

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Ηλεκτρική Θύελλα και Αποτραπής Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος Απόρροια Torsade de Pointes Εισαγόμενης με Βραχύ Συζευκτικό Διάστημα: Μηχανισμός και Θεραπεία

ΙΩΑΝΝΗΣ Α. ΧΕΙΛΑΔΑΚΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΣΠΥΡΟΥΛΙΑΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΥΤΣΟΓΙΑΝΝΗΣ,
ΦΑΝΗ ΖΑΓΚΛΗ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Καρδιολογική Κλινική

Λέξεις ευρετηρίου:
Torsade de Pointes,
βραχύ συζευκτικό
διάστημα.

Πρόκειται για γυναίκα 50 ετών με φυσιολογικό διάστημα QT που επέζησε από ηλεκτρική θύελλα και καρδιακή ανακοπή από υποτροπιάζοντα επεισόδια πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας Torsade de Pointes (TdP) που εισαγόταν με βραχύ συζευκτικό διάστημα. Η συνεχής κοιλιακή βηματοδότηση για υπερκέρραση ρυθμού δεν απέτρεψε τα επεισόδια TdP, αλλά απεκάλυψε ένα νέο πυροδοτικό τρόπο πρόκλησής της, εξαρτώμενο από μετεκτακτοσυστολικές παύσεις κολπικών συστολών. Το γεγονός ότι με χορήγηση ισοπροτερενόλης και κολπικής βηματοδότησης κατεστάλησαν πλήρως τα επεισόδια TdP υποδηλώνει ότι ενίοτε η κοιλιακή βηματοδότηση μπορεί να είναι επιβλαβής.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
3 Μαρτίου 2008·
Ημερ. αποδοχής:
17 Απριλίου 2008

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Ιωάννης Α.
Χειλαδάκης

Πηγείου 20
264 42 Πάτρα
e-mail:
chil@otenet.gr

Η επικίνδυνη πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία Torsade de pointes (TdP), εμφανίζεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ως χαρακτηριστική περιστρεφόμενη μορφολογία συμπλεγμάτων QRS (twisting pattern) που συνήθως αυτοτερματίζονται.^{1,2} Η TdP εκδηλώνεται σε συγγενείς ή επίκτητες παθοφυσιολογικές καταστάσεις παράτασης της φάσης επαναπόλωσης και επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Ο τυπικός τρόπος έναρξης και πυροδότης της κλασικής TdP είναι ο «βραχύς-μακρός-βραχύς» τύπος ακολουθίας (short-long-short) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.^{2,3} Ενίοτε, εμφιλοχωρεί ο κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου αφού η TdP μπορεί να προκαλέσει ηλεκτρική θύελλα, και να εκφυλιστεί σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Χαρακτηριστικό της παραλλαγής της TdP η οποία εισάγεται με βραχύ συζευκτικό διάστημα (short-coupled TdP va-

giant) αποτελεί η προωμότητα του πρώτου κοιλιακού συμπλέγματος κατά το φαινόμενο R-on-T.^{4,5} Παρουσιάζουμε μία ασθενή χωρίς οργανική καρδιακή νόσο και φυσιολογικό διάστημα QT που επέζησε ηλεκτρικής θύελλας από TdP, και αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με έγχυση ισοπροτερενόλης και υπερκέρραση ρυθμού με συνεχή κολπική βηματοδότηση.

Περιγραφή περιστατικού

Γυναίκα 50 ετών εισήχθη σε επαρχιακό νοσοκομείο μετά από επανειλημμένα επεισόδια απώλειας συνείδησης τα οποία αντιμετωπίστηκαν από το σύζυγό της με προσπάθειες ανάνηψης και θωρακικές συμπίεσεις. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είχαν διαπιστωθεί πολλά αυτοτερματιζόμενα επεισόδια TdP μερικά εκ των οποίων εκφυλλίζονταν σε κοιλιακή μαρμαρυγή και ανατάσσονταν με DC-απινίδωση.

Η χορήγηση έγχυσης ξυλοκαΐνης και αμιωδαρόνης δεν είχε αποτρέψει τις υποτροπές της αρρυθμίας.

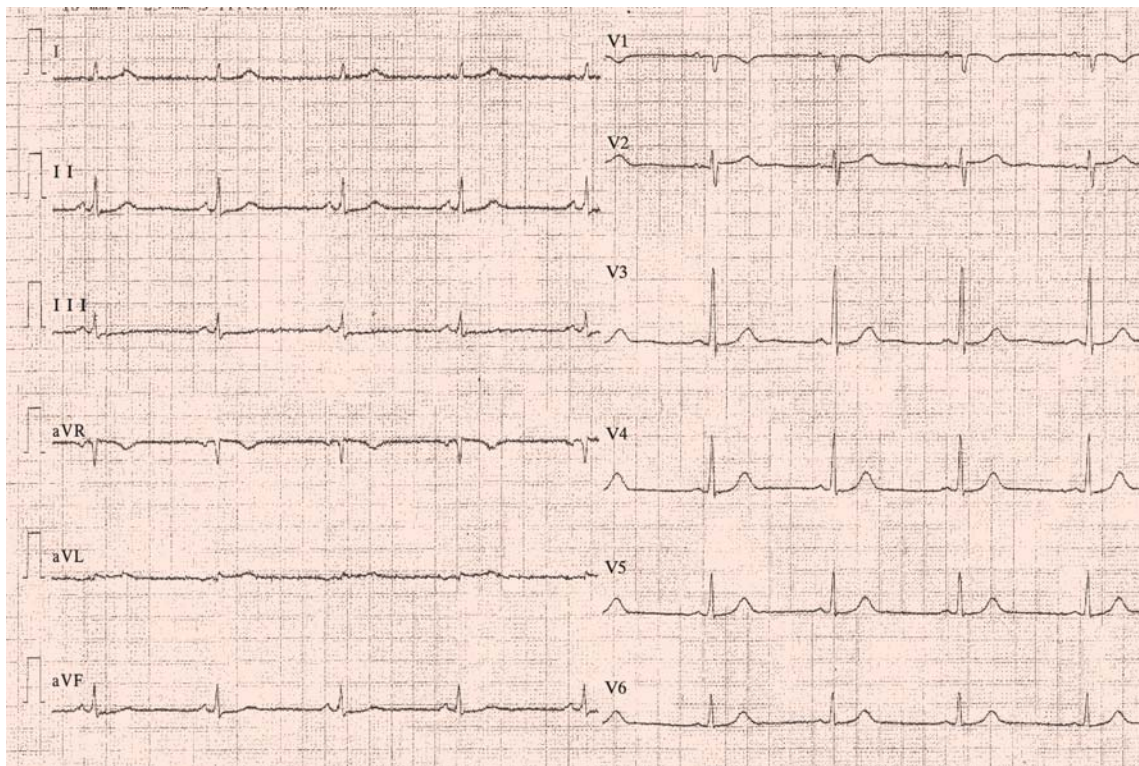
Η ασθενής δεν είχε ιστορικό καρδιακής νόσου, θωρακικού άλγους, ή εθισμού στο αλκοόλ ή άλλες ουσίες. Δεν ήταν καπνίστρια, δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή, και δεν ανέφερε οικογενειακό ιστορικό συγκοπής, ή πρόωρου ή αιφνιδίου θανάτου. Η ασθενής ανέφερε το πρώτο της συγκοπικό επεισόδιο ένα μήνα πριν την εισαγωγή της στο νοσοκομείο, αλλά εξετάσεις σε εξωτερική βάση με υπερηχογράφημα καρδιάς και Holter ρυθμού δεν έδειξαν παθολογικά ευρήματα. Τα συγκοπικά επεισόδια συνέβησαν χωρίς εμφανές συναισθηματικό ή σωματικό stress.

Κατά την εισαγωγή της, το ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών έδειξε φλεβοκομβικό ρυθμό με φυσιολογικό PR διάστημα 160 msec, QRS διάρκειας 84 msec and QT διάστημα 440 msec (Εικόνα 1). Με τον τύπο Bazett το διορθωμένο QTc διάστημα υπολογίστηκε σε 416 msec (καρδιακή συχνότητα: 54 παλμοί/λεπτό). Στη τηλεμετρία κατεγράφησαν συχνές κοιλιακές συστολές με βραχύ συζευκτικό διάστημα που εισήγαγαν επεισόδια TdP. Ο τρόπος έναρξης των TdP ήταν αρχικά ίδιος: κατά τη διάρκεια σταθερού φλεβοκομβικού ρυθμού με πυροδότη

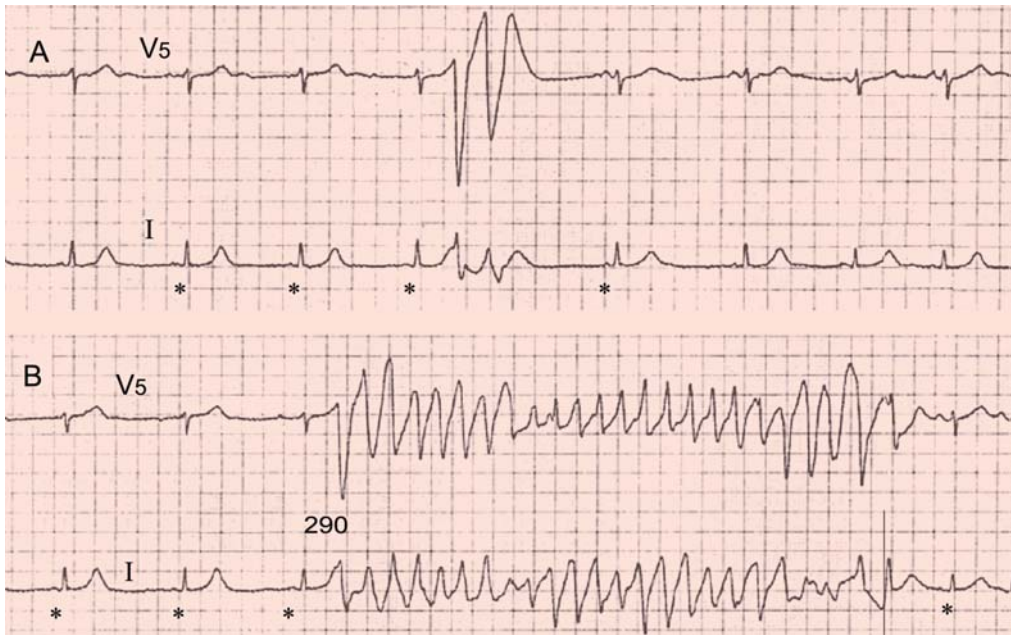
μία πρόωμη κοιλιακή συστολή στην κορυφή του κύματος T, κατά το φαινόμενο «R on T» (Εικόνα 2), χωρίς να προηγείται βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, παύση, και χωρίς να παρατηρούνται διαταραχές της φάσης επαναπόλωσης ή μεταβολές των κυμάτων TU. Πολλά επεισόδια TdP εκφυλίζονταν σε κοιλιακή μαρμαρυγή και ανατασσόταν με εξωτερική απινίδωση (Εικόνα 3A).

Η φυσική εξέταση και τα εργαστηριακά αποτελέσματα συμπεριλαμβανομένης της θυρεοειδικής λειτουργίας ήταν φυσιολογικά. Ειδικότερα, δεν υπήρχε αύξηση των καρδιακών ενζύμων, το μαγνήσιο ήταν 2.0 mg/mL, το ασβέστιο 9.1 mg/dL, και το κάλιο 4.4 mmol/L. Το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα έδειξε φυσιολογικές διαστάσεις και λειτουργία αριστερής και δεξιάς κοιλίας. Παρά τη διακοπή όλων των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, περαιτέρω προσπάθειες για τερματισμό των TdP με θεικό μαγνήσιο ενδοφλέβια ως bolus και συνεχή έγχυση απέτυχαν.

Τοποθετήθηκε προσωρινός βηματοδότης με το ηλεκτρόδιο στη δεξιά κοιλία. Ωστόσο, η συνεχής κοιλιακή βηματοδότηση στους 90 παλμούς/λεπτό δεν κατέστειλε την αρρυθμία. Αν και η μορφολογία



Εικόνα 1. Ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού. Φυσιολογική διάρκεια του QT διαστήματος (440 msec) και QTc διαστήματος (416 ms) σε μέση καρδιακή συχνότητα 54 παλμών/λεπτό. Ταχύτητα χάρτου 25 mm/sec.



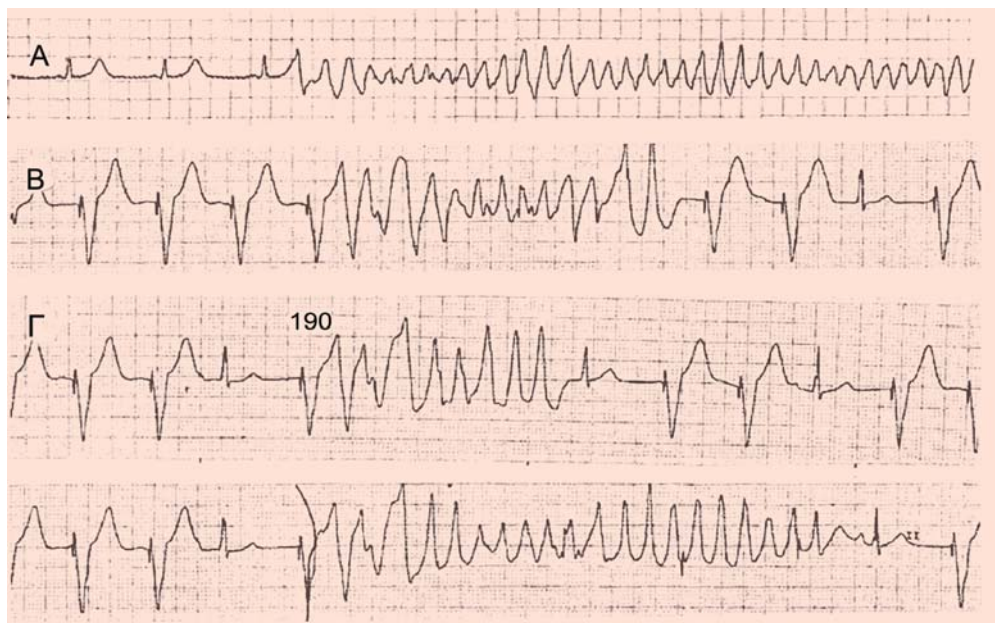
Εικόνα 2. Κοιλιακές έκτακτες συστολές (A) και αυτοτερματιζόμενα επεισόδια Torsade de pointes (B) που επάγονται με βραχύ συζευκτικό διάστημα χωρίς να προηγείται βραδυκαρδία ή παύση σε ταυτόχρονες ηλεκτροκαρδιογραφικές καταγραφές των απαγωγών I και V5. Οι κοιλιακές έκτακτες συστολές δεν σχετίζονται με την εμφάνιση μικρών κυμάτων U στην απαγωγή V5. Τα κύματα p δεν είναι καλά ορατά στην V5 εγείροντας την υποψία ύπαρξης κολποκοιλιακής διαταραχής. Αυτό αποκλείεται όμως από την ταυτόχρονη καταγραφή της απαγωγής I όπου αποδεικνύεται σταθερή κολποκοιλιακή αγωγή 1:1 (*) με φυσιολογικό διάστημα PR. Το QT διάστημα πριν την εισαγωγή της αρρυθμίας είναι φυσιολογικό. Το συζευκτικό διάστημα της πρώτης κοιλιακής συστολής που εισάγει την Torsade είναι πάντα βραχύ < 300 ms.

των TdP παρέμεινε ίδια, ο τρόπος έναρξής τους δεν ήταν πια σταθερός. Τα επεισόδια TdP με βραχύ συζευκτικό διάστημα συνεχίζονταν τόσο κατά τη διάρκεια σταθερού κοιλιακού βηματοδοτικού ρυθμού χωρίς να προηγηθεί παύση (Εικόνα 3B), αλλά και μετά από μετεκτακτοσυστολικές παύσεις παρεμβολομένων κολπικών συστολών (Εικόνα 3Γ). Ακολούθησε διακοπή της κοιλιακής βηματοδότησης και έναρξη έγχυσης ισοπροτερενόλης (2μg/min) με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της καρδιακής συχνότητας σε περίπου 100 παλμούς/λεπτό και την άμεση καταστολή της αρρυθμίας. Στη συνέχεια έγινε εισαγωγή ενός δεύτερου προσωρινού ηλεκτροδίου το οποίο τοποθετήθηκε στο δεξιό κόλπο. Με συνεχή κολπική βηματοδότηση στους 85 παλμούς/λεπτό και παρά τη διακοπή της ισοπροτερενόλης, η κοιλιακή αρρυθμία δεν υποτροπίασε τις επόμενες ημέρες. Η στεφανιογραφία έδειξε φυσιολογικό δίκτυο στεφανιαίων αρτηριών. Μια εβδομάδα αργότερα εμφυτεύθηκε διπλοεσιακός απινιδωτής. Με συνεχή κολπική βηματοδότηση στους 85 παλμούς/λεπτό, η ασθενής παραμένει ελεύθερη συμπτωμάτων και χωρίς αρρυθμικές υπο-

τροπές της αρρυθμίας κατά τη διάρκεια 3μηνης παρακολούθησης.

Συζήτηση

Η TdP, εκτός από τα συγγενή σύνδρομα μακρού QT, παρατηρείται συνήθως στα πλαίσια συγκεκριμένων παθολογικών καταστάσεων όπως δομικές καρδιακές παθήσεις ή ισχαιμία, ή άλλων επιβαρυντικών ιατρογενών και μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, και ιδιαίτερα στα πλαίσια χορήγησης φαρμάκων.^{1,2,6} Παρά την ποικιλία των κλινικών καταστάσεων που προκαλούν TdP, υπάρχει ένα μείζων κριτήριο που χαρακτηρίζει την τυπική εμφάνισή της: το μακρύ συζευκτικό διάστημα της αρχικής κοιλιακής συστολής που την εισάγει (συνήθως >600 msec). Η εμφάνιση TdP, τόσο στα συγγενή όσο και στα επίκτητα σύνδρομα TdP συνοδεύεται από κοινά ηλεκτροκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά στοιχεία όπως μεταβολές των κυμάτων TU και χαρακτηριστικές μορφές έναρξης της αρρυθμίας, που εμφανίζονται ως παύσεις, ή επιβράδυνση ή επιτάχυνση της καρδιακής συχνότητας.³ Σημαντικές δια-



Εικόνα 3. Torsade de pointes που εισάγονται με βραχύ συζευκτικό διάστημα και εκφυλίζονται σε κοιλιακή μαρμαρυγή κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού (Α), και κατά τη διάρκεια σταθερής κοιλιακής βηματοδότησης 90 παλμών/λεπτό (Β). Torsade εισαγόμενη με βραχύ συζευκτικό διάστημα 190 msec μετά από προηγούμενη μετεκτακτοσυστολική παύση (Γ). Το QT διάστημα της βηματοδοτικής συστολής είναι 470 msec ενώ το αντίστοιχο της κολπικής έκτακτης συστολής υπολογίζεται σε 400 msec.

φορές υπάρχουν στους τρόπους αποτελεσματικού ελέγχου της αρρυθμίας.¹ Η παυλο-εξαρτώμενη TdP (pause-dependent) που απαντάται συνήθως στα επίκτητα σύνδρομα ανταποκρίνεται στην εξάλειψη των παύσεων με αύξηση της καρδιακής συχνότητας με ισοπροτερενόλη ή με βηματοδότηση. Αντίθετα, η αύξηση της καρδιακής συχνότητας στην αδρενεργοεξαρτώμενη ιδιοπαθή μορφή (adrenergic-dependent) αποτελεί πυροδοτικό μηχανισμό. Ενδιάμεση θέση ανάμεσα στις δύο προηγούμενες ομάδες κατέχουν οι λεγόμενες άτυπες μορφές TdP που συνδυάζονται με αμφοτέρους πυροδοτικούς μηχανισμούς και δεν σχετίζονται με τυπικές διαταραχές επαναπόλωσης, αντανακλώντας την ιδιαίτερη πολυπλοκότητα που περιβάλλει το φαινόμενο TdP.

Η ασθενής μας παρουσιάστηκε με πρόσφατης έναρξης συγκοπικά επεισόδια που δεν σχετίζονταν με σωματικό ή ψυχικό stress, ή παρουσία άλλου εμφανούς αιτιολογικού παράγοντα. Τα υποτροπιάζοντα επεισόδια TdP δεν σχετίζονταν με εμφανή παράταση του QT διαστήματος, παθολογικά TU κύματα, ή τυπικές μορφές έναρξης. Αυτό το σύνολο κλινικών και ηλεκτροκαρδιογραφικών ευρημάτων δεν ταιριάζει με τις συνήθεις, συγγενείς ή επίκτητες, ή ακόμα τις άτυπες μορφές των συνδρόμων μακρού QT.

Το 1994, ο Leenhardt και συν.,⁴ πρωτοδημοσίευσαν μία παραλλαγή TdP, η οποία εισάγεται με βραχύ συζευκτικό διάστημα (< 300 msec) σε μια σειρά 14 υγιών ασθενών νεαρής σχετικά ηλικίας με φυσιολογικό διάστημα QT. Οι ασθενείς αυτοί σε ποσοστό 30% είχαν οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου, ενώ ένας σημαντικός αριθμός (70%) εκδήλωσε κακοήγη TdP που εκφυλίζονταν σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Σε αυτή την αναφορά σημειώθηκε αυξημένη καρδιακή μεταβλητότητα των ασθενών με TdP, ενώ η αδυναμία πρόκλησης της αρρυθμίας στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και οι βραχείς ανερέθιστοι περίοδοι θεωρήθηκαν ως ενδείξεις που δεν συνηγορούσαν για ηλεκτροφυσιολογικό υπόστρωμα επανεισόδου. Αντίθετα, ο Shiga και συν.,⁵ πρότειναν την εμπλοκή μηχανισμού επανεισόδου με αφορμή την παρατήρηση ότι ένας αμιγής αποκλειστής των διαύλων του βραδέως απαναπολωτικού ρεύματος καλίου Ikr (Nifekalant) παρέτεινε σημαντικά την κοιλιακή ανερέθιστη περίοδο και κατέστειλε τα επεισόδια TdP, χωρίς ωστόσο να επηρεάσει τη συχνότητα των πρώιμων κοιλιακών συστολών. Οι δυνητικοί αυτοί πυροδοτές, οι πρώιμες κοιλιακές έκτακτες συστολές με βραχύ συζευκτικό διάστημα, μπόρεσαν να κατασταλούν μόνο μετά από ενδοφλέβια έγχυση βεραπα-

μίλης, γεγονός που συνηγορεί υπέρ του μηχανισμού πυροδοτούμενης δραστηριότητας και καταστολής πρώιμων μεταδυναμικών. Επομένως, θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι ο ηλεκτροφυσιολογικός μηχανισμός εκδήλωσης TdP βραχέως συζευκτικού διαστήματος περιλαμβάνει την πυροδότηση της αρρυθμίας από πρώιμα μεταδυναμικά σε έδαφος αυξημένης επαναπολωτικής διατοιχωματικής ανομοιογένειας.⁷ Και βεβαίως η άτυπη αυτή μορφή δεν θα πρέπει να αποκλείει την ύπαρξη γονιδιακών ανωμαλιών που προκαλούν σιωπηλές διαταραχές των επαναπολωτικών διαύλων του μυοκαρδίου. Επίσης, στη διαφορική διάγνωση θα πρέπει να τεθεί η υποψία υποκείμενης αρρυθμιογόνου μυοκαρδιοπάθειας, η οποία όμως αποκλείστηκε στην ασθενή μας με βάση τα κλινικά, υπερηχοκαρδιογραφικά και εργαστηριακά ευρήματα.⁸ Το εύρημα των κυμάτων U στην εικόνα 2Α θα μπορούσε να αποδοθεί στην αρχική χορήγηση αμιωδαρόνης⁹ αφού δεν είχαν καταγραφεί παρόμοιες αλλοιώσεις παλαιότερα. Εξ άλλου η παρουσία των κυμάτων U δεν φαίνεται να σχετίζεται με την αρρυθμία αφού οι κοιλιακές συστολές που εισήγαγαν την TdP εμφανίζονταν γρηγορότερα, στο ανιόν σκέλος του T.

Στην παρούσα περίπτωση, μετά την αποτυχία της φαρμακευτικής θεραπείας και καθώς δεν υπήρχε υποκείμενη βραδυκαρδία, το επόμενο θεραπευτικό μας μέτρο ήταν να επιταχύνουμε τη βασική καρδιακή συχνότητα με προσωρινή βηματοδότηση. Εντύπωση προκάλεσε το γεγονός ότι η υπερκέρωση του αυτόχθονα καρδιακού ρυθμού με συνεχή κοιλιακή βηματοδότηση όχι μόνο δεν απέτρεψε τις υποτροπές της αρρυθμίας, αλλά παρουσίασε μια δεύτερη μορφή έναρξής της. Τα επεισόδια TdP βραχέως συζευκτικού διαστήματος υποτροπίασαν όχι μόνο κατά τη διάρκεια σταθερού κοιλιακού ρυθμού (Εικόνα 3Β), αλλά και μετά από μετεκτακτοσυστολικές παύσεις (Εικόνα 3Γ). Αυτός ο τρόπος έναρξης προσομοιάζει με την παυλο-εξαρτώμενη μορφή η οποία απαντάται σε ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη παρατεταμένη επαναπόλωση. Ως εξήγηση του φαινομένου παράδοξου αυτού γεγονότος, δηλ. της αδυναμίας ανταπόκρισης της αρρυθμίας στη κοιλιακή βηματοδότηση, προτείνουμε ότι εκτός του μετεκτακτοσυστολικού πυροδοτικού μηχανισμού, και η ίδια η κοιλιακή βηματοδότηση συμμετείχε στην επιδείνωση του υποστρώματος αρρυθμιογένεσης. Με βάση την παρατήρηση ότι το QT διάστημα της βηματοδοτούμενης συστολής ήταν μεγαλύτερο από αυτό της πρώιμης κολπικής συστολής θα μπορούσε να υποστηριχθεί κανείς ότι όχι μόνο η ίδια κοιλιακή βηματοδό-

τηση,⁸ αλλά και η εναλλαγή του καρδιακού ρυθμού συμβάλλει στην ετερογενή αναπόλωση των μυοκαρδιακών κυττάρων αυξάνοντας την διατοιχωματική διασπορά. Έτσι, διαιωνιζόμενη της εναλλαγής βηματοδοτικού ρυθμού και κολπικών εκτακτοσυστολών παράγονται βραχείς-μακροί καρδιακοί κύκλοι οι οποίοι ενισχύουν τη διασπορά των διατοιχωματικών επαναπολώσεων και επάγουν το μηχανισμό επανεισόδου. Επιπλέον, είναι γνωστό¹⁰ ότι η διαταραχή του καρδιακού ρυθμού συνοδεύεται από ευόδωση των συνθηκών δημιουργίας πρώιμων μεταδυναμικών συνθηκών τα οποία δεν είναι πάντοτε ορατά στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας. Γι αυτό το λόγο είναι πιθανό ότι η κοιλιακή βηματοδότηση και οι μετεκτακτοσυστολικές παύσεις προήγαγαν τη δημιουργία πρώιμων μεταδυναμικών και TdP από πυροδοτούμενη δραστηριότητα υπό συνθήκες αυξημένης διατοιχωματικής διασποράς.¹¹ Η πλήρης καταστολή της TdP από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας με την ισοπροτερενόλη και υπερκέρωση ρυθμού με κολπική βηματοδότηση ενισχύει την άποψή μας ότι οι μετεκτακτοσυστολικές παύσεις ήταν κριτικής σημασίας για την πυροδότηση της αρρυθμίας. Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η κολπική βηματοδότηση έδρασε προστατευτικά περιορίζοντας τις συνθήκες ευόδωσης πυροδοτούμενης δραστηριότητας από πρώιμα μεταδυναμικά σε έδαφος μειωμένης διασποράς επαναπόλωσης.

Όσον αφορά την μόνιμη θεραπεία, μόνο η εμφύτευση απινιδωτή αποτελεί αποτελεσματικό μέσο προστασίας, καθώς τόσο η υπερκέρωση ρυθμού με συνεχή βηματοδότηση όσο και η φαρμακευτική αγωγή με βεραπαμίλη δεν αποτρέπουν υποτροπές TdP και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.

Βιβλιογραφία

1. Viskin S. Long QT syndromes and Torsade de Pointes. *Lancet*. 1999; 354: 1625-1633.
2. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de Pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1983; 2: 806-817.
3. Noda T, Shimizu W, Satomi K, et al: Classification and mechanism of Torsade de Pointes initiation in patients with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:1149-2154.
4. Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, Nürnberg M, Maison-Blanche P, Coumel P. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 1994; 89: 206-215.
5. Shiga T, Shoda M, Matsuda N, et al. Electrophysiological characteristic of a patient exhibiting the short-coupled vari-

- ant of torsade de pointes. *J Electrocardiol.* 2001; 34: 271-275.
6. Chiladakis J, Karapanos G, Manolis AS. Idiopathic long QT syndrome with late onset of bradycardia-dependent and short-coupled variant of torsade de pointes. *Int J Cardiol.* 1998; 64: 93-95.
 7. Xu J, Zaim S, Pelleg A. Effects of pinacidil, verapamil, and heart rate on afterdepolarizations in the guinea-pig heart in vivo. *Heart Vessels* 1996; 11: 289-302.
 8. Badorff C, Zeiher AM, Hohnloser SH. Torsade de pointes tachycardia as a rare manifestation of acute enteroviral myocarditis. *Heart.* 2001; 86: 489-490.
 9. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S. Cellular basis for QT dispersion. *J Electrocardiol.* 1998; 30: 168-75.
 10. Kuo CS, Amlie JP, Munakata K, Reddy CP, Surawicz B. Dispersion of monophasic action potential durations and activation times during atrial pacing, ventricular pacing, and ventricular premature stimulation in canine ventricles. *Cardiovasc Res.* 1983; 17: 152-61.
 11. Yan G-X, Rials SJ, Liu T, Xu X, Marinchak RA, Kowey PR. Ventricular hypertrophy amplifies transmural repolarization dispersion and induces early afterdepolarization. *Am J Physiol.* 2001; 281: H1968-H1975.