

©Borgis

\*Urszula Mackiewicz

## Rola zaburzeń równowagi współczulno-przywspółczulnej w powstawaniu zaburzeń rytmu serca

### The role of sympathetic-parasympathetic balance in arrhythmogenesis

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Beręsewicz

#### Słowa kluczowe

nagły zgon sercowy, pobudzenie nawrotne, aktywacja współczulna,  $\beta$ -blokery

#### Key words

sudden cardiac death, reentrant arrhythmias, sympathetic activation,  $\beta$ -blockers

#### Adres/address:

\*Urszula Mackiewicz  
Zakład Fizjologii Klinicznej CMKP  
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa  
tel. +48 (22) 569-38-42  
urszula.mackiewicz@cmkp.edu.pl

#### ZWIĄZEK WYSTĘPOWANIA ARYTMI I AKTYWACJĄ UKŁADU WSPÓŁCZULNEGO

Najgroźniejszym następstwem zaburzeń rytmu serca jest nagły zgon sercowy (NZS). Najczęściej (ponad 90% przypadków) NZS ma podłoże arytmiczne. W sposób nagły, w następstwie arytmii, umiera ok. 50% pacjentów z chorobami układu krążenia.

#### Streszczenie

Około połowa osób z chorobami układu krążenia umiera w sposób nagły z powodu arytmii. Zagrożające życiu arytmie powstają głównie w mechanizmie pobudzenia nawrotnego i często towarzyszy im przewlekła lub nagła aktywacja układu współczulnego. Arytmia nawrotna występuje wtedy, gdy czynnik wyzwalający arytmie napotka na sprzyjające warunki elektrofizjologiczne. Czynnikiem wyzwalającym arytmie nawrotne są przedwczesne pobudzenia dodatkowe, powstające w mechanizmie wczesnych i późnych depolaryzacji następczych oraz automatyzm patologiczny komórek roboczych lub komórek Purkiniego. Substratem elektrofizjologicznym do powstania arytmii jest istnienie dyspersji refrakcji w sąsiadujących ze sobą kardiomiocytach. Prowadzi to do powstania jednokierunkowego bloku przewodzenia, który jest warunkiem koniecznym do zawiązania się pętli pobudzenia nawrotnego. Dodatkowo zawiązaniu się i podtrzymaniu pętli sprzyjają wolne przewodzenie pobudzenia i krótkie okresy refrakcji. Katecholaminy zwiększają zarówno częstość pobudzeń dodatkowych (głównie powstających w mechanizmie późnych depolaryzacji następczych), jak i nasilają substrat elektrofizjologiczny, zwiększając dyspersję refrakcji. Proarytmiczne działanie katecholamin jest szczególnie widoczne w takich stanach patologicznych jak niewydolność serca, zawał serca czy zaburzenia elektrolitowe.  $\beta$ -blokery redukują częstość arytmii i liczbę nagłych zgonów sercowych, przeciwdziałając proarytmicznym komórkowym efektem stymulacji katecholaminowej.

#### Summary

About half of patient with cardiovascular diseases die suddenly due to arrhythmic reasons. A chronic or immediate activation of the sympathetic nervous system often accompanies life threatening arrhythmias (predominantly of reentrant nature). The reentrant arrhythmias are induced, when a pro-arrhythmic trigger meets a adequate electrophysiological substrate. Premature ventricular ectopic beats arising from early or delayed afterdepolarizations as well as from abnormal automaticity in Purkinje fibers or ventricular cardiomyocytes are the main triggers of reentrant arrhythmias. In turn, dispersion of refractoriness (necessary condition for unidirectional block of conduction) is the main electrophysiological substrate for initiation of reentrant circuit. Additionally, slow impulse propagation and short refractory period permit maintenance of reentry. Catecholamines increase both frequency of the premature beats (especially arising from delayed afterdepolarizations) and electrophysiological substrate (heterogeneity of refractoriness). Proarrhythmic catecholamine effects are especially significant in pathological states such as the heart failure, myocardial infarction and electrolyte imbalance.  $\beta$ -blockers reducing proarrhythmic action of catecholamines prevent arrhythmias and sudden cardiac deaths.

Pojawienie się zagrażających życiu arytmii i NZS udaje się powiązać z nagłą lub przewlekłą aktywacją układu współczulnego. Leki znoszące komórkowe następstwa stymulacji katecholaminowej ( $\beta$ -blokery) redukują liczbę NZS (1).

Najczęstszą przyczynę NZS (ponad 80%) stanowi choroba niedokrwienna serca i jej najgroźniejsza

manifestacja – ostry zespół wieńcowy. Śmiertelność w zawale serca w dobie inwazyjnego leczenia choroby wieńcowej spada i jest szacowana na ok. 5%. Z tego około 40-50% umiera w pierwszej dobie zawału serca, większość przed uzyskaniem pomocy szpitalnej. Kolejne 3-20% umiera w ciągu 2-3 tygodni po zawale (połowa z nich w sposób nagły). Łącznie szacuje się, że około połowa zgonów w zawale serca spowodowana jest groźnymi arytmiami komorowymi (2, 3).

W zawale serca spadek ciśnienia krwi i niedostateczna perfuzja narządowa oraz ból i stres istotnie zwiększają aktywację układu współczulnego (4).  $\beta$ -blokerzy skutecznie redukują ilość NZS w zawale (5, 6). Metaanaliza licznych badań wpływu  $\beta$ -blokerów na śmiertelność po zawale serca, obejmująca ponad 50 000 pacjentów, potwierdziła wysoką skuteczność tych leków w prewencji wtórnej. Średnia redukcja śmiertelności wynosiła 23% (7). Ponadto wykazano, że dołączenie  $\beta$ -blokerów do terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE-inhibitor) skutecznie obniżało śmiertelność po zawale (8).

Drużga grupa chorych ze szczególnie wysokim odsetkiem NZS to pacjenci z niewydolnością serca. Podobnie jak w zawale serca, około 50% chorych umiera w mechanizmie NZS z przyczyn arytmicznych (9). Aktywacja neurohumoralna, obejmująca aktywację układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), jest głównym patomechanizmem tej choroby. Dodatkowo obserwuje się spadek aktywności układu przywspółczulnego. Stężenie noradrenaliny w tkance mięśnia sercowego rośnie istotnie już w małym zaawansowanym, a nawet bezobjawowym stadium choroby, a w zaawansowanej niewydolności serca odnotowuje się nawet 50-krotny wzrost stężenia tego hormonu (porównywalny do tego, jaki obserwuje się u zdrowych osób po maksymalnym wysiłku). Komórki niewydolnego serca są więc stale ekspozowane na bardzo wysokie stężenie katecholamin (10, 11). Skuteczność  $\beta$ -blokerów w zapobieganiu NZS w niewydolności serca potwierdziły liczne badania wieloośrodkowe. Pokazano, że uzupełnienie terapii obejmującej ACE-inhibitory i diuretyki przez  $\beta$ -bloker redukowało częstość występowania nagłych zgonów sercowych. Ogólna redukcja nagłych zgonów na podstawie metaanalizy obejmującej 6 największych badań wieloośrodkowych przeprowadzonych wśród pacjentów z niewydolnością serca wynosiła 38% (12). Wykazano również, że u pacjentów ze stabilną niewydolnością serca rozpoczęcie terapii od  $\beta$ -blokerów i następnie dołączenie ACE-inhibitora silniej redukowało częstość NZS niż rozpoczęcie leczenia w odwrotnej konwencji (13).

Odrębną grupę NZS stanowią zgony osób młodych (przed 35. rokiem życia) bez objawów ze strony układu krążenia. Są to najczęściej osoby, u których arytmia ma podłoże genetyczne. Defekty dotyczą genów odpowiedzialnych za ekspresję kanałów jonowych (zespół długiego QT-LQTS, zespół krótkiego QT-SQTS, zespół Brugadów), białek wewnątrzkomórkowego obiegu  $Ca^{2+}$  (zależny od katecholamin wielokształtny częstoskurcz komorowy – CPVT), czy też białek aparatu kurczliwego i cytoszkieletu komórkowego (arytmogen-

na dysplazja prawej komory, rodzinie uwarunkowana kardiomiopatia przerostowa i rozstrzeniowa) (14). Epizody arytmii u tych chorych również udaje się powiązać ze wzrostem aktywacji układu współczulnego podczas wysiłku lub stresu. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z zespołem długiego QT (LQT) typu 1 i 2 oraz CPVT (15). Leki blokujące receptory adrenergiczne wykazały skuteczność w zapobieganiu arytmiiom w tych zespołach (u pacjentów z LQT1 redukcja nagłych zgonów wynosiła 80%, a z LQT2 sięgała 60%) (16).

**Powyżej przedstawione fakty sugerują, że nadmierna stymulacja katecholaminowa może być jedną z przyczyn niebezpiecznych arytmii i NZS. Do zrozumienia roli aktywacji układu współczulnego w inicjowaniu arytmii, i tym samym mechanizmu antyarytmicznego działania  $\beta$ -blokerów, niezbędne jest zrozumienie skomplikowanych komórkowych mechanizmów wywołujących i podtrzymujących arytmie w mięśniu sercowym.**

#### **MECHANIZM POWSTAWANIA NIEBEZPIECZNYCH ZABURZEŃ RYTMU. POBUDZENIE NAWROTNE**

W około 90% przypadków bezpośrednią przyczyną zatrzymania krążenia i NZS jest migotanie komór i/lub częstoskurcz komorowy, znacznie rzadziej (w około 10% przypadków) bradyarytmia przechodząca w asystolię (3). Najczęstszą przyczyną częstoskurczu komorowego, mogącego przejść w migotanie komór, jest pobudzenie nawrotne (ang. *reentry*). **Do arytmii w mechanizmie pobudzenia nawrotnego dochodzi, gdy w mięśniu sercowym współistnieją ze sobą odpowiednie substrat elektrofizjologiczny (nierówne okresy refrakcji sąsiadujących ze sobą komórek i wolne przewodzenie pobudzenia) oraz czynnik wyzwalający arytmie (pobudzenie dodatkowe, będące następstwem depolaryzacji następczych lub automatyzmu patologicznego)** (ryc. 1A) (17).

#### **Substrat elektrofizjologiczny**

Warunkiem koniecznym do powstania pętli pobudzenia nawrotnego jest lokalny blok przewodzenia pobudzenia. Pobudzenie jest generowane w komórkach węzła zatokowo-przedsionkowego. Następnie obejmuje tkankę przedsionków, aktywując ich skurcz, i dociera do węzła przedsionkowo-komorowego. Stąd poprzez komorowy układ bodźco-przewodzący dociera do zlokalizowanych pod wsierdziem komórek roboczych (kardiomiocytów) lewej i prawej komory serca, rozchodząc się dalej w kierunkach od wsierdzia do nasierdzia i od koniuszka do podstawy komór. Tor przewodzenia w tkance roboczej komór serca jest skomplikowany. Obliczono, że średnio jeden kardiomiocyt ma styczność z jedenastoma innymi kardiomiocytami. Przewodzenie odbywa się z większą szybkością wzdłuż długiej osi kardiomiocytów, ale jest możliwe również wzdłuż osi krótkiej. Niejednokrotnie tor przewodzenia rozgałęzia się i często ponownie po pokonaniu pewnego dystansu rozgałęzia się łączą (ryc. 1B). Jeżeli kardiomiocyty w poszczególnych rozgałęzieniach

mają odmienne okresy refrakcji, to może dojść do sytuacji, w której pobudzenie pobudzi kardiomiocyty leżące w obrębie jednego rozgałęzienia, a zostanie zablokowane w drugim, gdzie kardiomiocyty pozostają jeszcze w okresie refrakcji. W ten sposób powstaje lokalny blok przewodzenia. W wyniku wystąpienia lokalnego bloku, pobudzenie zostaje przewodzone tylko w jednym rozgałęzieniu toru i gdy dotrze do miejsca, w którym rozgałęzienia ponownie się łączą, może wejść wstecznie na drogę, która była poprzednio w okresie refrakcji, a po czasie kiedy pobudzenie dotarło do połączenia obu ramion, już z niego wyszła (ryc. 1B, prawy panel). Dochodzi do zawiązania się pętli pobudzenia nawrotnego. Zaistnienie takiej sytuacji jest tym bardziej prawdopodobne, im wolniejsze jest przewodzenie pobudzenia, ponieważ droga o dłuższym okresie refrakcji zyskuje czas na powrót do pobudliwości i może zostać pobudzona wstecznie. Ponadto powstaniu pobudzenia nawrotnego sprzyjają względnie krótkie okresy refrakcji. Wtedy to droga, w której pierwotnie doszło do bloku, może być pobudzona wstecznie po stosunkowo krótkim czasie (18, 19).

**Bodziec wyzwalający**

Jeżeli serce jest pobudzane w rytmie zatokowym, szansa na zawiązanie się pętli pobudzenia nawrotnego jest niewielka. Czas, jaki upływa między pobudzeniami, jest na tyle długi, że przed kolejnym pobudzeniem zatokowym okres refrakcji zakończy się w obu rozgałęzieniach toru przewodzenia (nawet przy istnieniu istotnej dysper-

sji refrakcji) i pobudzenie zostanie przewodzone w każdej z nich (ryc. 1B, lewy panel). Jeżeli jednak w mięśniu komór pojawi się dodatkowe przedwczesne pobudzenie komorowe, szansa na to, że w drodze o dłuższej refrakcji zostanie ono zablokowane i dojdzie do lokalnego bloku przewodzenia, jest duża (ryc. 1B, prawy panel).

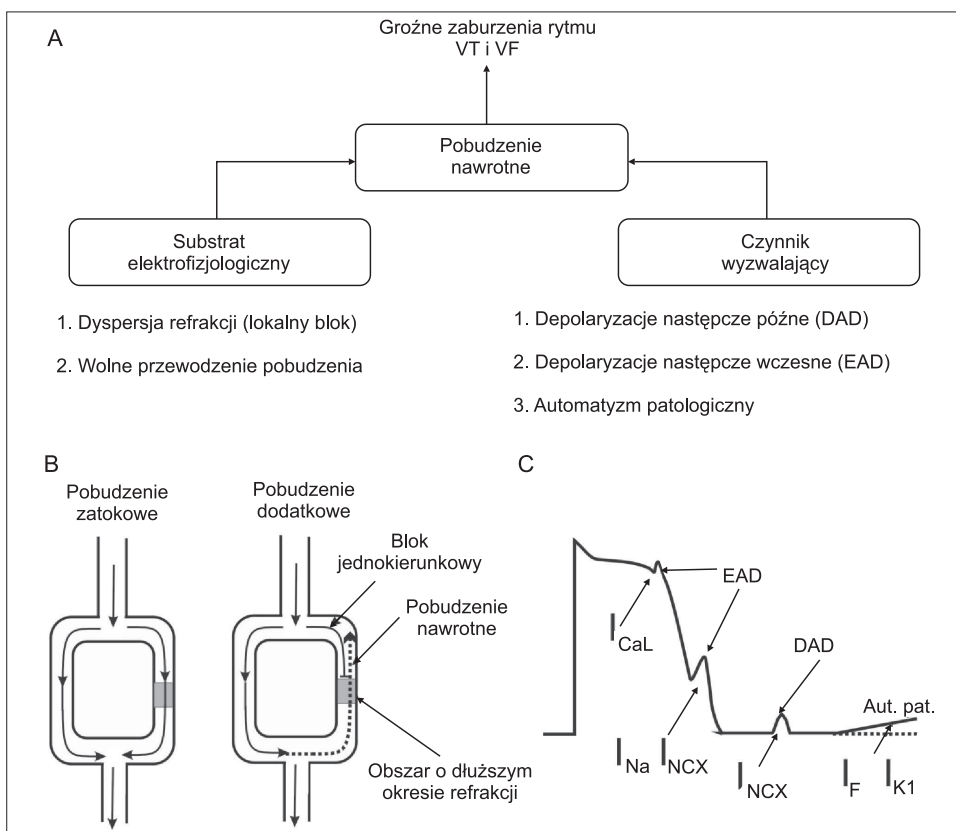
Komorowe pobudzenia dodatkowe powstają w wyniku późnych (ang. *Delayed After Depolarizations* – DAD) i wczesnych (ang. *Early After Depolarizations* – EAD) depolaryzacji następujących, występujących odpowiednio po zakończeniu potencjału czynnościowego oraz w trakcie fazy *plateau* lub repolaryzacji potencjału czynnościowego. Dodatkowym źródłem pobudzeń dodatkowych może być również automatyzm patologiczny komórek roboczych lub komórek Purkiniego (ryc. 1C) (17-19).

**Zawiązaniu się i podtrzymaniu arytmii w mechanizmie pobudzenia nawrotnego sprzyjają niehomogenne okresy refrakcji, wolne przewodzenie pobudzenia oraz przedwczesne pobudzenia dodatkowe.**

**JONOWE MECHANIZMY ARYTMII TYPU POBUDZENIA NAWROTNEGO I ICH REGULACJA PRZEZ KATECHOLAMINY**

**Dyspersja refrakcji**

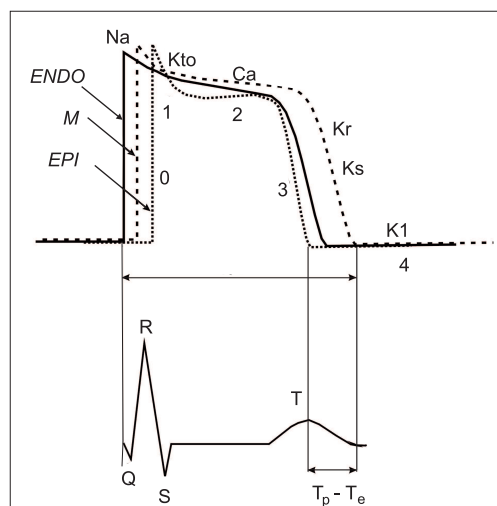
Dyspersja okresów refrakcji stwarza warunki do powstania lokalnego bloku przewodzenia i zawiązania się pętli pobudzenia typu nawrotnego (ryc. 1A i B). Okres refrakcji komórek zależy głównie od czasu trwa-



**Ryc. 1.** Mechanizm powstawania pobudzenia nawrotnego. (A) Czynniki predysponujące do powstania arytmii w mechanizmie pobudzenia nawrotnego; (B) blok jednokierunkowy i zawiązanie się pętli pobudzenia nawrotnego; (C) czynniki wyzwalające pobudzenie nawrotne i ich podłoże jonowe. VT – częstoskurcz komorowy; VF – migotanie komór

nia ich potencjałów czynnościowych, który z kolei jest determinowany przez wielkość depolaryzującego prądu wapniowego typu L (CaL) i repolaryzującego prądu potasowego typu Kr (szybki dokomórkowo-prostowniczy prąd z opóźnioną aktywacją) (20) (ryc. 2). W sytuacji kiedy dochodzi do wzrostu prądu CaL lub spadku prądu Kr, potencjał wydłuża się; podczas odwrotnych zmian ulega skróceniu. Ta prosta zależność odpowiedzialna za czas trwania potencjału w warunkach fizjologicznych może być w sytuacjach patologicznych komplikowana przez dodatkowe prądy. Ważnym uczestnikiem gry o czas trwania potencjału staje się wtedy prąd płynący przez kanał Ks (wolny kanał potasowy o opóźnionej aktywacji) stanowiący tzw. rezerwę repolaryzacji. Prąd ten w warunkach fizjologicznych bierze niewielki udział w repolaryzacji, ale jego udział rośnie bardzo istotnie podczas stymulacji katecholaminowej oraz w sytuacjach, gdy dochodzi do zmniejszenia funkcji kanału Kr (hipopotasemia, leki blokujące kanał Kr, defekty genetyczne). Dodatkowym prądem mogącym wpływać na czas trwania potencjału w warunkach patologicznych jest prąd sodowy ( $\text{Na}^+$ ). W komórkach niewydolnego serca dochodzi do opóźnionego zamykania kanałów  $\text{Na}^+$  (to zjawisko obserwuje się również u chorych z LQT typu 3) i prąd, który fizjologicznie bierze udział tylko w szybkiej depolaryzacji przedłuża się na fazę *plateau* i wydłuża potencjał (ryc. 2). Z kolei w obszarach niedokrwionego mięśnia może dochodzić do otwarcia kanałów potasowych regulowanych spadkiem poziomu ATP lub wzrostem stężenia  $\text{Ca}^{2+}$  i do skrócenia potencjału (17).

Czas trwania potencjałów w kardiomiocytach komór mięśnia sercowego jest różny i wynika ze zróżnicowanej gęstości kanałów jonowych w ich błonach komórkowych. Różnice w gęstości kanałów i czasie trwania potencjałów stwierdza się między komórkami lewej i prawej komory oraz między komórkami koniuszka i podstawy (tzw. dyspersja koniuszkowo-podstawna). Jednak zdecydowanie największe różnice występują w przekroju poprzecznym ściany mięśnia sercowego (tzw. dyspersja śródścienna). Najkrótsze potencjały rejestruje się w komórkach podnasilczowych (EPI) i wynika to ze znamiennej większej w tym obszarze gęstości kanałów Kr niż w komórkach podwielczowych (ENDO), w których potencjały są dłuższe (ryc. 2). Dzięki takiej dystrybucji kanałów w poszczególnych obszarach mięśnia komórki EPI, które są pobudzane jako ostatnie, repolaryzują się jako pierwsze (depolaryzacja rozchodzi się od wierzchołka do nasierdzia, a repolaryzacja od nasierdzia do wierzchołka). Między komórkami EPI i ENDO znajdują się jeszcze tzw. komórki M o najdłuższych potencjałach czynnościowych. Wydłużenie potencjału komórek M wynika z opóźnionego zamykania się ich kanałów  $\text{Na}^+$  (tzw. późny prąd sodowy) i dużego depolaryzującego prądu wymiennika  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX). W tych komórkach stwierdza się również bardzo niską gęstość kanałów Ks w porównaniu z komórkami EPI i ENDO. W warunkach fizjologicznych nie ma to wielkiego wpływu na czas trwania potencjału komórek M, ale może go istotnie wydłużać w warunkach, w których



**Ryc. 2.** Śródścienna dyspersja repolaryzacji w mięśniu sercowym. EPI – komórki podnasilczowe; M – komórki warstwy środkowej mięśnia sercowego; ENDO – komórki podwielczowe; 0 – faza szybkiej depolaryzacji; 1 – faza wstępnej repolaryzacji; 2 – faza *plateau*; 3 – faza szybkiej repolaryzacji; 4 – faza potencjału spoczynkowego

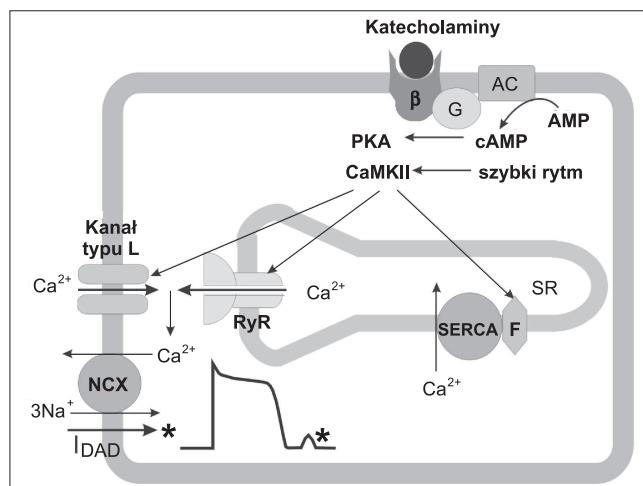
potrzebne jest uruchomienie rezerwy repolaryzacji. Ostatecznie, komórki EPI depolaryzują się jako pierwsze, a komórki M jako ostatnie i różnica pomiędzy czasem trwania potencjałów w tych komórkach decyduje o śródściennych dyspersji repolaryzacji (ryc. 2). W zdrowym mięśniu dyspersja repolaryzacji jest niewielka. Dzieje się tak dlatego, że kanał Ks bierze niewielki udział w repolaryzacji w warunkach fizjologicznych. Dodatkowo, komórki ENDO są ściśle połączone elektrycznie z komórkami M i ich potencjały się homogenizują (21). Natomiast w sytuacjach patologicznych, takich jak niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe (szczególnie hipopotasemia), przyjmowanie leków wydłużających QT, defekty genetyczne w kanałach jonowych, dochodzi do niehomogennego wydłużenia potencjałów. Potencjały komórek M wydłużają się w tych warunkach znacznie silniej niż potencjały pozostałych komórek, co istotnie zwiększa dyspersję repolaryzacji (22).

Istnienie śródściennych dyspersji repolaryzacji potwierdzają liczne badania podstawowe pokazujące zróżnicowaną gęstość kanałów i czas trwania potencjałów w komórkach EPI, ENDO i M w wielu modelach zwierzęcych i u ludzi. Natomiast zmierzona w tych samych warunkach różnica między czasem trwania potencjałów komórek koniuszka i podstawy lewej komory jest znacznie mniejsza, a w większości pomiarów nieistotna statystycznie (23-25). Z tych badań wynika, że to dyspersja śródścienna jest główną przyczyną dyspersji repolaryzacji w sercu i to ona może inicjować arytmie. W warunkach klinicznych nie ma dobrej, wystandaryzowanej metody pomiaru dyspersji repolaryzacji. Najlepiej śródścienny gradient repolaryzacji odzwierciedla odstęp liczony od szczytu załamka T do jego zakończenia ( $T_p - T_e$ ) (ryc. 2). Na poziomie komórkowym odpowiada on czasowi, jaki upływa od zakończenia repolaryzacji komórek EPI do zakończenia repolaryzacji komórek M. Wielu autorów podkreśla przydatność tego parametru w szacowaniu



ryzyka wystąpienia niebezpiecznych zaburzeń rytmu i NZS (26, 27). Z kolei, najczęściej stosowana w warunkach klinicznych dyspersja QT, definiowana jako różnica pomiędzy najdłuższym a najkrótszym odstępem QT w 12-odprowadzeniowym EKG, informuje raczej o globalnej, a nie lokalnej czy śródściennej dyspersji repolaryzacji. Pomimo to wykazano związek pomiędzy wzrostem dyspersji QT (szczególnie istotnym) a występowaniem złośliwych komorowych zaburzeń rytmu i NZS (28-30). Problemów w pomiarach zarówno dyspersji QT, jak i czasu Tp-Te dostarcza precyzyjne ustalenie końca załamka T. Prawdopodobnie z tych powodów istnieją duże rozbieżności w pomiarach tych parametrów, szczególnie u chorych po zawale i z niewydolnością serca, co zmniejsza ich wartość prognostyczną w oszacowaniu ryzyka wystąpienia arytmii.

Stymulacja katecholaminowa ma wpływ na aktywność kanałów jonowych, a tym samym na czas trwania potencjałów czynnościowych. Katecholaminy poprzez aktywację receptorów  $\beta_1$  (główny podtyp receptorów adrenergicznych w kardiomiocytach) aktywują cyklazę adenylową, enzym syntetyzujący cAMP, który z kolei aktywuje kinazę białkową typu A (PKA) (ryc. 3). Kinaza PKA fosforyluje kanał CaL. W wyniku tego rośnie napływ jonów  $Ca^{2+}$  do komórki i czas trwania potencjału się wydłuża. Jednak PKA fosforyluje również kanał Ks, zwiększając istotnie prąd potasowy. Wzrost prądu potasowego Ks przeważa nad wzrostem prądu CaL i ostatecznie czas trwania potencjału ulega skróceniu. Skrócenie czasu trwania potencjału podczas stymulacji katecholaminowej jest ważnym mechanizmem dostosowującym pracę serca do zwiększonej częstości rytmu (względnie wydłuża fazę rozkurczu). Pod wpływem stymulacji katecholaminowej potencjały skracają się niehomogennie. Do znacznego skrócenia dochodzi w komórkach EPI i ENDO, posiadających dużą gęstość kanałów Ks, niż w praktycznie pozbawionych tych kanałów komórkach M. Wzrost dyspersji repolaryzacji pod wpływem stymulacji katecholaminowej jest szczególnie wyraźny w różnych sytuacjach patologicznych. Na przykład, w zespole LQT typu 2 pod wpływem katecholamin dochodzi do bardzo istotnego wzrostu dyspersji repolaryzacji. Defekt genetyczny w LQT2 upośledza funkcję kanału Kr i głównym kanałem odpowiedzialnym za repolaryzację staje się kanał Ks (rezerwa repolaryzacji). Ponieważ dystrybucja kanałów Ks jest zróżnicowana w poszczególnych warstwach ściany mięśnia sercowego, pojawia się istotna dyspersja repolaryzacji (szczególnie gdy funkcja kanału Ks jest wzmacniana przez katecholaminy) (31). Z kolei w zespole LQT1, w którym defekt dotyczy kanału Ks, potencjały wydłużają się pod wpływem katecholamin podobnie we wszystkich warstwach mięśnia (z powodu wzrostu prądu CaL, przy jednoczesnym braku prądu Ks). Dyspersja repolaryzacji nie rośnie, a przyczyną arytmii jest wydłużenie potencjału sprzyjające wystąpieniu EAD (31) (*vide* Wczesne depolaryzacje następcze).  $\beta$ -blokerzy zmniejszają epizody arytmii w obu typach zespołu, ponieważ w LQT1 zapobiegają wydłużeniu potencjału i EAD, a w LQT2 zmniejszają dyspersję repolaryzacji (15, 16).



**Ryc. 3.** Mechanizm powstawania późnych depolaryzacji następczych (DAD). SERCA – ATP-aza wapniowa siateczki sarkoplazmatycznej (SR); NCX – wymiennik  $Na^+/Ca^{2+}$ ; RyR – kanał wapniowy SR; F – fosfolamban; cAMP – cykliczny AMP; AC – cyklaza adenylowa; PKA – kinaza białkowa typu A; CaMKII – kinaza zależna od  $Ca^{2+}$  i kalmoduliny

Wydłużenie czasu trwania potencjałów, któremu towarzyszy zwiększona dyspersja repolaryzacji, jest typowe dla komórek niewydolnego serca. Jednym z elementów przebudowy niewydolnego mięśnia sercowego jest spadek ekspresji kanałów jonowych. Szczególnie dotyczy to kanału Ks. W tej sytuacji serce niewydolne traci rezerwę repolaryzacji. Potencjał wydłuża się, szczególnie w sytuacjach, w których dochodzi do dodatkowego osłabienia funkcji kanałów Kr (towarzysząca niewydolności serca hipopotasemia, leki blokujące kanał Kr). Wydłużeniu potencjału towarzyszy również wzrost dyspersji (inaczej niż u pacjentów z LQT1). Wynika to prawdopodobnie z niehomogennej zmiany ekspresji i funkcji również innych kanałów jonowych (Kr, K1, Na) w poszczególnych warstwach mięśnia (32). Jest kilka argumentów przemawiających za tym, że dyspersja repolaryzacji mierzona dyspersją QT czy Tp-Te w niewydolności serca jest związana z aktywnością układu współczulnego. Pokazano, że dość dobrze koreluje ona z amplitudą widma o niskiej częstotliwości w pomiarze zmienności rytmu zatokowego (HRV) serca, który to parametr jest akceptowanym wskaźnikiem aktywności układu współczulnego (33). Pokazano również, że dyspersja repolaryzacji rośnie u pacjentów z niewydolnością serca w godzinach porannych, czyli wtedy gdy zwiększa się aktywność układu współczulnego, co może tłumaczyć większą liczbę NZS o tej porze dnia (34). Dodatkowo leczenie chorych  $\beta$ -blokerem w sposób istotny redukuje dyspersję QT. Taką redukcję stwierdza się również podczas stosowania leków zmniejszających aktywność RAAS, które jednocześnie zmniejszają aktywność współczulną (35, 36). Oczywiście nie można wykluczyć, że obok aktywacji współczulnej wpływ na dyspersję repolaryzacji w niewydolności serca ma przebudowa lewej komory. Wzrost naprężenia w ścianie mięśnia sercowego, podobnie jak stymulacja katecholaminowa, indukuje przebudowę molekularną i zmianę ekspresji kanałów. Jednak korelacja

pomiędzy wymiarami lewej komory i jej funkcją a dyspersją QT w niewydolności serca jest słaba (37).

Dyspersja repolaryzacji rośnie również w zawale serca. Potencjały ulegają skróceniu w komórkach obszaru niedokrwiłowego. Jest to spowodowane aktywacją kanałów potasowych aktywowanych spadkiem poziomu ATP - K(ATP). Dodatkowo w wyniku niedoboru ATP dochodzi do zahamowania pompy sodowo-potasowej, redukcji gradientu sodowego, zahamowania NCX i przeładownia komórek jonami  $Ca^{2+}$ . Prowadzi to do otwarcia kanałów potasowych zależnych od jonów  $Ca^{2+}$  - K(Ca). Aktywacja kanałów K(ATP) i K(Ca) powoduje istotne skrócenie potencjałów w obszarze niedokrwiłowym. Tworzy się istotna dyspersja repolaryzacji pomiędzy obszarem niedokrwiłowym i zdrową tkanką (38). Stymulacja katecholaminowa dodatkowo pogłębia tę dyspersję. Wynika to przede wszystkim z niehomogennego unerwienia mięśnia po zawale. W wyniku uszkodzenia nerwów w obszarze zawału zostają odnerwione również obszary położone dystalnie w stosunku do obszaru zawałowego. Nieszkodzone obszary mięśnia pozostają unerwione prawidłowo. Odmienna reakcja na katecholaminy obszaru odnerwionego i unerwionego prawidłowo pogłębia dyspersję repolaryzacji. W kolejnych dobach po zawale dyspersja może się nadal utrzymywać. Dochodzi do nieregularnej reinerwacji poprzednio odnerwionych obszarów oraz rozpoczyna się odmienna przebudowa molekularna w obszarze okołozawałowym i oddalonym od zawału (4). Te obserwacje na poziomie komórkowym potwierdzają badania kliniczne. Dyspersja QT zmierzona u pacjentów po zawale rosła prawie dwukrotnie w porównaniu z grupą kontrolną, a u pacjentów, u których doszło do migotania komór w czasie pierwszej doby zawału, dyspersja była zwiększona 3-krotnie (28). Zmniejszenie dyspersji obserwowano po skutecznym udrożnieniu tętnicy dozawałowej (29). Związek dyspersji QT z aktywacją współczulną po zawale potwierdzono w modelu eksperymentalnym u psów, gdzie dyspersja repolaryzacji mierzona różnymi sposobami (dyspersja QT, Tp-Te) rosła i korelowała z aktywnością układu współczulnego (30).

**Pomimo trudności pomiarowych dyspersji repolaryzacji w warunkach klinicznych, na podstawie wiedzy o komórkowych mechanizmach arytmii można przypuszczać, że szansa na powstanie arytmii w mechanizmie pobudzenia nawrotnego rośnie wraz ze śródścienną dyspersją repolaryzacji. Dyspersja repolaryzacji wzrasta istotnie w niewydolności serca, w zawale serca oraz w niektórych genetycznie uwarunkowanych zespołach arytmicznych i ma ona związek z nasiloną aktywacją współczulną.**

### Szybkość przewodzenia pobudzenia

Zwolnienie szybkości przewodzenia istotnie zwiększa prawdopodobieństwo zawiązania się pętli pobudzenia nawrotnego (ryc. 1B). Szybkość przewodzenia pobudzenia w tkance mięśnia sercowego zależy od dwóch czynników: (1) amplitudy potencjału czynnościowego oraz (2) gęstości i drożności międzykomórkowych kanałów jonowych, przez które przepływa

depolaryzujący komórki prąd. Kanały te są zwane koneksonami, połączeniami szczelinowymi lub poprzez zapożyczenie z nomenklatury angielskiej połączeniami typu *nexus* lub *gap junction* (17).

Amplituda fazy depolaryzacji potencjału czynnościowego zależy od aktywacji kanałów  $Na^+$  (ryc. 2). Aktywność tych kanałów jest regulowana przez poziom potencjału spoczynkowego komórki (faza 4). Jeżeli potencjał rośnie (depolaryzacja komórki w fazie spoczynkowej), dostępność kanałów  $Na$  w fazie depolaryzacji maleje, a tym samym maleje amplituda potencjału czynnościowego i spada szybkość przewodzenia pobudzenia. Taka sytuacja ma miejsce w komórkach niewydolnego serca, w których zaobserwowano spadek ekspresji kanałów K1 odpowiedzialnych za utrzymanie potencjału spoczynkowego na stałym poziomie. Depolaryzacja spoczynkowa dotyczy również komórek w obszarze zawału. Jest to spowodowane niedoborem ATP i hamowaniem pompy  $Na^+/K^+$ . W obszarze tym zarejestrowane potencjały miały niższą amplitudę i wolniejsze narastanie fazy 0, co jednoznacznie świadczy o wolniejszym przewodzeniu pobudzenia (39).

Koneksyny w warunkach fizjologicznych są stale otwarte i szybkość przewodzenia zależy od ich ekspresji w błonach kardiomiocytów. Ich drożność jest natomiast zmniejszona, kiedy dochodzi do nadmiernego wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów  $Ca^{2+}$  i  $H^+$  (niedokrwienie i reperfuzja, hipopotasemia). W stanach takich jak niewydolność serca dodatkowo spada ekspresja koneksyny i gęstość koneksionów w błonach komórek (40, 41). Ponadto do zwolnienia szybkości przewodzenia przyczynia się obecność blizny zawałowej i włóknienie zastępcze (będące wynikiem nekrozy i apoptozy komórek), które komplikują i wydłużają tor rozchodzenia się pobudzenia. Zwolnienie przewodzenia i wydłużenie jego toru pośrednio zwiększa również dyspersję repolaryzacji (17).

Stymulacja katecholaminowa, poprzez zwiększanie prądu wapniowego typu L, zwiększa obciążenie komórek jonami  $Ca^{2+}$  i może tym samym zmniejszać przewodność koneksionów.

### Późne depolaryzacje następcze (DAD)

Źródłem DAD, mogących inicjować pobudzenia dodatkowe i arytmie w mechanizmie pobudzenia nawrotnego, są zaburzenia obiegu jonów  $Ca^{2+}$  w kardiomiocytach. Czynnikiem inicjującym DAD jest spontaniczne uwolnienie  $Ca^{2+}$  z siateczki sarkoplazmatycznej (SR). W warunkach normalnych  $Ca^{2+}$  jest uwalniany z SR tylko wtedy, gdy podczas pobudzenia do komórki napływają jony  $Ca^{2+}$  przez aktywowane depolaryzacją błony kanały wapniowe typu L (ryc. 3). Napływ ten otwiera kanały wapniowe siateczki sarkoplazmatycznej (SR), tzw. receptory rianodyny (RyRs), co prowadzi do uwolnienia z SR jonów  $Ca^{2+}$  i do aktywacji skurczu. Następnie jony  $Ca^{2+}$  są z powrotem transportowane do siateczki przez ATP-azę wapniową (SERCA) i usuwane na zewnątrz przez wymiennik  $Na^+/Ca^{2+}$  (NCX) (42).

Spontaniczne uwalnianie  $Ca^{2+}$  z SR nie jest zsynchronizowane z pobudzeniem komórki i może do

niego dojść na każdym etapie cyklu skurczowo-rokurczowego. Uwolnione spontanicznie z SR jony  $\text{Ca}^{2+}$  są usuwane na zewnątrz komórki głównie przez NCX, a nie jak w warunkach fizjologicznych wychwytywane w większości do SR. Podczas transportu jonów  $\text{Ca}^{2+}$  przez NCX jest generowany dokomórkowy, depolaryzujący prąd jonowy. Wynika to z faktu, że NCX usuwając z komórki jeden jon  $\text{Ca}^{2+}$ , wprowadza do komórki trzy jony  $\text{Na}^+$ . Przeważa więc napływ do komórki jednego ładunku dodatniego w każdym cyklu pracy NCX. Ten depolaryzujący prąd może wywołać DAD (ryc. 3). Jeżeli DAD ma na tyle dużą amplitudę, że przesuwa potencjał do progu pobudzenia komórki (ok.  $-65$  mV – potencjał aktywacji kanałów Na), powstaje pobudzenie dodatkowe, które przy współistnieniu substratu arytmicznego może wywołać pobudzenie nawrotne. Spontanicznemu uwalnianiu jonów  $\text{Ca}^{2+}$  z SR sprzyja wzrost zawartości  $\text{Ca}^{2+}$  w siateczce oraz wzrost aktywności RyRs. Obie te sytuacje mają miejsce podczas stymulacji katecholaminowej (43). Pod wpływem aktywacji receptorów  $\beta_1$  rośnie aktywność PKA (ryc. 3). Dodatkowo pod wpływem działania katecholamin na receptory  $\beta$ -adrenergiczne komórek węzła zatokowo-przedsionkowego rośnie częstość rytmu. Pod wpływem wzrostu częstości rytmu aktywuje się kinaza zależna od  $\text{Ca}^{2+}$  i kalmoduliny (CaMKII). Kinazy PKA i CaMKII fosforylują najważniejsze białka obiegu  $\text{Ca}^{2+}$ : (1) kanał wapniowy typu L, (2) regulujący aktywność SERCA fosfolamban (F) oraz (3) RyR (ryc. 3). Pod wpływem fosforylacji tych białek rośnie odpowiednio napływ  $\text{Ca}^{2+}$  do komórki, aktywność SERCA i wychwyt  $\text{Ca}^{2+}$  do SR oraz zwiększa się wrażliwość RyRs na jony  $\text{Ca}^{2+}$ , a tym samym rośnie prawdopodobieństwo ich otwarcia (44). Wzrost zawartości  $\text{Ca}^{2+}$  w SR i wzrost wrażliwości RyRs na jony  $\text{Ca}^{2+}$ , do którego dochodzi w wyniku działania katecholamin, zwiększa częstość i ilość spontanicznie uwalnianego z SR  $\text{Ca}^{2+}$ , a tym samym depolaryzujący prąd generowany przez NCX. W konsekwencji rośnie częstość i amplituda DAD. Dodatkowo wzrost częstości rytmu pod wpływem katecholamin sprawia, że do komórki w jednostce czasu napływa więcej jonów  $\text{Ca}^{2+}$ , co również sprzyja przeładowaniu SR jonami  $\text{Ca}^{2+}$  i DAD.

Samo zwiększenie częstości DAD w zdrowym sercu rzadko inicjuje zagrażające życiu arytmie ze względu na stabilny potencjał spoczynkowy (DAD rzadko prowadzi do powstania pobudzenia dodatkowego) oraz na brak proarytmicznego substratu elektrofizjologicznego. Natomiast ekspozycja komórek mięśnia sercowego na katecholaminy staje się wysoce arytmogenna, gdy z powodu różnych patologii wewnątrzkomórkowy obieg  $\text{Ca}^{2+}$  lub mechanizmy odpowiedzialne za stabilizację potencjału spoczynkowego są zaburzone. Dla przykładu, sytuacja taka ma miejsce, gdy do aktywacji układu współczulnego (stres, wysiłek) dochodzi u osób będących nosicielami defektu genetycznego w genie kodującym RyRs (CPVT) (45). Defekt ten sprawia, że już podstawowa wrażliwość RyRs na jony  $\text{Ca}^{2+}$  jest zwiększona, a pod wpływem fosforylacji przez kinazy PKA i CaMKII – bardzo wysoka. Dochodzi wtedy do nasilone-

go spontanicznego uwalniania  $\text{Ca}^{2+}$  z SR, powstawania serii pobudzeń dodatkowych, które przyjmują postać częstoskurczu komorowego lub mogą wywołać częstoskurcz w mechanizmie pobudzenia nawrotnego.

Podobnie, prawdopodobieństwo spontanicznych otwarć RyRs jest wysokie w niewydolności serca. Nasiloną długotrwałą stymulacją katecholaminową prowadzi do nadmiernej fosforylacji RyRs przez kinazy PKA i CaMKII. Pomimo tego, że zawartość  $\text{Ca}^{2+}$  w SR w zaawansowanej niewydolności jest niewielka (spada ekspresja i aktywność SERCA), wrażliwość RyRs jest na tyle wysoka, że ulegają one częstym spontanicznym otwarciom, niezależnym od zawartości  $\text{Ca}^{2+}$  w SR. Dodatkowo w komórkach niewydolnego serca rośnie ekspresja NCX. Uwalniany spontanicznie z SR  $\text{Ca}^{2+}$ , jest usuwany gwałtownie przez NCX, przy czym generuje się duży depolaryzujący prąd aktywujący DAD (46). Amplituda DAD zależy od natężenia tego prądu i od repolaryzującego prądu potasowego płynącego przez kanały K1 (dokomórkowo prostowniczy kanał potasowy typu 1) w fazie repolaryzacji spoczynkowej (ryc. 2). W niewydolnym sercu ekspresja K1 spada (47). Prąd K1 nie neutralizuje prądu NCX, amplituda DAD często osiąga próg pobudliwości kanałów Na i dochodzi do powstania pobudzenia dodatkowego. Dodatkowo w kardiomiocytach roboczych niewydolnego serca pojawia się również ekspresja kanałów F (ang. *funny channels*), fizjologicznie odpowiedzialnych za automatyzm komórek bodźcotwórczych. Prąd F rośnie bardzo istotnie pod wpływem stymulacji katecholaminowej, ponieważ kanał F jest bezpośrednio aktywowany przez cAMP (48). Pojawiający się w fazie potencjału spoczynkowego depolaryzujący prąd F i osłabiony prąd K1 sprawiają, że prąd NCX aktywowany przez spontaniczne uwalnianie  $\text{Ca}^{2+}$  z SR może z dużym prawdopodobieństwem wywołać pobudzenie dodatkowe.  $\beta$ -blokery normalizując w niewydolności serca obieg  $\text{Ca}^{2+}$  (głównie przez zmniejszanie stopnia ufosforylowania RyRs) i zmniejszając aktywację prądu F, zmniejszają częstość DAD i ich skuteczność w generacji pobudzeń dodatkowych.

Przeładowanie komórek jonami  $\text{Ca}^{2+}$  i spontaniczne uwalnianie ich z SR dotyczy również świeżego zawału serca i występuje głównie w strefie okołozawałowej. Jest ono wynikiem niedoboru ATP w komórce, którego komórkowa produkcja ustaje wraz z zatrzymaniem lub ograniczeniem podaży tlenu. W wyniku niedoboru ATP dochodzi do zahamowania pompy sodowo-potasowej, która usuwa z komórki jony  $\text{Na}^+$  i wprowadza do niej jony  $\text{K}^+$ . Przebłonowy gradient sodowy spada, co z kolei hamuje NCX i prowadzi do przeładowania komórek  $\text{Ca}^{2+}$  i do spontanicznego uwalniania  $\text{Ca}^{2+}$  z SR. Aktywacja współczulna obecna w zawale serca ten proces nasila, zwiększając częstość rytmu (wzrost komórkowej zawartości  $\text{Ca}^{2+}$ ) oraz fosforylację RyRs i prawdopodobieństwo ich otwarcia (49).

Zaburzenia jonowe, takie jak hipopotasemia czy hipomagnezemia, oraz leki hamujące pompę sodowo-potasową również zwiększają obciążenie komórek jonami  $\text{Ca}^{2+}$  i zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia DAD (17).



**Stymulacja katecholaminowa zwiększa liczbę pobudeń dodatkowych zależnych od DAD zarówno w zdrowym sercu, jak i w stanach patologicznych takich jak zaburzenia jonowe, zawał serca, niewydolność serca czy defekty genetyczne w RyR. Stymulacja katecholaminowa może być w tych stanach szczególnie arytmogenna, ponieważ nasila już istniejącą dysfunkcję białek obiegu  $Ca^{2+}$  i niestabilność potencjału spoczynkowego.  $\beta$ -blokery, zmniejszając skutki stymulacji katecholaminowej, zmniejszają częstotliwość i amplitudę DAD, a tym samym liczbę przedwczesnych pobudeń dodatkowych.**

### Wczesne depolaryzacje następcze (EAD)

Czynnikiem inicjującym EAD jest wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego. W takich warunkach na tle trwającego potencjału czynnościowego mogą pojawić się depolaryzacje dodatkowe, będące w zależności od umiejscowienia następstwem ponownego, przedwczesnego otwarcia kanałów CaL i Na lub aktywacji prądu NCX (ryc. 1C), powstałego podobnie jak w przypadku DAD w wyniku spontanicznego uwolnienia jonów  $Ca^{2+}$  z SR. EAD podobnie jak DAD mogą stać się źródłem pobudeń dodatkowych, a ponadto ich pojawienie się wydłuża istotnie (i tak już wydłużony) czas trwania potencjału, na którym występują. Prowadzi to do zwiększenia dyspersji repolaryzacji pomiędzy komórkami, na których wystąpiły EAD, a pozostałymi. Stąd też EAD mogą stanowić zarówno bodziec wyzwalający pobudzenie nawrotne, jak i dostarczać elektrofizjologicznego substratu do jego wystąpienia (50).

Stymulacja współczulna prowadzi do skrócenia potencjałów czynnościowych (*vide* Dyspersja refrakcji), znosząc w ten sposób substrat do wystąpienia EAD. Jednak takie działanie katecholamin obserwuje się w zdrowym sercu, w którym sprawnie funkcjonują kanały Ks. W sytuacji gdy funkcja kanałów Ks jest zaburzona (pacjenci z LQT1, niewydolność serca), potencjały pod wpływem katecholamin się wydłużają (pod wpływem fosforylacji przez PKA rośnie prąd CaL, a nie dochodzi do aktywacji kanału Ks). Może to skutkować powstaniem licznych EAD, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy i NZS (51, 52).

### Automatyzm patologiczny

Mianem „automatyzmu patologicznego” określa się automatyzm komórek roboczych (spontaniczne narastanie potencjału po zakończeniu repolaryzacji) lub nasilony automatyzm komórek Purkiniego, inicjowany przez odmienne prądy, niż w warunkach fizjologicznych. Pojawienie się automatyzmu w komórkach roboczych jest najczęściej spowodowane spadkiem ekspresji lub aktywności odpo-

wiedzialnych za stabilizację potencjału spoczynkowego kanałów K1 oraz pojawieniem się kanałów F, fizjologicznie występujących tylko w układzie bódźoprzewodzącym. W następstwie tych zmian może pojawić się powolna spoczynkowa depolaryzacja, podczas której potencjał narasta i może osiągnąć próg pobudzenia kanałów Na (ok. -65 mV) lub CaL (ok. -40 mV), co może prowadzić do powstania pobudzenia dodatkowego (ryc. 1C). Podobnie w komórkach Purkiniego przyśpieszenie automatyzmu własnego (również spowodowane osłabieniem prądu płynącego przez kanał K1) może sprawić, że potencjał osiągnie próg pobudzenia kanałów Na lub CaL i komórki te staną się źródłem pobudeń dodatkowych (53).

W komórkach roboczych niewydolnego serca u ludzi i w różnych modelach eksperymentalnych zaobserwowano pojawienie się kanału F (48). Pokazano również, że w modelu eksperymentalnego zawału kanał F jest obecny w komórkach roboczych już 24 h po podwiązaniu tętnicy wieńcowej (54). Jak wspomniano już wcześniej, prąd F rośnie pod wpływem stymulacji katecholaminowej (kanał F jest bezpośrednio aktywowany przez cAMP). Nie ma na to dowodów eksperymentalnych, ale istnieje teoretyczna możliwość, że obecność kanału F, szczególnie podczas stymulacji katecholaminowej, depolaryzuje komórki w stanie spoczynku, co może indukować automatyzm patologiczny. Dodatkowo w komórkach niewydolnych serc obserwuje się wyraźny spadek ekspresji kanału K1 (47). Funkcja kanału K1 jest również ograniczana przez niskie stężenie potasu w środowisku zewnątrzkomórkowym. Stąd też hipopotasemia, często stwierdzana u osób z niewydolnością serca czy zawałem serca, dodatkowo zmniejsza prąd K1.

**Stymulacja współczulna w sercach podlegających patologicznej przebudowie (wzrost ekspresji kanałów F, spadek ekspresji kanałów K1) może nasilać automatyzm patologiczny i zwiększać częstotliwość pobudeń dodatkowych.**

### PODSUMOWANIE

Aktywacja układu współczulnego w takich stanach jak zawał serca, niewydolność serca, uwarunkowane genetycznie kanałopatie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii w mechanizmie pobudzenia nawrotnego. Pod wpływem katecholamin rośnie częstotliwość pobudeń dodatkowych, szczególnie inicjowanych przez DAD, oraz dyspersja repolaryzacji. W ten sposób katecholaminy nasilają zarówno czynnik wyzwalający arytmie, jak i elektrofizjologiczny substrat arytmiczny.  $\beta$ -blokery redukują częstotliwość arytmii i liczbę NZS, przeciwdziałając proarytmicznym komórkowym efektem stymulacji katecholaminowej.

### PIŚMIENNICTWO

1. Zipes DP, Wellens HJJ: Sudden Cardiac Death. *Circulation* 1998; 98: 2334-2351.
2. Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden death. [In:] Braunwald E (ed.): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. WB Saunders, Philadelphia 1997: 742-779.
3. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death – Executive Summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099-2140.
4. Vaseghi M, Shivkumar K: The role of the autonomic nervous system in sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 50: 404-419.



5. Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD: Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503-510.
6. Kennedy HL, Brooks MM, Barker AH et al.: Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators. *Am J Cardiol* 1994; 74: 674-680.
7. McMurray J, Køber L, Robertson M et al.: Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: Results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 531-532.
8. Freemantle N, Cleland J, Young P et al.: Beta blockade after myocardial infarction: Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737.
9. Merrit HF Investigators: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
10. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al.: The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1747-1762.
11. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al.: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
12. Teerlink JR, Massie BM: Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 94R-102R.
13. Krum H, van Veldhuisen DJ, Funck-Brentano C et al.: Effect on Mode of Death of Heart Failure Treatment Started with Bisoprolol Followed by Enalapril, Compared to the Opposite Order: Results of the Randomized CIBIS III Trial. *Cardiovasc Ther* 2011; 29: 89-98.
14. Shah M, Akar FG, Tomaselli GF: Molecular basis for arrhythmia. *Circulation* 2005; 112: 2517-2529.
15. Biernacka EK: Left cardiac sympathetic denervation in the management of resistant catecholaminergic arrhythmias. *Post Kardiol Interw* 2011; 1: 61-64.
16. Moss A, Zareba W, Hall W et al.: Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2002; 101: 616-623.
17. Nattel S, Maguy A, LeBouter S, Yeh YH: Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007; 87: 425-456.
18. Rubart M, Zipes DP: Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological Considerations. [In:] Braunwald E (ed.): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. WB Saunders, Philadelphia 2007: 727-761.
19. Hoffman BF, Rosen MR: Cellular Mechanisms for Cardiac Arrhythmias. *Circ Res* 1981; 49: 1-15.
20. Nerbonne JM, Kass RS: Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005; 85: 1205-1253.
21. Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S: Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circ Res* 2002 May 17; 90(9): 939-950.
22. Conrath CE, Ophof T: Ventricular repolarization: An overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92(3): 269-307.
23. Patel C, Burke JF, Patel H et al.: Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart? Cellular basis of the T wave: a century of controversy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2(1): 80-88.
24. Franz MR, Bargheer K, Rafflenbeul W et al.: Monophasic action potential mapping in human subjects with normal electrocardiograms: direct evidence for the genesis of the T wave. *Circulation* 1987; 75(2): 379-386.
25. Fish JM, Brugada J, Antzelevitch C: Potential proarrhythmic effects of biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(12): 2340-2347.
26. Shimizu M, Ino H, Okeie K et al.: 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(7): 335-339.
27. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K et al.: Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol* 2004; 37(3): 191-200.
28. Frishman WH, Lazar EJ: Reduction of mortality, sudden death and non-fatal reinfarction with beta-adrenergic blockers in survivors of acute myocardial infarction: a new hypothesis regarding the cardioprotective action of beta-adrenergic blockade. *Am J Cardiol* 1990; 66: 66-70.
29. Esлами V, Safi M, Taherkhani M et al.: Evaluation of QT, QT dispersion, and T-wave peak to end time changes after primary percutaneous coronary intervention in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2013; 25(5): 232-234.
30. Piccirillo G, Moscucci F, D'Alessandro G et al.: Myocardial repolarization dispersion and autonomic nerve activity in a canine experimental acute myocardial infarction model. *Heart Rhythm* 2013; 11(1): 110-118.
31. Yan GX, Antzelevitch C: Cellular Basis for the Normal T Wave and the Electrocardiographic Manifestations of the Long-QT Syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1928-1936.
32. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L et al.: QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart* 1999; 81(3): 297-302.
33. Bonnar CE, MacFadyen RJ, Robson JM et al.: QT dispersion is related to autonomic tone in patients with stable chronic heart failure (abstract). *Eur Heart J* 1997; 18: 200.
34. Bonnar CE, Gillespie ND, MacFadyen RJ et al.: QT dispersion is significantly increased between 6am and 8am in heart failure patients – a possible role in sudden death? *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (suppl. A): 510A.
35. Grassi G, Cattaneo BM, Mancina G: Sympathetic nervous system. [In:] Poole-Wilson PA (ed.): *Heart failure*. Churchill Livingstone, New York 1997: 199-214.
36. Barr CS, Naas AA, Fenwick M et al.: Enalapril reduces QT dispersion in patients with mild congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 328-333.
37. Dean JW, Lab MJ: Arrhythmia in heart failure. Role of mechanically induced changes in electrophysiology. *Lancet* 1989; 1(8650): 1309-1312.
38. Janse MJ, Wit AL: Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. *Physiol Rev* 1989; 69: 1049-1069.
39. Pu J, Boyden PA: Alterations of Na<sup>+</sup> currents in myocytes from epicardial border zone of the infarcted heart. A possible ionic mechanism for reduced excitability and postrepolarization refractoriness. *Circ Res* 1997; 81: 110-119.
40. Peters NS: Myocardial gap junction organization in ischemia and infarction. *Microsc Res Tech* 1995; 31: 375-386.
41. Kitamura H, Ohnishi Y, Yoshida A et al.: Heterogeneous loss of connexin43 protein in nonischemic dilated cardiomyopathy with ventricular tachycardia. *Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 865-870.
42. Bers DM, Gula T: Calcium signaling in cardiac ventricular myocytes. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1047: 86-98.
43. Antoons G, Sipido KR: Targeting calcium handling in arrhythmias. *Eurpace* 2008; 10: 1364-1369.
44. Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T: What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res* 2003; 93: 896-906.
45. Pflaumer A, Davis AM: Guidelines for the diagnosis and management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Lung Circ* 2012; 21: 96-100.
46. Yano M, Ikeda Y, Matsuzaki M: Altered intracellular Ca<sup>2+</sup> handling in heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115: 556-564.
47. Pogwizd SM, Schlotthauer K, Li L et al.: Arrhythmogenesis and contractile dysfunction in heart failure: roles of sodium-calcium exchange, inward rectifier potassium current, residual beta-adrenergic responsiveness. *Circ Res* 2001; 88: 1159-1167.
48. Sillitano F, Lonardo G, Zicha S et al.: Molecular basis of funny current (I<sub>f</sub>) in normal and failing human heart. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45(2): 289-299.
49. Litwin SE, Zhang D, Bridge JH: Dyssynchronous Ca<sup>2+</sup> sparks in myocytes from infarcted hearts. *Circ Res* 2000; 87: 1040-1047.
50. Waldo AL, Wit AL: Mechanisms of cardiac arrhythmias and conduction disturbances. [In:] Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds.): *Hurst's The Heart*. 11th ed., McGraw-Hill, Columbus, Ohio 2004: 787-816.
51. Roden DM: Taking the "idio" out of "idiopathic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1029-1034.
52. Krupa W, Kozłowski D: Genetyczne podstawy zaburzeń rytmu serca. *Folia Cardiol* 2000; 7(4): 273-279.
53. Peters NS, Cabo C, Wit AL: Arrhythmogenic mechanisms: Automaticity, triggered activity, and reentry. [In:] Zipes DP, Jalife J (eds.): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed., WB Saunders, Philadelphia 2000: 345-355.
54. Mackiewicz U, Gerge JY, Chu S et al.: Ivabradine protects against ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction in the rat. *J Cell Physiol* 2014, in press.