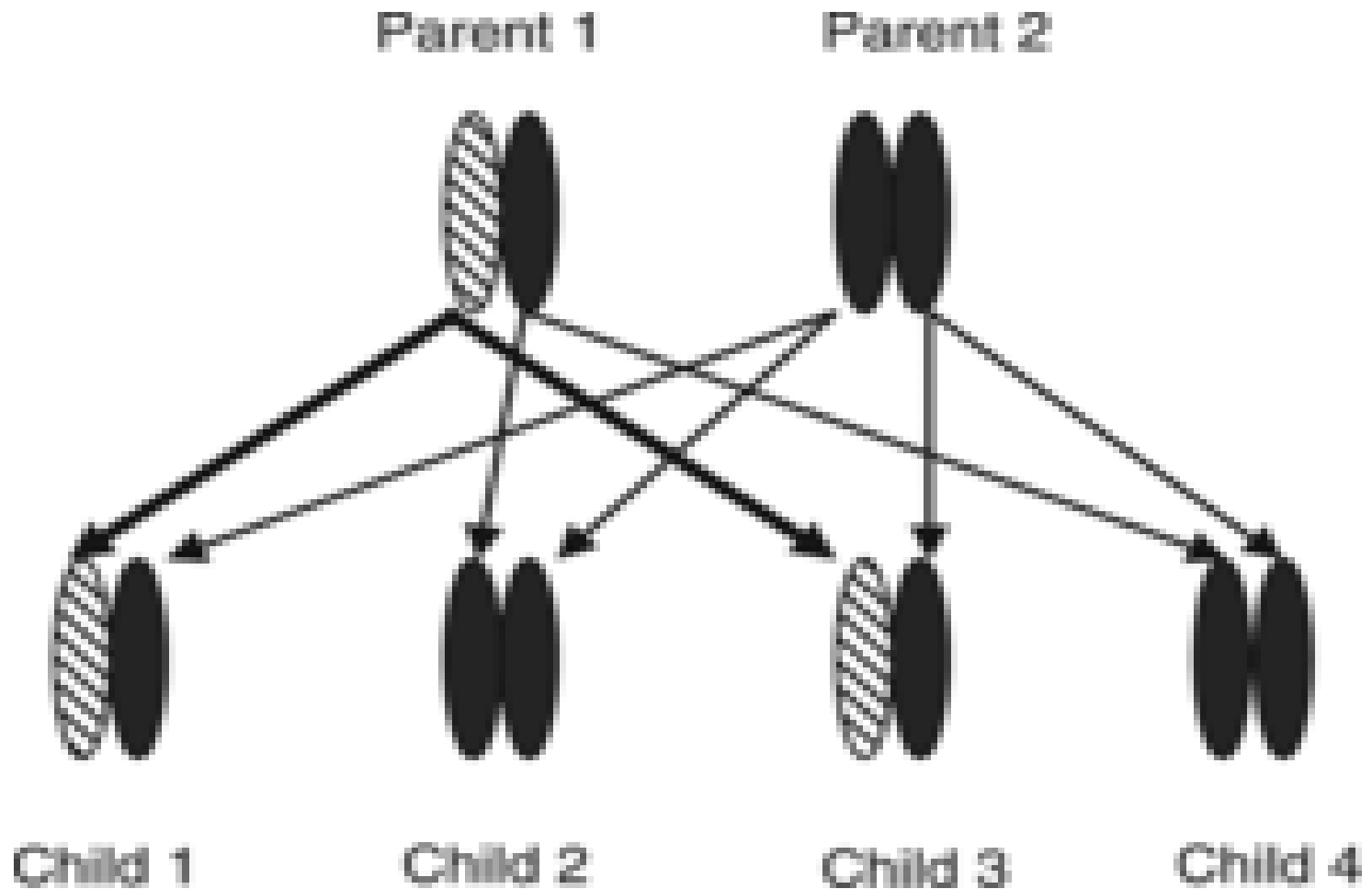


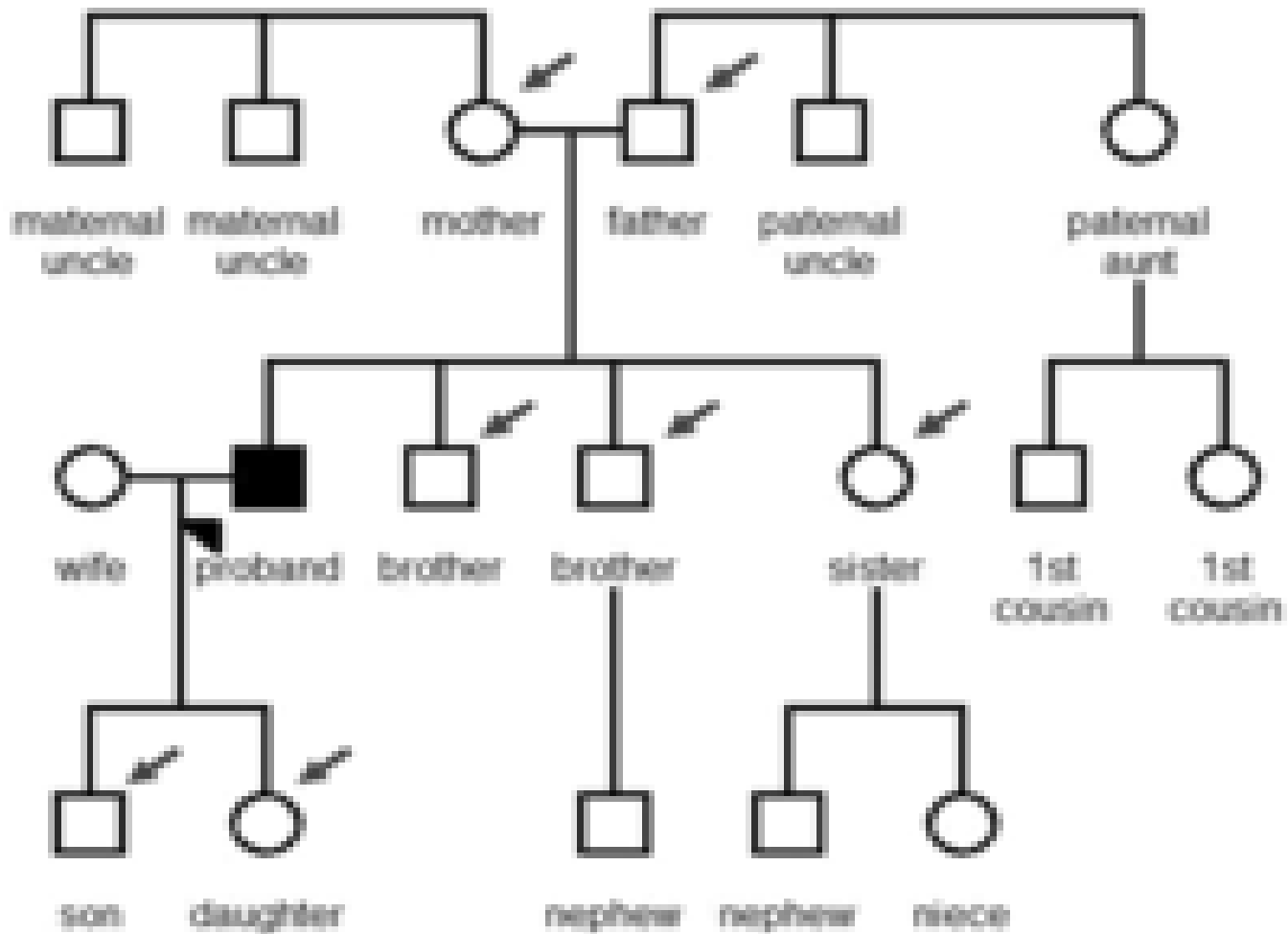
Genetisk utredning

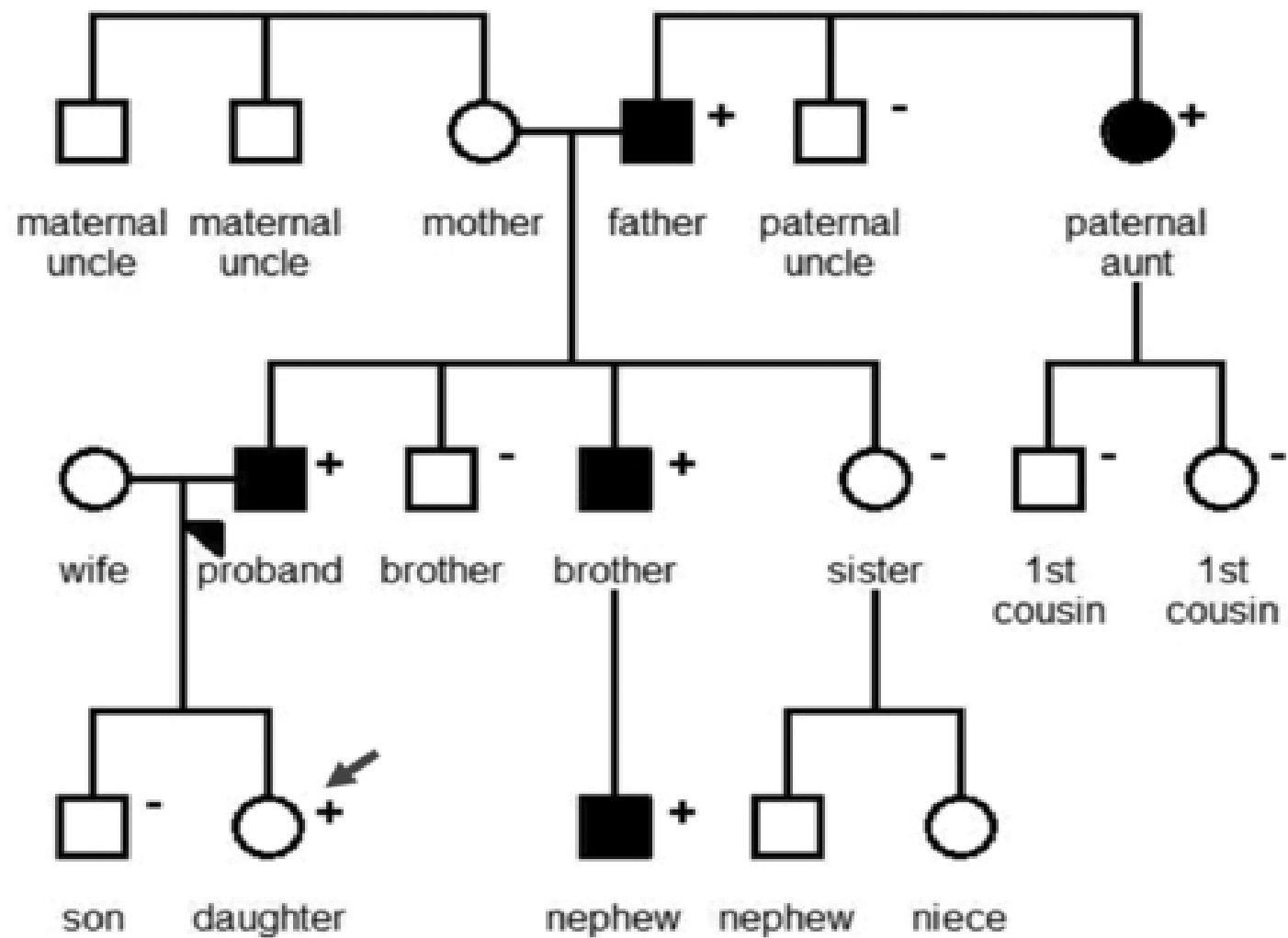
Christina Holmgren 2016

Autosomal dominant



Pedigree

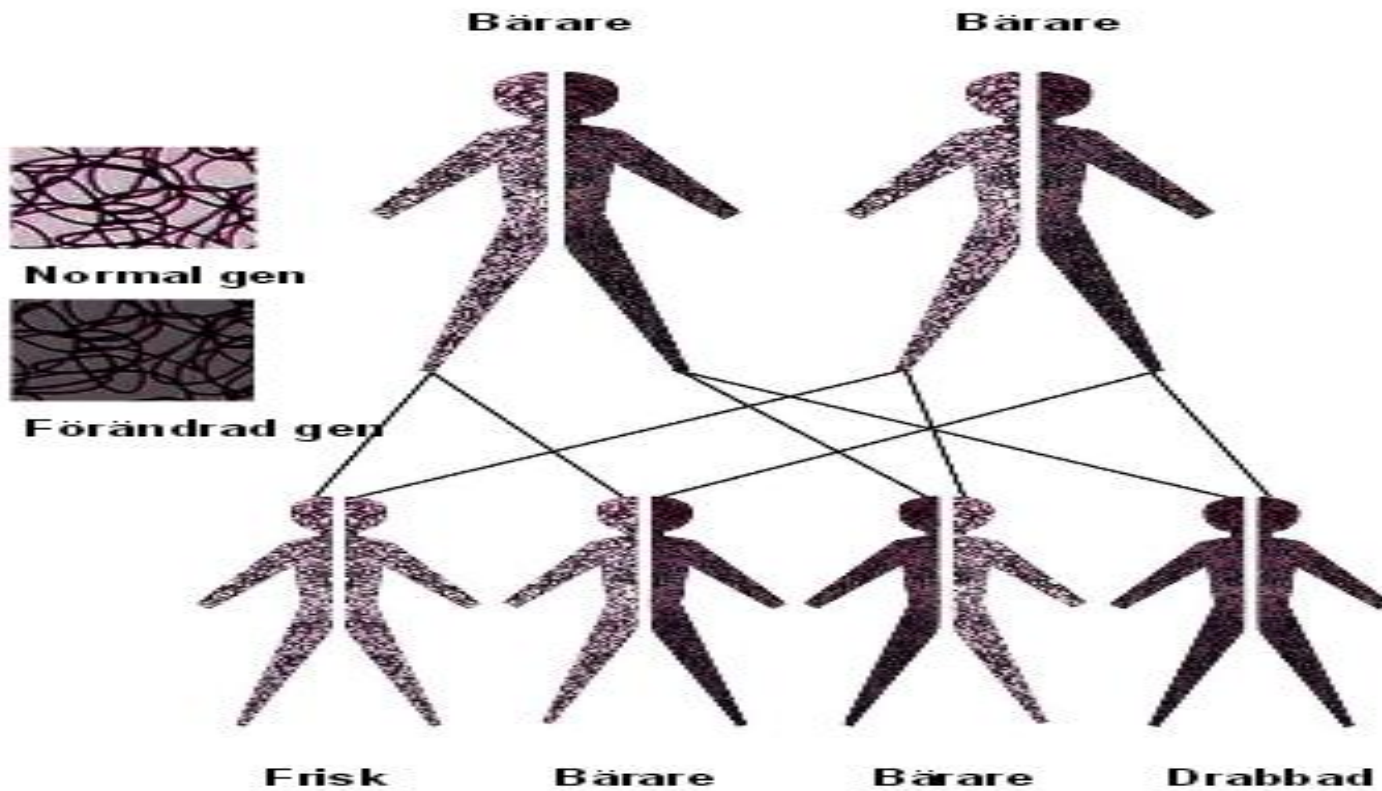




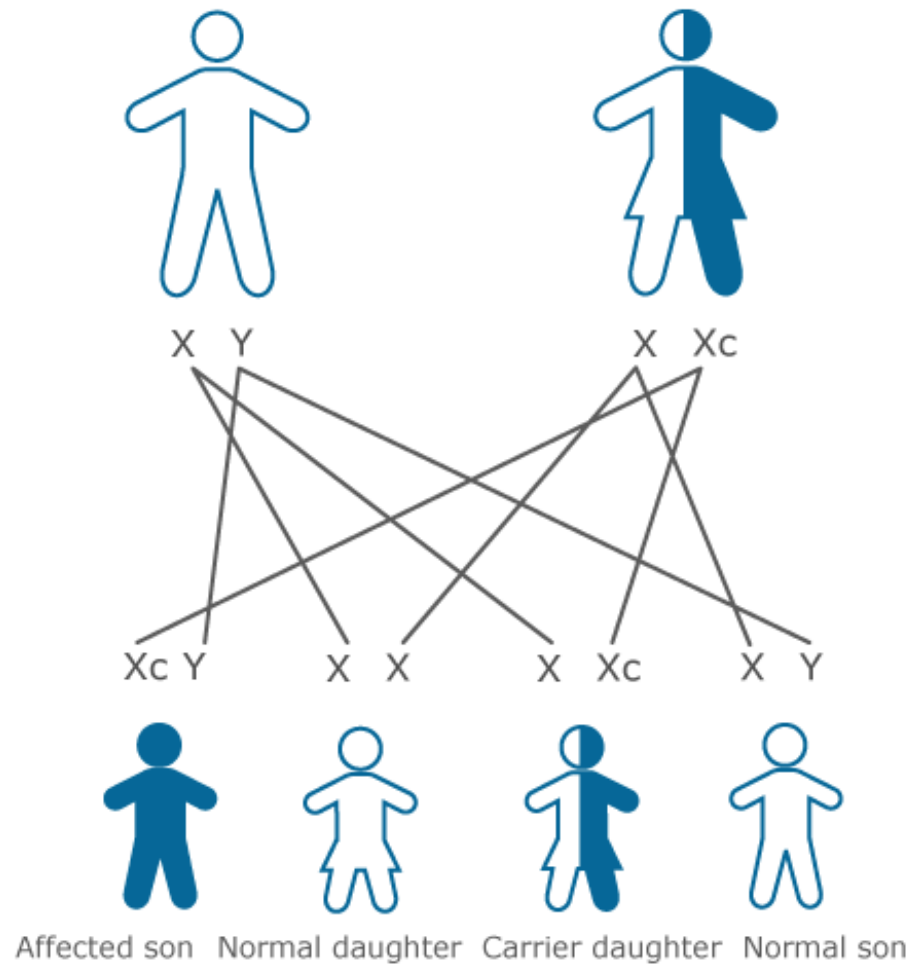
Autosomalt recessiv

Hur nedärvs recessiva genetiska syndrom?

Bild 2: Hur recessiva syndrom överförs från förälder till barn



X linked recessive

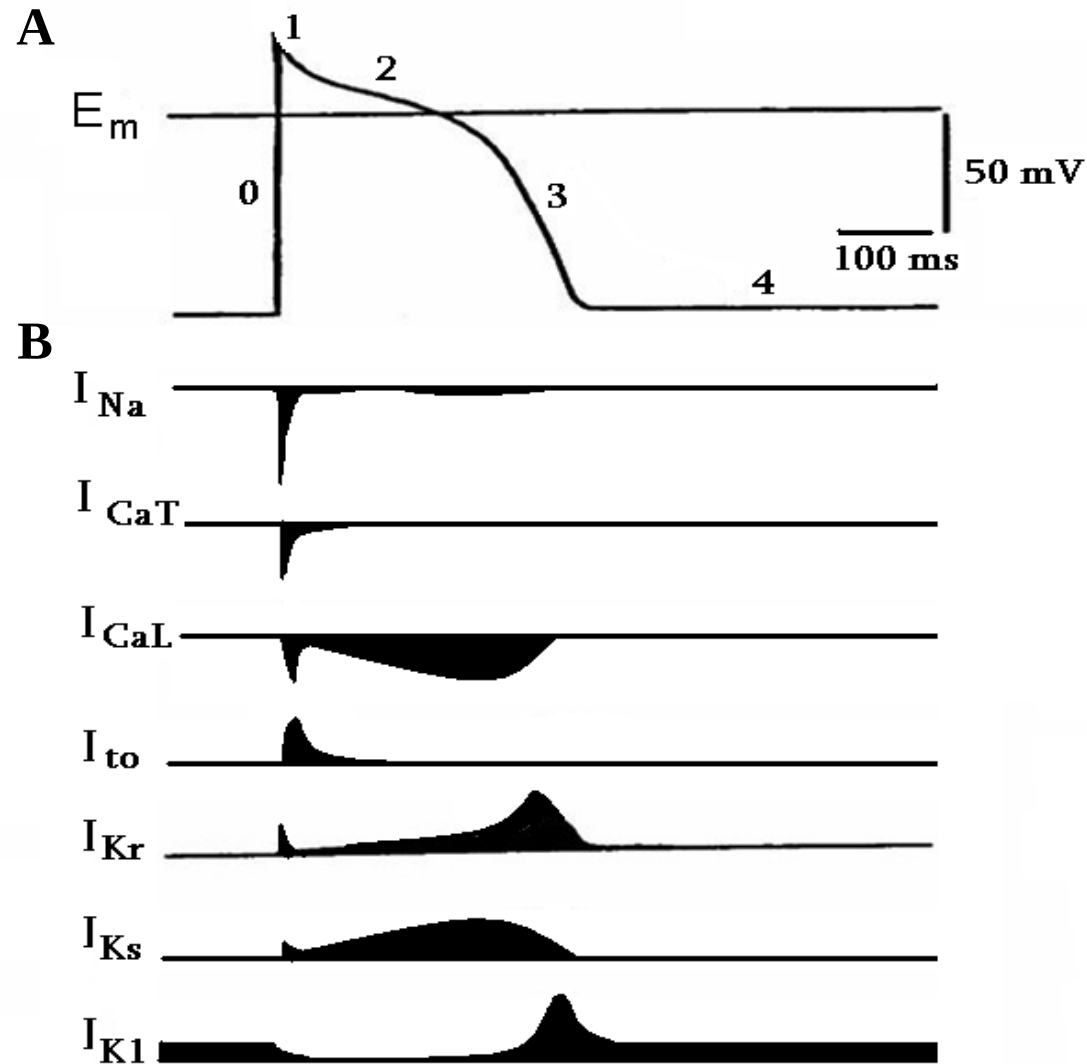


Mitokondriell nedärvning

- Man ärver sina mitokondrier från sin mamma
- Det kan dock vara olika hur stor andel av mitokondrierna som är påverkade

Jonkanalssjukdomar

The ventricular action potential and underlying currents



Long QT Syndrome

LQT1 KCNQ1

LQT2 KCNH2 (HERG)

LQT3 SCN5A

LQT4 ANK2

LQT5 KCNE1

LQT6 KCNE2

LQT7 KCNJ2

LQT8 CAGNA1C

LQT9 CAV3

LQT10 SCN4B

LQT11 AKAP9

LQT12SNTA1

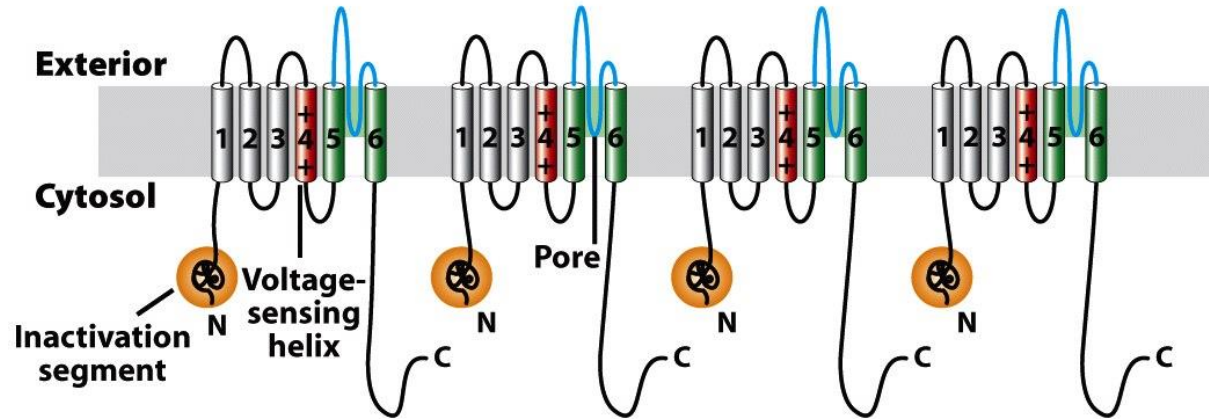
LQT14 CLM1

LQT15 CALM2

De vanligaste

- LQT 1 loss of function i I_{Ks}
- LQT 2 loss of function i I_{Kr}
- LQT 3 gain of function i I_{Na}

(a) Voltage-gated K⁺ channel (tetramer)



(b) Voltage-gated Na⁺ channel (monomer)

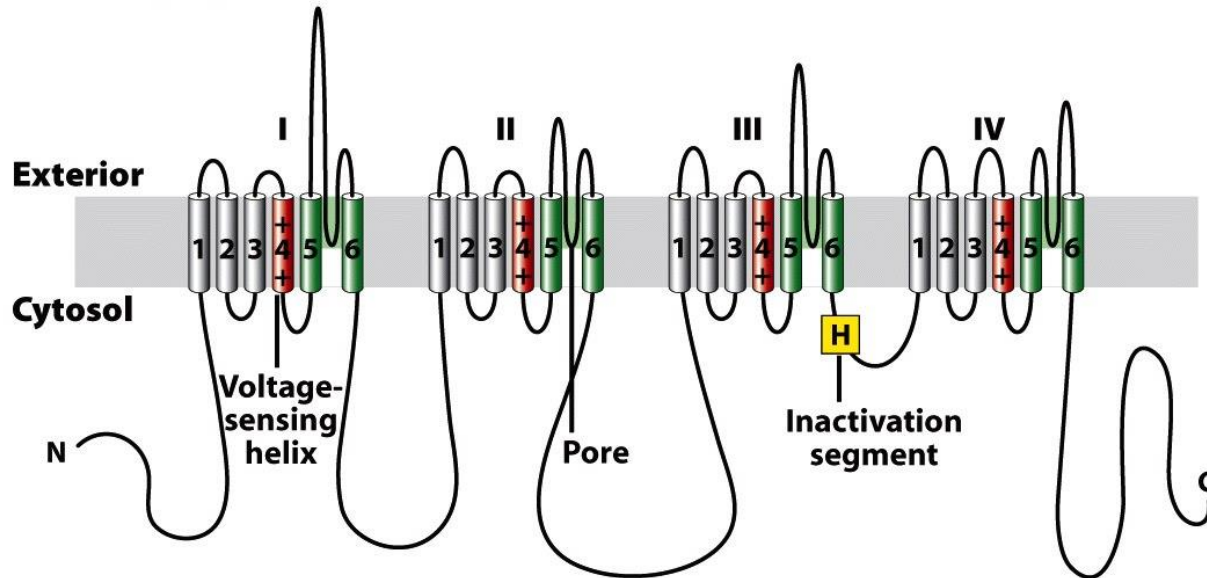


Figure 23-10
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

- I ca 10% av fallen kan man hitta en ytterligare mutation i samma eller i en annan gen

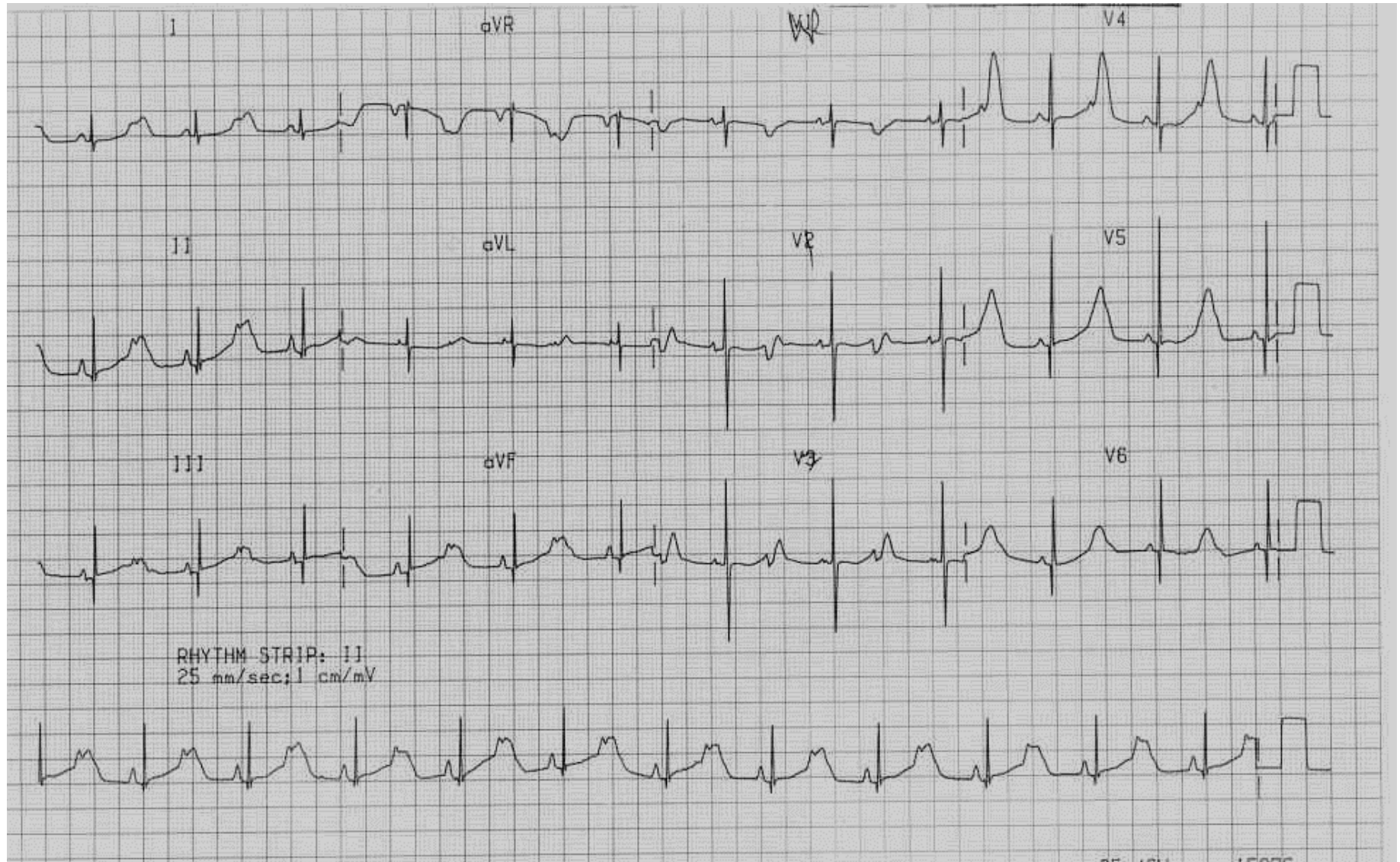
Läkemedel kan påverka risken

- Vissa läkemedel kan ge en förlängning av QT intervallet
- Risken ökar om man har en genetisk sårbarhet
- Eller ett redan förekommande LQT syndrom

- Vad är då problemet?

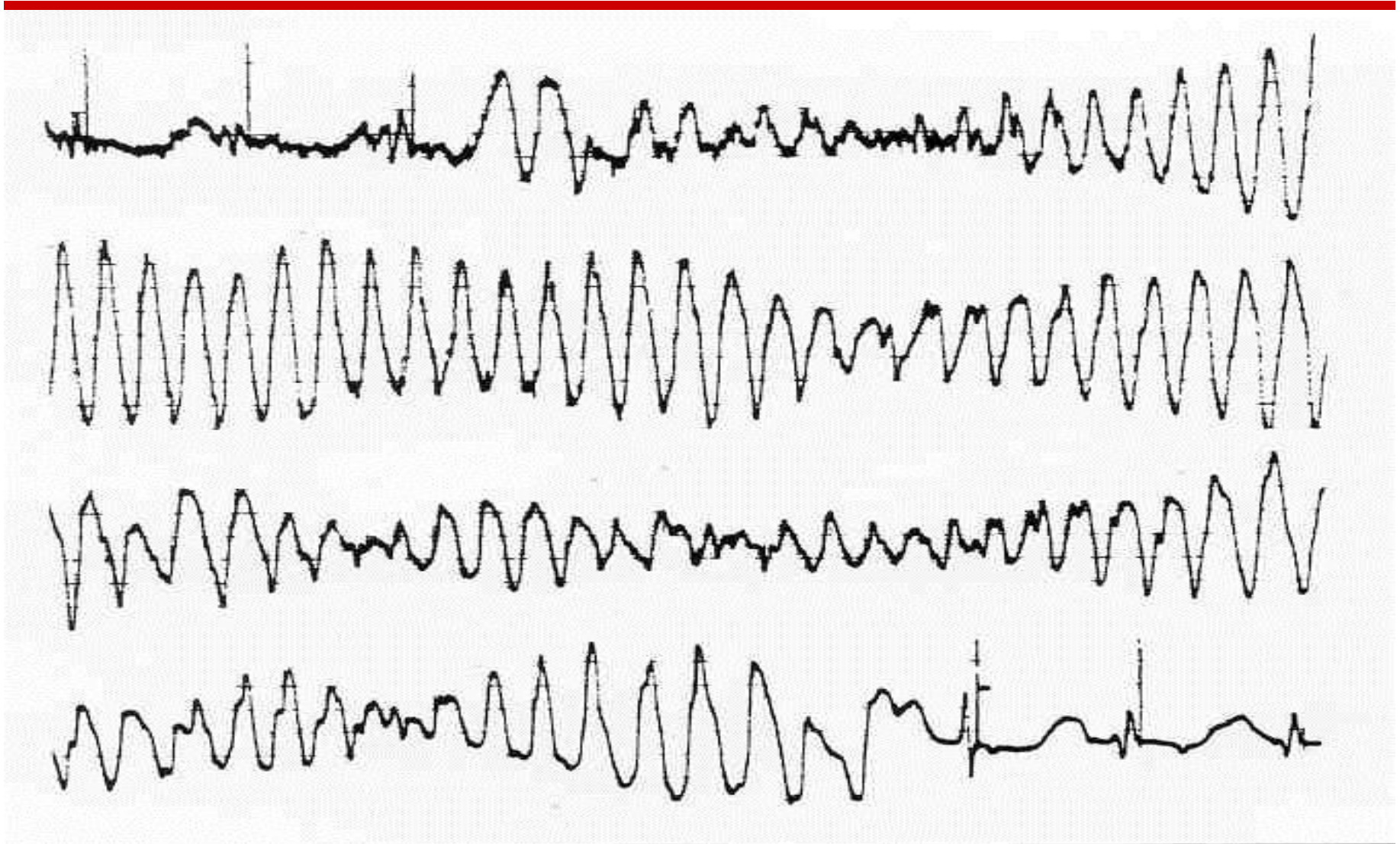
Long QT Syndrome in a 16-year-old girl

QT=520 ms; Atrial Tachycardia with 2:1 AV conduction



Torsades de Pointes

Spontaneous conversion to NSR
(continuous lead II monitor strip)



Symtom

- Svimningar, svår yrsel
- Kramper, flera är under utredning för epilepsi
- Torsades arytmier går oftast över men inte alltid-plötslig död

Utredning

- UKG-normalt
- Arbetsprov ibland kan man se en paradoxal ökning av QT-tiden i samband med ansträngning.
- EKG kan vara normalt men ibland ses en ökning av QTc till $>450\text{ms}$ hos män och >470 hos kvinnor

LQT1

- Patienterna är känsliga för sympatikusstimulering
- Stress och fysisk ansträngning kan utlösa arytm
- Simning särskilt triggande
- Svarar mycket bra på Betablockad
- Propranolol bäst studerat

LQT2

- Särskilt känsliga för plösliga ljud och stress
- Extra känsliga för låga kalium värden
- Bör också behandlas med Betablockerare men svarar inte lika bra. Spironolakton kan övervägas

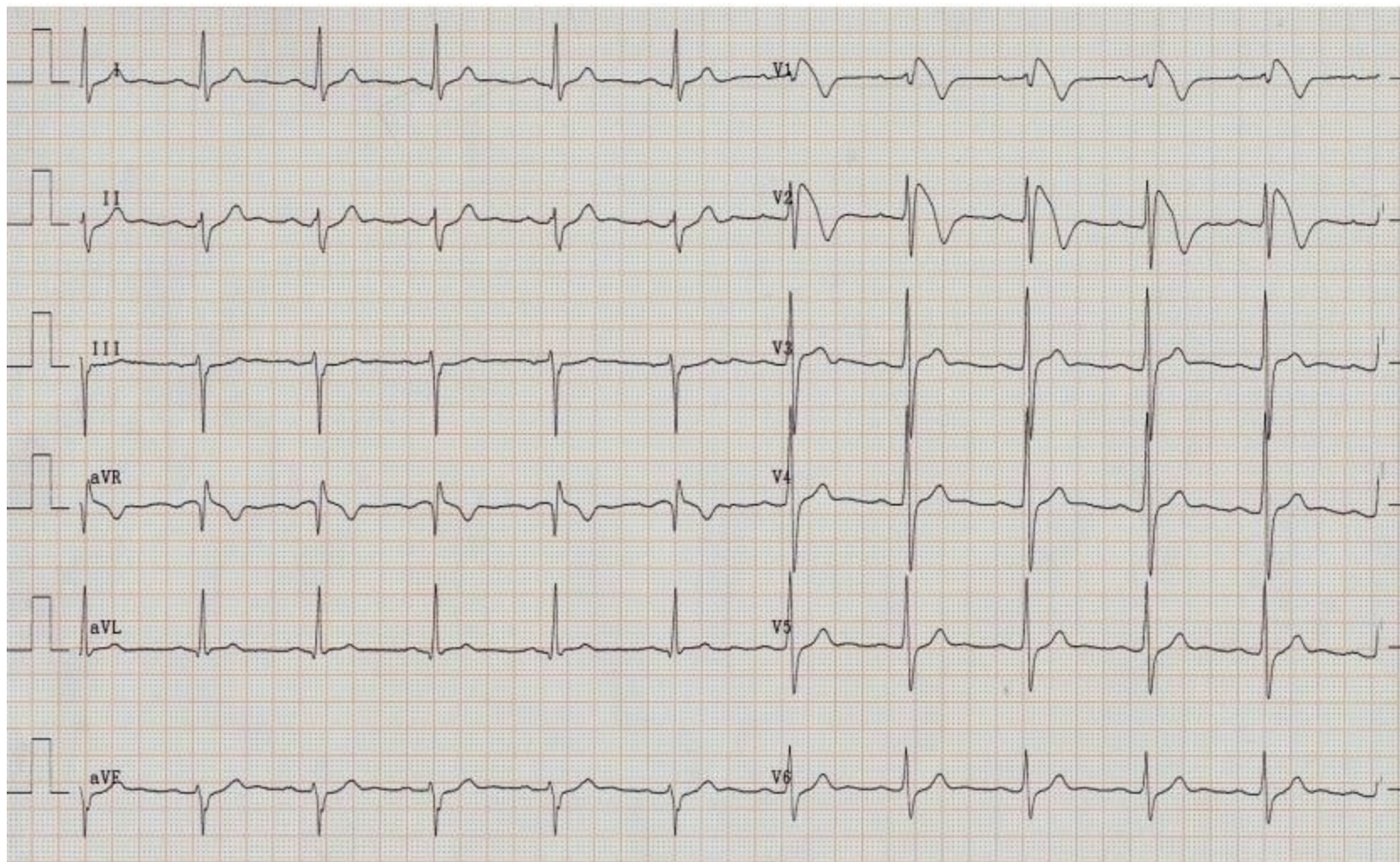
LQT3

- Arytmier anses vanligare under sömn och vila
- Betablockad ges men svaret osäkert
- Natriumkanalblockerare t.ex. flecainid är teoretiskt intressant men några större studier finns inte.
- Finns overlap med Brugada syndrome

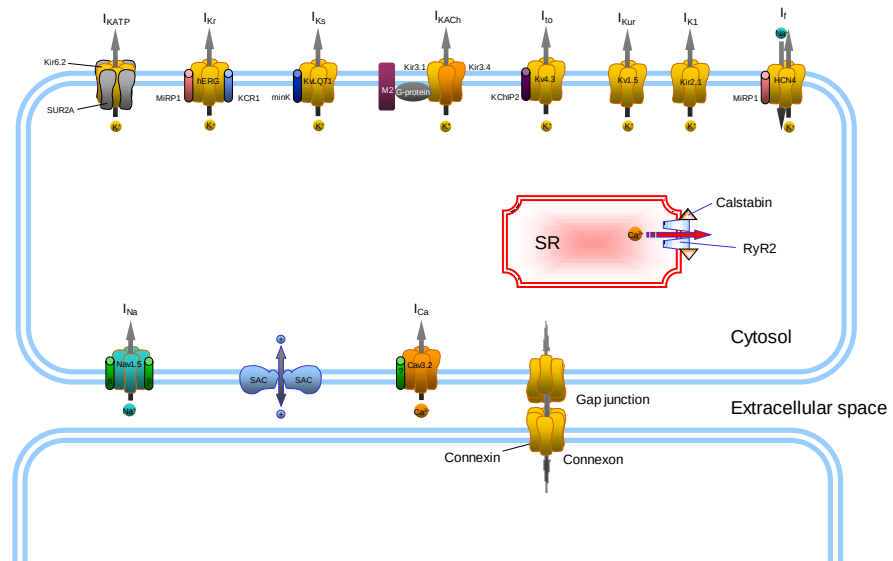
Brugada syndrome

- Beskrevs första gången 1993
- Mycket omskriven men inte så vanlig
- Typisk EKG bild i de lätta fallen men kan behöva provoceras fram.
- Loss of function i långsamma Na kanaler
- Vanligen mutation i SCN5A (samma gen som LQT3) Finns familjer med båda fenotyperna

Male 39 years

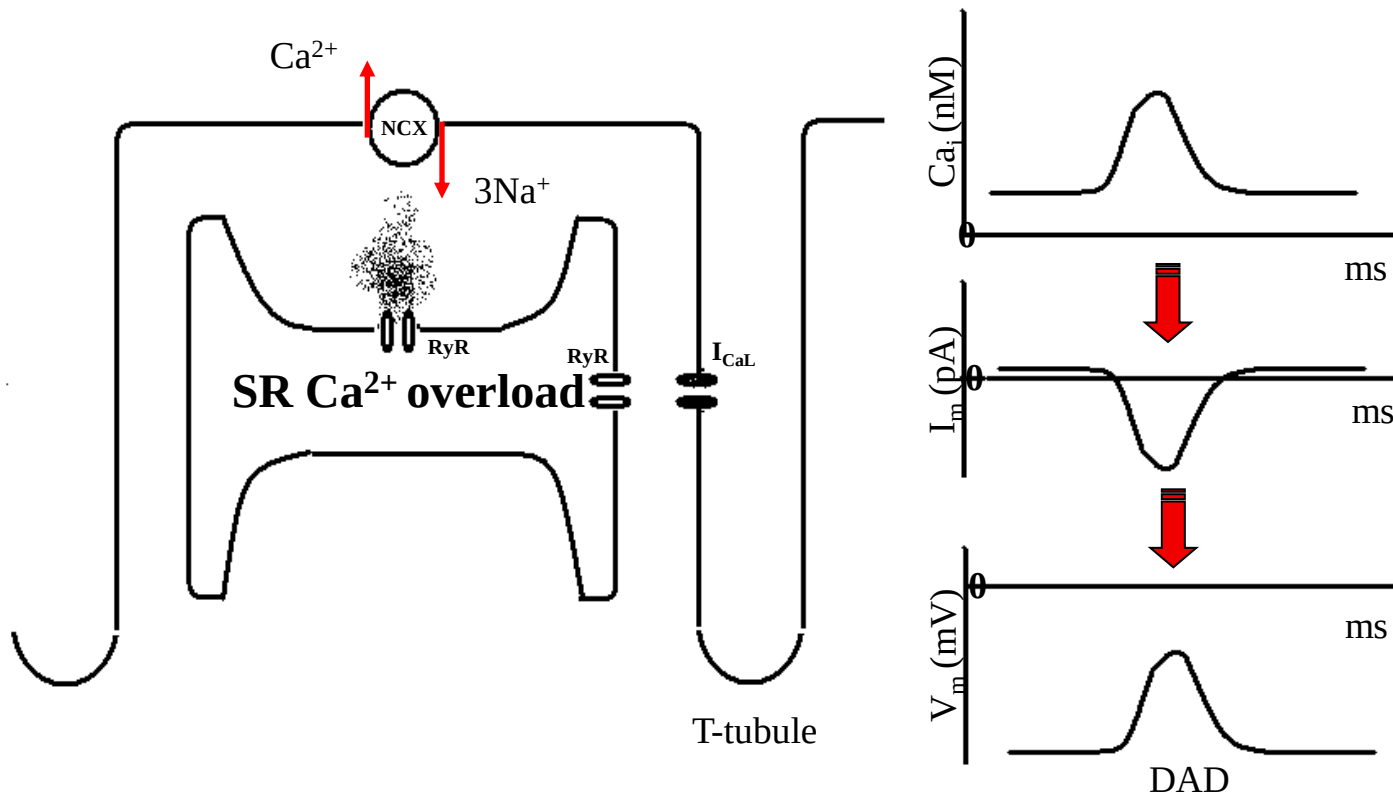
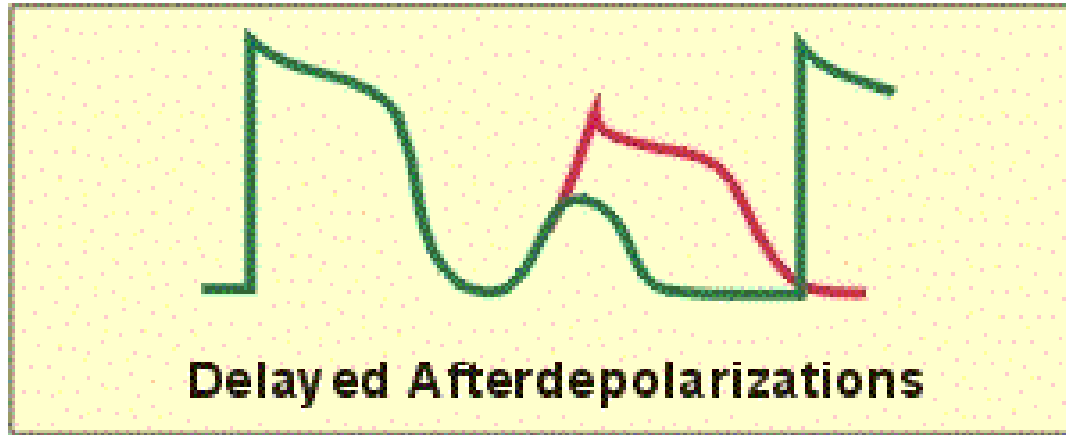


- EKG bild med högergrenblocksliknande bild och SThöjningar V1-V3
- Ajmalin provokation internationellt men i Sverige får man använda Flecainid. Ges som infusion under 10 minuter under kontinuerlig arytmiovervakning
- feber
- Svårbehandlat medicinskt. Arytmierna tros vanligen ha sitt ursprung i höger kammars utflödesdel
- Finns någon association med ARVC men oklart hur den ser ut.



Catecholaminerg Polymorf Ventriculär
Takykardi = CPVT

TRIGGERED ACTIVITY II: DELAYED AFTERDEPOLARIZATIONS





**Leenhardt, A. et al. *Circulation*
1995;91:1512-1519**

- Påverkan på Calciumomsättningen
- Vanligen mutation i RYR2 genen.
- RYR2 receptorn styr Ca utflödet från Sarcoplasmatiska reticlet

- Helt normalt viloekg
- Oftast bidirectionell kammararytmi vid stress
- Svarar bra på Betablockad
- Inte alltid bra med ICD

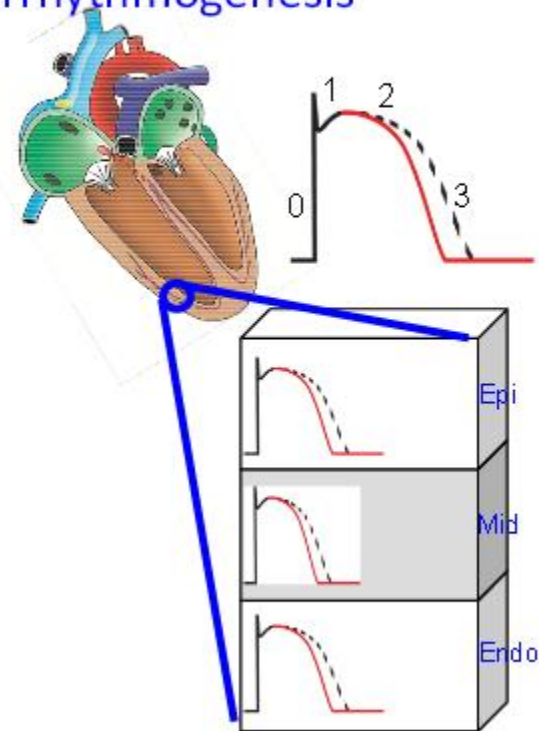
SQT=Short QT syndrome

- Onormal förkortning av QT intervallet
- Mycket sällsynt

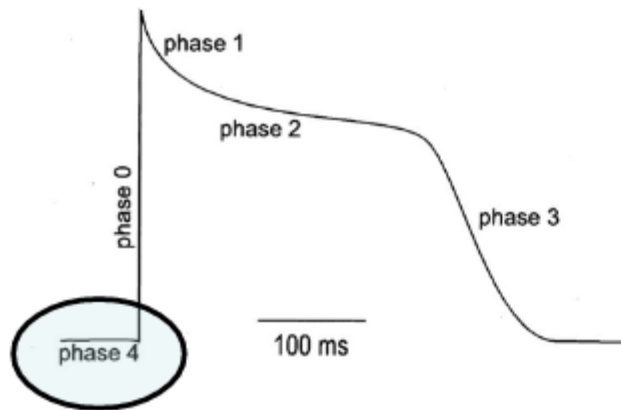


The Short QT Syndrome Pathophysiology - arrhythmogenesis

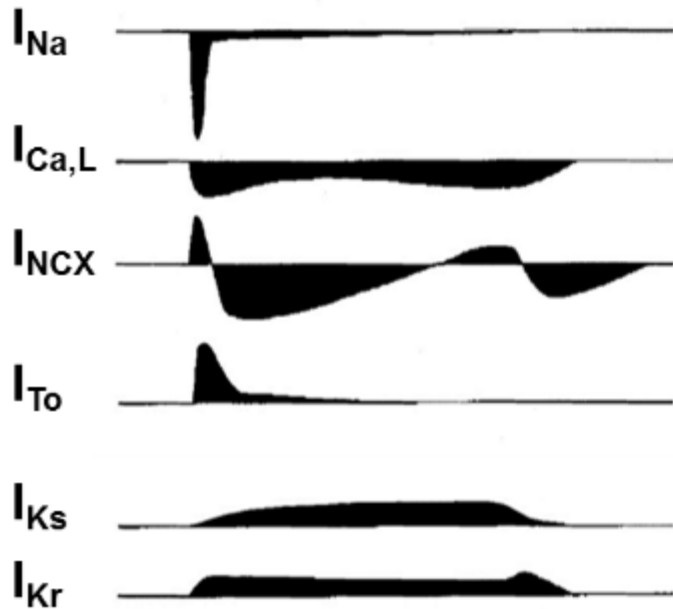
- Gain of repolarizing power
- APD Shortening
- Disproportionate APD shortening
- Increased spatial APD dispersion



Tack!



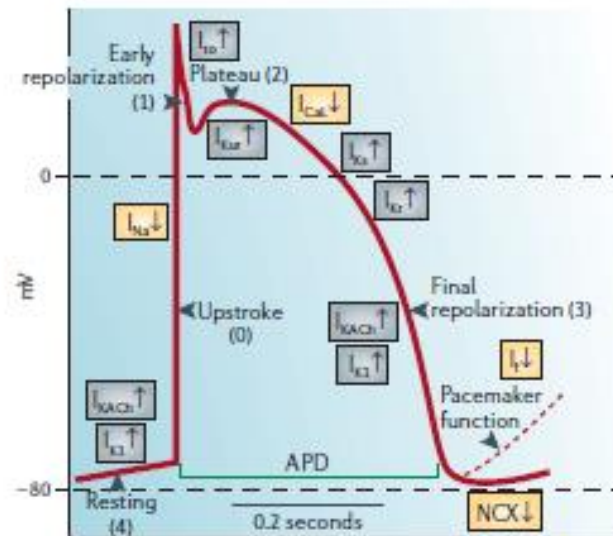
Phase 4 – Resting membrane potential



Only K channels opened



Membrane potential close to K equilibrium potential

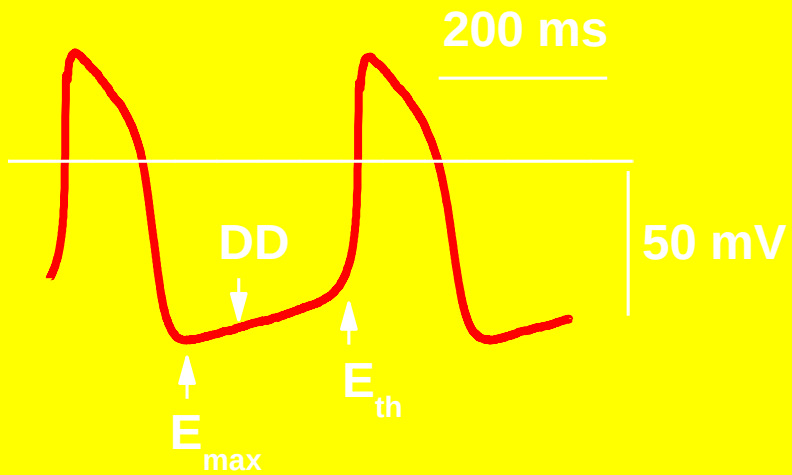


I_{K1}	_____	_____
I_{Na}	_____	_____
I_{to}	_____	_____
I_{Kur}	_____	_____
I_{Ca}	_____	_____
I_{Kr}	_____	_____
I_{K2}	_____	_____
NCX	_____	_____
I_f	_____	_____
I_{NaCh}	_____	_____

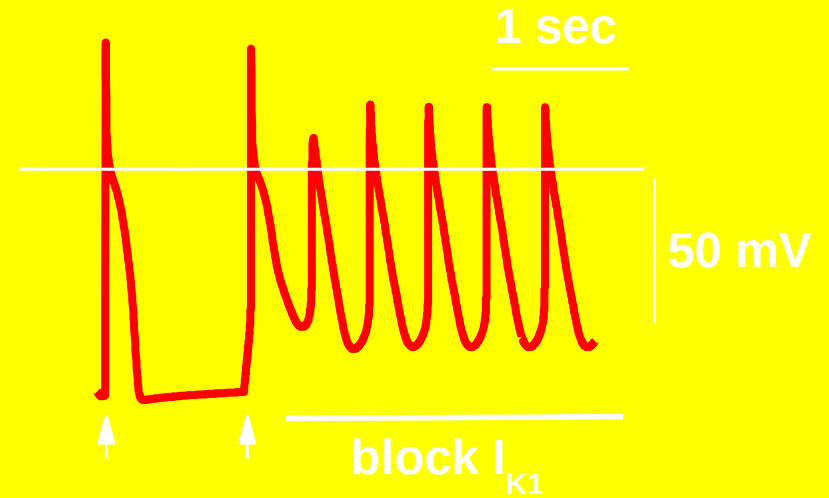
3. FOCAL RHYTHMS

AUTOMATICITY

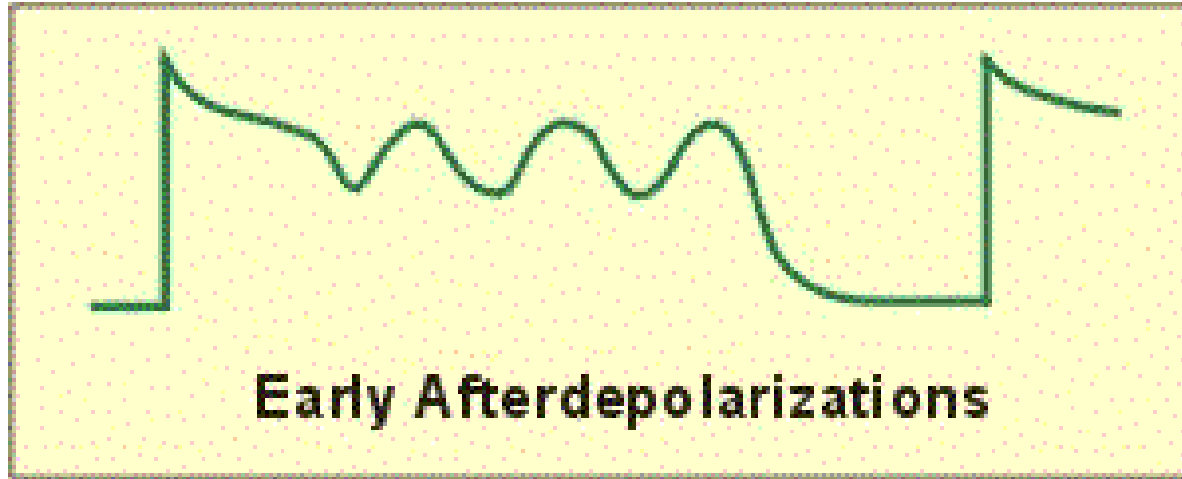
NORMAL AUTOMATICITY (SA myocyte)



ABNORMAL AUTOMATICITY (depolarized Purkinje myocyte)

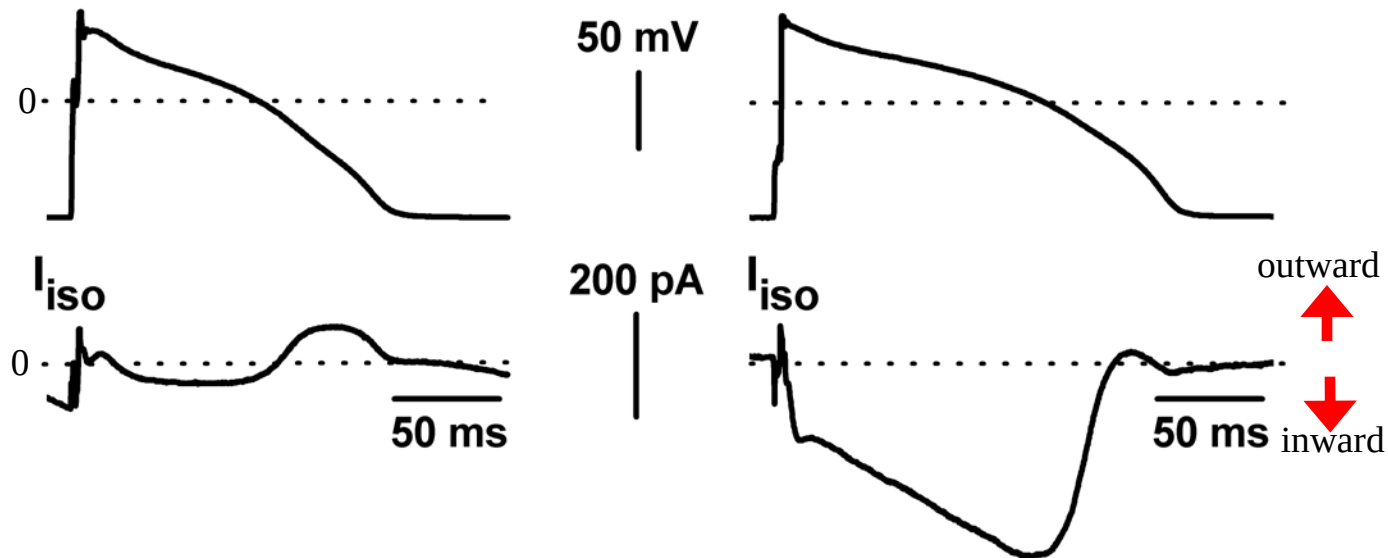


TRIGGERED ACTIVITY I: EARLY AFTERDEPOLARIZATIONS



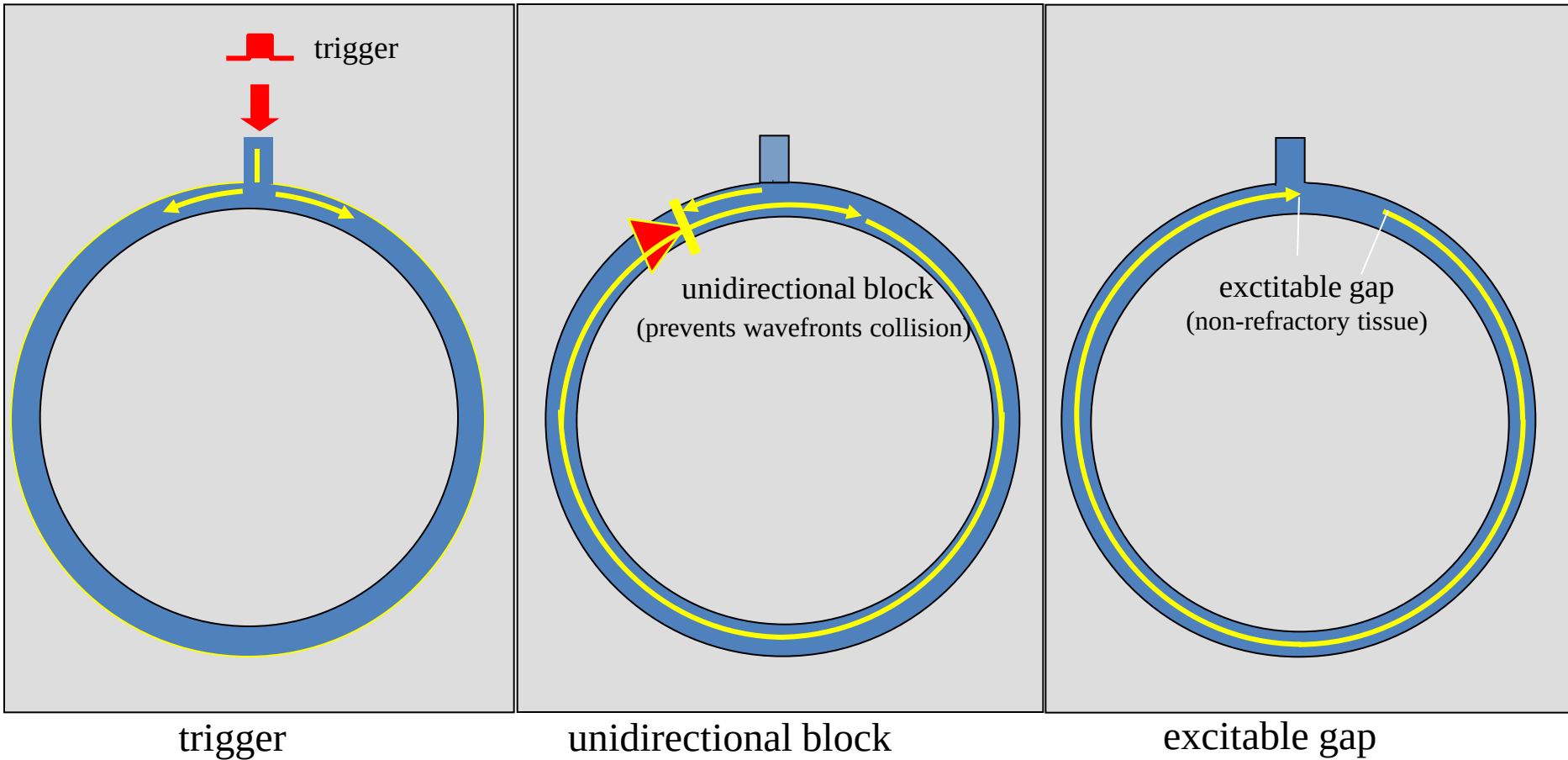
HIGH HR
SHORT AP

LOW HR
LONG AP

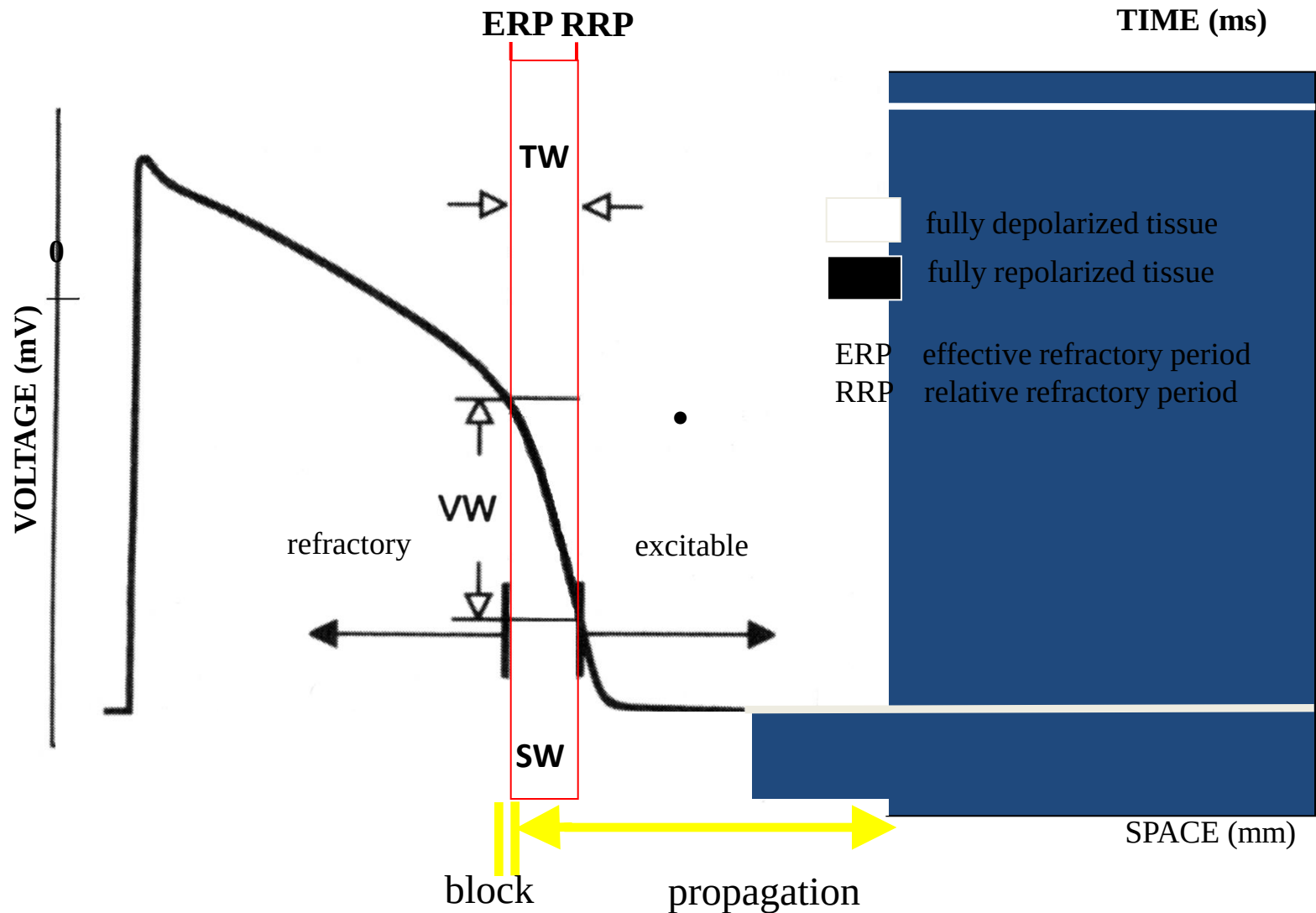


4. REENTRY

Requirements for induction of reentry



Why premature excitation triggers reentry electrical asymmetry and Vulnerable Window



What determines direction of ion flow?

-

Charged Ion flow is driven by chemical and electrical gradient

-

These gradients can pull in opposite directions

-

For each ion there is an equilibrium potential no

net ion flow because chemical gradient and electrical gradient cancel each other

-

Opening of a selective ion channels will move membrane potential towards equilibrium potential

- Na^+ and Ca^{2+}
have positive equilibrium
potentials because external concentration $>$ internal
- K^+ has negative equilibrium potentials
because internal concentration $>$ external