

Perinnöllisen rytmihäiriön mekanismi selviämässä

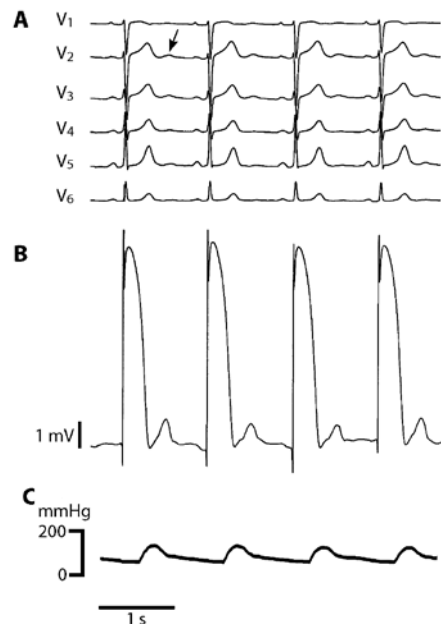
Mutant ryanodine receptors in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia generate delayed afterdepolarizations due to increased propensity to Ca²⁺ waves

Jere Paavola¹, Matti Viitasalo², Päivi J. Laitinen-Forsblom³, Michael Pasternack¹, Heikki Swan², Ilkka Tikkanen^{1,3}, Lauri Toivonen², Kimmo Kontula³, Mika Laine^{1,2}

Eur Heart J, julkaistu verkossa 8.3.2007

Sydämen ryanodiinireseptorit (RyR2) ovat solulimakalvoston kalsiumkanavia, joista vapautuvat kalsiumionit saavat aikaan sydänlihassolujen supistumisen. Sydämen vajaatoiminnassa kalsiummetabolian häiriintyminen altistaa rytmihäiriöille, ja yhdeksi rytmihäiriömekanismiksi on esitetty ryadoniinireseptoreiden yliaktiivisuutta. RyR2-mutaatiosta johtuva rytmihäiriösairaus perinnöllinen monimuotoinen kammiotakykardia (CPVT) tarjoaa mielenkiintoisen mallin kalsiumvälitteisten rytmihäiriöiden tutkimiseen. CPVT:ssä sydän on rakenteellisesti terve, mutta molekyylitason tutkimuksissa voidaan todeta RyR2-pistemutaatio ja siitä johtuva kalsiumkanavan toimintahäiriö. Tähän oireyhtymään liittyy fyysisen tai henkisen stressin yhteydessä esiintyvää sydämen tiheälyöntisyyttä, pyörtymiskohtauksia ja suurentunut sydänperäisen äkkikuoleman vaara. Nämä rytmihäiriöt ovat samankaltaisia kuin sydämen vajaatoiminnassa. Ryanodiinireseptorin toimintahäiriöön liittyvien rytmihäiriömekanismien selvittämiseksi teimme sähköfysiologisia mittauksia CPVT-potilailta ja vertasimme tuloksia terveiltä verrokeilta saatuihin.

Monofaasisia aktiopotentiaaleja mitattiin kateetriekniikalla 15 CPVT-potilaalta ja 12 verrokelta ennen adrenaliini-infuusiota ja sen aikana (kuva). Ennen infuusiota kolmella CPVT-po-



KUVA. Samanaikainen EKG:n ja monofaasisen aktiopotentiaal (MAP) rekisteröinti oikean kammion väliseinästä RYR2-mutaation kantajalla. A) Epikardiaalinen EKG paljastaa erillisiä myöhään ilmeneviä U-aaltoja (nuoli). B) MAP-rekisteröinnissä esiintyy viivästyneitä jälkidepolarisaatioita. C) Invasiivisesti mitattu aorttapaine.

¹Lääketeollinen tutkimuslaitos Minerva; ²HYKS, sisätaudit, kardiologian klinikka; ³HYKS, sisätaudit

tilaalla ja infuusion aikana neljällä esiintyi viivästyneitä jälkidepolarisaatioita (delayed afterdepolarization, DAD), joista seurasi ajoittain kammioperäisiä lisälyönnejä. DAD:t ovat repolarisaation jälkeen esiintyviä pieniamplitudisia kalsiumista johtuvia jälkidepolarisaatioita, joilla katsotaan olevan tärkeä osa monien rytmihäiriöiden synnyssä. Verrokeilla ei esiintynyt jälkidepolarisaatioita.

Taustalla olevien mekanismien selvittämiseksi tutkimme normaalia RyR2:ta ja kahta CPVT:tä aiheuttavaa viallista RyR2:ta solumallissa. Sympatikusstimulaatiota simuloiva syklinen AMP (cAMP) aiheutti soluissa kalsiumpurkauksia ja -aaltoja. Viallista RyR2:ta sisältävät solut vapauttivat kalsiumia spontaanisti pienemmällä cAMP:n pitoisuuksilla kuin normaalia RyR2:ta sisältävät.

CPVT-potilailla todettiin aktiopotentiaalimitauksissa jälkidepolarisaatioita ja niitä seuraavia

lisälyönnejä. Solumallilla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että jälkidepolarisaatiot johtuvat viallisen RyR2:n lisääntyneestä taipumuksesta aiheuttaa spontaaneja kalsiumaaltoja vastena cAMP:hen. Viallisen RyR2:n lisääntynyt herkkyys cAMP:lle selittää rytmihäiriöiden esiintymisen fyysisen tai henkisen stressin yhteydessä CPVT-potilailla.

Nämä löydökset saattavat osaltaan auttaa selittämään voimakkaan sympatikusstimulaation laukaisemia rytmihäiriöitä, joita CPVT-potilaiden lisäksi esiintyy esimerkiksi sydämen vajaatoimintaa sairastavilla. CPVT:hen tehoavan rytmihäiriölääkkeen kehittäminen on suuren mielenkiinnon kohteena, koska samoja keinoja voidaan mahdollisesti soveltaa rytmihäiriöiden hoitoon myös sydämen vajaatoimintaa potevilla ja iskemiapotilailla.