

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ CASE REPORT

Πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός συνεπεία τοξίκωσης από λίθιο Αναφορά περίπτωσης και βραχεία βιβλιογραφική ανασκόπηση

Το λίθιο κατέχει κεντρική θέση στην αντιμετώπιση των ασθενών με διπολική διαταραχή, αλλά έχει στενό θεραπευτική δείκτη και τοξική δράση σε διάφορα όργανα και συστήματα. Οι επιδράσεις του στην καρδιακή λειτουργία ποικίλλουν και μπορεί να καταστήσουν αναγκαία την εισαγωγή του ασθενούς σε μονάδα αυξημένης φροντίδας. Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό συνεπεία τοξίκωσης από λίθιο, καθώς αυτή είναι μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου και οι ασθενείς με υποκείμενα καρδιαγγειακά νοσήματα, οι οποίοι βρίσκονται υπό αγωγή με λίθιο, μπορεί να είναι περισσότερο ευάλωτοι στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών από την καρδιά, καθιστώντας αναγκαία την ηλεκτροκαρδιογραφική τους παρακολούθηση ή και την καρδιολογική τους εκτίμηση μαζί με τις συνήθεις εξετάσεις που απαιτούνται για όσους λαμβάνουν το φάρμακο.

Το λίθιο κατέχει κεντρική θέση στην αντιμετώπιση των ασθενών με διπολική διαταραχή αλλά η χρήση του φαίνεται να ελαττώνεται συνεχώς.¹⁻³ Ένας λόγος είναι ο στενός θεραπευτικός του δείκτης που συνιστά παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση τοξίκωσης. Τα θεραπευτικά του επίπεδα κυμαίνονται από 0,6–1,2 mEq/L, ενώ τοξικές επιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και σε επίπεδα 1,5 mEq/L.⁴ Εκτός από τις επιδράσεις του σε άλλα όργανα και συστήματα, το λίθιο ενδέχεται να επηρεάσει σοβαρά την καρδιακή λειτουργία μέσω ποικίλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.⁵

Περιγράφουμε για δύο λόγους την περίπτωση ασθενούς με διπολική διαταραχή υπό αγωγή με λίθιο για περίπου 40 έτη, ο οποίος παρουσίασε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό (ΚΚΑ) λόγω τοξίκωσης από το φάρμακο. Πρώτον, επειδή αυτή είναι μια σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια και, δεύτερον, γιατί εξυπηρετεί σημαντικούς εκπαιδευτικούς σκοπούς: εστιάζουμε στην ανάγκη για προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών υπό αγωγή με λίθιο και στη συνεχή φαρμακοεπαγρύπνηση ώστε να αναγνωριστούν έγκαιρα ή να προληφθούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Τέλος, πραγματοποιούμε μια βραχεία ανασκόπηση σχετικά με τους

παράγοντες κινδύνου, τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τα επιδημιολογικά δεδομένα της σχέσης μεταξύ τοξίκωσης από λίθιο, πλήρους ΚΚΑ και άλλων επιδράσεων στην καρδιακή λειτουργία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ο ασθενής ήταν διαζευγμένος άνδρας, ηλικίας 64 ετών, ο οποίος έπαυσε από διπολική διαταραχή εδώ και περίπου 40 έτη. Μετά τις αρχικές νοσηλείες, κατά την έναρξη της διαταραχής, σταθεροποιήθηκε υπό αγωγή με λίθιο σε δόση 900 mg ημερησίως για περισσότερο από τρεις δεκαετίες χωρίς να έχει νοσηλευτεί ξανά. Η κλινική του κατάσταση ήταν σταθερή και από το ιστορικό του δεν προέκυπταν επεισόδια τοξίκωσης κατά το παρελθόν. Παρακολουθείτο στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής για >7 έτη και υποβαλλόταν τακτικά σε εργαστηριακό έλεγχο επιπέδων λιθίου (κάθε 6 μήνες), θυρεοειδικής και νεφρικής λειτουργίας (κάθε χρόνο). Καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησής του όλες οι παραπάνω εξετάσεις κυμαίνονταν πάντα εντός φυσιολογικών ορίων. Από το λοιπό ατομικό αναμνηστικό ο ασθενής έπαυσε από σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και στεφανιαία νόσο και τελούσε υπό αγωγή με εμπαγλιφλοζίνη, μετφορμίνη, εναλαπρίλη, λερκανιδιπίνη, πραβαστατίνη, κλοπιδογρέλη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(5):660–663
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(5):660–663

Θ. Κυζιρίδης,
Ι. Νηματούδης

Ψυχιατρική Κλινική, Νοσοκομείο
«ΑΧΕΠΑ», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Complete atrioventricular block
due to lithium intoxication. Case
report and brief literature review

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναφορά περίπτωσης
Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες
ενέργειες
Καρδιοτοξικότητα
Λίθιο
Πλήρης κολποκοιλιακός
αποκλεισμός

Υποβλήθηκε 12.1.2021

Εγκρίθηκε 31.1.2021

Ήταν καπνιστής (περίπου 25 τσιγάρα ημερησίως επί 40 έτη) και έκανε περιστασιακή χρήση οινόπνεύματος. Δεν αναφερόταν χρήση άλλων ουσιών.

Περίπου 6 μήνες πριν από το επεισόδιο του πλήρους ΚΚΑ ο ασθενής παρουσίασε μεμονωμένα επεισόδια πτώσης επί του εδάφους χωρίς απώλεια επιπέδου συνείδησης ή άλλα συμπτώματα. Λόγω του ιατρικού ιστορικού του συστήθηκε καρδιολογική εκτίμηση, αλλά ο καρδιολογικός έλεγχος στον οποίο υποβλήθηκε απέβη αρνητικός. Μετά από 3 μήνες εξετάστηκαν τα επίπεδα λιθίου και βρέθηκαν εντός φυσιολογικών ορίων (0,68 mEq/L).

Ξαφνικά, μια ημέρα, ο ασθενής παρουσίασε νέο επεισόδιο πτώσης επί του εδάφους με συνοδά συμπτώματα εμέτου, δυσαρθρίας και τρόμου άνω άκρων, χωρίς απώλεια του επιπέδου συνείδησης. Μεταφέρθηκε στο εφημερεύον νοσοκομείο, όπου διαπιστώθηκε πλήρης ΚΚΑ (30 σφύξεις/min) και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας. Υποβλήθηκε σε αξονική τομογραφία εγκεφάλου, η οποία ήταν αρνητική για αιμορραγία ή έμφρακτο, και ο ασθενής εισήχθη στη στεφανιαία μονάδα. Διακόπηκε η χορήγηση λιθίου και τέθηκε σε υποστηρικτική φροντίδα και παρακολούθηση, ενώ τοποθετήθηκε και προσωρινός βηματοδότης.

Δύο ημέρες μετά την εισαγωγή του και τη διακοπή του φαρμάκου τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα ήταν 3,3 mEq/L και συνέχισαν να έχουν πτωτική πορεία. Στην επόμενη μέτρηση, μετά από άλλες 2 ημέρες, τα επίπεδα είχαν ελαττωθεί περαιτέρω σε 1,9 mEq/L. Η κατάσταση του παρουσίασε σταδιακή βελτίωση με αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας χωρίς τη χρήση του προσωρινού βηματοδότη. Εξήλθε σε σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση και, ακολούθως, εισήχθη στην κλινική μας για τη συνέχιση της ψυχιατρικής φροντίδας. Περίπου 10 ημέρες μετά τη διακοπή του λιθίου τα επίπεδά του στο αίμα είχαν πρακτικά μηδενιστεί (0,1 mEq/L).

Όταν η ψυχική του κατάσταση βελτιώθηκε, ελήφθησαν πληροφορίες από τον ασθενή, που επιβεβαιώθηκαν και από το οικογενειακό του περιβάλλον. Δεν τεκμηριώθηκε αλλαγή στην αγωγή για τα σωματικά του νοσήματα ή ελάττωση της ποσότητας ύδατος που ελάμβανε, παρά μόνο αύξηση στην ποσότητα και στη συχνότητα λήψης οινόπνεύματος τον τελευταίο μήνα πριν από το επεισόδιο. Δεν αναφέρθηκε επίσης συστηματική χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα λιθίου. Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με βαλπροϊκό νάτριο (1.500 mg ημερησίως) και κουετιαπίνη παρατεταμένης αποδέσμευσης (200 mg ημερησίως) και, έκτοτε (εδώ και >2 έτη), παραμένει σε σταθερή, ικανοποιητική κλινική κατάσταση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το λίθιο θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής αλλά ο στενός θεραπευτικός του δείκτης το καθιστά δυνητικά τοξικό,⁶ με ποικίλες ανεπιθύμητες ενέργειες να έχουν παρατηρηθεί στο καρδιαγγειακό σύστημα τόσο ανθρώπων όσο και πειραματόζων.⁷ Αν και οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες

μπορεί να εμφανίζονται και σε θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου, είναι περισσότερο σοβαρές σε περιπτώσεις τοξίκωσης.⁸ Ατυχώς, τοξίκωση πιθανόν να συμβεί ακόμη και σε επίπεδα λιθίου εντός των φυσιολογικών ορίων,⁹ ενώ, αντίθετα, σε επίπεδα πάνω από τα φυσιολογικά όρια ενδέχεται να μην υπάρχουν εμφανή συμπτώματα ή σημεία ενδεικτικά τοξίκωσης.¹⁰

Η τοξίκωση από λίθιο μπορεί να είναι αποτέλεσμα υπερδοσολογίας (από ατύχημα ή εσκεμμένα στο πλαίσιο φαρμακευτικής απόπειρας) ή επηρεασμένης κάθαρσης του φαρμάκου¹¹ και μπορεί να ταξινομηθεί ως ακολούθως: (α) Οξεία, που συνήθως εκδηλώνεται σε ασθενείς οι οποίοι δεν βρίσκονταν προηγουμένως υπό αγωγή με λίθιο. (β) Οξεία επί χρόνιας θεραπείας με λίθιο, η οποία συνήθως εκδηλώνεται όταν οι ασθενείς λαμβάνουν μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου. (γ) Χρόνια, που θεωρείται ατυχές θεραπευτικό σύμβαμα. Η κάθαρση του λιθίου μπορεί να επηρεαστεί σοβαρά, ιδιαίτερα αν το φάρμακο λαμβανόταν για μεγάλη χρονική περίοδο. Σε αυτή την περίπτωση, ο χρόνος ημιζωής του είναι αυξημένος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο κατά την οξεία τοξίκωση.¹²

Η καρδιοτοξικότητα από λίθιο δεν είναι συχνή. Συνήθως παρατηρείται σε επίπεδα >1,5 mEq/L¹³ και, κατά παράδοξο ίσως τρόπο, έχει αναφερθεί και σε ασθενείς με θεραπευτικά επίπεδα¹⁴ που είτε λαμβάνουν το φάρμακο για μεγάλη χρονική περίοδο είτε έχουν λάβει μία μόνο δόση.¹⁵⁻¹⁸ Οι τοξικές επιδράσεις του λιθίου μπορεί να παρατηρηθούν σε περίπου 20-30% των ασθενών¹⁷ αλλά η σοβαρή καρδιοτοξικότητα είναι ασυνήθης και γενικά εμφανίζεται σε άτομα με υποκείμενα καρδιολογικά νοσήματα.¹⁹ Η εκδήλωση των καρδιοτοξικών επιδράσεων του λιθίου μπορεί να καθυστερήσει για μερικές ημέρες και οι εν λόγω επιδράσεις τείνουν να εμφανίζονται αργότερα από τις νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες.²⁰

Η υπερδοσολογία από λίθιο έχει σχετιστεί με ποικίλες καρδιολογικές εκδηλώσεις και ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές: διαταραχές του φλεβόκομβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, ΚΚΑ, έμφραγμα μυοκαρδίου, παράταση QT διαστήματος, μεταβολές ST και T, και σύνδρομο Brugada.^{18,20-27} Οι περιπτώσεις ΚΚΑ συνεπεία τοξίκωσης από λίθιο είναι σπάνιες,^{19,22,28,29} όπως και οι περιπτώσεις απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών που, τελικά, οδήγησαν στον θάνατο.²²

Ο μηχανισμός δράσης του λιθίου σχετίζεται ενδεχομένως με δοσοεξαρτώμενη αναστολή των τασεοεξαρτωμένων διαύλων νατρίου των μυοκαρδιακών κυττάρων, με συνέπεια ελάττωση των ενδοκυττάρων επιπέδων καλίου και ηλεκτρική αστάθεια στους κόλπους και στις κοιλίες. Αυτά τα φαινόμενα μπορεί να ερμηνεύουν κάποιες από τις ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές που παρατηρούνται σε

ασθενείς υπό αγωγή με λίθιο και είναι παρόμοιες με εκείνες των ασθενών με υποκαλιαιμία.^{27,30}

Η παθοφυσιολογία της καρδιοτοξικότητας από λίθιο δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένη αλλά μπορεί να σχετίζεται με μηχανισμούς όπως ο αποκλεισμός της αντλίας Na-K στην κυτταρική μεμβράνη,^{15,27,31} η τασηοεξαρτώμενη αναστολή των διαύλων νατρίου,^{27,31,32} η φλεβοκομβική δυσλειτουργία μέσω της αδυναμίας γένεσης καρδιακών ώσεων ή της δυσλειτουργίας της καρδιακής αγωγιμότητας στο μυοκάρδιο των κόλπων,^{31,33} η ελάττωση της αδρενεργικής απόκρισης και η αλληλεπίδραση μεταξύ βηματοδοτικών διαύλων και διαύλων νατρίου,^{26,31} και η αναστολή της ανταλλαγής Na-K στην κυτταρική μεμβράνη, η οποία οδηγεί σε μείωση των ενδοκυττάρων και αύξηση των εξωκυττάρων επιπέδων καλίου.³³ Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν σε τοξικά παρά σε θεραπευτικά επίπεδα λιθίου.^{15,27}

ΣΧΟΛΙΟ

Περιγράψαμε την περίπτωση ασθενούς με πλήρη ΚΚΑ

λόγω τοξίκωσης από λίθιο για τους ακόλουθους λόγους: (α) Πρόκειται για σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια που θα μπορούσε να έχει οδηγήσει στον θάνατο του ασθενούς. (β) Παρά το γεγονός ότι τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπιθύμητης ενέργειας φαίνεται ότι εμφανίστηκαν για πρώτη φορά λίγους μήνες πριν από την εκδήλωση του επεισοδίου του πλήρους ΚΚΑ, ο ασθενής παρέμενε μέχρι τότε σε σταθερή γενικά κατάσταση χωρίς παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα. (γ) Τα επίπεδα λιθίου βρίσκονταν εντός φυσιολογικών ορίων λίγους μήνες πριν από την εμφάνιση του ανεπιθύμητου καρδιολογικού συμβάματος.

Η αξιολόγηση για τον κίνδυνο εκδήλωσης τοξίκωσης από λίθιο απαιτεί αναλυτική γνώση του ιστορικού του ασθενούς και τακτικό εργαστηριακό έλεγχο θυρεοειδικής, νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας. Όταν μάλιστα οι ασθενείς είναι ηλικιωμένοι και επί πλέον έχουν υποκείμενο καρδιολογικό νόσημα, απαιτείται μεγαλύτερη προσοχή. Η ηλεκτροκαρδιογραφική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνεται στον τακτικό έλεγχο των συγκεκριμένων ασθενών και να συμπληρώνεται με καρδιολογική εκτίμηση, όταν κρίνεται απαραίτητο.

ABSTRACT

Complete atrioventricular block due to lithium intoxication. Case report and brief literature review

T. KYZIRIDIS, I. NIMATOUDIS

Department of Psychiatry, «AHEPA» University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(5):660–663

Lithium holds a central position in the treatment of patients with bipolar disorder, but it has a narrow therapeutic range and exerts toxic effects on various organs and systems. Its effects on cardiac function are variable and may even be severe enough to necessitate admission to an intensive care unit (ICU). We present the case of a patient who developed complete atrioventricular block due to lithium intoxication. This is a rare adverse effect of this drug, and patients with underlying cardiovascular disorders may be more vulnerable to cardiac adverse effects under lithium treatment. Electrocardiographic monitoring and/or cardiologic evaluation are indicated, along with the standard examinations, for patients with a history of cardiovascular disease who are prescribed lithium.

Key words: Cardiotoxicity, Cardiovascular adverse effects, Case report, Complete atrioventricular block, Lithium

Βιβλιογραφία

- KARANTI A, KARDELL M, LUNDBERG U, LANDÉN M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016, 195:50–56
- KESSING LV, VRADI E, ANDERSON PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016, 18:174–182
- PARABIAGHI A, BARBATO A, RISSO P, FORTINO I, BORTOLOTTI A, MERLINO L ET AL. Lithium use from 2000 to 2010 in Italy: A population-based study. *Pharmacopsychiatry* 2015, 48:89–94
- TIMMER RT, SANDS JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999, 10:666–674
- EL BALKHI S, MÉGARBANE B. Lithium toxicity: Clinical presentations and management. In: Malhi GS, Masson M, Bellivier F (eds) *The science and practice of lithium therapy*. Springer International Publishing, Cham, 2017:277–292
- ARAL H, VECCHIO-SADUS A. Toxicity of lithium to humans and

- the environment – a literature review. *Ecotoxicol Environ Saf* 2008, 70:349–356
7. MOHANDASE, RAJMOHAN V. Lithium use in special populations. *Indian J Psychiatry* 2007, 49:211–218
 8. SALIMI A, GHOLAMIFAR E, NASERZADEH P, HOSSEINI MJ, POURAHMAD J. Toxicity of lithium on isolated heart mitochondria and cardiomyocyte: A justification for its cardiotoxic adverse effect. *J Biochem Mol Toxicol* 2017, 31:2; doi: 10.1002/jbt.21836
 9. BELL AJ, COLE A, ECCLESTON D, FERRIER IN. Lithium neurotoxicity at normal therapeutic levels. *Br J Psychiatry* 1993, 162:689–692
 10. BROWN WT. Side effects of lithium therapy and their treatment. *Can Psychiatr Assoc J* 1976, 21:13–21
 11. SCHNEIDER SM, COBAUGH DJ. Lithium. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) *Emergency medicine: A comprehensive study guide*. 6th ed. McGraw-Hill, New York, 2004:1048–1050
 12. WARING WS. Management of lithium toxicity. *Toxicol Rev* 2006, 25:221–230
 13. MEHTA N, VANNOZZI R. Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clin Cardiol* 2017, 40:1363–1367
 14. SINGH LK, PRAHARAJ SK, MUNDA SK, KHESS CRJ. Lithium-induced sinus node dysfunction at therapeutic serum levels. *Natl Med J India* 2011, 24:151–152
 15. DARBAR D, YANG T, CHURCHWELL K, WILDE AAM, RODEN DM. Unmasking of Brugada syndrome by lithium. *Circulation* 2005, 112:1527–1531
 16. PACLT I, SLAVICEK J, DOHNALOVÁ A, KITZLEROVÁ E, PISVEJCOVÁ K. Electrocardiographic dose-dependent changes in prophylactic doses of dosulepine, lithium and citalopram. *Physiol Res* 2003, 52:311–317
 17. SABHARWAL MS, ANNAPUREDDY N, AGARWAL SK, AMMAKKA-NAVAR N, KANAKADANDI V, NADKARNI GN. Severe bradycardia caused by a single dose of lithium. *Intern Med* 2013, 52:767–769
 18. WRIGHT D, SALEHIAN O. Brugada-type electrocardiographic changes induced by long-term lithium use. *Circulation* 2010, 122:e418–e419
 19. SERINKEN M, KARCIOGLU O, KORKMAZ A. Rarely seen cardiotoxicity of lithium overdose: Complete heart block. *Int J Cardiol* 2009, 132:276–278
 20. TILKIAN AG, SCHROEDER JS, KAO JJ, HULTGREN HN. The cardiovascular effects of lithium in man. A review of the literature. *Am J Med* 1976, 61:665–670
 21. KAYRAK M, ARI H, DUMAN C, GUL EE, AK A, ATALAY H. Lithium intoxication causing ST segment elevation and wandering atrial rhythms in an elderly patient. *Cardiol J* 2010, 17:404–407
 22. MITCHELL JE, MACKENZIE TB. Cardiac effects of lithium therapy in man: A review. *J Clin Psychiatry* 1982, 43:47–51
 23. PUHR J, HACK J, EARLY J, PRICE W, MEGGS W. Lithium overdose with electrocardiogram changes suggesting ischemia. *J Med Toxicol* 2008, 4:170–172
 24. ROOSE SP, NURNBERGER JI, DUNNER DL, BLOOD DK, FIEVE RR. Cardiac sinus node dysfunction during lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1979, 136:804–806
 25. ROSENQVIST M, BERGFELDT L, AILI H, MATHÉ AA. Sinus node dysfunction during long-term lithium treatment. *Br Heart J* 1993, 70:371–375
 26. SHIRAKI T, KOHNO K, SAITO D, TAKAYAMA H, FUJIMOTO A. Complete atrioventricular block secondary to lithium therapy. *Circ J* 2008, 72:847–849
 27. SINGER I, ROTENBERG D. Mechanisms of lithium action. *N Engl J Med* 1973, 289:254–260
 28. BRADY HR, HORGAN JH. Lithium and the heart: Unanswered questions. *Chest* 1988, 93:166–169
 29. SALAMA AA. Complete heart block associated with mesoridazine and lithium combination. *J Clin Psychiatry* 1987, 48:123
 30. CARMELIET EE. Influence of lithium ions on the transmembrane potential and cation content of cardiac cells. *J Gen Physiol* 1964, 47:501–530
 31. MAIER SKG, WESTENBROEK RE, YAMANUSHI TT, DOBRZYNSKI H, BOYETT MR, CATTERALL WA ET AL. An unexpected requirement for brain-type sodium channels for control of heart rate in the mouse sinoatrial node. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100:3507–3512
 32. BENSON DW, WANG DW, DYMENT M, KNILANS TK, FISH FA, STRIEPER MJ ET AL. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest* 2003, 112:1019–1028
 33. WILSON N, FORFAR JD, GODMAN MJ. Atrial flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion. *Arch Dis Child* 1983, 58:538–539
- Corresponding author:*
T. Kyziridis, 1 St Kyriakidi street, 546 36 Thessaloniki, Greece
e-mail: theocharis_kyziridis@yahoo.gr