwyczaj wydłużenie to nie przekraczało 65 ms, to może ono sięgać aż do 110 ms [10].

W przypadku zaburzeń przewodzenia śródkomorowego może występować blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB, *right bundle branch block*), niepełny RBBB lub też współistnieć blok przedniej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (LAH, *left anterior hemiblok*). Jednak w przypadku zespołu Brugadów nie obserwuje się przeciwstawnego obniżenia odcinka ST ani szerokiego załamka S w odprowadzeniach V5 i V6. Zawsze musi temu towarzyszyć uniesienie odcinka ST [2, 4].

Testy diagnostyczne

Farmakologiczna próba prowokacyjna.

Dowodzono, że dożylnie podanie leków blokujących kanał sodowy może zmieniać obraz EKG i ujawniać cechy zespołu Brugadów. Leki te nasilają więc uniesienia odcinków ST lub ujawniają je w przypadku, gdy początkowo były one nieobecne. Do preparatów tych należą:

- ajmalina podawana w dawce 1 mg/kg mc. w ciągu 5 min ($T_{1/2}$ = kilka minut);
- flekainid podawany w dawce 2 mg/kg mc. w ciągu 10 min ($T_{1/2}$ = 20 h);
- prokainamid podawany w dawce 10 mg/kg mc. w ciągu 10 min ($T_{1/2}$ = 3–4 h), przy czym ajmalina jest lekiem preferowanym z powodu bardzo krótkiego okresu półtrwania [2].

Ajmalina i prokainamid należą do grupy IA leków antyarytmicznych według Vaughana-Williamsa. Blokują one szybki kanał sodowy ze średnią siłą oraz dodatkowo blokują kanał potasowy.

Flekainid z kolei należy do grupy IC leków antyarytmicznych według Vaughana-Williamsa. Preparat ten najsilniej spośród leków klasy I blokuje kanał sodowy [11]. Wskazania do jego zastosowania obejmują pacjentów z omdleniami nieznanego pochodzenia oraz chorych z idiopatycznym migotaniem komór nieznanego pochodzenia [3].

Próbie uważa się za dodatnią, gdy:

- przy prawidłowym wyjściowym zapisie EKG, po prowokacji farmakologicznej wystąpi uniesienie punktu J > 2 mm względem amplitudy wyjściowej w V1, V2 lub V3, z lub bez RBBB (uniesienie punktu J < 2 mm uważa się za niejednoznaczne);
- nastąpi konwersja 2. lub 3. typu EKG do typu 1. lub uniesienie punktu J > 2 mm (konwersję typu 3. do typu 2. w EKG uważa się za niejednoznaczną).

Im więcej trzeba podać choremu leku blokującego kanał sodowy, aby wywołać fenotyp zespołu

Brugadów, tym mniejsze prawdopodobieństwo, że w zwykłych warunkach zagrazi mu zgon. W istocie wykazano, że chorzy, u których nie występują objawy, z nieprawidłowym zapisem EKG jedynie podczas prowokacyjnej próby farmakologicznej mają korzystne rokowanie [2].

W jednym z badań [12] dowiedziono, że odstęp PQ \geq 210 ms oraz HV \geq 60 ms w EKG spoczynkowym oraz znaczne wydłużenie czasu trwania zespołu QRS po podaniu blokerów kanału sodowego, przy obecności innych cech zespołu Brugadów, pozwalają zidentyfikować nosicieli mutacji genu SCN5A.

Badanie elektrofizjologiczne

Wskazania do przeprowadzenia tego badania są następujące:

- wszyscy chorzy z objawami w celu ustalenia rozpoznania lub stratyfikacji ryzyka;
- pacjenci, u których nie występują objawy, ale z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku nagłej śmierci sercowej [2].

Istnieją doniesienia, że polimorficzny, utrwalony częstoskurcz komorowy lub migotanie komór są wywoływane u 50–80% osób z zespołem Brugadów [2, 4].

Na spotkaniu, które odbyło się w dniach 31.08.–1.09.2000 r., Grupa Robocza ds. Arytmii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zaproponowała następujące kryteria diagnostyczne w rozpoznawaniu zespołu Brugadów:

1. Uniesienie odcinka ST typu 1 (wypukłego) w więcej niż jednym odprowadzeniu (V1–V3) po podaniu lub bez stosowania blokera kanału sodowego i jedno z poniższych:
 - udokumentowane migotanie komór (VF, *ventricular fibrillation*);
 - samoograniczający się polimorficzny częstoskurcz komorowy (VT, *ventricular tachycardia*);
 - nagła śmierć sercowa u osób poniżej 45 rż. w wywiadach rodzinnych;
 - EKG z wypukłym uniesieniem odcinka ST u członków rodziny;
 - odpowiedź na stymulację elektrofizjologiczną;
 - omdlenia;
 - ciężkie bezdechy nocne.

Charakterystyczne cechy EKG bez wymienionych objawów nazywa się idiopatycznym EKG typu Brugadów (a nie zespołem Brugadów).

2. Uniesienie odcinka ST typu 2 (siodłowego) w więcej niż jednym odprowadzeniu (V1–V3) w warunkach podstawowych, z konwersją do typu 1 po prowokacji farmakologicznej wraz z jednym z wyżej wymienionych objawów.
3. Uniesienie odcinka ST typu 3 w więcej niż jednym odprowadzeniu (V1–V3) w warunkach

podstawowych, z konwersją do typu 1 po prowokacji farmakologicznej wraz z co najmniej jednym z powyższych objawów klinicznych.

Uniesienie odcinka ST musi być większe niż 2 mm [2].

Rokowanie

W zależności od stopnia uszkodzenia kanałów sodowych rokowanie określa się na:

- ok. 15% — małe ryzyko nagłej śmierci sercowej — pacjenci asymptomatyczni z charakterystycznym dla zespołu Brugadów EKG tylko po prowokacji farmakologicznej oraz z ujemnym testem elektrofizjologicznym (EPS, *electrophysiologic study*);
- ok. 25% — średnie ryzyko nagłej śmierci sercowej — pacjenci asymptomatyczni ze spontanicznie patologicznym EKG oraz z ujemnym EPS;
- ok. 40% — wysokie ryzyko nagłej śmierci sercowej — pacjenci z epizodami omdleń oraz ze spontanicznie lub po prowokacji farmakologicznej zaburzonym EKG;
- co najmniej 50% — największe ryzyko nagłej śmierci sercowej — pacjenci ze spontanicznie patologicznym EKG i z epizodami VF [3].

Istnieją doniesienia, że u 30% osób cierpiących na omdlenia lub po epizodzie nagłego zatrzymania krążenia rozwija się nowy epizod polimorficznego VT w ciągu najbliższych 2 lat. W ciągu 3 lat od badania u 30% pacjentów, u których nie występują objawy, rozwija się arytmia komorowa [7].

Leczenie

1. Pacjenci z objawami (tzn. po epizodzie nagłego zatrzymania krążenia, spowodowanym przez VT lub VF) ze stale lub okresowo patologicznym zapisem EKG powinni mieć implantowany kardiowerter-defibrylator (ICD) — klasa I wskazań według ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*)
2. Pacjenci z omdleniami niewyjaśnionego pochodzenia lub z dodatnim wywiadem rodzinnym (w kierunku niewyjaśnionej nagłej śmierci sercowej) wraz z typowym lub atypowym RBBB i uniesieniem odcinka ST również powinni mieć implantowany ICD — klasa IIb wskazań według ACC/AHA.
3. Pacjenci bezobjawowi ze spontanicznie patologicznym EKG, u których w EPS wyzwolono polimorficzny VT lub VF, również wymagają wszczepienia ICD — klasa IIb wskazań według ACC/AHA.

4. Pacjenci bezobjawowi z patologicznym EKG wyłącznie po prowokacji farmakologicznej oraz z ujemnym wynikiem badania elektrofizjologicznego wymagają okresowych badań oraz uważnej obserwacji — klasa III wskazań według ACC/AHA [3, 13].

Zespół Brugadów a choroba gorączkowa

Typowe dla zespołu Brugadów cechy EKG mogą się ujawnić podczas choroby gorączkowej, prowadząc nawet do letalnej arytmii komorowej. W przypadku mutacji genu kanału sodowego wzrost temperatury ciała powoduje szybsze blokowanie lub wydłużoną inaktywację i tak już osłabionych kanałów sodowych, ujawniając cechy zespołu Brugadów w EKG i zwiększając ryzyko groźnych arytmii komorowych [14–17].

Zespół Brugadów a bupiwakaina

Istnieją doniesienia, że znieczulenie miejscowe, szczególnie bupiwakainą, może wywołać poważne arytmie komorowe u pacjentów z zespołem Brugadów [18].

Zespół Brugadów a testosteron

Opisywano przypadki asymptomatycznych pacjentów z cechami zespołu Brugadów w EKG, u których wykazano normalizację zapisu EKG po chirurgicznej kastracji z powodu raka prostaty. Te fakty sugerują możliwość istnienia związku między manifestacją cech zespołu Brugadów w EKG a stężeniem testosteronu [19].

Zespół Brugadów a glikemia i insulinemia

W jednym z badań obserwowano zmiany elektrokardiograficzne u pacjentów z rozpoznaniem zespołem Brugadów (*vs.* grupa kontrolna — zdrowe osoby) w zależności od stężenia glukozy i insuliny w surowicy krwi (za pomocą testu obciążenia glukozą). Okazało się, że uniesienie odcinka ST ponad 1 mm wraz ze wzrostem stężenia insuliny wystąpiło u 75% (15 z 20) pacjentów z zespołem Brugadów, a u żadnego bez tej choroby.

Natomiast normalizacja zapisu EKG nastąpiła po 180 min po obciążeniu glukozą u 9 z 15 pacjentów z zespołem Brugadów.

Pozwala to wnioskować, że sekrecja insuliny wywołana glukozą może wpływać na zmiany uniesienia odcinka ST u pacjentów z zespołem Brugadów [20, 21].

Zespół Brugadów a inne czynniki

1. Częstość akcji serca:
 - przyspieszenie akcji serca powoduje obniżenie odcinka ST;
 - zwolnienie akcji serca powoduje uniesienie odcinka ST (stąd przypadki nagłej śmierci sercowej w nocy czy podczas spoczynku).
2. Wysilek fizyczny, ćwiczenia powodują normalizację odcinka ST [3].
3. Układ autonomiczny i leki antyarytmiczne:
 - stymulacja β -adrenergiczna (izoprenalina) — obniżenie odcinka ST;
 - stymulacja α -adrenergiczna (NA) — uniesienie odcinka ST;
 - blokada α -adrenergiczna (fentolamina) — obniżenie odcinka ST;
 - blokada β -adrenergiczna (propranolol) — uniesienie odcinka ST;
 - acetylocholina podana dowieńcowo — uniesienie odcinka ST bez towarzyszącego skurczu naczyń;
 - blokery kanału sodowego — nasilenie uniesienia odcinka ST [6].

Podsumowanie

Zespół Brugadów to choroba dziedziczna, uwarunkowana głównie mutacją genu kanału sodowego. Rozpoznanie obejmuje: wywiad (nagle zatrzymanie krążenia, *syncope*), badanie fizykalne (bez odchyień), EKG (uniesienie odcinka ST w V1–V3, RBBB), testy diagnostyczne (prowokacyjna próba farmakologiczna, badanie elektrofizjologiczne). Leczenie polega na wszczępieniu ICD lub obserwacji.

Piśmiennictwo

1. Plewka M., Kasprzak J.D. Zespół Brugadów. Pol. Przegl. Kardiol. 2001; 3: 65–67.
2. Wilde A.A.M., Antzelevitch C., Borggrefe M. i wsp. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus Report. Circulation. 2002; 106: 2514–2519.
3. www.brugada.org
4. Wall T.S., Freedman R.A. Ventricular tachycardia in structurally normal hearts. Curr. Cardiol. Reports 2002; 4: 388–395.
5. Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent S-T segment elevation and sudden cardiac death: distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 1391–1396.

6. Lubiński A., Baczyńska A.M. Zespół Brugada. *Elektrofizjologia i stymulacja serca*. 1996; 3: 315–320.
7. Brugada P., Brugada J., Brugada R. The Brugada Syndrome. *Cardiac Electrophysiol. Rev.* 2002; 6: 45–48.
8. Włodarska E.K. Podłoże genetyczne zaburzeń rytmu serca. W: Ciechanowicz A. (red.). *Genetyka chorób układu krążenia*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002; 119–124.
9. Antzelevitch C., Brugada P., Brugada J., Brugada R. Brugada syndrome: A decade of progress. *Circ. Res.* 2002; 91: 1114–1120.
10. Alings M., Wilde A. Brugada syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666–673.
11. Trusz-Gluza M. Zaburzenia rytmu serca. W: Januszewicz W., Kokot F. (red.) *Interna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001; 58–61.
12. Smits J.P.P., Eckardt L., Probst V. i wsp. Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 350–356.
13. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. *Circulation* 2002; 106: 2145–2161.
14. Smith J., Hannah A., Birnie D.H. Images in cardiology: Effect of temperature of the Brugada ECG. *Heart* 2003; 89: 272.
15. 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: 872–874.
16. 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.
17. Patrino 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.
18. Philips N., Piestley M., Dennis A.R., Uther J.B. Brugada-type electrocardiographic pattern induced by epidural bupivacaine. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 264–267.
19. Matsuo K., Akahoshi M., Seto S., Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 1429–1431.
20. Nishizaki M., Sakurada H., Ashikaga T. i wsp. Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003; 14: 243–249.
21. Nogami A., Nakao M., Kubota S. i wsp. Enhancement of J-ST-segment elevation by the glucose and insulin test in Brugada syndrome. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2003; 26: 332–337.