

Ärftlig risk för plötslig hjärtdöd – genetisk utredning av familjen



CATARINA LUNDIN, med dr, specialistläkare, genetiska kliniken
 catarina.lundin@med.lu.se
PYOTR PLATONOV, docent, specialistläkare, VO hjärtarytmi,

hjärt-lungdivisionen
ULF KRISTOFFERSSON, docent, överläkare, genetiska kliniken; samtliga Universitetssjukhuset i Lund

Flera primära och sekundära hjärtrytmrubbningars genetiska orsak har klarlagts under senare år. Majoriteten av dessa nedärvs autosomt dominant med varierande penetrans (Figur 1 och 2). Det är nu möjligt att använda denna kunskap i det dagliga kliniska arbetet, så att familjer med risk för någon av dessa ärftliga sjukdomar kan erbjudas omhändertagande och uppföljningsprogram alternativt avskrivnas från sådana undersökningar. Teoretiskt kan en molekylärgenetisk analys minska antalet individer som, enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, »Plötslig hjärtdöd bland barn, ungdomar och unga vuxna vid idrott och fysisk ansträngning« [1], ska erbjudas klinisk undersökning.

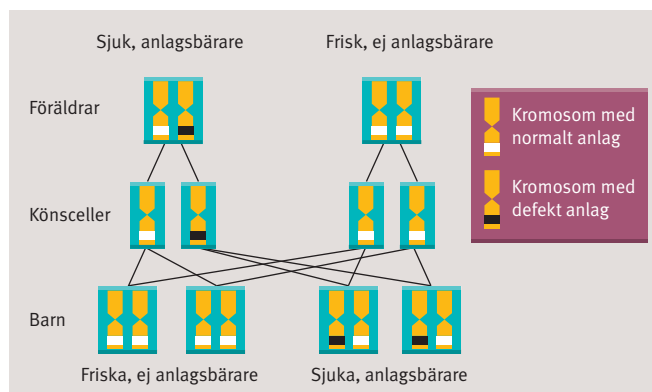
Nedan följer en genomgång av ärftliga hjärtrytmrubbningar, där ett nära samarbete mellan barn- och vuxenkardiologer och kliniska genetiker men även med patologer/rättsmedicinare kan vara av värde för diagnostik och familjeuppföljning.

Hypertrofisk kardiomyopati

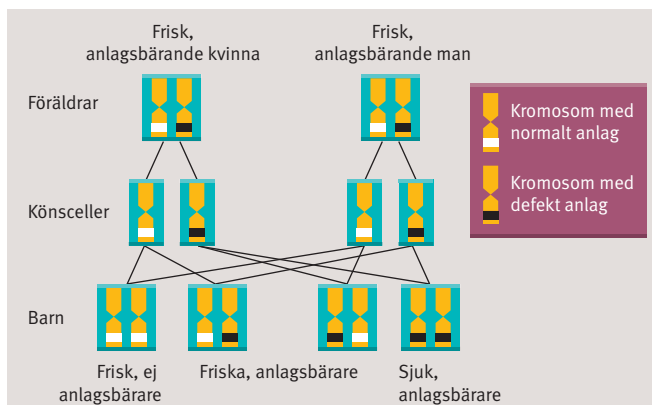
Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) är den vanligaste ärftliga kardiovaskulära sjukdomen med en förekomst i populationen på upp till 1/500 enligt amerikanska data [2]. Nedäravningsmönstret är autosomt dominant, men sjukdomen uppvisar nedsatt penetrans och även variabel expressivitet, dvs den kliniska bilden varierar både inom och mellan familjer.

Morfologiskt visar sig sjukdomen som vänsterkammerhypertrofi utan känd orsak, vanligtvis påverkan på septum. Trots att de flesta patienter är närmast asymtomatiska kan andra ha allvarliga symtom i form av ansträngningsrelaterad trötthet, andnöd, kärlkramp, yrsel/svimning och även plötslig död. Den förväntade överlevnaden visar stor interindividuell variabilitet, och den årliga mortaliteten varierar mellan 1 och 6 procent beroende på riskprofil [3] (Fakta 1). Specialiserade universitetskliniker, som ofta följer upp de mest komplicerade fallen av HCM, uppvisar som regel högre mortalitetstal än mindre specialiserade sjukhus. Enligt en av de största samhällsbaserade studier uppnår 23 procent normal livslängd, och den årliga mortaliteten hos dem som får diagnosen vid >50 års ålder skiljer sig inte från den i en åldersmatchad population. Däremot är den förväntade överlevnaden betydligt lägre hos patienter med tidig sjukdomsmanifestation (<50 år) [4]. Diagnostiken grundas på ekokardiografi (UKG), men EKG-tecken på vänsterkammerhypertrofi kan förekomma innan strukturella förändringar blir synliga på UKG [3].

Ett tiotal olika gener har i dagläget associerats med HCM, och den absoluta majoriteten av dessa kodar för sarkomerproteiner. Internationellt sett är mutationer vanligast i någon av generna MYBPC3 (myosinbindande protein C), MYH7 (β-my-



Figur 1. Autosomt dominant nedärvning. Källa: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanliga diagnoser> (OBS! Figuren rättad 21/4)



Figur 2. Autosomt recessiv nedärvning. Källa: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanliga diagnoser> (OBS! Figuren rättad 21/4)

osins tunga kedja), TNNT2 (troponin T) eller TNNI3 (troponin I). En sjukdomsframkallande mutation i någon av de i dag elva kända generna kan identifieras hos ca 50–60 procent av patienterna [5]. I sådana fall kan presymtomatisk genetisk dia-

SAMMANFATTAT

Flera primära och sekundära hjärtrytmrubbningars genetiska orsak har klarlagts under senare år.

Med nedäravningsmönster och släkktred som grund kan riskindivider i familjen identifieras.

I familjer med identifierad mutation kan presymtomatisk genetisk diagnostik och eventuella preventiva åtgärder er-

bjudas riskindivider.

När en individ, speciellt en yngre, kommer till sjukvården med livshotande hjärtarytmi eller dör plötsligt är det viktigt att akutrumsläkaren är medveten om att det kan vara fråga om ett ärftligt tillstånd och därför säkerställer vävnad, t ex ett blodprov, för eventuell framtida genetisk analys.

FAKTA 1

Risikfaktorer för plötslig död hos patienter med hypertrofisk kardiomyopati

- Förhindrad plötslig död
- Spontan, ihållande kammartakykardi
- Familjeanamnes på plötslig död
- Oförklarad svimning
- VK-hypertrofi >30 mm
- Avvikande blodtrycksreaktion vid arbetsprov
- Icke-ihållande kammartakykardi

gnostik erbjudas riskindivider i familjen. Avsikten med den molekylärgenetiska analysen är således främst att i preventivt syfte kunna identifiera släktingar med ökad risk för plötslig död genom att erbjuda de riskindivider som så önskar presymtomatisk diagnostik och uppföljningsprogram (återkommande klinisk kontroll, EKG och UKG).

Arytmogen högerkammarmarkardiomyopati

Arytmogen högerkammarmarkardiomyopati (ARVC) kallades tidigare arytmoden högerkammardysplasi och innebär fett- och bindvävsinlagring primärt i höger kammare, eventuellt med påverkan även på vänster kammare. Detta leder till återkommande kammartakykardier, som oftast har sitt ursprung i höger kammare och med utseende som vid vänstergrenblock på EKG. Prevalensen är okänd men sannolikt högre än man tidigare misstänkt och upp till 1/2 000–1/5 000 i vissa delar av världen. ARVC anses vara en relativt vanlig orsak till plötslig död hos unga, och plötslig död kan vara den första manifestation av sjukdomen [6], vilket gör att tidig diagnostik är ytterst viktig för att identifiera dem som behöver klinisk uppföljning (regelbunden kontroll med EKG, UKG, MRI) och behandling. Nedärvningsmönstret är oftast autosomt dominant, med nedsatt penetrans (eventuellt så låg som 30 procent) och variabel klinisk expressivitet.

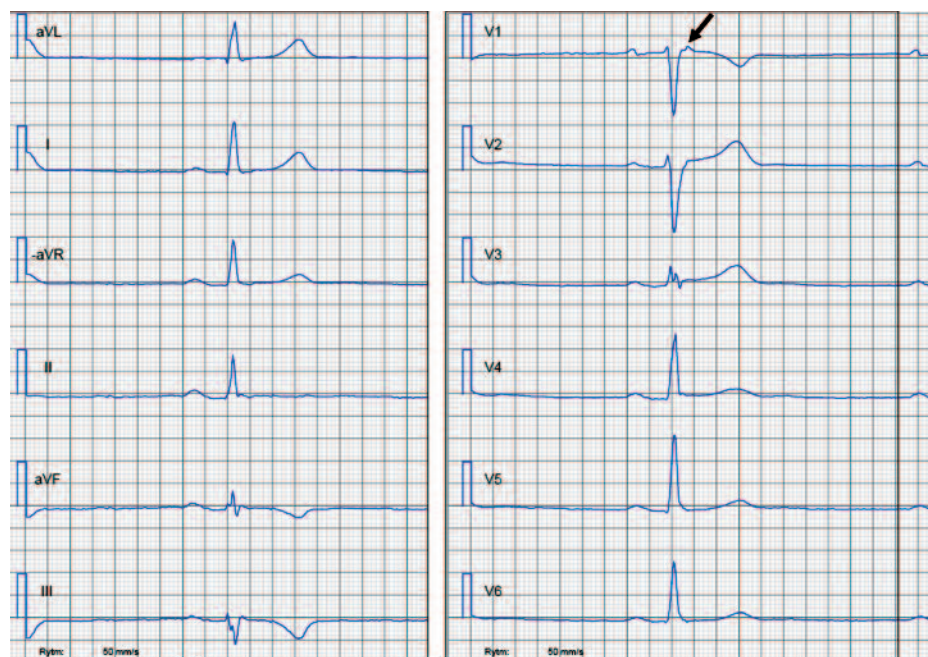
De diagnostiska kriterierna grundas på riskskattning innefattande familjeanamnes, förekomst av ventrikulära arytmier, patologiskt QRST-utseende (Figur 3), morfologiska föränd-

ringar i höger kammare fastställda med hjälp av icke-invasiva (UKG, MRI) eller invasiva (ventrikulografi, hjärtbiopsi) metoder [7]. Tyvärr kan plötslig död orsakad av ARVC förekomma i tidigt skede av sjukdomsutvecklingen, innan tydliga strukturella eller elektrokardiografiska markörer hinner utvecklas. Desto viktigare är det att genom familjeutredning kunna identifiera personer som befinner sig i riskzonen avseende ARVC-utveckling och plötslig död. Sju kända gener finns hittills tillgängliga för molekylärgenetisk analys avseende ARVC [8], varav åtminstone PKP2, DSP och DSG2 kan övervägas att analyseras kliniskt. Hur stor sannolikheten i dag är att hitta en sjukdomsorsakande mutation i någon av de tre generna är inte säkert klarlagt, men det finns indikationer på att upp till 50 procent av patienterna kan ha mutationer i PKP2.

Långt QT-syndrom

Autosomt dominant långt QT-syndrom (LQTS) skiljer sig kliniskt från den recessiva formen, Jervells och Lange-Nielsens syndrom, genom avsaknad av koppling till sensorineural hörselnedsättning. En genomgång av LQTS-syndromet, med tyngdpunkt på familjeutredningen, har nyligen publicerats i Läkartidningen, varför vi hänvisar till denna för detaljer om sjukdomen [9]. Flera kliniskt och molekylärgenetiskt definierade former finns, där LQTS1 och LQTS2 med mutationer i generna KCNQ1 respektive KCNH2 men även det mer ovanliga LQTS3 (genen SCN5A) förekommer hos majoriteten av familjer med denna sjukdom. Även sällsynta former, som Andersen-Tawils syndrom (LQTS7), finns representerade i Sverige. De gener som är associerade med långt QT-syndrom men även med flera av de övriga primära rytmrubbningarna kodar i allmänhet för jonkanaler, såsom kaliumkanalsgenerna vid LQTS1 och LQTS2 respektive natriumkanalsgenen SCN5A vid LQTS3 och Brugadas syndrom. Hos ca 70 procent av patienterna med kliniskt fastställt LQTS kan den genetiska orsaken identifieras, vilket möjliggör molekylärgenetisk analys även av friska riskindivider i familjen.

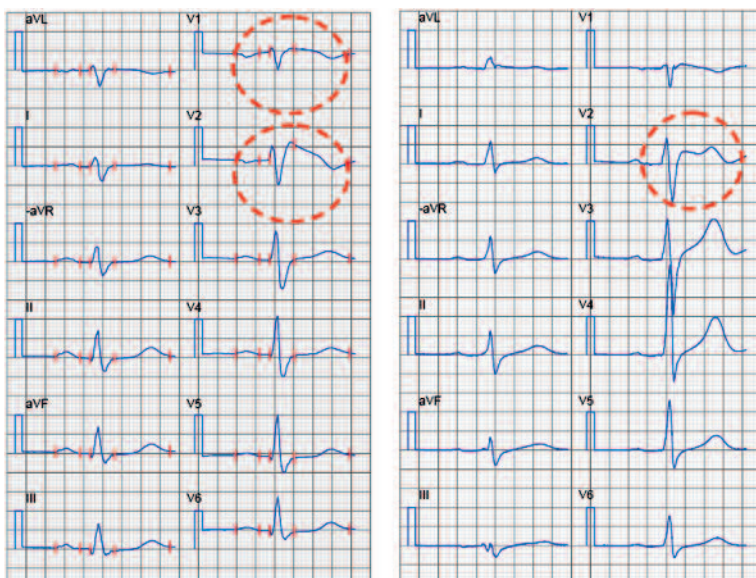
Ett av de primära syftena med den molekylärgenetiska utredningen av patienten är att bättre kunna precisera vilka släktingar som är riskindivider för egen sjukdomsutveckling/



Figur 3. EKG från patient med arytmoden högerkammarmarkardiomyopati. Notera epsilon-våg i V1 och det »notchade« QRS-komplexet i avdelning II.



Figur 4. EKG från patienter med olika varianter av långt QT-syndrom. Till vänster: LQTS1 med mutation i KCNQ1. Till höger: LQTS2 med mutation i KCNH2. Observera de karakteristiska »notchade« T-vågorna vid LQTS2.



Figur 5. Varianter av QRS-utseende vid Brugas syndrom. Till vänster: Typ 1, »coved-type« QRST, som är diagnostiskt för syndromet. Till höger: Typ 2, »saddleback-type« QRST, som bör inte misstänka om syndromet och som kan övergå i typ 1 vid vissa interventioner, t ex klass 1C-antiarytmika.

plötslig död och ge möjlighet till profylaktisk behandling av mutationsbärare. Det finns dessutom i vissa fall genotyp-fenotypkorrelationer (dvs samband mellan genetisk förändring och kliniskt uttryck) som kan påverka valet av behandling och få praktiska konsekvenser för livsstilsråden till familjerna [10]. Exempelvis är synkope eller annan »hjärthändelse« i samband med simning starkt kopplad till mutation i KCNQ1, dvs LQTS1, medan motsvarande korrelation kan ses för akustiskt stimulus under sömn för bärare av mutation i KCNH2, dvs LQTS2 (Figur 4).

Jervells och Lange-Nielsens syndrom

Vid autosomt recessivt LQTS ingår även en markant bilateral sensorineural hörselnedsättning. Tillståndet kallas Jervells och Lange-Nielsens syndrom (JLNS). Nedärvningsmönstret innebär att två friska anlagsbärande föräldrar har 25 procent risk att få ett barn med sjukdomen (Figur 2). Diagnosen bör misstänkas hos barn med kongenital dövhet och synkope/kramper eller vid sådan dövhet och samtidig släktanamnes på plötslig död före 40 års ålder.

Sjukdomen orsakas av homozygoti för eller sammansatt heterozygota mutationer i någon av två kända gener, KCNQ1 och KCNE1. Sannolikheten att kunna identifiera en sjukdomsorsa-

kande mutation är ännu okänd. Prevalensen varierar i olika populationer och är särskilt hög i Norge, där den anses vara åtminstone 1/200 000. Den genetiska vägledningen till familjen och riskvärderingen kompliceras av att det förekommer att heterozygota bärare av mutationer som associerats med JLNS har förlängd QT-tid och kan ha symtom som vid LQTS [11].

Brugas syndrom

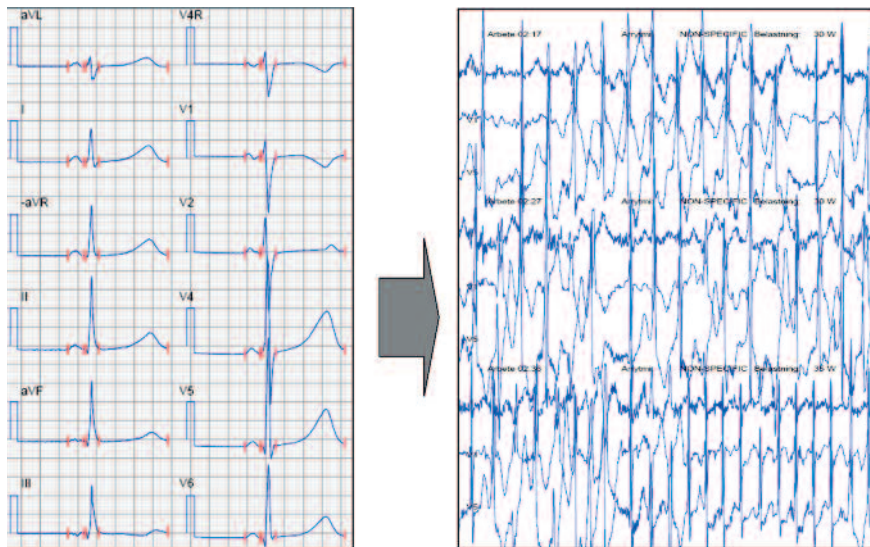
Brugas syndrom är en nyligen beskriven autosomt dominant arytmisjukdom som är förenad med hög risk för plötslig död hos individer utan strukturella hjärtsjukdomar. Syndromet har hittills associerats med »loss-of-function«-mutationer i två olika gener, SCN5A [12] respektive GPD1L [13], med påverkan på natriumkanalerna i hjärtmuskelcellerna. Diagnosen misstänks vid förekomst av karakteristiska EKG-förändringar (Figur 5) i bröstavledningarna V1-V2 i form av antingen »coved-type« eller »sattelback«-liknande ST-lyft.

Prevalensen av sjukdomen är okänd, och förekomsten av dessa EKG-förändringar i övergående form hos vissa patienter försvårar diagnostiken ytterligare. Enligt en nyligen publicerad studie från USA uppfyllde endast två av drygt 1 300 slumpmässigt utvalda personer EKG-kriterierna för Brugas syndrom (0,14 procent) [14]. Penetransen anges som låg, i storleksordningen 30 procent [8]. Molekylärgenetisk analys avseende mutationer i SCN5A kan övervägas hos patienter med Brugas syndrom, både för att bekräfta diagnosen och för att säkrare kunna identifiera riskindivider i familjen.

Katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi

Katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi (CPVT) är en mycket ovanlig ärftlig kanalopati med symtom i form av framför allt ansträngningsutlöst polymorf ventrikeltakykardi, svimningar eller plötslig död. Dessa symtom uppstår hos för övrigt friska individer utan strukturell hjärtsjukdom och med normalt vilo-EKG, dock med förekomst av sinusbradykardi och uttalade U-vågor hos enstaka personer. Den mest typiska takykardin, som kan ses vid t ex arbetsprov, är bidirektionell ventrikeltakykardi med alternerande QRS-elaxel (Figur 6). Familjeanamnes på plötslig död kan upptäckas hos upp till 30 procent av patienter med nydiagnostiserad katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi [15].

Tillståndet förekommer i både autosomt dominant och autosomt recessiv form, där den dominant varianten tycks vara vanligare. Denna karakteriseras genetiskt av mutationer i



Figur 6. EKG från patient med katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi (CPVT). Till vänster: Vilo-Ekg. Till höger: Bidirektionell kammartakykardi vid låg belastning under arbetsprov.

genen RYR2, som ses i 50–55 procent av fallen. Homozygota (recessiva) mutationer i CASQ2-genen identifieras hos enbart 1–2 procent av patienter med CPVT [8].

Kort QT-syndrom

Ytterligare ett nyligen identifierat syndrom med hög risk för kammararytmier och plötslig död är kort QT-syndrom (SQTS), först beskrivet år 2000 [16]. Patienter med SQTS har QT-tid <330 ms och ofta höga toppiga T-vågor, liknande dem vid hyperkalemi. Den kliniska arytmien hos SQTS-patienter är ventrikeltakykardi och/eller ventrikelflimmer. Hittills har tre olika molekulärgenetiska former beskrivits, med »gain-of-function«-mutationer i kaliumkanalsgenerna KCNH2 (SQT1), KCNQ1 (SQT2), och KCNJ2 (SQT3) [17]. Både sporadiska och familjära fall har förekommit.

Familjeutredning

Då samtliga ovan nämnda tillstånd innebär att inte enbart den aktuella patienten utan även släktingar har risk för allvarliga komplikationer är det av stor vikt att familjeanamnesen penetreras noggrant och strukturerat (släkträd) för att kunna identifiera riskindivider. Likaså är det nödvändigt att patienten får information om sjukdomens ärftliga natur, så att han/hon kan föra denna kunskap vidare till berörda släktingar. Vid dominant nedärvning är utredningen viktig för förstegradssläktingar till patienten, dvs föräldrar, syskon och barn, och vid recessiv nedärvning är det syskon till patienten som bör komma i fråga för information/utvärdering. Observera dock det komplicerade mönstret vid Jervells och Lange-Nielsens syndrom, där även klinisk kontroll av andra släktingar kan bli aktuell.

Presymtomatisk genetisk diagnostik

För många av dessa hereditära arytmisjukdomar finns det nu klinisk möjlighet att genomföra kompletterande molekulärgenetisk analys. Det bör dock betonas att sannolikheten att identifiera en sjukdomsorsakande mutation är ca 30–70 procent, beroende på vilket tillstånd det gäller, och att analysen i dagsläget främst syftar till att få möjlighet att identifiera riskindivider i familjen för erbjudande om uppföljningsprogram. Om en sjukdomsorsakande mutation finns identifierad i familjen kan friska riskindivider erbjudas presymtomatisk genetisk dia-

gnostik. Presymtomatisk analys (hos en individ utan symtom eller undersökningsmässiga fynd) innebär riktad molekulärgenetisk analys av den i familjen sedan tidigare identifierade mutationen. Sådan analys är alltid frivillig och erbjuds enbart riskindivider i familjen efter genetisk vägledning. I de fall ingen säkert patogen mutation har kunnat påvisas finns inte möjlighet för presymtomatisk genetisk analys.

Då molekulärgenetisk diagnostik av flertalet av dessa hereditära hjärtrytmrubbningar ännu är relativt nyvunnen kunskap finns risk för att en oklar genetisk variant identifieras vars sjukdomsorsakande betydelse hittills är okänd. Härav följer att möjligheterna med dessa molekulärgenetiska analyser noggrant bör övervägas innan en rutinemässig blodprovstagning utförs och att dess innebörd diskuteras med patienten. En diskussion med berörd regions kliniska genetiker kan vara till hjälp inför sådant ställnings-

tagande. Med hjälp av nyare molekulärgenetisk teknologi, i form av arrayanalyser, kommer det sannolikt i framtiden att gå fortare att genomföra den molekulärgenetiska utredningen, och kostnaderna kommer att minska.

Genetik i akutrummet

När en individ, speciellt en yngre, kommer till en akutmottagning med livshotande hjärtrytm eller dör plötsligt är det viktigt att akutrumsläkaren är medveten om att det kan vara fråga om ett ärftligt tillstånd. Därför ska vävnad, t ex ett blodprov, säkerställas för eventuell framtida genetisk analys. Även om patienten avlider kan ett mutationsfynd vara av värde för fortsatt familjeutredning. I de fall en person påträffas död, exempelvis vid oförklarlig drunkning, bör man överväga att utföra genetisk analys, inte bara för att förklara dödsfallet utan också för familjens framtida utredningsbehov.

Utredning av främst förstegradssläktingar

Vilka släktingar till en patient med något av ovanstående syndrom är aktuella för fortsatt utredning/undersökning? I första hand är det föräldrar, syskon och barn till patienten, dvs förstegradssläktingarna. Om någon av dessa också befinner sig ha samma diagnos utvidgas antalet potentiella riskindivider. I de familjer där presymtomatisk genetisk diagnostik är möjlig är även mutationsbärare, oavsett undersökningsmässiga fynd eller symtom, riskindivider. Om en individ inte är bärare av den familjära mutationen kan han/hon avskrivas från upprepade kliniska kontroller hos kardiolog.

Det finns i dag inga nationella dokument som preciserar handläggning, uppföljningsprogram, kontrollintervall osv för ärftliga hjärtrytmrubbningar med risk för plötslig död. För

FAKTA 2

Genetisk vägledning och laboratoriekompetens finns vid samtliga universitetssjukhus med kliniskt genetiska avdelningar: Lund, Göteborg, Linkö-

ping, Stockholm, Uppsala och Umeå.

Speciella kardiogenetiska enheter finns vid klinikerna i Umeå och Lund.

FAKTA 3. Adresser till kliniskt genetiska enheter i Sverige

Södra sjukvårdsregionen

- Genetiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund tel 046-17 33 62

Sydöstra sjukvårdsregionen

- Kliniskt genetiska avdelningen, Universitetssjukhuset i Linköping, 581 85 Linköping tel 013-22 31 27

Västra Götalandsregionen

- Postadress: Klinisk genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg
- Besöksadress: Klinisk genetik, Medicinaregatan 35 tel 031-343 44 14/031-343 42 06 (sekr)

Stockholmsregionen

- Kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska Universitetssjukhuset Solna 171 76 Stockholm tel 08-517 724 72

Uppsala-Örebroregionen

- Kliniskt genetiska avdelningen, Rudbeck-laboratoriet, Akademiska barnsjukhuset 751 85 Uppsala tel 018-611 59 43

Norra sjukvårdsregionen

- Klinisk genetik, Laboratoriemedicin, byggnad 6M, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå tel 090-785 28 19 (sekr)

några av tillstånden finns dock internationella rekommendationer [18-20]. Vi kardiologer och genetiker i Södra sjukvårdsregionen har gemensamt sammanställt ett förslag till utredning av familjer med hypertrofisk kardiomyopati respektive långt QT-syndrom för att familjemedlemmar inom vår region ska handläggas på liknande sätt. Det finns tillgängligt på <http://www.skane.se/usil/klingen>.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Plötslig hjärtdöd bland barn, ungdomar och unga vuxna vid idrott och fysisk ansträngning. Komplettering av Socialstyrelsens riktlinjer för hjärtsjukvård. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92(4):785-9.
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1687-713.
- Maron BJ, Casey SA, Hauser RG, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy with survival to advanced age. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):882-8.
- OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>
- Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71(3):215-8.
- GeneReviews. <http://www.geneclinics.org/servlet/access?id=8888892&key= SXq2bXpMPfr2o&fcn=y&fw= fTsQ&filename=/about/content/reviews.html>
- Jensen SM, Stattin EL, Rydberg A. Långt QT-syndrom kan behandlas effektivt. Viktigt identifiera mutationsbärare. *Läkartidningen*. 2007;40(104):2866-70.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89-95.
- Tranebjaerg L, Bathen J, Tyson J, Bitner-Glindzicz M, Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective. *Am J Med Genet*. 1999;89:137-46.
- Brugada J, Brugada P, Brugada R. The syndrome of right bundle branch block ST segment elevation in V1 to V3 and sudden death – the Brugada syndrome. *Europace*. 1999;1(3):156-66.
- Van Norstrand DW, Valdivia CR, Tester DJ, Ueda K, London B, Makielski JC, et al. Molecular and functional characterization of novel glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) mutations in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007;116(20):2253-9.
- Donohue D, Tehrani F, Jamehdor R, Lam C, Movahed MR. The prevalence of Brugada ECG in adult patients in a large university hospital in the western United States. *Am Heart Hosp J*. 2008;6(1):48-50.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
- Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*. 2000;94:99-102.
- Lehman SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, Brugada R, Clancy CE, Donahue JK, et al. Inherited arrhythmias: A National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation*. 2007;116(20):2325-45.
- Arvelige hjertesygdomme: retningslinier for rådgivning, udredning og opfølgning af familjemedlemmer. DCS. Supplement til Kardiologisk Forum April 2006.???
- Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2003;24:1965-91.
- European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.

Dela med dig av dina erfarenheter
Kommentera artiklarna i *Läkartidningen*
direkt på lakartidningen.se

Utmanande saklig
Läkartidningen