

**A KAMRAI REPOLARIZÁCIÓ RÖVID TÁVÚ
IDŐBELI VARIABILITÁSÁNAK VIZSGÁLATA
KÜLÖNBÖZŐ KLINIKAI ÁLLAPOTOKBAN**

Dr. Orosz Andrea

PhD értekezés összefoglaló

Témavezető:

Dr. Lengyel Csaba PhD

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Általános Orvostudományi Kar

Szegedi Tudományegyetem

Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Szeged

2015

Az értekezés alapját képező közlemények

1. **Orosz A**, Csajbók É, Czékus Cs, Gavallér H, Magony S, Valkusz Zs, Várkonyi TT, Nemes A, Baczkó I, Forster T, Wittmann T, Papp JGy, Varró A, Lengyel Cs: Increased Short-Term Beat-To-Beat Variability of QT Interval in Patients with Acromegaly. *PLoS One*. 2015;10: (4) p. e0125639.
Impakt Faktor: 3.534
2. Lengyel Cs, **Orosz A**, Hegyi P, Komka Zs, Udvardy A, Bosnyák E, Trájer E, Pavlik G, Tóth M, Wittmann T, Papp JGy, Varró A, Baczkó I: Increased short-term variability of the QT interval in professional soccer players: possible implications for arrhythmia prediction. *PLoS One*. 2011;6: (4) Paper e18751. 10 p.
Impakt Faktor: 4.092
3. **Orosz A**, Baczkó I, Nagy V, Gavallér H, Csanády M, Forster T, Papp JGy, Varró A, Lengyel Cs, Sepp R: Short-term beat-to-beat variability of the QT interval is increased and correlates with parameters of left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014; Accepted for publication; doi: 10.1139/cjpp-2014-0526.
Impakt Faktor:1.770

Az értekezés alapját képező közlemények impakt faktora: 9,396

Egyéb közlemények

1. Nemes A, Piros GÁ, Domsik P, Kalapos A, Lengyel Cs, **Orosz A**, Forster T: Correlations between three-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived left atrial functional parameters and aortic stiffness in healthy subjects - Results from the MAGYAR-Healthy Study. *Acta Physiol Hung*. 2015;102: (2) pp. 197-205.
Impakt Faktor (2014): 0.734
2. Piros GÁ, Domsik P, Kalapos A, Lengyel Cs, **Orosz A**, Forster T, Nemes A: A jobb pitvar és bal kamra méretének és funkciójának összefüggései egészségesekben. Eredmények a háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfiás MAGYAR-Healthy Tanulmányból. *Orv Hetil*. 2015;156(24): 972-8.

3. Domsik P, Kalapos A, Lengyel Cs, **Orosz A**, Forster T, Nemes A: A mitralis anulus és a bal pitvar funkciója közötti összefüggések vizsgálata háromdimenziós speckle-tracking echokardiográfia segítségével egészséges önkéntesekben. Eredmények a MAGYAR-Healthy Tanulmányból. *Orv Hetil.* 2014;155: (38) pp. 1517-1523.
4. Baczkó I, **Orosz A**, Lengyel Cs: A kamrai repolarizációs rezerv zavarai és hirtelen szívhalál élsportolóknál. In: Lengyel Cs, Márton J, Török L (szerk.). Sportorvosi alapismeretek. Szeged: SZTE Általános Orvostudományi Kar, 2014. pp. 26-45. (ISBN:978-963-306-345-3).
5. Nemes A, Domsik P, Kalapos A, Lengyel Cs, **Orosz A**, Forster T: Comparison of Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography and Two-Dimensional Echocardiography for Evaluation of Left Atrial Size and Function in Healthy Volunteers (Results from the MAGYAR-Healthy Study). *Echocardiography.* 2014;31(7): 865-71.
Impakt Faktor: 1.254
6. Nemes A, Kalapos A, Domsik P, Lengyel Cs, **Orosz A**, Forster T: Correlations between echocardiographic aortic elastic properties and left ventricular rotation and twist – Insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Healthy Study. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013;33(5): 381-5.
Impakt Faktor: 1.376
7. Baczkó I, **Orosz A**, Lengyel Cs, Varró A: Athletic Heart: The Possible Role of Impaired Repolarization Reserve in Development of Sudden Cardiac Death. In: Bastos JH, Silva AC (szerk.). Athlete Performance and Injuries. 197 p. Hauppauge: Nova Science Publishers, 2012. pp. 123-143. Sports and Athletics Preparation, Performance, and Psychology. (ISBN:9781619426580).

Egyéb közlemények impakt faktora: 3,364

Összes közlemény impakt faktora: 12,76

1. Bevezetés

Számos humán és állatkísérletben kimutatták, hogy patológiás körülmények között, főként krónikus atrioventrikuláris (AV) blokkal rendelkező és szívelégtelen kutya modellekben szívizom hipertrófia alakul ki, mely elektrofiziológiai remodellinget okoz, ami során a különböző, a szívizom repolarizációjában szerepet játszó kálium áramok (pl. I_{Ks} , I_{Kr} és I_{K1}) expressziója csökken. Ezek a változások, főként a csökkent repolarizációs tartalék (rezerv) és a megnyúlt repolarizáció miatt, növelik a kamrai ritmuszavarok, főként a Torsades de Pointes típusú kamrai tachycardia (TdP) kialakulási esélyét, mely kamrafibrillációhoz, hirtelen szívhalálhoz vezethet.

A súlyos, életet veszélyeztető kamrai aritmiák, köztük a TdP és a hirtelen szívhalál kockázatának becslése, valamint a magas rizikóval rendelkező betegek megbízható azonosítása mind a mai napig nem megoldott. A testfelszíni elektrokardiográfiával (EKG) meghatározható repolarizációs paraméterek vizsgálata, mint lehetséges pro-aritmiás illetve hirtelen szívhalálra hajlamosító tényezőké, intenzíven kutatott terület. A frekvencia korrigált QT intervallum (QTc) megnyúlását, valamint a repolarizáció térbeli heterogenitását jellemző QTc diszperzió (QTd) megnövekedését észlelték hipertrófiás kardiomiopátiás (HCM) betegek körében. Azonban a QTc megnyúlása és a QTc diszperzió alacsony prediktív értékkel rendelkezik HCM-es betegekben. Sőt, a QT intervallum megnyúlása nem feltétlenül vezet kamrai aritmiák vagy TdP kialakulásához, hisz a repolarizációs rezerv beszűkült lehet a szívizom repolarizációjának változása nélkül is.

A Tpeak-Tend intervallumról (a T hullám csúcsától a végéig terjedő intervallum), egy szintén a repolarizáció térbeli (transzmurális) diszperzióját jellemző faktorról, kimutatták, hogy megbízhatóbban jelzi előre a TdP kialakulási esélyét veleszületett és szerzett hosszú QT szindrómában, mint a QTc megnyúlás vagy a megnövekedett QT diszperzió.

Legújabb tanulmányok igazolták, hogy a megnyúlt QTc és Tpeak-Tend intervallum mellett a rövid távú időbeli repolarizációs variabilitás (STV_{QT}) egy újabb faktorként szerepelhet a súlyos kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál rizikójának becslésében és megbízhatóbban jelezheti előre a kamrai aritmiák kialakulási esélyét, mint a QT intervallum megnyúlása. Mindezek alapján az STV_{QT} paraméter meghatározása alkalmas lehet a magas rizikóval rendelkező betegek megbízható azonosítására.

Versenysportolókban a kifejezett fizikai terhelés a kardiovaszkuláris rendszer élettani adaptációjához vezet, melynek keretében a nyugalmi szívfrekvencia jelentősen csökken a megemelkedett vagus tónus miatt, továbbá megnő a szívizom tömege (hipertrófia) és ún.

„sportszív” alakul ki. A hirtelen szívhalál fiatal sportolóknál (35 év alattiakban) viszonylag ritka, de még így is 2-4-szer gyakrabban fordul elő, mint a nem sportoló hasonló korú populációban. Számos veleszületett és szerzett szívbetegséget tulajdonítottak már a sportolói hirtelen szívhalál kiváltó okaként, azonban az esetek 5-10 %-ban nem derült fény semmiféle strukturális szívelváltozásra a boncolás során. Ezekben az esetekben a hirtelen szívhalál valószínű oka tisztázatlan maradt, az feltételezhetően kamrafibrillációnak tulajdonítható.

A *hipertrófiás kardiomiopátia* (HCM) a szívizom primer megbetegedése, melyet kifejezett bal kamrai hipertrófia és miokardiális fibrózis jellemez. A HCM gyakran szövődik életveszélyes kamrai aritmiákkal, és ez a leggyakoribb hirtelen szívhalálhoz vezető kóros tényező fiatal felnőttekben és 35 év alatti hivatásos sportolóknál. A HCM-ben szenvedő betegeknek rendkívül fontos a hirtelen szívhalál rizikójának egyénre szabott megállapítása. A hirtelen szívhalál bekövetkeztének valószínűségét a klinikai gyakorlatban rizikóbecsléssel próbáljuk felmérni, klinikai rizikófaktorok azonosítása alapján. Azonban a jelenlegi rizikóstratifikációs algoritmusok nem tekinthetők teljesen megbízhatónak, hiszen alacsony pozitív prediktív értékkel rendelkeznek.

A hipofízis tumorok miatt kialakult *akromegália* jól ismert kardiovaszkuláris komplikációkkal jár, köztük hipertenzióval, bal kamrai hipertrófiával, aszimmetrikus szeptum hipertrófiával, kardiomiopátiával és szívelégtelenséggel. A humán növekedési hormon (hGH) és az inzulinszerű növekedési faktor 1 (IGF-1) extrém mértékű termelése a szív strukturális és funkcionális elváltozásaihoz is vezethet akromegáliában, és jellegzetes kardiomiopátia alakul ki, mely életveszélyes ritmuszavarokkal járhat együtt. Az akromegália mindemellett a kardiovaszkuláris betegségekkel kapcsolatos mortalitást is növelheti.

2. Célkitűzés

A jelen munka célkitűzése az volt, hogy:

- 1.** összehasonlítsuk a konvencionális EKG paramétereiket, illetve a rövid távú, ütésről-ütésre mért RR és QT intervallumok variabilitását (STV_{RR} és STV_{QT}) hivatásos labdarúgóknál és nem sportoló kontrollokban;
- 2.** megvizsgáljuk a konvencionális repolarizációs EKG paramétereiket és az STV_{QT} értékét hipertrófiás kardiomiopátiás betegekben, egészséges kontrollokkal összehasonlítva;
- 3.** meghatározzuk a rövid távú QT variabilitást akromegáliás betegek körében.

3. Módszerek

3.1. A vizsgálatban résztvevő személyek

A vizsgálatba 76 hivatásos férfi labdarúgót, 37 HCM-es és 30 akromegáliában szenvedő beteget vontunk be. A kontroll csoportot korban és nemben illesztett egészséges önkéntesek alkották. A vizsgálatból kizártuk azokat a személyeket, akiknél számos ektópiás ütés fordult elő, ha szinusz ritmustól eltérő szívritmusuk vagy repolarizációs eltérésük volt, ha pacemakerrel rendelkeztek, ha bármilyen egyéb megbetegedésük volt, vagy ha a vizsgált paramétereket befolyásoló gyógyszert szedtek a vizsgálat idejében.

3.2. Elektrokardiográfia

A betegekről és kontrollokról fekvő testhelyzetben, 12 elvezetéses, folyamatos, 5 perces digitalizált elektrokardiográfias felvételeket készítettünk egy speciális szoftver segítségével. A sportolókról közvetlenül a tétmérkőzés előtt és azt követően (körülbelül 20 perc elteltével) készítettünk EKG felvételt. A regisztrátumokat merevlemezen tároltuk, majd off-line módban elemeztük.

Meghatároztuk az RR, QT és a T hullám csúcsától a T hullám végéig terjedő (Tpeak-Tend) intervallumokat 30 egymás követő ütés átlagából. A repolarizációs paraméterek közül vizsgáltuk a szívizom repolarizációjának térbeli inhomogenitását jellemző QT diszperziót (QTd), valamint a frekvencia korrigált QT szakaszt a Bazett, Fridericia, Framingham és Hodges-féle korrekciós módszert alkalmazva. A PQ és QRS intervallumokat 15 egymást követő ütés átlagaként határoztuk meg. Mindezeket a méréseket a standard II. elvezetésben, jelentős zaj vagy zavaró jelek esetén pedig V5-ben végeztük el.

Meghatároztuk az ütésről-ütesre mért szívfrekvencia (RR), valamint a repolarizáció (QT) időbeli instabilitását jellemző rövid távú variabilitást (STV) is, melyet 30 egymást követő ütés RR, illetve QT szakaszainak lemérése után az alábbi képlettel számítottunk ki: $STV = \sum |D_{n+1} - D_n| / (30 * \sqrt{2})$, ahol „D” az adott RR, illetve QT intervallum hosszát jelöli.

3.3. Echokardiográfia és szív MRI vizsgálat

Transthoracalis echokardiográfias vizsgálatot végeztünk a HCM-es és akromegáliás betegek körében, valamint a kontroll csoportban és 23 hivatásos labdarúgón. A következő standard morfológiai és funkcionális paramétereket határoztuk meg: ejekciós frakció (EF), bal kamra végdiasztolés belső átmérője (LVEDD - left ventricular end-diastolic diameter), bal kamra végszisztolés belső átmérője (LVESD - left ventricular end-systolic diameter), interventrikuláris szeptum vastagsága (IVS), bal kamra hátsó falának vastagsága (PW –

posterior wall), bal kamra kifolyótraktus grádiens (LVOT - left ventricular outflow tract), maximális bal kamrafal vastagsága (LVmax), valamint az LVmax testfelszínre normalizált értéke (LVmax BSA – maximal left ventricular diameter normalized for body surface area).

A hipertrófiás kardiomiopátiás betegek körében szív mágneses rezonancia (MRI) vizsgálat is történt, a bal kamrai izomtömeg (LVM – left ventricular mass) és az LVM testfelszínre normalizált értékének (LVM BSA) meghatározása érdekében.

3.4. Autonóm funkció és laboratóriumi vizsgálatok akromegáliás betegekben

Az autonóm funkció vizsgálatát az öt féle standard kardiovaszkuláris reflex teszt segítségével végeztük el, mely tesztek eredményei (score) az autonóm neuropátia (AN) súlyosságára utalnak. Vérvizsgálat során megállapítottuk az akromegáliás betegek és a kontroll csoport tagjainak szérum glükóz, hGH és IGF-1 szintjeit.

3.5. Statisztikai analízis

A hivatásos labdarúgók eredményeit átlag \pm SEM értékekben adtuk meg. A HCM-es és akromegáliás betegpopulációnál az átlag \pm SD értékeket használtuk. A különböző csoportokat páronként Student “*t*” próbával hasonlítottuk össze. A korrelációs vizsgálatok során a Pearson-féle korrelációs együtthatókat használtuk fel. A statisztikai szignifikancia elfogadott határértéke $p < 0,05$ volt.

4. Eredmények

4.1. Rövid távú QT variabilitás hivatásos labdarúgókban

4.1.1. Echokardiográfiás mérések

A hivatásos labdarúgókban szignifikánsan nagyobb volt az interventrikuláris szeptum vastagsága, a bal kamra belső átmérője végdiasztolében, valamint a bal kamra hátsó fala az egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva. Ezek az eredmények nem voltak meglepőek, hisz a sportolószív meglétét bizonyították.

4.1.2. Szívfrekvencia és QTc intervallum labdarúgókban

Az RR intervallumok szignifikánsan hosszabbak voltak a labdarúgókban a tétmérkőzés előtt a kontrollokhoz képest. Azonban a mérkőzés utáni sportolói szívfrekvencia magasabb volt, mint a kontrollokban. A frekvencia korrigált QT intervallum (QTc), a Bazett és Framingham korrekciós módszert alkalmazva, nem különbözött a labdarúgókban a meccs előtt a kontrollokkal összehasonlítva; azonban a Fridericia és Hodges korrekciós formulával számolt

QTc értékek szignifikánsan nagyobbak adódtak a labdarúgókban a mérkőzés előtt. A mérkőzés utáni QTc intervallumok (mind a négy féle formulát alkalmazva) szintén szignifikánsan hosszabbak voltak labdarúgókban a kontroll csoport értékeihez képest. Mindezek közül csupán a meccs utáni Bazett-féle QTc érték mutatott szignifikáns megnyúlást a meccs előtti QTc értékhez képest labdarúgókon.

4.1.3. Rövid távú RR (STV_{RR}) és QT (STV_{QT}) variabilitás

A hivatásos labdarúgókban szignifikánsan emelkedett STV_{RR} értéket kaptunk a mérkőzés előtt a kontrollokhoz képest, azonban ez a különbség nem volt érzékelhető a meccs után, amikor is a sportolók szívfrekvenciája közel azonos volt a kontrollok szívfrekvenciájával. Az STV_{QT} szintén szignifikánsan nagyobb volt a labdarúgókban a mérkőzés előtt a kontrollokhoz képest ($4,8 \pm 0,1$ ms vs $3,5 \pm 0,1$ ms, $p < 0,001$). Fontos azonban megjegyezni, hogy szemben az STV_{RR} értékkel, az STV_{QT} változatlanul szignifikánsan magas értéket mutatott a mérkőzés után is a kontroll csoporttal összehasonlítva ($4,3 \pm 0,1$ ms vs $3,5 \pm 0,1$ ms, $p < 0,001$), de alacsonyabb volt a meccs előtti értéknél.

4.2. Rövid távú QT variabilitás és a bal kamrai hipertrófia paramétereivel való összefüggése hipertrófiás kardiomiopátiás betegekben

4.2.1. A vizsgálatban résztvevők és elektrokardiográfiás paramétereik

A vizsgálatba 37 HCM-es beteget vontunk be, akik közül 24-en béta blokkoló és nyolcan verapamil kezelésben részesültek. Három beteg részesült olyan terápiában, mely közismerten QT intervallumot nyújtó hatással rendelkezik (két beteg amiodaront, egy beteg pedig propafenont szedett a vizsgálat idejében). Más, QT intervallumot befolyásoló gyógyszeres terápia nem fordult elő a vizsgált egyéneknél.

A HCM-es betegpopulációban szignifikánsan hosszabb RR, PQ és QRS intervallumokat találtunk a kontrollokhoz képest. A QTc értékek (mind a négy korrekciós módszerrel vonatkozóan) szintén szignifikánsan emelkedett volt a HCM-es betegekben. A Tpeak-Tend intervallum, a QT diszperzió, valamint az STV_{QT} egyaránt szignifikáns mértékben volt emelkedett a betegcsoportban. A legnagyobb, 41 %-os relatív emelkedést az STV_{QT} érték esetén tapasztaltuk a HCM-ben szenvedő betegek körében egészséges kontrollokkal összehasonlítva ($4,5 \pm 2$ vs $3,2 \pm 1$ ms, $p < 0,001$).

4.2.2. A repolarizációs paraméterek korrelációja hipertrófiás kardiomiopátiás betegekben

A QTc megnyúlás szignifikánsan korrelált a Tpeak-Tend intervallummal, azonban nem mutatott összefüggést a QRS szélességgel. Így a QTc intervallum megnyúlása, részben a T hullám terminális fázisának megnyúlásával magyarázható. Az STV_{QT} érték relatíve erős korrelációt mutatott a QTc megnyúlással, valamint a Tpeak-Tend intervallummal is. A QTd egyik repolarizációs paraméterrel sem korrelált.

4.2.3. A repolarizációs paraméterek és a szív MRI vizsgálattal meghatározott bal kamrai hipertrófia paramétereinek korrelációja HCM-es betegekben

A repolarizációs paraméterek és az MRI-vel meghatározott bal kamrai hipertrófiás paraméterek testfelszínre normalizált értékei (LVmax BSA és LVM BSA) közötti összehasonlítás során szinte minden esetben emelkedett korrelációt találtunk. Az STV_{QT} szignifikánsan, azonban kisebb mértékben korrelált mind a normalizált, mind a nem normalizált hipertrófiás morfológiai paramétereivel (LVmax; LVmax BSA és LVM BSA). A Tpeak-Tend intervallum szintén szignifikáns korrelációt mutatott a hipertrófia paramétereivel; azonban nem mutatott szignifikáns korrelációt a legmegbízhatóbb hipertrófiás morfológiai paraméterrel, a bal kamrai izomtömeg testfelszínre normalizált értékével (LVM BSA).

4.3. Rövid távú QT variabilitás akromegáliában szenvedő betegekben

4.3.1. Klinikai adatok és echokardiográfiás eredmények a vizsgált személyekben

Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a hGH és az IGF-1 értékek tekintetében az akromegáliás betegek és a kontroll személyek között; valamint az aktív akromegáliában szenvedő betegekben (n = 17) szignifikánsan magasabb volt az átlag hGH és IGF-1 szint a nem aktív stádiumban lévő betegekhez (n = 13) képest.

Az echokardiográfiás vizsgálat során az akromegáliás betegekben szignifikánsan nagyobb LVEDD, LVESD, IVS és PW értékeket találtunk. Ezek az eredmények nem voltak meglepőek és a szívizom hipertrófia meglétét igazolták az akromegáliás betegekben. Nem találtunk azonban szignifikáns különbséget az aktív és a nem aktív betegcsoport között az echokardiográfiás paraméterek tekintetében.

4.3.2. Elektrokardiográfiás paraméterek a vizsgált egyéneknél

Nem találtunk szignifikáns különbséget a PQ, QRS, QT, QTc intervallumok, valamint a QT diszperzió tekintetében az akromegáliás betegek és a kontrollok között. Azonban a Tpeak-

Tend intervallum szignifikánsan emelkedett volt a betegcsoportban a kontrollokkal összehasonlítva.

Az STV_{QT} szignifikáns mértékben, 36 %-kal emelkedettebb volt az akromegáliás betegcsoportban a kontroll csoporthoz képest ($4,23 \pm 0,1$ ms vs $3,02 \pm 0,8$ ms, $p < 0,001$); azonban az STV_{QT} értékek nem mutattak szignifikáns különbséget az aktív és a nem aktív betegcsoport összehasonlítása során ($4,16 \pm 0,9$ vs $4,33 \pm 1,2$ ms). Szintén nem találtunk szignifikáns korrelációt az STV_{QT} értékek és a bal kamrai hipertrófiás paraméterek között sem az akromegáliás betegcsoportban, sem az aktív-nem aktív alcsoportokban.

4.3.3. Autonóm funkció

A standard kardiovaszkuláris reflex tesztek szignifikánsan gyengébb eredményeket mutattak a Valsalva hányados, a 30/15 hányados, illetve az AN score tekintetében az akromegáliás betegcsoportban. Az AN score szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az aktív betegcsoportban a nem aktív betegekhez képest ($2,1 \pm 1,7$ vs $3,9 \pm 2,2$; $p = 0,0260$); azonban az egyes reflex teszt eredmények nem mutattak szignifikáns különbséget az aktív és a nem aktív alcsoport között.

4.3.4. Korrelációs vizsgálatok a szérum hGH és IGF-1 x ULN szintek, valamint a kardiovaszkuláris eredmények és autonóm neuropátiás paraméterek között

A Pearson-féle korrelációs együtthatók nem mutattak szignifikáns korrelációt sem a hGH, sem az IGF-1 x ULN hormon szintek esetében egyik EKG paraméterrel sem és az STV_{QT} értékkel sem. Azonban a szérum hGH koncentráció negatívan korrelált a diasztolés vérnyomás értékkel, a PW értékkel, valamint az AN score-ral. Az IGF-1 x ULN szint pedig pozitív korrelációt mutatott a Valsalva hányadossal.

5. Diskusszió

5.1. Elektrofiziológiai háttér

Számos állatkísérletben, krónikus atrioventrikuláris blokkal rendelkező kutya modellekben miokardiális hipertrófia kialakulását és a késői egyenirányító kálium áram lassú komponensének (I_{Ks}) alulregulálódását figyelték meg; valamint kimutatták, hogy ezek az állatok sokkal fogékonyabbak letális kamrai aritmiák kialakulására. Az I_{Ks} kulcsszerepet játszik a szívizom repolarizációs tartalékának kialakításában, melyet repolarizációs rezervnek hívunk. A repolarizációs rezerv kifejezés arra a jelenségre utal, mely szerint a szívizom repolarizációjában szerepet játszó egy-egy ionáram funkciójának csökkenését, vagy

funkciójának teljes kiesését a többi ionáram kompenzálni képes. A csökkent repolarizációs rezerv nem feltétlenül vezet klinikailag manifesztálódó repolarizációs zavarokhoz, ugyanakkor a szívét sokkal érzékenyebbé teszi a ritmuszavarok kialakulására.

A repolarizáló kálium áramok (I_{K1} , I_{to} , I_{Kr} és I_{Ks}) csökkenését tapasztalták, mind állatkísérletek során, mind szívelégtelen betegek körében; és mindez a repolarizáció megnyúlásához (a testfelszíni EKG-n mérhető jelentős QT intervallum megnyúláshoz) vezet és érzékenyíti a szívizomzatot a repolarizáció zavarainak talaján kialakuló súlyos kamrai ritmuszavarok és a hirtelen szívhalál kialakulására. A megnyúlt repolarizáció késői és korai utódepolarizáció kialakulását teszi lehetővé, mely súlyos, re-entry típusú kamrai ritmuszavarok kialakulását eredményezheti. Elmondható, hogy bármilyen típusú szívizom hipertrófia (sportszív, krónikus AV blokk, krónikus szívelégtelenség stb.) a repolarizáló kálium áramok csökkenéséhez vezet, gyengítheti a repolarizációs rezervet, tehát érzékenyíti a szívizomzatot a repolarizáció zavarainak talaján kialakuló súlyos kamrai ritmuszavarok, köztük a Torsades de Pointes típusú ritmuszavar kialakulására, mely kamrafibrillációt, hirtelen szívhalált okozhat.

Érdekes és fontos tény, hogy egészséges szívben is a kardiális transzmembrán ioncsatornák expressziója regionális és transzmurális eltéréseket mutat, mely a repolarizáció térbeli inhomogenitását (variabilitását) eredményezi. Klinikailag a kamrai repolarizáció térbeli inhomogenitását a testfelszíni EKG-val meghatározható QT diszperzió mértéke jellemzi. A szívizom repolarizációjának variabilitása időbeli, ún. ütésről-ütésre mért variabilitásként is jellemezhető, mely *in vitro* körülmények között az akciós potenciálok időtartamának változékonyságát jelenti egy adott miokardiális régióban vizsgálva. Klinikailag a rövid távú, ütésről-ütésre mért variabilitás (STV) az EKG-n az egymást követő QT intervallumok hosszának változékonyságával (variabilitásával) jellemezhető.

A repolarizáció inhomogenitását szignifikáns mértékben növelheti a csökkent repolarizációs rezerv, ezzel kialakítva egy *aritmia szubsztrátot*. Fontos kiemelni, hogy az aritmia szubsztrát kialakulása (pl. megemelkedett térbeli és időbeli repolarizáció inhomogenitás, melyet a szívizom repolarizáció jelentős megnyúlása követ) önmagában nem elegendő az aritmia kialakulásához, csak az aritmia lehetőségét teremti meg. Ahhoz, hogy aritmia keletkezzék, egy olyan, vulnérabilis periódusban kiváltott *trigger* kell, mely a szubsztrát következtében meglévő lehetséges re-entry pályákat használva tachycardiát, kamrafibrillációt okoz. Mindezekből következik, hogy minél nagyobb a repolarizációs inhomogenitás, illetve hosszabb a vulnérabilis periódus és gyakoribbak az extraszisztolék, annál nagyobb az aritmiák kialakulásának esélye.

A kamrai aritmiák kialakulásának és a hirtelen szívhalál kockázatának megbízható becslése kiemelten fontos. Számos bizonyíték áll rendelkezésünkre, miszerint a QT intervallum megnyúlása nem minden esetben jelzi előre a TdP kialakulását, hiszen a repolarizációs rezerv csökkent lehet klinikailag manifesztálódó repolarizációs zavarok nélkül is. Számos klinikai tanulmány, *in vivo* állatkísérlet és *in vitro* vizsgálat szerint a rövid távú repolarizációs variabilitás (STV) megbízhatóbb előrejelzője a súlyos kamrai aritmiák kialakulásának. Ezen tanulmányok szerint a megnövekedett STV_{QT} korrelációt mutatott a letális kamrai aritmiák és a hirtelen szívhalál kialakulásának fokozott kockázatával. Mindezen tanulmányok és a jelen munka alapján, a megnövekedett időbeli, ütésről-ütésre mért variabilitás nagyobb fokú repolarizációs instabilitást és fokozott kamrai aritmia kockázatot jelenthet.

5.2. Rövid távú QT variabilitás professzionális labdarúgókban

Versenysportolóknak, különösen élsportolóknak a kifejezett fizikai terhelés a kardiovaszkuláris rendszer élettani adaptációjához vezet, melynek keretében a nyugalmi szívfrekvencia jelentősen csökken a megemelkedett vagus tónus miatt, továbbá megnő a szívizom tömege (hipertrófia) és izomereje a fokozott igények kielégítése miatt. Mindezen változásokat összefoglalóan az ún. „atléta vagy sportszív” kialakulásaként írjuk le. Fontos kiemelni, hogy az edzésnek a szívizom hipertrófiára kifejtett és szív-elektrofiziológiai hatásairól kevés állatkísérletes bizonyíték áll rendelkezésünkre. Közülük azonban néhány tanulmány lassult szívfrekvenciáról, megnyúlt QT intervallumról és a szívizom hipertrófia észlelhető EKG jeleiről számolt be.

A kórbonctani leletek szerint a hipertrófiás kardiomiopátia (HCM) a fiatal élsportolóknak fellépő hirtelen szívhalál leggyakoribb oka, azonban kifejezetten nehéz a normális kompenzatórikus szívizom hypertrophia és a HCM elkülönítése. Számos más szívbetegséget és elváltozást hoztak összefüggésbe a hirtelen szívhalál kialakulásával 35 évnél fiatalabb élsportolóknak - úgymint a jobb kamrai aritmogén kardiomiopátia, veleszületett koronária artéria anomáliák, miokarditisz, commotio cordis, aorta sztenózis, Wolff-Parkinson-White és Brugada szindrómák - és ezeket legtöbbször oki tényezőként sikerül a boncolás során igazolni.

A megnövekedett vagus tónus következtében a sportolóknak csökkent szívfrekvencia tapasztalható, mely a repolarizáció megnyúlását és fokozott inhomogenitását eredményezi. A szívizom hipertrófia következtében kialakult csökkent kálium áram szintén a repolarizáció

megnyúlásához vezet és gyengíti a repolarizációs rezervet. Teoretikusan, mindezen állapotok együttes fennállásakor, valamint egyéb járulékos tényezőkkel (pl. táplálékkadalékok, elektrolit zavarok stb.) együtt hatva *aritmia szubsztrátot* képezhetnek, megnövelve ezzel az aritmiák, illetve a hirtelen szívhalál fellépési esélyét.

Összefoglalva, a rövid távú időbeli QT intervallum variabilitása megnövekedett hivatásos labdarúgók körében, mely legjobb tudásunk szerint, fokozott repolarizációs instabilitást jelezhet, egyéb szívbetegség hiányában is. Érthető tehát a megállapítás, miszerint a hirtelen szívhalálhoz vezető elváltozásokat feltáró szűrő és előrejelző sportorvosi vizsgálatok terén jelentős előrelépésekre lenne szükség. Fontos kiemelni, hogy vizsgálatunk során semmiféle aritmia kialakulását nem észleltük a vizsgált sportolói populációnkban, így további vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy az emelkedett STV_{QT} érték magasabb aritmia kockázatot jelent-e ebben a populációban.

5.3. Rövid távú QT variabilitás és a bal kamrai hipertrófia paramétereinek korrelációja HCM-es betegekben

A hipertrófiás kardiomiopátia morfológiai és strukturális eltérésekkel jellemezhető megbetegedés, mely kifejezett, de változó mértékű bal kamrai hipertrófiával, miokardiális fibrózissal és kis-ér elváltozásokkal jár. Mindezek az eltérések a HCM *aritmia szubsztrátumaként* szerepelhetnek. A HCM-ben tapasztalható remodelling egy progresszív folyamat és egy friss tanulmány szerint szoros összefüggés mutatható ki a remodelling és a hirtelen szívhalál fokozott rizikója között. A HCM-ben kialakult csökkent repolarizációs kapacitás jelentős repolarizációs rezerv beszűküléséhez vezethet, mely növeli az aritmia kockázatot. Mindezek felett, már kis fokú repolarizációs gátló hatással rendelkező gyógyszerek vagy táplálékkadalékok súlyos kamrai aritmiákhoz, esetlegesen hirtelen szívhalálhoz vezethetnek hipertrófiás kardiomiopátiában.

A QT variabilitás megnövekedése HCM-ben egy korábbi tanulmányban már igazolást nyert. A normalizált QT variabilitási index (QTVI) és a normalizált QT variabilitás (QTVN) emelkedését tapasztalták HCM-es betegekben egészséges kontrollokkal összehasonlítva. A legnagyobb ilyen fokú eltérést malignus HCM mutációt hordozó egyéneknél észlelték. Ebben a tanulmányban azonban a QTVI és a QTVN meghatározása során az egész EKG regisztrátum QT variabilitását vették számításba és nem vették figyelembe az ütésről-ütésre mért változékonyságot, mely bizonyos értelemben még fontosabb szerepet játszhat.

Munkánkban az STV_{QT} korrelációt mutatott a bal kamrai hipertrófia különböző paramétereivel. A HCM legjellemzőbb eltérése a szívizom hipertrófia, melynek nagysága

befolyásolja a nem kívánatos kardiális események bekövetkeztének valószínűségét. Mindamellet, a kifejezett szívizom hipertrófia (30 mm-t meghaladó bal kamrafal vastagság) független prediktora a hirtelen szívhalálnak HCM-ben, és a profilaktikus implantábilis defibrillátor beültetésének indikációját jelenti a hirtelen szívhalál primer prevenciójában a legújabb klinikai ajánlások szerint. Az MRI-vel meghatározott bal kamrai izomtömeg (LVM) erősebb prediktora lehet a nem várt eseményeknek, hisz a kifejezett LVM index megbízhatóbban jelezte előre a hirtelen szívhalál kialakulását HCM-es betegek körében, mint a maximális bal kamrafal vastagsága. Fontos kiemelni, hogy az EKG amplitúdó kritériumai, melyek a hipertrófia nagyságát jellemzik, szintén korrelációt mutattak hipertrófiás kardiomiopátiás betegekben. Mindemellet azonban a tanulmány nem tért ki a QT variabilitás és a hirtelen szívhalál kockázatának összefüggésére. Így szükségesnek tartjuk szélesebb körű kohort vizsgálatban az emelkedett STV_{QT} és a hirtelen szívhalál kockázat kapcsolatának vizsgálatát HCM-es betegekben.

5.4. Rövid távú QT variabilitás akromegáliában

Terhelés hatására jelentkező szívritmus abnormalitásokat, illetve nyugalmi elektrokardiológiai eltéréseket tapasztaltak akromegáliás betegnél EKG és Holter tanulmányok során. A kamrai aritmiák súlyossága korrelációt mutatott a megnövekedett bal kamrai izomtömeggel, valamint a kamrai extraszisztolék számának növekedése egyenes arányban állt az akromegália fennállásának időtartamával. Az akromegália diagnózisának idejében gyakran derül fény a már korábban kialakult akromegáliás kardiomiopátiára, mely a betegek többségében eléri a bal kamra hipertrófia echokardiográfiás kritériumait. Munkánkban nem találtunk szignifikáns eltérést a bal kamrai hipertrófia tekintetében az aktív és a nem aktív akromegáliás alcsoport között, mely arra utalhat, hogy az akromegália adekvát terápiája sem képes visszafordítani ezt a folyamatot.

Az akromegáliás betegben szintén kimutattak pangásos szívelégtelenséget (mely a kálium áramok alulregulálódására utalnak), koronária betegséget, illetve szisztémás megbetegedéseket, melyek befolyásolták a Framingham kockázati értéket. Az akromegália hatásos kontrollja, melyet a GH receptor antagonistá adagolásával értek el, szignifikánsan javította a Framingham kockázati értéket, és csökkentette a koronária betegség kialakulásának valószínűségét. Fontos megjegyezni, hogy az akromegáliában kialakuló miokardiális fibrózis szintén *aritmia szubsztrátként* szerepelhet és ingerület vezetési zavarokat okozhat.

Eredményeink azt igazolták, hogy az akromegáliás betegcsoportban csökkent autonóm funkció volt kimutatható a standard kardiovaszkuláris reflex tesztek segítségével. A paraszimpatikus funkciót jellemző reflex tesztek során gyengébb eredményeket értek el az akromegáliás betegek az egészségesekhez képest; azonban a betegek szimpatikus funkciója nem különbözött szignifikáns mértékben a kontrollokhoz képest. Ezek az eredmények enyhe fokú paraszimpatikus diszfunkcióra utalnak, mely az akromegáliás betegek körében fokozott pro-aritmiás aktivitást jelezhet.

Összefoglalva, az akromegáliás betegekben emelkedett STV_{QT} értéket találtunk, míg a kamrai repolarizáció konvencionális paraméterei változatlanok voltak. Az STV_{QT} értéke azonban nem mutatott szignifikáns különbséget az aktív és a nem aktív alcsoport között, és nem korrelált a hGH és az IGF-1 szérumszintjével. A megnövekedett STV_{QT} kamrai repolarizációs instabilitásra utal, mely korai előrejelzője lehet az aritmia kialakulásának akromegáliás betegekben. További prospektív klinikai vizsgálatok szükségesek a kamrai aritmiák rizikójának egyénre szabott megállapítása az akromegáliás betegek körében.

6. Új megállapítások és konklúziók

1. A munkánk legfontosabb, új megállapítása az, hogy a rövid távú, ütésről-ütésre mért időbeli QT variabilitás (STV_{QT}) szignifikánsan növekedett hivatásos labdarúgókban egészséges kontrollokhoz képest. Az emelkedett STV_{QT} mellett megnyúlt QT intervallumot, illetve hosszabb frekvencia korrigált QT szakaszt találtunk a Fridericia és Hodges féle korrekciós metódust alkalmazva professzionális labdarúgókban.

2. Munkánk során kimutattuk, hogy mindegyik EKG repolarizációs parameter, köztük a frekvencia korrigált QT intervallum, a QT diszperzió, a rövid távú, ütésről-ütésre mért időbeli QT variabilitás, valamint a Tpeak-Tend intervallum szignifikáns mértékben emelkedett hipertrófiás kardiomiopátiában szenvedő betegekben. A paraméterek közül az STV_{QT} értéke mutatta a legnagyobb relatív emelkedést és a legerősebb korrelációt a bal kamrai hipertrófiás paraméterekkel, köztük a maximális bal kamrafal vastagsággal és a mágneses rezonancia vizsgálattal meghatározott, testfelszínre normalizált és nem normalizált bal kamrai izomtömeggel.

3. Bár korábbi tanulmányokban az akromegália és a fokozott kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás közötti összefüggés igazolást nyert; e munkánk az első, mely emelkedett rövid távú, ütésről-ütésre mért időbeli QT variabilitást mutatott ki akromegáliás betegekben. Nem találtunk szignifikáns különbséget az STV_{QT} értékek tekintetében a klinikailag és biokémiai szempontból aktív és nem aktív stádiumban lévő akromegáliás betegek között, mely arra utalhat, hogy az emelkedett STV_{QT} az akromegália meglétével hozható összefüggésbe és nem az alkalmazott terápia hatékonyságával.

4. Munkánk során kimutattuk, hogy a repolarizációs instabilitás egy újabb paramétere, a rövid távú, ütésről-ütésre mért időbeli QT variabilitás megemelkedett különböző etiológiájú szívizom hipertrófiában: hivatásos sportolóknál, hipertrófiás kardiomiopátiában és akromegáliában.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, Dr. Lengyel Csabának és Dr. Baczkó Istvánnak, akik folyamatosan irányították kutatási munkáimat; akiknek értékes tanácsaira és személyes segítségére mindenkor számíthattam PhD tanulmányaim során, és akik nélkül ez a doktori értekezés nem jöhetett volna létre.

Külön köszönettel és hálával tartozom Dr. Varró András Professor Úrnak és Dr. Papp Gyula Professor Úrnak, a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetének jelenlegi és egykori vezetőinek, akik lehetőséget teremtettek számomra, hogy az experimentális kardiológia területén elkezdhessem kutatói munkámat; abban mindvégig támogattak és értékes tanácsaikkal, szakértelmükkel segítették szakmai fejlődésemet.

Szeretném köszönetemet kifejezni Dr. Sepp Róbertnek, Dr. Nemes Attilának, Dr. Gavallér Henriettnek, Dr. Tóth Miklósnak és a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, II. számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ munkatársának és szerzőtársaimnak a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. számú Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Munkacsoportjában, a nélkülözhetetlen szakmai munkájukért.

Hálával tartozom szüleimnek és nővéremnek az őszinte szeretetükért és kitartó támogatásukért.