

Inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia

Egy régi szívritmuszavar új megvilágításban

Borbola József dr. ■ Földesi Csaba dr. ■ Kardos Attila dr. ■ Som Zoltán dr.

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Felnőtt Kardiológiai Osztály,
Elektrofiziológiai és Pacemaker Terápiás Osztály, Budapest

Bevezetés: Az inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia nem ritka klinikai szindróma, amelyet nem paroxysmalis, magas nyugalmi sinusfrekvencia, fizikai, emocionális stresszre adott aránytalan sinustachycardia, valamint főként palpitációs panaszok jellemeznek.

Célkitűzés: Az aránytalan sinuscsomó-tachycardiás betegeink kivizsgálása kapcsán szerzett tapasztalataink ismertetése.

Módszer: Az elmúlt években 104 beteget (92 nő, 12 férfi; átlagéletkor: 31 ± 10 év) kezeltünk ezen szívritmuszavar-entitással. A betegek Holter-monitoros, terheléses EKG-vizsgálatokon, transztelefonos EKG-megfigyeléseken vettek részt. Az életminőséget a European Heart Rhythm Association-skála szerint állapítottuk meg.

Eredmények: A betegeknek strukturális szívbetegségük vagy sinustachycardiát okozható extracardialis eltérésük (fizikális vizsgálat, EKG, mellkasröntgen, echokardiográfia negatívak) nem volt, laborleleteik (TSH, vérkép) normálisak voltak, de nyugalmi szívfrekvenciájuk ismételten magasnak bizonyult (102 ± 8 /min). A gyógyszeres kezelés nélküli, 24 órás Holter-monitoros vizsgálatok eredményei (minimum-maximum [átlagos] sinusfrekvencia/min) magas sinusfrekvencia-tartományt mutattak (59 ± 8 , 160 ± 14 [94 ± 6]/min). A kerékpár-ergometria átlagosan 124 ± 23 watt terhelhetőséget jelzett, a sinusfrekvencia: kontroll: 99 ± 12 /min, a terhelés csúcspontján: 167 ± 13 /min volt, korai, inadekvát sinustachycardiával. A paroxysmalis supraventricularis tachycardiák kizárására a Holteres megfigyelésen kívül transztelefonos EKG-t használtunk. A panaszok alatti transztelefonos EKG-rögzítések minden esetben kizárták a paroxysmalis supraventricularis tachycardiák lehetőségét. A 104 beteg közül 4-nél (3,8%) családi halmozódást, 16-nál (15,2%) megelőző atrioventricularis nodalis reentry tachycardia miatti ún. lassúpálya-rádiófrekvenciás ablatiós kezelést találtunk.

Következtetések: Vizsgálati eredményeink alapján megállapítható, hogy az aránytalan sinuscsomó-tachycardia: (1) döntően nők betegsége, főként főiskolás, egyetemista fiatalokon fordul elő, közepes fokú életminőség-romlás okozva (EHRA score: $2,3 \pm 0,4$); (2) előfordulási gyakorisága kardiológiai ambulanciánkon 0,7%; (3) a betegcsoportban nem homogén, genetikai, valamint postablatiós eredet is előfordulhat; (4) a paroxysmalis supraventricularis tachycardiák kizárására a Holter-monitorozás mellett különösen a transztelefonos EKG igen jól alkalmazható.

Orv Hetil. 2019; 160(37): 1464–1470.

Kulcsszavak: szívritmuszavar, aránytalan sinuscsomó-tachycardia, családi eredet, postablatiós eredet

Inadequate, inappropriate sinus-node tachycardia

An old cardiac arrhythmia in a new perspective

Introduction: The inadequate, inappropriate sinus-node tachycardia is not a rare clinical syndrome, defined as a non-paroxysmal, increased sinus-rate at rest, and/or inadequate response to physical and/or emotional stress, and palpitations.

Aim: The aim of this study was to describe our experiences with the investigations of our inappropriate sinus-node tachycardia patients.

Method: In the last years, 104 patients (92 women, 12 men, mean age: 31 ± 10 years) were treated with this cardiac arrhythmia entity. All patients underwent 12 leads ECG, chest X-ray, echocardiography, Holter-monitoring and transtelephonic ECG observations. The quality of life score was estimated by using the European Heart Rhythm Association scale.

Results: Patients had no structural heart disease (physical examination ECG, chest X-ray, echocardiography were normal), the laboratory values (TSH, blood count) were within normal limits, but the resting heart rates were

repeatedly high (102 ± 8 /min). The results of Holter recording (expressed as minimal-maximal [average] heart rate/min) without drug therapy showed high heart rate values (59 ± 8 , 160 ± 14 [94 ± 6]/min). The standard bicycle ergometry showed an average loading capacity of 124 ± 23 watt (heart rate: control: 99 ± 12 /min, top: 167 ± 13 /min) with early, inadequate sinus tachycardia. To disclose the episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia, beside the Holter-monitoring transtelephonic ECG system was used. This diagnostic modality was very useful for the exclusion of paroxysmal supraventricular tachycardia episodes during the palpitation symptoms. Out of 104 patients, 4 patients (3.8%) showed familiar occurrence, another 16 patients (15.2%) had previous slow-pathway radiofrequency ablation due to atrioventricular nodal reentry tachycardia.

Conclusions: Based on our clinical observations, it can be pointed out that inappropriate sinus-node tachycardia syndrome (1) occurs mainly in young women, mostly in students, inducing decreased quality of life scores (EHRA score: 2.3 ± 0.4); (2) the prevalence in our outpatient clinic was 0.7%; (3) the patient population is not homogeneous: familiar or postablation occurrence is possible in some patients; (4) transtelephonic ECG has been proved to be very useful to disclose episodes of paroxysmal supraventricular tachycardia in these patients.

Keywords: cardiac arrhythmia, appropriate sinus-node tachycardia, familiar origin, postablation occurrence

Borbola J, Földesi Cs, Kardos A, Som Z. [Inadequate, inappropriate sinus-node tachycardia. An old cardiac arrhythmia in a new perspective]. *Orv Hetil.* 2019; 160(37): 1464–1470.

(Beérkezett: 2019. február 27.; elfogadva: 2019. május 24.)

Rövidítések

AV = atrioventricularis; AVNRT = atrioventricularis nodalis reentry tachycardia; EHRA = (European Heart Rhythm Association) Európai Szívritmus Társaság; EKG = elektrokardiográfia; EPS = (electrophysiologic study) extrapiramidális tünetek; GOKI = Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet; HCN4 = (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel family, isoform type 4) hiperpolarizáció-aktivált, ciklusnukleotid-kapuzott csatornacsalád, 4-es izoforma; If-áram = (transmembrane f [funny] current) transzmembrán f- (funny) áram; IgG = immunglobulin-G; IHR = (intrinsic heart rate) intrinszik szívfrekvencia; IST = (inadequate inappropriate sinus-node tachycardia) inadekvát aránytalan sinuscsomó-tachycardia; LVEF = (left ventricular ejection fraction) a balkamra-kilökődés frakciója; PAT = (paroxysmal atrial tachycardia) paroxysmalis atrialis tachycardia; POTS = (postural orthostatic tachycardia syndrome) posturalis orthostaticus tachycardia szindróma; PSVT = (paroxysmal supraventricular tachycardia) paroxysmalis supraventricularis tachycardia; QRS = kamrai hullám; RVOT = (right ventricular outflow tract) jobb kamrai kiáramlási traktus; SA = sinoatrialis; SD = standard deviáció; SNRT = (sinus-node reentry tachycardia) sinuscsomó reentry tachycardia; TSH = (thyroid-stimulating hormone) pajzsmirigy-stimuláló hormon

Az inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia (IST) (más néven: krónikus, nonparoxysmalis sinuscsomó-tachycardia) nomotop ingerképzési zavar, a supraventricularis, jobb pitvari tachycardiák csoportjába tartozó szívritmuszavar [1, 2]. Az IST klinikai szindrómáját (1) a normálsinusrhythmus más okkal nem magyarázható nyugalmi emelkedése, sinustachycardia (≥ 100 /min), (2) minimális, csekély fizikai/pszichés terhelésre jelentkező aránytalan sinusfrekvencia-növekedés, fokozatos felgyorsulás, majd fokozatos leállás, (3) valamint főként palpitációs panaszok jellemzik [3, 4]. Az EKG-n a P-hullámok

morfológiája, tengelyállása normális, a ritmuszavar az EKG-felvételeken a sinuscsomóból vagy annak közeléből kiinduló reguláris tachycardiára utal. Az IST hátterében cardialis okok (például strukturális szívbetegség) vagy extracardialis tényezők (például hyperthyreosis, anaemia, élvezeti szerek, infekció stb.) nem mutathatók ki [1, 2, 5–7].

Előidéző intrinszik okként a sinoatrialis csomó (SA-csomó) fokozott automatizálása már régóta felmerült [1, 2, 7]. Az újabb vizsgálatok eredményei azonban arra utalnak, hogy az IST-hez extrinszik autonóm diszfunkció is vezethet: a túlzott szimpatikus érzékenység és/vagy a csökkent paraszimpatikus tónus vagy az előzőek kombinációi révén. Az IST pontos oka, kialakulási mechanizmusa mindmáig nem pontosan ismert, jöllehet széleskörűen vizsgálják világszerte [2, 3, 6, 7]. Az IST-s betegek panaszaira a klinikai tünetek széles spektruma jellemző. Ezek a teljes panaszmentességtől a komoly palpitációs panaszokig terjedhetnek. A leggyakrabban fiatal, egyébként egészséges nőknél fordul elő, nemritkán egészségügyi dolgozóknál [7–12].

Az első esetek közlései mintegy 80 évre (1939–1941) nyúlnak vissza [13, 14]. Az IST első, részletes leírása, elemzése *Bauerfeindtől és munkatársaitól* (1979) [15] származik.

Jelen közleményünk célja az, hogy áttekintse, összefoglalja 104 IST-s betegünk vizsgálatait kapcsán szerzett saját tapasztalatainkat.

Betegek és módszer

A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet (GOKI) egyik felnőtt járóbeteg-rendelésén 2008 és 2018 között mintegy 30 ezer beteget vizsgált az első szerző. Ezeknek mintegy a fele először jelentkező, új be-

teg volt. Ebből a betegcsoportból 524-en érkeztek átmeneti, időszakos gyors szívverésérzés vezető panaszja miatt. Kivizsgálásuk 310 betegnek (2,1%) paroxysmalis supraventricularis tachycardiát (PSVT), 104 betegnek IST-t (0,7%), 80 betegnek az IST diagnosztikus kritériumait el nem érő állapotot (ún. para-IST-t) (0,5%), 30 egyénnek (0,2%) pedig ún. szekunder sinustachycardiát igazolt.

Az IST diagnózisára a *Morillo és mtsai* [11], *Lee és mtsa* [8], *Olshansky és mtsa* [7], valamint az ACC/AHA/ESC [9] által javasolt kritériumokat használtuk: (1) nyugalmi, aránytalan sinustachycardia, (2) a 12 elvezetéses EKG-n a P-hullám morfológiája, tengelyállása a SA-csomóból kiinduló tachycardiára utal, (3) a 24 órás Holter-monitoros megfigyelésen a napi átlagos sinusfrekvencia (≥ 90 /min), (4) szekunder cardialis vagy extracardialis ok kizárható, (5) a panasz alatt a SA-csomó-frekvencia-emelkedés fokozatos, nem paroxysmalis, (6) ectopiás, jobb pitvari tachycardia vagy SA-csomó reentry tachycardia kizárható. Az IST diagnosztikájával kapcsolatosan utalunk korábbi közleményünkre [1] is. Para-IST-nek neveztük el azt a betegcsoportot, amelynek tagjainál a 24 órás Holter-monitorozás során mért napi átlagos sinusfrekvencia nem érte el a ≥ 90 /min értéket, de más kritériumok teljesültek. Ezzel a betegcsoporttal egy másik, következő közleményünkben foglalkozunk.

Mindegyik betegnél fizikális, majd 5 perc pihenés után 12 elvezetéses EKG- (MAC 1200 ST, USA) vizsgálatot végeztünk. Mindenkinél laboratóriumi vizsgálat is történt a szekunder okok (hyperthyreosis, anaemia, inféció, diabetes mellitus stb.) kizárása céljából. A kivizsgálás cardiovascularis gyógyszermentes periódusban történt. A PSVT-k kiszűrésére 3–4 hetes (indokolt esetben hosszabb) transztelefonos EKG-megfigyelést (IMS Heart View P12/8 Plus, Aerotel, Holon, Izrael), valamint 24 órás Holter-monitorozást (Innomed Medical ArgusSys FD, Budapest) végeztünk. Az utóbbi a napi szívfrekvencia-tartomány és a panaszok alatti ritmuszavarok megfigyelésére szolgált. A fizikai terhelés által kiváltott sinusfrekvencia-növekedés, PSVT-kiválthatóság, terhelhetőség megállapítása céljából standard terheléses EKG-vizsgálat (Innomed Medical, ergométer, módosított Bruce-protokoll) is történt. A strukturális szívbetegség megállapítására/kizárására mellkasröntgent, rutin-echokardiográfiát végeztünk. 5 betegnél a PSVT kizárása miatt szívelektrofiziológiai vizsgálat (EPS) is történt negatív eredménnyel. 16 betegnél az első jelentkezőt megelőzően AVNRT miatt ún. lassúpálya-rádiófrekvenciás ablatio történt (postablatiós betegcsoport). Családi halmozódás 4 személynél merült fel (apa és lánya, fiú és lánytestvér) (családi betegcsoport). Az IST-s betegek életminőségi jellemzőjét az ún. EHRA-tünetskála (EHRA I.: nincsenek tünetek; EHRA II.: enyhe tünetek; EHRA III.: súlyos tünetek; EHRA IV.: rokkantság) alkalmazásával adtuk meg [9].

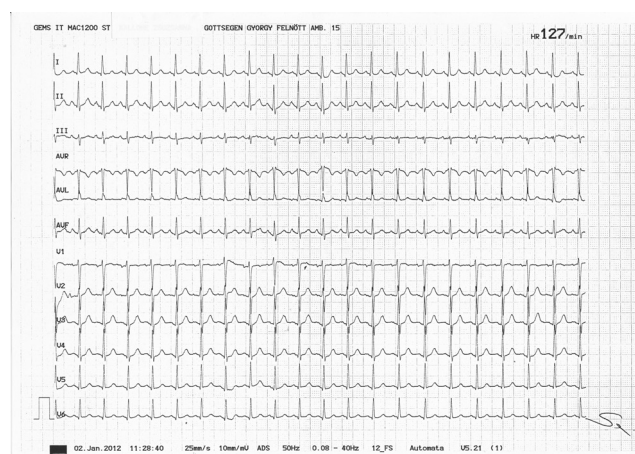
Vizsgálati eredményeink statisztikai analízise a Student-féle t-teszt alkalmazásával történt. Minden esetben a középértékek mellett az átlag standard deviációját (SD) adtuk meg.

Eredmények

Az IST-s betegcsoport (104 beteg, 92 nő, 12 férfi) döntő többsége, 88,5%-a nő volt. A betegcsoport átlagéletkora $30,8 \pm 9,7$ (16–57) évnek bizonyult. A nők ($30,9 \pm 9,5$ év) és a férfiak ($30,5 \pm 11$ év) életkora között különbség nem mutatkozott. A betegcsoport átlagos test-súlya, illetve testmagassága $63,8 \pm 12,6$ kg, illetve $165 \pm 6,1$ cm volt. Számításaink szerint az IST-s betegcsoport a kardiológiai felnőtt szakrendelésre irányított új betegek 0,7%-át képezte. Az átmeneti, gyors szívverésérzés vezető panaszával érkezők (524 beteg) közül az IST-s páciensek (104) az említett betegek mintegy egyötödét (19,8%) tették ki az ambulancián. A betegcsoport fő tünetei a gyakori, időszakos gyors szívverésérzés, palpitáció (100%), gyengeség, fáradékonyság, csökkent terhelhetőség (68%) és a mellkasi diszkomfort, mellkasi szúrásérzés (38%) panaszai voltak. A palpitációs panaszok átlagosan 24 ± 29 (1–120) hónapja álltak fenn. Az életminőséget jellemző EHRA-tünetskálán a betegcsoport jellemzője $2,3 \pm 0,4$ -nek bizonyult (enyhe-súlyos panaszok).

Az IST-s betegcsoportban a leggyakoribb foglalkozások a következők voltak: (1) egyetemi, főiskolai hallgató: 27%; (2) tanárnő, óvónő: 9%; (3) egészségügyi dolgozó: 7%. A nők 30%-a szedett antibiéta-tablettát, a betegcsoport mintegy egyharmada (30,5%-a) dohányzott.

Az IST-s betegcsoport átlagos nyugalmi sinusfrekvenciája 102 ± 8 /min volt az EKG-vizsgálatok alapján. Az IST családi halmozódását mutató 4 beteg sinusfrekvenciája jelentősen magasabbnak (117 ± 10 /min) bizonyult a többiekéhez (101 ± 10 /min; $p < 0,001$) viszonyítva.



1. ábra

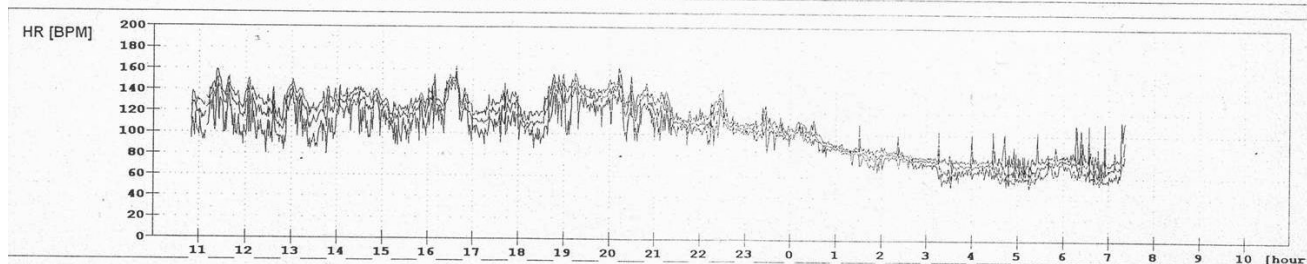
Inadekvát, aránytalan sinustachycardia jellegzetes EKG-képe (A P-hullám pozitív az I-, II-, VF-, V2–5-elvezetésekben, negatív a VR-ben, pozitív vagy bifázikus a III-, V1- és VL-elvezetésekben. Az EKG-felvételén 127/min sinustachycardia)

EKG = elektrokardiográfia; VL = bal kar; VR = jobb kar

ArguSys FD

- Empty -

T r e n d e k



2. ábra | Aránytalan sinuscsomó-tachycardiás nőbeteg jellegzetes, Holter-monitoron regisztrált sinusfrekvencia-trendje (Jellegzetes a nappali sinustachycardia, a délelőtti, délutáni és esti sinusfrekvencia-növekedésekkel)

A postablatiós IST-s betegcsoport sinusfrekvenciája (98 ± 9 /min) nem tért el jelentősen a többi IST-s beteghez (101 ± 8 /min) képest. Egy IST-s nőbeteg jellegzetes EKG-felvétele az 1. ábrán látható.

Az IST-s betegcsoportnak strukturális szívbetegsége nem volt, sem a fizikális vizsgálatok, sem pedig a mellkasröntgen-felvételek, illetve rutinechokardiográfiás vizsgálatok (LVEF: $66,6 \pm 5,9\%$) eredményei alapján. Laboratóriumi vizsgálatokkal a hyperthyreosist (TSH: $1,97 \pm 0,78$ $\mu\text{mol/l}$) és az anaemiát (Hgb: $138,4 \pm 9,5$ mmol/l) is kizártuk.

A 24 órás Holter-monitoros megfigyelésen a minimum-maximum (átlagos) sinusfrekvencia-értékek a következők voltak: $58,7 \pm 8,3$, $160,0 \pm 14,3$ ($94,1 \pm 6$)/min. A felvételek során gyakran tapasztaltunk sinustachycardiás epizódokat, különösen a reggeli, a kora délutáni és az esti órákban (2. ábra). Az IST-s betegcsoporton belül a postablatiós IST-s, illetve a családi halmozódást mutató betegek Holter-monitoros megfigyelésén a minimum, illetve az átlagos sinusfrekvenciák nem különböztek egymástól (1. táblázat). A maximum szívfrekvenciáknál a postablatiós betegcsoport sinusfrekvenciája alacsonyabbnak, a családi halmozódást mutatóké viszont magasabbnak ($p < 0,05$) bizonyult a többi betegéhez viszonyítva.

1. táblázat | A 24 órás Holter-monitoros megfigyelés eredményeinek összehasonlítása az inadekvát aránytalan sinuscsomó-tachycardiás betegcsoporton belül

	24 órás Holter-monitoros megfigyelés (sinusfrekvencia/min)		
	Minimum	Maximum	Átlagos sinusfrekvencia
IST	59 ± 8	160 ± 14	94 ± 6
PA-IST	56 ± 6	153 ± 10^a	91 ± 2
CS-IST	56 ± 4	175 ± 12^a	95 ± 6

IST = inadekvát aránytalan sinuscsomó-tachycardia; PA-IST = postablatiós IST; CS-IST = családi IST; a: $p < 0,05$

A terheléses EKG-vizsgálat során jó terhelhetőséget tapasztaltunk, átlagosan $124,6 \pm 23,2$ wattot. A sinusfrekvencia már a terheléses vizsgálat kezdetén gyors volt ($98,9 \pm 12,5$ /min); a terhelés során gyors 'tachycardizálódás' volt észlelhető, $166,5 \pm 13,1$ /min maximális szívfrekvenciával. A terheléses EKG-vizsgálat kapcsán PSVT/PAT kialakulását egyik esetben sem tapasztaltuk. A terhelés előtt a vérnyomás normális volt: $113,8 \pm 13,3/74,1 \pm 7,9$ Hgmm, amely a terhelés csúcán $158,7 \pm 19,9/81,1 \pm 8,2$ Hgmm-re emelkedett. A terheléses EKG-vizsgálat kapcsán mért sinusfrekvencia értékeit az IST-s betegcsoporton belül a 2. táblázatban tüntettük fel. A nyugalmi sinusfrekvenciák nem különböztek, a terhelés csúcspontján mért sinusfrekvenciák közül csak a családi halmozódást mutató betegek sinusfrekvenciája volt szignifikánsan magasabb, mint a postablatiós betegcsoportban.

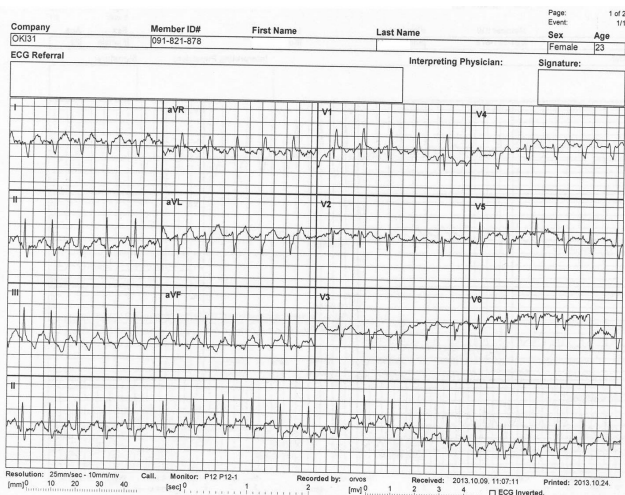
A panaszok alatti EKG rögzítése, elemzése, illetve esetleges PSVT-k kizárása céljából minden egyes betegnél transztelefonos EKG-vizsgálat történt. A 3–4 hetes megfigyelési időszakot indokolt esetben megismételtük. Egy postablatiós IST-s nőbeteg panasz alatti transztelefonos EKG-felvétele a 3. ábrán látható. Jól megfigyelhető, hogy nem rekurrens AVNRT-ről van szó, hanem sinustachycardiás epizódról.

2. táblázat | A terheléses EKG-vizsgálat kapcsán mért sinusfrekvencia értékei az inadekvát sinuscsomó-tachycardiás betegcsoporton belül

	Terheléses EKG-vizsgálat kapcsán mért sinusfrekvencia/min	
	Nyugalmi	A terhelés csúcspontján
IST	$98,9 \pm 12,6$	$166,2 \pm 13,4$
PA-IST	$99,5 \pm 10,6$	$155,1 \pm 11,9$
CS-IST	$112,0 \pm 14,8$	$166,5 \pm 2,0$

} $p < 0,05$

EKG = elektrokardiográfia; IST = inadekvát sinuscsomó-tachycardia; PA-IST = postablatiós IST; CS-IST = családi IST



3. ábra

Aránytalan sinuscsomó-tachycardiás nőbeteg panasz alatt leadott transztelefonos 12 elvezetéses EKG-ja (A felvételen 135/min sinustachycardia látható JTSZB-vezetéssel. A P-hullámok jól kivehetők a mellkasi EKG-elvezetésekben. A betegnek korábban AVNRT miatt ún. lassúpálya-rádiófrekvenciás ablatiós kezelése történt)

AVNRT = atrioventricularis nodalis reentry tachycardia; EKG = elektrokardiogram; JTSZB = jobb-Tawara-szár-blokk

Az IST-s betegcsoportban minden betegnél a panaszok alatt sinustachycardiás epizódokat tapasztaltunk a transztelefonos rögzítések kapcsán, főként a Holteres megfigyeléssel szinkrón napszakokban. PSVT vagy paroxysmalis pitvarfibrilláció egyik betegnél sem fordult elő. Néhány nőbetegnél a sinustachycardiás epizódokon kívül időszakos RVOT-extrasztoliát tapasztaltunk. Sporadikus pitvari extraszisztolék szinte mindenkinél előfordultak.

Megbeszélés

Az ép sinoatrialis csomó működése

A humán SA-csomó kutatása több mint száz évvel ezelőtt kezdődött a kagylószív-SA-csomónak az angol A. Keith és az orvostanhallgató M. Flack általi anatómiai felfedezésével (1907) [1, 16]. Az élethosszig tartó, optimális SA-csomó elektromos működése, a spontán automatizáció, a diasztolés depolarizáció pontos mechanizmusa azonban ma sem pontosan ismert, noha intenzív kutatás tárgyát képezi [16, 17]. Újabb ismereteink szerint az élet zálogaként is (*ultimum moriens*) tekintett SA-csomó-működés legalább kettős, túlbiztosított szabályozás alatt álló transzmembrán ionáram (Na, K, Ca) következménye. A neurohormonális rendszer által közvetített, a szervezet igényeinek megfelelő sinusfrekvencia-moduláció a „membránóra” (HCN4-csatorna, If-áram) és az intracelluláris „kalciumóra” komplex kölcsönhatásának (ún. „kapcsolt óra” hipotézis) a következménye [1, 16, 17]. A részleteket illetően utalunk Nagy kitűnő összefoglaló munkájára [16].

A humán SA-csomó komplex fibrosus szövetmátrixba ágyazott három sejttípusból (centrális, domináló pacemaker [P]-sejtekből [magas HCN4-expresszióval], majd szétszórt centrifugális tranzicionális [T]-sejtekből [ezek irányítják a SA-csomó pacemakeraktivitását a pitvari munkaizomzat felé], végül a pitvari munkaizomsejtek rendszeréből tevődik össze [1, 16, 18]. A rostok háromdimenziós hálózatában fontosak még az előzőekben említett sejtek közötti intercelluláris membránfúziós, kommunikációs struktúrák (ún. gap junction channels). Ezek az ún. konnexonok egy speciális fehérjét, ún. konnexint tartalmaznak, amelyek lokalizációja és típusai szintén befolyásolják a szívfrekvenciát. A jelenlegi kutatások eredményei arra utalnak, hogy a sinusfrekvenciát, különösen a sinoatrialis kapcsolódást az intrinszik pacemakeraktivitás, a depolarizáció maximális sebessége és a konnexin-expresszió típusa, izoformjai és lokalizációja szabályozza [1, 16, 19]. A komplex SA-csomó-rendszert kiegészíti a csomót körbevevő, gazdag autonóm idegrosthálózat, amely a béta-adrenerg és a muszkarin-jelátvitelt a szervezet állapotának megfelelően szabályozza [16, 19]. Az unifokális SA-csomó azonban nem az egyedüli vezérlő erő a klinikai sinusrhythmus hátterében. Humán szív-elektrofiziológiai vizsgálatok (non-contact endocardialis és magas denzitású contact mapping) kiderítették, hogy a pacemakerkomplex a crista terminális mentén hosszan kimutatható: cranialisan gyorsabb, caudalisan lassúbb pacemakeraktivitással [19–21]. Újabb adatok szerint még a rianodinreceptorok is szabályozó szerepet játszanak az aktuális kronotrópia kialakításában [1, 16, 19, 22].

A kóros sinoatrialis csomó működése: inadekvát, aránytalan sinuscsomó-tachycardia

Az IST klinikai szindróma, amely nappali magas sinusfrekvenciával, fizikai/emocionális stresszre adott aránytalan kronotróp válasszal jár, főként palpitációs, csökkent terhelhetőségi panaszokkal. Ezek hátterében kimutatható cardialis vagy extracardialis ok nincs. Korábbi adatok szerint az ún. intrinsic heart rate (IHR) értéke általában szignifikánsan magasabb, mint a számított, várt IHR-érték az IST-s betegcsoportban [1, 2].

Az IST diagnózisa kizárásos vizsgálatokkal állapítható meg. A differenciáldiagnosztikában a következők merülhetnek fel [1, 2, 4, 7, 8, 12]:

(1) Sinuscsomó reentry tachycardia (SNRT): paroxysmalis jobb pitvari reentry tachycardia, hirtelen kezdet és megszűnés jellemzi. A P-hullámok morfológiája és a pitvari aktiváció a normális sinusrhythmuséhoz hasonló vagy azzal egyező. EPS során a SNRT pitvari elektrostimulációval indukálható/megszüntethető, az IST viszont nem. A SNRT főként gyermekekben vagy idősebbekben strukturális szívbetegség esetén fordul elő, ritka, az összes PSVT 2–3%-a. A SNRT vagusmanőverekkel vagy adozin adásával típusosan lassul, majd hirtelen megszűnik [1, 2, 4, 7, 8, 12].

(2) Posturalis orthostaticus tachycardia szindróma (POTS): ez akkor diagnosztizálható, ha a fekvésből való felállást követő 10 percen belül a pulzusszám-emelkedés >30/perc, vagy az abszolút szívfrekvencia több, mint 120/perc, lényeges vérnyomásesés nélkül. A POTS és az IST is klinikai szindrómák, amelyeket a sajátos és a megkülönböztető jellemvonások mellett sokszor egymást átfedő klinikai tünetek jellemeznek. A POTS tilt-table vizsgálattal bizonyítható, az IST-től eltérően a plazma katecholaminszintje emelkedett [1, 2, 4, 7].

(3) Supraventricularis tachyarrhythmia: jobb pitvari, sinuscsomó-közeli tachycardia (PAT) 2 : 1-es AV-blokkal vagy pitvari flutter szintén 2 : 1-es AV-blokkal hasonlíthat IST-re, mivel az egyikben a P-hullám, illetve a másikban az F-hullám a QRS-ben van elrejtőzve. Az elkülönítésben segíthet a „gyanús” fix kamrafrekvencia (110–120/min), a carotismasszázs, az adenoizinteszt, a P-hullám-, illetve a QRS-morfológia változása [1, 2, 4, 7, 12].

Az IST okaként régóta számos eltérés merült fel: primer diszautonómia, intrinszik SA-csomó-hiperreakciókészség, adrenerg hiperszenzitivitás, a kolinerg rendszer, a muszkarinreceptorok (M2R) csökkent tónusa, megváltozott M2R-voltage-érzékenység, aktiváló IgG-anti-béta-receptor-antitestek, a SA-csomó fokozott automatíahajlama, állandó túlzott aggodalom, csökkent baroreflexérzékenység vagy az előzőek kombinációi [1, 2, 8, 11, 12, 23–27]. Legújabbban a familiáris IST hátterében egy új, genetikai arrhythmiaszindrómát mutattak ki: a HCN4-csatorna-fehérje, „gain-of-function” (R524Q) mutációját, amely állandó fokozott adrenerg hatást okoz [28, 29]. Ez alapján azt gondolják, hogy az If-csatorna említett eltérése szerepet játszhat az IST végző útjának kialakulásában [17]. Ez az eltérés az If-csatorna szelektív gátlójának, az ivabradinnak is aláhúzza a hatékonyságát [30].

Az IST-s 104 beteg klinikai kivizsgálásával szerzett tapasztalataink megerősítik azokat a korábbi nézeteket, véleményeket, miszerint (1) az IST elsősorban fiatal, felsőfokú tanulmányokat végző, egyébként egészséges nők betegsége. A fő panasz a palpitáció, amely közepes fokú életminőség-romlást okoz (EHRA score: $2,4 \pm 0,3$). (2) Előfordulási gyakorisága egy nagy forgalmú, magyar kardiológiai ambulancián mintegy 0,7%. Egy kicsit kevesebb, mint a külföldön tapasztalt európai prevalencia (1,1%), de felülmúlja a WPW (0,15–0,31%), az AVNRT (0,23%) vagy az ectopiás pitvari tachycardia (1,46%) előfordulási gyakoriságát [10]. (3) Az IST-s betegcsoport nem homogén: a legkisebb betegcsoportot (n = 4) a családi halmozódást mutató páciensek képezik, a következő a postablatiós betegcsoport (n = 16), míg a legtöbb beteg (n = 84) az általános IST-csoportba tartozott.

Családi halmozódást mutató betegek: ez az alcsoport (apa és lánya, lány és fiútestvér) annyiban tért el a másik két csoporttól, hogy mind a Holteren, mind pedig a ter-

heléses EKG-vizsgálat kapcsán talált nyugalmi és maximális szívfrekvencia értékei jelentősen magasabbak voltak (1. és 2. táblázat). A genetikai háttérben minden bizonnyal az említett If-csatorna-HCN4-fehérje (R524Q) mutációja merülhet fel az IST okaként [28, 29].

Postablatiós betegcsoport: erre a betegcsoportra az jellemző, hogy a szív posteroseptalis részén történő rádiófrekvenciás ablatio (AVNRT, ún. lassúpálya-modifikációs kezelés) után alakul ki a típusos IST [31–35]. Ez a postablatiós betegség néhány hónapon belül spontán vagy gyógyszeres kezelésre megszűnik. WPW posteroseptalis ablatiós kezelése után is leírták. A postablatiós IST okaként a jobb oldali paracardialis postganglionaris idegrostok sérülését feltételezik, amelyek szimpatikus tónusdominanciát okoznak [30]. Gyakrabban fordul elő ún. ismételt (redo) ablatiós kezelések után. Szívtranszplantáció után is gyakori a sinustachycardia [33–35].

Az IST-s betegek Holter-monitoros megfigyelése során a magas átlagos sinusfrekvencia mellett megtartott diurnális variációt írtak le, jelentős reggeli szívfrekvencia-növekedéssel [36]. Saját tapasztalataink megerősítik ez utóbbit, kora délután és estefelé is tapasztaltunk sinusfrekvencia-emelkedést sok betegnél. IST-s betegeken nemrég megfigyelték, hogy sinustachycardiás periódusban a P-hullámok amplitúdója megnő, a PR-távolság megrövidül – mindez centrális mechanizmusra utal [37].

Következtetés

Megfigyeléseink szerint a 3–4 hetes transztelefonos EKG-megfigyelés különösen fontos és hasznos a panaszok alatti IST és a PSVT elkülönítésében, hiszen a 24 órás Holter-monitoros megfigyelés során nem mindig volt panasza aznap a betegnek.

Az IST kezelése lehet életmód-terápia és/vagy gyógyszeres és nonfarmakológiai beavatkozás (SA-csomó-ablatio) is [7, 9, 12, 37–39]. Ezekről a tapasztalatainkról további közleményünkben fogunk beszámolni.

Az IST patomechanizmusának pontosabb megismerése nemcsak a SA-csomó kóros működésének feltárásában nyújtana segítséget, hanem a specifikus klinikai kezelés megválasztásában is.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. J.: A betegcsoport kivizsgálása, a közlemény megírása. F. Cs., K. A., S. Z.: Betegküldés, a közlemény megvitatása, korrekciója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Borbola J. Inappropriate sinus node tachycardia. [Az aránytalan sinus tachycardia.] *Cardiol Hung.* 2010; 40: 144–151. [Hungarian]
- [2] Pintér A, Duray G, Pósn E. The function and disease of the sinus node. In: Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J. (eds.) *Clinical cardiac electrophysiology and arrhythmology*. 2nd revised edition. [A sinuscsomó működése és betegségei. In: Fazekas T, Merkely B, Papp Gy, Tenczer J. (szerk.) *Klinikai szív-elektrofiziológia és aritmológia*. II. átdolgozott kiadás.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009; pp. 283–306. [Hungarian]
- [3] Sossalla S, Vollmann D. Inappropriate sinus tachycardia. [Die inadäquate Sinustachykardie.] *Dtsch Med Wochenschr.* 2015; 140: 603–607. [German]
- [4] Peyrol M, Lévy S. Clinical presentation of inappropriate sinus tachycardia and differential diagnosis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016; 46: 33–41.
- [5] Morillo CA, Guzmán JC. Inappropriate sinus tachycardia: an update. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(Suppl 3): 10–14.
- [6] Yusuf S, Camm AJ. The sinus tachycardias. *Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2: 44–52.
- [7] Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 793–801.
- [8] Lee RJ, Shinbane JS. Inappropriate sinus tachycardia. Diagnosis and treatment. *Cardiol Clin.* 1997; 15: 599–605.
- [9] Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: e27–e115.
- [10] Still AM, Raatikainen P, Ylitalo A, et al. Prevalence, characteristics and natural course of inappropriate sinus tachycardia. *Europace* 2005; 7: 104–112.
- [11] Morillo CA, Klein GJ, Thakur RK, et al. Mechanism of inappropriate sinus tachycardia. Role of sympathovagal balance. *Circulation* 1994; 90: 873–877.
- [12] Kalman JM. Inappropriate sinus tachycardia: an update. *Cardiac Electrophys Rev.* 1997; 1: 61–66.
- [13] Codvelle MM, Boucher H. Tachycardie sinusale permanente à haute fréquence sans troubles fonctionnels. *Bull Mem Soc Med Hop (Paris).* 1939; 54: 1849–1852.
- [14] Wising P. Familiar, congenital sinus tachycardia. *Acta Med Scand.* 1941; 108: 299–305.
- [15] Bauernfeind RA, Amat-Y-Leon A, Dhingra RC, et al. Chronic nonparoxysmal sinus tachycardia in otherwise healthy persons. *Ann Int Med.* 1979; 91: 702–710.
- [16] Nagy N, Varró A, Tóth A. Mechanism of the sinus node spontaneous automacy: chronicle of two decades of debate. [A sinuscsomó spontán automatáciájának mechanizmusa: egy két évtizedes vita krónikája.] *Cardiol Hung.* 2017; 47: G96–G102. [Hungarian]
- [17] Baruscotti M, Bianco E, Bucchi A, et al. Current understanding of the pathophysiological mechanisms responsible for inappropriate sinus tachycardia: role of the If “funny current”. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016; 46: 19–28.
- [18] Lowe JE, Hartwich T, Takla M, et al. Ultrastructure of electrophysiologically identified human sinoatrial nodes. *Basic Res Cardiol.* 1988; 83: 401–409.
- [19] Vetulli HM, Elizari MV, Naccarelli GV, et al. Cardiac automaticity: basic concepts and clinical observations. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018; 52: 263–270.
- [20] Mezzano V, Liang Y, Wright AT, et al. Desmosomal junctions are necessary for adult sinus node function. *Cardiovasc Res.* 2016; 111: 274–286.
- [21] Haggani HM, Kalman JM. Aging and sinoatrial node dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 1178–1179.
- [22] Bround MJ, Asghari P, Wambolt RB, et al. Cardiac ryanodine receptors control heart rate and rhythmicity in adult mice. *Cardiovasc Res.* 2012; 96: 372–380.
- [23] Zhou J, Scherlag BJ, Niu G, et al. Anatomy and physiology of the right interganglionic nerve: implications for the pathophysiology of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19: 971–976.
- [24] Yasin OZ, Vaidya VR, Chackos SR, et al. Inappropriate sinus tachycardia: current challenges and future directions. *J Innov Cardiac Rhythm Manag.* 2018; 9: 3239–3243.
- [25] Ruzieh M, Moustafa A, Sabbagh E, et al. Challenges in treatment of inappropriate sinus tachycardia. *Curr Cardiol Rev.* 2018; 14: 42–44.
- [26] Chiale PA, Garro HA, Schmidberg J, et al. Inappropriate sinus tachycardia may be related to an immunologic disorder involving cardiac β adrenergic receptors. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1182–1186.
- [27] Moss R, Sachse FB, Moreno-Galindo EG, et al. Modeling effects of voltage dependent properties of the cardiac muscarin receptor on human sinus node function. *PLoS Comput Biol.* 2018; 14: e1006438.
- [28] Vedantham V, Scheinman MM. Familial inappropriate sinus tachycardia: a new chapter in the story of HCN4 channelopathies. *Eur Heart J.* 2017; 38: 289–291.
- [29] Baruscotti M, Bucchi A, Milanese R, et al. A gain-of-function mutation in the cardiac pacemaker HCN4 channel increasing cAMP sensitivity is associated with familial inappropriate sinus tachycardia. *Eur Heart J.* 2017; 38: 280–288.
- [30] Borbola J. Successful treatment of inappropriate sinus tachycardia with ivabradine. *Eur Heart J.* 2009; 30(Suppl): 566.
- [31] Friedman PL, Stevenson WG, Kocovic DZ. Autonomic dysfunction after catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996; 7: 450–459.
- [32] DeSisti A, Tonet J, Benkaci A, et al. A case of inappropriate sinus tachycardia after AV-nodal reentry tachycardia cryoablation successfully treated by ivabradine. *Europace* 2010; 12: 1029–1031.
- [33] Eklert FA, Goldberger JJ, Brooks R, et al. Persistent inappropriate sinus tachycardia after radiofrequency current catheter modification of the atrioventricular node. *Am J Cardiol.* 1992; 12: 1092–1095.
- [34] Skeberis V, Simonis F, Tsakonas K, et al. Inappropriate sinus tachycardia following radiofrequency ablation of AV nodal tachycardia: incidence and clinical significance. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994; 17: 924–927.
- [35] Madrid AH, Mestre JL, Moro C, et al. Heart rate variability and inappropriate sinus tachycardia after catheter ablation of supraventricular tachycardia. *Eur Heart J.* 1995; 16: 1637–1640.
- [36] Rubenstein JC, Freher M, Kadish A, et al. Diurnal heart rate patterns in inappropriate sinus tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010; 33: 911–919.
- [37] Field ME, Donato P, Bottoni N, et al. P-wave amplitude and PR changes in patients with inappropriate sinus tachycardia: findings supportive of a central mechanism. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: pii: e008528.
- [38] Sheu WK. How to manage patients with inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1015–1019.
- [39] Femia F, Baranchuk A, Morillo CA. Inappropriate sinus tachycardia: current therapeutic options. *Card Rev.* 2012; 20: 8–14.

(Borbola József dr.,
Budapest, Haller u. 29., 1096
e-mail: borbola@kardio.hu)