

# Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi er en sjælden arvelig hjertesygdom

Læge Anders Gaarsdal Holst, 1. reservelæge Jacob Tfelt-Hansen, cand.scient. Morten S. Olesen, 1. reservelæge Juliane Theilade, læge Bo G. Winkel, læge Alex H. Christensen, overlæge Henning Bundgaard, professor Stig Haunsø & professor Jesper Hastrup Svendsen

## OVERSIGTSARTIKEL

Københavns Universitet, Danmarks Nationale Grundforskningsfonds Center for Hjertearytmi, Rigshospitalet, Hjertecentret, Hjertemedicinsk Klinik B, Laboratorium for Molekylær Kardiologi, og Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Institut for Medicin og Kirurgi

## RESUME

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi er en sjælden arvelig hjertesygdom, som kan medføre livstruende ventrikulære arytmier hos patienter med et strukturelt normalt hjerte. Den typiske debutalder er mellem to og 12 år, og debutsymptomet er ofte synkope eller sjældnere hjertestop. Arytmiene ses ofte under fysisk anstrengelse eller emotionel påvirkning. Diagnosen stilles bedst ved arbejdslektrokardiografi, hvor man typisk vil kunne udløse arytmierne. Behandlingen består af betablokker ofte kombineret med indoperation af en implanterbar kardioverter-defibrillator.

Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi eller på engelsk *catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia* (CPVT) er en sjælden arvelig hjertesygdom, som kan medføre livstruende ventrikulære arytmier hos patienter med et strukturelt normalt hjerte. Sygdommen er særdeles alvorlig, da den ubehandlet ofte medfører hjertestop i en ung alder [1]. Dens navn afspejler de tidligste kliniske observationer af patienterne, og den udløsende faktor er således ofte tilstande, der er præget af hurtigt forøget sympatikustonus for eksempel fysisk anstrengelse og emotionel påvirkning. Et kardinalfund ved sygdommen er tilfælde af den såkaldte bidirektionelle ventrikulære takykardi (VT), en arytmie hvor QRS-kompleksernes akse skifter 180 grader fra kompleks til kompleks (**Figur 1**). Dog ses

hyppigere den mere almindelige arytmie, polymorf VT, hvor komplekserne stadig skifter karakter. Sygdommen blev første gang beskrevet i 1975 af Reid *et al* [2] i en kasuistik og i 1995 af Leenhardt *et al* for første gang som selvstændig sygdoms enhed [1].

## MATERIALE OG METODER

Der blev foretaget en retrospektiv litteratursøgning i Pubmed med søgeordene: »*Catecholaminergic AND polymorphic AND ventricular AND tachycardia*«. Både oversigtsartikler og originalartikler blev gennemlæst.

Søgning blev afgrænset til publikationsårene fra 1999 til 2009 og blev foretaget i oktober 2009. Kun engelsksproget litteratur blev udvalgt. Ud over de artikler, der blev fundet ved ovennævnte søgning blev også relevante referencer fra de fundne artikler læst.

## EPIDEMIOLOGI

Udbredelsen af sygdommen er ukendt, da der indtil videre ikke er nogen måde at identificere patienter på i større epidemiologiske opgørelser. CPVT er utvivlsomt en sjælden sygdom, og i hele Danmark er der anslået ca. ti patienter med diagnosen.

Kønsfordelingen ser ud til at være ligelig – måske med en lille overvægt af piger [1, 3, 4].

Resultater fra nyere undersøgelser tyder dog på, at CPVT ligger til grund for en større andel af de patienter, der har idiopatisk ventrikelflimren [5] og er ofre for pludselig hjertedød [6, 7]. Sygdommen som selvstændig enhed er derfor formentlig underdiagnosticeret.

## GENETIK

I 1999 blev en del af CPVT's genetiske baggrund for første gang kortlagt ved et studie, i hvilket man sandsynliggjorde, at sygdommen kunne forårsages af mutationer i et gen, der er lokaliseret på kromosom 1q42–q43 [8]. I 2001 påvist det, at det drejede sig om genet, der koder for den vigtigste intracellulære kalciumkanal i hjertet, den såkaldte ryanodinreceptor (RyR2) (se afsnittet om sygdomsmekanisme) [9, 10]. Arvegangen for CPVT forårsaget af RyR2-mutationer er autosomal dominant, hvilket vil sige, at det er tilstrækkeligt at arve en mutationen fra enten sin mor



## FORKORTELSER

ATP = adenosintrifosfat  
 CASQ2 = calsequestrin  
 CICR = *Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup>-release*  
 CPVT = katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi  
 DAD = *delayed after-depolarizations*  
 EKG = elektrokardiogram  
 ICD = implanterbar kardioverter-defibrillator  
 LTCC = *late type*-kalciumkanal  
 QT<sub>c</sub> = korrigeret QT-interval  
 RyR2 = ryanodinreceptor  
 SERCA = *sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-adenosintrifosfatase*  
 SR = sarkoplasmatiske retikulum  
 VT = ventrikulær takykardi

eller far. CPVT synes at have en – for arvelige arytmisygdomme – usædvanlig høj penetrans på 56-78% [3, 4], forstået som den andel af individer med en given mutation, som udviser tegn på en given sygdom. Størstedelen (ca. 70%) af mutationerne er nyopståede (de novo), altså mutationer, som ikke er til stede hos forældrene, men er opstået enten i en af forældrenes æg- eller sædceller eller i den allertidligste embryogenese [3, 4]. Dette er ikke en overraskende observation ved en sygdom, der har en høj mortalitet før den reproduktive alder.

I 2001 blev en mere sjælden, recessiv form for CPVT beskrevet, og genet, der er ansvarligt for denne, blev lokaliseret til kromosom 1p13-21 [11]. Senere blev det vist, at genet koder for calsequestrin (CASQ2) (se sygdomsmekanisme) [12]. Denne recessive form for CPVT blev oprindeligt beskrevet i en israelsk beduinastamme med høj grad af indavl, men er siden også blevet beskrevet i andre populationer [13]. Den recessive form lader til at være særlig malign med næsten 100% penetrans, tidlig debutalder (gennemsnitligt syv år) og høj mortalitet [14]. Bærere af kun et muteret gen (heterozygote) lader ikke til at have symptomer [12, 14].

Frekvensen af mutationsfund i CPVT-patienter lader til at være høj, og et nyligt studie rapporterer således, at man i 34/44 (77%) fandt enten en RyR2- eller CASQ2-mutation [15].

## SYGDOMSMEKANISME

### Kalciumhåndtering

CPVT kan, som nævnt oven for, i det fleste tilfælde kædes sammen med mutationer i gener, der er centrale for hjertemuskelcellens kalciumhåndtering.

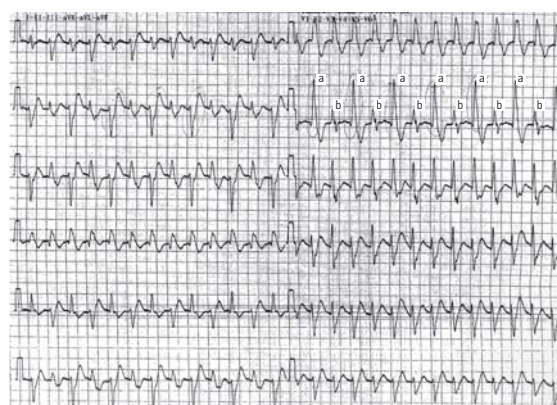
Kalcium er en af de vigtigste ioner for hjertets elektriske system og har en central rolle i både plateaufasen (fase 2) af hjertemuskelcellens aktionspotentiale og for sammenkoblingen af aktionspotentialet med kontraktion i hjertemuskelcellerne, den såkaldte eksitations-kontraktions-kobling (**Figur 2**) [16]. Kalciums funktion i hjertemuskelcellen er knyttet til de store forskelle i kalciumkoncentration imellem det ekstracellulære rum med høj koncentration, cytosolen med lav koncentration og det sarkoplasmatiske retikulum (SR) med ligeledes høj koncentration. SR's væsentligste funktion i hjertemuskelcellen er således at virke som et intracellulært kalciumlager.

Når et aktionspotentiale depolariserer hjertemuskelcellens celledmembran, aktiveres den spændingsafhængige *late type*-kalciumkanal (LTCC), som herved tillader kalcium at strømme ind i cellen. LTCC sidder tæt sammen med klynger af RyR2-molekyler. RyR2 er en intracellulær kalciumkanal, der er lokaliseret i membranen i SR, som selv aktiveres af kalcium. Hermed udløser en lokal intracellulær stigning i  $Ca^{2+}$ -koncentration omkring en klynge af RyR2'er udstrømning af kalcium fra SR med høj kalciumkoncentration til cytosolen med lav koncentration. Dette er en selvforstærkende mekanisme, der kaldes *Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup>-release* (CICR) [17]. Den lokalt høje kalciumkoncentration i cytosolen aktiverer nabo-RyR2-kanaler, og tilsammen medfører dette en for-

seret i membranen i SR, som selv aktiveres af kalcium. Hermed udløser en lokal intracellulær stigning i  $Ca^{2+}$ -koncentration omkring en klynge af RyR2'er udstrømning af kalcium fra SR med høj kalciumkoncentration til cytosolen med lav koncentration. Dette er en selvforstærkende mekanisme, der kaldes *Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup>-release* (CICR) [17]. Den lokalt høje kalciumkoncentration i cytosolen aktiverer nabo-RyR2-kanaler, og tilsammen medfører dette en for-

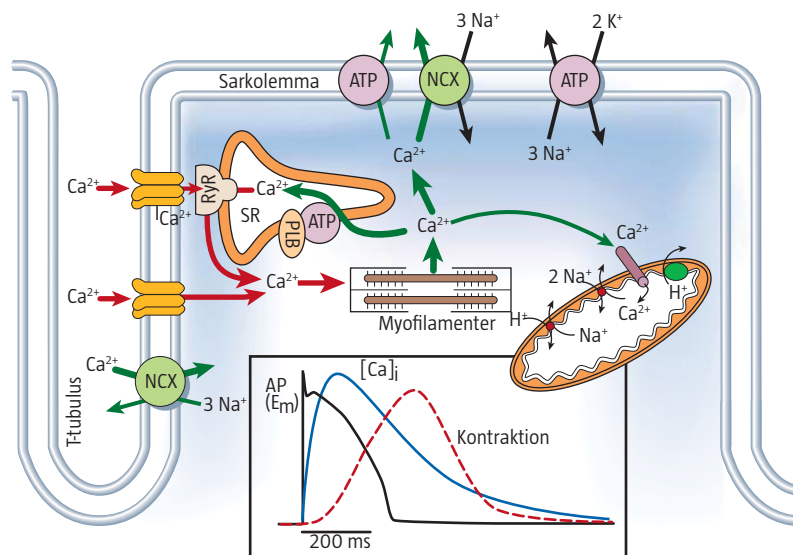
FIGUR 1

Eksempel på bidirektionel ventrikulær takykardi. Det karakteristiske mønster ses tydeligst i  $V_2$ , hvor de alternerende breddeforøgede komplekser er mærket med henholdsvis a og b. Papirhastighed: 25 mm/s.



FIGUR 2

Kalciumhåndteringen i hjertemuskelcellen. Figuren viser sammenhængen mellem aktionspotentialet, den intracellulære kalciumkoncentration og kontraktion i hjertemuskelcellen.



AP = aktionspotentiale; ATP = adenosintrifosfat; ATPase = adenosintrifosfatase;  $[Ca]_i$  = den intracellulære kalciumkoncentration; NCX =  $Na^+/Ca^{2+}$ -exchanger; PLB = fosfolamban; RyR = ryanodinreceptor; SR = sarkoplasmatiske retikulum.  
Kilde: Tilpasset efter [16] med tilladelse fra Macmillan Publishers.

højet kalciumkoncentration i cytosolen generelt, som fører til kontraktion af myofilamenterne i hjertemuskelcellen. Denne selvforstærkende proces afbrydes efter kort tid, idet LTCC inaktiveres, og en lav cytosolisk kalciumkoncentration reetableres ved at kalcium pumpes hurtigt tilbage i SR. Dette foregår hovedsageligt via *sarco/endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-adenosintrifosfatase (SERCA)*, som er det dominerede protein i SR-membranen, og som pumper kalcium ind og hydrogenion ud af SR under forbrug af adenosintrifosfat (ATP). Desuden pumpes en mindre mængde kalcium ud i ekstracellulærrummet igennem andre mekanismer.

SR indeholder en række proteiner, heriblandt calsequestrin, der fungerer som kalciumbuffer og tillader lagring af store mængder kalcium. CASQ2 er den kardielle isoform af calsequestrin [18].

CICR er, som nævnt, en selvforstærkende mekanisme og kræver en nøjagtig regulering for at fungere hensigtsmæssigt. Ved forskellige andre sygdomstilstande som f.eks. hjertesvigt ses ofte kalcium-overload i hjertemuskelcellen [19], og ved CPVT oftest en overreagerende eller -følsom RyR2 [9]. Begge dele medfører sandsynligvis spontane frigørelser af store mængder kalcium i hjertemuskelcellen, som kan udløse såkaldte *delayed after-depolarizations (DAD'er)* [20]. DAD'er kan udløse et nyt aktionspotentiale tidligt i den fase, hvor hjertemuskelcellen normalt er refraktær – fænomenet benævnes *triggered activity* – og kan danne basis for arytmier.

Under sympatikuspåvirkning fosforyleres en række proteiner i hjertemuskelcellen heriblandt LTCC og RyR2 [21]. Fosforylering af LTCC medfører en øget kalciumindstrømning i cellen under et aktionspotentiale, mens fosforylering af RyR2 øger sandsynligheden for, at kanalen befinder sig i dens åbne tilstand [22]. Begge effekter forstærker CICR-meka-

nismen og bidrager til at forhøje risikoen for arytmier ved tilstande såsom CPVT, hvor kalciumhåndteringen i forvejen er påvirket.

### Arytmier

Mekanismerne bag den bidirektionelle VT er ikke fuldt afklarede [23]. Resultaterne fra et nyligt studie i mus har sandsynliggjort, at arytmierne i CPVT udløses fra hjertets ledningssystem, hvor alternerende ektopisk aktivitet i henholdsvis venstre og højre ledningsbundet fremstår som bidirektionel VT på overfladeelektrokardiogrammet (EKG) [24]. Denne ektopiske aktivitet menes at opstå som *triggered activity* på baggrund af DAD'er, som nævnt oven for.

Hvorfor ledningssystemet er særligt følsomt for denne *triggered activity* vides ikke, men forsøg har vist, at det er særdeles let at udløse DAD'er og *triggered activity* i celler fra hjertets ledningssystem (purkinjeceller), som bærer en kendt CPVT-mutation, særligt under adrenerg påvirkning [24].

På tilsvarende vis menes den polymorfe VT, som ses ved CPVT, at opstå fra ledningssystemet, men i modsætning til den bidirektionelle VT har denne ikke et fast temporalt eller spatialt mønster [24].

### SYMPTOMER, FUND OG KLINISK HÅNDTERING

Det typiske debutsymptom ved CPVT er synkope i forbindelse med fysisk anstrengelse eller emotionel påvirkning, men ikke helt sjældent er pludselig hjerteredød første symptom [1, 3]. Debutalderen er typisk mellem to og 12 år, men sygdommen kan også manifestere sig tidligere. I en undersøgelse af vuggedøds-ofre fandtes RyR2-mutationer således med en frekvens på 1,5% [25].

Hyppigheden af alvorlige, kliniske hændelser blandt CPVT-patienter er høj, og resultaterne fra et nyligt studie har vist, at over en otteårig periode oplevede 13 ud af 101 patienter enten hjertestop eller aborteret hjertestop (genoplivet efter hjertestop), og 27 ud af de 101 oplevede en form for arytmisymptom, f.eks. synkope [15].

CPVT kan mistolkes som kongenit, langt QT-syndrom, der i nogle tilfælde præsenterer sig med *borderline* forlænget eller normalt QT-interval [26], og arytmier i relation til fysisk anstrengelse. At CPVT viser sig med anfald af synkope er formentlig baggrunden for den ikke helt ualmindelige forveksling med epilepsi [1]. Det kan være svært ud fra anamnesticke oplysninger om for eksempel kramper, sekret-afgang og lignende i forbindelse med bevidsthedstab at skelne mellem epilepsi og kardiell synkope [27], hvorfor grundig differentialdiagnostik tilrådes – særligt ved manglende behandlingseffekt.

EKG'et er oftest normalt i hvile, dog kan man se



#### FAKTABOKS

*Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi*

Er sjælden, men alvorlig hjertesygdom.

Er forårsaget af mutationer i gener, der er involveret i hjertemuskelcellens kalciumhåndtering.

Symptomerne er ofte synkope eller hjertestop under fysisk anstrengelse eller emotionel påvirkning. Kan debutere med hjertestop.

Debutalderen er typisk 2-12 år.

Patienterne har et strukturelt normalt hjerte samt et – i hovedtræk – normalt elektrokardiogram (EKG).

Arbejds-EKG er den vigtigste undersøgelse for at stille diagnosen, og ofte ses en såkaldt bidirektionel ventrikulær takykardi under denne.

Behandlingen er betablokker, ofte suppleret med en implanterbar kardioverter-defibrillator.

sinusbradykardi, i nogle tilfælde et korrigeret QT-interval (QT<sub>c</sub>) i øverste del af normalområdet samt måske en lidt hyppigere forekomst af U-takker [1, 4, 14, 28]. Den karakteristiske arytmie, som ses ved CPVT er som nævnt såkaldt bidirektionel VT (Figur 1). Den er karakteriseret ved at være en bred QRS-takykardi, hvor QRS-kompleksernes akser skifter 180 grader fra kompleks til kompleks. Polymorf VT ses dog hyppigere end bidirektionel VT hos CPVT-patienter.

Bidirektionel VT er heller ikke patognomisk for CPVT, da det også ses ved digoxinforgiftning [19, 29] samt Andersen-Tawil syndrom [30, 31]. Andersen-Tawill syndromet er en sjælden arvelig lidelse, hvor mutationer i genet *KCNJ2* forårsager ekstrakardielle manifestationer i form af periodisk paralyse, dysmorf ansigtstræk samt mindre malformationer af ekstremiteterne, men også ofte EKG-forandringer i form af forlænget QT [30, 31], hvorfor syndromet også er kendt som langt QT-syndrom, type 7.

### Udredning

Ved mistanke om sygdommen anbefales en grundig udredning med indhentning af familiehistorie, ekkokardiografi (med henblik på differentialdiagnostik), Holter-monitorering (kontinuerlig overvågning af hjerterytmen i 1-5 døgn) og som det vigtigste arbejds-EKG. I udvalgte tilfælde, hvor børn ikke kan samarbejde til Holter-monitorering, eller hvor der ses lange intervaller mellem symptomer, kan en såkaldt implanterbar *loop recorder* – et apparat på størrelse med en engangslighter, som konstant overvåger og registrerer hjertets rytme – indopereres i underhuden øverst på thorax.

Arbejds-EKG er i CPVT-sammenhæng en særlig værdifuld undersøgelse, da man ofte under denne kan fremprovokere arytmier. Ved undersøgelsen ses der tit en progression fra sinustakykardi til monomorfe ventrikulære ekstrasystoler til polymorf VT til bidirektionel VT under stigende belastning [1].

Arytmierne lader sig derimod normalt ikke udløse ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse af hjertet.

Genetisk testning af indekspatienten (den første med diagnosen i en familie) anbefales, hvis undersøgelse af familiemedlemmer eller reproduktiv rådgivning er relevant. For nærværende har genetisk testning dog ingen plads i den kliniske håndtering af indekspatienten, idet behandlingen er bestemt af dennes kliniske præsentation (fænotype). Et evt. mutationsfund hos indekspatienten kan bruges til at afslutte opfølgningen af de slægtninge, som ud fra den kliniske undersøgelse vurderes raske, og som ved genetisk testning ikke får påvist mutationen [32].

### Behandling

Indtil videre er der kun tre behandlingsmuligheder for CPVT: behandling med betablokker, indoperering af en implanterbar kardioverter-defibrillator (ICD) eller kardiell denervation ved destruktion af det venstresidige stellate sympaticus ganglion. Behandling med betablokkere er accepteret standardterapi for alle CPVT-patienter, selv om evidensen for denne behandling ikke er entydig [1, 3, 4]. ICD indopereres som oftest hos patienter, der er genoplivet efter hjer-testop, eller hos patienter med synkoper på trods af betablokkerbehandling [33]. Kardiell denervation ved destruktion af det venstresidige stellate sympaticus ganglion – på engelsk *left cardiac sympathetic denervation*, en omdiskuteret operation, hvor sympatikus-innervationen af hjertet delvis fjernes. Det er en eksperimentel behandling, som kan være en tillægsbehandling til patienter, der oplever gentagne arytmier på trods af betablokkerbehandling [34]. For nyligt er der desuden udkommet et enkelt studie, hvis resultater indikerer, at farmakologisk behandling med flecainid kan have effekt ved CPVT [35].

Den kliniske håndtering af disse sjældne patienter bør varetages af specialister inden for området arvelige arytmisygdomme [32].

**KORRESPONDANCE:** Anders Gaardsdal Holst, Hjertemedicinsk Afdeling B, 2142, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: anders@kanten.dk

**ANTAGET:** 5. februar 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 26. april 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

**TAKSIGELSER:** Tak til Danmarks Grundforskningsfond, The John and Birthe Meyer Foundation og Fonden af 17-12-1981 for økonomisk støtte.

### LITTERATUR

1. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: A 7-Year followup of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-9.
2. Reid DS, Tynan M, Braidwood L et al. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J*. 1975;37:339-44.
3. Priori SG, Napolitano C, Memmi M et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106:69-74.
4. Postma AV, Denjoy I, Kamblock J et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow-up of the patients. *J Med Genet*. 2005;42:863-70.
5. Krahn AD, Healey JS, Chauhan V et al. Systematic assessment of patients with unexplained cardiac arrest: cardiac arrest survivors with preserved ejection fraction registry (CASPER). *Circulation* 2009;120:278-85.
6. Marjamaa A, Laitinen-Forsblom P, Wronska A et al. Ryanodine receptor (RyR2) mutations in sudden cardiac death: Studies in extended pedigrees and phenotypic characterization in vitro. *Int J Cardiol* 2009 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781797 (5. oktober 2009).
7. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH et al. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79:1380-4.
8. Swan H, Piippo K, Viitasalo M et al. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42-q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts\*1. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2035-42.
9. Priori SG, Napolitano C, Tiso N et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hryr2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.
10. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485-90.
11. Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E et al. Autosomal recessive catecholaminergic exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001;103:2822-7.



12. di Barletta MR, Viatchenko-Karpinski S, Nori A et al. Clinical phenotype and functional characterization of CASQ2 mutations associated with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2006;114:1012-9.
13. Postma AV, Denjoy I, Hoorntje TM et al. Absence of calsequestrin 2 causes severe forms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2002;91:e21-26.
14. Lahat H, Pras E, Olender T et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Gen*. 2001;69:1378-84.
15. Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F et al. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009;119:2426-34.
16. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002;415:198-205.
17. Bers DM, Despa S, Bossuyt J. Regulation of Ca<sup>2+</sup> and Na<sup>+</sup> in normal and failing cardiac myocytes. *Ann New York Acad Sci*. 2006;1080:165-77.
18. Mitchell RD, Simmerman HK, Jones LR. Ca<sup>2+</sup> binding effects on protein conformation and protein interactions of canine cardiac calsequestrin. *J Bio Chem* 1988;263:1376-81.
19. Sipido KR. Calcium overload, spontaneous calcium release, and ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm* 2006;3:977-9.
20. Guatimosim S, Dilly K, Santana LF et al. Local Ca(2+) signaling and EC coupling in heart: Ca(2+) sparks and the regulation of the [Ca(2+)](i) transient. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:941-50.
21. Phrommintikul A, Chattipakorn N. Roles of cardiac ryanodine receptor in heart failure and sudden cardiac death. *Int J Cardiol* 2006;112:142-52.
22. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12,6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000;101:365-76.
23. Levy S, Aliot E. Bidirectional tachycardia: A new look on the mechanism. *Pacing Clin Electro* 1989;12:827-34.
24. Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG et al. Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res* 2007;101:1039-48.
25. Tester DJ, Dura M, Carturan E et al. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): Stress-induced leak via ryanodine receptors. *Heart Rhythm* 2007;4:733-9.
26. Tester DJ, Kopplin LJ, Will ML et al. Spectrum and prevalence of cardiac ryanodine receptor (RyR2) mutations in a cohort of unrelated patients referred explicitly for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005;2:1099-1105.
27. Zaidi A, Clough P, Cooper P et al. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:181-4.
28. Viitasalo M, Oikarinen L, Väänänen H et al. U-waves and T-wave peak to T-wave end intervals in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, effects of beta-blockers. *Heart Rhythm* 2008;5:1382-8.
29. Karagueuzian HS, Katzung BG. Voltage-clamp studies of transient inward current and mechanical oscillations induced by ouabain in ferret papillary muscle. *J Physiol* 1982;327:255-71.
30. Andersen ED, Krasnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paed Scand*. 1971;60:559.
31. Sansone V, Griggs RC, Meola G et al. Andersen's syndrome: A distinct periodic paralysis. *Ann Neurol* 1997;42:305-12.
32. Bundgaard H, Kjærulff Jensen, H, Mølgaard H et al. Arvelige hjertesygdomme. Dansk Kardiologisk Selskab, 2008.
33. Napolitano C, Priori SG. Diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007;4:675-8.
34. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008;358:2024-9.
35. Watanabe H, Chopra N, Laver D et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380-3.

## 360-graders evaluering af turnuskandidater – sekundærpublikation

Professor Peter Allerup, professor Knut Aspegren, overlæge Ejler Ejlersen, overlæge Georg Jørgensen, overlæge Axel Machow-Møller, overlæge Marianne Kleis Møller, overlæge Karen Kjør Pedersen, overlæge Ole Bruun Rasmussen, overlæge Allan Erik Rohold & overlæge Bente Sørensen

### SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Region Syd,  
Den Lægelige  
Videreguddannelse

### RESUME

Formålet med undersøgelsen var at vurdere anvendeligheden af 360-graders evaluering for turnuslæger i intern medicin. I alt 42 læger fra seks interne medicinske afdelinger deltog. Hver af disse blev bedømt af ti personer. Bedømmerne brugte i alt 14,5 minutter på at udfylde skemaet. Af 22 valgte læringsmål kunne 15 bedømmes pålideligt. Vi fandt, at metoden er praktisk anvendelig i en travl klinisk hverdag, er velaccepteret af bedømmerne, og at den diskriminerer effektivt mellem tilfredsstillende og ikketilfredsstillende præstationer.

I 2004 startede den reformerede postgraduate speciallægeuddannelse i Danmark. Den største forandring var, at definerede kompetencer skulle opnås inden for et defineret tidsrum, og læringsmålene skulle erhverves kontinuerligt gennem hele uddannelsesperioden [1].

Da formel evaluering af de opnåede kompetencer er noget nyt i den postgraduate uddannelse i Danmark, er det nødvendigt i den sammenhæng at undersøge anvendeligheden af simple, men pålidelige metoder til bedømmelse af målbeskrivelsens kompetencer. *Multisource peer review* eller 360-graders evaluering kan være en sådan metode. Den stammer oprindeligt fra kvalitetssikringsarbejde i erhvervslivet [2]. Brugen af 360-graders evaluering i den medicinske uddannelse blev først beskrevet af *Lockyer* i 2003 [3].

Da 360-graders evalueringen herefter er blevet brugt med succes til evaluering af yngre læger både i USA og England [4-8], ønskede vi at undersøge brugbarheden af denne evalueringsmetode for turnuskandidater i Danmark. Af praktiske grunde var vores undersøgelse afgrænset til de seks måneder, turnuskandidaterne er i intern medicin.