

## Statusartikel

# Arvelige hjertesygdomme og pludselig hjertedød

Priya Bhardwaj<sup>1, 2</sup>, Bo Gregers Winkel<sup>1</sup>, Finn Lund Henriksen<sup>3</sup>, Jacob Tfelt-Hansen<sup>1, 2</sup>, Jasmin Mujkanovic<sup>1, 2</sup>, Stine Bøttcher Jacobsen<sup>2</sup>, Tobias Skjelbred<sup>1</sup>, Morten Steen Kvistholm Jensen<sup>4</sup>, Henrik Kjærulf Jensen<sup>4, 5</sup>, Henning Bundgaard<sup>1, 6</sup> & Carolina Malta Hansen<sup>1, 6, 7, 8</sup>

1) Hjertemedicinsk Afdeling, Hjertecentret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet, 3) Hjertemedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 5) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, 6) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 7) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 8) Region Hovedstadens Akutberedskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V04240266. doi: 10.61409/V04240266

## HOVEDBUDSKABER

- Et stort antal dødsfald karakteriseres som pludselig hjertedød (SCD), og SCD hos yngre skyldes ofte arvelig hjertesygdom.
- Muligheden for begæring af obduktion ved mistanke om arvelig hjertesygdom forbedrer grundlaget for familieudredning markant.
- Dette forventes at bidrage til at skelne mellem slægtninge, som er i høj vs. lav risiko for SCD.

Pludselig, uforklaret død defineres som uventet dødsfald hos en person  $\geq 1$  år. Pludselig hjertedød (SCD) defineres som naturlig, ikke-traumatisk død betinget af hjertemæssig eller ukendt årsag. Ved bevidnede dødsfald skal pludseligt bevidsthedstab være indtruffet inden for en time efter symptomdebut. Er der tale om et ikkebevidnet dødsfald, skal personen være set i live og i velbefindende mindre end 24 timer tidligere. Personen kan have haft hjertesygdom, men dødstidspunktet og -måden var uventet [1]. Hos personer, som har fået foretaget en obduktion, defineres SCD som naturlig, uventet død af kardiell eller ikkeafklaret årsag [2]. Håndtering af SCD i Danmark har siden 2006 taget udgangspunkt i retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab [3]. I 2022 udgav European Society of Cardiology opdaterede retningslinjer for ventrikulære arytmier og forebyggelse af SCD, som er indarbejdet i de danske retningslinjer [2]. Vi vil i denne artikel give en kort præsentation af epidemiologi, årsager, forudgående symptomer og praksis for obduktion efter SCD og dernæst en gennemgang af de hyppigste genetiske fund, udredning af SCD-slægtninge og organisation af enheder for arvelige hjertesygdomme (EAH) i Danmark.

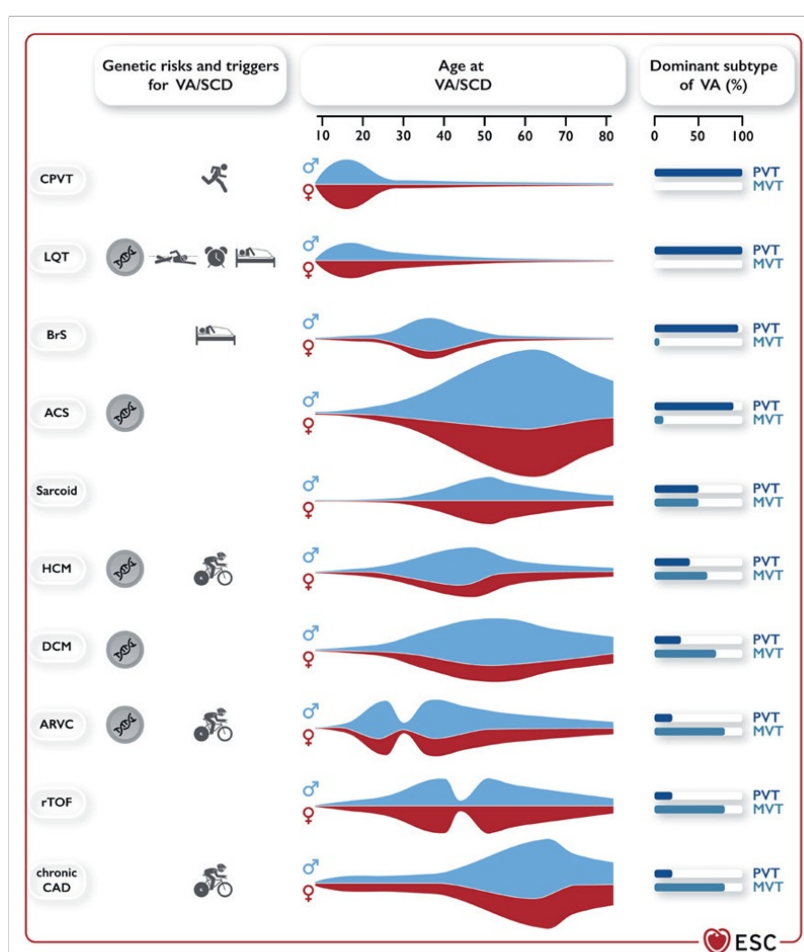
## Epidemiologi og årsager

Hvert år er der ca. 6.000 tilfælde af SCD (124/100.000 personår) i Danmark. SCD udgør dermed omkring 13% af alle dødsfald [4]. Medianalderen er 77 år, incidensen stiger betydeligt med alderen, og der er dobbelt så mange mænd som kvinder [5].

Ca. 50% af alle tilfælde af SCD udgør den første manifestation af hjertesygdom [2]. Årsagerne til SCD afhænger af

alderen (Figur 1). Blandt yngre under 35-årsalderen skyldes over halvdelen (op til 78%) af alle SCD potentielt arvelige hjertesygdomme, f.eks. kardiomyopier, ionkanalsygdomme, iskæmisk hjertesygdom (IHS) og aortasygdomme [6]. Efter 35-årsalderen stiger hyppigheden af IHS, og IHS er hos ældre personer den hyppigste årsag til SCD [5, 7]. Hos unge med erkendt hjertesygdom er årsagen til SCD oftest medfødte hjertesygdomme, primære elektriske sygdomme og kardiomyopier.

**FIGUR 1** Oversigt over genetisk risiko for ventrikulær arythmi/pludselig hjertedød, typiske udløsende årsager, alder ved debut, køn og typisk kategori af ventrikulær arythmi ved forskellige sygdomme forbundet med ventrikulær arythmi/pludselig hjertedød. Figuren er fra [2] med tilladelse fra European Heart Journal.



ACS = akut koronart syndrom; ARVC = arytmogen højre ventrikel-kardiomyopati; BrS = Brugadas syndrom; CAD = koronararteriesygdom; CPVT = katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi; DCM = dilateret kardiomyopati; HCM = hypertrofisk kardiomyopati; LQT = langt QT-syndrom; MVT = monomorf ventrikulær takykardi; PVT = polymorf ventrikulær takykardi; rTOF = repareret Steno-Fallots tetralogi; SCD = pludselig hjertedød; VA = ventrikulær arythmi.

I epidemiologiske studier af SCD er det paradoksalt, at personer med svær, kardiell komorbiditet har høj risiko for pludselig død, men udgør en lille andel af det samlede antal SCD. Der mangler viden om personer, der dør pludselig uden en kendt hjertesygdom, i den generelle befolkning. Målet for fremtidig risikostratificering er at

identificere, hvem der er i høj risiko for SCD, både inden for de enkelte kardiovaskulære sygdomsgrupper og i den generelle befolkning [8].

## Symptomer

SCD kan være forudgået af symptomer som f.eks. brystmerter, åndenød, hjertebanken, svimmelhed og synkope. Danske og internationale studier har vist, at op til halvdelen af alle SCD-tilfælde oplevede kardielle symptomer i tiden op til SCD [6, 9]. Ligeledes er det rapporteret i et studie, at mere end 50% af personer, som fik hjertestop uden for hospital, havde søgt lægehjælp inden for de seneste to uger forud for hjertestoppet [10].

Symptomerne forud for SCD afhænger af den underliggende sygdom. Hos dem, hvor IHS er den primære årsag til SCD, er symptomerne ofte brystmerter og åndenød [11]. Ved de sjældnere årsager til SCD – som f.eks. katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi – kan der ses forudgående anfald med palpitationer eller synkoper, ofte under fysisk aktivitet, hvorimod patienter med Brugadas syndrom hyppigere oplever arytmier og SCD om natten, og patienter med langt QT-syndrom kan opleve symptomprovokation, afhængigt af hvilket gen der er involveret [2]. Symptomerne ved kardiomyopatiene er typisk arytmier eller hjertesvigtssymptomer. Denne variation i symptompræsentationen understreger kompleksiteten og nødvendigheden af en differentieret tilgang baseret på den specifikke, underliggende hjertesygdom.

Viden om, at så mange personer oplever symptomer før SCD, giver håb om, at symptomer kan anvendes i fremtidige modeller til at identificere patienter i umiddelbar fare for hjertestop uden for hospital [12]. Amerikanske data har vist, at ved tilstedeværelse af symptomer forud for hjertestop er der en syv gange højere overlevelse på grund af hurtigere opstart af hjerte-lunge-redning [2, 7]. Det er dog fortsat vanskeligt at identificere, hvilke personer der snarligt udvikler hjertestop, og forebygge dette, idet ovennævnte symptomer er hyppige og nonspecifikke i den generelle befolkning. Yderligere forskning er nødvendig for at forstå symptomernes sensitivitet og specificitet for at udvikle hjertestop samt deres samspil med underliggende sygdomme og risikofaktorer for at forhindre SCD.

## Obduktion

Det er som hovedregel ikke muligt ud fra forløbet alene at vurdere, om et dødsfald skyldes en arvelig eller ikkearvelig sygdom. Særligt hos personer uden kendt, forudgående sygdom eller symptomer spiller obduktion en afgørende rolle i forhold til at afklare dødsårsagen. Vi har samtidig gode muligheder for at behandle patienter med arvelige hjertesygdomme, som er i øget risiko for SCD. Der er derfor international enighed om, at obduktion bør foretages i tilfælde af SCD af hensyn til diagnostisk og behandlingsmæssig håndtering af slægtningene. Obduktion er specielt vigtig, hvor forekomsten af arvelig hjertesygdom som årsag til SCD er størst, dvs. hos yngre under 50 år [2].

Ved pludselig og uventet død skal lægen kontakte politiet med henblik på, om der er grundlag for retsmedicinsk ligsyn, og herefter, om der er grundlag for retslægelig obduktion. Men en obduktion kan begæres af alle læger og foretages principielt enten i regi af et af de tre retsmedicinske institutter (RI) i Danmark eller på hospitalets patologiske afdeling. Dog er de fleste »SCD«-obduktioner i mange år blevet udført i RI-regi [8]. Fordelen ved at få foretaget en obduktion i RI-regi er, at der her er mulighed for toksikologiske analyser (forgiftninger), som kan være et helt centralt element i afklaring af dødsårsagen. Desuden sikrer RI, at der foreligger DNA fra afdøde til eventuelt senere genetisk testning.

Af samme grund er anbefalingen i Danmark, at alle »regionsobduktioner« ved pludselig død og mistanke om arvelig sygdom udføres på de tre RI. Indtil 2018 var der kun mulighed for at begære en obduktion på RI via

politiet. Men på dette tidspunkt blev der indført en lovændring, hvormed Danske Regioner har mulighed for at begære en obduktion på RI i tilfælde af pludselig død, hvor der er mistanke om en arvelig sygdom [13]. Dette nye tiltag hedder, som nævnt, regionsobduktioner og er et nationalt tilbud [14]. Står man som læge med et pludseligt og uventet dødsfald, hvor politiet har afstået fra obduktion, og hvor man overvejer arvelig hjertesygdom som årsag til SCD, kan man henvise til en regionsobduktion. Alternativt kan man kontakte en regionsvisitator, som kan hjælpe med at afklare, om der er grundlag for at tilbyde en obduktion.

I Danmark er der årligt 300 tilfælde af SCD hos personer under 50 år, hvoraf ca. 50% er blevet obduceret [15]. Antallet af obduktioner forventes at stige i de kommende år, hvor regionsobduktioner er et nyt redskab til at undersøge årsagen til pludselig død. Målet er, at dette tal øges med tilbuddet om regionsobduktioner. Foreløbige opgørelser viser, at i ca. 25% af cases, hvori der er foretaget regionsobduktion, identificeres arvelig hjertesygdom som årsag til SCD. Hvis obduktionen giver mistanke om arvelig hjertesygdom – eller hvis der ikke er foretaget obduktion, men der er mistanke om arvelig hjertesygdom i familien – kan førstegradsslægtninge henvises til udredning i regi af kardiologiske afdelinger med ekspertise i arvelige sygdomme og håndtering af familier efter SCD (se afsnit om organisation af området for EAH).

## Genetik

I tilfælde af SCD, hvor der er mistanke om arvelig hjertesygdom som årsag, er det i forhold til familieudredning vigtigt at søge at kortlægge sygdommens genetiske årsag. De arvelige hjertesygdomme, som er associeret med SCD, er overvejende monogene og autosomt dominante [2]. Undtagelsen er IHS, bortset fra når det skyldes familiær hyperkolesterolemie [16-18]. Dermed kan genetisk undersøgelse af den afdøde i forbindelse med familiescreening bidrage til at identificere den halvdel af førstegradsslægtningene, der bærer samme genvariant – og som dermed også er i øget risiko – såvel som den halvdel, der ikke er i øget risiko. Til at vurdere, om en genetisk variant påvist hos afdøde er en sandsynlig årsag til udvikling af hjertesygdom, bruges de internationalt anerkendte retningslinjer: American College of Medical Genetics and Genomics' guidelines [19].

Det er vigtigt at understrege, at flere arvelige hjertesygdomme har reduceret penetrans, hvilket vil sige, at det ikke er alle bærere af varianten, der udvikler sygdom. Yderligere har de arvelige hjertesygdomme varierende ekspressivitet, således at slægtninge med den samme genetiske variant kan have varierende sværhedsgrad af sygdommen. Tilbud om genetisk rådgivning til de efterladte slægtninge er et vigtigt led i familieudredningen.

## Organisation af området for enheder for arvelige hjertesygdomme

Ved mistanke om SCD på baggrund af arvelig hjertesygdom kan førstegradsslægtninge henvises til udredning på en EAH. Disse specialiserede enheder er jævnt fordelt ud over hele landet (Figur 2). Der henvises til en detaljeret beskrivelse i [1] af udredningen af patienter, hvor der er mistanke om arvelig hjertesygdom (Figur 3).

Udredningen indledes med førstegradsslægtninge, dvs. børn, søskende og forældre. Børn tilbydes typisk undersøgelser fra 15-16-årsalderen med en vis variation, afhængigt af den mistænkte tilgrundliggende sygdom. Udredningen foretages af kardiologer ved de specialiserede klinikker for patienter med arvelige hjertesygdomme og ofte i et multidisciplinært samarbejde med kliniske genetikere, patologer, retsmedicinere, pædiatere mfl.

**FIGUR 2** Kontaktoplysninger til visitator for regionsobduktion for hver region. Står man som læge med et pludseligt og uventet dødsfald, hvor politiet har afstået fra obduktion, og hvor man mistænker arvelig hjertesygdom, kan man henvise til en regionsobduktion. Alternativt kan man kontakte en regionsvisitator, som kan hjælpe med at afklare, om der er grundlag for at tilbyde en obduktion [20].

#### **Hovedansvarlig regionsvisitators e-mailadresser**

Region Nordjylland: regionsobduktion@rn.dk

Region Midtjylland: auh.hjertesygdomme.regionsobduktion@rm.dk

Region Syddanmark: ouh.ode.b.arvamb@rsyd.dk

Region Sjælland: regionsobduktion@regionsjaelland.dk

Region Hovedstaden: regionsobduktion.rigshospitalet@regionh.dk

#### **Retsmedicinske institutters mailadresser**

Aarhus: sikker@forens.au.dk

Odense: ri@sdu.dk

København: rpa@sikkermail.forensic.ku.dk

**FIGUR 3** Kort over enheder for arvelige hjertesygdomme i Danmark. Ud over de anførte klinikker findes der en række »lipidklinikker«, der udreder patienter med familiær hyperkolesterolæmi. På flere hospitaler er der overlap mellem de to typer klinikker.



Genetisk testning af slægtningene tilbydes i udgangspunktet kun i de tilfælde, hvor der er påvist en sygdomsfremkaldende genetisk variant hos probanden. I sådanne tilfælde vil man kunne afslutte yderligere kontroller for de familiemedlemmer, som ikke bærer varianten. Gentestning af børn anbefales primært fra 15-16-årsalderen, dvs. fra den alder, hvor barnet forventes selv at kunne tage stilling, men kan tilbydes til yngre børn ved sygdomme, hvor man i væsentlig grad har mulighed for at forebygge eller hindre manifestationer af alvorlig sygdom, f.eks. langt QT-syndrom. Eventuel genetisk testning af børn involverer som hovedregel pædiatere og kliniske genetikere.

### Fremtidige perspektiver

Forebyggelsen af SCD i Danmark baserer sig på mange forhold. I forhold til at forebygge SCD er det vigtigt at erkende, at den hyppigste årsag til SCD er IHS, og indsatsen knytter sig dermed til at sænke risikofaktorerne for IHS, ikke mindst i forhold til rygning, dyslipidæmi og hypertension. For at sænke risikoen for SCD blandt genetisk disponerede personer er en indsats – med udredning af slægtninge til patienter med en arvelig hjertesygdom og af slægtninge til SCD med mulig arvelig hjertesygdom som årsag – vigtig og bør understøttes af

obduktioner. Tidlig identifikation af sygdom hos slægtingene tillader tidlig intervention, som forventes at reducere deres sygelighed og dødelighed [21, 22]. Den genetiske undersøgelse i forbindelse med obduktion – den »molekylære obduktion« – er i 2024 et vigtigt led for familieudredningen. Selv om man traditionelt har anset arvelige hjertesygdomme som monogene, er der stigende evidens for, at flere gener i mange tilfælde kan spille en rolle [18, 23].

Vi forventer, at vores viden om de genetiske årsager til SCD og samspillet mellem genetik og miljø vil hjælpe os til at forfine identifikationen og behandlingen af patienter i høj risiko for SCD.

## Konklusion

Op mod 70% af alle SCD-tilfælde hos personer under 50 år skyldes potentielt arvelig hjertesygdom. Implementering af regionsobduktion som en ny mulighed for obduktion i de tilfælde, hvor der er mistanke om, at dødsfaldet kan skyldes arvelig hjertesygdom, forbedrer diagnostik og screening af den afdødes slægtninge. Tidlig diagnostik muliggør tidlig behandling af slægtningene, som antages at være et effektivt led i forebyggelse af mortalitet og morbiditet af disse sygdomme. Udredning af slægtninge til personer med SCD foretages i EAH, som er jævnt fordelt ud over Danmark. Fremtidig forskning vil forhåbentlig forbedre mulighed for risikostratificering og forebyggelse af SCD. IHS er imidlertid fortsat den hyppigste årsag til SCD, og forebyggende indsatser over for IHS er derfor en hjørnesten i forebyggelse af SCD i den brede befolkning.

**Korrespondance** Carolina Malta Hansen. E-mail: [carolina.malta.hansen.01@regionh.dk](mailto:carolina.malta.hansen.01@regionh.dk)

**Antaget** 6. august 2024

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 14. oktober 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V04240266

doi 10.61409/V04240266

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Hereditary heart diseases and sudden cardiac death

Up to 70% of all sudden cardiac deaths (SCD) in persons under 50 years are due to inherited cardiovascular diseases. First-degree relatives to younger SCD patients should be evaluated for inherited cardiovascular disease, as argued in this review. An improved understanding of SCD subtypes and genetics is expected to improve risk stratification and SCD prevention. Preventing ischaemic heart disease (IHD) is a cornerstone as IHD is the most common cause of SCD.

## REFERENCER

1. Dansk Cardiologisk Selskab. Rapport om arvelige hjertesygdomme. Dansk Cardiologisk Selskab, 2013. [www.cardio.dk/arvelige-hjertesygdomme2013](http://www.cardio.dk/arvelige-hjertesygdomme2013) (aug 2024)
2. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>

3. Dansk Cardiologisk Selskab. National Behandlingsvejledning, kapitel om arvelige hjertesygdomme. <https://www.cardio.dk/arv> (aug 2024)
4. Lyng TH, Risgaard B, Banner J et al. Nationwide burden of sudden cardiac death: a study of 54,028 deaths in Denmark. *Heart Rhythm*. 2021;18(10):1657-1665. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.05.005>
5. Winkel BG, Risgaard B, Bjune T et al. Gender differences in sudden cardiac death in the young—a nationwide study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0446-5>
6. Skjelbred T, Lyng TH, Nielsen J et al. Symptoms and healthcare contact preceding sudden cardiac death in persons aged 1-49 years. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(2):119-124. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.01.003>
7. Marijon E, Uy-Evanado A, Dumas F et al. Warning symptoms are associated with survival from sudden cardiac arrest. *Ann Intern Med*. 2016;164(1):23-9. <https://doi.org/10.7326/M14-2342>
8. Winkel BG, Holst AG, Theilade J et al. Differences in investigations of sudden unexpected deaths in young people in a nationwide setting. *Int J Legal Med*. 2012;126(2):223-9. <https://doi.org/10.1007/s00414-011-0602-5>
9. Nishiyama C, Iwami T, Kawamura T et al. Prodromal symptoms of out-of-hospital cardiac arrests: a report from a large-scale population-based cohort study. *Resuscitation*. 2013;84(5):558-63. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.10.006>
10. Zyliftari N, Møller SG, Wissenberg M et al. Contacts with the health care system before out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e021827. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021827>
11. Jabbari R, Risgaard B, Holst AG et al. Cardiac symptoms before sudden cardiac death caused by coronary artery disease: a nationwide study among young Danish people. *Heart*. 2013;99(13):938-43. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303534>
12. Zyliftari N, Lee CJY, Gnesin F et al. Registered prodromal symptoms of out-of-hospital cardiac arrest among patients calling the medical helpline services. *Int J Cardiol*. 2023;374:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.12.004>
13. Sundhedsloven § 75 a. Danske Love. <https://danskelove.dk/sundhedsloven/75a>
14. Informationsmateriale om regionsobduktioner til praktiserende læger i Region Hovedstaden. [www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/regionalt/nyheder/regionen-informerer/nyheder2022/info-regionsobduktioner/](http://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/hovedstaden/almen-praksis/regionalt/nyheder/regionen-informerer/nyheder2022/info-regionsobduktioner/) (aug 2024)
15. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):205-11. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001421>
16. Bezzina CR, Lahrouchi N, Priori SG. Genetics of sudden cardiac death. *Circ Res*. 2015;116(12):1919-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.304030>
17. Scrocco C, Bezzina CR, Ackerman MJ, Behr ER. Genetics and genomics of arrhythmic risk: current and future strategies to prevent sudden cardiac death. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):774-784. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00555-y>
18. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022;24(8):1307-1367. <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>
19. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
20. Dansk Cardiologisk Selskab. 32.8 Regionsobduktion <https://nbv.cardio.dk/arv-regionsobduktion> (aug 2024)
21. Hansen BL, Jacobsen EM, Kjerrumgaard A et al. Diagnostic yield in victims of sudden cardiac death and their relatives. *Europace*. 2020;22(6):964-971. <https://doi.org/10.1093/europace/ea0056>
22. Vissing CR, Espersen K, Mills HL et al. Family screening in dilated cardiomyopathy: prevalence, incidence, and potential for limiting follow-up. *JACC Heart Fail*. 2022;10(11):792-803. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.07.009>
23. Barc J, Tadros R, Glinge C et al. Genome-wide association analyses identify new Brugada syndrome risk loci and highlight a new mechanism of sodium channel regulation in disease susceptibility. *Nat Genet*. 2022;54(3):232-239. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-01007-6>