

BRUGADŮV SYNDROM JAKO PŘÍČINA NÁHLÉHO ÚMRTÍ

Sabina Křištofová¹, Karel Dvořák²

¹II. interní oddělení kardiiovaskulární, Městská nemocnice, Ostrava

²Kardiologická ambulance, Ostrava

Brugadův syndrom je většinou dědičné arytmogenní onemocnění charakterizované typickým nálezem elevací ST úseku ve svodech V1-3 často s obrazem inkompletní blokády pravého raménka Tawarova a zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti podmíněné komorovou fibrilací.

Autoři v přehledném článku pojednávají o výskytu, elektrokardiografické diagnostice, změnách ST úseku při testování s ajmalinem, elektrofyzilogickém vyšetření, prognóze a léčebných možnostech tohoto syndromu. Zdůrazňují nutnost časně diagnostiky pro adekvátní vyšetření a léčbu nemocných.

Klíčová slova: Brugadův syndrom, náhlá srdeční smrt, elevace ST úseku, test s ajmalinem.

BRUGADA SYNDROME AS A RISK OF SUDDEN CARDIAC DEATH

Brugada syndrome is a mostly inherited arrhythmogenic disease characterized by the typical ECG patterns of ST-segment elevation in leads V1-3 often with incomplete right bundle-branch block, and an increased risk of sudden cardiac death as a result of ventricular fibrillation.

In this summary article, the occurrence of this syndrome, electrocardiographic diagnosis, ST-segment changes during ajmaline test, electrophysiological studies, prognosis and the possibilities of the treatment is dealt with. It is an emphasized necessity of early diagnosis for correct examination and treatment of patients with Brugada syndrome.

Key words: Brugada syndrome, sudden cardiac death, ST-segment elevation, test with ajmaline.

Interv Akut Kardiolog 2004;3:79–82

Úvod

Brugadův syndrom (dále BS) byl popsán v roce 1992 u osmi nemocných se zástavou oběhu na podkladě komorové fibrilace nebo komorové tachykardie s EKG obrazem blokády pravého raménka Tawarova (dále BPRT) a konkávní elevací ST úseku (označovanou jako „coved type“) ve svodech V1–3 bez zjištěného strukturálního poškození srdce⁽¹⁾. Nešlo však o první popis podobných případů. Kromě předchozích kazuistických sdělení popsal italský autoři již v roce 1988 obdobný EKG nálezu se shodným klinickým průběhem u šesti nemocných. Podrobná práce byla publikována v roce 1989 v Am Heart J a syndrom je také označován jako Nava-Martini-Thiene^(2, 3, 4). Do současné doby byla publikována řada studií, z nichž nejméně dvě multicentrické studie zahrnují více než 200 nemocných^(5, 6, 7). V roce 2002 komise expertů arytmologické pracovní skupiny ECS vypracovala zprávu, ve které byly shrnuty dosavadní poznatky a navržena diagnostická kritéria BS⁽⁸⁾.

BS je většinou považován za geneticky podmíněné onemocnění s autosomálně dominantním způsobem přenosu a inkompletní penetrací. U 10 až 30 % postižených je nacházena mutace SCN5A genu pro natriový kanál. Gen může být mutován v několika různých lokalizacích, a proto identifikace nemusí být snadná^(8, 9, 10).

Incidence je uváděna v širokém rozmezí, od 5 do 66 případů na 10 000 obyvatel, s en-

demickým výskytem v jihovýchodní Asii⁽⁸⁾. V USA se ročně vyskytne více než 300 000 náhlých úmrtí. Z toho přibližně u 5 až 12 % není nalezeno strukturální srdeční onemocnění^(9, 11). Idiopatická komorová fibrilace je příčinou srdeční zástavy u 3 % těch, kteří přežijí mimonemocniční srdeční zástavu⁽¹²⁾. U 40 až 60 % z nich může být příčinou BS⁽⁹⁾.

Elektrokardiografický nálezu

Elektrokardiografický obraz je podkladem pro diagnózu BS. Podle zprávy expertů ESC jsou tři základní typy elektrokardiografických abnormit^(1, 8) (obrázek 1).

1. typ: „coved type“ elevace ST úseku. ST úsek odstupuje od vrcholu kmity J, který přesahuje 2 mm izoelektrickou linii. Elevace přechází v negativní T vlnu a současně se často vyskytuje obraz odpovídající BPRT. Obraz BPRT může být neúplný, chybí obvykle hluboké S ve svodě V6.

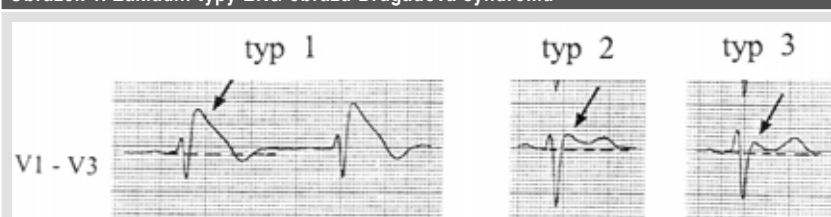
2. typ: „saddle back“ je charakterizován vysokým odstupem ST úseku z vlny J, vyšší

než 2 mm nad izoelektrickou linii, a postupně se snižujícím ST úsekem, nikoli pod 1 mm nad izoelektrickou linii, dále přecházející v pozitivní nebo bifázickou T vlnu.

3. typ: je obdobný jako 2. typ, ale pokles ST úseku k izoelektrické linii je výraznější a elevace ST úseku nepřesahuje v nejnižším bodě 1 mm.

EKG obraz je často měnlivý s časem. Zvláště v případech po kardiopulmonální resuscitaci a elektrické defibrilaci může po několika hodinách přetrvávat normální EKG nálezu⁽⁸⁾. QT interval bývá často normální, může však být i prodloužen^(1, 8, 13). Často je prodloužen PR interval nad 0,20 s na podkladě delšího HV intervalu (nad 55 ms)⁽¹⁴⁾. Vyšší citlivost a častější záchyt typických změn je nacházen při zápisu svodů V1 a V2 o jedno nebo dvě mezižebří výše. Není však shoda, zda prognostický význam takto získaných nálezů odpovídá klasickému zápisu⁽¹⁵⁾. Asi u 60 % nemocných jsou přítomny pozdní potenciály a jejich nálezu může souviset s horší prognózou nemocných^(7, 16).

Obrázek 1. Základní typy EKG obrazů Brugadova syndromu



Poznámky k etiopatogeneze

Patofyziologie syndromu s odpovídajícím EKG obrazem nebude pravděpodobně jednotná. Kromě geneticky podmíněné funkční poruchy v oblasti natriového kanálu se u části nemocných uplatňuje organické postižení, které může být latentní, neprůkazné běžnými diagnostickými metodami. Nejčastěji je uváděno, že může jít o postižení pravé komory ve smyslu arytmogenní dysplazie pravé komory (dále ADPK), ale rovněž může jít o lipidní změny nebo fibrózu převodového systému.

Pro organický podklad u části nemocných mohou svědčit následující okolnosti^(4, 10, 17, 18, 19):

- a) charakteristický EKG obraz i s dynamickými změnami se může vyskytnout i u organicky podmíněného onemocnění
- b) u více než 20 % nemocných s BS se dříve nebo později prokázalo organické srdeční onemocnění
- c) mutace genu SCN5A je nacházena pouze u 10–20 % nemocných. Mutace genu se vyskytuje rovněž u jiných srdečních postižení jako je syndrom dlouhého QT, ADPK, Lenégrova choroba i u části zcela zdravé populace
- d) nebyl zaznamenán zatím žádný autoptický dokumentovaný nálezy u zemřelých s BS, u kterých by podrobné vyšetření vyloučilo organické postižení
- e) prodloužení HV intervalu a nálezy pozdních potenciálů, které jsou ve vysokém procentu přítomny u BS, bývá nacházeno převážně jako důsledek organické poruchy
- f) v jihovýchodní Asii, kde je endemický výskyt BS (66 na 10 000 obyvatel), má klinický obraz odlišný charakter. Postihuje mladé muže, je příčinou nočních úmrtí asymptomatických nemocných, ve vysokém procentu je rodinné postižení, častý je výskyt fibrilace komor.

Farmakologické testování

Elektrokardiografický obraz označující se jako 1. typ s konkrétní elevací ST úseku je pro potvrzení diagnózy BS zásadní jak z diagnostického, tak z léčebného a prognostického hlediska⁽⁸⁾. Ukázalo se, že antiarytmika IA a IC třídy svým působením na natriový kanál mohou zvyšovat ST elevace a měnit nálezy odpovídající 2. a 3. typu na obraz odpovídající 1. typu, nebo demaskovat nálezy i v případech, kdy základní EKG obraz je normální. Po isoproterenolu se naopak nálezy typický pro BS může upravovat až k normálnímu EKG obrazu^(20, 21, 22). Těchto zjištění se začalo užívat pro farmakologické testování nemocných s podezřením na BS.

Pro testování se používají antiarytmika IA a IC třídy. Větší praktické zkušenosti jsou

dosud s ajmalinem, flecainidem a procainamidem⁽²³⁾.

Jako nejvýhodnější pro testování se ukázal ajmalin pro své významné působení na natriový kanál, nejvyšší výtěžnost a nejkratší biologický poločas (4 minuty), což je výhodné, neboť účinek antiarytmika je brzy eliminován^(8, 23).

Rolf se spolupracovníky provedl test s ajmalinem u 158 nemocných. Z 64 nemocných, kteří měli EKG abnormality některého z typů BS, buď asymptomatických nebo se synkopou, došlo ve 34 případech (53 %) v průběhu testu ke zvýraznění elevací ST a zvýšení J vlny nad 2 mm. Z 94 nemocných, kteří měli synkopu neznámé etiologie bez odpovídajících EKG změn, byl pozitivní test nalezen pouze u třech nemocných. Pouze ve dvou případech ze 158 provedených vyšetření došlo v průběhu testu k závažné komorové tachyarytmii a jen u jednoho nemocného byla nutná opakovaná defibrilace⁽²⁴⁾.

Při provádění testu je potřeba zajistit monitorování a zápis dvanáctisvodového EKG, opakovaně sledovat krevní tlak, mít zajištěnou spolehlivou žilní linku a mít připraveno vše k neprodlenému zahájení kardiopulmonální resuscitace a okamžité defibrilaci. Při testu je třeba dbát na přesné uložení elektrod. Ajmalin se podává frakcionovaně 10 mg/min do celkové dávky 1 mg/kg hmotnosti pacienta.

Důvodem k ukončení testu je objevení se ST elevací (coved type) nejméně ve dvou prekordiálních svodech V1–3, rozšíření QRS komplexu o 30 % a objevení se závažných komorových extrasystol a arytmií^(8, 23, 24). Jako antidotum je uváděn isoproterenol, který byl zcela ojediněle použit v dávce 1–3 µg/min u torpidní fibrilace komor^(8, 24).

Klinická manifestace

Synkopa nebo náhlá srdeční smrt je hlavním, někdy prvním a nejzávažnějším klinickým symptomem. Klinická manifestace je nejčastější kolem 40 let věku, ale synkopy podmíněné závažnou komorovou arytmií byly zaznamenány u ročního i 77letého muže. Častější je výskyt u mužů, než u žen (8:1).

Na rozdíl od ADPK se závažné komorové arytmie vyskytují spíše v klidu, často ve spánku v ranních hodinách. Poměrně častý je výskyt komorových extrasystol i supraventrikulárních arytmií typu fibrilace síní. BS nevede k rozvoji srdeční nedostatečnosti⁽¹⁴⁾. Prognosticky závažný je rodinný výskyt BS a náhlé smrti^(8, 25).

Elektrofyzilogické vyšetření

Elektrofyzilogické vyšetření (EFV) je doporučováno u pacientů s BS pro strati-

fikaci rizika a určení dalšího léčebného postupu⁽⁸⁾. Je shodný názor, že u všech pacientů s BS a anamnézou synkopy by mělo být provedeno EFV^(5, 6, 8). Provedení EFV není nutné v případech, kdy příčinou synkopy byla nepochybně fibrilace komor, neboť bez ohledu na jeho výsledek je u těchto nemocných indikována implantace ICD. Priori s spol. provedla u 86 nemocných s BS EFV, u 57 z nich došlo k indukci fibrilace komor. Z 29 nemocných, u kterých se nepodařilo fibrilaci komor při EFV vyvolat, došlo u 4 v dalším sledování k srdeční zástavě fibrilací komor⁽²⁵⁾. Názory na otázku, zda vyšetřovat asymptomatické nemocné, nejsou zcela jednotné. Většinou se doporučuje, aby u nemocných se spontánním výskytem 1. typu na EKG bylo provedeno EFV. Je třeba pečlivě zvážit vyšetření asymptomatických nemocných s EKG nálezem 2. a 3. typu a pozitivní rodinnou anamnézou náhlé smrti. Alternativou může být dlouhodobé monitorování pomocí implantabilního rekordéru. U rizikových nemocných se klade důraz na proškolení členů rodiny v poskytování neodkladné kardiopulmonální resuscitace, event. v oblastech, kde je to dostupné, zakoupení automatického externího defibrilátoru^(6, 8).

Vyšší indukovatelnost komorové tachyarytmie při EFV mají nemocní s větší povrchovou areou ST elevací při EKG mapování a nemocní s pozitivními pozdními potenciály. Tyto nálezy bývají také spojovány se závažnější prognózou⁽¹⁶⁾.

Diferenciální diagnóza

Elevace ST úseku v oblasti pravého prekordia a ve svodech V1–3 může být přítomna u řady chorobných stavů:

- pravá nebo levá blokáda raménka Tavora a hypertrofie levé komory
- akutní srdeční infarkt
- akutní myokarditida
- infarkt pravé komory
- akutní plicní embolie
- předávkování tricyklickými antidepresivy
- Duchenova muskulární dystrofie
- deficiencie vitamínu B1
- Fredreichova ataxie
- syndrom dlouhého QT
- mediastinální tumor utlačující výtokový trakt pravé komory
- syndrom předčasné repolarizace
- hyperkalcémie
- hyperkalémie
- kokainová intoxikace

Největší diagnostické těžkosti mohou být v diferenciální diagnóze BS proti ADPK, neboť jak již bylo uvedeno, strukturální změny

mohou být nalezeny v pozdějším průběhu nebo až při autopsii. Existují také názory, že jde o onemocnění, z nichž jedno je frustní formou druhého⁽¹⁹⁾. Mezi zásadní rozdíly nutno považovat nález strukturálních změn pravé komory u ADPK, invertované T v pravých prekordiálních svodech u ADPK a naopak elevace ST úseku u BS, častý vznik synkopy u ADPK při námaze, kdežto u BS často v klidu nebo ve spánku. ADPK může vést k srdeční nedostatečnosti a BS nikoliv⁽⁸⁾.

Diagnóza BS

Podle komise expertů ESC lze diagnózu BS pokládat za prokázanou v těchto případech⁽⁸⁾:

1. EKG nález 1. typu ST elevací ve více než jednom pravém prekordiálním svodu (V1–3) současně s nejméně jedním z uvedených nálezů: dokumentovaná komorová fibrilace, spontánně terminující polymorfni komorová tachykardie, indukce komorové fibrilace při elektrofyziologickém vyšetření, náhlé úmrtí v rodině pod 45 let, elevace ST úseku na EKG (coved type) v rodině, anamnéza synkop nebo agonální noční respirace. Samostatný nález EKG abnormit bez uvedených klinických symptomů je považován pouze za idiopatický Brugadaův EKG nález.
2. EKG nález 2. typu elevací ST úseku ve více než jednom pravém prekordiálním svodu s konverzí na 1. typ po podání blokátorů natriového kanálu. Vzestup elevací ST úseku po podání antiarytmik o více než 2 mm zvyšuje pravděpodobnost BS v případě některého z nálezů uvedeném v bodě 1.
3. EKG nález 3. typu elevací ST úseku ve více než jednom pravém prekordiálním svodu s konverzí na 1. typ po podání blokátorů natriového kanálu. Pouze konverze 3. typu na 2. typ není považována za diagnostickou.

K nemocným, kteří nesplňují uvedená EKG kritéria s konverzí na 1. typ, ale mají jedno nebo více klinických závažných nálezů, je třeba přistupovat se zvýšenou opatrností a pečlivě zvažovat další léčebný a diagnostický postup. V případě synkop a arytmií indikovat EFV.

Prognóza

Prognóza nemocných s BS je ovlivněna mnoha faktory. Nepříznivou prognózu mají nemocní již resuscitovaní pro proběhlou arytmiickou příhodu nebo se synkopou při spontánně terminující komorové tachykardii. Je pravděpodobné, že zvýšené riziko souvisí s některým z dalších nálezů: průkaz pozd-

ních potenciálů, vysoká celková area elevací ST při EKG mapování, indukce komorové arytmie při EFV, pozitivní nález genetické mutace, pozitivní rodinná anamnéza, dále zjištění, zda k typickému nálezu dochází až po provokaci blokátory natriového kanálu nebo jde o spontánní nález, zda jde primárně o typický nález 1. typu nebo nález 2. ev. 3. typu^(6, 7, 8, 16, 26).

Podle dosavadních analýz nejvýznamnější riziko má spojení EKG nálezu 1. typu s dokumentovanou fibrilací komor. V těchto případech opětovný výskyt fibrilace komor přesahuje ročně 10 %. Rovněž vysoký výskyt fibrilace komor lze očekávat v případech pozitivního EKG nálezu a anamnézy synkop podezřelých z komorových spontánně terminujících tachykardií. Uvádí se, že nález I. typu u asymptomatických nemocných ve spojení s pozitivní rodinnou anamnézou má vysokou závažnost a roční výskyt spontánní arytmiické epizody přesahuje 5 %^(5, 25). V poslední době se ukazuje, že nález 1. typu bez spojení s rodinnou anamnézou má roční výskyt závažné arytmie pod 1 % a zpochybňuje se i nutnost EFV v těchto případech⁽⁴⁾. Sakabe se spolupracovníky sledoval 69 asymptomatických nemocných s EKG nálezem odpovídajícím BS bez pozitivní rodinné anamnézy (23 % coved type a 77 % sedlovitý typ elevací). V průběhu 10 let (průměr sledování 4 roky) došlo jen k jediné dokumentované arytmiické příhodě⁽²⁶⁾.

Terapie

K diagnóze BS je tak možno dospět rozdílnými způsoby. Může být objeven při vyšetření nemocného po proběhlé synkopě, nebo může být patologický EKG záznam zjištěn při rutinním screeningovém vyšetření např. před chirurgickým zákrokem a nebo je nemocný vyšetřován jako člen rodiny s BS nebo člen rodiny, kde došlo k náhlé smrti. BS může být také diagnostikován jako EKG změna po podání antiarytmické terapie.

Pro další terapeutický postup je v řadě případů nezbytné EFV a další léčebný postup závisí na výsledku. U asymptomatických nemocných s výskytem EKG změn typu 2. a 3., u kterých nedošlo při farmakologickém testování ke konverzi na 1. typ nebo u členů rodiny s výskytem BS a normálním EKG nálezem není indikováno EFV, je však nezbytné další klinické sledování⁽⁵⁾.

Jedinou známou účinnou léčbou je implantace ICD, i když v poslední době jsou ojediněle uváděné příznivé zkušenosti léčbou radiofrekvenční ablací⁽²⁷⁾. Implantace je indikována u všech nemocných s nálezem BS syndromu s elevací ST úseku se zástavou oběhu fibrilací komor nebo při synkopách na

podkladě spontánně terminující komorové tachykardie a u asymptomatických nemocných se spontánním obrazem BS na EKG s elevací ST úseku (coved type) a indukcí komorové arytmie při EFV.

U asymptomatických nemocných, u nichž přes spontánní výskyt EKG změn s elevací ST úseku nebyla indukována komorová arytmie při EFV, není implantace ICD dle současných názorů indikována. Lze však předpokládat, že implantace ICD u asymptomatických nemocných bude v budoucnu záviset na více faktorech jako je pozitivní rodinná anamnéza BS, anamnéza náhlé smrti v rodině, výsledek EKG mapování, přítomnost pozdních potenciálů, typ EKG obrazu BS a pozitivním nález mutace a typu mutace na SCN5A^(5, 25).

Antiarytmika blokující natriový kanál (zvláště třídy IA a IC) jsou kontraindikována. Jejich podání u nemocných s podezřením na BS může indukovat závažnou arytmiu, jak to ukazují zkušenosti z farmakologického testování nebo kazuistická sdělení^(23, 28). Nebezpečná mohou být i tricyklická antidepresiva⁽²⁵⁾. S použitím jiných antiarytmik v prevenci arytmiické příhody u BS (amiodaron, betalytika) jsou malé zkušenosti. Jejich podání nesnížilo výskyt arytmiických epizod⁽²⁹⁾.

Závěry

BS není raritním nálezem v populaci a v nemalé míře (3–5 %) se podílí na výskytu náhlé srdeční smrti. Kardiologové i internisté by měli být obeznámeni s EKG obrazem BS, aby syndrom byl včas rozpoznán a mohl být zvolen optimální diagnostický a léčebný postup. Při podezření na EKG nález odpovídající BS by v případech komorových a síňových arytmií neměla být podávána antiarytmika 1. třídy. Nemocní se sedlovitými elevacemi ST úseku by měli být podrobeni farmakologickému testování a u nemocných s typickým obrazem „coved type“ ST elevací by mělo být zváženo EFV. Farmakologickému testování by měli být také podrobeni nemocní po kardiopulmonální resuscitaci pro fibrilaci komor, u nichž není jednoznačný morfologický substrát poruchy rytmu, a také nemocní s neobjasněnými synkopami. Zkušenosti s farmakologickým testováním ukazují, že jde o jednoduchou a bezpečnou metodu. Jako nejvýhodnější se ukazuje test s ajmalinem, který je však u nás t. č. dostupný pouze na mimořádný dovoz, což není, jak jsme se přesvědčili, závažnou překážkou. Jedinou známou účinnou léčbou u symptomatických nemocných a pravděpodobně i u asymptomatických nemocných s indukcí komorové arytmie při EFV je implantace ICD.

Literatura

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391–1396.
2. Nava A, Canciani B, Martini B, et al. La ripolarizzazione precoce nelle precordiali desirè. *Correzioni ECG-VCG-elettrofisiologia*. (abstr C Ital Cardiol 1988; 18 (Suppl): 118).
3. Martinin B, Nava A, Thiene G, et al. Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 1989; 118: 1203–1209.
4. Martini B, Nava A. 1988–2003. Fifteen years after the first Italian description by Nava-Martini-Thiene and colleagues of a new syndrome (different from the Brugada syndrome?) in the *Giornale Italiano di Cardiologia*: do we really know everything on this entity? *Ital Heart J* 2004; 5 (1): 53–60.
5. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch Ch, Towbin J, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V(1) to (3). *Circulation* 2002; 105: 73–79.
6. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102: 2509–2516.
7. Alings M, Wilde A. „Brugada „ syndrome: Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666–674.
8. Wilde AAM, Antzelevitch Ch, Borggreve M, Brugada J, et al for the Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Consensus Report. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2002; 23: 1648–1654.
9. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296.
10. Heinc P. Polymorfni komorová tachykardie a fibrilace komor. *Kardiologická revue* 2003; 3: 125–134.
11. Consensus Statement of the Joint Steering Committees of the Unexplained Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation Registry of the United States. Survivors of out-of-hospital cardiac arrest with apparently normal heart: need for definition and standardized clinical evaluation. *Circulation* 1997; 95: 265–272.
12. Thung RT, Shen W, Hammil SC, et al. Idiopathic fibrillation in out-of-hospital cardiac arrest survivors. *PACE* 1994; 17: 1405–1411.
13. Nademanee K, Veerakul G, Nimmanit S, et al: Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595–2600.
14. Eckhart L, Kirchhof P, Loh P et al. Brugada syndrom and supraventricular tachyarrhythmias: a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 680–685.
15. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al. Body surface distribution and response to drug of ST segment elevation in Brugada Syndrome: Clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 396–404.
16. Eckhart L, Bruns HJ, Paul M, et al. Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 742–749.
17. Splawski I, Timothy K, Tateyama M. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 2002; 297: 1333–1336.
18. Kyndt F, Probst V, Potet F, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in large French family. *Circulation* 2001; 104: 3081–3086.
19. Mayerburg RJ. Sudden cardiac death in persons with normal (or near normal) heart. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3–9.
20. Mizaki T, Mitamura H, Miyoshi S et al: Autonomic and Antiarrhythmic drug modulation on ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1061–1070.
21. Wichter T, Matheja P, Eckardt L, et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation* 2002; 105: 702–707.
22. Shimizu W, Antzelevitch Ch, Suyama K, et al. 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.
23. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch Ch, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; 101: 510–516.
24. Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, et al. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: Diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J* 2003; 24: 1104–1112.
25. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insight for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–1347.
26. Sakabe M, Fujiki A, Tani M, et al: Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST elevation in the right precordial leads during 10 years follow up. *Eur Heart J* 2003; 24: 1488–1493.
27. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndrome. *Circulation* 2003; 108: 925–928.
28. Haverkamp W, Mönnig G, Kirchhof P, et al. Torsade de pointes induced by ajmaline. *Z Kardiol* 2001; 90: 586–590.
29. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle b-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457–460.