

Har pasienter med lang QT-tid- syndrom også cerebral affeksjon?

*En klinisk studie av pasienter med
KCNQ1-mutasjon*

Tommy Tveit Vestervik



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

Veileder: Professor, dr.med. Erik Taubøll, Nevrologisk
avdeling, Oslo universitetssykehus - Rikshospitalet

UNIVERSITETET I OSLO

2011

© Tommy Tveit Vestervik

2011

Har pasienter med lang QT-tid-syndrom også cerebral affeksjon?

Tommy Tveit Vestervik

<http://www.duo.uio.no/>

Abstract

Background: The long QT syndrome (LQTS) is a genetic disorder associated with syncope and sudden cardiac death. The gene *KCNQ1*, encoding a subunit of the potassium channel Kv7.1, is the most frequent site of mutation. Channelopathies are also an important cause of idiopathic epilepsies. A few patients have both LQTS and epilepsy, and there are several reported cases of LQTS mutations being discovered in victims of SUDEP (sudden unexplained death in epilepsy patients). It has been postulated that the same channelopathies may be associated with both epilepsy and LQTS, and this is why we wanted to investigate whether patients with LQTS from *KCNQ1* mutations also have cerebral affection from their mutation.

Methods: The patients went through a neurological examination, electroencephalography, electrocardiography, standardized neuropsychological testing, and blood sampling. Additionally, medical records were examined for details of the cardiac medical history. The patients are also scheduled for a cerebral MRI.

Results: Pathological EEG recordings were found in 8 out of 10 patients. 4 out of 10 patients were found to have slight problems with balance and/or fine motor skills. The neuropsychological tests did not indicate any abnormal findings.

Conclusion: The EEG results clearly show that most of these patients have a cerebral affection, but the other tests show that the affection is unlikely to have a great impact on the patients' daily lives. Even though this is a very small group of patients, our results indicate that there *is* a link between heart disease and cerebral affection in this group.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Om ionekanaler og kanalopatier.....	1
1.2	Om hjertemuskelcellers aksjonspotensial.....	1
1.3	Om LQTS og kaliumkanaler i hjertet.....	2
1.4	Om KCNQ1-mutasjonen.....	4
1.5	Om idiopatiske epilepsier og ionekanaler.....	5
1.6	Observert sammenheng mellom epilepsi og LQTS.....	5
1.7	Oppgavens mål.....	8
2	Metode.....	9
2.1	Pasientene.....	9
2.2	Klinisk nevrologisk undersøkelse.....	9
2.3	EEG.....	9
2.4	EKG.....	10
2.5	Nevropsykologi.....	10
2.6	MR.....	11
2.7	Blodprøver.....	11
3	Resultater.....	12
3.1	Kliniske opplysninger.....	12
3.2	EKG.....	16
3.3	EEG.....	17
3.4	Nevropsykologiske data.....	18
4	Diskusjon.....	19
5	Litteraturhenvisninger.....	23

1 Innledning

De senere år har det vært økende fokus på sykdommer som skyldes forstyrrelser i ionekanaler, særlig innenfor kardiologi og nevrologi. Man kjenner til at noen av disse kanalene er tilstede både i hjertet og i hjernen, og dette har reist en hypotese om at det kan være en sammenheng mellom spesifikke ionekanaldefekter i hjertet og hjerneorganisk affeksjon.

1.1 Om ionekanaler og kanalopatier

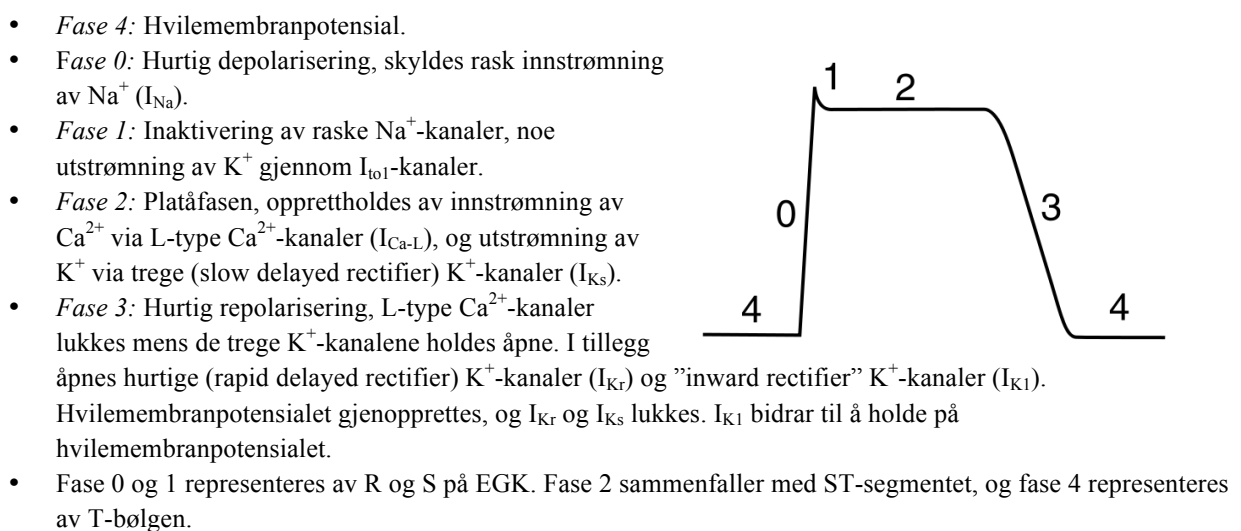
Ionekanaler er proteiner som går igjennom cellemembranen og lager en vannfylt kanal, og dermed kan sørge for selektiv transport av ioner over en elektrokjemisk gradient.

Kanalopatier er funksjonelle endringer i cellemembraners ionekanaler som følge av mutasjoner i DNA, og kan gi opphav til sykdom i ulike vev, bl.a. i hjerte og hjerne.

1.2 Om hjertemuskelcellers aksjonspotensial

Hjertemuskelceller omfatter to hovedtyper celler, de kontraktile og de autorytmiske. De autorytmiske cellene danner hjertets ledningssystem, og ved hjelp av sitt pacemakerpotensial initierer og leder de hjertets aksjonspotensialer. De kontraktile cellene mottar stimuli fra ledningssystemet og danner sitt eget aksjonspotensial, som har 5 faser inkludert en karakteristisk platåfase (Bokil et al., 2010), se figur 1.

Figur 1: Kardiomyocyttenes aksjonspotensial



1.3 Om LQTS og kaliumkanaler i hjertet

QT-tiden i et EKG er tiden fra starten av QRS-komplekset til slutten av T-bølgen, og representerer tiden fra starten av depolariseringen av ventriklene til repolariseringen er fullført. QT-tiden reduseres når hjertefrekvensen øker, og den må derfor korrigeres for frekvens for å være sammenliknbar. Den mest brukte formelen for dette er Bazetts formel ($QTc = QT\text{-tid}/\sqrt{RR\text{-intervallet}}$). Øvre grenseverdi for QTc er 0,44s hos menn og 0,46s hos kvinner. QT-målingen er usikker ved breddeøkt QRS, men QTc over 0,50s anses som sikkert forlenget (Haugaa et al., 2005).

Lang QT-tid-syndrom (LQTS) karakteriseres av forsinket repolarisering av ventriklene, som ses som forlenget QT-intervall på EKG, og ventrikkeltakykardi, vanligvis i form av torsade de pointes. Arytmien kan manifestere seg som spontan synkope, anfall eller plutselig død (Bokil et al., 2010). Medfødt LQTS er den vanligste typen av genetiske arytmier (Haugaa et al., 2005).

I 1979 ble det opprettet et internasjonalt register for LQTS-pasienter (se Moss & Schwartz, 2005), og den første genetiske mutasjonen ble oppdaget i 1991 av Keating et al. Senere ble det klart at genet koder for en kaliumkanal (Wang et al., 1996). Det er per august 2011 registret 13 ulike gener hvor mutasjoner gir LQTS, og den kliniske tilstanden som forårsakes av hver mutasjon benevnes hhv LQT1-LQT13 (tabell 1) (Bokil et al., 2010; Omim.org, 2011).

Tabell 1: Ulike former for LQTS				
	Gen	Ionekanal / annet protein	Ionestrøm	Aksjonspotensialfase
LQT1	KCNQ1	Kv7.1 Kaliumkanal, α -subenhet.	I_{Ks}	Fase II og III
LQT2	KCNH2/hERG	Kv11.1 Kaliumkanal, α -subenhet.	I_{Kr}	Fase I, II og III
LQT3	SCN5A	Natriumkanal, α -subenhet.	I_{Na}	Fase 0
LQT4	ANK2	Ankyrin-B, forankringsprotein.		
LQT5	KCNE1	Kv7.1 Kaliumkanal β -subenhet.	I_{Ks}	Fase II og III
LQT6	KCNE2	Kv11.1 Kaliumkanal β -subenhet.	I_{Kr}	Fase I, II og III
LQT7 (Anderson syndrom)	KCNJ2	Kir2.1 Kaliumkanal.		Fase III og IV
LQT8 (Timothy syndrom)	CACNA1C	L-type Ca^{2+} -kanal, α -subenhet.	I_{Ca-l}	Fase II
LQT9	CAV3	Caveolin3, membran-støtteprotein. (Interagerer med SCN5A)		
LQT10	SCN4B	Natriumkanal, β -subenhet.	I_{Na}	Fase 0
LQT11	AKAP9	Støtteprotein for PKA.		
LQT12	SNTA1	α 1-syntrophin, støtteprotein for nNOS og PMCA. (Interagerer med SCN5A)		
LQT13	KCNJ5	G-proteinstyrt kaliumkanal.		

Prevalensen av LQTS er ca 1/2000 (Schwartz et al., 2009). LQT1 er den vanligste typen, med ca 50% av genotypede pasienter, etterfulgt av LQT2 (35-40%) og LQT3 (10-15%) (Priori & Napolitano, 2004). Den vanligste behandlingen for denne pasientgruppen er betablokkere, eventuelt intrakardial defibrillator (ICD) for de med de alvorligste symptomene.

Det kliniske bildet, og hvilke ytre stimuli som kan bidra til å utløse de ulike manifestasjonene, varierer med hvilket gen som er affisert. Pasienter med LQT1 har størst sannsynlighet for å få kardiale symptomer i forbindelse med fysisk aktivitet, og særlig svømming/bading er en kjent trigger. Pasienter med LQT2 er spesielt påvirkelige av emosjonelt stress og lydstimuli, og pasienter med LQT3 får ofte sine symptomer i hvile (Schwartz, Priori, Spazzolini et al., 2001).

Det er beskrevet to typer arvegang for medfødt LQTS. En autosomal dominant form, Romano-Wards syndrom (RWS), som er den vanligste formen, og en autosomal recessiv form, Jervell-Lange-Nielsens syndrom (JLNS), som er sjeldnere. Anton Jervell og Fred Lange-Nielsen beskrev den medfødte typen for første gang i 1957, da de publiserte en artikkel om en norsk familie hvor 4 av 6 barn var døve og hadde residiverende synkoper, og hvor 3 av de affiserte barna døde plutselig og uventet da de var hhv 4, 5 og 9 år gamle. 3 av de 4 affiserte barna hadde forlenget QT-intervall på EKG som eneste funn ved undersøkelse, mens det siste barnet aldri rakk å få noen medisinsk undersøkelse før hun døde i en alder av 5. Ingen av foreldrene og heller ikke de to siste barna (nr 1 og 3 i søskenflokk) hadde noen gang hatt synkoper, og var heller ikke døve. I 1963 ble et liknende klinisk bilde beskrevet av Romano et al, og i 1964 av Ward, men disse pasientene var ikke døve.

Dersom man er heterozygot for en av LQTS-mutasjonene, og har forlenget QTc eller symptomer, har man Romano-Wards syndrom. Heterozygote kan også være asymptomatiske mutasjonsbærere. Dersom man er homozygot eller blandet heterozygot for LQT1 og/eller LQT5 har man Jervell-Lange-Nielsens syndrom, som karakteriseres av LQTS og medfødt døvhet. Døvheten skyldes påvirkning av endolymfeproduksjonen i cochlea.

Det er også vist at det ikke er uvanlig med forlenget QT-tid ved SIDS (sudden infant death syndrome). Schwartz et al. registrerte QT-tid hos nyfødte og fulgte dem opp i ett år. Det var 34 dødsfall blant 33034 barn, hvorav 24 var SIDS-tilfeller. Barna som døde av SIDS hadde lenger QTc enn de overlevende, og enn de som døde av andre årsaker. 12 av de 24 hadde QTc >440ms (Schwartz et al., 1998).

Ved flere tilfeller av SIDS har man i etterkant påvist ulike LQTS-mutasjoner (Schwartz et al., 2000; Schwartz, Priori, Bloise et al., 2001), og Arnestad et al. fant i 2007 at 9,5% av SIDS-ofrene hadde LQTS-mutasjoner. Det har blitt anslått at 12-15% av SIDS-tilfellene skyldes LQTS, ettersom 20-25% av pasienter med LQTS er genotype-negative (Schwartz & Stramba-Badiale, 2010).

1.4 Om KCNQ1-mutasjonen

Mutasjoner i KCNQ1 er årsak til LQT1, som er den vanligste typen LQTS. KCNQ1 koder for α -subenheten i den spenningsstyrte kaliumkanalen Kv7.1 (også kjent som KvLQT1, eller KCNQ1-kanalen), som særlig finnes i hjertemuskelceller (Peroz et al., 2008). Kanalen er viktig for den trege komponenten av den repolariserende kaliumstrømmen (I_{Ks}) i cellenes aksjonspotensial, se figur 1 (Barhanin et al., 1996; Sanguinetti et al., 1996). KCNQ1 har også en viktig rolle i transport av vann og ioner i epitelceller i bl.a. lunge, mage, tarm, nyrer og cochlea, hvor redusert funksjon kan ha alvorlige konsekvenser. Studier av KCNQ1-knockout-mus har vist døvhets, balanseproblemer, og morfologiske endringer i det indre øret og GI-tractus (se Jespersen et al., 2005). Det ble lenge trodd at KCNQ1-kanaler ikke er tilstede i nervesystemet, men i 2008 ble det vist, ved hjelp av real-time-RT-PCR, at KCNQ1 også uttrykkes i hjernevev (Luo et al., 2008).

α -subenheten som kodes av KCNQ1 har 3 domener, et lite N-terminalt domene, et transmembrant domene bestående av 6 transmembrane segmenter (S1-S6), og et stort C-terminalt domene som interagerer med β -subenheter og andre proteiner. Selve poren som ionene beveger seg igjennom dannes av en sløyfe mellom S5 og S6 (Li & Dong, 2010).

I myocytene bindes α -subenhetene til β -subenheter for å danne den komplette kaliumkanalen. 4 α -subenheter kreves for å danne en funksjonell kanal, i tillegg kommer mellom 2 og 4 β -subenheter med, og strømningsforholdene igjennom kanalen avhenger av typen β -subenhet (Jespersen et al., 2005). β -subenhetene i myocytene kodes av KCNE1-genet, og mutasjon i dette gir den sjeldnere formen for LQTS kalt LQT5. Mutasjoner i KCNQ1 vil i de fleste tilfeller redusere ionekanalens funksjon, slik at repolariseringen forsinkes og QT-tiden forlenges. Det er hittil beskrevet nær 300 ulike mutasjoner i genet (Peroz et al., 2008). Mutasjoner kan også gi økt funksjonalitet, disse er assosiert med atrieflimmer og kort QT-tid syndrom.

1.5 Om idiopatiske epilepsier og ionekanaler

Epileptiske anfall skyldes patologisk hypersynkron aktivering av hjerneceller, og begrepet epilepsi brukes om en tendens til gjentatte epileptiske anfall. Anfallets kliniske manifestasjon avhenger av hvor i hjernen aktiveringen foregår. De fleste sykdommer eller skader i hjernen kan gi opphav til epileptiske anfall, og ofte spiller også genetiske faktorer inn (se Gjerstad & Taubøll, 2003).

Ved symptomatisk epilepsi finnes det en til grunnliggende årsak til anfallene, som tidligere traume, CNS-infeksjon, hjerneslag eller fødselsskade. Ved idiopatisk epilepsi finner man ingen årsak av denne typen, og dette gjelder ca 70% av pasientene. Det antas at hovedmengden av disse har en genetisk årsak til sin epilepsi, og i de fleste genetisk utredede tilfeller finner man mutasjoner i gener for ionekanaler (Heron et al., 2007). Både familiære og ”de novo”-mutasjoner er blitt identifisert i gener for subenheter til både spennings- og ligandstyrte ionekanaler i nerveceller. Monogene idiopatiske epilepsier skyldes hovedsakelig defekter i enkeltgener, mens komplekse epilepsier har både polygenetiske og miljømessige komponenter i sin patogenese. De monogene og komplekse epilepsiene glir over i hverandre langs et kontinuum, avhengig av mutasjonenes penetrans og eksponering for miljøfaktorer. Ionekanaler er sentrale i patogenesen ved både monogene og komplekse epilepsier (Heron et al., 2007).

Normalt fungerende kaliumkanaler i hjernen er viktige for å regulere nevroners eksitabilitet ved å slippe de positivt ladde kaliumionene ut av cellen. Redusert funksjon vil gi opphopning av intracellulært K^+ , økt eksitabilitet og tendens til repeterende aksjonspotensialer, og kan dermed gi epilepsi (se Gjerstad & Taubøll, 2003).

1.6 Observert sammenheng mellom epilepsi og LQTS

Det kan i mange tilfeller være vanskelig klinisk å skille mellom kardiale synkoper og epileptiske anfall. Det finnes flere eksempler på at LQTS har blitt feildiagnostisert som bl.a. epilepsi, og at det har tatt unødvendig lang tid å få stilt en korrekt diagnose. MacCormick et al. gjorde i 2009 en retrospektiv studie av 31 LQTS-diagnostiserte pasienter, og fant at 13 (39%) av dem ikke fikk riktig diagnose da de første symptomene oppstod, men først etter 2 mnd - 23 år (median 2,4 år). Feiltolkning av EKG skjedde i flere av tilfellene. Epilepsi var

den vanligste feildiagnosen, blant de andre var vasovagal synkope, hyperventilasjon, affektanfallet og fall, ofte med epilepsi som differensialdiagnose. Diagnosen epilepsi gav lengst diagnostisk forsinkelse.

I økende grad oppdages det sammenhenger mellom epilepsi og forlenget QT-tid.

Brotherstone et al. rapporterte i 2010 om signifikant forlenging av QTc under epileptiske anfallet. Av 156 anfallet hos 39 pasienter steg QTc til over grenseverdiene, satt ved Bazetts formel, ved totalt 21 anfallet fordelt på 9 pasienter. For pasientene dette gjelder kan det være en mulig mekanisme bak SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy patients). Disse pasientene har bare forbigående forlenget QTc under anfallet, og har således ikke LQTS.

Nashef definerer SUDEP som et plutselig og uventet dødsfall hos en person med epilepsi, bevitnet eller ikke, hvor traume og drukning kan utelates, med eller uten tegn til anfallet, med unntak av dokumentert status epilepticus, og hvor obduksjon ikke avdekker en strukturell eller toksikologisk årsak til dødsfallet (Nashef, 1997). SUDEP er ofte anfalletsrelatert, og både respiratoriske (sentral eller obstruktiv apné) og kardiale mekanismer (arytmier) er viktige, selv om de eksakte mekanismene ikke er kjent (Nashef et al., 2007).

Flere av genene som er sentrale ved LQTS er også uttrykt i sentralnervesystemet. Det har lenge vært kjent at KCNQ2 og KCNQ3, som tilhører samme kanalfamilie og har store strukturelle likheter med KCNQ1, uttrykkes her, men først i 2008 ble det vist at også en isoform av KCNQ1 uttrykkes i hjernevev (Luo et al., 2008; Goldman et al., 2009). Muterte varianter av KCNQ2 og KCNQ3 er vist å forårsake benigne familiære neonatale kramper (BFNS) (Biervert et al., 1998; Charlier et al., 1998; Singh et al., 1998) Disse genene uttrykkes særlig i hippocampus, neocortex og thalamus (Tinel et al., 1998; Nashef et al., 2007). BFNS rammer som navnet angir nyfødte, og har som oftest svært god prognose med bedring i løpet av få måneder.

Hos mus finnes KCNQ1-kanalene vidt fordelt i store deler av hjernen. Goldman et al. (2009) brukte immunfluorescens til å lokalisere ionekanalene i musehjerter. KCNQ1-kanalene ble identifisert i kornceller i gyrus dentatus, pyramideceller i CA1-CA3 i hippocampus, de fleste lag i cortex, thalamus og spredte glia-liknende celler i hvit substans. De ble også funnet i den dorsale motoriske vaguskjernen og nucleus ambiguus, og disse to kjernene er begge utgangspunkt for preganglionære nevroner med parasymptomatisk funksjon, som sender sine

aksoner via nervus vagus til blant annet hjertet. Preganglionære sympatiske nevroner som innerverer hjertet ble ikke funnet å uttrykke kanalen. Når nevroner i disse områdene ikke får repolarisert som normalt etter et aksjonspotensial kan det resultere i epileptiske anfall eller svikt i den autonome reguleringen av hjertet. To grupper mus, med hver sin spesifikke humane LQTS-mutasjon, representerte hhv Romano-Wards syndrom og Jervell-Lange-Nielsens syndrom. EEG og EKG ble monitorert samtidig. Alle de undersøkte musene hadde epileptiforme mønstre på EEG, og EKG viste arytmi. Ved 62% av EKG-hendelsene var det samtidig epileptiforme utladninger. Alle de muterte musene hadde hyppige partielle og generaliserte epileptiske anfall. Ett individ døde under status epilepticus med bradykardi og til slutt hjertestans. Partielle anfall uten kloniske bevegelser og med varighet under 10s var den vanligste anfallstypen blant Goldmans LQT1-mus, og fordi det kan være vanskelig å skille synkoper og slike epileptiske anfall klinisk, foreslår de at sjeldne tilfeller av subklinisk epileptisk aktivitet hos mennesker med KCNQ1-mutasjon ofte ikke oppdages.

Aurlen et al. rapporterte i 2008 et tilfelle av SUDEP hvor det ble identifisert en SCN5A-mutasjon (Natriumkanal, mutasjonen forårsaker LQT3), og hvor man lurer på om denne mutasjonen kan ha vært årsak til både epilepsien og SUDEP.

Johnson et al. rapporterte i 2009 en sammenheng mellom epilepsi og LQT2, forårsaket av mutasjon i KCNH2 (hERG) som koder for α -subenheten i kaliumkanalen Kv11.1. De fant at epileptiske anfall eller bruk av AED (anti epileptic drugs) hos personen selv, eller i nær familie, var vanligere ved LQT2 enn ved andre typer LQTS.

Omichi et al. beskrev i 2010 en 60 år gammel pasient med langvarig epilepsi med tonisk-kloniske anfall og synkoper, hvor det ble oppdaget bradykardi og forlenget QT-tid under en hjerteutredning. Genetiske analyser avslørte mutasjon i KCNH2 (hERG), og han fikk dermed diagnosen LQT2.

Heron et al. beskrev i 2010 en pasient med elektrofysiologisk verifisert LQTS og neonatale anfall som klinisk liknet BFNS. Det ble funnet mutasjoner i SCN5A og i KCNE2, men ikke i KCNQ2 eller KCNQ3 som vanligvis gir BFNS. Dette forklarer LQTS hos pasienten, og de foreslår også at denne sjeldne kombinasjonen av mutasjoner kan være årsak til anfallene.

Tu et al. analyserte DNA fra 68 tilfeller av SUDEP mellom 1993 og 2009 i Sydney, og fant 6 tilfeller av kjente LQTS-mutasjoner, 2 i KCNH2 og 4 i SCN5A, men ingen tilfeller i KCNQ1.

Fremdeles er det usikkert om mutasjonene kan være nok i seg selv, eller om det også kreves andre genetiske faktorer eller miljøpåvirkning som ukontrollerte anfall, QT-forlengende AED eller dårlig compliance med AED, for å predisponere epilepsipasienter for maligne arytmier og plutselig død. Det var ingen tilgjengelige EKG-data eller familieanamnese for disse pasientene.

Vi har observert to pasienter på Rikshospitalet som har både Jervell-Lange-Nielsens syndrom og epilepsi. Dette kan være tilfeldig, men det kan også skyldes at de samme ionekanalene som gir hjertesykdom i tillegg gir cerebral affeksjon.

1.7 Oppgavens mål

De siste årene har det vært et økende fokus på kanalopatier som årsak til ulike genetiske sykdommer, og den teknologiske utviklingen innen genetikk har gjort at man nå har identifisert og stadig identifiserer nye spesifikke mutasjoner som årsak til ulike kliniske sykdomsbilder. Lang QT-tid-syndrom skyldes i de fleste tilfeller mutasjoner i gener for ionekanaler, og er den vanligste genetiske årsaken til arytmier. Ionekanaler er også viktige ved flere typer epilepsier, og ofte kan det være vanskelig å skille arytmiindusert synkope fra kortvarige epileptiske anfall. Det finnes flere eksempler på at LQTS har blitt feildiagnostisert som bl.a. epilepsi, og det finnes også flere tilfeller hvor det er oppdaget LQTS-mutasjoner hos ofre for SUDEP og hvor man lurer på om mutasjonene kan ha vært en tilgrunnliggende årsak både til den kliniske epilepsien og det plutselige dødsfallet. Blant Rikshospitalets pasienter finnes det som nevnt eksempler på at LQTS og epilepsi opptrer hos samme person.

Hensikten med denne studien er å undersøke om pasienter med LQTS pga KCNQ1-mutasjon også har hjerneorganisk affeksjon.

2 Metode

2.1 Pasientene

Pasienter med kjent KCNQ1-mutasjon, av begge kjønn, mellom 20 og 60 år, ble valgt ut fra pasientpopulasjonen ved medisinsk poliklinikk, Rikshospitalet. Alle ble plukket fra Sør- og Østlandet av praktiske årsaker. Pasientene ble forespurt og inkludert fortløpende etter hvert som de møtte til hjertemedisinsk kontroll ved medisinsk poliklinikk på Rikshospitalet.

Inklusjonen ble gjort av lege som kjente pasienten fra tidligere.

Eksklusjonskriterier var alvorlig psykiatrisk sykdom, hjerte- eller hjerneinfarkt, annen neurologisk sykdom enn epilepsi, rusmisbruk og erkjent psykisk utviklingshemming. Bruk av medikamenter utover betablokkere, som er standardbehandling ved denne tilstanden, ble vurdert individuelt. De fleste undersøkelsene ble foretatt samme dag, med unntak av MR, som på grunn av lang ventetid måtte utsettes til et senere tidspunkt.

Opplysninger om mutasjonstype, tidligere symptomer, eventuelle synkoper eller hjertestans, medisiner og komorbiditet er hentet fra pasientens journal ved Rikshospitalet. Alle pasientene er etnisk norske.

2.2 Klinisk neurologisk undersøkelse

Fullstendig neurologisk undersøkelse, inkludert:

- Hjernenerveundersøkelse (inkludert lukt, syn og hørsel) og talefunksjon.
- Motorikk: Kraft, tonus, koordinasjon (pekefinger-nesetipp, hæl-kne-test), diadokokinese, gangfunksjon, stabilitet og balanse (Romberg), senerereflekser, overflaterreflekser (Babinski), eventuelle bevegelsesforstyrrelser.
- Sensibilitet: berøringssans, smertesans, termosans, vibrasjonssans, stillingssans.
- Høyre- eller venstrehendt.

2.3 EEG

Elektroencefalografi registrerer hjernens elektriske aktivitet, nærmere bestemt summen av eksitatoriske og inhibitoriske postsynaptiske potensialer i området under hver elektrode.

Pasienten er fullstendig i ro med lukkede øyne, mens et antall elektroder fordelt parvis og symmetrisk på hodet etter en internasjonal standard registrerer aktiviteten. Signalene må forsterkes for å bli skrevet ut. En kanal betegner en elektrode, en forsterker, og en skriver. Vanligvis benyttes 16-24 elektroder. Man skiller mellom de ulike frekvensområdene Delta (0-3Hz), Theta (4-7Hz), Alfa (8-12Hz) og Beta (13-35Hz). Bakgrunnsaktiviteten hos friske, våkne voksne med lukkede øyne preges av symmetrisk alfaaktivitet. Ved døsighet eller søvn ser man langsommere frekvenser, og ved åpning av øynene eller annen aktivering øker frekvensen. Delta- og thetabølger kan være normalt hos barn, under hyperventilering og spesielt under søvn, men representerer ellers patologi i hjernen.

Vi benyttet 24 kanalers EEG registrert etter 10-20-systemet, den internasjonale standard for elektrodeplassering. Opptaket varte i minimum 60 minutter, og ble lagret digitalt for kvantitativ analyse. Det ble sett spesielt etter epileptiforme forandringer. Registreringene ble tolket av en uavhengig nevrofysiolog, men tolkningen var ikke blindet.

2.4 EKG

Pasientene i denne studien er godt undersøkt kardiologisk, de kommer ofte til kontroller, og tar EKG med jevne mellomrom. Det ble tatt EKG samme dag som de andre undersøkelsene, men disse var ikke tilgjengelige i journalsystemet og er derfor ikke med i denne oppgaven. QTc forandrer seg lite fra gang til gang hos samme person, og verdiene som er brukt i resultatdelen er hentet fra undersøkelsen som lå nærmest EEG-registreringen i tid.

2.5 Nevropsykologi

Pasientene gjennomgikk standardiserte nevropsykologiske tester, som omfatter motorisk tempo, oppmerksomhet, psykomotorisk tempo, eksekutive funksjoner, læring og hukommelse, språklig kognisjon og visuell resonnering. De fylte også ut SCL-90, som er en selvrapportering av psykiske symptomer og plager, bestående av 90 spørsmål i ulike kategorier: somatisering, tvangssymptomer, interpersonlig sensitivitet, depresjon, angst, fiendtlighet, fobisk angst, paranoid tankegang og psykotisisme. Høyere score betyr mer psykiske symptomer og plager. Resultatene av testene er summert innen hvert funksjonsområde og presentert i T-score med gjennomsnitt 50 og standardavvik 10.

IQ ble estimert på bakgrunn av testresultatene for språklig kognisjon og visuell resonnering, verdiene har normert gjennomsnitt 100 og standardavvik 15.

2.6 MR

Det er planlagt cerebral MR av alle pasientene i studien, men på grunn av lang ventetid er ikke alle utført i skrivende stund. MR-resultatene er derfor utelatt i oppgaven. Det registreres T1 og T2, samt epilepsiprotokoll med tette snitt i temporallappens lengderetning.

2.7 Blodprøver

K^+ , Mg^{2+} , nyre- og leverprøver ble tatt, bl.a. for å utelukke metabolske årsaker til eventuell epileptisk aktivitet. Blodprøvene er også utelatt her, for å begrense omfanget av studentoppgaven.

3 Resultater

3.1 Kliniske opplysninger

Materialet omfatter 9 kvinner og 1 mann, fra 24 til 57 år (tabell 2). Journalene gav i de fleste tilfeller ikke opplysninger om den aktuelle jobbsituasjonen, men alle er i utgangspunktet i arbeid unntatt Pas10 som er uføretrygdet. Utdanningsnivået spenner fra 12 til 17 år. Alkohol- og tobakksvaner var ikke beskrevet i journalene.

9 av pasientene bruker en betablokker som behandling for sitt LQTS, mens hos den siste er betablokker seponert pga bivirkninger i form av tretthet og nedstemthet. Pas10 bruker i tillegg medisiner som kan gi betaaktivitet på EEG.

5 ulike mutasjoner er representert. Den vanligste mutasjonen i vårt materiale er Q530X, en mutasjon som stort sett er utbredt i Agder-fylkene (Tranebjærg et al., 1999). Pas1 har i tillegg til KCNQ1-mutasjonen også en hERG-mutasjon, men det antas at denne ikke har noen tilleggsbetydning.

Tabell 2: Kliniske data I

	Kjønn	Født	Arbeid	KCNQ1-Mutasjon	Medisiner pga LQTS	Andre faste medisiner
Pas1	K	1965	I arbeid	L342F heterozygot	Visken 5mgx3	Ingen
Pas2	M	1966	I arbeid	1591-1, G>A heterozygot	Selo-Zok 100mgx1	Zyrtec ved behov.
Pas3	K	1972	I arbeid	1591-1 G>A heterozygot	Selo-Zok 100mgx1	Ingen
Pas4	K	1987	Deltidsjobb + Studier	Q530X heterozygot	Selo-Zok 100mgx1	Yasminelle, Cetirizin
Pas5	K	1959	I arbeid	Q530X heterozygot	Selo-Zok 50mgx1	Ingen
Pas6	K	1965	I arbeid	919delG heterozygot	Ingen	Ingen
Pas7	K	1963	I arbeid	E261D heterozygot	Selo-Zok 50mgx1	Ingen
Pas8	K	1968	I arbeid	E261D heterozygot	Selo-Zok 150mgx1	Salazopyrin
Pas9	K	1962	I arbeid	Q530X heterozygot	Selo-Zok 50mgx1	AlbylE 75mgx1
Pas10	K	1954	Uføretrygdet pga ryggplager	Q530X heterozygot	Selo-Zok 50mgx2	Topimax 100mgx2. Nobligan. Valium.

Det er ingen tilfeller av hjertestans i denne gruppen, men mange tilfeller av synkope (tabell 3). 4 av pasientene har ikke hatt spontane synkoper, og bare 3 av dem har aldri synkopert. Hos 2 av pasientene finnes opplysninger om plutselige dødsfall i nær familie (førstegradsslektninger), hvor vedkommende var barn eller hadde kjent LQTS. Alle pasientene har førstegradsslektninger som enten har bekreftet LQTS eller er asymptotiske med påvist mutasjon, med unntak av Pas10 hvor familien enda ikke er utredet.

Tabell 3: Kliniske data II

	Familiemedlemmer med LQTS	Tidligere hjertestans	Tidligere synkope, ev. andre symptomer
Pas1	To søsken døde som barn. Bror med ICD for kjent LQTS	Nei	Ja, flere ganger (som barn, ikke siste 20 år).
Pas2	Far med LQTS i følge mor. Ingen kjente plutselige dødsfall.	Nei	Bare i forbindelse med traume ved fysisk aktivitet/vold. Fysisk aktivitet uten besvær, men ofte hjertebank om kvelden.
Pas3	Eget eldste barn med LQTS. Bror med LQTS. Far med LQTS i følge mor. Ingen kjente tilfeller av plutselig død i ung alder.	Nei	Nei, men svartner ofte litt ved oppreisning.
Pas4	Datter og lillebror med LQTS. Mor og mormor med samme mutasjon.	Nei	Ja, 4 ganger, spontant.
Pas5	Bror med asymptotisk LQTS. Ingen synkoper/plutselige dødsfall. Barnebarn med alvorlig epilepsi men uten mutasjon	Nei	Nei.
Pas6	Bror (død 38 år) og søster med LQTS. Brors datter har samme mutasjon. Ingen epilepsitilfeller i slekt.	Nei	Ja, minst 2 sikre, ca 10 år siden ved anstrengelse, flere liknende episoder uten bevissthetstap ved oppreisning. Kortvarige episoder med hjertebank, uvelhet og pustevansker siden barnealder.
Pas7	Søster med samme mutasjon, + 2 andre søsken (4 av 5). Sønn med samme mutasjon. Ingen tilfeller av plutselig død eller epilepsi i slekten.	Nei	Nei. Aldri hatt symptomer.
Pas8	4 av 5 i søskenflokket med LQTS.	Nei	Ja, 3 ganger i forbindelse med fysisk aktivitet. 16år: kun synkope. Sept06 + Mars07: synkope med ufrivillig vannavgang, ingen rykninger.
Pas9	Mor og bror med mutasjon. Søster med mutasjon + synkoper. 2 av 3 egne barn med mutasjon. Ingen epilepsi i slekt.	Nei	Ja, minimum 2 (i forbindelse med hhv skadet person 1982 og graviditet 1986), men ingen sikre kardiale. Av og til hjertebank om kvelden.
Pas10	Familien ikke testet. Ingen kjente tilfeller av plutselig død.	Nei	Ja, første ved 12 år da hun syklet, senere flere ganger. Hjertebankanfall daglig, 30-60min, ikke assosiert med epilepsien.

Ved den nevrologiske undersøkelsen viser det seg at 4 av pasientene (Pas3, Pas6, Pas8 og Pas10) har merkbar ustøhet eller problemer med finmotorikken (eller begge) (tabell 4). 5 av pasientene (Pas4, Pas6, Pas7, Pas8 og Pas9) har varierende utbredelse av svekkede eller fraværende dype senereflekser. Pas6 og Pas8 er med i begge gruppene. 2 har fullstendig normal undersøkelse.

Ingen av pasientene har etter det vi har kjennskap til hatt feberkramper som barn, eller tidligere CNS-infeksjoner (data mangler hos enkelte). Pas1 er den eneste som har hatt en alvorlig hodeskade, mens flere andre har hatt hjernerystelser i forbindelse med fysisk aktivitet eller arbeid. Pas10 er den eneste som har klinisk epilepsi. Pasienten har vært utredet ved SSE, og det er i journalen beskrevet to typer anfall: 1) Pasienten er bevisst men er fjern, får rykninger og skjelvninger, varighet 10-20min, ca 1-3 tilfeller per uke. 2) Anfall med bevissthetstap, faller sammen, ca 1 tilfelle per måned.

Pas1 har ikke sikker klinisk epilepsi, men har angitt at det ofte er tilfeller hvor hun ”faller ut” av samtaler.

Tabell 4: Kliniske data III

	Funn ved nevrologisk undersøkelse	FK som barn	Tidl. CNS-inf.	Klinisk epilepsi	Tidligere hodeskader	Annen komorbiditet
Pas1	Bilateralt nedsatt hørsel (høreapparat), bilateralt nedsatt luktesans. Perifer nerveskade i venstre legg, med sensitivitetsutfall. Livlige reflekser i o+u.ex, men nedadventt plantarrefleks.	Nei	x	Nei (se tekst)	Bilulykke ca 20 år siden, mistet luktesansen.	Konsentrasjonsvansker og nedforhet siste årene. Muskelsmerter.
Pas2	Ingen.	Nei	x	Nei	Ingen alvorlige, slått ned og besvimt.	Ingen.
Pas3	Lett ustø ved gange og når hun står.	Nei	Nei	Nei	Hjernerystelse med kortvarig bevissthetstap som 6åring.	Migrene siden skolealder, venstre side, 1-2x/mnd. Skulderoperert. Nakkeplager.
Pas4	Weber lateraliserer mot venstre, noe svake dype senerereflekser.	Nei	Nei	Nei	Hjernerystelse på konfirmasjonsleir, tvilsomt bevissthetstap.	Ingen.
Pas5	Ingen	Nei	Nei	Nei	Nei	Ingen.
Pas6	Lett nystagmus ved sideblikk. Problemer med mørkesyn. Weber lateraliserer mot høyre. Noe redusert sensitivitet for stikk i venstre o+u.ex. Akilles 0 høyre side. Lett for å snuble i terreng.	x	x	x	x	Operert for struma. Psoriasis. Ensidig lett nedsatt nyrefunksjon. Migrene med sjeldne anfall. Prolaps rygg, smerte/nummenhet venstre u.ex.
Pas7	Generelt svake dype senerereflekser.	Nei	Nei	Nei	Nei	Ingen.
Pas8	Noe svake dype senerereflekser. Noe dårlig finmotorikk i hender. Noe ustø gange, forteller selv om problemer med finmotorikk over mange år.	Nei	Nei	Nei	Nei	Ulcerøs kolitt.
Pas9	Patella 0 bilateralt. Akilles 0 høyre side.	Nei	Nei	Nei	Nei	Lumbale ryggproblemer.
Pas10	Lett homonymt synsfeltutfall mot venstre. Weber lateraliserer mot høyre. Lett finmotorisk klossethet i hender og fingre. Redusert sensitivitet for stikk lateralt venstre fotrand.	x	x	Ja (se tekst)	Flere hjernerystelser pga fall på sykkel ved besvimelser.	Betydelige ryggplager.
x: mangler data. FK: feberkramper.						

3.2 EKG

Pas3, Pas4, Pas5 og Pas6 er innenfor normalen for QTc (460ms hos kvinner), de resterende har forlenget QT-tid (tabell 5).

Tabell 5: EKG-resultater								
	RR	P	PR	QRS	QT	QTc	puls	Dato for EKG
Pas1	770	110	134	76	430	490	78	24.10.10
Pas2	x	x	134	88	496	486	58	13.04.10
Pas3	1102	78	124	80	440	423	54	12.10.10
Pas4	853	100	156	86	404	439	70	26.10.10
Pas5	x	x	174	82	424	454	69	10.01.11
Pas6	x	x	118	74	424	448	67	17.01.11
Pas7	x	x	224	78	540	521	56	17.01.11
Pas8	1083	134	198	86	492	473	55	14.02.11
Pas9	902	120	168	84	478	501	66	15.03.11
Pas10	787	104	166	84	430	489	76	18.04.11
snitt	916,2	107,7	159,6	81,8	455,8	472,4	64,9	
min	770	78	118	74	404	423	54	
max	1102	134	224	88	540	521	76	
x: mangler data.								

3.3 EEG

8 av 10 pasienter har patologisk EEG (tabell 6). Alle med patologisk EEG har thetabølger, og to av pasientene har i tillegg innslag av deltabølger. Tilspissede potensialer ble funnet hos alle de 8 med patologisk EEG. Ingen av pasientene har likevel sikker epileptisk aktivitet på EEG, selv om det i 7 av beskrivelsene omtales suspekt eller sannsynlig epiaktivitet. 6 av de 7 med asymmetrisk EEG har venstresidig overvekt. To pasienter har normale EEG, og en av disse er personen med laveste estimerte IQ, som skyldes problemer med oppgaver innen visuell problemløsning.

Tabell 6: EEG-resultater							
	Patologi	Langsom aktivitet	Tilspissede potensialer	Sikker epi-aktivitet	Sideovervekt	Bilateralt	Dato for EEG
Pas1	Ja	Ja, theta	Ja	Nei	Venstre	Ja	08.09.10
Pas2	Ja	Ja, theta	Ja	Nei	Venstre	Ja	15.09.10
Pas3	Nei						19.01.11
Pas4	Ja	Ja, theta	Ja	Nei	Venstre	Ja	26.01.11
Pas5	Ja	Ja, theta+delta	Ja	Nei	Venstre	Ja	09.02.11
Pas6	Ja	Ja, theta+delta	Ja	Nei	Ingen	Ja	23.02.11
Pas7	Ja	Ja, theta	Ja	Nei	Venstre	Ja	09.03.11
Pas8	Ja	Ja, theta	Ja	Nei	Venstre	Ja	27.04.11
Pas9	Nei						15.06.11
Pas10	Ja	Ja, theta	Ja	Nei	Høyre	Ja	29.06.11
	8 av 10	8 av 10 theta 2 av 10 theta+delta	8 av 10	Ingen sikre	6 venstre 1 høyre	8 av 10	

3.4 Nevropsykologiske data

IQ er estimert ut fra testene for språklig kognisjon og visuell resonnering, og spenner fra 70 til 136 (tabell 7). Gjennomsnittsverdien er 104,9, medianverdien 106.

Pas1 og Pas6 har høy score på SCL-90 (hhv 2,5 og 3 standardavvik over), de rapporterer altså mye psykiske symptomer. Halvparten av pasientene scorer under normert gjennomsnitt.

Jevnt over utgjør pasientene en velfungerende gruppe, men det er stor spredning i resultatverdiene for de nevropsykologiske testene, både inter- og intraindividuell. Av tabellen ser vi at på gruppenivå er verdiene dårligst for motorisk og psykomotorisk tempo, selv om avvikene fra normalverdiene ikke er store. På de fleste testene ligger verdien over normert gjennomsnitt, og godt innenfor det normale. Pas3 og Pas10 gjør det klart dårligst på disse testene, og dette gjenspeiles i estimert IQ.

Tabell 7: Nevropsykologiske resultater												
	Pas1	Pas2	Pas3	Pas4	Pas5	Pas6	Pas7	Pas8	Pas9	Pas10	snitt	med
Kjønn	K	M	K	K	K	K	K	K	K	K		
Alder	45	44	38	24	51	45	47	42	49	57	44,2	46,0
Utdanning, år	15	15	12	15	17	12	17	16	13	12	14,4	15,0
Hendthet	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Estimert IQ	118	104	70	136	115	97	108	114	99	88	104,9	106,0
SCL-90 Global	76,0	44,3	52,0	48,0	x	80,4	45,4	46,6	47,3	58,5	55,4	48,0
Motorisk tempo	75,5	47,0	48,0	44,0	41,5	64,5	42,5	41,0	51,5	27,5	48,3	45,5
Oppmerksomhet	56,3	49,7	41,0	46,0	52,3	48,7	54,7	53,8	51,3	36,3	49,0	50,5
Psykomotorisk tempo	48,8	57,2	42,2	46,6	44,2	53,2	46,8	38,6	55,4	25,6	45,9	46,7
Eksekutiv funksjon	58,2	54,2	54,0	61,2	58,2	52,6	57,4	53,4	56,0	35,8	54,1	55,1
Læring/hukommelse	65,3	56,3	36,0	51,5	63,5	50,5	62,3	54,8	63,5	44,3	54,8	55,5
Språklig kognisjon	68,7	57,0	52,3	55,3	65,0	51,3	57,7	63,7	51,3	47,7	57,0	56,2
Visuell resonnering	65,0	54,0	24,0	76,7	59,0	59,0	59,0	62,0	53,0	36,0	54,8	59,0
Snitt, normerte tester	62,5	53,6	42,5	54,5	54,8	54,3	54,3	52,5	54,6	36,2	54,8	59,0

Verdiene for de nevropsykologiske testene er en samlescore innen hvert funksjonsområde, presentert i T-score med gjennomsnitt 50 og standardavvik 10. Estimert IQ har normert gjennomsnitt 100, og standardavvik 15.
Røde verdier: mer enn 2 standardavvik under. **Grønne verdier:** mer enn 2 standardavvik over. x: mangler data

4 Diskusjon

Dette forsøket ble igangsatt for å undersøke om pasienter med genetisk verifisert KCNQ1-mutasjon også har cerebral affeksjon som følge av sin mutasjon. EEG, den kliniske nevrologiske undersøkelsen, og nevropsykologiske tester har gitt oss en indikasjon på at disse pasientene har cerebral affeksjon, men ikke nødvendigvis i en slik grad at det påvirker deres daglige funksjon.

Det viktigste funnet i undersøkelsen er at 8 av de 10 undersøkte pasientene har et lett til moderat patologisk EEG, noe som åpenbart er en mye høyere forekomst enn i normalbefolkningen. I følge Binnie (1993) finnes epileptiform aktivitet hos 0,3-2% av friske voksne. I tillegg finnes slik aktivitet hos 30% av utviklingshemmede, 12% av hjerneopererte, 10% av de med hjernesvulst, 3-4% av pasienter med andre nevrologiske sykdommer, og 3% av pasienter som bruker psykofarmaka. Det kan også forekomme epileptiform aktivitet i EEG hos barn og unge, spesielt under døsighet og søvn, men dette ses på som fysiologiske forandringer.

Interiktal epileptiform aktivitet (IED, Interictal Epileptiform Discharges) i et standard EEG kan man bare forvente å finne hos opp til 50% av pasienter med epilepsi, men forekomsten øker når det gjøres flere og lengre registreringer (se Noachtar & Remi, 2009). Walczak et al. (2008) konkluderer, på grunnlag av tilgjengelig litteratur, med at interiktal epileptiform aktivitet er sjeldent hos friske personer og hospitaliserte pasienter uten nevrologisk sykdom, men relativt vanlig ved epilepsi. Prevalensen er høyere hos barn enn hos voksne, og det kan se ut til at den unormale aktiviteten forsvinner spontant hos mange. Ulike former for IED har også varierende grad av sammenheng med epilepsi, særlig for barn og unge, og sammenhengen øker med alderen. IED hos personer uten epilepsi tenderer til å skje i situasjoner assosiert med økt risiko for epileptiske anfall, og disse personene har også større sannsynlighet for å få epileptiske anfall enn resten av befolkningen. Her påpekes også at man ikke har full kjennskap til hvordan IED oppstår i en affisert hjerne, og at forholdet mellom IED og epilepsi derfor er dårlig definert.

På EEG kan fokale hjernelesjoner vise seg som fokal langsom aktivitet over det aktuelle området. Epileptiform aktivitet er karakteristiske skarpe bølger, ofte etterfulgt av en langsom bølge, og et epileptisk fokus kan gi seg til kjenne i form av slike mønstre i registreringene

(Nakken, 2010). Den langsomme aktiviteten og de tilspissede potensialene i våre undersøkelser er i hovedsak lokalisert frontalt og temporalt, med venstresidig overvekt, men i de fleste tilfellene bilateralt. Alle pasientene i vårt materiale med patologisk EEG har thetabølger, som har en frekvens på 4-7Hz. To av pasientene har også innslag av deltabølger, med en frekvens på 0-4Hz. Deltabølger er et klarere uttrykk for patologi enn thetabølger, men det er ikke nødvendigvis klinisk merkbart. Tilspissede potensialer, beskrevet som ”skarpt preg” og ”enkelte skarpe/spisse/tilspissede”, ble funnet hos alle 8 med patologisk EEG. Disse skyldes synkronisert firing av mange aksjonspotensialer i hjerneceller, og dette er prosessen som ligger til grunn for epileptiform aktivitet. Ingen av pasientene har det som kan beskrives som sikker epileptisk aktivitet, heller ikke pasienten med klinisk epilepsi, men hos 7 av pasientene med patologisk EEG omtales forandringene som suspekt eller sannsynlig epileptisk aktivitet. Dette er begreper man bruker i Norge, og det er noe forskjell mellom disse og det internasjonale begrepet IED. Når man på norsk snakker om sannsynlig og sikker epileptiform aktivitet, vil dette dekkes av IED. Suspekt aktivitet har en mer uklar betydning, og det er ikke klare oversettelser i forhold til internasjonal litteratur.

Prevalensen av epilepsi i befolkningen generelt er ca 0,7% (Hauser et al., 1996), mens hos pasienter med IED regner man med at en høyere andel enn dette utvikler epileptiske anfall, avhengig av undergruppe IED og pasientens alder. Typene av IED som har blitt observert hos ikke-epileptiske personer er i mindre grad assosiert med epilepsi enn andre former for IED (Walczak et al., 2008). Gregory et al. gjennomgikk i 1993 EEG-resultater fra mer enn 13000 unge friske menn, som var undersøkt over en periode på 30 år. De fant IED hos 0,5%, og en gruppe av disse ble fulgt over 5-29 år. De konkluderer med at sannsynligheten for å utvikle epilepsi dersom man er frisk men har IED er ca 2-3%. Dette er basert på deres egen og liknende oppfølgingsstudier, men tallmaterialet er relativt lite.

EEG-funnene våre er en indikasjon på at bevissthetstap i denne gruppen ikke nødvendigvis bare kan skyldes kardiale forhold, men at det også kan skrive seg fra cerebrale prosesser.

En viktig forskjell mellom denne gruppen og normalbefolkningen er at de fleste bruker betablokker som behandling for LQTS. Det er ikke kjent at betablokkere vil kunne gi endringer i EEG. 8 av pasientene i studien bruker metoprolol, inkludert de to med normale EEG. Også Pas6, som ikke bruker betablokker, har patologiske EEG.

Kaliumtransport er helt sentralt både for hjertets og hjernens elektriske aktivitet, ikke minst for repolarisering av hjertemuskel- og nervecellene. Forstyrrelser i kaliums funksjon kan føre

til endret eksitabilitet i hjernen, som igjen kan gi epilepsi. Disse pasientene har en kjent kaliumkanalforstyrrelse i hjertet, og ved EEG-undersøkelse finner vi patologiske, epileptiforme forandringer som er typiske for kaliumforstyrrelser. Dette er en indikasjon på at pasienter med LQTS pga KCNQ1-mutasjon også har cerebral affeksjon i form av en kaliumkanalforstyrrelse i hjernen, og at det altså *er* en sammenheng mellom hjerte og hjerne for denne pasientgruppen. Materialet er lite, og med bare 10 pasienter er det vanskelig å generalisere. Likevel er det patologisk EEG hos en så stor andel av pasientene i forhold til normalbefolkningen, at sannsynligheten for at det er tilfeldig er svært liten.

De nevropsykologiske resultatene viser at disse pasientene jevnt over er velfungerende. På gruppenivå scores det dårligst på motorisk og psykomotorisk tempo, men også her er gjennomsnittsverdiene godt innenfor det normale. En av pasientene ligger mer enn to standardavvik under gjennomsnittet på begge disse testområdene.

Ustøhet eller finmotorisk klossethet er et funn ved den nevrologiske undersøkelsen hos 4 av pasientene (Pas3, Pas6, Pas8 og Pas10). 3 av disse gjør det også dårligst på de motoriske testene, mens den siste har gode resultater. Testresultatene for oppmerksomhet, eksekutiv funksjon, læring og hukommelse, språklig kognisjon og visuell resonnering er generelt gode, med unntak av to pasienter som scorer relativt dårlig totalt sett.

To av pasientene (Pas3 og Pas9), har normale EEG. En av disse er blant de to som gjør det dårligst på de nevropsykologiske testene, og som derfor har lavest estimert IQ. På gruppenivå vil økende grad av patologi i EEG ha sammenheng med redusert kognitiv funksjon.

Resultatene av de nevropsykologiske testene styrker våre antagelser om at forstyrrelser i denne typen kaliumkanaler, til tross for et lett til moderat patologisk EEG, ikke ser ut til å ha noen sammenheng med nedsatt kognitiv funksjon i denne gruppen.

Man kan tenke seg at pasienter som har hatt synkoper, spesielt alvorlige, oftere har EEG-forandringer fordi de har større sannsynlighet for å ha hatt en hypoksisk hjerneskade. I vårt materiale er det to personer med normale EEG, av disse var det en med og en uten synkoper i sykehistorien. Vårt materiale er for lite til å besvare dette spørsmålet. 4 av pasientene har aldri hatt spontane synkoper (Pas2, Pas3, Pas5 og Pas7), men 3 av disse har patologisk EEG. Den cerebrale affeksjonen vil altså ikke nødvendigvis manifestere seg som synkoper.

Materialet er for lite til å uttale seg om de kliniske funn, men vi bemerker at av disse 10 velfungerende voksne, er det så mange som 4 som har lett til moderat ustøhetsproblematikk.

Styrker ved studien er at pasientene er svært godt utredet og karakterisert kardiologisk, og de har en genteknologisk diagnose. Det er derfor ingen tvil om deres mutasjon eller grad av kardiafeleksjon, og hos mange har vi en god oversikt over de kliniske data fra mange år tilbake. Svakheter ved studien er et svært lite antall pasienter, noe som er naturlig for en så smalt selektert gruppe. Vi har heller ikke undersøkt noen kontrollgruppe. Dette er følgelig å betrakte som en hypotesegenererende pilotundersøkelse.

5 Litteraturhenvisninger

- Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, Vege A, Wang DW, Rhodes TE, George AL Jr, Schwartz PJ. *Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome*. *Circulation* 2007; 115:361-7.
- Aurlien D, Leren TP, Taubøll E, Gjerstad L. *New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy*. *Seizure* 2009; 18:158-60.
- Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. *KvLQT1 and IsK (minK) proteins associate to form the I_{Ks} cardiac potassium current*. *Nature* 1996; 384:78-80.
- Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. *A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy*. *Science* 1998; 279:403-6.
- Binnie, CD. *Electroencephalography*. I: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D (red). A textbook of epilepsy. ISBN 0-443-04473-2. Churchill Livingstone. Edinburgh 1993: 277-348.
- Bokil NJ, Baisden JM, Radford DJ, Summers KM. *Molecular genetics of long QT syndrome*. *Mol Genet Metab* 2010; 101:1-8.
- Brotherstone R, Blackhall B, McLellan A. *Lengthening of corrected QT during epileptic seizures*. *Epilepsia* 2010; 51:221-32.
- Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. *A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family*. *Nat Genet* 1998; 18:53-5.
- Gjerstad L, Taubøll E. *Epilepsi og genetikk*. *Tidsskr Nor Legeforen* 2003; 123:2731-4.
- Goldman AM, Glasscock E, Yoo J, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL. *Arrhythmia in heart and brain: KCNQ1 mutations link epilepsy and sudden unexplained death*. *Sci Transl Med* 2009; 1:2-6.
- Gregory RP, Oates T, Merry RT. *Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86:75-7.
- Haugaa KH, Berge KE, Früh A, Anfinsen OG, Arnestad M, Hallerud M, Gjesdal K, Leren TP, Amlie JP. *Kardiale kanalopatier – diagnostikk og behandling*. *Tidsskr Nor Legeforen* 2005; 125:2778-81.
- Hauser WAJ, Annegers JF, Rocca WA. *Descriptive epidemiology of epilepsy: contribution of population-based studies from Rochester, Minnesota*. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:576-86.
- Heron SE, Hernandez M, Edwards C, Edkins E, Jansen FE, Scheffer IE, Berkovic SF, Mulley JC. *Neonatal seizures and long QT syndrome: a cardiocerebral channelopathy?* *Epilepsia* 2010; 51:293-6.
- Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, Dibbens LM, Mulley JC. *Channelopathies in Idiopathic Epilepsy*. *Neurotherapeutics* 2007; 4:295-304.
- Jervell A, Lange-Nielsen F. *Congenital deafmutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death*. *Am Heart J* 1957; 54:59-68.
- Jespersen T, Grunnet M, Olesen SP. *The KCNQ1 potassium channel: from gene to physiological function*. *Physiology* 2005; 20:408-16.
- Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. *Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy*. *Neurology* 2009; 72:224-31.

- Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. *Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene*. Science 1991; 252:704-6.
- Li GR, Dong MQ. *Pharmacology of cardiac potassium channels*. Adv Pharmacol 2010; 59:93-134.
- Luo X, Xiao J, Lin H, Lu Y, Yang B, Wang Z. *Genomic structure, transcriptional control, and tissue distribution of HERG1 and KCNQ1 genes*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 294:H1371-80.
- MacCormick JM, McAlister H, Crawford J, French JK, Crozier I, Shelling AN, Eddy CA, Rees MI, Skinner JR. *Misdiagnosis of Long QT Syndrome as Epilepsy at First Presentation*. Ann Emerg Med 2009; 54:26-32.
- Moss AJ, Schwartz PJ. *25th anniversary of the international long QT syndrome registry: an ongoing quest to uncover the secrets of long QT syndrome*. Circulation 2005; 111:1199-201.
- Nakken, KO. Epilepsi. ISBN 978-82-02-32687-6. Cappelen akademisk. Oslo 2010.
- Nashef L. *Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions*. Epilepsia 1997; 38(suppl 11):S6-8.
- Nashef L, Hindocha N, Makoff A. *Risk Factors in Sudden Death in Epilepsy (SUDEP): The Quest for Mechanisms*. Epilepsia 2007; 48:859-71.
- Noachtar S, Remi J. *The role of EEG in epilepsy: a critical review*. Epilepsy Behaviour 2009; 15:22-3.
- Omichi C, Momose Y, Kitahara S. *Congenital long QT syndrome presenting with a history of epilepsy: misdiagnosis or relationship between channelopathies of the heart and brain?* Epilepsia 2010; 51:289-92.
- OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. *Long QT Syndrome 1; LQT1*. <http://omim.org/entry/192500>, besøkt 18.08.2011.
- Peroz D, Rodriguez N, Choveau F, Baró I, Mérot J, Loussouarn G. *Kv7.1 (KCNQ1) properties and channelopathies*. J Physiol 2008; 586.7:1785-9.
- Priori SG, Napolitano C. *Genetics of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death*. Ann N Y Acad Sci 2004; 1015:96-110.
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R. *Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. II. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. (Presentation of 1st case in Italian pediatric literature)*. Clin Pediatr (Bologna) 1963; 45:656-83.
- Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT. *Coassembly of KvLQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I_{Ks} potassium channel*. Nature 1996; 384:80-3.
- Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, Napolitano C, Ronchetti E, Piccinini A, Goj C, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Wedekind H, Nastoli J. *Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome*. Lancet 2001; 358:1342-3.
- Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, Richard TA, Berti MR, Bloise R. *A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long QT syndrome*. N Engl J Med 2000; 343:262-7.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. *Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias*. Circulation 2001; 103:89-95.

- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M. *Repolarization abnormalities in the newborn*. J Cardiovasc Pharmacol 2010; 55:539-43.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, Gabbarini F, Goulene K, Insolia R, Mannarino S, Mosca F, Nespola L, Rimini A, Rosati E, Salice P, Spazzolini C. *Prevalence of the congenital long-QT syndrome*. Circulation 2009; 120:1761-7.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, Grancini F, Marni ED, Perticone F, Rosti D, Salice P. *Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome*. N Engl J Med 1998; 338:1709-14.
- Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, Ronen GM, Bjerre I, Quattlebaum T, Murphy JV, McHarg ML, Gagnon D, Rosales TO, Peiffer A, Anderson VE, Leppert M. *A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns*. Nat Genet 1998; 18:25-9.
- Tinel N, Lauritzen I, Chouabe C, Lazdunski M, Borsotto M. *The KCNQ2 potassium channel: splice variants, functional and developmental expression, brain localization and comparison with KCNQ3*. FEBS Lett 1998; 438:171-6.
- Tranebjaerg L, Bathen J, Tyson J, Bitner-Glindzic M. *Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective*. Am J Med Genet 1999; 89:137-46.
- Tu E, Bagnall RD, Duflou J, Semsarian C. *Post-mortem review and genetic analysis of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) cases*. Brain Pathol 2011; 21:201-8.
- Walczak TS, Jayakar P, Mizrahi E. *Interictal Electroencephalography*. I: Engel J & Pedley TA (red). Epilepsy: a Comprehensive Textbook. ISBN 978-0-7817-5777-5. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2008: 809-13.
- Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ, Shen J, Timothy KW, Vincent GM, de Jager T, Schwartz PJ, Towbin JA, Moss AJ, Atkinson DL, Landes GM, Connors TD, Keating MT. *Positional cloning of a novel potassium channel gene: KvLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias*. Nat Genet 1996; 12:17-23.
- Ward OC. *A new familial cardiac syndrome in children*. J Ir Med Assoc 1964; 54:103-6.