



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Varför är jonkanalsjukdomar farliga?

Jönköping 2016-05-20

Lennart Bergfeldt

Sahlgrenska Akademin & Universitetssjukhuset

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Vad är mekanismen bakom att jonkanalsjukdomar är farliga och varför ser EKG:t ut som det gör?

Lennart Bergfeldt

Sahlgrenska Akademin & Universitetssjukhuset

Sahlgrenska akademien

För att de kan leda till:

Plötslig hjärtdöd – Sudden Cardiac Death

SCD is natural death due to cardiac diseases, heralded by abrupt loss of consciousness within one hour of the onset of acute symptoms.

Preexisting heart disease may or may not have been known to be present, but the time and mode of death are unexpected.

If the death is unwitnessed the definition is used for a person known to be alive and functioning normally 24 hours before being found dead.

LQTS

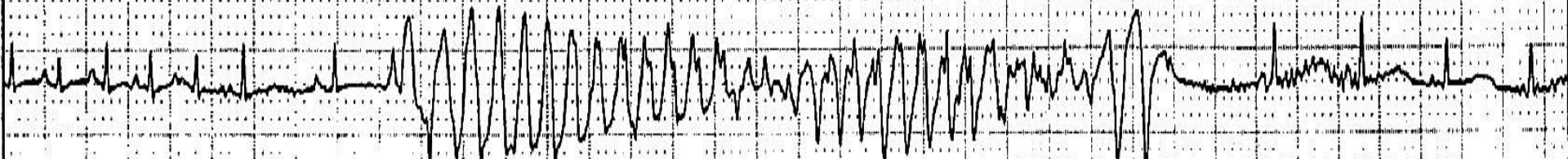
Prototypen för repolarisations-relaterad arytm^{*}

Förlängt QT intervall på EKG

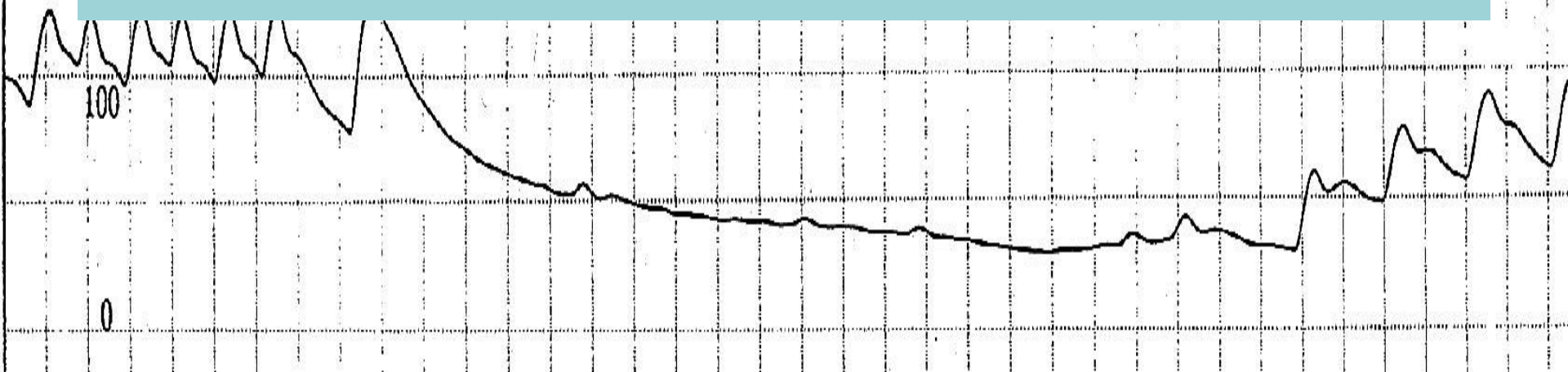
+

Torsades de Pointes (TdP) kammartakykardi

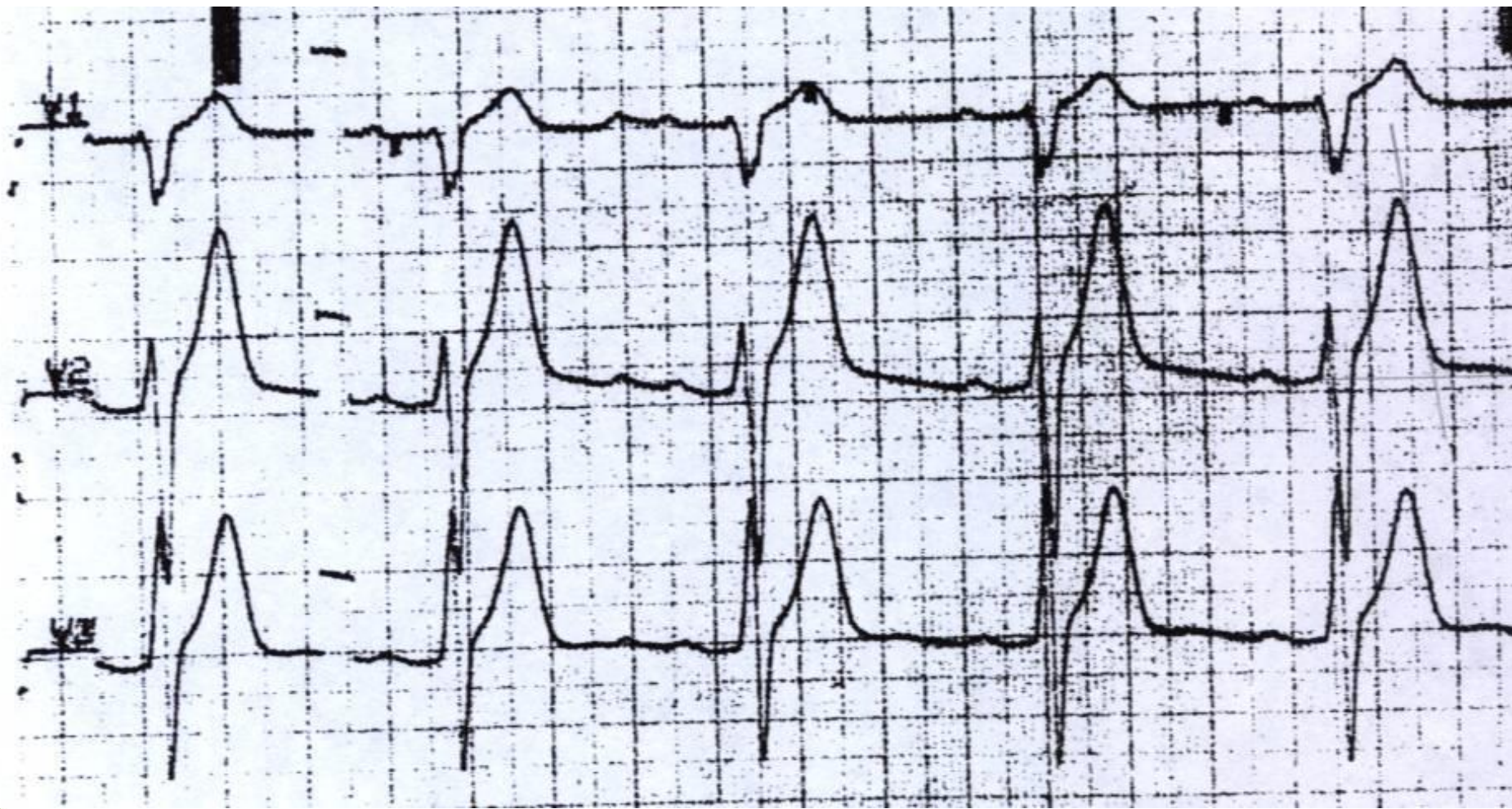
^{*} men även vid akut ischemi kan snarlik arytm förekomma



Varför börjar den – varför fortsätter den – varför slutar den?



Vad ser ni?



Budskap #1:

**Polymorf kammararytmi (VT/VF)
p.g.a. repolarisationsrubbing**

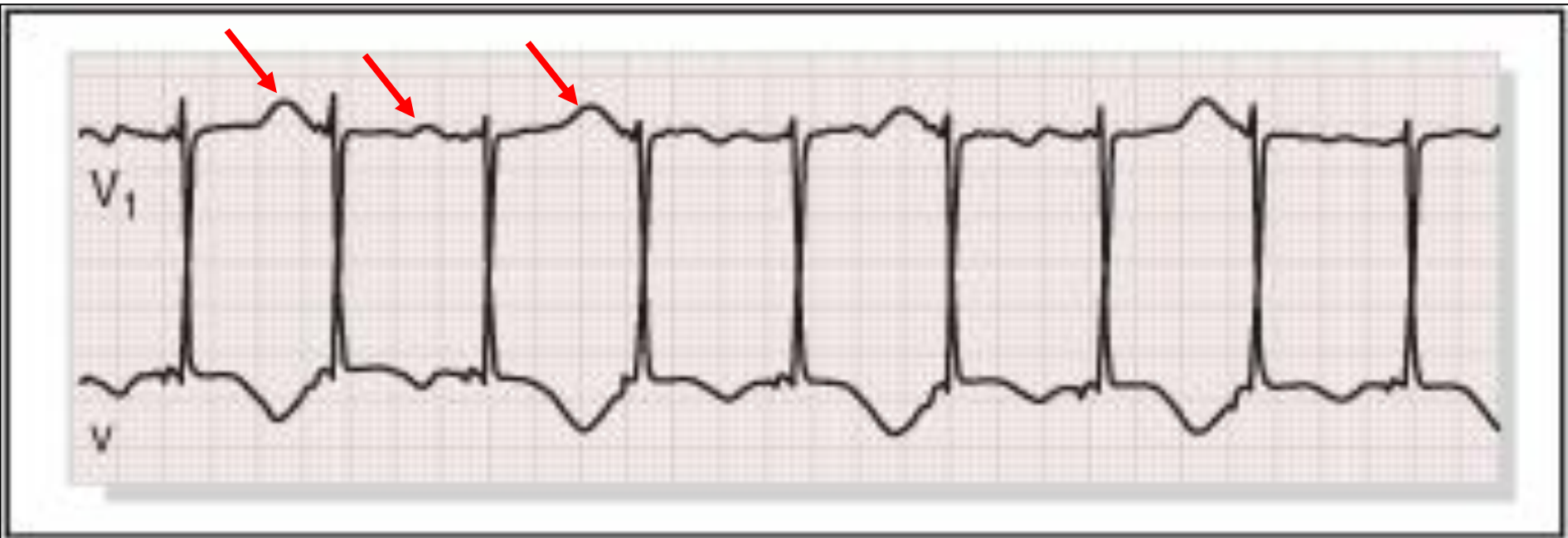
**Monomorf kammararytmi (VT)
p.g.a. konduktionsrubbing**

**men både konduktionstid och refraktäritet
spelar roll för arytmiluppkomst**

Table 2. Bazett-Corrected QTc Values for

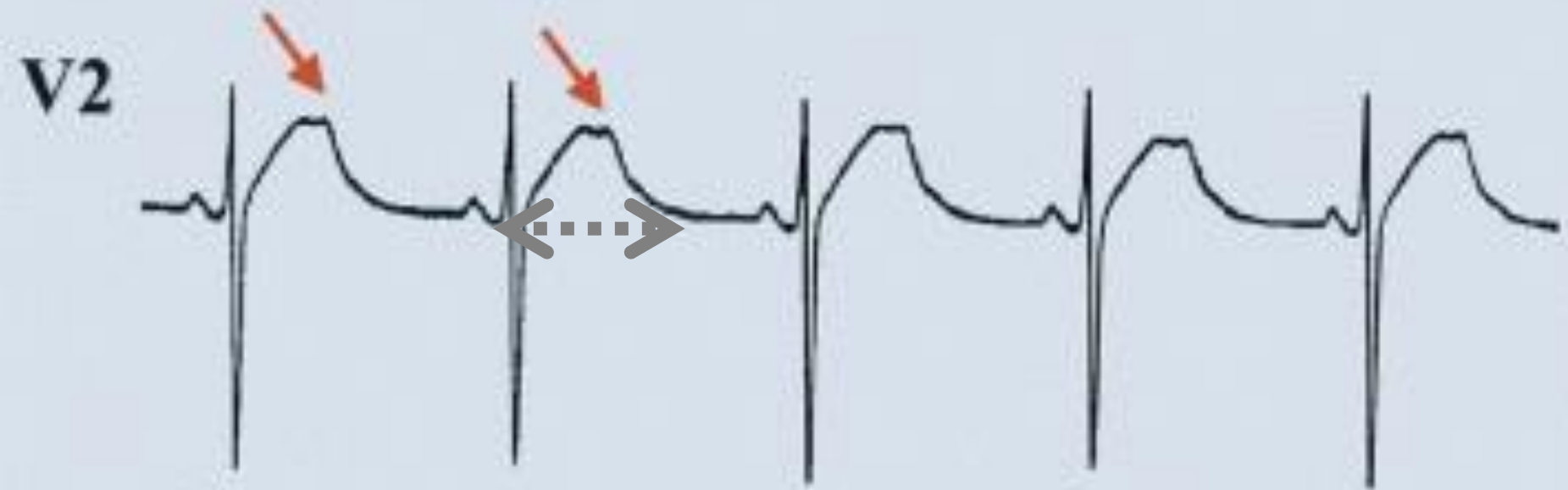
QTcB $\geq$ 480 ms ger 3 poäng
 $\geq$ 3,5 poäng innebär hög sannolikhet för LQTS

Reprinted with permission from Moss AJ, Robinson JL.
Long QT syndrome. *Heart Dis Stroke*. 1992;1:309-14.²²



Copyright 2005 by Elsevier Science

T vågsalternans (makroskopisk)



"Notched T Waves

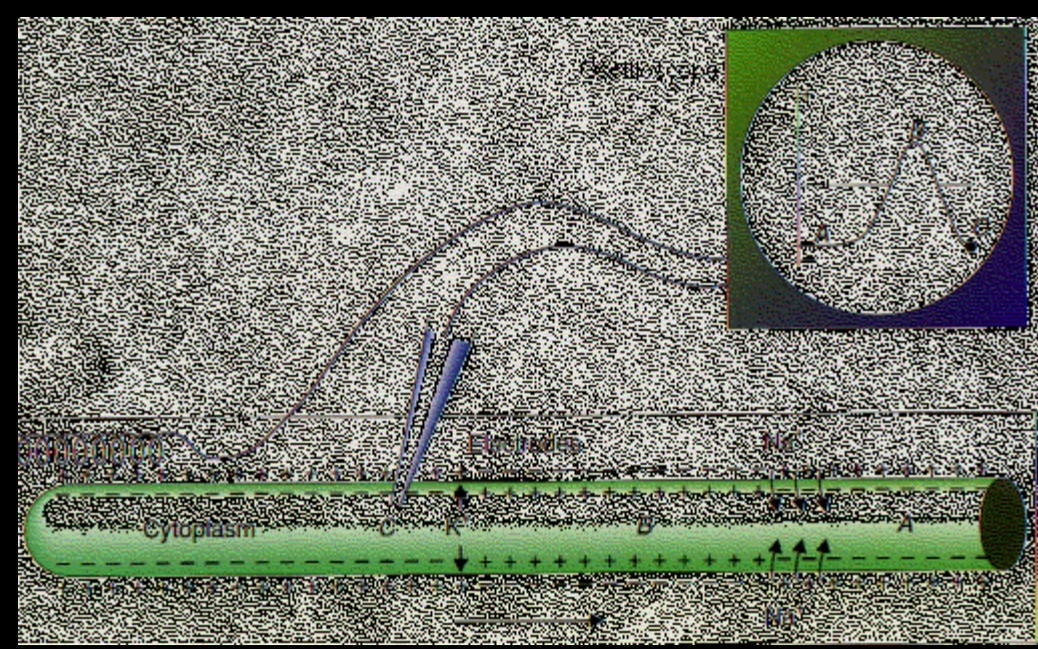
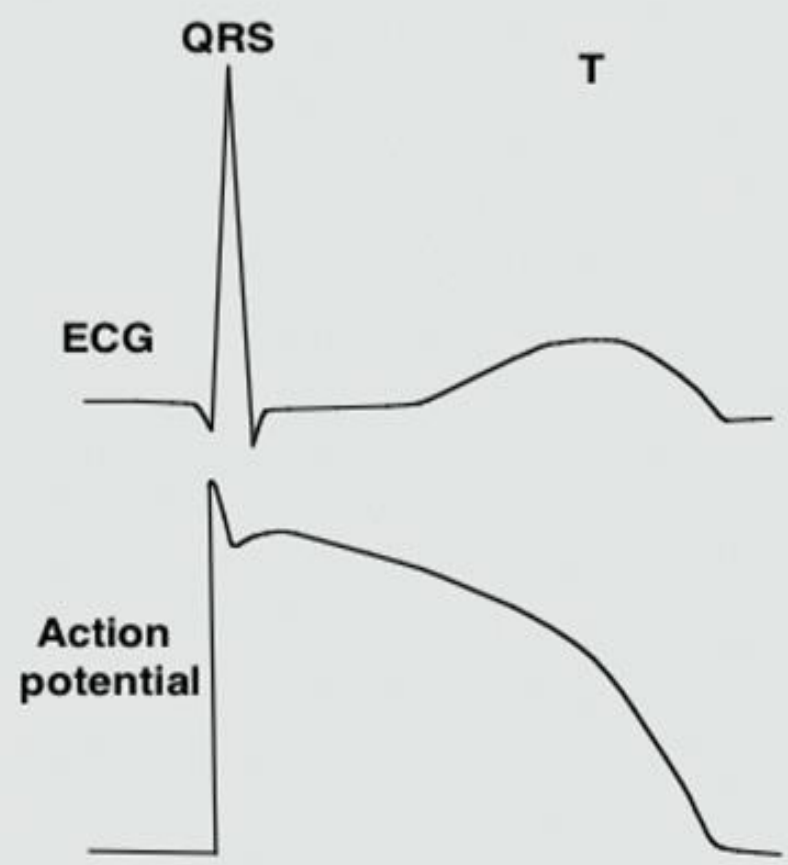


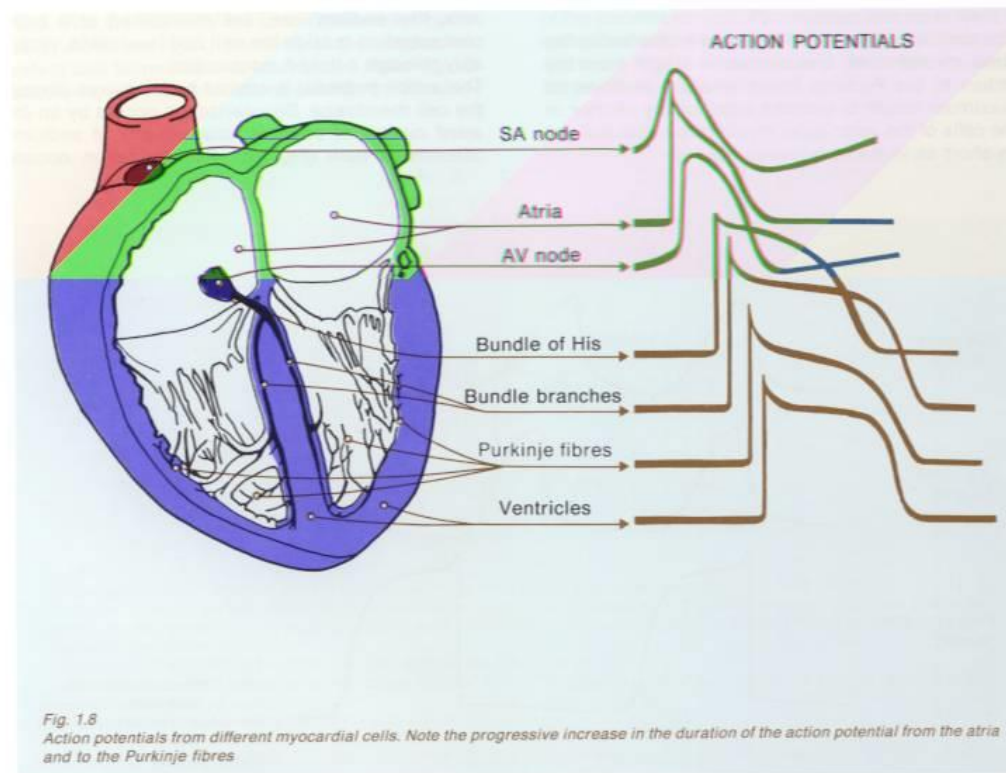
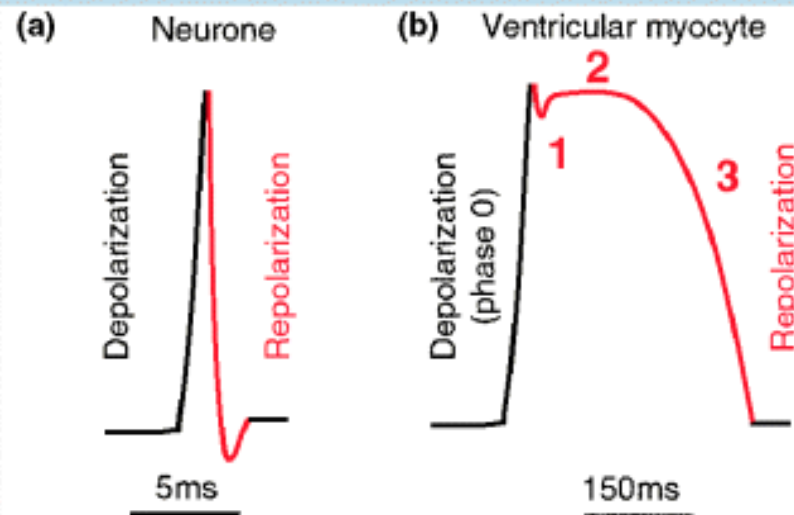
LQTS

Varför då?

Vi börjar med ”membranklockan”:

(a) Relationship of ECG to an action potential and its ion currents





Varför blir det ett EKG – och vad händer vid ischemi?

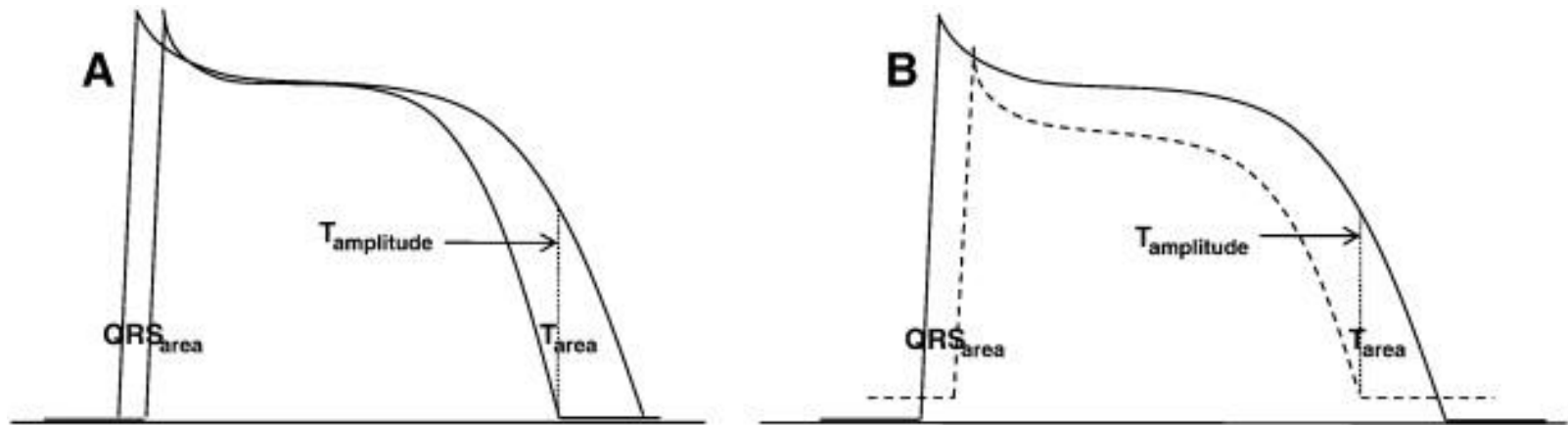
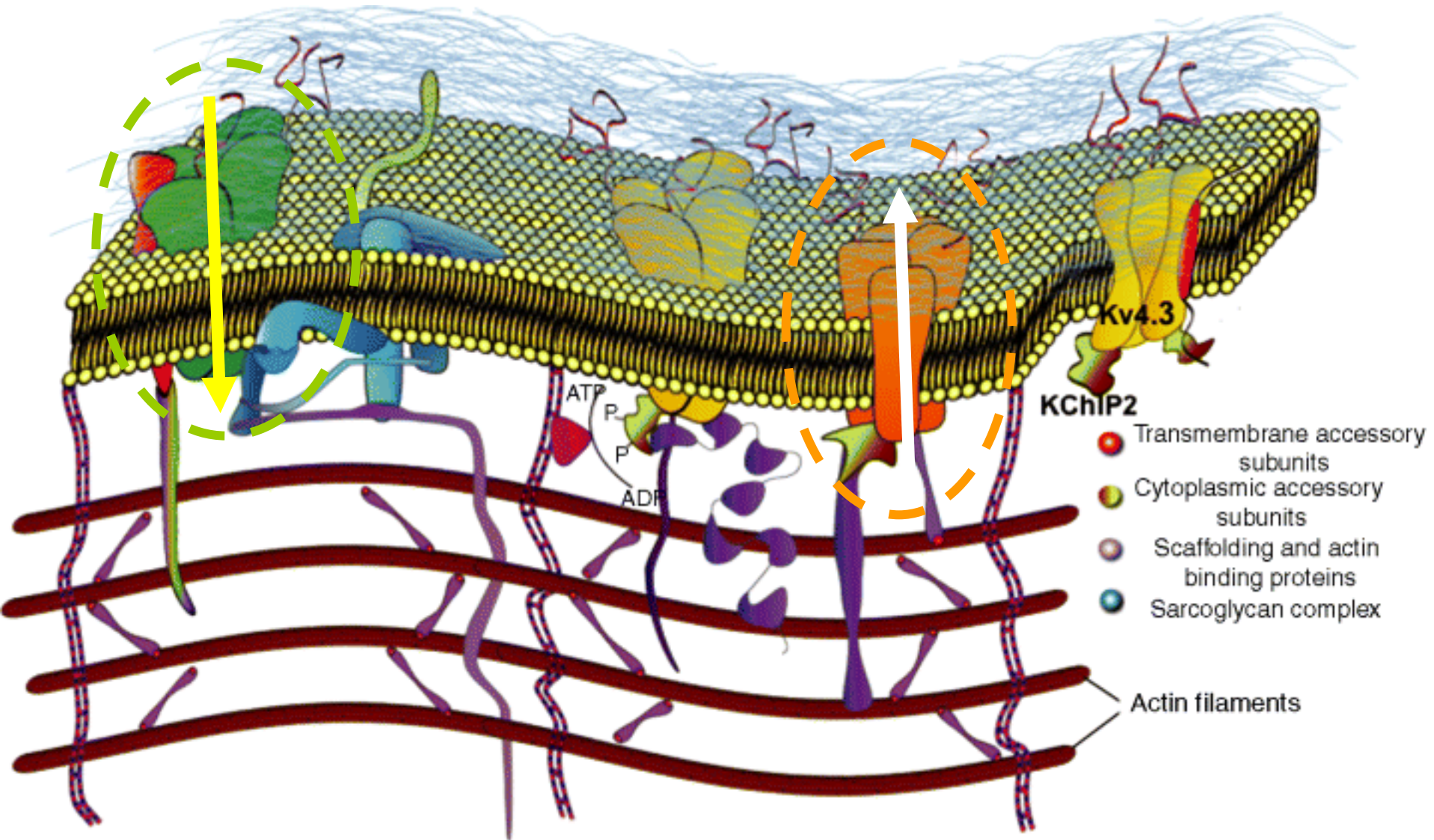


Fig. 4. A simplified model of two different action potentials during normal conditions (A) and during regional ischemia (B) and voltage differences generating selected vectorcardiographic measurements.

Transient repolarization alterations dominate the initial phase of an acute anterior infarction — a vectorcardiography study

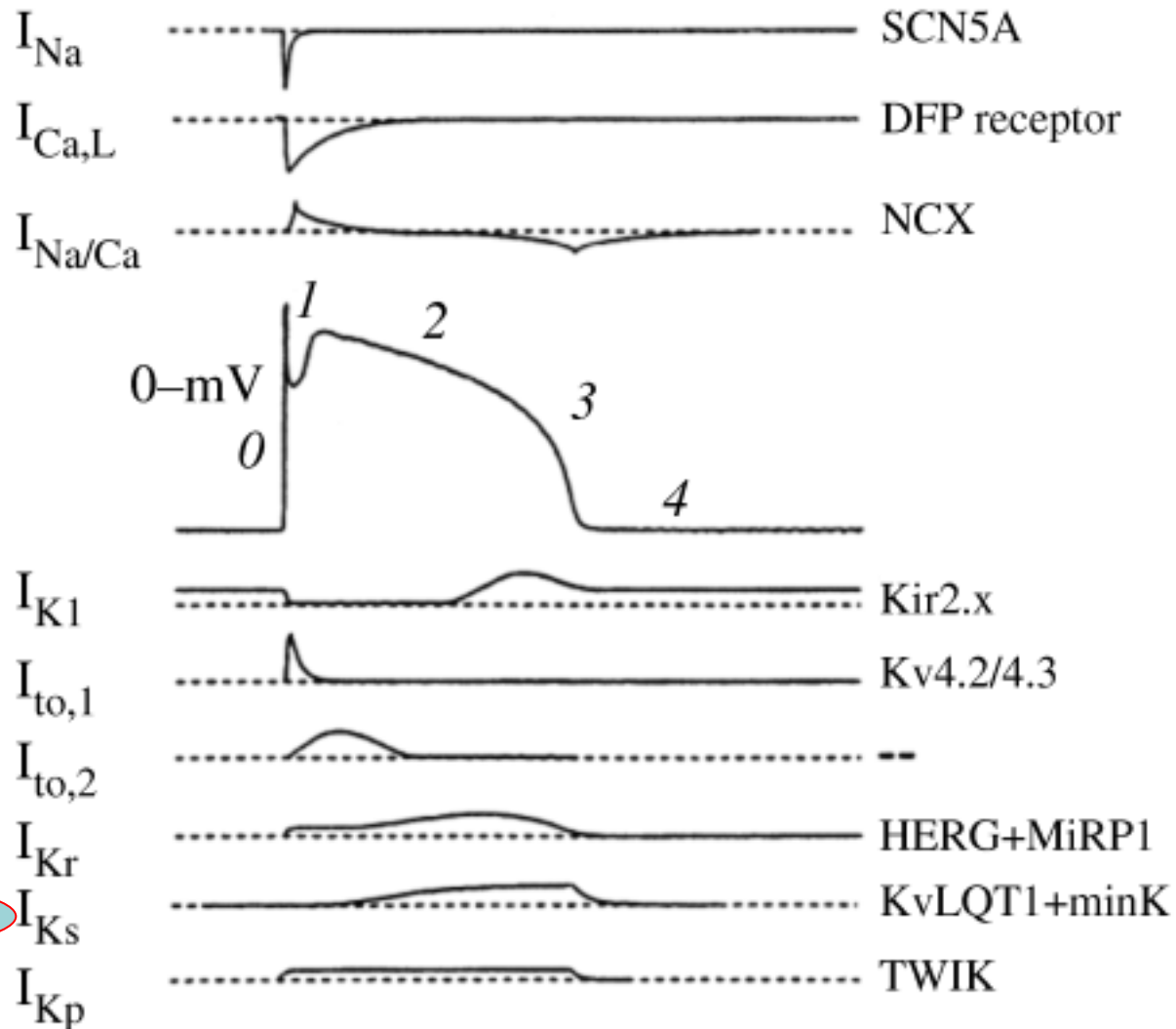
Markus Lingman, Marianne Hartford, Thomas Karlsson, Johan Herlitz, Aigars Rubulis, Kenneth Caidahl, Lennart Bergfeldt

Journal of Electrocardiology, Volume 47, Issue 4, 2014, 478–485



Current

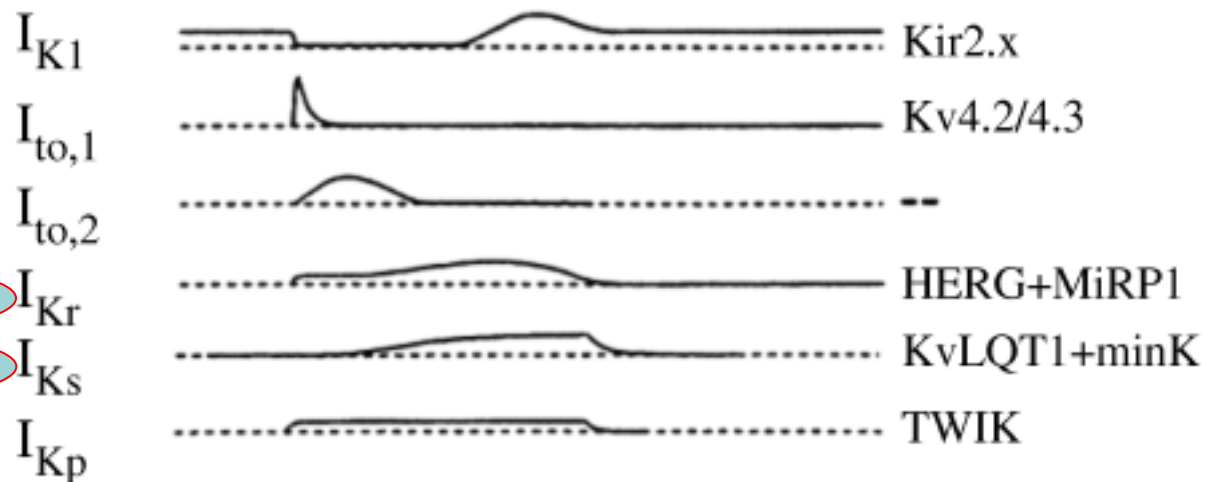
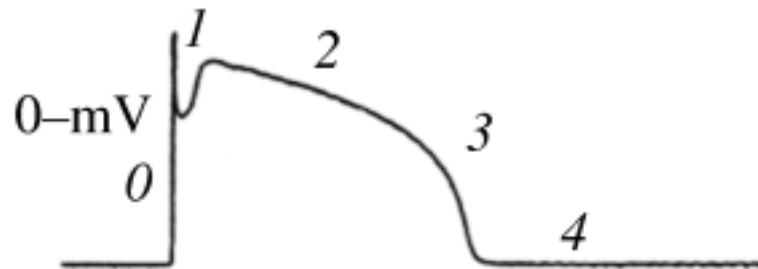
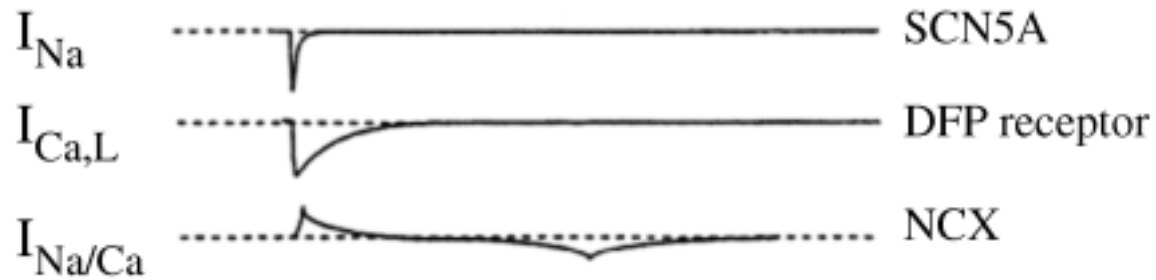
Probable clone



LQTS 1

Current

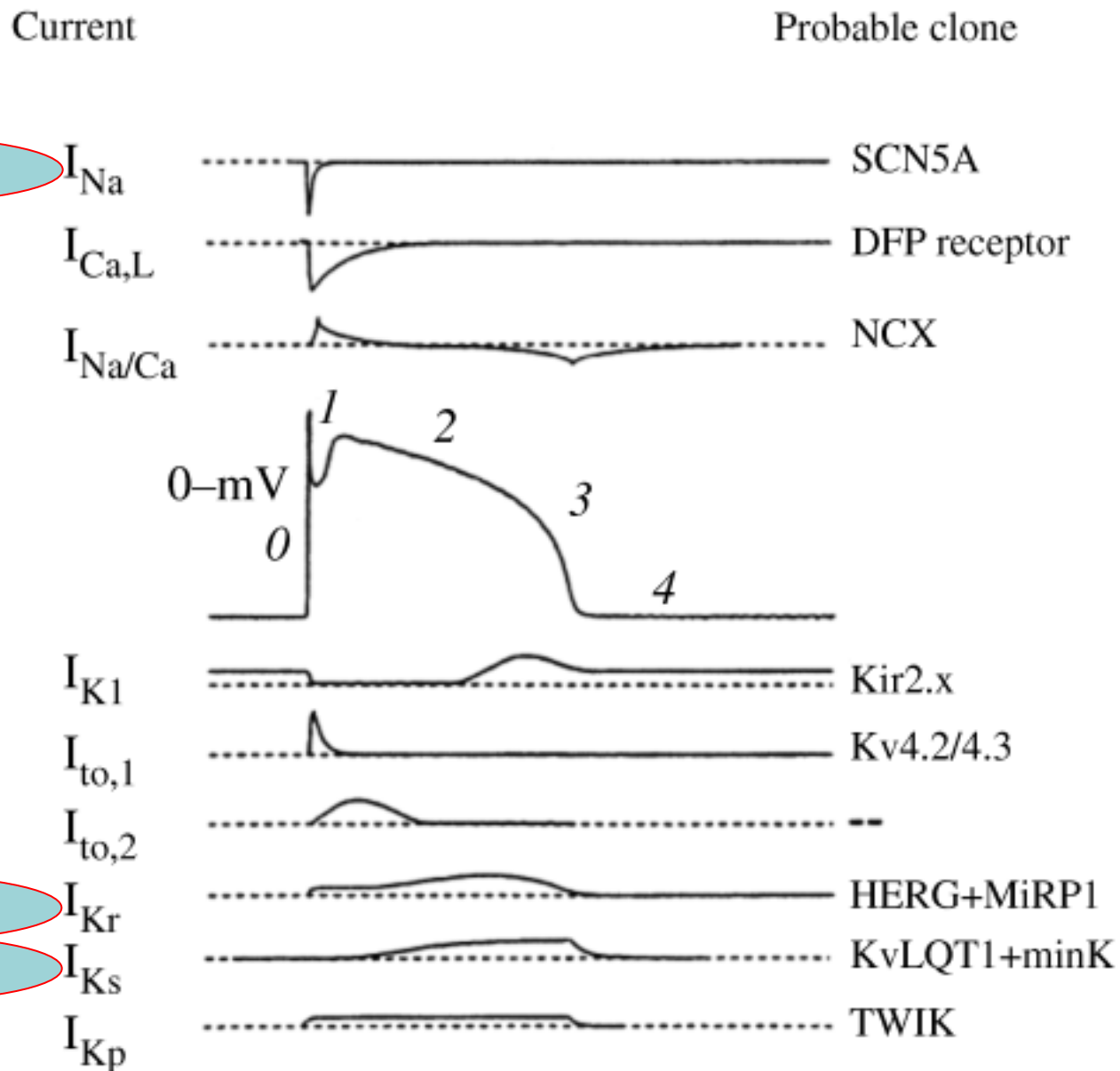
Probable clone



LQTS 2

LQTS 1

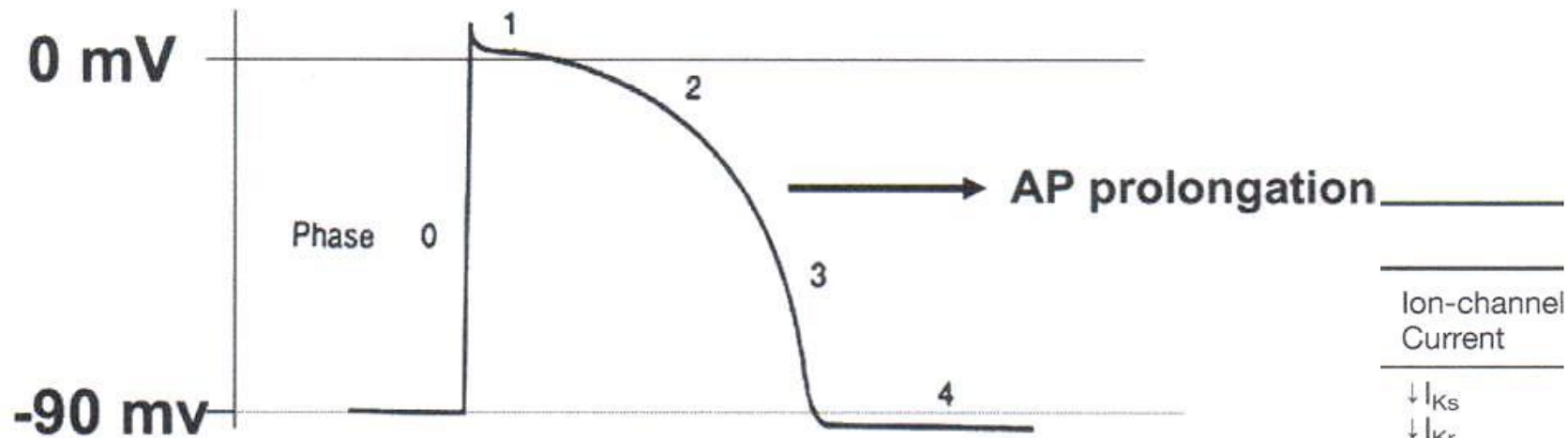
LQTS 3



LQTS 2

LQTS 1

AP



C
u
r
r
e
n
t
s



Ion-channel
Current

- $\downarrow I_{Ks}$
- $\downarrow I_{Kr}$
- $\uparrow$ Late I_{Na}
- I_{Na}^*
- $\downarrow I_{Ks}$
- $\downarrow I_{Kr}$
- $\downarrow I_{K1}$
- $\uparrow I_{Ca}$
- I_{Na}^*
- $\uparrow$ Late I_{Na}
- $\downarrow I_{Ks}^*$
- $\uparrow I_{Na}^*$

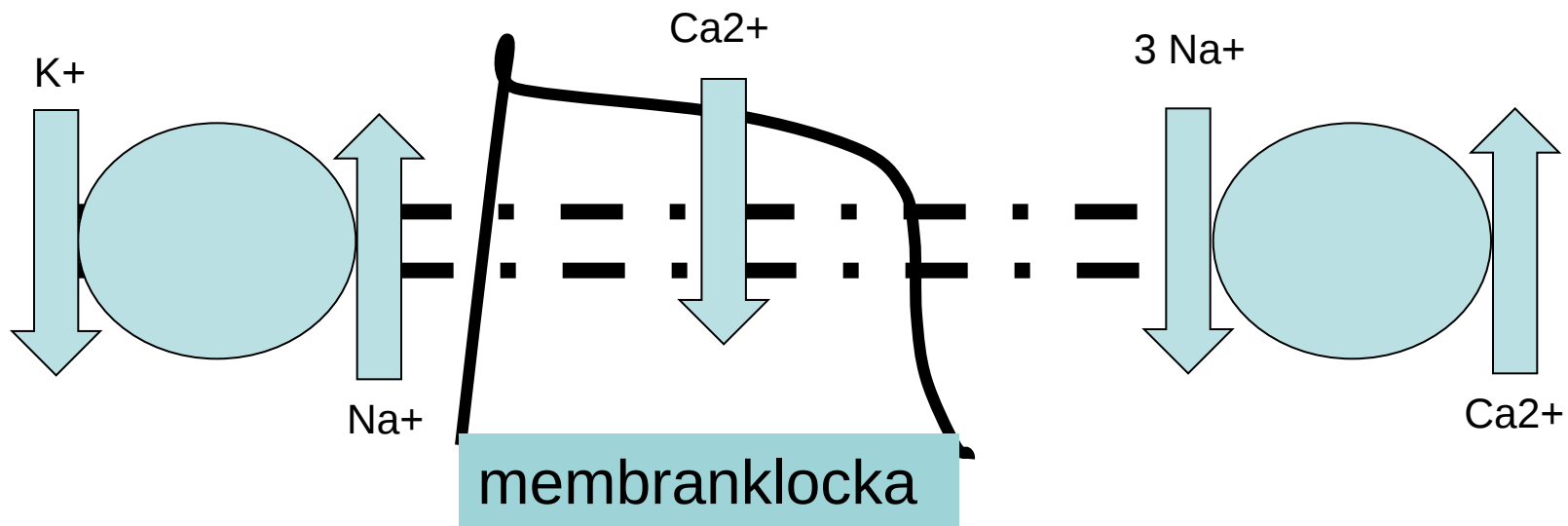


=abnormal current d/t gene mutation

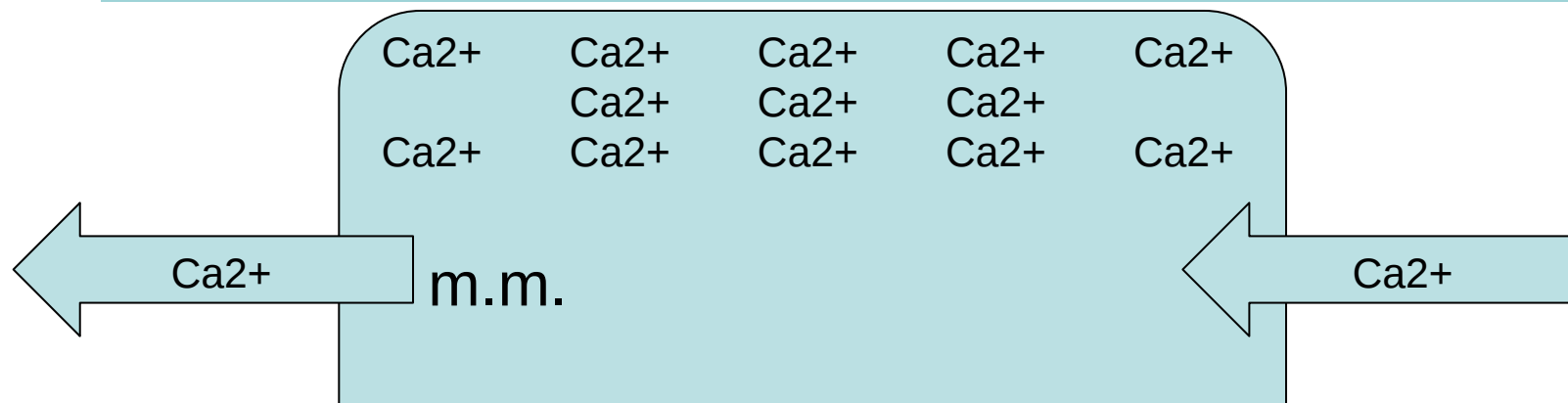
LQTS

Varför då?

**...och fortsätter med den
intracellulära "kalciumplockan":**



sarkoplasmatiskt retikel med intracellulär kalciumklocka



membran- & kalciumklocka = kopplad cellulär klocka

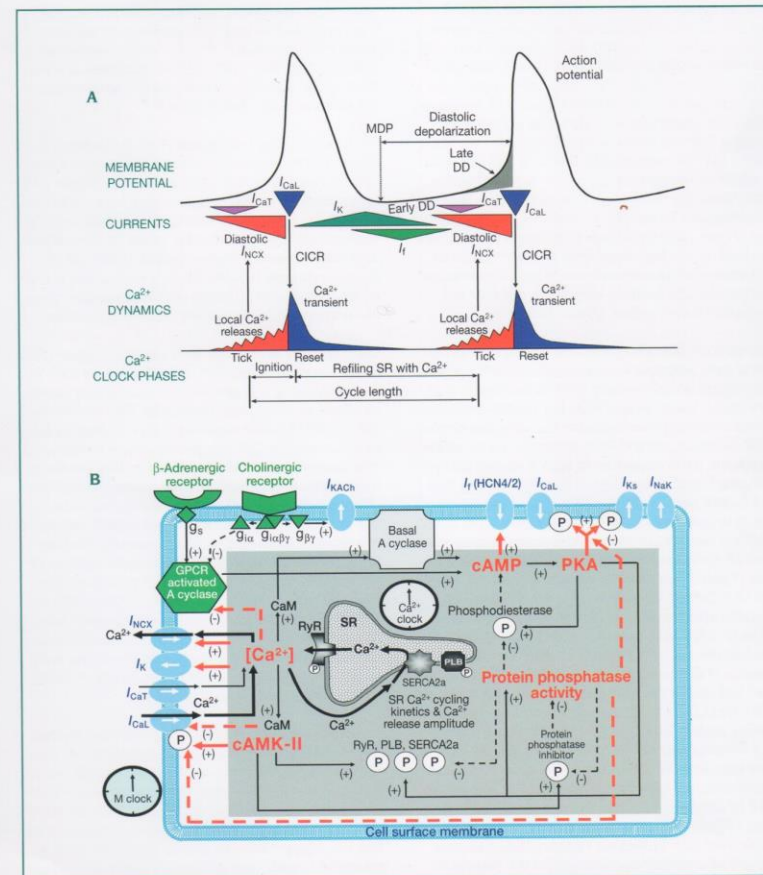
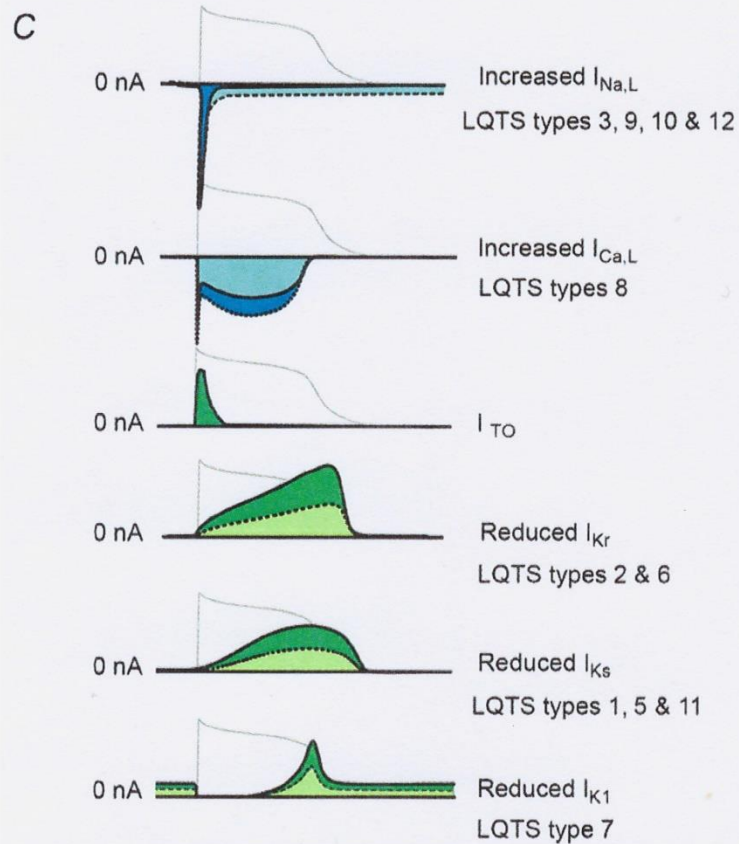
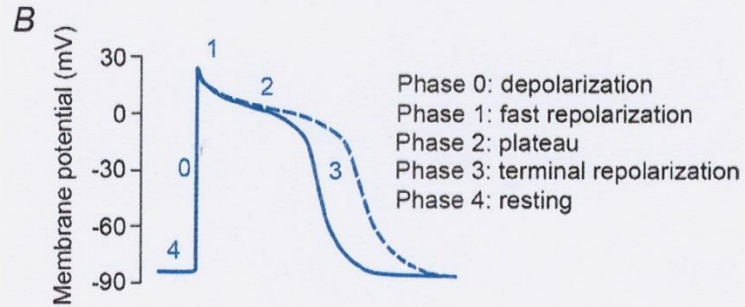
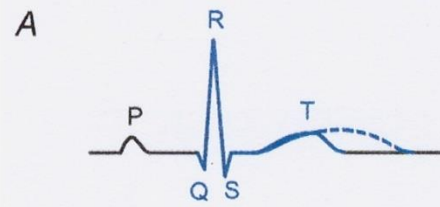


Figure 12. The coupled-clock pacemaker system.

Figure 12. The coupled-clock pacemaker system.
Panel A. Schematic illustration of key phases of the functional interactions between M clock and Ca^{2+} clocks. DD, diastolic depolarization; CICR, Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release; MDP, maximum diastolic potential; NCX, $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger; SR, sarcoplasmic reticulum. **Panel B.** Schematic illustration of interactions of molecules comprising the fully coupled-pacemaker clock. Note that the same regulatory factors (red lettering) of the sarcoplasmic reticulum (SR) (Ca^{2+} clock, gray lettering) couple the Ca^{2+} clock to the M clock (blue membrane area, blue lettering). G-protein-coupled receptors (GPCRs, green lettering) regulate both the Ca^{2+} clock and membrane clock via those same factors (red lettering) and other coupling factors (green shapes). See text for numerous additional details. CaM, calmodulin; CaMK-II, calmodulin-dependent protein kinase 2; NCX, $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger; PLB, phospholamban; RyR, ryanodine receptor; SERCA2, sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2.



Amin et al.
J Physiol
2013

Budskap # 2:

**Många mekanismer bakom förlängd
aktionspotential och QT-intervall
som ökar risken för
triggande VES**

Budskap # 2:

Många mekanismer bakom förlängd
aktionspotential och QT-intervall
som ökar risken för
triggande VES
...men varför då?

Takykardi - mekanismer

Automaticitet

Triggad aktivitet

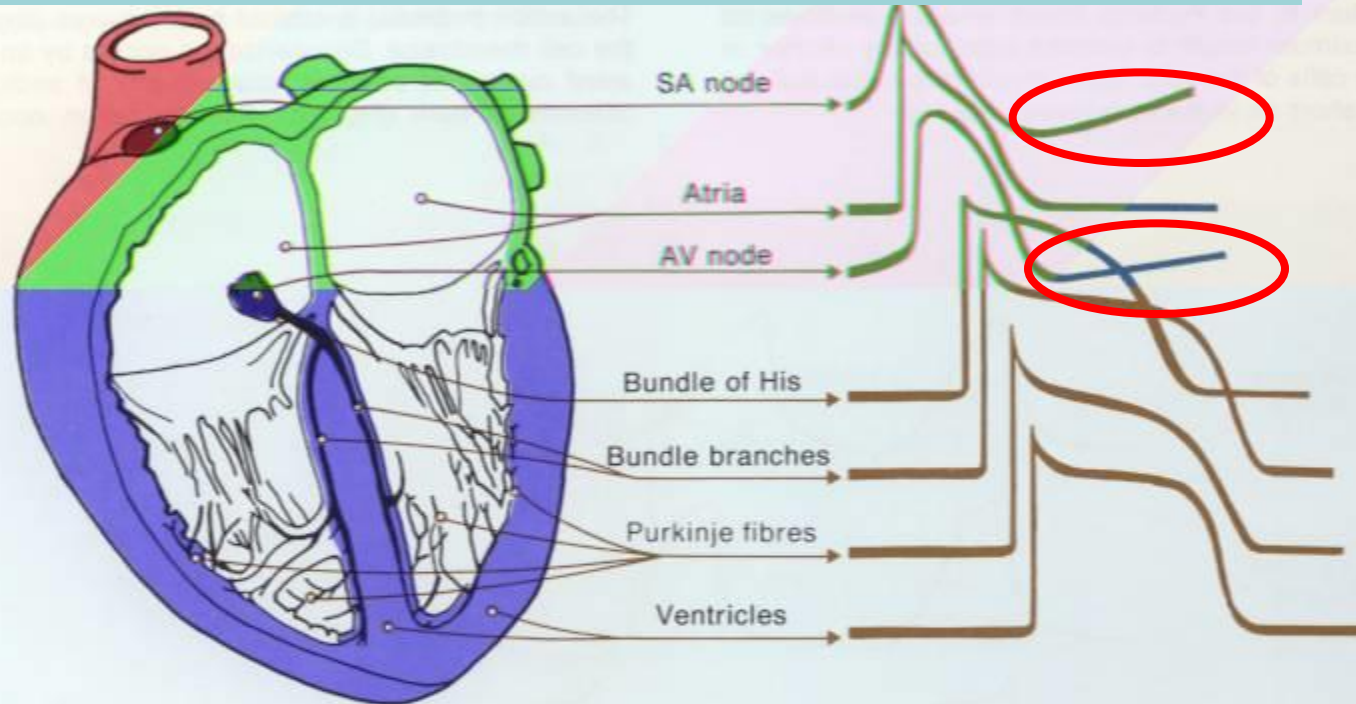
Re-entry

Takykardi - mekanismer (I)

Automaticitet (ökad/abnorm)

- reducerad vilopotential (mV)/ ökad fas 4 depolarisation
- mindre vanlig (~ 10%)
- uppvärmnings- & utmattningsfenomen
- metaboliska orsaker (ischemi, syra-bas- & elektrolyt rubbningar, sympatikusaktivitet)
- ofta akut sjuka patienter (AMI, lungsjd)
- t. ex. sinustakykardi, multifokal förmaks-takykardi, idioventrikulär rytm, VT

Aktionspotentialens form och faser avspeglar myokardcellens funktionen

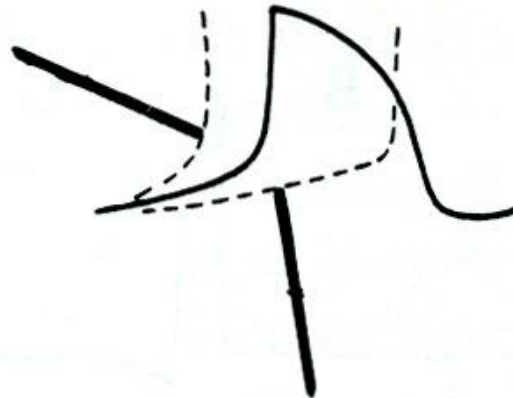


Spontan fas 4 aktivering kännetecknar "generatorceller"

Fig. 1.8
Action potentials from different myocardial cells. Note the progressive increase in the duration of the action potential from the atria and to the Purkinje fibres.

Automaticitet - fas 4

Enhanced automaticity
(accelerated phase 4)

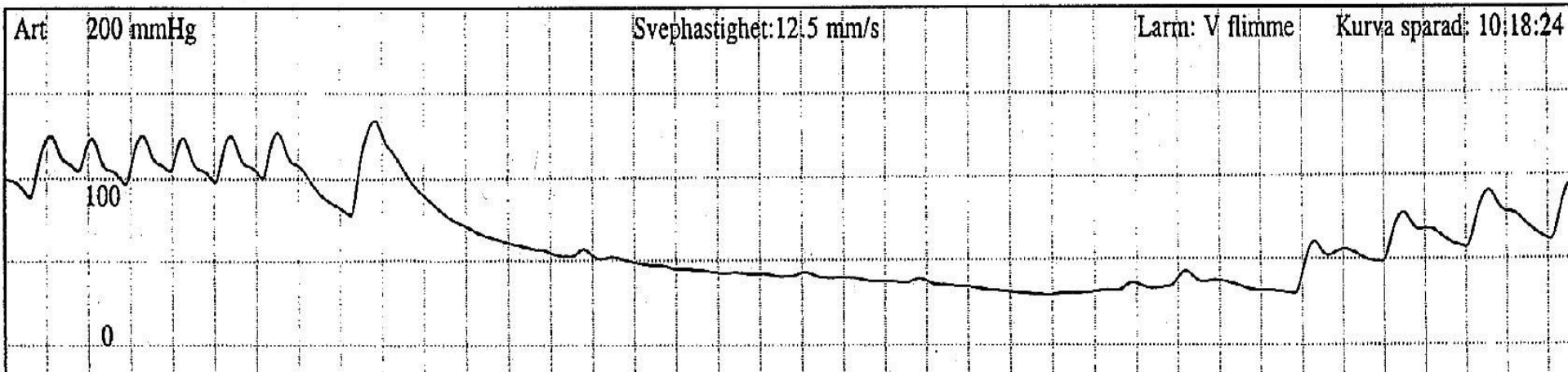
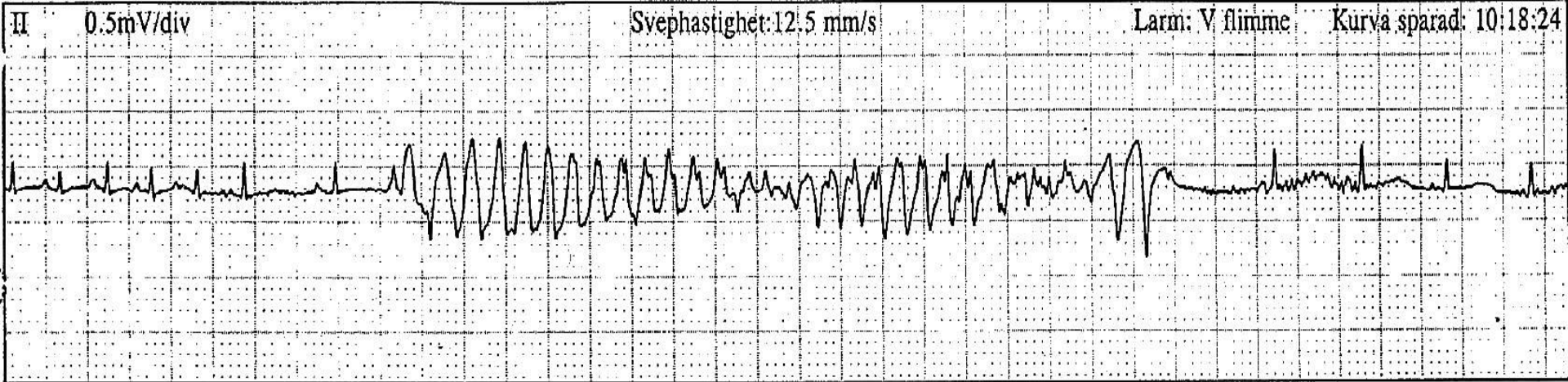


Decreased automaticity
(depressed phase 4)

Takykardi - mekanismer (II)

Triggad aktivitet

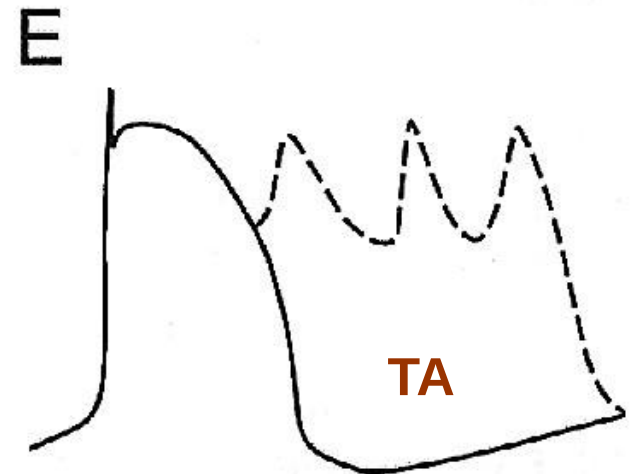
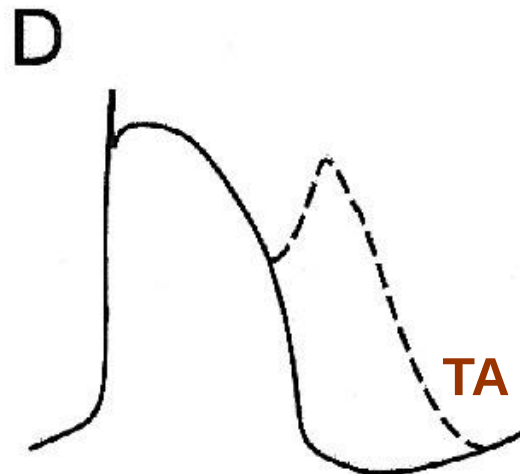
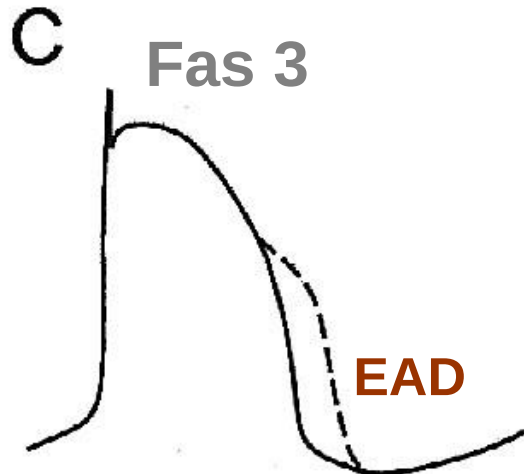
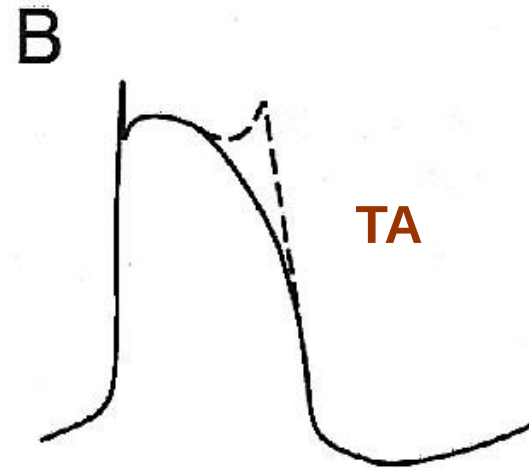
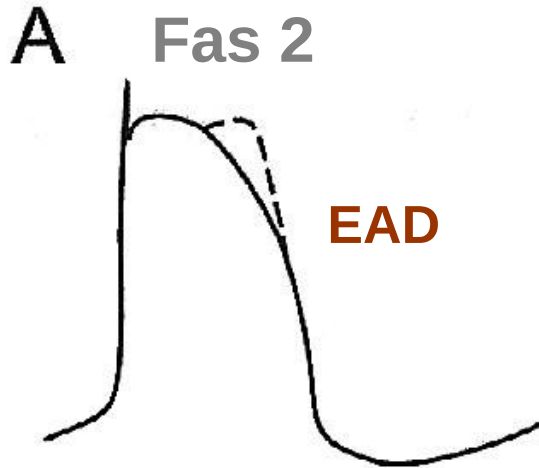
- tidiga eller sena efter-potentialer (early, EAD, & delayed, DAD, after-depolarisation)
- EAD: reducerad utgående repolariserande K^+ ström och/eller förlängd ingående Na^+ ström (Torsades de Pointes, långt QT syndrom)
- DAD: intracellulär kalciumbelastning (digitalis-induced takykardi, katekolaminberoende förmaks- & kammartakykardi, reperfusionsarytmi, d.v.s. idioventrikulär rytm = kammarrytm)



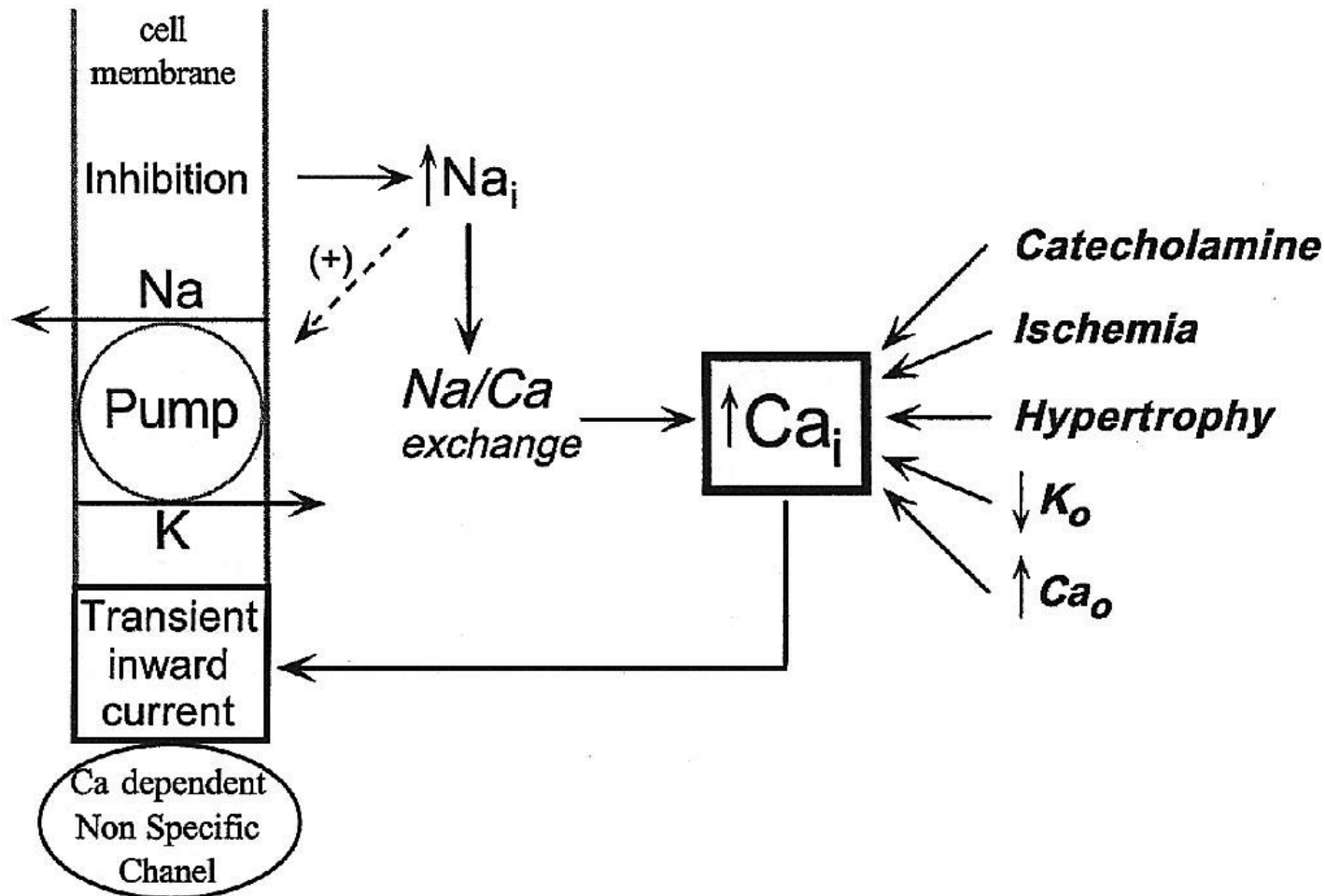
Mekanism:

- triggad aktivitet (EAD, DAD) med re-entry & spiral vågor (?)
- förlängd och/eller heterogen repolarisation

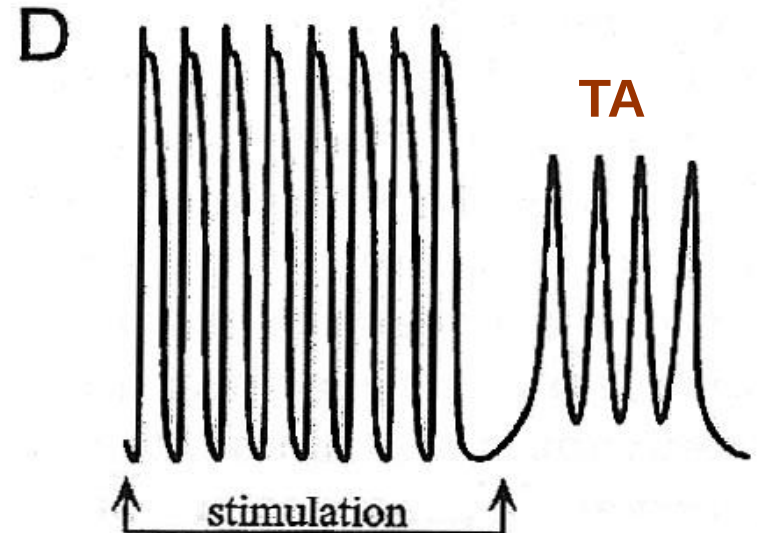
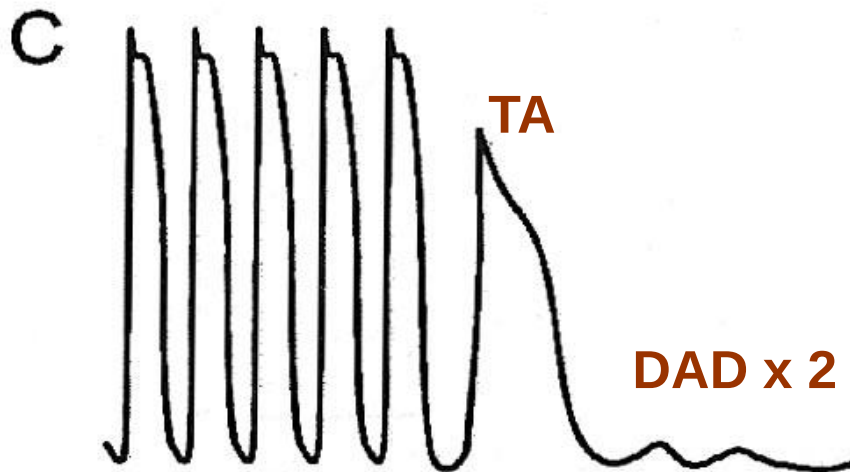
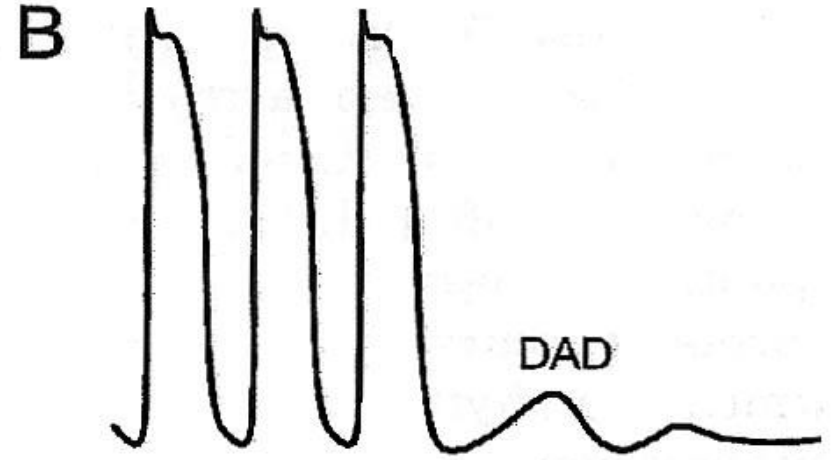
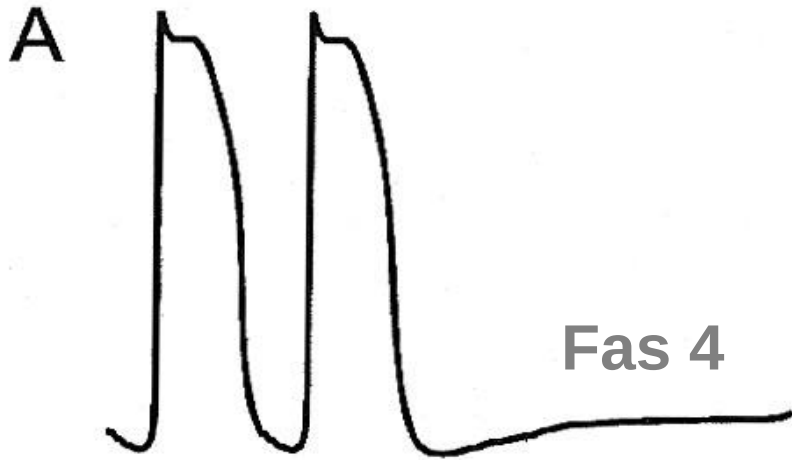
Kinidin-inducerad tidig efterpotential (EAD) & triggad aktivitet (TA)



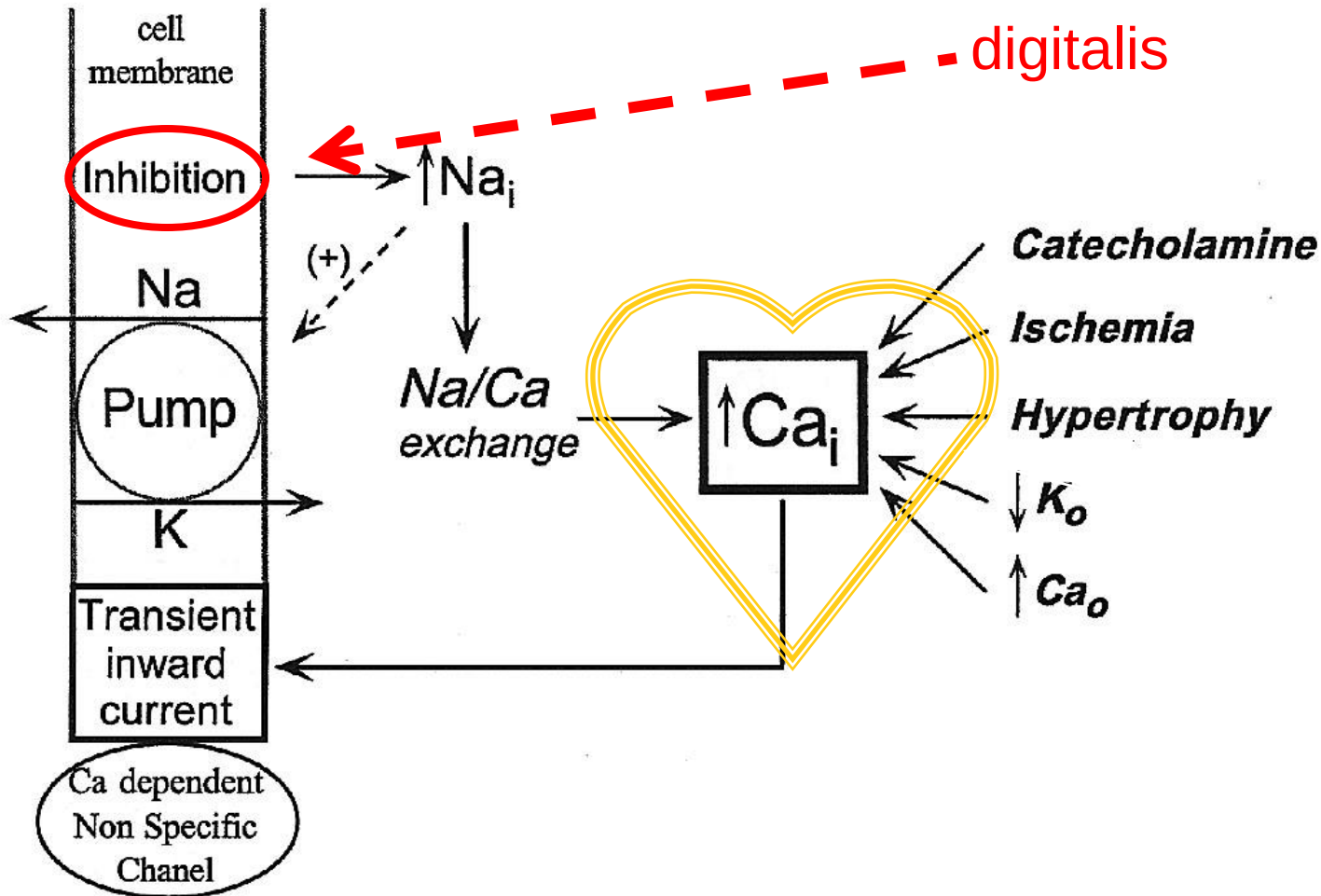
Gynnare av sena efterpotentialer (DAD)



Sena efterpotentialer (DAD) & triggad aktivitet (TA)
p.g.a. hämmad Na-K pump & stimulering
med olika hjärtfrekvenser



***"The Heart of the Matter"* – pudelns kärna**



Repolarisation

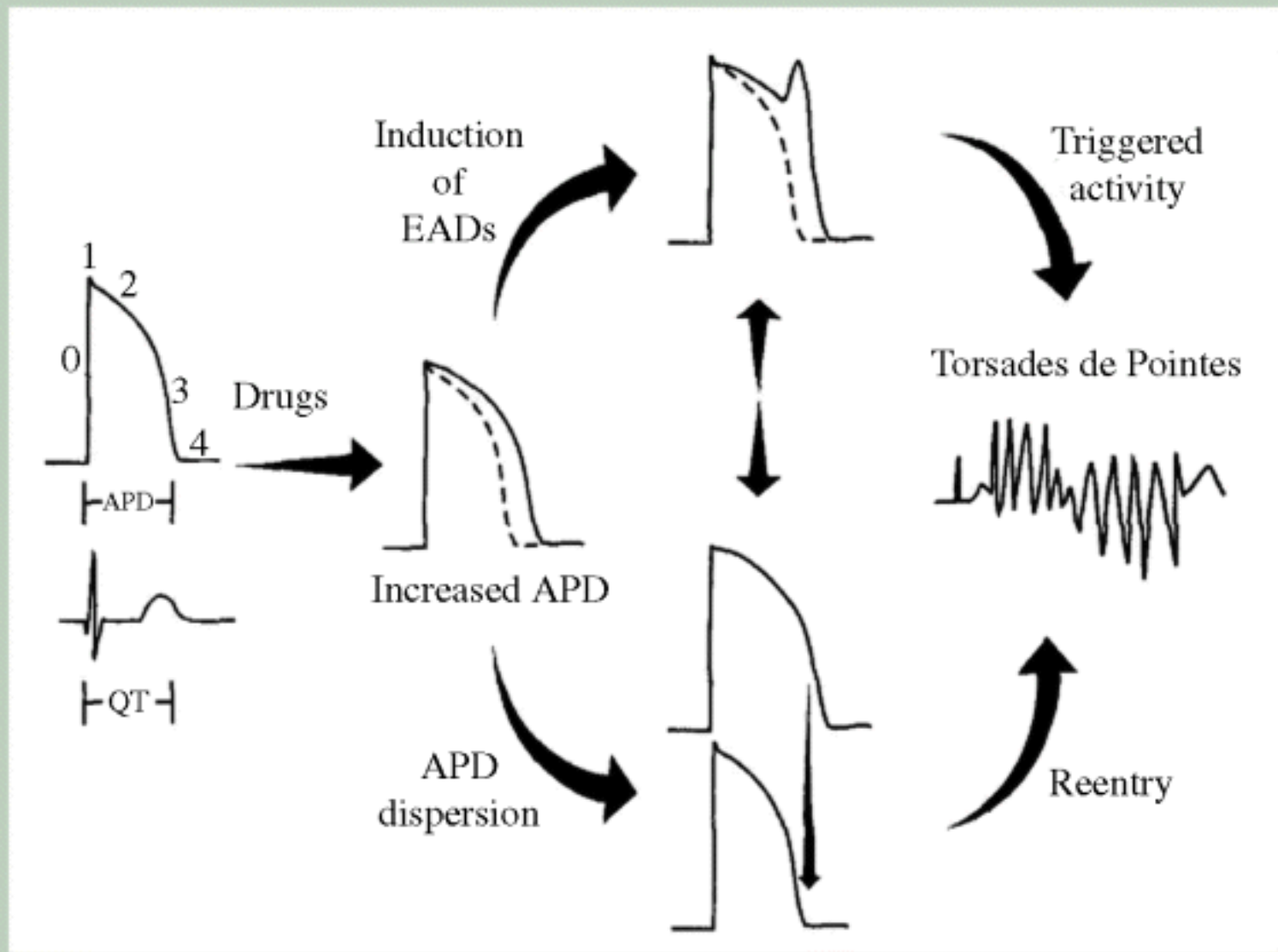
Takykardi - mekanismer (III)

Re-entry, circus movement, cirkelgång, återkoppling

- impulsen cirklar kring en central anatomisk eller funktionell barriär
- den vanligaste takykardimekanismen
- långt “excitable gap” – ledningshastighet (CV) viktig, t. ex. vid förmaksfladder
- kort “excitable gap” – refraktäriteten (RP) viktig, t. ex. vid förmaksflimmer
- takykardicirkelns längd, $CL = CV \times RP$



Hur blir ett VES en TdP?



Hur bryts en TdP?

...en vild eller möjligen kvalificerad gissning:

Två bilder som ej lämnas ut.

Varför får patienter med LQTS typ 1 och 2 problem vid stress/hjärtfrekvensökning?

Kanske för att de har minnesproblem?

Tre bilder som ej lämnas ut.

Sammanfattning LQTS

Förlängt QT-intervall kan uppstå på många sätt.

Det kan öka risken för VES via tidiga och sena efterpotentialer.

TdP:s uppkomst antas bero på ökade skillnader i repolarisationen mellan olika delar av hjärtat, men basalt finns inga tecken till ökad dispersion hos LQT1 & LQT2.

Förlängt QT-intervall, ökad slag-till-slag variabilitet och nedsatt "minne" för QT-anpassning vid ökad hjärtfrekvens kan möjligen samverka.

Tack för uppmärksamheten!