

Különböző stresszorok hatása a QT-időre és a T-hullámra

ANDRÁSSY GÁBOR DR.

Budapesti Szent Ferenc Kórház, Budapest,
Simmelweis Egyetem, Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest

A megnyúlt QT-idő veszélyes ritmuszavarokhoz vezethet, és hirtelen halált is okozhat. Azonban sem a QT-idő és a szívfrekvencia közötti kapcsolat (QT-korrektció), sem a mentális stressz QT-időre gyakorolt hatása nincs tisztázva. *Célkitűzés:* Vizsgáltam a QT-időnek a dohányzással, a cardiovascularis reaktivitással, a mentális stresszel való összefüggését, valamint a QT-korrektció újabb módszereit. *Módszer:* Hat laboratóriumi kísérletet végeztem 166 önkéntessel. Stresszorként dohányzást, futószőnyeg-terhelést, számoltatást és videojátékot alkalmaztam. A QT-korrektciót preformált képletek mellett vizsgáltam, és egyénspecifikus módszerekkel is végeztem. *Eredmények:* 1. A QT-idők összehasonlítására a Bazett-formula alkalmatlan. 2. Az akut dohányzás nem hat a korrigált QT-időre. 3. A QT-idő-változások összefüggnek az egyéni cardiovascularis reaktivitással. 4. A mentális stressz QT-megnyúlást okozhat. 5. Mentális és izometriás stressz alatt sokszor jelentkezik T-hullám-hasadság. *Következtetések:* A preformált QT-korrektációs képleteknél megbízhatóbbak az új módszerek. A mentális stressz és életveszélyes ritmuszavarok közötti összefüggésre utalhat a QT-megnyúlás és a T-hullám-hasadság.

Kulcsszavak: stressz, elektrokardiográfia, QT-idő, korrigált QT-idő

The effect of different stressors on the QT interval and the T wave

Prolonged QT interval is associated with the generation of life-threatening arrhythmias and sudden death. However, neither the relation between QT duration and heart rate, nor the association between mental stress and QT time has been clarified. *Aim:* The relationship between QT duration and smoking, cardiovascular reactivity, and mental stress as well as newer methods of QT correction were studied. *Methods:* In six laboratory experiments 166 volunteers were studied. Smoking, treadmill exercise, mental arithmetic and videogame were applied as stressors. Besides fixed formulae, study and subject-specific QT correction methods were also used. *Results:* 1. Bazett formula is not appropriate to compare QT durations. 2. Acute smoking has no effect on QT time. 3. QT changes are related to cardiovascular reactivity. 4. Mental stress may induce QT prolongation. 5. Bifid T waves often develop during mental and isometric stress. *Conclusions:* New methods for QT correction are more reliable than performed formulae. QT prolongation and bifid T waves may be the links between mental stress and life threatening arrhythmias.

Keywords: stress, electrocardiography, QT interval, corrected QT interval

(Beérkezett: 2008. november 17.; elfogadva: 2009. január 19.)

Rövidítések

AMS = aktív mentális stressz; ANOVA = (analysis of variance) varianciaanalízis; CVR = (cardiovascular reactivity) cardiovascularis reaktivitás; EKG = elektrokardiogram; MA = (mental arithmetic) számoltatásos mentális stressz; NTU = The Nottingham Trent University; PMS = passzív mentális stressz; QTc = korrigált QT-idő; QTbc = Bazett szerint korrigált QT-idő; QTfc = Fridericia szerint korrigált QT-idő; QThc = Hodges szerint korrigált QT-idő; QTlc = Sagie szerint (lineárisan) korrigált QT-idő; QTnc = Karjalainen-féle nomogram szerint korrigált QT-idő; RR = ciklushossz, R-R intervallum; SFK = Szent Ferenc Kórház

A QT-idő korrekciója

A felszíni EKG-n mérhető QT-idő a szívizom akciós potenciáljának (AP) idejével kapcsolatos. Egy adott pillanatban a QT-időt elsősorban a szívfrekvencia határozza meg, pontosabban a megelőző szív ciklus (RR) ideje. Így a QT-idő értelmezéséhez annak idő szerinti korrekciója szükséges: a korrigálatlan QT-időt a 60/perces frekvenciára (1 s-os RR-intervallumra) vonatkoztatjuk (korrigált

QT-idő = QTc), és így a különböző frekvenciákon mért QT-idők összehasonlíthatóvá válnak.

Elméletileg a QT/RR összefüggés matematikai leírása nem tűnik nehéznek, megfelelő számú QT-RR adatként regresszióanalízise (görbeillesztés) megadja az adott pontthalmazt modellező egyenletet és a megfelelő numerikus koefficienseket. A helyzet azonban mégsem ilyen egyszerű, a QT/RR összefüggést sokan vizsgálták, és mindannyian más-más eredményt kaptak.

A legerjedtebb korrekciós formulát *Bazett* írta le 1920-ban egy 72 fős minta alapján, amelyben mindkét nem és gyerekek is képviselve voltak [1]. Az összes többi képlettől eltérően a *Bazett*-formula tisztán tapasztalati: a QT/RR összefüggés meghatározásakor a szerző egyáltalán nem végzett matematikai modellezést. Így nem meglepő, hogy minden összehasonlításban a *Bazett*-formula korrigált a legrosszabbul, a QTc-érték a maradék frekvenciadependencia miatt jelentős torzítást tartalmaz, amely annál nagyobb, minél jobban eltér a frekvencia a 60/perces referenciaértéktől. Habár a mindennapi klinikai gyakorlatban a *Bazett*-képlet jól alkalmazható, kutatásban való alkalmazása messzemenő óvatosságot kíván.

Tekintetbe véve, hogy a QT-idő megnyúlása aritmogén lehet, nagy jelentőséggel bír, hogy egy élettani hatásnak (vagy gyógyszernek) van-e QT-időt megnyújtó hatása. Az irodalomban számos közlés található, ahol a *Bazett*-módszerrel végeztek összehasonlításokat egyes csoportok QTc-ideje között, és ezekben a vizsgálatokban sokszor szignifikáns különbséget találtak például a dohányzók és nem dohányzók, normális és túlsúlyosak, stressz alatt állók és stressz alatt nem állók stb. QTc-ideje között. Ilyen vizsgálatokban sokszor figyelmen kívül hagyták a *Bazett*-módszer korlátait és így irreleváns következtetésre jutottak, amire több szerkesztőségi levélben magunk is rámutattunk [2–6]. Eszerint a *Bazett*-képlet frekvenciafüggőségéből következik, hogy amennyiben az összehasonlított csoportokban az átlagfrekvencia különbözik, akkor a QTc is különbözni fog, ami csupán egy élettani háttér nélküli műtermék.

Az utóbbi időben nyilvánvalóvá vált, hogy nemcsak a *Bazett*-, hanem minden más preformált, általános érvényű formula alkalmazása metodikai hibát rejt magában. Kiderült ugyanis, hogy az egyes vizsgálati mintákban és egyéneknél más és más a QT/RR összefüggést leíró egyenlet [7]. Ennélfogva megbízható QT-idő-korrekció csak az úgynevezett „vizsgálat-specifikus”, illetve még pontosabban, csak az „egyénspecifikus” (individualizált) módszerrel lehetséges [8]. Ennek az a lényege, hogy egy bizonyos csoport/egyén QTc-értékét a saját formulájával kell számítani, ami a csoport/egyén QT-RR adatként regresszióanalízisével állítható fel. Az is kiderült, hogy habár a QT/RR adathalmazokhoz elméletileg más és más görbe illeszkedik a legjobban (a legkisebb négyzetek módszere), a gyakorlatban ez elhanyagolható, mivel a kapott görbék közel lineárisak [9]. Így módszertanilag elfogadható, ha lineáris összefüggéssel

dolgozunk, de az egyenes hajlásszögét minden esetben az adott mintában kell meghatározni (optimalizálás).

A mentális stressz és a dohányzás hatása a QT-időre

A szívfrekvencia mellett a QT-idő egy másik fontos meghatározója a vegetatív idegrendszeri hatás, a szimpatikus és paraszimpatikus egyensúly pillanatnyi alakulása. Habár az összefüggés nem teljesen tisztázott, a szimpatikus hatás leginkább a QT-idő rövidülését okozza, a paraszimpatikus hatás pedig kevésbé jelentős.

Az irodalmi adatok ellentmondóak a mentális stressz QT-időre gyakorolt hatásáról. Egy esetismertetés és egy vizsgálat, amelyben 24 órás ambuláns EKG-t használtak, QT-megnyúlásról számol be [10, 11]. Ezzel ellentétben 5 laboratóriumi kísérlet során a QT-idő megrövidülését mutatták ki [12–16]. Hasonlóképpen tisztázatlan a dohányzás és a QT-idő közötti összefüggés: *Karjalainen* 1996-ban QT-idő-rövidülésről, *Romero Mestre* 1996-ban semleges hatásról, *Fauchier* 2000-ben, *Ileri* és *Dilaveris* 2001-ben QT-idő-prolongációról számolt be [17–21]. A dohányzás akut hatásáról csak egy közlést találtam az irodalomban: *Canale* 1978-ban a *Bazett* szerint korrigált QT-idő megnyúlásáról számolt be [22].

Tekintettel arra, hogy számos adat ismert a mentális stressz és a dohányzás mortalitást fokozó, valamint aritmogén hatásáról, fontosnak tűnik a QT-időre gyakorolt hatásuk jobb megértése.

Célkitűzések

Jelen kutatásaim kiindulási pontja annak felismerése volt, hogy a *Bazett*-korrekció torzítása miatt számos, a QT-idő összefüggéseire vonatkozó adatot tévesen interpretálhattak, másrészt az irodalmi ellentmondások háttérben is gyakran a QT-korrekció problematikája húzódnak. Az elméleti megfontolásokon túlmenően kísérletekben kívántam bizonyítani, hogy frekvenciakülönbség esetében a *Bazett*-módszer nem megfelelő a QT-idők összehasonlítására. Továbbá tisztázni kívántam a dohányzás és a mentális stressz hatását a QT-időre. A mentális stresszen belül alkalmaztam az egyszerű számoltatást (mental arithmetic – MA), a videojátékot (VJ), valamint megkülönböztettem aktív és passzív mentális stresszt (AMS, illetve PMS). Téziseim hat egymásra épülő kísérlet eredményein alapulnak, amelyek ötvözik az időközben közölt, a QT-idő-korrekcióra vonatkozó új kutatási eredményeket is.

Az I. kísérletben az akut dohányzás, a II. kísérletben a futószőnyeg-terhelés hatását vizsgáltam a QT-időre. A QTc-időket a *Bazett*-módszer mellett egyéb, a *Bazett*-nél jobbnak bizonyult preformált korrekciós képletekkel, valamint vizsgálat-specifikus, optimalizált módszerrel is számítottam. A III. vizsgálatban tisztázni kívántam a mentális stressz hatását a QT-időre, de ezen

1. táblázat | A 2001 és 2005 között végzett 6 vizsgálat áttekintése

	n (férfi/nő, kor)	Hely	Stresszor	QT-mérés	QT-korrektció
I.	19 (8/12, 32±13)	SFK	Dohányzás	K	B, F, S
II.	20 (14/6, 44±15)	SFK	Futószőnyeg	K	B, F, S, H, K, VS
III.	31 (3118/13, 74±9)	SFK	MA	K	B, S
IV.	20 (10/10, 35±12)	SFK	MA	K	VS
V.	46 (46/0, 21±1)	NTU	VJ	BP	B, VS
VI.	30 (30/0, 21±2)	NTU	MA, stresszelő képek	BP	IND

SFK = Szent Ferenc Kórház; NTU = Nottingham Trent University; MA = mental arithmetic; VJ = videojáték; K = képernyő-kézi; BP = EKG beépített program; B = Bazett; F = Fridericia; S = Sagie; H = Hodges; K = Karjalainen; VS = vizsgálat-specifikus; IND = individualizált

vizsgálat eredményei alapján úgy tűnt, hogy a mentális stresszre adott QT-válasz nem generikus, jelentősek az individuális különbségek. A cardiovascularis válaszban számos egyéni pszichofiziológiai tulajdonság szerepe mutatható ki, és ezeknek a tulajdonságoknak mintegy eredője a cardiovascularis reaktivitás (CVR). A CVR viszont egyszerűen, például a stressz által kiváltott vérnyomás- vagy pulzusválasz alapján jellemezhető [23]. A IV. és V. kísérlettel azt kívántam megvizsgálni, hogy a mentális stresszre adott QT-válasz összefügg-e a cardiovascularis reaktivitással.

A mentális stressz QT-időre gyakorolt hatására vonatkozó ellentmondó irodalmi adatok egyik oka az alkalmazott stresszorok különbözősége is lehet. A VI. kísérletben azt vizsgáltam meg, hogy milyen különbség van az AMS (a kísérleti alany aktívan vesz részt, vagyis a stresszhatás a részvétel intenzitásán keresztül jön létre) és a PMS (a vizsgálati személy passzív elszenvedője a stressznek) QT-időre gyakorolt hatásában.

A III., IV. és V. vizsgálat lebonyolítása során megfigyeltem, hogy rövid protokollokkal eredményesebben stresszelterők a résztvevők, és a cardiovascularis jelenségek (vérnyomás- és pulzusszám-emelkedés, QT-válasz) is a stressz kezdetekor a legkifejezettebbek. Ezért a VI. vizsgálatban rövid protokollt alkalmaztam és a regisztrálást kiterjesztettem az első 10 másodpercre.

Módszerek

Általános kísérleti protokoll

A hat vizsgálatot 2001 és 2005 között végeztük Budapesten (Szent Ferenc Kórház – SFK) és az angliai Nottinghamban (Human Performance Laboratory, School of Biomedical Sciences, the Nottingham Trent University – NTU). A vizsgálatokba olyan egészséges önkénteseket vontunk be, akiknek nyugalmi EKG-ja normális volt (kv. III. vizsgálat). A résztvevők beleegyező nyilatkozatot írtak alá, a vizsgálati protokollokat a helyi etikai bizottság jóváhagyta. A résztvevők a vizsgálat előtt legalább 12 órával már nem dohányozhattak, nem fogyaszthattak alkoholt és kávé, valamint nem végezhettek megerőltető fizikai tevékenységet. Két

héten belüli gyógyszeresedés kizáró ok volt (kv. III. vizsgálat). A statisztikai számításokat GraphPad Prism programmal (version 4.00 for Windows, GraphPad Software, San Diego, Kalifornia, Egyesült Államok) végeztük. Az adatokat átlag±SD-ben adjuk meg. Az eredményeket $p < 0,05$ esetében tekintjük szignifikánsnak. A hat vizsgálat fontosabb jellemzőit az 1. táblázatban tüntettem fel.

Mental arithmetic

A pszichofiziológiában egyszerűsége és hatékonysága miatt az MA a leggyakrabban használt mentális stresszor. Vizsgálatainkban 1–3 perces MA-t alkalmaztunk úgy, hogy a résztvevőknek háromjegyű számból kellett sorozatos kivonásokat végezniük a lehető leggyorsabban. Az MA hatását kevert alfa-béta (dominánsan béta) szimpatikus predominancia jellemzi [24].

EKG-készítés és -adatfeldolgozás

Az EKG-k fekvő (SFK), illetve félig ülő (NTU) helyzetben készültek (papírsebesség = 25 mm/s, hitelesítés = 1 mV/cm). A szimultán 12 elvezetéses EKG-felvételeket kinyomtattuk, majd 300 dpi felbontással JPG fájlba szkenneltük. A QT- és RR-időket a standard II elvezetésben (I. vizsgálat), illetve a mellkasi V3 elvezetésben (II., III. és IV. vizsgálat) 3-szoros nagyítás mellett képernyőn Adobe Photoshop programmal vakon mértem, 3–5 ciklust átlagoltam. Az NTU vizsgálatokban az EKG beépített programjának adataival dolgoztam.

A QT-idő frekvencia szerinti korrekciója

A vizsgálatokban a korábban közölt módszerek közül a következőkkel dolgoztam, Bazett: $QT_{Bc} = QT/RR^{1/2}$; Fridericia: $QT_{Fc} = QT/RR^{1/3}$; Hodges: $QT_{Hc} = QT + 1,75$ (frekvencia – 60); Sagie: $QT_{Lc} = QT + 0,154$ ($1 - RR$) és a Karjalainen-féle nomogram-eljárás (QT_{Nc}) [25–28].

A preformált képletek mellett optimalizált (OPT), vizsgálat-specifikus (VS) és egyén-specifikus (individualizált = IND) QT-korrektációs eljárásokat is alkalmaztam, amelyek lényege az adott csoport vagy egyén kiindulási QT/RR adatai alapján szerkesztett, a pontthalmazt a legjobban leíró matematikai képlet alkalmazása. Görbeillesztést a relatív kevés adatpár és az elhanyagolható gya-

korlati haszon miatt nem végeztem, a mások által legjobbnak tartott lineáris: $QT_{\text{copt-lin}} = QT + \alpha(1 - RR)$; parabolikus $QT_{\text{copt-par}} = QT/RR^\alpha$; és eltolt logaritmusos: $QT_{\text{copt-shlog}} = \ln(eQT) + \alpha(1 - RR)$ generikus egyenleteket használtam [7, 8, 29]. Ezen egyenletek együtthatóit *Malik* szerint úgy optimalizáltam, hogy a kapott QT_{copt} - és az RR -adatok között a residuális korreláció közel zéró legyen (*Pearson* $r \approx 0,0$) [29].

Részletes kísérleti protokoll

I. vizsgálat

Olyan egészséges önkénteseket vontam be, akik legalább 5 éve minimum napi 10 cigarettát szívtak el (*I. táblázat*). A vizsgálat random elrendezésű, placebokontrollos volt: az egyik napon a résztvevők dohányoztak, egy másik napon pedig *Grassi* módszere szerint (sham-smoking) imitálniuk kellett a dohányzást [30]. A kísérletben a reggeli első cigaretta hatását vizsgáltam, ezért az aznapi esetleges megelőző dohányzást a kilégzett CO mérésével zártam ki. Tizenkét perces pihenés után 4 percenként történt EKG-készítés és vérnyomásmérés. A 3. és 4. EKG/vérnyomás mérés között a vizsgáltak egy 0,9 mg nikotint tartalmazó filteres cigarettából 2 perc alatt 4 cm-t szívtak el, vagy imitálták a dohányzást. Az adatokat varianciaanalízissel (ANOVA) elemeztem.

II. vizsgálat

A vizsgálat 30 egészséges önkéntesen történt, akik közül 20-nak volt végül értékelhető minőségű EKG-ja (*I. táblázat*). A vizsgáltak a standard *Bruce*-protokoll szerint 6 perces futószőnyeg-terhelésben vettek részt. A nyugalmi mellett a terhelés 2., 4. és 6. percében készült EKG. Preformált képletek mellett a QT-idő korrekcióját a nyugalmi adatokból optimalizált, parabolikus modellel ($QT_{\text{copt-par}} = QT/RR^\alpha$) is elvégeztem. Az adatokat ANOVA-val és *Bonferroni*-poszttesztekkel elemeztem.

III. vizsgálat

A III. vizsgálatba az SFK szívbetegjei közül vontam be önként jelentkezőket (*I. táblázat*). A résztvevők stabil sinusritmusban voltak, és a QT-idő (T-hullámok vége) jól meghatározható volt. Egyéb EKG-eltérés nem volt kizáró ok, és a betegek szedhették gyógyszereiket is. A vizsgálat előtt a betegek komplett szívultrahang-vizsgálatban vettek részt, ahol meghatároztam a bal kamra falvastagságát (balkamra-hipertrofia: falvastagság ≥ 11 mm) és az ejekciós frakciót (csökkent balkamra-funkció: EF $\leq 50\%$). A kísérletben részt vevők háromperces MA-ban vettek részt. Az EKG-k nyugalomban és a 3. perc végén készültek. Az adatokat egymintás *Student*-féle *t*-teszttel elemeztem.

IV. vizsgálat

Az egyperces MA-kísérletben részt vevő egészséges önkéntesek adatait az *I. táblázatban* adtam meg. A vizsgálat előtt (PRE), a 30. másodpercben (MA) és a vizsgá-

lat végén (POST) készültek EKG-k. Medián metszéssel azokat, akiknek szívfrekvenciája MA hatására 5/percnel jobban emelkedett, stresszreszpondereknek, azokat pedig, akiknek frekvenciaemelkedése 5/perc alatt volt, nonreszpondereknek tekintettem. A vizsgálat-specifikus QT-korrekció a résztvevők „poolozott” PRE-adataival, a lineáris és parabolikus generikus egyenletek optimalizálásával történt. Az adatokat ANOVA-val elemeztem.

V. vizsgálat

Az V. vizsgálat egészséges önkéntesekkel történt (*I. táblázat*). A vizsgáltak egy egyszerű videojátékban vettek részt (Noah's Ark, Astraware Ltd, Newcastle-u-Lyme, Anglia): a folyamatosan emelkedő árvíz elől 2 perc alatt a lehető legtöbb állatpárt kellett megmenteni. Három-elvezetéses EKG-k készültek a vizsgálat előtt (PRE), alatt (VJ) és után (POST). Az EKG beépített programjának QT- és RR-adatait a feldolgozás előtt validáltam. A pulzusszám-emelkedés alapján a résztvevőket reszponderekre és nonreszponderekre osztottam. A QT-korrekciót preformált képletek mellett külön a reszponder- és nonreszpondercsoportra optimalizált lineáris, parabolikus és eltolt logaritmusos egyenletekkel végeztem. A statisztikai számítás ANOVA-val történt.

VI. vizsgálat

Az egészséges önkéntesek adatait lásd az *I. táblázatban*. A VI. vizsgálatban keresztezett elrendezésben külön vizsgáltam egyperces AMS és PMS hatását a QT-időre. AMS-ként egyszerű MA-t, PMS-ként stresszelő audiovizuális effektusokat használtam. Az AMS és a PMS között öt perc pihenő volt. A szubjektíven megélt stressz szintjét *Likert*-skálán mértem (1–7 pont) [31]. Minden résztvevőről 15 EKG készült (*Mason-Likar*-féle torzóelvezetések): 2 nyugalmi (a vizsgálat előtt és az AMS-PMS közötti pihenőben), 2-2 az egyperces AMS, illetve PMS alatt az első és az utolsó tíz-tíz másodpercben, valamint 9 további EKG különféle 3 perces izometrikus gyakorlatok utolsó tíz másodpercében [32]. Ezeknek az izometrikus gyakorlatoknak az volt a célja, hogy kellő számú, megfelelően széles szívfrekvencia-tartományból nyerjünk további QT/RR adatpárokat az individualizált QT-korrekcióhoz (*2. táblázat*). Az EKG-program által adott értékeket vizuálisan verifikáltam. A QT-időt optimalizált lineáris modellel, egyénenként korrigáltam. Az átlagokat ANOVA-val hasonlítottam össze. A *Likert*-pontokat *Mann-Whitney*-féle *U*-teszttel értékeltem.

Eredmények

A dohányzás akut hatása a QT-időre (I. vizsgálat)

A reggeli első cigaretta hatására a pulzusszám, a vérnyomás és a QTbc szignifikánsan megemelkedett, a QTfc- és QTlc-értékek nem változtak. Az imitálásnak nem volt szignifikáns hatása a vérnyomásra, a pulzusszámmra és a QTc-re (*3. táblázat*).

2. táblázat | Az EKG-készítés protokollja a VI. vizsgálatban

1	Nyugalmi I
2	AMS I
3	AMS II
4	PMS I
5	PMS II
6	Nyugalmi 2
7	Ülés, karok magas tartásban (180°)
8	Ülés, 2 kg súly oldalsó középtartásban (90°) tartva
9	Állás, karok a törzs mellett
10	Állás, karok magas tartásban (180°)
11	Állás, 2 kg súly oldalsó középtartásban (90°) tartva
12	Síelőguggolás (karok előrenyújtva 90°-ban)
13	Síelőguggolás (karok előrenyújtva 90°-ban), 2 kg súly tartva
14	Lábujjhegyen állás
15	Lábujjhegyen állás, másik láb a csípőhöz emelve

MA = mental arithmetic; AMS = aktív mentális stressz; PMS = passzív mentális stressz

Futószőnyeg-terhelés hatása a QT-időre (II. vizsgálat)

A futószőnyeg-terhelés során a szívfrekvencia és a QTbc szignifikánsan nőtt, a QTfc, QTlc, QThc, QTnc nem változott szignifikánsan, a QT és a QTcopt-par szignifikánsan megrövidült (4. táblázat). Az optimalizált formulában az α együttható értéke 0,299 volt. A szívfrekvencia- és korrigált QT-értékek korrelációanalízise azt mutatta, hogy csak az optimalizált módszer szüntette meg a szívfrekvencia-QTc korrelációt (zéró közeli korreláció, $r = -0,00009$), a maradék korreláció az összes preformált képlet esetében jelentős maradt (Bazett: $r = 0,3594$, Fridericia: $r = 0,0675$, Sagie: $r = 0,0464$, Hodges: $r = 0,2162$ és Karjalainen: $r = 0,1562$).

Háromperces MA hatása a QT-időre szívbetegekben (III. vizsgálat)

A 31 beteg közül megromlott balkamra-funkció 9, balkamra-hipertrófia 5, balszár-blokk 3, jobbszár-blokk 2 esetben volt kimutatható. A kórelőzményben ISZB 12, korábbi szívinfarktus 9 esetben szerepelt. Amiodaront 14, propafenont 2 és flecainidet 1 beteg szedett. Az MA 3. percében a nyugalmihoz képest szignifikánsan emelkedett a frekvencia (70 ± 14 vs. 73 ± 15 , l/perc), a szisztolés és diasztolés vérnyomás (132 ± 19 vs. 137 ± 17 , illetve 79 ± 11 vs. 84 ± 11 Hgmm), $p < 0,05$. A QTbc és a QTlc nem változott szignifikánsan (460 ± 53 vs. 462 ± 50 , illetve 449 ± 52 vs. 448 ± 50 ms). Bontásban elemezve a QTbc és a QTlc 14 betegben nőtt (17 ± 10 ms és 12 ± 8 ms), 17 betegben pedig csökkent (10 ± 10 ms és 12 ± 9).

Egyperces MA hatása a QT-időre egészségesekben (IV. vizsgálat)

Az α együttható értéke a stresszreszponderekben 0,1691 (lineáris) és 0,3774 (parabolikus), a nonreszponderekben 0,2195 (lineáris) és 0,4340 (parabolikus) volt. MA alatt stresszreszponderekben szignifikáns szívfrekvencia- és QTc-emelkedés volt megfigyelhető, míg ezek a paraméterek a nonreszponderekben nem változtak (5. táblázat).

Videojáték hatása a QT-időre (V. vizsgálat)

Az 5/perces szívfrekvencia-emelkedés alapján 33-an voltak reszponderek és 13-an nonreszponderek. A szívfrekvencia a stresszreszponderekben szignifikánsan nőtt (65 ± 12 , 69 ± 11 és 70 ± 14 /perc a PRE, VJ és POST periódusokban; $p < 0,0001$), míg a nonreszponderekben nem változott (69 ± 12 , 69 ± 11 és 70 ± 14 /perc; ns). A 6. táblázat mutatja, hogy a reszponderekben VJ alatt minden korrigált QT megnyúlt, és nem volt változás a nonreszponderekben.

3. táblázat | Öt függő változó dohányzás és dohányzásimitálás közben hat vizsgálati periódusban. A dohányzás, illetve az imitálás a 12. és a 16. perc között történt

	Állapot	4 perc (pre)	8 perc (pre)	12 perc (pre)	16 perc (post)	20 perc (post)	24 perc (post)
FR (l/perc)	I	67±6	62±9	67±10	67±10	67±10†	67±8
	D	72±9†	69±9†	71±8†	90±13*†	81±9*†	78±10†
Vérnyomás (Hgmm)	I	119±14	118±12	118±12	118±11	117±11	117±12
	D	119±15	118±16	119±14	127±18*†	124±20*†	123±19†
QTbc (ms)	I	413±29	414±25	411±30	406±26	414±31	414±27
	D	416±31	412±26	417±27†	428±27*†	426±25*†	423±25
QTfc (ms)	I	406±26	406±23	404±26	399±24	407±27	407±25
	D	404±24	402±20	406±22	401±20	405±21	405±20
QTlc (ms)	I	406±26	407±22	404±25	400±24	407±26	408±25
	D	405±24	403±20	407±22	400±17	406±19	406±18

FR = szívfrekvencia; Vérnyomás = szisztolés vérnyomás; QTbc = Bazett; QTfc = Fridericia; QTlc = Sagie szerint végzett QT-korrekción; I = imitálás; D = dohányzás; * = szignifikáns vs. pre, ugyanabban az állapotban ($p < 0,05$); † = szignifikancia az imitálás és a dohányzás között ugyanabban a periódusban ($p < 0,05$)

4. táblázat | A szívfrekvencia és a QT-értékek összehasonlítása nyugalomban és terhelés alatt

	PRE	2 min	4 min	6 min	<i>p</i>
FR (1/perc)	66±10	80±14	90±17	99±14	<0,0001*
QT (ms)	381±44	362±43	345±44	327±40	<0,0001*
QT _{Bc} (ms)	398±46	414±49	419±51	418±56	0,0007 [†]
QT _{Fc} (ms)	392±43	396±44	393±45	385±48	ns
QT _{Lc} (ms)	393±43	397±41	393±40	385±40	ns
QT _{Hc} (ms)	392±42	396±42	397±41	397±44	ns
QT _{Nc} (ms)	394±42	393±41	397±39	393±43	ns
QT _{copt-par} (ms)	391±43	392±44	387±45	378±47	0,013 [#]

Átlagok±SD. PRE = nyugalmi; QT_{Bc} = Bazett; QT_{Fc} = Fridericia; QT_{Lc} = Sagie; QT_{Hc} = Hodges; QT_{Nc} = Karjalainen-nomogram szerint történt QT-korrektio; QT_{copt-par} = optimalizált parabolikus egyenlettel korrigált QT; szignifikancia: *összes, [†]nyugalmi vs. többi 3 periódus, [#]nyugalmi vs. 6 perc és 2 perc vs. 6 perc

5. táblázat | Szívfrekvencia- és optimalizált QTc-adatok 20 egészséges önkéntesben egyperces MA előtt (PRE), alatt (MA) és után (POST)

	Stresszreszponderek (<i>n</i> = 12)			Nonreszponderek (<i>n</i> = 8)		
	PRE	MA	POST	PRE	MA	POST
FR	75±13	90±12*	84±15	89±11	85±14	86±10
QT _{copt-lin}	401±17	412±19 [†]	405±22	430±15	424±15	425±15
QT _{copt-par}	401±18	415±22 [†]	406±26	426±18	419±17	420±18

FR = szívfrekvencia; QT_{copt-lin} és QT_{copt-par} = a lineáris és parabolikus modell szerint optimalizált QTc-értékek; * = *p* < 0,0001, [†] = *p* < 0,05

6. táblázat | Hatféle módon korrigált QT-idő (ms) videojáték előtt (PRE), alatt (VJ) és után (POST) egészséges önkéntesekben

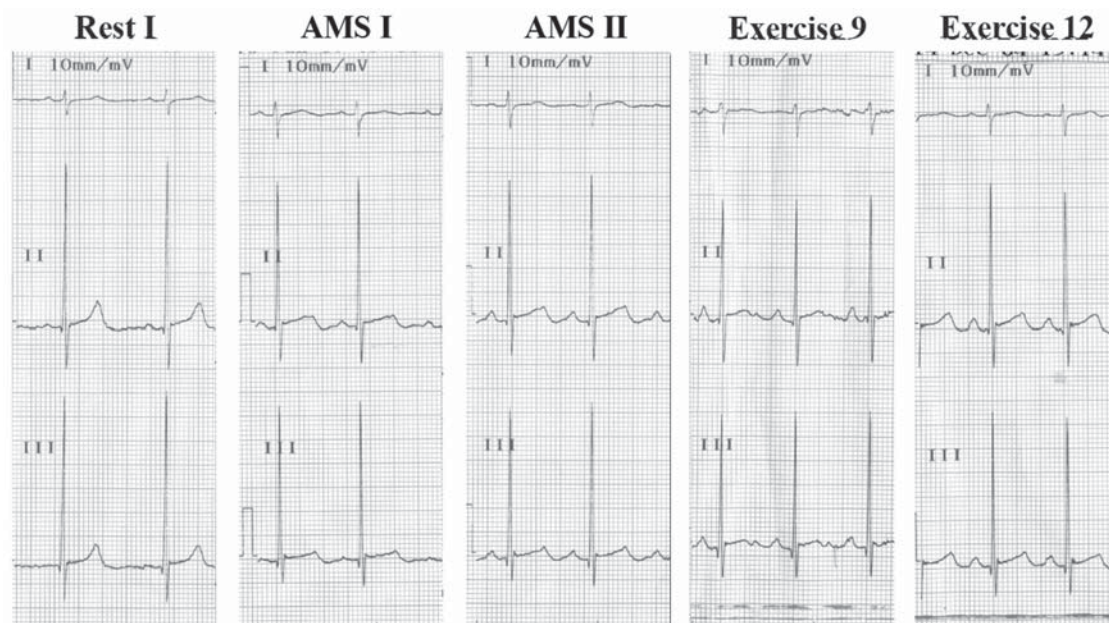
	QTc	<i>a</i>	PRE	VJ	POST	<i>P</i>
Nonreszponderek (<i>n</i> = 33)	QT _{Bc}	0,5	395±24	399±14	400±20	0,2085
	QT _{Fc}	0,3333	385±23	388±22	390±22	0,1006
	QT _{Lc}	0,154	386±22	390±20	391±20	0,0927
	QT _{copt-lin}	0,1754	389±22	393±19	393±20	0,1165
	QT _{copt-par}	0,4335	390±23	394±20	395±23	0,1527
	QT _{copt-el}	0,2554	389±22	393±18	394±20	0,1075
Stresszreszponderek (<i>n</i> = 13)	QT _{Bc}	0,5	396±23	416±18*	401±19	0,0001
	QT _{Fc}	0,3333	389±19	399±16*	391±15	0,0001
	QT _{Lc}	0,154	390±20	401±15*	392±15	0,0003
	QT _{copt-lin}	0,1130	387±19	393±15*	387±15	0,0086
	QT _{copt-par}	0,2931	388±19	396±16*	389±15	0,0012
	QT _{copt-el}	0,1652	387±15	393±15*	388±15	0,0088

QT_{Bc} = Bazett; QT_{Fc} = Fridericia; QT_{Lc} = Sagie szerinti QT-korrektio; QT_{copt-lin}, QT_{copt-par} és QT_{copt-el} = a lineáris, parabolikus és eltolt logaritmikus egyenletekkel optimalizált QTc-értékek; *a* = koefficiens a korrekciós képletekben; * = szignifikancia

7. táblázat | Aktív és passzív mentális stressz hatása 30 egészséges önkéntesben. Szívfrekvencia- (1/perc) és individuálisan korrigált QTc-értékek (ms) a hat vizsgálati periódusban

	Nyug. I	AMS I	AMS II	PMS I	PMS II	Nyug. II
FR	67±12	88±16*	80±11*	67±12	67±12	68±12
QTc	380±26	390±24 [†]	386±25	383±22	384±21	382±22

FR = frekvencia; AMS = aktív mentális stressz; PMS = passzív mentális stressz; * = *p* < 0,0001; [†] *p* = 0,0004



1. ábra | Reprezentatív EKG-k a 21. számú résztvevőtől. Az AMS elején (AMS I) jelentős QT-idő-megnyúlás mutatkozik, amely tart az AMS II idején is. QT-idő-megnyúlás észlelhető a 9. és a 12. izometrikus gyakorlatban is. Az AMS I-ben és II-ben megmutatózó incipiens T-hullám-hasadság tisztán látható a 9. izometrikus gyakorlatban

QT-idő- és T-hullám-változások aktív és passzív mentális stresszben (VI. vizsgálat)

A 450 EKG-felvétel közül 37, az izometrikus gyakorlatok alatt készített görbe alkalmatlan volt további feldolgozásra. Így az individualizált QT-idő-korrekcióhoz egyénenként $11,0 \pm 1,9$ (minimum = 7) EKG-t tudtam felhasználni. A szívfrekvencia-változás tartománya elég széles volt minden résztvevőben (átlag: 44 ± 12 , minimum-maximum: 23–71/perc). A lineáris modell jól illeszkedett a QT/RR adatokhoz ($r^2 = 0,63 \pm 0,18$), a regressziós egyenesek α hajlásszöge pedig jelentős individuális változékonyságot mutatott (átlag: $0,1136 \pm 0,0584$, minimum-maximum: $0,0229 - 0,1879$).

A hat vizsgálati periódusban mért szívfrekvencia- és QTc-értékeket a 7. táblázatban tüntettem fel. A szívfrekvencia az AMS alatt mindkét méréskor szignifikánsan magasabb volt, a QTc csak az AMS I-ben nyúlt meg. A PMS alatt nem volt frekvencia- és QTc-változás.

Nyugalomban minden résztvevőnek normális T-hullámai voltak. AMS-ben és/vagy izometrikus gyakorlatokban a T-hullám hasadását 14, a T-hullám inverzióját 8 résztvevőnél észleltük (1. ábra).

A Likert-pontszám alapján a szubjektíven megélt stressz AMS-ben nagyobb volt, mint a PMS-ben ($3,7 \pm 1,1$ vs. $3,1 \pm 1,2$, $p = 0,06$; marginális szignifikancia).

Megbeszélés

A dohányzás hatása a QT-időre

Ellentmondóak a krónikus dohányzás és a QT-idő kapcsolatáról szóló közlések: Karjalainen 1996-ban „nomogram módszerrel” QT-idő-rövidülésről, Romero

Mestre 1996-ban Bazett-korrekcióval semleges hatásról, Fauchier 2000-ben (parabolikus egyenlet regresszióanalízisével), Ileri és Dilaveris pedig Bazett-korrekcióval 2001-ben QT-idő-prolongációról számolt be [17–21]. A dohányzás akut hatásáról csak egy közlést találtam az irodalomban: Canale 1978-ban a Bazett szerint korrigált QT-idő megnyúlásáról számolt be [22]. Szembetűnő, hogy tekintet nélkül a QT-korrekciós módszerre, a krónikus dohányzás és a QT-idő kapcsolata tisztázatlan, továbbmenve, az akut dohányzás hatását csak Bazett-korrekció mellett vizsgálták.

Első kísérletem ez idáig az egyetlen placebokontrollos vizsgálat, ahol az akut dohányfüst-expozíció és a QT-idő összefüggése a Bazett-módszernél elfogadottan pontosabb korrekciós módszerekkel is megtörtént [28, 33]. Eredményeim megegyeznek Canale és Grassi korábbi adataival abban, hogy az akut dohányzás, a szimpatikus aktiváció folytán, pulzusszám- és vérnyomás-emelkedést indukál [22, 30]. Továbbá, mint Canale, azt találtam, hogy dohányzást követően a QTbc szignifikánsan megnyúlik [22]. Ezzel ellentétben, vizsgálatom során, akut dohányzás hatására sem a QTlc, sem a QTfc nem változott (3. táblázat), így mások véleményével összhangban, a QTbc megváltozását a Bazett-képletben rejlő, annak szívfrekvencia-dependenciával összefüggő torzításával magyarázom [28, 33, 34].

A QT-idő Bazett szerinti korrekciójának problémája

Számtalan matematikai összefüggést dolgoztak ki a QT-idő frekvencia szerinti korrekciójára az elmúlt mintegy 80 évben, és nyilvánvalóvá vált, hogy habár egyik sem

tökéletes, mind között a legelsőként ismertetett és leginkább elterjedt *Bazett*-képlet korrigál a legrosszabbul [28, 33]. A probléma fontosságát jól illusztrálja első vizsgálatom eredménye, hiszen az alkalmazott QT-korrektions módszertől függően, a dohányzás és a QT-idő kapcsolatáról egymásnak ellentmondó eredményeket kaptam!

Ezen az úton továbbmenve terveztem második vizsgálatomat, ahol a futószőnyeg-terheléses vizsgálatot mint relatíve tiszta szimpatikus idegrendszeri túlsúlyt használtam a szívfrekvencia változtatására. Futószőnyeg-terheléskor a szívfrekvencia a terheléssel lineárisan emelkedik, a verőtér fogat kezdetben nő, majd platót ér el. A kezdeti frekvenciaemelkedést a vagus hatás megszüntése, a további frekvenciafokozódást pedig a sinusomóra gyakorolt szimpatikus ingerlés erősödése és a keringő katecholaminok felszaporodása okozza [35]. Ismert, hogy a szimpatikus idegrendszeri hatás fokozódása a korrigált QT-idő megrövidülését okozza [36, 37]. Ennek megfelelően *Hedman* és *Nordlander* azt találta, hogy komplett A-V blokkos, fix kamrai frekvenciával ingerelt betegekben a kerékpárterhelés alatt a QT-idő megrövidült, vagyis ha kikapcsoljuk a szívfrekvencia hatását, a terhelés várható „nettó” hatása a QT-időre annak megrövidülése [12]. *Hedman* és *Nordlander* kísérlete, valamint a szimpatikus hatás QT-rövidülést okozó hatása alapján azt feltételeztem, hogy QT-idő és a szívfrekvencia kapcsolatát megfelelően leíró egyenlet terhelés során a korrigált QT-idő rövidülését fogja mutatni, és azt a módszert, amely a korrigált QT megnyúlását mutatja, egyértelműen alkalmatlannak kell tartani.

A második vizsgálatban a preformált QT-korrektions képletek mellett a *Malik és mtsai* által javasolt optimalizált korrekciós módszert is alkalmaztam [7, 8]. A II. kísérlet eredményei szerint az optimalizált korrekciós eljárás a korrigált QT-idő-megrövidülést mutatta, ezzel ellentétben a *Bazett*-módszer szerint a QT_{Bc} megnyúlt. Köztes eredményt kaptam a használt többi preformált képlettel: a *Fridericia*-, a *Sagie*-, a *Hodges*- és a *Karjalainen*-módszer nem mutatott korrigált QT-idő-változást. Ezek az eredmények egyértelműen alátámasztják, hogy a *Bazett*-módszer alkalmazása összehasonlítható vizsgálatokban súlyos metodikai hiba, használata téves eredményre vezet.

A mentális stressz hatása a QT-időre

Mentális stressz a kardiológiában

A mentális stressznek az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában betöltött szerepe mellett olyan újabb vizsgálatok eredményei váltak ismertté, ahol mentális stresszel sikeresen idéztek elő elektromos instabilitást az arra hajlamos betegekben, és így a mentális stresszt alkalmasnak gondolták az aritmiás rizikóval bíró betegek kiválogatására [38, 39]. A III. vizsgálatban 31 idős, különböző szívbetegségben szenvedő és számos gyógyszert szedő

betegben figyeltem meg a mentális stressz által kiváltott QT-idő-változásokat.

A mentális stresszre adott egyéni cardiovascularis válasz

A III. vizsgálatban, a háromperces MA végén mérve, nem volt szignifikáns QT_c- (QT_{Bc}-, QT_{Lc}-) változás. Annak ellenére, hogy generikus QT_c-választ nem észleltem, nyilvánvaló volt, hogy míg egyes betegekben a QT_c megnyúlt, másokban megrövidült. A vizsgáltak alacsony száma nem tett lehetővé alapos alcsoport-analízist, de láthatóan a QT_c-válasz nem függött össze a balkamra-hipertrófiával, a megromlott balkamra-funkcióval, az ischaemiás szívbetegséggel vagy a szedett gyógyszerekkel.

Az MA hatására létrejövő autonóm idegrendszeri válasz nagyban függ a vizsgált egyén elkötelezettségétől: ha a vizsgált nem kellő erőbedobással vesz részt a számítási műveletekben, a kiváltott reakció is elégtelen lesz. A III. kísérletben az idős betegcsoportot láthatóan nem sikerült kellőképpen motiválni, a harmadik perc végére néhányan „fel is adták” a fásasztó számolást. Szubjektív megfigyelésem mellett az elégtelen aktivitást jól jelzi az igen alacsony, habár szignifikáns pulzus- és vérnyomás-válasz is.

A IV. és V. kísérletben tovább vizsgáltam, hogy az MA által kiváltott egyéni QT-választ jellemzi-e a CVR. Levonva a III. kísérlet tanulságait, a IV. és V. kísérletben fiatalabb személyeket rövidebb stresszprotokollokkal vizsgáltam: ennek az elképzelésnek a helyességét igazolta az itt elért jelentősebb pulzus- és vérnyomás-válasz (5. és 6. táblázat).

A cardiovascularis reaktivitás és a QT-idő-változások közötti kapcsolat

A CVR felfogható úgy is, mint számos pszichés tulajdonság (represszív-defenzív megküzdési stílus, extroverzió, ellenségesség, túlvállalási hajlam stb.) eredője, amely az egyén stresszre adott cardiovascularis válaszát alapjaiban meghatározza [23]. Kizárandó, hogy a mentális stresszre adott QT-válasz stresszorspecifikus volna, a IV. vizsgálatban MA-t, az V.-ben VJ-t alkalmaztam. Az eredmények alátámasztották feltételezésemet, mindkét kísérletben azt találtam, hogy stresszreszponderekben a QT_c megnyúlt, míg nonreszponderekben nem változott. Ezekben a kísérletekben, az optimalizált korrekciós eljárással minimalizáltam annak lehetőségét, hogy a QT_c-adatokat a szívfrekvencia-emelkedés befolyásolhassa: így azt gondolom, hogy a stresszreszponderekben talált, MA és VJ által indukált QT_c-megnyúlás valódi élettani jelenség, nem csupán a rossz QT-korrektiónak tulajdonítható műtermék.

QT_c-idő-megnyúlás az aktív mentális stressz kezdetekor

Számos megfigyelés és kísérlet alapján sem egyértelmű a mentális stressz és a QT-idő kapcsolata: *Toivonen* 1997-

ben, *Merz és Pardo* 2000-ben Holter módszerét használva mentális stressz által előidézett QT-megnyúlást észlelt [10, 11]. A laboratóriumi vizsgálatok azonban ennek ellenkezőjét mutatták, *Hedman és Nordlander* 1988-ban, *Huang* 1989-ben, *Haapalahti* 2000-ben, *Paavonen* 2001-ben, *Insulander* 2003-ban a QT-(QTc-) idő megrövidüléséről számolt be [12–16]. Az ellentmondó eredmények hátterében számos ok lehet, többek között az eltérő QT-korrekciós módszerek (néhány vizsgálatban egyáltalán nem korrigálták a QT-időt), valamint a különféle stresszorok és stresszprotokollok használata. A közlemények metodikáját összehasonlítva még egy jelentős különbséget észleltem: ahol QT-idő-megnyúlást találtak, ott az EKG-mintavételezés közvetlenül a stressz kezdete után volt, ahol pedig QT-rövidülésről számoltak be, ott az EKG-kat több perccel a stressz kezdete után készítették.

A kérdést tisztázandó, hatodik vizsgálatomban az EKG-készítést kiterjesztettem a mentális stressz megkezdését követő közvetlen periódusra: az első EKG-k a 10. másodpercben készültek. Ebben a vizsgálatban a legpontosabbnak tartott, úgynevezett egyénspecifikus QT-korrekciót használtam, továbbá a megfelelő stressz-szint (motiváció) elérése végett, a kísérleti alanyokat fiatal egyetemi hallgatók közül válogattam [8].

A hatodik vizsgálat egyik legfontosabb eredménye, hogy sikerült laboratóriumi körülmények között igazolni, hogy aktív mentális stressz kezdetekor a korrigált QT-idő szignifikánsan megnyúlik (7. táblázat és 1. ábra). Meg kell jegyezni azonban, korábban kimutatták, hogy a QT-idő dinamikusan adaptálódik a hirtelen megváltozott szívfrekvenciához: egy kezdeti, 30-60 másodpercig tartó „gyors” adaptációt további, mintegy kétperces „lassú” adaptáció követ [40]. Ennélfogva úgy gondolom, hogy az általam észlelt QT-megnyúlás egy része az inkomplett QT-adaptáció miatt van, csupán a fennmaradó rész tulajdonítható a direkt stressz hatásának. A kísérlet elrendezése sajnos nem tette lehetővé a két komponens részarányának meghatározását.

A passzív mentális stressz során nem észleltünk sem szívfrekvencia-, sem QT-idő-változásokat. A „megélt” stressz szintje mind az aktív, mind a passzív stressz során a közepes alatt volt (4 alatt a hét pontos *Likert*-skálán), így elképzelhető, hogy intenzívebb passzív mentális stresszt alkalmazva előidézhetünk volna cardiovascularis válaszokat. Másrésztől fontos hangsúlyozni, hogy – megfigyelésem szerint – a viszonylag enyhe aktív mentális stressz is szignifikáns repolarizációs eltérésekhez vezet.

Hasadt T-hullámok

A normális populációban a hasadt T-hullámok incidenciája 2,8–6,15% között van, habár egy vizsgálat 50 fős kontrollcsoportjában 20%-ot is észleltek [41–44]. Ismert továbbá, hogy egészséges férfiak mintegy egyharmadában-felében lehet adrenalinall történő provokáció során a T-hullám hasadását megfigyelni [45]. Nem találtam vi-

szont arra vonatkozó adatot, hogy fizikai terhelés hatására a nyugalmi normális T-hullámok hasadttá válhatnak, így elsőként figyeltem meg, hogy mentális és/vagy izometrikus stressz során a T-hullám egészséges fiatal férfiak csaknem felében (30-ból 14-ben) hasadttá válik (1. ábra). A T-hullám-hasadás hátterében intenzív szimpatikus aktivitást feltételeznek, így azt gondolom, ezzel magyarázható mind a mentális stressz kezdetekor, mind az izometrikus gyakorlatok harmadik percében észlelt T-hullám-hasadás [44, 46].

A közelmúltban *Antzelevitch és mtsai* szívízom-ékpreparátumon azt találták, hogy a T-hullám-hasadás egyik oka a szívízom repolarizációjának transmuralis diszperziója lehet, ami az endo-, mid- és epicardialis rétegek eltérő repolarizációs tulajdonságaival függ össze [47, 48]. Ennek nyomán elképzelhető, hogy patológiás állapotokban a hasadt T-hullám markere lehet annak az elektromos szubsztrátnak, amelynek talaján re-entry és az életveszélyes ritmuszavarok kialakulnak [49]. Mivel a felszíni EKG T-hullámának keletkezésében mind lokális (nem dipoláris: nem tartalmazza az eredő kardiális dipólus) és globális (dipoláris) repolarizációs komponensek részt vesznek, a különféle klinikai szituációkban ezek relatív aránya változó lehet [50]. Hatodik vizsgálatom a stressz során kialakuló hasadt T-hullám jelenségére hívja fel a figyelmet, de mélyebb elemzést nem tesz lehetővé: további kutatás szükséges.

Köszönetnyilvánítás

Sokak mellett, kiemelten szeretnék köszönetet mondani *dr. Varró András professzornak*, aki a szívízom repolarizációja iránt felkeltette érdeklődésemet, és munkacsoportjában megtehettem kezdeti lépéseimet. Köszönöm *dr. Szabó Attilának*, hogy figyelmemet a mentális stressz felé fordította, és kutatásaimban segítő társam volt. Hálás vagyok *dr. Taby Ádámnak*, hogy törekvéseimet támogató környezetben dolgozhattam, valamint *dr. Rosivall László professzornak*, hogy irányításával a doktori fokozatot megszerezhettem.

Irodalom

- [1] *Bazett, H. C.*: An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart*, 1920, 7, 353–367.
- [2] *Andrassy, G., Biliczky, P., Lengyel, C. és mtsai*: Duration and dispersion of QT interval in smokers. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, 249–250.
- [3] *Andrassy, G.*: Gender differences in electrophysiologic effects of mental stress and autonomic tone inhibition: a study in healthy individuals. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005, 16, 679.
- [4] *Andrassy, G., Trummer, Z., Ferencz, G. és mtsai*: Is neuroticism really associated with increased arrhythmia risk? *J. Psychosom. Res.*, 2006, 61, 847.
- [5] *Andrassy, G., Szabo, A.*: What is the cause of QTc prolongation in patients with alcohol withdrawal syndromes? *Swiss Med. Wkly*, 2007, 137, 34.
- [6] *Andrassy, G., Szabo, A.*: Methadone-induced QTc prolongation: Is it due to stereoselective block of hERG or to inappropriate QT interval correction? *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2008, 83, 671.
- [7] *Malik, M., Färbon, P., Batchvarov, V. és mtsai*: Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects:

- Implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*, 2002, 87, 220–228.
- [8] Malik, M., Hnatkova, K., Batchvarov, V.: Differences between study-specific and subject specific heart rate corrections of the QT interval in investigations of drug-induced QTc prolongation. *PACE*, 2004, 27, 791–800.
- [9] Extramiana, F., Maison-Blanche, P., Cabanis, M. J. *és mtsai*: Individual QR-R-R relationship: average stability over time does not rule out an individual residual variability: implication for the assessment of drug effect on the QT interval. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 2005, 10, 169–178.
- [10] Toivonen, L., Helenius, K., Viitasalo, M.: Electrocardiographic repolarization during stress from awakening on alarm call. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 30, 774–779.
- [11] Merz, C. N., Pardo, T.: Mental versus physical stress, QT prolongation, and the autonomic nervous system. *Circulation*, 2000, 101, e213–e214.
- [12] Hedman, A., Nordlander, R.: Changes in QT and Q-aT intervals induced by mental and physical stress with a fixed rate and atrial triggered ventricular inhibited cardiac pacing. *PACE*, 1988, 11, 1426–1431.
- [13] Huang, M. H., Ebey, J., Wolf, S.: Responses of the QT interval of the electrocardiogram during emotional stress. *Psychosom. Med.*, 1989, 51, 419–427.
- [14] Haapalahti, P., Makijarvi, M., Montonen, J. *és mtsai*: Effects of cardiovascular autonomic function tests on QT dispersion in the 12-lead electrocardiogram of healthy patients. *J. Electrocardiol.*, 2000, 33, 321–327.
- [15] Paavonen, K. J., Swan, H., Piipo, K. *és mtsai*: Response of the QT interval to mental and physical stress in types LQT1 and LQT2 of the long QT syndrome. *Heart*, 2001, 86, 39–44.
- [16] Insulander, P., Freyschuss, U., Juhlin-Dannfelt, A. *és mtsai*: Electrophysiologic effects of mental stress in healthy subjects: A comparison with epinephrine infusion. *J. Electrocardiol.*, 2003, 36, 301–309.
- [17] Karjalainen, J., Reunanen, A., Ristola, P. *és mtsai*: QT interval as a cardiac risk factor in middle aged population. *Heart*, 1997, 77, 543–548.
- [18] Romero Mestre, J. C., Licea Puig, M., Faget Cepero, O. *és mtsai*: Studies of cardiovascular autonomic function and duration of QTc interval in smokers. *Rev. Esp. Cardiol.*, 1996, 49, 259–263.
- [19] Fauchier, L., Maison-Blanche, P., Forban, A. *és mtsai*: Association between heart rate-corrected QT interval and coronary risk factors in 2,894 healthy subjects (the DESIR Study). Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 86, 557–559.
- [20] Ileri, M., Yetkin, E., Tandogan, I. *és mtsai*: Effect of Habitual Smoking on QT Interval Duration and Dispersion. *Am. J. Cardiol.*, 2001, 88, 322–325.
- [21] Dilaveris, P., Pantazis, A., Gialafos, E. *és mtsai*: The effects of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization. *Am. Heart J.*, 2001, 142, 833–837.
- [22] Canale, J. M., Aceves Tavares, G. R., Ramos Salas, E.: Cardiovascular effects immediate to the inhalation of tobacco smoke with different concentrations of nicotine. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 1987, 57, 57–61.
- [23] Manuck, S. B., Kamarck, T. W., Kasprowicz, A. S. *és mtsai*: Stability and patterning of behaviorally evoked cardiovascular reactivity. In: Cardiovascular reactivity to psychological stress and disease. Szerk.: Blascovich, J., Katkin, S. E. American Psychological Association, Washington DC, 1993, 111–134.
- [24] Steptoe, A., Vogele, C.: Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. *Circulation*, 1991, 83, S114–23.
- [25] Fridericia, L. S.: Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken. *Acta Med. Scand.*, 1920, 53, 469–486.
- [26] Hodges, M.: Rate correction of the QT interval. *Card. Electro-physiol. Rev.*, 1997, 1, 360–363.
- [27] Sagie, A., Larson, M. G., Goldberg, R. J. *és mtsai*: An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham study). *Am. J. Cardiol.*, 1992, 70, 797–801.
- [28] Karjalainen, J., Viitasalo, M., Manttari, M. *és mtsai*: Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 23, 1547–1553.
- [29] Malik, M.: Problems of heart rate correction in assessment of drug-induced QT interval prolongation. *J. Cardiovasc. Electro-physiol.*, 2001, 12, 411–420.
- [30] Grassi, G., Seravalle, G., Calhoun, D. A. *és mtsai*: Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation*, 1994, 90, 248–253.
- [31] Likert, A.: A technique for the measurement of attitudes. *Methods Psychol. (Frankfurt)*, 1932, 140, 44–53.
- [32] Mason, R. E., Likar, A.: A new system of multiple-lead exercise electrocardiography. *Am. Heart J.*, 1966, 71, 196–204.
- [33] Puddu, P. E., Jouve, R., Mariotti, S. *és mtsai*: Evaluation of 10 QT prediction formulas in 881 middle-aged men from the seven countries study: emphasis on the cubic root Fridericia's equation. *J. Electrocardiol.*, 1988, 21, 219–229.
- [34] Batchvarov, V. N., Ghuran, A., Smetana, P. *és mtsai*: QT-RR relationship in healthy subjects exhibits substantial intersubject variability and high intrasubject stability. *Am. J. Physiol.*, 2002, 282, 2356–2363.
- [35] Rowell, L. B., O'Leary, D. S., Kellogg, D. L., Jr.: Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise. In: Handbook of physiology. Section 12 exercise: Regulation and integration of multiple systems. Szerk.: Rowell, L. B., Shepherd, J. T. Oxford Press, New York, 1996, 770–838.
- [36] Browne, K. F., Zipes, D. P., Heger, J. J. *és mtsai*: Influence of the autonomic nervous system on the QT interval. *Am. J. Cardiol.*, 1982, 50, 1099–1103.
- [37] Bexton, R. S., Vallin, H. O., Camm, A. J.: Diurnal variation of the QT interval-influence of the autonomic nervous system. *Br. Heart J.*, 1986, 55, 253–258.
- [38] Kop, W. J., Krantz, D. S., Nearing, B. D. *és mtsai*: Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. *Circulation*, 2004, 109, 1864–1869.
- [39] Haapalahti, P., Viitasalo, M., Perhonen, M. *és mtsai*: Ventricular repolarization and heart rate responses during cardiovascular autonomic function testing in LQT1 subtype of long QT syndrome. *PACE*, 2006, 29, 1122–1129.
- [40] Franz, M. R., Swerdlow, C. D., Liem, L. B. *és mtsai*: Cycle length dependence of human action potential duration *in vivo*: effects of single extrastimuli, sudden sustained rate acceleration and deceleration, and different steady-state frequencies. *J. Clin. Invest.*, 1988, 82, 972–979.
- [41] Watanabe, Y., Toda, H., Nishimura, M.: Clinical electrocardiographic studies of bifid T waves. *Br. Heart J.*, 1984, 52, 207–214.
- [42] Ishikawa, K., Ohnuma, H.: The significance of a notch on the T wave. *Jpn. Circ. J.*, 1979, 43, 539–546.
- [43] Berdin, M., Rizzardo, P., Zevallos, J. C. *és mtsai*: Electro-vectorcardiographic analysis of the negative, diphasic and bifid T wave in right precordial leads in young subjects. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.*, 1987, 57, 111–115.
- [44] Maruyama, T., Fujino, T., Fukuoka, Y. *és mtsai*: Notched T wave as evidence of autonomic nervous lability in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Jpn. Heart J.*, 1995, 36, 741–750.
- [45] Khositseth, A., Hejlik, J., Shen, W. K. *és mtsai*: Epinephrine-induced T-wave notching in congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2005, 2, 141–146.

- [46] *Atterhog, J. H., Ekelund, L. G., Ericsson, G. és mtsa:* Significance of primary T wave aberrations in the electrocardiogram of asymptomatic young men. Part 1. Electrocardiographic data. *Ups. J. Med. Sci.*, 1980, 85, 125–142.
- [47] *Yan, G. X., Antzelevitch, C.:* Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation*, 1998, 98, 1928–1936.
- [48] *Shimizu, W., Antzelevitch, C.:* Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization, and torsade de pointes in the long QT syndrome. *J. Electrocardiol.*, 1999, 32, 177–184.
- [49] *Shimizu, W., Antzelevitch, C.:* Effects of a K(+) channel opener to reduce transmural dispersion of repolarization and prevent torsade de pointes in LQT1, LQT2, and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation*, 2000, 102, 706–712.
- [50] *Zabel, M., Franz, M. R.:* The electrophysiological basis of QT dispersion: global or local repolarization? *Circulation*, 2000, 101, E235–236.

(Andrássy Gábor dr.,
Budapest, Széher u. 73., 1021
e-mail: andrassy@szentferenckorhaz.hu)

A Tolna megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza

(7100 Szekszárd, Béni B. Á. u. 5–7.)

pályázatot hirdet *szakvizsgázott vagy szakvizsga előtt álló orvosok* részére
Radiológiai és Pincehelyi Belgyógyászati Osztályra.

Munkaköri feladatok:

- Jogszabályban, végzettségben meghatározott szakmai kompetenciának megfelelő munkavégzés a munkaköri leírás, szakmai protokollok, irányelvek, módszertani útmutatók alapján.

Pályázati feltétel: orvosi diploma.

A pályázathoz csatolandó:

- személyes adatok,
- részletes szakmai önéletrajz,
- végzettséget igazoló okiratok fénymásolata,
- három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- alapnyilvántartásba történt felvétel igazolásának másolata,
- működési nyilvántartásáról másolat,
- hozzájárulási nyilatkozat ahhoz, hogy a pályázat közölhető harmadik személlyel,
- hozzájárulás a pályázati anyag személyes adatainak kezeléséhez, mely a pályázati eljárással összefüggésben szükséges.

Pályázati határidő: a Kormányzati Személyügyi Központ portálján történt megjelenéstől számított 25 nap.

Az állások a benyújtott pályázatok elbírálását követően azonnal betölthetők.

Első és ráépített szakvizsga megszerzését támogatjuk.

Bérezés: a Kjt. alapján.

Szükség esetén orvos-nővér szállón elhelyezést biztosítunk.

A pályázatokat a fenti címre, *Dr. Muth Lajos* főigazgató főorvos részére lehet benyújtani.