

# Arvelige hjertesygdomme forårsaget af natriumkanalmutationer

Læge Jacob Tfelt-Hansen, professor Søren-Peter Olesen, professor Jesper Hastrup Svendsen & forskningslektor Thomas Jespersen

Danmarks Grundforskningsfonds Center for Hjerterytmi, Københavns Universitet, Biomedicinsk Institut og Institut for Kirurgi og Intern Medicin, og Rigshospitalet, Hjertemedicinsk Afdeling B, Laboratoriet for Molekylær Kardiologi og Kardiologisk Laboratorium

## Resume

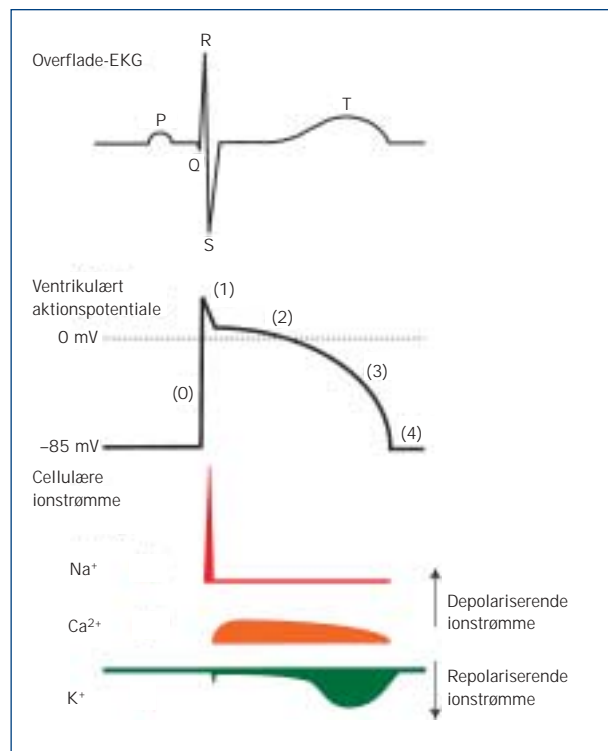
Kontraktionen af hjertet sker som følge af en nøje afstemt udbredelse af de elektriske impulser. En væsentlig brik i denne impulsudbredelse er den depolariserende natriumstrøm, der er ansvarlig for den initiale depolarisering af hjertemuskelcellerne. Ny forskning har vist, at genetiske ændringer (mutationer) i det gen, der koder for den kardielle natriumkanal (SCN5A), er associeret til både sjældne elektriske hjertesygdomme – som kongenit langt QT-syndrom og Brugadasyndrom – og til den hyppigste hjerterytmi, atrieflimren.

Oversigten er baseret på en litteratursøgning udført i PubMed-databasen. Der er hovedsagligt medtaget primærlitteratur, men også to oversigtsartikler [1, 2]. Søgeordene omfatter *SCN5A*, *Nav1.5*, *cardiac arrhythmia*, *Brugada syndrome*, *LQT syndrome*, *atrial fibrillation* og *conduction velocity*.

Menneskets hjerte trækker sig sammen mere end 2,5 mia. gange i løbet af et normalt liv. Kontraktionen af hjertemusklaturen sker som følge af en elektrisk impuls – benævnt hjertets aktionspotentiale – der dannes i pacemakercellerne i sinusknuden øverst i højre atrium. Det dannede aktionspotentiale udbredes derefter gennem atrierne til AV-knuden og videre til ventriklernes gennem det specialiserede ledningssystem, der udgøres af His bundt, grenbundterne og purkinjefibrene. Aktionspotentialet giver anledning til en ændring i spændingsforskellen over cellemembranen fra  $-85$  mV til  $20$ – $30$  mV i de ca.  $300$  ms impulsen varer (**Figur 1**). Ionstrømmen kan måles med elektroder på kroppens overflade, hvor mængden af depolariserende og repolariserende hjertevæv (se ordforklaring) samt retningen af vektoren er bestemmende for den målte amplitude. I et elektrokardiogram (EKG) repræsenterer P-takken således depolariseringen af atrierne, mens QRS-komplekset tilsvarende svarer til depolariseringen af ventriklernes, og T-takken afspejler repolariseringen af ventriklernes.

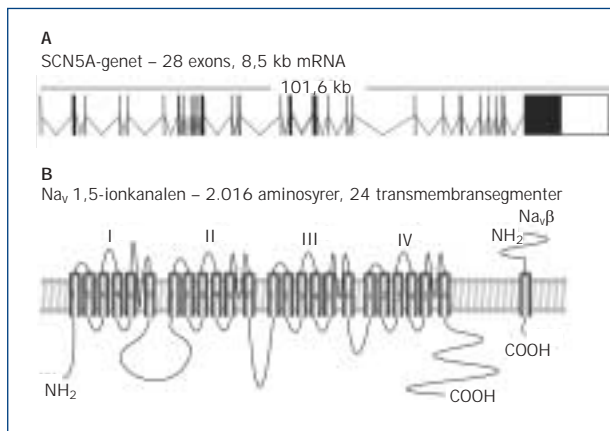
På molekylært niveau fremkaldes ændringen i spændings-

forskellen over tid via åbning og lukning af forskellige ionkanaler. Et aktionspotentiale i hjertemuskelcellerne starter med en hurtig depolarisering (**Figur 1**), der fremkaldes ved åbning af natriumkanalerne, hvorved natriumioner strømmer ind i cellerne. Efter få millisekunder inaktiveres disse natriumkanaler, hvorved natriumstrømmen ophører, samtidigt med at kaliumkanalerne kortvarigt åbner, hvilket resulterer i en strøm af kaliumioner ud af cellerne, og dermed opnås en delvis repolarisering. Plateaufasen fremkommer ved den noget langsommere åbning af calciumkanaler, hvorved calcium strømmer ind i cellen, og dette medfører – som med natriumstrømmen – en depolarisering. Calciumindstrømning medierer en frigivelse af store mængder ioniseret calcium fra intracellulære depoter, hvilket resulterer i kontraktionen af hjertemuskelcellen. Aktionspotentialet afsluttes ved at forskellige typer kaliumkanaler langsomt åbnes, samtidigt med at calciumkanalerne lukker, således at de repolariserende ionstrømme langsomt overvinder de depolariserende ionstrømme, og membranpotentialet vender tilbage til hvileværdien [1].



**Figur 1.** Illustration af et standardafledt elektrokardiogram, af en intracellulær måling af et ventrikulært aktionspotentiale, samt af det relative tidsafhængige bidrag af de forskellige ionstrømme i de forskellige faser af aktionspotentialet. Se tekst for forklaring.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



**Figur 2.** SCN5A-gen og Na<sub>v</sub>1,5-proteinstruktur. **A.** SCN5A-præ-messenger (m)-RNA'et, der er over 100 kb, splejses til det færdige mRNA på 8,5 kb, som indeholder en åben læseramme på 6.018 baser (sortfarvet). mRNA'et bliver translateret til den kardiale natriumkanal Na<sub>v</sub>1,5. **B.** Der er et 24-transmembranprotein med intracellulært lokaliserede N- og C-termini. Hjælpeproteiner af klassen Na<sub>v</sub>β har en regulerende effekt på Na<sub>v</sub>1,5.

Hjertets natriumstrøm, der er essentiel både for initieringen af aktionspotentialer og for spredningen af den elektriske impuls, ledes igennem natriumkanaler af typen Na<sub>v</sub>1,5. Kanalerne kodes af SCN5A-genet, der er lokaliseret på kromosom 3 (**Figur 2**). Efter aflæsning af genet spænder SCN5A's præ-messenger-RNA sig over mere end 100 kilobaser (kb) og efter splejsning (enzymatisk fjernelse af ikkekodende RNA-fragmenter) af de 28 exoner (den kodende del af genet), er det færdigprocesserede messenger-RNA 8,5 kb [3]. Det resulterende Na<sub>v</sub>1,5-protein er et stort glykosyleret cellemembranbundet protein, der består af 2.016 aminosyrer med en molekylvægt på ~220 kilodalton [4]. En funktionel Na<sub>v</sub>1,5-kanal er opbygget af fire domæner (I til IV), der hver har seks transmembrane segmenter (TM1 til TM6). Rent biofysisk kan Na<sub>v</sub>1,5-natriumkanalen findes i tre tilstande: lukket – ved hvilemembranpotentialer, åben – kortvarigt efter depolarisering, og inaktiveret – ved depolariseringer, der varer længere end 3 ms.

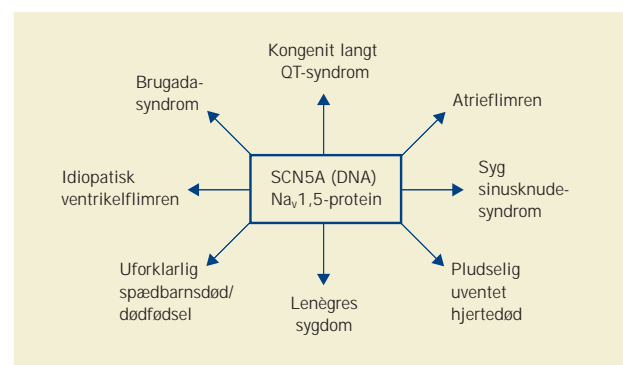
Natriumionselektiviteten afgøres af peptidsekvenser, der er lokaliseret i poren mellem TM5 og TM6, mens TM4 er involveret i aktiveringen af kanalen. Endvidere er en intracellulær sekvens mellem domæne tre og fire væsentlig for inaktiveringen [5]. Na<sub>v</sub>1,5 kan interagere med hjælpeproteiner af typen Na<sub>v</sub>β, hvorved kanalens biofysiske karakteristika påvirkes, men fuld forståelse af den præcise rolle af disse proteiner i forbindelse med reguleringen af den kardiale natriumstrøm haves endnu ikke [2]. Funktionen af Na<sub>v</sub>1,5 er yderligere reguleret ved hjælp af forskellige typer fosforylering [6, 7], og desuden vides det, at disse kanaler er en del af et dystrofin-multiprotein-kompleks, der sikrer membranlokaliseringen af Na<sub>v</sub>1,5-proteinet [8].

### Kliniske sygdomsenheder

Visse hjertesygdomme skyldes fejl i gener (genvariationer og

mutationer), der koder for hjertets proteiner. Mutationer i de strukturelle proteiner – så som sakomerproteinerne – kan medføre kardiomyopier, hvorimod mutationer, der ændrer funktionen af de proteiner, som er vigtige for hjertets elektriske stabilitet – og dermed funktionen af hjertet – kan medføre sygdomme, der klassificeres som primære elektriske hjertesygdomme. Op mod 200 forskellige punktmutationer i SCN5A eller mutationer i gener, der giver ophav til proteiner, der interagerer med Na<sub>v</sub>1,5, er siden 1995 blevet kædet sammen med en række hjertesygdomme [9]. Flere af disse arvelige hjertesygdomme er sjældent forekommende, men for de berørte patienter og familiemedlemmer kan sygdommen have en altoverskyggende virkning, hvilket vil blive illustreret i det følgende (**Figur 3**).

Langt QT-syndrom (LQTS) er karakteriseret ved et forlænget interval mellem start af Q- og afslutning af T-takken på EKG. LQTS findes både i en arvelig (kongenit) og en erhvervet form. Den erhvervede form er oftest udløst af farmaka, men kan også ses ved blandt andet elektrolytforstyrrelser. Kongenit LQTS er en sjælden, arvelig primær elektrisk hjertesygdom, der disponerer for en karakteristisk malign ventrikulær arytmie, som kaldes Torsade de Pointes ventrikulær takykardi. Der er beskrevet ti gener som årsag til kongenit LQTS. I alt 95% af alle patienter med en mutation i ét af de ti LQTS-gener har en funktionelt betydende mutation i enten SCN5A (LQT3) eller i to af de vigtigste hjertekaliumkanaler, KCNQ1 (LQT1) og hERG (LQT2). Patienter med kongenit LQTS har klassisk symptomdebut i barneårene eller som teenagere i form af synkope eller pludselig hjertedød. De forskellige undergrupper har karakteristiske forskelle med hensyn til hvilke stimuli, der fremkalder symptomer. Patienter med LQT3 får typisk symptomer i hvile eller under søvn. Arvegangen er oftest autosomal dominant (et allel har en mutation), men er i enkelte tilfælde autosomal recessiv (begge alleler har en mutation). Dette ses blandt andet i den meget sjældne autosomale recessive form af LQT1, der benævnes Jervell-Lange-Nielsen Syndrom, hvor medfødt døvhed samtidigt observeres. Den mest maligne fænotype findes hos

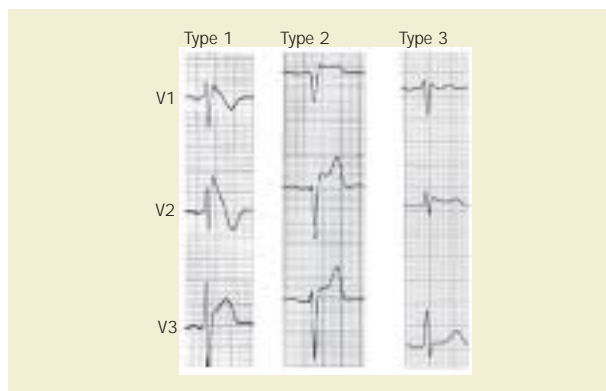


**Figur 3.** Mutationer i SCN5A-genet kan medføre forskellige primærelektriske hjertesygdomme.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

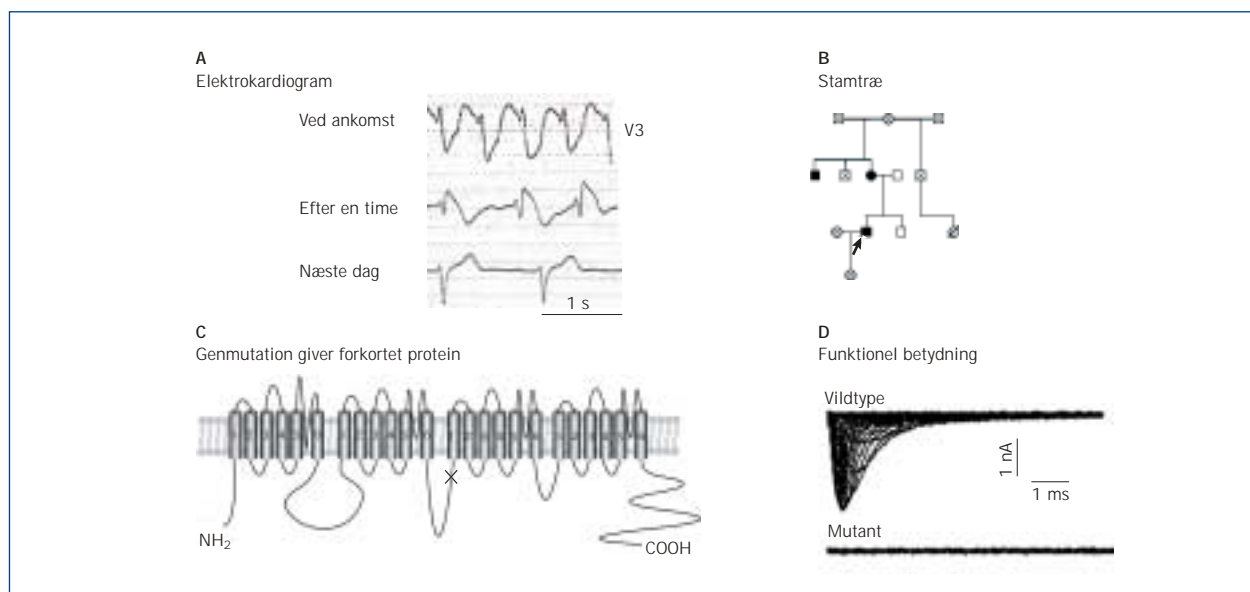
mænd med QTc (korrigeret QT-interval) over 500 ms og med mutationer i SCN5A [10]. Disse mutationer giver ophav til Na<sub>v</sub>1,5-kanaler, der har en forøget natriumstrøm i den sene fase af aktionspotentialet, hvor kanalen normalt er inaktiveret, og denne forøgede depolariserende strøm resulterer i forlængelse af aktionspotentialet. Patienter med kongenit LQTS behandles typisk med β-blokkere og i sjældnere tilfælde med implanterbare defibrillatorer (ICD-enhed). Ved LQT3 (SCN5A-mutationer) er β-blokkere forsat første terapiform, men observationelle data har vist, at opfølgende studier er nødvendige for at belyse, om ICD bør være første behandlingsmodalitet [11].

Brugadasyndrom (BrS) er en relativt nyopdaget arvelig primær elektrisk hjertesygdom [12]. BrS-patienter har strukturelt normalt hjerte og karakteristiske EKG-afledninger i form af ST-elevationer i de højresidige forvægsafledninger, der kan ligne forandringerne hos patienter med ST-elevationsmyokardieinfarkt. ST-elevationerne kan være dynamiske, og der er klassificeret tre undertyper (Figur 4). For at opfylde de diagnostiske kriterier for Brugadasyndrom skal der - ud over type 1-EKG-ST-elevation (enten spontant eller udløst ved flecainidtest) være ét positivt fund til stede så som: besvimelse, ventrikelflimren, selvlimiterende polymorf ventrikeltakykardi eller familieanamnese med pludselig hjertedød [13]. Debut er typisk omkring 40 år, og mænd er hyppigere ramt end kvinder (8:1). Sygdommen er særlig hyppig i Sydøstasien. Arytmihændelserne finder oftest sted i hvile eller om natten, og temperaturforhøjelse kan være udløsende (Figur 5). I alt 20%



Figur 4. Illustration af type 1, 2, 3 Brugadasyndrom. Type 1-forandringer af coved type ST-elevation >2 mm efterfulgt af en negativ T-tak. Type 2-forandringer af saddelformet udseende med høj afgang af ST-segmentet <2 mm og en bakkedal med >1 mm ST-elevation, der er efterfulgt af positiv eller bifasisk T-tak. Type 3-forandringer findes som enten coved eller saddelformet ST-elevation <1 mm. Ved indgift af klasse IC-antiarytmika kan disse EKG-forandringer fremkaldes.

af patienterne med Brugadasyndrom har supraventrikulær arythmi, som oftest er i form af atrieflimren (AF). Oprindeligt blev prognosen for Brugadasyndrom anset for at være meget malign, men forskningen har de sidste år nedjusteret denne alvorlige prognose [14]. Eneste behandlingsmodalitet er for indværende en ICD-enhed. Arvegangen er autosomal dominant med varierende penetrans, og i ~20% af tilfældene skyldes sygdommen mutationer i SCN5A og i sjældnere tilfælde mutationer i GPD1-L, der er involveret i transporten af natrium-



Figur 5. Illustration af Brugadasyndroms sygehistorien fra *bed to bench* er modificeret fra [14]. A. 28-årig mand indbringes på Rigshospitalet med initial ventrikulær takykardi, der konverteres til nodal rytme med ST-elevationer prækardialt efter en time, og næste dag er der sinus rytme uden ST-elevationer. Ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse kunne man fremkalde ventrikelflimren, og man valgte at behandle med implanterbare defibrillatorer. B. Familieanamnese (stamtræ) optages. (♂) proband, (■) mutantbærer, (/) død og (x) ikke testet. C. Ved analyse af mutationer i SCN5A-genet findes en mutation, der giver ophav til et forkortet protein. Det muterede protein starter ved N-terminalen (NH<sub>2</sub>) og slutter ved krydset (x), hvorimod vildtypeproteinet slutter ved C-terminalen (COOH). D. I cellekultur viste elektrofysiologisk karakterisering (depolariserende spændingsimpulser, der udløser åbning efterfulgt af inaktivering af kanalerne) af det muterede Na<sub>v</sub>1,5-protein, at kanalen ikke var aktiv, hvilket forklarer det substrat, som med overvejende sandsynlighed udløste sygdommen.

## Ordlister

Aktionspotentiale = den elektriske hjerteimpuls.

Depolarisation = ændring i membranpotentialværdien i positiv retning.

Fænotype = individets fremtræden eller sygdom.

*Gain-of-function*-mutation = en mutation, der giver øget strøm gennem en ionkanal.

Genotype = individets gener.

Hvilemembranpotentiale = potentialet på ca. -80 mV, som hjertemuskelcellerne antager i diastolen.

ICD = implanterbar *cardioverter*-defibrillator.

Inaktivering = mekanisme hvorved ionkanalen funktionelt lukkes, selv om den er aktiveret.

Ionkanal = membranprotein som tillader passage af fysiologiske ioner ved diffusion.

*Loss-of-function*-mutation = en mutation, der giver mindre strøm gennem en ionkanal.

Na<sub>v</sub>1,5 = hjertets spændingsstyrede Na-kanal.

QTc = QT-interval, der er korrigeret for hjertefrekvensen.

SCN5A = det gen, der koder for hjertets spændingsstyrede Na-kanal.

Repolarisation = ændring i membranpotentialværdien i negativ retning.

Transmembransegment = en peptidsekvens i et membranprotein på ca. 21 aminosyrer, der danner en helixstruktur gennem celledmembranen.

## Faktaboks

#### Danmarks Grundforskningsfonds Center for Hjerterytmie (Danish Arrhythmia Research Centre)

For langt de fleste af de arvelige primærelektriske hjerterytmie sygdomme har man kun kendskab til en mindre del af de gener, der kan ligge til grund for sygdommen, og der er derfor fortsat et stort behov for at finde yderligere genetiske determinanter, der kan danne baggrund for de enkelte hjerterytmie sygdomme. Et øget kendskab til disse gener og dermed til, hvilke proteiner der er involveret i de forskellige arvelige hjerterytmie sygdomme, vil forøge den patofysiologiske forståelse af sygdommene, og dette vil på sigt kunne medføre nye behandlingsmodaliteter og forbedret forståelse af prognose og risikostratificering.

Danmarks Grundforskningsfonds Center for Hjerterytmie mål er at klarlægge de molekylære mekanismer bag udviklingen af hjerterytmier. Centret er hjemmørende på Hjertecentret, Rigshospitalet, og Panum Institutet, Københavns Universitet. Aktiviteterne er finansieret via en fem-årig bevilling fra Danmarks Grundforskningsfond samt en bevilling fra The John and Birthe Meyer Foundation.

Centrets ambition er at bidrage til en detaljeret forståelse af arytmi mekanismer gennem studier på alle niveauer; fra undersøgelser af enkelte klonede humane ionkanaler, receptorer og *gap junctions* over studier af hjertemuskelceller og arytmi modeller i dyr til undersøgelser af patienter med arytmi. Der arbejder ca. 40 forskere i centret i tæt samarbejde med over ti udenlandske grupper. Centret har kortlagt og funktionelt studeret en række punktmutationer i sjældne arvelige hjerterytmie sygdomme og arbejder nu også med genetiske årsager til den hyppigste arytmi atrieflimren.

kanalerne til celleoverfladen, i hjertets spændingsafhængige L-typecalciumkanaler (CACNA1C og CACNB2), samt i hjælpeproteiner til hhv. Na<sub>v</sub>1,5 og den transient udadgående kaliumkanal Kv4.3 [15-18]. Mutationerne i Na<sub>v</sub>1,5 er typisk af typen *loss-of-function*, hvilket vil sige, at kanalen har en nedsat funktionalitet. De øvrige 70-75% af sygdomstilfældene kan p.t. ikke forklares genetisk. Adskillige internationale forskningsprojekter - herunder et under *Danish Arrhythmia Research Centre* (DARC) - undersøger i disse år, hvilke andre gener der kunne forårsage Brugadasyndrom ved at screene patientmaterialet for mutationer i andre kandidatgener.

Mutationer i genet, der koder for den humane kardiale atriumkanal, er ligeledes associeret med en række andre arytmi sygdomme, herunder:

1. Idiopatisk ventrikelflimren [19], som er en klinisk enhed, der minder om Brugadasyndrom, men hvor patienterne både har et strukturelt normalt hjerte og normalt EKG;
2. pludselig, uforklarlig spædbarnsdød (*sudden unexplained infant death syndrome*), defineres som et pludseligt uventet dødsfald af et barn under et år, hvor den fatale episode synes at optræde under søvn [20];
3. primær degenerativ sygdom i hjertets ledningssystem, også benævnt Lenègre [21], der kan føre til komplet AV-blok (tredjegrads-AV-blok);
4. pludselig uventet hjertedød [22], hvor flere forskellige definitioner anvendes - *American Heart Association* definerer pludselig uventet hjertedød som: »Pludselig uventet hjertedød, eller hjertestop, er hvor hjertefunktionen pludseligt ophører hos en person, der enten er eller er ikkediagnosticeret med hjerterytmie sygdom. Tidspunktet og måden døden indtræder på er uventet og sker minutter efter symptomerne opståen«;
5. syg sinusknudesyndrom [23], der er en betegnelse for flere kliniske enheder med manifest i sinusknudedysfunktion, hvilket er en hyppig årsag til pacemaker, samt

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

6. dødfødsel [24], der defineres ved fødsel af foster/barn uden livstegn, såfremt svangerskabet er forløbet i mindst 22 fulde uger;
7. dilateret kardiomyopati [25]. Overraskende er mutationer i SCN5A ligeledes associeret med dilateret kardiomyopati, en sygdom der traditionelt opfattes som en sygdom i hjertets sarkomerapparat. Ved dilateret kardiomyopati associeret med SCN5A-mutationer ses endvidere en høj frekvens af atrieflimren.

At mutationer i SCN5A, der oftest kun er påvist i det ene allel, er associeret med alle disse syndromer, understreger Na<sub>v</sub>1.5-kanalens uundværlige rolle i udbredelsen og dannelsen af hjerteaktionspotentialet.

Mens de førnævnte sygdomme er sjældne, er AF den hyppigste form for arythmi, med en prævalens på 3% hos de 65-årige og 10% hos de 85-årige [26]. AF er derfor en folkesygdom. Omkring halvdelen af alle AF-patienter har samtidig hypertension. Desuden er tilstedeværelse af anden hjertesygdom såsom iskæmisk hjertesygdom, klapsygdom, og kardiomyopati forbundet med en øget risiko for AF. Inden for de seneste år er det påvist, at genetiske faktorer kan bidrage til AF. Der er tale om mutationer i både enkeltgener ved autosomal dominant arvegang og om polymorfier (genetisk variation, der er til stede hos mere end 1% af befolkningen). Mutationer og polymorfier i SCN5A og Na<sub>v</sub>β-hjælpeproteinerne er rapporteret som årsag til *lone* AF [27, 28].

Korrespondance: *Thomas Jespersen*, Biomedicinsk Institut, Panum Institutttet, DK-2200 København N. E-mail: tjespersen@mfi.ku.dk

Antaget: 10. august 2008  
Interessekonflikter: Ingen

Taksgelser: Tak til Danmarks Grundforskningsfond og The John and Birthe Meyer Foundation for økonomisk støtte.

## Litteratur

1. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* 2005;85:1205-53.
2. Meadows LS, Isom LL. Sodium channels as macromolecular complexes: implications for inherited arrhythmia syndromes. *Cardiovasc Res* 2005;67:448-58.
3. Gellens ME, George AL Jr, Chen LQ et al. Primary structure and functional expression of the human cardiac tetrodotoxin-insensitive voltage-dependent sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:554-8.
4. Makielski JC, Ye B, Valdivia CR et al. A ubiquitous splice variant and a common polymorphism affect heterologous expression of recombinant human SCN5A heart sodium channels. *Circ Res* 2003;93:821-8.
5. West JW, Patton DE, Scheuer T et al. A cluster of hydrophobic amino acid residues required for fast Na(+)-channel inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:10910-4.
6. Jespersen T, Gavillet B, van Bemmelen MX et al. Cardiac sodium channel Na(v)1.5 interacts with and is regulated by the protein tyrosine phosphatase PTPH1. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348:1455-62.
7. Ahern CA, Zhang JF, Wookalis MJ et al. Modulation of the cardiac sodium channel Nav1.5 by Fyn, a Src family tyrosine kinase. *Circ Res* 2005;96:991-8.
8. Gavillet B, Rougier JS, Domenighetti AA et al. Cardiac sodium channel Nav1.5 is regulated by a multiprotein complex composed of syntrophins and dystrophin. *Circ Res* 2006;99:407-14.
9. www.fsm.it/cardmoc/ (26. juni 2008).
10. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
11. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292:1341-4.
12. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
13. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.
14. Tfelt-Hansen J, Jespersen T, Hofman-Bang J et al. Agitation-induced ventricular tachycardia in undiagnosed Brugada Syndrome patient caused by a novel deletion mutation in SCN5A. *Can J Cardiol* 2009 (i trykken).
15. London B, Michalec M, Mehdi H et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na<sup>+</sup>-current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007;116:2260-8.
16. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;115:442-9.
17. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008;118:2260-8.
18. Delpón E, Cordeiro J, Núñez L et al. Functional Effects of KCNE3 Mutation and Its Role in the Development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:209-18.
19. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-6.
20. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007;115:361-7.
21. Kyndt F, Probst V, Potet F et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 2001;104:3081-6.
22. Albert CM, Nam EG, Rimm EB et al. Cardiac sodium channel gene variants and sudden cardiac death in women. *Circulation* 2008;117:16-23.
23. Benson DW, Wang DW, Dymont M et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest* 2003;112:1019-28.
24. Miller TE, Estrella E, Myerburg RJ et al. Recurrent third-trimester fetal loss and maternal mosaicism for long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:3029-34.
25. McNair WP, Ku L, Taylor MR et al. SCN5A mutation associated with dilated cardiomyopathy, conduction disorder, and arrhythmia. *Circulation* 2004;110:2163-7.
26. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001;285:2370-5.
27. Chen LY, Ballew JD, Herron KJ et al. A common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:35-41.
28. Hofman-Bang J, Behr ER, Hedley P et al. High-efficiency multiplex capillary electrophoresis single strand conformation polymorphism (Multi-CE-SSCP) mutation screening of SCN5A: A rapid genetic approach to cardiac arrhythmia. *Clin Gene* 2006;69:504-11.