

# Le alterazioni del ritmo cardiaco nella cardiopatia ischemica

Alessandro Capucci, Alessandro Rosi, Giovanni Quinto Villani, Massimo Piepoli

Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile, Piacenza

**Key words:**  
Coronary artery disease; Ventricular arrhythmia; Atrial fibrillation.

Ventricular arrhythmia associated with ischemic heart disease has an important role in the etiology of sudden death, both in acute and chronic coronary syndromes. The etiopathogenesis of ventricular arrhythmia is strictly linked to the time-course from the occurrence of coronary occlusion. In the very acute phase of the ischemia, ventricular arrhythmias are due to a reentry mechanism, while 4-8 hours after occlusion the enhanced automatism, and triggered activity are the key mechanisms. Therefore reentry mechanisms are the main factors responsible for postinfarction arrhythmias. Also autonomic mechanisms, electrolytes and pharmacological therapy may contribute to cause arrhythmias.

(Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 2): 32-36)

Per la corrispondenza:

Dr. Alessandro Rosi

Divisione di Cardiologia  
Ospedale Civile  
Via Taverna, 49  
29100 Piacenza

Il problema delle aritmie nei pazienti con cardiopatia ischemica è di grande rilevanza clinica, in quanto connesso al rischio di morte improvvisa. Ad un recente studio epidemiologico<sup>1</sup>, eseguito valutando ECG dinamici secondo Holter in un follow-up di 11 anni in pazienti di circa 70 anni, con e senza cardiopatia ischemica si è notato che la presenza di aritmia (classe Lown 2-5) era comune in entrambi i gruppi; tuttavia la prognosi era differente. Nei soggetti con cardiopatia ischemica, soprattutto se fumatori e con diabete mellito, si è osservato aumento di nuovi eventi cardiaci ( $p < 0.001$ ) e di mortalità ( $p = 0.054$ ).

La cardiopatia ischemica è responsabile di circa il 70-80% delle morti improvvise totali. Nella patogenesi di queste ultime vanno inclusi – variamente rappresentati a seconda che si abbiano nel corso di sindromi coronariche acute o nell’ambito della cardiopatia ischemica postinfartuale – la presenza di un substrato aritmogeno, di ischemia acuta, di gravi deficit contrattili, di squilibri elettrolitici, di fattori modulanti (alterazioni del sistema nervoso autonomo, farmaci).

## Ruolo patogenetico dell’ischemia

L’ischemia, dal punto di vista patogenetico, è coinvolta nella genesi di aritmie ventricolari nell’infarto acuto in modo differente a seconda della distanza temporale dall’esordio dei sintomi<sup>2</sup>. Nelle prime ore l’i-

ischemia acuta provoca molteplici alterazioni ioniche e metaboliche che portano a disomogeneità elettrofisiologiche a livello cellulare, alla base di circuiti di rientro; nelle 24-72 ore successive le alterazioni del potenziale d’azione provocano anomala generazione degli impulsi nelle isole di tessuto sopravvissuto alla necrosi e nella zona di confine: meccanismo di esaltato automatismo e/o *triggered activity*. Successivamente il meccanismo di rientro basato sull’alterata propagazione dell’impulso e sull’anisotropismo gioca un ruolo nel mantenimento delle aritmie, mentre il loro meccanismo di innescamento è meno ben definito.

## Effetto elettrofisiologico dell’ischemia sulle cellule.

Nelle cellule sottoposte ad ischemia si è evidenziato un incremento del potenziale di membrana a riposo (tra -50 e -60 mV rispetto al normale -80 mV), legato ad un significativo incremento del potassio extracellulare<sup>3</sup>; a fronte di ciò si ha invece un decremento intracellulare relativamente modesto, dato che il volume intracellulare è 3-4 volte maggiore rispetto all’extracellulare<sup>4</sup>. La genesi di questo squilibrio elettrolitico non è dovuta, come in passato si pensava, ad un deficit precoce della pompa sodio-potassio ATP-dipendente (che anzi funziona normalmente nei primi 10 min di ischemia), quanto piuttosto ad un efflusso passivo, secondo gradiente di concentrazione e mediato da canali ionici ATP-sensibili, aperti in corso di ischemia soprattutto a causa dell’acidosi intracellulare<sup>5</sup>. La glibu-

ride, un potente inibitore di questi canali, è stato dimostrato ridurre l'incremento del potassio extracellulare. Altre possibili cause di apertura di questi canali ionici sono l'incremento intracellulare di calcio ionizzato e la permeabilità ad anioni intracellulari, quali il lattato ed il fosfato inorganico.

L'ischemia acuta provoca evidenti effetti sul potenziale d'azione: entro pochi minuti dall'occlusione coronarica acuta si registra riduzione sia dell'ampiezza che della durata e del  $dV/dt \max$ <sup>6</sup>. Una spiegazione di questi effetti è in parte legata all'incremento del potenziale di membrana che produce un'inattivazione di una certa quota di canali rapidi del sodio ed, in maggior misura, alla prevalenza, rispetto al normale miocardio, dei canali lenti del calcio, sensibili al verapamil. Studi *in vitro* hanno infatti evidenziato come un pretrattamento con verapamil<sup>7</sup> permetta la conservazione di un normale potenziale d'azione. Di particolare interesse è poi l'osservazione che queste alterazioni sono più marcate nelle cellule subepicardiche rispetto al subendocardio: questa eterogeneità può contribuire sia alla formazione sia all'automantenimento delle aritmie nella fase acuta dell'ischemia.

Anche la durata del potenziale d'azione viene alterata dall'ischemia acuta: nei primi minuti si ha un allungamento transitorio, seguito poi da un accorciamento, risultato della riduzione della durata della fase *plateau* del potenziale d'azione<sup>8</sup>. La refrattarietà nella zona ischemica al contrario aumenta esponenzialmente per il fenomeno della refrattarietà post-ripolarizzazione.

**Effetto elettrofisiologico dell'ischemia sul tessuto miocardico.** Le alterazioni delle proprietà elettrofisiologiche del tessuto ischemico si verificano in modo disomogeneo tra zona ischemica e *border zone*: questo è verosimilmente alla base di molte aritmie correlate all'ischemia acuta. Ad esempio i periodi refrattari sono prolungati nella zona centrale dell'ischemia rispetto al normale tessuto, mentre si accorciano nelle zone di confine<sup>9</sup>; questo probabilmente è secondario ad una non omogenea concentrazione del potassio extracellulare, forse a sua volta secondario ad una diffusione di quest'ultimo al di fuori dell'area ischemica<sup>10</sup>. La disomogeneità nella refrattarietà di due zone contigue è sicuramente un meccanismo responsabile di fenomeni di rientro<sup>11</sup>.

Dati sperimentali ottenuti durante anossia a basso flusso, una condizione che potrebbe avvicinarsi in teoria ad un'"ischemia cronica", non permettono di rilevare tale dispersione della refrattarietà: questo tenderebbe quindi ad escluderla come meccanismo di innesco e mantenimento delle aritmie ventricolari a distanza dalle prime fasi dell'infarto.

La velocità di conduzione si modifica al modificarsi della polarità di membrana nel miocardio ischemico<sup>12</sup>; nei primi minuti la velocità di conduzione incrementa; poi, nei 10 min successivi, la velocità di propagazione dello stimolo si riduce di circa il 50%, a seguito della ri-

duzione dell'ampiezza e dell'*upstroke* del potenziale d'azione. Anche l'incremento delle resistenze extracellulari nei primi minuti contribuisce alla riduzione della velocità di conduzione, ed è legato alle modifiche del volume extracellulare.

Infine l'ischemia acuta causa l'acidosi e l'incremento della concentrazione del calcio intracellulari, danni a carico delle *gap junctions* e rallentamenti della conduzione<sup>13</sup>. Si creano barriere irreversibili alla conduzione della depolarizzazione, i cui effetti sono differenti a seconda del loro orientamento relativamente alla conduzione longitudinale o trasversale. Il risultato finale è in un anisotropismo non uniforme, responsabile di possibili circuiti di rientro già dopo 20 min dall'inizio dell'ischemia e poi persistenti nel tempo. I dati risultanti dagli studi elettrofisiologici (caratteristiche di innesco e terminazione), sono prova del fatto che il rientro sia, in effetti, il principale meccanismo alla base delle aritmie "tardive", offrendo delle differenze atte ad escludere non solo l'alterato automatismo ma anche le post-depolarizzazioni precoci e tardive alla base di un'attività triggerata.

A questi effetti puramente elettrofisiologici<sup>14,15</sup>, secondari all'ischemia in quanto tale, si deve aggiungere l'influenza di altri fattori che si associano alla ridotta perfusione coronarica: ad esempio la trombosi intracoronarica<sup>16</sup> che è stato sperimentalmente evidenziato come giochi di per sé un ruolo aritmogenetico al di là dell'ischemia indotta<sup>17</sup>, e lo squilibrio simpato-vagale che si sviluppa nel corso di infarto miocardico acuto o di scompenso cardiaco o, più banalmente, durante stress psicofisico intenso.

A quest'ultimo riguardo è patognomonico il fatto che durante test ergometrico massimale si possono avere aritmie ventricolari di varia complessità all'acme del test e, ancor più, nella primissima fase del recupero quando più elevata è la concentrazione di catecolamine plasmatiche, anche in assenza di segni di ischemia inducibile. Sempre durante sforzo peraltro, se si escludono i rari casi in cui è un vasospasmo coronarico ad essere aritmogenico (analogamente a quanto avviene durante vasospasmo spontaneo registrato all'Holter), è verosimile che l'alterato automatismo secondario all'ischemia acuta indotta sia controbilanciato da un'*overdrive suppression* esercitata dall'incremento della frequenza cardiaca<sup>18</sup>.

**Determinanti angiografiche.** Nelle analisi delle fibrillazioni ventricolari successive ad infarto miocardico acuto ed occorse dopo la dimissione si è osservato in un recente studio angiografico l'importanza della coronaria interessata: maggiore rischio nei pazienti con occlusione della discendente anteriore e della circonflessa rispetto alla coronaria destra. Al contrario nessuna differenza è stata osservata tra i gruppi per quanto concerne l'estensione della coronaropatia, la localizzazione del trombo in sede prossimale, media o distale, il grado di flusso TIMI dell'arteria correlata all'infarto, la presenza o meno di circolo collaterale<sup>19</sup>.

**Ruolo del sistema nervoso autonomo nella fase acuta dell'ischemia.** Numerosi studi documentano il ruolo del sistema nervoso autonomo, particolarmente il simpatico<sup>20</sup>, nell'innescare aritmie durante la fase acuta dell'ischemia. Nelle aritmie durante la fase acuta dell'ischemia, la stimolazione simpatica sostiene l'aritmogenesi con l'incremento della frequenza cardiaca e dell'area infartuale e con la riduzione del potassio serico; inoltre interessa direttamente le correnti transmembrana di sodio, potassio e calcio. Tuttavia nelle prime fasi dell'ischemia è ridotta la trasmissione neuronale ed aumentata la ricaptazione della norepinefrina, per cui la concentrazione extracellulare è piccola e non aumenta fino a dopo 10 min di ischemia, quando poi inizia ad accumularsi. In questa seconda fase, le catecolamine accumulate aumentano la conduttanza al potassio e stimolano l'attività della pompa sodio-potassio ATPasi-dipendente, con incremento dell'ampiezza del potenziale d'azione e della velocità di depolarizzazione. Inoltre c'è un'evidente azione sulla fase 4 della depolarizzazione e nell'indurre post-depolarizzazioni precoci e tardive. Nelle 72 ore successive l'aritmogenesi è estremamente sensibile alle catecolamine, come dimostrato sperimentalmente dalla riduzione dell'incidenza delle aritmie ventricolari e la riduzione della frequenza di quelle già presenti con la denervazione simpatica della regione necrotica. D'altro canto la stimolazione simpatica può precipitare le fibrillazioni ventricolari, in questa fase complessivamente infrequenti. Da questi dati emerge l'ipotesi dell'AMP ciclico, cioè del secondo mediatore della stimolazione adrenergica, che è stato dimostrato aumentare a livello intracellulare nel periodo precedente gli episodi di fibrillazione ventricolare indotti dall'ischemia sperimentale. L'AMP ciclico porta all'incremento del calcio intracellulare, che a sua volta ha effetti elettrofisiologici inducendo post-depolarizzazioni e favorendo il disaccoppiamento cellulare, con riduzione della velocità di conduzione.

### **Ruolo patogenetico dell'insufficienza ventricolare sinistra**

È nota la relazione inversa tra frazione di eiezione ed incidenza di aritmie ventricolari maligne nella cardiopatia ischemica postinfartuale, al punto da essere considerata il più sensibile e specifico fattore predittivo di mortalità nel postinfarto. La relazione fra aritmie e prognosi nello scompenso cardiaco di eziologia ischemica è duplice: da un lato, con la progressione della malattia coronarica, il tessuto miocardico diventa più vulnerabile alle complicanze aritmiche con conseguente incremento della loro incidenza, d'altro lato lo sviluppo di aritmie induce un peggioramento del quadro clinico, riducendo sia lo stato di compenso che la funzione cardiaca.

Le aritmie di origine ventricolare sono di frequente riscontro, con un'elevata incidenza di aritmie ventricolari complesse: al monitoraggio elettrocardiografico di-

namico secondo Holter, l'80% dei pazienti mostra frequenti battiti ventricolari prematuri ed il 50% evidenzia tachicardia ventricolare non sostenuta. La mortalità tra questi ultimi pazienti è pari al 30-50% per anno, di cui la metà dei decessi sono classificati come improvvisi.

Sono stati condotti diversi studi sistematici per esaminare la causa della morte improvvisa nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. L'evento terminale, che in maniera presunta veniva inizialmente identificato unicamente all'insorgenza di aritmie maligne (tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare), in realtà in una certa percentuale di pazienti è stato individuato come secondario ad altre complicanze della coronaropatia severa. Infatti anche se in tali pazienti si evidenzia un'elevata incidenza di ectopia ventricolare complessa ed in circa la metà dei casi con disfunzione ventricolare grave si riscontra la presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta, tuttavia nei pazienti con aritmie complesse evidenziate con il monitoraggio dinamico è la funzione ventricolare sinistra a rappresentare il più potente indice predittivo di morte cardiaca improvvisa seguita dai fattori correlati all'attivazione neuroumorale in risposta all'insufficienza cardiaca ed alla sua gravità, mentre sembrano rivestire meno importanza le caratteristiche elettrofisiologiche dell'aritmia. Soprattutto nelle classi funzionali più avanzate, si osserva un'elevata incidenza di bradiaritmie e dissociazione elettromeccanica come evento terminale<sup>21</sup>.

**Meccanismi elettrofisiologici.** Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che miociti ventricolari di cuori scompensati presentano un prolungamento del potenziale d'azione che predispone allo sviluppo di alterazioni dell'automatismo secondario ad attività triggerata<sup>22</sup>. Infatti il miocardio scompensato sembra sviluppare automatismi ed attività triggerata indotta da post-potenziali precoci e tardivi. Inoltre è descritto aumento dei fenomeni di rientro. Queste modificazioni elettrofisiologiche sembrano essere secondarie a molteplici fattori: attivazione simpatica, alterazioni elettrolitiche, e stiramento cronico delle fibre miocardiche. In particolare sono descritte alterazioni dell'attività dei canali ionici, compresa una riduzione delle correnti di ripolarizzazione del potassio, come  $I_{K1}$ ,  $I_{TO}$ <sup>23</sup>, così come riduzione della pompa sodio-potassio<sup>24</sup>. Deve essere tuttavia sottolineato che il significato clinico del prolungamento della durata del potenziale d'azione non è del tutto definito, pur essendo correlato alla presenza di alterazioni nelle correnti del calcio, inclusi prolungamento dei transienti intracellulari, riduzione del calcio sistolico, ed incremento del calcio diastolico<sup>25</sup>. Tali alterazioni elettrofisiologiche possono comunque contribuire alla progressione delle alterazioni sistoliche e, soprattutto, diastoliche.

L'alterazione dell'automatismo sembra correlata all'aumento dei battiti ectopici ventricolari (fattori *trigger*) e non all'occorrenza di aritmie da rientro (substrato) così frequenti nello scompenso cardiaco su base ische-

mica. Nei soggetti con scompenso cardiaco di eziologia ischemica, inoltre, esiste evidenza che le tachicardie ventricolari sono secondarie a meccanismi di rientro anche in rapporto a cicatrici all'interno del miocardio, ed è presente un elevato tasso di inducibilità mediante stimolazione elettrica programmata<sup>26</sup>.

### Cardiopatia ischemica ed aritmie ipercinetiche sopraventricolari

Le tachiaritmie atriali sono frequenti, arrivando al 45% nel periodo perinfartuale; la fibrillazione atriale ha un'incidenza dal 10 al 20% a seconda delle casistiche. Il substrato elettrofisiologico, nella fase acuta, è facilitato dagli effetti che l'ipossia e l'ischemia hanno sui periodi refrattari e sulle proprietà di conduzione dell'atrio, analogamente a quanto riferito per le aritmie ventricolari. Per quel che concerne invece l'importanza dell'ischemia nella genesi di tale aritmia, così diffusamente rappresentata anche in fasce di popolazione non interessate da patologia coronarica, nel periodo postinfartuale e nella cardiopatia ischemica postinfartuale è stato di recente pubblicato uno studio angiografico su oltre 3200 pazienti sottoposti a coronarografia<sup>27</sup>. Durante l'esame la fibrillazione atriale era presente nel 2.3% dei casi; non si sono osservate differenze riguardo alla frequenza di lesioni a carico della coronaria destra e/o della circonflessa né riguardo alla sede della lesione stessa (prima o dopo il distacco di rami per l'atrio), ma i pazienti fibrillanti presentano più frequentemente insufficienza cardiaca ( $p < 0.001$ ), malattia trivasale ( $p = 0.05$ ) ed insufficienza mitralica ( $p = 0.05$ ). Si può ipotizzare che in pazienti con coronaropatia a distanza dalla fase acuta, la funzione sistolica è più importante dell'ischemia acuta nella genesi della fibrillazione atriale.

### Conclusioni

La cardiopatia ischemica è la maggiore causa di aritmie sia nella fase acuta che in cronico legata alla ridotta frazione di eiezione residua. La disomogeneità delle proprietà elettrofisiologiche di zone limitrofe che si vengono a determinare è alla base dei circuiti di rientro che possono scatenare aritmie ventricolari maligne e morte cardiaca improvvisa. La terapia deve essere volta soprattutto alla prevenzione della cardiopatia ischemica ed alla sua risoluzione. I farmaci betabloccanti, più degli antiaritmici, si sono dimostrati efficaci nel ridurre la morte improvvisa.

### Riassunto

Le aritmie ventricolari associate alla cardiopatia ischemica rivestono un ruolo di primo piano nella genesi della morte improvvisa, sia nel corso delle sindromi co-

ronariche acute sia nell'ambito della cardiopatia ischemica cronica postinfartuale. L'eziopatogenesi dell'insorgenza delle aritmie ventricolari dipende dalla distanza – in ore – dall'occlusione acuta della coronaria. Nella fase acutissima dell'ischemia le aritmie ventricolari sono dovute a molteplici e piccoli circuiti di rientro; da 4 a 8 ore dopo l'occlusione coronarica è l'esaltato automatismo, assieme alla *triggered activity*, ad avere un ruolo di primo piano. Successivamente riprendono un ruolo di primo piano i circuiti di rientro e permangono nel tempo in qualità di principali responsabili delle aritmie nel postinfarto. Inoltre, con un differente peso a seconda che ci si trovi o meno in prossimità dell'ischemia acuta ed a seconda della presenza di insufficienza ventricolare sinistra, giocano un ruolo fondamentale le variazioni del tono neurovegetativo ed altri fattori favorevoli (diselettrolitemia e farmaci).

*Parole chiave:* Cardiopatia ischemica; Aritmie ventricolari; Fibrillazione atriale.

### Bibliografia

1. Engstrom G, Hedblad B, Janzon L, Juul-Moller S. Ventricular arrhythmias during 24-hour ambulatory ECG recording: incidence, risk factors and prognosis in men with and without a history of cardiovascular disease. *J Intern Med* 1999; 246: 363-72.
2. Ehlert FA, Goldberger JJ. Cellular and pathophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias in acute ischemia and infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 966-73.
3. Kleber AG. Resting membrane potential, extracellular potassium activity and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts. *Circ Res* 1983; 52: 442-50.
4. Johnson EA. First electrocardiographic sign of myocardial ischemia: an electrophysiological conjecture. *Circulation* 1976; 53: 182-4.
5. Trube G, Hescheler J. Inward rectifying channels in isolated patches of the heart cell membrane: ATP dependence and comparison with cell attached patches. *Pflugers Arch* 1954; 271: 178-84.
6. Morena H, Janse MJ, Fiolet JW, et al. Comparison of the effects of regional ischemia, hypoxia, hyperkalemia and acidosis on intracellular and extracellular potentials and metabolism in the isolated porcine heart. *Circ Res* 1980; 46: 634-46.
7. Kimura S, Nakaya H, Kanno M. Effects of verapamil and lidocaine on changes in action potential characteristics and conduction time induced by combined hypoxia, hyperkalemia and acidosis in canine ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982; 4: 658-67.
8. Downar E, Janse MJ, Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation* 1977; 56: 217-24.
9. Lazzara R, El-Sherif N, Hope RR, et al. Ventricular arrhythmias and electrophysiological consequences of myocardial ischemia and infarction. *Circ Res* 1978; 42: 740-9.
10. Janse MJ, Cinca J, Morena H, et al. The border zone in myocardial ischemia. An electrophysiological, metabolic and histochemical correlation in the pig heart. *Circ Res* 1979; 44: 576-88.
11. Zaidi M, Robert A, Fesler R, et al. Dispersion of ventricular repolarization: a marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart* 1997; 78:

- 371-5.
12. Wiecha J, Hombach V. Cellular electrophysiological properties in myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl E): 9-19.
  13. Taggart P, Sutton PM, Opthof T, et al. Inhomogeneous transmural conduction during early ischaemia in patients with coronary artery disease. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 621-30.
  14. Capucci A, Janse MJ. Dispersione dei periodi refrattari e aritmie ipercinetiche ventricolari nell'ischemia acuta. *Cardiologia* 1987; 32: 363-8.
  15. Capucci A, Boriani G, Balducelli M, Magnani B. Aritmie ipercinetiche ventricolari nell'IMA: differenti meccanismi eziopatogenetici. *Minerva Cardioangiol* 1987; 35: 519-28.
  16. Goldstein JA, Butterfield MC, Ohnishi Y, et al. Arrhythmogenic influence of intracoronary thrombosis during acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 139-47.
  17. Nii T, Noda Y, Mori T. Ventricular fibrillation induced by coronary spasm during noncardiac surgery. *Int J Cardiol* 1999; 70: 241-4.
  18. Baroni M, Boriani G, Capucci A, Magnani B. Aritmie ipercinetiche ventricolari durante treadmill test nella cardiopatia ischemica cronica. *Minerva Cardioangiol* 1990; 38: 187-94.
  19. Gheeraert PJ, Henriques JP, De Buyzere ML, et al. Out-of-hospital ventricular fibrillation in patients with acute myocardial infarction: coronary angiographic determinants. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 144-50.
  20. Verrier RL, Lown B. Influence of neural activity on ventricular electrical stability during acute myocardial ischemia and infarction. In: Sandoe E, Julian PG, Bell JW, eds. Management of ventricular tachycardia. Role of mexiletine. Amsterdam: Excerpta Medica, 1978: 133-50.
  21. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, Saxon LA. Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 1993; 88: 2953-61.
  22. Vermeulen JT. Mechanisms of arrhythmias in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 208-21.
  23. Kaab S, Nuss B, Chiamvimonvan N, et al. Ionic mechanisms of action potential prolongation in ventricular myocytes from dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1996; 78: 262-73.
  24. Priebe L, Beuckelmann DJ. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res* 1998; 82: 1206-23.
  25. Davies CH, Harding SE, Poole-Wilson PA. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in human failing heart. *Eur Heart J* 1996; 17: 189-98.
  26. De Bakker JMT, Van Capelle FJL. Re-entry as a cause of ventricular tachycardia in patients with chronic ischemic heart disease. Electrophysiologic and anatomic correlation. *Circulation* 1988; 77: 589-606.
  27. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2000; 72: 133-6.