

A fokozott arrhythmiarizikó új markere: a mikrovolt T-hullám-alternáns patomechanizmusa és vizsgálati módszerei

LŐRINCZ ISTVÁN DR.¹ ■ SZÁNTHÓ ESZTER DR.¹ ■ SIMKÓ JÓZSEF DR.²
SZABÓ ZOLTÁN DR.¹ ■ BARTA KITTI DR.¹ ■ FÜZI MÁRTA DR.¹
SZIGETI GYULA DR.^{3,4}

¹Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika,
Sürgősségi Orvostan Tanszék, Debrecen

²Miskolci Semmelweis Ignác Egészségügyi Központ és Egyetemi Oktatókórház Nonprofit Kft.,
Belgyógyászati Intézet, Kardiológiai Osztály, Miskolc

³Élettani Intézet, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Klinikai Kísérleti Kutató- és Humán Élettani Intézet, Budapest

A mikrovolt T-hullám-alternáns, angolul microvolt T-wave alternant ($\mu\text{V-TWA}$), a T-hullám amplitúdójának ütésről ütésre történő mikrovolt szinten mérhető változása. Mivel ez a változás igen kicsi, csak finom, érzékeny digitális jelfeldolgozó technikával mérhető. Jelenlegi álláspont szerint a $\mu\text{V-TWA}$ megjelenése előre jelezheti a letális, malignus kamrai tachyarrhythmiai kialakulásának valószínűségét, a hirtelen szívhalál bekövetkeztét. Az elmúlt tíz évben experimentális és klinikai vizsgálatok próbálták magyarázni a $\mu\text{V-TWA}$ kialakulásának patomechanizmusát és a mögöttes sejtszintű folyamatokat. Azonban a mai napig nem sikerült a $\mu\text{V-TWA}$ -t kialakító celluláris folyamatokat megfelelően tisztázni. Összefoglaló tanulmányunkban áttekintjük azokat a témával foglalkozó közleményeket, amelyek a folyamatban szerepet játszó akciós potenciál repolarizációjában fontosak voltak és áttörést jelentettek az elmúlt években. Részletezzük az akciós potenciál és ionáram-fluktuáció, a citoplazmatikus kalciumkoncentráció-szabályozás, a béta-adrenerg receptorok, valamint a connexinek szerepét a $\mu\text{V-TWA}$ és a következményes kamrai tachyarrhythmiai kialakításában. Ismertetjük továbbá a $\mu\text{V-TWA}$ detektálására jelenleg alkalmazott technikákat, azok felhasználási lehetőségeit a hirtelen szívhalál veszélyeztetettségének felmérésében.

Késszavak: malignus arrhythmia, hirtelen szívhalál, kamrai repolarizáció, rizikófelmérés, citoplazmatikus kalcium, a beta adrenerg receptorok, connexin

Microvolt T-wave alternant: pathomechanism and evaluation of a new marker of arrhythmia risk

Microvolt T-wave alternant ($\mu\text{V-TWA}$) is a beat-to-beat fluctuation in the amplitude of T-wave at a microvolt level. The amount of variation is small, on the order of microvolts, so sensitive digital signal processing techniques are required to detect $\mu\text{V-TWA}$. The appearance of $\mu\text{V-TWA}$ has been suggested as a predictor of susceptibility to lethal ventricular tachyarrhythmias, and sudden cardiac death in different patients' populations. During the last decade, theoretical, experimental and clinical research efforts have focused primarily on $\mu\text{V-TWA}$, examining its mechanisms and predictive value using time-invariant cutoff values. The cellular mechanisms involved are not well-defined and are the subject of this investigation. This review discusses the bench-to-bedside literature that, over decades, has linked alternans of repolarization in cellular, whole-heart, and human studies with spatial dispersion of repolarization, alternans of cellular action potential, and fluctuations in ionic currents, intracellular calcium regulation, role of the beta adrenergic receptors and connexins that may lead to ventricular arrhythmias. This review then provides a contemporary framework for the use of $\mu\text{V-TWA}$ methods to enhance risk stratification for sudden cardiac death, identifying populations for whom $\mu\text{V-TWA}$ is best established.

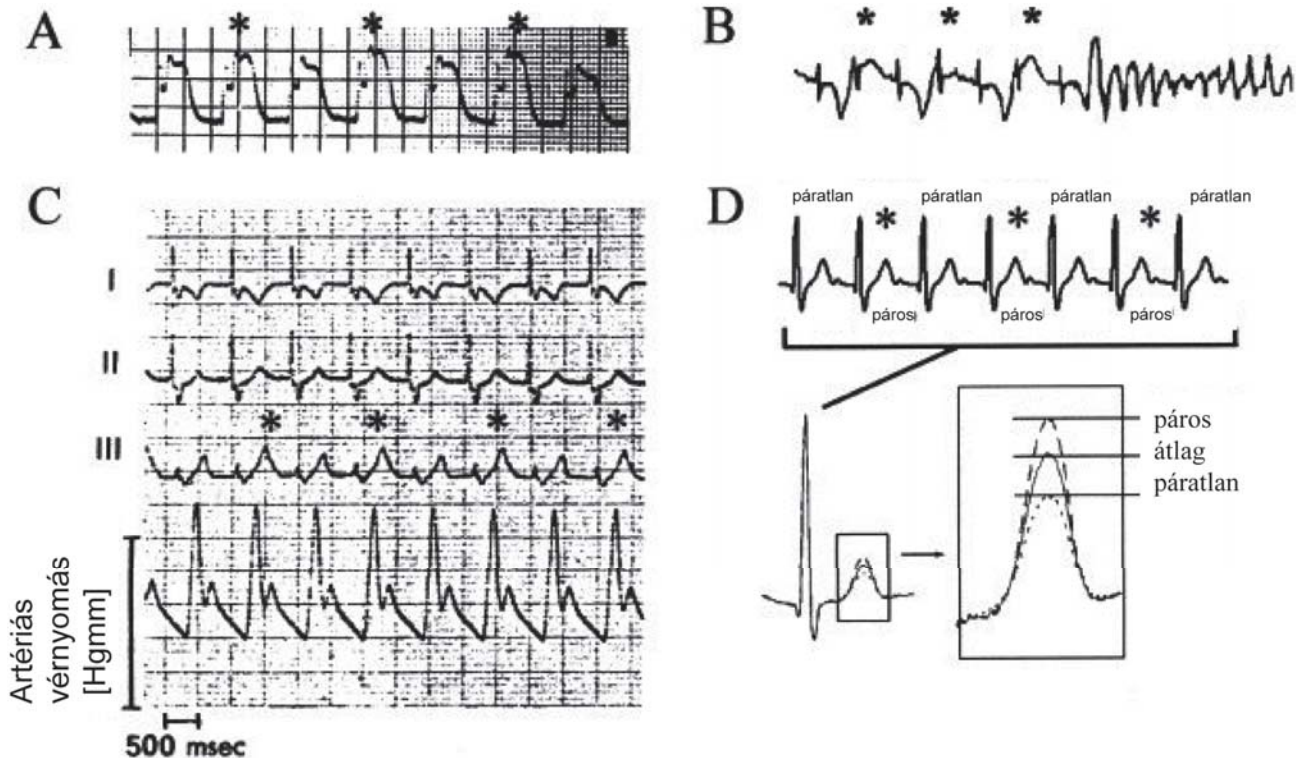
Keywords: malignant arrhythmia, sudden cardiac death, ventricular repolarization, risk stratification, intracellular calcium, beta adrenergic receptors, connexins

(Beérkezett: 2010. május 18.; elfogadva: 2010. május 26.)

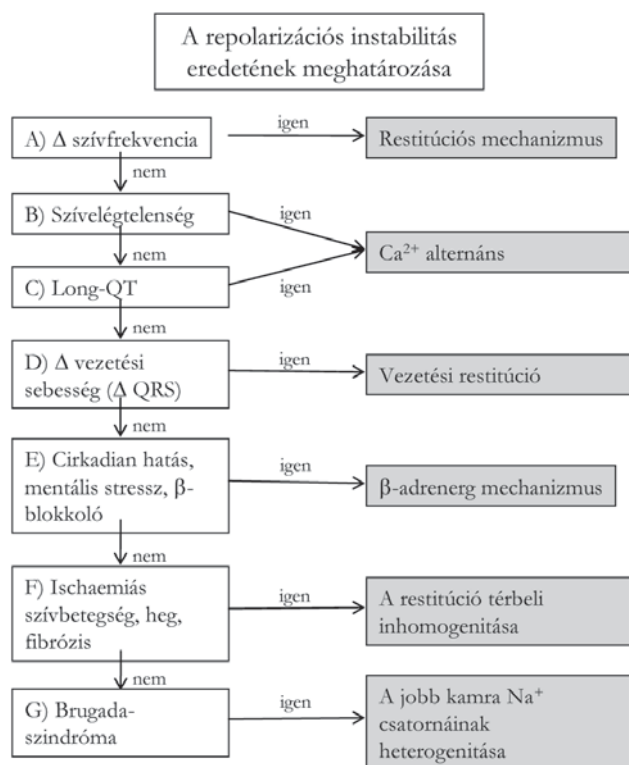
A malignus kamrai ritmuszavar s a hirtelen szívhalál elő-rejelzésére számos invazív és noninvazív módszer áll rendelkezésre. A ritmuszavar jelentkezését a speciális arrhythmogen tényezőkön kívül befolyásolhatja a szív-izom alapbetegsége, a társbetegségek és más moduláló tényezők. A fentiek hatásos prevenciója érdekében alapvető fontosságú a malignus ritmuszavar szempontjából fokozott rizikóval élő betegek kiválasztása. Tradicionálisan a magas rizikójú egyéneknél a bal kamrai ejekciós frakció (BKEF) és a bizonyított arrhythmiasúlyosság alapján alkalmaztak profilaktikus antiarrhythmias kezelést, annak ellenére, hogy ez a terápiás stratégia – a tanulmányok alapján – nem járt túlélésjavulással. Ezt követően a csökkent BKEF-ű betegcsoportból elektrofiziológiai (EFV) során kiválasztott alcsoport esetén az implantálható cardioverter-defibrillátor- (ICD-) beültetés hatására kedvező túlélési mutatókat igazoltak. Ezekben az esetekben azonban az invazív és drága EFV kellett a pontos indikáció felállításához. A fentiek alapján szükség lenne egy olyan noninvazív módon mérhető arrhythmia-vulnerabilitást előre jelző markerre, amely alkalmazható lenne ezen betegcsoportokban. Az ilyen malignus arrhythmia-ek előrejelzésére, az arrhythmia-ri-zikó igazolása céljából az utóbbi évtizedek kutatásai nyomán fejlesztették ki a T-hullám-alternáns mikrovol-tos mérését, ami mikrovolttos T-hullám-alternáns (angolul microvolt T-wave alternant = μ V-TWA) néven került be az orvosi irodalomba [1, 2, 3].

Régóta ismert, hogy a konvencionális felületi EKG-görbén a T-hullámok alakja ütésről ütésre, alternálva megváltozhat [1. ábra A)–C)], ilyenkor T-hullám-alternánsról (TWA) beszélünk [4]. Többen bizonyították, hogy a T-hullám-alternáns rossz prognózist jelent, mert az ilyen betegek csoportjában hirtelen szívhalál sokkal gyakrabban fordul elő, mint a T-hullám-eltérés nélküli csoportban. A jellegzetes EKG-eltérést kezdetben szívizom-ischaemiához társulva, szívkoszorúér-spasmusban, elektrolitzavarokban és veleszületett hosszú QT-szindrómás betegekben írták le, azonban az is kiderült, hogy egészséges emberben is előfordulhat szaporább szívfrekvencia-tartományban [5, 6, 7, 8]. A „T-hullám-alternáns” kifejezés ellenére a változás az egész ST-szakaszt [9, 10, 11, 12] és az U-hullámot is érintheti [13], ezért inkább a repolarizációalternáns lenne a pontosabb kifejezés, amit ritkán ugyan, de ma már a szakirodalom is alkalmaz [14, 15]. A TWA lehet primer és szekunder (teljes). A primer TWA nem érinti a QRS-komplexumot és különbözik a szekunder „teljes elektromos alternáns”-tól. Az utóbbi az EKG minden komponensének (tengelyének és/vagy a feszültségnek) megváltozására vonatkozik, ami nagy pericardialis folyadék-gyülem, illetve pericardialis tamponád esetén észlelhető [16].

A TWA igen ritkán ér el olyan nagyságot, hogy a fel-színi, konvencionális EKG-n könnyen felismerhető legyen, ezért szükség volt olyan módszer bevezetésére, amely a rejtett eseteket is felismeri, ezáltal kiszűrhetővé válnak a magas rizikójú egyének. Erre vált alkalmassá a



1. ábra | A T-hullám-alternáns különböző formái [16]. A) A makroszkópos ST-T-alternáns. B) T-hullám-alternáns polimorf ventricularis tachycardia (VT) előtt. C) A látható ST-T-alternáns, artériás vérnyomásalternáns nélkül. D) Finom mikrovolttos T-hullám-alternáns



2. ábra | A repolarizációs instabilitás eredetének meghatározása [30]

μV-TWA, a TWA mikrovolt nagyságrendű detektálása [1. ábra D)] [10, 17]. Elsőként kutyakísérletben bizonyították a μV-TWA és a kamrai vulnerabilitás, a kamra-fibrillációra való hajlam közötti szoros kapcsolatot [2, 17], majd humán vizsgálatokban is kimutatták a kamra-fibrilláció és a μV-TWA közötti összefüggést [11, 17].

A T-hullám-alternáns fiziológiai alapjai és mechanizmusai

A TWA háttérben a kamrai repolarizáció térbeli és időbeli diszperziója áll (2. ábra). A szívizom kóros akcióspotenciál-változásait okozó celluláris és ioncsatorna-eltéréseket már tisztázták [18]. Mind a kísérleti [19, 20, 21, 22, 23, 24], mind a klinikai [25, 26] adatok szerint a TWA jelentkezését olyan lokális akcióspotenciál-alternációk okozzák, amelyek később re-entry arrhythmiaik kifejlődéséhez vezethetnek. Bár a legutóbbi időkig úgy vélték, hogy a makro- és a mikrovolt T-hullám-alternáns háttérben eltérő patofiziológiai folyamatok állnak, azonban izolált tengerimalac- és nyúl szívén végzett kísérletek alapján ma már teljesen bizonyos, hogy a két TWA-típust azonos folyamatok hozzák létre, amik között azonban nagyságrendbeni eltérések vannak [18, 24, 25, 26, 27].

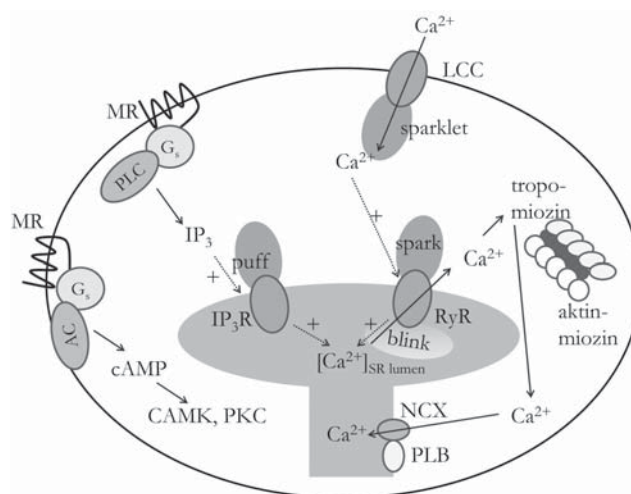
Az elektromos és mechanikai alternáns

A szív elektromos folyamataiban bekövetkező változások maguk után vonják a mechanikai munkában bekövet-

kező módosulásokat is, de a szív mechanikai válasza is képes visszahatni az elektromos történésekre. Ezen ok miatt igen fontos az *elektromos alternáns*, valamint a következményesen kialakuló *mechanikai alternáns* (illetve a kettő együtt, mint *elektromechanikai alternáns*) patofiziológiai alapjainak az áttekintése is.

A jelenleg ismert kísérleti és klinikai adatok alapján megállapítható, hogy az elektromechanikai alternáns háttérben leginkább a szívizomsejtek kalciumhomeosztázisában bekövetkező módosulások állnak [28]. A szívizomsejteket serkentő elektromos inger (akciós potenciál, AP) hatására megváltozik a sejten belüli Ca²⁺-koncentráció, ami nemcsak a szívizomsejtek mechanikai választát határozza meg (*elektromechanikai kapcsolat*), hanem visszahat az akciós potenciál (AP) lefutására is (*mechanoelektromos visszacsatolás*). Mindezek miatt a szívizomsejtek Ca²⁺-homeosztázisának megfelelő szabályozása elengedhetetlen az élettani szívfunkciók kialakításához. Ha azonban bármilyen módosulás következik be ebben a regulációs folyamatban, az mind a szív mechanikai, mind az elektromos válaszában jelentős következményekkel jár (például a mechanikai, illetve az elektromos alternáns megjelenését idézheti elő).

A kamrai myocyták ingerületbe kerülésekor megnyílnak a sejt felszíni L-típusú Ca²⁺-csatornák, amelyeken keresztül Ca²⁺-ok kerülnek be az izomsejtekbe (3. ábra). Az extracelluláris térből beáramló Ca²⁺-ok aktiválják a sejten belüli Ca²⁺-raktár (sarcoplasmaticus reticulum, SR) membránjában található Ca²⁺-csatornákat (ryanodinreceptor, RyR). Az így kinyitott RyR-eken keresztül Ca²⁺ áramlik ki az SR-ből a citoplazmába (Ca²⁺-aktivált Ca²⁺-felszabadulás, CICR). A CICR által nagymértékben megnövelt citoplazmatikus Ca²⁺-szint lehetőséget bizto-



3. ábra | A szívizomsejtek kalciumhomeosztázisának szabályozása [29]. Részleteket lásd a folyószövegben!

MR = metabotróp receptor; LCC = L-típusú kalciumcsatorna; PLC = foszfolamban; AC = adenilát-cikláz; G_s = serkentő G-férférje; IP₃ = inozitol-triszfoszfát; IP₃R = inozitol-triszfoszfát-receptor; cAMP = ciklikus AMP; CAMK = Ca²⁺-kalmodulin-dependens kináz; PKC = proteinkináz-C; SR = sarcoplasmás reticulum; RyR = ryanodinreceptor; NCX = Na⁺-Ca²⁺ csere

sít a Ca^{2+} myofilamentumokhoz (troponin-C) történő kötődéséhez és a kontrakció létrehozásához. Az izomösszehúzódást kialakító folyamattal egyidejűleg fokozatosan elkezdnek aktiválódni a Ca^{2+} -at sejtéből eltávolító mechanizmusok is. Az SR Ca^{2+} -ATPáz (SERCA), valamint a sejt felszíni membránban található Na^+ - Ca^{2+} csere-mechanizmus (NCX) elkezd csökkenti a sejtben belüli szabad Ca^{2+} -szintet, ami a myofilamentumokhoz bekötött Ca^{2+} disszociálódását, ezáltal a szívizomsejt és következményesen a szív relaxációját idézi elő. A ciklusos szív-működés hátterében álló körforgásszerű Ca^{2+} -szint szabályozása mind közvetlenül, mind közvetve képes számos ioncsatorna működését befolyásolni (Ca^{2+} -csatornák, Ca^{2+} -aktivált K^+ -csatorna, Ca^{2+} -aktivált nem specifikus kationcsatorna, NCX, RyR), és ezáltal módosítani az AP hosszát és morfológiáját. Ezen modulálóhatások leginkább az AP-repolarizáció fázisaiban (phase 1–3), valamint a sejt-sejt kommunikációban mutathatók ki. Mivel ez utóbbi jelentős mértékben meghatározza az elektromos hullám kamrákon belüli terjedését, ezért minden olyan hatás, amely ezt befolyásolja, megváltoztatja az ingerület tovaterjedését is [29].

Az elektromechanikai alternáns patofiziológiája

A szív elektrofiziológiai paramétereinek megváltozása (úgynevezett elektromos remodeling) rendszeresen megfigyelhető arrhythmiaikkal társultan jelentkező szív-égtelenségben, így TWA-ban is. Ezekben az esetekben a hirtelen szívhalál kialakulásának a valószínűsége extrém magas [30].

A kalcium szerepe

A kardiális alternánssal kapcsolatos sejtszintű ismereteink elsősorban emlőállatmodellekből származnak. Állatkísérletekben mind az elektromos, mind a mechanikai alternáns nagyon egyszerűen előidézhető úgy, hogy az experimentálisan létrehozott szív-égtelenségben szenvedő állat szívét pacemaker segítségével jelentős mértékben felülvezéreljük. Ezekben a modellekben mind a repolarizációt létrehozó ioncsatornák, mind a Ca^{2+} -homeosztázis szabályozásában részt vevő fehérjék expressziós mintázatában jelentős eltérések mutathatók ki. Úgy tűnik, hogy az utóbbi években a humán szívekből származó eredmények is alátámasztják az állatmodellek alapján felállított, a kardiális alternáns kialakulását magyarázó hipotéziseket és teóriákat. Mindazonáltal ki kell hogy jelentsük azt is, hogy a kardiális alternáns hátterében álló folyamatok mind a mai napig nem ismertek pontosan [31].

Kétségtelen, hogy a probléma forrását elsődlegesen a Ca^{2+} -ot eltávolító, illetve visszavételező folyamatokban kell keresnünk. Ez a módosulás egyrészt visszahat a sejt repolarizációjára, amely a myocyták elektromos

tulajdonságainak megváltozását idézi elő (*elektromos alternáns*), valamint a kamrai izomsejtek, ezáltal az egész szív relaxációját is módosítja (*mechanikai-relaxációs alternáns*). A Ca^{2+} SR-be történő visszajuttatásának módosulása az SR Ca^{2+} -tartalmának megváltozását is maga után vonja, ami a következő elektromos inger hatására kialakuló CICR-t módosítva befolyásolja az izomsejtek kontrakcióját, ezáltal a szív pumpafunkcióját (*mechanikai-kontrakciós alternáns*). Mivel mind az elektromechanikai, mind a mechanoelektromos visszacsatolás kimutatható a szívizomsejtekben, ezért mind a mechanikai alternáns által kialakított elektromos alternáns, mind az elektromos alternáns által indukált mechanikai alternáns kialakulására a lehetőség elvileg adott. Azonban Orchard és mtsai [32] azt találták, hogy izolált szívizomsejtben, rögzített membránpotenciál esetén is létrehozható a mechanikai alternáns. Mindez arra utal, hogy az AP-ben bekövetkező elváltozások a Ca^{2+} -tranzienzen bekövetkező módosulások következményei, és nem az AP-elváltozások az elsődlegesek, amelyek maguk után vonják a Ca^{2+} -szint regulációjának megváltozását. Sőt, ezt az elméletet támasztja alá a μV -TWA folyamán kialakuló kalciumtranziensek térbeli heterogenitásának és az AP diszperziójának kapcsolata is [33, 34].

Az eddigiekből következik, hogy a repolarizációs alternánst vagy a sarcolemmában lévő ioncsatornák aktivitásának megváltozása, vagy az intracelluláris Ca^{2+} -felszabadulás és -visszavétel ciklikus folyamatában történt eltérésre adott ioncsatorna-válasz megváltozása, vagy pedig a kettő kombinációja hozhatja létre. Amint azt Walker és Rosenbaum [35] egy nemrég megjelent átfogó tanulmányban összefoglalták, komoly bizonyíték van arra, hogy az intracelluláris kalcium ciklikus visszatérése kulcsszerepet játszik a μV -TWA patomechanizmusában. Mindezt alátámasztotta Shimizu és Antzelevitch kísérlete is, akik ék alakú kamrai myocardiumpreparátum felhasználásával a veleszületett hosszú-QT-szindróma fiziológiai jellemzőit modellezték. Ezen preparátumon a paceléssel indukált T-hullám- és AP-alternációt meg lehetett szüntetni az SR RyR-t tartósnan félig nyitott helyzetben rögzítő ryanodin alkalmazásával, vagy az extracelluláris kalciumkoncentráció csökkenésével. A fentiek alapján az intracelluláris kalciumszint cirkuláris szabályozásának igen fontos szerepe van a μV -TWA fenntartásában [22].

A K_{ATP} jelentősége

Ismert, hogy a szívizomsejtek metabolikus folyamataiban bekövetkező zavarok (például ischaemiás szívbetegségekben) is előidézhetnek kardiális alternánst. Ennek hátterében a sejt ATP-termelésének csökkenése áll, amely elsődlegesen szintén a Ca^{2+} -visszavételező és -eltávolító folyamatok megváltoztatásával, illetve közvetve a RyR-okon keresztül történő Ca^{2+} -felszabadítás csökkenésével befolyásolja a Ca^{2+} -homeosztázist [36]. Az ischaemiás esetben kialakuló TWA hátterében azonban

nagy szerepe lehet a káliumcsatornáknak is. Az ATP-dependens kálium- (K_{ATP} -) csatorna működése függ a sejten belüli ATP-tartalomtól. Ha az ATP-szint megfelelő (egészséges körülmények között), akkor a magas ATP-szint zárva tartja a csatornát. Ischaemiás állapotokban azonban csökken a sejtek ATP-tartalma, ezért a K_{ATP} -csatorna megnyílik, és a sejtekből történő fokozott káliumkilépés megváltoztatja a repolarizációt és ezáltal rövidíti az AP-t. Ez a hatás azonban jelentős eltérést mutat az endo- és epicardialis sejtek között, mivel különböző mértékben expresszálják a K_{ATP} -csatornát. Mindez megváltoztatja a kamra falában a repolarizációs hullám terjedését is, ami elektromos alternánst is kialakíthat. Különböző emlősmodellekben kimutatható, hogy az akut ischaemia megrövidíti az AP-t, valamint csökkenti az AP amplitúdóját, az aktiváció sebességét és depolarizálja a nyugalmi membránpotenciál értékét. Mindezek az elváltozások az EKG-n a QRS-morfológia és az ST-seggment megváltozásához vezetnek.

A béta-adrenerg receptorok hatása

Szintén ismert, hogy szívelégtelenségben csökken a béta-adrenerg hatásra kialakuló fehérjefoszforiláció. Az is tudott, hogy a béta-adrenerg receptorok szíven belüli előfordulása nem homogén, ami akár mechanikai alternáns kialakulását is eredményezheti. Ugyanis a troponin I csökkent foszforilációja fokozza a troponin C Ca^{2+} iránti érzékenységét, ezáltal az erőgenerálás alacsonyabb citoplazmatikus Ca^{2+} -koncentráció irányába tolódik el az érintett területeken, ami a korábbiakban ismertetett folyamatoknak megfelelően inhomogén kontraktilis folyamatokat hozhat létre [37, 38].

A connexinek szerepe

A sejt felszíni membránban található connexinek jelentős szerepet játszanak az egymás mellett elhelyezkedő sejtek egymás közötti kommunikációjában, valamint a szívben történő elektromos hullám továbbításában. Ismert, hogy hypoxiában a megemelkedett citoplazmatikus Ca^{2+} -szint, a csökkent ATP-tartalom, valamint az acidosis a sejt-sejt kommunikáció zavarát idézik elő és a sejtek elektromos szétkapcsolását hozzák létre, ami következményesen a szív ischaemiás kontraktúrájához vezet. Ezek a hatások azonban általában nem a szív egészén, hanem csak bizonyos, az ischaemiának kitett területeken jelentkeznek. A szív ezen részein az elektromos aktiváció inhomogén terjedése és következményes, nem koordinált sejt-kontrakciós hullám mutatható ki, ami pedig további kérdést vet fel. Mi történik akkor, ha a kaotikussá vált elektromos és mechanikai aktivitásban mégis kialakul valamilyen rendszer? Ebben az esetben ugyanis megteremtődik a lehetősége egy recirkulációs folyamatnak és egy re-entry típusú arrhythmiának. Mindez ráadásul, ha két területről indul ki és egymással fázisban teljesen ellentétes folya-

matot hoz létre, akkor megteremti a lehetőségét a diszkordáns alternáns kialakulásának.

A diszkordáns alternáns

A közelmúltban feszültségérzékeny fluoreszcens festékekkel végzett, a szív nagy felbontású optikai feltérképezését célzó kísérletes vizsgálatok azt mutatták, hogy a rapid elektromos stimuláció által kiváltott akciós potenciálok időtartamában fellépő változások a szívizom különböző részeiben nem egységesek. A kamrai szívizomzat jelentős részében az akciós potenciál szekvenciális meghosszabbodása és/vagy lerövidülése tapasztalható, amely fluktuáció egyes régiókban más régiókhoz viszonyítva 180 fokkal is eltér. Ezt a jelenséget nevezzük *diszkordáns alternánsnak*. Ennek eredményeként a transzmembránpotenciálban létrejött térbeli gradiensek nagyságukat és irányukat tekintve is ütésről ütésre megváltoznak, megteremtve a felszíni EKG-ban a μV -TWA alapját. Amint azt *Pastore és munkatársai* [18] leírták, a diszkordáns alternáns a gradiensek térbeli repolarizációját eredményezheti, hiszen azok elég meredek ahhoz, hogy unidirekcionális vezetési blokkot és funkcionális re-entryt, ezáltal kamra fibrillációt generáljanak. Kétdimenziós, szívizomszövetből álló lapok számítógépes stimulációjával végzett analízis [39] eredményei összhangban állnak a korábbi kísérletes eredményekkel.

Szintén a Pastore-laboratóriumban elvégzett kísérletekben vizsgálták meg a közvetlen sejt-sejt kommunikáció megszűnésének hatásait is. A sejtek közötti közvetlen kapcsolat eliminálásával a szomszédos sejt régiókban könnyebb kimutatni ionkülönbségeket, hiszen már nincsenek a sejtek egymás elektronikus hatása alatt. Következésképp, a szerkezeti/anatómiai határok megléte jelentősen csökkenti azt a kritikus szívfrekvenciát, amelynél a diszkordáns alternáns megjelenik, mi több, biztosítja a stabil reentry alapját, ami aztán monomorf kamrai tachycardiához vezet, nem pedig kamra fibrillációhoz. Amint arra *Berger* is rámutatott, ezek az új eredmények azt sugallják, hogy a diszkordáns repolarizációs alternáns és a különböző re-entry arrhythmiák kialakulásának közös az anatómiai alapja. Így aztán kronotrópiás vagy metabolikus stresszhatásokra a diszkordáns alternáns olyan mértékű repolarizációs gradienseket eredményez, amelyek elég nagyok ahhoz, hogy létrejöjjön az unidirekcionális blokk és re-entry [40]. A strukturális eltérés hiányában a re-entryt funkcionálisnak nevezik, ami aztán kamra fibrillációhoz vagy polimorf kamrai tachycardiához vezethet. Strukturális eltérések jelenlétében pedig fixált anatómiai re-entryről van szó, ami monomorf kamrai tachycardiát eredményez.

További kérdések a kardiális alternánssal kapcsolatban

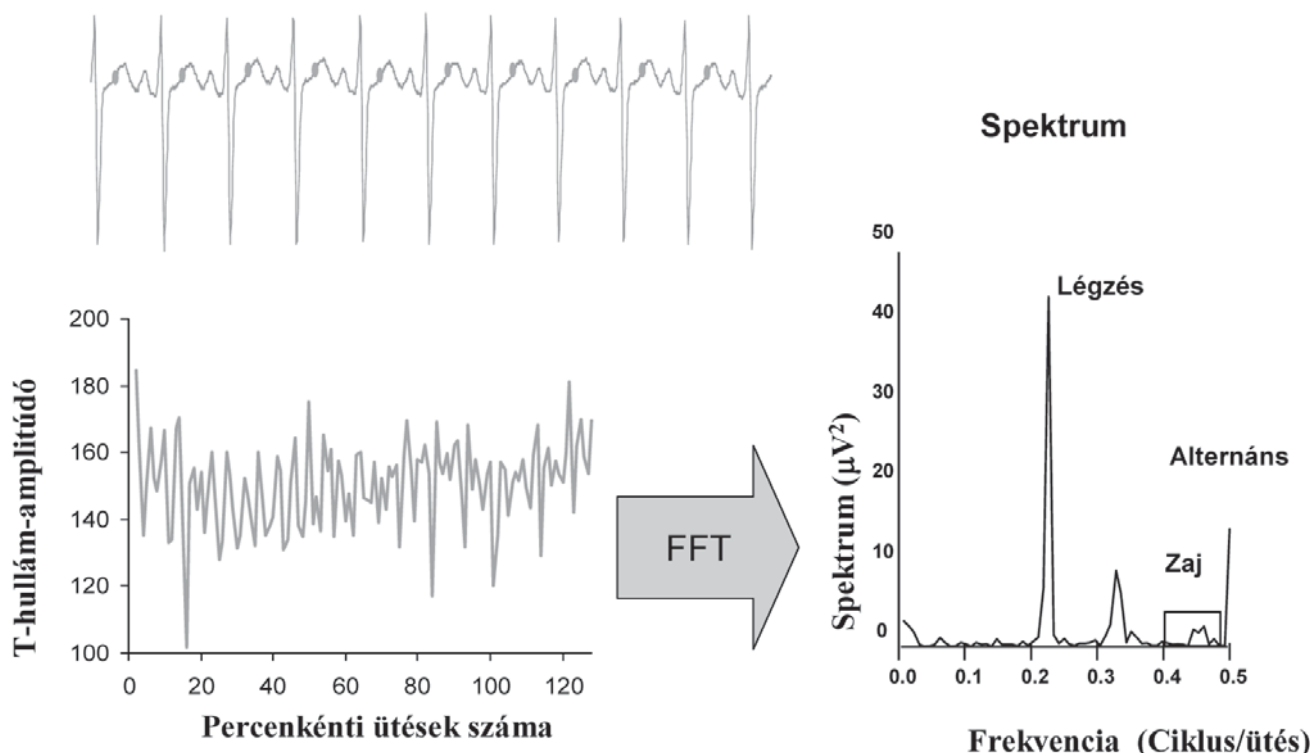
Néhány fontos, megválaszolatlan kérdés még jelenleg is tisztázásra vár a szívizomsejtek alternáns mechanizmusa-

ival kapcsolatban. Például, még mindig nem ismert, hogy melyek azok a betegség által kiváltott elváltozások – ion-áram, gap junctiók és/vagy szöveti remodeling –, amelyek felelősek a hirtelen szívhalálra predisponált betegekben a relatíve alacsony szívfrekvencia-tartományban kialakuló μV -TWA-ért. A celluláris alternáns molekuláris mechanizmusai sem tisztázottak még. Azonban a molekuláris és sejtbológia terén a közelmúltban bekövetkezett hatalmas fejlődés eredményeként az várható, hogy már a közeli jövőben választ kapunk ezekre a kérdésekre is.

A mikrovolt T-hullám-alternáns mérésének lehetőségei

Számos számítógépes algoritmust fejlesztettek ki μV -TWA kimutatására és számszerűsítésére, azonban jelenleg a legmegbízhatóbb s ezáltal a leggyakrabban alkalmazott és a leginkább elfogadott technika a *spektrális* analízis [17, 41]. Ez a módszer az EKG-jelvektor méretét használja a 3 Frank-féle ortogonális elvezetésből, amelyet legalább 128 szívütés jeléből rögzítenek (4. ábra). Minden egyes T-hullám nagyságát a QRS-komplexhez viszonyítva azonos időben mérik. Az összegyűjtött T-hullám-méreteket sorozatán úgynevezett gyors Fourier-transzformációt végeznek. Mivel szívverésen-

ként egyszer mért értékekből indulnak ki, az eredményként kapott hatványspektrumot ciklus/szívverés egységben kapjuk. Ennek megfelelően a spektrumon a T-hullám szív ciklusonkénti váltakozása pontosan 0,5 ciklus/szívverésnél jelentkezik (4. ábra). A forgalomban lévő készüléket a Cambridge Heart (Bedford, Massachusetts, Amerikai Egyesült Államok) forgalmazza. A *váltakozás* számszerű jellemzésére két mutató használatos. A *váltakozás* jelméretét úgy kaphatjuk, hogy a hatványspektrum 0,5 ciklus/szívverésnél található csúcsának méretéből levonjuk egy csak zajt tartalmazó frekvenciasáv (0,44–0,49 ciklus/szívverés) átlagát. Az így kapott érték négyzetgyöke a váltakozás feszültsége (*Valt*). Ez megfelel az összes szívverés és a páros számú vagy a páratlan számú szívverések átlaga közti különbségnek. A váltakozás statisztikai szignifikanciájának mértéke a váltakozási arány (*K*-pontszám), amelyet úgy kapunk a hatványspektrum-ból, hogy a váltakozási csúcs amplitúdóját elosztjuk a zajamplitúdó szórásával. A váltakozás akkor tekinthető szignifikánsnak, ha a *K*-pontszám eléri vagy meghaladja a 3-at. A μV -TWA helyes kiértékelése nagyrészt az összegyűjtött adatok minőségétől függ, hiszen a μV -TWA kis amplitúdójú és viszonylag alacsony frekvenciájú jelenség, amelyet igen gyakran elfedhetnek különböző *műtermékek* (például az alapvonal-elmozdulás és a vázizomműködés következményei). Ennek megfelelően, a μV -TWA



4. ábra | A spektrális mikrovolt T-hullám-analízis sematikus ábrázolása. A módszer az EKG-jelvektor méretét használja a 3 Frank-féle ortogonális elvezetésből (amelyet legalább 128 szívütés jeléből rögzítenek). Minden egyes T-hullám nagyságát a QRS-komplexhez viszonyítva azonos időben mérik. Az összegyűjtött T-hullám-méreteket sorozatán úgynevezett gyors Fourier-transzformációt végeznek. Mivel szívverésenként egyszer mért értékekből indulnak ki, az eredményként kapott hatványspektrumot ciklus/szívverés egységben kapjuk. Ennek megfelelően a spektrumon a T-hullám szív ciklusonkénti váltakozása pontosan 0,5 ciklus/szívverésnél jelentkezik

FFT = gyors Fourier-transzformáció (fast Fourier transformation)

mérése gondos bőrelőkészítést igényel azért, hogy az elektród és a bőr közötti ellenállást a minimálisra csökkentsük. Speciális elektródákat fejlesztettek ki, amelyek az EKG-jelet és az ellenállást az elektród különböző részein mérik és továbbítják. A $\mu\text{V-TWA}$ pontos meghatározásához elengedhetetlen a szívfrekvencia emelése. Minden betegre jellemző az a kritikus szívfrekvenciaküszöbérték, amely felett a $\mu\text{V-TWA}$ már kimutatható. A kezdeti tanulmányokban a szükséges kritikus szívfrekvenciát szapora pitvari elektromos stimulációval, pitvari paceléssel érték el [12, 42, 43]. Mivel az említett invazív módszer széles körben nem alkalmazható az életet veszélyeztető kamrai arrhythmiai és a hirtelen halál kockázatának felmérésére, szobakerékpár vagy futópad használatával jutottak el a kívánt frekvenciáig. A két módszer összehasonlításakor kiderült, hogy a $\mu\text{V-TWA}$ -t igazoló frekvenciahatár közel azonosnak bizonyult mind a pitvari ingerlés, mind a kerékpár alkalmazása esetén; ami egyben azt is alátámasztotta, hogy ez a frekvenciahatár egyértelműen a páciensről függ [43]. Bár a biciklizéssel kiváltott $\mu\text{V-TWA}$ -amplitúdók nagyobbaknak bizonyultak, mint a pitvari ingerlés során mért paraméterek, a pozitívitás-negativitás kérdésében az eredmények jól korreláltak.

A másik rendszer time domain analízis alapján *módosított mozgó átlagok* (modified moving average – MMA) módszerével végzi az elemzést (GE System, Milwaukee, Wisconsin, Amerikai Egyesült Államok). A részleteket az 5. ábra szemlélteti. Ez a módszer a spektrális analízisnél elméletileg azért előnyösebb, mert rövidebb idő alatt végzi el az elemzést, összehasonlító vizsgálatok azonban jelenleg nem állnak rendelkezésre [44].

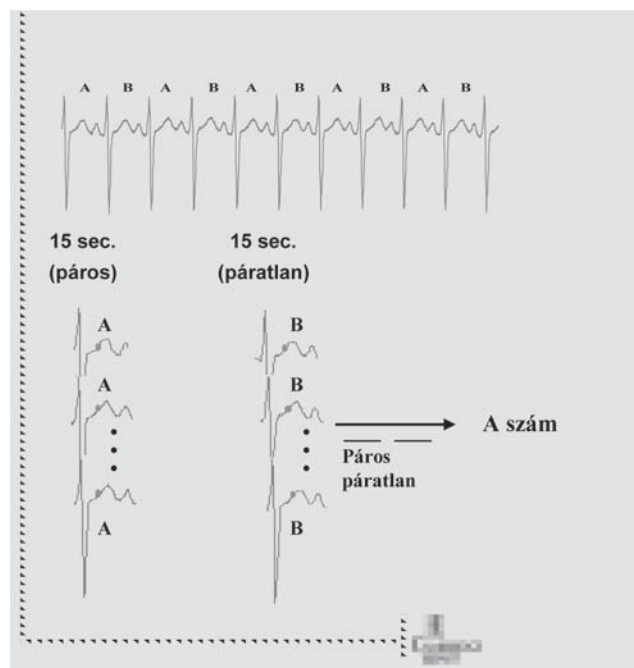
A mikrovolt T-hullám-alternáns klasszifikációja

Mint minden új módszer esetében, a $\mu\text{V-TWA}$ értékeléséhez is az első klinikai vizsgálatok eredményeire alapuló kategóriákat kellett kialakítani. 2002-ben jelent meg a napjainkban is érvényes, a $\mu\text{V-TWA}$ -tesztek elemzésének irányvonalait összefoglaló részletes útmutató [45]. Röviden: a $\mu\text{V-TWA}$ jelenlétét a nagysága, az alternánsarány (K-pontszám), a $\mu\text{V-TWA}$ és a szívfrekvencia közötti összefüggés, valamint az alternánst kiváltani képes artefaktumok jelenlétének értékelése határozza meg. *Nagyfokú $\mu\text{V-TWA}$* -nak definiálható az olyan alternáns, amelynél $V_{alt} \geq 1,9$ mikrovolt (μV), a K-pontszáma pedig ≥ 3 . *Sustained – tartós* alternánsról pedig akkor beszélhetünk, ha a szignifikáns alternáns legalább 1 percig tart és folyamatosan a betegre specifikus küszöb-szívfrekvencia fölött van, amelyet az „onset” (fellépéskori, kritikus) frekvenciából számolnak ki [43]. Az alternáns kezdetét konzekvensen onnantól számítjuk, amikor a beteg a kritikus szívfrekvenciát eléri, és egészen addig tart, amíg a percenkénti szívütés száma a küszöbérték alá nem csökken (1. táblázat).

A $\mu\text{V-TWA}$ görbét *pozitív, negatív, illetve határozatlan – indeterminate* osztályba sorolhatjuk (2. táblázat). A $\mu\text{V-TWA}$ -pozitív osztályba sorolható, ha sustained – tartós alternáns áll fenn, és ebben az esetben meg kell határozni a kritikus szívfrekvenciát is. A negatív és a határozatlan görbék közötti eligazodáshoz a maximális negatív szívfrekvencia – amikor a vizsgáló még biztos benne, hogy nincs jelen alternáns – és a maximális szívfrekvencia meghatározása jelent segítséget.

Ha a kritikus szívfrekvencia ≤ 110 /perc és a sustained – tartós alternáns megjelenik, a görbét *pozitívnak* tekinthetjük. A 110/perc szívfrekvencia azért tekinthető küszöbértéknek, mert többen igazolták, hogy normális, egészséges egyéneknél is keletkezhet a magas szívfrekvencia-tartományban alternáns. Tehát a 110/min-től szaporább szív működés során kialakuló alternáns a prognózis szempontjából nem perdöntő. Ha 110/min felett jelentkezik a sustained – *tartós mV-TWA*, azt vagy negatívnak, vagy határozatlannak tekinthetjük a maximális negatív szívfrekvenciája alapján.

A *negatív és határozatlan* görbék közti különbségtétel a maximális negatív szívfrekvencián alapul. Az eredeti meghatározás szerint (amelyet egy sor tanulmányban használtak) a maximális negatív szívfrekvenciának nagyobbak vagy egyenlőnek kellett lennie 105 ütés/perccel, hogy a görbét még negatívnak lehessen osztályozni [46, 47]. Ha például túl sok az extraszisztolés vagy túl zajos a 95/percet meghaladó szívfrekvencia során a görbe, nem lehet tudni biztosan, hogy nincs-e mégis jelen az alternáns azon a szívfrekvencián, és így nem tekinthető a görbe negatívnak. Következésképp, ilyen esetben a maximális negatív szívfrekvencia 95 ütés/perc és a gör-



5. ábra | A T-hullám-alternáns időbeli átlagolása módosított mozgó átlagok (modified moving average – MMA) módszerével végzett elemzése [44]

1. táblázat | A $\mu\text{V-TWA}$ felvételek értékelésekor alkalmazott meghatározások

<p>Tartós (sustained) alternáns: Olyan alternáns, amely a páciens-specifikus kritikus szívfrekvencia felett állandóan jelen van (kivéve olyan zavaró tényezőket, mint az elektromos zaj, extrasystole vagy szívfrekvencia-esés), legalább 1 percen keresztül az amplitúdója eléri vagy meghaladja az $1,9 \mu\text{V}$-ot, és az alternálási hányados ≥ 3 bármelyik (X, Y, Z vagy VM – vektor-nagyság) vektor-elvezetésben, vagy egy mellkasi elvezetésben, és amplitúdója legalább $0,9 \mu\text{V}$ egy másik mellkasi elvezetésben artefaktum-mentes a regisztrátum (definíciót lásd később)</p> <p>Az alternáns tartósnak (sustained) minősül akkor is, ha 120/perc frekvencia felett a jel nagysága csökken, vagy teljesen eltűnik</p>
<p>Intervallum-frekvencia: A legalacsonyabb egyenletes szívfrekvencia 1 perces intervallumon</p>
<p>Maximális negatív szívfrekvencia: Az a legnagyobb intervallum-frekvencia, melyhez tartozó időintervallumban még nincs szignifikáns alternáns; a vektor nagysága az elvezetésben a zajszint $\leq 1,8 \mu\text{V}$ (vagy ha a zajszint és az alternáns nagyságának összege a $2,5 \mu\text{V}$-ot nem haladja meg), az ectopiás ütések száma 10%-nál kevesebb, s nincs elektróda-diszfunkció</p>
<p>Kritikus (onset) szívfrekvencia: Az a szívfrekvencia, mely felett az alternáns tartósan jelen van [Ennek meghatározása a zajmentes, ectópiamentes görbén vagy szívfrekvencia-esés esetén határozhatjuk meg]</p>
<p>Maximális szívfrekvencia: A legnagyobb intervallum-frekvencia</p>
<p>Artefaktum-mentes regisztrátum: ha következő feltételeknek megfelel:</p> <p>Az összes szívütés kevesebb mint 10%-a ectopiás A légzési tevékenység 0,25 ciklus/ütésnél kisebb Az értékelte szívfrekvencia-variabilitás 128 ütéses szegmentumon kisebb, mint 30/perc RR intervallum alternáció nem nincs (≥ 2 msec, alternálási hányados ≥ 3) nincs</p>

2. táblázat | A $\mu\text{V-TWA}$ felvételek osztályozásának kritériumai

<p>Positív: A teszt eredménye pozitív, ha 110/perc alatti kritikus frekvenciánál tartós alternáns lép fel, illetve ha már a nyugalmi szívfrekvenciánál is megfigyelhető az alternáns, akkor is, ha a nyugalmi frekvencia 110/percnél nagyobb</p>
<p>Negatív: A teszt eredménye akkor negatív, ha (1) a pozitívítási kritériumoknak nem tesz eleget, és (2) a maximális negatív szívfrekvencia meghaladja a 105/percet (A szabály). A B szabály alapján a teszt eredménye akkor is negatív, ha a maximális fizikai terhelés során a szívfrekvencia nagyobb, mint 80/perc, és a maximális negatív szívfrekvencia nagyobb, mint a maximális frekvencia -5.</p>
<p>Határozatlan – indeterminát: Bizonytalan a teszt eredménye, ha sem a pozitívítás, sem a negatívítás kritériumainak nem felel meg</p>

bét határozatlannak kell tekinteni. Ha esetleg lecsökkenne az ectopia vagy a zaj szintje, az alternáns 100 fölötti frekvenciatartományban „feltárolna”. Éppen ezért, a tartós alternáns nélküli – sustained – és egyben 105 alatti negatív szívfrekvencián a görbéket határozatlannak tekintjük. Hasonlóképpen, a hosszan tartó alternánssal rendelkező és 110/percnél magasabb szívfrekvenciájú

görbéket szintén határozatlannak tartjuk, ha a maximális negatív szívfrekvencia nem éri el a 105/percet (maga az alternáns ebben az esetben prognosztikus szempontból nem jelentős).

A $\mu\text{V-TWA}$ vizsgálatának egyetlen korlátozó tényezője van: az esetek 12–25%-ában nem egyértelmű, határozatlan eredményeket kapunk [45, 46, 47, 48]. Az ilyen leleteket általában olyan betegeken kapjuk, akik valamilyen oknál fogva – például szívelégtelenség vagy béta-blokkoló kezelés – képtelenek elérni a vizsgálat során a 105/perc fölötti szívfrekvenciát. Ezenkívül nem egyértelmű, határozatlan leletet ad a $\mu\text{V-TWA}$ -analízis, ha zajos a görbe és sok a pitvari, a kamrai extrasystolia, vagy pitvarfibrilláció esetén. A bizonytalan eredmény előfordulását jelentősen csökkenteni lehet a beteg (és a bőrfelület) gondos előkészítésével, illetve speciális elektródák használatával, vagy a vizsgálat megismétlésével is csökkenthető a bizonytalan végső eredménnyel záruló tesztek száma [49].

A mikrovolt T-hullám-alternáns automatikus detektálásának jövője és korlátai

A korábban ismertetett spektrális analízis módszer mellett az utóbbi néhány évben egyre több matematikai módszert publikáltak a $\mu\text{V-TWA}$ automatikus detektálására és kvantifikációjára. *Moody* 2008-ban [50], míg *Burattini és mtsai* 2009-es [34] tanulmányukban hasonlították össze a $\mu\text{V-TWA}$ analízisére jelenleg alkalmazott öt módszert: a klasszikus gyors Fourier-transzformációs spektrális analízis módszerét (fast Fourier-transform spectral method, FFTSM) [17, 51], a komplex-demodulációs módszert (complex-demodulation method, CDM) [11, 52], a módosított csúszóátlagolás módszerét (modified-moving-average method, MMAM) [53, 54], a Laplace-közelítésráció módszert (Laplacian-likelihood-ratio method, LLRM) [53, 55] és az adaptív-illesztésfilter módszert (adaptive-match-filter method, AMFM) [55]. A módszerek összehasonlításához mind betegekből származó EKG-görbéket, mind számítógéppel előállított egészséges, illetve $\mu\text{V-TWA}$ -s modell-EKG-görbéket használtak. Azt találták, hogy a MMAM-analízis vezetett legtöbbször fals-pozitív eredményre, leginkább azokban az esetekben, amikor az EKG-n amplitúdóvariabilitás volt kimutatható. Bár a $\mu\text{V-TWA}$ detektálására napjainkban az FFTSM-módszert alkalmazzák rutinszerűen, *Burattini és mtsai* statisztikai értékelései szerint létezik ennél jobb matematikai módszer is. Megállapításaik szerint az AMFM-módszer alkalmazása tűnik a legmegfelelőbbnek, és hosszú távon ennek alkalmazását javasolják. Ugyancsak utalnak arra is, hogy az AMFM-módszer beépítése szükséges lenne a Holter-EKG-készülékekbe, ezáltal a coronariabetegek esetén a betegség minor jeleinek korai felismerése is elérhetővé válna.

Irodalom

- [1] *Adachi, K., Ohnishi, Y., Shima, T. és mtsai*: Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, *34*, 374–380.
- [2] *Adam, D. R., Powell, A. O., Gordon, H. és mtsai*: Ventricular fibrillation and fluctuation in the magnitude of the repolarization vector. *IEEE Comp. Cardiol.*, 1982, *8*, 241–244.
- [3] *Lőrincz I.*: T-hullám-alternáns. In: *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia*. Szerk.: Fazekas T., Merkely B., Papp Gy., Tenczer J. Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009, 171–193.
- [4] *Hering, H. E.*: Das Wesen des Herzalternans. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1908, *4*, 1417–1421.
- [5] *Kalter, H. H., Schwartz, M. L.*: Electrical alternans. *N.Y. State J. Med.*, 1948, *1*, 1164–1166.
- [6] *Amoundas, A. A., Tomaselli, G. F., Esperer, H. D.*: Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, *40*, 207–217.
- [7] *Lewis, T.*: Notes upon alternation of the heart. *Q. J. Med.*, 1910, *4*, 141–144.
- [8] *Schwartz, P. J., 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.
- [9] *Lee, H. C., Mohabir, R., Smith, N. és mtsai*: Effect of ischemia on calcium-dependent fluorescence transients in rabbit hearts containing indo 1. Correlation with monophasic action potentials and contraction. *Circulation*, 1988, *78*, 1047–1059.
- [10] *Narayan, S. M., Smith, J. M.*: Spectral analysis of periodic fluctuations in electrocardiographic repolarization. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1999, *46*, 203–212.
- [11] *Nearing, B. D., Huang, A. H., Verrier, R. L.*: Dynamic tracking of cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *Science*, 1991, *252*, 437–440.
- [12] *Rosenbaum, D. S., Jackson, L. E., Smith, J. M. és mtsai*: Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, 1994, *330*, 235–241.
- [13] *Habbab, M. A., el-Sherif, N.*: TU alternans, long QTU, and torsade de pointes: clinical and experimental observations. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1992, *15*, 916–931.
- [14] *Narayan, S. M., Lindsay, B. D., Smith, J. M.*: Demonstrating the proarrhythmic preconditioning of single premature extrastimuli using the magnitude, phase and temporal distribution of repolarization alternans. *Circulation*, 1999, *100*, 1887–1893.
- [15] *Narayan, S. M., Smith, J. M.*: Differing rate dependence and temporal distribution of repolarization alternans in patients with and without ventricular tachycardia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1999, *10*, 61–71.
- [16] *Narayan S. M.*: T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, *47*, 269–281.
- [17] *Smith, J. M., Clancy, E. A., Valeri, C. R. és mtsai*: Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*, 1988, *77*, 110–121.
- [18] *Pastore, J. M., Girouard, S. D., Laurita, K. R. és mtsai*: Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation*, 1999, *99*, 1385–1395.
- [19] *Chinushi, M., Restivo, M., Caref, E. B. és mtsai*: Electrophysiological basis of arrhythmogenicity of QT/T alternans in the long QT syndrome. *Circ. Res.*, 1998, *83*, 614–628.
- [20] *Kuo, C. S., Munakata, K., Reddy, C. P. és mtsai*: Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. *Circulation*, 1983, *67*, 1356–1367.
- [21] *Bigger, J. T.*: Expanding indications for implantable cardiac defibrillation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, *346*, 931–933.
- [22] *Shimizu, W., Antzelevitch, C.*: Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long-QT conditions. *Circulation*, 1999, *99*, 1499–1507.
- [23] *Smith, J. M., Cohen, R. J.*: Simple finite-element model accounts for wide range of cardiac dysrhythmias. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1984, *81*, 233–237.
- [24] *Zabel, M., Maus, O., Lim, K. és mtsai*: Microvolt and macrovolt alternans of action potentials and the T wave in an isolated rabbit heart model (abstract). *Circulation*, 1998, *98*, 1–10.
- [25] *Koller, M. L., Maier, S. K., Gelzer, A. R. és mtsai*: Altered dynamics of action potential restitution and alternans in humans with structural heart disease. *Circulation*, 2005, *112*, 1542–1548.
- [26] *Selvaraj, R. J., Picton, P., Nanthakumar, K. és mtsai*: Endocardial and epicardial repolarization alternans in human cardiomyopathy: evidence for spatiotemporal heterogeneity and correlation with body surface T-wave alternans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, *49*, 338–346.
- [27] *Rashba, E. J., Cooklin, M., MacMurdy, K. és mtsai*: Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans. *Circulation*, 2002, *105*, 837–842.
- [28] *Choi, B. R., Salama, G.*: Simultaneous maps of optical action potentials and calcium transients in guinea pig hearts: mechanisms underlying concordant alternans. *J. Physiol.*, 2000, *529*, 171–188.
- [29] *Szigeti, G. P., Csernoch L.*: Recent advances in the understanding of the control of cytoplasmic and sarcoplasmic reticulum calcium content in cardiac cells. In: *Adances in cardiomyocyte research*. Ed.: Nánási, P. P. Transworld Research Network, Kerala, 2010. In press.
- [30] *Shusterman, V., Lampert, R., London, B.*: The many faces of repolarization instability: which one is prognostic? *J. Electrocardiol.*, 2009, *42*, 511–516.
- [31] *London, B., Baker, L. C., Lee, J. S. és mtsai*: Calcium-dependent arrhythmias in transgenic mice with heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2003, *284*, H431–H441.
- [32] *Orchard, C. H., McCall, E., Kirby, M. S. és mtsai*: Mechanical alternans during acidosis in ferret heart muscle. *Circ. Res.*, 1991, *68*, 69–76.
- [33] *Burattini, L., Zareba, W., Rashba, E. J. és mtsai*: ECG features of microvolt T-wave alternans in coronary artery disease and long QT syndrome patients. *J. Electrocardiol.*, 1998, *31*, 114–120.
- [34] *Burattini, L., Bini, S., Burattini, R.*: Comparative analysis of methods for automatic detection and quantification of microvolt T-wave alternans. *Med. Eng. Phys.*, 2009, *31*, 1290–1298.
- [35] *Walker, M. R., Rosenbaum, D. S.*: Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc. Res.*, 2003, *57*, 599–614.
- [36] *Hüser, J., Wang, Y. G., Sheehan, K. A. és mtsai*: Functional coupling between glycolysis and excitation-contraction coupling underlies alternans in cat heart cells. *J. Physiol.*, 2000, *524*, 795–806.
- [37] *Bodor, G. S., Okaley, A. E., Allen, P. D. és mtsai*: Troponin I phosphorylation in the normal and failing adult human heart. *Circulation*, 1997, *96*, 1495–1500.
- [38] *Zakbary, D. R., Moravec, C. S., Stewart, R. W. és mtsai*: Protein kinase A (PKA) -dependent troponin-I phosphorylation and PKA regulatory subunits are decreased in human dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 1999, *99*, 505–510.
- [39] *Qu, Z., Garinkel, A., Chen, P. S. és mtsai*: Mechanisms of discordant alternans and induction of reentry in simulated cardiac tissue. *Circulation*, 2000, *102*, 1664–1670.
- [40] *Berger, R. D.*: Repolarization alternans: toward a unifying theory of reentrant arrhythmia induction. *Circ. Res.*, 2000, *87*, 1083–1084.
- [41] *Hobmloser, S. H.*: T-wave alternans. In: *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside*. Eds: Zipes, D. P., Jalife, J. 4th edition, Saunders, Elsevier Inc., 2004, 839–847.
- [42] *Estes, N. A. 3rd, Michaud, G., Zipes, D. P. és mtsai*: Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 1999, *80*, 1314–1318.

- [43] *Hohnloser, S. H., Klungenheben, T., Zabel, M. és mtsai:* T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1997, 8, 987–993.
- [44] *Verrier, R. L., Nearing, B. D., La Rovere, M. T. és mtsai:* Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic death. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003, 14, 705–711.
- [45] *Bloomfield, D. M., Hohnloser, S. H., Cohn, R. J.:* Interpretation and classification of T wave alternans tests. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2002, 13, 502–512.
- [46] *Gold, M. R., Bloomfield, D. M., Anderson, K. P. és mtsai:* A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36, 2247–2253.
- [47] *Hohnloser, S. H., Klungenheben, T., Li, Y. G. és mtsai:* T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1998, 9, 1258–1268.
- [48] *Klungenheben, T., Zabel, M., D'Agostino, R. B. és mtsai:* Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet*, 2000, 356, 651–652.
- [49] *Bloomfield, D. M., Ritvo, B. S., Parides, M. K. és mtsai:* The immediate reproducibility of T wave alternans during bicycle exercise. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2002, 25, 1185–1191.
- [50] *Moody, G. B.:* The PhysioNet/Computers in Cardiology Challenge 2008: T wave alternans. *Comput. Cardiol.*, 2008, 2008, 505–508.
- [51] *Rosenbaum, D. S., Albrecht, P., Cohen, R. J.:* Predicting sudden cardiac death from T wave alternans of the surface electrocardiogram: promises and pitfalls. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 1996, 7, 1095–1111.
- [52] *Nearing, B. D., Verrier, R. L.:* Personal computer system for tracking cardiac vulnerability by complex demodulation of the T wave. *J. Appl. Physiol.*, 1993, 74, 2606–2612.
- [53] *Martínez, J. P., Olmos, S.:* Methodological principles of T wave alternans analysis: a unified framework. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2005, 52, 599–613.
- [54] *Nearing, B. D., Verrier, R. L.:* Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J. Appl. Physiol.*, 2002, 92, 541–549.
- [55] *Martínez, J. P., Olmos, S., Wagner, G. és mtsai.:* Characterization of repolarization alternans during ischemia: time-course and spatial analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 2006, 53, 701–711.

(Lőrincz István dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., Pf. 19, 4032
 e-mail: lorincz@internal.med.unideb.hu)

Nagykőrös Város Önkormányzat Rehabilitációs Szakkórháza és Rendelőintézete

(2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1.) pályázatot hirdet tüdőgyógyász szakorvos részére,

Tüdőbeteg-gondozó intézet vezető főorvosi

munkakör betöltésére.

Feladat: Tbc- és pulmonológiai szakgondozás, a járóbetegek-szakellátás és szakrendelés feladatainak ellátása.

Pályázati feltételek: Orvosi diploma, tüdőgyógyász szakvizsga, 5 év szakmai gyakorlat, magyar állampolgárság, MOK-tagság igazolása.

A pályázathoz csatolandó: Szakmai és személyi önéletrajz, erkölcsi bizonyítvány, diploma és szakvizsga-bizonyítvány fénymásolata, OONY-ba vételi igazolás, nyilatkozat arról, hogy a pályázati anyagba a pályázatot elbíráló bizottság tagjai betekinhetnek.

A betölthető állással kapcsolatban részletes információ kérhető *dr. Mohay András* orvosigazgatótól. Telefon: 06-53/351-444

Az állás a pályázatok elbírálása után azonnal betölthető.

Nagykőrös Város Önkormányzat Rehabilitációs Szakkórháza és Rendelőintézete
 2750 Nagykőrös, Fáskert u. 1. – *Dr. Mohay András* orvosigazgató; e-mail cím: nkvdorh@t-online.hu