

# **VASOVAGAL SYNKOPE KAN VI FINNE FORKLARINGER I GENETIKKEN?**

Studentoppgave. Stud. Med. Arne Keilman  
Oslo Universitet, Det Medisinske Fakultet  
2011

# Innholdsfortegnelse

<b>1. SAMMENDRAG</b> .....	<b>3</b>
<b>2. INNLEDNING</b> .....	<b>3</b>
<b>3. PROBLEMSTILLING</b> .....	<b>4</b>
<b>4. DEFINISJONER</b> .....	<b>4</b>
4.1. SYNKOPE.....	4
4.1.1. <i>Vasovagal synkope (VVS)</i> .....	5
4.1.2. <i>Head-up tilt test (HUT-test)</i> .....	5
4.2. GENETIKK.....	5
4.2.1. <i>Gen</i> .....	5
4.2.2. <i>Allel</i> .....	5
4.2.3. <i>Mutasjon</i> .....	5
4.2.4. <i>Polymorfisme</i> .....	5
<b>5. METODER</b> .....	<b>6</b>
5.1. FAGLITTERATUR.....	6
5.2. LITTERATURSØK PÅ PUBMED.....	6
5.3. GENSØK PÅ ENTREZ GENE.....	6
5.4. METODEKRITIKK.....	7
<b>6. RESULTATER</b> .....	<b>7</b>
6.1. NORMAL BLODTRYKKFYSIOLOGI.....	7
6.1.1. <i>Sympatisk og parasympatisk kontroll av hjertet</i> .....	8
6.1.2. <i>Sympatisk kontroll av blodstrøm</i> .....	9
6.1.3. <i>Overordnet regulering</i> .....	9
6.1.4. <i>Kontroll av det vasomotoriske senteret gjennom høyere områder i hjernen</i> .....	9
6.1.5. <i>Det autonome nervesystemets funksjon i rask blodtrykksregulering</i> .....	10
6.1.6. <i>Det sentralnervøse systemets iskemiske respons</i> .....	10
6.2. KROPPENS CELLULÆRE FORSVARSMEKANISMER VED ET AKUTT BLODTRYKKSFALL.....	11
6.2.1. <i>Adrenerge reseptorer</i> .....	11
6.2.2. <i>Renin-angiotensinsystemet</i> .....	12
6.2.3. <i>G-protein signalsystem</i> .....	12
6.2.4. <i>Serotonin</i> .....	13
6.2.5. <i>Dopamin</i> .....	13
6.2.6. <i>Endotelin</i> .....	14
6.2.7. <i>Nitrogenoksid</i> .....	14
6.2.8. <i>Adenosin</i> .....	14
6.3. PATOFYSIOLOGI VED VVS.....	15
6.4. GENER SOM HAR VÆRT UNDERSØKT I ARTIKLENE.....	17
6.4.1. <i>ADRB1 (adrenergic, beta-1, receptor)</i> :.....	17
6.4.2. <i>ADRA1A (adrenergic, alpha-1A-, receptor)</i> :.....	17
6.4.3. <i>ADRB2 (adrenergic, beta-2-, receptor, surface)</i> :.....	17
6.4.4. <i>ACE (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1)</i> :.....	17
6.4.5. <i>AGT (angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8))</i> :.....	18
6.4.6. <i>AGTR1/ATRI (angiotensin II receptor, type 1)</i> :.....	18
6.4.7. <i>GNB3 (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3)</i> :.....	18
6.4.8. <i>ADORA2A (Adenosin A2a reseptor)</i> :.....	18
6.4.9. <i>GNAS (GNAS complex locus)</i> :.....	18
6.4.10. <i>RGS2 (regulator of G-protein signaling 2, 24kDa)</i> :.....	19
6.4.11. <i>SLC6A4/SERT (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4)</i> :.....	19
6.4.12. <i>DBH (dopamine beta-hydroxylase (dopamine beta-monoxygenase))</i> :.....	19
6.4.13. <i>EDN1 (endothelin 1)</i> :.....	19
6.4.14. <i>EDNRA (endothelin receptor type A)</i> :.....	19
6.4.15. <i>TRPA1 (transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1)</i> :.....	19
6.5. DEN NYESTE GRUNNLEGGENDE LITTERATURSTUDIEN PÅ TEMAET.....	20
6.6. DE NYESTE PUBLIKASJONENE.....	20
6.6.1. <i>VVS: arv eller miljø?</i> .....	20

6.6.2.	<i>VVS hos monozygote tvillinger</i> .....	22
6.6.3.	<i>Artikler som forsøker å knytte gener til VVS</i> .....	22
6.6.3.1.	Sorrentino et. al. (2010).....	22
6.6.3.2.	Sorrentino et.al. (2009).....	23
6.6.3.3.	Mudrakova et.al.....	23
6.6.3.4.	Mitro et.al.....	23
6.6.3.5.	Lelonek et.al. (2008).....	24
6.6.3.6.	Lelonek et.al. (2009).....	25
6.6.3.7.	Lelonek et.al. (2009).....	25
6.6.3.8.	Lelonek et.al. (2009).....	26
6.6.3.9.	Pozsgai et.al.....	26
6.6.3.10.	Saadjian et.al.....	26
6.6.3.11.	Tabeller .....	28
7.	<b>DISKUSJON</b> .....	29
8.	<b>KONKLUSJONER</b> .....	32
9.	<b>LITTERATURHENVISNINGER</b> .....	33

## 1. Sammendrag

Vasovagal synkope er en tilstand med plutselig bevissthetstap og spontan gjenvinning av bevisstheten. Det er en ufarlig tilstand foruten risikoen for fallskader, trafikkulykker etc. Dens patofysiologi er ufullstendig kartlagt.

En omfattende litteraturgjennomgang fra 2009 oppsummerer forskning som belyser vasovagal synkope i en genetisk setting. I denne oppgaven blir forskningen fra perioden etter denne artikkelen gjennomgått på en systematisk måte.

Det er fortsatt usikkerhet om en familiær opphopning og dermed mulig genetisk disposisjon for vasovagal synkope. Flere gener er blitt undersøkt og man finner begrensede funn i G-proteinsystemet samt i endotelinsystemet. I museforsøk finner man flere karakteristika i TRP-kanaler som kan ha en sammenheng med vasovagal synkope.

## 2. Innledning

En betydelig andel av befolkningen vil i løpet av livet sitt oppleve én eller flere besvimelser eller nærbesvimelser. Hos de aller fleste er dette en ufarlig forbigående hendelse som for omgivelsene kan være dramatisk å bevitne. Som regel vil pasienten gjenvinne bevisstheten raskt uten varige mén, men det kan i noen tilfeller kunne oppstå komplikasjoner i form av fallskader eller trafikkuhell dersom man er ute og kjører. Førerkortforskriftene er strenge i forbindelse med bevissthetstap og dette kan ha dramatiske konsekvenser for yrkessjåfører, piloter etc.

For helsevesenet er besvimelser en betydelig belastning. Ofte vil uventede bevissthetstap føre til konsultasjoner i akuttmottak eller på legekantoret eller utrykning for legevakten. Mange avanserte diagnostiske hjelpemidler blir brukt for å utelukke alvorlige tilstander, i sum blir det brukt mye tid og penger på å avdekke svært lite.

Den siste tiden har man samlet stadig flere holdepunkter for at besvimelser har familiær opphopning, altså at førstegradsslektinger til en som har besvimt en eller flere ganger vil ha forøkt risiko for at de selv vil oppleve det en eller flere ganger i løpet av livet. Det finnes alternative forklaringsmodeller for dette og det foreligger ingen sikre holdepunkter foreløpig, men forskerne mener de kan se tendenser. I forlengelsen av dette er det de siste årene kommet

stadig flere studier som forsøker å knytte spesifikke genetiske varianter opp mot risikoen for å besvime.

Denne oppgaven er tematisk delt inn i 4 deler. Først vil jeg beskrive normalfysiologien for blodtrykksregulering og adekvat hjerneperfusjon etterfulgt av patofysiologien ved svikt i denne reguleringen som fører til besvimelse. Så kommer det en gjennomgang av genene som har vært gjenstand for forskning de siste årene. Til slutt ser jeg på publikasjonene som har undersøkt en genetisk forklaringsmodell for besvimelse.

### 3. Problemstilling

I en oppsummeringsartikkel fra 2009 sier Olde Nordkamp<sup>18</sup> at man tror det kan være familær opphopning av vasovagal synkope samt at man ser en polymorfisme i et gen i det sympatiske nervesystemet som er mer frekvent hos pasienter med positiv HUT enn hos pasienter med negativ HUT.

I denne oppgaven ønsker jeg å se på forskningen som er gjort etter søkeperioden til Olde Nordkamp. Jeg ønsker å belyse følgende spørsmål:

1. Er bevisene for familær opphopning av vasovagal synkope styrket eller svekket?
2. Er det funnet spesifikke gener og/eller polymorfismer som kan knyttes til en disposisjon for vasovagal synkope?

### 4. Definisjoner

#### 4.1. Synkope

Synkope blir definert som: forbigående tap av bevissthet (T-LOC – transient loss of consciousness) på grunn av forbigående global cerebral hypoperfusjon, karakterisert av at det er plutselig innsettende, av kort varighet og med spontan tilbakegang.<sup>1</sup> Denne definisjonen inneholder årsaken til bevissthetstapet, nemlig forbigående global cerebral hypoperfusjon. Dermed utelukker man andre symptomatisk liknende tilstander som for eksempel epileptiske anfall, hypoksi, hypoglykemi eller hjernerystelser da de har forskjellig etiologi. Figuren til høyre<sup>1</sup> viser et enkelt flytskjema sentrert rundt T-LOC som kan brukes til å skille T-LOC fra andre tilstander hvor det ikke har vært fullstendig bevissthetstap eller hvor innsettelsen, varigheten eller gjenvinningen ikke har vært slik at det kommer inn under definisjonen. I tillegg deler den T-LOC inn i ikke-traumatisk og traumatisk form, noe som ofte er enkelt for klinikerne å skille mellom på bakgrunn av anamnestiske opplysninger. Nederst i venstre hjørne finner vi synkope, som altså skiller seg fra de andre tilstandene ved at det har vært et fall i systemisk

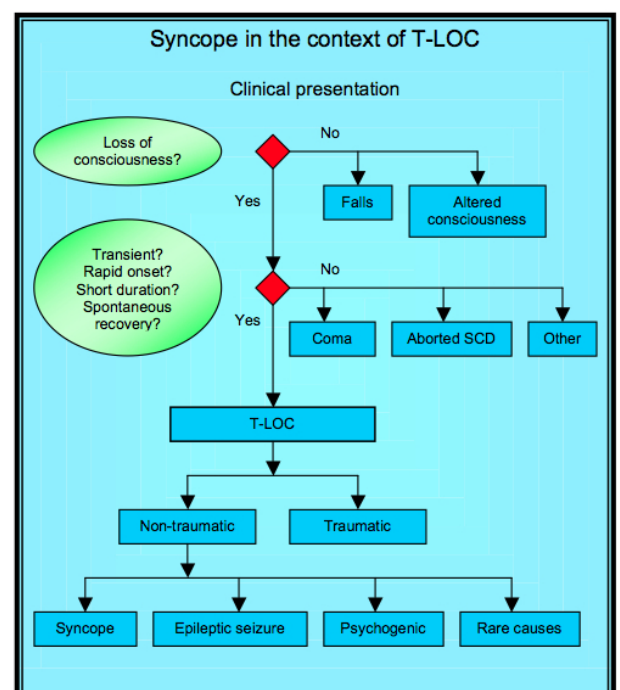


Fig 1: Synkopealgoritme<sup>1</sup>



blodtrykk med forbigående global cerebral hypoperfusjon.

#### **4.1.1. Vasovagal synkope (VVS)**

Vasovagal synkope blir definert innenfor en patofysiologisk klassifiseringsmodell på forskjellige typer synkope. Denne klassifiseringen blir gjennomgått på et senere tidspunkt i oppgaven. I modellen blir VVS beskrevet som: VVS, også kjent som "den normale besvimelsen", er mediert ved emosjoner eller ved ortostatisk stress. Det er vanligvis forutgått av prodrome symptomer på autonom aktivering (svetting, blekhet, kvalme).<sup>1</sup>

#### **4.1.2. Head-up tilt test (HUT-test)**

Den hyppigst brukte testen ved utredning av VVS er en såkalt "head-up tilt test" (HUT-test) eller "vippetest". Her blir pasienten spent fast på en benk som kan vippe fra liggende posisjon og opp i oppreist posisjon. Etter en fastlagt protokoll blir pasienten, etter en hvileperiode, vippet opp til en anbefalt helling på mellom 60° og 70° oppreist stilling. Den påfølgende blodansamlingen i bena og immobiliseringen av muskulaturen i bena kan utløse VVS dersom autonom blodtryksregulering svikter. I tillegg til tilting kan man administrere lavdose isoproterenol (en ikke-selektiv betaagonist) og/eller nitroglyserin som vil øke muligheten for å fremprovosere VVS. Testen har en positiv responsrate på 61-69% og en høy spesifisitet (92-94%).<sup>1</sup>

### **4.2. Genetikk**

Genetikk defineres som den delen av biologien som omhandler arvegangene og variasjonene blant organismer.<sup>2</sup>

#### **4.2.1. Gen**

Et gen er en spesifikk sekvens med nukleotider i DNA eller RNA som er lokalisert på ett kromosom og som er den funksjonelle enheten i arvegang. Genet kontrollerer transmisjon og uttrykk av en eller flere egenskaper ved å spesifisere strukturen til et polypeptid eller protein.<sup>2</sup>

#### **4.2.2. Allel**

Et allel beskriver enhver av de alternative variantene som ett gen kan ha på et gitt lokus.<sup>2</sup>

#### **4.2.3. Mutasjon**

En mutasjon er en relativt permanent endring i arvematerialet som involverer enten en fysisk endring i kromosomet eller en biokjemisk endring i kodon som er grunnlaget for genet.<sup>2</sup>

#### **4.2.4. Polymorfisme**

Dersom det finnes minst 2 relativt vanlige alleler i en populasjon, sier man at genloket er polymorft.<sup>3</sup>

## **5. Metoder**

### **5.1. Faglitteratur**

Til den første delen av oppgaven som omhandler normalfysiologi for blodtrykksregulering og adekvat hjerneperfusjon har jeg brukt den anerkjente læreboken "Guyton and Hall textbook of medical physiology" som anbefales til studentene ved Universitetet i Oslo. Jeg har for det meste brukt 12. utgave som kom ut i 2011<sup>6</sup>.

Patologien og patofysiologien ved vasovagal synkope er enda ikke godt kjent og lite beskrevet i patologiske verk som for eksempel Robbins sin lærebok i patologi. Jeg har tatt utgangspunkt i det jeg oppfatter som det siste konsensusverk blant forskerne på feltet: "The task force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC)", som publiserte retningslinjer for VVS i European Heart Journal i 2009<sup>1</sup>.

Fra den anbefalte genetikkboka "Thompson & Thompson Genetics in Medicine<sup>3</sup>" har jeg hentet de overnevnte defenisjonene i genetik.

### **5.2. Litteratursøk på PubMed**

Den 24. januar 2011 utførte jeg et litteratursøk i den anbefalte søkemotoren PubMed. Jeg brukte følgende søkeord:

(genetics OR polymorphism) AND (vasovagal syncope OR neurally mediated syncope OR neurocardiogenic syncope)

Jeg begrenset søket med tidsintervallet 20. november 2007 til og med 24. januar 2011.

Da kommer det opp 21 treff (se appendiks). Jeg leste alle abstraktene og valgte å fjerne artikkel 2, 5, 10 og 20 fordi de omhandler nærliggende men ikke direkte relevante temaer. Artikkel 1, 9, 18 og 19 ble fjernet fordi hovedartikkelen er på andre språk enn engelsk (hhv. kinesisk, portugisisk, spansk, kinesisk). Artikkel 12 er den samme som artikkel 8 og ble dermed fjernet. Da satt jeg igjen med 12 artikler som har blitt lest og analysert i forhold til problemstillingen i denne oppgaven.

I gjennomgangen av artiklene fant jeg referanser til en annen artikkel<sup>14</sup> som ikke kom med i søket, men som jeg synes var svært relevant for problemstillingen min. Denne valgte jeg å ta med som ekstra artikkel, den står nederst i appendikset.

Artikkel 14 er en systematisk litteraturgjennomgang av det samme temaet, men denne forskergruppen har gjort sitt søk fra 1950 til 19 november 2007. Min gjennomgang starter med en kort oppsummering av deres funn som grunnlag for så å se videre på publikasjonene etter 19 november 2007.

### **5.3. Gensøk på Entrez Gene**

Jeg brukte PubMed sin genetikk-søkemotor Entrez Gene<sup>4</sup> til å søke på spesifikke gener. Genene er hentet fra artikkelsøket, og det er disse som har vært undersøkt den siste tiden for mulig

sammenheng med vasovagal synkope. Jeg søkte da på gennavn eller navn på polymorfisme, og brukte avgrensningen Homo Sapiens.

## **5.4. Metodekritikk**

Søket etter gener og derigjennom genetiske forklaringsmodeller på vasovagal synkope er et svært ungt forskningsfelt. (I Olde Nordkamp<sup>18</sup> er 16 av 60 referanser fra før år 2000 og bare 3 fra før år 1990). Mitt utgangspunkt er i nettopp denne artikkelen, som jeg oppfatter både som et grundig arbeid og som et "startskudd" for videre forskning. Bruken av denne artikkelen er til stor nytte for min oppgave da mye av den brukte metodikken er sammenliknbar.

Allikevel er det viktig å stille spørsmål ved temaet. Mekanismene bak vasovagal synkope er til nå bare delvis forstått. I patofysiologien har man skilt VVS fra andre tilstander med bevissthetstap og laget klassifisering ut fra hvilke situasjoner som kan være utløsende faktorer. Men man har ikke forklart hvorfor og hvordan det oppstår. Allikevel søker forskerne etter spesifikke gener som går igjen hos pasienter med VVS og som koder for endringer i molekylære signalveier med VVS som resultat. Det vil si at man søker etter ett endepunkt når man ikke vet hvor veien går. Det medfører fare for forskningsbias der forskerne definerer sitt mål før det foreligger nok indikasjoner for at målet er relevant. I en iver på å bevise et forskningsmål oppstår det da fare for at positive funn blir tillagt for stor verdi og negative funn blir neglisjert.

Jeg har eliminert artikler som er skrevet på spansk, portugisisk og kinesisk fordi jeg ikke behersker språkene. Dette påfører min oppgave en tydelig språkbias fordi artiklene helt klart kan inneholde relevante funn.

Mitt søk er tidsbegrenset og har få nøkkelord. Tidbegrensningen medfører at jeg antar at det som Olde Nordkamp har publisert er et grundig arbeid som jeg kan bygge videre på.

Studentoppgaven er begrenset i tid og ressurser sammenliknet med en større forskergruppe. Men det kunne ha blitt gjort grundigere med et ikke tidsavgrenset søk, slik at gamle referanser fikk en ny gjennomgang. Dette er relevant fordi ny forskning kan kaste et annet lys på gamle funn.

Jeg har brukt betydelig færre søkeord enn Olde Nordkamp. Dette er også et naturlig resultat av begrensningene som foreligger i forhold til avsatt tid og størrelsen på oppgaven. Jeg har inkludert de mest sentrale ordene, men det kan tenkes at relevante artikler har falt utenfor fordi jeg ikke har brukt mer perifere søkeord. Et klart eksempel på dette er min ekstra artikkel<sup>14</sup> som ble inkludert etter at jeg tilfeldig fant den som referanse i noen av de inkluderte artikler. Da er det viktig å sette spørsmål ved om det har vært flere artikler som burde ha blitt tatt med.

## **6. Resultater**

### **6.1. Normal blodtrykkfysiologi**

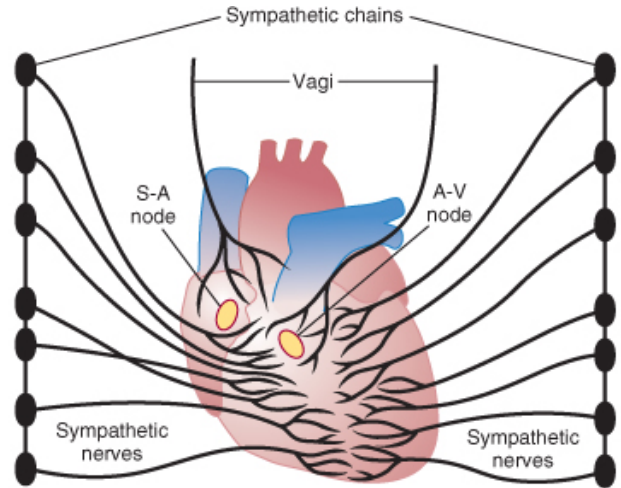
Blodforsyningen til forskjellige vev i kroppen er avhenging av både lokale og sentrale mekanismer. Jeg ønsker å beskrive nærmere den sentrale, autonomt styrte mekanismen, som er ansvarlig for å redistribuere blodstrøm til forskjellige deler av kroppen, øke eller redusere pumpeaktiviteten i hjertet, og spesielt sørge for veldig rask kontroll av systemisk arterietrykk.<sup>5</sup> En mekanisme som i friske mennesker sørger for at synkope blir unngått i tilfelle et raskt fall i arterietrykk.

De viktigste delene av det autonome nervesystemet som er ansvarlig for rask kontroll av arteriestrykk er det sympatiske og det parasympatiske nervesystemet.

### 6.1.1. Sympatisk og parasympatisk kontroll av hjertet<sup>6</sup>

Sympatiske nerver innnervrer store deler av hjertet, spesielt ventrikkelmuskulatur via den sympatiske grensestrengen. Sympatisk stimulering av hjertet fører til økt hjertefrekvens og økt kontraksjonskraft. I et ungt frisk menneske kan maksimal sympatisk stimulering føre til en nesten tredobling av hjertefrekvensen og doble hjertets kontraksjonskraft. Hemming av sympatiske nervesignaler til hjertet fører til en reduksjon av hjertets minuttvolum på opp til 30%, da det i hvilemodus er en lett sympatisk basaltonus.

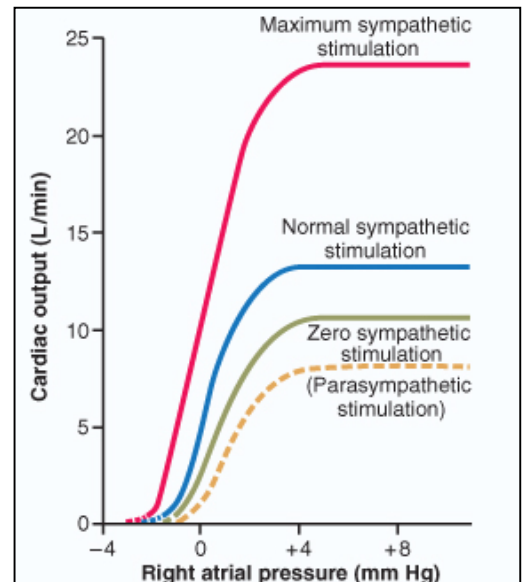
Stimulering av sympatiske nerver fører til at noradrenalin frigies ved nerveendene. Det er foreslått at dette øker



Figur 2: Sympatisk og parasympatisk innervering av hjertet<sup>6</sup>

cellemembranpermeabiliteten for natrium- og kalsiumioner. I sinusknuten (S-A) fører dette til et mer positivt hvilepotensiale og en raskere økning i diastolisk membranpotensiale i retning terskelverdi for aksjonspotensiale. I A-V-bunten og A-V-knuten fører økt natrium-kalsium-permeabilitet til at aksjonspotensialet raskere når naboceller og dermed øker ledningshastigheten. I ventrikkelmuskulaturen har økt kalsiumpermeabilitet positiv effekt på myokardcellekontraksjon, da kalsium er sentralt for kontraksjon i myofibriller.

Parasympatiske nerver innnervrer hovedsakelig begrensede områder i atriene, spesielt sinus- og A-V-knuten via nervus vagus. Stimulering av disse nervene fører til frislipp av acetylkolin ved nerveendene, som reduserer rytmefrekvensen ved sinusknuten og reduserer eksitabiliteten i A-V-knuten, som fører til dårligere ledningshastighet mellom A-V-bunten og purkinjefibrene. Acetylkolin øker cellemembranpermeabiliteten for kalium, som øker lekkasjen av kalium fra intracellulære til ekstracellulære rom. Den økte negative ladningen intracellulært fører til at cellen hyperpolariseres og eksitabiliteten blir redusert. I sinusknuten kan hvilepotensialet reduseres fra -55 millivolt til ned til -75 millivolt. Dermed tar det lengre tid for membranen å nå terskelverdi når natrium og kalium lekker inn. I A-V-knuten fører hyperpolarisering til at det er vanskeligere for ledningsfibre å eksitere naboceller, og ledningshastigheten reduseres. Ved kraftig stimulering kan det oppstå et komplett A-V-blokk hvor hjertefrekvensen går til null og hjertets kontraksjonskraft reduseres med 20-30%. Da vil ventriklene slutte å slå i 5-20 sekunder, før det oppstår en ventrikulær eskapaderytme hvor purkinjefibrene utvikler en autonom eksitasjon som gir en ventrikkelkontraksjon med frekvens på 15-40 slag per minutt.



Figur 3: minuttvolum og høyre atrietrykk ved sympatisk og ved sympatisk og parasympatisk stimulering<sup>5</sup>



Figur 3 viser hjertets minuttvolum for et gitt høyre atrietrykk, med forskjellig grader av sympatisk og parasympatisk stimulering. Endringene i minuttvolum skyldes både endringer i hjertets frekvens og hjertets kontraksjonskraft.

### 6.1.2. Sympatisk kontroll av blodstrøm<sup>6</sup>

Sympatiske nervefibre innnervrer små arterier og arterioler hvor konstriksjon av glatt muskulatur fører til økt blodstrømsmotstand og dermed redusert blodstrøm i det nærliggende vevet. Innervering av større kar, spesielt vener, fører til redusert volum av karene og økt tilbakestrømning av blod til hjertet, som igjen fører til økt trykk i høyre atrium.

### 6.1.3. Overordnet regulering<sup>6</sup>

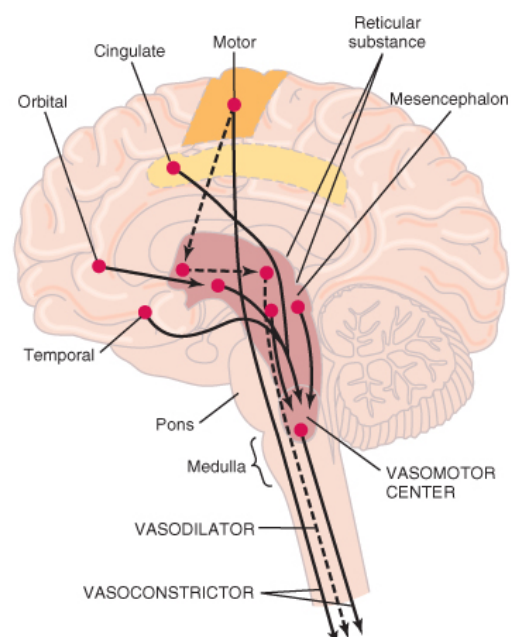
Overordnet kontroll med reguleringen av blodstrømmen utøves av et vasomotorisk område i retikulærsubstansen i medulla og nedre tredel av pons. Området sender parasympatiske signaler gjennom nervus vagus og sympatiske signaler gjennom den sympatiske grensestrengen.

Det er indentifisert 3 viktige områder i det vasomotoriske senteret:

- et vasokonstriktorumråde, som aktiverer preganglionære vasokonstriktornevroner i det sympatiske nervesystemet. Dette systemet er kontinuerlig aktivt med lav fyringsfrekvens.
- et vasodilatatorområde, som inhiberer vasokonstriktorumrådet og dermed forårsaker vasodilatasjon.
- et sensorisk område, som mottar sensorisk informasjon fra sirkulasjonssystem hovedsakelig gjennom nervus vagus og nervus glossofaryngeus. Området har tett kontakt med vasokonstriktor- og vasodilatatorområdene, og sørger for reflektorisk kontroll med mange sirkulasjonsfunksjoner.

### 6.1.4. Kontroll av det vasomotoriske senteret gjennom høyere områder i hjernen<sup>6</sup>

I tillegg til den autonome reguleringen av det vasomotoriske området gjennom feedbackmekanismer er høyere områder i hjernen også involvert i regulering av blodtrykket i kroppen. Hypotalamus kan stimulere det vasomotoriske området med kraftige eksitatoriske og inhiberende signaler. Motoriske områder i storhjernen eksitere systemet gjennom å sende signaler via hypotalamus. Dette er hensiktsmessig når en person trener og blodstrømmen trenger å bli omregulert til skjelletmuskulatur. I tillegg er det vist at stimulering av fremre temporallapp, orbitale områder i fremre korteks, fremre områder av gyrus cingula, amygdala, septum og hippocampus alle kan eksitere eller inhibere det vasomotoriske området. Det er kjent at synsinntrykk og kraftige emosjonelle opplevelser som for eksempel frykt aktiverer systemet og setter personen i en såkalt fight or flight modus, hvor blodtrykket stiger og kroppen forbereder seg på rask kamp eller flykt.



Figur 4: kontroll av det vasomotoriske senteret<sup>5</sup>

I en person med uhensiktsmessig regulering kan slike

påkjenninger føre til vasovagal synkope. I et slikt tilfelle blir vasodilatatorområdet aktivert med påfølgende blodpooling i kroppens nedre deler, samt at kraftig parasympatisk stimulering av hjertet fører til redusert hjerterefrekvens og kontraksjonskraft.

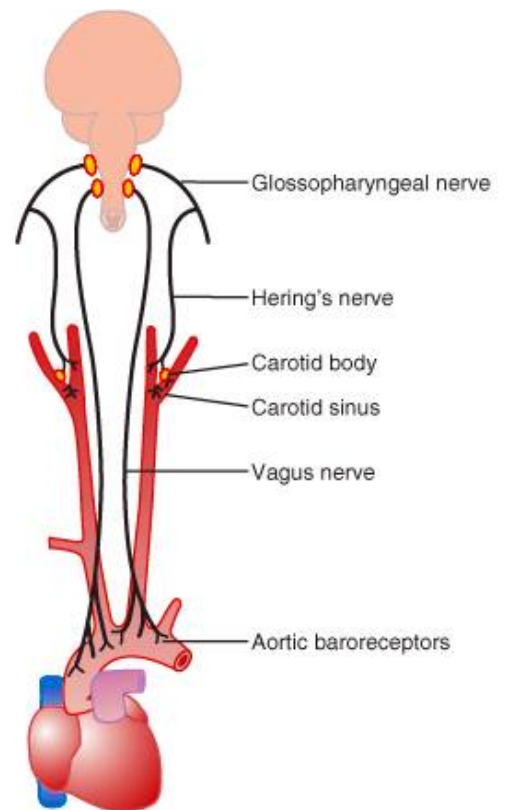
### 6.1.5. Det autonome nervesystemets funksjon i rask blodtrykksregulering<sup>6</sup>

Den viktigste funksjonen for det autonome nervesystemet i blodtrykksregulering er å sørge for rask blodtrykksstigning når blodtrykket faller under akseptable verdier og perfusjon av viktige organer er truet. I friske personer vil dette forhindre vasovagal synkope når hjernens perfusjonstrykk blir for lavt for å opprettholde bevisstheten. Sterk stimulering av det vasomotoriske senteret vil i slike tilfeller normalt føre til 3 endringer, som har lynrask responstid og kan føre til fordoblet blodtrykk innen 5-10 sekunder:

- nesten alle arterioler i den systemiske sirkulasjonen blir konstringert. Total perifer motstand øker kraftig og arterietrykket stiger.
- mange store vener blir kraftig konstringert. Store deler av blodvolumet blir presset over fra reservoarene i venesystemet til hjertet og dermed ut i arteriesystemet.
- hjertet selv blir stimulert av det sympatiske nervesystemet.

Denne responsen er avhengig av raske og nøyaktige sensorer i arteriesystemet som kan gi fortløpende tilbakemelding på trykkforholdene. Vi har baroreseptorer, celler som reagerer på mekanisk strekk, plassert hovedsakelig i aortabuen og carotisbifurkaturene. Disse sender signaler til det vasomotoriske senteret henholdsvis gjennom nervus vagus (hjernenerve X) og Hering's nerve (en gren av n. glossopharyngeus, hjernenerve IX).

Nervesignalet fyrer normalt med en konstant hastighet dersom det systoliske blodtrykket ligger rundt 100 mmHg. Når blodtrykket stiger, øker fyringshastigheten på disse nervene, noe som fører til at vasokonstriktorsenteret blir hemmet og det parasympatiske nervesystemet blir aktivert. Påfølgende redusert perifer motstand og redusert hjerterefrekvens fører til en reduksjon i blodtrykket. Dersom blodtrykket faller til under akseptable verdier, reduseres hemmingen av vasokonstriktorsenteret og det sympatiske nervesystemet blir aktivert. Blodtrykket stiger helt til baroreseptorene registrerer normale verdier, og systemet inntar status quo.



Figur 5: trykkreseptorer og deres nervebaner<sup>5</sup>

### 6.1.6. Det sentralnervøse systemets iskemiske respons<sup>6</sup>

Tilstrekkelig hjerneperfusjon er uhyre viktig, på kort sikt for å unngå bevissthetstap, på lengre sikt for å unngå irreversibel hypoksiskeader på hjerneceller. I tillegg til trykkreseptorene i arteriesystemet har hjernen en egen mekanisme for å forhindre for lavt perfusjonstrykk. Dersom cellene i det vasomotoriske senteret registrerer for lav O<sub>2</sub>-konsentrasjon og for høy CO<sub>2</sub>-konsentrasjon vil hjernen igangsette SNS iskemiske respons. Det vasomotoriske senteret blir kraftig stimulert, og det systemiske blodtrykket kan stige til opp til 250 mmHg i inntil 10 minutter. Dette inntreer når det systemiske arterietrykket faller under 60 mmHg, med kraftigst virkning ved

verdier mellom 15-20 mmHg. Dette er altså ikke en mekanisme som har betydning i den daglige normale blodtrykksregulering, men den trer i kraft når hjernens blodforsyning er dødelig truet.

## 6.2. Kroppens cellulære forsvarsmekanismer ved et akutt blodtrykksfall<sup>6</sup>

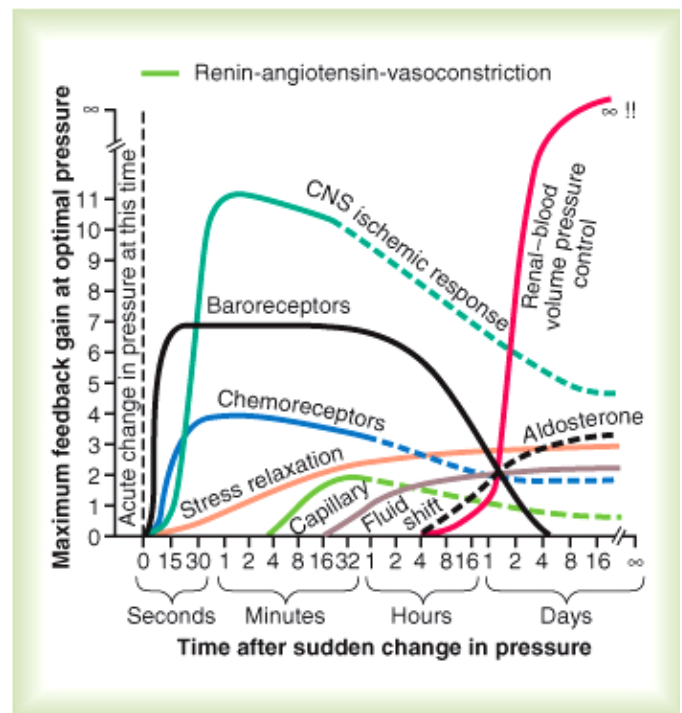
Ved et akutt blodtrykksfall, for eksempel en kraftig blødning eller en vasovagal synkope, har kroppen en rekke mekanismer som blir aktivert for å forsøke å restituere blodtrykket til normalverdier. Disse er både umiddelbare med virkning innen sekunder og minutter, og langsomme med virkning ikke før etter timer og dager. Innenfor de forskjellige systemer er det en rekke hormoner, neurotransmittere, signalmolekyler, reseptorer og enzymer. Disse har vært gjenstand for genetisk forskning der en har forsøkt å finne sammenheng i mutasjoner og polymorfismer i genene som koder for molekylene og insidens av vasovagal synkope. Nedenfor vil jeg kort presentere systemene som har vært gjenstand for slik genetisk forskning i artiklene jeg har brukt.

Figuren til høyre oppsummerer de forskjellige mekanismene.

De raske mekanismene, med virkning innen sekunder, består av reflekser i nervesystemet. Dette består av baroreseptor feedback-mekanismer, SNS iskemiske respons og aktivering av kjemoreseptorer.

De litt tregere mekanismene, med virkning etter noen minutter, er renin-angiotensinsystemet, relaksasjon av blodkarene (mest relevant ved plutselig for høyt blodtrykk) og væskeforflytning fra ekstravasale rom til kapillærene.

De langsomme mekanismene, med virkning etter timer til dager, er basert på nyrenes blodtrykkskontroll, hovedsakelig gjennom salt- og væskebalanse ved hjelp av aldosteron. Det er innlysende at disse mekanisme ikke har avgjørende relevans ved vasovagal synkope.



Figur 6: forsvarsmekanismer ved blodtrykksfall<sup>5</sup>

### 6.2.1. Adrenerge reseptorer<sup>6</sup>

De aller fleste av de postganglionære sympatiske nevrone er adrenerge. Det vil si at når de blir eksitert vil de skille ut noradrenalin fra vesikler som ligger lagret klar til bruk i nervenes endesynapser. Noradrenalin som blir skilt ut har vanligvis en virkningstid på bare noen sekunder før det blir reopptatt eller brutt ned.

Det finnes to hovedgrupper med adrenerge reseptorer, alfa og beta reseptorer. Alfa har undergruppen alfa1 og alfa2, beta har undergruppene beta1, beta2 og beta3. Reseptorene

reagerer på noradrenalin og adrenalin. Noradrenalin aktiverer hovedsakelig alfa reseptorer og har svakere virkning på beta reseptorer, mens adrenalin aktiverer begge reseptortyper likt. Effekten av virkningsstoffene er hovedsakelig avhengig av typen reseptor samt antallet reseptorer som finnes i målorganet. Tabellen nedenfor viser at relevante adrenerge reseptorer for blodtrykkskontroll er:

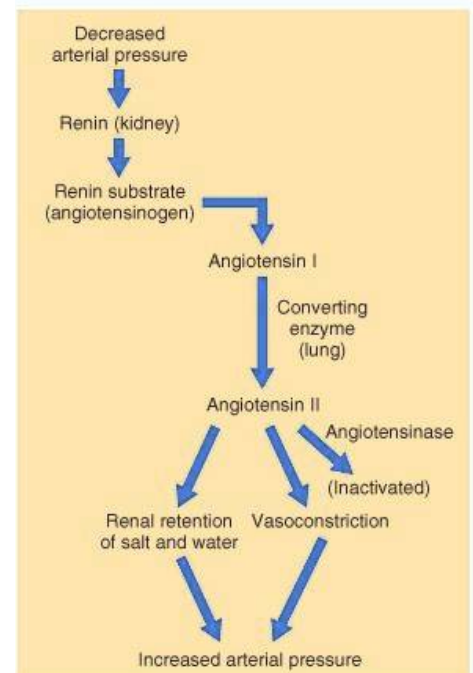
- alfa 1 → vasokonstriksjon
- beta 1 → kardioaksellerasjon og økt kontraksjonskraft i myokard
- beta 2 → vasodilatasjon

Alfa reseptor	Beta reseptor
Vasokonstriksjon	Vasodilatasjon ( $\beta_2$ )
Iris dilatasjon	Kardioaksellerasjon ( $\beta_1$ )
Tarmrelaksasjon	Økt kontraksjonskraft i myokard ( $\beta_1$ )
Sfinksterkontraksjon i tarmene	Tarmrelaksasjon ( $\beta_2$ ) Uterusrelaksasjon ( $\beta_2$ )
Pilomotorkontraksjon	Bronkodilatasjon ( $\beta_2$ )
Blæresfinksterkontraksjon	Calorigenese ( $\beta_2$ )
Hemmer sekresjon av neurotransmitter ( $\alpha_2$ )	Glycogenolyse ( $\beta_2$ ) Lipolyse ( $\beta_1$ ) Blæreveggsrelaksasjon ( $\beta_2$ ) Termogenese ( $\beta_3$ )

### 6.2.2. Renin-angiotensinsystemet<sup>6</sup>

Renin-angiotensinsystemet er en kraftig blodtryksregulerende mekanisme i nyrene. Renin er et enzym som frigjøres i nyrene når det systemiske arterietrykket faller. Enzymet virker på angiotensinogen og sørger for dannelselse av angiotensin I, et peptid med milde vasokonstriktive egenskaper. I lungene blir angiotensin I splittet av enzymet angiotensin converting enzyme (ACE) til blant annet angiotensin II. Angiotensin II er en svært kraftig vasokonstriktor, spesielt i arterioler. Virkningstiden er 1 til 2 minutter.

I tillegg har angiotensin en langsommere virkning på blodtryksregulering ved å redusere vann- og saltutskillelse i nyrene. Dette skjer både gjennom konstriksjon av nyrearterioler og dermed redusert filtrasjonstrykk, men også fordi angiotensin II får binyrene til å skille ut aldosteron, som øker nyrenes natrium- og vannreabsorpsjon. Hos pasienter med VVS har det blitt rapportert en lav natriumkonsentrasjon i urinen, og natriumtilskudd har vist seg å bedre symptomene.<sup>7</sup>

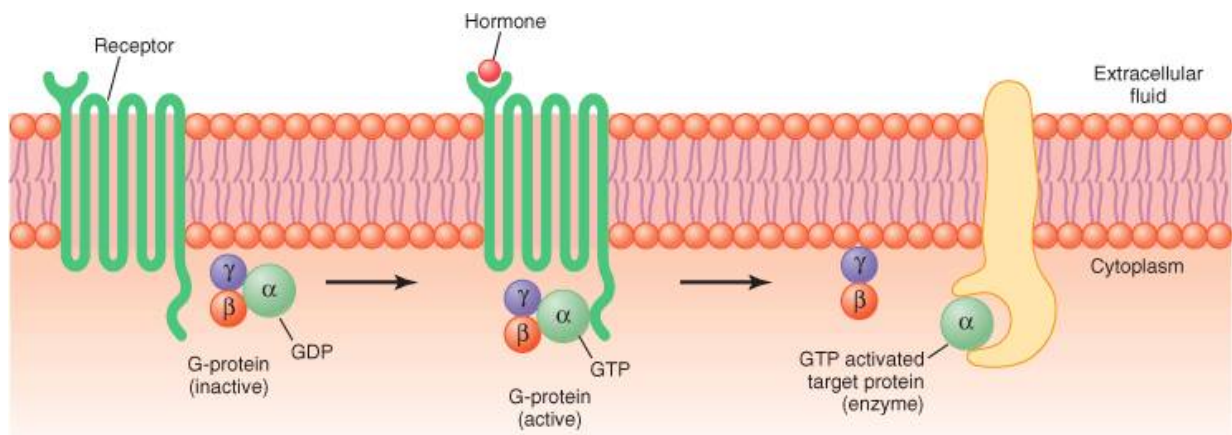


Figur 7: renin-angiotensinsystemet<sup>5</sup>

### 6.2.3. G-protein signalsystem<sup>6</sup>

Mange typer signalmolekyler kan aktivere reseptorer som indirekte regulerer aktiviteten til målproteiner, for eksempel enzymer eller ionekanaler, ved å koble seg til et cellemembranprotein som heter heterotrimerisk GTP-bindende protein (G-protein). G-protein-koblede reseptorer finnes i mange varianter, men felles for variantene er at de har sju transmembrane segmenter som svinger inn og ut av cellemembranen. Ofte vil halen til reseptoren være koblet til G-proteinet som





Figur 8: G-protein signalsystemet<sup>5</sup>

består av tre subenheter:  $\alpha$ ,  $\beta$  og  $\gamma$ -subenheter. Uaktivert binder G-proteinet guanosin difosfat (GDP) til  $\alpha$ -subenheten. Når reseptoren blir aktivert av et signalmolekyl vil G-proteinet bytte ut GDP med guanosin trifosfat (GTP),  $\alpha$ -subenheten blir frigjort og kan aktivere andre intracellulære signalproteiner. Slik kan ionekanaler eller enzymer aktiveres. G-proteiner finnes i både inhibitoriske og stimulatoriske varianter, og systemet kan regulere en mengde cellulære responser til sirkulerende signalmolekyler.

I det kardiovaskulære systemet spiller G-proteiner en viktig rolle, blant annet ved at  $\alpha$ -subenheten til et G-protein kobler sammen med en aktivert  $\beta$ -adrenerg reseptor og stimulerer produksjonen av syklisk adenosin monofosfat (cAMP).<sup>8</sup> Økte nivåer av cAMP fører til økt hjertefrekvens og –kontraksjonskraft. Forskjellige polymorfismer i gener som koder for G-proteiner har vært sentrale i en del forskning de siste årene.

#### 6.2.4. Serotonin<sup>6</sup>

Serotonin er en småmolekylær neurotransmitter, som fungerer hovedsakelig inhiberende på nerveceller i dorsالرøttene i ryggmargen og i hypothalamus.

Ved forskning på forsøksdyr har det blitt påvist at intracerebral administrering av serotonin fører til reduksjon i sympatikusaktivitet og hypotensjon,<sup>2</sup> derfor spekuleres det i om serotonin kan ha en rolle i patogenesen til VVS. Men i et annet forsøk ble plasmakonsentrasjonen på serotonin ikke funnet til å være forskjellig blant pasienter med en positiv tilt-test (head-up tilt test (HUT)) sammenliknet med pasienter med en negativ test.<sup>2</sup> Rollen til serotonin er dermed omstridt men gjenstand for videre forskning.

#### 6.2.5. Dopamin<sup>6</sup>

Dopamin er en småmolekylær neurotransmitter som har sin hovedfunksjon i substantia nigra. I tillegg er dopamin en forgjenger til noradrenalin i presynaptiske nerveterminaler. Dopamin blir transportert inn i vesiklene, hvor det ved hjelp av dopamin-beta-hydroxylase (DBH) undergår en hydroksilering til å bli noradrenalin. Plasma DBH-aktivitet varierer kraftig mellom personer, og det er påvist en allelvariant som er hovedansvarlig for DBH-konsentrasjon i plasma.<sup>9</sup>

### 6.2.6. Endotelin<sup>6</sup>

Endotelinsystemet består av 3 endotelin isopeptider (endotelin-1, -2, og -3), en mengde isoformer av aktiverende peptidaser og to G-proteinkoblede reseptorer (endotelin type A (ET<sub>A</sub>) og type B (ET<sub>B</sub>)) som igjen er koblet til multiple signalveier. Endotelin-1 er den mest betydningsfulle av isopeptidene. Den blir skilt ut hovedsakelig fra endotelceller, men blir også produsert i hjertet, lungene, nyrene, GI-traktus og SNS. Den har en fysiologisk rolle i å kontrollere kardonus og blodtrykk, har inotrope og mitogene egenskaper, affiserer salt- og væskebalansen, stimulerer renin-angiotensin-aldosteronsystemet og potensierte sentral og perifer sympatisk aktivitet.<sup>10</sup> I tidligere studier er det vist at pasienter plaget med VVS hadde permanent høyere endotelin-1-nivåer i blodet uavhengig av ortostatisk stress, kliniske symptomer eller kardiovaskulær dysregulering sammenliknet med pasienter uten VVS.<sup>4</sup>

Den totale kardiovaskulære effekten av endogent endotelin-1 er avhengig av balansen mellom ET<sub>A</sub>- og ET<sub>B</sub>-medierte effekter. De to reseptorer er kodet fra to forskjellige gener og har forskjellige farmakologiske karakteristika. Aktivering av ET<sub>A</sub>-reseptoren i glatt muskulatur fører til vasokonstriksjon og økt blodtrykk, mens aktivering av endoteliale og renale ET<sub>B</sub>-reseptorer fører til vasodilatasjon og natriurese, og tenderer å redusere blodtrykket.<sup>4</sup>

Det er foreløpig ukjent hvordan høye endotelinnivåer endrer balansen i de normale kardiovaskulære reflekser og økt synkopetendens.

### 6.2.7. Nitrogenoksid<sup>6</sup>

Nitrogenoksid (NO) er en lipofil gass som blir sluppet fra endotelceller, spesielt når disse blir utsatt for strekk. Nitrogenoksid-syntase (NOS) er enzymet som katalyserer produksjonen av NO ved hjelp av arginin og oksygen. Nitrogenoksid har en halveringstid på cirka 6 sekunder etter det diffunderer ut av endotelcellen, og fører deretter til en lokal relaksasjon av blodkarene.

### 6.2.8. Adenosin<sup>6</sup>

Adenosin er en av mange viktige lokale vasodilatorer. Jo større metabolisme i et vev eller jo lavere O<sub>2</sub> – konsentrasjon jo større sekresjon av adenosin i dette vevet. De lokale vasodilatorer diffunderer til lokale prekapillære sfinktere, metarterioler og arterioler og forårsaker dilatasjon.

### 6.3. Patofysiologi ved VVS

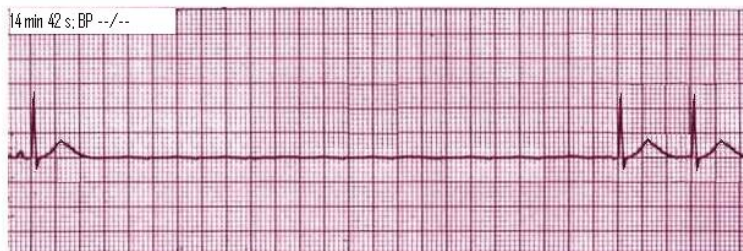
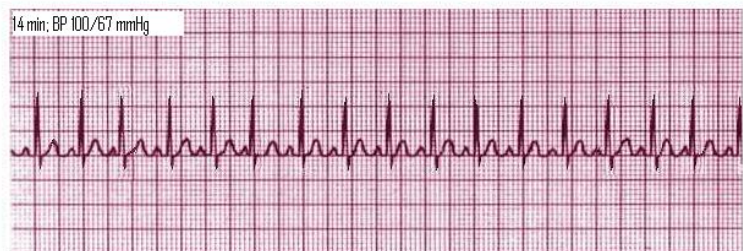
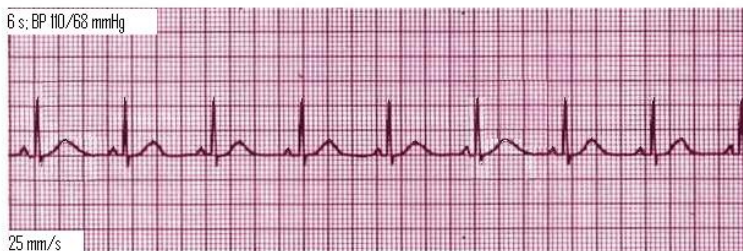
Som nevnt tidligere oppstår synkope når det systemiske blodtrykket faller til den grad at det oppstår en forbigående global hypoperfusjon og kroppen mister evnen til å opprettholde en normal postural tonus. Eksperimenter har vist at et fall i systolisk blodtrykk til 60 mmHg eller lavere med så lite som 6-8 sekunder cerebral hypoperfusjon er tilstrekkelig for å fremprovosere synkope.<sup>1</sup> Systemisk blodtrykk er bestemt av hjertets minuttvolum og total perifer motstand. Et fall i en av de kan forårsake synkope, men ofte er det en kombinasjon av begge. Patofysiologien til de forskjellige årsakene til synkope er grunnlaget for en klassifisering:<sup>1</sup>

- Refleksmediert synkope:
  - Vasovagal:
    - mediert av emosjonelt stress: frykt, smerte, injeksjoner, blodfobi
    - mediert av ortostatisk stress
  - Situasjonsbestemt:
    - hoste, nys
    - gastrointestinal stimulering (svelging, defekasjon, viscerale smerter)
    - mikturasjon (post-mikturasjon)
    - etter trening
    - postprandialt
    - andre (f.eks. latter, blåseinstrumentspill, vektløfting)
  - Carotid sinus synkope
  - Atypiske former (uten tilsynelatende utløsermekanismer og/eller atypisk presentasjon)
- Synkope på grunn av ortostatisk hypotensjon (underpunkter utelatt)
- Kardial synkope (kardiovaskulær) (underpunkter utelatt)

Vasovagal synkope kommer altså inn under refleksmediert synkope. Dette inkluderer en heterogen gruppe med tilstander hvor kardiovaskulære reflekser som normalt skal kontrollere sirkulasjonen på en adekvat måte for å beholde tilstrekkelig hjerneperfusjon blir forbigående uadekvate. Det resulterer i vasodilatasjon og/eller bradykardi med påfølgende fall i systemisk blodtrykk og cerebral hypoperfusjon.

Tabellen over klassifiserer altså refleksmediert synkope basert på ulike triggere eller utløsermekanismer. Det poengteres at dette er en forenkling, da det ofte vil være en mangfold av situasjonelle faktorer som kan spille inn i en episode med synkope. Triggersituasjonene varierer veldig hos og mellom individuelle pasienter.

En annen måte å klassifisere refleksmediert synkope på er ved å beskrive hvilken efferente refleksmekanisme som er årsak, sympatikus eller parasympatikus. Begrepet "vasodrepressor type" brukes dersom hypotensjon på grunn av reduksjon i vasokonstriktortonus er hovedmekanisme, altså reduksjon i normal sympatikustonus. Dersom bradykardi eller asystole er dominerende ved kraftig parasympatikusstimulering kan en bruke begrepet "kardioinhibitorisk". Ofte vil en synkope oppstå ved en kombinasjon av begge mekanismer.



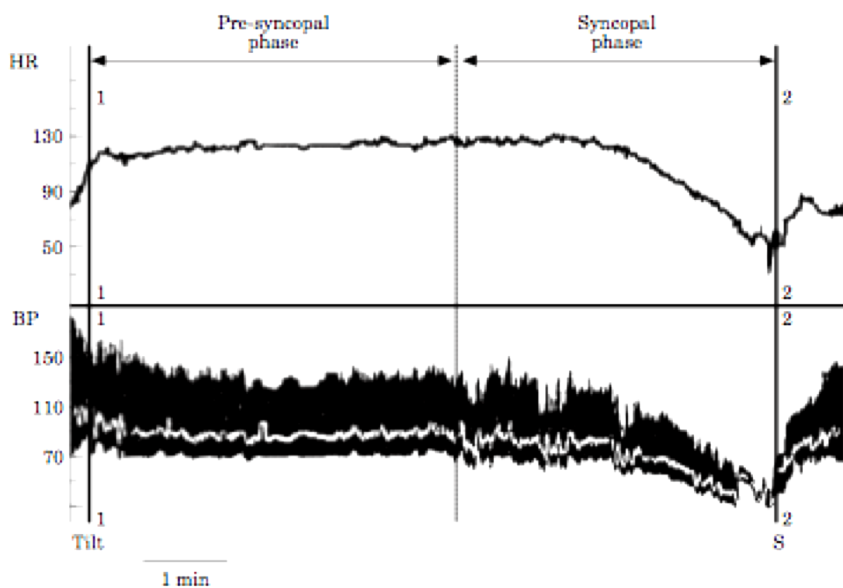
Til venstre en EKG-utskrift<sup>11</sup> fra en HUT-test hos en 15 år gammel jente. Første linje viser normal sinusrytme.

Etter 14 minutter begynner blodtrykket å falle, og kroppens initielle sympatiske reaksjon er å slippe fri katekolaminer, som fører til økt hjerterytme og slagkraft.

35 sekunder senere får jenta en kraftig stimulering av parasympatikus, en såkalt refleks-bradykardi. Blodtrykket faller kraftig samtidig som pulsrytmet reduseres.

Man ser en asystole på 4,4 sekunder, hvorefter pasienten opplevde en kort synkope. Sengen ble vipet ned i liggende posisjon og hun utviklet en supraventrikulær eskapaderytme. Hun ble diagnostisert med VVS av kardiainhibitorisk type.





Et klassisk tilfelle med VVS vises på figuren til venstre.<sup>12</sup> Umiddelbart etter tilt til oppreist posisjon øker hjertefrekvensen mens blodtrykket holder seg stabilt. Omtrent 4 minutter senere begynner synkopefasen. Den starter med fluktuasjoner i blodtrykk, etterfulgt av reduksjon i både blodtrykk og hjertefrekvens helt til synkope oppstår. Den totale varigheten av synkopefasen er omtrent 4 minutter.

## 6.4. Gener som har vært undersøkt i artiklene<sup>4</sup>

### 6.4.1. ADRB1 (adrenergic, beta-1, receptor):

Dette er et proteinkodende gen for Beta-adrenerge reseptorer av subtype 1. Disse reseptorer medierer fysiologiske effekter av hormonet adrenalin og neurotransmitteren noradrenalin. Spesifikke polymorfismer i dette genet har blitt vist å affisere hvilepuls og kan være involvert i hjertesvikt. Personer med glycine allel i posisjon 389 (Gly389) i ADRB1 har blitt vist å ha signifikant lavere kontraktile respons til katekolaminer.<sup>13</sup>

### 6.4.2. ADRA1A (adrenergic, alpha-1A-, receptor):

Dette er et proteinkodende gen for Alfa-adrenerge reseptorer av subtype 1A. Disse reseptorer aktiverer mitogene responser og regulerer vekst og proliferasjon av mange celler. Alternativ spleising av dette genet genererer fire transkripsjonsvarianter som har like ligand-bindingsegenskaper.

### 6.4.3. ADRB2 (adrenergic, beta-2-, receptor, surface):

Dette genet koder for beta-2-adrenerge reseptorer. Reseptor-kanal-komplekset inneholder også et G-protein, en adenylyl cyclase, cAMP-avhengig kinase og en fosfatase. Dette komplekset sørger for spesifikk og rask signaloverføring. Forskjellige polymorfismer, punktmutasjoner og/eller nedreguleringer i dette genet er assosiert med nokturnal asthma, overvekt og type 2 diabetes.

### 6.4.4. ACE (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A) 1):

Et gen som koder for et enzym som er involvert i konverteringen av angiotensin I til det fysiologisk aktive peptidet angiotensin II. Angiotensin II er en potent vasokonstriktor og et aldosteronstimulerende peptid som kontrollerer blodtrykk og væske- og elektrolyttbalanse. Peptidyl-dipeptidase spiller en viktig rolle i renin-angiotensin-systemet. En "insertion/deletion" (I/D) polymorfisme er mye studert og har blitt knyttet til hypertensjon, venstre ventrikkelhypertrofi og koronar hjertesykdom.<sup>18</sup>

#### **6.4.5. AGT** (angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)):

Dette genet koder for type I reseptor som er antatt å mediere de viktigste kardiovaskulære effekter av angiotensin II. Genet kan spille en rolle i genereringen av reperfusjonsarrytmier ved restorasjon av blodstrøm til en iskemisk eller infarkttrammet myokard. Angiotensin II er et potent vasopressorhormon og en primærregulator av aldosteronsekresjon. Det er et viktig hormon i reguleringen av blodtrykk og blodvolum. En kjent polymorfisme (M 235) er ansvarlig for et forøkt nivå på sirkulerende angiotensinogen, og har vært knyttet til hypertensjon og koronar hjertesykdom.<sup>18</sup>

#### **6.4.6. AGTR1/ATR1** (angiotensin II reseptor, type 1):

Angiotensin II er et potent vasokonstringerende peptidhormon og en viktig regulator for aldosteronsekresjon. Det er et sentralt hormon i kontroll av blodtrykk og blodvolum i det kardiovaskulære systemet. Det finnes 2 kjente reseptorer, dette genet koder for reseptor type 1. En såkalt A1166C polymorfisme er en høyrisikofaktor for hypertensjon, mitraklaffkollaps og venstre ventrikkelhypertrofi.<sup>18</sup>

#### **6.4.7. GNB3** (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 3):

Et gen som koder for betagruppen til G-proteiner, som integrerer signaler mellom reseptor- og effektor-proteiner. G-proteiner består av en alfa-, en beta- og en gammagruppe. Betagruppen er en viktig regulator av alfagruppen og er også involvert i signaloverføring mellom noen reseptorer og effektorer. En singel nukleotid polymorfisme (C825T) i dette genet er assosiert med essensiell hypertensjon og overvekt.

#### **6.4.8. ADORA2A** (Adenosin A2a reseptor):

Et gen som koder for et protein som er en av flere subtyper av adenosinreseptorer. Aktiviteten til dette proteinet, som er en type G-protein koblet reseptor, blir mediert av G-proteiner som aktiverer adenylyl cyclase. Proteinets finnes i utstrekkt grad i basalganglier, vaskulatur og blodplater, og blir påvirket av koffein. Det er observert høye nivåer av adenosin i plasma samt et høyt uttrykk av A2a-reseptorer hos pasienter med VVS og positiv HUT-test.<sup>14</sup>

#### **6.4.9. GNAS** (GNAS complex locus):

Et genlokus med mange forskjellige transkripsjonsvarianter som koder for forskjellige proteiner. Blant annet har man sett at alternativ spleising av nedstrømseksoner som koder for forskjellige varianter av den stimulatoriske alfagruppen til G-proteinet. Dette er et kjerneelement i den klassiske signalveien som kobler reseptor-ligand interaksjoner med aktivering av adenylyl cyclase som er opphav til forskjellige cellulære responser.

En singel-nukleotid transisjon (T/C) i dette genet fører til økt aktivitet av adenylyl cyclase.<sup>15</sup>

#### **6.4.10. RGS2** (regulator of G-protein signaling 2, 24kDa):

RGS-molekyler (regulatorer av G-protein signalgivende) er en familie med regulerende molekyler som fungerer som GTPase-aktiverende proteiner (GAPs) for G-alfa subenheter i heterotrimere G-proteiner. RGS-molekyler er i stand til å deaktivere G-protein subenheter av typen Gi alfa, Go alfa og Gq alfa. RGS2 nedregulerer signalveien gjennom G-proteiner og spiller en viktig rolle i interaksjon med kardial adenylyl cyclase<sup>16</sup>

#### **6.4.11. SLC6A4/SERT** (solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, serotonin), member 4):

Dette genet koder for et integrert membranprotein som transporterer neurotransmitteren serotonin fra synapsespalter og inn i presynaptiske nevroner. Proteinene terminerer serotonins virkning og resirkulerer det i et natriumavhengig system. Proteinene er et medlem av natrium-neurotransmitter-symporter-familien og er et mål for psykomotoriske stimulanter som amfetaminer og kokain. Det er påvist en polymorfisme i genet som kan spille en rolle i plutselig død hos spedbarn, Alzheimer's sykdom og i depresjon.

#### **6.4.12. DBH** (dopamine beta-hydroxylase (dopamine beta-monooxygenase)):

Dette genet koder for et dopamin-beta-hydroxylase, som finnes i synaptiske vesikler i postganglionære sympatiske nevroner og fungerer ved å konvertere dopamin til noradrenalin. Plasma DBH-konsentrasjon varierer betydelig i en populasjon, og det er nylig funnet en allelvariant (-1021 C/T) som er avgjørende for denne konsentrasjonen.<sup>9</sup>

#### **6.4.13. EDN1** (endothelin 1):

Proteinene som dette genet koder for blir proteolytisk prosessert til å slippe et peptid som heter endothelin 1. Dette peptidet blir produsert i vaskulære endotelceller og er en potent vasokonstriktor. Endothelin 1 kan også affisere SNS.

#### **6.4.14. EDNRA** (endothelin receptor type A):

Dette genet koder for reseptoren til endothelin-1, et potent peptid som er delaktig i langvarig vasokonstriksjon. Polymorfismer i dette genet har blitt koblet til resistens mot migrene.

#### **6.4.15. TRPA1** (transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1):

Dette genet koder for en reseptor i en nylig oppdaget familie med reseptorer, "the transient receptor potential" (TRP) kanaler. Disse er ikke-selektive kationkanaler, og består av TRP vanilloid 1 (TRPV1) og TRPA ankyrin 1 (TRPA1) i pattedyr. TRP kanalene spiller en viktig rolle i

hjerneprossereringer, og nå har forskere begynt å avdekke deler av deres rolle i det kardiovaskulære systemet.<sup>17</sup>

## **6.5. Den nyeste grunnleggende litteraturstudien på temaet.**

Olde Nordkamp publiserte i 2009 artikkelen "Genetic aspects of vasovagal syncope: a systematic review of current evidence".<sup>18</sup> Forfatterne gjorde et systematisk litteratursøk i databasene MEDLINE og EMBASE på artikler som diskuterer genetiske faktorer som årsak til VVS. Søkeperioden var for MEDLINE fra 1950 til 19 november 2007 og for EMBASE fra 1988 til 19 november 2007. 19 artikler kom innenfor inklusjonskriteriene og ble inkludert i litteraturstudien.

Forfatterne konkluderer med at det finnes holdepunkter for familiær opphopning av VVS, men at bevisene foreløpig er svake. Det er en høy generell insidens av VVS i befolkningen, og studier som har undersøkt familiær opphopning har ikke resultert i overbevisende statistisk signifikante forskjeller. I tillegg mistenker man at årsaken til VVS kan ha miljømessige elementer, og da vil familiær opphopning kunne forklares med at familier deler samme miljø.

Når det gjelder opphopning av spesifikke genetiske polymorfismer og hos personer plaget med VVS har studien vurdert 4 artikler. Konklusjonen er:

- ACE: ingen sammenheng.
- ADORA2A: ingen sammenheng.
- GNB3 C825T: ingen sammenheng.
- ADRB1 Gly389 allel: mer frekvent hos personer med positiv HUT enn personer med negativ HUT.

I oppsummeringen konkluderer artikkelen med at for å avklare genetisk bakgrunn for VVS trenger man flere studier som kan forsøke å besvare følgende spørsmål:

- er det familiær opphopning av VVS?
- er det en genetisk komponent i denne opphopningen?
- i hvilken genetisk modell nedarves VVS?
- hvilke gener er involvert?
- hva er den funksjonelle effekten av assosierte mutasjoner?
- hva er signifikansen av mutasjonen i den generelle populasjonen?

VVS er sannsynligvis en multifaktorell tilstand med mange variabler, muligens både genetiske og miljømessige. I den grad genetiske polymorfismer kan knyttes til forekomst av VVS vil det kunne være et samspill mellom flere. I kjølvannet av denne artikkelen har flere forskningsmiljøer igangsatt arbeid for å besvare noen av overnevnte spørsmål, og troen på å finne svar i genetikken er styrket.

## **6.6. De nyeste publikasjonene**

### **6.6.1. VVS: arv eller miljø?**

Grunnlaget for forskningen på spesifikke geners rolle i patogenesen til VVS vil alltid starte med spørsmålet: kan vi si sikkert at genetikken ligger til grunn for forekomsten av VVS? Dersom dette blir bekreftet vil det være svært relevant å gå i dybden på enkelte gener og polymorfismer, og blir



det avkrefftet er det ingen vits i å bruke tid og ressurser på dette, og heller etterforske andre forklaringsmodeller.

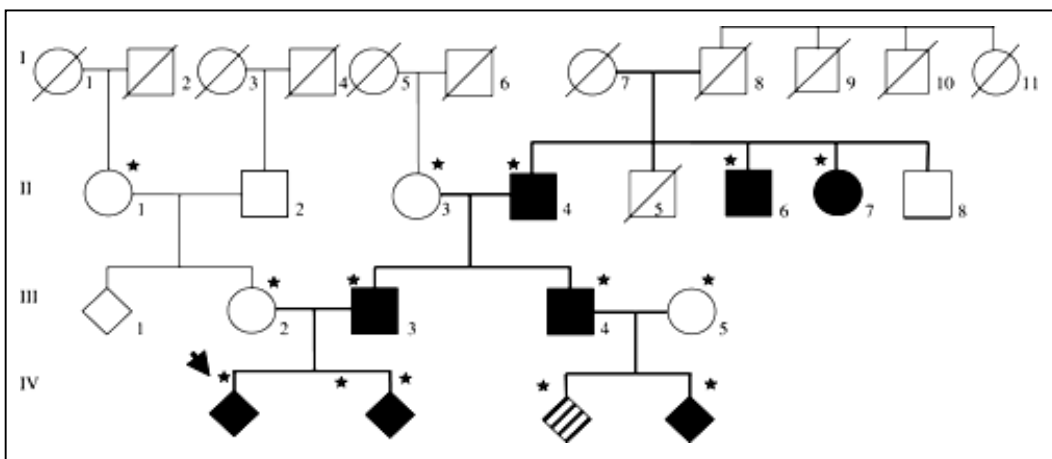
Hvordan kan vi så besvare dette spørsmålet? Det kan være enkelt for noen tilstander med familiær opphopning, tydelig arvegang, og forutsigbare risikovurderinger for avkom. Noen tilstander nedarves med enkel ressesiv eller dominant arvegang og sykdomsgenet har blitt identifisert (for eksempel retinoblastom). Andre tilstander har en mer kompleks patogenese, med såkalt polygen arvegang og miljøfaktorer som spiller inn (for eksempel diabetes type 1).

Bizios og Sheldon<sup>19</sup> tok opp dette spørsmålet i 2008. Konklusjonen deres er at det foreligger fenomenologiske egenskaper ved VVS som kan tyde på en genetisk patogenese. Følgende egenskaper ble belyst:

- partiell sensitivitet i befolkningen: flere nyere studier viser at VVS har en stabil livtidsinsidens på omtrent 37%.
- persisterende klinisk fenotype: etter en episode vil de aller fleste oppleve flere episoder.
- persisterende fysiologisk fenotype: VVS er induserbart gjennom HUT og hemodynamiske variabler er stabile hos pasientene.
- fravær av VVS i dyreforsøk: ingen dyr besvimer. Ikke engang sjiraffer eller aper.
- fravær av kjente infeksiøse, inflammatoriske eller autoimmune komponenter.

I tillegg har forfatterne sett nærmere på genetiske familiestamtavler (pedigrees), hvor man ser familier over flere generasjoner og identifiserer personer som har opplevd VVS. I familier med opphopning av VVS har man i flere studier sett tegn på genetisk arvegang samt kjønnsforskjeller som kan indikere en sammenheng med X og Y kromosomet. Kombinert med statistiske analyser av sjansen for VVS hos individet og familiær opphopning påstår forfatterne at det er holdepunkter som foreslår en autosomal dominant arvegang med inkomplett penetrans.

Under følger et eksempel på en familiestamtavle fra Newton et.al.<sup>20</sup>



Forklaring: Sirkler = kvinner. Firkanter = menn. Svart = VVS. Stjerne = testet med HUT.

Bizios og Sheldon konkluderer altså med at det er tilstrekkelige holdepunkter for en genetisk komponent i patogenesen til VVS. Den er sannsynligvis polygen. Men man ser ikke bort fra at det er andre forklaringer på familiær opphopning. Det er innlysende at familier ofte vil ha liknende kulturelle, sosiale og ernæringsmessige miljøpåvirkninger som kan spille inn. Nok informasjon for å styrke genetikk versus miljø foreligger foreløpig ikke, og det er et gjennomgripende problem at prevalensen er høy i befolkningen, noe som kan forklare tilfeldig opphopning i en familie.

Det vil sannsynligvis ikke være enkelt å finne et sykdomsgen eller en polymorfisme som ligger til grunn. Fordi prevalensen av VVS er så høy i befolkningen, forventer man at prevalensen av sykdomsgenet eller polymorfismen er tilsvarende høyt (et sted mellom 20% og 50%). Med så høye tall vil problemet med tilfeldig overlapp være uttalt, og skal man styrke bevisene må man forske på store grupper.

### 6.6.2. VVS hos monozygote tvillinger

Arikan<sup>21</sup> beskriver i sin case report fra 2009 en familie med VVS. Pasienten er en ellers frisk 16 år gammel gutt som ble lagt inn på sykehuset etter 1 kraftig episode med VVS. Han gjennomgikk en omfattende utredning med normale funn, bortsett fra HUT som utløste VVS med en kort asystole. Han fikk implantert en pacemaker, og kunne 6 måneder senere rapportere om at det ikke hadde vært flere episoder.

Pasienten hadde en monozygot tvillingbror som tidligere også hadde opplevd VVS. Ved HUT ble det hos han også fremkalt besvimelse med asystole, men han fikk ikke pacemaker da anfallene ble tolket som mindre alvorlige. Foreldrene til guttene hadde aldri opplevd VVS, men de ble også testet med HUT og besvimelse ble utløst hos begge (mor med asystole, far uten asystole).

Artikkelen er en kasusbeskrivelse som undersøker kun 1 familie. Dette er selvsagt en stor svakhet i forhold til å si noe om arvelighet generelt.

### 6.6.3. Artikler som forsøker å knytte gener til VVS

Her går jeg gjennom artiklene fra mitt søk som har undersøkt spesifikke gener og polymorfismer sett i forhold til forekomsten av VVS. Nederst i dette kapitlet har jeg laget 2 tabeller som oppsummerer funnene.

#### 6.6.3.1. Sorrentino et. al. (2010)<sup>9</sup>

Sorrentino undersøkte i perioden september 2006 til september 2008 129 pasienter i Sør-Italia som hadde blitt henvist til utredning av synkope ved Universitetet i Bari. Pasientene fikk gjennomført HUT-test etter standard protokoll og tok en blodprøve for å isolere 6 gener som alle har en rolle i det sympatiske nervesystemet. Man kartla tilstedeværelsen av diverse polymorfismer i disse genene.

Av de 129 pasientene var det 57% hvor man klarte å fremkalle VVS ved HUT og 43% som ikke fikk VVS under testen. I analysen har forskerne sammenliknet de 2 gruppene og sett om det er en statistisk signifikant forskjell i forekomst av de forskjellige polymorfismene. Resultatene ble som følger:

- ADRA1A: ingen signifikant forskjell.
- ADRB1: ingen signifikant forskjell.
- ADRB2: ingen signifikant forskjell.
- DBH: ingen signifikant forskjell.
- GNB3: ingen signifikant forskjell.
- SLC6A4: ingen signifikant forskjell.

Hovedmålet med studien var altså å se om tilstedeværelsen av en bestemt polymorfisme i et av

6 gener involvert i det sympatiske nervesystemet kunne være med å forutsi resultatet av en HUT-test i en populasjon med en historie med VVS. Dette ble motbevist.

I tillegg sammenliknet forfatterne deres funn av polymorfismer med fordelingen i befolkningen generelt for alle 6 gener. Det ble heller ikke her funnet signifikante forskjeller. Konklusjonen på studien er at ingen av variantene i de 6 undersøkte gener er prediktorer for økt forekomst av VVS i Italia.

#### **6.6.3.2. Sorrentino et.al. (2009)<sup>10</sup>**

I perioden september 2006 og april 2008 undersøkte Sorrentino 107 pasienter som var til utredning for VVS ved Universitetet i Bari med samme metode som ovennevnte. Denne gangen så forskerne på endotelinsystemet: polymorfismer i 2 sentrale gener i dette systemet ble kartlagt. Fordelingen av polymorfismene ble sammenliknet i pasientgruppen (54% med positiv HUT og 46% med negativ HUT) og med fordelingen i befolkningen generelt. Resultatene var som følger:

- EDN1 : signifikant forskjell mellom HUT-positive og HUT-negative, samt mellom HUT-positive og befolkningen generelt.
- EDNRA : ingen signifikant forskjell.

Sammenhengen var statistisk signifikant, men forfatterne påpeker at den ikke var veldig sterk og at størrelsen på gruppen som er undersøkt er relativt liten. Men den er en pekepinn på at varianter i endotelinsystemet kan ha relevans for forekomsten av VVS. Det er mye som fortsatt ikke er kjent ved mekanismene i dette systemet, og selv om forfatterne viser en sammenheng mellom genotype og fenotype er spørsmålet "hvorfor og hvordan?" langt i fra besvart.

#### **6.6.3.3. Mudrakova et.al.<sup>22</sup>**

Mudrakova publiserte i 2009 en studie som undersøker polymorfismer i renin-angiotensinsystemet og i serotoninssystemet og deres mulige sammenheng med VVS. 191 pasienter var inkludert i studien, og 117 hadde positiv HUT mens 74 hadde negativ HUT. Gruppene ble sammenliknet med hverandre, samt at gruppen med positiv HUT ble sammenliknet med befolkningen generelt. Resultatene ble som følger:

- ACE: ingen signifikant forskjell
- AGT: ingen signifikant forskjell
- ATR1: ingen signifikant forskjell
- SLC6A4: ingen signifikant forskjell

Det var heller ingen signifikant forskjell på pasientene med positiv HUT og data fra befolkningen generelt. En viktig forskjell i dette prosjektet sammenliknet med de to foregående er at mange av pasientene i gruppen med negativ HUT ble diagnostisert med andre årsaker til synkope: syk-sinus-syndrom, AV-blokk, supraventrikulær takykardi, ventrikulær takykardi, situasjonsutløst synkope og ortostatisk hypotensjon. I Sorrentino sitt arbeid ble disse ekskludert fra studien. Riktignok var pasientene plaget med synkope, men av årsaker hvorav noen kan tenkes å ha nærliggende mekanismer. Dette er ikke kommentert i artikkelen.

#### **6.6.3.4. Mitro et.al.<sup>7</sup>**

Mitro publiserte i 2008 en omfattende studie som ser på hemodynamiske parametere og variasjon i hjertefrekvens hos pasienter med anamnesticke udiagnostisert synkope. 191 pasienter

var inkludert i studien, til felles hadde de en eller flere episoder (median 3.6) med bevissthetstap. Alle fikk utført standard synkopeutredning med anamnese, fysisk undersøkelse, EKG, carotis sinus massasje, 24-timers EKG, ekko-cor, invasiv elektrofysiologi og HUT (standard protokoll). Ved mistenkt epilepsi ble EEG og CT-caput inkludert.

117 pasienter hadde positiv HUT, og ble definert som pasienter med VVS. De resterende 74 ble definert som pasienter med synkope av andre årsaker (syk sinusknute, AV-blokk, supraventrikulær takykardi, ventrikulær takykardi, situasjonsmediert synkope, ortostatisk hypotensjon, ukjent årsak).

De hemodynamiske parametere som ble målt under HUT var baseline systolisk og diastolisk blodtrykk, minimums systolisk og diastolisk blodtrykk, baseline hjertefrekvens, minimum hjertefrekvens, maksimal hjertefrekvens og variasjon i hjertefrekvens. Så ble polymorfismer i 4 gener (ACE I/D, AGT M235T, ATR 1 A1166C og SERT 5HTTLPR) kartlagt. Analysen ser på forskjeller i de hemodynamiske parametere innenfor de forskjellige polymorfismer. Resultatene som var statistisk signifikante var som følger:

- Ingen forskjell i positiv og negativ HUT mellom de forskjellige polymorfismene i noen av de 4 genvariantene
- ACE I/D: baseline diastolisk BT var lavere i II genotype sammenliknet med ID og DD genotype.
- AGT M235T: ingen forskjeller mellom genotypene.
- ATR 1 A1166C:
  - o baseline systolisk BT var lavere i AA genotype sammenliknet med AC genotype.
  - o minimums systolisk BT og diastolisk BT var lavere i AA sammenliknet med AC.
  - o baseline HR var lavere i AA sammenliknet med AC.
  - o baseline HF var lavere i AA sammenliknet med AC og CC.
  - o variasjon i hjertefrekvens var høyere i AA sammenliknet med AC og CC i løpet av de første 5 minuttene på HUT.
  - o variasjon i hjertefrekvens var høyere i AA sammenliknet med AC i slutfasen på HUT.
- SERT 5HTTLPR:
  - o baseline systolisk BT var høyere i SL genotype sammenliknet med LL og SS genotype.
  - o minimal HF var lavere i LL genotype sammenliknet med SL og SS genotype.

En stor begrensning i studien er fraværet av en frisk kontrollgruppe. Kontrollgruppen med HUT-negative er en svært heterogen gruppe, med mange forskjellige tilstander som fører til bevissthetstap. De funnene som har blitt gjort innenfor hemodynamiske parametere i denne studien er samsvarende med undersøkelser på friske personer i en annen studie, man har altså repetert kjente funn uten å finne en korrelasjon med forekomst av VVS.

Forfatterne konkluderer med at AA genotypen i ATR1 genen kan være assosiert med hypotensjon og lavere sympatikustonus under HUT hos synkoperende pasienter.

#### **6.6.3.5. Lelonek et.al. (2008)<sup>15</sup>**

Lelonek har publisert 4 studier som jeg har inkludert i min oppgave. Den første publisert i april 2008. Her har forfatterne valgt ut 137 studieobjekter fra en populasjon på 500 pasienter plaget med gjentakende synkope. De 137 ble valgt ut da de hadde ingen andre sykdommer eller andre årsaker enn VVS til synkope. Alle tok HUT-test og venøs blodprøve for genotyping. Denne studiens mål var å se om mutasjon T/C (Fok I+) i GNAS-genet kunne kobles til økt disposisjon for VVS.

70% av studieobjektene hadde positiv HUT, mens 30% hadde negativ HUT. Disse to gruppene ble så sammenliknet for mutasjonen i GNAS-genet. Det ble påvist at 49% av personene i HUT+ gruppen hadde mutasjonen, mot 27% i HUT- gruppen. Dette ga en p-verdi på <0.001. Et bifunn var at homozygote for mutasjonen hadde et signifikant lavere blodtrykk, både systolisk og diastolisk. Hjerterefrekvensen var ikke forskjellig mellom gruppene. Forfatterens konklusjoner var at mutasjon T/C i GNAS-genet kan være assosiert med predisposisjon for VVS.

#### **6.6.3.6. Lelonek et.al. (2009)<sup>8</sup>**

I den neste studien til Lelonek har man sett på 3 polymorfismer i G-protein-systemet: C393T i GNAS, C825 i GNB3 og C1114G i RGS2. Det ble inkludert 217 studieobjekter med flere enn 1 synkopepisode som var ellers friske. Her igjen delte man inn gruppen i HUT-positive og HUT-negative, og så om det fantes signifikante forskjeller i tilstedeværelse av polymorfismene. Fordelingen av polymorfismene ble funnet til å være ikke signifikant forskjellig fra fordelingen i normalbefolkningen som er tidligere publisert.

Igjen fant forfatterne at 70% av forsøkspersonene hadde positiv HUT-test og 30% HUT-negativ. Resultatene her var:

- GNAS: signifikant høyere forekomst av Fok I+ -allelet hos HUT+ sammenliknet med HUT- (samme resultat som forrige studie).
- RGS2: ingen signifikant forskjell i HUT-resultat. Men signifikant assosiert med redusert antall innrapporterte synkopepisoder.
- GNB3: den homozygote TT genotypen i C825T-polymorfismen var assosiert med signifikant lavere systolisk blodtrykk i hvile. I tillegg så man en signifikant assosiasjon med denne genotypen og redusert risiko for å få en positiv HUT, altså ikke besvime under testen.

Her er det altså flere interessante funn, både i forhold til hovedhypotesen og noen bifunn. Alle ovennevnte kan være en del av et større bilde som kan forklare genetisk bakgrunn for VVS. I sin konklusjon fokuserer forfatterne utelukkende på GNB3 genotype TT og den beskyttende effekten mot positiv HUT den her viste.

#### **6.6.3.7. Lelonek et.al. (2009)<sup>16</sup>**

I denne studien har forfatterne sett på polymorfisme C1114G i RGS2-genet. Denne polymorfismen har blitt vist å spille en rolle i hjerteregulering. Polymorfismen reduserer RGS2-uttrykk, som igjen fører til akt adenyl cyclase og protein kinase A aktivitet. Dette har en positiv inotrop og kronotrop effekt, og det kan ha noe å si i en tidlig fase av VVS, hvor en har sett overdrevet forøkt inotrop hjerteaksjon. Forskerne sammenliknet forekomsten av denne C1114G-polymorfismen i grupper med forskjellig HUT-resultat.

214 ellers friske pasienter med flere enn 3 VVS-episoder gjennom livet ble tatt med i studien. En kontrollgruppe på 40 personer uten VVS eller andre sykdommer ble inkludert. Av de 214 fikk 68% positiv HUT-test. Forskerne fant ingen signifikant forskjell i forekomst av allelvarianter av C1114G-polymorfismen mellom HUT+ og HUT-, og heller ikke mellom studiegruppen og kontrollgruppen. Det eneste signifikante funnet som blir vektlagt er at en type allel, G/G 1114 RGS2 hadde langt færre innrapporterte synkopepisoder gjennom livet (15,8 vs 30,7).



### 6.6.3.8. Lelonek et.al. (2009)<sup>23</sup>

I den siste publikasjonen fra denne forfattergruppen har de tatt for seg pasienter plaget med alvorlige synkopeepisoder og undersøkt fordelingen av tre polymorfismer. Alvorlige (maligne) synkoper blir her definert som en synkopeepisode med kort eller ingen forvarsel og som resulterer i en betydelig legemlig eller materiell skade. Følgende 3 polymorfismer ble undersøkt: C393T i GNAS-genet, C825T i GNB3-genet og C114G i RGS2-genet.

307 pasienter med minimum 3 synkopeepisoder i løpet av de 2 siste årene uten annen kardiovaskulær sykdom ble inkludert og sammenliknet mot en kontrollgruppe på 74 personer uten innrapporterte synkopeepisoder. Resultatene ble som følger:

- GNAS: ingen signifikant forskjell
- GNB3: ingen signifikant forskjell
- RGS2: ingen signifikant forskjell

I tillegg fant man at fordelingen av alle tre polymorfismer ikke var signifikant forskjellig mellom innad i den studerte populasjonen, når man sammenliknet HUT+ og HUT-, mild og alvorlig synkope, kjønn, alder og BMI. Den eneste forskjellen man fant var at jo høyere systolisk blodtrykk pasienten hadde ved hvile, jo større var risikoen for alvorligere klinisk manifestasjon av synkope.

### 6.6.3.9. Pozsgai et.al.<sup>18</sup>

En ny familie med reseptorer, TRP (transient receptor potential), har vært kjente en stund for sin virkning i smertebaner, men har i den senere tid blitt stadig mer undersøkt for sin rolle i det kardiovaskulære systemet. Pozsgai har sett på TRPA1 (TRPA ankyrin 1) og sammenliknet en rekke kardiovaskulære variabler mellom normale mus (wild-type (WT)) og TRPA1-knockout-mus (KO). Målinger for blodgjennomstrømning i hud, vaskulær relaksasjon, blodtrykk og hjerterytme ble tatt. Forskjellige eksogene TRPA1 agonister ble brukt for å utløse TRPA1-avhengige reaksjoner. Resultatene var betydelige:

- økt blodgjennomstrømning i WT-mus men ikke i KO-mus.
- vaskulær relaksasjon i WT-mus men ikke i KO-mus.
- signifikant hypotensiv respons i WT-mus men ikke like sterk i KO-mus.
- ved høydose agonist var den hypotensive reaksjonen lik hos WT- og KO-mus, men en påfølgende pressorreaksjonen var til stede hos WT men ikke hos KO-mus.

Forfatterne konkluderer med at aktivering av TRPA1 øker perifer blodgjennomstrømning og vaskulær relaksasjon, samt at en pressorreaksjon etter et blodtryksfall også er avhengig av TRPA1. Alle disse mekanismene er relevante i patofysiologien til VVS.

Studiene vedrørende TRPA1 er på et tidlig stadie, og overføringen fra mus til menneske er ikke enkel. Man har ikke funnet en selektiv ligand for TRPA1 og kan derfor ikke være sikker på om det er andre ukjente mekanismer som reagerer på ligandene som er brukt her. Men forfatterne oppmuntrer til videre forskning av TRPA1-systemet i patofysiologien til VVS.

### 6.6.3.10. Saadjian et.al.<sup>14</sup>

Saadjian har sett på adenosinsystemet i sin studie fra 2009. De har gjennom flere tidligere studier påvist en sammenheng mellom mengden adenosin tilstedet i blodet og tendensen til å

synkopere. Denne gangen har de tatt 105 forsøkspersoner versus 121 friske kontroller. Forsøkspersonene ble selektert ved at de hadde vært plaget med synkope minst 2 ganger i løpet av det siste året, og hadde ingen annen sykdom som kunne disponere for dette. Man målte adenosinkonsentrasjonen i blodet hos alle ved 3 anledninger gjennom forsøket, og kartla samtidig tilstedeværelsen av polymorfismer i ADORA2A-genet som koder for en type adenosinreseptor. Man fikk følgende resultater:

- ADORA2A: ingen signifikant forskjell i genotypefrekvens mellom forsøksgruppen og kontrollgruppen.
- ADORA2A: signifikant forskjell i distribusjonen av polymorfismer mellom HUT+ og HUT- i forsøksgruppen.
- adenosinkonsentrasjon: signifikant større adenosinkonsentrasjon hos HUT+ i forhold til HUT- i forsøksgruppen.

Hovedfunnene var altså ikke forskjeller mellom forsøksgruppen og kontrollgruppen, men innad i forsøksgruppen. Dette beviser ikke en genetisk forskjell mellom personer plaget med synkope og personer som ikke er det, men det kan si noe om evne til å reprodusere synkope ved HUT-test og om alvorlighetsgraden av symptomene ved HUT-test.

### 6.6.3.11. Tabeller

Studie	Design	Populasjon	Antall deltakere	Snitt-alder	Hovedresultat	Bevis for arv?
Olde Nordkamp et.al.	Litteraturstudie	Artikkelsøk mellom 1950 og 17. nov. 2007			Studier i denne perioden kan bare påvise en signifikant forskjell i polymorfismer i ADRB1-genet.	Ja
Bizios et.al.	Litteraturstudie				Sannsynlig at VVS kan ha en genetisk komponent.	Ja
Arikan et.al.	Case report	1 familie med monozygote tvillinger	4		Alle i familien hadde en form for VVS	Ja
Sorrentino et.al. (2010)	Case	Pasienter fra Sør-Italia med synkope innen 2 mnd før studiestart.	129	35	Polymorfismer i ADRA1A, ADRB1, ADRB2, DBH, GNB3, SLC6A4 er ikke knyttet til forøkt risiko for VVS.	Nei
Sorrentino et.al. (2009)	Case	Pasienter fra Sør-Italia med synkope innen 2 mnd før studiestart.	107	35	Polymorfismer i EDN1 er signifikant forskjellige mellom HUT+ og HUT-, samt mellom HUT+ og befolkningen generelt. I EDNRA var det ingen signifikante forskjeller.	Ja
Mudrakova et.al.	Case	Pasienter med synkope.	191	43	Polymorfismer i ACE, AGT, AGTR1 og SLC6A4 er ikke knyttet til forøkt risiko for VVS.	Nei
Mitro et.al.	Case	Pasienter med tidligere uforklart bevissthetstap	191	44	AA genotypen er assosiert med hypotensjon og lavere sympatikustonus ved HUT.	Ja
Lelonek et.al. (2008)	Case	Pasienter med gjentakende synkope, men ellers friske.	137	38,2	Mutasjon T/C i GNAS-genet er assosiert med høyere forekomst av VVS.	Ja
Lelonek et.al. (2009)	Case	Pasienter med gjentakende synkope, men ellers friske.	217	ca 39	Polymorfisme C825T har en allelvariant (TT) som beskytter mot synkope ved HUT.	Ja
Lelonek et.al. (2009)	Case-kontroll	Pasienter med > 3 episoder med synkope og en frisk kontrollgruppe	214	ca 38	Polymorfisme C1114G i RGS2 har en allelvariant (G/G) som har signifikant lavere innrapporterte synkopeepisoder.	Ja
Lelonek et.al. (2009)	Case-kontroll	Pasienter med malign VVS og en frisk kontrollgruppe	307	ca 41	Polymorfismer i GNAS, GNB3 og RGS2 var ikke signifikant forskjellig mellom personer med malign VVS og en kontrollgruppe.	Nei
Pozsgai et.al.	Laboratorie-forsøk	Vanlig mus vs. KO-mus			TRPA1 KO-mus har signifikant mindre kardiovaskulær respons	Ja

					på TRPA1-ligander sammenliknet med vanlige mus	
Saadjian et.al.	Case-kontroll	Pasienter med 2 episoder med synkope det siste året vs. friske kontroller	226	ca 48	Forskjell i polimorfismer i ADORA2A hos HUT+ vs. HUT-. Høyere adesonin-konsentrasjon i blodet hos HUT+ vs. HUT-	Ja

Studie													
Gener som er undersøkt		Olde Noord-kamp et. al.	Sorrentino et. al. (2010)	Sorrentino et. al. (2009)	Mudrakova et. al.	Mitro et. al.	Lelonek et.al.	Lelonek et.al.	Lelonek et. al.	Lelonek et. al.	Pozsgai et. al.	Saadjian et. al.	
	ADRB1	J	N										
	ADRA1A		N										
	ADRB2		N										
	ACE	N			N	N							
	AGT				N	N							
	AGTR1				N	J*							
	GNB3	N	N					J		N			
	ADORA2A	N										J	
	GNAS						J	J		N			
	RGS2							J	J	N			
	SLC6A4		N		N	N							
	DBH		N										
	END1				J								
EDNRA				N									
TRPA1										J			

Påstått sammenheng mellom varianter i gener og forekomst av VVS:

J = ja

N = nei

\* påvist forskjell i hemodynamiske variabler under HUT, men ikke forskjell mellom HUT-positive og HUT-negative.

## 7. Diskusjon

Normal blodtryksregulering foregår gjennom et komplisert system med sensorisk funksjon i baroreseptorer, prosessering i det vasomotoriske senteret og regulering gjennom det sympatiske og parasympatiske nervesystemet og molekylære signalsystemer. Kroppen utøver autonom kontroll og både raske og trege forsvarsmekanismer sørger for adekvat blodtrykk og perfusjon av livsviktige organer.

Ved vasovagal synkope svikter dette systemet. Pasienter som opplever VVS er ofte unge og ellers friske og omfattende utredninger resulterer ofte uten resultat. I patofysiologien er VVS klassifisert under refleksmediert synkope, en heterogen oppsamlingsgruppe man benytter når andre årsaker til bevissthetstap er ekskludert. Hvordan og hvorfor tilstanden oppstår er foreløpig ukjent.

Forskergruppene jeg har sett nærmere på i denne oppgaven har lett etter polymorfismer som kan gå igjen hos pasienter plaget med VVS. Man leter altså etter en feil i et av kroppens reguleringssystem for blodtrykk for så å kunne komme nærmere en patofysiologisk forklaringsmodell for tilstanden.

Olde Nordkamp<sup>19</sup> diskuterte to hovedelementer i sin oppsummeringsartikkel fra 2010. Det første er om det foreligger holdepunkter for at VVS forekommer i familiær opphopning og dermed kan være genetisk bundet, og det andre er om man har funnet noen gener og/eller polymorfismer som kan settes i tilknytning til forekomst av VVS.

Olde Nordkamp sier at det foreløpig kun er svake holdepunkter på familiær opphopning av VVS og mistanke om andre forklaringsmodeller. Dersom familiær opphopning blir bevist er det ikke utelukket at det kan være miljømessige disposisjoner til VVS.

I min oppgave har jeg sett spesielt 3 artikler som diskuterer dette temaet videre<sup>20,22,23</sup>. Bizios og Sheldon<sup>20</sup> sier at det er fenomenologiske egenskaper ved VVS samt stamtavleforskning som kan tyde på en genetisk komponent i patogenesen. Men miljøfaktorer kan ikke utelukkes og den høye prevalensen skaper problemer for forskerne. Det må utføres forskning på betydelig større grupper enn hittil for å få tydeligere resultater. Arikan<sup>22</sup> oppdaget VVS av forskjellig karakter hos monozygote tvillingbrødre og positiv HUT hos foreldrene deres uten at de hadde opplevd VVS. Dette kan tyde på en genetisk komponent som disponerer for positiv HUT, men hvorfor det ga klinisk utslag i form av VVS kun hos guttene og ikke hos foreldrene er ukjent. Mudrakova<sup>23</sup> argumenterer for genetisk disposisjon ved VVS. De oppsummerer funnene i en rekke studier hvor man har sett at VVS forekommer oftere hos førstegradsslektninger av pasienter med VVS. Som et argument mot miljøpåvirkning sies det at VVS forekommer oftere hos biologiske søsken enn hos adopterte søsken som lever i samme miljø. I tillegg er det en klar forskjell på førstegradsslektninger av barn med VVS enn hos vennene til de samme barna. Dette er et svakere bevis mot miljøpåvirkning, men allikevel et interessant funn.

Jeg tror det foreligger altfor lite gode data som kan peke i genetisk eller miljømessig retning foreløpig. Med høy prevalens, med en ikke fullstendig klarlagt patofysiologi og dermed usikker diagnostikk og med en stor gruppe andre årsaker til synkope er feltet vanskelig tilgjengelig for nøyaktig forskning. Når forsøkene da i tillegg utføres på små utvalg vil innslagene av tilfeldighet skape vanskelig tolkbare resultater. Artikkene jeg har lest tar likevel utgangspunkt i at det finnes gener som disponerer og leter etter disse i håp om å kunne bevise eller styrke troen på genetisk disposisjon.

Olde Nordkamp vurderte 4 artikler som så på spesifikke gener. For genene ACE, ADORA2A og GNB3 ble det ikke funnet sammenheng med forekomst av VVS. For genet ADRB1 (Gly389 allel) ble det sett en økt frekvens hos personer med positiv HUT enn personer med negativ HUT.

I etterkant har genet ACE igjen blitt undersøkt av Mudrakova og Mitro. Mudrakova fant ingen signifikant forskjell. Mitro beskriver en forskjell i baseline diastolisk blodtrykk for forskjellige polymorfismer i ACE men ingen signifikant forskjell mellom HUT+ og HUT-. ACE inngår i renin-angiotensinsystemet som i fysiologien blir beskrevet som blant de trege mekanismene for blodtrykkskontroll, og har tidligere blitt koblet til blant annet hypertensjon. Det ville vært overraskende om nøkkelen til VVS hadde ligget her.

Olde Nordkamp beskriver at for ADORA2A er det ingen signifikant forskjell mellom en populasjon med VVS og en kontrollgruppe. Dette bekrefter Saadjian, men presiserer samtidig at det er signifikant forskjell hos HUT+ sammenliknet med HUT-. I tillegg finner man betydelig høyere konsentrasjon av sirkulerende adenosin hos HUT+. Dette tillegger vasodilatatorens adenosin en rolle i å kunne predikere utfallet av en HUT-test, men ikke å kunne si noe om disponering for VVS.

GNB3 er tidligere assosiert med essensiell hypertensjon og overvekt men fraskrevet en rolle i VVS i Olde Nordkamp sin artikkel. Dette bekreftes av Sorrentino. Lelonek undersøkte genet i 2 studier der man finner en relasjon til blodtrykk i hvile og en forskjell mellom HUT+ og HUT- men ingen forskjell sammenliknet med fordelingen i befolkningen.

Personer med glycine allel i posisjon 389 (Gly389 allel) i genet ADRB1 har vist lavere kontraktile respons til katekolaminer og Olde Nordkamp beskrev en forskjell i frekvens av polymorfismen hos HUT+ versus HUT-. Sorrentino fant ingen polymorfismer i dette genet som var signifikant forskjellige hverken mellom HUT+ og HUT- eller mellom pasientene og befolkningen.

Det eneste positive funnet i Olde Nordkamp sin artikkel har altså i etterkant blitt motbevist mens de tre negative funnene har blitt bekreftet dog med presiseringer.

For ingen av genene ADRA1A, ADRB2, AGT, SLC6A4, DBH og EDNRA har artiklene presentert signifikante funn og disse omtaler jeg ikke mer.

Genet AGTR1 som koder for en angiotensin II reseptor blir av både Mudrakova og Mitro fraskrevet signifikans i forhold til VVS, selv om Mitro beskriver forskjeller i hemodynamiske variabler innenfor forskjellige varianter av genet. Disse er også funnet i normalbefolkningen og representerer ikke noe interessant funn i denne sammenhengen.

I G-proteinsystemet ble det gjort noen interessante funn. Lelonek viste at polymorfismen C393T i genet GNAS disponerer for positiv HUT hos pasienter plaget med VVS men at det er ingen forskjell med resten av befolkningen, og i en senere studie ingen forskjell med en kontrollgruppe. I genet RGS2 er det en polymorfisme som korrelerer med antall selvrappporterte episoder med synkope i en gruppe plaget med VVS.

Sorrentino gjorde et funn i endotelinsystemet. I genet EDN1 er det en polymorfisme som er signifikant forskjellig fordelt mellom HUT+ og HUT- samt mellom HUT+ og befolkningen generelt. Den statistiske signifikansen ble poengtert å være svak, men allikevel representerer den det eneste funnet i mitt søk hvor man ser en forskjell i et gen når man sammenlikner VVS med friske kontroller.

I museforsøk viser Pozsgai at TRPA1-knockout-mus hadde tydelig forskjellige kardiovaskulære reaksjonsmønstre enn normale mus på aktivering gjennom TRPA1 agonister. Alle reaksjonene kan tenkes å kunne ha en sammenheng med patofysiologien under VVS. Dette kan representere et utgangspunkt på fremtidig forskning på mennesker.

Et gjennomgående problem i studiene jeg har sett på er at man finner forskjeller i fordelingen av polymorfismer mellom personer med positiv HUT og negativ HUT. Det vil si at for folk som er til synkopeutredning finner man forskjeller mellom de som ender opp med diagnosen VVS og de som får en annen eller ukjent forklaring på sin synkope, ofte en svært heterogen gruppe hvor man kan tenke seg mange mekanismer (og dermed eventuelt mange polymorfismer) involvert i bevissthetstapet. I mangelen av gode kontrollgrupper blir det da vanskelig å skille VVS fra andre. Når man sammenlikner VVS med polymorfismefordeling i befolkningen generelt blir det problematisk fordi VVS har en høy prevalens og relevante polymorfismer kan tenkes å være tilstede hos mange.



Olde Nordkamp avslutter sin artikkel med seks spørsmål som de mener må besvares for å klargjøre genetikkens rolle ved vasovagal synkope. Med utgangspunkt i mine funn forsøker jeg å besvare disse:

1. Er det familiær opphopning av VVS?

Flere studier taler for dette.

2. Er det en genetisk komponent i denne opphopningen?

Mange forskere tror det kan være tilfelle. Bizios og Sheldon foreslår en polygen komponent.

3. I hvilken genetisk modell nedarves VVS?

Bizios og Sheldon foreslår en autosomal dominant arvegang med inkomplett penetrans.

4. Hvilke gener er involvert?

Artiklene viser begrensede funn innenfor G-proteinsystemet, endotelin og TRP-kanaler.

5. Hva er den funksjonelle effekten av assosierte mutasjoner?

Dette er det for tidlig å si noe om.

6. Hva er signifikansen av mutasjonen i den generelle populasjonen?

For GNB3 er det beskrevet at en singel nukleotid polymorfisme (C825T) i dette genet er assosiert med essensiell hypertensjon og overvekt. For de andre er det ikke beskrevet noe.

## 8. Konklusjoner

I denne litteraturstudien har jeg sett nærmere på fysiologi og patofysiologi i forbindelse med VVS, presentert gener og polymorfismer som har vært undersøkt og gjort en gjennomgang av artikler som forsøker å knytte genetikk opp mot VVS. Mitt litteratursøk har vært for perioden 20. november 2007 til og med 24. januar 2011.

I problemstillingen stilte jeg to spørsmål:

1. Er bevisene for familiær opphopning av vasovagal synkope styrket eller svekket?

2. Er det funnet spesifikke gener og/eller polymorfismer som kan knyttes til en disposisjon for tilstanden?

Jeg oppfatter en styrket tro på familiær opphopning av vasovagal synkope selv om det fortsatt er flere uavklarte usikkerhetsmomenter. Det må forskes på større utvalg for å styrke teorien.

I G-proteinsystemet finner man polymorfismer i GNAS, GNB3 og RGS2 som disponerer for utfallet på en HUT. Det vil si at man kan si noen om muligheten for at pasienter plaget med synkope vil bli diagnostisert med VVS eller med annen årsak til synkope. I endotelinsystemet er det funnet en polymorfisme som er forskjellig fordelt blant VVS sammenliknet med en

kontrollgruppe. I museforsøk viser forskning på TRP-kanaler lovende resultater som kan knyttes opp mot VVS.

## 9. Litteraturhenvisninger

- <sup>1</sup> The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Mit. European Heart Journal* 2009; 30:2631-2671.
- <sup>2</sup> <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/medlineplusdictionary.html>
- <sup>3</sup> Thompson & Thompson *Genetics in Medicine*. -6th rev. ed. / Robert L Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard. ISBN 0-7216-0244-4 (revised edition). Saunders, Philadelphia, USA, 2004.
- <sup>4</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>
- <sup>5</sup> Guyton and Hall textbook of medical physiology / Arthur C. Guyton, John E. Hall. – 11th ed. ISBN 0-7216-0240-1. Elsevier Inc., Philadelphia, USA, 2006.
- <sup>6</sup> Guyton and Hall textbook of medical physiology / John Hall. – 12th ed. ISBN 978-1-4160-4574-8. Elsevier Inc., Philadelphia, USA, 2011.
- <sup>7</sup> Mitro P, Mudrakova K, Mickova H, Dudas J, Kirsch P, Valocik G. Hemodynamic parameters and heart rate variability during a tilt test in relation to gene polymorphism of renin-angiotensin and serotonin system. *PACE* 2008; 31:1571-1580.
- <sup>8</sup> Lelonek M, Pietrucha T, Matyjaszczyk M, Goch JH. A novel approach to syncopal patients: association analysis of polymorphisms in G-protein genes and tilt outcome. *Europace* 2009; 11:89-93.
- <sup>9</sup> Sorrentino S, Forleo C, Iacoviello M, Guida P, D'Andria V, Favale S. Lack of association between genetic polymorphisms affecting sympathetic activity and tilt-induced vasovagal syncope. *Autonomic Neuroscience* 2010; 155:98-103.
- <sup>10</sup> Sorrentino S, Forleo C, Iacoviello M, Guida P, D'Andria V, Favale S. Endothelin system polymorphisms in tilt test-induced vasovagal syncope. *Clin Auton Res* 2009; 19:347-354.
- <sup>11</sup> <http://emedicine.medscape.com/article/892358-media>
- <sup>12</sup> Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. *Europace* (2000); 2:66-76.
- <sup>13</sup> Marquez MF, Hernandez-Pacheco G, Hermosillo AG, Gomez JR, Cardenas M, Vargas-Alarcon G. The Arg389Gly beta1-adrenergic receptor gene polymorphism and susceptibility to faint during head-up tilt test. *Europace* 2007; 9:585-8.
- <sup>14</sup> Saadjian A, Gerolami V, Giorgi R, Mercier L, Berge-LeFranc JL, Paganelli F, Ibrahim Z, By Y, Gueant JL, Levy S, Guieu R. Head-up tilt induced syncope and adenosine A2a receptor gene polymorphism. *European Heart Journal* 2009; 30:1510-1515.
- <sup>15</sup> Lelonek M, Pietrucha T, Matyjaszczyk M, Goch JH. Mutation T/C, Ile 131 of the gene encoding the alfa subunit of the human Gs protein and predisposition to vasovagal syncope. *Circ J* 2008; 72:558-562.
- <sup>16</sup> Lelonek M, Pietrucha T, Matyjaszczyk M, Goch JH. Polymorphism C1114G of gene encoding the cardiac regulator of G-protein signaling 2 may be associated with number of episodes of neurally mediated syncope. *Archives of Medical Research* 40 (2009) 191-195.
- <sup>17</sup> Pozsgai G, V. Bodkin J, Graepel R, Bevan S, Andersson D, Brain S. Evidence for the pathophysiological relevance of TRPA1 receptors in the cardiovascular system in vivo. *Cardiovascular Research* 2010; 87:760-768.
- <sup>18</sup> Olde Nordkamp L, Wieling W, Zwinderman A, Wilde A, van Dijk N. Genetic aspects of vasovagal syncope: a systematic review of current evidence. *Europace* 2009; 11:414-420.
- <sup>19</sup> Bizios A S, Sheldon R. Vasovagal syncope: state or trait? *Current Opinion in Cardiology* 2008; 24:68-73.
- <sup>20</sup> Newton JL, Kerr S, Pairman J, et.al. Familial neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Med Genet A* 2005; 133:176-179.
- <sup>21</sup> Arikan E, Yesil M, Apali Z, Postaci N, Bayata S. Vasovagal syncope in monozygotic twins. *Olgu Sunumlari, Case Reports* 2009; 9:61-5.
- <sup>22</sup> Mudrakova K, Mitro P, Salagovic J, Habalova V, Kirsch P, Tkac I. Gene polymorphisms of renin angiotensin system and serotonin transporter gene in patients with vasovagal syncope. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110 (2):73-76

<sup>23</sup> Lelonek M, Pietrucha T, Matyjaszyk M, Goch JH. Genetic insight into syncopal tilted population with severe clinical presentation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009; 147:97-100

---

## 10. Appendiks

Litteratursøket:

**Limits Activated:** Publication Date from 2007/10/20 to 2011/01/24 [Change](#) | [Remove](#)

**Results: 21**

1.

[\[Association between the polymorphism of GNB3C825T gene and vasovagal syncope in children.\]](#)

Huang YJ, Bao LM, Wang JY, Huang M.  
*Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2010 Dec;48(12):896-899. Chinese.  
PMID: 21215181 [PubMed - as supplied by publisher]

[Related citations](#)

2.

[Needle phobia: etiology, adverse consequences, and patient management.](#)

Sokolowski CJ, Giovannitti JA Jr, Boynes SG.  
*Dent Clin North Am*. 2010 Oct;54(4):731-44. Review.  
PMID: 20831935 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

3.

[Evidence for the pathophysiological relevance of TRPA1 receptors in the cardiovascular system in vivo.](#)

Pozsgai G, Bodkin JV, Graepel R, Bevan S, Andersson DA, Brain SD.  
*Cardiovasc Res*. 2010 Sep 1;87(4):760-8. Epub 2010 May 3.  
PMID: 20442136 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

4.

[Lack of association between genetic polymorphisms affecting sympathetic activity and tilt-induced vasovagal syncope.](#)

Sorrentino S, Forleo C, Iacoviello M, Guida P, D'Andria V, Favale S.  
*Auton Neurosci*. 2010 Jun 24;155(1-2):98-103. Epub 2010 Feb 2.  
PMID: 20129829 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

5.

[Migraine and vasodepressor syncope in a large family.](#)

Paisley RD, Arora HS, Nazeri A, Massumi A, Razavi M.  
*Tex Heart Inst J*. 2009;36(5):468-9.  
PMID: 19876431 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#) [Free text](#)

[Related citations](#)

6.

[Polymorphism C1114G of gene encoding the cardiac regulator of G-protein signaling 2 may be associated with number of episodes of neurally mediated syncope.](#)

Lelonek M, Pietrucha T, Matyjaszyk M, Goch JH.

---

Arch Med Res. 2009 Apr;40(3):191-5. Epub 2009 Apr 9.

PMID: 19427970 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

7.

[Gene polymorphisms of renin angiotensin system and serotonin transporter gene in patients with vasovagal syncope.](#)

Mudrakova K, Mitro P, Salagovic J, Habalova V, Kirsch P, Tkac I.

Bratisl Lek Listy. 2009;110(2):73-6.

PMID: 19408837 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

8.

[Endothelin system polymorphisms in tilt test-induced vasovagal syncope.](#)

Sorrentino S, Forleo C, Iacoviello M, Guida P, D'Andria V, Favale S.

Clin Auton Res. 2009 Dec;19(6):347-54. Epub 2009 Apr 15.

PMID: 19367425 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

9.

[\[Neurocardiogenic syncope and heredity\].](#)

Azevedo MC, Barbisan JN, Silva EO.

Rev Assoc Med Bras. 2009 Jan-Feb;55(1):19-21. Portuguese.

PMID: 19360272 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

10.

[Accelerated inactivation of the L-type calcium current due to a mutation in CACNB2b underlies Brugada syndrome.](#)

Cordeiro JM, Marieb M, Pfeiffer R, Calloe K, Burashnikov E, Antzelevitch C.

J Mol Cell Cardiol. 2009 May;46(5):695-703.

PMID: 19358333 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article** [Free text](#)

[Related citations](#)

11.

[Genetic insight into syncopal tilted population with severe clinical presentation.](#)

Lelonek M, Pietrucha T, Matyjaszczyk M, Goch JH.

Auton Neurosci. 2009 May 11;147(1-2):97-100. Epub 2009 Feb 24.

PMID: 19243996 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

12.

[Endothelin system polymorphisms in tilt test-induced vasovagal syncope.](#)

Sorrentino S, Forleo C, Iacoviello M, Guida P, D'Andria V, Favale S.

Clin Auton Res. 2009 Apr;19(2):123-9. Epub 2009 Feb 19.

PMID: 19225824 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

13.

[Vasovagal syncope in monozygotic twins.](#)

Arikan E, Yeşil M, Apali Z, Postaci N, Bayata S.

Anadolu Kardiyol Derg. 2009 Feb;9(1):61-2. No abstract available.

PMID: 19196577 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

14.

[Genetic aspects of vasovagal syncope: a systematic review of current evidence.](#)

Olde Nordkamp LR, Wieling W, Zwinderman AH, Wilde AA, van Dijk N.

Europace. 2009 Apr;11(4):414-20. Epub 2009 Jan 18. Review.

PMID: 19153089 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

---

15.

[Vasovagal syncope: state or trait?](#)

Bizios AS, Sheldon RS.

Curr Opin Cardiol. 2009 Jan;24(1):68-73. Review.

PMID: 19102038 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

16.

[A novel approach to syncopal patients: association analysis of polymorphisms in G-protein genes and tilt outcome.](#)

Lelonek M, Pietrucha T, Matyjaszczyk M, Goch JH.

Europace. 2009 Jan;11(1):89-93.

PMID: 19088365 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

17.

[Hemodynamic parameters and heart rate variability during a tilt test in relation to gene polymorphism of renin-angiotensin and serotonin system.](#)

Mitro P, Mudráková K, Micková H, Dudás J, Kirsch P, Valocik G.

Pacing Clin Electrophysiol. 2008 Dec;31(12):1571-80.

PMID: 19067809 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

18.

[\[Genetic study of the vasovagal syncope associated to the Arg389Gly polymorphism of the beta1 adrenergic receptor\].](#)

Hernández-Pacheco G, Serrano H, Márquez MF, Hermosillo AG, Pérez-Vielma N, Sotomayor A, Ferreira-Vidal AD, Salas-Silva E, Cárdenas M.

Arch Cardiol Mex. 2008 Apr-Jun;78(2):134-8. Spanish.

PMID: 18754404 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

19.

[\[Association of nitric oxide and eNOS with the pathogenesis of vasovagal syncope\].](#)

Shi Y, Tian H, Gui YH, He L.

Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2008 Aug;10(4):478-80. Chinese.

PMID: 18706166 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Related citations](#)

20.

[Episodic migraine associated with postural orthostatic tachycardia syndrome and vasovagal syncope: migraine triggers neuromediated syncope.](#)

Piovesan EJ, Sobreira CF, Scola RH, Lorenzoni PJ, Lange MC, Werneck LC, Smith D, Silberstein S.

Arq Neuropsiquiatr. 2008 Mar;66(1):77-9. No abstract available.

PMID: 18392420 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

21.

[Mutation T/C,Ile 131 of the gene encoding the alfa subunit of the human Gs protein and predisposition to vasovagal syncope.](#)

Lelonek M, Pietrucha T, Matyjaszczyk M, Goch JH.

Circ J. 2008 Apr;72(4):558-62.

PMID: 18362425 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)

Ekstra artikkel:

[Head-up tilt induced syncope and adenosine A2A receptor gene polymorphism.](#)

Saadjian AY, Gerolami V, Giorgi R, Mercier L, Berge-Lefranc JL, Paganelli F, Ibrahim Z, By Y, Guéant JL, Lévy S,

---

Guiou RP.

Eur Heart J. 2009 Jun;30(12):1510-5. Epub 2009 Apr 21.

PMID: 19386617 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free Article**

[Related citations](#)



