

## СИНДРОМ БРУГАДА У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С АНАТОМИЧЕСКИ ИЗМЕНЁННЫМ СЕРДЦЕМ

*Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 имени П.П.Кащенко*

*Рассматриваются современные представления о синдроме Бругада, его генетические основы, взаимосвязи со структурными заболеваниями сердца, в частности, с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка, и патологией центральной нервной системы.*

**Ключевые слова:** синдром Бругада, ген SCN5A, ионные каналы, каналопатии, аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, жизнеугрожающие желудочковые аритмии, эпилепсия

*The up-to-date conceptions of Brugada syndrome, its genetic basis and interrelations with structural heart diseases, particularly with the right ventricle arrhythmogenic cardiomyopathy and the central nervous system diseases are considered.*

**Key words:** Brugada syndrome, gene SCN5A, ion channels, channelopathies, right ventricle arrhythmogenic cardiomyopathy, life-threatening ventricular arrhythmias, epilepsy.

Синдром Бругада (СБ) - врождённая (первичная) электрическая болезнь сердца, каналопатия, с аутосомно-доминантным типом наследования у пациентов со структурно нормальным сердцем. СБ характеризуется динамическим или транзиторным подъёмом сегмента ST (с выраженной волной J) в правых грудных отведениях V1-V3 с отрицательным зубцом T, напоминающим блокаду правой ножки пучка Гиса (БПНПГ), и ассоциирован с синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС) из-за развития жизнеопасных аритмий - желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ).

В настоящее время известно 7 генов, ответственных за СБ (см. табл. 1). Первый ген - SCN5A - был открыт в 1998 г. Q.Chen et al [1], он кодирует  $\alpha$ -субъединицу натриевого канала, известно свыше 160 ее мутаций, около 20% случаев СБ приходится на его долю и в наши дни именно этот ген наиболее хорошо изучен.

Известно, что мутации  $\alpha$ -субъединицы гена SCN5A приводят к широкому спектру клинических фенотипов, включающих, помимо синдрома Бругада:

1. синдром внезапной неожиданной ночной смерти,
2. синдром удлинённого интервала QT (LQTS) 3 типа,
3. болезнь Ленегра,
4. идиопатическую фибрилляцию желудочков,
5. синдром детской внезапной смерти,
6. врождённый синдром слабости синусового узла,
7. врождённую остановку предсердий,
8. наследственную фибрилляцию предсердий,
9. аритмогенную кардиомиопатию/дисплазию правого желудочка (АКПЖ),
10. дилатационную кардиомиопатию,
11. острый инфаркт миокарда с новой мутацией гена SCN5A [2-10].

В экспериментальных моделях получено снижение активации  $\text{Na}^+$  канала при мутации гена SCN5A в области R814Q [11], а в клинической практике описаны случаи СБ этой мутации гена SCN5A, сопровождающегося структурными изменениями сердца и мономорфной ЖТ [12], а также дилатационной кардиомиопатией с фибрилляцией предсердий и пробеж-

ками ЖТ [13]. Известны сочетания СБ с нарушением проводимости сердца [14]. Имеются данные, что одна и та же мутация гена SCN5A может вызвать широкий клинический спектр заболеваний в пределах одной семьи [15]. Широкий спектр состояний и заболеваний, а также лекарственных препаратов, способны индуцировать СБ, по-видимому, из латентных (скрытых) клинических форм. Приобретённый СБ наблюдается при лихорадке, гипотермии, ваготонии, при электролитном дисбалансе (выраженной гиперкалиемии, гиперкальциемии, гипокалиемии с гипонатриемией).

Описаны заболевания с бругадоподобным ЭКГ-паттерном: дистрофическая миотония Штейнерта, атаксия Фридрейха, мышечная дистрофия Дюшенна, воронкообразная деформация грудной клетки, ложные хорды левого желудочка, механическое сдавление путей оттока правого желудочка опухолью средостения или гемоперикардом, первичный гиперпаратиреозидизм, скрытые формы АКПЖ, острый миокардит и кардиомиопатия Шагаса, поражение головного мозга, панкреатит, заболевания желчного пузыря, анафилактические реакции, электроимпульсная и электросудорожная терапия. К СБ приводит также дефицит тиамина или заболевание бери-бери вследствие гипо- или авитаминоза витамина В1, чрезвычайно распространённое в Юго-Восточной Азии в связи с употреблением в пищу полированного риса (в Японии болезнь имеет название «shoshin»), а также у хронических алкоголиков из-за нарушения питания.

Следующие лекарства способны индуцировать СБ [16]:

1. антиаритмические I класса;
2. антиангинальные/антиаритмические: блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, дилтиазем, верапамил),  $\beta$ -блокаторы, нитраты, никорандил;
3. психотропные препараты: три- и тетрациклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, мапротилен), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин), антипсихотики группы фенотиазина, литий, литий в комбинации с пропafenоном, антиконвульсанты (фенитоин), седативные;

4. другие лекарства (ваготоники,  $\alpha$ -адренергические агонисты, антигистаминовые первого поколения, кокаин, антималярийные, анестетики, инсулин, месалазин).

Подавляющее большинство пациентов с СБ обладает структурно нормальным сердцем, и известные методы исследования кардиологических больных, такие как эхокардиография, ангиография, сцинтиграфия, имеют небольшую диагностическую ценность при СБ.

Тем не менее, появляются данные об изменениях со стороны правого желудочка (ПЖ) и путей оттока ПЖ у пациентов с СБ. Так, описаны МРТ изменения в путях оттока ПЖ (увеличение систолического и диастолического объема ПЖ, снижение фракции выброса) [17], контрактурные нарушения движения стенок желудочков при компьютерной томографии у ряда пациентов с СБ [18] и патологоанатомические изменения [19]. Сигнал-усреднённая ЭКГ позволяет выявить при СБ поздние потенциалы, особенно от эпикарда передней стенки путей оттока ПЖ, отражающие замедление потенциала действия эпикарда и нарушение внутрижелудочковой проводимости, связанное с дефектами SCN5A [20].

В отношении структурных изменений сердца при СБ существует несколько мнений. Одни исследователи признают приоритетным первичный электрический дефект, с нарушениями реполяризации и, в меньшей степени, проводимости, а также с незначительными структурными аномалиями сердца [21]. Другие предлагают теорию органических (структурных) нарушений [22]. Наконец, существует точка зрения, согласно которой генетическая каналопатия со временем приводит к развитию анатомических изменений сердца [23].

V.Probst сообщил, что нарушение проводимости сердца может происходить у пациентов, несущих мутации гена SCN5A, в течение длительного времени [24]. Известно, что некоторые пациенты с типичным паттерном СБ в покое или во время провокационных

тестов испытывают жизнеопасные желудочковые аритмии, в то время как другие пациенты или члены семьи, несущие те же самые мутации, остаются бессимптомными [25].

C.Antzelevitch (2002) полагает, что СБ, начинаясь как первичная электрическая или функциональная болезнь анатомически здорового сердца, с течением времени приобретает определённые структурные изменения, подобно гибернирующему миокарду, когда внутриклеточная дегенерация приводит к снижению синтеза белка в клетках и к фиброзу замещению миокарда [26]. Это подтверждается клиническими наблюдениями.

M.R.Ayerza et al. (2002) сообщают о пациенте с СБ и электрическим штормом, потребовавшем трансплантации сердца, после которой было обнаружено жировое и фиброзное перерождение ПЖ [27]. Подробно описан случай 34-летнего мужчины с 10-летним периодом наблюдения СБ, соответствующего всем критериям диагностики, у которого после трансплантации сердца выявлен интерстициальный фиброз ПЖ без характерных для АКПЖ признаков жирового перерождения миокарда, дегенерации миоцитов или фокальной воспалительной инфильтрации [28].

Интересно, что в экспериментах гетерозиготные мыши с мутацией гена SCN5A показывали достоверное увеличение частоты фиброзных изменений миокарда [29]. По-видимому, при СБ имеет место наличие тонких и клинически не обнаруживаемых структурных изменений миокарда, обусловленных степенью поражения натриевых каналов. Дегенеративные изменения могут прогрессировать со временем, и, вероятно, это одно из возможных объяснений, почему клиническая манифестация СБ чаще приходится не на молодую, а на средний возраст больных.

По данным посмертного исследования беженцев из мест военных конфликтов в Юго-Восточной Азии, скончавшихся в США в результате необъяснимой вне-

Таблица 1.

**Классификация генетических типов синдрома Бругада (СБ)**

Тип СБ	ОМIM	Локализация	Ген	Белковый продукт	Автор, журнал, год публикации
1	601144	3p21-23	SCN5A Nav1.5 гаплотип В	$\alpha$ -субъединица натриевого канала	Chen Q, et al. Nature. 1998; 392: 293-296
2	611778	3p22-25	GPD1L 611778 или KIAA0089	уменьшает входящий Na <sup>+</sup> ток	Weiss, R; et al. Circulation. 2002; 105: 707-711.
3	114205	12p 13.3	CACNA1c. Cav1.2 (A39V и G490R)	$\alpha$ -субъединица кальциевого канала L-типа	Antzelevitch C, et al. Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology 2007; 115: 442-449.
4	600003	10p12.33	CACNB2b. Cavb2b (S481L)	$\beta$ 2 субъединица кальциевого канала L-типа	Delpón E, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008; 1(3): 209-218.
5	604433	7q31 и 1p13.2	KCNE3 с KCND3	$\beta$ 2 субъединица KCND3 изменяет выходящий K <sup>+</sup> ток	Delpón E, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008; 1(3): 209-218.
6	600235	19q13.1	$\beta$ 1 или $\beta$ 1В субъединица SCN1B	натриевый канал	Watanabe H J. Clin. Invest. 2008; 118: 2260-2268.
7			KCNH2 (R1135H)	$\alpha$ -субъединица калиевого канала	Wilders R, et al. Int J Cardiol. 2009 Jan 25.

запной смерти, в системе проводимости сердца всё-таки были найдены некоторые структурные отклонения и внезапная необъяснимая ночная смерть (SUNDS) и СБ несомненно обнаруживают генетическую, фенотипическую и функциональную общность [30].

Логично предположить, что существует, с одной стороны, коморбидность СБ с другими «родственными» заболеваниями, обусловленными мутациями гена SCN5A, а с другой стороны, СБ может сочетаться с распространённой кардиологической патологией. Когда в 1992 г. Pedro и Josep Brugada представили первое описание синдрома, получившего впоследствии их имя, в следующем же году итальянские кардиологи из Падуи и Болоньи предположили, что новый синдром на самом деле является лишь формой АКПЖ, описанной ими ранее, в 1989 г, как «Nava-Martini-Thiene syndrome» [22].

Впоследствии эти претензии были отвергнуты как необоснованные, потому что все пациенты итальянского исследования имели структурные сердечные аномалии и только у 1 из 6 пациентов отмечался типичный электрокардиографический паттерн Бругада. Тем не менее, в 1996 г. D.Corrado et al выдвинули гипотезу, что часть пациентов, имеющих типичные клинические и электрокардиографические особенности СБ, на самом деле представляют собой скрытые, ранние или латентные формы АКПЖ [31] и это подтверждается многочисленными клиническими данными [32, 33]. Общим для двух заболеваний является высокий риск ВСС и отчётливое преобладание среди пациентов лиц мужского пола, изменения в правых грудных отведениях по типу БНППГ (паттерн Бругада или волна эpsilon), аритмические же события и ответы на нейрогуморальное и фармакологическое воздействие различны: так, катехоламины вызывают ЖТ при АКПЖ, но нормализуют ЭКГ при СБ. Вопрос относительно того, есть ли связь между СБ и АКПЖ является проблемой горячего спора. Раньше было распространено мнение, что эти заболевания в значительной степени независимы, однако, новые лабораторно-генетические исследования свидетельствуют об обратном [34].

У пациентов старшего возраста СБ может сосуществовать с ишемической болезнью сердца, и недавние исследования описывают содружественный аритмогенный эффект этих двух заболеваний, снижающий так называемый «антифибрилляторный резерв» [35]. СБ повышает риск развития аритмий во время ишемии из-за нарушения ионного баланса INa/Ito/ICaL в эпикарде, особенно в путях оттока ПЖ. У лиц молодого возраста СБ может сочетаться с различными аномалиями коронарных артерий [36, 37]. Описана также коморбидность СБ с синдромом WPW [38].

Необходимо помнить, что СБ, как относительно новая болезнь, представляет на сегодняшний день определённые диагностические трудности и отношение к нему со стороны клиницистов варьирует от недоверчиво-скептического до чрезмерно значительного, между тем на практике следует различать клинический синдром и ЭКГ-феномен Бругада [39].

В условиях реального психиатрического стационара мы часто наблюдаем СБ 2 и 3 типов (бруга-

доподобные изменения). В основном, наши наблюдения отражают побочные эффекты психотропной терапии в начале лечения, в период наращивания доз или при гиперседации. При этом мы задаём себе вопрос, почему у пациентов психиатрического профиля регистрация бругадоподобных изменений при лечении нейротропными препаратами в дозах терапевтического стандарта не является редким явлением и не связано ли это с исходным дефектом каналов сердца? Нет ли общности повреждения каналов сердца и мозга при эпилепсии и шизофрении и не имеем ли мы дела с латентными формами сердечных каналопатий при психических заболеваниях, если определённую роль в их генезе играют генные мутации нейронных ионных каналов?

Хорошо известно, что нервная система играет большую роль в происхождении сердечных аритмий. Испуг, гнев, депрессия, стресс, чрезмерные звуковые сигналы могут вызывать жизнеопасные аритмии и ВСС, как правило, вследствие расстройств электрофизиологии миокарда и сбоя функционирования ионных сердечных каналов, управляющих возбудимостью и сократимостью сердца. Функционирование ионных каналов является неперенным условием передачи нервного импульса. Описано 5 основных типов ионных каналов, предназначенных для тока отдельных ионов: проводящие ионы кальция, натрия, хлора, калия и неспецифические. В этой связи понятен растущий исследовательский интерес к ионным каналам, общим для сердца и мозга [40].

Действительно, дисфункция калиевых или натриевых каналов вследствие определённой мутации одновременно в сердце и мозге, может лежать в основе и эпилепсии, и увеличения риска жизнеопасных сердечных аритмий, составляя понятие «пароксизмального фенотипа» [41]. Оценка риска внезапной смерти при эпилепсии определяется методикой исследования и типом эпилепсии и составляет 0,1-2 на 1000 пациентов/год, показатели выше у молодых пациентов с активными формами эпилепсии, с приступами конвульсивного характера - 1,3-9,3 и у кандидатов на хирургическое лечение 6-9 на 1000 пациентов/год [42]. Анализ перииктальных ЭКГ показал, что сердечные аритмии сопровождают от 31 до 72% судорожных припадков при эпилепсии [43].

Описан случай ВСС 25-летнего мужчины с идиопатической эпилепсией, посмертный генетический анализ выявил мутацию гена SCN5A. По-видимому, мутация гена затронула натриевые каналы и сердца, и мозга. Кроме того, пациент принимал lamotrigine, который также мог индуцировать жизнеопасные аритмии [44]. В экспериментах на трансгенных мышах была продемонстрирована модель «сердце-мозг-каналопатия», сочетание эпилепсии с синдромом удлинённого интервала QT (LQT), при котором регистрация ЭЭГ и ЭКГ позволила идентифицировать одновременно происходящие судорожные припадки и аритмии [45]. С другой стороны синкопальные состояния у пациентов кардиологического профиля (например, с синдромом LQT) могут ошибочно трактоваться как эпилептические [46].

Сосуществование модели общих каналов «мозг-сердце» подтверждается идентификацией в 2009 г. изоформы калиевого канала, кодируемого геном *KCNH2-3.1 mRNA*, который модулирует возбуждение нейронов головного мозга приматов. Уровни его представительства в сердце в 1000 раз ниже, однако, по-видимому, это обстоятельство может объяснить, почему эпилептиформные судорожные припадки при LQT2, связанного с мутациями калиевых каналов *KCNH2* как в сердце, так и в гиппокампе, встречаются чаще, чем при LQT1 или LQT3, а также почему пациенты с LQT2 и LQT3 часто развивают сердечные аритмии во время сна или в покое, тогда как пациенты с LQT1 - чаще при физической нагрузке.

Интересно, что пациенты с СБ, в основе которого тоже лежит мутация белка *Nav1.5*, также развивают опасные для жизни аритмии преимущественно во время сна. По-видимому, имеет значение мутация белка *Nav1.5* с экспрессией в определённых отделах головного мозга, особенно, в стволе мозга, который регулирует сердечную деятельность посредством автономных моторных нейронов. Обнаружена также связь повышенной экспрессии *KCNH2-3.1* в нейронах коры головного мозга со снижением интеллекта, скорости когнитивных процессов, памяти и психозом (шизофренией) [47].

Уже описаны мутации генов, кодирующих натриевые каналы. Мутации этих генов приводят к различным неврологическим и психиатрическим заболеваниям, а также к патологии скелетной мускулатуры. Впервые роль мутации гена *SCN1B* в кодировании натриевых каналов была обнаружена в 1998 г. при исследовании большой австралийской семьи, у которой отмечалась генерализованная эпилепсия с фебрильными приступами [48]. Это заболевание, имеющее большую вариабельность клинических проявлений, характеризуется судорожными припадками при высокой температуре в детстве с их прогрессированием со временем к генерализованной эпилепсии у взрослых. В настоящее время изучено значение генов *SCN1A*, *SCN2A* и *SCN3A*, ответственных за кодирование натриевых каналов мозга, в развитии этой формы эпилепсии.

В 2001 году была обнаружена мутация гена *SCN1A* у 7 пациентов с тяжёлой миоклонической эпилепсией раннего детского возраста (синдромом Драве), которая характеризуется ранним (обычно в течение первых 6 месяцев жизни) началом и прогрессивным нарастанием припадков со снижением умственных способностей, а также аутизмом [49]. Хотя *SCN1A* и *SCN2A* - близко родственные гены, мутации *SCN1A* определяют более выраженный клинический фенотип эпилепсии. У пациентов с эпилепсией описаны также мутации генов *SCN8A* и *SCN9A*.

Натриевые каналы, кодируемые геном *SCN5A*, играют значительную роль в электрогенезе нейронов, мышц и сердца, и генетическая общность натриевых каналов системы «сердце-мозг» оказалась более значимой, чем предполагалось ранее [50]. Необходимо отметить, что белок *Nav1.5* имеет широкое представительство в структурах мозга - в коре головного мозга, лимбической системе, базаль-

ных ганглиях, таламусе, гипоталамусе, мозжечке, стволе мозга и играет большую роль в физиологии центральной нервной системы. Нарушение функционирования нейронов, связанное с мутациями *Nav1.5* на уровне mRNA, затрагивает координацию сердечного ритма, что может вызывать синкопальные состояния, судорожные припадки, жизнеопасные аритмии и ВСС при аритмиях или у больных эпилепсией [51]. В экспериментальной модели эпилепсии на трансгенных мышцах обнаружена селективная экспрессия белка *Nav1.5* в коре головного мозга, базальных ганглиях, белом веществе мозжечка, амигдале, хабенулярных и септальных ядрах, в диагональной извилине Брока [52].

Идентификация почти 200 мутаций натриевых каналов, задействованных при эпилепсии, поднимает несколько проблем для будущих исследований, поскольку относительно тонкие функциональные эффекты некоторых мутаций свидетельствуют о том, что нервная система чрезвычайно чувствительна даже к незначительным изменениям в свойствах мутантных белков. Определённые проблемы касаются и современной противосудорожной терапии, поскольку многие антиконвульсанты являются ингибиторами натриевых каналов мозга и не могут использоваться при некоторых формах эпилепсии [53]. Согласно некоторым публикациям, генетический дефект натриевых каналов, кодируемых геном *SCN5A*, может лежать в основе определённых клинических форм шизофрении [54].

Мутации гена *SCN8A*, широко представленного в нейронах центральной и периферической нервных систем и мозжечка, приводят к различным двигательным нарушениям, таким как атаксия, дистония, тремор, а также к когнитивным и поведенческим расстройствам и к задержке умственного развития [55]. Ген *SCN9A* кодирует натриевый канал *Nav1.7*, который выражен в периферических чувствительных и симпатических нейронах. Мутации гена были идентифицированы при врождённой эритромелалгии (болезни Митчелла) и при синдроме семейной ректальной боли. Мутации гена *SCN4A* вызывают гиперкалиемический периодический паралич, врождённую парамиопатию, миотонию, усиливающуюся приёмом калия, злокачественную гипертермию и болезнь центрального стержня [51]. Предполагается роль мутаций генов *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A* и *SCN8A* в развитии психических заболеваний, при нарушении когнитивных функций, аутизме.

В заключение хочется упомянуть о генах, кодирующих кальциевые каналы. Обнаружено, что семейная гемиплегическая форма мигрени ассоциирована с мутацией гена *CACNA1A* [56], а мутации гена *CACNA1C*, кодирующего кальциевые каналы L-типа - с Timothy syndrome (LQT8) - наследственным заболеванием, которое характеризуется различными полиорганными аномалиями, включающими удлинение интервала QT, фатальные аритмии, нарушения функции различных органов, мембраны между пальцами рук и ног, врождённую кардиомиопатию, иммунодефицит, гипогликемию и аутизм [57]. Мутации

САСNA1С ответственны также за СБ 3 типа, миастению гравис, периодический паралич, маниакально-депрессивный психоз и шизофрению [58].

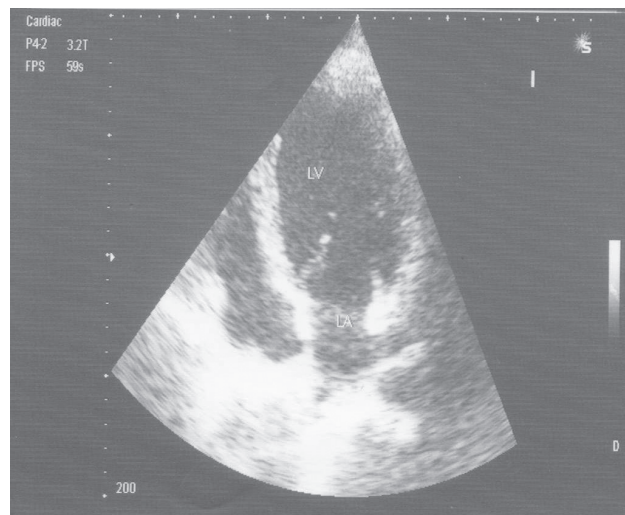
Представляем наблюдение бругадоподобных изменений при анатомически изменённом сердце у пациентов психиатрического профиля. Больной Л. 1974 года рождения поступил в больницу 27.09.2009. Из анамнеза: неоднократные черепно-мозговые травмы, сотрясение головного мозга с потерей сознания. Злоупотребляет алкоголем более 10 лет, преимущественно, употребляет дешёвые суррогаты. Запой около недели, со светлыми промежутками около 2-3 недель. Установлен психиатрический диагноз: состояние отмены алкоголя с делирием и редкими судорожными припадками. Сопутствующий диагноз: туберкулёз лёгких в фазе распада. ВК (-). Получал дезинтоксикационное лечение, терапию психотропными, антибиотиками, ноотропами.

При эхокардиографическом исследовании от 17.10.2009 (рис 1) выявлена дилатация левых камер сердца с диффузным снижением сократительной функции сердца. Фиброзные изменения митрального и аортального клапанов. Митральная недостаточность 1 степени. Аортальная недостаточность минимальная. Умеренная гипертрофия левого желудочка.

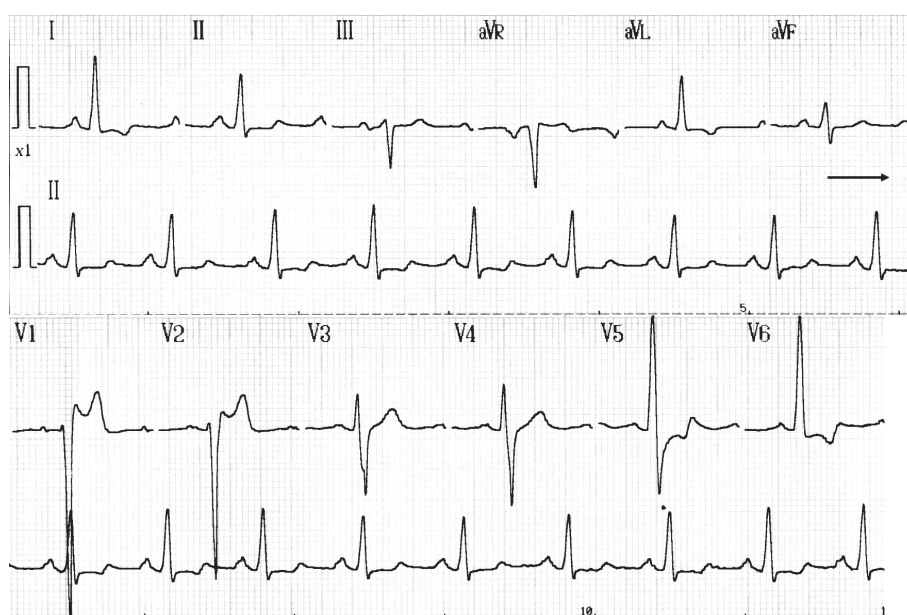
На ЭКГ от 2.10.2009 (рис 2): ритм синусовый с частотой 90 в минуту. Неполная блокада левой ножки п. Гиса. Признаки гипертрофии левого предсердия и левого желудочка. Бругадоподобные изменения в виде saddleback-подъёма сегмента ST в отведениях V1-2. На ЭКГ от 15.01.2010 (рис. 3): ритм синусовый с частотой 74 в минуту, обратная динамика бругадоподобных изменений.

Электроэнцефалография от 19.03.2010: нарушения по диффузному органическому типу с преобладанием в правой лобной доле.

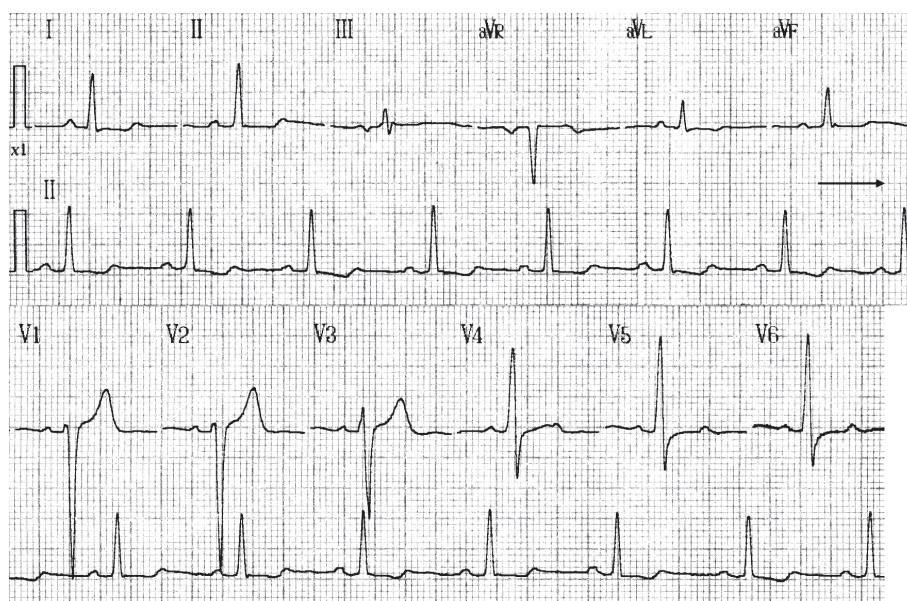
Таким образом, согласно современным представлениям, правильнее относить СБ к «overlap syndrome» («синдрому перекреста»), при котором мутации одного гена вызывают широкий клинический спектр двух и более заболеваний у одного пациента и/или фенотипическое разнообразие в пределах одной семьи [59].



**Рис. 1. Эхокардиографическое исследование больного Л. Объяснение в тексте.**



**Рис. 2. ЭКГ больного Л. с бругадоподобными изменениями в виде saddleback-подъёма сегмента ST. Объяснение в тексте.**



**Рис. 3. Обратная динамика бругадоподобных изменений ЭКГ больного Л. Объяснение в тексте.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation // *Nature*. 1998; 392: 293.
2. Bezzina C, Rook M, Wilde A. Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes // *Cardiovasc Res* 2001; 49: 257-271.
3. Lupoglazoff JM, Cheav T, Baroudi G et al. Homozygous SCN5A mutation in long-QT syndrome with functional two-to-one atrioventricular block // *Circ Res* 2001; 89: 16-21.
4. Bezzina CR, Rook MB, Groenewegen WA et al. Compound heterozygosity for mutations (W156X and R225W) in SCN5A associated with severe cardiac conduction disturbances and degenerative changes in the conduction system // *Circ Res*. 2003; 92: 159.
5. Shimizu N, Iwamoto M, Nakano Y et al Long-term electrocardiographic follow-up from childhood of an adult patient with Brugada syndrome associated with sick sinus syndrome // *Circ J*. 2009; 73(3): 575-579.
6. Hayashi H, Sumiyoshi M, Yasuda M et al. Prevalence of the Brugada-Type Electrocardiogram and Incidence of Brugada Syndrome in Patients With Sick Sinus Syndrome // *Circ J*. 2009 Dec 18. [Epub ahead of print].
7. Darbar D, Kannankeril P, Donahue B et al. Cardiac Sodium Channel (SCN5A) Variants Associated with Atrial Fibrillation // *Circulation*. 2008; 117(15): 1927-1935.
8. Ahmad F, Li D, Karibe A, Gonzalez O et al. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23 // *Circulation*. 1998; 98: 2791.
9. McNair WP, Ku L, Taylor MR et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia // *Circulation*. 2004; 110: 2163.
10. Kyndt F, Probst V, Potet F et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family // *Circulation* 2001; 104: 3081-3086.
11. Chen LQ, Santarelli V, Horn R, Kallen RG. A unique role for the S4 segment of domain 4 in the inactivation sodium channels // *J Gen Physiol* 1996; 108: 549-556.
12. Frigo G, Rampazzo A, Baucce B et al. Homozygous SCN5A mutation in Brugada syndrome with monomorphic ventricular tachycardia and structural heart abnormalities // *Europace* 2007; 9: 391-397.
13. Olson TM, Michels VV, Ballew JD et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // *JAMA* 2005; 293: 447-454.
14. Samani K, Ai T, Towbin J et al. A nonsense SCN5A mutation associated with Brugada type ECG and intraventricular conduction defects // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; 32(9): 1231-1236.
15. Shi R, Zhang Y, Yang C et al. The cardiac sodium channel mutation delQKP 1507-1509 is associated with the expanding phenotypic spectrum of LQT3, conduction disorder, dilated cardiomyopathy, and high incidence of youth sudden death // *Europace*. 2008; 10(11): 1329-1335.
16. Yap Y G, Behr E R, Camm A J. Drug-induced Brugada syndrome // *Europace Advance Access* published May 29, 2009.
17. Papavassiliu T, Wolpert C, Fluchter S. Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome // *Cardiovasc Electro-physiol*. 2004; 15: 1133.
18. Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S et al. Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome // *Eur Heart J*. 2001; 22: 1032.
19. Morimoto S, Uemura A, Hishida H. An Autopsy Case of Brugada Syndrome with Significant Lesions in the Sinus Node // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16(3): 345-347.
20. Antzelevitch C. Late potentials and the Brugada syndrome // *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1996.
21. Antzelevitch C. The Brugada syndrome: diagnostic criteria and cellular mechanisms // *Eur Heart J*. 2001; 22: 356.
22. Martini B & Nava A. 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*. 1988, 2003, 2004; 5: 53.
23. Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J et al. Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome // *Circulation*. 2004; 109: 1272.
24. Probst V, Allouis M, Sacher F et al. Progressive cardiac conduction defect is the prevailing phenotype in carriers of a Brugada syndrome SCN5A mutation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17: 270-275.
25. Keller DI, Barrane FZ, Gouas L et al. A novel nonsense mutation in the SCN5A gene leads to Brugada syndrome and a silent gene mutation carrier state // *Can J Cardiol*. 2005; 21: 925-931.
26. Antzelevitch C. Brugada syndrome: historical perspectives and observations // *Eur Heart J*. 2002; 23: 676.
27. Ayerza MR, de Zutter M, Goethals M et al. Heart transplantation as last resort against Brugada syndrome // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13: 943.
28. Coronel R, Casini S, Koopmann T et al. Right Ventricular Fibrosis and Conduction Delay in a Patient With Clinical Signs of Brugada Syndrome. A Combined Electrophysiological, Genetic, Histopathologic, and Computational Study // *Circulation* 2005; 112: 2769-2777.
29. Stein M, van Veen AA, Carpentier F et al. Heterozygous SCN5A knockout mice demonstrate excessive fibrosis at old age, resulting in impaired conduction // *Circulation*. 2004; 110 (suppl III): III-152.
30. Vatta M, Dumaine R, Varghese G et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome // *Hum Mol Genet*. 2002; 11: 337.
31. Corrado D, Nava A, Buja G et al. Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death // *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 443.
32. Ohe T. Idiopathic ventricular fibrillation of the Brugada type: an atypical form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? // *Intern Med*. 1996; 35: 595.

33. Fontaine G. Familial cardiomyopathy associated with right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death // *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 540.
34. Pérez Riera AR, Antzelevitch C, Schapacknik E et al. Is there an overlap between Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia? // *J Electrocardiol.* 2005; 38(3): 260-263.
35. Holst A, Calloe K, Jespersen T et al. A Novel SCN5A Mutation in a Patient with Coexistence of Brugada Syndrome Traits and Ischaemic Heart Disease // *Case Report Med.* 2009; 963645.
36. Riezebos R, de Man K, Patterson M, de Ruiter G. A bridge to Brugada // *Europace* 2007; 9(6): 398-400.
37. Imazio M, Ghisio A, Coda L et al. Brugada Syndrome: A Case Report of an Unusual Association with Vasospastic Angina and Coronary Myocardial Bridging // *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2002; 25(4): 513-515.
38. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y et al. Wolff-Parkinson-White Syndrome Concomitant with Asymptomatic Brugada Syndrome // *PACE* 2004; 27: 109-111.
39. Van den Berg M, de Boer R, van Tintelen J. Brugada Syndrome or Brugada Electrocardiogram? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1569.
40. Verkerk AO, Van Ginneken AC, Van Veen TA, Tan HL. Effects of heart failure on brain-type Na<sup>+</sup> channels in rabbit ventricular myocytes // *Europace* 2007; 9, 571-577.
41. Nashef L, Hindocha N, Makoff A. Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms // *Epilepsia* 2007; 48, 859-871.
42. Surges R, Thijs R, Tan H, Sander J. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Risk Factors and Potential Pathomechanisms // *Nat Rev Neurol.* 2009 Aug 11. [Epub ahead of print].
43. Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign // *Epilepsia* 2002; 43, 847-854.
44. Aurlien D, Leren T, Taubøll E, Leif G. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy // *European Journal of Epilepsy* 2009; 18(2): 158-160.
45. Noebels J & Donner E. Genetic Trigger Uncovered for Sudden Death in Epilepsy // *Sci Translational Med.* 2009; 1: 2-6.
46. Pacia SV, Devinsky O, Luciano DJ, Vazquez B. The prolonged QT syndrome presenting as epilepsy: a report of two cases and literature review // *Neurology* 2004; 44, 1408-1410.
47. Johnson JN et al. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy // *Neurology* 2009; 72, 224-231.
48. Wallace R et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B // *Nat. Genet.* 1998; 19: 366-370.
49. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B. et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy // *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 1327-1332.
50. Wang J, Ou S, Wang Y et al. Analysis of four novel variants of Nav1.5/SCN5A cloned from the brain // *Neuroscience research* 2009; 64(4): 339-347.
51. Ling Wu. Functional characterization of SCN5A, the cardiac sodium channel gene associated with cardiac arrhythmias and sudden death. This dissertation has been approved for the Department of Biological, Geological, and Environmental Sciences and for the College of Graduate Studies of Cleveland State University (2008).
52. Donahue LM, Coates PW, Lee VH et al. The cardiac sodium channel mRNA is expressed in the developing and adult rat and human brain // *Brain Res.* 2000; 887: 335-343.
53. Hartmann H, Colom L, Sutherland M, Noebels J. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain // *Nature Neuroscience* 1999; 2, 593-595.
54. Roberts E. GABAergic malfunction in the limbic system resulting from an aboriginal genetic defect in voltage-gated Na<sup>+</sup>-channel SCN5A is proposed to give rise to susceptibility to schizophrenia // *Adv Pharmacol.* 2006; 54: 119-145.
55. Trudeau M, Dalton J, Day J et al. Heterozygosity for a protein truncation mutation of sodium channel SCN8A in a patient with cerebellar atrophy, ataxia, and mental retardation // *J Med Genet.* 2006; 43(6): 527-530.
56. Kors E, Terwindt G, Vermeulen F et al. Delayed cerebral edema and fatal coma after minor head trauma: role of the CACNA1A calcium channel subunit gene and relationship with familial hemiplegic migraine // *Ann Neurol* 2001; 49: 753-760.
57. Splawski I et al. Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism // *Cell.* 2004; 119: 19-31.
58. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder // *Nat Genet.* 2008; 40(9): 1056-1058.
59. Amin A.S, Asghari-Roodsari A., Tan HL. Cardiac sodium channelopathies // *Pflugers Arch.* 2010 July; 460(2): 223-237.