

A hosszú-QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia története

Historical overview of long-QT syndrome and torsades de pointes ventricular tachycardia

Fazekas Tamás, CSc, DSc, FESC, MHRs

fat@in1st.szote.u-szeged.hu

Initially submitted October 05, 2012; accepted for publication December 15, 2012

Abstract:

The author surveys the medical history of *torsades de pointes* ventricular tachycardia (VT), based on a congenital or acquired prolongation of the QT(U)-interval and characterized by the repeatedly recurring 180-degree rotation of the QRS axis polarity in the frontal plane of the routine 12-lead electrocardiogram (ECG). This French expression was first used by the famous Parisien cardiologist *Francois Dessertenne* (1917–2006) in his detailed descriptions of this perilous ventricular tachyarrhythmia (1964, 1966). It was his impression that the ECG picture of this peculiar VT, with its bizarre morphology, resembles ornamental motif mimicking twisted hairs or threads as often seen on classical architectural columns. He and others made use of such terms as 'tachycardie ventriculaire a deux foyers opposés variables', cardiac ballet, twisting of the points, paroxysmal ventricular fibrilloflutter, transient ventricular fibrillation, pseudo-fibrillation or 'Spindeltachykardie'. Probably one of the first case of torsade de pointes VT that was documented by ECG was reported by *Kerr and Bender* in 1922: the recurrent syncope in a 68-year-old woman with atrial fibrillation and a complete atrioventricular block was caused by torsades de pointes VT attacks induced by quinidine. In the early 1920s, together with his colleagues, *Louis-Benedict Gallavardin* (1875–1957), the founder of modern French cardiology, described more patients who displayed recurrent loss of consciousness, sparks of 'end-diastolic' polymorphic/multifocal ventricular extrasystoles, and short-lasting or sustained VT episodes reminiscent of ventricular fibrillation (VF). The cardiac arrhythmia, with an ECG picture (often *spindle-like*; *fusiforme*) that was unusual from both electrocardiological and clinical aspects, frequently ceasing spontaneously and very similar to ventricular fibrillation, was often named *fibrillation ventriculaire transitoire*. Quinidine has both anti- and proarrhythmic effects and its use became widespread in the 1920s, following which an appreciable number of publications appeared that described the so-called quinidine syncope. However, it was only after the introduction of continuous ECG monitoring that the highly-cited article by *Selzer and Wray* (1964) indisputably proved that the Morgagni–Adams–Stokes syndrome and/or sudden cardiac death in patients treated with quinidine is caused by the 'paradox arrhythmogenic' action of quinidine: its proarrhythmic effect inducing torsades de pointes. As early as in 1935, it had been documented by *Zwillinger*, a physician at the clinic of internal medicine of the German university in Prague, that this special type of VT rapidly disappears after the intravenous injection of magnesium

sulfate. Nevertheless, it was until 1953 that *Dupler* first drew attention to the fact that QT(U) prolongation may indeed have profibrillatory action, provoking torsades de pointes VT, which occasionally degenerates into real VF. The story of congenital long-QT syndromes (LQTS) began in 1957, when *Jervell and Lange-Nielsen* reported on a Norwegian family which exhibited an accumulation of a high degree of QT prolongation (≥ 520 ms), inherited deaf-mutism and sudden/arrhythmogenic cardiac death. In 1962, *Gottsegen and Török* described a young woman with intact hearing who manifested a LQTS, in whom the torsades de pointes VT causing her recurrent loss of consciousness was provoked by acute psychosocial stress. The form of LQTS that occurs without congenital deaf-mutism was later named the Romano–Ward syndrome, following the publications by the Italian *Romano* (1963) and the Irishman *Ward* (1964). In retrospect, it is clear that the case reported in Hungarian and German by *Gottsegen and Török* corresponds in all respects to the sporadic form of the Romano–Ward syndrome. The first Hungarian family with the Romano–Ward syndrome was described by *Csanády and Kiss* in 1972. It has subsequently emerged that the acquired, drug-induced form of LQTS is much more frequent than the congenital one; there are extremely large numbers of medicaments (antiarrhythmics, psychotropic drugs, antibiotics, antimycotics, 2nd generation H_1 -receptor blocking antihistamines, gastrointestinal prokinetics, etc.) and other chemicals (arsenic, barium, caesium, thymol, organophosphate pesticides, etc.) which prolong ventricular repolarization, i.e. the QT(U)-interval, by blocking mostly outward potassium channels. In this way, in the presence of any predisposing factor, even in young individuals with otherwise healthy hearts, they may induce torsades de pointes VT/VF and sudden cardiac death.

Kulcsszavak: kamrai repolarizáció, QT-intervallum, hosszú-QT szindróma, torsades de pointes kamrai tachycardia

Keywords: ventricular repolarization, QT interval, long-QT syndrome, torsades de pointes ventricular tachycardia

*Az életben az a gyönyörű, hogy holtakkal is
lehet társalkodni [...] élők és holtak között
a társalgást nem lehet megakadályozni*
Spíró György

Teljes jólét közben, fiatal korban bekövetkező familiáris hirtelen („pillanatos”) szívhalálról már a Bibliában szó esik (91, 104, 107, 154). Sámuel könyvében (I,2,12-36) az Isten által megbüntetett Éli főpapról ez olvasható: „...de egész házad népe férfi korában hal meg és nem léssen vén ember a te házadban soha”. A bibliai leírás mai ismereteink tükrében a hosszú-QT-szindróma (*long QT syndrome* = LQTS) dominánsan öröklődő, veleszületett süketnémaság nélküli formájának, familiáris Romano–Ward szindrómának is megfelelhet (107). A Babiloni Talmudban egy másik, hasonló utalás olvasható: „volt egy család Jeruzsálemben, amelynek tagjai általában fiatalon, 18 éves kor táján haltak meg”. A Hippokratészi Gyűjtemény (*Corpus Hippocraticum*) 52 írásból áll, mely 72 könyvben maradt fenn (112, 181). A gyűjtemény legtöbb és legfontosabb írása Kr. e. 430-480 között keletkezett. Egy részét minden bizonnyal maga Hippokratész (Kr.e. cca. 466, Kósz – cca. 377, Larissza), a többi tanítványai és követői

írták (181). A szív c. könyv a legszebb antik anatómiai értekezések közé tartozik, ismeretlen szerzőtől származik Hippokratész halálának idejéből. Az *Aforizmak* II/41. szakaszában föllelhető mondat a szíveredetű syncope és hirtelen halál első leírása: „Akik minden felismerhető okot nélkülöző gyakori és mély ájulásokban szenvednek, hirtelen hálnak meg” (104). *Mirchandani és Phoon* úgy vélekednek, hogy az *Aforizmak* e mondata talán a veleszületett LQTS-re utal (154). 1957 után kiderült, hogy a congenitalis LQTS-ek fő jellegzetessége valóban a folyton-folyvást visszatérő, de rendszerint spontánul múló tudatvesztés (arrhythmogen/”torsadogen” syncope; Morgagni–Adams–Stokes-szindróma), amely előbb-utóbb végzetes ventricularis fibrilláció (VF) következtében látszólag egészséges gyermekek és fiatal emberek hirtelen szívhalálát (SUDS = *sudden unexplained death syndrome*; SIDS = *sudden infant death syndrome*) okozhatja (105, 154). *John Alexander MacWilliam* (1857–1937) experimentális vizsgálati eredmények alapján már 1887-ben felvetette, hogy a hirtelen szívhalál legvalószínűbb oka a koszorúér-occlusio és heveny myocardium-ischaemia következtében előálló VF (82, 143, 144, 200), hipotézisét azonban hosszú ideig még olyan kimagasló orvostudósok is semmibe vették, mint *Sir James Mackenzie* (1853–1925), *Konrad Frederik Wenkebach* (1864–1940) és *Sir Thomas Lewis* (1881–1945). Ennek oka feltehetően az volt, hogy az ember VF okozta hirtelen szívhalálát az idő tájt nehéz volt EKG-val dokumentálni, noha ez a düsseldorfi belgyógyász-neurológus *August Hoffmann*nak (1862–1929) 1912-ben sikerült (193). Noha Lewis 1909-ben publikált kutyakísérleteiben szintén megfigyelte, hogy koszorúér-lekötéssel ventricularis tachycardia (VT) és VF váltható ki (133), 1915-ben így írt: „Why is fibrillation of the ventricles so uncommon an experience ? For a good reason: fibrillation of the ventricles is incompatible with existence [...] if it occurs in man, it is responsible for unexpected and sudden death” (134).

Hirtelen szívhalálnak nevezzük azt a kardiális eredetű halált, amelynél a tünetek kezdetétől a halál beálltáig maximum egy óra telik el (21, 104, 144, 149, 154, 207, 210, 234). Vannak különösen veszélyeztetett, ún. nagy rizikójú (beteg)csoportok, a hirtelen szívhalál előrejelzése teljes biztonsággal azonban még ma sem lehetséges: látszólag teljesen egészséges embereknél, bárhol és bármikor előfordulhat (11, 35, 61, 92, 96, 103, 127, 167, 234, 236). Az Amerikai Egyesült Államokban évente kb. 400-460 ezer, Nagy-Britanniában kb. 70-90 ezer váratlan szív megállás fordul elő, a túlélés mindössze 1-3% (149). Dán szerzők egy nagy mintaszámú (2,38 millió 1-35 év közötti állampolgárt 2000-től 2006-ig követő) populációs vizsgálatban azt találták, hogy a hirtelen szívhalál incidenciája 2,8/100 000 személy-év (234). Magyarországon hasonló pontosságú, szisztematikus epidemiológiai vizsgálat(ok) nem voltak, becslések szerint azonban a meglepetésszerű/hirtelen szívhalál gyakoribb, mint a gazdaságilag fejlett államokban: hazánkban évente kb. 20-26 ezer (naponta kb. 70) ember hal meg kórházon kívül hirtelen szív megállásban. Az arrhythmogen, „pillanatos” hirtelen halált (VF-et) túlnyomórészt (65-85%) coronariabetegség (heveny szívizom ischaemia/infarktus, pangásos szívelégtelenség) vagy valamilyen más, (hiszto)patológiai vizsgálattal kórismézhető kardiovaszkuláris kórkép idézi elő, az elhunytak ~5-15%-ában azonban a kórboncnok nem talál semmiféle strukturális betegséget, az exitus okát nem tudja verifikálni (82, 103, 104). Régebben ezeket a titokzatos hirtelen szívhaláleseteket, precíz etiológiai kórisme híján, az ún. „idiopátiás VF” fogalomkörébe soroltuk, újabban azonban, molekuláris géndiagnosztikai módszereink fejlődése következtében (*molecular autopsy*) az esetek nem túl kis részében (4-30%) be is bizonyosodik az ún. myocardialis ioncsatorna-betegségek (channelopathiáknak), régebben primer/idiopathias elektromyopathiá(k)nak nevezett kórképek etiológiai szerepe (4, 21, 25-31, 121, 140, 167, 183, 196-198). Mindig gondolni kell LQTS-re, ha a QT_c-intervallum férfiakban ≥ 440, nőkben ≥ 460 ms-nál hosszabb. A QT-szakasz megnyúlását a

kamrai akciós potenciálok repolarizációs fázisának meghosszabbodása idézi elő. A QT-prolongáció iocsatornaszintű elektropatológiai oka a kifelé irányuló, repolarizáló K^+ -áram(ok) intenzitásának csökkenése (*loss-of-function*), vagy a befelé lassan haladó, depolarizáló Na^+ - vagy Ca^{2+} -áram erősségének növekedése (*gain-of-function*). A veleszületett LQTS nagyon ritka, a „szerzett” (többnyire gyógyszer indukálta) forma azonban sokkal gyakoribb, s tudjuk azt is, hogy az itt bemutatásra kerülő, kamrai repolarizáció (QT)-megnyúlás talaján fellépő *torsades de pointes* VT - ha a kiváltó okot (gyógyszer-expozíció, hypokalaemia, nagyfokú bradycardia) nem iktatjuk ki - a betegek kb.10%-ában előbb-utóbb VF-be alakul át és hirtelen szívhalált okoz (7, 18, 47-49, 56-74). Nincsenek egzakt, bizonyítékalapú klinikai adataink arra vonatkozóan, hogy a hirtelen szívhalálesetek hány százalékát okozza *torsades de pointes* VT/VF, a „polifarmácia” (arrhythmogen/QT-szakasz-prolongáló gyógyszer + gyógyszer-interakciók) korszakában azonban ez a szám feltehetően nem kicsi (7, 66, 128, 203).

Ma már temérdek öröklődő, esetenként hirtelen (arrhythmogen) szívhalált okozó strukturális/degeneratív szívizombetegséget, cardiomyopathiát (CMP-t) [hypertrophiás, arrhythmogen jobb kamrai, dilatatív vagy restriktív CMP] és (makro)anatómiailag ép szívben fellépő szubcelluláris kationcsatorna-betegséget, ún. channelopathiát ismerünk (hosszú- és rövid-QT-, Brugada-szindróma, katekolaminerg polimorf kamrai tachycardia; 21, 27, 103, 109). A hirtelen szívhalál családi halmozódása (*family clustering*) nem túl ritka: a kauzális génmutáció(k) expresszivitását, azaz a fenotípust (a betegségállapot súlyosságát) az ún. módosító gének és környezeti tényezők befolyásolják (3, 32, 196, 201). A humán genom heterogenitása és polimorfizmusa, a kicsi/inkomplett penetrancia, a genotípus/fenotípus-plaszticitás, a mutáció(k) véletlenszerű előfordulása, a gének/génhibák variábilis expresszivitását vagy inaktivációját befolyásoló, nagyszámú külső vagy belső (társbetegségek, rizikófaktorok) patofiziológiai tényező, az ún. *epigenetikai* génmódosulások gyakorisága és még számos (itt nem részletezett) exogén és endogén kórtani (be)hatás (interakciója) következtében az öröklődő szív-, ill. arrhythmia-betegségek klinikai spektruma rendkívül színes és változékony (121, 202, 221). Bizonyos családokban, szubpopulációkban és régiókban (mint például a Brit Kolumbia északnyugati részén található *Gitxsan First Nation* térségben; 212) halmozottan fordulnak elő a fenotípus-eltérés alapján szokványos kardiológiai vizsgáló módszerekkel is könnyen felismerhető (manifeszt) és a kizárólag géntechnológiai laboratóriumi módszerekkel diagnosztizálható rejtett/*frome fruste* LQTS-formák (2/a, 30, 102, 110, 141, 224). Általában véve, ha a családban csecsemő-, gyermek-, tinédzser- vagy fiatal felnőttkori hirtelen szívhalál fordul(t) elő, a QT-szakasz-megnyúlással és/vagy klinikai tünetekkel (syncope, múló szédülés) bíró hozzátartozók rendszeres klinikai ellenőrzésére (terheléses EKG-vizsgálatra, tartós Holter vagy telemetriás arrhythmia-monitorozásra, gyógyszeres provokációs próbára, szív-CT/MRI-vizsgálatra) lehet szükség. A genetikai vizsgálatot a *Heart Rhythm Society* (USA) és a *European Heart Rhythm Association* (EHRA) közös ajánlásában megfogalmazott szempontok figyelembevételével kell javasolni, s fontos szempont, hogy genetikai tipizálást elsősorban akkor érdemes elvégezni, ha remélhető, hogy az eredmény javítja a kezelés hatásosságát (2/a). Az LQT1-es és LQT2-es betegek többségében (személyre szabottan, de korántsem minden esetben) a tartós β -adrenerg-receptor-blokkoló kezelés általában hatékony, csökkenti az attackok számát és a rosszullétek súlyosságát (161). Ha a β -antiadrenerg-blokkoló-terápia és/vagy a tartós per os kálium-szupplementáció hatástalan (64, 158, 161), cardioverter-defibrillátort kel implantálni (ICD). Az akciós potenciál időtartamot rövidítő mexiletin (MexitilTM) hatása mutációs-specifikus (LQTS3-ban általában effektív, az esetek egy részében azonban további QT-megnyúlást okozhat). Ha egy családban manifeszt LQTS okozta hirtelen halál fordult elő, a szív megállás incidenciája a tünetmentes, normális QT_c-intervallummal bíró, 40 évnél fiatalabb

családtagokban is ~4%, i.e. 0,1%/év (30, 32, 96, 110, 182). Hogyha a labordiagnosztikai módszer(ek) hozzáférhető(ek), famíliára és személyre szabva kell mérlegelni a specifikus „betegség-gén” (melynek mutációja ok-okozati összefüggésben hozható az öröklődő szívbetegséggel) azonosításának, „klónozásának” szükségességét (2/a, 196-199).

Az LQTS ritka (~1:2500-10 000), de általában véve rossz kórjóslatú arrhythmia-kórkép: a páciensek túlnyomó többsége (>80-90%) 1-es (42-54%), 2-es (35-45%) vagy 3-as (1,7-8%) típusú LQTS-ban szenved (l. később; 21, 27). A betegek 13%-ának negyvenéves kora előtt hirtelen megáll a szíve, s ha a cardiopulmonalis reszuszcitáció (CPR) sikertelen, meg is halnak (32). A késői egyenirányító káliumáram lassú (I_{Ks}) vagy gyors (I_{Kr}) összetevőjének funkcióvesztő (*loss-of-function*) mutációjára visszavezethető 1-es vagy 2-es típusú LQTS-ben testi vagy pszichoszociális (katecholaminerg) terhelés, erős csengőhang (ébredtőóra), vízbeugrás/úszás hatására, orvosi (uszály)vizit hatására már gyermekkorban gyakran jelentkeznek rövidebb-hosszabb ideig tartó syncopék, amelyek általában spontánul abbamaradnak, de végzetes VF-et is okozhatnak. A tudatvesztéssel járó állapot nemritkán rángógörccsökkel szövődik, ezért az arrhythmogen kóreredit évekig rejtve maradhat, s (az ismétlődő agyi hipoxiás attackok miatt is kóros elektroencefalogram láttán) epilepsziát diagnosztizálva a beteget antikonvulzív gyógyszerrel kezelik. A lassú „háttér” Na^+ -áram α -fehérje-alegységét kódoló gén (*SCN5A*) funkciónyerő (*gain-of-function*) mutációja a kamrai akciós potenciálok platófáziásának meghosszabbodását váltja ki, s ún. 3-as típusú LQTS-t okoz. Az LQTS3 az 1-es és 2-es altípusnál is alattomosabb és nehezebben kezelhető: a rendszerint éjjeli bradycardia, alvás közben bekövetkező arrhythmogen szívhalált megelőző klinikai tünetek (syncope, szédülés, múló palpitáció) sokkal ritkábbak, s a kórkép első megnyilvánulása gyakran maga a hirtelen szívhalál.

1991-ben új éra kezdődött a monogénesen öröklődő szívfejlődési rendellenességek és ioncsatorna-betegségek történetében (1). *Keating és mtsai* egy nagy, többgenerációs (> 400 családtagot számláló), számos (kamrai tachyarrhythmiában, syncopében szenvedő vagy hirtelen elhalálozó) probandust felsorakoztató LQT-s família ún. *linkage*-analízisével bizonyították, hogy a QT-megnyúlásért az egyik káliumcsatorna funkcióromlását (*loss-of-function*) okozó, a 11. kromoszóma rövid karján elhelyezkedő gén (*Harvey ras-1*) mutációja felelős (114). 1995 márciusa és 1996 januárja között további három LQTS-t előidéző génmutációt sikerült azonosítani. Nem lehet elégszer hangsúlyozni, hogy az öröklődő LQTS genetikailag és klinikailag egyaránt nagyon heterogén, sokszínű, inkomplett (viszonylag kicsi) penetranciájú és változékony expresszivitású kórkép, amelynek ezen írás összeállításakor már tizenhárom (al)típusát ismerjük (4). Birtokunkban vannak a három leggyakoribb LQTS-forma (LQT1-LQT3) azonosítására alkalmas genetikai szűrőmódszerek (mint amilyen pl. a FAMILION™). A génhibák felderítésére alkalmas laboratóriumi módszerekkel azok a rejtett (*concealed; forme fruste*) LQTS-ben szenvedő családtagok is azonosíthatók, akik teljesen panaszmentesek és testfelszíni EKG-jukon nincs QT-megnyúlás, T-hullám-eltérés, nagy U-hullám vagy/és TU-fúzió (*silent carriers*). Ennek fontosságát az adja, hogy a szívkamrák repolarizációját lassító (QT-megnyúlást/variabilitást okozó) gyógyszerek/anyagok (44, 48, 49, 57, 62, 63, 93), hypokalaemia (85, 89), excesszív bradycardia (22) vagy/és hypothermia (50), s még egy sor átmeneti vagy állandó társbántalom (70, 126) hatására ezen ún. szubklinikai (rejtett; normális fenotípussal járó) génmutáció(k) talaján is előállhat(nak) életveszélyes kamrai tachyarrhythmiák (*torsades de pointes* VT/VF okozta szívmegeállás). A speciális szaklaboratóriumot és hozzáértést igénylő genotípus-meghatározás (génazonosítás) nemcsak a tünetmentes, de életveszélyben lévő génhordozók (*silent carriers*) azonosításában nyújt segítséget, hanem a szimptomatikus, manifeszt LQTS-s páciensek kockázatbecslésében és a terápiás döntéshozásban is (110). A gyakorló belgyógyász-kardiológus molekuláris genetikai

részletkérdésekben való eligazodását és az LQTS-ben kimutatható celluláris (kationcsatornaszintű) elektrofiziológiai és biokémiai eltérések megértését nagymértékben megkönnyítik *Sepp és Csanády* aprólékosan megírt könyvfejezetei és modern publikációi (25-31, 196-199), valamint a *Kopper, Marcsek és Kovalszky* szerkesztette, *Molekuláris medicina* című monográfia (121).

A kamrai repolarizáció (QT-intervallum)

Csak az 1950-es években derült fény arra, hogy az ún. „elektromos systole” (QT-időszakasz) veleszületett/öröklődő vagy „szerzett” [legtöbbször teljes atrioventricularis (AV) blokk, szívbetegség, elektrolitzavar vagy K^+ -csatorná(ka)t gátló, repolarizációt lassító gyógyszer hatására előálló] *megnyúlása* fokozza a szívkamrák ingerlékenységét és életveszélyes szívritmuszavart (VT/VF), „pillanatos” csecsemő-, gyermek- vagy fiatal felnőttkori hirtelen/váratlan (arrhythmogen) szívhalált okozhat (9, 18, 43, 69, 132, 160, 170). A QT-intervallum nem csak a kamrák lassú (ST-szakasz) és gyors (T-hullám) repolarizációjának időtartamát, hanem a depolaritációs/aktivációs időt (QRS-komplexust) is magában foglalja (176, 235). Ha az egészséges vagy (szív)beteg embernek nincs intraventricularis ingerületvezetési zavara, a QRS-időtartam viszonylag állandó (0,06-0,10 sec), s csak nagyon ritkán éri el a 0,11 másodpercet (24, 65, 176, 177, 223). Ebből következik, hogy a QRS-komplexus kezdetétől a T-hullám (izoelektromos vonalat keresztező) végéig tartó „kamrai elektromos systole” (QT-intervallum, QT-„távolság”) hosszát elsősorban a repolarizáció (ST-szakasz + T-hullám) időtartama határozza meg (19, 71, 129, 169, 171, 176, 220). Ha a betegnek funkcionális (szívfrekvencia-dependens) vagy organikus szívbetegség okozta QRS-prolongációja, intraventricularis ingerületvezetési zavara (Tawaraszár- vagy fascicularis blokkja) van, a kamrai repolarizáció hosszának megítélésére alkalmasabb a JT/JT_c-idő klinikai praxisban elhanyagolt mérése (24, 90). A QT-intervallum szakkifejezést először a mostani *high-tech/digitális* EKG-készülékekkel csaknem azonos minőségű testfelszíni regisztrátumok elvezetésére alkalmas ún. húros galvanométer kifejlesztője, a Nobel-díjas *Willem Einthoven* (1860-1927) használta (8, 40). A QT-szakasz (Q-hullám) kezdetét rendszerint könnyű fellelni [a végtagi I, II, aVL vagy az unipoláris mellkasi elvezetések (V₅₋₆) valamelyikében]; nem mondható el azonban ugyanez a QT-intervallum végéről: az egzakt mérést nehezíti, hogy a T-hullám végét nehéz pontosan megtalálni, mert nemritkán lapos/hasadt, invertált (*giant negative T-waves*), morfológiája/polaritása ütésről ütésre változik (makro- vagy mikrovolttos T-hullám-alternáns) és/vagy az alanyak promineáló U-hulláma van, amely a T-hullámmal (főleg veleszületett vagy szerzett hosszú-QT-szindrómás betegeknél) általában „összeolvad” (ún. TU-fúzió; 6, 72, 77, 100, 139, 142, 184, 220). A precíz, reprodukálható mérést még egészséges egyéneknél is hátráltatja a QT-intervallum szavad szemmel, manuálisan végzett vagy elektronikus/számítógépes mérésének (inter- és intraindividuális) pontatlansága, az időszakasz diurnális (éjjel, alvás közben vagy étkezés után általában hosszabb, mint nappali ébrenlét alatt, étkezési szünetben), szezonális (≥ 18 évnél idősebb férfiakban leghosszabb az őszi-téli hónapokban, októberi csúcserővel) és ütésről ütésre (*beat-to-beat*) megfigyelhető, esetenként nagymérvű (> 100 ms), változékonysága, a szív pillanatnyi autonóm idegrendszeri egyensúlya (a szimpatikus vs paraszimpatikus tónus erőssége), a nemi hovatartozás (pubertás után férfiakban rövidebb, mint nőkben, ráadásul menopausa előtt a menstruációs cikluson belül is megfigyelhető QT-időtartam-variabilitás) és az életkor (idősekben általában hosszabb, mint fiatalokban és gyermekekben; 10, 12, 17, 87, 95, 102, 122, 217). A mérés(ek)e)t legalább 3-5 szívciklusban, nyugalmi állapotban, ugyanabban a napszakban/időpontban ajánlatos végezni és az értékeket átlagolni (10, 19, 63,

87, 220). Figyelmen kívül kell hagyni a poszt-extraszisztolés/poszt-pauzálás értékeket, mivel hosszú ciklushossz vagy nagymérvű átmeneti bradycardia/bradyarrhythmia után a QT-intervallum „félrevezetően” megnyúlik (15, 53, 60, 102). A QT-szakasz [és az effektív refrakter periódus (ERP)] hossza nagymértékben függ a szívfrekvenciától: minél gyorsabb a szív működés, annál rövidebb a QT-intervallum (és az ERP), és *vice versa* (17, 20, 97, 111, 135, 204). Hosszú RR-intervallum („kamrai szünet”, excesszív bradycardia) után a soron következő sinusütés kamrai akciós potenciáljainak időtartama (*action potential duration* = APD) sokkal hosszabb, mint normálisan; a hosszú APD facilitálja az arrhythmogen korai utódepolarizáció (*early afterdepolarization* = EAD) képződést, ami *torsades de pointes* típusú VT-t indukálhat (15, 101, 151). Emberben a kamrai repolarizációs (QT) idő csak többkevesebb késéssel alkalmazkodik a szívfrekvencia-változásához: fiziológiás körülmények között, ha a szív elektroanatómiailag ép, a teljes adaptációhoz legalább 2-3 percre van szükség (17, 49). Szívbetegség(ek) vagy kardioaktív/antiarrhythmias gyógyszerek myocardialis jelenlétében a szív kamrák repolarizációjának sebessége (a QT-intervallum) egyáltalán nem vagy csak elégtelen mértékben és lassan alkalmazkodik a szívfrekvencia-változás(ok)hoz („maladaptáció”; 17, 54, 67). Ez az RR/QT-intervallum *mismatch* a kamrai arrhythmogenesis egyik fontos összetevője. Veleszületett LQTS-es betegekben testi vagy pszichoszociális terhelés, izgatószer-excesszus (katecholamin-felszabadulás) hatására a QT-intervallum nem rövidül (mint normálisan), hanem hosszabbodik, és a QT-variabilitás is fokozódik (17, 44, 89, 101, 159, 182). Normális körülmények között a 45-115/perc kamrafrekvencia-tartományban a QT-időtartam 0,30-0,46 sec között változik (10, 17, 70, 81). Henry Cuthbert Bazett (1885-1950) 1920-ban egészséges férfiak, nők és gyermekek végtagi bipoláris EKG-ját (többnyire a standard II elvezetést) nagyítás után epidiaszkóppal vizsgálta, s összefüggést keresett a szívfrekvencia és a QT-időtartam között (10, 173). Ma már klasszikus publikációjának bevezető részében így írt: *Electrical records have been preferred to mechanical, because it is easier to secure accuracy, and it has been shown by many workers that as a rule the electrical and mechanical changes correspond fairly closely* (10). Megállapította, hogy a szívfrekvenciával korrigált (másodpercben kifejezett) QT-intervallum (az ún. QT_c) értéke egyenlő a K konstans és a (szintén másodpercben megadott) ciklushossz (CL = *cycle length* = RR-intervallum) négyzetgyökének szorzatával:

$$QT \text{ (sec)} = K \times \sqrt{R-R \text{ (sec)}}$$

Bazett számításai szerint a K állandó értéke férfiakban 0,37, nőkben 0,40 (10). Rámutatott, hogy a konstans és a QT_c értékét a vegetatív idegrendszer szívre kifejtett aktuális (szimpatikus vs paraszimpatikus) befolyásának erőssége befolyásolja. Bazett 1920 augusztus 27-én közzétett publikációja óta több mint harminc módszert dolgoztak ki azzal a céllal, hogy megvalósuljon a QT-intervallum szívfrekvenciához való optimális „illesztése” (17, 81, 87, 88, 146, 171, 214), a mindennapi klinikai gyakorlatban azonban egyszerűségénél fogva (noha 60 ütés/percnél nagyobb szívfrekvenciánál a QT_c „túl hosszú”, 60/percnél kisebb szaporaságú kamraműködésnél pedig „túl rövid”) csaknem minden klinikus a Bazett-formulát alkalmazza (17, 176). Ennek fő oka, hogy az eddig kidolgozott QT/RR-korrektációs módszerek/formulák egyike sem tökéletes; a másik praktikus ok, hogy a lassan 100 éve széleskörben alkalmazott Bazett-formula – pontatlansága ellenére – lehetővé teszi a különböző publikációkban és betegcsoportokban régebben és mostanában közölt QT_c-értékek összehasonlítását (17, . Alighanem akkor járunk el helyesen, ha nemcsak a szívfrekvenciával korrigált QT-időt (a QT_c-t), hanem a (rendszerint valamelyik mellkasi unipoláris V₂-V₅-elvezetésben mérhető) leghosszabb *natív* (nem korrigált) QT-időt (QT_{max}) és a koincidens szívfrekvenciát (RR-

intervallumot) is megmérjük és megadjuk (19, 146). Több korrekciós formula szimultán alkalmazásának nincs értelme. A QT-időszakasz ma már természetesen a digitalizált és a számítógép képernyőjén megjelenített EKG „mozgatható” (és a T-hullám „végéhez” illeszthető) kurzorával is mérhető, a T(U)-hullám végét azonban ezzel a módszerrel sem lehet mindig hajszálpontosan kijelölni, ezért az elektronikus QT-intervallum-mérés sem tökéletes (73, 74, 175). A hétköznapi klinikai gyakorlatban azonban ma is a körzővel végzett gyors és egyszerű módszert alkalmazzuk (175: *back to the caliper*). A QT_c-intervallum normális felső határértékét különböző szerzők és munkacsoportok nem egyformán határozzák meg: nőkben ~460 ms, férfiakban ~440 ms a leginkább elfogadott (175). Nem lehet elégszer leszögezni, hogy a fiziológiás EKG-fenotípus (normális morfológiájú T-hullám és QT/QT_c-intervallum) korántsem jelenti, hogy a látszólag egészséges, tünetmentes egyénnek nincs rejtett/*concealed*, klinikailag „láthatatlan” (*forme fruste*) mutációja, monogénis ioncsatorna-betegsége (channelopathiája). Ha egy családtagban LQTS talaján fellépő *torsades de pointes* VT/VF, „ájulás”, megsédülés (praesyncope), konvulzív vagy görcsmentes syncope, abortív vagy „befejezett” szívhalál fordul(t) elő, indokolt a hozzátartozók molekuláris genetikai szűrése congenitalis vagy „szerzett” LQTS-t okozó génmutáció azonosítása végett (2/a, 11, 110). Ilyen vizsgálatokat magyar LQTS-es betegeken elsőként Sepp és Csanády végeztek Szegeden, a paviai munkacsoport e kutatásokban élenjáró munkatársaival, Napolitanoval, Priorival és Peter Schwartz-cal együttműködve (30, 198, 199). Ha a QT_c-intervallum > 500 ms, a malignus kamrai (pro)arrhythmia (*torsades de pointes* VT/VF) kockázata megkettőződik (18, 42). Mivel a hölgyek kamrai repolarizációjának időtartama (a pubertás után) eredendően, fiziológiás körülmények között is hosszabb (10, 17), s a nők a QT-szakaszt megnyújtó behatásokra/gyógyszerekre is sokkal „érzékenyebben” (nagyobb mérvű QT-prolongációval) reagálnak, ezért a kaotikus/*torsades de pointes* VT-k kétharmada nőkben jelentkezik (36, 62, 108, 236). A kamrai repolarizációs (QT) időt nem csupán a nemi hovatartozás, a neurohormonális státusz és az autonóm idegrendszer tónusa befolyásolja, hanem (mutagén) külső környezeti hatások, epigenetikai és a génkifejeződést módosító öröklődő tényezők [pl. az LQT-ért felelős génmutációt tartalmazó és a normális allél relatív expresszióját befolyásoló egynukleotidos polimorfizmusok (*single nucleotide polymorphisms* (SNP); 3, 4, 121, 201). Másfelől, egy sor „szerzett” szívbetegségről és extracardialis kórképről kiderült, hogy megnyújtja a kamrai ingerülettartamot (heveny szívizom-infarktus, hypertonia/balkamra-hypertrophia, rheumás láz, diftéria vagy skarlát okozta carditis, aorta-vitiumok, mitralis billentyűvitorla prolapsus (MPS)-szindróma, hypothyreosis, uraemia, coma hepaticum vagy diabeticum, elzáródásos sárgaság, vitiumok, agynyomás-fokozódással járó intracranialis kórképek, tüdőembolia, súlyos kachexia, hypothermia, szénmonoxid-, barbiturát-mérgezés, stb.; 18, 50, 126, 223).

A rejtett/*concealed*, szubklinikai congenitalis LQTS-ben szenvedő, szabályos EKG-val (de kicsi repolarizációs tartalékkal) bíró emberek (a szimptomatikus betegekhez hasonlóan) bármilyen endogén vagy exogén QT-megnyújtó effektusra [katecholamin-excesszusra, β₂-adrenerg-receptor serkentő hörgőtágító vagy efedrin-bevitelre, fizikai és/vagy pszichoszociális terhelésre, extrém bradycardiára, hypokalaemiára, hypomagnesaemiára vagy/és hypocalcaemiára, kamrai ingerülettartamot meghosszabbító antiarrhythmias vagy nem szív-, érrendszeri gyógyszerhatásra (www.qtdrugs.org), marihuána, kokain, nagy koffeintartalmú élvezeti szerek, (energia)italok fogyasztására] a fiziológiásnál nagyobb mérvű QT-megnyúlással és *torsades de pointes* VT/VF-fel reagál(hat)nak (2/a, 126, 224). Ha a betegnek „rejtett” LQTS-e van, kamrai repolarizációt megnyújtó gyógyszer (kinidin, *d,l*-sotalol, ibutilid, erythromycin) parenteralis befecskendezése után extrém QT_c-megnyúlás

vagy *torsades de pointes* VT jelentkezhethet (47, 58, 74, 108). Ilyen kirívó gyógyszerválasz kapcsán jelentkező ritmuszavar, eszméletvesztés vagy abortív szívhalál észlelésekor indokolt az okkult génmutáció keresése és genetikai laboratóriumi azonosítása (2/a, 109, 197-199).

Több prospektív, hosszú (után)követési idejű, nagy mintaszámú populációs vizsgálat bizonyította, hogy a QT-prolongáció valamennyi etnikumban, mindkét nemben és minden életkorcsoportban növeli az egészséges, valamint szív-, ér- és cukorbeteg populációk összoki, cardiovascularis és/vagy hirtelen (arrhythmogen) halálozását (24, 35, 36, 164, 180, 202). Mostanság az ún. „polifarmácia” korát éljük: a többnyire idős, többféle betegségben szenvedő (szív)beteg gyakran hat-hétféle gyógyszert szednek, ami nagymértékben növeli a gyógyszer + gyógyszer- és gyógyszer + betegség-interakció(k) és nemkívánatos (.pl. QT-megnyújtó/arrhythmogen) gyógyszerhatások fellépésének valószínűségét (7, 18, 66, 126). Ezért bármiféle (kombinációs) farmakoterápia megkezdése előtt számításba kell venni azokat a kamrai (pro)arrhythmia-ra hajlamosító klinikai jellemzőket [szívbetegségeket, extracardialis kórképeket (veseelégtelenség, májbetegség, stb.)] és farmakokinetikai tényezőket, amelyek közvetlenül vagy indirekt módon meghosszabbítják a QT/QT_c-intervallumot és potenciálisan arrhythmogenek (69, 115, 126, 205). Csupán egy kiragadott példa: nagy mintaszámú farmakoepidemiológiai vizsgálatok bizonyították, hogy a makrolid antibiotikumok csoportjába tartozó, a szívizomsejtmembrán késői egyenirányító K⁺-áramának gyors komponensét (I_{Kr}) gátló, QT-megnyújtó erythromycin, azithromycin vagy a fluorokinolon-családba tartozó levofloxacin rövid távú szedése megkettőzi a hirtelen szívhalál előfordulási gyakorságát (169/a, 169/b).

A fejlődés gyors: a súlyos *szisztolés* balkamra-elégtelenségről régóta tudjuk, hogy megnyújtja a QT_c-intervallumot és nagymértékben növeli a szívkamrák arrhythmiahajlamát. Egy 2011-ben közzétett prospektív (az EKG-kat elemző szívgyógyász nézőpontjából vak), többváltozós regressziószámítással értékelt vizsgálat azt bizonyította, hogy az EKG-n mérhető (PR-, QRS-, QT-) intervallumok közül [az életkorhoz, nemhez, gyógyszeres kezeléshez, QRS-időtartamhoz és a bal kamrai ejekciós frakcióhoz (LVEF = 54 ± 15%) való biometria illesztés után] a tüneteket okozó *diasztolés* szívelégtelenség (amelyet ebben a kohorszban 31%-ban koszorúér-betegség, 53%-ban hipertensio, 25%-ban cukorbeteg okozott) súlyosságának legerősebb független EKG-prediktora a QT_c-(QRS-megnyúlás jelenlétében a JT_c) időtartam (232). Ez a megfigyelés arra utal, hogy az „elektromos systole” (QT) időtartama nem csak a ejekciós működést, hanem a szívkamrák relaxációját, diasztolés működését is befolyásolja (232). Viszonylag új klinikai entitás (1990-ben írták le) az abrupt katecholamin-excesszus, nagymérvű pszichoszociális terhelés (halálhír, szexuális együttlét) hatására kialakuló humán „stressz-cardiomyopatha” (apicalis balkamra-tágulás/*apical ballooning syndrome*, „Tako-Tsubo”-CMP), amely reverzibilis szisztolés balkamra-gyengeséget, erőteljes QT_c-megnyúlást (≥ 500 msec) és diffúz T-hullám-negativitást okoz, miközben a koszorúér-rendszer intakt, azaz akut szívizom-ischaemia kóroki szerepe kizárható (222). A molekuláris és klinikai LQTS-kutatásban ~40 éve élenjáró *Peter J Schwartz* 1998-ban felvetette, hogy a hirtelen csecsemőhalál (SIDS) egyik oka veleszületett LQTS (182, 183); a rochesteri Mayo-klinika *Arthur Moss* vezette élenjáró LQTS-munkacsoportjának széles körű vizsgálatai bizonyították, hogy a SIDS oka a betegek ~5%-ában valóban *connatalis* LQTS (157-161).

Nem csak a K⁺-csatorná(ka)t gátló, kamrai repolarizációt lassító kórképek, hanem a QT/QT_c-időszakaszt megnyújtó gyógyszerek száma is hatalmas (7, 18, 62, 70, 126). A QT-prolongációt okozó kóroki tényezőket, betegségeket, gyógyszer-csoportokat, betegség + gyógyszer, valamint gyógyszer + gyógyszer-interakciókat korábbi munkákban mások és mi is szisztematikusan és aprólékosan áttekintettük (18, 62, 63, 126). Igyekeztünk ráirányítani a

figyelmet, hogy ma már ≥ 500 olyan nem specifikusan a szív-, érrendszerre ható gyógyszert alkalmazunk [az orvosi ellenőrzés nélkül vásárolható, sokszor kiszámíthatatlan főhatású vagy teljesen ineffektív OTC (*over-the-counter*) komplementer medicinális készítményeket, étrend-kiegészítőket nem számítva), amely QT-megnyúlást és kamrai proarrhythmiát (*torsades de pointes* VT-t) okozhat (www.qtdrugs.org). Az innovatív gyógyszerek száma viszonylag gyorsan növekszik, s az új kémiai entitások (NCM = *new chemical entities*) QT-intervallumra kifejtett hatását ma már a gyógyszerfejlesztés preklinikai szakaszában, számos *in silico*, *in vitro* vagy/és *in vivo* modellben szűrik. Ennek dacára, a forgalomba hozott orvosságok piacról való visszavonásának leggyakoribb oka az utóbbi 15-20 évben éppen a nemkívánatos QT(U)-megnyújtó és az életveszélyes arrhythmogen/*torsadogen* hatás volt. A hétköznapi gyakorlat szempontjából a legtöbb problémát az okozza, hogy az erőteljes QT-megnyúlást előidéző, farmakodinamikai vagy farmakokinetikai eredetű gyógyszer + gyógyszer-interakciók száma óriási: egy nagy mintaszámú ($n = 108\,045$; 2005-2007) retrospektív portugál kohorszvizsgálatban azt találták, hogy még kórházi körülmények között is a betegek 14,7%-a kap szimultán egy vagy több QT-megnyúlást kiváltó gyógyszert (7). Ez a veszélyes, a kórházi és járóbeteg-ellátásban egyaránt gyakrabban megfigyelhető farmakoterápiás attitűd oka, minden bizonnyal, hogy a gyakorló orvosok számottevő részében (noha több elektronikus adatbázis és honlap áll rendelkezésre, amellyel az „interaktáns” gyógyszerek előírása megelőzhető) nem tudatosul(t), hogy nagyon sok „nem szív- vagy érrendszeri” gyógyszer (antibiotikumok/kemoterapeuticumok, pszichotrop, anti-retrovirális gyógyszerek, cytostaticumok, antihisztaminok, stb.) okoz kamrai repolarizáció-megnyúlást, rosszabb esetben *torsades de pointes* VT-t (7, 62, 63, 126).

Eugene Lepeschkin (1914-1994) és *Borys Surawicz* (1917-) már 1952-ben észrevette és publikálta, hogy a rutinszerűen regisztrált tizenkét elvezetési EKG QT-intervallumai a különböző (végtagi és mellkasi) elvezetésekben mérve eltérő hosszúságúak (129). Felvetésüket, miszerint ennek oka a kamrai repolarizáció tér- és időbeli (*spatiotemporalis*) inhomogenitása, igazolta az idő. *Mirvis és mtsai* 1985-ben mellkasi EKG-térképezéssel (*body surface mapping*) határozták meg a leghosszabb (QT_{max}) és a legrövidebb (QT_{min}) QT-intervallum közötti differenciát egészséges és szívinfarktusos betegeken (155). *Ronald (Ronnie) WF Campbell* (1946–1998) munkacsoportja vezette be és népszerűsítette az ún. QT-diszperzió ($QT_{diszp} = QT_{max} - QT_{min}$) fogalmát (19, 34, 147). Feltételezték, hogy ez a viszonylag könnyen és manuálisan is gyorsan mérhető EKG-paraméter jól tükrözi a kamrai myocardium repolarizációjának regionális heterogenitását: minél nagyobb értékű, annál kifejezettebb a repolarizáció inhomogenitása/diszperziója és a szívkamrák tachyarrhythmia-hajlama (19, 34). Ha QT-megnyújtó antiarrhythmicummal vagy nem-cardiovascularis gyógyszerrel kezelt páciensnél excesszív QT-diszperziót (> 100 ms) észlelünk, joggal feltételezhetjük, hogy a kamrák repolarizációs inhomogenitása és az arrhythmia-kockázat valóban nagyobb a normálisnál (65, 88, 123, 127, 138, 155, 225). A QT_{diszp} klinikai hasznát és prognosztikai értékét a módszertani problémák és a nemritkán egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények miatt véleményformáló szakértők, köztük a módszerről összefoglaló kismonográfiát író *Malik és Batchvarov* is megkérdőjelezik (147). Idehaza a *Lőrincz* vezette debreceni munkacsoport QT_{diszp} -val kapcsolatos vizsgálatai keltettek feltűnést. Ma már a legtekintélyesebb szív-elektrofiziológusok (*Charles Antzelevitch*, *Leif Carlsson*, *Luc Hondeghem*, *Arthur Moss*) úgy vélekednek, hogy 1) a subepicardialis szívizomréteg felől az endomyocardium felé haladó repolarizációs hullámfront transmuralis/3D-diszperziója ($T_{peak} - T_{end}$ -távolság); 2) a QT-időtartam ütésről ütésre (*beat-to-beat*) megfigyelhető variabilitása; 3) a kamrai akciós potenciálok (és ERP-k) rövidülése, „triangulációja” és alakjuk nemkívánatos változékonysága; 4) az ún. fordított frekvenciafüggés (*reverse use-dependence*): az akciós

potenciálok időtartama nagy szívfrekvenciánál nem rövidül, lassú szív működés alatt viszont túlzottan megnyúlik; 5) a T-hullám morfológiai eltérései (negatív/invertált, hasadt/*splitted*, csomós/*notched* vagy/és púpos/*humped* T-hullámok); 6) nagy/promineáló U-hullámok, tevehátszerű (*two-humped camel back*) TU-fúzió 7) repolarizációs (ST-T) alternans megjelenése a rosszindulatú kamrai tachyarrhythmia (VT/VF) és az szívhalál klinikailag hasznosabb előrejelzői, mint a „közönséges” QT_c-prolongáció vagy a QT_{diszp} (6, 75, 99-101, 125, 138, 139, 159).

Yanowitz és mtsai altatott kutyákon végzett kísérleteikben már 1966-ban megfigyelték, hogy a QT-intervallum a bal oldali ganglion stellatum ingerlésével vagy jobb oldali stlectomiával megnyújtható (237). A szív szimpatikus innervációja és autonóm idegrendszeri beidegzésének fiziológiás egyensúlya a jobb oldali stellatum-idegdúc eltávolítása utáni károsodik; a jelenség emlőállatokban és emberben egyaránt megfigyelhető és fokozza a kamrai szívizomzat arrhythmiahajlamát (182-183). *Schwartz és Malliani* hívták fel elsőként a figyelmet 1975-ben arra, hogy veleszületett LQTS-ben szenvedő betegeknél nem ritka a kamrai repolarizáció „instabilitását” jelző T(U)-hullám-alternans, amelyet experimentális körülmények között a bal ggl. stellatum elektromos ingerlésével (is) sikerült reprodukálniuk (184). A makrovoltos/”gigantikus” (rendszerint T-hullám-inverzcióval járó) T(U)-alternans a kamrai arrhythmiahajlam fokozódásának egyik nagyon feltűnő, könnyen észrevehető EKG-jele, amelyet csaknem mindig *torsade de pointes* VT/VF követ. Ami a QT/QT_c-megnyúlás kamrai tachyarrhythmia és arrhythmogen *mors subitát* előjelző értékét illeti, a disputa több mint fél évszázada folyik (12, 17, 52, 94, 99-101, 135, 178, 211, 220). Az vitathatatlan, hogy az 500 msec-nál hosszabb QT_c-idő (akár veleszületett, akár „szerzett”/gyógyszertől indukált LQTS-ről van szó) megkettőzi a *torsades de pointes* VT/VF fellépésének kockázatát, a prominens flamand szív-elektrofiziológus, Luc Hondeghem, aki a natív és szívfrekvenciával korrigált QT-intervallumot teljesen hasznavehetetlen arrhythmia-prediktornak minősíti (99-100), téved (18, 56, 119, 120, 126, 211). Ha a beteg bármilyen kamrai repolarizációt prolongáló (antiarrhythmias vagy nem cardiovascularis javallat alapján adagolt) gyógyszert kap és a terápia során a QT_c-intervallum fokozatos prolongációját észleljük, 480-500 ms-os értéknél feltétlenül mérlegelni kell a repolarizáció-megnyúlásáért felelős orvosság(ok) bevitelének felfüggesztését. A congenitalis LQTS-s betegeket hosszú távon követő, *Crampton, Moss és Schwartz* által 1979-ben létrehozott *International Long QT Syndrome Registry* és más (internetalapú) LQTS-lajstromok adatai arról tanúskodnak, hogy a gyermek- és kamaszkori szív megállásra (*torsades de pointes* VT/VF) visszavezethető pillanatos halál „legerősebb” előrejelzője a syncope, a férfi nem és az 500-530 ms-nál hosszabb nyugalmi QT_c-intervallum (96, 162). Már említettük, hogy a felnőttkori „szerzett” LQTS 60-70%-a nőkben (főleg „polifarmáciában” részesített időkben) fordul elő. A QT-mérést a standard II végtagi bipoláris elvezetésben szoktuk kezdeni, a mellkasi unipoláris elvezetésekben azonban a kamrai repolarizációs (QT) idő általában hosszabb. Ezért a mérést V₃-V₅-ben is el kell végezni, s helyénvaló a leghosszabb mért intervallumot (QT_{c,max}) figyelembe venni (19, 162).

Az olasz *Felice Fontana* (1730-1805) már 1767-ben észrevette, hogy a szív működésnek van olyan időszakasza (*abszolút refrakter periódus*), amikor a myocardium elektromos ingerlésével izomösszehúzódnak semmiképpen nem váltható ki (76, 97). A német fiziológus *Moritz Schiff* (1823-1896) 1850-ben megfigyelte, hogy ezen periódus *késői* szakában, az ún. *relatív refrakter periódus* alatt leadott elektrostimulussal már indukálható szívizom-kontrakció (132). Ezen a megfigyeléseket *Karl Hugo Kronecker* (1839-1914) és *Etienne Jules Marey* (1830-1904) poligráffal (szimultán artériás pulzus- és szívcsúslökés-regisztrációval) végzett kísérleti eredményei megerősítették (132, 148). Az abszolút és relatív

refrakter periódus (ma is elfogadott) fogalmának meghatározása és a refrakteritás-konceptió részletes kidolgozása a svéd-amerikai fiziológus, *Anton Julius Carlson* (1875-1956) érdeme (1907). A nagy formátumú tudós képe, tudományos és közéleti munkásságának elismeréseként, a *TIME* magazin 1941. február 10-i számának címlapján is megjelent. *Gouaux és Ashman* a szívfrekvencia és a refrakter periódus közötti összefüggés(ek)e)t tanulmányozta és megállapították, hogy a bradycardia és a hosszú RR-intervallum megnyújtja a specifikus ingerületvezető rendszer (AV-csomó, His-köteg, infrahis anatómiai struktúrák) és a kamrai munkaizomzat refrakter periódusát (90, 177). Ez a magyarázata annak, hogy hosszú kamrai ciklushossz (pl. postextrasystolés pauza, a kamraműködés abrupt lassulása) után nemritkán észlelünk aberráns intraventricularis ingerületvezetéssel (széles QRS-komplexussal) járó ütés(ek)e)t pl. pitvarfibrillációban (*Gouaux–Ashman* jelenség, 1947). Az aberráns ingerületvezetéssel járó supraventricularis tachycardia és a VT elkülönítése a jobbadán *Wellens*-től kidolgozott klasszikus testfelszíni EKG-differenciáldiagnosztikai kritériumok figyelembevételével sem mindig könnyű, de ha egyidejűleg His-elektrogramor/potenciált is elvezetünk, az elkülönítés könnyűszerrel elvégezhető (67, 177, 178).

Lewis és Drury 1926-ban felfedezte, hogy az antiarrhythmias gyógyszerként 1918 [*Frey* közleményeinek megjelenése után (79, 80)] egyre szélesebb körben alkalmazott kinidin megnyújtja kutyák pitvarizomzatának ERP-jét (135). A kinin antiarrhythmias/antifibrilláns hatását a nagyszabású holland szívgyógyász, hosszú ideig Bécsben tanszékvezető professzor, *Konrad Frederik Wenckebach* (1864-1940) véletlenül fedezte fel (*serendipity*) és 1914-ben kiadott híres könyvében (*Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung*; Lipcse/Berlin) írta legelőször (51, 53). Egy váltólázban szenvedő holland-jávai kereskedő felkereste Wenckebachot és elmondta megfigyelését, miszerint pitvarfibrillációja az akkortájt antimaláriás és lázcsillapító gyógyszerként alkalmazott kinin (78) bevétele után megszűnik (51). E felismerés és az ERP-t prolongáló újabb gyógyszerek anti-tachyarrhythmias hatásának fényében, lényegében véve a veleszületett hosszú QT-szindróma felismeréséig és első leírásáig (105) azt hittük, hogy a QT-intervallum és az ERP gyógyszeres megnyújtásával (kizárólag) szívritmuszavar-megelőző vagy/és megszüntető hatást nyújtunk, de tévedtünk (17, 18, 233). Ma már világos, hogy a QT-prolongáció *Janus-arcú jelenség* és nem csak refrakteritás-megnyújtó antiarrhythmias, hanem EAD-képződést és ennek talaján kilakuló torsades de pointes VT-t/VF-et triggerelő „paradox” arrhythmogen” hatása is van (49). Már rámutattam, hogy a QT-meghosszabbodással járó veleszületett és „szerzett” kórképek száma nagyon nagy, s a kamrai arrhythmiahajlam elsősorban azokban a (betegség)állapotokban növekszik, amelyekben a QT-megnyúlás hátterében nagyfokú háromdimenziós spatiotemporalis repolarizációs diszperzió-fokozódás és a repolarizációs tartalék „kimerülése” áll (155, 179).

E tanulmánynak nem célja a QT-prolongációval foglalkozó munkák teljességre törekvő áttekintése, néhány fontosabb hazai publikáció említésétől azonban nem lehet eltekinteni. *Réthy Endre* (1911-1990) már 1953-ban rámutatott a QT-időszakasz mérésének jelentőségére (171). *Gábor György* (1913-1979) és *Török Eszter* (1929-1991), az Országos Kardiológiai Intézet jeles munkatársai 1958-ban megfigyelték, hogy labilis hipertenziós, szimpatikotóniás betegekben az „elektromos systole” (Q–T távolság) kifejezett balkamra-hypertrophia híján is meghosszabbodik; mivel opiát (*Domopon™*) adásával a QT-prolongációt meg tudták szüntetni, föltételezték (helyesen), hogy a repolarizáció-megnyúlásban a szív vegetatív beidegzési zavarának („dienkephalikus hypertonia”) is szerepe van (87). A hazai ritmológia, szív-elektrofiziológia és pacemaker-medicina megteremtője a szakpublicistaként is kiemelkedően termékeny, mindannyiunktól nagyrabecsült belgyógyász-

kardiológus *Solti Ferenc* (1921–2009) volt, aki számos közleményben foglalkozott a veleszületett vagy „szerzett” (teljes pitvar-kamrai blokk, hypothermia okozta) LQTS pathomechanizmusával és gyógyításával (70, 116, 203,-208). Később *Merkely, Tomcsányi* és munkatársaik közöltek pompásan dokumentált esetismertetések, melyekben monofázisos akcióspotenciál (MAP)-regisztrációra alkalmas elektródkatéterrel a veleszületett LQTS talaján fellépő *torsades de pointes* VT-t iniciáló korai utódepolarizációt (EAD) is sikerült elvezetniük és szemléltetniük (151, 222). Arra is felhívták a figyelmet, hogy a LQTS veleszületett süketnémaság nélküli formája (a Romano–Ward-szindróma), a Wolff–Parkinson–White (WPW)-tünetcsoporthoz hasonlóan, időszakos/intermittáló is lehet (211). E sorok írója munkatársaival bárium- és organoszfát-mérgezés, lidoflazin, kinidin, erythromycin, ibutilid és egy klinikai forgalomba (épp kifejezett *torsadogen* hatása miatt) nem hozott K⁺-csatornagátló antiarrhythmicum (GLG-V-13) okozta *torsades de pointes* VT-ről számolt be (47, 54, 55, 57, 58, 73, 74, 119, 120, 128).

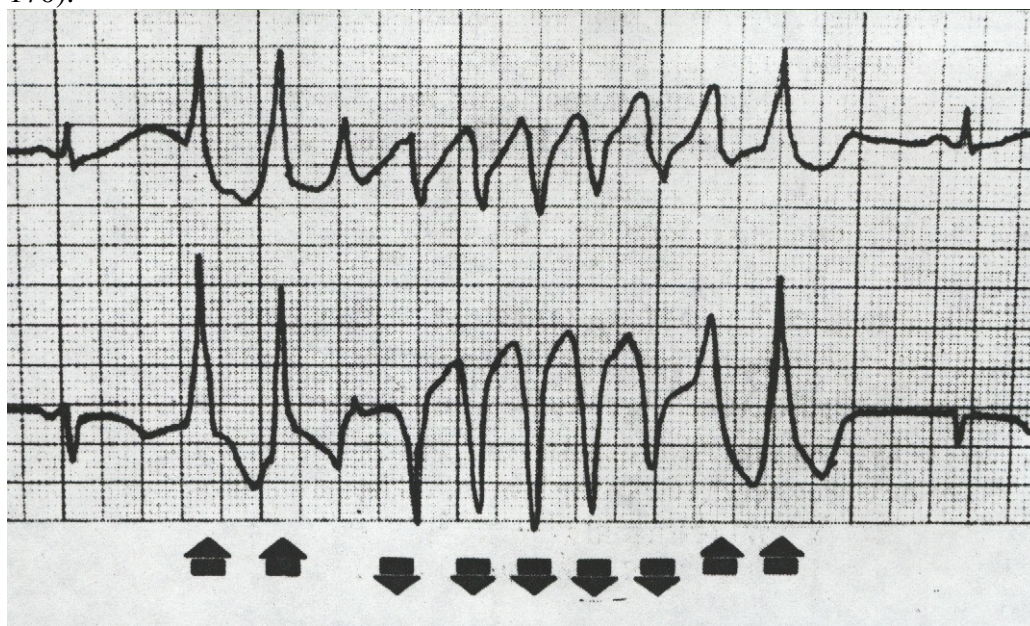
A torsades de pointes kamrai tachycardia története

1912-ben a német *August Hoffmann* (1862-1929) egy 26 éves nő kórtörténetét ismertette, akinek 18 éves kora óta voltak hirtelen kezdődő és végződő, szabályos szív működéssel járó, elsősorban stresszhatásra fellépő tachycardiás rohamai. A *Heart* hasábjain közzétett dolgozat EKG-ábrái (végtagi bipoláris elvezetések) nem jó minőségűek, de az biztosan megállapítható, hogy az 1. ábrá(ján)n keskeny QRS-komplexussal járó reguláris, 180/perc frekvenciájú paroxysmalis supraventricularis tachycardia (PSVT) látható (98). A 26 éves nőbeteg elmondta, hogy rövidebb-hosszabb ideig (0,5 – 4 óráig) tartó, hirtelen kezdődő és befejeződő tachycardiás rohamai (*heart hurry*) 18 éves korában kezdődtek és általában 2-3 havonta jelentkeztek.

Hoffmann azért írta meg a kazuisztikát, mert különösnek találta, hogy az egyik PSVT *sponte sua* megszűnését kb. 10 komplexusból álló polimorf VT előzte meg (193). A PSVT-t lezáró pleomorf VT-t Hoffmann átmeneti kamrafibrillációnak vélte (98). A tőle közölt, spontánul abbamaradó polimorf VT valóban emlékeztet *torsades de pointes* VT-re, de a kórtörténet, a SR alatt észlelhető normális QT-intervallum, és az EKG-k körültekintő elemzése arra utal, hogy PSVT-t felfüggesztő „közönséges” polimorf VT-ről van szó (226). A hétköznapi gyakorlatban nemritkán látjuk, hogy a PSVT-t [AVNRT-t (AV-nodalis reentry-tachycardiát) vagy a pitvar-kamrai *bypass*-köteg jelenlétén alapuló AVRT-t (AV-reciprok tachycardiát)] ventricularis extrasystole (VES) vagy rövid VT-s attack „zárja le” (53). Másfelől köztudott, hogy PSVT a szív-elektrofiziológiai laboratóriumban egyetlen mesterségesen leadott extrastimulussal (ES) vagy ES-sorozattal is könnyen elindítható vagy felfüggeszthető. Minden bizonnyal a Hoffmannéhoz hasonló, spontánul megszűnő tranziens „VF”-ről számolt be *Robinson és Bredeck* is 1917-ben (172).

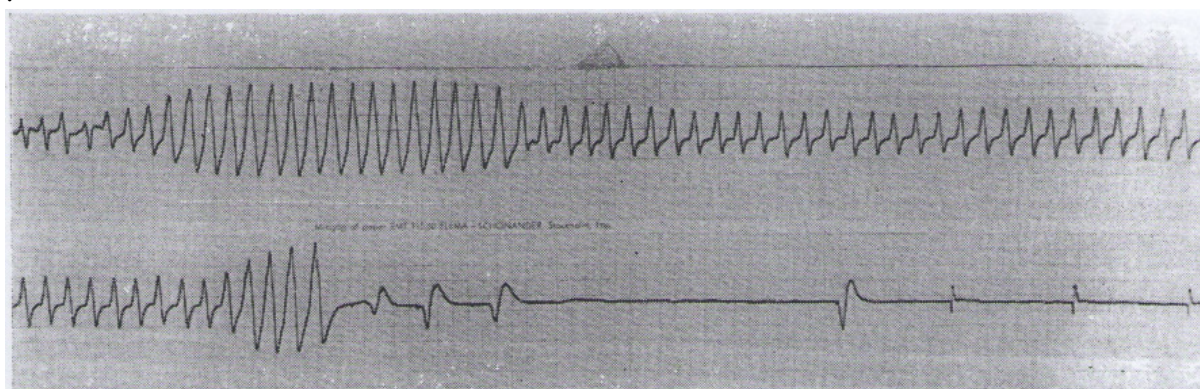
Ma már tudjuk, hogy a magától abbamaradó humán „kamrafibrilláció” és/vagy kamralebégés általában rövidebb-hosszabb ideig tartó *torsades de pointes* VT, amelyet gyakran ventricularis flutternek vagy VF-nek gondolnak [a spontán defibrilláció kisebb emlőállatokban (egér, patkány, macska) gyakori, de tömegesebb szívvel bíró emlőállatokban (kutya, majom) nagyon ritka; emberben a tartós (> 30 sec) VF spontán megszűnése kazuisztikus közlésre érdemes ritkaság; 2, 37, 38, 59, 82, 84, 86, 118, 163, 172, 185-192, 210, 233]. Ezzel magyarázható, hogy a birrar EKG-morfológiájú VT-formát az elmúlt 90 évben számos szakszóval illeték: nevezték/nevezik kamrai fibrilloflutternek, tranziens recidiváló VF-nek, „pszeudo-fibrillációnak”, „szívbalettnak”, „*Kammeranarchie*”-nak, „*Spindeltachykardie*”-nak, *twisting of the points*, kaotikus vagy pontfordulós VT-nek,

paroxysmalis kamrai flutternek/VF-nek, *transient ventricular fibrillation*-nek, *fibrillation ventriculaire transitoire*-nak; 16, 37, 56, 84, 126, 184-192, 210). Az entitás elektrokardiográfiai jellemzőit elsőként részletesen leíró francia szívgyógyász, *Francois Dessertenne* (1917-2006) a VT EKG-képét a klasszikus oszlopokon megfigyelhető hajfonatszerű építészeti díszítő motívumhoz érezte hasonlónak, innen származik a mindmáig népszerű francia szakkifejezés, a *torsades de pointes* (39-41, 46). A Hoffmann által bemutatott, tőlem is megvizsgált ábrákon (amennyire az EKG-k nem túl jó minőségű fotográfiáin látható és mérhető) sinusritmus alatt a QT_c-intervallum normális (0,36-0,38 s) időtartamú (98), márpedig a *torsades de pointes* VT definíciójának *sine qua non*ja a rohamo(ka)t megelőző QT(U)-prolongáció, valamint a változó alakú és amplitúdójú, széles (> 0,12 s), fura alakú QRS-komplexusok polaritásának a frontális síkban, egy attackon belül hirtelen bekövetkező 180°-os, nemritkán ismétlődő (meg)fordulása (1. ábra; 23, 56, 123, 170).



1. ábra A kaotikus polimorf (*torsades de pointes*) kamrai tachycardia legfőbb jellemzője az „elektromos főtengely” (QRS) polaritásának egy attackon belül egyszer vagy többször előálló 180 fokos frontális síkú (meg)fordulása (végtagi EKG-elvezetések; Fazekas, Kiss, 1979)

A percekig tartó *torsades de pointes* VT-s rohamok alatt a kezdetben kicsi amplitúdójú QRS-komplexusok fokozatosan nagyobbod(hat)nak, majd a spontán termináció vagy a monomorf VT-ben való átalakulás (59, 74) előtt ismét egyre kisebbek lesznek, így az attack(ok) EKG-képe nemritkán orsószerű (*fusiforme*; 2. ábra) (37, 38).

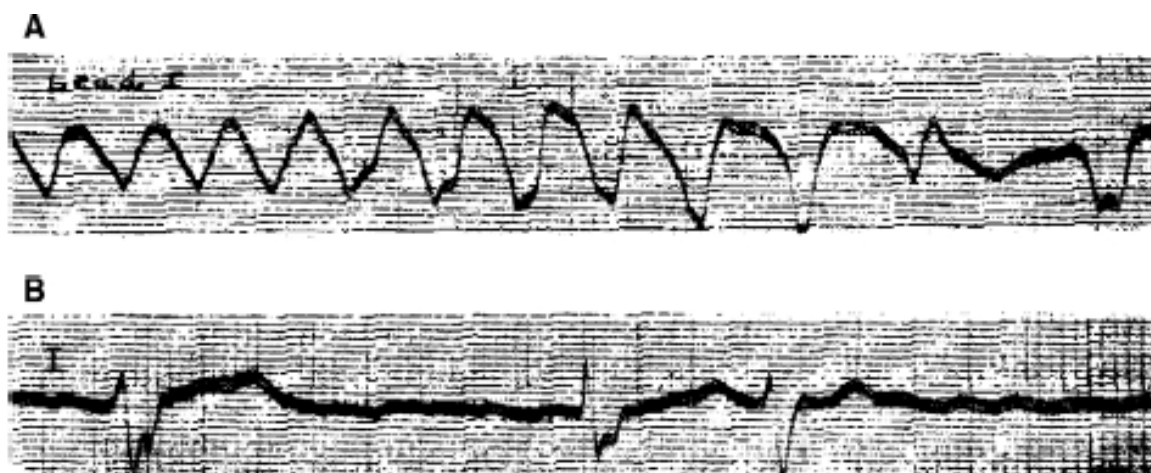


2. ábra Kezdetben nagyobb, azután kisebb, monomorf QRS-komplexusokkal járó, orsószerű (*fusiforme*), kamrafibrillációra emlékeztető *torsade de pointes* kamrai tachycardia („pszeudofibrilláció”) teljes pitvar-kamrai blokkban szenvedő betegben (*Dessertenne*, 1964)

Ha a bizarr morfológiájú VT-s epizód csak egyszer vagy elvétve jelentkezik és nagyon rövid ideig tart, az entitást leíró francia szerzőcsoport szerint a szakkifejezést egyes számban (*torsade*), ha a rohamok gyakoriak és/vagy hosszú ideig tartanak és a QRS-polaritás (két vagy több szinkron regisztrált EKG-elvezetésben) sokszor vált(ak)ozik, többes számban kell írni (*torsades*) (23).

Freudenberger már 1880-ban írt két Cinchona-alkaloidával kezelt beteg érthetetlen hirtelen haláláról (78). *Levy* 1922/23-ban közleménysorozatban számolt be pitvarfibrilláló betegek ($n \geq 460$) kinidinterápiájával (1918–1922) szerzett tapasztalatairól (131). A svájci *Walter Frey* (1884–1972) már a klinikai fölhasználás első éveiben írt a gyógyszer nemkívánatos hatásairól, miután a *Berliner Klinische Wochenschrift*-ben közzétett, pitvarfibrilláló betegeken szisztematikusan végzett összehasonlító klinikai farmakológiai vizsgálatai bizonyították, hogy a kinafakéregben lévő alkaloidák közül (nem a kininnek, hanem) a kinidinnek van a legerősebb anti-tachyarrhythmiás/antifibrilláns aktivitása (79, 80). *Levy* fölhívta a figyelmet, hogy a kinidin gyomorgödri diszkomfortot, hányást, hasmenést, fülzúgást, pangásos szívelégtelenséget, hirtelen ájulást (*sudden collapse*), kamrai extrasystoliát (VES), VES-sorozato(ka)t és/vagy VT-t okozhat. Felvetette, hogy a hirtelen halálesetek oka az esetek egy részében kamrai szívritmuszavar: ”in a number of patients [...] ventricular premature beats appear [...]; often they persist and their frequency increases [...] giving rise to the rhythm termed ventricular tachycardia. Ventricular tachycardia may be the immediate precursor of ventricular fibrillation and death.” (131).

Az első EKG-val dokumentált, QT-megnyúlás és paroxysmalis polimorf VT talaján kialakuló „kinidin-synopét” minden bizonnyal *Kerr és Bender* publikálta 1922-ben (3. ábra; 118). 68 éves, pitvarremegésben, teljes atrioventricularis blokkban és szisztolés szívelégtelenségben szenvedő beteg kórtörténetét ismertették, aki kinidinterápia alatt újra meg újra elvesztette eszméletét. A syncopék alatt regisztrált (nem jó minőségű) EKG-n *torsades de pointes* VT-re emlékeztető kamrai tachyarrhythmiát, a prae- és postparoxysmalis SR során pedig nagymértékű QT-megnyúlást (> 600 msec) észleltek (118). *Boros József* (1890–1962), a budapesti királyi magyar tudományegyetem II. számú belklinikájának tanársegédje 1918-ban kezdte tanulmányozni a kinidin gyógyhatását pitvarfibrilláló betegeken.



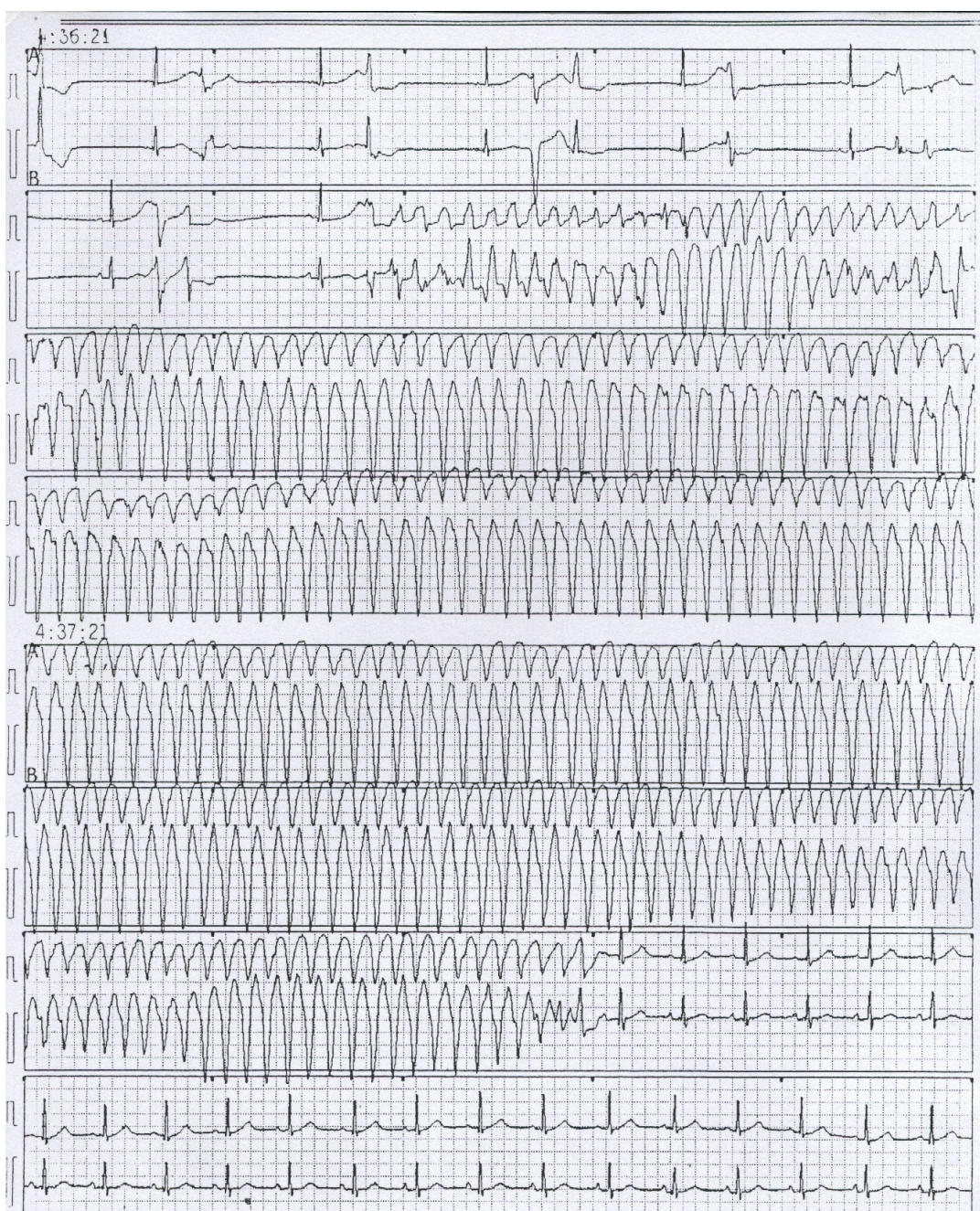
3. ábra A legelső EKG-val dokumentált, visszatérő Adams–Stokes-szindrómát előidéző kaotikus ventricularis tachycardiát (VT) Kerr és Bender publikálta 1922-ben. Az A mezőben *torsades de pointes*-típusú VT látható; az eredeti ábraszöveg szerint „record made just before fourth attack of syncope...” B mező: a pitvarremegésben, teljes atrioventricularis blokkban (kamrafrekvencia 38/perc) és pangásos szívelégtelenségben szenvedő 68 éves nőbeteg interparoxysmalis QT-időszakasza erősen megnyúlt (QT > 600 ms; QT_c ~ 500 ms)

1922-ben már 29 páciens kinidinterápiájának tanulságairól tudósított (14). Beszámolt egy AF-ben, pangásos szívelégtelenségben és mitralisbillentyű-szűkületben szenvedő 28 éves bőbetegről, aki a kinidinszulfáttal végzett sikeres gyógyszeres kardioverzió, a SR visszatérése után hirtelen meghalt. Így írt: „az elektrokardiogrammon pitvarfibrillálás látható, a kamraműködés szaporasága perczenként 120-130. A chinidin elfogyasztása után perczenként (sic!) 70-es szaporaságú sinusrythmust (sic !) észleltünk. A beteg nagyon jól érezte magát, dyspnoéja megszűnt és a diuresise javult! (kiemelés B.J.) Éjjel hirtelen rosszul lett és pár perc mulva meghalt.” A kórboncolást Krompecher Ödön (1870-1926), a II. sz. Patológiai Intézet akkori tanszékvezető professzora végezte. Krompecher nem talált olyan kórbonctani eltérést, amely a fiatal nőbeteg *hirtelen halálát* magyarázta volna, ezért – a rendkívül jellegzetes kórlefolyás alapján (a kinidintől előidézett a *torsades de pointes* VT/VF az esetek többségében közvetlenül a SR helyreállása után, a gyógyszer indukálta QT(U)-megnyúlás talaján jelentkezik) – EKG-dokumentáció híján is csaknem biztosra vehető, hogy a váratlan szívhalált VF-be átalakuló *torsades de pointes* VT okozta (14, 51, 137).

Louis-Benedict Gallavardin (1875-1957), a francia klinikai kardiológia megteremtője 1922-i cikkében nem csupán a róla elnevezett monomorf paroxysmalis VT-t (Gallavardin-tachycardia) jellemzte, hanem VES indukálta *polimorf* paroxysmalis VT EKG-ját is bemutatta, amely valójában *torsades de pointe* volt (1, 83). Ugyanő két évvel később Bérard-ral egy Adams–Stokes-szindrómában és teljes pitvar-kamrai blokkban szenvedő 55 éves beteg kórtörténetét ismertette, akinek a kórházi észlelést megelőző évben számtalan, többnyire székeléshez társuló erőlködés kapcsán fellépő, egy-két percig tartó „ájulásai” voltak; a szerzők arra gondoltak, hogy az Adams–Stokes-eszméletvesztéseket recidiváló, rövid ideig tartó VF okozza, dolgozatuk első ábráján azonban jellegzetes, kamralebegésre emlékeztető, spontánul abbamaradó bradycardia-dependens *torsades de pointes* VT látható (84). Az 1920-as évek francia kardiológiai irodalmában nem csak Gallavardin és lyoni munkatársai, hanem más szerzők (Lian és Deparis) is használták a *fibrillation ventriculaire transitoire* szakkifejezést, melyek többsége természetesen nem szokványos (CPR híján csaknem mindig

fatális) VF volt, hanem (többnyire reverzibilis, spontánul megszűnő) *torsades de pointes* típusú VT/VF-volt. *John Alexander MacWilliams* (1857-1937) skót szív-elektrofiziológus évtizedeken át vizsgálta a VT-k etiológiáját és patomechanizmusát, s 1923-ban olyan EKG-felvételeket tett közzé, amelyek *torsades de pointes* VT/VF-re emlékeztetnek (144). *Viko, Marvin és White* ugyanebben az évben 484 kinidinszulfáttal kezelt páciens kórtörténetét tekintette át. A 484 betegből kilenc hirtelen halt meg: hat esetben cardiogen embóliára gondoltak, három beteg meglepetésszerű (EKG-val nem dokumentált) szívhalálát azonban fatális kamrai tachyarrhythmiával (kinidin indukálta VT/VF-fel) hozták összefüggésbe (225/a). *Levine és Matton* 52 éves Morgagni–Adams–Stokes-szindrómás nőbetegének esetenként 1-5 percig tartó, ismétlődő tudatvesztései egy évvel kórházi felvétele előtt kezdődtek (130). Amikor a beteg otthonában eszméletét veszítette, leánytestvére (aki ápolónő volt) a radialis verőér pulzációját nem tudta kitapintani. A páciensnek egy év több száz eszméletvesztése volt, tudatállapotát azonban minden esetben spontánul visszanyerte, artériás érverése tapintható lett, de szívműködése lassú maradt (25-40 ütés/perc). A beteg végül kórházba került: megtartott tudatállapot alatt készített EKG-ján teljes/harmadfokú atrioventricularis blokk látszott (a páciensnek hat éves korában torokgyíkja és diftériás myocarditise volt, melyről köztudott, hogy károsítja a pitvar-kamrai ingerületvezető rendszert és gyakran okoz AV-blokkot). Az egyik tudatvesztés előtt és alatt folyamatosan regisztrálták az EKG-t, s a syncopét megelőzően palpitációt okozó VT-s attackokat figyeltek meg (130). Az eszméletlenség első perceiben észlelt tartós *torsade de pointes* típusú VT-t VF-nek vélték, harmadik ábrájuk szövegéből azonban kitűnik, hogy a furcsa kamrai tachyarrhythmiát nem tudták pontosan jellemezni, nevén nevezni: *the first 8 tracings show ventricular fibrillation or a state of tachycardia closely bordering on fibrillation with a rate at first of about 240* (130). A percek óta fenálló *pulse less* kamrai tachyarrhythmiát intrakardiális adrenalinval sikerült felfüggeszteniük. *Escamilla* 1933-ban egy kinidin indukálta „paroxysmalis kamra fibrillációban” szenvedő beteg kórtörténetét ismertette (45).

A kaotikus, QRS-undulációval járó polimorf VT az idő előrehaladtával (nemritkán a megszűnés előtt) monomorf VT-vé alakulhat át (4. ábra; 59, 74). *Carl John Wiggers* (1883-1963), az amerikai cardiovascularis fiziológia „királya” (111) az 1920-as években a mesterséges elektromos ingerléssel indukált kamrai tachyarrhythmiák (VT/VF) tanulmányozása közben olyan tranziens, visszatérő, VF-re emlékeztető kamrai tachycardiás attackokat észlelt kutyákban, amelyek spontánul, bármiféle intervenció nélkül abbamaradtak (233).



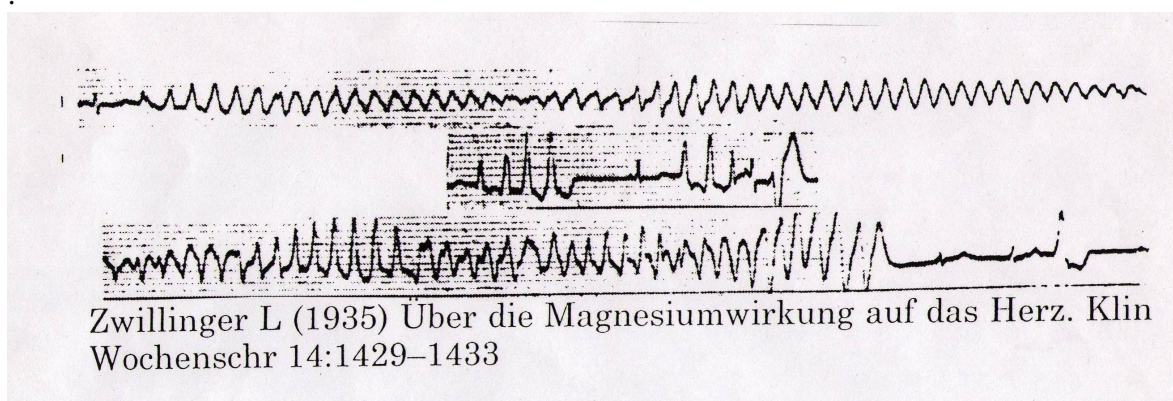
4. ábra Kinidintől indukált tartós (> 30 sec), rövid-hosszú-rövid RR-szekvenciával induló posztokardioverziós ventricularis tachycardia (VT). Legfőlül erősen megnyúlt QT-intervallum és „különös” bigeminia, amely két trigemin ciklus után a B mezőben torsades de pointes VT-be alakul át; ezt monomorf VT követi, amely rövid polimorf VT-s szakasz után spontánul abbamarad (folyamatos kétsatornás Holter-EKG-regisztrátum; Fazekas és Liskai, Magyar Belorv Arch 2000; 53: 233-238)

Wiggers ezt a tranziens, magától abbamaradó VF-típust „pseudo-fibrillációnak” nevezte; e paroxysmusok többsége feltehetően *torsades de pointes* VT volt, amelyről ma már köztudott, hogy (facilitáló patogenetikai tényező vagy/és QT-intervallumot megnyújtó gyógyszer jelenlétében) a szívkamrák mesterséges programozott elektromos stimulációjával (PES) kísérleti állatban és emberben egyaránt kiváltható (225, 233). Sokáig úgy vélekedtünk, hogy az *anatómai barrier* (pl. posztinfarktusos heg) jelenlétében kilakuló (makro)reentry-VT a szív-elektrofiziológiai laboratóriumban programozott elektromos ingerléssel (PES)

kiváltható, a *funkcionális* patomechanizmusú, utódepolarizációtól (EAD) triggerelt polimorf VT azonban nem: e sorok írója maastrichti ösztöndíjas munkájának irányítói, *Hein JJ Wellens* (1935–), *Anton APM Gorgels* (1948–) és *Marc A Vos* (1958–) professzorok szisztematikus katéterelektrodás vizsgálatai bizonyították, hogy a korai (EAD) vagy a késői (pl. digitális-mérgezésben kialakuló) utódepolarizációtól (*delayed afterdepolarization* = DAD) triggerelt VT PES-sel experimentális és klinikai körülmények között egyaránt könnyen, reprodukálhatóan kiváltható és felfüggeszthető (88/a, 201/a, 226/a). Ez a szemléletváltást alátámasztó fölfedezés nagymértékben befolyásolta és módosította a VT-k elektropatológiai és szív-elektrofiziológiai mechanizmusainak feltárását célzó kutatómunka irányait.

Sidney P Schwarz és mtsai már az 1930-as évek elején elkezdték és az ötvenes évek közepéig folytatták a visszatérő Adams–Stokes-rohamokat kiváltó, definitív teljes AV-blokk talaján fellépő „tranzien ventricularis fibrilláció” tanulmányozását (185-192). Több betegük arrhythmogen syncopéja (Adams–Stokes-rohama) éveken keresztül visszatért és spontán abbamaradt (94, 185-192). Dolgozataik EKG-ábráit alaposan megvizsgálva, könnyű megállapítani, hogy a tőlük bemutatott, „tranzien VF”-nek nevezett rövidebb-hosszabb kamrai tachyarrhythmiák rekurrens *torsades de pointes* VT (185-192). Szemléltették a rövidebb-hosszabb VT-s rohamokat megelőző „késői” („R a TU-n”) VES-eket, a VT-t megelőző sinusritmus alatti rövid-hosszú-rövid RR-szekvenciát, az egyre több kamrai extrasystoléból összeálló, kezdetben nem-tartós (<30 s), majd egyre hosszabb „prefibrillatórikus tachycardiákat”, a később „kaskád-jelenségnek” nevezett fokozatos arrhythmia-eszkalációt. Egyik jól kooperáló betegüknek több mint tíz éven keresztül voltak rekurrens Adams–Stokes-attakjai („tranzien VF-jei”), így alkalom nyílt különböző gyógyszerek (kinin/kinidin, prokainamid, atropin), továbbá a fizikai terhelés és a láz ritmuszavarra kifejtett hatásának vizsgálatára. Megfigyelték, hogy a paroxysmusokat kinidinnel nem lehetett megelőzni, mi több, a „klasszikus” antiarrhythmicum alkalmanként provokálta a ritmuszavart és a cerebrális hipoperfúzió okozta syncopé(ka)t (189). Hatástalannak találták a prokainamidot is (187). *Sidney Schwartz* munkacsoportjának ~25 év alatt publikált tucatnyi nagy jelentőségű, de kevésbé ismert és alig idézett publikációi valójában a *torsades de pointes* VT/VF elektrokardiográfiai és klinikai jellemzőinek részletes, mai ismereteink fényében is nívós leírásai (185-192).

A prágai német egyetemen dolgozó *Zwillinger* 1935-ben publikálta híres közleményét, amelyben szívelégtelen, digitálisszal intoxikált (átmenetileg orális kinidinnel is kezelt) beteg kórtörténetét ismerteti: a múltó eszméletvesztéssel járó „rohamokat „(*Kammerflatter*-, *Kammerflimmeranfalle*) polimorf kamrai tachycardia okozta, a SR alatt regisztrált EKG-kon pedig QT-megnyúlás és „különös bigeminia” látható (5. *ábra*; 227).



5. ábra Digitaloid (sztrofantin)-intoxikáció és kisadagú kinidinkezelés során jelentkező, rövidebb-hosszabb ideig tartó eszméletvesztést kiváltó paroxysmalis VT-k, amelyeket a szerző (Zwilling, 1935) Kammerflatternnek vagy Flimmeranfällenek nevezett. Neki sikerült először emberben (legalsó EKG-felvétel) és nyúlban intravénás magnéziumsulfáttal a torsades de pointes-típusú VT-t megszüntetni

Zwilling írta le először, hogy az ilyen típusú kamrai tachyarrhythmia (*torsades de pointes*) magnéziumsulfát ($MgSO_4$) intravénás befecskendezésével megszüntethető. Nagy tekintélyű európai és tengerentúli szívgyógyászok (Berndt Lüderitz, Ralph Lazzara, Dan Roden) úgy tudták és írásaikban/előadásaiban hangsúlyozták, hogy az első *torsades de pointes* VT-t Zwilling publikálta; ez a vélekedés nem felel(t) meg a valóságnak (NB, a tévedésre több kongresszusi hozzászólásban felhívtam a figyelmet), de az nem vonható kétségbe, ő írta le először, hogy a kamrai tachyarrhythmia $MgSO_4$ iv. befecskendezésével prompt megszüntethető (227). Ezen ritmuszavar-entitás észlelésekor (ellenjavallat híján) mind a mai napig az iv. Mg az elsőként választandó gyógyszer, amely egy-két perc alatt (lassan) bevitt 1-2 g-os, 15-25 percenként ismételhető bólusban kioltja, folyamatosan infundálva (2-20 mg/perc) pedig megelőzi a *torsades de pointes* VT-s attackokat, még akkor is, ha a beteg szérummagnézium-koncentrációja normális (42, 55, 59, 64, 68). Az iv. $MgSO_4$ *torsades de pointes* VT-t megelőző/megszüntető tulajdonságára idehaza Kiss és Fazekas figyelt fel a hetvenes évek közepén, amikor különböző gyógyszerek (kinidin, lidoflazin) és mérgek (organofoszfát peszticidek, bárium) indukálta LQTS-ben az iv. Mg frappáns antiarrhythmias/„antitorsades” hatását észlelték (55-57, 119, 120).

Az 1920-1960 közötti időszakban számos „kinidin-syncopéről” számoltak be, a nemritkán myoclonusokkal járó hirtelen tudatvesztést vagy hirtelen halált azonban „toxikus” gyógyszerhatásnak („vagus-irritációra” visszavezethető szív- és/vagy légzésbénulásnak, központi idegrendszeri görcskeltő effektusnak) vagy „genuin” epilepsziának vélték (40, 124). Wetherbee, Holzman és Brown 65 kinidinnel kezelt betegéből hatnál lépett „toxikus arrhythmia” (VT) (231). Thomson 1956-ban összegyűjtötte az 1947-1954 között közzétett publikációkat, s azt találta, hogy 611 kinidinnel kezelt beteg közül húsz váratlanul/hirtelen halt meg (incidencia 3,3%; 218). Leszögezte: „no final conclusion regarding the cause of sudden death can be made because of the limitations of the reported necropsy material”; mai tudásunk tükrében azonban joggal feltételezzük, hogy a klinikailag jó állapotban lévő betegek hirtelen/váratlan halálát kinidin indukálta kamrai proarrhythmia (VT/VF) okozta (218Thomson, Circulation, 1956).

Scott és Sancetta figyelemkeltő kazuisztikája 1950-ben jelent meg a Circulationben (194). Permanens teljes AV-blokkban (kamrafrekvencia 52/perc) szenvedő 62 éves nőbetegük Adams–Stokes-attackjai erőltetett székeléskor jelentek. Ezt észrevételezve, a szerzők a beteget az EKG-laboratóriumba kísérték, ahol az eszméletvesztés(ek)e)t óvatos rectalis digitális vizsgálattal (RDV) sikerült reprodukálniuk (194). Az RDV-vel ismételhetően

provokálható syncopék alatt szokatlan morfológiájú (*impure form of ventricular tachycardia or a coarse ventricular fibrillation*) polimorf paroxysmalis VT-ket regisztráltak. Ezeket az EKG-kat (dolgozatuk 2-4. ábráját) megvizsgáltam, s nem volt nehéz megállapítani, hogy a végbél és a pararectalis régió idegvégződéseinek mechanikai ingerlése (a gerincvelőben aszcendáló viscerovisceralis/rectocardialis reflex közvetítésével) típusos, spontánul abbamaradó *torsades de pointes* VT-(ke)t indukált (194). Idetartozik, hogy a hosszú ideig fennálló excesszív kamrai bradycardia (amelyet leggyakrabban harmadfokú AV-blokk idéz elő), károsítja a sarcolemmalis kationcsatornák vezetékképességét és megnyújtja a kamrai akciót potenciálok időtartamát (APD ↑) Mindent összevetve, az APD/ QT-megnyúlás, a kamrai repolarizáció lassulása és inhomogenitásának fokozódása, valamint az APD-prolongációt mérséklő ionáramok gyengülése (az ún. repolarizációstartalék-csökkenés) növeli a *torsades de pointes* VT fellépésének valószínűségét. A *torsades de pointes* VT egyik leggyakoribb oka kétségtelenül az excesszív bradycardia, de ma már tudjuk, hogy a teljes AV-blokkban szenvedő betegek csupán kis részében jelentkezik *torsades de pointes* VT/VF. Ennek oka, hogy a ritmuszavar fellépéséhez (a bradycardia indukálta ún. „szerzett kamrai ioncsatorna-remodelling” kívül) általában örökletes arrhythmiahajlam (rejtett génmutáció) is szükséges (22).

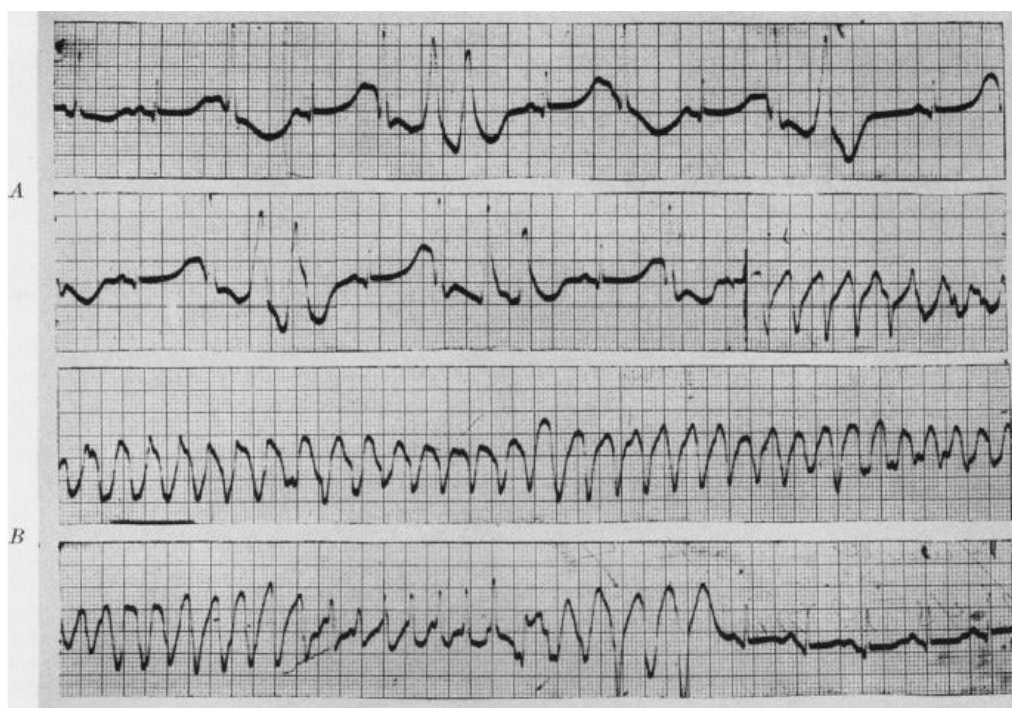
A hatvanas évek legelején a brit *Desmond Julian* ötlete nyomán létrejöttek az első coronariaörző egységek (CCU = *coronary care units*), ahol a súlyos állapotban lévő (többnyire heveny szívinfarktusos) betegek folyamatos megfigyelésének nélkülözhetetlen része volt a szív működés tartós ellenőrzése, az EKG-monitorozás. A tudatállapot és a szívritmika egyidejű észlelése lehetővé tette annak kétségbevonhatatlan bizonyítását, hogy a kinidin okozta megsédülést (praesyncopét), múltó tudatvesztést (syncopét) vagy arrhythmogen szívhalált nem a gyógyszer központi idegrendszeri („konvulzív/epileptogén”) hatása, hanem polimorf (később *torsades de pointes* VT-nek elnevezett) paroxysmalis kamrai „flutter”/”tranzien VF” okozza, amely a betegek 10-20%-ában valóban végzetes VF-be megy át (47, 53, 195

*

A veleszületett LQTS süketnémasággal társuló formájának első leírása (1856) minden bizonnyal *Friedrich Ludwig Meissner* (1796-1860) német gyermekgyógyász érdeme (150). Egy lipcsei süketnéma-intézetben élő leány kórtörténetét ismertette, akit az igazgató (tolvajlás miatt) osztálytársai előtt keményen megdorgált: a leány hirtelen elsápadt, összeesett és azonnal meghalt. Amikor szüleit tájékoztatták a tragédiáról, kiderült, hogy a leány két bátyja szintén hirtelen halt meg erős rémület, illetve heves dühroham kapcsán. *Morquio* 1901-ben leírt egy nagy uruguay-i családot, amelyben számos testvér fiatal korában „elájult” és meghalt (156). Az idő tájt EKG-felvétel készítésére még nem volt lehetőség, de a Meissnertől leírt süketnéma leány családi anamnézise alapján a *surdocardiac* tünetcsoport (amelyet később norvég szerzők publikációjának megjelenése után Jervell–Lange–Nielsen szindrómának neveztek el) fennállása csaknem bizonyosra vehető. *Latham és Munro* 1937-ben öt olyan testvérről számolt be, akik apai ágon vérrokon házasságból születtek: mind az öt süketnéma volt, epilepsziának vélt múltó tudatvesztésektől szenvedtek és egy közülük hirtelen meghalt (124).

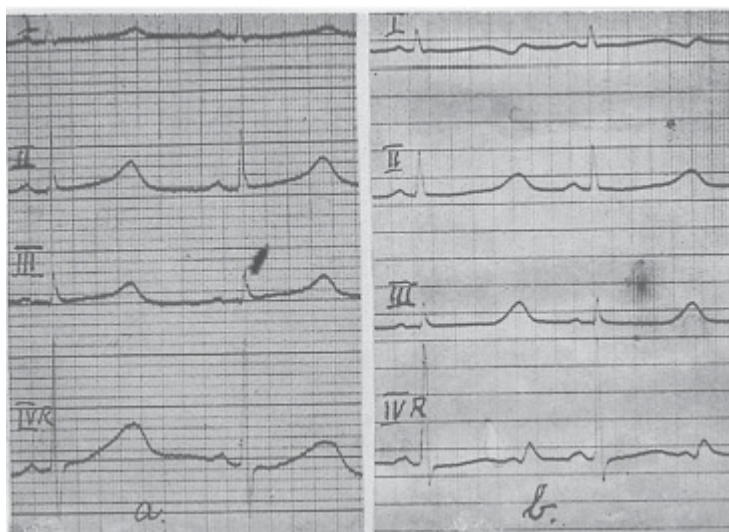
Alighanem *Dupler* hívta fel először nyomatékosan és félreérthetetlenül a figyelmet arra 1953-ban, hogy a QT-intervallum meghosszabbodása és a kamrai tachyarrhythmia keletkezése között közvetlen, oksági összefüggés van (43). Látszólag egészséges szívvel bíró, gyógyszerrel nem kezelt, elektrolitzavarmentes 53 éves nőbetegének ismételt voltak megsédülést vagy syncopét okozó kamrai tachyarrhythmias rohamai („ventricular

tachycardia, a prefibrillatory or flutter-type of ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation”), melyeket erőteljes QT-megnyúlás, a „késői systolében, a kamrák vulnerábilis szakában” egyre gyakrabban és kapcsolatosan fellépő VES-ek és rövid-hosszú-rövid RR-szekvencia vezetett be (6. ábra; 43). Mindezek *torsades de pointes* VT/VF-re specifikusan jellemző premonitorikus EKG-eltérések. Útmutató megfigyelése volt, hogy a *torsades de pointes* attackok kiújulását efedrinnel (23 mg három óránként per os) meg tudta előzni, intramuscularis prokainnal vagy kinidinglukonáttal azonban nem (43).



6. ábra Parenteralis kinidinglukonát által indukált rekurrens *torsades de pointes* ventricularis tachycardia (VT). A Morgagni– Adams–Stokes-szindrómát (tranziens eszméletvesztést) okozó VT-s roham(ok) előtti sinusütésekben hosszú QT(U)-intervallum, a TU-hullám terminális periódusában (az ún. „supernormális időszakban”) bigemin elrendeződésben vagy kapcsolatosan (couplet) jelentkező kamrai extrasystolék, majd spontánul befejeződő *torsades de pointes* VT-k; a VT-s attackokat a kinidin kihagyása után efedrinszulfát per os adagolásával sikerült megszüntetni (Dupler, 1953)

A congenitalis hosszú-QT-szindrómák modern története 1957-ben kezdődött. *Anton Jervell* (1901-1987) és *Fred Lange-Nielsen* (1919-1989) egy olyan norvég családot írtak le, amelyben az egészséges házaspár hat gyermeke közül négy süketnémán született és nyugalmi EKG-ikon megnyúlt QT(U)-távolság ($\geq 0,5$ sec) volt mérhető (7. ábra; 105).



7. ábra Jervell–Lange-Nielsen szindrómában megfigyelhető nagymértékű QT-megnyúlás. A veleszületett süketnémaságban szenvedő norvég kisfiú (Tormod J.) eszméletvesztései hároméves korában kezdődtek. Az itt bemutatott EKG kilencéves korában, 1953 július 20-án készült; négy hónappal később otthonában hirtelen meghalt. Nyugalomban a natív QT-intervallum 500, lépcsőn futás után 600 msec. A kisfiú szintúgy süketnéma hűgait teljes jólét, játék közben érte a „pillanatos” szívhalál, az egyiket négy-, a másikat ötéves korában. A fiúgyermeket fel is boncolták, szervi szívbetegségre utaló anatómiai vagy szövettani eltérést azonban nem találtak (Jervell és Lange-Nielsen, 1957)

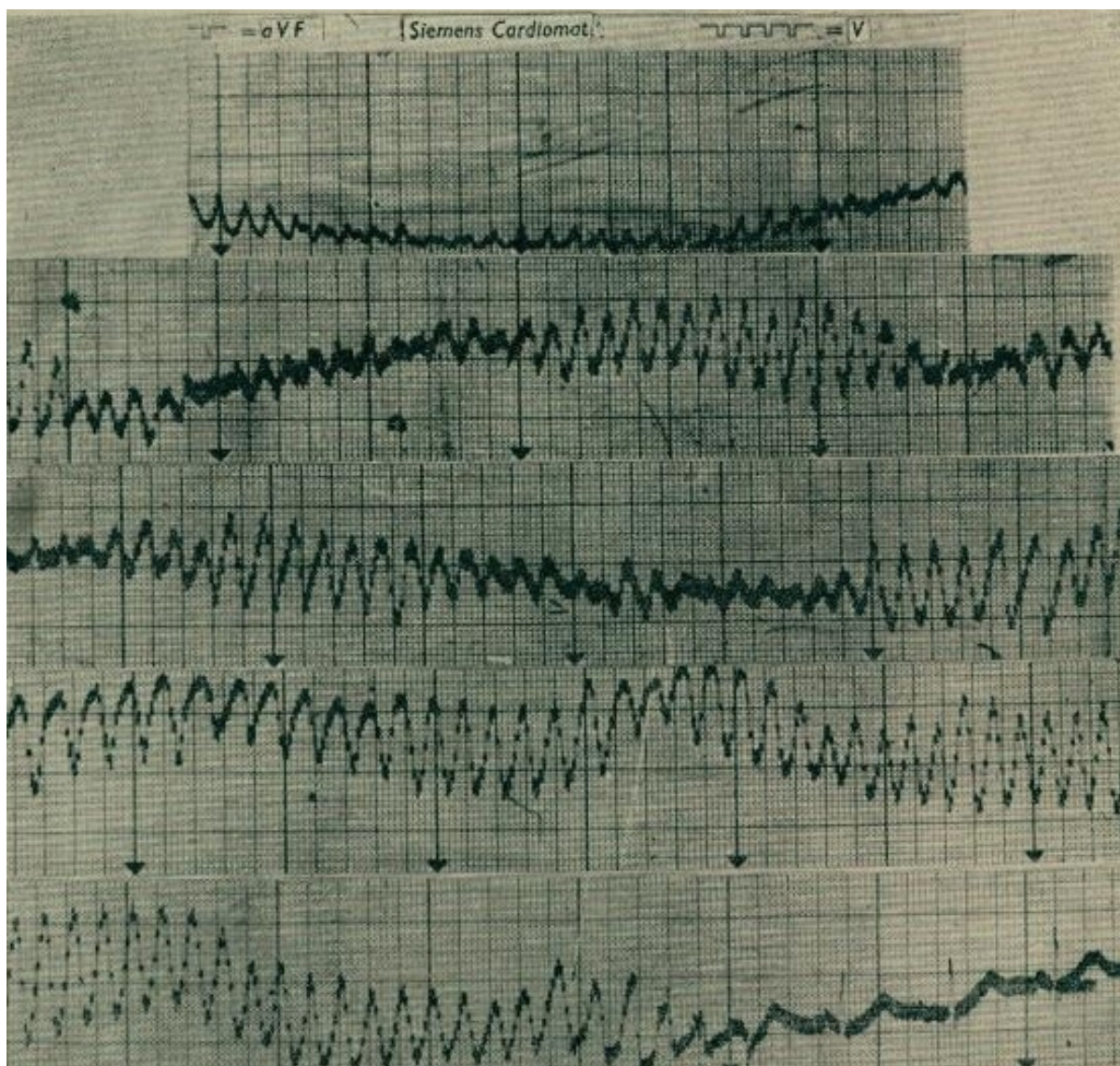
Mind a négy gyermeknek (egy fiúnak és három leánynak) 3-5 percig tartó, ismétlődő eszméletvesztései (*fainting attacks* = ájulásai) voltak, s közülük három (négy, öt és kilenc éves korában) hirtelen meghalt (105). A legidősebb gyermeket kórházban is észlelték, de QT(U)-megnyúlást magyarázó vérkémiai eltérést vagy belbetegséget (hypokalaemiát, hypocalcaemiát, hypothyreosist, hypoglycaemiát) nem tudtak kimutatni. Farmakoelektrokardiográfiai vizsgálatokat is végeztek: a gyógyszermentes nyugalmi EKG QT-időszakasza (0,5 sec) fizikai terhelés, szubkután adrenalin és per os kinidin hatására meghosszabbodott (0,6 sec), atropin és digitális befecskendezése után rövidült (0,4-0,36). Mivel a syncopék és a hirtelen halál mindegyik gyermeknél kórházon kívül, teljes jólét (játék, gyümölcsszedés) alatt jelentkeztek, a szerzők (EKG-dokumentáció híján csupán) feltételezték, hogy a tudatvesztéseket és a hirtelen halált szív megállás (Stokes–Adams szindróma) okozta. A kilenc éves gyermek elhunytá után kórboncolásra is sor került, a szív azonban makroanatómiailag és mikroszkóposan egyaránt ép volt. A szerzők a familiáris QT(U)-megnyúlás okára és süketnémasággal való (később igazolt genetikai) összefüggésére vonatkozóan magától értődően csupán hipotézisre hagytak: a szívizom veleszületett anyagcserezavarára gondoltak (*most probably we are dealing with a congenital anomaly of the myocardial metabolism with delay of the repolarization phase, caused by some enzymatic deficiency*). Az a tény, hogy a szőők és a hat gyermek közül kettő egészséges volt, arra utalt, hogy a veleszületett hosszú-QT-szindróma meuroszenzoros süketnémasággal járó formája (amelyet később a leírók tiszteletére Jervell–Lange-Nielsen szindrómának neveztek el) autoszómális, recesszív öröklődésű, a betegek rendszerint homozigóták (27, 141, 166). A génmutáció kromoszómális lokalizációja alapján ma már a Jervell–Lange-Nielsen szindróma (JLNS) két típusát különböztetjük meg: JLNS1-ben a génhiba (*KCNQ1/KvLQT1*) a 11. kromoszóma rövid karjának 15. régiójában (11p15) helyezkedik el és a késői egyenirányító káliumáram lassú komponensének (I_{Ks}) funkcióját szabályozó α -fehérje-alegység szerkezetének és működésének károsodását (*loss-of-function* = funkcióvesztését) okozza. A nagyon ritka és többnyire rosszindulatú, már gyermekkorban pillanatos (tachyarrhythmogen)

szívhalált okozó JLNS ~90%-a 1-es típusú (27, 166). JLNS2-ben (~10%) a mutáns gén (*KCNE1*) a 21. kromoszóma hosszú karjának 22. régiójában van és az I_{Ks} β (minK)-alegységének funkcióvesztése következtében okoz repolarizáció-lassulást és QT(U)-megnyúlást (27). A génmutáció(k) lokalizációja és kölcsönhatásai tekintetében számos átfedés van a JLNS és a veleszületett/herediter, QT-megnyúlással járó ioncsatorna-betegségek (channelopathiák) neuroszenzoros süketnémaság nélküli formái között (4, 21, 109, 121, 166). A *KCNE1*-gén mutációja például JLNS2-öt és 5-ös típusú hosszú-QT-szindrómát (LQTS5), a *KCNQ1/KvLQT1*-defektus JLNS1-et és LQTS1-et egyaránt okozhat. Neyroud és mtsai igazolták, hogy a *KvLQT1*-gén nem csupán a szívizomsejtmembránban, hanem a belső fül stria vascularisában is kifejeződik, ezért a normális hallás kialakulásában és az endolympha-homeostasis megőrzésében döntő szerepe van (166).

Cesarino Romano (1924–) genovai gyermekgyógyász professzor a hereditár kórképek (fenilketonuria, cystás fibrosis, veleszületett hypothyreosis, funkcionális és szíveredetű syncopék) klinikai kutatásával foglalkozott. 1963 szeptemberében publikált közleményükben egy három hónapos leánygyermek és két bátyja kórtörténetét ismertették: az ismétlődő és végül hirtelen szívhalált okozó eszméletvesztéseket kezdetben epilepsziának gondolták, Romanónak azonban feltűnt, hogy a gyermekek EKG-ján föltűnően hosszú a QT-intervallum, ezért a múltó tudatvesztéseket és a hirtelen szívhalált VF-fel magyarázták (174). Egy évvel később Owen Conor Ward (1923–) a *Royal Academy of Medicine in Ireland*-ben hasonló testvérpárról számolt be: leány és bátyja EKG-ján nagymértékben megnyúlt QT-intervallumot észlelt, és mindkét gyermeknek ismétlődő syncopéi voltak (229, 230). A Romano és Ward által leírt gyermekeknek „csak” congenitalis LQTS-e volt veleszületett süketnémaság nélkül. Ezt az autoszomális domináns öröklődésű funkcionális szívbetegséget (amelyről később kiderült, hogy a JLNS-hoz hasonlóan, hereditár sarcolemmalis ioncsatorna-defektus okozza) Romano–Ward-szindrómának (RWS) nevezték el. Gamstorp, Nilsen és Westling 1964-ben úgyszintén beszámolt egy congenitalis arrhythmia-tól sújtott családról, betegeknek azonban hypokalaemiás periódusai voltak, úgyhogy retrospektíve lehetetlen eldönteni, *concealed/latens* (klinikailag „csendes/néma”, *forme fruste*), de káliumvérszint-csökkenésre manifesztálódó RWS-ről vagy familiáris hypokalaemiás paroxysmalis bénuláshoz társuló kamrai tachyarrhythmia-ról volt-e szó (85, 209). A JLNS és a RWS leírása óta csaknem fél évszázad telt el, s kiderült, hogy az RWS (és annak sokféle génmutációra visszavezethető rejtett, normális EKG-fenotípussal járó formái) sokkal gyakoribbak, mint a veleszületett familiáris süketnémasággal járó JLNS (2/a). Csanády, S. Nagy és Tóth 1973-ban a szegedi és a váci Süketnéma Intézetben 315 gyermeken végeztek EKG-szűrővizsgálatot, de klasszikus, Adams-Stokes szindrómával járó JLNS-t nem találtak. Öt esetben (köztük két testvérben) bizarr TU-fúziót és QTU-prolongációt észleltek, ami lehetett *forme frustel/concealed* JLNS EKG-jele (31). Csanády Miklós és e sorok írója régóta foglalkozik az LQTS veleszületett és szerzett formájával, de JLNS-ről beszámoló hazai közleményről (Csanády Miklós szóbeli közlése 2012. január 22-én) nincs tudomásuk (25-29, 126). Jómagam mind ez ideig egy JLNS-s beteget észleltem 1978 nyarán. Az egyágys kórteremben elkülönített süketnéma fiatal férfi az orvos(ok) kórterembe való belépésére vagy bármilyen más pszichoszociális stresszre azonnal VF-fel reagált, amelyet csaknem százszor sikerült elektromosan defibrillálni. Akkor még implantálható cardioverter-defibrillátor (ICD)-beültetésre Magyarországon nem volt lehetőség, úgyhogy a beteg, tudomásom szerint, hazabocsátása után meghalt.

1962-ben az Országos Kardiológiai Intézet alapító-igazgatója, Gottsegen György (1906–1965) és Török Eszter (1929–1991) 31 éves nőbeteg kórtörténetét ismertette az *Orvosi Hetilapban* és a *Deutsche Medizinische Wochenschriftben* (89). A fiatal nőnek hét éves kora

óta voltak egyre nagyobb gyakorisággal jelentkező, izgalom okozta hyperventilláció és/vagy palpitáció után fellépő Adams–Stokes tudatvesztései. Nem volt süketnéma. Csanády és Kiss 1972 magyarul (28), 1973-ban pedig angolul (29) publikált familiáris RWS-es betegéhez hasonlóan Gottsegen és Török páciense is „paroxystikus kamraremegéssel” (valójában *torsades de pointes* VT-vel) és tudatvesztéssel „reagált” a kórterembe belépő orvoscsoporthoz (az ún. „uszályvizit”) látványára, s EKG-ján congenitalis LQTS-re jellemző nagy U-hullámok, TU-fúzió és QTU-megnyúlás látszott. Kálium- és kalcium-vérszintje a normális alsó határán volt. A szerzők dokumentálták, hogy az eszméletvesztéseket „paroxysmalis kamraremegés” okozta, amely előbb kamralibegésbe alakult át, majd a sinusritmus spontánul helyreállt (8. ábra; 89).



8. ábra A 31 éves, ép hallású nőbetegnek hétéves kora óta voltak egy-két percre tartó eszméletvesztései, amelyeket mindig heves palpitáció és szédülés előzött meg. Az elsőt az váltotta ki, hogy egy ráugró kutyától megijedt. A syncopék mindig valamilyen pszichoszociális stressz vagy fizikai terhelés (rémület, tüszúrás, nehéz székelés, nagyvizit) hatására jelentkeztek, ezért a jeles magyar szerzők a „psychogen kamraremegés, kamralibegés” szakkifejezéseket használták. Sinusritmus során készített nyugalmi EKG-ján nagy U-hullámok, TU-fúzió és kifejezett QTU-megnyúlás (530 msec) látszott. Az ábrán bemutatott,

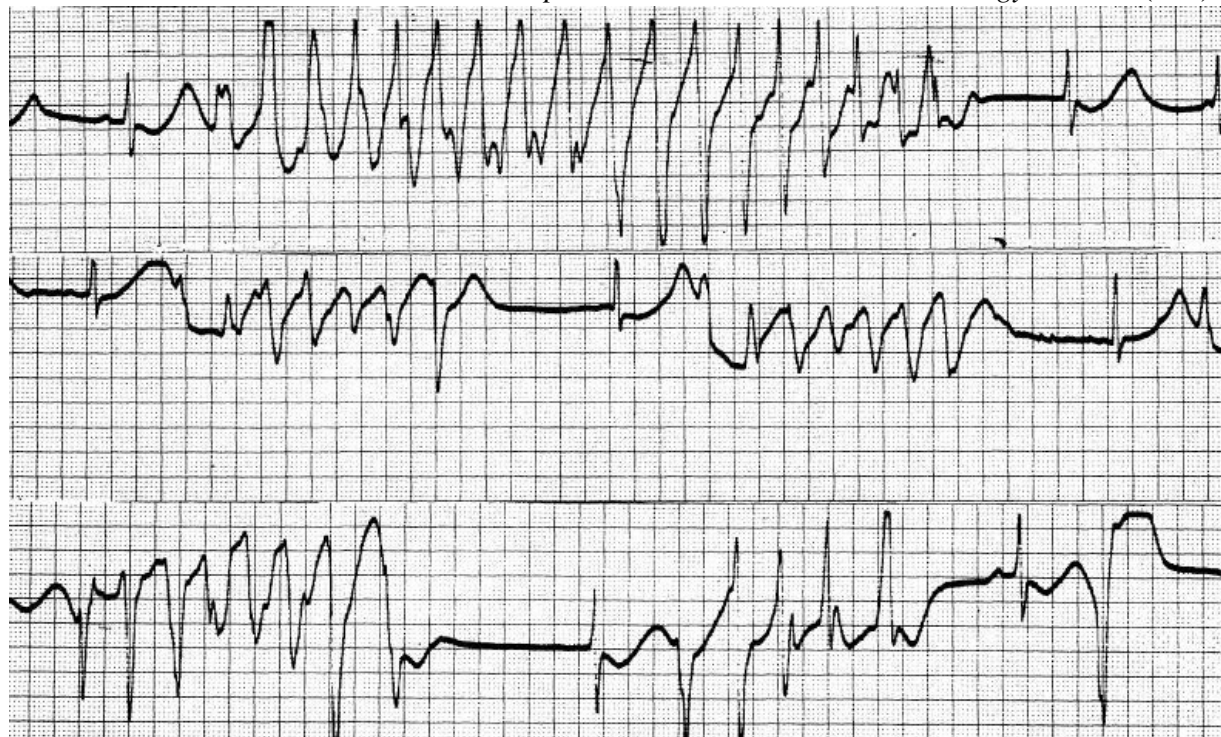
spontánul szűnő *torsades de pointes* kamrai tachycardia is akkor jelentkezett, amikor az uszályvizit ágyához közeledett (Gottsegen és Török, 1962)

A tünetcsoportot tehát Romano és mtsai 1963-ban, Ward 1964-ben, a magyar szerzők után egy-két évvel publikálták, Gottsegen és Török 1962. évi dolgozatának címe, mindmáig találóan, psychogen kamraremegés/*Psychogenes Kammerflimmern* (89). Publikációjuk összefoglalásának utolsó mondatában így fogalmaztak: „Esetünk első a világirodalomban, amely paroxystikus kamrai fibrillationnak egészséges szívű emberen, emotionális tényezők által való kiváltását igazolja”. Retrospektíve megállapítható, hogy az első *sporadikus*, nem familiáris RWS-es beteg kórtörténetét Gottsegen és Török publikálta 1962-ben. Ugyanebben az évben jelent meg az *Orvosi Hetilapban* Bíró, Selmec és Gura kitűnő kazuisztikája: Adams–Stokes tünetcsoportot okozó kamrai tachyarrhythmiáról számoltak be, amely „szívmegállást” okozott (13). Az EKG-n teljes atrioventricularis blokk, brady- és tachycardiás periódusok váltakozása volt megfigyelhető. A polimorf kamrai extrasystolék egyre sűrűbben, „rövidebb-hosszabb láncokban” jelentkeztek, majd „kamrai lebegésbe, ill. remegésbe” mentek át. Az esetismertetésben közzétett regisztrátumokat mai szemmel megtekintve könnyű fölismereni a teljes pitvar-kamrai blokk talaján fellépő, fokozatosan eszkalálódó, egyre „komplexebb” formában előálló „különleges” (hosszú kapcsolási idővel bíró, „R az U-n”), kamrai extrasystoliát (kaszkád-jelenséget) és a kamralebegésnek vagy fibrillációnak vélt *torsades de pointes* VT-s rohamokat (13). Utóbbiak gyakran spontánul abbamaradtak, de amikor a ritmuszavar és az eszméletlenség négy percnél tovább tartott, a szerzők adrenalint adtak intracardialisán, melynek hatására a protrahált tachyarrhythmia megszűnt és a beteg magához tért (13). Még a hazai szakírók által sem idézett, kitűnően dokumentált kazuisztika EKG-i magukért beszélnek.

Szintén 1962-ben jelent meg *Rainier-Pope és mtsai* közleménye, amelyben két beteg ismétlődő, kinidin indukálta VT-jéről számoltak be (168). Az életveszélyes kamrai tachyarrhythmiás attackok egy részét külső (transthoracalis) elektromos ingerléssel és/vagy szívmasszázsral meg tudták szüntetni: az egyik páciens tizennégy paroxysmus után élve maradt, a másik 90 (!) roham után meghalt (168). A cape town-i munkacsoport cikkének érdekessége, hogy a negyedik szerző a szívsebész *Christian N. Barnard* (1922–2001), aki öt évvel később (1968. január 2-án) elvégezte az első sikeres szívátültetést.

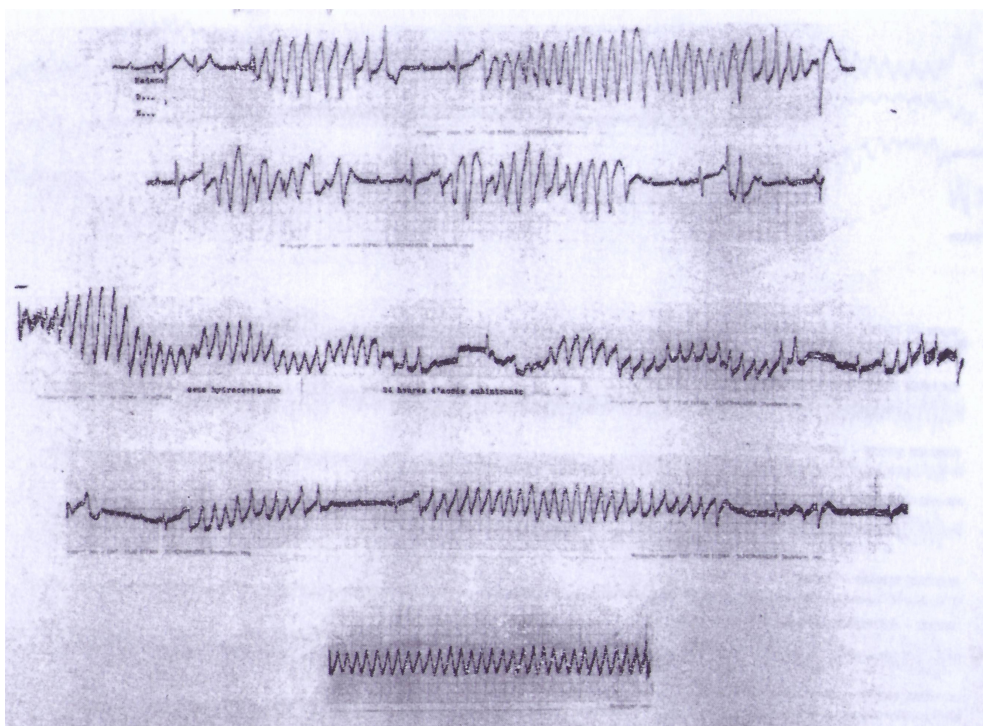
A „kinidin-syncope-ról” az elmúlt évszázadban temérdek cikk jelent meg, az entitás etiopatogenetikai és klinikai szempontból egyaránt kifogásolhatatlan leírását azonban *Arthur Selzernek és Wesley Wraynek* tulajdonítjuk: már dolgozatuk címében egymás mellett van a *quinidine syncope* és a *paroxysmal ventricular fibrillation* szakfogalom (195). Selzer és Wray nyolc organikus szívbeteg (hétnek mitralis vitiuma, egynek interatrialis sövénydefektusa és pulmonalis hypertensiója volt) kezeltek kinidinnel idült pitvarremegés miatt. A nyolc beteg észlelése során összesen 36 eszméletvesztést figyeltek meg, s ötben a syncope alatt regisztrált EKG-n „paroxysmalis fluttert” vagy „fibrillációt” észleltek, amely spontánul abbamaradt vagy transthoracalis egyenáramú (DC = *direct current*) kardioverzióval meg tudták szüntetni. Valamennyi beteg digitálisz-terápiában részesült, s kettő (a kinidinnel együtt !) prokainamidot is kapott. A szerzők akkor még nem tudhatták, hogy a digitálisz és a prokainamid gyógyszer + gyógyszer-interakció következtében növeli a kinidin indukálta kamrai tachyarrhythmiák fellépésének valószínűségét. A nyolc páciens közül közül egy meghalt. Selzer és Wray publikációjuk zárórészében így írt: „Thirty-six syncopal attacks occurring in eight patients undergoing quinidine therapy for chronic atrial fibrillation have been observed and in the majority ventricular fibrillation was demonstrated as their cause [...]; the view is expressed that paroxysmal ventricular fibrillation is a common, frequently unrecognized, complication of quinidine therapy and the usual mechanism of sudden quinidine death” (195). A cikk kitűnő EKG-felvételekkel (9. ábra) szemlélteti a kinidin „paradox arrhythmogen”,

proarrhythmias (*torsadogen*) hatását és kétségbevonhatatlanul bizonyítja az Morgagni–Adams–Stokes-rohamok és a *torsades de pointes* VT/VF-es attackok időbeli egybeesését (195).



9. ábra Csak a folyamatos EKG-monitorozás segítségével sikerült kétségbevonhatatlanul bizonyítani, hogy a nemritkán epilepsziás görcsöktől kísért, sokáig központi idegrendszeri eredetűnek vélt ún. „kinidinsyncope” valójában agyi hipoperfúziót okozó rekurrens *torsades de pointes* kamrai tachycardiás rohamok okozzák (Selzer és Wray, 1964)

1964-ben és 1966-ban tette közzé elegáns, az EKG-k rendkívül aprólékos leírását nyújtó francia publikációit egy párizsi kardiológus, *Francois Dessertenne* (1917–2006; 37–41). A *torsades de pointes* VT/VF első leírását csaknem mindenki Dessertenne azon híres 1966-os publikációjához köti, amelyben a szerző a *torsades de pointes* patomechanizmusára vonatkozó hipotézisét is felvázolja: feltételezte, hogy a VT-re jellemző abrupt QRS-polaritásváltozás(oka)t két arrhythmogen kamrai ingerképző fókusz egyidejű kisülése és aktivációs frontért folytatott vetélkedése okozza (*La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposés variables*; 39). Jelen sorok írójának volt alkalma áttekinteni Dessertenne 1964-ben közzétett cikkeinek ábráit, s megállapíthatta, hogy mindkét dolgozatban több típusos *torsades de pointes* VT-t szemléltető EKG látható (10. ábra; 37, 38).



40. ábra **Francois Dessertenne** (1917-2006) gazdagon illusztrált publikációjában elsőként írta le a (beavatkozás híján) rendszerint végzetes „valódi” ventricularis fibrilláció (VF) és a tőle akkor még *fibrillation ventriculaire transitoire*-nak nevezett, gyakran orsószerű és általában magától megszűnő *torsades de pointes*-típusú kamrai tachycardia közötti elektrokardiográfiai és klinikai különbségeket. Hangsúlyozta, hogy a „transziens VF” igen gyakran erős kamrai bradycardia, teljes atrioventricularis blokk alatt jelentkezik. Dolgozatában részletesen szolt Gottsegen és Török 1962-ben közzétett kazuistikájáról (*Dessertenne, 1964*).

Az entitás első aprólékos leírásának időpontja tehát nem 1966, hanem 1964 (37-41). Dessertenne munkássága nyomán vált egyértelművé, hogy a korábban transziens/paroxysmalis VF-nek, „pszeudofibrillációnak”, ventricularis *fibflutter*nek, „szívballettnak” tartott kamrai tachyarrhythmia specifikus és különleges (a szokványos ischaemiás/posztinfarktusos VT-től eltérően gyógyítandó) elektrokardiográfiai és klinikai entitás: olyan polimorf VT, amely *kizárólag megnyúlt kamrai repolarizáció*, veleszületett vagy „szerzett” hosszú-QT(U)-szindróma talaján jelentkezik. Kétségtelen, hogy kezdetben (1964) Dessertenne is gyakran, Gallavardinhez hasonlóan, *fibrillation ventriculaire transitoire*-nak nevezte a gyakran spontánul szűnő, furcsa, orsószerű (*fusiforme*) kamrai tachyarrhythmias paroxysmusokat. A rohamok EKG-képe, már említettem, Dessertennet a klasszikus, antik épületek oszlopainak spirális, hajfonatszerű ornamentikájára emlékeztette, ezért vezette be a ma is széles körben használt (disztinktív) *torsades de pointes* szakkifejezést (23, 40, 46).

Alfred Goldsborough Mayer (1868–1922), *George Ralph Mines* (1886–1914), *Walter Edward Garrey* (1874–1951) és *Sir Thomas Lewis* (1881–1945) munkássága nyomán a 20. század első felében beivódott a köztudatba, hogy a kamrai tachyarrhythmias (VES-ek, VT/VF) fellépésének és az elektromos ingerület arrhythmogen körforgásának (*circus motion*; *circus movement*; *reentry*) egyik (elő)feltétele a fiziológiásnál *rövidebb* effektív refrakter periódus (ERP) és repolarizációs (QT) idő (2, 9, 86, 134, 135, 153). Lewis, a modern experimentális és klinikai kardiológia szülőatyja, az első szívgyógyászati folyóirat (*Heart*, 1909–) alapító főszerkesztője bizonyította, hogy a humán tachycardiák túlnyomó része a

depolarizáló elektromos impulzus körforgásán (*reentry*) alapszik (134). [Nem mindenki tudja, hogy a 20. századi modern magyar szívgyógyászat megteremtője, *vitéz váradi Haynal Imre* (1892–1979) 1927/28-ban egy évet Lewis london intézetében dolgozott és a Heart 1928 augusztus 1-i számában Lewis-zal közös publikációja jelent meg; 136] Az arrhythmogenesis reentry-konceptióját támogatták azok az elektrofiziológiai megfigyelések is, amelyek rámutattak, hogy az ERP-t megnyújtó antiarrhythmias gyógyszerek (kinidin, prokainamid, lidokain, stb.) egyfelől alkalmasak a *circus movement*-tachycardiák megelőzésére és/vagy megszüntetésére, másfelől azonban az ingerületvezetés lassítása és egyirányú blokk(ok) kiváltása révén reentry-t facilitáló elektrofarmakológiai hatásuk is van (67). Másfelől, az is kiderült, hogy a repolarizációs időt (ERP-t) „szelektíven” megnyújtó (a Miles Vaughan Williams klasszifikáció III. osztályába sorolható) antiarrhythmicumoknak is van „paradox arhythmogen”, *proarrhythmias* hatása: a kamrai akciós potenciálok megnyújtása [a szívizomsejtekből kilépő káliumáramok gátlása (*loss-of-function*) és/vagy az intracelluláris térbe belépő lassú Ca^{2+} - és/vagy Na^{+} -áramok erősségének növelése (*gain-of-function*)] úgy nyújthatja meg a kamrai akciós potenciálok időtartamát [ezek summázata a testfelszíni EKG-n a QT-intervallum], hogy a kamrai arrhythmiahajlam fokozódik: a repolarizáció plató (2.) vagy terminális (3.) szakaszában újabb depolarizációs „tüskék” [korai utódepolarizációk (*early afterdepolarizations* = EADs)] jelentkeznek, s ha erősségük elég nagy ahhoz, hogy elérjék a küszöbpotenciált, a környező kamrai myocardiumra tovaterjedő depolarizáló impulzust, a T-hullám végére vagy (a vele összeolvadó) U-hullámra eső kamrai extrasystolét indukálnak (6, 9, 18, 58, 66, 72, 165). Ha ez folyton-folyvást ismétlődik repetitív, ún. „triggerelt aktivitáson” alapuló polimorf VES/VT jelentkezik. E dolgotatnak nem föladata a *torsades de pointes* VT-t begyújtó EAD-k ioncsatornaszintű keletkezési mechanizmusának taglalása, csupán megemlítjük, hogy a veleszületett vagy „szerzett”, permanens vagy intermittáló LQTS-t okozó APD-megnyúlás és EAD *in situ* emlős- és emberi szíven transzkatéteres monofázisos akcióspotenciál (MAP)- regisztrálással könnyen kimutatható (15, 74, 151, 222). Dessertenne már 1966-ban feltételezte, hogy a *torsades de pointes* során megfigyelhető abrupt QRS-polaritásváltozás oka az, hogy a VT két, egymással vetélkedő (a francia szívgyógyász elgondolása szerint egy jobb és egy bal kamrai) „gócból” indul ki (39). Azóta kiderült, hogy congenitalis/öröklődő vagy „szerzett”/legtöbbször gyógyszer indukálta hosszú-QT-szindrómában nem csupán két gócból indulhatnak ki időelőtt tovaterjedő ingerületi hullámot (VES-t/VT) okozó EAD-k, hanem a szívkamrák *mindazon sejtjeiből*, amelyek repolarizációja túlságosan megnyúlik. Erre magától értődően azok a szívizomsejtek hajlamosak, amelyeknek eredendően (fiziológiás körülmények között is) hosszabb az akcióspotenciál-időtartamuk: ilyenek a subendocardialis Purkinje-rostok és a kamrai szívizomzat midmyocardialis rétegében elhelyezkedő Antzelevitch-féle M-sejtek (6, 58). A *torsades de pointes* VT/VF etiopatogenezisével, elektropatológiájával és klinikumával korábbi munkáinkban részletesen foglalkoztunk, ezért ezek taglalásától e helyütt eltekintünk (69, 70-74, 126). Az újabb elektroanatómiai szívtérképező vizsgálati technikák mindenesetre alátámasztották Dessertenne (experimentáció nélküli, pusztán az EKG-k deskriptív elemzése alapján kigondolt) feltételezését, miszerint a „QRS-twisttel” járó *torsades de pointes* VT hátterében a szívkamrák aktivációját vezénylő ektópiás „fókuszok” (egy VT-s rohamon belüli) vetélkedése, a domináns depolarizációs hullámfrontot iniciáló kamrai góc/sejtpopuláció hirtelen bekövetkező tér- és időbeli (spatiotemporalis) megváltozása áll (23, 165, 179). Dessertenne hipotézisét *Berndt Lüderitz*., *Wolfgang Schoels*, valamint *Nabil El-Sherif* munkacsoportjainak izolált és *in situ* sertés- és kutyaszíven végzett kísérletei megerősítették (141, 165, 179). Monofázisos akcióspotenciál-regisztrációra alkalmas kontakt elektródkatéter-technikával nyert eredmények egybehangzóan bizonyítják, hogy a congenitalis vagy szerzett

hosszú-QT-szindrómában fellépő *torsades de pointes* VT-t emberben is EAD iniciálja és háromdimenziós intramuralis reentry tartja fenn (102). Dessertenne tisztában volt azzal, hogy az atípusos, QRS-polaritását a frontális síkban (egy attackon belül is) folyton folyvást változtató, nemritkán fuziformis EKG-morfológiával, jellegzetes kezdettel [„különös bigeminia” („bigeminism particulaire”) → trigeminia – rövid-hosszú-rövid RR-intervallumot után fellépő, kezdetben rövidebb, később tartós (>30 s), „önkioltó” hajlammal) bíró, repetitív paroxysmalis VT/VF aprólékos leírásával és jellemzésével új fejezetet nyitott az elektrokardiográfia történetében: egyik 1966-i cikkének címe *Un chapitre nouveau d'électrocardiographie: les variations progressives de l'amplitude de l'électrocardiogramme* (41; Az elektrokardiográfia új fejezete: az elektrokardiogram amplitúdójának progresszív változása, a szerző fordítása). A nem szerénytelen címadás megalapozottsága még akkor sem vonható kétségbe, ha a jeles francia szívgyógyász nem vette észre, hogy a *torsades de pointes* VT/VF-es attackok közötti időszak(ok)ban észlelhető sinusütések QT(U)-intervalluma jóval hosszabb a normálisnál, ami az elektrokardiográfiai és klinikai entitás *per definitionem* részjelensége.

*

Csanády Miklós (1937–) és Kiss Zoltán (1941–) egy família három, nem süketnéma tagjában észlelték az EKG QT-távolságának autoszómális, dominás öröklődésű megnyúltságát, amelyhez az egyiknél TU-fúzió és sorozatosan ismétlődő, Adams–Stokes attackokat okozó életveszélyes kamrai tachyarrhythmias rohamok (VT/VF) társultak (28, 29). 19 éves nőbetegük „a felvétel előtti napokban Pulsotyl (pholedrinium sulfuricum) cseppeket vett be, utána pár perccel kezdődtek többször ismétlődő, görcsökkel járó eszméletvesztéses rohamai” [...] „feltűnő volt, hogy a T- és U-hullámok helyenként összeolvadnak, és bizarr alakot mutatnak, a QT (QU) távolság megnyúlt. Az EKG vizsgálat után néhány perccel észleltük az első Adams–Stokes-rohamot, melyet halmozott multifokális kamrai extrasystolia vezetett be, és VT, majd VF okozta az eszméletvesztést. Öt nap alatt nagyon sok halmozott kamrai extrasystoliával, kamrai flutterrel, kamrafibrillációval járó rohamot láttunk” – írta Csanády és Kiss 1972-ben (28). Dolgozatukban a *torsades de pointes* terminus technicus nem szerepel, egyik ábrájukon azonban rövid, polimorf, pontfordulással járó VT-s attack látható. A nőbeteg „a legkisebb psychés behatásra kamrafibrillációval válaszolt [...] pl. elég volt az ajtó becsapása, vagy a beteg számára ismeretlen személy megjelenése a kórteremben a kamrafibrilláció megjelenéséhez”. A probandus két bátyja gyermekkorában hirtelen meghalt, a leánygyermekéről négy éves korában készített EKG-n pedig az édesanyjához hasonló QT-intervallum-megnyúlás és a kamrai repolarizáció congenitalis LQTS-ekre jellemző szokatlan eltérései látszottak (29). Csanády évtizedeken keresztül ellenőrizte a szóban forgó (1972-ben publikált) családot, így munkacsoportja később (2003-ban), amikor a szükséges laboratórium módszer már rendelkezésükre állt, elvégezheték az élő családtagok genetikai vizsgálatát (30). Az EKG-morfológia (a T-hullámmal sajátságosan összeolvadó U-hullám, QTU-megnyúlás) és a klinikai kép (a Stokes–Adams rohamokat „apró-cseprő izgalmak” is kiváltották) arra utalt, hogy az LQTS 2-es típusáról volt/van szó: a molekuláris genetikai *linkage*-analízis megerősítette e feltételezést, s bizonyította, hogy a késői egyenirányító káliumáram gyors összetevőjének (I_{Kr}) QTU-megnyúlást okozó funkcióvesztését (*loss-of-function*) a KCNH2 (*HERG*) gén 7. axonjának 568. kodonját érintő triptofán-cisztein aminosavcseréhez vezető pontmutáció okozta (30). Wagner és mtsai 1979-ben egy újabb RWS-es családról számoltak be: ép hallású anyában és leányában észleltek visszatérő eszméletvesztést, melyeket veleszületett LQTS talaján fellépő *torsades de pointes* VT-s attackok okoztak (228). Az életveszélyes kamrai tachyarrhythmia sem gyógyszeres kezelésre (propranolol,

difenilhidantoin), sem a bal ganglion stallatum lidokain-blokádjára nem reagált (157, 158), felülvezérlő elektromos szívütemző kezelésre (80-90 ütés/min) azonban igen, ezért végletes pacemakert ültettek be (20, 206, 228). *Szilágyi és mtsai* 70 éves LQTS-s nőbeteget észleltek, akinek 15 éves kora óta voltak ismétlődő, rövid ideig tartó eszméletvesztései. Négy terhessége megszakadt. Egy újabb tudatzavart okozó rosszullét alatt típusos *torsade de pointes* (kaotikus) VT-t regisztráltak: esetüket jóindulatú, „lassú progressziójú” sporadikus Romano–Ward szindrómának minősítették (213). β -adrenerg-receptor-blokkoló kezelés hatására a QT-intervallum rövidült, a syncopék elmaradtak. Többen rámutattak, hogy adrenerg-dependens LQTS-ben (mint amilyen a két leggyakrabban előforduló congenitalis forma, a káliumcsatorna-függővesztés okozta LQTS 1 és LQTS 2) hosszan tartó β -adrenerg-blokkoló kezeléssel ritkítható a syncopét, alkalmasint szív megállást okozó *torsades de pointes* VT/VF gyakorisága, de teljesen nem szüntethető meg (28, 29, 42, 145, 161). Ha az életet veszélyeztető kamrai tachyarrhythmia β -antiadrenerg kezelés során ismétlődnek és a QT-intervallum hosszú marad, a szívét ellátó bal oldali cervicothoracalis idegdúcából (a ganglion stellatumból) eredő szimpatikus idegrostok sebészi vagy endoszkópos átmetszésével (amely az arrhythmogenesisben fontos szerepet betöltő α -adrenerg innervációt is kiiktatja) érhető el QT-rövidülés és arrhythmia mentesség (145). Az első sikeres bal oldali cervicothoracalis ganglionectomiát antiarrhythmias kezelésre refrakter congenitalis LQTS-ben *Moss és McDonald* végezte 1971-ben (157). A sebészi vagy endoszkópos bal oldali cervicothoracalis szimpatikus denerváció az implantálható cardioverter-defibrillátor (ICD)-korszakban akkor javasolható, ha a β -adrenerg-receptor-blokkolóval kezelt, ICD-vel bíró betegnél továbbra is vannak syncopéi és viharos (*electrical storm*), nagyon gyakori ICD-intervenciót igénylő VT/VF-jei (42). A szív torakoszkópos sympathectomiáját a közelmúltban már nem csak veszesített, hanem a késői egyenirányító káliumáram gyors összetevőjét (I_{Kr}) gátló methadon (opiát-elvonószer) kiváltotta, gyógyszeres kezelésre refrakter „szerzett” LQTS-ben is sikerrel alkalmazták (152). Az LQT3-gén (*SCN5A*) mutációja miatt a repolarizáció platófázisának kialakításában fontos szerepet betöltő lassú, „háttér” Na^+ -csatorna/ionáram *gain-of-function* működészavara áll elő. LQT3-ban tehát az APD-megnyúlást elsősorban a kamrai repolarizáció második, lassú/platófázisának prolongációja okozza, ezért az EKG-n észlelhető QT-hosszabbodás (nem a T-hullám, hanem) az izoelektromos ST-szakasz megnyúlására vezethető vissza; a T-hullámok alakja lényegében véve normális (szemben az LQT1-ben és LQT2-ben észlelhető kiszélesedéssel, hasadtsággal, púpképződéssel vagy/és TU-fúzióval). LQT3-ban az excesszív QT-megnyúlás és az életveszélyes kamrai tachyarrhythmia (VT/VF) általában bradycardia alatt, nemritkán éjjel, alvás közben jelentkeznek, ezért nem ritka a nocturnalis „pillanatos” szívhalál (27). Bradycardia-/pauza-dependens LQT3-ban a súlyos arrhythmia-események és a VF/szív megállás gyakoriságát a β -blokkoló-kezelés, érthető módon, sokkal kevésbé vagy egyáltalán nem csökkenti, több szerző (nézetem szerint vitathatóan) mégis úgy vélekedik, hogy ebben a típusban is a β -adrenerg-receptor-blokkoló kezelést kell első lépésben megkísérlni (27). Ha a β -blokkád nem válna be, az APD-t erőteljesen rövidítő mexiletin per os adása kísérhető meg (58, 127), s ha ez az antiarrhythmicum is hatástalan, pacemaker-funkcióval bíró ICD-beültetés végzendő (42). Az implantálható antiarrhythmias eszközök alkalmazása (kis)gyermekkorban a kisebb szervméretek és gyors testtömegnövekedés miatt technikailag nehezebb és a hosszú távú terápia is problematikusabb, mint felnőtt(ek)nél (122).

Az utóbbi 15 évben tizenhárom LQTS-t okozó génmutációt sikerült identifikálni, ezek tételes bemutatása e dolgozatnak nem célja; a főbb részletek fölkelhetők Csanády és Sepp nemrég publikált könyvfejezeteiben és publikációiban (27, 196-199), valamint Cerrone és Priori friss

szemléjében (21). Összegzőképpen megállapítható, hogy LQTS-t nem csupán a repolarizáló (kifelé irányuló) káliumcsatornák funkciócsökkenését (loss-of-function) okozó mutációk, hanem a szívizomsejtekbe lassan, a platófázis alatt belépő Na^+ - vagy Ca^{2+} -ionok mennyiségét növelő, gain-of-function jellegű működészavart okozó ioncsatorna(fehérje)-mutációk is előidézhetik. Utóbbira példa a Timothy-szindróma (LQT8), amelyet az L-típusú lassú Ca^{2+} -csatorna α -fehérje-alegységének szintézisét kódoló, a 12. kromoszóma rövid karján (12p13.3) elhelyezkedő gén (CACNA1c) funkciónyerő mutációja okoz (27). A Timothy-betegség sokszínű szindróma, amelyben az LQTS-en kívül fejlődési rendellenességek (syndactylia, nyitott foramen ovale, pitvari sövényhiány) is megfigyelhetők. A befelé egyenirányító K^+ -áram (IK1) Kir2.1. fehérjét kódoló gén (KCNJ2) funkcióvesztő mutációja okozza az Andersen–Tawil-szindrómát, amely szintén fejlődési rendellenességekkel, periódikus bénulással, QT-megnyúlással és gyakran ún. bidirekcionális VT-vel jár (utóbbira az jellemző, hogy a QRS-komplexus polaritása utétről ütésre megfordul). Az Andersen-szindrómában fellépő bidirekcionális VT oka (a digitálisz-intoxikációhoz vagy a katecholaminerg polimorf VT-hez hasonlóan) késői utódepolarizáció (DAD) és a szívizomsejtek excesszív Ca^{2+} -töltődése (109).

Gussak és mtsai 2000-ben egy újabb, rendszerint monogénesen öröklődő arrhythmia-betegséget (channelopathiát) írtak le, az ún. rövid-QT (<350 ms)-szindrómát (SQTS = short QT syndrome), amely ERP-rövidüléssel valamit kamrai arrhythmiahajlam-növekedéssel jár, és ellenpárjához (az LQTS-hez) hasonlóan, hirtelen/arrhythmogen szívhalált okozhat (92, 167). Az SQTS-nek ma már hat genetikai altípusát ismerjük: az esetek többségében valamelyik repolarizáló K^+ -áram intenzitásának növekedése (gain-of-function mutációja) idézi elő, de az újabban leírt SQTS6-t az L-típusú lassú Ca^{2+} -csatorna egyik fehérje-alegységét kódoló gén (CACNA2D1) loss-of-function mutációja okozza (215).

*

Kállay és Kerekes 1967-ben a lassú hatóanyag-leadású kinidin (Chinidin DurulesTM) effektivitását és biztonságosságát vizsgálták „krónikus” pitvarfibrillációban ($n = 16$) szenvedőkön (113). Egyik 54 éves ischaemiás szívbetegük a kezelés harmadik napján reggel öt tabletta (1,25 g) kinidint kapott, s ezt követően eszméletlenné, artériás pulzusa tapinthatatlanná vált. Külső szívmasszázzsal és száj a szájba lélegeztetéssel sikerült a páciens újraéleszteni. A szerzőknek a nagyon rövid ideig tartó keringés- és légzésleállás alatt, a cardiopulmonalis reanimáció közben nem sikerült EKG-t elvezetni, de a posztresuszitációs felvételen sinusritmus alatt látható furcsa multifokális, polytop kamrai extrasystolia jelezte, hogy az egyszeri nagy adagban bevitt kinidin okozta *torsades de pointes* idézte elő a múltó keringésleállást és tudatvesztést (113). Lényegében ugyanaz történt, mint a korábban már szóba hozott, Boros József által ismertetett esetben (1922): a sinusritmus „sikeres” gyógyszeres visszaállítása után, éjszaka fellépő, végül végzetes „kinidin-syncopét” és hirtelen szívhalált okozó VT-t/VF-et neki sem került EKG-val dokumentálni (14).

Földváry Gyula (1917–1984), aki 1960–1982 között vezette a miskolci Szent Péter kapui kórház belgyógyászati-kardiológiai osztályát, 1972-ben értékes publikációt tett közzé a *Cardiologia Hungarica* első évfolyamának második számában (77). A szerző három bradycardiás és hypokalaemiás (szérumkálium-töménység: 3,07, 3,46, 3,07 mmol/l), „szerzett” LQTS-ben (QT-idő = 0,55-0,8 sec) szenvedő Morgagni–Adams–Stokes-szindrómás beteg kórtörténetét ismertetette. Semmit nem von le a pompás EKG-kal dokumentált közlemény értékéből, hogy az egyik típusos *torsades de pointes* VT-s attakot (l. a 3a. ábrát) a szerző kamralebegésnek nevezte. Észrevételezte, hogy a visszatérő Stokes–

Adams attackokat „kamrai hyperdinámia” („paroxysmalis” VT, kamralebegés), s nem excesszív bradycardia okozta (77).

A hazai irodalomban *Kenedi István* (1908-1977) és *Rochlitz Károly* (1909–1989) hívták fel az *Orvosi Hetilap* 1976-i évfolyamában kellő nyomatékkal a figyelmet az akkortájt leginkább használatos antiarrhythmicumok (prokainamid, kinidin) arrhythmogen/profibrilláns hatására (115). Dolgozatukban a teljesség igénye nélkül hat iv. vagy per os prokainamid [...] és egy per os kinidinkezelés „káros, arrhythmiait kiváltó hatásáról” számoltak be. A prokainamidot (NovocamidTM) pitvarfibrilláció megszüntetése, sinusritmusba való „átkapcsolása” végett adták. Az EKG-t nagyon gyakran ellenőrizték és megfigyelték, hogy a gyógyszerbevitel után „egyre gyakoribb és hosszabb láncú kamrai tachycardiák” jelentkeztek. Egyik (5.) ábrájukon kinidin indukálta VF-nek tartható *torsades de pointes* VT látható, s az EKG-kon megfigyelhető „különös bigeminia”, repolarizációs alternans és a VT/VF-re visszavezethető hirtelen halálesetek láttán e sorok írója is úgy vélekedik, hogy a malignus vagy végzetes tachyarrhythmiaikat a kamrai repolarizációt megnyújtó prokainamid vagy kinidin okozta (115). Idehaza úttörő publikációjuk tanulságait jövőbe látóan összegezve hangsúlyozták: „tudatosítani kell, hogy az antiarrhythmias gyógyszerek *kardiodepresszív hatásuk miatt veszélyesek* (kiemelés a szerzőktől). Nem szabad erőltetni a pitvar-fibrillatio átkapcsolását igen nagy gyógyszeradagokkal (pl. 2,0 g chinidinnél nagyobb napi adaggal), mert az [...] átkapcsolás a szívizom betegsége miatt aligha tartható fenn. Múló eredményért nem érdemes kockázatot vállalni.” Rámutattak, hogy „nagyfokú óvatosság kell súlyos decompensációban, amikor egyébként is jellemző a legkülönbözőbb arrhythmiaik megjelenése”. Leszögezték azt is, hogy „antiarrhythmias szer *intravénás adásához* (a szerzők kiemelése) EKG ellenőrzés kell és elő kell készíteni a cardiogen shock ellenszereit” (115).

Kenedi és Solti egy 1970-ben a Magyar Belorvosi Archívumban publikált EKG-feladványban 6:1/8:1 arányú atrioventricularis blokk nyomán kialakuló asystoliás periódusok talaján fellépő bradycardia-dependens *torsades de pointes* VT-s rohamokat mutattak be, melyeket „kamralebegéses paroxysmusoknak” neveztek (a *torsades de pointes* szakkifejezést nem használták) és a túl lassú szívműködést pacemaker-beültetéssel kiiktatva a kamrai tachyarrhythmias epizódokat sikerült megelőzniük (116).

Solti és Czákó a Magyar Belgyógyász Társaság 1982. novemberi XXIX. nagygyűlésén tartott előadásában a szívre ható gyógyszerek (digitaloidok, β -adrenerg-receptor-blokkolók, verapamil, kinidin, amiodaron) arrhythmogen hatásáról szóltak: az utóbbi két gyógyszer adagolása során QT-megnyúlás talaján jelentkező iatrogen kamrai tachyarrhythmiaikat észleltek (203). *Tenczer, Littmann és Rohla* tömör, lényegre törő esetbemutatása a „kinidin-syncope”-szindróma valamennyi klinikai jellemzőjét számbavette és remek EKG-kal illusztrálta (216).

E sorok írója munkatársával, *Kiss Zoltánnal* (1941-) a hetvenes évek közepén kezdte behatóan tanulmányozni a kardioaktív gyógyszerek és mérgezés) okozta ritmuszavarok patomechanizmusát és klinikai jellegzetességeit. Akkortájt hoztak Magyarországon forgalomba antianginás és pitvari antifibrilláns javallattal egy fluorozott lidokainszármazékot, a lidoflazint (CliniumTM), amely a betegek többségében tartós per os kezelés során progrediáló QT(U)_c-megnyúlást idézett elő. A hazai irodalomban elsőként írtuk le a lidoflazin által kiváltott, Morgagni–Stokes–Adams attackokat okozó *torsades de pointes* VT-t (55-57). *Szekerés Lászlóval* (1921–2012) végzett állatkísérleteinkben igazoltuk, hogy a lidoflazin a pitvarok fibrillációs küszöbét emeli, a kamrai fibrillációs küszöböt azonban csökkenti (azaz a VF-hajlamot növeli), s QTU-megnyúlást, szembeutó T-hullám-negativitást és „R az U-n” kamrai extrasystolákat okoz (72). Hasonló kazuisztikát publikált egy évvel később *Kecskemétri Tímár és Bruncsák* (219). Mivel a CliniumTM kamrai arrhythmogen

(proarrhythmias) hatásáról beszámoló közlemények száma világszerte gyorsan nőtt, a gyógyszert néhány évvel később kivonták a forgalomból. Az idő tájt a dél-alföldi megyék falvaiban és tanyáin nagyon gyakori volt organofoszfát-típusú, kolinészteráz-bénító peszticidekkel (wofatox, dimetoát, metilparation, triklorfon, malathion, mevinfosz, stb.) megkísérelt vagy befejezett suicidium. Ezeket a kritikus állapotban lévő, „toxikus szindrómában” lévő (szív- és légzési elégtelenségben, elektrolit- és vérgázeltérésekben szenvedő, nagy adag atropinnal kezelt, gyakorta eszméletlen vagy zavart, mesterséges gépi lélegeztetésre szoruló) mérgezteket a szegedi I. Belgyógyászati Klinika Intenzív Betegellátó Osztályán kezeltük (119, 120): 168 mérgezett közül 134-ben észleltünk extrém QT-megnyúlást és „szerzett” LQTS-re jellemző repolarizációs zavart (ST-T-eltéréseket, promineáló U-hullámot). A folyamatos EKG-monitorozás során feltűnt, hogy a betegek egy része nem acetilkolin-excesszus okozta progresszív bradyarrhythmiaiban, hanem „hiperdinám” kamrai tachyarrhythmiaiban (VES/VT/VF) szenvedett, amely nemritkán típusos *torsades de pointes* VT/VF volt (119, 120). Felfigyeltünk (a nemzetközi irodalomban elsőként) arra is, hogy a súlyos heveny mérgezést túlélő betegek körében napokkal-hetekkel az organofoszfát-mérgezés után sem ritka a hirtelen szívhalál, ami annak volt betudható, hogy a kardiotoxikus szerves foszforsavészterek hatására a szívizomban kórszövettani vizsgálattal (Fazekas I. Gyula, 1902–1979) arrhythmiahajlamot fokozó (mikro)fibrotikus gócok alakultak ki és maradtak vissza (119).

A Zárday-tanítvány Kerkovits Gyula (1925–2006), aki 1965-ben vette át világhírű elődjétől a székvárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház IV. sz. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztályának vezetését, 1974-ben (november 21-24) referátumot tartott a Magyar Belgyógyász Társaság nagygyűlésén. Az előadás anyaga a Magyar Belorvosi Archívum 1975. évi kötetének negyedik szupplementumában közlemény formájában is megjelent (117). Az újdonságok befogadására egész életében fogékony Kerkovits már ekkor rámutatott, hogy a hypokalaemia „talaján keletkező kaotikus kamrai tachycardia kezelése eltér minden más kamrai ritmuszavar terapiájától. A szokásos cardiodepressiv szerek a beteg állapotát súlyosbítják, akár fatális szövődményt okoznak. A tennivaló: elektromos stimulálás vagy annak hiányában a káliumpótlás mellett Isuprel infusio alkalmazása a kamrákon belüli elektromos inhomogenitás megszüntetése érdekében.” A szerző a 10. ábrán típusos kaotikus VT-t mutat be, amely káliumpótlás + izopropil-noradrenalin (IsuprelTM)-terápia hatására előbb „különleges bigeminiává” szelődött, majd visszatért a szabályos sinusritmus is (117). A K-hiány (hypokalaemia) indukálta *torsades de pointes* első hazai leírója tehát Kerkovits volt, aki a ritmuszavar akkor foganatosítható kezelési módozatait is ismertette. Buday, Kerkovits és Sármán 1978-ben kilenc, vízajtókezelés és/vagy másodlagos hyperaldosteronismus okozta hypokalaemia/K⁺-hiány talaján fellépő kamrai tachyarrhythmias beteget észlelt (16). A Kerkovitstól „kaotikus kamrai tachycardiának” nevezett *torsades de pointes* VT összes beharangozó EKG-jellemzőjét leírták: a QT(U)-megnyúlást, a nagy U-hullámokat, az „R az U-n” típusú, késői és különböző kapcsolási idejű, fokozatosan halmozódó késői kamrai extrasystolákat, az ún. „különleges bigeminiát” (*bigeminisme particulier*) és természetesen magát a *torsades de pointes* VT-s rohamokat is (Buday, Kerkovits, Sármán, 1978). A szöveg, a szakkifejezések (*torsades de pointes*, *twisting spikes*) és az irodalomjegyzék tanulmányozása alapján nyilvánvaló, hogy az első hazai, önálló kardiológiai belosztályt 1952. szeptember 1-én megnyitó Zárday Imre (1902-1968) utódja, Kerkovits, és munkatársai Dessertenne eredeti francia cikkeit is smerték és némelyiket idézték (16, 117).

A LQTS talaján kialakuló *torsades de pointes* VT első hazai összefoglalóját e sorok szerzője és Kiss írta (56). Ebben a tanulmányban, kellő mennyiségű irodalmi adat és saját tapasztalat birtokában már át lehetett tekinteni az új, klinikailag is különálló arrhythmia-

entitás nevezéktanát, etiológiáját és patomechanizmusát. Megkülönböztettük a veleszületett és szerzett, valamint a bradycardia- és az adrenerg-dependens LQTS-t, és taglaltuk az arrhythmogenesisre/”torsadogenesisre” vonatkozó akkori ismereteket, valamint a terápiás lehetőségeket. A tőlünk már akkor igen gyakran és sikeresen alkalmazott iv. $MgSO_4$ -kezelés az idő tájt még korántsem volt része a *torsades de pointes* VT/VF megszüntetésének és megelőzésének (68, 119, 120); manapság a *torsades de pointes* VT-t begyűjtő EAD-képződést szupprimáló „természetes” Ca^{2+} -antagonista kation (Mg) intravénás bevitele a gyógykezelés legelső, kihagyhatatlan lépése (42, 55, 59, 68, 119, 120). Ha a kaotikus kamrai tachycardia (Kerkovits ajánlása nyomán a hazai kardiológiai irodalomban az eredeti francia szakkifejezés mellett leginkább ez az elnevezés terjedt el) excesszív bradycardia/bradyarrhythmia talaján jelentkezik, a negatív kronotrop és dromotrop Mg iv. bevitelére magától értődően csak ideiglenes transzvenás pacemaker-elektrod felvezetése után, elektroterápiás „védelemben” kerülhet sor (42, 56). Mivel a (sajnos gyakorta iatrogen) *torsades de pointes* VT életveszélyes ritmuszavar, amely az esetek 10-20%-ában VF-be megy át és hirtelen szívhalált okozhat, ilyen beteg láttán kötelező a folyamatos EKG-monitorozás, az elektromos defibrillációs és komplex cardiopulmonalis reanimációs készenlét.

Solti és mtsai 1980-ban két congenitalis (Romano–Ward szindrómás) és tíz „szerzett” LQTS-es, kamrai tachyarrhythmia-tól sújtott betegen végzett intrakardiális szív-elektrofiziológiai vizsgálataik során megállapították, hogy az arrhythmogenesisben fontos szerepe van a QT-intervallumhoz viszonyítva igen rövid kamrai effektív refrakter periódusnak (205). Rámutattak, hogy bradyarrhythmia (sinuscsomó-betegség, teljes pitvar-kamrai blokk) által indukált „szerzett” LQTS talaján is felléphetnek ventricularis tachyarrhythmia és ilyenkor kitüntetett szerepe van a szívütemző-kezelésnek (205, 206).

Érdekes kazuisztikát közölt 1981-ben *Józan, Tarján és Rostás*: pitvarfibrilláló betegük sinusritmusát orális kinidinszulfát-adagolással sikerült helyreállítaniuk, a posztcardioverziós időszakban azonban lidokain és PananginTM intravénás adagolására refrakter, repetitív, egyenáramú elektrosokk-terápiát igénylő kaotikus kamrai tachycardiás rohamokat észleltek (106). Mivel a vérkeringés összeomlását okozó tachyarrhythmia-t kizárólag sinusritmus alatt észlelték, úgy döntöttek, hogy a jobb kamrába felvezetett szívütemző-elektrodot visszahúzzák a pitvarba és nagy frekvenciájú elektrostimulációval (600/perc) „visszaállították” a pitvarremegést, ami a kamrai ritmuszavar megszűnését eredményezte. Betegük posztcardioverziós *torsades de pointes* VT-jét nyilvánvalóan a kinidin okozta; a pitvarfibrilláció „(re)indukációjával” a bradycardia-dependens LQTS-t és a kaotikus VT-s attackokat tulajdonképpen „természetes úton” felülvezérelték (106). Leleményes megfigyelésüket 27 évvel később *Dan Roden* munkacsoportjának eset-kontroll vizsgálata ($n = 123$) megerősítette: azt találták, hogy a perzisztáló pitvarremegés – a kamrai irregularitás és a folytonos RR-intervallum-oszcilláció dacára – csökkenti a gyógyszer indukálta LQTS talaján fellépő *torsades de pointes* VT kockázatát (33).

1997-ben a nővér édesanya, *Maryann Anglim* (1949–) és a gyermekneurológus *Walter Allan* (1943–) tollából keserűes szépprózai kisregény jelent meg az Amerikai Egyesült Államokban (Bath, Maine) egy éveken át epilepsziásnak vélt és így kezelt, valójában azonban LQTS-ben szenvedő középiskolás leány, Kara Anglim (Kara Mia) váratlan, VF okozta szívmegállásáról, sikeres cardiopulmonalis újraélesztéséről, a posztreanimációs ideggyógyászati eltérések gyógyulásáról és a beteget mind a mai napig életben tartó cardioverter-defibrillátor (ICD) beültetéséről (5). A szívbemarkoló történet előszavát az LQTS-kutatás kiválósága, *Michael Vincent* professzor (Salt Lake City, Utah) írta, többek között így:

„While *Kara Mia* is a tale of tragedy wrought by the long QT syndrome, it is also a beautiful story of courage, strength, and faith, and the ability of the human spirit to rise above and grow from the challenges and hurdles, which are placed into the lives of many of us.”

*

Ez a dolgozat, *Illés Endre* (1902–1986) sorait ideillesztve, „krétarajz, és nem kemény rézkarc, noha telhetetlenül a rézkarcok pontosságára is törekedtem”. Joggal kifogásolható, hogy a tanulmányban, a mozaikszerűség és a didaktikus felépítés hiányának érzetét keltve, keverednek a szűkebb értelemben vett (nem mindenki számára érdekes) celluláris szív-elektrofiziológiai, elektrokardiológiai és klinikai részletképek az LQTS és a torsades de pointes VT/VF nemzetközi és hazai orvostörténetének bemutatásával. Egy szívbetegség történetjének átfogó összegzését azonban megkönnyíti és minden bizonnyal tágabb perspektívába is helyezi, ha a szerző nem csupán történeti nézőpontból közelít egy arrhythmia-entitáshoz, hanem felhasználja és közvetíti azokat az elméleti ismereteket és klinikai tapasztalatokat is, amelyeket az elmúlt évtizedekben kutató és gyógyító orvosként összegyűjtött.

IRODALOM

1. ACIERNO LJ: *The history of cardiology*. The Parthenon Publishing Group, London/Casterton/New York 1994; 1-734; (torsade de pointes): 356-357.
2. ACIERNO LJ, WORRELL LT: *George Ralph Mines: victim of self-experimentation ?* Clin Cardiol 2001; 24: 571-572.
- 2/a. ACKERMAN MJ, PRIORI SG, WILLEMS S, BERUL C, BRUGADA R, CALKINS H, GOLLOB M, HAMILTON R, HERSBERGER RE, JUDGE DP, LE MAREC H, MCKENNA WJ, SCHULTZE-BAHR E, SEMSARIAN C, TOWBIN JA, WATKINS H, WILDE A, WOLPERT C, ZIPES DP: *HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies*. Europace 2011; 13: 1077-1109.
3. AMIN AS, GIUDECESSI JR, TIJSEN AJ, SPANJAART AM, RECKMAN YJ, KLEMENS CA, TANCK MW, KAPPLINGER JD, HOFMAN N, SINER MF, MÜLLER M, WIJNEN WJ, TAN HL, BEZZINA CR, CREEMERS EE, WILDE AAM, ACKERMAN MJ, PINTO YM: *Variants in the 3'untranslated region of the KCNQ1-encoded Kv7.1 potassium channel modify disease severity in patients with type 1 long QT syndrome in an allele-specific manner*. Eur Heart J 2012; 33: 714-723.
4. AMIN AS, TAN HL, WILDE AAM: *Cardiac ion channels in health and disease*. Heart Rhythm 2010; 7: 117-126.
5. ANGLIM M, ALLAN W: *Kara Mia, the story of sudden loss and slow recovery in a teenager with long QT syndrome*. Seahorse Press, Bath/Maine, 1997; 1-86.
6. ANTZELEVITCH C, SICOURI S: *Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsades de pointes*. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 259-277.
7. BAPTISTA R, SILVA S, DIAS P, MONTEIRO P, FEIO J, PROVIDENCIA LA: *In-hospital prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of more than 100,000 patients*. Int J Cardiol 2011; 147: 165-167.
8. BAROLD SS, FAZEKAS T: *Einthoven's first electrocardiogram 100 years ago*. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 1792-1793.

9. BATCHVAROV VN, CAMM AJ: *Prolongation of the QT interval and ventricular arrhythmias: some early observations*. Heart Rhythm 2008; 5: 892-894.
10. BAZETT HC: *An analysis of the time-relation of electrocardiograms*. Heart 1918/1920; 7 (4): 353-370 (issued August 27, 1920).
11. BEHR ER, DALAGEORGOU C, CHRISTIANSEN M, SYRRIS P, HUGHES S, TOME ESTEBAN MT, ROWLAND E, JEFFERY S, MCKENNA WJ: *Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families*. Eur Heart J 2008; 29:1670-1680.
12. BEYERBACH DM, KOVACS RJ, DMITRIENKO AA, REBHUN DM, ZIPES DP: *Heart-rate corrected QT interval in men increases during winter months*. Heart Rhythm 2007; 4: 277-281.
13. BÍRÓ L, SELMEC I, GURA LM: *Halmozott Adams-Stokes roham; a „szívmegállás” kezelése*. Orv Hetil 1962; 103: 942-944.
14. BOROS J: *A szív rythmus-zavarainak orvoslása chinidinnel*. Orv. Hetil. 1922; 66: I. rész: 71-73; II. rész: 83-85.
15. BRACHMANN J, SCHERLAG BJ, ROSENSHTRAUKH LV, LAZZARA R: *Bradycardia-dependent triggered activity: relevance to drug-induced multiform ventricular tachycardia*. Circulation 1983; 68: 846-856.
16. BUDAY G, KERKOVITS GY, SÁRMÁN P: *Kaotikus kamrai tachycardia és hyperaldosteronismus*. Cardiol Hung 1978; 7: 83-89.
17. BUTROUS GS, SCHWARTZ PJ (eds): *Clinical aspects of ventricular repolarization*. Farrand Press, London, 1989; 1-473.
18. CAMM AJ, MALIK M, YAP YG: *Acquired long QT syndrome*. Blackwell/Futura, London, 2004; 1-208.
19. CAMPBELL RWF, GARDINER P, AMOS PA, CHADWICK D, JORDAN RS: *Measurement of the QT interval*. Eur Heart J 1985; 6 (Suppl D): 81-83.
20. CARLSON AJ: *On the mechanism of the refractory period in the heart*. Am J Physiol 1907; 18: 71-88.
21. CERRONE M, PRIORI SG: *Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies*. Eur Heart 2011; 32: 2109-2118.
22. CHEVALIER P, SCRIDON A: *Genetic basis for atrio-ventricular block-induced torsades de pointes*. E-journal of the Council for Cardiology Practice 2011; 10 (Nov 4): 2-3.
23. COUMEL P, LECLERCQ JF, DESSERTENNE F: *Torsades de pointes*. In: *Tachycardias. Mechanisms, diagnosis, treatment*. Josephson ME, Wellens HJJ (eds). Lea & Febiger, New York, 1984; 15. fejezet, 325-351.
24. CROW RS, HANNAN PJ, FOLSOM AR: *Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study with 13 years of follow-up*. Circulation 2003; 108: 1985-1989.
25. CSANÁDY M: *Familiáris szívbetegségek*. Akadémiai doktori értekezés (MTA/DSc), Szeged/Budapest, 1993.
26. CSANÁDY M: *More on the history of arrhythmia in long QT syndrome*. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1339 (Letter to the Editor).
27. CSANÁDY M: *A veleszületett ioncsatorna-betegségek és cardiomyopathiák genetikája, valamint azok klinikai vonatkozásai*. In: *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia* (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009, 19. fejezet, 585-610.

28. CSANÁDY M, KISS Z: *Az elektrokardiogramm QT-távolságának örökletes megnyúltsága, veleszületett sükettség nélkül (Romano–Ward-syndroma)*. Orv Hetil 1972; 113: 2840-2843.
29. CSANÁDY M, KISS Z: *Heritable Q-T prolongation without congenital deafness (Romano–Ward syndrome)*. Chest 1973; 64: 359-362.
30. CSANÁDY M, SEPP R: *A hosszú QT-szindróma a betegágytól a molekuláris genetikai laboratóriumig. Az első magyar eset genetikai analízisének története röviden*. Orv Hetil 2005; 146: 2011-2016.
31. CSANÁDY M, S. NAGY E, TÓTH J: *A Jervell, Lange-Nielsen syndroma irányában végzett szűrővizsgálatunk eredményéről*. Gyermekgyógyászat 1974; 25: 413-415.
32. DARBAR D: *Is it time to develop a „pathogenecity” score to distinguish long QT syndrome causing mutations from „background” genetic noise ?* Heart Rhythm 2009; 6: 1304-1305.
33. DARBAR D, KIMBROUGH J, JAWAID A, MCGRAY R, RITCHIE MD, RODEN DM: *Persistent atrial fibrillation is associated with reduced risk of torsades de pointes in patients with drug-induced long QT syndrome*. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 836-842.
34. DAY CP, MCCOMB JM, CAMPBELL RWF: *QT-dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals*. Br Heart J 1990; 63: 625-631.
35. DE BRUYNE MC, HOES AW, KORS JA, HOFMAN A, VAN BEMMEL JH, GROBBEE DE: *Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study*. Eur Heart J 1999; 20: 278-284.
36. DEKKER JM, CROW RS, HANNAN PJ, SCHOUTEN EG, FOLSOM AR: *Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 565-571.
37. DESSERTENNE F: *Considérations sur l'électrocardiogramme de la fibrillation ventriculaire*. Arch Mal Coeur 1964; 57: 1421-1437.
38. DESSERTENNE F: *La fibrillation ventriculaire*. Actual Cardiol Angéiol Int 1964; 13: 235-294.
39. DESSERTENNE F: *La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposés variables*. Arch Mal Coeur 1966; 59: 263-272. Angol fordítás: Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 1171-1176.
40. DESSERTENNE F: *Ordre ou chaos en électrocardiographie*. La Nouv Presse Méd 1973; 2: 1511-1512.
41. DESSERTENNE F, FABIATO A, COUMEL P: *Un chapitre nouveau d'électrocardiographie: les variations progressives de l'amplitude de l'électrocardiogramme*. Actual Cardiol Angéiol Int 1966; 15: 241-258. Angolul: Dessertenne F, Fabiato A, Coumel P: *A new chapter of electrocardiography: the progressive variations in the amplitude of the electrocardiogram*. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 171-190.
42. DREW BJ, ACKERMAN MJ, FUNK M, GIBLER WB, KLIGFIELD P, MENON V, PHILIPPIDES GJ, RODEN DM, ZAREBA W: *Prevention of torsade de pointes in hospital settings. A scientific statement from the American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF)*. Circulation 2010; 121: 1047-1060.
43. DUPLER DA: *Ventricular arrhythmias and Stokes–Adams syndrome: report of a case*. Circulation 1953; 7: 585-590.
44. DUFENDACH KA, HORNER JM, CANNON BC, ACKERMAN MJ: *Congenital type 1 long QT syndrome unmasked by a highly caffeinated energy drink*. Heart Rhythm 2012; 9: 285-288.

45. ESCAMILLE RF: *Report of a case of paroxysmal ventricular fibrillation in relation to quinidine therapy.* Am Heart J 1933; 8: 850-857.
46. FABIATO A, COUMEL P: *Torsades de pointes, a quarter of a century later: a tribute to Dr. F. Dessertenne.* Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 167-170.
47. FAZEKAS T: *Kinidin-syncope „torsades de pointes” kamrai tachycardiával.* In: Klinikai betegbemutatók. Válogatott fejezetek a belgyógyászatból (szerk Varró V, Fazekas T), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1989; 7-34.
48. FAZEKAS T: *Az antiaritmiás gyógyszerek proaritmiás hatása.* Magy Belorv Arch 1990; 43: 251-257.
49. FAZEKAS T: *Az antiarrhythmias gyógyszerek klinikai alkalmazásának biztonsága. Antiarrhythmias és proarrhythmias gyógyszerhatások.* Akadémiai doktori értekezés (MTA/DSc), Szeged/Budapest, 2001.
50. FAZEKAS T: *A hypothermia diagnosztikája és kezelése.* Orvostovábbk Szle 2006; 13: 112-115.
51. FAZEKAS T: *A pitvarremegés áttekintő története.* Orvostört Közl 2007; 200-201: 37-68.
52. FAZEKAS T: *A magyar „szíveskönyvek” kiadástörténete.* Cardiol Hung 2008; 38: 200-207.
53. FAZEKAS T: *Ritmuszavarok.* In: A kardiológia áttekintő története (szerk Lozsádi K, Czuriga I), Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2009; 195-234.
54. FAZEKAS T, CARLSSON L, SCHERLAG BJ, MABO P, POTY H, PALMER M, PATTERSON E, BERLIN KD, GARRISON GL, LAZZARA R: *Electrophysiological and inotropic characterization of a novel Class III antiarrhythmic agent, GLG-V-13, in the mammalian heart.* J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: 182-191.
55. FAZEKAS T, KISS Z: *Adams-Stokes szindrómával járó paroxysmalis kamrai tachycardia Clinium kezelés közben.* Orv Hetil 1977; 118: 1051-1053. Németül: Mit Adams-Stokesschem Syndrom einhergehende paroxysmale Kammertachykardie während einer Clinium-Behandlung. Z Kardiologie 1977; 66: 443-446.
56. FAZEKAS T, KISS Z: *Kamrai tachycardia „torsades de pointe” jelenséggel.* Magy Belorv Arch 1979; 32: 199-204.
57. FAZEKAS T, KISS Z: *Torsade de pointes ventricular tachycardia associated with lidoflazine therapy.* Eur Heart J 1984; 5: 343 (Letter to the Editor).
58. FAZEKAS T, KRASSÓI I, LENGYEL CS, VARRÓ A, PAPP JGY: *Suppression of erythromycin-induced early afterdepolarizations and torsade de pointes ventricular tachycardia by mexiletine.* Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 147-150.
59. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Az intravénás magnéziumszulfát hatása a kinidin kamrai proarrhythmias aktivitására pitvarfibrillációban.* Magy Belorv Arch 2000; 53: 372-380.
60. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Bradycardia-dependens, teljes atrioventricularis blokk talaján fellépő „torsade de pointes” kamrai tachycardia.* Magy Belorv Arch 2000; 53: 233-238.
61. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Az antiarrhythmias farmakoterápia alapelvei az ezredfordulón.* Orv Hetil 1999; 140: 2851-2859.
62. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Ventricular proarrhythmias induced by antiarrhythmic drugs, non-cardiovascular agents, and implantable antiarrhythmia devices.* Prog Biomed Res 2001; 5: 391-396.
63. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Antiarrhythmias és nem-szívérrendszeri gyógyszerek, valamint beültethető cardioverter-defibrillátorok által előidézett klinikai proarrhythmias.* Orv Hetil 2002; 143: 61-69;
64. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Kombinált kálium + magnézium-terápia cardiovascularis kórképekben.* Cardio Hung 2002; 32: 154-160.

65. FAZEKAS T, LISZKAI G: *A klinikai elektrokardiológia kezdete és fejlődése.* Orv Hetil 2004; 145: 1769-1773.
66. FAZEKAS T, LISZKAI G: *Az EKG QT-időszakaszát megnyújtó nem antiarrhythmias gyógyszerek ritmuszavarkeltő (torsadogen) hatása.* Orv Hetil 2005; 146: 451-460.
67. FAZEKAS T, SCHERLAG BJ, MABO P, PATTERSON E, LAZZARA R: *Facilitation of reentry by lidocaine in canine myocardial infarction.* Am Heart J 1994; 127: 345-352.
68. FAZEKAS T, SCHERLAG BJ, VOS M, WELLENS HJJ, LAZZARA R: *Magnesium and the heart: antiarrhythmic therapy with magnesium.* Clin Cardiol 1993; 16: 768-774.
69. FAZEKAS T, SMEETS JLRM, WELLENS HJJ: *Az antiaritmiás gyógyszerek aritmogén hatása. A proaritmiák korszerű klinikai szemlélete.* Orv Hetil 1991; 132: 2243-2248.
70. FAZEKAS T, SOLTÍ F: *A szerzett hosszú QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia.* In: Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia (szerk Fazekas T, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 1999; 17. fejezet, 387-417.
71. FAZEKAS T, SZABÓ B, SCHERLAG BJ: *A hosszú QT/QTU-szindróma és a „torsades de pointes” kamrai tachycardia.* Orvsképzés 1993; 68: 99-111.
72. FAZEKAS T, SZEKERES L: *Analysis of the proarrhythmic action of lidoflazine (Clinium).* Acta Physiol Hung 1990; 75: 229-236.
73. FAZEKAS T, SZIVÁSSY Z, CARLSSON L, BERLIN KD, SCHERLAG BJ, PATTERSON BJ, LAZZARA R: *Comparison of the proarrhythmic effect of GLG-V-13, a novel Class III antiarrhythmic compound, in two rabbit models of torsades de pointes ventricular tachycardia.* Ann Noninvasive Electrocardiol 1997; 2: 33-39.
74. FAZEKAS T, VOS AM, VAN DER ZANDE J, LEUNISSEN JDM, LISZKAI G, WELLENS HJJ: *Az interventricularis repolarizációs diszperzió-növekedés szerepe az ibutilid által előidézett monomorf és torsades de pointes kamrai tachycardia kialakulásában.* Cardiol Hung 1999; 28: 159-168.
75. FISH JM, DI DIEGO JM, NESTERENKO V, ANTZELEVITCH C: *Epicardial activation of left ventricular wall prolong QT interval and transmural dispersion of repolarization. Implications for biventricular pacing.* Circulation 2004; 109: 2136-2142.
76. FONTANA F: *De irritabilitatis legibus nunc primum sancitis et de spiritum animalium in movendis musculis inefficacia.* Lucca: I. Riccomini, 1767.
77. FÖLDVÁRY GY: *Szokatlanul hosszú Q–T és óriási negatív T-hullám Morgagni–Adams–Stokes szindrómában.* Cardiol Hung 1972; 1 (2): 33-39.
78. FREUDENBERGER J: *Über Conchinin und seine therapeutische Verwendung.* Dtsch Arch für Klin Med 1880; 26: 577-579.
79. FREY W: *Ueber Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin.* Berl Klin Wschr 1918; 55: I. 417-419; II. 450-452.
80. FREY W: *Weitere Erfahrungen mit Chinidin bei absoluter Herzunregelmässigkeit.* Berl Klin Wschr 1918; 55: 849-853.
81. FRIDERICIA LS: *Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menchen und bei Herzkranken.* Acta Med Scand 1920; 53: 469-486.
82. FYE WB: *Ventricular fibrillation and defibrillation: historical perspectives with emphasis on the contributions of John MacWilliam, Carl Wiggers, and William Kouwenhoven.* Circulation 1985; 71: 858-865.
83. GALLAVARDIN LB: *Extra-systolie ventriculaire à paroxysmes tachycardiques prolongés.* Arch Mal Coeur 1922; 15: 298-312.
84. GALLAVARDIN LB, BÉRARD A: *Un cas de fibrillation ventriculaire au cours des accidents syncopaux du Stokes–Adams.* Arch Mal Coeur 1924; 17 (Jan): 18-20.

85. GAMSTORP I, NILSEN R, WESTLING H: *Congenital cardiac arrhythmia*. Lancet 1964; 2: 965.
86. GARREY WE: *The nature of fibrillatory contraction of the heart: its relation to tissue mass and form*. Am J Physiol 1914; 33: 397-414.
87. GÁBOR GY, TÖRÖK E: Az „elektromos systole” ($Q-T$ távolság) megnyúlása egyes labilis hypertonia fajtákban. Magy Belorv Arch 1958; 11: 24-28.
88. GOLDENBERG I, MATHEW J, MOSS AJ, MCNITT S, PETERSON DR, ZAREBA W, BENHORIN J, ZHANG L, VINCENT GM, ANDREWS ML, ROBINSON JL, MORRAY B: *Corrected QT variability in serial electrocardiograms in long QT syndrome. The importance of the maximum corrected QT for risk stratification*. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1047-1052.
- 88/a. GORGELS APM: *Ventricular impulse formation and the influence of digitalis intoxication*. PhD-tézis, Limburg Egyetem, Maastricht, Hollandia, 1985; 1-123.
89. GOTTSEGEN GY, TÖRÖK E: *Psychogen kamraremegés*. Orv Hetil 1962; 103: 2361-2365. Németül: Psychogenes Kammerflimmern. Dtsch Med Wschr 1962; 87: 2247-2250.
90. GOUAUX JL, ASHMAN R: *Auricular fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia*. Am Heart J 1947; 34: 366-373.
91. GOWDA RM, SARDANA NK, KHAN IA: *Firsts in cardiology: milestones and vital discoveries*. Int J Cardiol 2006; 111: 457-460.
92. GUSSAK I, BRUGADA P, BRUGADA J, WRIGHT RS, KOPECKY SL, CHAITMAN BR, BJERREGAARD P: *Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome ?* Cardiology 2000; 94: 99-102.
93. HAIGNEY MCP, ALAM S, TEBO S, MARHEFKA G, ELKASHEF A, KAHN R, CHIANG CN, VOCCI F, CANTILENA L: *Intravenous cocaine and QT variability*. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 610-616.
94. HARBISON J, NEWTON JL, SEIFER C, KENNY RA: *Stokes Adams attacks and cardiovascular syncope*. Lancet 2002; 359: 158-160.
95. HINTENSEER M, THOMSEN MB, BECKMANN BM, PFEUFER A, SCHIMPF R, WICHMANN HE, STEINBECK G, VOS MA, KAAB S: *Beat-to-beat variability of QT intervals is increased in patients with drug-induced long-QT syndrome: a case control pilot study*. Eur Heart J 2008; 29: 185-190.
96. HOBBS JB, PETERSON DR, MOSS AJ, MCNITT S, ZAREBA W, GOLDENBERG I, QI M, ROBINSON JL, SAUER AJ, ACKERMAN MJ, BENHORIN J, KAUFMAN ES, LOCATI EH, NAPOLITANO C, PRIORI SG, TOWBIN JA, VINCENT GM, ZHANG L: *Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome*. JAMA 2006; 296: 1249-1254.
97. HOFF HE: *The history of the refractory period: a neglected contribution of Felice Fontana*. Yale J Biol Med 1942; 14: 635-672.
98. HOFFMANN A: *Fibrillation of the ventricles at the end of an attack of paroxysmal tachycardia in man*. Heart 1911/1912; 3-4 (issued February 8, 1912): 213-218.
99. HONDEGHEM LM: *Thorough QT/QTc not so thorough: removes torsadogenic predictors from the T-wave, incriminates safe drugs, and misses profibrillatory drugs*. J Cardiovasc Electrophysiol 2006; 17: 337-340.
100. HONDEGHEM LM: *QT prolongation is an unreliable predictor of ventricular arrhythmia*. Heart Rhythm 2008; 5: 1210-1212.
101. HONDEGHEM LM, SNYDERS DJ: *Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence*. Circulation 1990; 81: 686-690.

102. JACKMAN WM, FRIDAY KJ, ANDERSON JL, ALIOT EM, CLARK M, LAZZARA R: *The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis*. Prog Cardiovasc Dis 1988; 31: 115-172.
103. JACOBY D, MCKENNA WJ: *Genetics of inherited cardiomyopathy*. Eur Heart J 2012; 33: 296-304.
104. JANSE MJ: *A brief history of sudden cardiac death and its therapy*. Pharmacol Therap 2003; 100: 89-99.
105. JERVELL A, LANGE-NIELSEN F: *Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death*. Am Heart J 1957; 54: 59-68.
106. JÓZAN M, TARJÁN J, ROSTÁS L: *Ismétlődő kaotikus kamrai tachycardia megszüntetése mesterségesen előidézett pitvarfibrillációval*. Magy Belorv Arch 1981; 34: 35-38.
107. JÓZSA L: *Cardiovascularis betegségek a Bibliában*. Orv Hetil 1992; 133: 1769-1770.
108. KANNANKERIL PJ, NORRIS KJ, CARTER S, RODEN DM: *Factors affecting the degree of QT prolongation with drug challenge in a large cohort of normal volunteers*. Heart Rhythm 2011; 8: 1530-1534.
109. KANNANKERIL PJ, RODEN DM, FISH FA: *Suppression of bidirectional ventricular tachycardia and unmasking of prolonged QT interval with verapamil in Andersen's syndrome*. J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15: 119.
110. KAPPLINGER JD, TESTER DJ, SALISBURY BA, CARR JL, HARRIS-KERR C, POLLEVICK GD, WILDE AAM, ACKERMAN MJ: *Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test*. Heart Rhythm 2009; 6: 1297-1303.
111. KATZ AM: *Carl J. Wiggers and the foundation of modern cardiology*. Dial Cardiovasc Med 2004; 9: 45-47.
112. KATZ AM, KATZ PB: *Diseases of the heart in the works of Hippocrates*. Br Heart J 1962; 24: 257-264 (cikkreferátum, anon: Orv Hetil 1962; 103: 2041-2045).
113. KÁLLAY K, KERÉKES G: *Kezelés tartós hatású chinidinnel*. Magy Belorv Arch 1967; 20: 40-48.
114. KEATING M, ATKINSON D, DUNN C, TIMOTHY K, VINCENT GM, LEPPERT M: *Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene*. Science 1991; 252: 704-706.
115. KENEDI I, ROCHLITZ K: *Antiarrhythmias gyógyszerek arrhythmogen hatása*. Orv Hetil 1976; 117: 2548-2551.
116. KENEDI I, SOLTÍ F: *EKG-feladvány*. Magy Belorv Arch 1970; 23: 223-224.
117. KERKOVITS GY: *A szív ritmuszavarainak gyógyszeres kezelése*. Magy Belorv Arch 1975; 28 (Suppl 4): 82-97.
118. KERR WMJ, BENDER WML: *Paroxysmal ventricular fibrillation with cardiac recovery in a case of auricular fibrillation and complete heart-block while under quinidine sulphate therapy*. Heart 1922; 9: 269-281.
119. KISS Z, FAZEKAS T: *Szívritmus- és repolarisációs zavarok szerves foszforsavészter mérgezésekben*. Orv Hetil 1978; 119: 1905-1907. Angolul: Arrhythmias in organophosphate poisonings. Acta Cardiol 1979; 34: 323-330.
120. KISS Z, FAZEKAS T: *Organophosphates and torsade de pointes ventricular tachycardia*. J Roy Soc Med 1983; 76: 984-985.
121. KOPPER L, MARCSEK Z, KOVALSZKY I (szerk): *Molekuláris medicina*. Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 1997; 5-374.

122. KÖRNYEI L, SZATMÁRI A: *Gyermekszív-elektrofiziológia és aritmológia. In: Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia.* (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009, 20. fejezet, 611-672.
123. KUO CS, MUNAKATA K, REDDY CP, SURAWICZ B: *Characteristics and possible mechanisms of ventricular arrhythmias dependent on the dispersion of action potential duration.* Circulation 1983; 67: 1356-1367.
124. LATHAM AD, MUNRO TA: *Familial myoclonus epilepsy associated with deaf-mutism in a family showing other psychobiological abnormalities.* Ann Eugen Lond 1937; 8: 166-175.
125. LEHMANN MH, SUZUKI F, FROMM BS, FRANKOVICH D, ELKO P, STEINMAN RT, FRESARD J, BAGA JJ, TAGGART T: *T wave „humps” as a potential electrocardiographic marker of the long QT syndrome.* J Am Coll Cardiol 1994; 24: 746-754.
126. LENGYEL CS, FAZEKAS T: *A szerzett hosszú-QT-szindróma és a torsades de pointes kamrai tachycardia.* In: Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2., átdolgozott kiadás, 2009; 21. fejezet, 673-724.
127. LENGYEL CS, VÁRKONYI T, BODA K, FAZEKAS T: *A QT-szakasz-diszperzió növekedése cukorbetegségben.* Orv Hetil 1997; 138: 337-341.
128. LENGYEL CS, VÁRKONYI T, FAZEKAS T: *Erythromycin által előidézett „torsades de pointes” kamrai tachycardia.* Orv Hetil 1997; 138: 1003-1006.
129. LEPESCHKIN E, SURAWICZ B: *The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram.* Circulation 1952; 6: 378-388.
130. LEVINE SA, MATTON M: *Observations on a case of Adams-Stokes syndrome, showing ventricular fibrillation and asystole lasting five minutes, with recovery following intracardiac injection of adrenalin.* Heart 1925; 12 (issued March 22, 1926): 271-279.
131. LEVY RL: *Clinical studies of quinidin. IV. The clinical toxicology of quinidin.* JAMA 1922; 79: 1108-1113.
132. LEWALTER T, LÜDERITZ B: *Historical milestones of electrical signal recordings and analysis.* In: Contemporary cardiology. Cardiac repolarization: bridging basic and clinical science (eds Gussak I, Antzelevitch C, Hammill SC, Shen WK, Bjerregaard P). Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2003; 7-21.
133. LEWIS T: *The experimental production of paroxysmal tachycardia and the effects of ligation of the coronary arteries.* Heart 1909; 1 (issued Nov 1): 98-137.
134. LEWIS T: *Lectures on the heart.* Paul B Hoeber, New York, 1915.
135. LEWIS T, DRURY AN: *Revised views of the refractory period, in relation to drugs reputed to prolong it, and in relation to circus movement.* Heart 1926; 13: 95-100.
136. LEWIS T, HAYNAL I: *Observations relating to the tone of the minute vessels of the human skin; with remarks upon and illustrations of measurement of pressure within these vessels.* Heart 1927/29; 14 (No. 3, issued August 1, 1928): 177-194.
137. LISZKAI G, FAZEKAS T: *Tranziens cerebralis ischaemiás attack képében jelentkező kinidin-syncope.* Orv Hetil 1998; 139: 1425-1428.
138. LŐRINCZ I: *T-hulláms-alternáns. A QT-diszperzió.* In: Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J). Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009, 2. bővített, átdolgozott kiadás, 171-205.
139. LUPOGLAZOFF JM, DENJOY I, BERTHET M, NEYROUD N, DEMAY L, RICHARD P, HAINQUE B, VAKSMANN G, KLUG D, LEENHARDT A, MAILLARD G,

- COUMEL P, GUICHENEY P: *Notched T waves on Holter recordings enhance detection of patients with LQT2 (HERG) mutations*. Circulation 2001; 103: 1095-1101.
140. LÜDERITZ B: *History of the disorders of cardiac rhythm*. Futura Publishing Co, Armonk/New York, 3. kiadás, 2002; 1-277.
141. LÜDERITZ B, LEWALTER T: *Repolarization: historical perspectives*. In: Myocardial repolarization. From gene to bedside. (eds Oto A, Breithardt G). Futura Publishing Co, Armonk/NY, 2001; 3-20.
142. MACCLUER JW, TIMOTHY KW: *ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome*. Circulation 1995; 92: 2929-2934.
143. MACWILLIAM JA: *Fibrillar contraction of the heart*. J Physiol (London) 1887; 8: 296-310.
144. MACWILLIAM JA: *Application of physiology to medicine. Ventricular fibrillation and sudden death*. Br Med J 1923; 2: 215-219.
145. MALFATTO G, ROSEN MR, FORESTI A, SCHWARTZ PJ: *Idiopathic long QT syndrome exacerbated by beta-adrenergic blockade and responsive to left cardiac sympathetic denervation: implications regarding electrophysiologic substrate and adrenergic modulation*. J Cardiovasc Electrophysiol 1992; 3: 295-305.
146. MALIK M: *The imprecision in heart rate correction may lead to artificial observations of drug induced QT interval changes*. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25: 209-216.
147. MALIK M, BATCHVAROV V: *QT dispersion* (Clinical approaches to tachyarrhythmias kismonográfia-sorozat). Futura Publishing Co, Armonk/New York, Vol 12, 2000; 1-140.
148. MAREY EJ: *Des excitations électriques du coeur*. Physiologie expérimentale. Travaux du Laboratoire de Marey. G. Masson, Párizs, 1876; 2: 63-86.
149. MARTIN CA, MATTHEWS GDK, HUANG CLH: *Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease*. Heart 2012; 98: 536-543.
150. MEISSNER FL: *Taubstummheit und Taubstummenbildung: Beobachtungen und Erfahrungen nebst einer Geschichte der Leipziger Taubstummenanstalt*. C Winter, Leipzig & Heidelberg, 1856; 119-120.
151. MERKELY B, TOMCSÁNYI J, TENCZER J, VECSEY T, GYÖNGY T, SOLT F, BODOR E: *Monofázisos akciós potenciál regisztrálás klinikai jelentősége hosszú QT-szindrómában*. Orv Hetil 1996; 137: 283-286.
152. MILLER MA, BHASIN K, REDDY VY, D'AVILA A: *Left cardiac sympathetic denervation for the treatment of methadone-induced long QT syndrome*. Heart Rhythm 2011; 8: 1955-1957.
153. MINES GR: *On dynamic equilibrium in the heart*. J Physiol 1913; 46: 349-383.
154. MIRCHANDANI S, PHOON CKL: *Sudden cardiac death: a 2400-year-old diagnosis ?* Int J Cardiol 2003; 90: 41-48.
155. MIRVIS DM: *Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 625-631.
156. MORQUIO L: *Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par les modifications permanentes du pouls des attaques syncopales et épileptiformes et la mort subite*. Arch Med Enf 1901; 4: 467-475.
157. MOSS AJ, MCDONALD J: *Unilateral cervicothoracic sympathetic ganglionectomy for the treatment of long QT interval syndrome*. N Engl J Med 1971; 285: 903-904.
158. MOSS AJ, PRIORI SG, CERRONE M, SPAZZOLINI C, ODERO A, NAPOLITANO C, BLOISE R, DE FERRARI GM, KLEISY C, MOSS AJ, ZAREBA W, ROBINSON JL, HALL WJ, BRINK PA, TOIVONEN L, EPSTEIN AE, LI C, HU D: *Left cardiac sympathetic*

- denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome.* Circulation 2004; 109: 1826-1833.
159. MOSS AJ, ROBINSON JL: *Clinical features of the idiopathic long QT syndrome.* Circulation 1992; 85 (Suppl I): I-140-I-144.
160. MOSS AJ, SCHWARTZ PJ, CRAMPTON RS, TZIVONI D, LOCATI EH, MACCLUEN J, HALL WJ, WEITKAMP L, VINCENT GM, GARSON A Jr, ROBINSON JL, BENHORIN J, CHOI S: *The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families.* Circulation 1991; 84: 1136-1144.
161. MOSS AJ, ZAREBA W, HALL WJ, SCHWARTZ PJ, CRAMPTON RS, BENHORIN J, VINCENT GM, LOCATI EH, PRIORI SG, NAPOLITANO C, MEDING A, ZHANG L, ROBINSON JL, TIMOTHY K, TOWBIN JA, ANDREWS ML: *Effectiveness and limitations of β -blocker therapy in congenital long-QT syndrome.* Circulation 2000; 101: 616-623.
162. MÖNNIG G, ECKARDT L, WEDEKIND H, HAVERKAMP W, GERSS J, MILBERG P, WASMER K, KIRCHHOF P, ASSMANN G, BREITHARDT G, SCHULTZE-BAHR E: *Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome.* Eur Heart J 2006; 27: 2074-2080.
163. NAIR K, UMAPATHY K, DOWNAR E, NANTHAKUMAR K: *Aborted sudden death from sustained ventricular fibrillation.* Heart Rhythm 2008; 5: 1198-1200.
164. NAKANISHI S, YAMADA M, HATTORI N, SUZUKI G: *Relation between QT duration and mortality in an elderly Japanese population.* Am J Cardiol 2004; 93: 1182-1185.
165. NAUMANN D'ALOUNCOURT C, ZIERHUT W, LÜDERITZ B: *„Torsade de pointes” tachycardia. Reentry or focal activity ?* Br Heart J 1982; 48: 213-216.
166. NEYROUD N, TESSON F, DENJOY I, LEIBOVICI M, DONGER C, BARHANIN J, FAURÉ S, GARY F, COUMEL P, PETIT C, SCHWARTZ K, GUICHENEY P: *A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome.* Nature Gen 1997; 15: 186-189.
167. PATEL U, PAVRI BB: *Short QT syndrome. A review.* Cardiol Rev 2009; 17: 300-303.
168. RAINIER-POPPE CR, SCHRIRE V, BECK W, BARNARD CN: *The treatment of quinidine-induced ventricular fibrillation by closed-chest resuscitation and external defibrillation.* Am Heart J 1963; 63: 582-590.
169. RAUTAHARJU PM, PRINEAS RJ, KADISH A, LARSON JC, HSIA J, LUND B: *Normal standards for QT and QT intervals derived from a large ethnically diverse population of women aged 50 to 79 years (The Women's Health Initiative [WHI]).* Am J Cardiol 2006; 97: 730-737.
- 169/a. RAY WA, MURRAY KT, HALL K, ARBOGAST PG, STEIN CM: *Azithromycin and the risk of cardiovascular death.* N Engl J Med 2012; 366: 1881-1890.
- 169/b. RAY WA, MURRAY KT, MEREDITH S, NARASIMHULU SS, HALL K, STEIN CM: *Oral erythromycin use and the risk of sudden cardiac death.* N Engl J Med 2005; 351: 1089-1096.
170. REDDY CP, SURAWICZ B: *Terminology of tachycardias: historical background and evolution.* Pacing Clin Electrophysiol 1983; 6: 1123-1142.
171. RÉTHLY E: *Az EKG Q–T szakasza mérésének gyakorlati jelentősége.* Orv Hetil 1953; 94: 176-179.
172. ROBINSON GC, BREDECK JF: *Ventricular fibrillation in man with cardiac recovery.* Arch Intern Med 1917; 20: 725-738.
173. ROGUIN A: *Henry Cuthbert Bazett (1885-1950) — the man behind the QT interval correction formula.* Pacing Clin Electrophysiol 2011; 34: 384-388.

174. ROMANO C, GEMME G, PONGIGLIONE R: *Aritmie cardiache rare dell'età pediatrica. Accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica*. Clin Pediat (Bologna) 1963; 45: 656-683.
175. ROSENBACKER T, PRIORI SG: *Clinical diagnosis of long QT syndrome: back to the caliper*. Eur Heart J 2007; 28: 528-528.
176. SCHAMROTH L: *An introduction to electrocardiography* (szerk Schamroth C). Blackwell Scientific Publications. Oxford/London/Edinburgh/Boston/Melbourne (7. kiadás), 1990; 1-457.
177. SCHERLAG BJ: *The Gouaux–Ashman phenomenon: His bundle recordings*. MCV Quaterly 1973; 9: 34-38.
178. SCHERLAG BJ, FAZEKAS T, PATTERSON E, JACKMAN WM, LAZZARA R: *Development of cardiac electrophysiology in the twentieth century*. Cardiol Hung 1994; 23 (4): 15-21.
179. SCHREINER KD, VOSS F, SENGES JC, BECKER R, KRAFT P, BAUER A, KELEMEN K, KUEBLER W, VOS MA, SCHOELS W: *Tridimensional activation patterns of acquired torsade-de-pointes-tachycardias in dogs with chronic AV-block*. Basic Res Cardiol 2004; 99: 288-298.
180. SCHOUTEN EG, DEKKER JM, MEPPELINK P, KOK FJ, VANDENBROUCKE JP, POOL J: *QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population*. Circulation 1991; 84: 1516-1523.
181. SCHULTHEISZ E: *A Hippokratesi Gyűjtemény*. In: Fejezetek az orvosi művelődés történetéből. Magyar Tudománytörténeti Intézet (MATI), Piliscsaba, 2006; 97-103.
182. SCHWARTZ PJ: *Idiopathic long QT syndrome: progress and questions*. Am Heart J 1985; 109: 399-411.
183. SCHWARTZ PJ: *The long QT syndrome*. (Clinical Approaches to Tachyarrhythmias-kismonográfia-sorozat). Futura Publishing Co, Armonk/New York, Vol 7, 1997; 1-108.
184. SCHWARTZ PJ, MALLIANI A: *Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q–T syndrome*. Am Heart J 1975; 89: 45-50.
185. SCHWARTZ SP: *Transient ventricular fibrillation. A study on the fibrillatory process and its development*. J Mt Sinai Hosp 1942; 8: 1005-1011.
186. SCHWARTZ SP, HALLINGER LN: *Transient ventricular fibrillation. VI. Observations on the peripheral pulse pressures in the course of transient ventricular fibrillation during established auriculoventricular dissociation*. Am Heart J 1954; 48: 390-404.
187. SCHWARTZ SP, HALLINGER LN, IMPERIALLI A: *Transient ventricular fibrillation. IV. The effects of procaine amide on patients with transient ventricular fibrillation during established auriculoventricular dissociation*. Circulation 1952; 6: 193-200.
188. SCHWARTZ SP, JEZER A: *Transient ventricular fibrillation. The clinical and electrocardiographic manifestations of the syncopal seizures in a patient with auriculoventricular dissociation*. Arch Intern Med 1932; 50: 450-469.
189. SCHWARTZ SP, JEZER A: *The Stokes-Adams syndrome. Some clinical and graphic observations on the cardiac mechanism underlying syncopal seizures*. Med Clin North Am Philadelphia, WB Saunders, 1933; 1-213.
190. SCHWARTZ SP, MARGOLIES MP, FIRENZE A: *Transient ventricular fibrillation. V. The effects of the oral administration of quinidine sulphate on patients with transient ventricular fibrillation during established atrioventricular dissociation*. Am Heart J 1953; 45: 404-405.

191. SCHWARTZ SP, ORLOFF J, FOX C: *Transient ventricular fibrillation. I. The prefibrillatory period during established auriculoventricular dissociation with a note on phonoechocardiograms obtained at such time.* Am Heart J 1949; 37: 21-35.
192. SCHWARTZ SP, POOL DE SOLA, N: *Transient ventricular fibrillation. II. The effects of bodily rest, atropine sulfate, and exercise on patients with transient ventricular fibrillation during established auriculoventricular dissociation; a study of the influence of the extrinsic nerves on the idioventricular pacemaker of the heart.* Am Heart J 1950; 39: 361-386.
193. SCHWARTZ D: *August Hoffmann – ein Pionier der Herzdiagnostik.* Z gesamte Inn Med 1989; 44: 714-717.
194. SCOTT RW, SANCETTA SM: *Stokes-Adams attacks induced by rectal stimulation in a patient with complete heart block.* Circulation 1950; 2: 886-889.
195. SELZER A, WRAY HW: *Quinidine syncope: paroxysmal ventricular fibrillation occurring during treatment of chronic atrial arrhythmias.* Circulation 1964; 30: 17-26.
196. SEPP R: *A szív ioncsatornáinak molekuláris biológiája.* In: Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia (szerk Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J), Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009; 2. bővített/átdolgozott kiadás, 3. fejezet, 47-75.
197. SEPP R, CSANÁDY M: *A hosszú QT-szindróma molekuláris genetikája: klinikai vonatkozások.* Orv Hetil 1999; 140: 2633-2638.
198. SEPP R, CSANÁDY M, NAPOLITANO C, SÁGHY L, PAP R, CSANÁDI Z, PRIORI SG, SCHWARTZ PJ, FORSTER T: *Az első hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betegen.* Cardiol Hung 2004; 34: 184-188.
199. SEPP R, CSANÁDY M, NAPOLITANO C, PÁLINKÁS A, ANASTASAKIS A, CSANÁDI Z, PRIORI SG, SCHWARTZ PJ, FORSTER T: *Az első KCNQ1-génmutáció azonosítása hosszú QT-szindrómás magyar betegen.* Cardiol Hung 2006; 36: 11-16.
200. SILVERMAN ME, FYE WB: *John A. MacWilliam: Scottish pioneer of cardiac electrophysiology.* Clin Cardiol 2006; 29: 90-92.
201. SIMON K: *Krónikus stressz és epigenetika.* Orv Hetil 2012; 153: 525-530.
- 201/a. SMEETS JLRM, DOEVEDANS PA, JOSEPHSON ME, KIRCHHOF CH, VOS MA (eds): *Professor Hein J.J. Wellens. 33 years of cardiology and arrhythmology.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, 2000; 1-679.
202. SOLIMAN EZ, HOWARD G, CUSHMAN M, KISSELA B, KLEINDORFER D, LE A, JUDD S, MCCLURE LA, HOWARD VJ: *Prolongation of QT_c and risk of stroke. The REGARDS (REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke) study.* J Am Coll Cardiol 2012; 59: 1460-1467.
203. SOLT F, CZAKÓ E: *Antiaritmiás gyógyszerek aritmogén – iatrogen – hatásai.* Magy Belorv Arch 1982; 35 (Suppl 4): 67 (előadáskivonat).
204. SOLT F, CZAKÓ E, JUHÁSZ-NAGY S, KÉKESI V, SZÁNTÓ A, OSWALD É: *Increased susceptibility of the heart to arrhythmia in response to QT prolongation associated with inhomogenous repolarization: further data concerning the pathomechanism of arrhythmias associated with long QT syndrome.* Acta Med Acad Sci Hung 1982; 39: 227-236.
205. SOLT F, CZAKÓ E, MORAVCSIK E, GYÖNGY T: *A Q–T megnyúlással járó tachyarrhythmiák (pathomechanizmus, kezelés).* Cardiol Hung 1980; 9: 183-189.
206. SOLT F, SZABÓ Z: *Pacemaker terápia.* Medicina Könyvkiadó, 1980 (második, átdolgozott és bővített kiadás); 5-143.
207. SOLT F, SZABÓ Z, SZEKERES L: *Aritmiák.* Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1987; 5-181.
208. SOLT F, SZATMÁRY L, VECSEY T, RÉNYI-VÁMOS F Jr, BODOR E: *Congenital complete heart block associated with QT prolongation.* Eur Heart J 1992; 13: 1080-1083.

209. SONKODI S, SZÖRÉNYI Á, JULESZ J, FAZEKAS T: *Familiáris paroxysmalis bénulás (hypokalaemiás forma)*. Orv Hetil 1980; 121: 1331-1333.
210. SPÄTH G: *Torsade de pointes oder die andere Ursache des plötzlichen Herztodes*. Überreuter Wissenschaft, Bécs, 1988; 1-275.
211. STRAUS SMJM, KORS JA, DE BRUIN ML, VAN DER HOOFT CS, HOFMAN A, HEERINGA J, DECKERS JW, KINGMA JH, STURKENBOOM MCJM, STRICKER BHCH, WITTERMAN JCM: *Prolonged QT_c interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 362-367.
212. STRAUSS S: *The heartbeat of a First Nation*. Can Med Ass J 2012; 184 (4): E211-212.
213. SZILÁGYI L, GARA I, DÉRY T, FARKAS A: *Lassú progressziójú hosszú Q-T szindróma*. Magy Belorv Arch 1983; 36: 225-229.
214. TARAN LM, SZILAGYI N: *The duration of the electrical systole (Q-T) in acute rheumatic carditis in children*. Am Heart J 1947; 33: 14-26.
215. TEMPLIN C, GHADRI JR, ROUGIER JS, BAUMER A, KAPLAN V, ALBESA M, STICHT H, RAUCH A, PULEO C, HU D, BARAJAS-MARTINEZ H, ANTZELEVITCH C, LÜSCHER TF, ABRIEL H, DURU F: *Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6)*. Eur Heart J 2011; 32: 1077-1088.
216. TENCZER J, LITTMANN L, ROHLA M: *Chinidin syncope*. Cardiol Hung 1984; 13: 65-66.
217. THOMSEN MB: *Beat-to-beat variability of repolarisation and drug-induced torsades de pointes in the canine heart*. PhD értekezés, Limburg University, Maastricht/Hollandia, 2005; 1-172.
218. THOMSON GW: *Quinidine as a cause of sudden death*. Circulation 1956; 14: 757-765.
219. TÍMÁR S, BRUNCSÁK A: *Kaotikus kamrai tachycardia*. Orv Hetil 1978; 119: 719-724.
220. TOIVONEN L: *More light on QT interval measurement*. Heart 2002; 87: 193-194.
221. TOMCSÁNYI J, MERKELY B, SOLTÍ F, TENCZER J: *Intermittáló Romano–Ward-szindróma*. Orv Hetil 1996; 137: 577-580.
222. TOMCSÁNYI J, SOMLÓI M, FRÉSZ T, HRISULA A, TOLDY-SCHEDEL E, SÁRMÁN B, ZSOLDOS A, NAGY E, FARBAKY ZS: *Reverzibilis, stressz indukálta cardiomyopathiák*. Orv Hetil 2008; 149: 347-352.
223. UNGHVÁRY L: *Klinikai és kísérleti elektrokardiographia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1958; 3-631.
224. VARRÓ A, PAPP JGY: *Low penetrance, subclinical congenital LQTS: concealed LQTS or silent LQTS ?* Cardiovasc Res 2006; 70: 404-406.
225. VERDUYN SC: *Acquired torsade de pointes arrhythmias. Role of early afterdepolarizations and dispersion of repolarization*. PhD-értekezés. Limburg Egyetem, Maastricht, Hollandia, 1996; 1-169.
- 225/a. VIKO LE, MARVIN HM, WHITE PD: *A clinical report on the use of quinidine sulfate*. Arch Intern Med 1923; 31: 345-363.
226. VON KNORRE GH: *Remarks on Hoffmann's ECGs* (személyes közlés; e-mail Fazekas Tamásnak 2007. július 31-én).
- 226/a. VOS MA: *New observations to identify abnormal impulse formation in the intact heart*. PhD-tézis, Limburg Egyetem, Maastricht, Hollandia, 1989; 1-172.
227. ZWILLINGER L: *Über die Magnesiumwirkung auf das Herz*. Klin Wschr 1935; 40: 1429-1433.

228. WAGNER GY, TARJÁN J, SOLTI F, RÉNYI-VÁMOS F: *Romano-Ward szindróma (örökletes QT meghosszabbodás veleszületett süketség nélkül)*. Cardiol Hung 1979; 8: 123-130.
229. WARD OC: *The electrocardiographic abnormality in familial cardiac arrhythmia*. Ir J Med Sci 1966; 41: 553-557.
230. WARD OC: *A new familial cardiac syndrome in children*. J. Irish Med Assoc 1964; 54: 103-106.
231. WETHERBEE DG, HOLZMAN D, BROWN MG: *Ventricular tachycardia following the administration of quinidine*. Am Heart J 1952; 43: 89-96.
232. WILCOX JE, ROSENBERG J, VALLAKATI A, GHEOGHIADÉ M, SHAH SJ: *Usefulness of electrocardiographic QT interval to predict left ventricular diastolic dysfunction*. Am J Cardiol 2011; 108: 1760-1766.
233. WIGGERS CJ: *Studies on ventricular fibrillation caused by electric shock. II. Cinematographic and electrocardiographic observations of the natural process in the dog's heart*. Am Heart J 1929; 5: 351-365.
234. WINKEL BG, HOLST AG, THEILADE J, KRISTENSEN IB, THOMSEN JG, OTTESEN GL, BUNDGAARD H, SVENDSEN JH, HAUNSO S, Tfelt-Hansen J: *Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years*. Eur Heart J 2011; 32: 983-990.
235. YAN GX, LANKIPALLI RS, BURKE JF, MUSCO S, KOWEY PR: *Ventricular repolarization. Components on the electrocardiogram. Cellular basis and clinical significance*. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 401-409.
236. YANG PC, CLANCY CE: *Effects of sex hormones on cardiac repolarization*. J Cardiovasc Pharmacol 2010; 56: 123-129.
237. YANOWITZ R, PRESTON JB, ABILDSKOV JA: *Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles: production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alternation of sympathetic tone*. Circ Res 1966; 18: 416-428.