

Hjärtats arbetsminne har trolig koppling till långt QT-syndrom

Karl-Jonas Axelson, specialistläkare, doktorand

Pia Dahlberg, specialistläkare, doktorand

Lennart Bergfeldt, överläkare, senior professor; samtliga Sahlgrenska universitetssjukhuset; Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, Göteborg
 ● lennart.bergfeldt@hjl.gu.se

Minnet är en av hjärnans viktigaste och mest komplicerade funktioner. Många läsare har säkert en god uppfattning om hjärnans minnesfunktioner och hur sjukdomar i dessa tar sig uttryck. Mindre välkänt är sannolikt att även hjärtat har flera minnesfunktioner [1]. Kort- och långtidsminne (cardiac memory) utvecklas till följd av förändringar i kamrarnas aktiveringsföljd, till exempel på grund av perioder av pacemakerstimulerad kammarrytm, vänsterskänkelblock, kammartakykardi och preexcitation vid Wolff-Parkinson-Whites syndrom (WPW-syndrom) och har tidigare diskuterats i Läkartidningen [2]. Hjärtat har också ett arbetsminne eller närminne, som sannolikt är mindre känt och därför ämnet för denna artikel. Det har relevans för mätning av QT-intervallet på EKG och troligen en koppling till långt QT-syndrom (LQTS).

Hjärtats ultrakorta arbetsminne

I engelskspråkig litteratur används vanligen begreppet »ultrarapid memory«, som med snegling mot aktiveringsinducerat minne (short- and long-term memory) snarast borde kallas »ultra-short-term memory«. Vi använder fortsättningsvis termen arbetsminne. En gemensam nämnare för hjärtats minnen är den starka kopplingen till kamrarnas elektriska återhämtningsfas (repolarisationen).

QT-intervallet (härefter QT) på EKG avspeglar tiden för repolarisationen. Generellt gäller att långsam hjärtfrekvens ger längre QT och vice versa. Oftast mäts QT i vila och anges korrigerat för hjärtfrekvensen som QTc (c för »corrected«). I vissa kliniska sammanhang (se nedan) ger QT eller QTc på vilo-EKG viktig diagnostisk och prognostisk information.

Arbetsminnets funktion är kopplad till QT-anpassningen vid förändringar i hjärtfrekvensen (egentligen till föregående vilofas, diastoliska intervall) som kallas restitution. En viktig egenskap hos restitutionen är dess hysteres, det vill säga att QT anpassas gradvis till förändringar i hjärtfrekvensen. Hysteres är ett vanligt fenomen inom biologin och reglertekniken.

Samband elektromekanisk funktion och syrebehov

Figur 1 beskriver sambandet mellan EKG och tryckkurvor registrerade i vänster kammare och aorta. Förloppet i höger hjärthalva är detsamma, men med lägre trycknivåer. Den elektriska aktiveringen (depolarisationen, QRS) startar en muskelkontraktion i kammaren. När trycket är tillräckligt högt öppnas aortaklaffen och släpper ut en pulsvåg med syre- och näringsrikt blod i kroppen. Efter hand som kammaren tömmer sig (till 50–60 procent hos friska) sjunker trycket i kammaren och aorta, varpå aortaklaffen stängs igen. Tillsammans med pulmonalisklaffens stängning ger

detta upphov till hjärtats andraton. Tidsintervallet från QRS-start till andratonen kallas QS2. Detta motsvarar i stort QT på EKG; man säger att QT tidsmässigt motsvarar kamrarnas kontraktionsfas (mekaniska systole). Hjärtat får cirka 85 procent av sin blodförsörjning via kranskärlen tillgodosedd i diastole då kamrarna fylls på med blod från förmaken och mottrycket i kammarväggen är lågt. Det finns en koppling mellan tiden för hjärtats depolarisation och repolarisation, hjärtats tömnings- och fyllnadsfaser samt hjärtmuskelnas försörjning med syrerikt blod och energisubstrat. För att koordinera detta samspel behövs en reglermekanism, och det är här arbetsminnet kommer in.

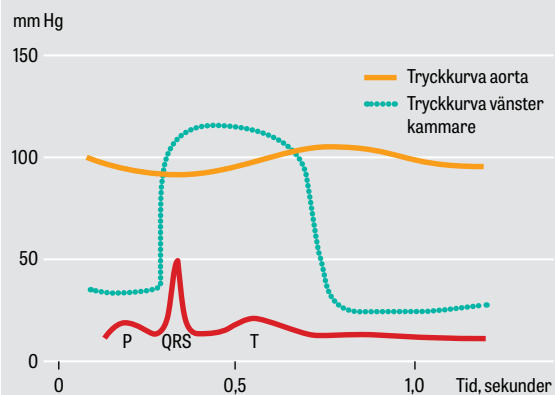
Hur fungerar hjärtats arbetsminne?

QT beror således på längden av föregående vilofas/diastole, men inte bara på den närmast föregående vilofasen utan på flera hundra föregående vilofaser som berättar om hjärtfrekvensen är ökande eller minskande med motsvarande förändring i hjärtats syre- och näringsbehov. Vid samma hjärtfrekvens är QT olika långt beroende på om hjärtfrekvensen ökar eller minskar. Anta att en person under ansträngning når en slutpuls på 120 slag/min, ligger kvar på denna nivå i några minuter och sedan minskar ansträngningen så att pulsen sjunker. QT mäts vid puls 115/min vid både pulsökning och pulsminskning. Vid pulsökning är QT längre vid en given hjärtfrekvens än vid pulsminskning. Alla därtill kopplade delar av hjärtfunktionen får mer tid på sig vid omställningen till ökad puls med ökat syre- och näringskrav än vid sjunkande puls med mindre krav eftersom hjärtat redan har anpassat sig till högre krav som inte längre föreligger. Det är denna »tröghet« i anpassningsprocessen som kallas hysteres, och på fackspråk kan man formulera det så här: Hysteres är en central egenskap i QT-intervallets restitution och förutsätter en minnesfunktion, här kallat arbetsminne. Vilken betydelse har då detta

HUVUDBUDSKAP

- Hjärtats arbetsminne synkroniserar och stabiliserar dess elektromekaniska funktion och tiden för kranskärls-genomblödningen vid förändringar i hjärtfrekvensen.
- Långt QT-syndrom (LQTS) beror oftast på funktionsrubbingar i jonkanalproteiner som deltar i regleringen av hjärtats arbetsminne. Kunskaper om detta kan därför få betydelse för individualiserad behandling vid asymtomatiskt LQTS.

FIGUR 1. Samband mellan EKG och tryck i vänster kammare och aorta



► Figuren visar schematiskt sambandet mellan de elektriska faserna i EKG (nederst) och trycket i vänster kammare och aorta. Under QRS-komplexet sprids den elektriska aktiviteten i kammar-muskulaturen och initierar en muskelkontraktion. Under denna stiger trycket i kammaren till en nivå där aortaklaffen öppnas och en pulsvåg sprids genom aorta och artärsystemet. Tiden från början på QRS-komplexet till slutet på T-vågen (QT-intervallet) motsvarar i stort sett den fas som kallas mekanisk systole. Diastole är tiden fram till nästa QRS-komplex.

arbetsminne? Tre huvudsakliga funktionsfördelar har föreslagits:

- Det tidsmässiga förhållandet mellan kammarens tömnings- och fyllnadsfas optimeras.
- Koronarblodflödet anpassas till ett kortare diastole under högre hjärtfrekvens samtidigt som kranskär-len vidgas.
- Det utgör en elektrisk stabilisator och förhindrar sannolikt överdrivna elektriska fluktuationer som annars kan uppkomma vid till exempel tidiga extraslag.

Arbetsminnet illustreras i Figur 2, som baseras på mätningar från en i övrigt frisk person som genomgått hjärtkateterisering i samband med ablationsbehandling av hjärtklappningsattacker.

Mekanismen bakom restitutionen och dess hysteres är inte klarlagd på cellulär nivå, men transporten av kaliumjoner över cellmembranet spelar en roll [3].

Kliniska implikationer relaterade till arbetsminnet

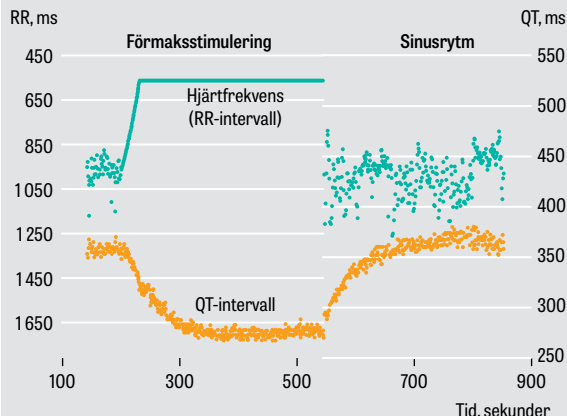
När EKG registreras med primärt syfte att bedöma QT/QTc vid diagnostik och prognostik vid medfött LQTS samt risken för förvärvat LQTS vid till exempel läkemedelsbehandling, ska patienten först vila liggande med slutna ögon och tystnad i 5 minuter för att man ska få så basala förhållanden som möjligt.

När förhållandet mellan QT och hjärtfrekvensen studeras under bandspelar-EKG eller arbetsprov påverkar hjärtfrekvensändringens riktning resultatet.

LQTS och kopplingen till arbetsminnet

LQTS är prototypen för en repolariseringssjukdom och den vanligaste jonkanalsjukdomen som kan leda till hjärtstopp och plötslig död. Anlag för LQTS beräknas finnas hos 1 på 2 000 individer och är dominant nedärvt. Även om LQTS i grunden är en monogen sjuk-

FIGUR 2. Hjärtats arbetsminne



► Figuren beskriver QT-intervallets anpassning till hjärtfrekvensförändringar genom tre faser. Först ökas pulsen successivt med förmaksstimulering från sinusrytm (längst till vänster). Pulsen läses sedan fast på en bestämd nivå (mittenpartiet). När pacemakern stängs av registreras en mycket varierande sinusrytm (sinusarytmi). Figuren visar en eftersläpning (hysteres) av anpassningen av QT-intervallet i förhållande till den snabba förändringen i hjärtfrekvensen och att eftersläpningen tar längre tid (ca 150 s) under pulsökningen än under återgången till sinusrytm (ca 100 s) i detta fall. Storleken på variationerna av QT är mycket likartad under fast frekvent pacemakerstimulering och under den ytterst varierande sinusarytmin; sannolikt ett tecken på hysteresens elektriskt stabiliserande effekt. Data är hämtade från en i övrigt frisk patient som genomgått ablationsbehandling för en paroxysmal supraventrikulär takykardi.

dom så varierar arvsanlagets penetrans och expressivitet även inom familjer med samma mutation. När en person diagnostiseras med LQTS och ett sjukdomsanlag påträffats vid gentyppning erbjuds förstagsradsläkningar (med 50 procents risk för att bära anlaget) så kallad kaskadscreening enligt gällande sjukvårdsrutiner. Allt fler personer med sjukdomsanlag utan tidigare symtom upptäcks därmed. Behandlingsbeslut baseras i dag på ålder, kön, LQTS-typ, symtom och QTc på vilo-EKG. När asymtomatiska LQTS-patienter (anlagsbärare) har en normal eller måttligt förlängt QTc är behandlingsbesluten särskilt svåra. Vi behöver skärpa våra prognostiska metoder för att kunna individualisera behandlingen.

De vanligaste typerna av LQTS (typ 1 och 2) beror på nedsatt funktion hos jonkanalproteiner för de kaliumströmmar (IKs och IKr) som spelar en viktig roll i repolarisationens restitution. Vid dessa LQTS-typer förekommer symtomen oftast i situationer med plötslig ökning av pulsen såsom fysisk och/eller psykisk stress.

Vi vet att QT inte förkortas på ett normalt sätt vid hjärtfrekvensökning vid LQTS, till exempel i samband med arbetsprov. Tyvärr ger arbetsprovet betydande störningar på EKG och därför används QT-värdet först 4 minuter efter avslutat arbetsprov för diagnostiska ändamål. Dessutom vet vi att slag-till-slag-variationen i QT och andra repolarisationsmått är minst dubbelt så stor vid LQTS typ 1 och 2 som hos ålders- och könsmatchade kontrollpersoner [4], talande för en nedsatt anpassningsförmåga till sinusrytmens naturliga slag-till-slag-variationer.

Den arbetshypotes som bearbetas i två pågående

doktorandprojekt i vår grupp är att hjärtats arbetsminne inte fungerar som det ska hos patienter med LQTS. Vidare är vår hypotes att graden av funktionsnedsättning kan mätas och att den avspeglar risken för allvarliga symtom även hos asymtomatiska LQTS-patienter.

Arbetsminnets funktion vid LQTS

Figur 2 illustrerar hur vi kan få en uppfattning om det friska arbetsminnet genom snabb pulsökning med förmaksstimulering via en transvenöst inlagd elektrodkateter. Av praktiska och etiska skäl kan man emellertid inte bedöma arbetsminnet hos alla anlagsbärare för LQTS på detta sätt. Vi har därför utvecklat ett farmakologiskt stresstest på repolarisationens förmåga att anpassa sig till den snabba hjärtfrekvensökning som följer när man ger atropin intravenöst. Denna substans är sedan många år standardbehandling när någon har akuta symtom på grund av för långsam puls, men vi ger högre doser [5]. Vi har i två steg vi-

sat att detta stresstest kan utföras säkert och polikliniskt, i det första på friska försökspersoner och i det andra på asymtomatiska LQTS-patienter; inga rytmrubbningar har uppstått (men förväntade övergående atropinbiverkningar). Nu pågår nästa steg för att få veta om LQTS-patienter med symtom uppvisar svårare minnesrubbningar än de utan.

Sammanfattningsvis tror vi att en elektrofysiologisk utvärdering vid LQTS med en kombination av 1) QTc, 2) slag-till-slag-variationer av QT och andra repolarisationsmått under standardiserad vila samt 3) QT-anpassningen under atropintillförsel ska ge bättre riskbedömning än bara QTc på vilo-EKG. På detta sätt hoppas vi kunna förbättra riskbedömningen och individualisera behandlingen av våra LQTS-patienter. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FPDL*

REFERENSER

- | | | | | | |
|---|--|--|--|---|---|
| <p>1. Wecke L, Bergfeldt L. Hjärtat minns - och minns man det kan man undvika onödiga undersökningar.</p> | <p>Läkartidningen. 2006;103:42-6.</p> <p>2. Rosen MR, Bergfeldt L. Cardiac memory: the slippery slope twixt normalcy and pathology. <i>Trends Cardiovasc</i></p> | <p>Med. 2015;25:687-96.</p> <p>3. Berger RD. Electrical restitution hysteresis. Good memory or delayed response? <i>Circ Res.</i> 2004;94:567-9.</p> <p>4. Vahedi F, Diamant UB,</p> | <p>Lundahl G, et al. Instability of repolarization in LQTS mutation carriers compared to healthy control subjects assessed by vectorcardiogra-</p> | <p>phy. <i>Heart Rhythm.</i> 2013;10:1169-75.</p> <p>5. Bergfeldt L, Lundahl G, Bergqvist G, et al. Ventricular repolarization duration and dispersion adaptation</p> | <p>after atropine induced rapid heart rate increase in healthy adults. <i>J Electrocardiol.</i> 2017;50:424-32.</p> |
|---|--|--|--|---|---|